

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Gülsüm Emel PAMUK

**İMMÜN TROMBOSİTOPENİK PURPURALI
HASTALARIMIZIN DEĞERLENDİRİLMESİ VE
KOMPLEMAN AKTİVASYONU**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Ahmet KÖYLÜ

EDİRNE – 2013

TEŞEKKÜR

Eğitimim boyunca bilgi ve deneyimimi artırmamda yardımcı olan tüm öğretim üyelerine, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Gülbin ÜNSAL'a Hematoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ahmet Muzaffer DEMİR'e, tezimin yöneticiliğini yapan ve büyük katkıları olan değerli hocam Sayın Doç. Dr. Gülsüm Emel PAMUK'a ve tezim süresince yardımlarını esirgemeyen tüm arkadaşlarıma en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
İMMÜN TROMBOSİTOPENİK PURPURA.....	2
KOMPLEMAN SİSTEMİ	16
GEREÇ VE YÖNTEMLER	22
BULGULAR	25
TARTIŞMA.....	43
SONUÇLAR.....	48
ÖZET	50
SUMMARY	52
KAYNAKLAR.....	54
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

ANA	: Anti-nükleer Antikor
C	: Kompleman
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
Fc	: Fraksiyon Kristalize
GİS	: Gastrointestinal Sistem
GP	: Glikoprotein
HBsAg	: Hepatit B Yüzey Antijeni
HCV	: Hepatit C Virüsü
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
İg	: İmmünglobulin
İTP	: İmmün Trombositopenik Purpura
İViG	: İntravenöz İmmünglobulin
MASP	: Mannan Associated Serine Proteases
MBL	: Mannoza Bağlayıcı Lektin
MP	: Metilprednizolon
PTX	: Pentraksin
SD	: Standart Deviasyon
TPO	: Trombopoietin

GİRİŞ VE AMAÇ

İmmün trombositopenik purpura (İTP), artmış trombosit yıkımı ve trombositopeni ile karakterize heterojen bir hastalıktır. Bu trombosit yıkımının immün aracılı olduğu ve sadece trombositlerin yıkımı yoluyla değil, buna ek olarak megakaryositlerden trombosit oluşumunun engellenmesi yoluyla da olduğu düşünülmektedir. Bu immün disfonksiyonun kesin mekanizması bilinmemektedir.

Birçok mekanizma tanımlanmakla beraber kompleman sisteminin İTP'deki rolü halen araştırılmaktadır. İTP'li hastaların trombositlerinde artmış trombosit-ilişkili kompleman (C) 3 ve C4 düzeyleri saptanmıştır. Buna ek olarak özellikle C4 eksikliği ve İTP arasında ilişki mevcuttur ve bu konuda yeterli çalışma mevcut değildir (1).

Çalışmamızda öncelikle merkezimizde İTP tanısıyla izlenen ve tedavi alan hastaların retrospektif olarak klinik özelliklerini, tedaviye yanıtlarını ve prognozlarını belirlemeyi amaçladık. Bunun yanında, İTP'li olgularda kompleman aktivasyonunun patogenezdaki rolünü araştırmak istedik. Bu amaçlar doğrultusunda merkezimizde İTP tanısı alan olguların dosyalarını, tedaviye yanıtlarını retrospektif olarak analiz ettik ve bakılan serum C3 ve C4 düzeyleri değerlendirdik.

GENEL BİLGİLER

İMMÜN TROMBOSİTOPENİK PURPURA

Giriş ve Terminoloji

İdyopatik trombositopenik purpura, artmış kanama riski ve düşük trombosit sayısı ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. İTP açılımı önceleri “İmmün trombositopenik purpura”, “İdyopatik trombositopenik purpura” olarak tanımlansa da, en son tanımlama “İmmün trombositopeni” olarak kabul görmüştür (2). Hastalık genellikle bilinmeyen bir uyarıya yanıt olarak normal trombositlerin immün sistem tarafından yıkımı ile karakterizedir.

İmmün trombositopeni, başka hastalıklara sekonder ya da primer olabilir. Sekonder İTP sebepleri arasında otoimmün hastalıklar, viral infeksiyonlar ve ilaçlar mevcuttur. Eskiden İTP’nin kemik iliği kompensasyonunu aşan trombosit yıkımı sonucunda olduğu düşünülmekteydi. Yeni bilgiler, buna ek olarak, İTP hastalarında trombosit üretiminin de azaldığına dair kanıtlar sunmaktadır (1). Uluslararası Çalışma Grubu, primer İTP’yi trombosit sayısının $100.000/\text{mm}^3$ altında olması ve diğer trombositopeni sebeplerinin dışlanması olarak tanımlamıştır (3). Trombosit sınır değerinin $100.000/\text{mm}^3$ olarak kabul edilmesi üç sebebe bağlanmaktadır. Bir çalışmada trombosit sayısı $100-150.000/\text{mm}^3$ arasında olan hastaların 10 yıllık izlem süresi boyunca sadece %6,9’unda trombositlerin $100.000/\text{mm}^3$ altına düştüğü izlenmiştir (4). Batı toplumları dışındaki toplumlarda normal sağlıklı bireylerin trombosit sayılarının $100-150.000/\text{mm}^3$ arasında olabileceği fark edilmiştir. Yeni belirlenen $100.000/\text{mm}^3$ trombositopeni sınırı, gebelikte görülen fizyolojik trombositopeninin gereksiz yere değerlendirmeye alınmasını engellemiştir.

İmmün trombositopeni için yeni tanımlamalar yapılmıştır: Yeni tanı İTP (3 aya kadar olan tanı), persistan İTP (tanı sonrasındaki 3-12 ay arası), kronik İTP (12 aydan uzun süren İTP). Uluslararası Çalışma Grubu, İTP’de tedaviye yanıt için de kriterler belirlemiştir (3). Tam yanıt: Tedavi sonrası trombosit sayısının $>100.000/\text{mm}^3$ olması. Parsiyel yanıt: Trombosit sayısının $30-100.000/\text{mm}^3$ olması ve başlangıç trombosit sayısının en az iki katına ulaşılması. Yanıtsız: Trombosit sayısı $<30.000/\text{mm}^3$ olan veya başlangıç trombosit sayısının iki katına ulaşamamış olgular. Tam yanıt kaybı: Tam yanıt alınmış hastada en az bir gün arayla yapılmış iki ölçümde trombosit sayısının $100.000/\text{mm}^3$ altında olması ve/veya kanama olması. Yanıt kaybı: Trombosit sayısının en az bir gün arayla yapılmış iki ölçümde $30.000/\text{mm}^3$ altında olması veya trombosit sayısındaki artışın bazal trombosit sayısının iki katından az olması veya kanama olması. Uluslararası Çalışma Grubu tedaviye yanıt süresinin tedavi tipine göre farklılık gösterebileceğini önermektedir. Yanıt süresi hesaplanırken, yanıtın veya tam yanıtın ilk alındığı zaman başlangıç kabul edilip, yanıtın kaybedildiği zamana kadar geçen süre baz alınmalıdır. Kortikosteroid bağımlılığı, trombosit sayısı $>30.000/\text{mm}^3$ olması veya kanamanın önlenebilmesi için devamlı veya aralıklı olarak en az 2 ay kortikosteroid kullanılması gerekliliği olarak tanımlanır. Ağır İTP tanımı, gelişteki kanamanın yeterli tedaviye rağmen devam etmesi veya yeni tedavi veya ilaç doz artırımı gerektirecek yeni kanama oluşumu olarak tanımlanır. Refrakter İTP, splenektomi sonrasında ağır İTP gelişimi olarak tanımlanır. Refrakter hastalar kortikosteroidlere ve intravenöz immünglobulin (İVİG) tedavisine geçici olarak yanıt verebilir. Splenektomi yapılmamış hastalar refrakter kabul edilemez. Bu hastalar tedaviye yanıtı veya yanıtsız olarak tanımlanmalıdır.

İnsidans

İmmün trombositopeni relatif olarak sıktır, fakat birçok çalışmada farklı yaş, cinsiyet dağılımlarının olması ve trombosit sayısı için farklı sınır değerleri belirlenmesi nedeniyle geniş bir insidans aralığı mevcuttur. Detaylı bir çalışmada, trombositopeni için eşik değer $100.000/\text{mm}^3$ olarak belirlendiğinde, İTP’nin yıllık insidansı 5,5/100.000 kişi olarak hesaplanmış, eşik değer $50.000/\text{mm}^3$ alındığında ise bu oran 3,2/100.000 kişi olarak saptanmıştır. Kadın/erkek oranı 1,7 saptanmıştır. İTP’nin insidansı yaş ile artar, 60 yaş üzerindeki popülasyonda, 60 yaş altındakilere oranla iki kat sıktır.

Genetik

İmmün trombositopeni monozygotik ikizlerde ve bazı ailelerde tanımlanmıştır. Diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi kalıtım İTP gelişimine katkıda bulunabilir ve tedaviye

cevabı etkileyebilir. Bazı araştırmacılar İTP hastalarındaki insan lökosit antijen sınıf I ve II alel frekanslarını incelemiş ve çelişkili sonuçlar elde etmişlerdir. Bazı araştırmacılar insan lökosit antijen Aw32, DRw2 ve DRB1 0410 frekanslarında artış saptamışlardır. İmmün tolerans regülasyonu veya humoral immünite bozukluğu ile ilişkili genetik farklılıklar üzerine yapılan çalışmalar sonuçsuz kalmıştır. Örneğin sitotoksik T lenfosit antijen-4, tümör nekrozis faktör, Fraksiyon kristalize (Fc) reseptör IIA ve IIIA'nın İTP gelişimine ve tedaviye yanıtı etkili olabileceği önerilmiş fakat henüz arada güçlü bir bağlantı bulunamamıştır.

Patofizyoloji

Yaklaşık 50 yıl önce, İTP'nin antikorlara bağlı oluşabileceği fikrini ortaya atıldı. Bu fikir doğrultusunda yapılan çalışmada normal gönüllülere İTP hastalarının serumları infüze edilmiş ve infüzyon yapılan bu gönüllülerde ciddi trombositopeni geliştiği izlenmiştir. Sonrasında yapılan çalışmalarda trombositopeni etkisinin verilen İTP plazması ile doz bağımlı olduğunu ve globulin fraksiyonu ile ilişkili olduğunu gösterildi. Ek bulgular, dalaktaki yıkımın trombositopeninin esas mekanizması olduğunu göstermekteydi. Yetmişli yıllarda yapılan çalışmalarda kronik İTP hastalarında trombosit-ilişkili immünglobulin G düzeyinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Sonraki dönemlerde yapılan çalışmalarda nonimmün trombositopenik hastalarda da yüksek trombosit-ilişkili immünglobulin G düzeylerine sık sık rastlandı. İlk trombosit hedef antijeni 1982'de tanımlandı. İTP'li hastalardan alınan antikorların trombosit glikoprotein (GP) IIb/IIIa kompleksine bağlandığı gösterildi. Hedef antijenleri tanımlamak için iki yeni spesifik teknik 1980'lerin sonuna doğru tanımlandı. İmmünobead tekniği ve monoklonal antikor-spesifik trombosit antijen immobilizasyon tekniği. Bu yeni teknikler ışığında yapılan çalışmalarda antitrombosit antikorların büyük çoğunluğunun (~%80) GP IIb/IIIa, kalanının da GP Ib/IX kompleks ve GP IV, GP Ia/IIa gibi diğer trombosit antijenlerine karşı olduğu saptandı.

Antitrombosit antikorların çoğunluğu İgG, diğerleri ise İgM ve İgA tipindedir. Çoğunlukla dalakta ve daha az miktarda da diğer organların mononükleer fagositik hücrelerinde olmak üzere, antikor kaplı trombositler, antijen sunucu hücrelere Fc reseptörü yoluyla bağlanır. Trombositlerin yıkımının immün yanıtı uyandırdığı düşünülmektedir. Mekanizma şu şekildedir: Trombosit antijenleri aktive olmuş antijen sunucu hücreleri tarafından sunulur, bunun sonucunda hem CD4+ T hücreleri, hem de antijen spesifik T hücre klonları aktive olur. Farklı antijen spesifitesi olan T hücre klonları, farklı B hücre klonlarını aktive eder ve farklı türlerde antikorlar sentezlenmiş olur. Trombosit-ilişkili immünglobulin G ile yapılan ilk çalışmalarda İTP'deki antikorların poliklonal olduğu bildirilmişti. Fakat sonraki

dönemde yapılan çalışmalarda, en azından bazı İTP hastalarında, klonal B hücre proliferasyonunun olduğu saptandı. Birçok hastada İTP antikor aracılı olsa da, antikorlar T helper hücresi ve onların sitokinlerinin kontrolündedir. Anormal T hücre yanıtları sonucunda oto-reaktif B hücre klonları oluşmaktadır. İTP hastalarındaki GPIIb/IIIa-reaktif CD4+ T hücreleri, normal trombositlere bağlanabilen anti-GPIIb/IIIa antikorlarının üretimini artırır. Bu T hücre klonları, kimyasal olarak modifiye edilmiş anti-GPIIb/IIIa'ya ve rekombinant anti-GPIIb/IIIa fragmanlarına yanıt oluşturur, fakat doğal anti-GPIIb/IIIa ile yanıt oluşturmaz. Bu şekilde, İTP hastalarındaki oto-reaktif CD4+ T hücreler modifiye bir GPIIb/IIIa molekülüne yanıt oluşturabilir. Oto-reaktif CD4+ T hücreleri tarafından tanınan bazı GPIIb/IIIa fragmanları tanımlanmış olsa da, bu anormallikleri başlatan ilk olay net olarak tanımlanamamıştır. CD8+ sitotoksik T hücrelerinin, hücre aracılı trombosit yıkımı ve megakaryosit apoptozisi yoluyla İTP'nin patogenezinde etkili olabileceği düşünülmektedir.

Kompleman aktivasyonu da İTP patogenezinde rol oynayabilir. İTP hastalarında trombositlerin yüzeyinde artmış oranda trombosit ilişkili C3, C4 ve C9 olduğu gösterilmiştir. İn vitro çalışmalarda antitrombosit antikorların varlığında C3 ve C4'ün trombositlere bağlanarak lizise neden olabildiği gösterilmiştir.

Helikobakter pylori'nin (*H. Pylori*) İTP patogenezindeki rolü tartışmalıdır. Japonya ve İtalya'da yapılan çalışmalarda İTP'li hastalarda *H. Pylori*'nin antibiyotikler ile eradikasyonunun trombositlerde belirgin artış sağladığı gösterildi. Fakat Amerika ve Avrupa'da yapılan diğer çalışmalarda benzer başarı sağlanamadı. Başka bir çalışmada *H. Pylori* nedeniyle tedavi edilen İTP hastalarında, eradikasyon tedavisi başarısız olsa bile trombosit sayılarının tedavi almayanlara göre daha yüksek seyrettiği saptandı. Alınan bu sonuç nedeniyle trombosit düzeylerindeki yükselmenin *H. Pylori* eradikasyonundan çok, antibiyotik tedavisinin etkisi ile olduğu düşünüldü. Buna rağmen yakın zamanda yapılan bir meta-analizde *H.pylori* eradikasyonu ile trombositlerin yükselme olasılığının, *H. Pylori* enfeksiyonu olmayan hastalara göre 14,5 kat daha yüksek olduğu bulunmuş ve bu sonuç ile trombositopeni-infeksiyon ilişkisi daha da güçlenmiştir.

Trombosit Üretimi ve Yıkımı

İmmün trombositopeni ile ilgili geçmiş dönemlerde yapılan çalışmalarda, İTP hastalarında trombosit ömrünün kıaldığı ve splenektomi ile remisyona girdiğinde ise normale geldiği görülmüştür. Trombosit süspansiyonları ile replasman sadece geçici olarak trombosit sayısını yükseltir, ayrıca transfüze edilen trombositlerin de dolaşımdaki ömrü kısalmıştır. Bu gerçek, İTP'deki esas problemin trombosit yıkımı olduğunu göstermektedir. Antikorlar ile

kaplı trombositler, doku makrofajları tarafından büyük oranda dalakta, daha az oranlarda da karaciğer ve kemik iliğinde yıkıma uğramaktadır. Buna ek olarak, ilerleyen dönemlerde yapılan çalışmalarda, trombositopeninin sadece trombosit ömrünün kısalması ile açıklanamayacağı, trombosit yıkımına ek olarak trombosit yapımında da bozukluklar olabileceği düşünülmüştür. Bu öneriler, daha sonra, kronik ve akut İTP’de kemik iliğinde megakaryosit sayısındaki artışa rağmen trombosit üretiminde azalma olduğunu gösteren başka çalışmalar tarafından da desteklenmiştir. Bu çalışmalarda bozuk trombosit üretimi, anormal splenik aktiviteye bağlamıştı. Daha sonra yapılan çalışmalarda bu gözleme ait mekanizmalar ortaya çıkarıldı. Bu mekanizmaya göre İTP hastalarında glikoproteinlere karşı oluşan otoantikorlar megakaryosit gelişimini etkiliyordu ve bunun sonucunda trombosit üretimi azalmaktaydı. GPIb/IX/V kompleksine karşı oluşan antikorların trombosit üretimini azaltarak trombositopeniye neden olduğu, GPIb antikorlarının (in vitro) megakaryopoezi inhibe ettiği, GPIb monoklonal antikorlarının (in vitro) proplatelet oluşumunu inhibe ettiği gösterilmişti.

İmmün trombositopeni hastalarındaki trombositopeninin düzeyi, trombosit yıkım ve üretimi arasındaki dengeyi göstermektedir. Çoğu İTP vakasında kemik iliğinde normal veya artmış oranda megakaryosit görülmektedir. İTP’de görülen kompensatuar trombosit üretimindeki artış sonucunda, periferik yaymada büyük trombositler görülür ve otomatik kan sayım cihazında ortalama trombosit hacmi yüksek saptanır. Daha büyük ve genç trombositlerin granülleri daha büyüktür ve fonksiyonları daha iyidir. Bu durum İTP’de çok düşük trombosit sayılarına rağmen, kanamanın diğer hastalıklara (aplastik anemi, myelosupresyon) oranla daha düşük oranlarda görülmesini açıklar. İTP’de ortalama trombosit hacmi artmış olmasına rağmen, elektron mikroskopide görülen mikrostrüktürel yapının normal trombositlere benzediği görülmüştür.

İmmün trombositopenideki trombositlerin atılmış boyut ve fonksiyonlarının, megakaryopoezin ve trombopoezin major düzenleyicisi olan TPO’ya (Trombopoietin) bağlı olduğu düşünülmüştür. TPO büyük oranda karaciğerde sentezlenir, bunun dışında diğer organlarda (böbrek, kas) ve kemik iliğinde de sentez mevcuttur. Protein yapısındaki bu hormon, megakaryositlerin koloni boyutunu, sayısını, koloni formasyonunu ve trombosit üretimini artırır. TPO ayrıca kök hücrelerin canlılığı için de gereklidir. TPO’nun hepatik üretimi regüle edilmez, bunun yerine megakaryositlerin maruz kaldığı TPO düzeyi trombositler tarafından ayarlanır. Trombositlerde TPO reseptörleri bulunur ve dolaşımdaki TPO’yu bağlayarak dolaşımdan uzaklaştırır, bu şekilde TPO ve trombositler arasındaki ters ilişki az miktarda da olsa sağlanmış olur. Akut lökoz, aplastik anemi veya megakaryositik hipoplaziye bağlı gelişen trombositopenilerde TPO düzeyleri yüksek bulunur. TPO ve İTP

arasındaki ilişki net değildir. Birçok yayında, İTP hastalarında TPO düzeyleri (plazmada veya serumda) normal veya hafif yüksek bulunmuştur; fakat, bu düzeylerin her zaman megakaryositik hipoplaziye sekonder gelişen trombositopenideki TPO seviyesinden düşük olduğu görülmüştür.

