



T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ERİŞKİN İMMÜN TROMBOSİTOPENİK PURPURA'DA VERİLEN
BİRİNCİ BASAMAK STEROİD TEDAVİSİNE ALINAN YANITIN;
HASTALIK SEYRİ İLE OLAN İLİŞKİSİNİN RETROSPEKTİF
OLARAK İNCELENMESİ**

Esra SEÇKİN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Mehmet DAĞLI

Konya-2023

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ERİŞKİN İMMÜN TROMBOSİTOPENİK PURPURA'DA
VERİLEN BİRİNCİ BASAMAK STEROİD TEDAVİSİNE
ALINAN YANITIN; HASTALIK SEYRİ İLE OLAN İLİŞKİSİNİN
RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ**

Esra SEÇKİN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Danışman
Prof. Dr. Mehmet DAĞLI

Konya-2023

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca içinde olmaktan gurur duyduğum Selçuk Üniversitesi İç Hastalıkları Kliniği'nin tüm hocalarına, babacan tavırlı tez danışmanım Hematoloji Bilim Dalı başkanı Sayın Prof. Dr. Mehmet Dağlı'ya, beraber acı tatlı günler geçirdiğimiz ve her zaman birbirimize destek olduğumuz hekim arkadaşlarıma, biz hekimlerin en büyük yardımcısı olan hemşire ekibimize ve tüm Selçuk Üniversitesi İç Hastalıkları Ailesi'ne teşekkür ederim.

Bu günlere gelmemde en büyük pay sahibi olan, fedakarlıklarını hiçbir şekilde ödeyemeyeceğim canım annem ve babama, kardeşlerim Merve ve Fırat'a teşekkür ederim.

İyi günde kötü günde yanımda olan, hayatın zorluklarını beraber göğüslediğimiz ve çok sevdiğim canım eşim Oğuz Seçkin'e, dünyaya geldiği günden bu yana hayatımıza renk katan ve bize hayat enerjisi veren canım oğlum Yağız Efe Seçkin'e teşekkür ederim.

Dr. Esra SEÇKİN

Konya – 2023

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iii
ŞEKİLLER LİSTESİ	v
TABLolar LİSTESİ.....	vi
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. İMMÜN TROMBOSİTOPENİK PURPURA.....	2
2.1.1. İMMÜN TROMBOSİTOPENİK PURPURA’NIN TANIMI.....	2
2.1.2. İMMÜN TROMBOSİTOPENİK PURPURA’DA ETİYOLOJİ	3
2.1.3. İMMÜN TROMBOSİTOPENİK PURPURA’DA EPİDEMİYOLOJİ	3
2.1.4. İMMÜN TROMBOSİTOPENİK PURPURA’DA PATOFİZYOLOJİ	4
2.1.5. İMMÜN TROMBOSİTOPENİK PURPURA’DA KLİNİK.....	6
2.1.6. İMMÜN TROMBOSİTOPENİK PURPURA’DA TANI	9
2.1.7. İMMÜN TROMBOSİTOPENİK PURPURA’DA TEDAVİ	15
3.GEREÇ VE YÖNTEM	39
3.1. ARAŞTIRMADA DIŞLAMA VE DAHİL ETME KRİTERLERİ	41
3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	41
4.BULGULAR.....	42
5.TARTIŞMA VE SONUÇ	65
KAYNAKLAR	71
ÖZET.....	83
SUMMARY	84

SİMGELER VE KISALTMALAR

µL: Mikrolitre
ABD: Amerika Birleşik Devletleri
ALPS: Otoimmün Lenfoproliferatif Sendrom
anti-HBc : Hepatit B Çekirdek Antikoru
APS: Antifosfolipid Sendromu
aPTT: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
CMV: Sitomegalovirüs
COVID: Koronavirüs Hastalığı
CVID: Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik
DIC: Dissemine İntravasküler Koagülasyon
DITP: İlaça Bağlı İmmün Trombositopeni
EDTA: Etilen diamin tetra asetik asit
FDA: ABD Gıda ve İlaç İdaresi
Hb: Hemogloblin
HBSAg: Hepatit B Yüzey Antijeni
HBV: Hepatit B Virüsü
HCV: Hepatit C Virüsü
HIT: Heparin Kaynaklı Trombositopeni
HIV: Human Immunodeficiency Virus
HLA: İnsan Lökosit Antijeni
HÜS: Hemolitik Üremik Sendrom
IVIG: İntravenöz İmmün Globulin
İTP: İmmün Trombositik Purpura
KLL: Kronik Lenfositik Lösemi
MDS: Miyelodisplastik Sendrom
MMF: Mikofenolat Mofetil
PT: Protrombin Zamanı
SD: Standart Sapma
SLE: Sistemik Lupus Eritamatozus

TPO-RA: Trombopoietin Reseptör Agonisti

TTP: Trombotik Trombositopenik Purpura

VWD: Von Willebrand Hastalığı

VZV: Varisella Zoster Virüsü

WBC: White Blood Cell



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Erişkin İTP Tedavi Algoritması	36
Şekil 2: Hastaların özgeçmişinde ek hastalık varlığı.....	42
Şekil 3: Kanama durumu ile tanı anındaki platelet düzeylerinin dağılım şeması.....	48
Şekil 4: Kanama evreleri ve Hb düzeyleri arasındaki dağılım ilişkisi	50
Şekil 5: Birinci basamak ted. sonrası platelet düzeylerinin remisyon durumuna göre dağılım şeması .	55
Şekil 6: İkinci basamak tedavi durumu (tedavi verilen ve verilmeyen) ve tedavi yanıtına göre platelet düzeylerinin (tedavi sonrası) dağılım şeması	55
Şekil 7: Nüks zamanlarının aylara göre dağılım şeması.....	60



TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 1: Yetişkinlerde Trombositopeninin Nedenleri	9
Tablo 1: Yetişkinlerde Trombositopeninin Nedenleri (Devamı).....	10
Tablo 2: İTP ile ilişkili kanama tedavisi	20
Tablo 3: İTP’de trombosit sayısını arttırmaya yönelik yaklaşım	21
Tablo 4: İmmün trombositopeni ted. için trombosit yanıtına kadar geçen süre	23
Tablo 5: İTP’de İkinci Basamak Tedavi Algoritması	29
Tablo 6: İTP Tedavisinde Avantaj ve Dezavantajlar	30
Tablo 7: İTP’de Kanama Skoring Sistemi	40
Tablo 8: Ek hastalık özgeçmişi bulunan hastalarda hastalık dağılım özeti	42
Tablo 9: Hastaların nicel verileriyle ilgili genel istatistiksel tanımlamalar ve parametrelerin dağılım özellikleri	43
Tablo 10: Hastaların ELISA sonuçlarının genel özeti.....	43
Tablo 11: Hasta grubuna ait demografik ve yaş dağılımının genel özeti	43
Tablo 12: Hastaların yaş, laboratuvar ve kategorik verilerinin cinsiyetle ilişkisi.....	44
Tablo 13: Hastaların lab. ve kategorik verilerinin yaş gruplarıyla olan ilişkisi.....	45
Tablo 14: Kanama varlığının diğer kategorik parametrelerle ilişkilerinin analizi.....	46
Tablo 15: Hastaların İTP ile ilişkili kanama özellikleri	47
Tablo 16: Hast. yaş, nüks zamanı ve lab. verilerinin kanama durumu ile ilişkisi	48
Tablo 17: Kanaması olan hast. yaş ve lab. verilerinin kanama evresiyle ilişkisi.....	49
Tablo 18: Birinci ve ikinci basamak ted. ilgili genel özellikler ve tanımlamalar	51
Tablo 19: Birinci basamak ted. nicel ve kategorik verilerle olan ilişkisinin analizi.....	53
Tablo 20: İkinci basamak ted. nicel ve kategorik verilerle olan ilişkisinin analizi.....	54
Tablo 21: Remisyon durumu ve 1.basamak tedavi ajanları arasındaki ilişki ve dağılım özellikleri	56
Tablo 22: Birinci ve ikinci basamak tedavi ajanlarının tedavi yanıtları ve remisyon durumlarıyla olan istatistiksel ilişkilerinin araştırılması ve özeti	57
Tablo 23: 1. basamak tedavi yanıtı ile remisyon süreleri arasındaki ilişkinin analizi	58
Tablo 24: Tanı anı ve tedavi sonrası Platelet düzeylerinin karşılaştırılması	58
Tablo 25: Tanı anı ve tedavi sonrası platelet düzeylerinin yaş, cinsiyet ve birinci basamakta verilen tedavi ajanlarına göre ayrı ayrı olarak detaylı karşılaştırılması.....	59
Tablo 26: Hastaların nicel parametrelerinin, farklı zaman dilimlerindeki platelet düzeyleri ile olan korelasyon ilişkilerinin analizi	59
Tablo 27: Nüks durumu genel özeti	60
Tablo 28: Nüks zamanı ve diğer kategorik parametrelerin birbiri ile ilişkisinin incelenmesi	61
Tablo 29: Hastaların yaş ve laboratuvar verilerinin nüks durumu ile ilişkisi	62
Tablo 30: Parametrelerin nüks üzerine etki profillerini araştırılması ve prediktif özellikler.....	63
Tablo 31: Nüks durumu ve 1. basamak tedaviye yanıt durumu arasındaki ilişki	64

1.GİRİŞ

İmmün trombositopenik purpura (İTP), trombosit antijenlerine karşı gelişen oto antikorların sebep olduğu, edinilmiş bir trombositopeni nedenidir (1). Klinik olarak önümüze kimi zaman kanama bulguları üzerine yapılan tetkikler sonucunda; kimi zaman da asemptomatik seyrederken başka bir nedenle yapılan kan tetkikleri sonucunda trombositopeninin fark edilmesi üzerine gelir. Yapılan tetkiklerde trombosit sayısı 100.000/ μ L değerinden daha düşük tespit edildiğinde periferik yayma ile trombosit sayısı doğrulanır. Bu aşamadan sonra trombositopeni yapan diğer nedenlerin dışlanması ile tanı konulmaktadır (2).

İTP’de birinci basamak tedavi uzun zamandan beri steroid grubu ilaçlardır (3). Steroid grubu ilaçlar otoantikor oluşumunu azaltır. Bunun yanında otoantikorlarla kaplanmış trombositlerin mononükleer fagositer sistem tarafından fagositozunu önleyerek etkisini gösterir (4). Birinci basamak olarak verilen tedaviye hastalığın yanıt oranı %70-90 düzeyindedir. Fakat tedaviye yanıt veren hastalarda bu yanıtın korunma oranı %15-20 düzeyindedir (5).

İTP’nin hastada seyrini gösterecek ön gördürücü parametreler ile ilgili bilgiler yeterli değildir. Bu parametrelerin tespit edilmesi; İTP’de tedavinin bireye özgü olmasının sağlanması açısından çok önemlidir. Bu parametreler tespit edilirse hastalığın seyri ön görülebilecektir. Böylece gereksiz ilaç kullanımının ve buna bağlı oluşabilecek yan etkilerin önüne geçilecektir.

Çalışmamızın ana amacı erişkin immün trombositopenik purpurada verilen birinci basamak steroid tedavisine alınan yanıtın; hastalık seyri ile olan ilişkisinin belirlenmesidir. Bunun yanında tanının konulduğu zamanda hastaya ait klinik özellikler ve laboratuvar değerlerinin değerlendirilmesi ve karşılaştırılması yaptığımız çalışmamızın diğer amaçları olmuşlardır. Ortaya koyduğumuz amaçlarla çalışmamıza 100 erişkin İTP tanılı hasta dahil edilmiştir. Bu hastalar geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri, tedaviye verdikleri yanıtlar ve uzun dönem hastalık seyri ile ilgili parametreler incelenmiştir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. İMMÜN TROMBOSİTOPENİK PURPURA

2.1.1. İMMÜN TROMBOSİTOPENİK PURPURA’NIN TANIMI

Trombositopeninin oluşması için üç farklı mekanizma vardır. Bunlar; Kemik iliği üretiminin azalması, splenik sekestrasyonun artması ve trombosit yıkımının artmasıdır. İTP patogenezinin baktığımız zaman iki mekanizmanın aktif olduğunu görürüz. Bunlardan ilki trombosit üretiminin azalmasıdır. Fakat asıl sebep olan mekanizma trombositlere karşı oluşan otoantikorlar sebebi ile trombosit sayısının azalmasıdır. Otoantikorlar dolaşım sisteminde bulunan trombositlerin yüzeyine yapışır ve trombositlerin yıkılmasına sebep olur. Bu yıkıma sebebiyet veren otoantikorların oluşmasına yardımcı olan unsur belli değildir. Lakin çeşitli kaynaklarda bu durumun oluşmasından monosit sub gruplarının yardımcı T lenfositler ve regülatuar T lenfositler ile direkt olarak etkileşimi sorumlu tutulmuştur (6).

Hipokrat zamanından bu yana mor renkli cilt döküntüleri tarif edilmektedir. Tıp literatürüne ise İTP kliniği 1025 yılında İbni Sina sayesinde dahil olmuştur. 1735 yılında Alman Doktor Paul Gottlieb Werlof bir enfeksiyon sonrası gelişen cilt ve mukoza kanamalarını “ morbus maculosus haemorrhagicus” olarak tanımlamıştır. 1905 yılında Marino immün mekanizmalarla trombositopeni ortaya çıkabileceğini savunmuştur (3, 7).

İTP trombosit sayısının az olması, kanama atakları ve purpura ile karakterize olmuş otoimmün bir hastalıktır. Daha eski kaynaklarda idiyopatik trombositopenik purpura olarak adlandırılırdı. Lakin güncel kaynaklarda immün trombositopenik purpura olarak adlandırılmaktadır. İTP tanısı trombositopeniye sebebiyet verecek farklı nedenlerin dışlanması sonucunda konulur. Splenomegali olması beklenmez. Diğer trombositopeni sebepleri için enfeksiyöz sebepler, kollajen vasküler hastalıklar, lenfoproliferatif hastalıklar veya ilaç kullanımı araştırılmalıdır.

İTP evreleri tanı konulmasından itibaren geçen süreye göre değerlendirilir. Yeni tanı İTP tanıdan itibaren ilk üç ayı kapsamaktadır (2). Persistan (ısrarcı) İTP tanıdan itibaren 3-12 aylar arasında devam eden spontan remisyona girmeyen veya tedavi kesildiğinde remisyonda kalamayan olguları kapsar (2). Ancak bu dönemde hala spontan remisyona girme ihtimali mevcuttur. Kronik İTP ise 12 ay veya daha

uzun süre devam eden İTP olgularını ifade etmektedir (2). Tam remisyon durumu trombosit sayısının en az 12 ay süresince 100.000/ μ L üzerinde seyretmesi olarak tanımlanmaktadır (8).

2.1.2. İMMÜN TROMBOSİTOPENİK PURPURA'DA ETİYOLOJİ

İTP Helikobakter pylori ve Human Immunodeficiency Virus (HIV) gibi enfeksiyonlara, lenfomalar gibi malignitelere ve diğer otoimmün ilişkili hastalıklar sebebi ile ortaya çıkabilir. Bu hastalıklarda antitrombosit antikorlar trombosit yıkımına yol açmaktadır. Bunun sebebini açıklamaya çalışan pek çok çalışma yapılmıştır ve yapılmaya da devam etmektedir. Yine bu tablonun ortaya çıkmasında ilaçlar da bir etkindir. Asetilsalisilik asit, asetazolamid, aminosalisilik asit, karbamazepin, sefalotin, digitoksin, fenitoin, meprobamat, metildopa, kinidin, rifampin ve sülfametazin trombositopeniye sebep olabileme ihtimali olan ilaç gruplarıdır.

2.1.3. İMMÜN TROMBOSİTOPENİK PURPURA'DA EPİDEMİYOLOJİ

Amerika Birleşik Devletleri'nde yaş ile ilişkili İTP prevalansı (cut-off trombosit sayısı <100.000/ μ L) 100.000 kişide 9,5, Kuzey Avrupa'da 100.000 kişide 2,68 olarak tespit edilmiştir. Avrupa'da ise erişkin grupta ortalama tanı alma yaşı 50 olarak tespit edilmiştir. İTP genelde 30 yaş civarında pik yapar (9). Bununla birlikte yaş arttıkça İTP insidansının da arttığı tespit edilmiştir.

İTP yaygın olan edinilmiş bir kanama bozukluğudur. Bildirilen insidansın, 1970'li yıllarda otomatik trombosit sayımı cihazlarının kullanılmaya başlanmasıyla arttığı izlendi (10). Lakin bu gerçek bir artış değildi. Çünkü bu cihazların kullanılmasıyla beraber tesadüfen trombositopeni ve yanlış trombositopeni olguları artmıştı (11).

Avrupa'da yapılan üç çalışma ve Kore'de yapılan bir çalışmaya göre İTP insidansı 100.000 yetişkin bireyde 1-6 olarak tespit edilmiştir (10-14).

İTP yetişkin hastalarda kronik bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Bu sebeple prevalans insidanstan yüksek gelmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir araştırmaya göre prevalans çocuk grubunda 100.000'de 8 iken bu durum yetişkin grubunda 100.000'de 12 olarak tespit edilmiştir (13).

Yapılan diğer çalışmalar İTP hastalarının beşte birinin tanı anından semptom göstermediğini ortaya koymuştur. Yani bu hastalara tesadüfen bakılan kan tetkiklerinde trombositopeni tespit edilmesi üzerine tanı konulmuştur. Bu sebeple semptom veren hastaların insidans değerinin düşük saplanması daha olasıdır (15, 16).

Fransa’da kronik tedavi veya hastaneye yatışı gerekli olan İTP hastaları dahil edilerek yapılan bir araştırmada genel insidans 100.000’de 2,9 olarak tespit edilmiştir. Bu değer 60 yaş üzeri hastalarda artış göstererek 100.000’de 9 olarak tespit edilmiştir (17). Diğer çalışmalarda da yaş ile insidansın da arttığını bu çalışma ile uyumlu olarak göstermiştir (13, 18).

İTP’nin genelde genç kadın bireyleri etkilediği öngörülmektedir. Bazı çalışmalar bu hipotezi destekler iken bazı çalışmalar ise bu hipotez ile ters düşmektedir (10, 13, 16). Yapılan birçok çalışmada 60 yaş ve üzeri grupta erkek ve kadın insidansı benzerlik göstermektedir (19).

2.1.4. İMMÜN TROMBOSİTOPENİK PURPURA’DA PATOFİZYOLOJİ

İTP’de patofizyoloji tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak klirens sebebi ile azalan trombosit ömrü trombositopenide en önde gelen sebeptir. Buna ek olarak otoreaktif sitotoksik T hücreleri ve bozulmuş trombosit üretimine sebebiyet veren humoral ve hücrel otoimmünite de diğer patofizyolojik sebepler olarak önümüze çıkmaktadır.

İTP’de trombosit yıkımı, trombosit membran glikoprotein reseptörlerinden sıklıkla GpIIb/IIIa epitoplarına karşı gelişen antikorlar nedeni ile gerçekleşir (20-22). Daha az oranda ise GpIb veya HLA antijenine karşı gelişen antikorlar sebebiyle de gerçekleşir (23, 24).

Bazı İTP hastalarında tetikleyici faktörler bulunabilir. Bu duruma genetik ve edinilmiş faktörler katkıda bulunur (25-27). Bu tetikleyici faktörlerden bazıları şunlardır:

1. Sekonder İTP: Yetişkin bireylerde birçok sebep vardır. Bu sebepler içinde olan bazı hastalıklar şunlardır:

- Kronik Lenfositik Lösemi (KLL)
- Sistemik Lupus Eritematozus (SLE)

- Antifosfolipid Sendromu (APS)
- Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik (CVID)
- Otoimmün Lenfoproliferatif Sendrom (ALPS)
- Seçici İmmünoglobulin (Ig) A eksikliği
- Kızamık, Kabakulak ve Kızamıkçık (MMR) Aşısı
- Helicobacter Pylori Enfeksiyonu
- HIV Enfeksiyonu
- Hepatit C Virüsü (HCV) Enfeksiyonu
- Sitomegalovirüs (CMV) Enfeksiyonu
- Varisella Zoster Virüsü (VZV) Enfeksiyonu
- Koronavirüs Hastalığı (COVID-19) (28)

2. **COVID-19 Aşısı:** Bu aşığı olan bireylerde yeni tanı alan İTP ve mevcut olan İTP'nin alevlenmesi olarak pek çok vaka bildirimi yapılmıştır. Ancak bu aşığı olan bireylerde normal popülasyondan daha fazla bir İTP oranı olduğunu gösteren bir kanıt ortaya konmamıştır. Hatta bu aşı kaynaklı olduğu düşünülen İTP oranı heparin kaynaklı trombositopeni oranına benzer olarak bulunmuştur (29).

Bu tetikleyici olaylara genel olarak bakacak olursak genel olarak iki mekanizmaya ayırabiliriz. Bu iki mekanizma; viral enfeksiyonlar ve immün homeostazi bozan sistemik durumlardır.

1. **Enfeksiyonlar:** Tanı alan bazı İTP vakaları yakın zamanda geçirilmiş olan bir viral enfeksiyonla ilgilidir. Bu enfeksiyon durumu daha az oranla da olsa bakteriyel bir enfeksiyon olabilir. Viral enfeksiyon antijenlerine karşı oluşan antikorlar normal trombosit antijenleriyle çapraz reaksiyona girebilir. Bu durum bir moleküler taklit şeklindedir. HIV, HCV, CMV ve VZV'nin bu mekanizmayı kullanarak sekonder İTP'ye sebep olduğu bazı çalışmalarca gösterilmiştir (30-33). Lipopolisakkarit benzeri bakteriyel enfeksiyonda oluşan ürünler trombositin yüzeyine yapışır. Bu durum trombosit fagositozunu artırır (34).

2. **Bağıışıklık Değişikliği:** Bu değişiklik periferik tolerans kaybına sebep olur. Bu durum da reaktif antikorların gelişimini ağreve eder. Bu mekanizmayı en sık antifosfolipid sendromu, SLE, Evans sendromu gibi otoimmün durumların varlığında gözlemleriz (25, 35).

İTP’de antikor üretimi trombosit yüzey glikoproteinlerine tepki veren CD4-pozitif yardımcı T hücreleri tarafından yönetilmektedir (36-38). Splenik makrofajlar ise antijen sunan başlıca hücrelerdir (39). Bu anlatılan mekanizmaya rağmen antiplatelet antikorlar hastaların büyük bir kısmında gösterilemez (40). Bu sebepten dolayı İTP tanısını koymak için antiplatelet antikor testini kullanmayız (20, 41-43).

2.1.5. İMMÜN TROMBOSİTOPENİK PURPURA’DA KLİNİK

Rastlantısal olarak bakılan kan tetkiklerinde trombosit sayısının düşük olarak tespit edilmesi ile çoğu hastaya asemptomatik trombositopeni tanısı konulmaktadır. Semptom gösteren hastalar için ise bu durum öncelikle trombositopeni sebepli kanama ile ilişkilidir. Kanama semptomunun yanı sıra hastalarda yorgunluk ve düşük yaşam kalitesi de izlenmektedir.

İTP hastalarında kanama insidansı başlangıç kohortuna bağlı olarak geniş ölçüde değişiklik göstermektedir. Eğitim kliniklerinde takip edilen İTP hastalarındaki kanama oranı rastlantısal olarak trombositopeni saptanan hasta grubuna göre daha yüksek saptanacaktır.

Trombositopeni sebepli kanama hastaların üçte ikisinde son aşamada ortaya çıkmaktadır. Ortaya çıktığında ise kendini ciltte veya mukozada kanama olarak göstermektedir. Bu bazı kaynaklarda trombosit tipi kanama olarak adlandırılmaktadır. Semptomların başlangıcı ani olabilse de genellikle sinsî bir seyri vardır. Kanamaların önem derecesi değişkenlik göstermektedir.

Peteşiler; düz, kırmızı, basınç altında beyazlamayan lezyonlardır. Bu lezyonlar ayaktan hastalarda genellikle alt ekstremitede, yatan hastalarda ise sakral bölgede izlenmektedir. Peteşiler vaskülitik purpuradan ayırt edilmelidir.

Purpura, peteşinin birleşmesinden kaynaklanan bir lezyonu ifade etmektedir. Deride izlenen purpura kuru purpura olarak isimlendirilmektedir. Oral mukoza gibi mukoza zarlarında yer alan hemorajik kabarcıklara ise ıslak purpura ismi verilmektedir. Bu bulgu daha şiddetli bir kanamanın habercisi olabilmektedir (44).

Trombositopeniye bağı purpura palpe edilemez. Ancak vaskülitik purpura palpe edilebilir. Trombositopenik purpura kaşıntılı değildir. Ancak vaskülitik purpura kaşıntılıdır (45).

Epistaksis sıklıkla şiddetli sümkürme ile görülür. Genellikle klinik olarak önemi olmayan küçük kanamalar şeklinde olabilir. Nazal tampon veya koterizasyon ile müdahale gerektiren sürekli epistaksis ise ciddi kanama riski olduğunun göstergelerindendir.

Epistaksis, peteşi ve purpura gibi klinik önemi daha az kanamaların aksine İTP’de şiddetli ve kritik öneme sahip kanama türleri daha az görülmektedir. Bu durum 5336 yetişkin hastayı içeren prospektif bir çalışmada gösterilmiştir (46).

Kliniklerden verilen bilgilere göre yapılan değerlendirmeye göre kanama oranları, popülasyona, kanamanın tanımına ve raporlama yöntemlerine bağlı olarak değişiklik göstermektedir. İTP tanısı alan 3771 hasta üzerinde yapılan bir çalışmaya göre hastalığın tanı anında ciddi gastrointestinal veya merkezi sinir sistemi kanama riski %1’den azdır (17). İTP tanısı almış 269 hasta üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise ciltte veya ağızda lokalize küçük kanama olanların oranı %57 olarak tespit edilmiştir (47).

Önceki minör kanama öyküsü, nonsteroidal anti inflamatuvar ilaç kullanımı, kadın cinsiyet, kronik İTP (tanı>12 ay) bireysel çalışmalarda elde edilen klinik olarak önemli kanama ön gördürücüleridir (46, 48). Ancak bu faktörler tüm çalışmalarda tutarlı değildir. Kanama sıklığı yaş ve eşlik eden hastalıklara bağlı olarak da artabilmektedir.

İTP, trombosit sayısının azlığına göre tanımlanmaktadır. Ortak fikre göre İTP için kabul edilen trombosit sayısı $<100.000/\mu\text{L}$ 'dir (49). İTP tanısı konulan hasta grubunda trombositopeninin şiddeti değişkenlik göstermektedir. Kanama şiddeti açısından en endişe verici durum trombosit sayısının $<30.000/\mu\text{L}$ olmasıdır.

Yapılan periferik yaymada en çok görülen tablo büyük trombositlerdir. Ancak bu tablonun yokluğu İTP tanısını dışlamaz. Ancak daha önemlisi periferik yaymada anormal trombosit morfolojisi olmamasıdır. Anormal trombosit morfolojisinin izlenmesi kalıtsal bir trombosit fonksiyon bozukluğunu düşündürmelidir.

Şiddetli trombositopenisi olan hastalarda ($<30.000/\mu\text{L}$) klinik olarak kanama görülme olasılığı daha yüksektir. Bununla birlikte trombosit sayısı ile kanama riski arasındaki korelasyon zayıftır. Ancak bununla birlikte buna yönelik yapılan çalışmalar zayıftır.

İTP hastalarındaki kanama oranları ile diğer trombositopeni durumlarındaki kanama oranlarını karşılaştırmak doğru olmayacaktır. Bunun durum İTP'li hastaların sahip olduğu trombositlerin daha genç ve daha fazla hemostatik etkinliğe sahip olmasından kaynaklanmaktadır (50). Sonuç olarak İTP hastalarındaki kanama belirtileri diğer sebepli trombositopenilere göre daha zayıftır.

Trombosit sayısı $\geq 30.000/\mu\text{L}$ olduğu zaman klinik olarak riskli kanama riski düşüktür. Bu sebeple bu durumda hastalara kanama riskini arttıracak başka komorbideler veya ilaçlar olmadığı sürece trombosit sayısını arttırmaya yönelik tedavileri genellikle uygulamayız (51).

Kırgınlık ve yorgunluk İTP hastalarında sık görülen bir semptom olarak karşımıza çıkar. Sıklıkla trombositopeni ile ilgili olsa bile trombosit sayısının hafifçe düştüğünde bile ortaya çıkabilmektedir (52-54). İTP'de kırgınlık ve yorgunluğun sebebi tam olarak ortaya konamamıştır. Bazı uzmanlar komorbideler, yaş, yüksek stres düzeyinin buna sebep olduğunu ileri sürmüşlerdir (53, 55).

İTP tanısı alan hastalarda trombositopeni tromboza karşı koruyucu değildir. Hatta bazı çalışmalarda İTP tanısı alan hastalarda tromboz riskinin arttığı ortaya konulmuştur (56-59). İTP hastalarında bu pıhtılaşmanın patogenezi anlaşılamamıştır. Antifosfolipid antikorları veya splenektomi, glukokortikoidler ve/veya trombopoietin reseptör agonistleri gibi tedavilerin bu duruma sebep olduğu düşünülmektedir.

