

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PRİMER İMMÜN TROMBOSİTOPENİLİ HASTALARIN RETROSPEKTİF
ANALİZİ: KANAMA VE TEDAVİ CEVABI İLE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER**
**(THE RETROSPECTIVE ANALYSIS OF PATIENTS WITH PRIMARY IMMUN
THROMBOCYTOPENIA: THE ASSOCIATED FACTORS WITH THE BLEEDING
AND THE FACTORS WITH TREATMENT RESPONSE)**

Uzmanlık Tezi

Dr. Turhan KÖKSAL

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Mustafa Yılmaz

Trabzon -2015

İÇİNDEKİLER

| | |
|---------------------------|----|
| İÇİNDEKİLER | I |
| KISALTMALAR | II |
| GİRİŞ VE AMAÇ..... | 1 |
| GENEL BİLGİLER..... | 3 |
| MATERYAL VE METOD..... | 18 |
| BULGULAR..... | 22 |
| TARTIŞMA..... | 26 |
| TÜRKÇE ÖZET..... | 29 |
| İNGİLİZCE ÖZET..... | 31 |
| SONUÇLAR VE ÖNERİLER..... | 33 |
| KAYNAKLAR..... | 34 |

KISALTMALAR

| | |
|--------------------------------------|--|
| İTP | İdyopatik (immün) trombositopenik purpura |
| MPV | Ortalama Trombosit Hacmi |
| Fas L | Fas-Fas Ligand |
| BAFF | B hücre aktive edici faktör |
| APRIL | Proliferasyonu uyaran ligand |
| BIM | Hücre ölümünün Bcl-2 etkileşimli mediatörü |
| IWG | Uluslararası Çalışma Grubu |
| ASH | Amerikan Hematoloji Derneği |
| IgG | İmmüoglobulin G |
| IgM | İmmüoglobulin M |
| İViG | İntravenöz immüoglobulin |
| Gp | Glukoprotein |
| SLE | Sistemik lupus eritematozus |
| TPO | Trombopoetin |
| ANA | Anti nükleer antikor |
| Anti -ds DNA | Anti çift sarmal DNA antikor |
| TNF-α | Tümör nekroz faktör alfa |

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İmmün (idiyopatik) trombositopenik purpura (İTP) insidansı 40-160/1.000.000 arasında değişen kadınlarda erkeklere göre 2 kat daha sık izlenen edinsel bir hastalıktır. İTP'nin iki tanı kriteri vardır: 1-Trombosit sayısı 100.000/mikrolitreden düşük, trombosit dışında diğer periferik kan hücre sayıları ve periferik yayma demir eksikliği anemisi bulguları hariç normal olmalıdır. 2-Trombositopeniye yol açabilecek aşikar bir hastalık veya ilaç kullanımı olmamalıdır (1,2).

Nadir olmakla birlikte trombosit sayısı $20-30 \times 10^9/L$ altında olan hastalarda şiddetli kanamalar görülebilir. İTP'li hastalarda düşük trombosit sayılarına rağmen; ciddi kanama oranlarının düşük olması mevcut trombositlerin sayıca az olmasına rağmen daha fonksiyonel olması ile izah edilebilir. İTP'li hastalarda ileri yaş ve önceden kanama öyküsünün olmasının şiddetli kanamalar için risk faktörü olduğu saptanmıştır (3,4). Ortalama trombosit hacmi (MPV) genç ve normalden daha hacimli trombositlerin varlığında daha yüksektir. MPV yüksekliği genç-büyük hacimli ve normal trombositlere göre hemostaz sağlayıcı etki açısından daha aktif oldukları düşünülen trombositlerin varlığını göstermektedir. Bu çalışmada İTP'li hastalarda yaş, hemoglobin düzeyi, trombosit sayısı ve ortalama trombosit hacminin (MPV) şiddetli kanamalarla ilişkisinin irdelenmesi planlanmıştır.

İTP tedavisinde ilk basmakta steroid ve/veya İVİG (İntravenöz immünoglobulin), ikinci basmakta splenektomi ve splenektomiye yanıtız veya splenektomi yapılamayan olgularda ise rituximab veya trombopoez stimüle edici ajanlar kullanılmaktadır. Steroid, İVİG, splenektomi ve rituximab tedavisi uygulanan hastalarda tedavi cevabı üzerine etkili faktörlerin bu çalışmada retrospektif olarak incelenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla hastaların yaş, cins, periferik kan trombosit sayısı, kemik iliği megakaryosit sayısı, MPV, İVİG'e cevap varlığı (splenektomi yapılan hastalarda) ve hastalık süresinin tedavi cevabı üzerine etkilerinin araştırılması planlanmıştır.

İTP'li hastalarda kanama, nadir olsa da, morbidite ve mortaliteye yol açan en önemli komplikasyondur. Trombosit sayısı dışında kanamaya eğilimi artıran veya azaltan ilave faktörlerin varlığının belirlenmesi tedavi gerekliliğini saptamada yardımcı olabilir. Tedavi edilmesi gerekli olan hastalarda ise tedavi cevabı ile ilişkili faktörlerin bilinmesi, mevcut tedavi seçenekleri arasında en etkili olanın seçilmesine olanak sağlayabilir. Bu nedenle retrospektif bu çalışmada İTP'li hastalarda kanama ve tedavi cevabı ile ilişkili faktörlerin irdelenmesi amaçlanmıştır.



2.GENEL BİLGİLER

2.1 Tanım:

İTP, otoimmün mekanizmalar ile trombosit yıkımının artışı ve yapımının bozukluğu ile karakterize bir hastalıktır. Sıklıkla tanımlanabilir spesifik bir başlatıcının yokluğunda meydana gelen izole bir trombositopeni vardır. İTP tanısı bir ekartasyon tanısıdır, tanı trombositopeni yapan diğer nedenlerin dışlanması ile konulur. Primer İTP daha önce idiopatik olarak biliniyordu ama artık İmmün trombositopeni olarak isimlendirilir ve nedeni bilinmez. Sekonder İTP nedenleri ise otoimmün hastalıkları (özellikle antifosfolipid antikor sendromu), viral enfeksiyonları (HCV, HIV) ve belli bazı ilaçları içerir (tablo-1) (5). Sekonder İTP'nin tanınması önemlidir çünkü platelet sayısının artırılması için altta yatan hastalığın tedavi edilmesi gerekebilir.

Tablo 1. Otoimmün trombositopeni nedenleri

1. Primer İmmün Trombositopeni

2. Sekonder İmmün Trombositopeniler

a. Antifosfolipid sendromu

b. Otoimmün trombositopeni (ör. Evans Sendromu)

c. Yaygın değişkenli immün yetmezlik

d. Enfeksiyon: Sitomegalovirüs, Helicobacter pylori, Hepatit C, İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV), Varisella zoster virüs

e. Lenfoproliferatif hastalıklar

f. Kemik iliği transplantasyonu yan etkisi

g. Aşılama yan etkisi

h. Sistemik lupus eritematozus

2.2Tarihçe:

Hipokrat döneminden beri mor renkli cilt döküntüleri purpura olarak tarif edilmektedir. 18.yüzyılda Paul Gottlieb Werlof bir infeksiyon hastalığının ardından cilt ve mukoza kanamaları olan bir hastayı tanımlamış ve tabloyu 'morbus maculosus haemorrhagicus' olarak adlandırmıştır (6). 1960'larda kortikosteroidlerin otoimmün hastalıklarda kullanımına kadar, İTP'li hastalarda tek tedavi seçeneği splenektomi olmuştur (6). 1951'de Harrington ve arkadaşları kronik İTP'li anneden doğan bir çocuğun purpura tarzı döküntüleri olduğunu ve bu döküntülerin üç hafta içinde kendiliğinden kaybolduğunu gözlemlemişlerdir. Harrington kronik İTP'li hastanın plazmasını sağlıklı kişilere transfüze ederek bu kişilerin trombosit sayısının hızla düştüğünü göstermiş, böylece trombositlerin yıkımından sorumlu hümorale bir faktör olan antitrombosit faktör varlığını deneysel olarak kanıtlamıştır (7). Shulman ve ark. 1965'te trombositopeniye neden olan faktörün 7S IgG fraksiyonu ile bağlantılı olduğunu göstermişlerdir. 1982'de Van Leeuwen ve ark. İTP'li hastaların plazmasındaki antikorların trombosit yüzeyindeki Gp IIb-IIIa'ya bağlanarak trombositopeniye sebep olduğunu göstermişlerdir. 1987'de trombosit bağımlı ve serbest antikorların olduğu gösterilmiştir. Son zamanlarda İTP patogenezinde pek çok sitokin salgılayan T lenfosit aktivasyonunun rol oynadığı 1996'da Semple ve ark. tarafından gösterilmiştir (7).

2.1 Epidemiyoloji:

İTP doğal seyri çocuklarda ve erişkinlerde farklıdır. İTP çocuklarda genellikle bir infeksiyon yada aşılama sonrası akut olarak ortaya çıkar, çoğunlukla kronikleşmez, kendiliğinden düzelir. Çocuk hastaların çoğunda müdahale edilmese bile haftalar içinde hastalık kendini sınırlar. Erişkinde başlangıç genellikle sinsidir, kronik seyretmeye eğilimlidir, hastalık remisyon ve relapslar ile seyretme eğilimindedir (8).

2.1.1 İnsidans-Prevalans:

Yetişkin başlangıçlı İTP'nin tahmin edilen insidansı 1.6-3.9/100.000/yıl arasında rapor edilmektedir (8). İngiltere'den bir retrospektif analizde erkeklerde 18 yaş öncesi ile 75-84 yaşları arası olmak üzere bimodal dağılım saptanmıştır. Kadınlarda ise 60 yaşın üzerinde gittikçe artmak üzere görece stabil bir dağılım vardır. 60 yaşın üstünde hastalarda İTP insidansın 2 kat artar. Daha önceleri İTP'nin daha çok üçüncü ve dördüncü dekattaki kadınlarda görüldüğü belirtilse de, son epidemiyolojik çalışmalarda yaşlılarda daha fazla

görüldüğü gösterilmiştir. Erişkindeki İTP 60 yaşa kadar kadınlarda daha fazladır, sonra sıklığı erkek ve kadınlarda eşitlenir (10).

Yetişkinlerde İTP prevalansı 9.5/100.000 olarak tahmin edilmektedir. 19-24 yaş arasında 4,1/100.000, 55-64 yaşları arasında 16/100.000 olarak belirtilmektedir (11).

Tablo 2. Akut ve kronik İTP'nin klinik özellikleri (9)

| Özellik | Akut İTP | Kronik İTP |
|------------------------------|------------|--------------|
| Pik yaşı | 2-6 yas | 20-40 yaş |
| Cinsiyet | K/E=1 | K/E=3 |
| Kanama başlangıcı | Akut | Sinsi |
| Trombosit sayısı (/ μ l) | <20000 | 30000- 80000 |
| Eozinofili ve lenfositoz | Sık | Nadir |
| Süre | 2- 6 hafta | Ay/Yıllar |
| Spontan remisyon | Sıklıkla | Nadir |

2.2 İTP'de Terminoloji:

İTP uzun yıllar 'idiopatik (immün) trombositopenik purpura'nın kısaltması olarak kullanılmıştır. Ancak bazı hastaların büyük bir kısmında purpura yoktur. 2009 yılında İTP tanımı ve fazları hakkında uluslararası bir uzlaşma raporu hazırlanmıştır (11). Buna göre İTP 'immün trombositopeni'nin kısaltması olarak değiştirilmiştir.

Yeni tanımlama sisteminde İTP hastaların trombositopeni için alt sınır $100 \times 10^9/L$ olarak kabul edilmiştir. Bunun nedeni trombosit sayısı $100-150 \times 10^9/L$ arasında olan erişkinlerde herhangi bir klinik bulgu beklenmemesi ve takipte ağır trombositopeni gelişme riskinin düşük olmasıdır. Basit purpurik lezyonlar dışında anlamlı mukozal kanamaları olan, hemorajik büller görülen, organ kanama bulguları olan olgulara ağır İTP denmesine karar verilmiştir (8). İTP ile ilgili tanımlamalar aşağıdaki gibidir (12) :

1. Yeni tanı konmuş İTP: Tanıdan itibaren ilk 3 aylık dönemi ifade eder.

2. Persistent (ısrarcı) İTP: Tanıdan itibaren 3-12 aylarda olup spontan remisyona girmeyen, veya tedavi kesildiğinde remisyonda kalamayan olguları kapsar.