Klinik Özellikler

Yetişkinlerde İTP genellikle kronik bir hastalıktır. Hastaların önemli bir kısmı rutin kan tahlilleri esnasında rastlantısal olarak tanı alır. İTP’de semptom ve belirtiler trombosit sayısı ile ilişkilidir. Hastaların ortalama üçte birinde trombosit sayısı tanı anında $30.000/\text{mm}^3$ ’den fazladır ve bu hastalarda genellikle kanama bulgusu gözlenmez. Peteşi, purpura, ekimoz, epistaksis, menoraji, gingival kanama sıktır. Hematüri, hemoptizi, gastrointestinal sistem (GİS) kanaması ise nadiren gözlenir. İntrakranyal kanama ise daha nadiren gözlenen bir durumdur. İntrakranyal kanama olan hastalarda genellikle trombosit sayısı $10.000/\text{mm}^3$ ’ün altındadır ve kanama travma veya vasküler lezyonlar ile ilişkilidir. Hayatı tehdit eden komplikasyonların insidansı 60 yaş üstü hastalarda en fazladır, buna rağmen ciddi trombositopenisi olan İTP hastalarında bile mortalite oranları düşüktür.

İmmün trombositopenide görülen purpurik lezyonlar nonpalpablardır, basmakla solmaz ve genellikle ekstremitelerin basınca maruz kalan distal kısımlarında oluşur. Ağız mukozasında oluşan hemorajik büller genellikle akut gelişen ciddi trombositopeniyi yansıtır.

Cerrahi, diş çekimi veya travma sonrasında kanama görülmesi sıktır. Trombositopeniye sekonder gelişen bulgular dışında, genellikle fizik muayene veya hastanın özgeçmişinde özellik bulunmaz. Ailesel trombositopenik sendromların ayırımında soy geçmiş bilgileri önem taşır. Dalak genellikle büyümemiştir, fakat bazı hastalarda palpe edilebilir, bu bulgu normal sağlıklı popülasyonla aynı orandadır.

Ateş yüksekliği, belirgin kilo kaybı, belirgin splenomegali, hepatomegali, lenfadenomegali gibi konstitüsyonel semptomlar varlığında İTP’de ziyade, lenfoproliferatif bozukluklarla ilişkili immün trombosit yıkımı gibi alternatif tanılar düşünülmelidir.

Laboratuvar Özellikleri, Trombosit Sayısı ve Boyutu

Kan yaymasında genellikle lökositlerde ve eritrositlerde patoloji izlenmez, izole trombositopeni gözlenir. Anizositoz İTP’de sık görülen bir bulgudur. Ortalama trombosit hacmi ve trombosit dağılım aralığı geniş bulunur. Trombositler anormal büyük veya anormal küçük olabilir. Büyük trombositler artmış trombosit üretimini yansıtır. Trombosit

mikropartikülleri ise trombosit yıkımının göstergesidir. Dev trombositlerin izlenmesi kalıtsal trombosit hastalıklarını akla getirmelidir, bu hastalar sık sık yanlışlıkla İTP tanısı alırlar.

Trombosit sayısı $100.000/\text{mm}^3$ altında olan hastalarda, kanama zamanı ve trombosit sayısı arasında ters korelasyon vardır fakat ılımlı trombositopenisi olan hastalarda kanama zamanı normal olabilir. İTP trombositlerinin, elektron mikroskopisi ile yapılan yapısal incelemesinde, normal trombositler ile benzer olduğu görülmüştür.

Kan Bulguları

İmmün trombositopeni hastalarda hemoglobin ve hematokrit konsantrasyonları normal saptanır. Aneminin sebebi tam olarak açıklanamamıştır (kanamaya sekonder demir eksikliği, endemik bölgelerdeki talasemi minör) ve ileri araştırma gerekmektedir. Direkt Coombs pozitif otoimmün hemolitik anemi ve retikülositoz İTP'ye eşlik edebilir. Bu beraberlik Evans sendromu olarak adlandırılır. Evans sendromunda, nötropeni de görülebilir. Eritrosit poikilositozu veya şistositler bulunmamalıdır. Total lökosit sayısı ve dağılımı genellikle normaldir.

Atipik lenfositler ve eozinofili çocukluk çağı İTP'de görülebile de, lökositoz, lökopeni ve immatür hücrelerin görülmesi tanı ile uyumlu değildir. Kemik iliği incelemesi yapıldığında genellikle normal veya artmış oranda ve normal morfolojide megakaryositler görülürken, megakaryosit sayısının düşük bulunması İTP olmadığını göstermez, eritropoez ve myelopoez normal saptanır (5).

Tanı

İmmün trombositopeni tanısı, sekonder trombositopeni sebeplerinin dışlanması ile konmaktadır (Tablo 1). İTP tanısını kesinleştirmek için bir tanı metodu yoktur. Anamnez, özgeçmiş ve fizik muayene, kanama semptomlarını bulma ve sekonder trombositopeni sebeplerini dışlamaya odaklanmalıdır. Bu tetkikler esnasında veya tedavi sırasında lökositoz, lenfadenomegali, multipl sitopeni gibi atipik bulgular saptanması halinde İTP tanısı tekrar gözden geçirilmelidir. Çocukluk çağında görülen İTP'de olduğu gibi, şüpheli İTP olgularını değerlendirirken, antitrombosit antikorlar, antifosfolipid antikorlar, anti-nükleer antikorlar (ANA), trombopoietin seviyesi ölçümü veya otomatik analizörlerdeki trombosit parametrelerinin rutin olarak kullanımını önermek için yeterli kanıt bulunamamıştır. Şüpheli İTP olgularında tam kan sayımındaki ve periferik yaymadaki trombositopeni (ve kan kaybına sekonder gelişen mikrositer anemi) dışındaki anormallikler, kemik iliği veya diğer uygun metotlar kullanılarak ileri tetkik edilmelidir. Akut İTP ile başvuran tüm hastalar Hepatit C

virüsü (HCV) ve ‘Human Immunodeficiency Virus’ (HIV) açısından tetkik edilmelidir çünkü bu hastalıkların tedavisi sekonder trombositopeninin gidişatını değiştirebilir.

Tablo 1. Sekonder immün trombositopeni sebepleri

Antifosfolipid sendrom
Otoimmün trombositopeni
Sık değişken immün yetmezlik
İlaç yan etkileri
Sitomegalovirüs, H. Pylori, HCV, HIV, Varisella Zoster
Lenfoproliferatif hastalıklar
Kemik iliği transplantasyonu yan etkisi
Aşılamaya bağlı yan etki
Sistemik lupus eritematozus

H. pylori: Helikobakter Pylori; **HCV:** Hepatit C virus; **HIV:** Human Immunodeficiency Virus.

Birinci Basamak İmmün Trombositopeni Tedavisi

İmmün trombositopeninin başlangıç tedavisi ile ilgili birçok çalışma mevcuttur. Klinisyenlerin büyük çoğunluğu tedaviye başlamak için 30.000/mm³ eşik değerini kabul eder fakat bu uygulamaya yönelik kanıt bulunamamıştır. İTP için tedavi kararı verilirken, ciddi kanama varlığı, tedaviye yanıt hızı ve olası yan etkiler göz önünde bulundurulmalıdır (6).

Uzun süreli steroid kullanımı ile kısa süreli steroid veya İVİG kullanımını karşılaştıran bir çalışmada uzun süreli steroid grubunda yanıt kaybının daha uzun süre sonra olduğu saptanmıştır. Bu sebeple birinci basamak tedavide uzun süreli steroid tedavisi [örnek, 1 mg/kg metilprednizolon (MP) 21 gün süre verildikten sonra doz azaltılır] önerilmektedir (7).

Kısa süreli steroid tedavisi başlanması planlanıyorsa bu tedaviye yönelik 2 kohort çalışması mevcuttur. Mazzucconi ve ark. (8) tekrarlayan kısa süreli deksametazon tedavileri ile yüksek yanıt oranları bildirmiştir. Cheng ve ark. (9) yüksek doz deksametazon ile ilgili kohort çalışması yapmıştır. Her iki çalışma da yüksek oranlarda yanıt bildirmiştir. Anti-D tedavi olarak seçildiğinde, bazı ürünlerde ciddi hemoliz bildirildiğinden dikkatli olunmalıdır (10).

İntravenöz immünglobulin tedavisi verilmesi planlanıyorsa başlangıç dozu 1 g/kg olarak seçilmelidir. Bu tedaviye yanıt alınamayan hastalarda daha yüksek dozlara (örnek, 2 g/kg) çıkılmalıdır (11). İVİG tedavisi öncesinde rutin premedikasyon verilmesine yönelik kanıt bulunamamıştır. Bununla beraber İVİG’e bağlı ciddi reaksiyonlar sık değildir.

Zaja ve ark. (12) yaptığı randomize çalışmada, yeni tanı almış İTP hastalarında yüksek doz deksametazon tedavisine rituksimab eklenmesinin tedaviye yanıt üzerine etkisi araştırılmıştır. Yüksek doz deksametazon tedavisine rituksimab eklenmesi ile yanıt oranında artış saptanmıştır (36% vs 63%, p=0,004). Yüksek doz deksametazon ile yanıt alınamayan 27 hastada deksametazon ve rituksimab beraber verildiğinde ise 15 hastada (%56) yanıt alınmıştır. Bununla beraber bu çalışma ile ilgili yüksek oranda protokol hataları mevcuttu. Ayrıca daha iyi yanıt vermesini beklediğimiz uzun süreli steroid uygulaması ile yapılmış bir karşılaştırmaya dair bilgiler mevcut değildir (7). Ek olarak rituksimab verilen grupta daha yüksek oranlarda yan etki izlenmiştir (6).

Steroid Tedavisine Yanıtsız veya Nüks Eden Hastalarda Tedavi

İmmün trombositopeni hastasında tedavinin ana amacı trombosit sayısını normale getirmekten çok major kanamaları önlemek olmalıdır. Tedaviye alınan yanıtın yanı sıra, tedavi masrafları, tedavinin süresi ve tedavinin uygunluğu hesaba katılmalıdır. Ayrıca tedavinin hayat kalitesi üzerine etkileri de günümüzde giderek önem kazanmaktadır (13). Buna ek olarak, bazı tedaviler uzun dönemde incelenmiş ve tedaviye bağlı yan etkiler görülmüş (örnek, splenektomiye bağlı septisemi, rituksimaba bağlı immünsüpresyon), bazı tedavilerin ise değerlendirilmesi için yeterli zaman geçmemiştir (eltrombopag ve romiplostim).

Splenektomi yapılan hastalarda birinci yılda relatif septisemi riski 1,4 saptanmıştır. Çoğu vakada etken *Streptococcus pneumoniae*’dır ve mortalite %50’ye yakındır (6). Provan ve ark. (14) tarafından 2010’da yayınlanan İTP konsensüs raporunda splenektomi, azatioprin, siklosporin, siklofosfamid, danazol, dapson, mikofenolat mofetil, rituksimab, eltrombopag ve romiplostim 2. basamak tedaviler olarak belirtilmiştir. Splenektomi birçok seride tanıdan en az 6 ay sonra yapılmıştır. Azatioprin, siklosporin, siklofosfamid, danazol, dapson, mikofenolat mofetil tedavileri sonucunda gelişen trombosit yanıt süresinin, günler veya haftalar arasından değiştiği izlenmiştir. Her ajanın, immünsüpresyon, hipertansiyon, sekonder malignite, hepatotoksisite gibi klinisyenin göz önünde bulundurması gereken farklı toksisiteyi saptanmıştır (14). İkinci basamak tedavilerde yanıt süreleri Tablo 2’de görülmektedir.

Tablo 2. İmmün trombositopeni hastalarında ikinci basamak tedavilere yanıt (3)

İlaç	Yanıtın başlama süresi (gün)	Tepe yanıt süresi (gün)
Azatioprin	30-90	30-180
Danazol	14-90	28-180
Anti-D	1-3	3-7
Deksametazon	2-14	4-28
Metilprednizolon	4-14	7-28
Eltrombopag	7-28	14-90
İntravenöz İmmünglobulin	1-3	2-7
Rituksimab	7-56	14-180
Romiplostim	5-14	14-60
Splenektomi	1-56	7-56
Vinblastin	7-14	7-42
Vinkristin	7-14	7-42

Randomize kontrollü çalışmalarda splenektomili veya splenektomisiz, persistan veya kronik İTP hastalarında eltrombopag ve romiplostimin etkinliği gösterilmiştir (6). Bu ilaçlar kesildiğinde trombositopeni tekrar gelişmekte veya kötüleşmektedir, bu sebeple klinisyen ve hastalar ilaç kesilirken kanama semptomları açısından dikkatli olmalıdırlar. Yan etkileri genellikle hafiftir. Eltrombopag kullanan ve kronik karaciğer hastalığı olan bir hastada portal ven trombozu nedeniyle ilaç kesilmek zorunda kalınmıştır (15). Başka çalışmalarda ise tromboz ile ilgili major risk bildirilmemiştir (16). Romiplostim ile yapılan çalışmalarda 271 hastanın 10'unda kemik iliğinde artmış retikülin fibrozisi izlenmiştir (17). Eltrombopag alan hastalarda hepatotoksisite açısından izlem önemlidir çünkü bu hastalarda %3 oranında alanin aminotransferaz seviyelerinde üst limitin 3 katına kadar yükselmeler görülmüştür. Hastaların çoğunda bu yükselme progresif değildir ve ilaç kesilmesi ile geriler (18). Her iki ilaç da steroid, İVİG veya splenektomiye yanıtız kronik İTP'de kullanım için 'Federal Drug Administration' onaylıdır. Tedavi endikasyonuna, trombositopeni derecesi ve kanama riskinine göre klinik olarak karar verilir.

Arnold ve ark. (19) bir veya daha fazla tedaviye yanıtız ve splenektominin başarısız olduğu hastada rituksimab tedavisine yönelik deneyimlerini özetlemiştir. Hastalar değerlendirildiğinde %62,5 yanıt alınmıştır. Rituksimab ile tedaviye yanıt süresi uzun

sürebilmektedir ve bazı hastalarda 1 yılda %30 gibi düşük oranlarda yanıt görülebilmektedir. Bir yıldan sonraki yanıt ise %18-35 arasında saptanmıştır. Çalışmada 306 hastada rituksimaba bağlı görülen yan etkiler de incelenmiş; %3 hastada hayatı tehdit eden komplikasyon saptanmış, %2,9 hasta ölmüş, 19 hastada grade 3,4,5 toksisite (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) izlenmiştir (19). Progresif multifokal lökoensefalopati rituksimaba bağlı gelişen nadir bir komplikasyon olarak rapor edilmiştir (20).

Özetlemek gerekirse, yeni ajanların tedavideki etkinlikleri dışında birçok yan etkileri de mevcuttur. Steroid, İVİG veya anti-D ile başlangıç tedavi sonrasında kullanılacak tedavilere yönelik bir kılavuz için yeterli kanıt yoktur. Splenektomi, halen en uzun remisyon sağlayan tedavi seçeneği olmayı sürdürmektedir. Rituksimab ile elde edilen remisyon oranları yüz güldürücü değildir. Trombopoietin reseptör agonistleri ile tedavi kesildikten sonra remisyonun korunması nadirdir.

Açık ve laparoskopik splenektomi karşılaştırılması ve splenektomi öncesi aşılama: Açık splenektomi ve laparoskopik splenektomi karşılaştırmasını değerlendiren bir yayında laparoskopik splenektomi yapılan olgularda daha düşük komplikasyon oranları saptanmıştır. Fakat bu öneri randomize çalışmalar yönünden eksiktir. İTP hastalarında splenektomi endikasyonları ve splenektomi zamanlamasına dair öneri yapmak için yeterli kanıt bulunamamıştır.

‘Centers for Disease Control’ (2010) kılavuzunun önerisine göre elektif splenektomi öncesinde pnömokok ve meningokok aşılı önerilmektedir ve tek doz *Haemophilus influenza* tip b aşısı kontrendike değildir. Splenektomi sonrasında görülen major mortalite sebebi infeksiyonlar olsa da, splenektomi için hastadan onay alırken diğer komplikasyonlar da anlatılmalıdır. Bu komplikasyonlar; kanama, transfüzyon ihtiyacı, herni oluşumu, sinir palsileri, obstrüksiyona neden olan intraabdominal yapışıklıklar ve tromboz olarak özetlenebilir (6).

Splenektomi Sonrası Tedavi

Yetişkinlerde görülen İTP tipik olarak remisyon ve relapslarla giden kronik bir hastalıktır (21). Splenektomi sonrasında yanıt alınamayan ve trombosit değeri $30.000/\text{mm}^3$ ’ün üzerinde olan hastalarda kanama olmadıkça tedavi önerilmemektedir (6).

İlk prospektif kohort çalışmasında, splenektomi sonrasında $30.000/\text{mm}^3$ trombosit sayısını koruyan hastalarda kanamaya bağlı mortalite görülmemiş ve ölümler (%5,3) İTP

tedavisine bağılı komplikasyonlar sonucunda olmuştur. Bunun yanında, trombosit sayısı 30.000/mm³'ün altında olan hastalarda daha yüksek oranlarda kanamaya bağılı mortalite (%36,7) ve daha düşük oranda tedaviye bağılı mortalite (%6,7) görülmüştür (22). Başka bir çalışmada; splenektomi sonrasında yanıt alınan ve 100.000/mm³'ün üzerinde trombosit sayısına ulaşan 47 hasta izlenmiş ve 7,5 yıl sonunda tedaviye yanıt alınamayan ve trombosit sayısı 20.000/mm³'ün altına düşen 3 hastada kanamaya bağılı ölüm görülmüştür (23). Diğer bir çalışma İTP kohortlarından elde edilen veriyi analiz ederek, yaş ve kanama riski arasındaki ilişkiyi incelemiş; trombosit sayısı 30.000/mm³ altında olan 40 yaşından genç hastalarda kanama oranını %0,4; 40-60 yaş aralığında %1,2; 60 yaş üstünde ise %13 saptanmıştır (6).

Gebelikte İmmün Trombositopeni Tedavisi

Gebe İTP hastalarında steroidler ve İVİG teratojenite açısından güvenli kabul edilmekle beraber bu ilaçlara bağılı gestasyonel diyabetin alevlenmesi veya postpartum psikiyatrik bozukluklar görülebilmektedir. Siklofosamid ve vinka alkaloidleri gibi sitotoksik ajanlar yüksek teratojenite riski nedeniyle önerilmemektedir (24). Azatioprin gebelikte immünsüpresif ajan olarak kullanılmaktadır; fakat, bu ilacın İTP'li gebelerdeki başarısına yönelik yayın yoktur (25). Anti-D kullanımı ile ilgili küçük çapta prospektif çalışmalar ve vaka bildirimleri mevcuttur (26). İTP'li gebelerde rituksimab kullanımı değerlendirilmemiştir; fakat gebe non-Hodgkin lenfoma tedavisinde kullanılmıştır (27,28). Splenektomi ilk trimesterde uygulandığında erken doğuma sebep olabilmekte, üçüncü trimesterde ise uterusun boyutları nedeniyle teknik olarak zor olabilmektedir. Fakat risk oranları ile ilgili bilgi mevcut değildir. Gebede laparoskopik splenektomi ile ilgili riskler ise bildirilmemiştir (29).

İmmün trombositopenili gebede tedaviye başlamak için bir sınır değer belirlenememiştir. Klinisyenler tedavi seçimi yaparken yan etkileri, tedavi kazanımlarını ve maternal komplikasyonları göz önünde bulundurmalıdır (6).

İmmün Trombositopenili Gebede Doğum

İmmün trombositopenili gebede riskler değerlendirilirken, doğum esnasındaki kanama riski, epidural anestezi ve bu işlemler için gerekli minimum trombosit sayısı göz önünde bulundurulmalıdır.

Bu konuyla ilgili gözlemsel çalışmalar mevcuttur. Doksan iki İTP'li gebenin değerlendirildiği bir çalışmada, gebeler 11 yıl boyunca izlenmiş. 42 (%37) hastaya epidural anestezi uygulanmış. Bu hastaların 1'inde trombosit sayısı 50.000/mm³'ün altında, 6'sında

50-75.000/mm³ arasındadır. Gebelerin hiçbirinde herhangi bir kanama komplikasyonu izlenmemiştir (30). Hastaların %82,4'ünde vajinal yoldan doğum, %17,6'sinde sezaryen ile doğum gerçekleşmiştir. Her iki grubun ortalama trombosit sayısı arasında fark bulunmamıştır (70-88.000/mm³). Kanama semptomları nadiren izlenmiş ve oluşan kanamaların da trombosit sayısı ile ilişkisiz olduğu saptanmıştır. Yenidoğanlar değerlendirildiğinde; trombosit sayısı %25,2 oranında 150.000/mm³'ün altında saptanmıştır. Trombosit sayısı doğumun 2. gününde 135.000/mm³ olan 1 yenidoğanda doğum sonrası 9. günde subependimal kanama gelişmiştir. Diğer yenidoğanlarda kanama gözlenmemiştir. Başka retrospektif bir kohort çalışmasında 37 İTP'li gebe değerlendirilmiştir; benzer şekilde, düşük yenidoğan kanama oranları bildirilmiş ve kanama sıklığı-doğum şekli arasından ilişki saptanmamıştır (31).