İTP bu hücre gruplarını etkileyen ikincil bir sürece bağlı olmadığı takdirde diğer hücre grupları İTP'ye karakteristik olarak normal değerlerindedir. Bu kuralın istisnası ise İTP hastalarında kan kaybı sonucu ortaya çıkan demir eksikliği anemisidir. Karakteristik olarak morfolojik bulgular, poikilositozlu hipokromik mikrositik eritrositleri içermektedir (60).

2.1.6. İMMÜN TROMBOSİTOPENİK PURPURA'DA TANI

İTP, izole trombositopeniye sahip olan hastalarda bir dışlama tanısıdır. Bu sebeptendir ki tanısal değerlendirmede en önemli bileşen trombositopeni yapabilecek diğer nedenlerin dışlanmasıdır.

İTP tanısının konulabilmesi için trombositopeninin diğer olası sebeplerinin dışlanması gerekir. Pek çok olası neden hasta öyküsü, yapılacak fizik muayene ve kan tahlillerinin yapılması ile ortaya çıkacaktır.

Tablo 1: Yetişkinlerde Trombositopeninin Nedenleri (61)

Psödotrombositopeni
Etilen diamin tetra asetik asit (EDTA) bağımlı aglütininlerin sebep olduğu trombosit kümelenmesi
Yetersiz antikoagüle edilmiş örneğin neden olduğu in vitro trombosit kümelenmesi
Glikoprotein IIb/IIIa inhibitörlerinin neden olduğu in vitro trombosit kümelenmesi (NOT: Bunlar ayrıca gerçek trombositopeniye neden olabilir)
Otomatik cihaz tarafından trombosit yerine beyaz kan hücresi olarak sayılan dev trombositler
Trombositopeninin Yaygın Sebepleri
Primer İmmün Trombositopeni (İTP)
İlaça bağımlı immün trombositopeni (DITP)
Heparin
Kinin (Kas krampları için reçetesiz satılan ilaçlar olduğu gibi)
Sulfonamid
Asetaminofen
Simetidin
İbuprofen
Naproxen
Ampisilin
Piperasillin
Vancomisin
Glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri
Yiyecek ve İçecekler
Kinin içeren içecekler (Tonik su, Schweppes acı limon)
Ceviz
Bazı bitki çayları

Tablo 1: Yetişkinlerde Trombositopeninin Nedenleri (Devamı)

Enfeksiyonlar
HIV
Hepatit C
Epstein-Barr virüsü
Helicobacter pylori (Hazımsızlık veya peptik ülser hastalığı semptomları olan hastalarda şüphelenilir)
Dissemine intravasküler koagülasyon
Hücre içi parazitler (Örneğin: sıtma)
Kronik karaciğer hastalığına bağlı hipersplenizm
Alkol
Besin eksiklikleri (Örneğin: B12 vitamini, folat, bakır)
Romatolojik/otoimmün bozukluklar (Örneğin: Sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit)
Gebelik
Gestasyonel Trombositopeni
Preeklampsi
HELLP sendromu
Diğer trombositopeni sebepleri
Miyelodisplazi
Yayılmış intravasküler pıhtılaşma ile kanser
Kemik iliği infiltrasyonu veya baskılanması ile kanser (Örneğin: Lenfoma, lösemi)
Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri (PNH)
Trombotik mikroanjiyopati
Antifosfolipid sendromu
Aplastik anemi
Kalıtsal trombositopeniler

Şiddetli kanaması olan hastalarda tanıyı doğrulamak veya dışlamak ve tedavi protokolüne yardımcı olmak için konsültan hematoloğun erken müdahalesi ile hastanın ivedi olarak hastaneye yatırılması gerekmektedir (51).

Kanama açısından stabil olan hastalar olası acil durumlar anlatılarak ayaktan tanı ve tedavi sürecine dahil edilebilirler. Bu kişilere eğitim verilmeli ve bir hematolog tarafından takibe alınmalıdırlar. Şiddetli trombositopenisi olan, ıslak purpurası olan veya kanama özgeçmişli olan hastaların kanama riski yüksek kabul edilerek hastane ortamında takibi daha uygun bir yaklaşımdır (51).

Hastaların öyküsü alınırken yakın tarihli enfeksiyon geçmişleri, kullandıkları ilaçlar, trombositopeni ile ilişkili olabilecek romatolojik hastalıklar ve karaciğer hastalıkları özellikle sorgulanmalıdır. Bunların yanında yakın zamanda geçici olarak kullandığı ilaçları, bitkisel konsantreleri ve yiyecekleri de sorgulamak tanı açısından yararlı olacaktır. Bu bilgiler hastadan alınamıyorsa aile üyeleri ve hastane kayıtları da sorgulanmalıdır.

Öyküde hastanın kanama semptomları da sorgulanmalıdır. Bu semptomların başlangıcı, ailede benzer semptomu olan kişilerin varlığı da tanıya ulaşmamız açısından önem arz etmektedir.

Hayatı tehdit eden bir durumun varlığı açısından hastanın vital parametreleri detaylı olarak gözden geçirilmeli ve sistemik muayene yapılmalıdır. Hastaya yapılacak fizik muayenede özellikle ciltte ve ağız mukozasında kanama belirtileri aranmalıdır. Bunun yanında trombositopeniden sorumlu olacak bir durumun varlığı açısından lenfadenopati ve hepato-splenomegali varlığına da dikkat edilmelidir.

Trombositopeni yapabilecek diğer durumlar dışlandıktan sonra çoğu kılavuzda (1, 5, 20, 41, 49) belirtildiği gibi İTP düşünülen hastalarda aşağıda belirtilen tetkikler yapılmalıdır:

- **Periferik Yayma:** Trombositopeninin trombosit kümelenmesine yani psödo trombositopeniye bağlı olmadığını ve trombosit fonksiyon bozukluğu olmadığını ortaya koymak için yapılmaktadır. Bu test kullanıcı bağımlıdır. Deneyimli bir klinisyen tarafından yapılmadıkça hatalı sonuçlar ortaya çıkabilmektedir.

- **HIV ve HCV Testi:** Tüm hastalar HIV ve HCV enfeksiyonu açısından taranmalıdır. Çünkü trombositopeni bu durumlarda da sık görülmektedir. Bu durumların tedavisi trombositopeniyi düzeltebilmektedir (1, 5).
- **Pıhtılaşma Testleri:** Klinik olarak önemli kanaması olmayan hafif trombositopenili hastalarda bu çalışma gerekli değildir. Ancak orta ve ağır trombositopenisi olanlar ile yüksek kanama riski olan hastalarda veya invaziv girişim planlanan hastalarda protrombin zamanı (PT) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) testleri yapılmalıdır. Bu testi yapmamızdaki amacımız trombositopenin ve kanamanın olası diğer nedenlerini araştırmak ve tedavi etmektir.
- **Helicobacter Pylori Testi:** Helicobacter Pylori için rutin tarama özellikle bu enfeksiyonun endemik olduğu Japonya gibi ülkelerden gelen asemptomatik bireylerde makul olabilir (62).
- **Troid Fonksiyon Testi:** Nadir de olsa tiroid fonksiyon bozuklukları ile ilişkili trombositopeniler raporlanmıştır. Bu sebeple gereksiz tedavi ve splenektominin önüne geçmek amaçlı tiroit fonksiyonları açısından değerlendirilmelidir (25, 63, 64).
- **Kemik İliği Değerlendirmesi:** Bu değerlendirme daha önceleri 60 yaş üstü hastalarda miyelodisplastik sendrom (MDS) tanısını dışlamak için rutin bir test olarak kabul ediliyordu (41, 65, 66). Ancak İTP'li hastaların uzun süreli izlemi sonucunda MDS insidansında artış izlenmemesi sebebi ile bu uygulama artık önerilmemektedir (1, 67, 68). İTP'li bireylerden alınan kemik iliği biyopsi örneklerinin trombositopenik olmayan kontrollerle karşılaştırıldığı kör bir çalışmada, kemik iliği incelemesi İTP'li bireyleri kontrollerden ayırmada yardımcı olmadı (68). Açıklanamayan sitopeniler, periferik yaymada displazi izlenmesi, beklenmedik hematolojik bulgular kemik iliği değerlendirmesini endikasyon dahiline sokabilir (69).
- **İmmunolojik Çalışmalar:** Karakteristik romatolojik semptomları olan (Örneğin malar döküntü, yapısal semptomlar, artrit, miyalji) hastalarda uygun olabilir. Kantitatif immün globulin seviyeleri, özellikle genç

hastalarda altta yatan yaygın değişken immün yetmezlik veya seçici IgA eksikliğini belirleyebilir (70).

- **B-12 Vitamini ve Folat Seviyeleri:** Aseptomatik hastalarda B-12 Vitamini ve Folat seviyelerine rutin olarak bakmak önerilmemektedir. Lakin bu elementler hematopoez için gereklidir. Eksiklikleri hafif trombositopeni ile kendini gösterebilmektedir. Bu eksiklikleri çağrıştırabilecek başka bulguları olanlarda (Örneğin: Nörolojik ve psikiyatrik değişiklikler, makrositer anemi), alımın azalmasına sebep olacak diyet prosedürleri veya gastrik bypass gibi cerrahi geçiren hasta grubunda bu elementlerin seviyelerine bakılması gerekmektedir (71).
- **Diğer Testler:** Karaciğer hastalığını düşündüren hasta öyküsü ve fizik muayene bulguları olan hastalarda karaciğer fonksiyon testleri istenmelidir. Rituksimab tedavisi başlanacak hastalarda hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) ve hepatit B çekirdek antikoru (anti-HBc) testleri istenmelidir. Atipik klinik özellikleri olan hastalarda başka testler de endike olabilmektedir. Örneğin trombositopeni derecesinden bağımsız olarak kanama derecesi yüksek olan hastalarda tip 2B von Willebrand hastalığı (VWD), Bernard-Soulier sendromu veya diğer kalıtsal veya edinilmiş trombosit bozuklukları gibi daha az yaygın durumlar için genetik değerlendirme gerekebilir (72, 73).
- **Antiplatelet Antikor Testi:** Bu testin duyarlılığı düşüktür. Ayrıca klinik sonuçlar ile korelasyon göstermemektedir (20, 40, 72, 74-80). Bu sebeple bu testin İTP tanı ve yönetiminde yardımcı olmayacağı düşünülmektedir (65).

İTP bir dışlama teşhisidir. İTP anemi veya lökopeni olmaksızın ve başka bir belirgin trombositopeni sebebi olmaksızın izole trombositopeni (trombosit sayısı <100.000/µL) olarak tanımlanmaktadır (1, 5, 49, 81).

Hastadan alınan öykü, hastaya yapılan fizik muayene ve laboratuvar testleri sonucunda trombositopeniyi açıklayacak başka bir potansiyel sebep bulamadığımızda İTP tanısını koyarız. Trombositopeniyi açıklayacak başka bir sebep ortaya koyduğumuzda ise buna sekonder İTP ismini veririz. İTP tanısı alan, hafif trombositopenisi olan ve klinik olarak önemli olmayan hasta grubunda tedavisiz izlem

denenebilir (82). Akut olarak tanı alan, klinik olarak önemli derecede kanaması veya kanama riski olan hasta grupları tanıyı doğrulamak ve uygun tedavi protokolünü başlatmak için bir hematolog gözetiminde hastane ortamında izlenmelidir.

İTP'nin ayırıcı tanısında pek çok edinilmiş ve kalıtsal durum bulunmaktadır (Tablo 1). Ayırıcı tanıda en sık düşünülmesi gereken durumlar şunlardır:

- **İlaça Bağlı Trombositopeni:** Birçok ilaç farklı mekanizmalar ile trombositopeniye sebep olabilmektedir.
 - ◆ Bazı kemoterapi ajanları ve orak hücre anemisi için kullanılan hidroksi üre pansitopeni tablosu ile kendini gösteren kemik iliği baskılanması oluşturabilir. Valproik asit ve linezolid gibi ilaçlar ise trombopoez sürecini bozarak izole trombositopeniye sebebiyet verebilir (83).
 - ◆ İlaça bağlı immün trombositopeni (DITP) genelde İTP'den ayırt edilemez. Bunun sebebi her iki durumda da hastalar trombositopeni ve kanama bulguları dışında iyi durumdadırlar. İTP'den farklı olarak ise DITP'de alınan ilacın kesilmesi ile klinik tablonun düzelmesi beklenir (84).
 - ◆ Heparin kaynaklı trombositopeni (HIT) de bu grupta yer alır. Ancak trombositopeni olmasına rağmen HIT'te yaşamı tehdit edebilen arteriel veya venöz trombozlar görülebilir (85).
- **Enfeksiyonlar:** Çeşitli enfeksiyonlar, kemik iliği baskılanması, hipersplenizm ve trombosit tüketimi gibi mekanizmalar ile trombositopeniye sebep olabilmektedir. Buna ek olarak akut enfeksiyonlar immün aracılı trombositopeniye sebep olabilmektedir. Kendisini sınırlayan enfeksiyonlarda trombositopeni tipik olarak geçici seyretmektedir (86). HIV veya HCV gibi kronik enfeksiyonlar bazı vakalarda sekonder İTP'nin bir formu olarak bazı vakalarda ise immün olmayan mekanizmalar ile (Kemik iliği baskılanması, hipersplenizm) trombositopeniye sebep olabilmektedir (87).
- **Karaciğer Hastalığı ve Hipersplenizm:** Bu durum dalakta trombositlerin birikmesi ile hafif trombositopeniye sebep olur. Bunun yanında siroz trombopoietin düzeylerinin düşmesine sebep olarak trombositopeniye katkıda bulunabilir. İTP'den farklı olarak hastalarda karaciğer fonksiyon testleri tipik

olarak yükselmiştir. Fizik muayenede ele gelen karaciğer ve dalak izlenebilir. Şiddetli karaciğer hastalığında pıhtılaşma zamanları da bozuk olarak izlenebilir.

- **Mikroanjiyopatik Süreçler:** Yaygın mikrovasküler pıhtılaşma ile seyreden edinilmiş veya kalıtsal süreçleri ifade etmektedir. Bu süreçlerde trombüs oluşumu için trombosit tüketimi olacağından süreç trombositopeni ile devam eder. Bu süreçlere verilecek en iyi iki örnek trombotik trombositopenik purpura (TTP), hemolitik üremik sendrom (HÜS) ve dissemine intravasküler koagülasyon (DIC)'dur. İTP'ye benzer olarak bu hastalıklar da trombositopeni ve kanamaya sebep olmaktadır. İTP'den farkı olarak ise TTP, HÜS ve DIC mikronanjiyopatik hemolitik anemi ile ilişkilidir (88). DIC'te ayrıca pıhtılaşma anormallikleri de vardır (89). Normalde iyi olan İTP'li bireylerin aksine mikroanjiyopatik hemolitik anemili hastalar oldukça hastadır.
- **Kalıtsal Trombositopeni:** Kalıtsal trombositopenilerin hafif bir kliniği vardır. Bu trombositopeniler genellikle hafif bir hemostatik zorluk olduğunda (travma, cerrahi vb.) veya rutin bakılan bir kan tahlilinde ortaya çıkmaktadır. İTP'ye benzer olarak hafif bir trombositopeni ve klinik olarak önemsiz kanama grubu ile seyrederler. İTP'den farkı olarak ise periferik yaymada trombositler morfolojik olarak farklı anormalliklere sahiptir. Örneğin May-Hegglin anomalisi ve Bernard-Soulier sendromunda periferik yaymada dev trombositler izlenmektedir (73).
- **Miyelodisplastik Neoplazmlar ve Diğer Edinilmiş Kemik İliği Bozuklukları:** Miyelodisplastik neoplazmlar bozulmuş hematopoez ve lösemiye ilerleme riski olan kemik iliği bozukluğudur. İTP'den farklı olarak bu sendromlar genel olarak ilerleyicidir. Sıklıkla diğer sitopenilerle de ilişkilidir. Ancak nadiren de olsa MDS izole trombositopeni ile de kendini gösterebilmektedir. Bu bulgu en çok 20. Kromozomun uzun kolunda izole bir delesyon olduğunda görülmektedir (90).

2.1.7. İMMÜN TROMBOSİTOPENİK PURPURA'DA TEDAVİ

İTP'nin yönetimi klinisyen açısından zorlayıcı olabilmektedir. Tedavinin öncelikli amacı klinik olarak önemli olan kanamaları önleyebilmek ve eğer kanama var ise onu tedavi edebilmektir. Bununla birlikte bu hastalıkta kanama riskin tahmin etmek zor olabilmektedir.

İTP’de genel olarak şiddetli ve kritik kanama riski nispeten düşük izlenmektedir. Ancak daha önceden kanama özgeçmişli olanlarda, trombosit sayısı $<10.000/\mu\text{L}$ ölçülenlerde ve >60 yaş olanlarda kanama riski yüksek seyretmektedir.

Hasta için tedavi planı çizerken öncelikle tedavinin endike olup olmadığına karar vermemiz gerekmektedir. Daha sonra tedavinin aciliyet durumunu belirlememiz gerekmektedir. Daha sonraki adımlarımız ise trombositopeninin ne kadar süredir devam ettiğine, hangi tedavilerin verildiğine ve tedavilere alınan cevaplara göre değişiklik göstermektedir (51, 91). Bu basamaklar Türk Hematoloji Derneği İTP Tedavi Kılavuzu’ndan alınan bir algoritma ile şekil 1’de özetlenmiştir.

Tedavi planı çizilecek hastalarda kanama şiddetini belirlemek önem arz etmektedir. Kanama şiddetini ortaya koymak için tanımlar terminolojik olarak üçe ayrılmıştır:

- **Kritik Kanama:** Kritik bir bölgeye olan kanamadır (92). Bunun yanında hemodinamik olarak instabilite yaratan veya solunum sıkıntısına sebep olan kanama da bu grupta yer almaktadır. Bu grup intrakranial, intraspinal, intraoküler, retroperitoneal, perikardiyal kanamaları içermektedir.
- **Şiddetli Kanama:** Hemogloblin değerinde 2 g/dL veya daha fazla düşüş ile sonuçlanan veya iki veya daha fazla ünite kan transfüzyonu gerektiren ancak kritik kanama tanımına uymayan kanamalardır.
- **Küçük Kanama:** Kritik ve şiddetli kanama tanımlarını karşılamayan kanamalardır. Bunlar arasında cilt veya mukoza kanamaları yer almaktadır.

İTP’li hastalarda tedavi endikasyonunu belirlemek için aşağıdaki maddeleri içerek hızlı bir klinik değerlendirme yapmak gerekmektedir:

- Kanama varlığı. Eğer var ise yeri ve şiddeti
- Trombosit sayısı
- Kanama için eşlik eden diğer risk faktörleri
- Trombositopeni ve kanama için daha önce uygulanan tedaviler ve bu tedavilerin etkinliği

Kritik veya şiddetli kanaması olan tüm bireyler trombosit sayısını yükselterek kanamayı durdurmak için tedaviye ihtiyaç duymaktadırlar (Tablo 2). Trombositopenik olmasına rağmen klinik olarak önemsiz hafif kanaması olan veya hiç kanaması olmayan hasta grubunda tedavi gerekmebilir. Bu hasta grubu yakın takibe alınmaktadır. Kanaması olmayan grupta trombosit yükseltme tedavisi ancak trombosit sayısının $20.000/\mu\text{L}$ 'nin altında olduğunda uygundur. Eğer ki trombosit sayısı $\geq 30.000/\mu\text{L}$ ise genellikle tedavi uygulanmaz. Bu duruma bir istisna ise trombosit işlevine müdahale eden antiplatelet antikoları olan ve nadir görülen İTP hastaları grubudur. Bu grupta hastalar trombositopeni derecesine göre uyumsuz olan kanama bulguları ile başvurumaktadırlar. Bu hasta grubunun tedavileri karmaşıktır ve uzman bir klinisyen tarafından tedavinin düzenlenmesi gerekmektedir.

Hastalarda tedavi kararı verildikten sonra tedavi seçimi kanamanın ciddiyetine ve kanama riskine bağlı olarak değişmektedir (Tablo 3). Bu faktörler tedavinin hızını ve seçilecek tedavi tarzında belirleyici olacaklardır.

1. **Kritik Kanama:** Kritik bir bölgeye olan kanamadır (92). Bunun yanında hemodinamik olarak instabilite yaratan veya solunum sıkıntısına sebep olan kanama da bu grupta yer almaktadır. Bu grup intrakranial, intraspinal, intraoküler, retroperitoneal, perikardiyal kanamaları içermektedir. Bu kanama grubu acil tedavi gerektirmektedir. Bu tedaviler aşağıda özetlenmiştir:

a. **Trombosit Transfüzyonu:** Kritik kanamada trombosit sayısını arttırmanın en hızlı yolu trombosit transfüzyonu yapmaktır. Diğer tedavilerin etkisini beklerken tekrarlanan transfüzyonlar uygulanabilir. Çünkü İTP'li bireyler transfüzyon ile gelen trombositleri hızlı immün aracılı yıkım nedeni ile hızlıca yıkacaklardır. Bu nedenle bu tedaviye zayıf yanıt vereceklerdir. Bu hastalara intravenöz immün globulin (IVIG) verilmesinin transfüzyon yanıtını güçlendirebileceği düşünülmektedir (93).

b. **IVIG ve Glukokortikoidler:** Kritik kanamada bu iki tedavi biçimi birlikte kullanılmaktadır. Bunun sebebi ise her bir tedavinin farklı bir etki şekline sahip olmasından kaynaklanmaktadır. Bir diğer sebebi ise çalışmalar ile net olarak kanıtlanmasa da birbirinin etkilerini arttırıcı olduklarının düşünülmesidir. Bu hastalara IVIG tek doz olarak 1g/kg olarak verilir.

Trombosit sayısı ertesi gün $>50.000/\mu\text{L}$ olmadıkça tekrarlanır. Glukokortikoid olarak ise dört gün boyunca günde bir kez intravenöz olarak 40mg deksametazon veya üç gün boyunca günde bir kez intravenöz olarak 1g metil prednizolon uygulanır (82).

- c. **Diğer Tedaviler:** Hemostatik tedaviler (örneğin transamik asit) ve diğer kanama risk faktörlerinin tedavisini içerebilir. Kanayan bölgeyi tedavi etmek için cerrahi ve endoskopik girişimler uygulanabilir. Bu hastalara yoğun bakım şartlarında takip edilmelidir.

Kritik kanamada trombosit sayısı genellikle $<20.000/\mu\text{L}$ 'dir. Bazı kaynaklara göre ise bu değer $<10.000/\mu\text{L}$ 'dir. Ancak bu bir kural değildir. Kritik kanama daha yüksek trombosit sayısında da (örneğin $20.000-50.000/\mu\text{L}$) ortaya çıkabilmektedir. Bu durumda da kanamaya benzer şekilde müdahil olunmalıdır. Ancak trombositopeni derin olmadığından diğer kanama sebepleri de araştırılmalı ve altta yatan farklı bir sebep var ise tedavi edilmelidir.

2. **Şiddetli Kanama:** Hemoglobin değerinde 2 g/dL veya daha fazla düşüş ile sonuçlanan veya iki veya daha fazla ünite kan transfüzyonu gerektiren ancak kritik kanama tanımına uymayan kanamalardır. Şiddetli kanama için IVIG ve glukokortikoidlerle acil tedavi uygun olacaktır.

- a. **IVIG ve Glukokortikoidler:** Şiddetli kanamada bu iki tedavi şekli birlikte kullanılmaktadır. IVIG trombosit sayısını 1-3 gün içinde, glukokortikoidler ise 2-14 gün içinde yükseltmektedir. IVIG tek doz olarak 1 g/kg olarak verilir. Trombosit sayısı $50.000/\mu\text{L}$ üstüne çıkmadıkça ertesi gün tekrarlanır. Glukokortikoid olarak ise dört gün boyunca günde bir kez intravenöz olarak 40 mg deksametazon veya üç gün boyunca günde bir kez intravenöz olarak 1 g metil prednizolon yapılır.
- b. **Diğer Tedaviler:** Bu grup hemostatik tedavileri ve altta yatan diğer risk faktörlerinin tedavisini içerir.

Şiddetli kanamada da trombosit sayısı genellikle $20.000/\mu\text{L}$ 'nin altındadır. Trombosit sayısı $20.000-50.000/\mu\text{L}$ olduğunda da şiddetli kanama ortaya çıkabilir. Trombosit sayısının daha yüksek olması tedavi şeklini değiştirmez. Ancak altta

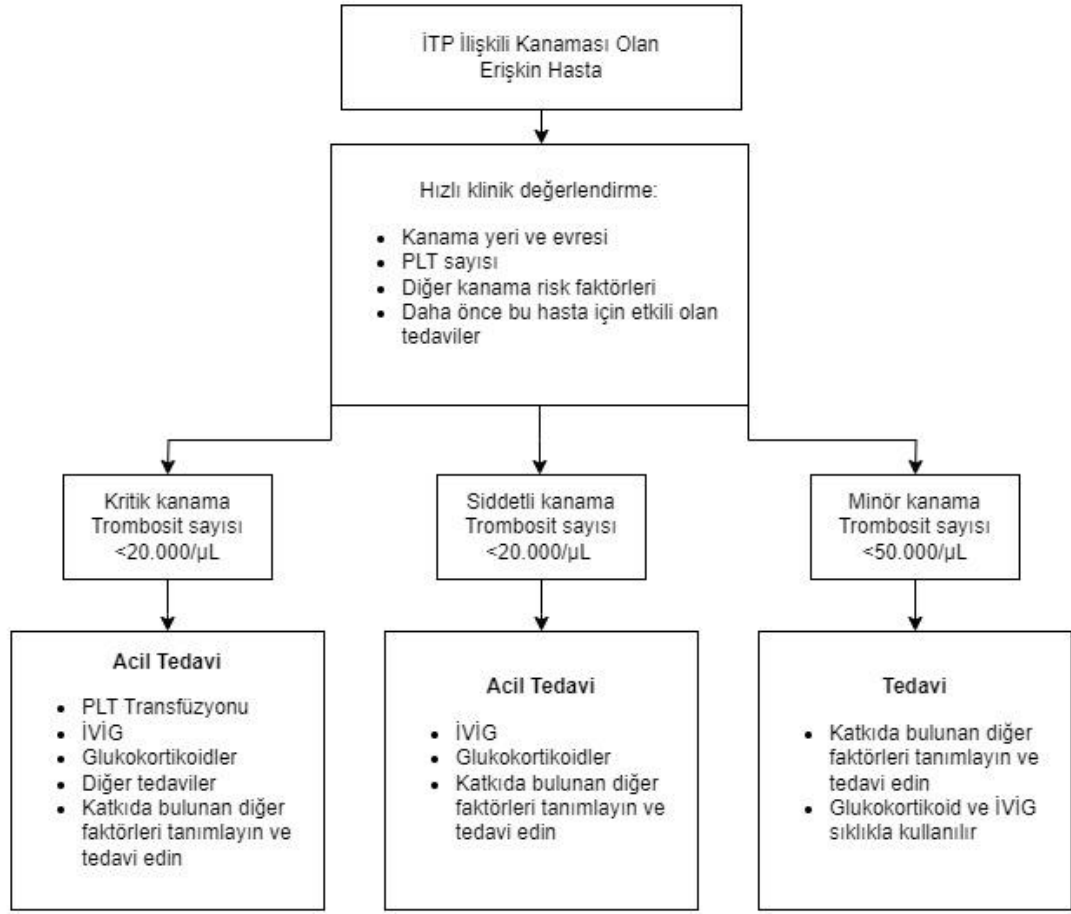
yatabilecek başka bir kanama sebebi olabileceği unutulmamalıdır. Eğer var ise bu sebep de tespit edilmeli ve tedavisine başlanmalıdır.

3. **Küçük Kanama veya Kanamasız Trombositopeni:** İTP tedavisine başlamak için trombosit sayısı bireyselleştirilmelidir. Bunun için de daha önceki kanama öyküsü, yaş, eşlik eden hastalıklar, meslek, yaşam tarzı gözden geçirilmeli ve buna göre bir tedavi planı çizilmelidir. Küçük kanama ve kanamasız trombositopeniyi tedavi etme yaklaşımımız genel olarak benzerlik göstermektedir. Trombositopenisi olan tüm hastaların trombosit sayısını arttırmak için tedaviye ihtiyaçları yoktur. Tedavi artmış kanama riski olan bireyler için kullanılmaktadır (91). Trombosit sayıları $<20.000/\mu\text{L}$ olan bireyleri kanama semptomları göstermeseler dahi tedavi etmeliyiz. Bu durum artan kanama riskini azaltmak için uyguladığımız bir yöntemdir. Küçük kanama bulguları olan bireylerin büyük bir bölümünü tedavi ediyoruz. Bu bireylerde genellikle trombosit sayısı $<50.000/\mu\text{L}$ olarak izlenmektedir. Bazı uzman klinisyen deneyimlerine göre ıslak purpura olarak adlandırdığımız mukozal kanamalar daha ciddi kanamaların habercisi olabilmektedir. Bu hasta grubunu hafif kanaması olan diğer hasta grubuna göre daha ivedi bir şekilde tedavi etmemiz gerekmektedir. Ancak bu klinik deneyimi destekleyen yayınlar sınırlıdır (44).