3. Kronik İTP: 12 ay veya daha fazla süren İTP olguları için kullanılmaktadır.

Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi için kanama bulgularının olmaması ve klinik bulguların düzelmiş olması gerekmektedir (14).

2.3 İTP Patofizyoloji:

İmmun trombositopeni artmış trombosit yıkımı ve bozulmuş trombosit yapımından kaynaklanır. Yakın zamana kadar immün ilişkili trombositopeni platelet reaktif antikörlara bağlanırken yeni kanıtlar İTP patofizyolojisinin daha kompleks olduğunu, hücresele immünitede değişimlerin ve immün ilişkili megakaryosit hasarının etkili olduğunu göstermiştir. Antikörl hipotezi İTP'li hastaların kanında bir plazma faktörünün bulunduğunun kanıtlanmasıyla başlamıştır. İlk çalışmalardan birinde William Harington İTP'li hastanın kanını normal gönüllülere infüze etmiş ve gönüllülerin çoğunda trombosit sayısında azalma saptamıştır (6). Dolaşımdaki bu faktörün daha sonra platelet yüzeyine bağlı bir immünglobulin olduğu saptanmıştır. Yapılan çalışmalar antikörların direkt spesifik platelet glikoproteinlerine karşı özellikle GpIIb-IIIa yada GpIb-IX'a karşı olduğunu göstermiştir. Platelet glikoproteinlerine karşı gelişen bu antikörlar RES'te özellikle dalakta hızlı platelet yıkımına neden olur. Fagosite plateletlerden salınan peptidler işlenir ve spesifik T hücrelerine sunulabilir ki tekrar B hücreleri uyarılır ve ek trombosit otoantikörlarının yapımına yol açar.

İTP'de platelet yapımı platelet yıkımını kompanse edemez ve buda azalmış platelet yapımını destekler. Radyoaktif işaretli otolog trombositlerin kullanıldığı çalışmalar İTP'de normal yada azalmış platelet turnoverını gösterir (6). Megakaryositler Gp reseptörleri eksprese ederler ve bunlar platelet otoantikörlarının hedefi olabilir. İnvitro çalışmalarda İTP plazmasının IgG fraksiyonunun megakaryosit büyüme ve maturasyonunu baskıladığı gösterilerek neden platelet yapımının azaldığı açıklanmıştır. Otoantikörların etkisine ek olarak İTP'li hastaların sitotoksik T hücreleri plateletlerde direkt sitotoksik etki oluşturur. Saptanabilir platelet antikörları olmayan aktif İTP'li hastalarda CD8+ T hücreleri in vitro platelet yıkımını uyarır. Fakat remisyondaki hastaların CD8+ T hücrelerinde anlamlı platelet reaktivitesi görülmez. Ayrıca İTP'li hastaların CD3+ hücreleri TNF- α , perforin, granzime A ve B gibi hücresele sitotoksikite ile ilişkili genlerin ekspresyonu kontrol grubuna göre artmış

olduğu ve CD8+ T hücrelerinde Fas L (Fas-Fas ligand) ve TNF- α ekspresyonunun arttığı görölmüştür.

Geniş anlamda immün sistem gelişimi yada maturasyonu sırasında düzenleyici kontrol noktalarında bozulma sonucunda otoimmünite gelişir (13). İTP hastalarında, self reaktif T ve B hücrelerinin yaşam süresini ve canlılığını destekleyen, BAFF (B hücre aktive edici faktör), APRİL (proliferasyonu uyaran ligand) ve BIM (hücre ölümünün Bcl-2 etkileşimli mediatörü) gibi soluble faktörler ve sitokinlerin seviyeleri artabilir. Platelet reaktif otoantikörlerin oluşumu için enfeksiyon da bir uyarandır. Çapraz reaksiyon gösteren otoantikörler en iyi *Helicobacter pylori*, HIV yada HCV ile enfeksiyon varlığında tanımlanmıştır. *Helicobacter pylori* Cag A proteini ile platelet antijenleri arasındaki moleküler benzerlik *Helicobacter pylori* ilişkili İTP gelişiminde suçlanan mekanizmadır (14,15). İTP hastalarında trombopoetin (TPO) düzeyleri normal ya da hafif artmıştır (16). Aledort ve ark. tarafından 205 İTP'li hasta üzerinden yapılan bir çalışmaya göre TPO seviyesi ile trombosit sayısı arasında ilişki bulunmamıştır (17).

2.4 Klinik:

İTP hastaları genellikle kanama ile başvururlar ancak asemptomatik trombositopeni en sık klinik görünümüdür. En sık deri ve mukoza kanamaları görölmekle birlikte, kanama yerleri değişebilir. Bazı hastalar tanıdan önce birkaç hafta yada birkaç ay devam eden kolay morarma, tekrarlayan burun kanamaları veya menoraji tarif ederler. Deri, konjunktiva ve/veya müköz membranlarda ortaya çıkan bir peteşiyal döküntü kuvvetle trombositopeniye işaret eden bir belirtidir. Hemartroz ve hematoma oluşumu tipik değildir ve genellikle bir pıhtılaşma faktörü bozukluğuna işaret ederler (18). İTP'nin karakteristik kanama semptomları 'platelet tipi kanama' deri kanamaları (ekimoz, nonpalpable purpura yada peteşi), oral peteşi, oral hemoraji, bül, epistaksis, menoraji yada gastrointestinal kanamaları içerir. Tipik olarak kanama sorun olmaya başlamadan önce ağır bir trombositopeni ($10 \times 10^9/L$) vardır. Bu durum, İTP'deki trombosit üretim artışının, normalden fazla işlev gördüğü için bir miktar koruma sağlayabilen retiküle trombosit çıkışı ile birlikte olduğunu yansıtır. O yüzden İTP hastalarında majör organ veya intraserebral kanama riski yüksek değildir. En korkulan komplikasyon ise intra serebral hemorajidir. Yetişkinlerde hayatı tehdit edici kanama riski çocuklara göre daha yüksek olmakla birlikte yine de düşüktür. Yedi yılı kapsayan bir retrospektif kohort analizde İTP'li 117 yetişkin hastanın ikisinde (%1.7) intraserebral kanama gözlenmiştir. Trombosit

sayısı $30 \times 10^9/L$ 'nin altında seyreden İTP'li hastaların bir analizinde tahmini ölümcül kanama riski her hasta başına 0.02-0.04/yıl idi ve 60 yaş üstünde olmak bir risk faktörüyü (19).

Kronik İTP genel popülasyondan 4 kat daha fazla ölüm riskiyle ilişkilidir. İTP'li hastaların kanamadan, enfeksiyondan ve hematolojik malignitelerden ölme olasılığı daha yüksektir (20). Bazı ölümler ise hastalıktan çok tedavinin olumsuz etkilerinden kaynaklanabilir. İTP'li hastaların yaşam kalitesi normal popülasyondan daha düşüktür. Bu kısmen trombosit sayısından bağımsız olarak görülen yüksek halsizlik prevalansından kaynaklanır.

Tablo 3. İTP hastalarında kanama riskini artıran durumlar (9)

-
1. İleri yaş (>60-65)
 2. Daha önce geçirilmiş kanama öyküsü
 3. GİS sorunları: Peptik ülser, İnflamatuvar barsak hastalığı
 4. İlaçlar: Antikoagülan ilaçlar, Antiagregan ilaçlar, NSAİİ, Kemoterapötikler, Kinin
 5. Hemostazı bozacak başka hastalıklar olması: Karaciğer Sirozu, Üremi vb.
 6. Kontrolsüz hipertansiyon
 7. Kafa travması ve diğer travmatik olaylar, Cerrahi girişim, Doğum
 8. Yaşam biçimi, Meslek koşulları
 9. Gıdalar ve gıda ekleri: Bitki çayları, Tonik, Tahin
-

2.5 Erişkinde Primer İTP Tanısı:

Erişkin İTP'de tanı sekonder trombositopeni yapan nedenlerin dışlanması ile konulur. Trombositopeni İTP'nin tanımlayıcı özelliğidir. Uluslararası çalışma grubu (IWG) tarafından İTP terminolojisi standardize edilirken tanı için sınır değer $100 \times 10^9/L$ 'nin altı olarak tanımlanmış ve trombosit sayısı ile alakalı 3 husus belirtilmiştir (20):

1. Bir çalışmada 10 yıllık takiplerde orta düzeyde trombositopenisi ($100-150 \times 10^9/L$) olan hastalarda $100 \times 10^9/L$ 'nin altında kalıcı trombositopeni gelişme riskinin düşük (%6.9) olduğu saptanmıştır (21).
2. Batı dışı etnik gruplarda sağlıklı kişilerde normal trombosit sayısı $100-150 \times 10^9/L$ arasında olabilir.
3. Gebelik sırasında orta düzeydeki fizyolojik trombositopeni için $100 \times 10^9/L$ eşik değeri endişeleri azaltır.

İTP' nin iki tanı kriteri mevcuttur:

1-Trombosit sayısı $100.000/mikrolitreden$ düşük, trombosit dışında diğer periferik kan hücre sayıları ve periferik yayma demir eksikliği anemisi bulguları hariç normal olmalıdır.

2-Trombositopeniye yol açabilecek aşikar bir hastalık veya ilaç kullanımı olmamalıdır (20,22).

2.5.1 Laboratuvar:

Trombositopenisi olan tüm hastaların tam kan sayımı ve periferik yaymasının yorumlanması gerekir. Yetişkin hastalarda HIV ve HCV testleri rutin olarak uygulanmalıdır. Fakat SLE yada Antifosfolipid sendromu semptom ve bulguları olmayan hastalarda ANA yada antifosfolipid antikörlerinin taranmasını destekleyen yeterli veri bulunmamaktadır. Periferik yaymada genellikle izole trombositopeni görülür, lökosit ve eritrosit anormallikleri saptanmaz. Platelet anizositozu İTP'de sık bir bulgudur. Ortalama platelet volumu ve platelet dağılım genişliği artmıştır. Plateletler anormal büyük yada anormal küçük olabilirler. Dev plateletlerin varlığı ayrıca kalıtsal trombosit bozukluklarını ayırıcı tanıda akla getirmelidir. İTP trombositlerinin elektron mikroskopik görünümü normal plateletler ile benzerdir. Pozitif direkt antiglobulin testi (Coombs testi) ve retikülositozun görüldüğü hemolitik anemi İTP'ye eşlik edebilir ve Evans Sendromu olarak adlandırılır (27). Yetişkin hastalarda kemik iliği değerlendirmesi her zaman gerekli değildir. Kemik iliği incelemesinde normal morfolojideki megakaryositlerin normal yada artmış sayıda olduğu görülür. Fakat megakaryosit sayısında azalma İTP'yi ekarte ettirmez. Daha önce belli yaş üzerindeki (60 yaş) tüm hastalara rutin kemik iliği yapılmaktaydı, 2011 ASH kılavuzunda bu durum kaldırılmıştır.