Bu yeni bilgiler ışığında, İTP'li gebelerde doğum şekli obstetrik endikasyonlara göre belirlenmelidir (30). İntrapartum trombosit sayısının rutin bakılmasına dair kanıt bulunamamıştır. Ayrıca doğum öncesinde veya doğum sırasında güvenli kabul edilecek trombosit sayısında dair kanıt mevcut değildir.

Hepatit C Virüs İlişkili İmmün Trombositopeni Tedavisi

Kronik HCV enfeksiyonu seyrinde sekonder İTP gelişebilir. HCV'ye bağlı kompanse karaciğer hastalığı olan hastalarda ribavirin ve peg-interferon kombinasyon tedavisi standart tedavidir. İnterferona bağlı gelişen trombositopeni bilinen bir yan etki iken, antiviral tedavi sonucunda trombosit sayısında yükselmeler görülebilmektedir. Trombosit sayısı 75.000/mm³'ün altında olan hastalarda interferon tedavisi relatif kontrendike kabul edilmektedir. Steroid tedavisi trombosit sayısında yükselmeler sağlamaktadır; fakat, viral yükte artışa da neden olabilirler. İVİG kullanımı sonucunda trombosit sayısındaki yükselme geçicidir; fakat, viral yükte artış olmamaktadır. HCV bağlı trombositopenide splenektomi efektif tedavi olarak gözükmektedir (6). Trombopoietin reseptör agonistlerinden eltrombopag trombosit sayısı 20-70.000/mm³ olan siroz veya portal hipertansiyonlu hastaların dâhil edildiği randomize, çift kör, plasebo kontrollü faz 2 çalışmasında değerlendirildi (32). 30-75 mg/gün eltrombopag tedavisi 4 hafta verildiğinde hastaların %75-90'ında 100.000/mm³ üzerinde trombosit sayıları gözlemlendi. Eltrombopag ile yapılan başka bir randomize çalışma ise bir hastada portal venöz tromboz izlenmesi nedeniyle durduruldu (15).

Diğer klinik durumlarda olduğu gibi, HCV'ye bağlı İTP'de major kanaması olan hastalarda trombosit sayısının yükseltilmesi önerilmektedir. Ancak bu öneriye dair yeterli kanıt bulunmamaktadır.

‘Human Immunodeficiency Virus’ İlişkili İmmün Trombositopeni Tedavisi

‘Human Immunodeficiency Virus’ infeksiyonu sonucunda sekonder İTP gelişebilir. Etkili antiretroviral tedavi [yüksek doz zidovudine monoterapisi ve HAART (highly active antiretroviral therapy)] HIV ilişkili sitopenileri ve trombositopeniyi düzeltebilir. Steroid tedavisi HIV infeksiyonu olmayan hastalarda olduğu gibi trombosit yükselmeleri sağlayabilir ve yan etkisi yok gibi gözükmemektedir. Randomize bir çalışmada İVİG ve anti-D’nin benzer şekilde trombosit yükselmesi sağladığı, anti-D ile daha yüksek pik trombosit sayıları ve remisyon süreleri elde edildiği rapor edilmiştir. Steroid, İVİG ve anti-D tedavilerine yanıtız hastalarda, splenektomi etkili bir seçenektir, fakat işleme dair riskler bu hasta popülasyonunda net değildir. İmmüsupresif ajanlar ve yeni ajanların HIV progresyonu üzerine etkileri bilinmemektedir. HIV infeksiyonuna bağlı İTP, infeksiyon hastalıkları konsültasyonu eşliğinde tedavi edilmelidir (6).

Helikobakter Pylori İlişkili İmmün Trombositopeni Tedavisi

Helikobakter pylori infeksiyonu olan hastalarda sekonder İTP gelişebilir. *H. pylori* infeksiyonunun eradikasyonu sonucunda trombosit düzeyinde değişken oranlarda yükselmeler bildirilmiştir. Birçok sistematik çalışmada *H. pylori* eradikasyonunun etkisi araştırılmıştır (33,34). 696 hastanın dâhil edildiği bir çalışmada *H. pylori* eradikasyonu sonrasında %50,3 oranında yanıt (trombosit sayısının 30.000/mm³’ün üzerine çıkması ve bazal trombosit sayısının en az 2 kat artışı) elde edilmiştir (33). Başka bir çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir (35). Daha düşük trombosit sayısı olan ve *H. pylori* infeksiyonu prevalansının yüksek olduğu ülkelerdeki hastalarda yanıt oranlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır (6).

İmmün Trombositopenide Acil Hastaya Yaklaşım

İmmün trombositopenili hastalarda yeterli hemostaz sağlanması için trombosit düzeylerinde hızlı yükselmelere ihtiyaç duyulduğunda tedavi seçenekleri, süresi saatler ve günler arasında değişen standart tedaviler ile sınırlıdır.

Trombosit sayısında en hızlı yükselme İVİG tedavisi ile alınır ve steroidlerle kombine verilmesi önerilir. Olgu sunumu düzeyinde, İVİG ve steroidden daha hızlı yanıt verdiği bildirilmiş tedaviler mevcuttur; trombosit transfüzyonu (30 dakika ile 8 saat arasında değişen aralıklarla) ve İVİG beraberinde sürekli trombosit süspansiyonu verilmesi (36,37). Bu tedaviler ile kanamada hızla azalma ve trombosit sayısında hızlı yükselmeler bildirilmiştir, trombosit düzeyindeki yükselmelerin kısa süreli ve geçici olduğu görülmektedir.

Rekombinant faktör VIIa kanaması olan veya cerrahiye girmekte olan birçok İTP hastasında kullanılmıştır (38). Bir çalışmada 18 hastada bu tedavi uygulanmış, hastalardaki kanama durdurulmuş; fakat üç hasta ölmüştür. Tromboz riski nedeniyle rekombinant faktör VIIa kullanırken dikkatli olunmalıdır (6).

Antifibrinolitik ajanlar (aminokaprik asit ve traneksamik asit) bazı çalışmalarda kanama için adjuvan tedavi amacıyla değerlendirilmiştir; fakat, tedavideki etkinliği tartışmalıdır (39,40). Hayatı tehdit eden kanamalarda acil splenektomi yapılabileceği bildirilmiştir. Planlanmamış cerrahi, immünizasyon eksikliği, cerrahi kanama riski ve abdominal cerrahiye hazırlanırken bir yandan kanama ile mücadele etmek gibi riskler değerlendirildiğinde, bu girişimin cesurca olduğu söylenebilir. İTP'li hastalarda, travma sonrasında veya operasyon öncesinde güvenli kabul edilebilecek trombosit düzeyi için yeterli kanıt yoktur.

KOMPLEMAN SİSTEMİ

Giriş

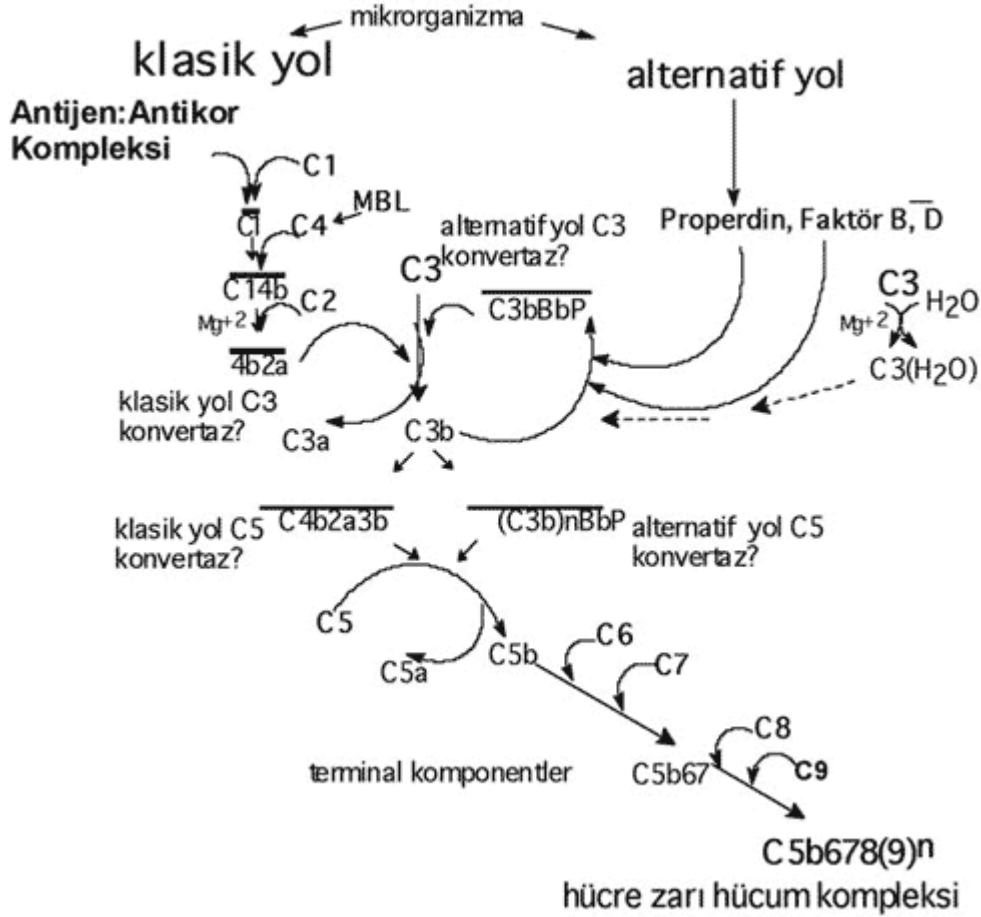
Kompleman ilk olarak 1980'lerde keşfedilmiştir. Protein yapısında moleküllerdir. Bu proteinlerin, antikor içeren normal serumda bakterilerin öldürülmesine yardımcı olduğu keşfedilmiş ve bu sebeple kompleman olarak tanımlanmıştır (41).

Kompleman sistemi 30'dan fazla kanda çözünmüş veya membran ilişkili proteinden oluşur. Kompleman sisteminin aktive olması ile bir dizi ardışık enzimatik reaksiyon başlar ve bunun sonucunda da C3a, C5a gibi kemotaksisten apoptoza kadar birçok fizyolojik yanıtın oluşumunu başlatan potent anafilotoksinler oluşur. Başlangıçta kompleman sisteminin major rolünün doğal bağışıklıkta olduğu ve invaziv patojenlere karşı hızlı ve güçlü bir yanıt oluşturmakta etkili olduğu düşünülmekteydi. Fakat sonraki dönemlerde yapılan çalışmalarda kompleman sisteminin bunlara ek olarak kazanılmış bağışıklıkta da etkili olduğu, T ve B hücreleri ile beraber immünolojik hafızada rolü olduğu fikri güç kazandı (42,43). Kompleman sistemi ayrıca doku rejenerasyonu, tümör gelişimi ve yaşa bağlı maküler dejenerasyon, atipik hemolitik üremik sendrom vs gibi patolojilerle de ilintilidir (44).

Kompleman Aktivasyon Yolları

Kompleman aktivasyonu 3 farklı yolla gelişir. Alternatif, klasik ve lektin yolu. İnaktif zimojen formdaki proteinler ardışık olarak aktifleşir. Her üç yolda da ortak sonlanım C3'tür.

C3 oluşumu sonucunda C3a, C3b, C5a, membran atak kompleks (C5b-9) ve diğer aktivasyon ürünleri oluşur. Kompleman aktivasyon yolları Şekil 1’de görülmektedir (45).



MBL: Mannoza bağlayıcı lektin; C: Kompleman.

Şekil 1. Kompleman aktivasyon yolları (45)

Alternatif yol: Alternatif yol kendinden olmayan yüzeylerdeki karbonhidratlar, proteinler ve lipidler tarafından tetiklenir (46). Alternatif yol bakteri hücumunda ön safta yer alır ve henüz konağın antikor üretimi için yeterli zaman bulamadığı dönemde devreye girer. Klasik yolun etkinleştirilmesi sonucunda aktiveşen C3 de, alternatif yolu aktiveşirebilmektedir. C3 klasik ve alternatif yolun birleştiği noktada yer alır ve kompleman sisteminin en önemli üyelerinden biridir. Dolaşımda C3 proteolitik enzimlerin etkisi ile C3a ve C3b'ye ayrılmakta, ancak faktör I ve H ile sürekli olarak inaktive edilerek düşük düzeyde tutulmaktadır. Patojen mikroorganizmaların polisakkarid ve lipopolisakkaridleri varlığında bu denge bozulduğunda C3b, faktör B ve D ile etkileşime girer. Dolaşımda devamlı olarak hidrolize uğrayarak farklı bir konformasyona çevrilen C3, faktör B'ye bağlanır, sonrasında bu ikiliye de faktör D bağlanır ve sonuçta faktör B kırılır. Geride kalan kompleks, alternatif yol

C3 konvertazdır. Properdin, bu konvertaza bağlanır ve onu stabilize eder ve kompleman kaskadının devamını sağlar. Faktör D, plazmada aktif halde bulunan bir proteazdır.

Lektin yolu: Lektinler karbonhidrat bağlayan proteinlerdir (47,48). Doğal immunité ve romatolojik hastalıklarda önemli rol oynarlar (47). Mannoz bağlayıcı lektin (MBL) hepatositler tarafından sentezlenen, karbonhidrat bağlayan bir proteindir. Patojenlerdeki tekrarlayan mannozlara veya diğer oligosakkaridlere bağlanır (49,50) ve MBL multimerlerinde, konformasyonel değişiklikler meydana gelir (51). MBL, akut faz reaktanıdır (51,52,53) ve inflamatuvar uyarıyla üretimi artar (52). Serum MBL düzeyi 800-1000 ng/ml düzeyindedir (48). MBL üç benzer polipeptidin, trimerinden oluşur. Moleküler ağırlıkları 32 kD (228 aminoasit) olan üçten altıya kadar trimerler birleşirler. Bu trimerler birleşir ve C1q'ya benzeyen, geniş buketsi bir yapı oluşur (52,54). Her polipeptid karbonhidrat tanıyan bölge, boyun bölgesi, kollajen bölgesi ve sisteinden zengin bölge içerir (52). MBL, C1q homologudur; yani yapısal ve fonksiyonel olarak benzerdir (47,52,54,55). Fagositler, trombositler ve endotelyal hücrelerde, aynı reseptörleri paylaşırlar (55). Her ikisi de, aynı protein ailesinden olan kollektinlerdendir (47,55). Ana farklılık, MBL karboksi terminalinde, karbonhidrat tanıma bölgesine sahip olması, buna karşın C1q'nun immünglobulin bağlama bölgesinin olmasıdır. C1q'nun IgG'nin Fc kısmına bağlanması gibi, MBL şeker yapılarına bağlanarak C1r ve C1s'in benzeri olan, serin proteazların aktivasyonuna neden olur. Bu serin proteazlara mannan ilişkili serin proteazlar (MASP) denir. MASP1 ve MASP2 olmak üzere iki çeşittir ve bunlar C1r ve C1s homologudur (47). Lektin yolu, klasik kompleman yolu ile birçok ortak yön taşır. Bazı küçük farklılıklar mevcuttur. MBL, aktive yüzeylere, tekrarlayan oligosakkaridlere bağlandıktan sonra, MASP1 ve MASP2 devreye girer (47). MBL bu serin proteazlarla, fonksiyonel kompleks oluşturur. Bu grup, dört molekülden oluşmaktadır. Bunlar MASP 1, 2, 3 ve serin proteaz aktivitesi olmayan mannan ilişkili proteaz 19'dur. MASP2, klasik kompleman yolundaki C1s homologudur. Onun gibi C3b ve membran atak kompleksi oluşumuna neden olur. MASP1 ve MASP2'nin rolü net değildir. MASP1 bağımsız olarak C3 üzerinden etkiyebilir. MASP2 ve mannan ilişkili proteaz 19'u kodlayan genler 1. kromozom üzerinde; MASP1 ve MASP3'ü kodlayan genler, 3. kromozom üzerindedir (51).

Klasik yol: Klasik yolda aktivasyon, immün komplekslerin oluşumu ile başlar. Klasik yolun immünolojik olmayan aktivatörleri de bulunmaktadır. Ürat kristalleri, denatüre deoksiribonükleik asit (DNA), ribonükleik asit tümör virüsleri, bakteri endotoksini, bazı polianyonlar, eş-molar heparin: protamin klasik yolu dolaysız olarak aktive edebilirler. C1

kompleksi multimerik yapıdadır ve C1q, C1r ve C1s'ten oluşur. C1q'nun antijen-antikor kompleksinin Fc kısmına bağlanması sonucunda C1s ve C1r aktive olur. C1s sonrasında C4 ve C2 ile etkileşerek C4bC2a (C3 konvertazı) oluşturur. C4bC2a ise C3'ün C3a ve C3b dönüşümünü sağlar. C3b fagositler için opsonin görevi yapar. Ayrıca C3b, C3 konvertazlar ile kompleks oluşturarak C5 konvertazlarını (C3bBbC3b ve C4bC2aC3b) oluşturur. C5 konvertazları C5 ile etkileşerek C5a ve C5b oluşturur. C5b'ye C6 ve C7'nin bağlanması ile C5bC6C7 oluşur. Bu moleküle C8 ve C9'un multiple proteinlerinin bağlanması ile membran atak kompleksi (MAK, C5b-9) oluşur. MAK hücre zarında porlar meydana getirerek hücre lizisine neden olur. Buna ek olarak pentraksin (PTX) adı verilen proteinler patojenleri tanıyabilir ve direkt olarak C1q'ya bağlanarak bu patojenleri elimine edebilir. Yapılarına göre PTX'ler iki alt gruba ayrılır. Kısa PTX grubunda SAP ve CRP gibi akut faz proteinleri yer alır. Uzun PTX grubunda ise prototip protein PTX3 bulunur (56,57). Pentraksinler karaciğerde ve diğer dokularda enfeksiyona yanıt olarak sentez edilir (57).

C3 bağımsız yollar: Yukarıdaki 3 yol ek olarak, kallikrein, plazmin ve faktör XIIa (Hageman faktör) gibi nötrofil ve makrofajlardan salınan proteazları da komplemanı aktive edebilir (58,59). Koagülasyon yolunun elemanı olan trombin'in C3 eksikliği olan farelerde lokal olarak in vivo C5a oluşturabildiği gösterilmiştir (60).

Kompleman Aktivasyonunun Regülasyonu

Kompleman aktivasyonunu tetikleyen birçok mekanizma yanında, kompleman aktivasyonunu yerinde sınırlandıran mekanizmalar da bulunmaktadır. Örneğin C3a ve C5a'nın etkisi plazma karboksipeptidazları tarafından hızla sınırlandırılır. Karboksipeptidazlar C3a ve C5a'nın C terminal arjininini ayırarak sırasıyla C3a des-Arg ve C5a des-Arg'a çevirir. Bu moleküller orijinal molekülün %10 biyolojik aktivitesine sahiptir. C3a des-Arg'ın adipositlerde trigliserid sentezini indüklediği düşünülmektedir (61). Benzer şekilde C3b ve C4b de Serin Proteaz Faktör I etkisiyle hızlıca inaktif fragmanları olan iC3b, C3dg, C3c, C4c, C4d'ye parçalanır. Bu parçalanma için Membran Kofaktör Protein (MCP), Kompleman Reseptör 1 (CR1, CD35) ve Faktör H kofaktör olarak gereklidir. CR1, immün komplekslerdeki C3b'ye bağlanarak immün komplekslerin ortamdan fagositoz yoluyla uzaklaştırılmasını sağlar. Bu immün komplekslerin ortamdan uzaklaştırılmasının başarısız olması durumunda dokularda kompleksler birikir ve Fc reseptörleriyle aktivasyon sonucunda doku hasarı meydana gelir. CR2 (CD21) iC3b, C3dg ve C3d'ye bağlanır (62).