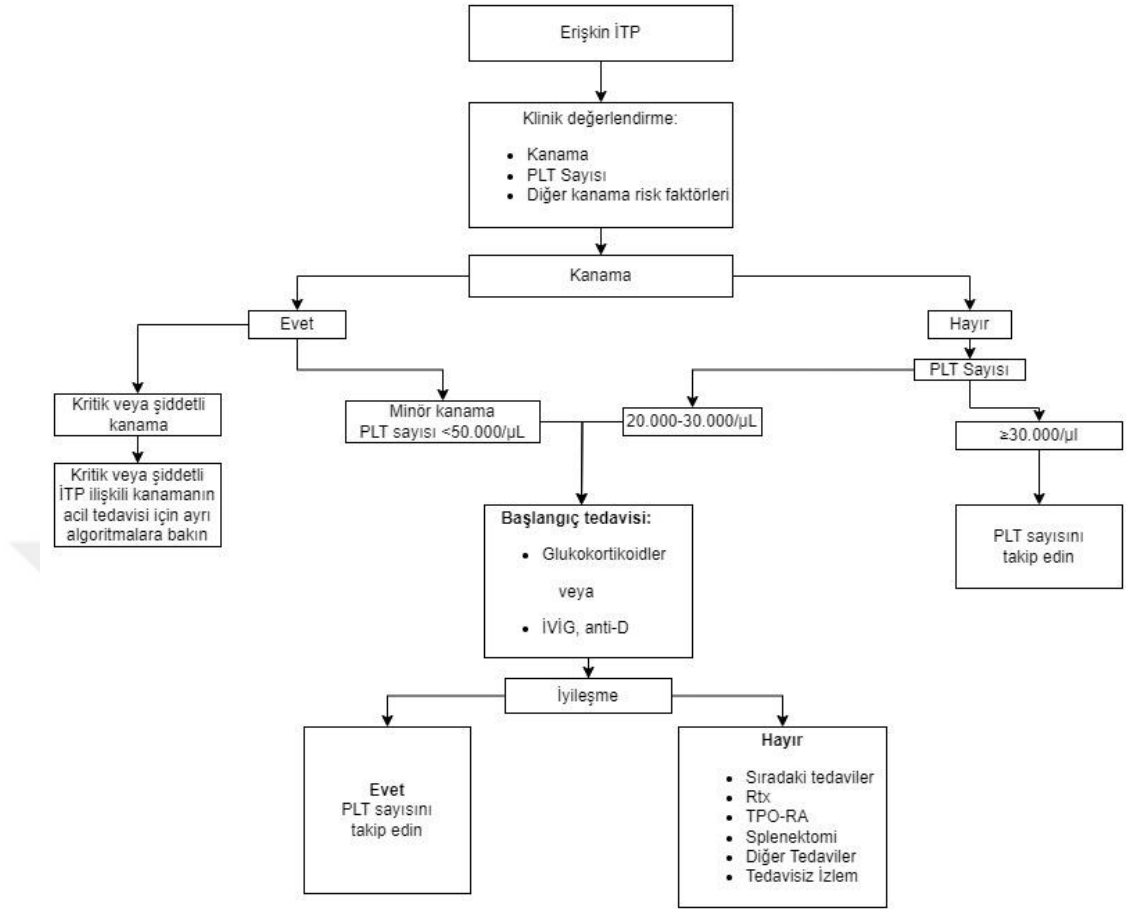
- a. **Glukokortikoidler:** Dört gün boyunca günde bir kez 40 mg oral veya intravenöz olarak deksametazon uygulanır. Alternatif olarak 1-2 hafta boyunca günde 1 mg/kg metil prednizolon uygulanır. Daha sonra bu doz kademeli olarak azaltılarak kesilir.

Kanaması olmayan ve trombosit sayısı $\geq 30.000/\mu\text{L}$ olan bireyleri genellikle tedavi etmiyoruz. Kanama riskinde çok az bir azalma yapmak amacıyla verdiğimiz tedavinin riskini karşılaştırdıkça bu tedavisiz izlemin daha doğru bir seçim olduğu kanaatine varıyoruz. Bu sebeple hafif ila orta derecede trombositopenisi olan asemptomatik hastaların gereksiz tedavisinden kaçınılmalıdır.

Tablo 2: İTP ile ilişkili kanama tedavisi (94)



Tablo 3: İTP’de trombosit sayısını arttırmaya yönelik yaklaşım (95)



2019 İngiliz Hematoloji Derneği Kılavuzu tedavinin hastaya göre uyarlanması gerektiğini özellikle vurgulamaktadır. Kanama için açıkça bir risk faktörü bulunmadığında ve trombosit sayısının 20.000/µL'nin altında ölçülmediği sürece hastalarda tedavinin nadiren endike olduğunu belirtir (91). 2019 Amerikan Hematoloji Derneği Kılavuzu trombosit sayısı <30.000/µL olan hasta grubunun tedavi edilmesini önerirken bazı durumlarda da sadece gözlemin yetebileceğine de dikkat çeker. Trombosit sayısı>30.000/µL olanların tedavi edilmesini önermez (51). Ancak bu durumun da istisnai örnekleri vardır. Daha yüksek trombosit sayısında dahi anlamlı kanama öyküsü, peptik ülser hastalığı veya karaciğer hastalığı gibi kanama riskini arttıran komorbiditeler, uğraştığı meslek veya spor sebebi ile yüksek yaralanma riski, eşzamanlı antikoagülan veya antitrombositler ilaç kullanma ihtiyacı bu istisnalardan sadece birkaçıdır. Artan yaş ve önceki kanama özgeçmişi kanama riskini önemli ölçüde arttırmaktadır (96).

Glukokortikoidleri tolere edemeyen veya bu ilaçların yan etkilerinden (kontROLSÜZ diyabet, duygudurum bozuklukları) IVIG veya trombopoietin reseptör agonisti (TPO-RA) gibi ikinci basamak bir tedaviden fayda görebilirler. Tedaviye başlanması açısından karar hasta ve hekimi tarafından ortak olarak verilmelidir.

Tedavinin hangi ortamda verileceği de ayrı bir tartışa konusudur. Evde veya hastanede tedaviye başlanması hekimin vereceği kritik kararlardan biridir. Ancak bu karar için yeterli kalitede yapılmış bir çalışma yoktur. Günlük rutinde kritik veya şiddetli kanaması olanlar yoğun bakım ünitelerinde takip edilmektedir (51).

Kanaması olmayan, trombosit sayısı $\geq 10.000/\mu\text{L}$ olan ve hastaneye yakın yerleşimli olan hastaların çoğu iyi takip edildikleri ve ihtiyaç halinde müdahalelere hazır oldukları sürece ayaktan takip edilebilmektedirler. Bu durum özellikle daha önce tedaviye iyi yanıt verdiği bilinen hasta grubu için geçerlidir.

Trombosit sayısı $\geq 30.000/\mu\text{L}$ olan ve kanama bulguları göstermeyen yeni tanı konmuş İTP hastalarının hastaneye yatışı genellikle gerekmemektedir. Yeni teşhis konmuş ve trombosit sayısı $< 10.000 \mu\text{L}$ olan hastalar genellikle hastane ortamında takip edilmektedir. Yeni tanı almış, trombosit sayısı $10.000-30.000 \mu\text{L}$ olanlar için evde veya hastanede takip kararı vermek ek değerlendirmeler gerektirir. Bu karar için kanama riskini değerlendirmek, sosyal destek ve hasta yakının takibe katılma isteği önem arz etmektedir.

2.1.7.1. PLATELET SAYISINI YÜKSELTMEK İÇİN UYGULANAN TEDAVİLER

Trombosit Transfüzyonları: Genellikle geçici de olsa trombosit sayısını hemen yükseltmek için kullanılmaktadır. Özellikle kritik kanamalarda kullanılan bir tedavi seçeneğidir. Trombosit transfüzyonlarının İTP hastalarında tromboz riskini arttırdığına dair bir kanıt elde edilememiştir (97). Ancak bu transfüzyonlar alerjik reaksiyon, bulaşıcı hastalıklar gibi riskleri de beraberinde getirmektedir. Bu da bu tedavi protokolünün neden sadece kritik kanama grubunda kullanıldığını açıklar niteliktedir.

IVIG ve Glukokortikoidler: Her iki tedavi modalitesi de trombosit sayısı arttırarak etki göstermektedir. Ancak etki mekanizmaları, trombosit sayısındaki artış hızı, yan etkileri ve maliyetleri birbirinden farklılık göstermektedir. Kritik kanama

grubundaki hastalara IVIG ve glukokortikoid birlikte verilmektedir. Ancak şiddetli kanama, minör kanama, elektif cerrahi veya kanamasız ciddi trombositopeni grubuna tercihen glukokortikoidler veya IVIG veriyoruz. Glukokortikoidler daha ucuz olmaları ve transfüzyon merkezine gerek kalmadan verilmeleri sebebi ile daha öncelikli tercih edilmektedir. IVIG ise 12-24 saat içinde trombosit sayısını arttırmaya ihtiyacı olan veya glukokortikoidleri tolere edemeyen bireylerde kullanılmaktadır. IVIG ile glukokortikoidler arasındaki farklar şunlardır:

- IVIG (1-3 gün) glukokortikoidlerden (2-14 gün) daha hızlı etki gösterir (Tablo 4).
- Etkinlik hem kısa vadeli hem de uzun vadeli olarak benzerlik göstermektedir (98).
- Glukokortikoidlerin uygulanması daha kolaydır.
- Glukokortikoidler daha ucuzdur.
- Yan etki profilleri farklılık arz etmektedir.

Bir tedavide yeterli trombosit artışı izlenmeyen durumlarda diğer tedaviye geçilebilir (99). Bu hem IVIG hem de glukokortikoid için geçerlidir.

Tablo 4: İmmün trombositopeni tedavileri için trombosit sayısı yanıtına kadar geçen süre (100)

	Tedavi	İlk yanıt (Gün)	Tepe Yanıt (Gün)
1. Basamak Tedavi	Deksametazon	2 – 14	4 – 28
	Metil Prednizolon	4 – 14	7 – 28
	İViG	1 – 3	2 – 7
	Anti-D	1 – 3	3 - 7

Glukokortikoidler İTP’li hastaların yaklaşık üçte ikisinde trombosit sayısını yükseltmektedir. Yanıtların çoğu 2-5 gün içinde alınmaktadır. Ancak bazen bu süre iki haftaya kadar çıkabilmektedir.

Glukokortikoidlerin etki mekanizması belirsizdir. Lakin oto antikor üreten lenfositlerin artan apoptotik ölümü ve trombosit fagositozundan sorumlu makrofaj aktivitesinin azalması ile etki gösterdiği düşünülmektedir (101).

Glukokortikoidlerde dozajlama kullanılan glukokortikoide ve uygulama yoluna göre değişiklik göstermektedir (51).

Tipik olarak deksametazon dört gün boyunca, günde bir kez 40 mg oral veya intravenöz yoldan uygulanmaktadır. İntravenöz yol genellikle kritik veya şiddetli kanaması olanlarda kullanılır. Minör kanama veya kanama olmaksızın trombositopenisi olanlarda oral yol tercih edilmektedir (91).

Metil prednizolon ise üç gün boyunca günde bir kez 1 gr intravenöz olarak kullanılmaktadır. Bu protokol kritik veya şiddetli kanaması olanlarda uygulanmaktadır. Minör kanaması olan veya kanamasız trombositopenisi olanlarda ise protokol farklıdır. Bu grupta bir veya iki hafta boyunca günde bir kez oral yoldan 1 mg/kg dozajında uygulanır. Ardından kademeli olarak azaltılır. Altı haftadan daha kısa bir sürede tedavi süreci tamamlanır (91). Yan etki profilinden sakınmak için tedavinin altı haftadan daha kısa süre içerisinde sonlandırılması önerilmektedir (91). İki haftalık tedavi sürecinden sonra trombosit sayısında anlamlı bir yükselme izlenmez ise tedavi sürecinin daha hızlı sonlandırılması önerilmektedir.

Glukokortikoidler arasında seçim yapmak hasta ve klinisyene özgüdür.

Deksametazonun tercih sebepleri arasında daha hızlı yanıt alınması, daha az doz karışıklığı riski içermesi, doz azaltılmasına gerek olmaması, tedavinin dört günde tamamlanacak olmasını sayabiliriz.

Metil prednizolonun tercih edilme sebebi ise bireysel yanıtı uyacak şekilde tedavi dozunun titre edilebilmesidir.

Klinik deneyimlere göre her iki glukokortikoidin de genel etkinliği birbirine benzerdir.

Yapılan çalışmalar İTP'li bireylerin yüzde yirmisinde glukokortikoid tedavisi ile uzun süreli tam remisyon oluştuğunu bildirmiştir (102). Ancak bu oran içinde glukokortikoid kullanımından bağımsız spontan iyileşme de olduğu varsayılmaktadır. Glukokortikoid tedavisine yanıt alınmayan veya tedavi kesildikten sonra hızla tekrar trombositopeni oluşan kişilerde tanı bir kez daha gözden geçirilmelidir. Eğer tanıdan emin isek farklı tedavi modalitelerine geçilmelidir. Aşırı glukokortikoid tedavisinde ısrarcı olmak yaygın yapılan bir hatadır (91, 103).

Glukokortikoidlerin kısa süreli kullanımı genellikle güvenlidir ve hastalar tarafından iyi tolere edilmektedir. Glukokortikoidlerin kısa ve uzun vadeli yan etkileri olabilmektedir:

- **Kısa dönem yan etkiler:** Ruh hali değişimi, uykusuzluk, hiperglisemi, hazımsızlık (104). Hastalarda gastrointestinal toksite için rutin profilaksi önerilmez (104). Hasta ancak semptomatik hale gelirse tedavi başlanması uygun olacaktır.
- **Uzun dönem yan etkiler:** Enfeksiyonlar, katarakt ve osteoporoz bu grupta bulunmaktadır. Özellikle yüksek risk altında olan bireyler kemik sağlığına dikkat etmelidir (105). Osteoporoz ile ilgili belirtiler genellikle üç aylık tedaviden sonra ortaya çıkmaktadır. Lakin risk altında olan bireyler için değerlendirme daha erken yapılmalıdır (106).

Bazı glukokortikoid yan etkileri hastalar için tolere edilemez hale gelebilir. Bu durumlarda glukokortikoid yerine IVIG veya ikinci basamak bir tedaviye geçmek daha uygun olacaktır (107, 108).

IVIG glukokortikoidler ile yanıt alınamayan veya trombosit sayısından daha hızlı bir artışa ihtiyaç duyan hasta grubunda uygulanabilir. IVIG çoğu hastada trombosit sayısını 12-24 saat içinde yükseltebilmektedir (109). IVIG bu özelliği sayesinde kritik kanaması olan hastalarda diğer tedavilere ek olarak veya şiddetli kanaması olan kişilerde glukokortikoidlere alternatif olarak kullanılabilir (103).

IVIG etkisini oto antikor kaplı trombositlerin makrofaj alımına müdahale ederek göstermektedir (110).

IVIG genellikle bir veya iki gün boyunca 1 g/kg olarak uygulanmaktadır. Beş gün boyunca 400mg/kg olarak uygulanan alternatif bir protokol de bulunmaktadır. IVIG bir yanıt oluşturduğunda, yani trombosit sayısı 30.000/ μ L'nin üstüne çıktığında tedavi süreci tamamlanmamış olsa bile tedavi durdurulabilir. IVIG dozlarının etkinliği 35 İTP'li hastanın katıldığı bir çalışma ile karşılaştırılmıştır (111). Bu çalışmada hastalar tek doz olarak verilen 1 g/kg ve 0,5 g/kg protokollerine ayrılmıştır. Dördüncü günde yanıt oranlarına bakıldığında 1 g/kg dozunda alanlar diğer gruba göre %67'ye karşı %24 ile daha öndeydi. Bununla birlikte daha sonra yapılan 2 g/kg'lık ek doz yanıt oranlarını benzer hale getirdi (1 g/kg alanlar için %78, 0,5 g/kg alanlar için %88).

IVIG'in oluşturduğu çoğu yan etki geçicidir. Hafif yan etkilerden ciddi yan etkilere kadar geniş bir yan etki profili olabilir. İnfüzyon sırasında veya hemen

sonrasında hastalarda baş ağrısı, hipertansiyon, alerjik reaksiyon, kusma ve hipotansiyon meydana gelebilir. Baş ağrısı intrakraniyal kanama endişesi yaratacak kadar şiddetli olabilmektedir. Diğer nadir ancak endişelendiren yan etkiler arasında anaflaksi, hemolitik anemi, akut böbrek hasarı ve tromboz yer almaktadır. Ancak yapılan çalışmalarda IVIG tedavisi ile kontrol grupları karşılaştırıldığında tromboz riskinin artmadığı belirlenmiştir (112). IVIG insan plazma türevidir. Bu sebepten dolayı IVIG ile bulaşıcı hastalık bulaşma riski de söz konusudur (113, 114).

Anti-D immün globulin (anti-D, WinRho, RhoGAM, Rho[D]) kan grubu aynı olan hastalarda bazen IVIG'e alternatif olarak kullanılabilir. Ancak klinisyenler ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) uyarısı da olan ciddi hemolitik transfüzyon riski sebebi ile bu tedaviyi uygulamaktan çekinmektedirler. Bu tedavi uygulanan hastalar hemolitik reaksiyon belirtileri (ateş, titreme, yan ağrısı, hemoglobinüri) açısından en az dört saat gözlemlenmelidir (115, 116). Hemolitik reaksiyon açısından yüksek riskli olan hastalarda bu tedaviyi uygulamaktan kaçınılmalıdır (117).

Anti-D, Rh kan grubu sisteminde D antijenine yönelik bir immün globülin olarak görev yapmaktadır. Makrofaj Fc reseptörlerini anti-D kaplı kırmızı kan hücreleri ile doyurmaktadır. Böylece trombosit sayısını arttırmaktadır.

Anti-D'nin uygulama dozu intravenöz olarak 50-75 mcg/kg'dır (118, 119). Trombosit sayısı düştüğünde bu doz tekrarlanabilmektedir. Splenektomili hastalarda anti-D etkisini daha az görebilmekteyiz. Ancak bu etkinlik hemoliz derecesi ile ilgili değildir (120, 121).

Anti-D'nin yan etkileri IVIG yan etkilerine benzerlik göstermektedir. Kırmızı kan hücrelerinin hemolizinden kaynaklı hafif veya orta dereceli anemi görülebilir (122, 123). Akut hemolitik transfüzyon nadir olarak bildirilmiştir. Ancak yaygın damar içi pıhtılaşma ile seyreden ve hayati risk oluşturan hemoliz de görülebilmektedir (124, 125). Anti-D almış bir RhD pozitif bireyde kırmızı kan veya trombosit transfüzyonu gerekiyor ise hemolizin önlenmesi açısından bu bireyde RhD negatif ürünler kullanılmalıdır (126).

Hemostatik Tedaviler: Anti fibrinolitik ajanlar özellikle mukozal yüzeyleri ilgilendiren kanamalarda fayda göstermektedir. Bunun için karşımıza iki ajan

çıkılmaktadır. Bu iki ajanı karşılaştıran henüz yeterli bir çalışma yoktur. Klinisyenler hangi ajanda kendisini rahat hissediyor ise onu kullanmaktadır. Bu iki ajan şunlardır:

- Traneksamik Asit
- Aminokaproik Asit

Diğer bir kullanılan hemostatik tedavi ajanı ise Rekombinant aktive faktör VII'dir. Ancak İTP'de uygulanması pek tavsiye edilmemektedir. Diğer tedavilerin etkisiz kaldığı nadir durumlarda kullanılabilir (127).

2.1.7.2.İKİNCİ BASAMAK TEDAVİLER

İkinci basamak tedaviler glukokortikoidlerin ötesinde ek tedaviye ihtiyaç duyan hasta grubuna başlanan tedavilerdir. İTP tedavisinin ana amacı trombosit sayısını normal değerine döndürmek değildir. İTP tedavisinin ana amacı klinik olarak önemli olabilecek bir kanamayı önleyebilmek için gereken trombosit sayısını sağlamaktır (51). Birinci basamakta uygulanan tedavi trombosit sayısını bu bahsettiğimiz güvenli düzeye ulaştırmadığında veya güvenli düzeye ulaştırdıktan sonra tedavi kesildiğinde tekrar güvenli düzeyin altına düştüğü durumlarda ikinci basamak tedavi kullanılmalıdır (82).

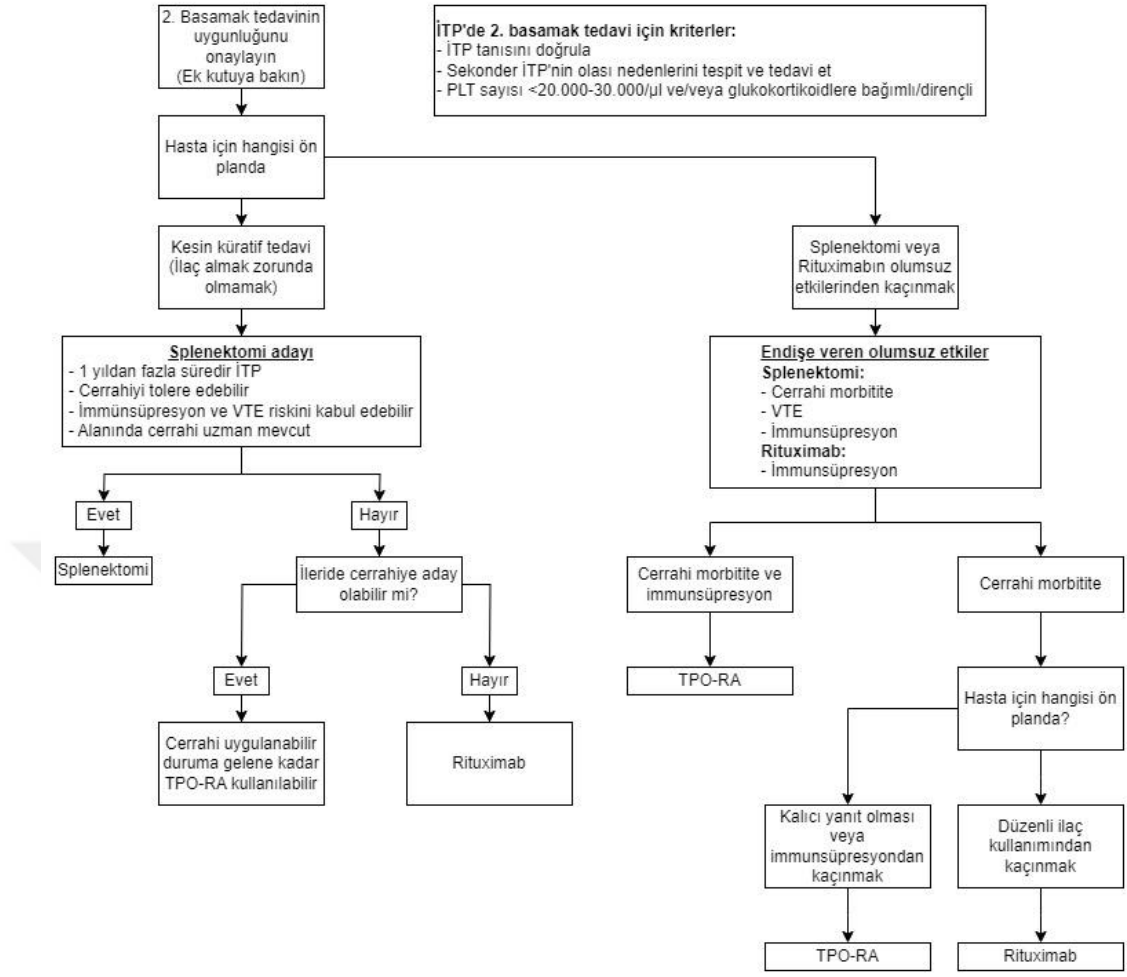
Amerikan Hematoloji Derneği'nin 2019 tarihli kılavuzunda tekrarlayan trombositopenisi veya kanama semptomları olan hasta grubunda tanıdan 3 ay sonra ikinci basamak tedavinin başlanması gerektiği önerilmektedir (51). Bununla birlikte birinci basamak tedaviye hiç yanıt vermeyen veya yanıt verse dahi tedavi azaltımında hızlı bir şekilde nüks yaşayan hasta grubunda 3 aydan önce de ikinci basamak tedaviye başlamak mantıklı olacaktır. Amerikan Hematoloji Derneği tedavinin mevcut toksiteyi en aza indirmesi ve hastanın yaşam kalitesini optimize etmesi gerektiğini vurgulamaktadır (51, 91). İkinci basamak tedavi algoritması tablo 5'te gösterilmiştir.

İkinci basamak tedaviye duyulan ihtiyaç ek komorbid hastalıkları olanlarda, eşzamanlı antiplatelet ajan veya antikoagülan ilaç kullanım ihtiyacı olanlarda ve mesleği sebebi ile yüksek kanama riski olan hasta grubunda daha fazladır. Bu grup dışında kalan yani kanama riski daha düşük olan hasta grubunda ikinci basamak tedavi uygun görülen zamana kadar ertelene bilinmektedir.

Splenektomi, rituksimab ve TPO-RA ikinci basamak tedavide üç ana tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu üç tedavinin de etki mekanizması farklıdır (128). Bu üç tedavi de trombosit sayısını arttırmada etkilidir. Ancak uygulama, süre, maliyet ve yan etkileri farklılık göstermektedir (Tablo 6).

Splenektomi kalıcı bir yanıt verme olasılığı en yüksek olan tedavi şeklidir. Ancak bir cerrahi prosedürdür. Bu nedenle beraberinde ek cerrahi riskler barındırır. Rituksimab hafta dört kez uygulama gerektirir. Ayrıca yeniden uygulanması gerekebilir. TPO-RA'lar uzun bir süre uygulama gerektirmektedir. Splenektomi ve rituksimab immünsüpresyona sebep olmaktadır. Bu splenektomi için kalıcı iken rituksimab için geri dönüşümlü olabilmektedir. Sonuç olarak tedavi hastanın değerlerine ve hasta ile hekimin ortak kararına bağlıdır.

Tablo 5: İTP’de İkinci Basamak Tedavi Algoritması (129)



Tablo 6: İTP Tedavisinde Avantaj ve Dezavantajlar (130)

İmmünsüpresyon riski ve yan etkiler	Avantaj	Dezavantaj
1. Basamak tedavi		
Glukokortikoidler	• Etkatif • Oral kullanılabilme • Bilinen bir tedavi • Ucuz • Kısa dönem toksik etkileri tolere edilebilir	• Kesildikten sonra kalıcı yanıt nadir • Uzun vadeli yan etkiler
Kurtarma terapisi		
ivİG	• Hızlı yanıt	• Pahalı • Sık yan etki
2. Basamak ve sonraki tedaviler		
Splenektomi	• Etkili • Uzun süreli yanıt	• Cerrahi riskler • Aspleni kaynaklı artmış enfeksiyon riski • Tromboz riski
Rituximab	• Bilinen bir tedavi • Cerrahi değil	• Splenektomiden daha az etkili • Kısa remisyon • Viral reaktivasyon riski (Hpt-B) • Diğer toksitite riskleri
TPO-RA	• Etkatif • Kullanım kolaylığı • Cerrahi değil • İmmünsüpresyon yapmıyor	• Sürekli yönetim gerektirir • Pahalı
Diğer immünsüpresif veya kombine tedaviler	• Diğer tedaviler etkisiz kaldığında kullanılabilir	• İmmünsüpresyon riski ve diğer yan etkiler

Splenektomi tek kürde potansiyel olarak tedavi olmayı tercih edenlerin kullanabileceği bir tedavi yöntemidir. Ancak bununla birlikte artabilecek enfeksiyöz süreçleri ve olası tromboembolik süreçleri kabul etmesi gerekmektedir. Açık cerrahiye kıyasla laparoskopik cerrahi daha düşük komplikasyon ve mortalite oranına sahiptir. Ayrıca daha kısa zamanda iyileşme ve hızlı taburculuk durumuna sahiptir. Splenektomi öncesi koruyucu aşılar kritik öneme sahiptir.

Rituximab ameliyat olmaktan çekinen ve uzun süreli ilaç kullanımını tercih etmeyen hasta grubunda kullanılabilir. Ancak bu tedavinin etkisi kısa ömürlüdür. Bu sebeple yeniden dozlamayı veya başka bir tedavi seçeneğine geçiş yapmayı

gerektirebilir. Ayrıca günümüzde COVID-19 aşı yanıtlarını zayıflatabileceği için rituksimab kullanmaktan önceye göre biraz daha çekiniyoruz.

TPO-RA immün supresyon konusunda endişe duyan, tedavi maliyet ve süresi konusunda çekinceleri daha az olan hasta grubunda kullanılabilir. Bu tedavi modalitesinin kullanılması COVID-19 salgını sırasında daha mantıklı görülmektedir.

Tedavi modalitesi olarak splenektomi seçilirse ve spontane remisyon olursa tanı anından itibaren en az bir yıl beklemek gerekmektedir. Bu süre zarfında ameliyat planlanırken geçici olarak TPO-RA uygulanabilir. TPO-RA splenektomi hazırlığında iken trombosit sayısından geçici bir artışla ihtiyaç duyan ve bu artışı glukokortikoidlerle sağlanamayan hasta grubunda uygulanabilir (131).