2.5.2 Erişkinde Primer İTP Ayırıcı Tanı:

İTP ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar:

- Viral Enfeksiyonlar (HIV, EBV, HCV)
- İlaçlarla ilişkili trombositopeni (Heparin, Kinidin, Kinin, Sülfonamidler, Altın)
- Pseudotrombositopeni (EDTA, Soğuk aglutinasyon, Platelet satellizmi)
- Gebelikte (Gestasyonel Trombositopeni, Preeklampsi)
- Myelodisplazi
- Konjenital trombositopeniler
- Von Willebrand Hastalığı Tip 2
- Bernard-Soulier Sendromu
- Glanzman Trombastenisi
- Trombotik Trombositopenik Purpura (TTP)
- Hemolitik Üremik Sendrom (HÜS)
- Kronik Dissemine İnvasküler Koagülasyon (DİK)

2.6 Erişkinde İTP Tedavisi:

1996 ASH kılavuzuna göre 2011 kılavuzunda tedavi bölümünde bazı değişiklikler yapılmıştır. Çocuk hastalar ile karşılaştırıldığında daha az görülmekle beraber spontan remisyon olabilir. Bir çalışmada platelet sayısı $>50 \times 10^9/L$ olan 87 hastanın 8'inde tedavisiz spontan iyileşme sağlanmıştır (23). Splenektomi yapılmamış persistan İTP'li hastaların izlendiği bir başka çalışmada 59 hastanın 17'sinde 6 ay ve 3 yıl arasında remisyon elde edilmiştir (24).

Hematologlara refere olan hastalar daha büyük olasılıkla şiddetli trombositopenisi olan ve çeşitli tedavilere ihtiyaç duyan hastalardır (25). Tedavi kararı hastanın kanama riski (daha önceki kanama epizodları, hipertansiyon ve yaş gibi ek kanama risk faktörlerinin varlığı), hastanın aktivite düzeyi (örneğin ağır spor yapıyor olması), ilaçların muhtemel yan etkileri ve hastanın tercihleri gibi etkenler göz önünde bulundurularak kişiselleştirilmelidir (23,26-38). Kronik İTP'li kadınlarda ağır menstruel kanamalar sonucu gelişen demir eksikliği anemisi günlük aktiviteyi ve tedavi kararını etkileyebilir. İTP'li hastalar ile yapılan gözlemsel

çalışmalarda platelet sayısı 20 yada $30 \times 10^9/L$ 'nin altında olduğunda kanama riskinin arttığı gösterilmiştir. Mevcut çalışmaları yansıtacak şekilde ASH 2011 kılavuzu platelet sayısı $30 \times 10^9/L$ 'nin altında olan hastalarda tedavi başlanmasını önerir. Hastaların tedavi cevabı değerlendirilirken kullanılan ajanın etki başlangıcı ve pik etkinin oluşması için geçen sürenin farklı olabildiği göz önünde bulundurulmalıdır (tablo-4).

Tablo 4. İTP tedavisinde kullanılan ajanların etki başlangıç ve pik süreleri (10)

| Tedavi:Cevap başlangıcı (gün) | Pik cevap (gün) |
|--------------------------------------|------------------------|
| Anti-D 1-3 | 3-7 |
| Azatioprin | 30-90 |
| Danazol | 28-180 |
| Deksametazon | 4-28 |
| Eltrombopag | 14-90 |
| İVİG | 2-7 |
| Prednizon | 7-28 |
| Rituximab | 14-180 |
| Romiplostim | 14-60 |
| Splenektomi | 7-56 |
| Vinblastin | 7-42 |
| Vinkristin | 7-42 |

2.6.1 İTP birinci basamak tedaviler:

2.6.1.1 Gözlem:

Yetişkinler içinde kanama kanıtı yok ve platelet sayısı $30 \times 10^9/L$ 'nin üzerindeyse bir gözlem periyodu olması akılcıdır. Fakat yinede çoğu yetişkin hastanın tedavi ihtiyacı olur çünkü bu popülasyonda spontan remisyon nadirdir.

2.6.1.2 Kortikosteroidler:

Prednizon için geleneksel başlama dozu 1-2 mg/kg/gün olarak başlanması ve 2-4 hafta ardından birkaç haftada doz azaltılarak kesilmesi şeklindedir. Genel olarak yetişkin İTP'li hastaların %60-70'inde başlangıçta yanıt alınır. Çocuklarda daha yüksek yanıt oranları rapor edilmiştir. Kortikosteroidler ile sürekli yanıt oranları (Platelet sayısı $>100 \times 10^9/L$ 6 ay süre ile) genel olarak düşüktür ve %20-47 arasında değişir. Kortikosteroidler ile tam remisyon sağlanan hastalarda relaps riski yüksektir. 0.5 mg/kg/gün gibi düşük doz prednizon da başlangıçta etkili olabilir ama uzun dönem remisyon oranları düşüktür. Prednizon için optimal tedavi ve dozun azaltılması süresi henüz tamamen belirlenmemiştir.

Yüksek doz deksametazon ardışık 4 gün boyunca 40 mg/gün olarak uygulanır. Kontrollü olmayan kohort çalışmalar bu tedavinin etkili olabileceğini gösteriyor. Bir çalışmada 125 yetişkin İTP'li hastada bu tedavi ile yaklaşık %40 oranında 2-5 yıl süre ile kalıcı yanıt elde edilebilmiştir (39). Yüksek doz deksametazonun 6 ay süre ile ayda bir tekrarlanması kalıcı remisyon sürelerinde artış sağlayabilir. Yüksek doz deksametazon tedavisinin tolere edilmesi zor olabilir ve halsizlik, uykusuzluk ve kognitif fonksiyonlarda bozulma gibi yan etkilere neden olabilir. Prednizon ve deksametazonu karşılaştıran kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Kortikosteroidlerin en önemli komplikasyonları cushingoid görünüm, hipertansiyon, kan şekerinde yükselme, diyabet hastalarında kan şekeri regülasyonunda bozulma, psikoz, peptik yakınmalar ve osteopenidir. Dört hafta kortikosteroid kullanıldığı halde yanıt yok ise, tedavi kesilmelidir (6).

2.6.1.3 Anti-D:

Anti(Rh) D eritrositlerin Rho(D) antijenine karşı antikorları yüksek titrede içeren bir γ globulindir. Splenektomi yapılmamış, Rh + kişilerde Anti-D tedavi alternatifleri arasına alınmıştır. Yüksek doz İVİG ve Anti-D'nin baskın etkin mekanizması RES blokajıdır. Daha düşük plazma IgG seviyelerine sahip olan kişilerde RES kapasitesi artar ve bu kişilerde

sensitize eritrositler daha hızlı klirens uğrar. RES klirensinin yarışmalı modeli ayrıca İTP’de Rh pozitif kişilere Anti-D uygulanmasının etkinliğini de açıklar çünkü IgG sensitize eritrositler Fc reseptörlerine bağlanabilmek için yarışır. Anti-D, Fc γ ekspresyonunu modüle edebilir. İL-6, İL-10, TNF- α dahil çeşitli sitokinlerin yapımını düzenleyebilir (40). İTP hastasında birinci basamakta kortikosteroid kullanımına kontrendikasyon varsa, hasta Rh + ise, hastada otoimmün hemolitik anemi (Evans Sendromu) yok ise ve daha önceden splenektomi yapılmadıysa Anti-D tedavisi verilebilir. İnfüzyon süresinin kısa olması, etki süresinin uzun olması İVİG’e görece avantajlarıdır. Anti-D dozu 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ’dır. İnfüzyon reaksiyonlarına karşı dikkatli olunmalı ve mutlaka premedikasyon uygulanmalıdır. Baş ağrısı, asteni, titreme, ateş, karın ağrısı, diyare, kusma, baş dönmesi ve miyalji gibi yakınmalara neden olabilir. Acil anafilaktik reaksiyonlar, hem tip 1 (İgE ilişkili) hem de tip 3 (immünkompleks ilişkili) hipersensitivite reaksiyonları meydana gelebilir (41,42,43,44,45). Splenektomi yapılmamış Rh + hastaların %70’ten fazlasında platelet sayısında artış sağlaması splenektomi ihtiyacını engelleyebileceğini düşündürmüştür (41). Fakat randomize kontrollü bir çalışmada spontan remisyon ve splenektomi ihtiyacı oranları konvansiyonel tedavilerle karşılaştırıldığında fark saptanmamıştır (46).

2.6.1.4 İVİG:

İntravenöz immünglobulinin ilk defa 1981 yılında İTP’li bir çocukta etkinliği saptanmıştır (47). Birinci basamakta kortikosteroid veya Anti-D uygulanamayacak hastalarda hızlı cevap isteniyorsa intravenöz immünglobulin (İVİG) kullanılabilir. İVİG makrofajların Fc reseptörlerini bloke ederek antikor kaplı trombositlerin klirensini yavaşlatır. Ayrıca antiplatelet otoantikorların nötralizasyonu, sitokin modülasyonu, immünmodülasyon (supresor T hücre fonksiyonu artışı, antikor yapımında azalma), kompleman nötralizasyonu ve dentritik hücre primingi diğer etki yollarıdır (48,49,50). Kronik İTP’li hastaların %75’ten fazlasında platelet sayısını yükseltir ve yaklaşık %50’inde normal platelet sayısının elde edilmesini sağlar (48,51). İVİG 1 gr/kg tek doz veya gerekirse 2 doz olarak uygulanır. Tedavi pahalıdır. Baş ağrısı, ateş, titreme, halsizlik, bulantı, ishal, taşikardi, aritmi, böbrek yetersizliği, tromboz ve aseptik menenjit önemli yan etkileridir.

2.6.1.5 Acil tedavi:

Hayatı tehdit eden ağır kanaması olan olgularda, doğum veya operasyon gereken hastalarda acil tedavi verilmesi gerektiğinde hızlı etkili ajanların birlikte kullanılması önerilir. İVİG ve kortikosteroid kombinasyonu ve ardından trombosit süspansiyonu en sık tercih edilen kombinasyondur. Platelet otoantikorları verilen trombositleri hızla parçaladığından acil ve hayatı tehdit edici kanama varlığı dışında trombosit süspansiyonları önerilmez. Anti-D'nin etkisi 4-5 günde başladığı için, acil olgularda tek başına ilk seçenek olarak düşünülemez. Acil splenektomi ciddi kanama riski nedeniyle ancak çok deneyimli merkezlerde düşünülebilir.

2.6.2 İTP İkinci basamak tedaviler:

Birini basamak tedavi sonrası relaps olan yada tedaviye yanıt alınamayan hastalarda seçilecek tedavi tartışmalıdır. Uzun yıllar boyunca splenektomi seçilecek ana tedavi olmasına rağmen rituximab ve TPO resptör agonistleri alternatif olarak değerlendirilmektedir.

2.6.2.1 Splenektomi:

Splenektomi ilk defa 1913 yılında gündeme geldi ve daha sonra çoğu İTP'li hastada platelet sayısında artış sağladığı görüldü. Çok sayıda çalışmada splenektomi ile hastaların 2/3'nde genellikle günler içinde yanıt alındığı görülmüştür. Splenektomi başarısını öngörmemizi sağlayacak parametreler üzerinde çalışılmış ve sadece genç yaşın bir öngösterge olabileceği görülmüş (52). Ayrıca bazı çalışmalarda İVİG yanıtı ile splenektomi başarısı arasında korelasyon bulunmuş.

Günümüzde uygulanabilen minimal invaziv cerrahi teknikler ile splenektomi komplikasyonları son derece nadirdir. Laparotomi sonrası genel mortalite oranı yaklaşık %1 iken laparoskopik splenektomi sonrasında bu oran %0.2 dir. En sık perioperatif komplikasyonlar pnömoni, subfrenik abse, plevral efüzyon (%4), major kanama (%1.5) ve tromboemboli (%1) dir. Laparoskopik operasyon uygulanan hastalarda postop ağrı, hastanede yatış süresi ve yara yeri komplikasyonları daha azdır.

Kapsüllü bakterilerin klirensi dalakta olduğundan asplenik kişilerde Streptococcus pneumoniae, Neisseria Meningitidis ve Haemophilus Influenzae tip b ile enfeksiyon riski artmaktadır. Bu nedenle splenektomi öncesi enaz 2 hafta önce aşılama yapılması gerekir. Aşılama başarısızlığı veya aşılama yapılmaması ciddi postsplenektomik enfeksiyon riskine

katkıda bulunur ve %50-70 oranında mortalite ile ilişkilidir. Danimarka'da 3812 splenektomik hastayla yapılan bir çalışmada hospitalizasyon gerektirecek herhangi bir enfeksiyon riskinin splenektomi sonrası ilk 90 gün en yüksek olduğu ve genel populasyondan 2.5 kat fazla risk artışı saptanmıştır. Splenektomi yapılmayan kontrol grubu İTP hastalarında bu risk artışı daha düşüktür (53).