C1 inhibitörü (C1-INH) C1r, C1s ve MASP2'yi inaktive eder (63). Bunlara ek olarak kompleman aktivasyonu C3 konvertazın bir araya toplanmasının engellenmesi veya toplandığından aktivitesinin sınırlandırılması ile de regüle edilir. Bu etki DAF (decay acceleration factor, CD55), C4 bağlayıcı protein (C4BP) ve faktör H tarafından sağlanır. Endotel tarafından sentezlenen bir plazma glikoproteini olan S protein, hücre iskeletinin yapısında bulunan vimentin ve CD59, MAC ile etkileşime geçip hücre yüzeyinde atak kompleks oluşumu ve lizisi inhibe eder (64).

Adaptif İmmünitinin Kompleman Regülasyonu

1970'li yıllarda, B hücrelerinin C3'ü bağlayabildiği gözlemlendiğinde, kompleman sisteminin sadece patojen tanıma ve eliminasyonunda değil, ayrıca B hücre biyolojisinde de etkili olduğu görülmüştü. Sonraki dönemlerde yapılan çalışmalarda kompleman reseptörü olan CR1 ve CR2'nin kompleman aracılı B hücre fonksiyonlarında mediatör olduğu görüldü. Bu reseptörler B hücreleri, dendritik hücreler ve bazı T hücrelerinin yüzeyinde bulunurlar. Buna ek olarak CR2-CD19-CD81 kompleksi B hücresi sinyalizasyonunu düzenler, böylece B hücresine antijen sunulduğundaki B hücre yanıtının amplitüdünü etkiler. CR1 ve CR2'nin B hücresinin diferansiasyonunda rolü vardır (65). Kompleman, B hücre biyolojisinde olduğu gibi T hücreleri üzerine de etkilidir. Kompleman T hücrelerinin aktivasyonunu, T hücre yanıtlarını ve düzenleyici T hücrelerinin indüklenmesini sağlar (66). Örneğin T hücre aktivasyonu esnasında T hücrelerinde ve antijen sunucu hücrelerde (APC) DAF olmaması T hücre proliferasyonunu artırır (67). Buna ek olarak APC ve T hücrelerinin yüzeyinde C3aR ve C5aR bulunur. Bu reseptörler lokal olarak üretilmiş olan C3a ve C5a ile etkileşir. Bunun sonucunda T hücresinin canlılığını sürdürebilmesi, proliferasyonu, diferansiasyonu sağlanmış olur (68,69).

Kompleman Aktivasyonu ve İmmün Trombositopeni

İmmün trombositopenide trombosit yıkımı birçok immün aracılı mekanizma sonucunda olur (70). Birçok hormonal ve hücrel mekanizma tanımlanmış fakat kompleman sisteminin rolü tam olarak aydınlatılamamıştır (71-73). İTP'li hastalardaki plazma kompleman eksiklikleri ile ilgili sınırlı miktardaki çalışma ve kısmen C3 ile olmak üzere artmış trombosit-ilşkili-kompleman düzeylerine ilişkin raporlar mevcuttur (74-78). Trombosit ilişkili İgG/İgM ve C3 arasında gözlemlenen ilişki, trombosit yüzeyinde klasik kompleman aktivasyonu olabileceğini önermektedir (76,77). Bunun yanında yakın zamanda yapılan çalışmalar İTP'deki trombosit yıkımının klasik yola ek olarak alternatif yol aracılığı

ile de olabileceğini göstermektedir (79,80). Yeni mekanizmalar da tanımlanmaya devam etmektedir. Dolaşımdaki opsonize trombositlerin, dalak makrofajlarındaki Fc reseptörleri aracılığıyla yıkımına ek olarak, trombositlerin kompleman reseptörü aracılığıyla dalakta yıkımı, kompleman lizis etkisi nedeniyle intravasküler trombosit yıkımı, kompleman aracılı megakaryosit hasarına bağlı trombosit üretiminin azalması gibi mekanizmalar ortaya atılmıştır (81,82).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Merkezi Hematoloji poliklinik ve servisinde 1991-2012 yılları arasında immün trombositopeni tanısı ile takip edilen 227 yetişkin hasta retrospektif olarak incelendi. Kanama bulguları dışında normal fizik muayene bulguları ile izole trombositopenisi (trombosit sayısı $<100\ 000/\text{mm}^3$) olan ve sekonder trombositopeni sebeplerinin dışlandığı hastalar İTP tanısı olarak takip edilmişlerdi. Takip süresince bu hastaların 1'i amegakaryositer trombositopeni, 2'si myelodisplastik sendrom, 2'si non-Hodgkin lenfoma, 3'ü sistemik lupus eritematozus (SLE), 3'ü Evans sendromu tanısı aldığından (toplam 11 hasta) bu hastalar çalışma dışında tutuldu ve toplam 216 İTP tanılı hasta çalışmaya dâhil edildi.

Bu çalışma (2011/154 protokol numaralı belge) Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (Ek-1). Hastaların poliklinik ve servis dosyaları incelendi. Kayıtlarda eksik bilgileri olan, takibine başka yerde devam eden veya takibi bırakan bazı hastaların eksik bilgileri telefon ile ulaşılarak tamamlandı. Tedavi bilgilerine tam olarak ulaşılamayan hastalar tedavi değerlendirmesi dışında tutuldu.

Kanama şikâyeti ile başvuran hastalar peteşi, ekimoz, kolay morarma, epistaksis, gingival hemoraji, ağızda hemorajik bül, genitoüriner kanama, GİS kanama, intrakranyal kanama olarak gruplandırıldı. Kanama derecesi 'World Health Organization Bleeding Score' baz alınarak değerlendirildi. Peteşiyal kanamalar derece 1; transfüzyon gerektirmeyen hafif kanamalar derece 2; transfüzyon gerektirecek düzeydeki kanamalar derece 3; santral sinir sistemi kanamaları, retinal kanamalar, hemodinamik instabiliteye yol açan veya ölümle sonuçlanan kanamalar derece 4 olarak gruplandırıldı. Çalışmaya alınan hastaların yaşı, kanama bulguları, hastalık öyküsü, kemik iliği patolojisi, batın ultrasonografi bulguları, gebe

İTP hastalarının özellikleri, İTP'ye yönelik tüm tedaviler, tedavi yanıtları, nüks ve remisyon parametreleri, tedaviye bağlı gelişen komplikasyonlar retrospektif olarak incelendi. Hastaların tanı anındaki ve takiplerindeki hemogram tetkikleri üniversitemizin laboratuvarında ('Siemens Advia 2120i Hematology System' cihazı ile) yapıldı. Biyokimyasal tetkikler de aynı laboratuvarda yapıldı. Hastaların ANA, anti DNA, kompleman C3-C4 düzeyleri, antifosfolipid-kardiyolipin antikorları, HBsAg (hepatit B yüzey antijeni), anti-HCV, anti-HIV tetkikleri dosyalardan kaydedildi. Kompleman C3 için laboratuvar normal aralığı 79-152 mg/dl, C4 için normal aralık 16-38 mg/dl olarak kabul edildi.

TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Hastaların tedaviye yanıtları, nüks ve remisyon parametreleri incelendi. Kanama bulgusu olmayan ve trombosit sayısı $30.000/\text{mm}^3$ 'den fazla olan hastalar tedavi verilmeden takip edildi. Hastalarda tedaviye yanıt değerlendirilirken 'American Society of Hematology' İTP (2011) kılavuzu (6) baz alındı; Tedavi ile trombositleri $30.000/\text{mm}^3$ 'ün altında olan veya başlangıç trombosit değerine göre 2 kat yükselme olmayanlar yanıtsız, $30-100.000/\text{mm}^3$ arası olanlar kısmi yanıt ve $100.000/\text{mm}^3$ üstünde olanlar ise tam yanıt olarak değerlendirildi. Trombosit sayısının $30.000/\text{mm}^3$ altına inmesi veya kanama olması nüks kabul edildi. Tedavi sonrasında trombosit sayısı $30.000/\text{mm}^3$ üzerinde seyreden ve kanama bulgusu olmayan hastalar remisyonda kabul edildi.

Yüksek doz metilprednizolon tedavisi 1/mg/kg/gün veya pulse doz olarak verildi. Düşük doz MP tedavisi 0,5 mg/kg/gün dozda verildi. MP tedavisinde genellikle 1-2 hafta süreyle başlangıç dozunda tedavi verildi, sonrasında hastanın yanıtına göre doz azaltılmaya çalışıldı. Dekametazon 40 mg/gün dozda 28 günde bir 4 gün boyunca 1-4 kür olarak uygulandı. Eltrombopag tedavisi 25-50 mg dozda 2 hafta süreyle, sonrasında ise 4 hafta süreyle 75 mg dozdan verildi. Rituksimab tedavisi $375 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{gün}$ dozda haftada bir 1-4 arası değişen dozlarda verildi. Azatioprin 1-2 mg/kg/gün dozdan verildi. Vinka alkaloidleri 1-2 mg/gün dozdan haftalık infüzyon şeklinde verildi. Anti-D tedavisi $50-75 \text{ } \mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$ dozdan verildi. İVİG tedavisi hastalara 0,4-1 gr/kg/gün dozlarda 1-5 gün arası değişen sürelerde verildi. Splenektomi öncesinde geçici olarak trombositleri yükseltme amacıyla verilen İVİG tedavileri değerlendirmeye alınmadı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

İstatistiksel değerlendirme, Trakya üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'na ait 10240642 seri numaralı SPSS 19 istatistik programı kullanılarak yapıldı.

Ölçülebilen verilerin gruplar arası kıyaslamalarında bağımsız gruplarda t testi uygulandı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler olarak median (Min-Maks) değerleri ve aritmetik ortalama±standart sapma verildi. Hastalıksız remisyon süresinin belirlenmesinde Kaplan-Meier eğrisi kullanıldı. Farklı grupların hastalıksız remisyon sürelerinin karşılaştırmasında log-rank testi kullanıldı. Tüm istatistikler için anlamlılık sınırı $p<0.05$ olarak seçildi.

BULGULAR

Kliniğimizde 1991-2012 yılları arasında İTP tanısı ile takip edilen 159 (%73,6) kadın ve 57 (%26,4) erkek olmak üzere (K/E: 2,7/1) toplam 216 hasta değerlendirmeye alındı. Tanı anındaki ortalama yaş 42,3, medyan yaş 40 bulundu (yaş aralığı; 8-87). Kadınlarda yaş ortalaması 42,6, erkekte 41,2 saptandı. Hastaların yaş dağılımları Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3. İmmün trombositopeni hastalarının tanı anındaki yaş dağılımları

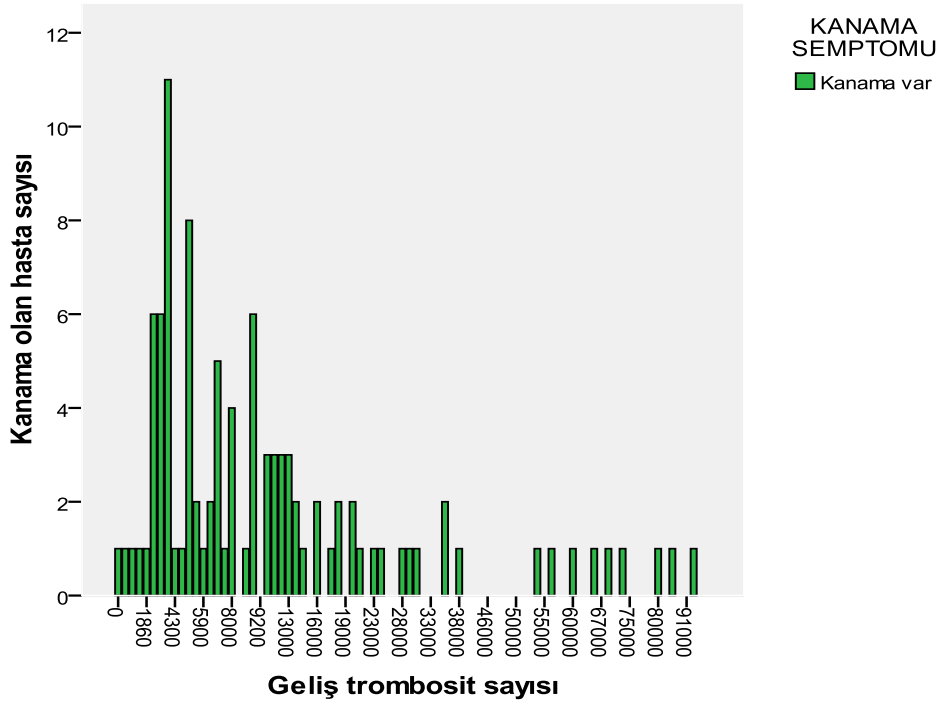
Yaş Grupları	Kadın % (sayı)	Erkek % (sayı)
10-20	6,9 (11)	10,7 (6)
21-30	21,4 (34)	25 (14)
31-40	23,3 (37)	19,6 (11)
41-50	15,7 (25)	10,7 (6)
51-60	15,1 (24)	13 (7)
61-70	13,8 (22)	13 (7)
71-80	1,9 (3)	8,9 (5)
81-90	1,9 (3)	0 (0)
Toplam	100 (159)	100 (57)

İmmün trombositopeni tanılı 216 hasta değerlendirildi.

SEMPTOMLAR

Kanama semptomları bakımından 188 hasta değerlendirildi. Yüz on beş (%61) hastada tanı anında kanama semptomu mevcuttu. Kanamalar genellikle hafif şiddetliydi. Yirmi beş hastada sadece peteşi mevcuttu (kanama skoru: 1). Seksen altı hastada transfüzyon gerektirmeyecek düzeyde hafif kanama bulguları mevcuttu (kanama skoru: 2). Hemogloblin düzeyinde belirgin düşüşe neden olan veya eritrosit transfüzyonu gerektirecek kanama sadece

3 hastada mevcuttu (kanama skoru: 3). Periyodik paralizi şikâyeti ile başvuran bir İTP hastasında trombosit sayısı ölçülemeyecek düzeyde düşük saptandı ve kranyal tomografide 14 mm’lik kanama alanı izlendi (kanama skoru: 4). Hastaların geliş trombosit değerleri ve kanama bulguları arasındaki ilişki incelendiğinde 20-30.000 düzeylerinde kanama riskinin belirgin olduğu görüldü (Şekil 2).



Şekil 2. İmmün trombositopeni tanılı hastalarda başvuru anındaki trombosit sayısı ve kanama semptomu olan hasta sayısı görülmektedir

Tanı anındaki kanama şekilleri yönünden tüm hastalar değerlendirildi. Peteşi %37, ekimoz %46,9, kolay morarma %42,9, epistaksis %14,9, gingival hemoraji %15,7, genitoüriner kanama %11,4, GIS kanama %5,6, ağızda hemorajik bül %2,7, intrakranyal kanama %0,5 oranında görüldü. Kanama tiplerinin cinsiyetlere göre dağılımı Tablo 4’te görülmektedir. Kolay morarma sıklığı kadın hastalarda erkeklere göre anlamlı fazla bulunurken (%50’ye karşın %21,9, $p=0.002$), ekimoz ve genitoüriner kanama sıklığı da kadınlarda daha fazla olma eğilimindeydi (ekimoz %51,1’e karşın %34,8, $p=0,056$, genitoüriner kanama %14,1’e karşın %4, $p=0,053$). Kanama dışındaki semptomlar incelendiğinde; halsizlik %23, karın ağrısı %5,8, öksürük %5,7, ateş-artralji %1,9 oranında saptandı.

Tablo 4. İmmün trombositopeni tanılı hastalarda kanama bulguları

Bulgular	Kadın % (sayı)	Erkek % (sayı)	p
Kanama	62,3 (86)	58,0 (29)	0,591
Ekimoz	51,1 (68)	34,8 (16)	0,056
Kolay morarma	50,0 (61)	21,9 (9)	0,002
Peteşi	36,1 (43)	38,2 (18)	0,795
Gingival hemoraji	13,8 (18)	20,8 (10)	0,256
Epistaksis	13,4 (17)	18,7 (9)	0,373
Genitoüriner kanama	14,1 (19)	4,0 (2)	0,053
Gastrointestinal kanama	5,3 (7)	6,1 (3)	0,839
Ağızda hemorajik bül	3,0 (4)	2 (1)	0,715
İntrakranial kanama	0 (0)	2 (1)	0,097

Kanama bulguları 188 hastada değerlendirildi. Ki-kare testi kullanıldı, $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

KOMORBİD HASTALIKLAR

Özgeçmiş bilgileri retrospektif incelendiğinde 104 hastada komorbid hastalık mevcuttu. Hastaların 112'sinde hastalık öyküsü yoktu. Komorbid hastalıklar ve oranları Tablo 5'te özetlenmiştir. Son 1 ay içinde geçirilmiş solunum yolu infeksiyonları ve demir eksikliği anemisi sık olarak izlendi. Sadece 1 hastada görülen hastalıklar 'diğer hastalıklar' adı altında gruplandırıldı.

Tablo 5. İmmün trombositopeni tanılı hastalarda komorbid hastalıklar

Komorbid Hastalıklar	Sayı	%
Hipertansiyon	38	17,6
Demir eksikliği anemisi	18	8,3
Diabetes mellitus	16	7,4
Üst solunum yolu infeksiyonu (1 ay içinde)	15	6,9
Alt solunum yolu infeksiyonu (1 ay içinde)	8	3,7
Hipotiroidi	6	2,8
Koroner arter hastalığı	5	2,3
Talasemi	5	2,3
Serebrovasküler hastalık öyküsü	4	1,9
Kronik atrial fibrilasyon	4	1,9
Akut romatizmal ateş öyküsü	4	1,9
Kronik böbrek yetmezliği	2	0,9
Kalp yetmezliği	2	0,9
Geçirilmiş tüberküloz öyküsü	2	0,9
Multinodüler guatr	2	0,9
Hipertiroidi	2	0,9
Diğer hastalıklar	31	18,2

216 hastanın özgeçmiş bilgileri değerlendirmeye alınmıştır.

LABORATUVAR DEĞERLERİ

Hastaların tanı anındaki laboratuvar değerleri incelendiğinde, geliş trombosit sayısı ortalaması 24.400/mm³ (dağılım 0-99.000) olarak saptandı. Gelişte, hastaların %45,3'ünün trombosit sayısı 10.000/mm³ altında, %67,9'unun 30.000/mm³ altında, %82,6'sının 50.000/mm³ altında olduğu saptandı. Geliş trombosit sayısının cinsiyetler arasındaki farkları Tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 6. İmmün trombositopeni hastalarında cinsiyetler ve geliş trombosit sayısı arasındaki ilişki

Trombosit Sayısı	Kadın sayı (%)	Erkek sayı (%)	p
<10.000/mm ³	58 (42,3)	24 (45,3)	0,713
<30.000/mm ³	92 (67,2)	37 (69,8)	0,725
<50.000/mm ³	111(81,0)	45 (84,9)	0,531

Toplam 190 hastanın (137 kadın ve 53 erkek) geliş laboratuvar sonuçları değerlendirmeye alındı. Ki-kare testi kullanıldı, p<0,05 anlamlı kabul edildi.

Hemoglobin ortalaması 12,8 (dağılım 5,8-17,9) düzeyinde bulundu. Hemoglobin, hematokrit ve ortalama eritrosit hacminde cinsiyetler arasında anlamlı farklılık mevcuttu. Laboratuvar değerleri ve kadın-erkek arasındaki farklar Tablo 7'de özetlenmiştir. Dünya Sağlık Örgütü'nün anemi tanımına göre kadınlarda hemoglobin düzeyi 12 g/dl'nin, erkeklerde 13 gr/dl'nin altında kabul edildiğinde; anemi kadınlarda %41,2, erkeklerde %11,3 oranında saptandı.

Tablo 7. İmmün trombositopeni tanılı hastalarda geliş laboratuvar değerleri ve kadın-erkek hastalar arasındaki farklar

Laboratuvar Parametreleri	Kadın (ortalama± SD)	Erkek (ortalama± SD)	p
Lökosit sayısı	7923±2627	8881±3066	0,034
Hemoglobin	12,1±1,9	14,6±1,4	0,000
Hematokrit	36,6±9,0	43,8±7,4	0,000
Ortalama eritrosit hacmi	82,4±10,5	86,9±8,1	0,005
Ortalama trombosit volümü	9,1±2,3	9,5±1,7	0,324
Trombosit sayısı	24632±25464	23975±25921	0,874

Geliş laboratuvar verileri 216 hastada değerlendirildi. SD: Standart deviasyon. Bağımsız gruplarda t testi kullanıldı, p<0,05 anlamlı kabul edildi.