2019 Amerikan Hematoloji Derneği Kılavuzu splenektomi yerine rituksimab ve rituksimab yerine TPO-RA uygulanması yönünde zayıf önerilere bulunmaktadır. Bunun yanında kılavuz üç tedavinin de potansiyel yararlarından bahsetmiş ve seçimin hasta özelinde yapılması gerektiğini vurgulamıştır (51). Bazı klinisyenler daha az kanıtları olmasına rağmen mikofenolat mofetil (MMF) gibi tedavileri rituksimab tedavisinin önüne koymuşlardır (132). Bu tedaviler çalışmalarla doğrudan karşılaştırılmamıştır (133). Bunun yanında splenektomi ile bildirilen ilk yanıt oranları rituksimabdan daha fazladır ve splenektomiye verilen yanıtlar daha dayanıklıdır (134-140). Tabi ki bu iki tedavi seçeneğinin de farkı riskleri bulunmaktadır (141, 142). Yapılan bir çalışmada rituksimab ile TPO-RA karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada hastaların sağkalım oranları benzer bulunmuştur. Ancak rituksimabda toksite oranı daha fazla bulunmuştur (143). Rituksimab grubunda yer alan ölümler enfeksiyon ve tromboembolik olaylar sebebiyleydi.

A. SPLENEKTOMİ

Splenektomi antiplatelet antikörlerin üretilmesinden sorumlu tutulan ve dalakta bulunan lenfositlerin yanı sıra antikör kaplı trombositlerin ana fagositoz bölgesini de ortadan kaldırmaktadır. Splenektomi birden fazla fizyolojik mekanizma ile etki göstermektedir. Bu sebeplerden dolayı hastalığın seyrini değiştirme bakımında en büyük potansiyele sahip tedavi modalitesidir (144).

Splenektomi tek kürde kalıcı tedavi isteyen, cerrahinin olası risklerini kabul etmiş, olası enfeksiyöz süreçleri kabul eden ve yine olası tromboembolik olay risklerini kabul eden hasta grubunda uygulanabilecek bir tedavi yöntemidir.

Splenektomi İTP’de uygulanan tedaviler arasında hastalık seyrini değiştirme ve kalıcı bir remisyona ulaşma konusunda en büyük şansa sahip olan tedavi modalitesidir (134, 145). Lakin bununla birlikte splenektomi operatif riskler, immün supresyon riskleri ve tromboemboli gibi risklerde de en ön sırada yer almaktadır (146).

Splenektomiye olumlu etkisi gösterilebilen tek parametre hasta yaşıdır. Net olarak bir yaş sınırı ortaya konamasa da genç hastalarda daha fazla yarar gösterdiği ortaya konulmuştur (65, 134, 147-149). Farklı bir çalışma splenektomiye yanıt oranının 65 yaş üstü hastalarda azaldığını ortaya koymuştur (147).

Splenektomiden sonra spontan remisyon beklendiği için hastaların 12 ay izlenmesi faydalı olacaktır. Trombosit sayıları genellikle postoperatif 2 hafta için yükselme göstermektedir. Trombosit sayısı postoperatif bir veya iki gün içinde de artabilir, gecikmiş yanıtlar ise sekiz haftaya kadar uzayabilmektedir (150).

Splenektomi sonrası inatçı trombositopenisi olan hastalarda başka bir ikinci basamak tedaviye veya üçüncü basamak tedaviye geçilmektedir. Lakin bu durumlarda aksesuar dalak olabileceği de unutulmamalı ve buna yönelik araştırma yapılmalıdır. Yapılan periferik yaymada Howell-Jolly cisimciklerinin bulunması aksesuar dalak açısından ön gördürücü olabilmektedir (151).

Splenektominin ne zaman yapılacağı hakkındaki görüşler farklılık arz etmektedir. Pek çok klinisyen geç bir spontane remisyon olabileceği umudu ile splenektomiye ertelemeyi tercih etmektedir (144). Lakin hangi hastaların geç de olsa spontane remisyona girebileceği hakkındaki veriler kısıtlıdır. Hangi hastaların splenektomiye gideceği hastanın klinik özelliklerine, ilk tedaviye verdiği yanıt ve diğer özelliklerine göre farklılık göstermektedir. Günlük pratikte spontan remisyon beklentisi sebebi ile hastalar tanı anından 12 ay süre ile bekletilmektedirler (51). Medikal tedaviye rağmen ısrarcı ve semptomatik trombositopenisi olan hastalarda daha erken splenektomi uygulanabilir bilinmektedir.

Splenektomi öncesi hastalarda bazı hazırlıklar yapmak uygun olacaktır. Splenektomi planlanan hastalar işlemten en az iki hafta önce kapsüllü organizmalar

açısından aşılmalıdır. Bu kişilere genellikle profilaktik antibiyotik başlanmaktadır (152, 153). Cerrahi öncesi trombosit sayısının artırılması gerekiyorsa glukokortikoid, IVIG ve TPO-RA'dan faydalınabilir. Splenektomi trombosit sayısı $\geq 50.000/\mu\text{L}$ olduğunda yapılmaktadır. Bununla birlikte daha düşük trombosit sayısında da splenektomi yapılan hastalar literatürde gösterilmiştir (154). Ameliyat esnasında acil bir durumda trombosit transfüzyonu da kullanılabilinecek başka bir yöntemdir.

Laparoskopik splenektomi tercih edilen bir yöntem haline gelmiştir (144). Bu durum laparoskopik tekniğin düşük morbidite ve mortalite oranlarına dayanmaktadır (152). Bu oranların düşük olması ameliyat öncesi hazırlığın iyi yapılmasına da bağlıdır (155-157).

Splenektomi olası cerrahi risklerin dışında enfeksiyon ve tromboemboli olay riskini de beraberinde getirmektedir (146).

B. RİTUKSİMAB

Rituksimab B hücresi yüzey proteini CD20'ye yönelik kimerik bir monoklonal antikordur. Bu antikorun B hücrelerini apoptoz, antikora bağımlı sitotoksiste ve kompleman aracılı lizis yoluyla ortadan kaldırdığı öngörülmektedir (158).

Rituksimab immünsüpresif bir ajandır (159). Bu sebeple klinisyenler COVID-19 pandemisi sırasında bu ajanı kullanmaktan çekinmişlerdir. Çünkü bu ajan aşılarda dahil olmak üzere bağışıklık tepkisini köreltmektedir. Yakın zamanda bu ajanı kullanmış kişilere COVID-19 aşısı yapılmamalıdır. Hastalar azalmış aşı yanıtı ve COVID-19 korunma yolları hakkında bilgilendirilmelidir (160, 161).

Rituksimab cerrahi olmaktan kaçınan ve uzun süre ilaç kullanmayı tercih etmeyen hasta grubu için iyi bir seçenek olmaktadır. Ancak etkisinin kısa sürmesi, yeniden tedaviyi veya ek bir tedaviyi gerektirebilmesi bu tedavi modalitesinin negatif yönleridir.

Tek ajanlı rituksimab tedavisinin etkinliği çalışmalardan elde edilen verilere göre %40-%60 aralığındadır (136, 138, 162, 163). Medyan yanıt süresi yaklaşık bir yıldır. Bazı kişiler de yeniden tedavi gerekebilmektedir. Rituksimaba medyan yanıt süresi splenektomiden daha kısa olmasına rağmen bazı hasta gruplarında bu süre daha uzun olabilmektedir (135).

Hepatit B Virüsü (HBV) re aktivasyon riski sebebi ile rituksimab tedavisine başlanmadan önce hastalar HBV açısından taranmalıdır. Aktif veya gizli HBV olanlarda rituksimab tedavisinden kaçınılmalıdır (164). Gerekir ise bir enfeksiyon hastalıkları uzmanından yardım alınmalıdır.

Rituksimab uygulamadan en az altı ay sonrasına kadar aşı yanıtlarını baskılayabilmektedir. Bu sebeple bu ajan verilmeden uygun aşılamlar yapılmalıdır (165).

İTP'li hastalarda rituksimab dozu 375 mg/m²'dir. Bu doz dört ardışık hafta boyunca haftada bir kez intravenöz yoldan uygulanır. İTP'de malignitelere kıyasla daha düşük dozların etkin olabileceğini gözlemlememize rağmen bu doz yapılan çalışmalar ile ortaya çıkarılmıştır (165-168). Rituksimaba yanıt bir hafta içinde ortaya çıkabileceği gibi iki aya kadar da uzayabilmektedir. Rituksimabın trombosit sayısı üzerindeki etkisi gecikebileceği için tedavi kombinasyonları halinde de uygulanabilmektedir.

Rituksimab yan etkileri infüzyona bağlı reaksiyonlar ve HBV reaktivasyonu ile sonuçlanabilecek immün baskılanmayı içerir (168, 169). İTP için rituksimab tedavisinden sonra progresif multifokal lökoensefalopati bildirilmiştir. Ancak bu bildiride etkilenen bireylerin büyük bir bölümü rituksimaba ek başka immünsüpresif ajanlarla da tedavi görmüşlerdir (170).

C. TPO-RA

TPO-RA'lar küçük moleküllü peptit ve peptit olmayan ajanları içermektedir. Bu ajanlar TPO reseptörüne bağlanarak ve onu aktive ederek megakaryositlerin ve nihayetinde trombositlerin üretimini artırarak etkilerini gösterirler (171).

Bu tedavi modalitesi cerrahiden sakınan, rituksimabın immünsüprese riskinden sakınan ve uzun süreli ilaç kullanımı kabullenen hasta grubu için uygundur.

İTP'li bireylerin yaklaşık %80'i TPO-RA'ya yanıt vermektedir (172, 173). Gözlemeleme süreleri kısıtlı olsa da birçok çalışma TPO-RA kesildikten sonra bile %30-%50 oranında kalıcı yanıt sağlandığını raporlamıştır (144, 174, 175). Lakin çoğu kişide de bu ajan kalıcı remisyona sebep olmaz ve sürekli idame tedavi gerektirir. Tedavi kesilirse çoğu kişide trombosit sayıları başlangıç seviyeleri hatta başlangıç seviyelerinin de altına düşer. Bu duruma rebound trombositopeni ismi verilir.

İTP için mevcut TPO-RA'lar; romiplostim, eltrombopag ve avatrombopag'ı içermektedir. Hepsi etkilidir. Ancak İTP'de etkinliklerini karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Genellikle uygulama yolu tercihlerine göre bir seçim yapılmaktadır.

Romiplostim: Piyasada Nplate olarak bulunmaktadır. Haftada bir kez subcutan olarak uygulanmaktadır. Peptit antikor olarak adlandırılan IgG1-Fc bileşenine bağlı TPO reseptörü için dört bağlanma yeri olan bir peptit içeren bir rekombinant proteindir (176-178). Başlangıç dozu 2-3 mcg/kg'dir. Çoğu hastada 3-8 mcg/kg dozu yeterli olmuştur (179, 180). Trombosit sayısını arttırmadaki yetkinliği %80'dir (179, 181-183).

Eltrombopag: Piyasada Promacta ve Revolade olarak bulunmaktadır. Günde bir kez oral yoldan verilmektedir. TPO reseptörünü aktive eden peptit olmayan küçük bir moleküldür. Karaciğer hastalığı olanlarda veya karaciğer enzimlerinde yükselme olan hastalarda doz azaltılmalı veya bu preparattan vazgeçilmelidir. Başlangıç dozu günde 50 mg'dır (184). Trombosit sayısını arttırmadaki yetkinliği yaklaşık olarak %80'dir (185-187).

Avatrombopag: Piyasada Doptelet olarak bulunmaktadır. Günde bir kez oral yoldan verilmektedir. TPO reseptörünü aktive eden peptit olmayan küçük bir moleküldür. Yemeklerle birlikte alınabilmektedir. Daha az hepatotoksite riski barındırmaktadır. Bu molekül üzerindeki çalışmalar diğerlerine göre daha azdır. Ancak doza bağımlı bir etki göstermiştir (188, 189).

TPO-RA'lar trombosit sayısını belirli bir sayıda (tipik olarak $\geq 50.000/\mu\text{L}$) tutmak için titre edilirler. Trombosit sayısı belli sayıya ulaşırsa ve o sayıda sabit kalana kadar trombosit sayısı yakından izlenmelidir.

Tüm ajanlar trombosit sayısını 7-14 gün içinde arttırırlar (190). Trombositozdan kaçınmak için trombosit sayısı yakın izlem altına alınmalıdır. Tedaviye başladıktan 7 gün sonra, doz değişikliğinden 7 gün sonra, stabil doza ulaşıldıktan 30 gün sonra trombosit sayıları mutlaka kontrol edilmelidir. Eltrombopag için karaciğer enzimleri de izlenmelidir.



Şekil 1: Erişkin İTP Tedavi Algoritması (191)

D. DİĞER TERAPİLER

Diğer maddelerde bahsettiğimiz tedavi modalitelerinin yetersiz olduğu, hastalar tarafından iyi tolere edilemediği veya kullanılamadığı hasta grubunda tedavi seçimi daha da karmaşık bir hal almaktadır. Bu bölüm kimi klinisyenler tarafından üçüncü basamak tedavi olarak isimlendirilmektedir. Üçüncü basamak tedavide diğer ajanlara göre daha yüksek kanıtlar ile desteklenmesi sebebi ile daha çok fostamatinib tercih edilmektedir.

Fostamatinib kronik İTP'li, önceki tedavilere yetersiz yanıt alınmış erişkin hasta grubunda kullanılması için 2018 yılında ABD Gıda ve İlaç İdaresi tarafından onaylanmıştır (192).

Fostamatinib dalak trozin kinazı inhibe eden trozin kinaz inhibitörünün küçük molekülü bir ön ilacıdır. Fostamatinibin ana metaboliti olan R406 bu olayda ana rol sahibidir. R406 Fc aktive edici reseptörler ve B hücresi reseptörü aracılığı ile sinyal transdüksiyonunu inhibe eder (193). Böylece makrofajlar tarafından trombosit fagositozu ve antikor kaplı trombositlerin yıkımı azalır. Bu da trombosit sayısında artışa yol açar.

Fostamatinib oral olarak kullanılır. Başlangıç dozu günde iki sefer alınmak üzere 100 mg'dır. Trombosit sayısı takip edilir. Bir ay sonunda trombosit sayısı 50.000/ μ L'ye yükselmediyse doz günde iki sefer alınmak üzere 150 mg'a çıkarılabilir. Fostamatinib mide bulantısı, tansiyon yüksekliği, diyare, döküntü ve nötropeni yapabilmektedir (194, 195). Bu sebeple hastalar yakından takip edilmeli ve düzenli aralıklar ile tetkikleri incelenmelidir. Fostamatinib için çalışmalar diğer tedavi seçeneklerine göre daha azdır. Ancak yapılan çalışmalarda etkinlik ve güvenilirlik açısından yüz güldürücü sonuçlar elde edilmiştir (194, 195). Çalışmalar arttıkça tedavi seçenekleri arasında daha ön planan çıkmaktadır. Daha fazla veri elde edildikçe ikinci basamak tedaviler arasına bile girebileceği öngörülmektedir.

İTP tedavisinde kullanılan immünsüpresif ajanlar da mevcuttur. Bu ajanların İTP tedavisinde kullanılabilmesini destekleyen küçük kontrolsüz çalışmalar da mevcuttur (65). Lakin bu çalışmalar genellikle İTP'si olmayan ve geçici trombositopenisi olan hasta gruplarını içermektedir (196). Bu tedavi modalitesinde aşağıda anlatılan ajanlar kullanılmaktadır:

- **Aralıklı Glukokortikoid:** Glukokortikoidler başlangıç tedavisi olarak her ne kadar etkili olsalar da uzun süreli kullanımda ortaya çıkabilen yan etkiler, toksitite ve diğer iyi seçeneklerin mevcudiyeti sebebi ile glukokortikoidlerin uzun süre kullanımı tercih edilmemektedir. Lakin trombosit sayısına yanıt alınan bazı özel hasta grubunda bazen düşük doz aralıklı glukokortikoid kullanımı tercih ediyoruz. Ancak bu düşük dozlar bile hastalarda osteoporoz ve diğer glukokortikoid ilişkili toksitite riskini arttırmaktadır (107, 197).
- **Mikofenolat Mofetil:** Şiddetli İTP'si olan 46 kişi üzerinde yapılan bir çalışmada %52 oranında MMF'ye yanıt bildirilmiştir (198). Standart doz 1 g olarak kullanılmıştır.
- **Azatiyoprin:** Diğer uygulanan tedavilere rağmen kronik İTP'si olan ve 53 kişinin dahil edildiği bir çalışmada başarılı sonuçlar bildirilmiştir (199). Standart doz olarak günde 150 mg oral doz kullanılmıştır.
- **Siklosporin:** Bazı klinisyenler tarafından şiddetli durumlarda kullanılan ve başarılı raporlar sunulan bir tedavi yöntemidir. Siklosporin tek başına

kullanılabileceği gibi; vinkristin, siklofosamid ve hematopoietik kök hücre nakli ile kombine bir şekilde de kullanılabilmektedir (200-205).

Danazol İTP’de etkili olabileceği çalışmalarla gösterilmiş zayıflatılmış bir androjendir. Erkeklerde iyi tolere edilmesine karşın hirsutizm sebebi ile kadınlarda çok tercih edilmemektedir. Kontrolsüz vaka serilerinde 600 mg günlük oral dozlarda hastaların %72’sinde trombosit sayılarında anlamlı yükselme bildirilmiştir (206-208). Kronik İTP’li hasta grubunda ise etkinliği sınırlıdır (65, 209).

Dapson ilk olarak 1940 yılında lepra tedavisinde kullanılan sülfon grubu bir antibiyotiktir (210). Bir merkezde yapılan çalışmada dapson ile tedavi edilen 122 kişilik bir seride %66 oranında bir yanıt bildirilmiştir (211). Dapsonun başlangıç dozu günde 100 mg’dır.

Tek ajana yanıt alınamayan bazı hasta gruplarında kombine tedaviler de etkili olabilmektedir. Kombine tedavilerin verilme sebebi daha uzun etkili ajanların etkisi başlayana kadar daha hızlı etki gösteren ajanların da yanına eklenerek hem hızlı hem de uzun süreli etki yaratmaktır (212). Bu kombinasyonlarda görülen yan etkiler genellikle tolere edilebilmektedir. Ancak bu yan etkiler tek ajan tedavisinde görülen yan etkilerden daha fazla görülmektedirler (213-218). Test edilmiş bazı kombinasyonlar şunlardır:

TPO-RA ile fostamatinib, rituksimab veya glukokortikoid gibi trombosit klirensini inhibe eden bir ajan ile kombinasyon.

Yüksek doz oral deksametazon, oral siklosporin ve düşük doz rituksimab kullanılarak dört hafta boyunca verilen üçlü tedavi modalitesi (213).

Azatioprin, MMF ve siklosporin verilerek yapılan üçlü tedavi modalitesi (214).

Düşük doz rituksimab ile all-trans retinoik asit (219).

Rilzabrutinib immün aracılı bozuklukların tedavisi için araştırma sürecinde olan bir bruton tirozin kinaz inhibitörüdür. 2022 yılında 60 hasta dahil edilerek yapılan bir çalışmada rilzabrutinib tedavisine yanıt oranı %40 olarak tespit edilmiştir (220).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız retrospektif olarak tek merkez üzerinden yürütülmüştür. Çalışmamız Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 2022/430 sayılı onayı sonrası başlamıştır. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Kliniği'nde Eylül 2012 – Eylül 2022 tarihleri arasında İTP tanısı ile takip edilen hastalar retrospektif olarak taranmış ve araştırmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 100 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Trombosit sayısı 30.000/ μ L ve altında tespit edilen hastalarda trombosit sayısı periferik yayma ile doğrulanmıştır. Tedaviye bu doğrulanmadan sonra başlanmıştır. Çalışmamızın retrospektif olmasından dolayı tüm verilere hastaların elektronik dosyalarından ulaşılmıştır.

Hastaların tanı anındaki kanama durumları İTP kanama evrelendirmesine göre değerlendirilmiştir (221). Bu evrelendirme Tablo 7'de gösterilmiştir.

Hastaların demografik özellikleri, özgeçmişleri, tanı anında yapılan laboratuvar testlerinin değerleri, aldıkları birinci basamak tedavi, tedaviye verdikleri yanıtlar, hastalığın nüks edip etmediği ve nüks ettiyse nüks zamanı, ikinci basamak tedavi alıp almadıkları, ikinci basamak tedavi aldılar ise aldıkları tedaviler ayrıntılı olarak not edildi.

Hastaların tedaviye verdikleri yanıtlar üç grup altında değerlendirildi. Trombosit sayısının tedavi sonrası $\leq 30.000/\mu$ L olması yanıtız grup, trombosit sayısının tedavi sonrası 30.000-100.000/ μ L olması kısmi yanıt, trombosit sayısının tedavi sonrası $\geq 100.000/\mu$ L olması ise tam yanıt olarak tanımlandı.

Verilen tedaviye kısmi ve tam yanıt gösteren hastalar 6 aydan daha kısa ve 6 aydan daha uzun remisyonda kalan hastalar olmak üzere iki kategoride gruplandırıldı.

Tablo 7: İTP’de Kanama Skorlama Sistemi (221)

	Evre 0 Kanama	Evre 1 Kanama	Evre 2 Kanama
Deri (Fizik Muayene)	Yok	1-5 Ekimoz, seyrek pateşi	2 cm’den büyük >5 ekimoz veya yaygın pateşi
Oral (Fizik Muayene)	Yok	Bir kanlı bül veya beşten fazla pateşi veya yıkama ile kolayca geçen diş eti kanaması	Birden fazla kanlı bül veya diş eti kanaması
Deri (Hasta Öyküsü)	Yok	1-5 Ekimoz veya seyrek pateşi	2 cm’den büyük >5 ekimoz veya yaygın pateşi
Oral (Hasta Öyküsü)	Yok	Bir kanlı bül veya beşten fazla pateşi veya yıkama ile kolayca geçen diş eti kanaması	Birden fazla kanlı bül veya diş eti kanaması
Burun Kanaması	Yok	Sümkürme ile burun kanaması veya beş dakikadan daha kısa süren kanama	Her seferinde beş dakikadan daha uzun süren kanama
Sindirim Sistemi	Yok	Gaitada gizli kan	Gaitada makroskopik kan
Üriner Sistem	Yok	Mikroskopik hematüri	Makroskopik hematüri
Jinekoloji	Yok	Adet dönemi dışında noktasal kanama	Adet dönemi dışında noktasal kanamadan daha fazla kanama veya ağır adet dönemi kanaması
Göğüs Hastalıkları	Yok	Uygulanabilir değil	Kanama varlığı
Kafa İçi Kanama	Yok	Uygulanabilir değil	Kanama varlığı
Subkonjuktival Kanama	Yok	Kanama varlığı	Uygulanabilir değil

3.1. ARAŞTIRMADA DIŞLAMA VE DAHİL ETME KRİTERLERİ

a. Hastaların Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri:

- 18 Yaş ve üzeri olması
- İTP ilk basamak tedavisi kliniğimizde başlanan hastalar

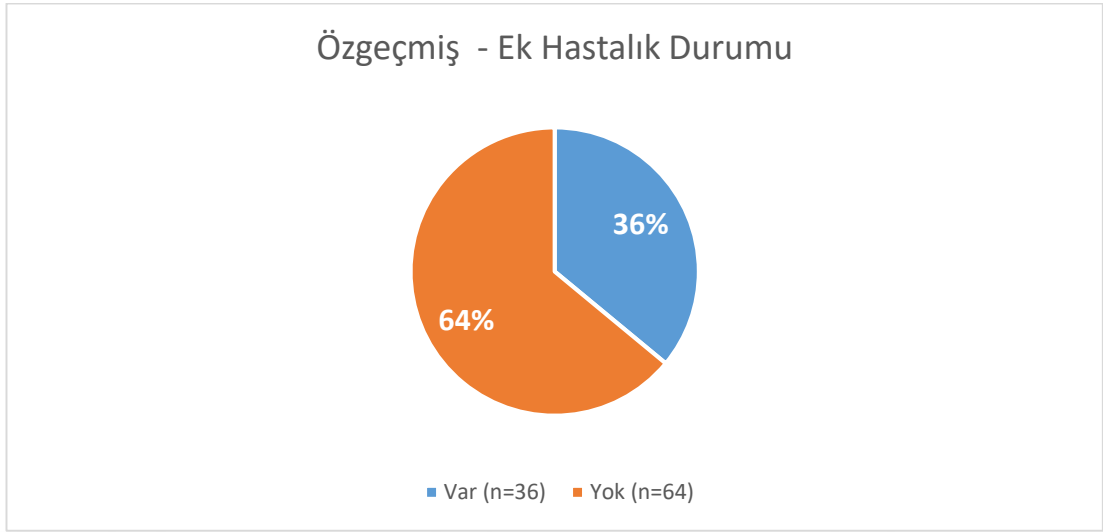
b. Hastaların Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

- 18 yaş altında olması
- Trombositopeni tespit edildiğinde hamile olan hastalar
- İTP ilk basamak tedavi başka merkezde başlamış olan hastalar

3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmamızda SPSS 21.0 programı (IBM Inc, Chicago, IL, USA) kullanılarak analizler yapılmıştır. Kategorik veriler yüzde (%) ve frekans (N), nicel veriler ise dağılım özelliklerine göre ortalama (mean)±standart sapma (SS) veya medyan (ortanca) şeklinde, IQR (interquartile range) olarak ifade edildi. Parametrelerin dağılım özellikleri basıklık ve çarpıklık verileri, histogram analizleri ve Kolmogrov-Smirnov analizleri kullanılarak değerlendirildi. Normal dağılım sergileyen parametrelerde iki grup (bağımsız) karşılaştırılmasında bağımsız (independent) örneklem t-testi, ikinin üzerindeki grupların kıyaslanmasında ise tek yönlü varyans analizi (ANOVA testi) kullanıldı. Normal dağılım sergilemeyen parametrelerde iki grup (bağımsız) karşılaştırması Mann-Witney U testi, ikinin üzerinde grubun karşılaştırılması için ise Kruskal-Wallis-H testi kullanıldı. Farklı zaman dilimlerine ait ilişkili (bağımlı) parametreler için Wilcoxon testi kullanıldı. Nicel olmayan parametrelerin karşılaştırılmasında ise Pearson ki-kare analizi ve Fisher's exact testleri kullanıldı. Parametrelerin binary sonuçlar üzerinde etki profili ve sonuç ile olan ilişkileri Logistik regresyon analizi kullanılarak ortaya kondu. Nicel parametrelerle kategorik parametreler arası ilişkiler boxplot grafikleri ile şematize edilerek özetlendi. Nicel parametrelerin korelasyon ilişkileri için Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Çalışmamızda Tip-1 hata (α) değeri 0.05 (%5) ve p anlamlılık düzeyi <0,05 kabul edildi.

4.BULGULAR



Şekil 2: Hastaların özgeçmişinde ek hastalık varlığı

Hastaların özgeçmiş verileri incelendiğinde hastaların %36'nın özgeçmişinde özellik olduğu (ek hastalık), %64'ünde ise herhangi bir özellik olmadığı görülmüştür. Ek hastalıklara bakıldığında ise ilk sırayı %13 ile hipertansiyon almış, bunu diyabet (%11) ve hipotiroidi (%6) takip etmiştir (Tablo 8).

Tablo 8: Ek hastalık özgeçmişli bulunan hastalarda hastalık dağılım özeti

	Hastalık	Frekans (%)
ÖZGEÇMİŞ - EK HASTALIKLAR	Hipotiroidi	6 (%6)
	DM	11 (%11)
	HT	13 (%13)
	Astım	1 (%1)
	Down Sendromu	1 (%1)
	Hepatit B	2 (%2)
	Malignite (CA)	2 (%2)
Total, (N, %)		36 (%36)

Tablo 9: Hastaların nicel verileriyle ilgili genel istatistiksel tanımlamalar ve parametrelerin dağılım özellikleri

Parametre	Minimum	Maksimum	Dağılım	
Yaş (yıl)	18	88	Ortalama ± SS	52,3±17,77
Hb (g/dL)	5,23	17,60		12,72±2,57
Platelet (Tam) (K/ μ L)	2,0	38,7	Medyan (IQR)	12,5
WBC (K/ μ L)	1,18	26,00		8,39
ALT (U/L)	7,0	133,0		27,3
AST (U/L)	8,0	102,0		26,8
Kreatinin (mg/dL)	,39	1,50		,74
LDH (U/L)	139,0	880,0		281,0
Platelet (tedavi sonrası) (K/ μ L)	3,0	622,0		176,2
Nüks zamanı (ay)	1	66		11

Normal dağılım özelliği gösteren parametreler ortalama±SS, normal dağılım özelliği göstermeyenler medyan (min-maks) (IQR= Interquartile Range) olarak ifade edilmiştir.

Tablo 10: Hastaların ELISA sonuçlarının genel özeti

Parametre	SONUÇ, N (%)	
	Pozitif (+)	Negatif (-)
Anti-HCV	0	100 (%100)
Anti-HBC-Ig	7 (%7)	93 (%93)
HbsAg	2 (%2)	98 (%98)
Anti-HIV	0 (%0)	100 (%100)
ANA	31 (%31,0)	69 (%69)

Tablo 11: Hasta grubuna ait demografik ve yaş dağılımının genel özeti

	Grup	Frekans (%)
Yaş Grubu	Genç (19-65 yaş)	73 (%73)
	Yaşlı (>65 yaş)	27 (%27)
Cinsiyet	Kadın	69 (%69)
	Erkek	31 (%31)

Hastaların yaş, laboratuvar ve kategorik verilerinin cinsiyetle ilişkisi araştırılmış ve anlamlı bir istatistiksel farklılık olup olmadığı incelenmiştir. Yapılan incelemede kreatinin ($p<0,001$) ve hemoglobin (Hb) ($p<0,001$) düzeylerinin kadınlarda erkeklere kıyasla daha düşük olduğu görülmüş ve anlamlı farklılık teşkil etmiştir. Diğer parametrelerde ise gruplar arası anlamlı bir istatistiksel farklılık görülmemiştir (Tablo 12).