2.6.3 İTP Üçüncü basamak tedaviler:

2.6.3.1 Rituximab:

Rituximab CD20+ B lenfositleri hedef alan bir kimerik monoklonal antikordur. B hücrelerine bağlanır, Fc aracılı lizis yoluyla bu hücrelerin kan, lenf nodları ve kemik iliğinden depleksiyonuna neden olur. Otoreaktif B hücre klonunun depleksiyonunun otoimmün hastalıkların tedavisinde etkili olduğu görülmüştür (54,55). İTP dahil çeşitli otoimmün hastalıkları olan hastalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. 19 gözlemsel çalışmanın sistematik derlemesinde 313 İTP hastası değerlendirilmiş ve bunların %46.2'sinin splenektomili olmadığı görülmüş. Bu hastalarda rituximab ile tam yanıt ($plt > 150 \times 10^9/L$) ve genel yanıt ($plt > 50 \times 10^9/L$) oranları 9,5 aylık gözlem sonrasında sırasıyla %43.6 ve %62.5 bulunmuştur (56). Tipik olarak rituximab 375 mg/m^2 i.v. haftada bir kez ardışık 4 hafta süre ile uygulanır. Ortalama yanıt süresi 5.5 haftadır ve elde edilen yanıtlar ortalama 10.5 ay devam eder. Diğer gözlemsel çalışmalarda kalıcı remisyon oranları daha düşük bulunmuştur ve 12 ayda %24 ve 5 ayda %35 arasında değişmiştir (57). Rituximab ile İTP hastalarında farklı yanıt paternleri rapor edilmiştir. Hastaların çoğunda 4-6 hafta içinde yanıt elde edilirken (erken yanıtlılar) bazı hastalarda yanıt aylar sonrasına gecikebilmektedir (geç yanıtlılar). Bu da anti CD20 kaplı B hücrelerinin Fc reseptörlerini işgal etmesinin erken yanıtlı hastalarda plateletleri dekstrüksiyondan koruduğunu ve geç yanıtlı hastalarda ise otoantikör oluşumunun azaltılması ve B hücre depleksiyonunun etkin mekanizma olduğunu düşündürmektedir (55,58). Rituximab'a tam yanıt veren olguların yaklaşık 1/3'ünde remisyon bir yıldan uzun devam eder. Splenektomi yapılmış olması yanıtları etkilemez (58,59). 306 hastanın değerlendirildiği bir metaanalizde de yan etkiler değerlendirilmiş ve 66 hastada hafif orta düzeyde (%21.6), 10 hastada yaşamı tehdit eden (%3.7) yan etkiler görülmüş ve 9 hasta ex olmuştur (60). Bu mortalite oranları İTP hastalarında beklenen orandan daha yüksektir.

2.6.3.2 Vinka alkaloidleri:

Hem vinkristin hemde vinblastin İTP'li hastaların yaklaşık %70'nde 5-21 gün içinde platelet sayısında geçici artış sağlar ancak hastaların sadece %10'nda kalıcı remisyona elde edilir. Vinkristin 1-2 mg ve vinblastin 0.1 mg/kg (max:10 mg) 1 haftalık aralarla maksimum 3 kür olacak şekilde enjeksiyon şeklinde kullanılması önerilir. Vinka alkaloidleri dalağa taşınan plateletlerin mikrotubüllerine bağlanır ve bunlar daha sonra splenik makrofajların fagositik fonksiyonlarını inhibe eder. Ayrıca megakaryopoezi uyarabilirler. Periferik nöropati, nötropeni, çene ağrısı, alopesi, konstipasyon tedavisiyle ilişkili komplikasyonlardır.

2.6.3.3 Siklofosfamid:

Bu alkilleyici ajan refrakter İTP'de oral (50-200 mg/gün) yada parenteral (1-1.5 mg/m² i.v. her 4 haftada) kullanılabilir. İTP vakalarının %60-80'nde platelet sayıları artar, bu hastaların %20-40'nda remisyona 2-3 yıl devam eder. Platelet sayısındaki artış immünsüpresyondan kaynaklanır. Siklofosfamid'in major komplikasyonları; kemik iliği süpresyonu, hemorajik sistit, infertilite, alopesi ve sekonder malignansilerdir.

2.6.3.4 Azatioprin:

Bu purin analogu gastrointestinal absorpsiyonun ardından 6-merkaptopurine dönüşür. Etkisini immünsüpresyon yoluyla gösterir. Etkinliğinin değerlendirilmesinden önce en az 4 ay süre ile 50-250 mg/gün arasında uygulanmalıdır. Azatioprinler ile refrakter İTP'li hastaların %45'inden fazlasında platelet sayısının normalizasyonunun sürdürüğü rapor edilmiş (61). Diğer immünsüpresif ilaçlar gibi major yan etkileri; kemik iliği süpresyonu, sekonder malignite riskinde olası artış ve teratojenitedir.

2.6.3.5 Danazol:

Danazol diğer androjenler ile kıyaslandığında daha az virilizan etkiye sahip refrakter İTP tedavisinde kullanılan sentetik bir androjendir. En az 6 ay süre ile 400-800 mg/gün dozlarında uygulandığında %10-80 arasında yanıt oranları rapor edilmiştir (62). Danazol östrojen etkisini antagonize ederek fagositik hücrelerde Fc reseptör sayısını azaltır. Hamile kadınlarda ve karaciğer hastalığı olan kişilerde kullanılmamalıdır. Yan etkileri; kilo artışı, sıvı retansiyonu, sebore, hirsutizm, akne, sekonder amenore ve vokal değişiklikler, hepatik toksisite, baş ağrısı, letarji, miyalji ve trombositopenidir.

2.6.3.6 TPO mimetik ajanlar:

İTP'li hastalarda megakaryositlerden trombosit yapımının bozulmuş olması, beklenmedik şekilde TPO seviyelerinin normal yada hafif artmış bulunması ve rekombinant trombopoetin ile tedavi edilen insanlar ve farelerde kemik iliğinde masif megakaryopoez izlenmesi gibi gözlemler refrakter hastalarda megakaryosit stimulan tedavilerin faydalı olacağı düşüncesini doğurmuştur.

Kanser yada kemoterapi ilişkili trombositopenide 2 rekombinant TPO molekülü kullanılmış ve TPO etkisini bloke eden antikörlerin oluştuğu görülmüş. O zamandan beri TPO mimetikler (TPO mimetik peptidler, nonpeptid TPO mimetikler ve TPO agonist antikörler) platelet yapımını uyarmak için geliştirilmiştir.

Romiplostim (AMG531, AMGEN): TPO reseptörünün TPO bağlanma bölgesine yüksek afiniteyle bağlanır ve megakaryositlerde proliferasyon ve diferansiasyonu uyarır. Romiplostim 1-3 mcg/kg dozlarda haftalık subkutan uygulanması 5. günden itibaren platelet sayısında doza bağlı bir artış sağlar ve etkisi 12-15. günlerde pik yapar.

Eltrombopag (Promacta, GSK): TPO reseptörünün transmembran bölgesine bağlanan küçük bir moleküldür. Megakaryosit büyüme ve diferansiasyonu ile trombosit yapımını uyarır. Günlük 50-75 mg oral olarak kullanılır. Eltrombopag'in absorpsiyonu yemeklerle etkilenebildiğinden yemekten 2 saat önce yada sonra alınmalıdır. Kalsiyum gibi divalan katyonlar absorpsiyonunu etkilediğinden süt ürünleri yada antiasitlerle kullanılmamalıdır. Sağlıklı gönüllülerde 10 gün için verilen günlük dozlarla trombosit artışı 8 günde başlamış ve 16 günde pik yapmıştır.

Bu ilaçlar refrakter İTP'nin %80'nden fazlasında trombosit sayısını artırır. İlaçlar iyi tolere edilir ve hafif bir baş ağrısı en sık şikayettir. Bu ilaçların kesilmesi rebound trombositopeniye neden olur.

2.6.3.7 Diğer tedaviler:

İnterferon- α , stafilokokkal protein A ile immünoadsorpsiyon, siklosporin, askorbik asit, kolşisin ve plazmaferezin de refrakter İTP'de etkinliği üzerine çalışmalar yapılmış ancak açık bir etkinlik gösterilememiştir (62).

3.MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı tarafından yürütülmüştür. Çalışma protokolü Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Nisan 2012 tarih ve 2012/95 sayılı dosya numarası ile).

3.1. Hastaların analizi

Çalışmamız 2008 ve 2011 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Hematoloji Polikliniği'nde İTP teşhisi ile tetkik ve tedavi edilen hastaların dosyalarının retrospektif olarak analiz edilmesi suretiyle yapılmıştır. Çalışmaya 81 kadın ve 20 erkek hasta olmak üzere 101 hasta dahil edilmiştir. Çalışmamızda hastaların; yaş, cinsiyet, özgeçmişteki hastalıkları, kullandıkları ilaçlar, kanama durumu, beyaz küre değeri, hemoglobin, trombosit sayısı, ortalama trombosit hacmi, periferik yayma bulguları, ALT, AST, LDH, ürik asit, kreatinin değerleri, ANA, Anti-ds DNA varlığı, tiroid fonksiyon testleri, tam idrar tetkiki, PT, PTT, Fibrinojen, D-dimer tetkikleri, B12, folat, ferritin değerleri analiz edildi. Hastaların Hepatit ve HIV testleri (Hbs Ag, Anti-Hbs, Anti HCV ve Anti HIV) çalışıldı. PA Akciğer grafileri incelendi. İTP hastaları için tanı kriterleri: Trombosit sayısı $100.000/mm^3$ 'ün altında olan, fizik muayenede kanama dışında bulgusu olmayan, tam kan sayımı ve periferik yaymada trombositopeni dışında normal bulguları olan, Hbs Ag, HCV, HIV, ANA, Anti-ds DNA negatif olan, akciğer grafisi, tiroid fonksiyon testleri, tam idrar analizi normal olan, splenomegalisi olmayan hastalar İTP tanısı ile çalışmaya dahil edildiler. 60 yaşın üstünde olan yada İTP yönünden şüpheli bulguları olan hastalara kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi yapılarak tanı kesinleştirildi.

İTP hastaları için dışlama kriterleri:

- Fizik muayenede kanama bulguları dışında özellik olması
- Periferik yayma ve tam kan sayımında trombositopeni dışında anormallikler olması

- Hbs Ag, HCV, HIV, ANA, Anti-ds DNA pozitif olması
- Akciğer grafisinde anormallik olması
- Tiroid fonksiyon testleri ve tam idrar analizinde bozukluk olması
- Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisinde İTP'i ekarte edecek bulgular bulunması

Bu çalışmada İTP'li hastalarda yaş, trombosit sayısı, hemoglobin düzeyi, ortalama trombosit hacminin (MPV) kanamalarla ilişkisinin irdelenmesi planlandı. Hastalar kanama şiddetine göre; kanama olmayan-hafif kanamalı ve orta-şiddetli kanamalı olarak iki ayrı sınıfa ayrıldı:

- Hafif kanama: Peteşi, <5 cm ekimoz, bası ile duran burun kanaması
- Orta kanama: Sayısız peteşi, >5 cm ekimoz, 20 dakikadan uzun süren burun kanaması, dişeti, boğaz, gastrointestinal sisteminden aralıklı kanamalar, hematüri, hipermenore sonucu hemoglobinde 2 gr/dl'den az olan düşme
- Şiddetli kanama: Koter yada tampon gerektiren burun kanaması, GİS, dişeti vb. kanamalar sonrası hemoglobinde 2 gr/dl'den fazla düşme, hayatı tehdit eden kanamalar (kafa içi kanama, hipotansiyon ve kan transfüzyonuna gerek duyulan kanama).

İkinci olarak tedavi endikasyonu olan hastalarda tedavi cevabını etkileyen parametreler değerlendirildi.