OTOANTİKORLAR

Anti-nükleer antikor testi hastaların %18,5'inde (28/151), anti-DNA testi %1,6'sında (2/121) pozitif saptandı. ANA veya anti-DNA pozitif saptanan hastalarda SLE veya diğer romatolojik hastalıkları düşündürecek bulgular mevcut değildi.

Antifosfolipid antikorları %29,3 (24/82) hastada pozitif saptandı. Antifosfolipid İgM testi hastaların %21,7'sinde (10/46) pozitif (20 pl units/ml üzeri) saptandı. Antifosfolipid İgG 46 hastada bakıldı, tümü negatif saptandı. Dilute Russel Viper Venom Test %13 (3/23) hastada pozitif (1,4 üzeri) saptandı. Anti-beta2 mikroglobülin M testi %27,5 (11/40) hastada pozitif (5 u/ml üzerinde) saptandı. Anti-beta2 mikroglobülin G testi %22 (9/41) hastada pozitif (5 u/ml üzerinde) saptandı. Antifosfolipid antikor testleri incelenen hastalarda tromboz veya abortus öyküsü yoktu.

Hepatit B yüzey antijeni hastaların %3,7'sinde (7/187), HCV %1,1'inde (2/187) pozitif saptandı. HIV testi bakılan 187 hastanın tümünde negatif saptandı. Hepatit B virüs pozitif olan 7 hastanın 2'sinde hepatit B virüs DNA testi pozitif saptandı. HCV pozitif olan 2 hastanın 1'inde HCV ribonükleik asit testi pozitif idi. Viral seroloji pozitif saptanan hastalarda siroz bulguları mevcut değildi. Otoantikor ve serolojik testlerin sonuçlarının cinsiyetler arasındaki dağılımı Tablo 8'de özetlenmiştir.

Tablo 8. İmmün trombositopeni tanılı hastalarda otoantikorlar ve serolojik testler

Otoantikorlar	Kadın % (sayı)	Erkek % (sayı)	P
ANA	21,4 (25)	0,9 (3)	0,098
Anti DNA	0 (0)	7,1 (2)	0,009
Anti-fosfolipid antikor	20 (3)	0 (0)	-
Anti-fosfolipid antikor İg M	20,1 (7)	25 (3)	0,750
Anti-fosfolipid antikor İg G	0 (0)	0 (0)	-
Lupus antikoagülanı	1,8 (1)	0 (0)	0,587
Lupus antikoagülanı DRVVT	11,8 (2)	16,7 (1)	0,759
Anti-beta 2 Glikoprotein I İg M	28,1 (9)	25 (2)	0,859
Anti-beta 2 Glikoprotein I İg G	21,9 (7)	22,2 (2)	0,982
HBsAg	2,9 (4)	5,9 (3)	0,345
ANTI HCV	1,5 (2)	0 (0)	0,384
ANTI HIV	0 (0)	0 (0)	-

ANA: Antinükleer antikor; DNA: Deoksiribonükleik asit; İg: İmmünglobulin; DRVVT: Dilute Russel Viper Venom Test; HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni; HCV: Hepatit C virüs; HIV: Human Immunodeficiency Virus. Antinükleer antikor 151 hastada, anti-DNA 121 hastada, lupus antikoagülanı 82 hastada, HBsAg, anti-HCV, anti-HIV testleri 187 hastada incelenmiştir. Ki-kare testi kullanıldı, p<0,05 anlamlı kabul edildi.

KOMPLEMAN DÜZEYLERİ

İmmün trombositopeni tanılı 40 hastada C3 düzeyi incelendi. Ortalama C3 düzeyi 120,7 mg/dl saptandı. C3 düşüklüğü açısından cinsiyetler arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Tablo 9). C3 bakıldığı sırada 23 hastada trombosit sayısı 100.000/mm³ altında, 17 hastada bu değerin üzerindeydi. Trombosit sayısı 100.000/mm³ altında olan hastalarda C3 ortalaması daha düşük bulunmakla beraber bu fark istatistiksel anlamlı değildi (Tablo 10).

Benzer şekilde İTP tanılı 39 hastada C4 düzeyleri incelendi. Ortalama C4 düzeyi 23,5 mg/dl saptandı. C4 düzeyi cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermiyordu (Tablo 9). C4 bakıldığı sırada 23 hastada trombosit sayısı 100.000/mm³ altında, 16 hastada bu değerin üzerindeydi. Trombosit sayısı 100.000/mm³ altında olan hastalarda C4 ortalaması daha düşük bulunmakla beraber bu fark istatistiksel anlamlı değildi (Tablo 10).

Tablo 9. İmmün trombositopeni tanılı hastalarda kompleman ve cinsiyet arasındaki ilişki

Kompleman Parametreleri	Kadın	Erkek	p
C3 ortalaması ± SD	118,96 ± 23,14	124,80 ± 43,35	0,581
C4 ortalaması ± SD	22,63 ± 7,46	25,93 ± 10,50	0,277
C3 düşüklüğü, sayı (%)	1 (3,6)	1 (8,3)	0,527
C4 düşüklüğü, sayı (%)	5 (17,9)	1 (9,1)	0,495

C3 düzeyi 40 hastada, C4 düzeyi 39 hastada incelendi. C: Kompleman; SD: Standart deviasyon. C3-C4 ortalamaları için bağımsız gruplarda t testi, C3-C4 düşüklüğü için ki-kare testi kullanıldı, p<0,05 anlamlı kabul edildi.

Tablo 10. İmmün trombositopeni hastalarında trombosit sayısı ve C3-C4 ortalamalarının ilişkisi

Kompleman Ortalamaları	PLT>100.000/mm ³	PLT<100.000/mm ³	p
C3 ortalaması ± SD	123,64 ± 41,48	118,56 ± 18,64	0,605
C4 ortalaması ± SD	26,20 ± 10,24	21,74 ± 6,50	0,104

C3 düzeyi 40 hastada, C4 düzeyi 39 hastada incelendi. PLT: Trombosit; C: Kompleman; SD: Standart deviasyon. Bağımsız gruplarda t testi kullanıldı, p<0,05 anlamlı kabul edildi.

İmmün trombositopenili hastalarda ANA ve C3-C4 arasındaki ilişki incelendiğinde; ANA pozitif hastalarda hem C3 hem de C4 düzeylerinin ortalamasının ANA negatif hastalara göre daha düşük olduğu izlendi. ANA pozitif hastalarda C4 ortalamalarında istatistiksel

anlamli farklilik mevcuttu (26,2'ye karřın 21,7, p=0,050). C3-C4 dūřuklūęu ve ANA arasında da istatistiksel anlamli iliřki saptanmadı (Tablo 11).

Tablo 11. İmmün trombositopeni tanılı hastalarda Anti-nükleer antikor ve C3-C4 ortalamaları arasındaki ilişki

Kompleman Parametreleri	ANA pozitif	ANA negatif	p
C3 ortalaması ± SD	104,90 ± 19,77	124,90 ± 33,26	0,143
C4 ortalaması ± SD	17,50 ± 4,75	24,61 ± 8,89	0,050
C3 dūřuklūęu, sayı (%)	1 (3,2)	1 (3,2)	0,338
C4 dūřuklūęu, sayı (%)	2 (6,5)	4 (12,9)	0,483

C3/C4 ve anti-nükleer antikor iliřkisi 31 hastada incelendi. **ANA:** Antinükleer antikor; **C:** Kompleman; **SD:** Standart deviasyon. C3-C4 ortalamaları için bağımsız gruplarda t testi, C3-C4 dūřuklūęu için ki-kare testi kullanıldı, p<0,05 anlamli kabul edildi.

KEMİK İLİğİ İNCELEMESİ

Tüm hastalar değerlendirildiğinde 216 İTP tanılı hastanın 59'una (%27,3) kemik iliği incelemesi yapılmıştı. Elli dokuz hastanın 33'ünün patoloji raporuna ulaşılabildi. Raporlar incelendiğinde; Megakaryosit sayılarında artış ve displazi yüksek oranlarda ve sıklıkla beraber saptandı. Megakaryositlere ait özelliklerin görölme oranları Tablo 12'de özetlenmiştir.

Tablo 12. İmmün trombositopeni tanılı hastalarda megakaryositlerin patolojik özellikleri

Megakaryosit özellikleri	%	Sayı
Displazi	60,6	20
Artma	54,5	18
Normal	12,1	4
Azalma	9,1	3
Megakaryosit izlenmedi	6,1	2

Kemik iliği patolojisi 33 hastada incelendi.

BATIN ULTRASONOGRAFİ BULGULARI

İmmün trombositopenili 216 hastanın 54'ünün batın ultrasonografı raporuna ulaşılabildi. Raporlar incelendiğinde hastaların hiçbirinde izole splenomegali saptanmadı. Splenomegali saptanan tüm hastalarda hepatomegali de mevcuttu. Hepatomegali çoğunlukla

hepatosteatoz ile birlikte görülmekteydi. Batın ultrasonografi raporlarındaki karaciğer ve dalağa ait özelliklerin görülme oranları Tablo 13’de özetlenmiştir.

Tablo 13. İmmün trombositopeni tanılı hastalarda batın ultrasonografi bulguları

Batın ultrasonografi bulguları	%	Sayı
Hepatosteatoz	50,0	27
Hepatomegali	48,1	26
Hepatosplenomegali	16,6	9
Kolelitiazis	9,2	5
Geçirilmiş kolesistektomi	7,4	4
Aksesuar dalak	5,5	3
Geçirilmiş splenektomi	1,8	1

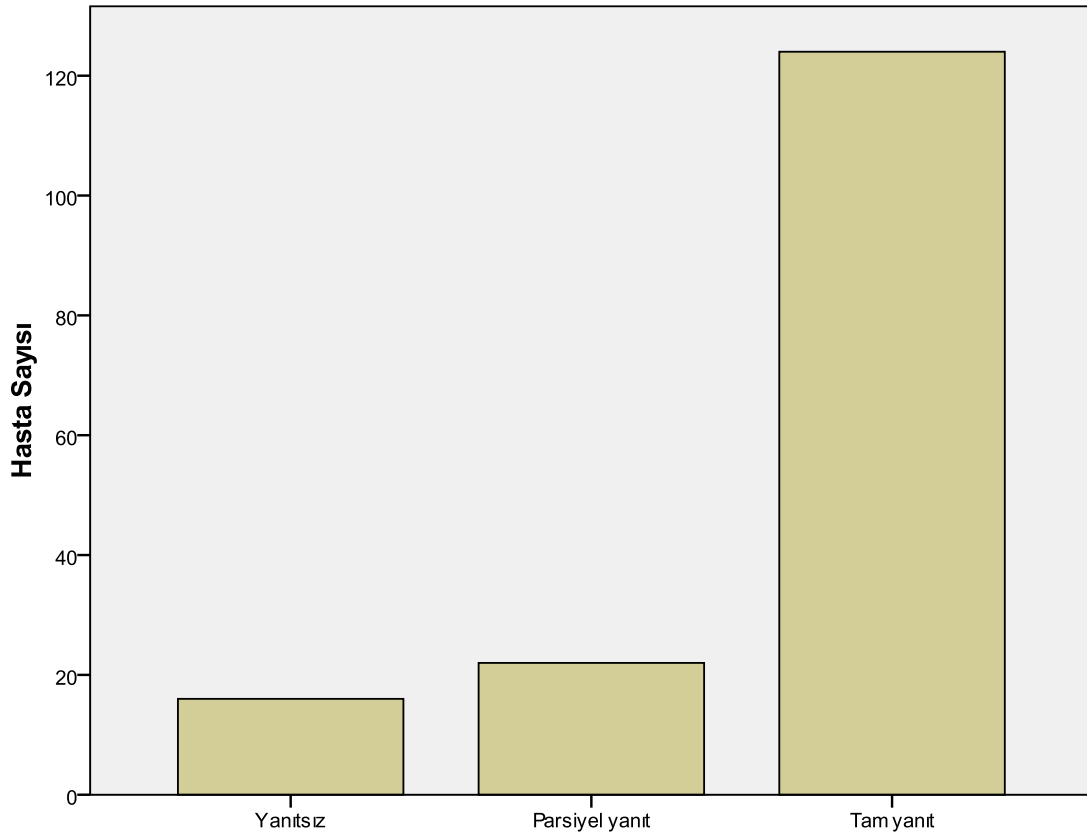
Batın ultrasonografi raporları 54 hastada incelendi.

İMMÜN TROMBOSİTOPENİ HASTALARINDA TEDAVİ

Birinci Basamak Tedaviler

Birinci basamak tedavide 216 hastanın 14’ü takip dışı olduğundan 202 hasta değerlendirmeye alındı. 202 hastanın 162’sine (%80,2) tedavi verilirken, ılımlı trombositopenisi olan 40 (%19,8) hasta tedavisiz izlendi.

Birinci basamakta tedavi verilen 162 hastanın tedaviye yanıtları değerlendirildiğinde; 124 (%76,5) hastada tam yanıt, 22 (%13,6) hastada kısmi yanıt alındı, 16 (%9,9) hastada tedaviye yanıt alınamadı. Birinci basamak tedaviye yanıt Şekil 3’te özetlenmiştir.



Şekil 3. Birinci basamakta tedavi verilen 162 hastada tedaviye yanıt

Birinci basamak tedavi verilen 162 hastada tedavi şekilleri değerlendirildiğinde: 66 (%40,7) hastaya düşük doz MP, 74 (%45,6) hastaya yüksek doz MP (71 hastada 1mg/kg/gün, 3 hastada pulse doz), 9 (%5) hastaya deksametazon, 8 (%4,9) hastaya İVİG (MP ile beraber), 5 (%3) hastaya diğer tedaviler (Anti-D ve diğer) verildi. İlk basamak tedavide verilen ilaçlar ve tedaviye yanıt parametreleri Tablo 14’te görülmektedir.

Tablo 14. İmmün trombositopeni tanılı hastalarda birinci basamakta verilen tedaviler ve yanıt oranları

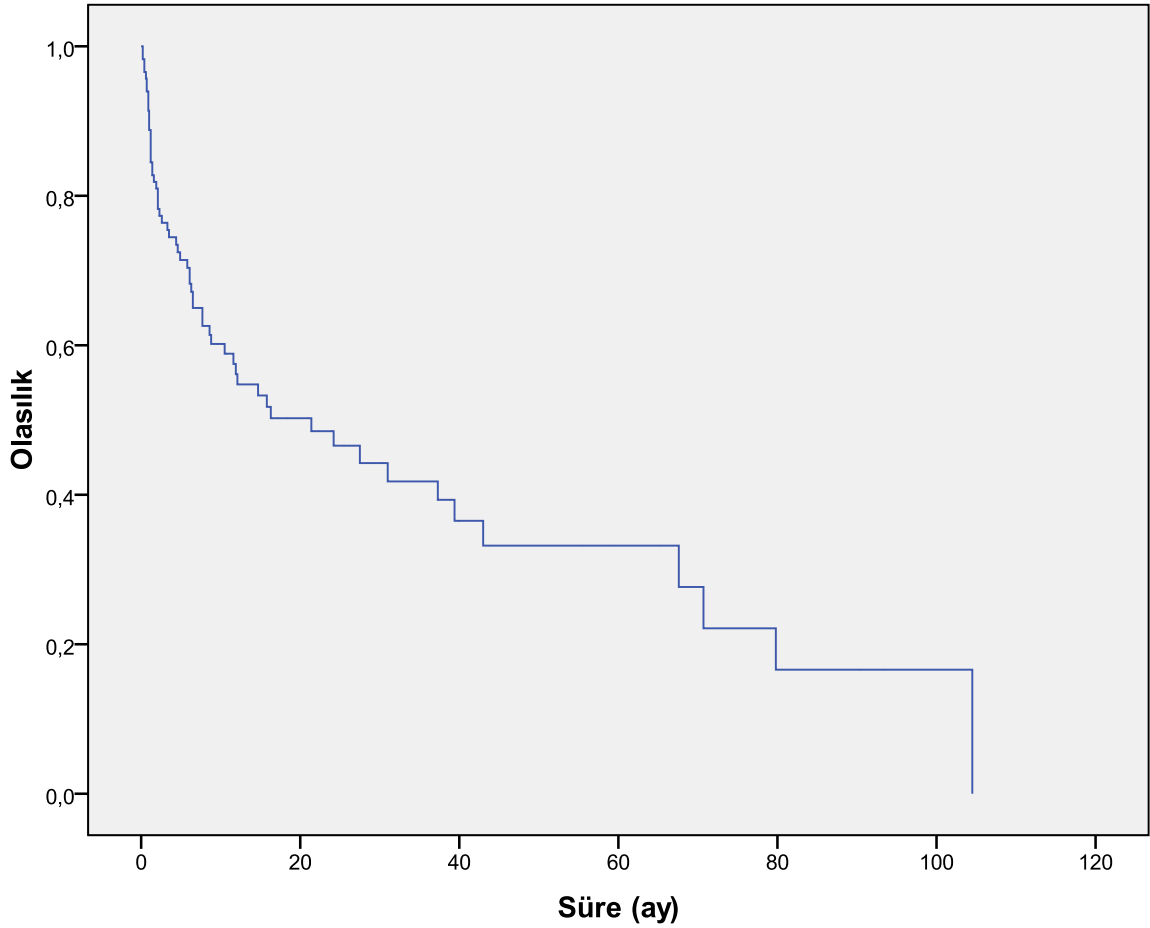
Tedaviler	Tam yanıt	Kısmi yanıt	Yanıtsız
Yüksek doz metilprednizolon	58 (78,3)	9 (12)	7 (9,4)
Düşük doz metilprednizolon	53 (80)	9 (13,6)	4 (6)
Deksametazon	6 (67)	3 (33)	0 (0)
İntravenöz immünglobulin	4 (50)	1 (12,5)	3 (37,5)
Diğer tedaviler (Anti-D ve diğer tedaviler)	3 (60)	0 (0)	2 (40)

Birinci basamak tedavide 162 hasta değerlendirmeye alınmıştır.

Birinci Basamak Tedavi Sonrası Nüks ve İzlem

Birinci basamakta tedavisiz izlenen 40 hastanın 10'u (%25) medyan 13,5 ay sürede (dağılım 0-71 ay) nüks etti. Nüks etmeyen 30 hastanın remisyonda izlem süresi medyan 6,5 aydı (dağılım 1-97 ay).

Birinci basamak tedaviler genel olarak değerlendirildiğinde: Yanıt alınan 146 hastanın %50'si (73) medyan 2,6 ayda nüks etti, nüks etmeyen diğer %50 hastanın remisyonda izlem süresi medyan 10,5 aydı. Yanıt alınan hastalarda relapssız remisyonda kalma oranları, 1 yıllık %61,2, 2 yıllık %56,9, 3 yıllık %54,3, 5 yıllık %51,7 olarak hesaplandı. Kaplan-Meier eğrileri Şekil 4'te görülmektedir.



Şekil 4. Birinci basamak tedavi sonrası relapssız remisyonu özetleyen Kaplan-Meier eğrileri

Birinci basamakta tedavi tiplerine göre nüks oranları, remisyon oranları ve ortalama remisyon süreleri Tablo 15'te özetlenmiştir.