Tablo 12: Hastaların yaş, laboratuvar ve kategorik verilerinin cinsiyetle ilişkisi

	CİNSİYET		p
	KADIN (n=69)	ERKEK (n=31)	
<u>Medyan (min-max) ¹</u>			
Platelet (Tanı) (K/ μ L)	12,0 (2,0-36,6)	8,0 (2,0-38,7)	0,06
WBC (K/ μ L)	7,2 (2,5-18,6)	8,6 (1,18-26)	0,29
ALT (U/L)	18 (7-133)	22 (8-61)	0,87
AST (U/L)	20 (8-102)	22 (10-56)	0,99
Kreatinin (mg/dL)	0,65 (0,39-1,41)	0,83 (0,6-1,5)	<0,001
LDH (U/L)	258 (151-880)	257 (139-545)	0,76
Platelet (tedavi sonrası)	154,0 (5,0-622,0)	125,0 (3,0-531,0)	0,43
Nüks zamanı (ay)	5 (1-66)	5 (1-42)	0,72
<u>Ortalama$\pm$SS ²</u>			
Yaş (yıl)	52,30 $\pm$ 17,52	53,13 $\pm$ 17,54	0,82
Hb (g/dL)	12,12 $\pm$ 2,22	14,05 $\pm$ 2,81	<0,001
<u>Frekans (%)</u>			
Yaş Grubu			
19-65 yaş	49 (%67,1)	24 (%32,9)	0,50*
>65 yaş	20 (%74,1)	7 (%25,9)	
Kanama Evresi			
Evre 0	29 (%70,7)	12 (%29,3)	0,51*
Evre 1	27 (%73,0)	10 (%27,0)	
Evre 2	13 (%59,1)	9 (%40,9)	

Normal dağılım özelliği gösteren parametreler ortalama $\pm$ SS, normal dağılım özelliği göstermeyenler medyan (min-maks) (IQR) olarak ifade edilmiştir (IQR= Interquartile Range).

¹Mann-Whitney U testi ²Bağımsız t-testi *Pearson ki-kare analizi

Hastaların laboratuvar, nüks zamanı (ay) ve kanama evrelerinin yaş grupları ile olan ilişkileri analiz edilmiştir. Yapılan incelemede WBC (p=0,01) ve Hemogloblin (p=0,02) değerlerinin 19-65 yaş grubunda, >65 yaş grubuna kıyasla daha yüksek olduğu görülmüştür. Diğer taraftan Kreatinin (p=0,03) ve LDH (p=0,02) değerlerinin ise >65 yaş grubunda daha yüksek olduğu görülmüş ve ilgili parametrelerde gruplar arasında anlamlı istatistiksel farklılık görülmüştür. Diğer parametrelerde ise gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir (Tablo 13).

Tablo 13: Hastaların laboratuvar ve kategorik verilerinin yaş gruplarıyla olan ilişkisi

	Yaş Grubu		p
	19-65 yaş (n=73)	>65 yaş (n=27)	
<u>Medyan (min-max)</u> ¹			
Platelet (Tanı) (K/μL)	11,0 (2,0-38,7)	9,4 (2,0-36,6)	0,57
WBC (K/μL)	8,5 (2,5-26,0)	6,8 (1,18-11,4)	0,01
ALT (U/L)	20 (7-133)	17 (8-83)	0,37
AST (U/L)	20 (8-102)	22 (11-73)	0,26
Kreatinin (mg/dL)	0,69 (0,39-1,5)	0,79 (0,57-1,41)	0,03
LDH (U/L)	251 (139-545)	274 (181-880)	0,02
Platelet (tedavi sonrası)	154,0 (3,0-622,0)	150,0 (7,0-589,0)	0,66
Nüks zamanı (ay)	5 (1-66)	7,5 (1-42)	0,62
<u>Ortalama$\pm$SS</u> ²			
Hb (g/dL)	13,07 $\pm$ 2,51	11,77 $\pm$ 2,52	0,02
<u>Frekans (%)</u>			
Kanama Evresi			
Evre 0	30 (%73,2)	11 (%26,8)	0,84*
Evre 1	26 (%70,3)	11 (%29,7)	
Evre 2	17 (%77,3)	5 (%22,7)	

Normal dağılım özelliği gösteren parametreler ortalama $\pm$ SS, normal dağılım özelliği göstermeyenler medyan (min-maks) (IQR) olarak ifade edilmiştir (IQR= Interquartile Range).

¹Mann-Whitney U testi ²Bağımsız t-testi *Pearson ki-kare analizi ** Fisher's exact test

Kanama durumu ile kategorik parametreler arasındaki istatistiksel ilişkilere bakıldığında cinsiyet, yaş grubu, özgeçmiş, 1. basamak tedavi ajanı ve tedavi yanıtı, 2. basamak tedavi yanıtı ile kanama durumu arasında anlamlı bir istatistiksel ilişki görülmemiştir (Tablo 14).

Tablo 14: Kanama varlığının diğer kategorik parametrelerle ilişkilerinin analizi

		KANAMA VARLIĞI		p
		HAYIR (n=41)	EVET (n=59)	
		Frekans (%)		
Cinsiyet	Kadın	29 (%42,0)	40 (%58,0)	0,76 *
	Erkek	12 (%38,7)	19 (%61,3)	
Yaş Grubu	19-65 yaş	30 (%41,1)	43 (%58,9)	0,97 *
	>65 yaş	11 (%40,7)	16 (%59,3)	
Ek hastalık (özgeçmiş)	Var	16 (%44,4)	20 (%55,6)	0,59 *
	Yok	25 (%39,1)	39 (%60,9)	
1.Basamak Tedavi	Metil Prednizolon	27 (%36,5)	47 (%63,5)	0,12 *
	Deksametazon	14 (%53,8)	12 (%46,2)	
1.basamak tedavi Yanıtı	Yanıtsız	11 (%52,4)	10 (%47,6)	0,11 *
	Kısmi Yanıt	10 (%55,6)	8 (44,4%)	
	Tam yanıt	20 (%32,8)	41 (%67,2)	
2.basamak tedavi Yanıtı	Yanıtsız	5 (%71,4)	2 (%28,6)	0,41 **
	Kısmi Yanıt	2 (%50,0)	2 (%50,0)	
	Tam yanıt	11 (%50,0)	11 (%50,0)	

*Pearson ki-kare test ** Fisher's exact test

Tablo 15: Hastaların İTP ile ilişkili kanama özellikleri

	Grup	Frekans (%) *
Kanama Yeri (%59)	Oral	8 (%8)
	Deri	25 (%25)
	Burun	17 (%17)
	Gastrointestinal sistemi (GİS)	1 (%1)
	Jinekolojik	6 (%6)
	Pulmoner	1 (%1)
	Kafa içi	1 (%1)
Kanama Evresi	Evre 0	41 (%41)
	Evre 1	37 (%37)
	Evre 2	22 (%22)

*Genel örneklemdaki dağılım (oran) ifade edilmiştir.

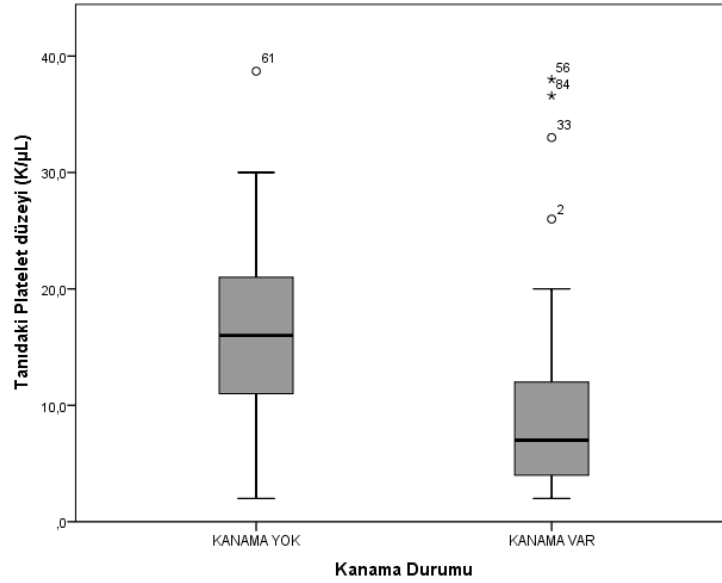
Hastaların yaş, nüks zamanı ve laboratuvar verilerinin kanama durumu ile ilişkisi incelenmiş ve anlamlı bir istatistiksel ilişki olup olmadığı araştırılmıştır. Yapılan incelemede tanı anı platelet düzeylerinin kanaması olan hasta grubunda belirgin olarak daha düşük olduğu görülmüş ve diğer gruba kıyasla anlamlı bir istatistiksel farklılık teşkil etmiştir ($p<0,001$). Diğer parametrelerde ise gruplar arası anlamlı bir istatistiksel farklılık görülmemiştir (Tablo 16, şekil 3).

Tablo 16: Hastaların yaş, nüks zamanı ve laboratuvar verilerinin kanama durumu ile ilişkisi

	KANAMA VARLIĞI		P
	HAYIR (n=41)	EVET (n=59)	
<u>Medyan (min-max) ¹</u>			
Platelet (Tanı) (K/ μ L)	16,0 (2,0-38,7)	7,0 (2,0-38,0)	<0,001
WBC (K/ μ L)	7,7 (1,18-26)	7,2 (1,8-19)	0,46
ALT (U/L)	16 (9-124)	19 (7-133)	0,81
AST (U/L)	21 (11-69)	21 (8-102)	0,96
Kreatinin (mg/dL)	0,67 (0,39-1,41)	0,73 (0,48-1,5)	0,31
LDH (U/L)	258 (158-560)	257 (139-880)	0,94
Platelet (tedavi sonrası)	125,0 (3,0-622,0)	162,0 (3,0-589,0)	0,14
Nüks zamanı (ay)	6 (1-42)	5 (1-66)	0,53
<u>Ortalama$\pm$SS ²</u>			
Yaş (yıl)	53,10 $\pm$ 17,18	52,19 $\pm$ 17,77	0,79
Hb (g/dL)	12,68 $\pm$ 2,57	12,75 $\pm$ 2,59	0,89

Normal dağılım özelliği gösteren parametreler ortalama $\pm$ SS, normal dağılım özelliği göstermeyenler medyan (min-maks) (IQR) olarak ifade edilmiştir (IQR= Interquartile Range).

¹Mann-Whitney U testi ²Bağımsız t-testi



Şekil 3: Kanama durumu ile tanı anındaki platelet düzeylerinin dağılım şeması (p<0,001)

Hastaların yaş, nüks zamanı ve laboratuvar verilerinin kanama evreleri ile ilişkisi incelenmiş ve anlamlı bir istatistiksel ilişki olup olmadığı araştırılmıştır.

Beklenildiği üzere Evre 2’de Hemogloblin (Hb) değerlerinin daha düşük olduğu görülmüş ve anlamlı bir istatistiksel farklılık görülmüştür (p=0,005). Diğer parametrelerde ise gruplar arası anlamlı bir istatistiksel farklılık görülmemiştir (Tablo 17, şekil 4).

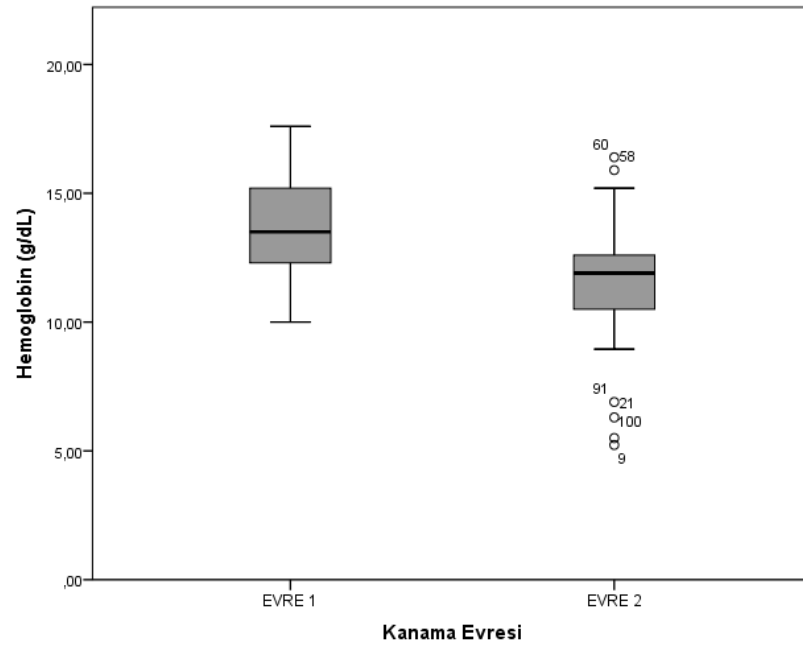
Tablo 17: Kanaması olan hastaların yaş ve laboratuvar verilerinin kanama evresiyle ilişkisi

	KANAMA EVRESİ [†]		P
	Evre 1 (n=37)	Evre 2 (n=22)	
<u>Medyan (min-max) ¹</u>			
Platelet (Tanı) (K/μL)	8,76 (2,0-38,0)	7,0 (2,0-20,0)	0,63
WBC (K/μL)	7,7 (3,29-16,2)	7 (1,8-19,0)	0,34
ALT (U/L)	19 (7-112)	19 (8-133)	0,96
AST (U/L)	21 (8-73)	21 (13-102)	0,34
Kreatinin (mg/dL)	0,73 (0,48-1,39)	0,73 (0,57-1,5)	0,60
LDH (U/L)	264 (139-564)	255 (151-880)	0,43
Platelet (tedavi sonrası)	160,0 (13,0-589,0)	163,5 (3,0-412,0)	0,89
Nüks zamanı (ay)	5 (2-66)	17 (1-36)	0,18
<u>Ortalama$\pm$SS ²</u>			
Yaş (yıl)	52,43 $\pm$ 17,79	51,77 $\pm$ 18,13	0,89
Hb (g/dL)	13,58 $\pm$ 1,80	11,36 $\pm$ 3,13	0,005

Normal dağılım özelliği gösteren parametreler ortalama $\pm$ SS, normal dağılım özelliği göstermeyenler medyan (min-maks) (IQR) olarak ifade edilmiştir (IQR= Interquartile Range).

[†] Evre 0’da örneklem olmadığından kıyaslama evre 1 ve 2 grupları arasında gerçekleştirilmiştir.

¹Mann-Whitney U testi ²Bağımsız t-testi



Şekil 4: Kanama evreleri ve Hb düzeyleri arasındaki dağılım ilişkisi (**p=0,005**)

Tablo 18: Birinci ve ikinci basamak tedavileriyle ilgili genel özellikler ve tanımlamalar

			Frekans (%)
1. BASAMAK TEDAVİ (n=100)	Tedavi	Metil Prednizolon	74 (%74)
		Deksametazon	26 (%26)
	Tedavi Yanıtı	Yanıtsız	21 (%21)
		Kısmi Yanıt	18 (%18)
		Tam Yanıt	61 (%61)
	Remisyon Süresi	Remisyon Yok	21 (%21)
		Remisyon ≤6 ay	18 (%18)
		Remisyon >6 ay	61 (%61)
2. BASAMAK TEDAVİ (n=22) *	Tedavi	Eltrombopag	13 (%59,1)
		Rituximab	7 (%31,8)
		Miklofenolat	1 (%4,5)
		Splenektomi	1 (%4,5)
	Tedavi Yanıtı	Yanıtsız	7 (%31,8)
		Kısmi Yanıt	4 (%18,2)
		Tam Yanıt	11 (%50,0)
	Remisyon Süresi	Remisyon Yok	8 (%27,3)
		Remisyon ≤6 ay	6 (%36,4)
		Remisyon >6 ay	8 (%36,4)

*Grup içerisindeki dağılım yüzdeleri ifade edilmiştir.

Birinci basamak tedavi ajanı, tedavi yanıtı ve remisyon süreleri ile nicel ve kategorik parametrelerin ilişkileri analiz edilmiş ve parametrelerle gruplar arasında istatistiksel ilişkiler incelenmiştir. Yapılan incelemede 1. basamak tedavi ajanı ve 1. basamak tedavi yanıtı ile parametreler arasında herhangi bir istatistiksel ilişki görülmemiştir. Diğer taraftan tedavi sonrası platelet düzeyinin >6 ay remisyon süresi olan grupta en yüksek, remisyon olmayan grupta ise en düşük düzeyde olduğu görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık teşkil etmiştir ($p<0,001$). Diğer taraftan nüks zamanı (ay) ($p<0,001$) ve Hemogloblin (Hb) ($p=0,03$) değerlerinin >6 ay

remisyon süresi olan grupta en yüksek, <6 ay remisyon süresi olan grupta ise en düşük düzeyde olduğu görülmüş ve ilgili parametrelerde gruplar arası anlamlı istatistiksel farklılık teşkil etmiştir. Diğer taraftan kanama evrelerine göre bakıldığında evrelerle gruplar arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir. Diğer parametrelerde ise gruplar arası anlamlı bir farklılık görülmemiştir (Tablo 19, şekil 5).

İkinci basamak tedavi durumu (tedavi verilen ve verilmeyen), tedavi yanıtı ve remisyon süreleri ile nicel ve kategorik parametrelerin ilişkileri analiz edilmiş ve parametrelerle gruplar arasında istatistiksel ilişkiler incelenmiştir. Yapılan incelemede tedavi sonrası Platelet düzeyinin 2. basamak tedavi almayan grupta tedavi alan gruba kıyasla daha yüksek değerlerde olduğu görülmüş ve anlamlı istatistiksel farklılık teşkil etmiştir ($p=0,001$). Ayrıca tedavi sonrası Platelet düzeyinin 2. basamak tedaviye tam yanıtın olduğu grupta en yüksek, tedaviye yanıtı olmayan grupta ise en düşük değerlerde olduğu görülmüş ve gruplar arası anlamlı istatistiksel farklılık teşkil etmiştir ($p=0,009$). Diğer taraftan nüks zamanına (ay) göre yapılan incelemede nüks zamanının >6 ay remisyon süresi olan grupta en yüksek, <6 ay remisyon süresi olan grupta ise en düşük düzeyde olduğu görülmüştür ($p=0,02$). Diğer parametrelerde ise gruplar arasında anlamlı bir istatistiksel farklılık teşkil etmemiştir (Tablo 20, şekil 6).

Tablo 19: Birinci basamak tedavinin nicel ve kategorik verilerle olan ilişkisinin analizi

1. BASAMAK TEDAVİ											
	Tedavi		p	Tedaviye Yanıt			p	Remisyon Süresi			p
	Metil Prednizolone (n=74)	Deksametazon (n=26)		Yanıtız (n=21)	Kısmi (n=18)	Tam yanıt (n=61)		≤6 ay (n=18)	>6 ay (n=61)	Yok (n=21)	
<i>Medyan (min-max)</i>											
Platelet (Tam) (K/μL)	9,7 (2,0-38,7)	13,0 (2,0-30,0)	0,15 ^a	10,0 (2,0-29,0)	16,0 (4,0-38,7)	10,0 (2,0-38,0)	0,49 ^c	10,5 (3,0-23,0)	12,0 (2,0-38,7)	10,0 (2,0-29,0)	0,91 ^c
WBC (K/μL)	7,71 (1,18-26)	7,4 (1,8-18,6)	0,81 ^a	8,0 (2,5-23,0)	6,9 (1,8-11,4)	7,7 (1,18-26,0)	0,62 ^c	6,95 (1,8-18,6)	7,7 (1,18-26,0)	8,0 (2,5-23,0)	0,70 ^c
ALT (U/L)	19 (8-133)	17 (7-124)	0,67 ^a	23 (9-88)	16,5 (7-60)	18 (8-133)	0,0503 ^c	17 (7-124)	18 (8-133)	23 (9-88)	0,54 ^c
AST (U/L)	20 (8-102)	22,5 (14-55)	0,55 ^a	22 (12-60)	19,5 (10-66)	21 (8-102)	0,20 ^c	22 (13-57)	20 (8-102)	22 (12-60)	0,64 ^c
Kreatinin (mg/dL)	0,71 (0,39-1,5)	0,74 (0,5-1,41)	0,36 ^a	0,65 (0,49-0,95)	0,8 (0,48-1,16)	0,73 (0,39-1,5)	0,45 ^c	0,67 (0,39-1,18)	0,75 (0,48-1,5)	0,65 (0,49-0,95)	0,13 ^c
LDH (U/L)	256 (139-880)	262 (158-432)	0,72 ^a	264 (149-880)	245 (139-487)	257 (163-564)	0,66 ^c	286 (180-442)	257 (139-564)	264 (149-880)	0,68 ^c
Platelet (tedavi sonrası)	162,5 (3,0-589,0)	123,0 (7,0-622,0)	0,15 ^a	24,0 (3,0-578,0)	71,0 (38,6-269,0)	197,0 (106-622)	0,12 ^c	143,5 (40,0-622,0)	170 (38,6-589,0)	24,0 (3,0-578,0)	<0,001 ^c
Nüks zamanı (ay)	5 (1-66)	5 (1-12)	0,34 ^a	5 (1-36)	5 (1-12)	5 (1-66)	0,91 ^c	2 (1-6)	16 (9-66)	5 (1-36)	<0,001 ^c
<i>Ortalama±SS</i>											
Yaş (yıl)	52,91±16,72	51,58±16,69	0,74 ^b	48,57±16,40	55,28±13,97	53,13±18,68	0,45 ^d	52,39±20,35	53,98±16,96	48,57±16,40	0,47 ^d
Hb (g/dL)	12,61±2,64	13,03±2,38	0,47 ^b	12,38±2,18	12,60±2,78	12,87±2,66	0,73 ^d	11,44±2,96	13,21±2,46	12,38±2,18	0,03 ^d
<i>Frekans (%)</i>											
Cinsiyet											
Kadın	50 (%72,5)	19 (%27,5)	0,60 [*]	16 (%23,2)	11 (%15,9)	42 (%60,9)	0,59 [*]	13 (%18,8)	40 (%58,0)	16 (%23,2)	0,62 [*]
Erkek	24 (%77,4)	7 (%22,6)		5 (%16,1)	7 (%22,6)	19 (%61,3)		5 (%16,1)	21 (%67,8)	5 (%16,1)	
Yaş Grubu											
19-65 yaş	53 (%72,6)	20 (%27,4)	0,60 [*]	17 (%23,3)	14 (%19,2)	42 (%57,5)	0,49 [*]	13 (%17,8)	43 (%58,9)	17 (%23,3)	0,65 [*]
>65 yaş	21 (%77,8)	6 (%22,2)		4 (%14,8)	4 (%14,8)	19 (%70,4)		5 (%18,5)	18 (%66,7)	4 (%14,8)	
Kanama Evresi											
Evre 0	27 (%65,9)	14 (%34,1)	0,20 [*]	11 (%26,8)	10 (%24,4)	20 (%48,8)	0,0503 ^{**}	8 (%19,5)	22 (%53,7)	11 (%26,8)	0,07 ^{**}
Evre 1	28 (%75,7)	9 (%24,3)		3 (%8,1)	6 (%16,2)	28 (%75,7)		9 (%24,3)	25 (%67,6)	3 (%8,1)	
Evre 2	19 (%86,4)	3 (%13,6)		7 (%31,8)	2 (%9,1)	13 (%59,1)		1 (%4,5)	14 (%63,6)	7 (%31,8)	

Normal dağılım özelliği gösteren parametreler ortalama±SS, normal dağılım özelliği göstermeyenler medyan (min-maks) (IQR) olarak ifade edilmiştir.

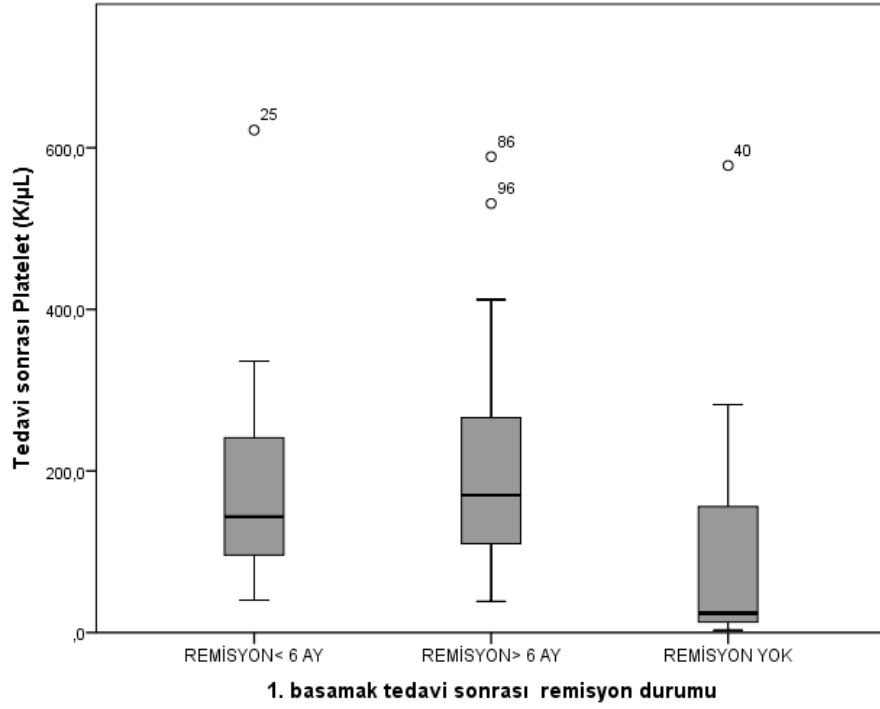
^aMann-Whitney U testi ^bBağımsız t-testi ^cKruskal Wallis Testi ^dANOVA testi ^{*}Pearson ki-kare analzi ^{**}Fisher's exact test

Tablo 20: İkinci basamak tedavinin nicel ve kategorik verilerle olan ilişkisinin analizi