İTP'li hastalarda tedavi endikasyonları:

- Platelet sayısı $<30 \times 10^9/L$ 'nin altında olması
- Platelet sayısı 30.000-50.000 arasında olan:
 1. Aktif majör kanamalı hastalar
 2. Öyküsünde ciddi kanaması olan hastalar
 3. Kanamaya yol açabilecek ilave komorbiditesi olan hastalar ve yaşam tarzı veya mesleği yüksek kanama riski taşıyan hastalar

Çalışmaya dahil edilen hastalarda birinci sıra tedavi olarak 1mg/kg metilprednizolon başlanmıştır, metilprednizolon alan hastalarda tedavi yanıtı elde edildikten sonra birinci aydan itibaren steroid dozu azaltılarak 2-3 ayda stoplandı. Steroid yanıtı alınamayan veya aktif enfeksiyon, kontrolsüz diyabet gibi nedenlerle steroid tedavisi verilemeyen hastalarda birinci sıra tedavi olarak İVİG 1g/kg/gün 2 gün süreyle uygulandı. Birinci sıra tedaviye yanıtız hastalara ikinci sıra tedavi olarak splenektomi yapıldı. Splenektomi yapılamayan veya splenektomiye yanıtız olgularda ise rituximab veya eltrompopag verildi. Tedavi verilen hastalarda tedavi cevabı üzerine etkili olabileceği düşünölen yaş, cinsiyet, periferik kan trombosit sayısı, kemik iliği megakaryosit sayısı, MPV, İVİG'e cevap varlığı (splenektomi yapılan hastalarda) ve relaps olan hastalarda bir sonraki tedavi cevabı üzerine remisyon süresinin etkilerinin araştırılması planlandı.

Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi:

- Tam Yanıt: Trombosit sayısının kanama yokluğunda 7 günden uzun süreli iki ayrı ölçümde $\geq 100 \times 10^9/L$ olması gereklidir.
- Yanıt: Trombosit sayısının kanama olmaksızın 7 günden uzun süreli iki ayrı ölçümde başlangıç değerinin iki katından fazla artması ve $\geq 30 \times 10^9/L$ olması.
- Yanıtız: Trombosit sayısının $< 30 \times 10^9/L$ olması veya trombosit sayısının başlangıç değerine göre iki katından az artış göstermesi yada kanama olması. Trombosit sayısı farklı günlerde iki kere ölçülmelidir.
- Tam yanıt kaybı: Kanama varlığı ve/veya trombosit sayısının farklı günlerde iki ölçümle $< 100 \times 10^9/L$ olması.
- Yanıt kaybı: Trombosit sayısının $< 30 \times 10^9/L$ olması veya trombosit sayısının başlangıç değerine göre iki katından az artış göstermesi yada kanama olması. Trombosit sayısı farklı günlerde iki kere ölçülmelidir.
- Kortikosteroid bağımlılığı: Trombosit sayısı $> 30 \times 10^9/L$ olması veya kanamanın önlenmesi için devamlı veya aralıklı olarak en az 2 ay kortikosteroid kullanması gereken olgular kortikosteroide bağımlı olgular olarak tanımlanmaktadır.
- Refrakter İTP: Splenektomi sonrası trombositopenik seyreden hastada kanama bulguları veya tedaviyi gerektirebilecek klinik şartların varlığında kullanılan bir terimdir. Splenektomi yapılmamış olgularda refrakter İTP'den söz edilemez.

- Yanıt zamanı: Tedavinin başlangıcından yanıt yada komplet yanıt elde edilmesine kadar geçen süre.
- Yanıt süresi: Komplet yanıt yada yanıtın komplet yanıt yada yanıt kaybına kadar geçen süre.

3.2. İstatistiksel analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 17.0 paket programı kullanıldı. Ölçümle elde edilen veriler ortalama ve standart sapma, sayımla elde edilen veriler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

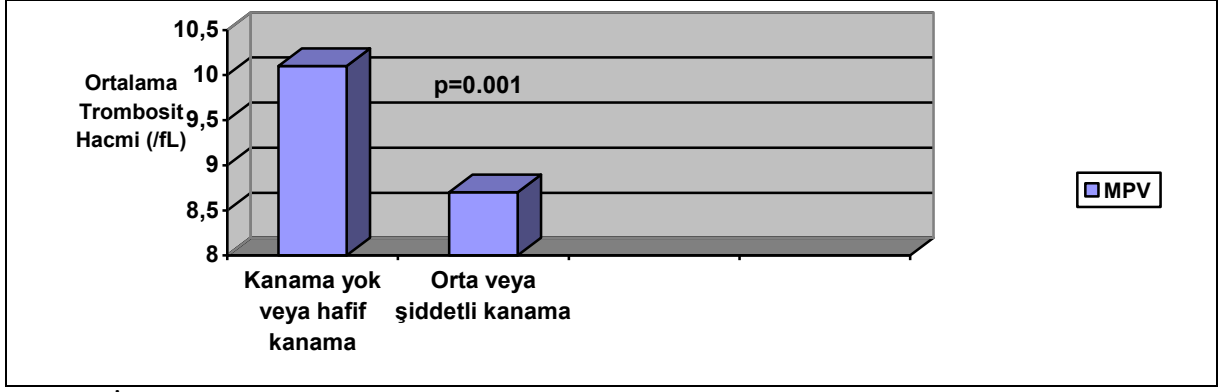


4.BULGULAR

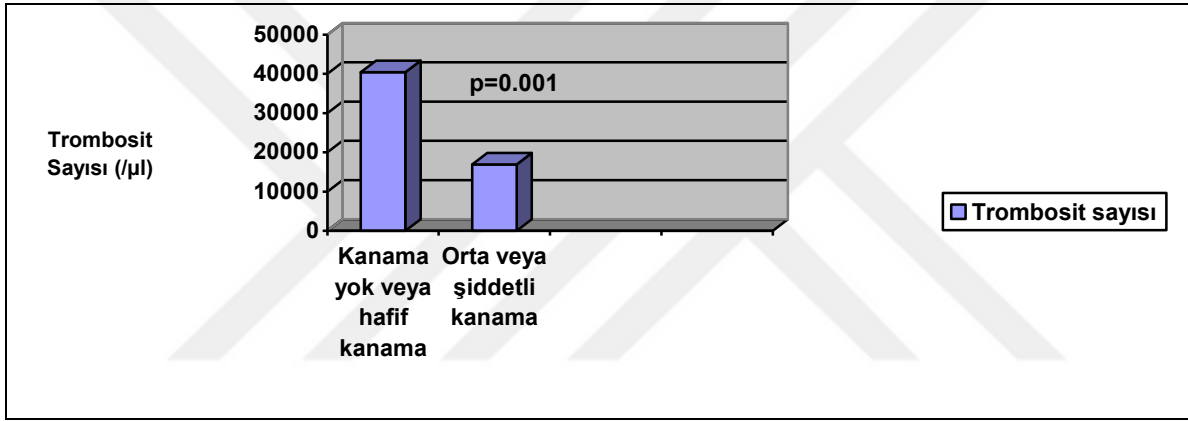
Seksenbiri kadın ve 20'si erkek olmak üzere 101 hastanın dahil edildiği çalışmamızda; kanaması olmayan veya hafif kanaması olan hastaların (n=82) yaş ortalaması 43 ± 16 , orta veya şiddetli kanaması olan hastaların (n=19) yaş ortalaması ise 49 ± 21 ($p=0.29$) olarak bulundu. Kanaması olmayan veya hafif kanamalı hastalarda MPV ortalama değeri 10.1 ± 1.4 /fL, orta veya şiddetli kanaması olan hastalarda ise MPV ortalama değeri 8.7 ± 1.3 /fL ($p=0.001$) bulunarak anlamlı farklılık tespit edildi (Şekil 1). Kanaması olmayan veya hafif kanamalı hastalarda trombosit sayısı 40469 ± 32160 / μ l, orta veya şiddetli kanaması olan hastalarda ise trombosit sayısı 16900 ± 12485 / μ l ($p=0.001$) bulunarak anlamlı farklılık tespit edildi (Şekil 2). Kanaması olmayan veya hafif kanamalı hastalarda ortalama Hemoglobin değeri 13.2 ± 1.6 gr/dl, orta veya şiddetli kanamalı hastalarda ise ortalama Hemoglobin değeri 12.8 ± 1.6 gr/dl ($p=0.34$) olarak tespit edildi (Tablo 5).

Tablo 5. İTP'li hastalarda kanama ile ilişkili faktörler

| | Kanama yok/hafif kanama (n=82) | Orta/şiddetli kanama (n=19) | p |
|--|---|--|----------|
| Yaş | 43 ± 16 | 49 ± 21 | 0.29 |
| Trombosit sayısı (/μl) | 40469 ± 32160 | 16900 ± 12485 | 0.001 |
| MPV (/fL) | 10.1 ± 1.4 | 8.7 ± 1.3 | 0.001 |
| Hemoglobin (gr/dl) | 13.2 ± 1.6 | 12.8 ± 1.6 | 0.34 |



Şekil 1: İTP'li hastalarda MPV ve kanama ilişkisi



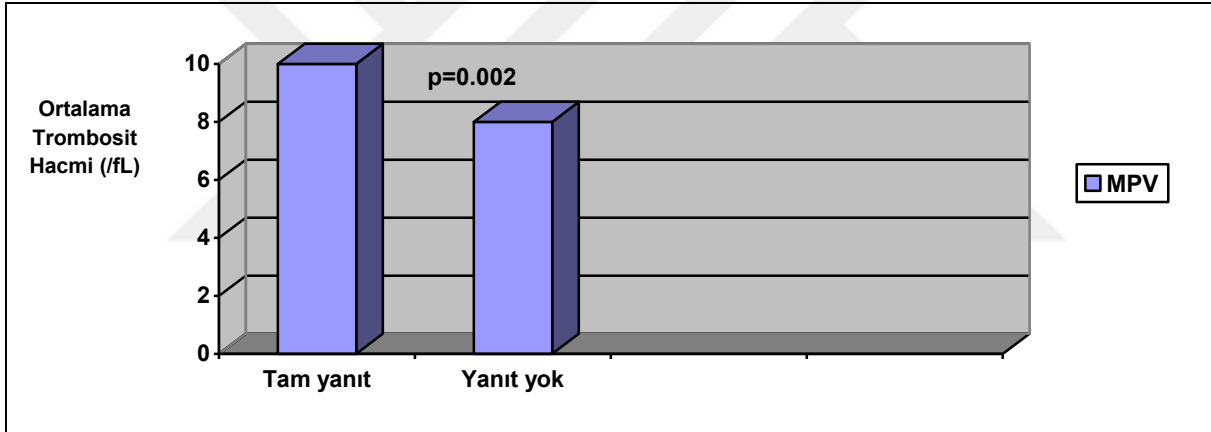
Şekil 2: İTP'li hastalarda trombosit sayısı ve kanama ilişkisi

101 hastanın 65'inde tedavi endikasyonu vardı. Tedavi endikasyonu olan 65 hastadan 31 hasta yalnızca steroid (1mg/kg metilprednizolon) tedavisi, 16 hasta yalnızca İVİG (1g/kg/gün 2 gün) tedavisi aldı. 18 hastaya ise steroid ile birlikte İVİG tedavisi verildi. Hastaların tedavi cevaplarına bakıldı. Steroid alan (sadece steroid ve steroid+İVİG) 49 hastanın 29'unda yanıt alınırken 20'si yanıtızsız bulundu. İVİG alan (sadece İVİG ve steroid+IVİG) 34 hastanın 21'inde yanıt sağlanırken 13'ü yanıtızsız bulundu. Genel olarak birinci sıra tedaviye 41 hasta yanıtlı bulunurken, 24 hasta yanıtızsız olarak bulundu. Birinci sıra tedaviye yanıtızsız olanların yaş ortalaması 45 ± 20 /yıl, yanıt olanların yaş ortalaması 45 ± 17 /yıl ($p=0.9$) olarak bulundu. Birinci sıra tedaviye yanıtızsız olanların ortalama platelet sayısı 16583 ± 1360 /µl ,yanıt verenlerin ortalama platelet sayısı 16820 ± 1600 /µl ($p=0.9$) olarak bulundu. Birinci sıra tedaviye yanıtızsız olanların kemik iliği megakaryosit sayısı 6 ± 2.6 , yanıt verenlerin kemik iliği megakaryosit sayısı 6.3 ± 2.1 ($p=0.5$) olarak bulundu. Birinci sıra

tedaviye yanıtli olanların MPV $10\pm1.4/fL$, yanıtıız olanların MPV $8.8\pm1.4/fL$ ($p=0.002$) olarak bulundu (Şekil 3, Tablo 6).