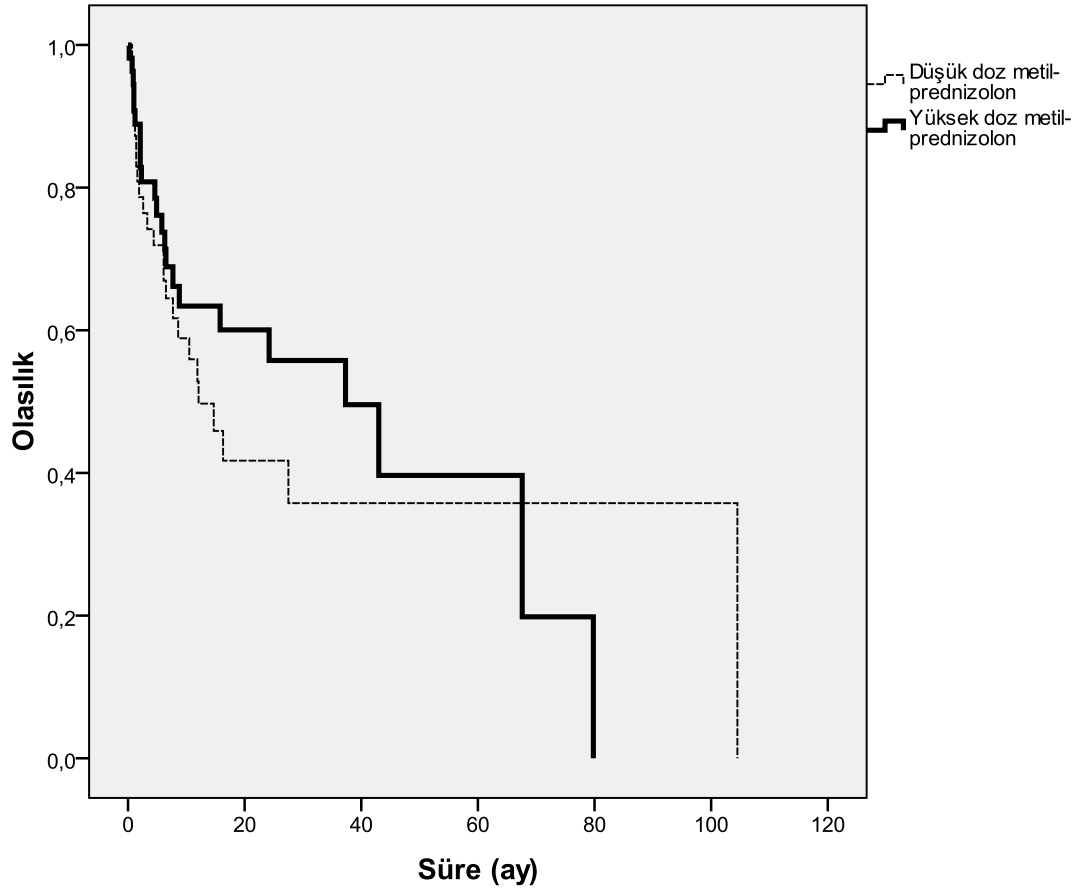
Tablo 15. Birinci basamak tedaviye yanıt sonrası nüks ve remisyon

Tedaviler	Nüks oranı % (sayı)	Medyan nüks etme süresi (ay)	Remisyon oranı % (sayı)	Medyan remisyon süresi (ay)
Yüksek doz metilprednizolon	38,8 (26)	3,7	61,2 (41)	10,0
Düşük doz metilprednizolon	54,8 (34)	4,4	45,2 (28)	13,3
Deksametazon	77,8 (7)	1,0	22,2 (2)	12,5
İntravenöz immünglobulin	60 (3)	11,3	40 (2)	2,8
Diğer tedaviler (Anti-D ve diğer)	100 (3)	39,4	0 (0)	-

Tedaviye yanıt alınan ve sonrasında nüks eden 73 hasta değerlendirmeye alınmıştır.

Birinci basamakta verilen tüm tedavilerin relapssız remisyon verileri log-rank yöntemi ile karşılaştırıldı. Deksametazon ve MP (düşük veya yüksek doz) arasında relapssız remisyon açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptandı (log-rank $p<0,001$). Benzer yöntemle diğer tedaviler birbiriyle karşılaştırıldığında, anlamlı farklılık saptanmadı.

Metilprednizolonun yüksek ve düşük dozları karşılaştırıldı. Yüksek doz verilenlerde daha düşük nüks oranı (%38,8'e karşı %54,8) izlendi, fakat relapssız remisyon sürelerinde istatistiksel anlamlı farklılık yoktu (log-rank $p=0,576$). Yüksek ve düşük doz MP tedavisini karşılaştıran Kaplan Meier eğrileri Şekil 5'te görülmektedir.



Şekil 5. Birinci basamakta yüksek ve düşük doz metilprednizolon tedavilerinde relapssız remisyonu karşılaştıran Kaplan-Meier eğrileri

İkinci Basamak Tedaviler

Birinci basamak tedavi sonrasında verilen tüm tedaviler, ikinci basamak tedavi kapsamında değerlendirildi. Bu kapsamda birinci basamakta yanıtız veya nüks olan 99 hastanın 96'sı değerlendirmeye alındı (3 hasta takip dışı kaldı). Doksan altı hastaya toplam 114 tedavi protokolü verildi, 93'ünde (%81,6) tedaviye yanıt alındı.

İkinci basamakta verilen tedavi tipleri değerlendirildiğinde; 42 (%36,8) steroid, 49 (%43) splenektomi, 11 (%9,6) İVİG, 3 (%2,6) rituksimab, 4 (%3,5) azatioprin, 2 (%1,8) anti-D, 2 (%1,8) eltrombopag, 1 (%0,9) vinkristin tedavisi verildi. İkinci basamak tedavide verilen tedavi protokolleri ve tedaviye yanıt parametreleri Tablo 16'da görülmektedir.

Tablo 16. İmmün trombositopeni tanılı hastalarda ikinci basamak tedaviler ve yanıt oranları

Tedaviler	Tam yanıt sayı (%)	Kısmi yanıt sayı (%)	Yanıtsız sayı (%)
Kortikosteroidler	27 (64,3)	9 (21,4)	6 (14,3)
Splenektomi	44 (89,8)	-	5 (10,2)
İViG	6 (54,5)	4 (36,4)	1 (9,1)
Rituksimab	-	1 (33,3)	2 (66,7)
Azatioprin	-	1 (25)	3 (75)
Anti-D	-	-	2 (100)
Eltrombopag	-	-	2 (100)
Vinkristin	1 (100)	-	-

İkinci basamakta 114 tedavi değerlendirmeye alınmıştır. **İViG**: İntravenöz immünglobulin.

İkinci Basamak Tedavi Sonrası Nüks ve İzlem

İkinci basamakta yanıt alınan tedaviler sonrasında %40,9 (38) oranında nüks izlendi. Hastalar medyan 25 ay (dağılım 2-364 ay) süre izlendi. Tedaviye yanıt sonrası nüks ve remisyon parametreleri Tablo 17’de özetlemiştir.

Tablo 17. İkinci basamak tedaviye yanıt sonrası nüks ve remisyon

Tedaviler	Nüks oranı sayı (%)	Medyan nüks etme süresi (ay)	Remisyon oranı sayı (%)	Medyan remisyon süresi (ay)
Kortikosteroidler	23 (63,8)	6,3	13 (36,1)	4,5
Splenektomi	9 (20,5)	24,0	35 (79,5)	30,3
İViG	5 (50)	0,4	5 (50)	4,6
Rituksimab	-	-	1 (100)	-
Azatioprin	-	-	1 (100)	-
Vinkristin	1 (100)	1	-	-

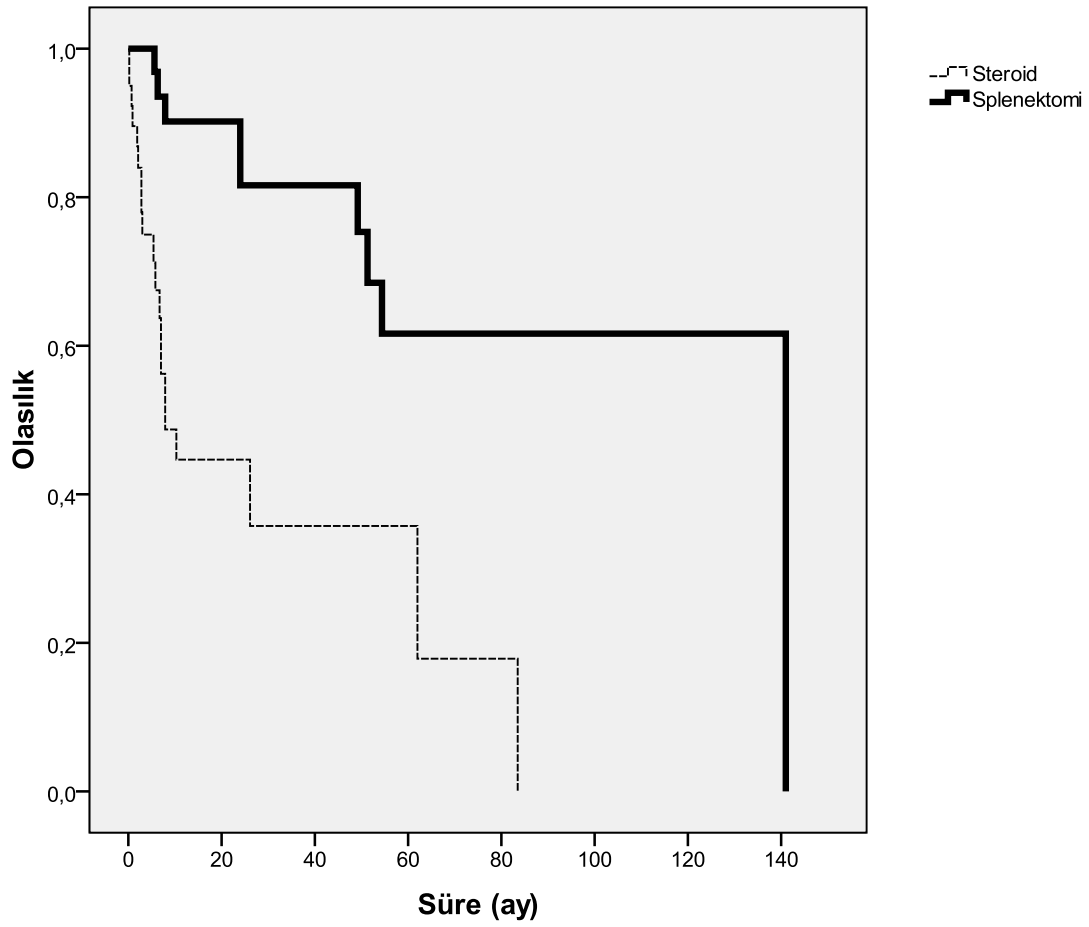
Yanıt alınan 93 tedavi değerlendirmeye alınmıştır. **İViG**: İntravenöz immünglobulin.

Steroid reindüksiyonu: Birinci basamakta steroid tedavisi sonrası nüks eden hastaların 42’sine tekrar steroid tedavisi verildi. Bu hastalar medyan 17 ay süreyle takip edildi (dağılım 2-364 ay). İkinci kez steroid verilen 42 hastanın 27’sinde (%6,3) tam yanıt, 9’unda (%21,4) kısmi yanıt alındı. 6 hastada (%14,3) tedaviye yanıt alınamadı. Yanıt alınan 36 hastanın 23’ü (%63,9) medyan 6,3 ay sürede nüks etti. Nüks etmeyen 13 hastanın (%36,1) remisyonda izlem süresi median 4,5 aydı.

Splenektomi: Splenektomi 49 hastaya uygulandı. Hastaların 32'sinde 2. basamak, 11'inde 3. basamak, 6'sında 4. basamak tedavide uygulandı. Splenektomi yapılan hastalar medyan 35 ay (dağılım 2-187 ay) süreyle izlendi. Tanı anından itibaren splenektomiye kadar olan süre ortalama 15,6 ay olarak hesaplandı (dağılım 1-102 ay). Splenektomi yapılan 49 hastanın 44'ünde (%89,8) tedaviye tam yanıt alındı, 5 (%10,2) hasta splenektomiye yanıtızsızdı (splenektomiden sonraki 1 ay içinde nüks etti). Yanıt alınan 44 hastanın 9'u (%20,5) medyan 24 ayda nüks etti. Nüks etmeyen 35 (%79,5) hastanın remisyonda izlem süresi medyan 30,3 aydı.

Splenektomi sonrasında ulaşılan medyan trombosit sayısı $462.000/\text{mm}^3$ (189.000-1.000.000) saptandı. Splenektomi sonrasında çoğu hastada kısa sürede normal değerinde üzerinde trombosit sayılarına ulaşıldı. Splenektomiye yanıtlı ve yanıtızsız hastaların, splenektomi sonrasındaki maksimum trombosit sayısı ortalamaları incelendiğinde; Splenektomiye yanıtlı grupta daha yüksek maksimum trombosit ortalamaları (508.000'e karşın $296.000/\text{mm}^3$) bulundu fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,079$). Benzer şekilde splenektomi sonrasındaki maksimum trombosit sayısı ortalaması ile splenektomi sonrası nüks incelendiğinde; nüks etmeyen grupta daha yüksek maksimum trombosit ortalamaları (538.000'e karşın 351.000 mm^3) bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber yüksek olma eğilimindeydi ($p=0,069$).

İkinci basamak tedavide splenektomi ile steroid karşılaştırıldı. Splenektomi ile daha iyi yanıt ($p=0,015$), daha düşük nüks oranları ($p=0,088$) saptandı (Tablo 16). Remisyonda kalış süreleri yönünden log-rank yöntemiyle karşılaştırıldı. Splenektomi ile istatistiksel anlamlı daha uzun relapssız remisyon süreleri saptandı (log-rank $p<0.001$). Splenektomi sonrasında relapssız remisyon 1 yıl için %90,6, 5 yıl için %75 bulundu. Steroid tedavisinde ise bu oranlar daha düşük saptandı (1 yıl için %57,5, 5 yıl için %55). Kaplan-Meier eğrileri incelendiğinde splenektomi ile steroid tedavisine oranla daha uzun relapssız remisyon sağlandığı görülmektedir (Şekil 6).



Şekil 6. İkinci basamakta splenektomi ve steroid tedavisi ile yanıt alınan hastalarda relapssız remisyon sürelerini karşılaştıran Kaplan-Meier eğrileri görülmektedir

İntravenöz immünglobulin: İkinci basamakta İVİG tedavisi 11 hastaya verildi. Hastalar medyan 23 ay (dağılım 3-108 ay) süreyle izlendi. İVİG tedavisi steroid ile kombine olarak verildi. Hastaların 6'sında (%54,5) tam yanıt, 4'ünde (%36,4) kısmi yanıt alındı, 1 (%9,1) hastada tedaviye yanıt alınamadı. Yanıt alınan 10 hastanın 5'i (%50) medyan 2 hafta sürede nüks etti. Nüks etmeyen 5 hastanın remisyonda izlem süresi medyan 4,6 aydı.

Rituksimab: Rituksimab tedavisi 4 hastaya verildi, 1 hasta takip dışı kaldı. Hastalar medyan 38 ay (dağılım 9-78 ay) süreyle izlendi. Rituksimab tedavisi 2 hastada 4. basamak, 1 hastada 7. basamak tedavi olarak verildi. Hastaların 1'inde kısmi yanıt alındı, 2 hastada tedaviye yanıt alınamadı.

Eltrombopag: Eltrombopag tedavisi 2 hastaya verildi. Hastalardan biri 9, diğeri 12 ay süre takip edildi. Eltrombopag, steroid ve azatioprine yanıtı olmayan bir hastada 4. basamak tedavide, steroid ve İVİG'e yanıtı olmayan diğeri hastada 5. basamak tedavide verildi. Her iki hastada da tedaviye 25-50 mg/gün dozdan başlandı, 2 hafta süre sonunda yanıt alınamaması nedeniyle doz 75 mg/gün'e çıkılarak 1 ay daha devam edildi. Her iki hastada da tedaviye yanıt alınamadı.

Anti-D: İkinci basamakta anti-D tedavisi 2 hastaya verildi. Hastalardan biri 9, diğeri 108 ay süre takip edildi. Steroid ile kombine olarak verilen anti-D tedavisine 2 hastada da yanıt alınamadı.

Azatioprin: Azatioprin 4 hastaya verildi. Hastalar medyan 45 ay (dağılım 9-108 ay) süreyle izlendi. Bir hastada kısmi yanıt alındı, yanıt sonrası nüks izlenmedi. Diğer 3 hastada ise yanıt alınamadı.

Vinkristin: Vinkristin tedavisi steroid sonrasında nüks eden 1 hastada verildi. MP (1 mg/kg/gün) ile kombine olarak verilen tedavi sonrasında tam yanıt alındı fakat, MP dozunun azaltılmasıyla birlikte 1 ay içinde nüks gelişti.

Tedavi Komplikasyonları

Tedavi komplikasyonları 208 hastada değerlendirildi. Hastalarda görülen komplikasyonlar Tablo 18'de özetlenmiştir. 2 hastada pnömoni, 1 hastada üriner sistem enfeksiyonu (*Staphylococcus chromogenes*), 1 hastada danazole bağlı toksik hepatit, 1 hastada yeni gelişen kronik böbrek yetmezliği, 1 hastada tüberküloz (steroid tedavisi altındayken plevral efüzyon gelişti ve torasentez sonucunda tüberküloz tanısı aldı), 1 hastada transaminazlarda yükselme, 1 hastada steroide bağlı avasküler femur nekrozu, 1 hastada dizde septik artrit (*Salmonella enteridis*), 1 derin ven trombozu, 1 hastada kalçada septik artrit (metisiline hassas *Staphylococcus aureus*), 1 steroid sonrası gelişen üst GİS sistem kanaması, 1 hastada boyunda nocardia absesi, 1 hastada azatioprin sonrası kolestaz enzimlerinde yükselme (Karaciğer biyopsi sonucu hepatosteatoz çıktı), aynı hastada azatioprin ve steroid tedavisi sonrası sepsis (etken üremedi) ve yine aynı hastada rituksimab tedavisi sonrası gelişen lökopeni görüldü.

Tablo. 18 İmmün trombositopeni hastalarında tedaviye bağlı komplikasyonlar

Komplikasyonlar	Sayı
Pnömoni	2
Üriner sistem infeksiyonu	1
Toksik hepatit	1
Kronik böbrek yetmezliği	1
Tüberküloz	1
Transaminazlarda yükselme	1
Avasküler femur nekrozu	1
Kalçada septik artriti	1
Üst gastrointestinal kanama	1
Abse	1
Kolestaz enzimlerinde yükselme	1
Sepsis	1
Lökopeni	1

Değerlendirmeye alınan 208 hastada tedaviye bağlı yan etkiler özetlenmiştir.

Gebe İmmün Trombositopeni Hastaları

Yüz elli altı kadın hastanın 21'inde (%13,4) gebelik mevcuttu. On üç (%61,9) gebede, gebelik öncesinde İTP tanısı mevcuttu. Sekiz (%38,1) gebe, gebelik esnasında tanı almıştı. Gebelik esnasında tanı alan hastalar ortalama 25. haftada tanı aldı (dağılım 8-37). Bu hastaların gebelikleri boyunca takiplerinde, trombositlerinin özellikle 3. trimesterde daha düşük seyrettiği görüldü. Gebelik süresinde saptanan en düşük trombosit düzeyleri ortalaması 41.800/mm³ (dağılım 2.000-172.000/mm³) saptandı. Yirmi bir gebenin 9'unda (%56,3) gebelik süresince 30.000/mm³ altında değerler kaydedildi.

On sekiz gebenin kanama bulguları ve tedavi sonuçları değerlendirildi. Üç (%16,7) gebede transfüzyon gerektirmeyecek düzeyde kanama bulguları gelişti (hematüri, dişeti, burun, vajinal kanama). Kanama bulguları gelişen bu 3 gebede trombosit sayıları 2.000-5.000-16.000/mm³ düzeylerinde izlendi. Gebelerdeki kanama dışındaki komplikasyonlar; 3 gebede Rh uygunsuzluğu, 1 gebede ABO uygunsuzluğu, 1 gebede intrauterin gelişme geriliği olarak saptandı. Gebelerde veya yenidoğanda exitus olan vaka yoktu.

On üç (%72,2) gebede tedavi endikasyonu mevcuttu. Bunların 7'sine steroid, 6'sına İVİG+steroid tedavisi verildi. Tümünde tedaviye yanıt alındı. Doğum sonrasında tüm gebelerin trombosit sayılarında dramatik iyileşmeler izlendi.

İmmün trombositopeni tanılı gebelerde doğum ortalama 37. haftada oldu (dağılım 31-40). Doğum anındaki ortalama trombosit sayısı 108.000 saptandı (dağılım 42.000-272.000). 17 hastanın doğum ile ilgili verileri değerlendirildi. Doğum şekli değerlendirildiğinde 8 (%47,1) hastada lokal anestezi ile normal spontan vajinal doğum, 9 (%52,9) hastada genel anestezi ile sezaryen sekiyo yapıldı. Doğum veya anestezi sırasında hiçbir gebede komplikasyon gelişmedi. Bu gebelerin bebeklerinin 5'inin doğum sonrasındaki trombosit sayılarına ulaşılabilirdi. Beş bebekten 3'ünün trombosit sayısı normal sınırlardaydı, trombositopenik olan 2 bebeğin en düşük trombosit sayıları 43.000/mm³ ve 70.000/mm³ saptandı.