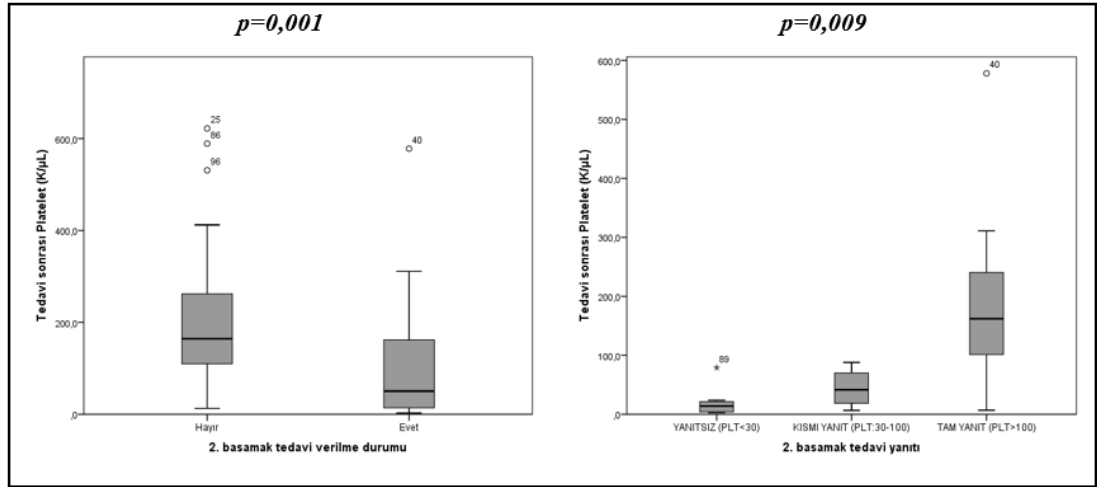
2. BASAMAK TEDAVİ											
	2. Basamak tedavi verildi mi?		P	Tedaviye Yanıt			P	Remisyon			P
	Hayır (n=78)	Evet † (n=22)		Yanıtız (n=7)	Kısmi (n=4)	Tam yanıt (n=11)		≤6 ay (n=6)	>6 ay (n=8)	Yok (n=8)	
<i>Medyan (min-max) ¹</i>											
Platelet (Tamı) (K/μL)	11,0 (2,0-38,7)	10,0 (2,0-25,0)	0,89 ^a	9,0 (2,0-25,0)	11,91 (6,0-18,0)	10,0 (4,0-25,0)	0,56 ^c	8,5 (5,0-19,0)	17,0 (5,0-25,0)	6,5 (2,0-25,0)	0,18 ^c
WBC (K/μL)	7,6 (1,18-26)	7,85 (2,5-23)	0,39 ^a	8,6 (3,4-12,3)	10,8 (6,2-23)	7,6 (2,5-19)	0,48 ^c	8,8 (5,9-19)	7,85 (2,5-23)	7,8 (3,4-12,3)	0,76 ^c
ALT (U/L)	18 (7-133)	18,5 (9-88)	0,66 ^a	22 (9-88)	22 (12-44)	18 (9-88)	0,96 ^c	20,5 (16-26)	14 (9-70)	36,5 (9-88)	0,53 ^c
AST (U/L)	21 (8-102)	20,5 (11-60)	0,97 ^a	22 (11-60)	23 (15-59)	20 (12-55)	0,82 ^c	23,5 (13-59)	18 (12-55)	25,5 (11-60)	0,40 ^c
Kreatinin (mg/dL)	0,73 (0,39-1,5)	0,68 (0,49-0,97)	0,47 ^a	0,65 (0,49-0,92)	0,78 (0,61-0,95)	0,67 (0,56-0,97)	0,44 ^c	0,72 (0,61-0,97)	0,68 (0,56-0,95)	0,72 (0,49-0,92)	0,74 ^c
LDH (U/L)	257,5 (139-564)	259,5 (149-880)	0,99 ^a	291 (173-560)	294 (149-880)	238 (151-279)	0,17 ^c	233 (149-880)	239 (151-374)	281 (173-560)	0,25 ^c
Platelet (tedavi sonrası) (K/μL)	164,5 (13,0-622,0)	50,5 (3,0-578,0)	0,001^a	14,0 (3,0-79,0)	41,5 (6,64-88)	162,0 (7,0-578,0)	0,009^c	68,5 (7,0-199,0)	158,0 (6,6-578,0)	16,5 (3,0-156,0)	0,06 ^c
Nüks zamanı (ay)	5 (1-66)	5 (1-36)	0,64 ^a	11 (11-11)	7,5 (3-20)	5 (1-36)	0,81 ^c	4,5 (1-5)	18,5 (10-36)	11 (11-11)	0,02^c
<i>Ortalama±SS ²</i>											
Yaş (yıl)	53,04±18,09	50,86±15,20	0,60 ^b	56,29±13,69	55,75±21,39	45,64±13,23	0,28 ^d	55,50±15,79	42,00±14,95	56,25±12,68	0,11 ^d
Hb (g/dL)	12,85±2,70	12,25±2,01	0,33 ^b	11,72±2,22	11,27±3,44	12,95±0,93	0,26 ^d	12,20±2,74	12,72±1,41	11,83±2,08	0,69 ^d
Frekans (%)											
Cinsiyet											
Kadın	52 (%75,4)	17 (%24,6)	0,34 [*]	5 (%29,4)	2 (%11,8)	10 (%58,8)	0,21 ^{**}	4 (%23,5)	7 (%41,2)	6 (%35,3)	0,82 ^{**}
Erkek	26 (%83,9)	5 (%16,1)		2 (%40,0)	2 (%40,0)	1 (%20,0)		2 (%40,0)	1 (%20,0)	2 (%40,0)	
Yaş Grubu											
19-65 yaş	56 (%76,7)	17 (%23,3)	0,60 [*]	5 (%29,4)	2 (%11,8)	10 (%58,8)	0,21 ^{**}	4 (%23,5)	7 (%41,2)	6 (%35,3)	0,82 ^{**}
>65 yaş	22 (%81,5)	5 (%18,5)		2 (%40,0)	2 (%40,0)	1 (%20,0)		2 (%40,2)	1 (%20,0)	2 (%40,0)	
Kanama Evresi											
Evre 0	30 (%73,2)	11 (%26,8)	0,10 [*]	5 (%45,4)	2 (%18,2)	4 (%36,4)	0,58 ^{**}	2 (%18,2)	4 (%36,4)	5 (%45,4)	0,58 ^{**}
Evre 1	33 (%89,2)	4 (%10,8)		0 (%0,0)	1 (%25,0)	3 (%75,0)		2 (%50,0)	2 (%50,0)	0 (%0,0)	
Evre 2	15 (%68,2)	7 (%31,8)		2 (%28,6)	1 (%14,3)	4 (%57,1)		2 (%28,6)	2 (%28,6)	3 (%42,8)	

Normal dağılım özelliği gösteren parametreler ortalama±SS, normal dağılım özelliği göstermeyenler medyan (min-maks) (IQR) olarak ifade edilmiştir. ^a Mann-Whitney U testi ^bBağımsız t-testi

^cKruskal Wallis Testi ^dANOVA testi ^{*}Pearson ki-kare analizi ^{**}Fisher's exact test [†] Eltrombopag, Rituximad, Mikofenolat veya splenektomi tedavileri



Şekil 5: Birinci basamak tedavisi sonrası platelet düzeylerinin remisyon durumuna göre dağılım şeması ($p<0,001$)



Şekil 6: İkinci basamak tedavi durumu (tedavi verilen ve verilmeyen) ve tedavi yanıtına göre platelet düzeylerinin (tedavi sonrası) dağılım şeması

Birinci basamak tedavide kullanılan ajanlar (metil prednizolon ve deksametazon) ile remisyon süreleri arasında anlamlı bir istatistiksel ilişki olup olmadığı incelenmiştir. Yapılan incelemede 1. basamak tedavi ajanları ile remisyon süreleri arasında anlamlı bir istatistiksel ilişki görülmemiştir ($X^2=1,901$ $p=0,39$) (Tablo 21).

Tablo 21: Remisyon durumu ve 1.basamak tedavi ajanları arasındaki ilişki ve dağılım özellikleri

Remisyon		Metilprednizolon	Deksametazon	Toplam	X^2	p^*
≤6 Ay	n	11	7	18	1,901	0,39
	%	61,1	38,9	100,0		
>6 ay	n	47	14	61		
	%	77,0	23,0	100,0		
Yok	n	16	5	21		
	%	76,2	23,8	100,0		
Toplam	n	74	26	100		
	%	74,0	26,0	100,0		

*Pearson ki-kare analizi

Birinci ve ikinci basamak tedavi ajanları ile tedavilere yanıt durumları özetlenmiş, tedavi modaliteleri ile yanıt/remisyon süreleri arasında anlamlı bir istatistiksel ilişki olup olmadığı incelenmiştir. Yapılan incelemede 1. ve 2. basamak tedavi ajanları/tipleri ile yanıt ve/veya remisyon süreleri arasında herhangi bir istatistiksel ilişki görülmemiştir (Tablo 22).

Tablo 22: Birinci ve ikinci basamak tedavi ajanlarının tedavi yanıtları ve remisyon durumlarıyla olan istatistiksel ilişkilerinin araştırılması ve özeti

		1. Basamak Tedavi Ajanı		p
		Metilprednizolon (n=74)	Dekzametazon (n=26)	
		Frekans (%)		
Tedavi Modalitelerinin Yanıt Ve Remisyon Durumları	Tedavi Yanıtı	Yanıtsız	16 (%21,6)	0,14 *
		Kısmi Yanıt	10 (%13,5)	
		Tam Yanıt	48 (%64,9)	
	Remisyon Durumu	Remisyon ≤6 ay	11 (%14,9)	0,38 *
		Remisyon >6 ay	47 (%63,5)	
		Remisyon Yok	16 (%21,6)	
		2. Basamak Tedavi Ajanı		p
		Eltrombopag (n=13)	Diğer Tedaviler † (n=9)	
		Frekans (%)		
Tedavi Yanıtı	Yanıtsız	4 (%30,8)	3 (%33,3)	0,99 **
	Kısmi Yanıt	2 (%15,4)	2 (%22,3)	
	Tam Yanıt	7 (%53,8)	4 (%44,4)	
Remisyon Durumu	Remisyon ≤6 ay	4 (%30,8)	2 (%22,2)	0,87 **
	Remisyon >6 ay	4 (%30,8)	4 (%44,4)	
	Remisyon Yok	5 (%38,4)	3 (%33,4)	

† Rituximab (n=7), Mikofenalat (n=1), Splenektomi (n=1)

*Pearson ki-kare test ** Fisher's exact test

Birinci basamak tedaviye yanıt durumu ve remisyon süreleri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Yapılan değerlendirmede tedavi yanıtları ile remisyon süresi arasında anlamlı bir istatistiksel ilişki görülmemiştir ($p=0,54$) (Tablo 23)

Tablo 23: 1. basamak tedavi yanıtı ile remisyon süreleri arasındaki ilişkinin analizi

Yanıt Durumu		Remisyon süresi ≤ 6 ay olanlar	Remisyon süresi > 6 ay olanlar	Toplam	<i>p</i>
Tam Yanıt	n	13	48	61	0,54*
(PLT>100)	%	21,3	78,7	100,0	
Kısmi Yanıt	n	5	13	18	
(PLT:30-100)	%	27,8	72,2	100,0	
Toplam	n	18	61	79	
	%	22,8	77,2	100,0	

*Fisher's exact test.

Tanı anı ve tedavi sonrası Platelet düzeyleri karşılaştırılmıştır. Yapılan incelemede tedavi sonrası Platelet düzeylerinin belirgin olarak daha yüksek olduğu görülmüş ve anlamlı istatistiksel farklılık teşkil etmiştir ($p<0,001$) (Tablo 24).

Tablo 24: Tanı anı ve tedavi sonrası Platelet düzeylerinin karşılaştırılması

Tanı anı Platelet (K/ μ L)	Tedavi Sonrası Platelet (K/ μ L)
Medyan (min-max)	
11,0 (2,0-38,7)	154,0 (3,0-622,0)
$p<0,001^*$	

* Wilcoxon testi

Tanı anı ve tedavi sonrası Platelet düzeyleri cinsiyet ve yaş gruplarına göre ayrı ayrı analiz edilmiş ve istatistiksel veriler ortaya konmuştur. Yapılan incelemede erkek, kadın, genç (19-65 yaş) ve yaşlı grupların (>65 yaş) tümünde tedavi sonrası platelet düzeylerinin daha yüksek olduğu görülmüş ve anlamlı istatistiksel farklılık teşkil etmiştir ($p<0,001$) (Tablo 25).

Tablo 25: Tanı anı ve tedavi sonrası platelet düzeylerinin yaş, cinsiyet ve birinci basamakta verilen tedavi ajanlarına göre ayrı ayrı olarak detaylı karşılaştırılması

		Tanı anı Platelet (K/ μ L)	Tedavi sonrası Platelet (K/ μ L)	p
Grup		Medyan (min-max)		
Cinsiyet	Erkek	8,0 (2,0-38,7)	125,0 (3,0-531,0)	<0,001*
	Kadın	12,0 (2,0-36,6)	154,0 (5,0-622,0)	<0,001*
Yaş Grubu	19-65 yaş	11,0 (2,0-38,7)	154,0 (3,0-622,0)	<0,001*
	>65 yaş	9,39 (2,0-36,6)	150,0 (7,0-589,0)	<0,001*
Birinci Basamak Tedavi ajanı	Metil Prednizolon	11,93 (2,0-38,7)	162,50 (3,0-589,0)	<0,001*
	Deksametazon	13,0 (2,0-30,0)	123,0 (7,0-622,0)	<0,001*

* Wilcoxon testi

Tanı anı ve tedavi sonrası Platelet düzeylerinin diğer nicel parametrelerle olan korelasyon ilişkileri araştırılmıştır. Yapılan incelemede tanı anı ve tedavi sonrası platelet düzeyleri ile diğer nicel parametreler arasında anlamlı bir korelasyon ilişkisi görülmemiştir (Tablo 26).

Tablo 26: Hastaların nicel parametrelerinin (yaş ve tanı anı laboratuvar değerleri), farklı zaman dilimlerindeki platelet düzeyleri ile olan korelasyon ilişkilerinin analizi

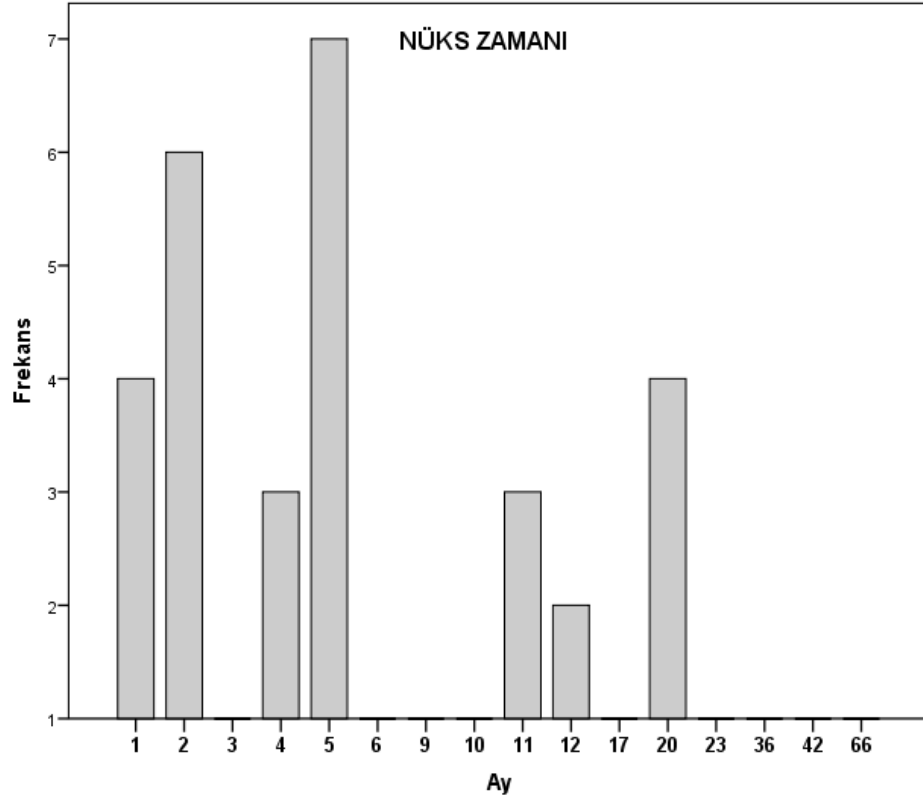
Çift Yönlü Korelasyon Analiz Modeli*				
	Tanı anı Platelet (K/ μ L)		Tedavi sonrası Platelet (K/ μ L)	
Parametre	ρ	P	ρ	P
Yaş (yıl)	-0,009	0,93	-0,060	0,55
Hb (g/dL)	0,010	0,92	0,037	0,72
WBC (K/ μ L)	0,051	0,62	0,109	0,28
ALT (U/L)	-0,056	0,58	0,019	0,85
AST (U/L)	-0,090	0,37	0,041	0,68
Kreatinin (mg/dL)	-0,012	0,90	0,061	0,55
LDH (U/L)	-0,098	0,33	-0,119	0,24

* Spearman korelasyon analizi ρ = Spearman's rho (correlation coefficient) , p= anlamlılık değeri.

Tedavi sonrası nüks durumu incelendiğinde hastaların 38'inde (%38) nüks görülmüştür. Yapılan incelemede nüks durumunun en sık sırasıyla beşinci (n=7, %7) ve ikinci (n=6, %6) aylarda gerçekleştiği görülmüştür (Tablo 27, Şekil 7).

Tablo 27: Nüks durumu genel özeti

		Frekans (N) / (%)
NÜKS	EVET	38 (38)
	HAYIR	62 (62)
Total, N, (%) :		100 (100)



Şekil 7: Nüks zamanlarının aylara göre dağılım şeması

Nüks durumu ile kategorik veriler arasındaki istatistiksel ilişkiler analiz edilmiştir. Yapılan incelemede cinsiyet, yaş grubu, özgeçmiş durumu, 1. basamak ve 2. basamak tedavi ajanları, 1. basamak tedavi yanıtları ve kanama durumlarının nüks durumu ile herhangi bir istatistiksel ilişkisi görülmemiştir. Yapılan incelemede 2. basamak tedavi yanıtı olmayan (yanıtsız) grupta nüks oranının en düşük olduğu

(%14,3), 2. basamak tedaviye tam yanıt olan grupta ise en yüksek olduğu (%54,5) görülmüş ve ilgili farklılık istatistiksel olarak anlamlılık teşkil etmiştir ($p=0,02$) (Tablo 28).

Tablo 28: Nüks durumu ve diğer kategorik parametrelerin birbiri ile ilişkisinin incelenmesi

		NÜKS		p
		HAYIR (n=62)	EVET (n=38)	
		Frekans (%)		
Cinsiyet	Kadın	42 (%60,9)	27 (%39,1)	0,73 *
	Erkek	20 (%64,5)	11 (%35,5)	
Yaş Grubu	19-65 yaş	49 (%67,1)	24 (%32,9)	0,08 *
	>65 yaş	13 (%48,1)	14 (%51,9)	
Ek hastalık (özgeçmiş)	Var	21 (%58,3)	15 (41,7)	0,57 *
	Yok	41 (%64,1)	23 (%35,9)	
1.Basamak Tedavi	Metil Prednizolon	47 (%63,5)	27 (%36,5)	0,60 *
	Deksametazon	15 (%57,7)	11 (%42,3)	
Kanama Evresi	Evre 0	23 (%56,1)	18 (%43,9)	0,41 *
	Evre 1	26 (%70,3)	11 (%29,7)	
	Evre 2	13 (%59,1)	9 (%40,9)	
1.basamak tedavi Yanıtı	Yanıtsız	12 (57,1%)	9 (%42,9)	0,85 *
	Kısmi Yanıt	11 (%61,1)	7 (%38,9)	
	Tam yanıt	39 (%63,9)	22 (%36,1)	
2.basamak tedavi Yanıtı	Yanıtsız	6 (%85,7)	1 (%14,3)	0,02 **
	Kısmi Yanıt	0 (%0,0)	4 (%100,0)	
	Tam yanıt	5 (%45,5)	6 (%54,5)	

*Pearson ki-kare test ** Fisher's exact test

Nüks durumu ile nicel veriler arasındaki istatistiksel ilişkiler analiz edilmiştir. Yapılan incelemede nüks olan grupta Hemogloblin (Hb) değerlerinin daha düşük olduğu görülmüş ve anlamlı istatistiksel farklılık teşkil etmiştir (p=0,04). Diğer parametrelerde ise gruplar arası anlamlı bir farklılık görülmemiştir (Tablo 29).

Tablo 29: Hastaların yaş ve laboratuvar verilerinin nüks durumu ile ilişkisi

	NÜKS		p
	HAYIR (n=62)	EVET (n=38)	
<u>Medyan (min-max) ¹</u>			
Platelet (Tanı) (K/μL)	11,5 (2,0-38,0)	10,5 (2,0-38,7)	0,63
WBC (K/μL)	7,6 (2,5-26)	7,85 (1,18-23)	0,25
ALT (U/L)	20 (8-133)	16,5 (7-124)	0,22
AST (U/L)	22 (8-102)	18,5 (11-59)	0,09
Kreatinin (mg/dL)	0,73 (0,48-1,5)	0,7 (0,39-1,41)	0,62
LDH (U/L)	258 (139-564)	246,5 (149-880)	0,72
Platelet (tedavi sonrası) (K/μL)	155,0 (3,0-589,0)	149,5 (6,64-622)	0,76
<u>Ortalama$\pm$SS ²</u>			
Yaş (yıl)	50,42 $\pm$ 15,65	56,05 $\pm$ 19,76	0,11
Hb (g/dL)	13,13 $\pm$ 2,50	12,05 $\pm$ 2,57	0,04

Normal dağılım özelliği gösteren parametreler ortalama $\pm$ SS, normal dağılım özelliği göstermeyenler medyan (min-maks) (IQR) olarak ifade edilmiştir (IQR= Interquartile Range).

¹Mann-Whitney U testi ²Bağımsız t-testi

Yaş, laboratuvar ve kategorik parametrelerin nüks üzerindeki etki profilleri ve istatistiksel ilişki durumları araştırılmış ve ilgili parametreler ayrı ayrı olarak Logistik Regresyon analizine tabi tutulmuştur. Yapılan incelemede Hemogloblin (Hb) düzeyleri ile nüks arasında yakın ilişki görülmüş, Hemogloblin (Hb) düşüklüğünün nüks durumu

üzerinde bir etki profili olduğu görülmüştür (B=-0,167 -2LL=128,652 R² Nagelkerke=0,055 p=0,047). Diğer parametrelerde ise nüks durumu ile anlamlı bir regresyon ilişkisi görülmemiştir (Tablo 30).

Tablo 30: Parametrelerin nüks üzerine etki profillerini araştırılması ve prediktif özellikler

Nüks - Etki Düzeyleri [†]					
Değişken	B	-2LL	R ² Nagelkerke	p	Exp(B)
Cinsiyet	0,156	132,691	0,002	0,72	1,169
Kanama Varlığı	- 0,423	131,789	0,014	0,31	0,655
1. basamak tedavi ajanı	- 0,244	132,538	0,004	0,59	0,783
Yaş (yıl)	0,019	130,307	0,034	0,11	1,019
Hb (g/dL)	- 0,167	128,652	0,055	0,047	0,84
Platelet (Tanı) (K/ μ L)	0,003	132,802	0,0001	0,91	1,003
WBC (K/ μ L)	0,057	131,452	0,018	0,24	1,059
ALT (U/L)	- 0,007	132,120	0,009	0,42	0,993
AST (U/L)	- 0,027	129,467	0,045	0,09	0,973
Kreatinin (mg/dL)	0,751	132,306	0,007	0,47	2,120
LDH (U/L)	0,000 1	132,813	0,000001	0,99	1,000
Platelet (tedavi sonrası) (K/ μ L)	- 0,001	132,494	0,004	0,57	0,999

Referans kategori: Nüks olmayan grup LL:Log Likelihood

Nüks durumu ve birinci basamak tedaviye yanıt durumu arasındaki ilişki araştırılmıştır. Yapılan incelemede nüks durumu ile tedavi yanıtları arasında anlamlı bir istatistiksel ilişki görülmemiştir (X²=0,313 p=0,85) (Tablo 31)

Tablo 31: Nüks durumu ve 1. basamak tedaviye yanıt durumu arasındaki ilişki

Nüks Durumu		YANITSIZ (PLT<30)	KISMI YANIT (PLT:30- 100)	TAM YANIT (PLT>100)	Toplam	X^2	p
Hayır	n	12	11	39	62	0,313	0,85
	%	19,4	17,7	62,9	100,0		
Evet	n	9	7	22	38		
	%	23,7	18,4	57,9	100,0		
Toplam	n	21	18	61	100		
	%	21,0	18,0	61,0	100,0		

**Pearson ki-kare analizi*

5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızda ana amacımız birinci basamakta uygulanan glukokortikoid tedavisine aldığımız yanıtın hastalık seyri ile olan ilişkisinin değerlendirilmesiydi. Bunun yanında cinsiyet ve yaş değişkenlerinin hastalık ile olan ilişkisinin belirlenmesi, tanı anında bakılan laboratuvar değerlerinin değerlendirilmesi, kanama varlığı ve kanama evresinin İTP ile olan ilgisi, hastalığın seyri, remisyonda kalma ve nüks sürelerinin değerlendirilmesi ikincil amaçlarımızdı. Bu amaçlar doğrultusunda çalışmamıza uygun olan hastaları retrospektif olarak değerlendirdik.

Literatür incelendiğinde İTP'nin tanı anındaki prediktif faktör özellikleri inceleyen pek çok çalışmayı bulmak mümkündür (222, 223). Lakin birinci basamak tedaviye verilen yanıt ile hastalık seyri arasındaki ilişkiyi inceleyen geniş çaplı bir çalışma literatürde bulunamamıştır. Bu sebeple çalışmamızın özgün bir çalışma olduğunu düşünmekteyiz.

Tecrübeli klinisyenler İTP'nin genç kadınları etkileyen bir hastalık olduğunu düşünmektedirler. Yapılan çalışmalardan bazıları bu tezi doğrular iken diğerleri ise bu teze karşı sonuçlar ortaya koymuşlardır (10, 13, 16). Bizim çalışmamız önceden yapılan çalışmaların bazıları ile uyumlu bazılarıyla ise farklı sonuçlar ortaya koymuştur. Çalışmamızda genç yaş grubuna (19-65) dahil olan kişiler (%73) yaşlı hasta grubuna (>65) dahil olan kişilere (%27) göre daha fazlaydı. Çalışmamızda ortalama yaş $52,3 \pm 17,77$ olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda dahil olan hastalarda kadın cinsiyet oranı erkek cinsiyet oranına göre %69'a karşı %31 oranında daha yüksek tespit edilmiştir. Sonuç olarak bizim çalışmamız genç kadın hastalarda İTP insidansı daha yüksek oranda görüldüğünü ortaya koymuştur. Bu sonuç Frederiksen ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile ters düşerken Schoonen ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile uyumlu sonuç göstermiştir (18, 224).

İTP'nin direkt tanı koydurucu bir parametresi bulunmamaktadır. Diğer trombositopeni yapan sebepler dışlanarak İTP tanısına ulaşılmaktadır (51). İTP başka bir hastalığa ikincil ortaya çıkmadığı sürece tipik olarak genellikle WBC ve Hb değerleri normal izlenmektedir (225). Bizim çalışmamızda WBC medyan $8,39 \text{ K}/\mu\text{L}$ Hb ise ortalama $12,72 \pm 2,57 \text{ g/dL}$ tespit edilmiştir. Bu değerler normal aralıkta olduğundan literatür ile uyumludur. Çalışmamızda yapılan incelemede WBC'nin 19-65 yaş grubunda, >65 yaş grubuna kıyasla daha yüksek olduğu görülmüştür. ($p=0,01$).

Diğer taraftan hemoglobin değerlerinin ise 19-65 yaş grubunda daha yüksek olduğu görülmüştür. ($p=0,02$) Çalışmamızda tanı anı ve tedavi sonrası trombosit sayısının diğer nicel parametreler (yaş ve diğer laboratuvar değerleri) ile korelasyonu da araştırılmıştır. Ancak istatistiksel olarak bir korelasyon saptanmamıştır.

Çalışmamızda genç kadın popülasyonda İTP'nin daha sık görüldüğünü tespit etmiştik. Bu sebeple hastaların tanı anındaki kanama varlığı ile hastaların yaş ve cinsiyetini karşılaştırdık. Yapılan değerlendirmelerde bu faktörler ile kanama varlığı arasında anlamlı bir istatistiksel sonuç saptanmadı.

İTP hastalarında tanı anında görülen kanama oranı geniş ölçüde değişiklik göstermektedir. Kliniklerden alınan bilgilere göre genelde hastalar semptomsuz başvurmaktadırlar. Tanı farklı bir sebeple tarama amaçlı yapılan kan tetkikleri sonucunda konulmaktadır. Diğer hastalar ise vücudun değişik yerlerinde olan ve şiddet açısından farklılık gösteren kanama tipleri ile başvurmaktadır. Bu kanamalar en sık oranla cilt veya mukozada ortaya çıkan kanamalardır (44, 225). Bizim çalışmamızda da literatür bilgisi ile uyumlu olarak en çok görülen kanama cilt ve mukozalarda izlenen kanamalardır. %25 oran ile en çok kanama ciltte görülmüştür. Bunu %17 ile burun mukozası ve %8 ile oral mukozada görülen kanamalar izlemiştir. Hatta hastalar %41 oranında kanama olmadan, semptomsuz bir şekilde kliniğimize başvurmuştur. Bu sebeple cilt ve mukozalarda izlenen kanamalarda veya yapılan kan tetkiklerinde rastlantısal saptanan trombositopenilerde İTP mutlaka aklımıza gelmesi gereken ilk ön tanı olmalıdır.

Cilt ve mukoza kanamalarının aksine İTP'de şiddetli ve kritik kanama daha az oranda izlenmektedir. Bu İTP tanısı almış 5336 yetişkin hastayı içeren prospektif bir klinik çalışmada ortaya konmuştur (46). Bizim çalışmamızda da bu çalışma ile uyumlu olarak hafif (%37) ve şiddetli (%22) kanamalar daha az oranda izlenmiştir. İTP'de yaşamı tehlikeye sokan kafa içi veya gastrointestinal sistem kanamaları daha az görülmektedir (226). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak hayatı tehlikeye sokan kafa içi kanama (%1) ve gastrointestinal sistem kanamaları (%1) daha az oranda görülmüştür. Her ne kadar İTP'de görülen kanamalar hafif kanamalar olsa da hayatı tehdit eden kanamaların da ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır.

Daha şiddetli trombositopenisi olan hastalarda kanama eğilimi trombosit sayısı daha fazla olan hastalara göre daha fazladır (227). Bununla beraber pek çok çalışma

trombosit sayısı ile kanama şiddeti arasındaki korelasyonun zayıf olduğunu ispatlamıştır. Bu durum İTP’de mevcut olan dolaşımdaki trombositlerin daha genç ve daha fazla hemostatik etkinliğe sahip olmasından kaynaklanmaktadır (50). Bizim çalışmamızda da bu bilgiler ile uyumlu olarak tanı anında ki trombosit sayısı kanaması olan hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük tespit edilmiştir. ($p<0,001$) Ancak yine literatür bilgileri ile uyumlu olarak trombosit sayısı ile kanama şiddeti arasında bir korelasyon tespit edilememiştir. ($p=0,63$) İTP’de kanamalar trombositopeni sebebi ile görülebilmektedir. Bu durumda sonuç olarak hastalarda demir eksikliğine bağlı anemi tablosuna sebep olacaktır (228). Yapılan çalışmalarda anemi oranının kadınlarda daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu durum İTP’ye bağlı olarak kadınlarda menstrüel kanamanın daha fazla olması ile ilişkilendirilebilir (229). Ecirli ve ark. yaptığı bir çalışma da bu tezi desteklemektedir (230). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak kanama şiddeti arttıkça hastaların bakılan hemoglobin değerleri istatistiksel olarak daha düşük tespit edilmiştir. ($p=0,005$) İTP’de her ne kadar şiddetli ve kritik kanamalar ender görülse de; bu kanamalar görüldüğünde hastanın hayatını tehdit edebilmektedir.