Tablo 6. İTP'li hastalarda birinci sıra tedavi yanıtı ile ilişkili faktörler

| | Yanıt yok (n=24) | Tam yanıt (n=41) | p |
|---------------------|------------------|------------------|-------|
| Yaş | 45 ± 20 | 45 ± 17 | 0.9 |
| Trombosit sayısı | 16583 ± 1360 | 16820 ± 16000 | 0.9 |
| Megakaryosit sayısı | 6 ± 2.6 | 6.3 ± 2.1 | 0.5 |
| MPV | 8.8 ± 1.4 | 10 ± 1.4 | 0.002 |



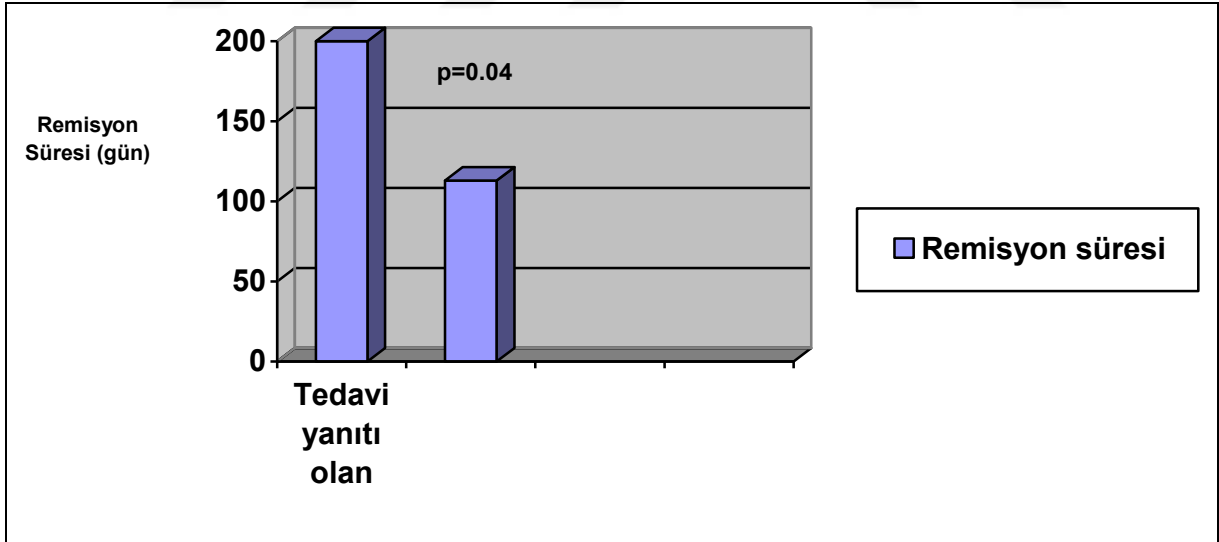
Şekil 3: İTP'li hastalarda MPV ve tedavi cevabı ilişkisi

Hastalara ikinci sıra tedavi olarak splenektomi uygulandı. Laparotomi yöntemi ile splenektomi yapılan 28 hastanın 21'nde tam yanıt (%71) saptanırken, 8 hasta (%29) yanıtıız bulundu. Splenektomiye yanıtli ve yanıtıız hastalar arasında; platelet sayısı, yaş ve MPV yönünden anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 7). Splenektomi öncesi birinci sıra tedavi olarak İVİG cevabının varlığı splenektomiye iyi cevabın göstergesi olabileceğinden, splenektomi yapılan hastalarda öncesinde İVİG tedavisi cevap durumlarına bakıldı. Splenektomi öncesi birinci sıra tedavi olarak İVİG alan ve cevapsız bulunan 13 hastanın 11'ine ikinci sıra tedavi olarak splenektomi uygulandı ve bu 11 hastanın 5'inde (%45.5), yanıt alınırken 6'sının yanıtıız olduğu saptandı. Splenektomi öncesi birinci sıra tedavi olarak İVİG alan ve bu tedaviye yanıt alınan 21 hastanın 5'ine ikinci sıra tedavi olarak splenektomi yapıldığı ve bu 5 (%100) hastanın tamamında splenektomiye yanıt alındığı saptandı ($p=0.93$).

Tablo 7. İTP'li hastalarda splenektomi tedavi yanıtı ile ilişkili faktörler

| | Yanıt yok (n=8) | Tam yanıt (n=21) | p |
|--------------------------|-----------------|------------------|------|
| Yaş | 46±21 | 44±17 | Ns |
| Trombosit sayısı | 22222±19227 | 14250±7949 | Ns |
| MPV | 9.7±0.97 | 9.5±1.85 | Ns |
| Remisyon süresi (gün) | 113±101 | 200±126 | 0.04 |

Birinci sıra tedavi uygulanan ve tedavi cevabı olan ancak daha sonra relaps nedeni ile ikinci sıra tedavi endikasyonu konan hastalarda ortalama remisyon süresi 176±124 gün idi. İkinci sıra tedavi uygulanan ve tedavi yanıtı alınan hastalarda, birinci sıra tedavi sonrası remisyon süreleri ortalama 200±126 gün, tedavi cevabı olmayan hastalarda ise 113±101 gün saptandı (p=0.04) (Şekil 4).



Şekil 4: İTP'li hastalarda splenektomi yanıtı ile remisyon sürelerinin ilişkisi

5.TARTIŞMA

Bu çalışmada İTP'li hastalarda kanama ve tedavi cevabı üzerine etkili faktörler irdelenmiştir. Çalışmamıza dahil ettiğimiz 101 hastanın 81'i (%80.2) kadın ve 20'si (%19.8) erkekti ve K/E oranı: 4.05 olarak bulundu. Erişkin İTP'nin yapılan çalışmalarda ve kılavuzlarda kadınlarda daha sık olarak görüldüğü belirtilmektedir. İstanbul Üniversitesi'nden Yenerel ve ark. tarafından yapılan 162 vakalık bir seride (122 kadın, 40 erkek) K/E oranı: 3/1 olarak tespit edilmiştir (63). Amerika birleşik devletlerinde 1995-2001 yılları arasında Reid MM ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda K/E oranı: 4/1 olarak bulunmuştur (64). 2011 yılında Kaya M. ve ark. tarafından yapılan ve 1993-2009 yıllarını kapsayan retrospektif bir çalışmada 110 hastadan 83'ü kadın ve 27'si erkek olmak üzere K/E oranı: 3.1 olarak bulunmuştur (65). Dicle Üniversitesi'nde 2012 yılında yapılan ve 109 splenektomili hastanın incelendiği retrospektif bir çalışmada hastaların 88'i (%80.7) kadın, 21'i erkek (%19.3) ve K/E oranı: 4.19 bulunmuştur (66). 2013 yılında Gaziantep üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada K/E oranı: 2.3 olarak bulunmuştur (67). Literatür incelediğinde İTP'nin kadın cinsiyette iki ila dört kat arasında değişmekle beraber daha sık görüldüğü belirtilmiş ve çalışmamız bu açıdan literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların 82'si (%81.2) kanaması olmayan/hafif kanamalı hastalar iken 19'unda (%18.8) orta/şiddetli kanama mevcut idi. İstanbul Üniversitesi'nden Yenerel ve ark. tarafından yapılan 162 serilik bir vakada orta/şiddetli kanama olanların oranı %17.3 ve kanaması olmayan/hafif kanamalı hastaların oranı %82.7 ile çalışmamız ile benzer oranlarda bulunmuştur (63). Çalışmamızda kanamaya etki eden faktörlerden yaş incelenmiş kanaması olmayan/hafif kanamalı hastalarda ortalama yaş 43 ± 16 ve orta/şiddetli kanamalı hastaların yaş ortalaması 49 ± 21 olarak bulunmuştur. Kanaması olmayan/hafif kanamalı hastaların ortalama yaş ortalaması daha düşük olmakla beraber orta/şiddetli kanamalı hastalardan yaş itibari ile anlamlı bir istatistiksel farklılık saptanmadı. Literatürde artan yaşla birlikte kanama riskinin arttığını gösteren yayınlar mevcuttur. Bir çalışmada 60 yaşın üzerinde platelet sayısı $30 \times 10^9/L$ altında olan hastalar için öngörülen 5 yıllık fatal kanama riski %48 iken, 40 yaşından genç hastalarda bu oran %2.2 dir (27).

Çalışmamızda kanamaya etki eden faktörlerden iki grup arasında trombosit sayısı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı. Kanaması olmayan/hafif kanamalı hastalarda trombosit sayısı 40.469 ± 32.160 ve orta/şiddetli kanamalı hastalarda trombosit sayısı 16.900 ± 12.485 ($p=0.001$) olarak bulundu. Buna göre orta/şiddetli kanaması olan hastalarda trombosit sayısı anlamlı olarak düşüktür. ASH 2011 İTP kılavuzunda değişik çalışmalarda kanama riski artışının 20 veya $30 \times 10^9/L$ altında belirginleştiği belirtilmekle ve kesin bir sınır olmamakla beraber tedavi sınırını $30 \times 10^9/L$ olarak belirtmiştir (5). Çalışmamızda bulduğumuz bu istatistiksel farklılık literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Kanamaya etki eden faktörlerden MPV'i incelediğimizde; kanaması olmayan/hafif kanamalı hastalarda MPV $10.1 \pm 1.4/fL$ ve orta/şiddetli kanamalı hastalarda MPV $8.7 \pm 1.3/fL$ olarak iki grup arasında anlamlı farklılık saptadık ($p=0.001$). MPV yüksekliği genç-büyük hacimli ve normal trombositlere göre hemostaz sağlayıcı etki açısından daha aktif oldukları düşünülen trombositlerin varlığını göstermektedir. Bu da MPV yüksek olmasının kanama riski açısından önleyici bir faktör olduğuna işaret edebilir. Kanama riskini artırabilecek olası faktörlerden hemoglobin düzeyine baktığımızda, İTP' li hastalarda hemoglobin düzeylerinin kanama riski ile bir ilişkisinin olmadığı saptandı.

Yüzbir hastanın 81 'ine ($\%81.2$) birinci sıra tedavi olarak steroid , İVİG yada her ikisi birlikte verildi. 20 hasta ($\%19.8$) ise tedavisiz takip edildi. Çalışmamızda steroid tedavisi verilen 49 hastanın 29 'unda ($\%59$) yanıt alınmıştır. Gaziantep Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada tedavisiz izlem yapılan hasta oranı $\%15.1$ olarak bulunmuş (67). Kaya M. ve ark. tarafından yapılan çalışmada 110 hastanın 11 'i ($\%10$) tedavisiz olarak takip edilmiş (65). Tedavisiz izlem açısından çalışma sonuçları birbirine yakındır.. Kaya M. ve ark. tarafından yapılan çalışmada steroid başlanan hastaların $\%71.7$ 'sinde yanıt alınırken, $\%28.2$ 'si yanıtız olarak bulunmuş. Aydoğdu İ ve ark. tarafından 62 kronik İTP hastasında standart 1 mg/kg kortikosteroid tedavisiyle, hastaların 34 'ünde ($\%58$) tam yanıt elde edilmiş (68). Yapılan bir çalışmada 125 yetişkin İTP'li hastada steroid tedavisi ile yaklaşık $\%40$ oranında $2,5$ yıl süreyle kalıcı yanıt sağlanmıştır (39). Mazzucconi ve ark. 2 kohort çalışmayı özetlemiş ve deksametazon ile yüksek yanıt oranları bildirmişlerdir (5). Çalışmamız bu yönüyle literatür ile uyumludur.