TARTIŞMA

İmmün trombositopeni, etiyopatogenezi tam olarak bilinmeyen ancak immün sistem bozukluğu zemininde gelişen, bazen akut, bazen kronik seyirli bir hastalıktır. Yetişkin popülasyonda İTP kadınlarda erkeklere göre daha sık (3:1) görülür (83). Yakın zamanda yapılan çalışmalarda 30-60 yaş arasında kadınlarda baskınlık izlenirken, 60 yaş üzerinde ve diğer yaş aralıklarında kadın ve erkek oranlarının eşit olduğu bildirilmiştir (14). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde kadın oranı (%73,6, Kadın/erkek: 3/1) yüksekti. Altmış yaşın üzerinde ise kadın oranındaki artış devam etmekle birlikte daha az belirgindi. Geniş İTP serilerinde hastaların çoğunun 40 yaşın altında olduğu, hastalık görülmesi için maksimum yaşın 30 civarında olduğu bildirilmektedir. Çalışmamızda değerlendirdiğimiz hastaların medyan yaşı literatüre benzer şekilde 40 olarak tespit edildi.

İmmün trombositopenide kanama bulguları genellikle deri ve mukozalara sınırlıdır. Purpura, epistaksis, gingival kanama sık görülmekle birlikte, hematüri, GİS kanama gibi hayatı tehdit eden kanamalar nadiren görülür (83). Çalışmamızda hastalarımızın %61'inde kanama semptomları mevcuttu ve bu kanamaların çoğu, eritrosit replasmanı gerektirmeyecek düzeydeydi (kanama skoru 1-2). Düşük trombosit sayıları ile kanama bulguları arasında genellikle korelasyon mevcuttur (84). Çalışmamızdaki hasta popülasyonu incelendiğinde özellikle 20-30.000 düzeyinin altında kanama riski giderek artmaktaydı. Kanama tipleri değerlendirildiğinde literatür ile benzer şekilde, deri ve mukozal kanamalar daha sık, GİS, intrakranyal kanama gibi hayatı tehdit eden kanamalar ise nadiren gözlemlendi. Sırasıyla ekimoz, kolay morarma ve peteşi en sık görülen kanama tipleri olarak görüldü. Kanama dışı semptomlarda ise halsizlik semptomu belirgindi (%23). Dikkat çekici bir bulgumuz da kadın

hastalarda ekimoz, kolay morarma gibi kanama bulgularının erkeklere göre daha sık bildirilmesi idi.

Özgeçmiş özellikleri incelendiğinde yakın zamanda (son 1 ay) geçirilmiş infeksiyon öyküsü dikkat çekiciydi. İTP'li hastalarımızın %10,6'sında son 1 ayda geçirilmiş solunum yolu infeksiyonu öyküsü mevcuttu. Çoğu kadın hasta olmak üzere, özgeçmişte demir eksikliği anemisi öyküsü %10,5 oranında saptandı. Demir eksikliği anemisinin İTP'li kadınlarda nispeten sık görülmesi, İTP'li kadınlarda trombositopeniye bağlı menstrüasyon kanamasının artmış olması ile ilişkili olabilir.

Farklı İTP serilerinde hastaların %10'unda antifosfolipid sendromu veya antikor varlığı söz konusudur. Antifosfolipid sendromu varlığı tromboza neden olmadığı sürece trombositopeniye genel yaklaşımı değiştirmez (85). Çalışmamızda antifosfolipid antikor pozitif saptanan hastalarda tromboz veya abortus öyküsü mevcut değildi.

Çalışmamızda İTP'li hasta grubunda ANA'nın %18,5 oranında pozitif olduğunu saptadık. Fakat bu hastalarda lupus veya diğer vaskülitlere ait semptomlar mevcut değildi. İTP hastalarının %2-5'sinin uzun dönem takipte SLE'ye dönüştüğü bildirilmiştir (86). Bizim çalışmamızda da incelemeye alınan 227 hastanın 3'ünün takibinde lupus gelişti ve bu hastalar çalışma dışında tutuldu. Benzer şekilde İTP tanısı ile takip edilen hastaların 1'i amegakaryositer trombositopeni, 2'si myelodisplastik sendrom, 2'si non-Hodgkin lenfoma, 3'ü Evans sendromu tanısı aldı ve bu hastalar da çalışma dışında tutuldu.

İmmün trombositopeni patogenezine yönelik birçok mekanizma bildirilmiştir. İTP patofizyolojisinde komplemanın rolü araştırılmıştır. Kısmen C3 ile olmak üzere artmış trombosit-iliskili-kompleman düzeylerine ilişkin veriler mevcuttur (76-78). Trombosit ilişkili İgG/İgM ve C3 arasında gözlemlenen ilişki, trombosit yüzeyinde klasik kompleman aktivasyonu olabileceğini önermektedir (76,77). Bunun yanında yakın zamanda yapılan çalışmalar İTP'deki trombosit yıkımının klasik yola ek olarak alternatif yol aracılığı ile de olabileceğini göstermektedir (79,80). 2005'te Ohali ve ark. (75) pediatrik grupta yaptıkları bir çalışmada 25 İTP'li hasta ve 20 sağlıklı kontrolün serum kompleman düzeylerini karşılaştırdı. Çalışmada İTP'li hastalarda kontrole göre incelenen tüm kompleman düzeylerinde düşüklük mevcuttu. Serum properdin, faktör H, C1q, C9 ve faktör B seviyelerindeki düşüklük istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Çalışmamızda, yetişkin İTP hastalarında klasik ve alternatif kompleman yollarının trombosit yıkımında rol oynadığını düşünerek; serum C3 ve C4 düzeylerini değerlendirdik. Ayrıca, serum kompleman düzeyleri ile trombosit düzeyleri arasında ilişki olup olmadığını inceledik. Sonuçta trombosit değerleri 100.000 altında olan hastalarda, ortalama serum C3 ve C4 düzeylerinin daha düşük olduğunu ancak farkın

anlamlılık sınırına ulaşmadığını saptadık. Serum kompleman düzeyleri ile trombosit sayısı arasında ise anlamlı bir ilişki tespit edemedik. Sonuçta, çalışmamızda kompleman aktivasyonu ile trombositopeni ilişkisini saptayamadık. Ancak kompleman düzeylerini değerlendirdiğimiz hasta sayısının nispeten az oluşu, kompleman aktivasyonunu değerlendirmek için sadece C3 ve C4 gibi nispeten daha basit testleri seçmiş olmamız bu durumu ortaya çıkaran faktörler olmuş olabilir.

Çalışmamıza dâhil edilen İTP hastaların %80'inde tanı anında tedavi endikasyonu mevcuttu. İTP tedavisinde halen steroidler standart başlangıç tedavisidir. MP tedavisi 0,5-2 mg/kg/gün dozunda kullanıldığında genellikle günler veya haftalar içinde yanıt alınmaktadır (14). Çalışmamızda düşük doz ve yüksek doz steroidlere benzer oranda, %80'ler civarında, tam cevap alındı. İTP tanılı 321 hastanın değerlendirildiği ülkemizden bildirilen bir çalışmada da benzer şekilde düşük doz MP ile kısmen iyi yanıt oranı bildirilmiştir (83). Çalışmamızda yüksek doz MP grubunda, düşük doza göre daha düşük nüks oranları (%38,8'e karşın %54,8) saptandı. Fakat relapssız remisyon sürelerinde istatistiksel anlamlı farklılık yoktu.

Steroid tedavisi sonrası nüks eden hastalara ikinci kez steroid verildiğinde tam yanıt oranı birinci seçenek steroida göre biraz daha azdı ve %64,3 civarındaydı. Nispeten iyi tam cevap elde edilmekle birlikte bu hastaların %63,8 i medyan 6,3 ayda nüks etti. Hastaların %36,1 i ise medyan 4,5 aylık izlemde halen remisyondaydı. Sonuçta ikinci basamak tedavide steroidlerle birinci basamaktaki kadar olmasa bile yine de iyi cevap alındığı görülmektedir. Ancak burada sorun bu hastaların önemli bir kısmının nüks etmesidir.

Yakın zamanda yapılan çalışmalarda yüksek doz deksametazon ile yüksek yanıt ve uzun remisyon oranları bildirilmiştir. 4 gün süreyle 40 mg/gün dozda deksametazon verilen hastalarda %50 oranında yanıt bildirilmiş. Başka bir çalışmada aynı tedavi 14 gün aralarla 4 kür şeklinde uygulanmış ve %86 oranında yanıt alınmış, yanıt alınan hastaların %74'ü ortalama 8 ay süresince remisyonda kalmıştır (14). Bizim çalışmamızda birinci basamak tedavide 9 hastaya deksametazon tedavisi verildi. Hastalara 4 gün boyunca 40 mg/gün deksametazon tedavisi 14 gün aralarla verildi. 1-3 arası değişen kürlerde deksametazon verilen hastaların 3'te 2'sinde tam yanıt, 3'te birinde kısmi yanıt olmak üzere tüm hastalarda tedaviye yanıt alındı. Deksametazona bağlı alınan yüksek yanıt oranları MP'ye göre daha yüksek etki gücü ile ilişkili olabilir (40 mg deksametazon=400 mg MP). Fakat deksametazon tedavisinde MP'ye göre nüks oranları biraz daha fazla idi. Relapssız remisyon süreleri karşılaştırıldığında MP ve deksametazon arasında istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttu.

Birçok çalışmada İTP hastalarında İVİG tedavisi ile kısa sürede %65-80 gibi yüksek oranlarda yanıt oranları bildirilmiştir (87). Fakat bu yanıt çoğunlukla geçicidir ve genellikle

10-14 gün içinde nüks olur. İVİG beraberinde steroid kullanımının yanıt oranlarını iyileştirebileceği, infüzyon reaksiyonlarını azaltacağı önerilmektedir (87). Çalışmamızda birinci basamak tedavide trombositopeninin hızlı düzeltilmesi gereken durumlarda İVİG tedavisi MP ile kombine olarak tercih edildi. İVİG verilen 8 hasta değerlendirildiğinde; 4 hastada tam yanıt, 1 hastada kısmi yanıt alındı. Yanıt alınan 5 hastanın 3'ü nüks etti.

Çalışmalarda, splenektomi ile %80 oranında yanıt ve yanıt alınan hastaların %66'sında 5 yıl süre ile kalıcı remisyon bildirilmiştir. Hastaların %14'ünde yanıt alınamamış ve yanıt veren hastaların da %20'sinde nüks bildirilmiştir (14). Çalışmamızda birinci basamak tedavilere yanıtız veya nüks eden hastalarımıza splenektomi uygulandı. Splenektomi yapılan hastaların yaklaşık %90'ında tam yanıt alındı. Splenektomi yapılan hastaların yaklaşık %20 si medyan 24 aylık sürede nüks etti. Nüks etmeyen %80 splenektomili hastanın remisyonda izlem süresi medyan 30,3 aydı. İkinci basamak tedavide splenektomi, steroid tedavisiyle kıyaslandığında splenektomi kolunda daha iyi yanıt, daha düşük nüks oranları ve daha uzun remisyon süreleri saptadık. Dolayısıyla splenektominin halen steroide yanıtız hastalarda seçkin tedavi olduğu görölmektedir.

İmmün trombositopeni tanılı 402 splenektomili hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, splenektomi sonrasında elde edilen maksimum trombosit sayısının, tedaviye yanıt ve nüks için belirleyici olabileceği bildirilmiştir (88). Çalışmamızda da splenektomiye yanıtız hastalarda, splenektomi sonrasındaki ortalama maksimum trombosit sayısının, yanıtız gruba göre daha yüksek olma eğiliminde olduğu saptandı. Benzer ilişki splenektomi sonrası maksimum trombosit sayısı ile splenektomi sonrası nüks arasında da saptandı. Splenektomi sonrasında nüks etmeyen grupta, splenektomi sonrasındaki ortalama maksimum trombosit sayısı daha yüksek olma eğilimindeydi.

Gebe hastalarda İTP 1/1000-10.000 oranında görölür (14). Gebelik öncesinde İTP tanısı olan hastalarda gebelik esnasında relaps görölabilir (14). Relaps veya trombosit düzeyinde düşüş en fazla 3. trimesterde görölür. Çalışmamızda benzer şekilde en düşük trombosit değerleri 3. trimesterde izlendi. Doksan iki gebe İTP hastasını değerlendiren bir çalışmada hastaların %31 inde müdahale gerektirecek düzeyde trombositopeni bildirilmiştir (89). Bizim çalışmamızda gebelerin %51'inde trombosit değeri gebelik süresince en az 1 kez $30.000/\text{mm}^3$ altına düşmüştü. 1990'da yapılan İTP'li gebelerden doğan bebeklerin değerlendirildiği prospektif bir çalışmada yeni doğanlarda %8,9-14,7 oranında trombositopeni ($<50.000/\text{mm}^3$) ve %0-1,5 oranında intrakranyal hemoraji bildirilmiştir (14). Bizim çalışmamızda İTP'li gebelerden doğan 5 bebeğin 3'ünün trombosit sayısı normal

sınırlardaydı, trombositopenik olan 2 yenidoğanın doğum sonrasındaki en düşük trombosit sayıları 43.000/mm³ ve 70.000/mm³ saptandı.

Yakın zamanda trombopoietin reseptör agonistleri (Eltrombopag, Romiplostim) de tedaviye dâhil olmuş ve bu ajanlar ile ilgili olumlu sonuçlar bildirilmiştir. Eltrombopag ile yapılan plasebo kontrolü bir çalışmada; 43 günlük tedavi izlemi sonucunda plasebo verilenlerin %14'ü, eltrombopag verilenlerin %59'unda 50.000/mm³ üzerinde trombosit değerlerine ulaşılmıştır (14). Bizim çalışmamızda sadece 2 hastaya eltrombopag tedavisi verildi. Birçok tedaviye dirençli olan bu hastaların her ikisinde de tedaviye yanıt alınamadı.

Sonuçta Trakya Bölgesi'nde üçüncü basamak bir hastanede hizmet veren Hematoloji Bilim Dalı'mızda tanı koyduğumuz İTP'lilerin çoğunluğunun kadın olduğunu ve bunlarda kanama bulgularının erkeklerden daha belirgin olduğunu saptadık. İTP'li olgularda birinci basamak tedavide MP etkili görülmektedir. İkinci basamak tedavide MP'nin etkinliği bir miktar azalsa bile, yine de etkili bir tedavi olarak görülmektedir. Ancak nüks oranları da ikinci basamak steroid tedavisi ile belirgin artış göstermektedir. İkinci basamak tedavide en etkili yöntem splenektomi gibi görülmektedir. Steroide göre splenektomide hem cevap daha iyidir, hem de nüks oranları daha düşüktür.

SONUÇLAR

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Merkezi Hematoloji poliklinik ve servisinde 1991-2012 yılları arasında immün trombositopeni tanısı ile takip edilen 227 yetişkin hasta retrospektif olarak incelendi. Takip süresince bu hastaların 11'inde İTP tanısı dışlandı. Bu sebeple 57 erkek, 159 kadın olmak üzere toplam 216 İTP tanılı hasta değerlendirmeye alındı. Çalışmamızda öncelikle merkezimizde İTP tanısıyla izlenen ve tedavi alan hastaların retrospektif olarak klinik özelliklerinin, tedaviye yanıtlarının ve prognozlarının belirlenmesi amaçlandı. Bunun yanında, İTP'li olgularda kompleman aktivasyonunun patogenezdaki rolünü araştırmak amacıyla serum kompleman C3 ve C4 düzeyleri incelendi. Hastaların geriye dönük değerlendirilmesi sonucunda;

1. İmmün trombositopenide kanama semptomları trombosit düzeyi $30.000/\text{mm}^3$ 'ün altındayken artmaktadır.

2. İmmün trombositopenili hastalarda trombosit sayısı $100.000/\text{mm}^3$ 'ün altında ve üzerinde olan gruplar karşılaştırıldığında, düşük trombosit sayılı grupta, ortalama serum C3 ve C4 daha düşük saptanmakla beraber, trombosit sayısı ve serum C3-C4 düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır.

3. İmmün trombositopenili hastalarda ANA ve C3-C4 arasındaki ilişki incelendiğinde; ANA pozitif hastalarda hem C3 hem de C4 düzeylerinin ortalamasının ANA negatif hastalara oranla daha düşük olduğu izlendi. ANA pozitif hastalarda C4 ortalamalarında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p=0,05$).

4. Birinci basamak tedavide steroidler halen en uygun tedavi olarak gözükmektedir. Kendi hasta grubumuzda düşük ve yüksek doz MP karşılaştırıldığında yanıt oranları benzer olmakla beraber, yüksek doz grubunda daha düşük nüks oranları saptandı (%38,8'e karşın

%54,8). Fakat relapssız remisyon sürelerinde istatistiksel anlamlı farklılık yoktu (log-rank $p=0,576$).

5. İkinci basamak tedavide hasta grubumuzda splenektomi ile steroide oranla daha iyi yanıt ($p=0,015$), daha düşük nüks ($p=0,88$) ve daha uzun relapssız remisyon süreleri (log-rank $p<0,001$) sağlanmıştır.

ÖZET

Çalışmamızda immün trombositopeni tanısıyla izlenen hastaların retrospektif olarak klinik özelliklerinin, tedaviye yanıtlarının ve prognozlarının belirlenmesi amaçlandı. Bunun yanında, immün trombositopenili olgularda kompleman aktivasyonunun patogenezdaki rolünün araştırılması planlandı.

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Hematoloji poliklinik ve servisinde 1991-2012 yılları arasında immün trombositopeni tanısı ile takip edilen 216 hasta çalışmaya dâhil edildi. Çalışmaya alınan hastaların yaşı, kanama bulguları, hastalık öyküsü, geliş laboratuvar verileri, otoantikörler, kompleman 3 ve 4 düzeyleri, antifosfolipid-kardiyolipin antikörleri, viral seroloji, kemik iliği patolojisi, batin ultrasonografi bulguları, tedaviler ve yanıtları, tedaviye bağlı komplikasyonlar ve gebelerin özellikleri retrospektif olarak incelendi.

Hastalarda tanı anında ortalama yaş 42,3, kadın/erkek oranı 2,7/1 olarak saptandı. Hastaların çoğunda düşük trombosit sayılarına rağmen, kanama semptomları hafif düzeydeydi (Derece 1-2). Laboratuvar değerleri incelendiğinde kadınlarda anemi %41,2 oranında saptanmış olup, dikkat çekiciydi. İmmün trombositopeni tanılı hastaların kompleman 3 ve 4 düzeyleri ve eş zamanlı bakılan trombosit sayısı arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı. Antinükeer antikör pozitif ve negatif hastalar karşılaştırıldığında; pozitif olan grupta kompleman 4 ortalamalarında anlamlı düşüklük saptandı ($p=0,05$).

Tedavi sonuçları genel olarak literatürle benzerdi. Birinci basamak tedavilerde, düşük doz ve yüksek doz metilprednizolon tedavisi karşılaştırıldığında benzer yanıt oranları elde edildi. Yüksek doz kolunda daha düşük nüks oranları saptandı (%38,8'e karşın %54,8). Fakat

relapssız remisyon sürelerinde istatistiksel anlamlı farklılık yoktu (log-rank $p=0,576$). İkinci basamak tedavilerde splenektomi ile steroid reindüksiyonuna göre daha iyi yanıt ($p=0,015$), daha uzun remisyon süreleri (log-rank $p<0,001$), daha düşük nüks oranları ($p=0,088$) saptandı.

Anahtar kelimeler: İmmün trombositopenik purpura (İTP), Kompleman, Splenektomi

EVALUATION OF OUR IMMUNE THROMBOCYTOPENIA PATIENTS AND COMPLEMENT ACTIVATION

SUMMARY

In this retrospective study, we wanted to evaluate the clinical features, treatment modalities, treatment responses and prognosis of patients diagnosed with immune thrombocytopenia. Furthermore, we wanted to evaluate the role of complement system activation in immune thrombocytopenia.

Two hundred and sixteen patients diagnosed with immune thrombocytopenia, between 1991-2012 at Trakya University Medical Faculty Hematology Department were retrospectively evaluated. Age, gender, bleeding symptoms, patient history, laboratory findings, complement C3-C4 levels, bone marrow findings, abdominal ultrasonography findings, treatments, responses to treatment modalities, complications due to therapy and features of pregnant immune thrombocytopenia patients were recorded. At initial diagnosis, mean age was 42,3 and female/male ratio was 2,7/1. Despite low platelet counts, bleeding symptoms in most patients were mild (grade1-2). When laboratory findings were considered, anemia in women was noticeably high (%41,2). In patients with immune thrombocytopenia, we didn't find a statistically significant relationship between serum complement C3-C4 levels and concurrent platelet counts. When we compared anti-nuclear antibody positive and negative patients; we found lower mean complement C4 levels in positive arm, which was statistically significant ($p=0,05$).