İTP tedavisinde ana amaç trombosit sayısını normal düzeye getirmekten daha çok hayatı tehdit edebilecek kanamaların önüne geçmektir. İTP hastalarında trombosit sayısı $100.000/\mu\text{L}$ seviyesinin altına düşmedikçe hayatı tehdit eden kanamalar genellikle izlenmemektedir. Lakin genel bir yaklaşım olarak kanama bulgularını önlemek adına, trombosit sayısı $<30.000/\mu\text{L}$ tespit edildiğinde kanama bulgusu izlenmese dahi İTP tedavisine başlanılmaktadır (9). Tüm bunlara rağmen en iyi yaklaşımın belirlenmesi halen tartışma konusudur. Bize göre yakından takip edilebilen hasta grubunda tüm risk durumları değerlendirerek verilecek tedavinin bireye özgü olması sağlanmalıdır.

İTP hastalarının birinci basamak tedavisinde standart olarak glukokortikoidler kullanılmaktadır (231). Birinci basamak tedavide tam yanıt hastaların %53-75’inde izlenmektedir (232). Damashek ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada metil prednizolon tedavisi uygulan hasta grubunda hastaların %73’ünün tedaviye tam yanıt verdikleri tespit edilmiştir (233). Yine metil prednizolon tedavisi verilerek yapılan bir diğer çalışmada ise %41 oranında tam yanıt izlenirken %18 oranında ise kısmi yanıt izlenmiştir (234). Cemalettin Oluç ve ark. metil prednizolon tedavisi vererek yaptıkları bir çalışmada ise hastaların %57,4’ü tam yanıt, %20,2’si kısmi yanıt göstermiştir.

Hastaların %22,3'ü ise tedaviye yanıt göstermemiştir (235). Bizim çalışmamızda da birinci basamak tedavi uygulanan hastalarda %61 tam yanıt, %18 kısmi yanıt izlenmiştir. Hastaların %21'i ise tedaviye yanıt vermemiştir. Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz yanıt oranları da literatürde yapılan diğer çalışmalarla uyumludur.

Yapılan çalışmalar ile hastaların yaklaşık %20'sinde uzun süreli tam remisyon yanıtları bildirilmiştir. Ancak bu oran İTP'nin doğal seyrini de yansıtmış olabilir. Bilindiği üzere İTP'de glukokortikoidden bağımsız spontane remisyonlar da olabilmektedir.

İTP'li 1138 hastanın dahil edildiği bir çalışmada hastalar aldıkları tedavi ajanına göre metil prednizolon ve deksametazon gruplarına ayrılmışlardır. Deksametazona alınan yanıt metil prednizolona alınan yanıttan daha hızlı olsa da genel yanıt oranları birbirine yakın izlenmiştir. (Tam yanıt oranları: Deksametazon %54, Metil prednizolon %43) (236) Bunun yanında yan etki açısından bakıldığında metil prednizolon alan grupta %46 oranında yan etki görülürken bu oran deksametazon alan grupta %24 olarak tespit edilmiştir (236). Bizim çalışmamızda ise metil prednizolon alan grupta tam yanıt %64,9, deksametazon alan grupta ise tam yanıt oranı %50 olarak izlenmiştir. Metil prednizolon alan grupta tanı anındaki trombosit sayısının medyan değeri 11,93 (2,0-38,7), tedavi sonrası trombosit sayısının medyan değeri 162,50 (3,0-589,0) olarak tespit edilmiştir. Deksametazon alan grupta ise tanı anındaki trombosit sayısının medyan değeri 13,0 (2,0-30,0), tedavi sonrası trombosit sayısının medyan değeri 123,0 (7,0-622,0) olarak tespit edilmiştir. Görüldüğü üzere yanıt açısından metil prednizolon ve deksametazon arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilememiştir. ($p=0,14$) Yani birinci basamak tedavide tercih edilen ajan ile yanıt arasında istatistiksel olarak bir fark yoktur. Tedavide bu iki ajan da tercih edilebilir. Burada dikkat edilmesi gereken nokta verilen ajanların yan etki profilleri, uygulama kolaylığı ve tedavinin bireyselleştirilmesi konusu olacaktır.

2016 yılında yapılan bir çalışmada metil prednizolon ile deksametazona verilen yanıtların remisyon süreleri karşılaştırılmıştır. Hastalar daha önce tedavi görmemiş hastalar arasından seçilmiştir. Yapılan karşılaştırmada ≥ 6 ay remisyon oranı metil prednizolon alan hasta grubunda %59, deksametazon alan hasta grubunda ise %79 olarak tespit edilmiştir (236). Bizim yaptığımız çalışmada ise bu çalışma ile farklı olarak deksametazon alan grupta ≥ 6 ay remisyon oranı daha düşük olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda ≥ 6 ay remisyon oranı metil prednizolon alan grupta %63,5

iken deksametazon alan grupta bu oran %53,8 olarak tespit edilmiştir. İstatistiksel olarak yapılan karşılaştırmada metil prednizolon alan grup ile deksametazon alan grup arasında remisyon süreleri açısından anlamlı bir fark izlenmemiştir. Ayrıca birinci basamak tedaviye yanıt durumu ve remisyon süreleri arasındaki ilişki de araştırılmıştır. Yapılan incelemede tedavi yanıtları ile remisyon süresi arasında anlamlı istatistiksel fark görülmemiştir ($p=0,54$).

İTP’de hastalığın uzun süreli seyri hakkında farklı yayınlar yapılmıştır (228). Bu yayınlarda hastalığın remisyonunda kalma oranları %49 ila %67 arasında değişiklik göstermektedir. Yapılan farklı bir çalışmada ise bu oran %38 olarak tespit edilmiştir (237). Bizim çalışmamızda nüks durumu incelendiğinde hastaların %38’inde nüks izlenmiştir. Yapılan incelemede nüksün en sık olarak sırası ile beşinci (%7) ve ikinci aylarda (%6) gerçekleştiği görülmüştür. Nüks durumu ve birinci basamak tedaviye yanıt durumları arasındaki ilişki araştırılmıştır. Yapılan incelemede nüks durumu ile tedaviye verilen yanıt arasında anlamlı bir istatistiksel ilişki görülmemiştir ($X^2=0,313$ $p=0,85$). Nüks durumu ile kategorik parametreler (yaş, cinsiyet, ek hastalık) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmemiştir. Nüks durumu ile laboratuvar değerleri istatistiksel olarak analiz edilmiştir. Yapılan incelemede nüks olan grupta hemoglobin değerlerinin daha düşük olduğu görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. ($p=0,04$) Bu durum kronik kanamaya bağlı demir eksikliği anemisine bağlı ortaya çıkmış olabilir.

Birinci basamak tedaviye yanıt alınamayan veya yanıt alınsa bile uzun süre remisyon sağlanamayan hasta grubunda ikinci basamak tedaviler uygulanmaktadır. Splenektomi, rituksimab ve TPO-RA ikinci basamak tedavide kullanılan üç ana tedavi modalitesidir (128). Bu üç tedavi modalitesi de bireylerin büyük bir kesiminde trombosit sayısını arttırmada etkilidirler. Bunu farklı etki mekanizmaları ile gerçekleştirirler. Ancak aralarındaki ana farklar uygulama, tedavi süresi, maliyet ve yan etki profilleri gibi faktörlerdir. 2019 Amerikan Hematoloji Derneği Kılavuzu splenektomi yerini rituksimab ve rituksimab yerine TPO-RA kullanılması hakkında zayıf önerilerde bulunmaktadır (51). Ancak kılavuz tedavinin bireye özgü olması konusuna vurgu yapmaktadır.

Tüm İTP tedavileri arasında splenektomi hastalığın seyrini değiştirmek ve uzun süreli bir remisyon sağlama konusunda en büyük şansa sahip olan tedavi modalitesidir (134, 145). Bununla beraber operatif sıkıntılar, cerrahi sonrası immün supresyon ve

tromboembolik olay komplikasyonları gibi pek çok riski beraberinde bulundurmaktadır (134). Rituksimab cerrahiden kaçınmayı isteyen ve uzun süreli ilaç kullanmayı istemeyen hastalar için iyi bir seçenektir. Godeau ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 60 İTP hastasına rituksimab tedavisi başlanmıştır. Bir yılın sonunda hastaların %40'ında ve iki yılın sonunda hastaların %33,3'ünde tam yanıtın devam ettiği tespit edilmiştir (238). Ancak rituksimab bir immünosüpresiftir. Bu sebeple klinisyenler COVID-19 pandemisi boyunca aşı bağışıklık yanıtlarını körelttiği için rituksimab uygulamasından kaçınmışlardır. Bu kaçınma klinisyenleri TPO-RA kullanmaya yöneltmiştir. İTP hastalarının %80'inde TPO-RA'ya yanıt olarak belirgin trombosit artışı olmaktadır (172, 173). Yapılan birçok çalışma TPO-RA'ya %30 ila %50 oranlarında yanıt bildirmiştir (144, 174, 175). Bizim çalışmamızda kullanım kolaylığı sebebi ile TPO-RA olarak eltrombopag kullanılmıştır. Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak TPO-RA tam yanıt oranı %53,8 olarak tespit edilmiştir. Ayrıca %30,8 oranında komplet remisyon sağlanmıştır. Eltrombopag; immün supresyon konusunda endişeleri olan, cerrahiden sakınan ve uzun süre ilaç kullanmayı kabullenen hasta grubunda özellikle COVID-19 pandemisi sırasında kullanılabilinecek en iyi ikinci basamak tedavi modalitesidir.

Sonuç olarak İTP; trombosit antijenlerine karşı gelişen oto antikorların sebep olduğu, cilt ve mukoza kanamalarının eşlik edebildiği, genellikle normal WBC ve hemoglobin değerlerinin eşlik ettiği edinilmiş bir trombositopeni tablosudur. İTP genellikle genç kadın bireylerde görülmektedir. Sıklıkla başka bir sebep dolayısıyla yapılan rutin kan tetkiklerinde trombositopeni saptanması sonucunda tanı konulmaktadır.

İTP tedavisinde ana amaç trombosit sayısını normal değere getirmekten çok hayati öneme sahip kanamaların engellenmesidir. İTP tedavisinin birinci basamağını glukokortikoidler oluşturmaktadır. Tedaviye yanıt oranları yüksektir. Ancak glukokortikoidlere yanıt durumunun remisyon süresi ve nüksler üzerinde bir etkisi yoktur. Glukokortikoid ajanları arasında tedaviye yanıt ve uzun süreli remisyon süreleri açısından anlamlı fark yoktur. Glukokortikoid ajan seçiminde dikkat edilmesi gereken noktalar verilen ajanların yan etki profilleri, uygulama kolaylığı ve tedavinin bireyselleştirilmesi konularıdır. Birinci basamak tedaviye yanıt alınamayan veya nüks gerçekleşen vakalarda farklı etki mekanizmalarına sahip ikinci basamak tedaviler de uygulanabilir.

KAYNAKLAR

1. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L, Jr., Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011;117:4190-207.
2. Türk Hematoloji Derneği IT, S:27-59 TvTK. Türk Hematoloji Derneği, Immün Trombositopeni Tanı ve Tedavi Klavuzu 2011 S:27-59. 2011.
3. Stasi R, Newland AC. ITP: a historical perspective. *Br J Haematol* 2011;153:437-50.
4. John PG, Daniel AA, Bertil EG, Alan FL, Robert MM, George MR. Wintrobe's Clinical Hematology. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2018.
5. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115:168-86.
6. Zhong H, Bao W, Li X, et al. CD16+ monocytes control T-cell subset development in immune thrombocytopenia. *Blood* 2012;120:3326-35.
7. Blanchette M, Freedman J. The history of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Transfus Sci* 1998;19:231-6.
8. Diz-Küçükkaya R. Erişkinde İmmün Trombositopeni (İTP): Tanı ve Tedavide Yenilikler. *HematoLog*. 2012;2:70-81
9. Yenerel Mn, Atamer T, Mesut A, Et Al. Yüz Altmış İki Kronik İdiyopatik Trombositopenik Purpura Olgusunun Klinik Seyir Ve Tedavi Cevabi Yönünden Değerlendirilmesi. *Journal of Istanbul Faculty of Medicine* 2007;70:6-10.
10. Frederiksen H, Schmidt K. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood* 1999;94:909-13.
11. Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, Neas BR, Segal JB, George JN. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: A critical review of published reports. *Am J Hematol* 2010;85:174-80.
12. Abrahamson PE, Hall SA, Feudjo-Tepie M, Mitrani-Gold FS, Logie J. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura among adults: a population-based study and literature review. *Eur J Haematol* 2009;83:83-9.
13. Terrell DR, Beebe LA, Neas BR, Vesely SK, Segal JB, George JN. Prevalence of primary immune thrombocytopenia in Oklahoma. *Am J Hematol* 2012;87:848-52.
14. Weycker D, Hanau A, Hatfield M, et al. Primary immune thrombocytopenia in US clinical practice: incidence and healthcare burden in first 12 months following diagnosis. *J Med Econ* 2020;23:184-92.
15. Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001;97:2549-54.
16. Neylon AJ, Saunders PW, Howard MR, Proctor SJ, Taylor PR. Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population-based cohort of 245 patients. *Br J Haematol* 2003;122:966-74.
17. Moulis G, Palmaro A, Montastruc JL, Godeau B, Lapeyre-Mestre M, Sailer L. Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. *Blood* 2014;124:3308-15.
18. Schoonen WM, Kucera G, Coalson J, et al. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. *Br J Haematol* 2009;145:235-44.
19. Stasi R, Evangelista ML, Stipa E, Buccisano F, Venditti A, Amadori S. Idiopathic thrombocytopenic purpura: current concepts in pathophysiology and management. *Thrombosis and haemostasis* 2008;99:4-13.
20. Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2002;346:995-1008.

21. Michel M, Lee K, Piette JC, et al. Platelet autoantibodies and lupus-associated thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2002;119:354-8.
22. Kuwana M, Kaburaki J, Okazaki Y, Miyazaki H, Ikeda Y. Two types of autoantibody-mediated thrombocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:851-4.
23. Nugent D, McMillan R, Nichol JL, Slichter SJ. Pathogenesis of chronic immune thrombocytopenia: increased platelet destruction and/or decreased platelet production. *Br J Haematol* 2009;146:585-96.
24. Tótl LJ, Arnold DM. Pathophysiology and management of chronic immune thrombocytopenia: focusing on what matters. *Br J Haematol* 2011;152:52-60.
25. Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, Luning Prak ET. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood* 2009;113:6511-21.
26. Cooper N, Bussel J. The pathogenesis of immune thrombocytopaenic purpura. *Br J Haematol* 2006;133:364-74.
27. Sood R, Wong W, Gotlib J, Jeng M, Zehnder JL. Gene expression and pathway analysis of immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2008;140:99-103.
28. Kewan T, Gunaratne TN, Mushtaq K, Alayan D, Daw H, Haddad A. Outcomes and management of immune thrombocytopenia secondary to COVID-19: Cleveland clinic experience. *Transfusion* 2021;61:2014-8.
29. Aleem A, Nadeem AJ. Coronavirus (COVID-19) Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia (VITT). StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
30. DiMaggio D, Anderson A, Bussel JB. Cytomegalovirus can make immune thrombocytopenic purpura refractory. *Br J Haematol* 2009;146:104-12.
31. Wright JF, Blanchette VS, Wang H, et al. Characterization of platelet-reactive antibodies in children with varicella-associated acute immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Br J Haematol* 1996;95:145-52.
32. Chiao EY, Engels EA, Kramer JR, et al. Risk of immune thrombocytopenic purpura and autoimmune hemolytic anemia among 120 908 US veterans with hepatitis C virus infection. *Arch Intern Med* 2009;169:357-63.
33. Zhang W, Nardi MA, Borkowsky W, Li Z, Karparkin S. Role of molecular mimicry of hepatitis C virus protein with platelet GPIIIa in hepatitis C-related immunologic thrombocytopenia. *Blood* 2009;113:4086-93.
34. Semple JW, Aslam R, Kim M, Speck ER, Freedman J. Platelet-bound lipopolysaccharide enhances Fc receptor-mediated phagocytosis of IgG-opsonized platelets. *Blood* 2007;109:4803-5.
35. Mahévas M, Chiche L, Uzunhan Y, et al. Association of sarcoidosis and immune thrombocytopenia: presentation and outcome in a series of 20 patients. *Medicine (Baltimore)* 2011;90:269-78.
36. Sukati H, Watson HG, Urbaniak SJ, Barker RN. Mapping helper T-cell epitopes on platelet membrane glycoprotein IIIa in chronic autoimmune thrombocytopenic purpura. *Blood* 2007;109:4528-38.
37. Patel VL, Schwartz J, Bussel JB. The effect of anti-CD40 ligand in immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2008;141:545-8.
38. Chong BH. Primary immune thrombocytopenia: understanding pathogenesis is the key to better treatments. *J Thromb Haemost* 2009;7:319-21.
39. Kuwana M, Okazaki Y, Ikeda Y. Splenic macrophages maintain the anti-platelet autoimmune response via uptake of opsonized platelets in patients with immune thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2009;7:322-9.

40. Vrbensky JR, Moore JE, Arnold DM, Smith JW, Kelton JG, Nazy I. The sensitivity and specificity of platelet autoantibody testing in immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis of a diagnostic test. *J Thromb Haemost* 2019;17:787-94.
41. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol* 2003;120:574-96.
42. George JN, el-Harake MA, Raskob GE. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1994;331:1207-11.
43. Fabris F, Scandellari R, Ruzzon E, Randi ML, Luzzatto G, Girolami A. Platelet-associated autoantibodies as detected by a solid-phase modified antigen capture ELISA test (MACE) are a useful prognostic factor in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2004;103:4562-4.
44. Mithoowani S, Cervi A, Shah N, et al. Management of major bleeds in patients with immune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2020;18:1783-90.
45. Sangolli PM, Lakshmi DV. Vasculitis: A Checklist to Approach and Treatment Update for Dermatologists. *Indian Dermatol Online J* 2019;10:617-26.
46. Neunert C, Noroozi N, Norman G, et al. Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2015;13:457-64.
47. Arnold DM, Nazy I, Clare R, et al. Misdiagnosis of primary immune thrombocytopenia and frequency of bleeding: lessons from the McMaster ITP Registry. *Blood Adv* 2017;1:2414-20.
48. Piel-Julian ML, Mahévas M, Germain J, et al. Risk factors for bleeding, including platelet count threshold, in newly diagnosed immune thrombocytopenia adults. *J Thromb Haemost* 2018;16:1830-42.
49. 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* 2009;113:2386-93.
50. Peng J, Friese P, Heilmann E, George JN, Burstein SA, Dale GL. Aged platelets have an impaired response to thrombin as quantitated by P-selectin expression. *Blood* 1994;83:161-6.
51. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 2019;3:3829-66.
52. Cooper N, Kruse A, Kruse C, et al. Immune thrombocytopenia (ITP) World Impact Survey (iWISh): Patient and physician perceptions of diagnosis, signs and symptoms, and treatment. *Am J Hematol* 2021;96:188-98.
53. Newton JL, Reese JA, Watson SI, et al. Fatigue in adult patients with primary immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol* 2011;86:420-9.
54. McMillan R, Bussel JB, George JN, Lalla D, Nichol JL. Self-reported health-related quality of life in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 2008;83:150-4.
55. Hill QA, Newland AC. Fatigue in immune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2015;170:141-9.
56. Sarpatwari A, Bennett D, Logie JW, et al. Thromboembolic events among adult patients with primary immune thrombocytopenia in the United Kingdom General Practice Research Database. *Haematologica* 2010;95:1167-75.
57. Severinsen MT, Engebjerg MC, Farkas DK, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with primary chronic immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study. *Br J Haematol* 2011;152:360-2.
58. Nørgaard M, Severinsen MT, Lund Maegbaek M, Jensen A, Cha S, Sørensen HT. Risk of arterial thrombosis in patients with primary chronic immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study. *Br J Haematol* 2012;159:109-11.
59. Nørgaard M, Cetin K, Maegbaek ML, et al. Risk of arterial thrombotic and venous thromboembolic events in patients with primary chronic immune thrombocytopenia: a Scandinavian population-based cohort study. *Br J Haematol* 2016;174:639-42.
60. Bermejo F, García-López S. A guide to diagnosis of iron deficiency and iron deficiency anemia in digestive diseases. *World J Gastroenterol* 2009;15:4638-43.

61. Arnold DM, Cuker A. Diagnostic approach to thrombocytopenia in adults. UpToDate Available online: <https://www.uptodate.com/contents/diagnostic-approach-to-thrombocytopenia-in-adults> (accessed on 18 February 2022) 2023.
62. Stasi R, Sarpatwari A, Segal JB, et al. Effects of eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. *Blood* 2009;113:1231-40.
63. Cheung E, Liebman HA. Thyroid disease in patients with immune thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009;23:1251-60.
64. Ladenson PW, Levin AA, Ridgway EC, Daniels GH. Complications of surgery in hypothyroid patients. *Am J Med* 1984;77:261-6.
65. George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996;88:3-40.
66. Gupta R, Soupir CP, Johari V, Hasserjian RP. Myelodysplastic syndrome with isolated deletion of chromosome 20q: an indolent disease with minimal morphological dysplasia and frequent thrombocytopenic presentation. *Br J Haematol* 2007;139:265-8.
67. Jubelirer SJ, Harpold R. The role of the bone marrow examination in the diagnosis of immune thrombocytopenic purpura: case series and literature review. *Clin Appl Thromb Hemost* 2002;8:73-6.
68. Mahabir VK, Ross C, Popovic S, et al. A blinded study of bone marrow examinations in patients with primary immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol* 2013;90:121-6.
69. Bain BJ. Bone marrow aspiration. *J Clin Pathol* 2001;54:657-63.
70. Cunningham-Rundles C. Clinical manifestations, epidemiology, and diagnosis of common variable immunodeficiency in adults. UpToDate Available online: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-epidemiology-and-diagnosis-of-common-variable-immunodeficiency-in-adults> (accessed on 18 September 2022) 2020.
71. Adair J, Ellsmere J. Late complications of bariatric surgical operations. 2014.
72. McMillan R. The role of antiplatelet autoantibody assays in the diagnosis of immune thrombocytopenic purpura. *Curr Hematol Rep* 2005;4:160-5.
73. Jobe SM, Di Paola J. Congenital and acquired disorders of platelet function and number. *Consultative Hemostasis and Thrombosis: Elsevier*; 2019. p. 145-66.
74. Raife TJ, Olson JD, Lentz SR. Platelet antibody testing in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1997;89:1112-4.
75. Lescale KB, Eddleman KA, Cines DB, et al. Antiplatelet antibody testing in thrombocytopenic pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1014-8.
76. Berchtold P, Müller D, Beardsley D, et al. International study to compare antigen-specific methods used for the measurement of antiplatelet autoantibodies. *Br J Haematol* 1997;96:477-83.
77. Davoren A, Bussel J, Curtis BR, Moghaddam M, Aster RH, McFarland JG. Prospective evaluation of a new platelet glycoprotein (GP)-specific assay (PakAuto) in the diagnosis of autoimmune thrombocytopenia (AITP). *Am J Hematol* 2005;78:193-7.
78. McMillan R, Wang L, Tani P. Prospective evaluation of the immunobead assay for the diagnosis of adult chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP). *J Thromb Haemost* 2003;1:485-91.
79. Warner MN, Moore JC, Warkentin TE, Santos AV, Kelton JG. A prospective study of protein-specific assays used to investigate idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1999;104:442-7.
80. George JN. Platelet immunoglobulin G: its significance for the evaluation of thrombocytopenia and for understanding the origin of alpha-granule proteins. *Blood* 1990;76:859-70.
81. Cines DB, Bussel JB. How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood* 2005;106:2244-51.

82. Arnold DM, Cuker A, Kelton JG. Initial treatment of immune thrombocytopenia (ITP) in adults. UpToDate Available online: <https://www.uptodate.com/contents/initial-treatment-of-immune-thrombocytopenia-ity-in-adults> (accessed on 18 February 2022) 2023.
83. Kuter DJ. Megakaryocyte biology and the production of platelets. UpToDate 2021;30. UpToDate Available online: <https://www.uptodate.com/contents/megakaryocyte-biology-and-platelet-production> (accessed on 18 February 2022) 2023.
84. Arnold D, Cuker A. Drug-induced immune thrombocytopenia. UpToDate Waltham: UpToDate Available online: <https://www.uptodate.com/contents/drug-induced-immune-thrombocytopenia>? (accessed on 18 February 2022) 2023.
85. Pishko A, Crowther M. Clinical presentation and diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. UpToDate Available online: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-diagnosis-of-heparin-induced-thrombocytopenia> (accessed on 18 February 2022) 2023.
86. Arnold DM, Cuker A. Diagnostic approach to thrombocytopenia in adults. UpToDate Available online: <https://www.uptodate.com/contents/diagnostic-approach-to-thrombocytopenia-in-adults> (accessed on 18 February 2022) 2023.
87. Chopra S, Flamm S. Extra-hepatic manifestations of hepatitis C virus infection. UpToDate Available online: <https://www.uptodate.com/contents/extrahepatic-manifestations-of-hepatitis-c-virus-infection> (accessed on 22 August 2022) 2006
88. George JN, Nester C. Diagnostic approach to suspected TTP, HUS, or other thrombotic microangiopathy (TMA). UpToDate Available online: <https://www.uptodate.com/contents/diagnostic-approach-to-suspected-ttp-hus-or-other-thrombotic-microangiopathy-tma> (accessed on 18 February 2022) 2023.
89. Leung LL. Evaluation and management of disseminated intravascular coagulation (DIC) in adults. UpToDate Available online: <https://www.uptodate.com/contents/evaluation-and-management-of-disseminated-intravascular-coagulation-dic-in-adults> (accessed on 18 February 2022) 2023.
90. Aster JC, Stone RM. Clinical manifestations, diagnosis, and classification of myelodysplastic syndromes (MDS). UpToDate Available online: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-classification-of-myelodysplastic-syndromes-mds> (accessed on 18 February 2022) 2023.
91. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 2019;3:3780-817.
92. Sirotich E, Guyatt G, Gabe C, et al. Definition of a critical bleed in patients with immune thrombocytopenia: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Platelet Immunology. *J Thromb Haemost* 2021;19:2082-8.
93. Baumann MA, Menitove JE, Aster RH, Anderson T. Urgent treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura with single-dose gammaglobulin infusion followed by platelet transfusion. *Ann Intern Med* 1986;104:808-9.
94. adults Toitl-abi. Treatment of immune thrombocytopenia (ITP)-associated bleeding in adults. 2023.
95. ITP Atitpci. Approach to increasing the platelet count in ITP. 2023.
96. Cortelazzo S, Finazzi G, Buelli M, Molteni A, Viero P, Barbui T. High risk of severe bleeding in aged patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1991;77:31-3.
97. Goel R, Ness PM, Takemoto CM, Krishnamurti L, King KE, Tobian AA. Platelet transfusions in platelet consumptive disorders are associated with arterial thrombosis and in-hospital mortality. *Blood* 2015;125:1470-6.
98. Godeau B, Chevret S, Varet B, et al. Intravenous immunoglobulin or high-dose methylprednisolone, with or without oral prednisone, for adults with untreated severe autoimmune thrombocytopenic purpura: a randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002;359:23-9.
99. Cooper N, Woloski BM, Fodero EM, et al. Does treatment with intermittent infusions of intravenous anti-D allow a proportion of adults with recently diagnosed immune thrombocytopenic purpura to avoid splenectomy? *Blood* 2002;99:1922-7.