Birinci sıra tedaviye etki eden faktörleri incelediğimizde yaş, trombosit sayısı ve megakaryosit sayısı bakımından yanıtız ve yanıtız hastalar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. MPV yanıtız hastalarda ortalama $10 \pm 1.4/fL$, yanıtız hastalarda $8.8 \pm 1.4/fL$

($p=0.002$) bulunarak istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır. Ulaşabildiğimiz literatürde MPV yüksekliğinin tedavi cevabı üzerine etkisini analiz eden bir çalışmaya rastlanmamıştır. MPV yüksekliği periferik kanda büyük hacimli trombositlerin varlığını işaret eder ve kemik iliğinin yüksek kompensasyon kapasitesinin bir göstergesi olabilir. Dolayısıyla MPV yüksekliği birinci sıra tedavi cevabı açısından olumlu bir belirteç olabilir.

Hastaların ikinci sıra tedavi cevaplarını inceledik. Laparotomi yöntemi ile splenektomi yapılan 28 hastanın 21'nde (%71) tam yanıt, 8'ini ise yanıtız olarak tespit ettik. Sekonder tedaviye tam yanıt sağlanan ve yanıtız hastalar arasında trombosit sayısı, yaş ve MPV açısından anlamlı bir farklılık tespit edemedik. Çok sayıda yapılan çalışmada splenektomi ile hastaların 2/3'nde genellikle günler içinde yanıt alındığı gösterilmiştir (5). Splenektomi başarısını öngörmemizi sağlayacak parametreler üzerinde çalışılmış ve sadece genç yaşın bir ön gösterge olacağı görülmüş. Bizim çalışmamızda splenektomiye yanıtız hastaların yaşı bir miktar daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. A. Önder ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 109 hastaya splenektomi yapılmış ve bu hastaların %82.6'sında tam cevap ve %12.8'inde kısmi cevap elde edilmiştir. Bir hastada (%0.9) mortalite gelişmiştir (66). Bu çalışmada literatüre bakıldığında oldukça yüksek bir yanıt oranı sağlanmıştır. Mc Millan R ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada splenektomiye tam cevap oranı %70 olarak bulunmuştur (69). Kaya M ve ark. tarafından yapılan çalışmada splenektomiye yanıt oranı %75 olarak bulunmuştur. Çalışmamız splenektomiye yanıt oranı açısından literatür ile uyumlu bulundu. Splenektomi öncesi İVİG cevabı varlığının splenektomiye iyi cevabın göstergesi olup olmadığını araştırdık. Literatür incelendiğinde yapılan bazı çalışmalarda İVİG cevabının splenektomi yanıtı için olumlu bir gösterge olduğu belirtilmektedir (70,71). Ancak buna karşın yapılan başka çalışmalarda İVİG sonrası cevap varlığının splenektomi ile remisyon elde edileceğinin göstergesi olamayacağına işaret etmektedir (72,74). Çalışmamızda splenektomi yapılan İVİG cevabı 5 hastanın tamamında (%100) splenektomiye tam yanıt elde edilir iken; splenektomi yapılan ve İVİG cevabı olmayan 11 hastanın yalnızca 5'inde (%45.5) splenektomiye tam yanıt elde edilebilmiştir. Ancak çalışmamızda bulduğumuz bu fark muhtemelen hasta sayısındaki yetersizlikten dolayı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.93$). Literatürde relapsa kadar geçen sürenin splenektomi yanıtı üzerine etkisine dair bir veri yoktur. Bizim çalışmamızda birinci sıra tedavi sonrası geç relaps olan hastalarda splenektomiye yanıt oranları daha yüksek bulunmakla beraber, splenektomiye yanıt açısından yaş kriteri hala en objektif kriter olarak görünmektedir.

6.ÖZET:

İmmün (idiyopatik) trombositopenik purpura (İTP) kadınlarda erkeklere göre iki kat daha sık görülen, otoimmün mekanizmaların ön planda olduğu trombositopeni ile karakterize edinsel bir hastalıktır. İTP nadiren ciddi kanamalara neden olur. Kanamaya neden olabilecek faktörlerin belirlenmesi tedavi gerekliliğini saptamada ve uygun tedavinin verilmesinde faydalı olabilir. Bu çalışmada İTP'lı hastalarda yaş, trombosit sayısı, hemogloblin düzeyi, MPV'ün kanamalarla ilişkisinin irdelenmesi planlandı. Ayrıca tedavi verilen hastalarda tedavi cevabı üzerine etkili olabileceği düşünülen yaş, cinsiyet, periferik kan trombosit sayısı, kemik iliği megakaryosit sayısı, MPV, İVİG'e cevap varlığı (splenektomi yapılan hastalarda) ve refrakter veya relaps olan hastalarda splenektomi cevabı üzerine remisyon süresinin etkilerinin araştırılması planlandı.

Çalışmamız 2008 ve 2011 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Hematoloji Polikliniği'nde İTP teşhisi ile tetkik ve tedavi edilen hastaların dosyalarının retrospektif olarak analiz edilmesi suretiyle yapılmıştır. Çalışmaya 81 kadın ve 20 erkek hasta olmak üzere 101 hasta dahil edilmiştir.

Kanaması olmayan veya hafif kanamalı hastalarda trombosit sayısı 40469 ± 32160 /mikrolitre, orta veya şiddetli kanaması olan hastalarda ise trombosit sayısı 16900 ± 12485 /mikrolitre olarak saptanarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p=0.001$). Kanama olasılığına etki edebilecek faktörlerden MPV'yi incelediğimizde; kanaması olmayan/hafif kanamalı hastalarda MPV 10.1 ± 1.4 /fL ve orta/şiddetli kanamalı hastalarda MPV: 8.7 ± 1.3 /fL bulunarak iki grup arasında anlamlı farklılık tespit edildi ($p=0.001$). Çalışmamızda birinci sıra tedavi olarak 1mg/kg metilprednizolon tedavisi verilen 49 hastanın 29'unda (%59) yanıt alınmıştır. Birinci sıra tedavi cevabı ile ilişkili faktörlerden MPV; yanıtı hastalarda 10 ± 1.4 /fL, yanıtı olmayan hastalarda 8.8 ± 1.4 /fL olarak bulunmuştur ($p=0.002$). Yaş, trombosit sayısı ve megakaryosit sayısı birinci sıra tedavi cevabı ile ilişkisiz faktörler olarak bulunmuştur. İkinci sıra tedavi olarak splenektomi yapılan hastaların %71'nde tam yanıt alınırken %29 hasta yanıtı olmayan olarak saptandı. İkinci sıra tedaviye tam yanıt sağlanan ve yanıtı olmayan hastalar arasında trombosit sayısı, yaş, MPV ve İVİG cevabı varlığı açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. İkinci sıra tedaviye yanıtı hastalarda birinci sıra tedavi sonrası ortalama

remisyon süresi 200 ± 126 gün iken, yanıtız hastalarda birinci sıra tedavi sonrası ortalama remisyon süresi 113 ± 101 gün saptandı ($p=0.04$).

Çalışmamızın sonucunda kanamaya etki eden faktörlerden trombosit sayısı ve özellikle de MPV yüksekliği hem kanamaya etki eden faktör olarak hemde birinci sıra tedavi yanıtı ile ilişkili olumlu faktör olarak dikkat çekicidir. Çalışmamız İVİG cevabı varlığının splenektomi yanıtının olumlu bir göstergesi olabileceğine dair ipuçları içermektedir. İTP'li hastalarda splenektomi yanıtı ile remisyon sürelerinin uzunluğunun istatistiksel olarak anlamlı bulduğumuz ilişkisi de literatüre katkı açısından olumlu bir bulgudur.



7.SUMMARY

ITP is an acquired disease which is characterized by thrombocytopenia caused by autoimmun mechanisms. This is seen twice as many in women as in men. İTP rarely cause serious bleeding. Determining the factors that cause bleeding might help in deciding the type of treatment. In the present study we planned to exercise the relationship between bleeding and fators such as age, thrmboocyte count, hb level, MPV in patients with ITP. We also planned to investigate factors of remission duration on splenectomy response in patients with refracter and relaps.

Our study was conducted by retrospectively analyzing the files of the patients who were evaluated ant treated in the Karadeniz Technical University Faculty of Medicine Farabi Hospital Hematology Clinic between the 2008 and 2011 years. 101 patients were enrolled the study (81 women and 20 men).

The platelet count was $40469 \pm 32160/\mu\text{l}$ in patients with no or mild bleeding and $16900 \pm 12485/\mu\text{l}$ in those with moderate or severe and this differences are statistically significant ($p=0.001$). MPV is found to be $10.1 \pm 1.4/\text{fL}$ in patients with no or mild bleeding and $8.7 \pm 1.3/\text{fL}$ in those with moderate or severe bleeding and this is statistically significant too. In our study 29 of 49 patients (59%) has responded to treatment of steroids (1mg/kg) as first line treatment. MPV is found to be $10 \pm 1.4/\text{fL}$ in responsive patients and $8.8 \pm 1.4/\text{fL}$ in non-responsive patients at the first line treatment ($p=0.002$). Age, thrombocyte and megacaryocyte count found to be not correlated with first-line treatment response. Complete remission in patients treated with splenectomy as second-line therapy was %71 and %29 was non-responsive. There is no significant differences were detected in the responsive and non-responsive second-line therapy patients for about platelet count, age, MPV and fort the presence of IVIG answer. The average duration of remission after the first-line treatment was 200 ± 126 days in patients who have responded to the second-line therapy, and 113 ± 101 days in non-responsive patients ($p=0.04$).

As a result of our study; the factors that affecting the bleeding as platelet count and especially MPV height; the factor that affecting the bleeding as well as the positive factor for the first-line treatment response is remarkable. Our study contains clues about the IVIG

answer is a positive indication of the presence of splenectomy response. We found a statistically significant relationship between the second-line therapy response and the duration of remission after first line treatment. This finding is important for contribution to the literature.



8.SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı'nda yürütülen bu çalışmada elde edilen sonuçlar aşağıda özetlenmiştir.

1. İç Hastalıkları Hematoloji polikliniğinde 2008 ve 2011 yılları arasında teşhis ve tedavi edilen 81' i kadın ve 20'si erkek olmak üzere toplam 101 hasta çalışmaya alınmıştır.
2. Kanamayla ilişkili faktörlerden; görece trombosit sayısı ve MPV yüksekliği kanamayı önleyici faktörler olarak tespit edilmiştir.
3. Birinci sıra tedavi olarak 1mg/kg metilprednizolon verilen 49 hastanın 29'unda (%59) yanıt alınmıştır.
4. Birinci sıra tedavi yanıtı ile ilişkili faktörlerden; MPV yüksekliği kanamayı önleyici olumlu faktör olarak tespit edilmiştir.
5. İkinci sıra tedavi olarak splenektomi yapılan hastaların %71'nde tam yanıt alınırken %29 hasta yanıtı olarak bulunmuştur.
6. IVIG cevaplı tüm hastalarda splenektomi yanıtı alınırken muhtemelen görece hasta sayısı azlığına bağlı olarak istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.
7. Çalışmamızda birinci sıra tedavi sonrası geç relaps olan hastalarda splenektomiye yanıt oranları daha yüksek tespit edilmiştir.
8. Bulgularımız İTP'li hastalarda MPV yüksekliğinin kanama riskinin düşüklüğü ve birinci sıra tedavi yanıt oranlarının yüksekliği ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca ikinci sıra tedavi uygulanan hastalarda, remisyon süresi uzun olanlarda tedavi yanıtının daha yüksek olduğu bulunmuştur.