When treatment modalities were evaluated, our results were mostly similar to the results in literature. In first line treatment, we found similar response rates when we compared high dose and low dose methylprednisolone. With high dose methylprednisolone, lower relapse rates were recorded (%38,8 versus %54,8). However there was no statistically significant difference in relapse free remission periods (log-rank $p=0,576$). In second line treatment modalities, we found more favourable response rates ($p=0,015$), longer relapse-free remission periods (log-rank $p<0,001$) and lower relapse rates ($p=0,088$) with splenectomy when compared with steroid reinduction.

Keywords: Immune thrombocytopenic purpura (ITP), Complement, Splenectomy

KAYNAKLAR

1. Cooper N, Bussel J. The pathogenesis of immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2006;133(4):364-74.
2. Ruggeri M, Fortuna S, Rodeghiero F. Heterogeneity of terminology and clinical definitions in adult idiopathic thrombocytopenic purpura: a critical appraisal from a systematic review of the literature. *Haematologica* 2008;93(1):98-103.
3. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM 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(11):2386-93.
4. Stasi R, Amadori S, Osborn J, Newland AC, Provan D. Long-term outcome of otherwise healthy individuals with incidentally discovered borderline thrombocytopenia. *PLoS Med* 2006;3(3):e24.
5. Diz-Küçükkaya R, Junmei Chen, Amy Geddis, Lopez JA. Thrombocytopenia, Chapter 119. In: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Selighson U, Kaushansky K, Prchal JT (eds.). *Williams Hematology*. 8th Edition. USA: Mc Graw Hill Company; 2010.p.2344-53.
6. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011;117(16):4190-207.
7. Godeau B, Chevret S, Varet B, Lefrère F, Zini JM, Bassompierre F 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(9300):23-9.
8. Mazzucconi MG, Fazi P, Bernasconi S, De Rossi G, Leone G, Gugliotta L et al. Therapy with high-dose dexamethasone (HD-DXM) in previously untreated patients affected by

- idiopathic thrombocytopenic purpura: a GIMEMA experience. *Blood* 2007;109(4):1401-7.
9. Cheng Y, Wong RS, Soo YO, Chui CH, Lau FY, Chan NP et al. Initial treatment of immune thrombocytopenic purpura with high-dose dexamethasone. *N Engl J Med* 2003;349(9):831-6.
 10. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm203739.htm>. Accessed June 8, 2012.
 11. Godeau B, Caulier MT, Decuyper 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(4):716-9.
 12. Zaja F, Baccarani M, Mazza P, Bocchia M, Gugliotta L, Zaccaria A et al. Dexamethasone plus rituximab yields higher sustained response rates than dexamethasone monotherapy in adults with primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115(14):2755-62.
 13. George JN, Mathias SD, Go RS, Guo M, Henry DH, Lyons R et al. Improved quality of life for romiplostim-treated patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: results from two randomized, placebo-controlled trials. *Br J Haematol* 2009;144(3):409-15.
 14. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115(2):168-86.
 15. Cuker A. Toxicities of the thrombopoietic growth factors. *Semin Hematol* 2010;47(3):289-98.
 16. Gernsheimer TB, George JN, Aledort LM, Tarantino MD, Sunkara U, Matthew Guo D et al. Evaluation of bleeding and thrombotic events during long-term use of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP). *J Thromb Haemost* 2010;8(6):1372-82.
 17. Kuter DJ, Mufti GJ, Bain BJ, Hasserjian RP, Davis W, Rutstein M. Evaluation of bone marrow reticulin formation in chronic immune thrombocytopenia patients treated with romiplostim. *Blood* 2009;114(18):3748-56.
 18. Bussel JB, Provan D, Shamsi T, Cheng G, Psaila B, Kovaleva L 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(9664):641-8.
 19. Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, Meyer RM, Cook RJ, Sigouin C et al. Systematic review: efficacy and safety of Rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 2007;146(1):25-33.
 20. Carson KR, Evens AM, Richey EA, Habermann TM, Focosi D, Seymour JF 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(20):4834-40.

21. Stasi R, Stipa E, Masi M, Cecconi M, Scimò MT, Oliva F et al. Long-term observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med* 1995;98(5):436-42.
22. McMillan R, Durette C. Long-term outcomes in adults with chronic ITP after splenectomy failure. *Blood* 2004;104(4):956-60.
23. Bourgeois E, Caulier MT, Delarozee C, Brouillard M, Bauters F, Fenaux P. Long-term follow-up of chronic autoimmune thrombocytopenic purpura refractory to splenectomy: a prospective analysis. *Br J Haematol* 2003;120(6):1079-88.
24. Gross Z, Rodriguez JJ, Stalnaker BL. Vincristine for refractory autoimmune thrombocytopenic purpura in pregnancy: a case report. *J Reprod Med* 1995;40(10):739-42.
25. Alstead EM, Ritchie JK, Lennard-Jones JE, Farthing MJ, Clark ML. Safety of azathioprine in pregnancy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1990;99(2):443-6.
26. Michel M, Novoa MV, Bussel JB. Intravenous anti-D as a treatment for immune thrombocytopenic purpura during pregnancy. *Br J Haematol* 2003;123(1):142-6.
27. Herold M, Schnohr S, Bittrich H. Efficacy and safety of a combined rituximab chemotherapy during pregnancy. *J Clin Oncol* 2001;19(14):3439.
28. Kimby E, Sverrisdottir A, Elinder G. Safety of rituximab therapy during the first trimester of pregnancy: a case history. *Eur J Haematol* 2004;72(4):292-5.
29. Felbinger TW, Posner M, Eltzschig HK, Kodali BS. Laparoscopic splenectomy in a pregnant patient with immune thrombocytopenic purpura. *Int J Obstet Anesth* 2007;16(3):281-3
30. Webert KE, Mittal R, Sigouin C, Heddle NM, Kelton JG. A retrospective 11-year analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2003;102(13):4306-11.
31. Veneri D, Franchini M, Raffaelli R, Musola M, Memmo A, Franchi M et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy: analysis of 43 consecutive cases followed at a single Italian institution. *Ann Hematol* 2006;85(8):552-4.
32. McHutchison JG, Dusheiko G, Shiffman ML, Rodriguez-Torres M, Sigal S, Bourliere M et al. Eltrombopag for thrombocytopenia in patients with cirrhosis associated with hepatitis C. *N Engl J Med* 2007;357(22):2227-36.
33. Stasi R, Sarpatwari A, Segal JB, Osborn J, Evangelista ML, Cooper N et al. Effects of eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. *Blood* 2009;113(6):1231-40.
34. Franchini M, Cruciani M, Mengoli C, Pizzolo G, Veneri D. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on platelet count in idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2007;60(2):237-46.

35. Jackson SC, Beck P, Buret AG, O'Connor PM, Meddings J, Pineo G et al. Long term platelet responses to *Helicobacter pylori* eradication in Canadian patients with immune thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol* 2008;88(2):212-8.
36. Carr JM, Kruskall MS, Kaye JA, Robinson SH. Efficacy of platelet transfusions in immune thrombocytopenia. *Am J Med* 1986;80(6):1051-4.
37. Spahr JE, Rodgers GM. Treatment of immunemediated thrombocytopenia purpura with concurrent intravenous immunoglobulin and platelet transfusion: a retrospective review of 40 patients. *Am J Hematol* 2008;83(2):122-5.
38. Salama A, Rieke M, Kiesewetter H, von Depka M. Experiences with recombinant FVIIa in the emergency treatment of patients with autoimmune thrombocytopenia: a review of the literature. *Ann Hematol* 2009;88(1):11-5.
39. Bartholomew JR, Salgia R, Bell WR. Control of bleeding in patients with immune and nonimmune thrombocytopenia with aminocaproic acid. *Arch Intern Med* 1989;149(9):1959-61.
40. Kalmadi S, Tiu R, Lowe C, Jin T, Kalaycio M. Epsilon aminocaproic acid reduces transfusion requirements in patients with thrombocytopenic hemorrhage. *Cancer* 2006;107(1):136-40.
41. Walport MJ. Complement First of two parts. *N Engl J Med* 2001; 344(14):1058–66.
42. Dunkelberger JR, Song WC. Complement and its role in innate and adaptive immune responses. *Cell Res* 2010;20(1):34–50.
43. Molina H, Holers VM, Li B, Fung Y, Mariathasan S, Goellner J et al. Markedly impaired humoral immune response in mice deficient in complement receptors 1 and 2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;16;93(8):3357–61.
44. Wagner E, Frank MM. Therapeutic potential of complement modulation. *Nat Rev Drug Discov* 2010;9(1):43–56.
45. Hergenç G. Role of Complement System in Atherosclerosis. *Arch Turk Soc Cardiol* 2004;32:28-37.
46. Qu H, Ricklin D, Lambris JD. Recent developments in low molecular weight complement inhibitors. *Mol Immunol* 2009;47(2–3):185–95.
47. Atkinson JP. Complement System. In: Haris Jr ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sargent JS, Ruddy S, Sledge CB (Eds.). *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 7th Ed. USA: Elsevier Saunders; 2005.p.342-55.
48. Schafranski MD, Stier A, Nisihara R, Messias-Reason IJT. Significantly increased levels of mannose-binding lectin (MBL) in rheumatic disease: a beneficial role for MBL deficiency. *Clin Exp Immunol* 2004;138:521-5.
49. Endo Y, Takahashi M, Fujita T. Lectin complement system and pattern recognition. *Immunobiology* 2006;211(4):283-93.

50. Takashi R, Tsutsumi A, Ohtani K, Goto D, Matsumoto I, Ito S et al. Anti-mannose binding lectin antibodies in sera of Japanese patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol* 2004;136:585-90.
51. Worthley DL, Bardy PG, Mullighan CG. Mannose binding lectin biology and clinical implications. *Intern Med J* 2005;35:548-55.
52. Tsutsumi A, Takahashi R, Sumida T. Mannose binding lectin: genetics and autoimmune disease. *Autoimmun Rev* 2005;4(6):364-72.
53. Ip WK, Lau YL, Chan SY, Mok CC, Chan D, Tong KK et al. Mannose Binding Lectin and Rheumatoid Arthritis in Southern Chinese. *Arthritis Rheum* 2000;43(8):1679-87.
54. Takahashi R, Tsutsumi A, Ohtani K, Muraki Y, Goto D, Matsumoto I et al. Association of mannose binding lectin (MBL) gene polymorphism and serum MBL concentration with characteristics and progression of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2005;64:311-4.
55. Lee YH, Witte T, Momot T, Schmidt PE, Kaufman KM, Harley JB et al. The Mannose-Binding Lectin Gene Polymorphisms and Systemic Lupus Erythematosus. Two case Control Studies and Meta-Analysis. *Arthritis Rheum* 2005;52(12):3966-74.
56. Sjöberg AP, Trouw LA, Blom AM. Complement activation and inhibition: a delicate balance. *Trends Immunol* 2009;30(2):83-90.
57. Bottazzi B, Doni A, Garlanda C, Mantovani A. An integrated view of humoral innate immunity: pentraxins as a paradigm. *Annu Rev Immunol* 2010;28:157-83.
58. Ward PA, Zvaifler NJ. Quantitative phagocytosis by neutrophils. II. Release of the C5-cleaving enzyme and inhibition of phagocytosis by rheumatoid factor. *J Immunol* 1973;111(6):1777-82.
59. Huber-Lang M, Younkin EM, Sarma JV, Riedemann N, McGuire SR, Lu KT et al. Generation of C5a by phagocytic cells. *Am J Pathol* 2002;161(5):1849-59.
60. Huber-Lang M, Sarma JV, Zetoune FS, Rittirsch D, Neff TA, McGuire SR et al. Generation of C5a in the absence of C3: a new complement activation pathway. *Nat Med* 2006;12(6):682-7.
61. Kalant D, MacLaren R, Cui W, Samanta R, Monk PN, Laporte SA et al. C5L2 is a functional receptor for acylation-stimulating protein. *J Biol Chem* 2005;280(25):23936-44.
62. Holers VM, Kulik L. Complement receptor 2, natural antibodies and innate immunity: Interrelationships in B cell selection and activation. *Mol Immunol* 2007;44(1-3):64-72.
63. Davis AE 3rd, Mejia P, Lu F. Biological activities of C1 inhibitor. *Mol Immunol* 2008;45(16):4057-63.
64. Huang Y, Qiao F, Abagyan R, Hazard S, Tomlinson S. Defining the CD59-C9 binding interaction. *J Biol Chem* 2006;281(37):27398-404.

65. Carroll MC. The complement system in B cell regulation. *Mol Immunol* 2004;41(2–3):141–6.
66. Kemper C, Atkinson JP. T-cell regulation: with complements from innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2007;7(1):9–18.
67. Heeger PS, Lalli PN, Lin F, Valujskikh A, Liu J, Muqim N et al. Decay-accelerating factor modulates induction of T cell immunity. *J Exp Med*. 2005;201(10):1523–30.
68. Strainic MG, Liu J, Huang D, An F, Lalli PN, Muqim N et al. Locally produced complement fragments C5a and C3a provide both costimulatory and survival signals to naive CD4⁺ T cells. *Immunity* 2008;28(3):425–35.
69. Lalli PN, Strainic MG, Yang M, Lin F, Medof ME, Heeger PS. Locally produced C5a binds to T cell-expressed C5aR to enhance effector T-cell expansion by limiting antigen-induced apoptosis. *Blood* 2008;112(5):1759–66.
70. Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, Luning Prak ET. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood* 2009;113(26):6511–21.
71. Semple JW, Milev Y, Cosgrave D, Mody M, Hornstein A, Blanchette V et al. Differences in serum cytokine levels in acute and chronic autoimmune thrombocytopenic purpura: relationship to platelet phenotype and antiplatelet T-cell reactivity. *Blood* 1996;87(10):4245–54.
72. McMillan, R. Autoantibodies and autoantigens in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 2000;37(3):239–48.
73. Kuwana M, Kaburaki J, Kitasato H, Kato M, Kawai S, Kawakami Y et al. Immunodominant epitopes on glycoprotein IIb-IIIa recognized by autoreactive T cells in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001;98(1):130–9.
74. Kurata Y, Hayashi S, Aochi H, Nagamine K, Oshida M, Mizutani H et al. Analysis of antigen involved in circulating immune complexes in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Clin Exp Immunol* 1987;67(2):293–9.
75. Ohali M, Maizlish Y, Abramov H, Schlesinger M, Bransky D, Lugassy G. Complement profile in childhood immune thrombocytopenic purpura: a prospective pilot study. *Ann Hematol* 2005;84(12):812–5.
76. Kayser W, Mueller-Eckhardt C, Bhakdi S, Ebert K. Platelet associated complement C3 in thrombocytopenic states. *Br J Haematol* 1983;54(3):353–63.
77. Panzer S, Szamait S, Boedeker RH, Haas OA, Haubenstock A, Mueller-Eckhardt C. Platelet associated immunoglobulin IgG, IgM, IgA and complement C3 in immune thrombocytopenic disorders. *Am J Hematol* 1986;23(2):89–99.
78. Forster J, Katzikadamos Z, Zinn P. Platelet-associated IgG, IgM, and C3 in paediatric infectious disease. *Helv Paediatr Acta* 1989;43(5–6):415–22.
79. Peerschke EIB, Yin W, Grigg SE, Ghebrehiwet B. Blood platelets activate the classical pathway of human complement. *J Thromb Haemost* 2006;4(9):2035–42.

80. Hamad OA, Ekdahl KN, Nilsson PH, Andersson J, Magotti P, Lambris JD et al. Complement activation triggered by chondroitin sulfate released by thrombin receptor-activated platelets. *J Thromb Haemost* 2008;6(8):1413-21.
81. Venneker GT, Asghar SS. CD59: a molecule involved in antigen presentation as well as down regulation of membrane attack complex. *Exp Clin Immunogenet* 1992;9(1):33-47.
82. Ruiz-Delgado GJ, Vasquez-Garza E, Mendez-Ramirez N, Gomez-Almaguer D. Abnormalities in the expression of CD55 and CD59 surface molecules on peripheral blood cells are not specific to paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Hematology* 2009;14(1):33-7.
83. Pamuk GE, Pamuk ON, Baslar Z, Ongoren S, Soysal T, Ferhanoglu B et al. Overview of 321 patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Retrospective analysis of the clinical features and response to therapy. *Ann Hematol* 2002;81:436-40.
84. Palau J, Jarque I, Sanz MA. Long-term management of chronic immune thrombocytopenic purpura. *Int J Gen Med* 2010;5;3:305-11.
85. Grainger JD, Bolton-Maggs PHB, Godeau B, Bussel J, Donato H, Elalfy M et al. Diagnosis and management of chronic ITP: comments from an ICIS expert group. *Ann Hematol* 2010;89 Suppl 1:11-7.
86. Thota S, Kistangari G, Daw H, Spiro T. Immune thrombocytopenia in adults: An update. *Cleve Clin J Med* 2012;79(9):641-50.
87. Liebman HA, Pullarkat V. Diagnosis and management of immune thrombocytopenia in the era of thrombopoietin mimetics. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011;2011:384-90.
88. Vianelli N, Galli M, de Vivo A, Intermesoli T, Giannini B, Mazzucconi MG et al. Efficacy and safety of splenectomy in immune thrombocytopenic purpura: long-term results of 402 cases. *Haematologica* 2005;90(1):72-7.
89. Webert KE, Mittal R, Sigouin C, Heddle NM, Kelton JG. A retrospective 11-year analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2003;102(13):4306-11.

EKLER

Ek 1

T.C. TRAKYAÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI BİLİMSEL ARAŞTIRMA DEĞERLENDİRME KOMİSYONU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TUBADK 2011/154				
	PROTOKOL ADI	İmmün Trombositopenik Purpuralı Hastalarımızın Değerlendirilmesi ve Kompleman Aktivasyonu				
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Doç. Dr. Gülsüm Emel PAMUK				
	ARAŞTIRMA MERKEZİ					
	DESTEKLEYİCİ					
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	☒ Tek Merkez ☐ Ulusal	☐ Çok Merkez ☐ Uluslararası			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 15/ 01	Tarih: 10.08.2011				
	Üniversitemiz Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında Görevli Doç. Dr. Gülsüm Emel PAMUK'un sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Ahmet KÖYLÜ'nün tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmaya ilişkin giderlerin T.Ü. Bilimsel Araştırma Projeleri (TÜBAP) tarafından karşılanması koşuluyla g erçekleştirilmesinde etik ve bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oybirliği ile karar verilmiştir.					
DEĞERLENDİRME KOMİSYONU BİLGİLERİ						
ÇALIŞMA ESASI		Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜBADK Yönergesi				
ÜYELER						
Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ç. Hakan KARADAĞ Başkan	Tıbbi Farmakoloji	T.Ü.T.F. Farmakoloji A.D	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Hasan ÜMİT Başkan Yardımcısı	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Üye	Çocuk Sağ. ve Hast.	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Yrd. Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D.	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Hilmi TOZKIR Üye	Tıbbi Biyoloji	T.Ü.T.F. Tıbbi Biyoloji A.D.	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Üye	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	İzinli
Doç. Dr. Tunç KUTOĞLU Üye	Anatomi	T.Ü.T.F. Anatomi A.D.	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Erhan TABAKOĞLU Üye	Göğüs Hastalıkları	T.Ü.T.F. Göğüs Hastalıkları A.D.	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Figen KULOĞLU Üye	Enfeksiyon Hastalıkları	T.Ü.T.F. Enfeksiyon Hastalıkları A.D	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Ömer Nuri PAMUK Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E ☒ H ☐	E ☐ H ☒	
Prof. Dr. Yener YÖRÜK Üye	Göğüs Cerrahisi	T.Ü.T.F. Göğüs Cerrahisi A.D.	E	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Recep YAĞIZ Üye	Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları	T.Ü.T.F. K.B.B. Hast. A.C.	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Ümit Nusret BAŞARAN Üye	Çocuk Cerrahisi	T.Ü.T.F. Çocuk Cerrahisi A.D.	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Avukat Gülden ATILLA ÖZTÜRK Üye		T.Ü. Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Müdürlüğü	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Murat DİKMENLİ
Dekan