100. treatments Ttpcrfit. Time to platelet count response for immune thrombocytopenia treatments. 2023.
101. Mizutani H, Furubayashi T, Imai Y, et al. Mechanisms of corticosteroid action in immune thrombocytopenic purpura (ITP): experimental studies using ITP-prone mice, (NZW x BXSB) F1. *Blood* 1992;79:942-7.
102. Chatham W. Glucocorticoid effects on the immune system. UpToDate 2017.
103. Arnold D, Cuker A, Crowther M, Tirnauer J. Second-line and subsequent therapies for immune thrombocytopenia (ITP) in adults. UpToDate UpToDate, Waltham, MA 2022.
104. Saag KG, Furst DE. Major side effects of systemic glucocorticoids. 2012.
105. Hill QA, Grainger JD, Thachil J, et al. The prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with immune thrombocytopenia receiving steroids: a British Society for Haematology Good Practice Paper. *Br J Haematol* 2019;185:410-7.
106. Rosen HN, Saag KG, Rosen CJ, Mulder JE. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. UpToDate Oct 2019.
107. Guidry JA, George JN, Vesely SK, Kennison SM, Terrell DR. Corticosteroid side-effects and risk for bleeding in immune thrombocytopenic purpura: patient and hematologist perspectives. *Eur J Haematol* 2009;83:175-82.
108. Guidry JA, Watson S, George JN, Vesely SK, Terrell DR. Addendum to corticosteroid side effects and risk for bleeding in immune thrombocytopenic purpura: patient perspectives. *Eur J Haematol* 2009;83:497-8.
109. Salib M, Clayden R, Clare R, et al. Difficulties in establishing the diagnosis of immune thrombocytopenia: An agreement study. *Am J Hematol* 2016;91:E327-9.
110. Ballow M, Shehata N, Feldweg AM. Overview of intravenous immune globulin (IVIG) therapy. UpToDate, Waltham 2020.
111. Godeau B, Caulier MT, Decuypere L, Rose C, Schaeffer A, Bierling P. Intravenous immunoglobulin for adults with autoimmune thrombocytopenic purpura: results of a randomized trial comparing 0.5 and 1 g/kg b.w. *Br J Haematol* 1999;107:716-9.
112. Ammann EM, Haskins CB, Fillman KM, et al. Intravenous immune globulin and thromboembolic adverse events: A systematic review and meta-analysis of RCTs. *Am J Hematol* 2016;91:594-605.
113. Perez EE, Shehata N. Intravenous immune globulin: Adverse effects. UpToDate Available online: <https://www.uptodate.com/contents/intravenous-immune-globulin-adverse-effects> (accessed on 18 February 2022) 2023.
114. Tobian A, Garcia DA. Plasma derivatives and recombinant DNA-produced coagulation factors.
115. Gaines AR. Response: further examination of intravascular hemolysis (IVH) following intravenous anti-D for immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 2007;109:5528-.
116. Tarantino MD, Bussel JB, Cines DB, et al. A closer look at intravascular hemolysis (IVH) following intravenous anti-D for immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood* 2007;109:5527; author reply 8.
117. Garratty G. What is the mechanism for acute hemolysis occurring in some patients after intravenous anti-D therapy for immune thrombocytopenic purpura? *Transfusion* 2009;49:1026-31.
118. Newman GC, Novoa MV, Fodero EM, Lesser ML, Woloski BM, Bussel JB. A dose of 75 microg/kg/d of i.v. anti-D increases the platelet count more rapidly and for a longer period of time than 50 microg/kg/d in adults with immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2001;112:1076-8.
119. 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* 2003;74:161-9.
120. Ware RE, Zimmerman SA. Anti-D: mechanisms of action. *Semin Hematol* 1998;35:14-22.

121. Bussel JB, Graziano JN, Kimberly RP, Pahwa S, Aledort LM. Intravenous anti-D treatment of immune thrombocytopenic purpura: analysis of efficacy, toxicity, and mechanism of effect. *Blood* 1991;77:1884-93.
122. Blanchette V, Imbach P, Andrew M, et al. Randomised trial of intravenous immunoglobulin G, intravenous anti-D, and oral prednisone in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *Lancet* 1994;344:703-7.
123. Barbolla L, Nieto S, Llamas P, et al. Severe immune haemolytic anaemia caused by intravenous immunoglobulin anti-D in the treatment of autoimmune thrombocytopenia. *Vox Sang* 1993;64:184-5.
124. Hong F, Ruiz R, Price H, Griffiths A, Malinoski F, Woloski M. Safety profile of WinRho anti-D. *Semin Hematol* 1998;35:9-13.
125. Gaines AR. Acute onset hemoglobinemia and/or hemoglobinuria and sequelae following Rh(o)(D) immune globulin intravenous administration in immune thrombocytopenic purpura patients. *Blood* 2000;95:2523-9.
126. FDA. Food, Drug Administration. Rituxan® (rituximab). FDA Available online: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm150747.htm> (accessed on 15 February 2022) 2006.
127. Hoffman M, Konkle BA. Recombinant factor VIIa: Administration and adverse effects. <https://www.uptodate.com/contents/recombinant-factor-viia-administration-and-adverse-effects> (accessed on 18 February 2022) 2023.
128. Cuker A. Transitioning patients with immune thrombocytopenia to second-line therapy: Challenges and best practices. *Am J Hematol* 2018;93:816-23.
129. Grace RF, Neunert C. Second-line therapies in immune thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016 Dec 2;2016(1):698-706.
130. Arnold DM, Cuker A, Kelton JG. Initial treatment of immune thrombocytopenia (ITP) in adults. UpToDate Available online: <https://www.uptodate.com/contents/initial-treatment-of-immune-thrombocytopenia-ity-in-adults?> (accessed on 18 February 2022) 2023.
131. Arnold DM, Heddle NM, Cook RJ, et al. Perioperative oral eltrombopag versus intravenous immunoglobulin in patients with immune thrombocytopenia: a non-inferiority, multicentre, randomised trial. *Lancet Haematol* 2020;7:e640-e8.
132. information RiibD. Rituximab (intravenous) including biosimilars: Drug information. 2023.
133. Bylsma LC, Fryzek JP, Cetin K, et al. Systematic literature review of treatments used for adult immune thrombocytopenia in the second-line setting. *Am J Hematol* 2019;94:118-32.
134. Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, George JN. 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* 2004;104:2623-34.
135. Patel VL, Mahévas M, Lee SY, et al. Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia. *Blood* 2012;119:5989-95.
136. Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 2007;146:25-33.
137. Aleem A, Alaskar AS, Algahtani F, Rather M, Almahayni MH, Al-Momen A. Rituximab in immune thrombocytopenia: transient responses, low rate of sustained remissions and poor response to further therapy in refractory patients. *Int J Hematol* 2010;92:283-8.
138. Ghanima W, Khelif A, Waage A, et al. Rituximab as second-line treatment for adult immune thrombocytopenia (the RITP trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;385:1653-61.
139. Arnold DM. Positioning new treatments in the management of immune thrombocytopenia. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60 Suppl 1:S19-22.
140. Lal LS, Said Q, Andrade K, Cuker A. Second-line treatments and outcomes for immune thrombocytopenia: A retrospective study with electronic health records. *Res Pract Thromb Haemost* 2020;4:1131-40.

141. Rodeghiero F, Ruggeri M. Is splenectomy still the gold standard for the treatment of chronic ITP? *Am J Hematol* 2008;83:91.
142. Cooper N, Evangelista ML, Amadori S, Stasi R. Should rituximab be used before or after splenectomy in patients with immune thrombocytopenic purpura? *Curr Opin Hematol* 2007;14:642-6.
143. Treatment RaEBRfSCIT. Romiplostim and Eltrombopag Beat Rituximab for Secondline Chronic Immune Thrombocytopenia Treatment. 2019.
144. Rodeghiero F. A critical appraisal of the evidence for the role of splenectomy in adults and children with ITP. *Br J Haematol* 2018;181:183-95.
145. George JN. Management of immune thrombocytopenia--something old, something new. *N Engl J Med* 2010;363:1959-61.
146. Thomsen RW, Schoonen WM, Farkas DK, et al. Risk for hospital contact with infection in patients with splenectomy: a population-based cohort study. *Ann Intern Med* 2009;151:546-55.
147. Gonzalez-Porras JR, Escalante F, Pardo E, et al. Safety and efficacy of splenectomy in over 65-yrs-old patients with immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol* 2013;91:236-41.
148. Fenaux P, Caulier MT, Hirschauer MC, Beuscart R, Goudemand J, Bauters F. Reevaluation of the prognostic factors for splenectomy in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP): a report on 181 cases. *Eur J Haematol* 1989;42:259-64.
149. Fabris F, Tassan T, Ramon R, et al. Age as the major predictive factor of long-term response to splenectomy in immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2001;112:637-40.
150. Wu JM, Lai IR, Yuan RH, Yu SC. Laparoscopic splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Surg* 2004;187:720-3.
151. Rosenthal DS, Schrier S, Timauer J. Evaluation of the peripheral blood smear. UpToDate, Waltham, MA(Accessed on February 28, 2022) 2016.
152. Bona R, Chen W. Elective (diagnostic or therapeutic) splenectomy.
153. Pasternack MS, Edwards MS. Prevention of infection in patients with impaired splenic function. 2019.
154. Keidar A, Feldman M, Szold A. Analysis of outcome of laparoscopic splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura by platelet count. *Am J Hematol* 2005;80:95-100.
155. Cohn SL, Fleisher LA, Saperia G. Evaluation of cardiac risk prior to noncardiac surgery. Waltham, MA: UpToDate 2019.
156. Smetana GW, Holt NF. Preoperative medical evaluation of the healthy adult patient. UpToDate Last updated January 2019;3.
157. Manzullo EF, Ross DS. Nonthyroid surgery in the patient with thyroid disease. 2008.
158. Cragg MS, Walshe CA, Ivanov AO, Glennie MJ. The biology of CD20 and its potential as a target for mAb therapy. *Curr Dir Autoimmun* 2005;8:140-74.
159. Ballou M, Fleisher TA. Secondary immunodeficiency induced by biologic therapies. UpToDate 2017.
160. Edwards KM, Orenstein WA. COVID-19: vaccines. Hirsch MSB, Allyson, ed UpToDate UpToDate 2022.
161. McIntosh K, Hirsch MS, Bloom A. COVID-19: Epidemiology, virology, and prevention. UpToDate Available online: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-epidemiology-virology-and-prevention> (accessed on 18 March 2021) 2021.
162. Chugh S, Darvish-Kazem S, Lim W, et al. Rituximab plus standard of care for treatment of primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol* 2015;2:e75-81.
163. Auger S, Duny Y, Rossi JF, Quittet P. Rituximab before splenectomy in adults with primary idiopathic thrombocytopenic purpura: a meta-analysis. *Br J Haematol* 2012;158:386-98.
164. Lok AS. Hepatitis B virus: Overview of management. UpToDate 2021.

165. Nazi I, Kelton JG, Larché M, et al. The effect of rituximab on vaccine responses in patients with immune thrombocytopenia. *Blood* 2013;122:1946-53.
166. Zaja F, Volpetti S, Chiozzotto M, et al. Long-term follow-up analysis after rituximab salvage therapy in adult patients with immune thrombocytopenia. *Am J Hematol* 2012;87:886-9.
167. Tran H, Brighton T, Grigg A, et al. A multi-centre, single-arm, open-label study evaluating the safety and efficacy of fixed dose rituximab in patients with refractory, relapsed or chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (R-ITP1000 study). *Br J Haematol* 2014;167:243-51.
168. Khellaf M, Charles-Nelson A, Fain O, et al. Safety and efficacy of rituximab in adult immune thrombocytopenia: results from a prospective registry including 248 patients. *Blood* 2014;124:3228-36.
169. Lok A, Bonis PA, Esteban R. Hepatitis B virus reactivation associated with immunosuppressive therapy. UpToDate 2017.
170. Carson KR, Evens AM, Richey EA, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Blood* 2009;113:4834-40.
171. Kuter DJ. Biology and physiology of thrombopoietin. UpToDate-Hematology; 2000.
172. George JN, Terrell DR. Novel thrombopoietic agents: a new era for management of patients with thrombocytopenia. *Haematologica* 2008;93:1445-9.
173. Zeng Y, Duan X, Xu J, Ni X. TPO receptor agonist for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;Cd008235.
174. González-López TJ, Pascual C, Álvarez-Román MT, et al. Successful discontinuation of eltrombopag after complete remission in patients with primary immune thrombocytopenia. *Am J Hematol* 2015;90:E40-3.
175. Ghadaki B, Nazi I, Kelton JG, Arnold DM. Sustained remissions of immune thrombocytopenia associated with the use of thrombopoietin receptor agonists. *Transfusion* 2013;53:2807-12.
176. Broudy VC, Lin NL. AMG531 stimulates megakaryopoiesis in vitro by binding to Mpl. *Cytokine* 2004;25:52-60.
177. Newland A, Caulier MT, Kappers-Klunne M, et al. An open-label, unit dose-finding study of AMG 531, a novel thrombopoiesis-stimulating peptibody, in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2006;135:547-53.
178. Molineux G, Newland A. Development of romiplostim for the treatment of patients with chronic immune thrombocytopenia: from bench to bedside. *Br J Haematol* 2010;150:9-20.
179. Kuter DJ, Bussel JB, Newland A, et al. Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: safety and efficacy. *Br J Haematol* 2013;161:411-23.
180. Kuter DJ, Rummel M, Boccia R, et al. Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2010;363:1889-99.
181. Bussel JB, Kuter DJ, George JN, et al. AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating protein, for chronic ITP. *N Engl J Med* 2006;355:1672-81.
182. Khellaf M, Michel M, Quittet P, et al. Romiplostim safety and efficacy for immune thrombocytopenia in clinical practice: 2-year results of 72 adults in a romiplostim compassionate-use program. *Blood* 2011;118:4338-45.
183. Shirasugi Y, Ando K, Miyazaki K, et al. Romiplostim for the treatment of chronic immune thrombocytopenia in adult Japanese patients: a double-blind, randomized Phase III clinical trial. *Int J Hematol* 2011;94:71-80.
184. Tomiyama Y, Miyakawa Y, Okamoto S, et al. A lower starting dose of eltrombopag is efficacious in Japanese patients with previously treated chronic immune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2012;10:799-806.
185. Bussel JB, Provan D, Shamsi T, et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;373:641-8.

186. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet* 2011;377:393-402.
187. Saleh MN, Bussel JB, Cheng G, et al. Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: results of the long-term, open-label Extend study. *Blood* 2013;121:537-45.
188. Bussel JB, Kuter DJ, Aledort LM, et al. A randomized trial of avatrombopag, an investigational thrombopoietin-receptor agonist, in persistent and chronic immune thrombocytopenia. *Blood* 2014;123:3887-94.
189. Jurczak W, Chojnowski K, Mayer J, et al. Phase 3 randomised study of avatrombopag, a novel thrombopoietin receptor agonist for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2018;183:479-90.
190. Kuter DJ. The biology of thrombopoietin and thrombopoietin receptor agonists. *Int J Hematol* 2013;98:10-23.
191. derneği eittvtyth. erişkinde immün trombositopeni tanı ve tedavide yenilikler türk hematoloji derneği. 2012.
192. TAVALISSE™ (fostamatinib disodium hexahydrate). FDA Available online: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/209299lbl.pdf (accessed on 18 February 2022) 2018.
193. Newland A, Lee EJ, McDonald V, Bussel JB. Fostamatinib for persistent/chronic adult immune thrombocytopenia. *Immunotherapy* 2018;10:9-25.
194. Bussel J, Arnold DM, Grossbard E, et al. Fostamatinib for the treatment of adult persistent and chronic immune thrombocytopenia: Results of two phase 3, randomized, placebo-controlled trials. *Am J Hematol* 2018;93:921-30.
195. Bussel JB, Arnold DM, Boxer MA, et al. Long-term fostamatinib treatment of adults with immune thrombocytopenia during the phase 3 clinical trial program. *Am J Hematol* 2019;94:546-53.
196. Vesely SK, Perdue JJ, Rizvi MA, Terrell DR, George JN. Management of adult patients with persistent idiopathic thrombocytopenic purpura following splenectomy: a systematic review. *Ann Intern Med* 2004;140:112-20.
197. van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002;13:777-87.
198. Taylor A, Neave L, Solanki S, et al. Mycophenolate mofetil therapy for severe immune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2015;171:625-30.
199. Quiquandon I, Fenaux P, Caulier MT, Pagniez D, Huart JJ, Bauters F. Re-evaluation of the role of azathioprine in the treatment of adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a report on 53 cases. *Br J Haematol* 1990;74:223-8.
200. Verlin M, Laros RK, Jr., Penner JA. Treatment of refractory thrombocytopenic purpura with cyclophosphamide. *Am J Hematol* 1976;1:97-104.
201. Reiner A, Gernsheimer T, Slichter SJ. Pulse cyclophosphamide therapy for refractory autoimmune thrombocytopenic purpura. *Blood* 1995;85:351-8.
202. Zaja F, Marin L, Chiozzotto M, Puglisi S, Volpetti S, Fanin R. Dapsone salvage therapy for adult patients with immune thrombocytopenia relapsed or refractory to steroid and rituximab. *Am J Hematol* 2012;87:321-3.
203. Rodrigo C, Gooneratne L. Dapsone for primary immune thrombocytopenia in adults and children: an evidence-based review. *J Thromb Haemost* 2013;11:1946-53.
204. Huhn RD, Fogarty PF, Nakamura R, et al. High-dose cyclophosphamide with autologous lymphocyte-depleted peripheral blood stem cell (PBSC) support for treatment of refractory chronic autoimmune thrombocytopenia. *Blood* 2003;101:71-7.
205. Passweg JR, Rabusin M, Musso M, et al. Haematopoietic stem cell transplantation for refractory autoimmune cytopenia. *Br J Haematol* 2004;125:749-55.

206. Ahn YS, Rocha R, Mylvaganam R, Garcia R, Duncan R, Harrington WJ. Long-term danazol therapy in autoimmune thrombocytopenia: unmaintained remission and age-dependent response in women. *Ann Intern Med* 1989;111:723-9.
207. Maloisel F, Andrès E, Zimmer J, et al. Danazol therapy in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: long-term results. *Am J Med* 2004;116:590-4.
208. Andrès E, Zimmer J, Noel E, Kaltenbach G, Koumarianou A, Maloisel F. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a retrospective analysis in 139 patients of the influence of age on the response to corticosteroids, splenectomy and danazol. *Drugs Aging* 2003;20:841-6.
209. Stasi R, Provan D. Management of immune thrombocytopenic purpura in adults. *Mayo Clin Proc* 2004;79:504-22.
210. Peker A, Kaypak MA, Yarkici H, Erkul B, Ceylan C, Harun A. Dapson kullanımına bağlı methemoglobinemi: Olgu sunumu. *İstanbul Bilim Üniversitesi Florence Nightingale Tıp Dergisi* 2016;2:211-3.
211. Colella MP, Orsi FA, Alves ECF, et al. A retrospective analysis of 122 immune thrombocytopenia patients treated with dapsone: Efficacy, safety and factors associated with treatment response. *J Thromb Haemost* 2021;19:2275-86.
212. Zhou H, Xu M, Qin P, et al. A multicenter randomized open-label study of rituximab plus rhTPO vs rituximab in corticosteroid-resistant or relapsed ITP. *Blood* 2015;125:1541-7.
213. Choi PY, Roncolato F, Badoux X, Ramanathan S, Ho SJ, Chong BH. A novel triple therapy for ITP using high-dose dexamethasone, low-dose rituximab, and cyclosporine (TT4). *Blood* 2015;126:500-3.
214. Arnold DM, Nazi I, Santos A, et al. Combination immunosuppressant therapy for patients with chronic refractory immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 2010;115:29-31.
215. Boruchov DM, Gururangan S, Driscoll MC, Bussel JB. Multiagent induction and maintenance therapy for patients with refractory immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood* 2007;110:3526-31.
216. Figueroa M, Gehlsen J, Hammond D, et al. Combination chemotherapy in refractory immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1993;328:1226-9.
217. Gudbrandsdottir S, Birgens HS, Frederiksen H, et al. Rituximab and dexamethasone vs dexamethasone monotherapy in newly diagnosed patients with primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2013;121:1976-81.
218. Zaja F, Baccarani M, Mazza P, et al. Dexamethasone plus rituximab yields higher sustained response rates than dexamethasone monotherapy in adults with primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115:2755-62.
219. Wu YJ, Liu H, Zeng QZ, et al. All-trans retinoic acid plus low-dose rituximab vs low-dose rituximab in corticosteroid-resistant or relapsed ITP. *Blood* 2022;139:333-42.
220. Kuter DJ, Efraim M, Mayer J, et al. Rilzabrutinib, an Oral BTK Inhibitor, in Immune Thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2022;386:1421-31.
221. Page LK, Psaila B, Provan D, et al. The immune thrombocytopenic purpura (ITP) bleeding score: assessment of bleeding in patients with ITP. *British journal of haematology* 2007;138:245-8.
222. Grimaldi-Bensouda L, Nordon C, Michel M, et al. Immune thrombocytopenia in adults: a prospective cohort study of clinical features and predictors of outcome. *haematologica* 2016;101:1039.
223. Jaime-Pérez JC, Aguilar-Calderón P, Jiménez-Castillo RA, Ramos-Dávila EM, Salazar-Cavazos L, Gómez-Almaguer D. Treatment outcomes and chronicity predictors for primary immune thrombocytopenia: 10-year data from an academic center. *Annals of Hematology* 2020;99:2513-20.
224. Frederiksen H, Schmidt K. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 1999;94:909-13.
225. Arnold DM, Cuker A. Immune thrombocytopenia (ITP) in adults: clinical manifestations and diagnosis. UpToDate Available from: <https://www.uptodate.com/contents/immune-thrombocytopenia-itp-in-adults-clinical-manifestations-and-diagnosis> 2022.

226. Schattner E, Bussel J. Mortality in immune thrombocytopenic purpura: report of seven cases and consideration of prognostic indicators. *Am J Hematol* 1994;46:120-6.
227. Kohli R, Chaturvedi S. Epidemiology and Clinical Manifestations of Immune Thrombocytopenia. *Hamostaseologie* 2019;39:238-49.
228. Bussel D, Kelton J, Lichtin A, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed. *Blood* 1996;88:3-40.
229. Pamuk G, Pamuk Ö, Başlar Z, et al. Overview of 321 patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: retrospective analysis of the clinical features and response to therapy. *Annals of hematology* 2002;81:436-40.
230. Tatlipinar HE, Teke HÜ, Akay OM. İmmun Trombositopenili Hastaların Klinik Seyir ve Tedavi Yanıtı Yönünden Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi. *Osmangazi Tıp Dergisi* 2018;40:25-32.
231. Zhang JF. Records of bizarre Jurassic brachycerans in the Daohugou biota, China (Diptera, Brachycera, Archisargidae and Rhagionemestriidae). *Palaeontology* 2010;53:307-17.
232. George J, Woolf S, Raskob G, et al. Diagnosis and treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura: recommendations of the American Society of Hematology. *Annals of Internal Medicine* 1997;126:319-26.
233. Dameshek W, Rubio F, Mahoney JP, Reeves WH, Burgin LA. Treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) with prednisone. *Journal of the American Medical Association* 1958;166:1805-15.
234. Bellucci S, Charpak Y, Chastang C, Tobelem G. Low doses v conventional doses of corticoids in immune thrombocytopenic purpura (ITP): results of a randomized clinical trial in 160 children, 223 adults. 1988.
235. Oluç C, Uğur MC, Ünsal AR, GörGün G, CEylan C. İmmun trombositopenik purpura tanılı olgularımızın klinik seyir ve tedavi yanıtı yönünden değerlendirilmesi. *Tepecik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Dergisi* 2015;25:113-9.
236. Mithoowani S, Gregory-Miller K, Goy J, et al. High-dose dexamethasone compared with prednisone for previously untreated primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol* 2016;3:e489-e96.
237. Aydoğdu İ, Tayfun E, Akan H, et al. İdyopatik trombositopenik purpurada klinik seyir: 62 hastalık bir seri. *Journal of Turgut Ozal Medical Center* 1996;3.
238. Godeau B, Porcher R, Fain O, et al. Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura: results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 2008;112:999-1004.

ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ERİŞKİN İMMÜN TROMBOSİTOPENİK PURPURA'DA VERİLEN BİRİNCİ BASAMAK STEROİD TEDAVİSİNE ALINAN YANITIN; HASTALIK SEYRİ İLE OLAN İLİŞKİSİNİN RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ

Dr. Esra SEÇKİN

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ / KONYA, 2023

GİRİŞ ve AMAÇ: İmmün trombositopenik purpura trombositopeni ile karşımıza çıkan otoimmün bir hastalıktır. İTP patogeneğinde asıl unsur trombositlere karşı oluşan otoantikorlardır. İTP trombosit düşüklüğü, purpura ve hemorajik epizotlarla karakterizedir. İTP'nin birinci basamak tedavisi 1950'lerden beri glukokortikoidlerdir. Glukokortikoidler, trombositopeni üzerinde indirekt ve direkt olarak etki ederler. İTP tekrarlar ile seyreden bir hastalıktır. Önceki çalışmalar incelendiğinde İTP'nin kronikleşmesi ile ilişkili tanı anındaki özellikler araştırılmasına rağmen, verilen birinci basamak steroid tedavisine alınan yanıtın hastalık seyri ile olan ilişkisini inceleyen bir çalışma literatürde tespit edilememiştir. Bu bakımdan biz de bu ilişkiyi inceleyerek literatüre katkı sağlamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız retrospektif olarak tek merkez üzerinden yürütülmüştür. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Kliniği'nde Eylül 2012 – Eylül 2022 tarihleri arasında İTP tanısı ile takip edilen hastalar retrospektif olarak taranmıştır. Trombosit sayısı $30.000/\mu\text{L}$ ve altında tespit edilen hastalarda trombosit sayısı periferik yayma ile doğrulanmıştır. Tedaviye bu doğrulanmadan sonra başlanmıştır. Çalışmamızın retrospektif olmasından dolayı tüm verilere hastaların elektronik dosyalarından ulaşılmıştır. Hastaların tanı anındaki kanama durumları İTP kanama evrelendirmesine göre değerlendirilmiştir. Hastaların tedaviye verdikleri yanıtlar üç grup altında değerlendirildi. Trombosit sayısının tedavi sonrası $<30.000/\mu\text{L}$ olması yanıtsız grup, trombosit sayısının tedavi sonrası $30.000-100.000/\mu\text{L}$ olması kısmi yanıt, trombosit sayısının tedavi sonrası $>100.000/\mu\text{L}$ olması ise tam yanıt olarak tanımlandı. Verilen tedaviye kısmi ve tam yanıt gösteren hastalar 6 aydan daha kısa ve 6 aydan daha uzun remisyonda kalan hastalar olmak üzere iki kategoride gruplandırıldı.

Bulgular: Çalışmamıza toplam 100 kişiyi dahil ettik. Bunlardan %73'ü genç (19-65) %27'si ise yaşlı (>65) yaş grubunda yer alıyordu. Hastaların %69'u kadın %31'i erkek cinsiyet grubundaydı. Hastaların %41'i kanamasız bir şekilde başvurmuştu. Verilen birinci basamak tedaviye tam yanıt oranı %61 idi. Birinci basamak tedavide komplet remisyon oranı %61 olarak tespit edildi. Birinci basamak tedavide verilen ajanlar arasında yanıt ve remisyon süreleri açısından anlamlı istatistiksel fark tespit edilmedi.

Sonuç: İTP tedavisinde ana amaç trombosit sayısını normal değere getirmekten çok hayati öneme sahip kanamaların engellenmesidir. İTP tedavisinin birinci basamağını glukokortikoidler oluşturmaktadır. Tedaviye yanıt oranları yüksektir. Glukokortikoid ajanları arasında tedaviye yanıt ve uzun süreli remisyon süreleri açısından anlamlı fark yoktur. Glukokortikoid ajan seçiminde dikkat edilmesi gereken noktalar verilen ajanların yan etki profilleri, uygulama kolaylığı ve tedavinin bireyselleştirilmesi konularıdır.

Anahtar Sözcükler: İTP; Trombositopeni; Kanama

SUMMARY

RESPONSE TO FIRST-LINE STEROID THERAPY IN ADULT IMMUNE THROMBOCYTOPENIC PURPURA; RETROSPECTIVE EXAMINATION OF ITS RELATIONSHIP WITH THE PROGRESS OF THE DISEASE

Introduction and Objectives: Immune thrombocytopenic purpura is an autoimmune disease that presents with thrombocytopenia. The main factor in the pathogenesis of ITP is autoantibodies against platelets. ITP is characterized by low platelet count, purpura, and hemorrhagic episodes. The first-line treatment of ITP has been glucocorticoids since the 1950s. Glucocorticoids act indirectly and directly on thrombocytopenia. ITP is a recurrent disease. Although the characteristics at the time of diagnosis associated with chronicity of ITP were investigated in previous studies, a study examining the relationship between the response to first-line steroid treatment and the course of the disease could not be found in the literature. In this respect, we aimed to contribute to the literature by examining this relationship.

Material and Methods: Our study was carried out retrospectively from a single center. Patients who were followed up with the diagnosis of ITP between September 2012 and September 2022 in the Hematology Clinic of the Internal Medicine Department of the Selcuk University Faculty of Medicine were retrospectively screened. Platelet count was confirmed by peripheral smear in patients with platelet count of 30,000/ μ L and below. Treatment was started after this confirmation. Due to the retrospective nature of our study, all data were obtained from the electronic files of the patients. The bleeding status of the patients at the time of diagnosis was evaluated according to the ITP bleeding staging. The responses of the patients to the treatment were evaluated under three groups. A platelet count of <30,000/ μ L after treatment was defined as the unresponsive group, platelet count of 30,000-100,000/ μ L after treatment was defined as partial response, and a platelet count of >100,000/ μ L after treatment was defined as complete response. Patients who showed partial and complete response to the given treatment were grouped into two categories as those who remained in remission for less than 6 months and for longer than 6 months.

Results: We included a total of 100 people in our study. Of these, 73% were young (19-65) and 27% were in the elderly (>65) age group. 69% of the patients were female and 31% were male. 41% of the patients presented without bleeding. The complete response rate to the first-line treatment given was 61%. Complete remission rate was determined as 61% in first-line treatment. No statistically significant difference was found between the agents given in the first-line treatment in terms of response and remission times.

Conclusion: The main goal in the treatment of ITP is to prevent vital bleeding, rather than bringing the platelet count to normal. The first line of treatment for ITP is glucocorticoids. Treatment response rates are high. There is no significant difference between glucocorticoid agents in terms of response to treatment and long-term remission times. The points to be considered in the selection of glucocorticoid agents are the side-effect profiles of the given agents, the ease of administration and the individualization of the treatment.

Keywords : ITP; thrombocytopenia; Bleeding