9.KAYNAKLAR

1. [British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. Br J Haematol. 120:574, 2003.](#)
2. [Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood. 115:168, 2010.](#)
3. [Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. Blood. 113:2386, 2009.](#)
4. [Tolli LJ, Arnold DM. Pathophysiology and management of chronic immune thrombocytopenia: focusing on what matters. Br J Haematol. 152:52, 2011.](#)
5. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia, 2011.
6. Diz Küçükaya R: Türk Hematoloji Derneği Hematolog. 2:2:70-81, 2012.
7. Terrel DR, Beebe LA, Vesely S, et al: The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults. A critical review of published reports. Am J Hematol. 85:174, 2010.
8. Hoffman R, Benz E J, Silberstein L, Heslop H, Weitz J, Anastasi J: The Hoffman Hematology 6. Edition. 133:1883, 2013.
9. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. Blood. 113:2386-2393, 2009.
10. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune Thrombocytopenia. Blood. 117,16:4193, 2011.
11. Warner MN, Moore JC, Warkentin TE, et al. A prospective study of protein-specific assays used to investigate idiopathic thrombocytopenic purpura. Br J Haematol. 104:442, 1999.

12. Imbah P, Crowther M: Thrombopoietin-receptor agonists for primary immun Thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 365:734, 2011.
13. Goodnow CC, Sprent J, Fazekas de St GB, et al. Cellular and genetic mechanisms of self tolerance and autoimmunity. *Nature.* 435:590, 2005.
14. Robert S. Hilman, Kenneth A. Ault, Michel Leporrier, Henry M. Rinder : THD Klinik Uygulamada Hematoloji Lange. Üçüncü baskı. 364-383, 2012.
15. Takashi T, Yujiri T, Shinoara K, et al. Molecular mimicry by *Helicobacter pylori* CagA protein may be involved in the pathogenesis of H. Pylori-associated chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 124:91, 2004.
16. Kosugi S, Kurata Y, Tomiyama Y et al. Circulating thrombopoietin level in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 93:704–706, 1996.
17. Aledort LM, Hayward CPM, Chen M-G et al. Prospective screening of 205 patients with ITP, including diagnosis, serological markers, and the relationship between platelet counts, endogenous thrombopoietin, and circulating antithrombopoietin antibodies. *Am J Hematol.* 76:205–213, 2004.
18. Stasi R, Amadori S, Osborn J, Newland AC, Provan D. Long-term outcome of otherwise healthy individuals with incidentally discovered borderline thrombocytopenia. *PLoS Med.* 3: 24, 2006.
19. Portielje JE, Westerndorp RG, Kluin-Nelemans HC, et al: Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 97:2549, 2001.
20. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, et al: International consensus report on the investigation and management of primary immunethrombocytopenia. *Blood.* 115:168-86, 2010.
21. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, et al: Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood;* 2009.
22. John P. Greer, J.F George M. Rodgers, Frixos Paraskevas, Bertil Glader Wintrobe's Clinical Hematology 12th edition, in Thrombocytopenia. 1289-1294, 2008.
23. Stasi R, Stipa E, Masi M, et al. Long-term observation of 208 adults with chronic

- Idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med.* 98:436-442, 1995.
24. Sailer T, Lechner K, Panzer S, Kyrle PA, Pabinger I. The course of severe autoimmune thrombocytopenia in patients not undergoing splenectomy. *Haematologica.* 91: 1041-1045, 2006.
 25. Terrel DR, Beebe LA, George JN, Vesely SK, Mold JW. Referral of patients with thrombocytopenia from primary care clinicians to hematologists. *Blood.* 113: 4126-4127, 2009.
 26. Bizzoni L, Mazzucconi MG, Gentile M, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in the elderly: clinical course in 178 patients. *Eur J Haematol.* 76:210-216, 2006.
 27. Cohen YC, Djuibegovic B, Shama-Lubovitz O, Mozes B. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. *Arch Intern Med.* 160:1630-1638, 2010.
 28. Daou S, Federici L, Zimmer J, Maloysel F, Serraj K, Andres E. Idiopathic thrombocytopenic purpura in elderly patients: a study of 47 cases from a single reference center. *Eur J Intern Med.* 19:447-451, 2008.
 29. Frederiksen H, Schmidt K. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood.* 94:909-913, 1999.
 30. Kaya E, Erkurt MA, Aydogdu I, et al. Retrospective analysis of patients with idiopathic thrombocytopenic purpura from Eastern Anatolia. *Med Princ Pract.* 16:100-106, 2007.
 31. Li H-Q, Zhang L, Zhao H, Ji L-X, Yang R-C. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in adult Chinese patients: a retrospective single centered analysis of 1791 cases. *Chin Med J.* 118:34-37, 2005.
 32. NeylonAJ, Saunders PWG, Howard MR, Proctor SJ, Taylor PRA. Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population-based cohort of 245 patients. *Br J Haematol.* 122:966-974, 2003.
 33. Pamuk GE, Pamuk ON, Baslar Z, et al. Overview of 321 patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: retrospective analysis of the clinical features and response to therapy. *Ann Hematol.* 81:436-440, 2002.

34. Portielje JEA, Westendorp RGJ, Kluin-Nelemans HC, Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 97: 2549-2554, 2001.
35. Schoonen WM, Kucera G, Coalson J, et al. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the general practice research database. *Br J Haematol*. 145:235-244, 2009.
36. Vianelli N, Valdre L, Fiacchini M, et al. Long-term follow-up of idiopathic thrombocytopenic purpura in 310 patients. *Haematologica*. 86:504-509, 2001.
37. Wong GC, Lee LH. A study of idiopathic thrombocytopenic purpura patients over a ten-year period. *Ann Acad Med Singapore*. 27: 789-793, 1998.
38. Zimmer J, Andres E, Noel E, Koumarianou A, Blickle J-F, Maloisel F. Current management of adult idiopathic thrombocytopenic purpura in practice: a cohort study of 201 patients from a single center. *Clin Lab Haematol*. 137-142, 2004.
39. Cheng Y, Wong RS, Soo YO, et al: Initial treatment of immune thrombocytopenic Purpura with high-dose dexamethasone. *N Engl J Med*. 349:831, 2003.
40. Crow AR, Lazarus AH: The mechanisms of action of intravenous immunoglobulin and polyclonal anti-D immunoglobulin in the amelioration of immune thrombocytopenic purpura: What do we really know? *Transfus Med Rev*. 22:103, 2008.
41. Scaradavou A, Woo B, Woloski BM, et al: Intravenous anti-D treatment of immune thrombocytopenic purpura: Experience in 272 patients. *Blood*. 89:2689, 1997.
42. Kelton JG, Powers PJ, Carter CJ: a prospective study of the usefulness of the measurement of platelet-associated IgG for the diagnosis of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 60:1050, 1982.
43. Hong F, Ruiz R, Price H, et al: Safety profile of WinRho anti-D. *Semin Hematol*. 35:9, 1998.
44. Ware RE, Zimmerman SA: Anti-D: Mechanisms of action. *Semin Hematol*. 35:14, 1998.
45. Waintraub SR, Brody JI: Use of anti-D in immune thrombocytopenic purpura as a means to prevent splenectomy: Case reports from two University Medical Hospital Centers. *Semin Hematol*. 37:45, 2000.

46. George JN, Raskob GE, Vesely SK, et al: Initial management of immune thrombocytopenic purpura in adults: A randomized controlled trial comparing intermittent anti-D with routine care. *Am J Hematol.* 74:161, 2003.
47. Narang M, Penner JA, Williams D: Refractory autoimmune thrombocytopenic purpura: Responses to treatment with a recombinant antibody to lymphocyte membrane antigen CD20 (rituximab). *Am J Hematol.* 74:263, 2003.
48. George JN, Vesely SK: Immune thrombocytopenic purpura-Let the treatment fit the Patient. *N Engl J Med.* 349:903, 2003.
49. Berchtold P, Dale GL, Tani P, McMillan R: Inhibition of autoantibody binding to platelet glycoprotein IIb/IIIa by anti-idiotypic antibodies in intravenous gammaglobulin. *Blood.* 74:2414, 1989.
50. Ramaniurthi A, Lewis R: Design of a novel apparatus of study nitric oxide (NO) inhibition of platelet adhesion. *Ann Biomed Eng.* 26:1036, 1998.
51. George JN, Woolf SH, Raskob GE: Idiopathic thrombocytopenic purpura: A guideline for diagnosis and management of children and adults. American Society of Hematology. *Ann Med.* 30:38, 1998.
52. Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, et al: Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: A systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood.* 104:2623, 2004.
53. Thomsen RW, Schoonen WM, Farkas DK, et al: Risk for hospital contact with infection inpatients with splenectomy: A population-based cohort study. *Ann Intern Med.* 151:546, 2009.
54. Satasi R, Pagano A, Stipa E, Amadori : Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 98:952, 2001.
55. Garvey B: Rituximab in the treatment of autoimmune haematological disorders. *Br J Haematol.* 141:149, 2008.

56. Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, et al: Systematic review: Efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med.* 146:25, 2007.
57. Donald M Arnold, Cristopher Patriquin, Lisa J. Tolt, İshac Nazi, James Smith and John Kelton. *Hoffmann Hematology.* 133:1883-1894, 2009.
58. Cooper N, Stasi R, Cunningham-Rundles S, et al: The efficacy and safety of B-cell depletion with anti-CD20 monoclonal antibody in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 125:232, 2004.
59. Psaila B, Bussel JB: Refractory immune thrombocytopenic purpura: Current strategies for investigation and management. *Br J Haematol.* 143:16, 2008.
60. Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, et al: Systematic review: Efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med.* 146:25, 2007.
61. Quiquandon I, Fenaux P, Caulier MT, et al: Re-evaluation of the role of azathioprine in the treatment of adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: A report on 53 cases. *Br J Haematol.* 74:223, 1990.
62. Kaushansky K, Lichtman M, Beutler E, Kipps T, Seligsohn U: *Williams Hematology.* Eight edition. 119:1920, 2010.
63. Yenerel M N, Atamer T, Ayer M. Yüz altmış iki kronik idiyomatik trombositopenik purpura olgusunun klinik seyir ve tedavi cevabı yönünden değerlendirilmesi. *İst Tıp Fak Derg.* 70:6-10, 2007.
64. Reid MM. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: Incidence, treatment and outcome. *Arch Dis Child.* 72: 125-8, 1995.
65. Kaya M ve ark: *Van Tıp Dergisi.* 18:141-146, 2011.
66. A. Önder ve ark: *Dicle Medial Journal.* 39:49-53, 2012.
67. Kılıç H: Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji bilim dalında takip edilen Güneydoğu Anadolu bölgesindeki İdiyomatik trombositopenik purpuralı olguların 10 yıllık retrospektif analizi; 10 yıllık deneyim. *Uzmanlık Tezi,* 2013.

68. Aydoğdu Đ, Tayfun E, Akan H ve ark. İdiyopatik trombositopenik purpurada klinik seyir: 62 hastalık seri sonuçları. *Türkiye Tıp Dergisi*. 2: 73-6, 1997.
69. McMillan R at all. The pathogenesis of chronic immune thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol*. 44: 3-11, 2007.
70. Law C, Marcaccio M, Tam P, Heddle N, Kelton JG. High-dose intravenous immune globulin and the response to splenectomy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 336:1494-8, 1997.
71. Holt D, Brown J, Terrill K, Goldsby R, Meyers RL, Heximer J, Nordfors B, Slayton WB. Response to intravenous immunoglobulin predicts splenectomy response in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatrics*. 111:87-90, 2003.
72. Bussel JB, Kaufmann CP, Ware RE, Woloski BM. Do the acute platelet responses of patients with immune thrombocytopenic purpura to IV anti-D and to IV gammaglobulin predict response to subsequent splenectomy? *Am J Hematol*. 67:27-33, 2001.
73. Ruivard M, Caulier MT, Vantelon JM, Tournilhac O, Schaeffer A, Godeau B, Bierling P. The response to high-dose intravenous immunoglobulin or steroids is not predictive of outcome after splenectomy in adults with autoimmune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 105:1130-2, 1999.
74. Radaelli F, Faccini P, Goldaniga M, Guggiari E, Pozzoli E, Maiolo AT, Ciani A, Pogliani EM. Factors predicting response to splenectomy in adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologica*. 85:1040-4, 2008.