



T.C.

**MUĞLA SITKI KOÇMAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ERİŞKİN HASTALARDA İMMÜN TROMBOSİTOPENİNİN ÖZELLİKLERİ
VE İLİŞKİLİ FAKTÖRLERİ: RETROSPEKTİF TEK MERKEZLİ BİR
ÇALIŞMA**

Dr. İbrahim Asaf UNCU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

MUĞLA, 2023



T.C.

**MUĞLA SITKI KOÇMAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ERİŞKİN HASTALARDA İMMÜN TROMBOSİTOPENİNİN ÖZELLİKLERİ
VE İLİŞKİLİ FAKTÖRLERİ: RETROSPEKTİF TEK MERKEZLİ BİR
ÇALIŞMA**

Dr. İbrahim Asaf UNCU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Gökhan PEKTAŞ

MUĞLA, 2023

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

MUĞLA SITKI KOÇMAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. İbrahim Asaf UNCU'ya ait 'Erişkin Hastalarda İmmün Trombositopenin Özellikleri ve İlişkili Faktörleri: Retrospektif Tek Merkezli Bir Çalışma' isimli çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Üye Doç. Dr. Gökhan PEKTAŞ
Üye Dr. Öğr. Üyesi Alper ALP
Üye Dr. Öğr. Üyesi Melike ERSOY

ETİK KURUL ONAYI: Bu çalışma için, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Etik Kurulu-1 (TIP) Etik Kurulu'nun 25.12.2022 tarihli, 220099 Protokol ve 92 Karar Numaralı Onayı alınmıştır.

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca, bilgi ve tecrübeleriyle yanımda olan, yetişmemde çok büyük emeği olan ve çalışmaktan onur duyduğum saygıdeğer tez danışmanı hocam Doç. Dr. Gökhan PEKTAŞ'a, başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı başkanımız saygıdeğer Prof. Dr. Emine Figen TARHAN olmak üzere tüm hocalarıma emekleri, öğrettikleri için çok teşekkür ediyorum.



Dr. İbrahim Asaf UNCU

Muğla-2023

ÖZET

Uncu, İ.A. “Erişkin Hastalarda İmmün Trombositopeninin Özellikleri ve İlişkili Faktörleri: Retrospektif Tek Merkezli Bir Çalışma” Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, 2023.

İmmün trombositopeni (İTP) trombositlerin otoantikor aracılı yıkımı ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. İTP’de tedavinin amacı kanamayı önlemek için yeterli trombosit sayısının sağlanmasıdır. Primer İTP’de tanı sekonder trombositopeni yapan nedenlerin dışlanması ile konur. Primer İTP’de tedaviye başlamayı gerektirecek eşik trombosit değeri tartışmalı olmakla birlikte genel olarak $30 \times 10^3/\text{mm}^3$ kabul edilir; ancak ana belirleyici klinik bulgulardır. Birinci basamak tedavide kortikosteroid, intravenöz immunoglobulin (IVIg) ve Anti-(Rh) D tedavisi, ikinci basamak tedavide, splenektomi, rituksimab ve diğer immunsupresif ajanlar, trombopoetin (TPO) reseptör agonistleri bulunmaktadır. Çalışmamızda Muğla Eğitim ve Araştırma Hastanesi’ne başvuran ve İTP tanısı almış bireylere uygulanan tedavi yöntemlerinin ve sonuçlarının güncel kılavuzlar ve literatür ile karşılaştırılması ve hastaların demografik özelliklerinin, tedavi uygulamalarının ve kemik iliği biyopsi aspirasyonu sonuçlarının birlikte değerlendirilmesi amaçlandı.

Çalışmamızda, 2015-2022 yılları arasında tedavi ve takibi Muğla Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji polikliniğinde yapılan 100 İTP’li hastanın tanı anındaki demografik özellikleri, klinik bulguları, kemik iliği biyopsi sonuçları, uygulanan tedaviler ve tedavi yanıtları retrospektif olarak değerlendirildi.

Hastaların 57’si (%57.0) kadın ve 43’ü (%43.0) erkek olup ortalama yaşı 52.9 ± 19.5 yıl idi. Hastaların 98’inde (%98.0) tanı anında kısmi/ciddi kanama mevcuttu. CCI skoru 67 (%67.0) hastada düşük, 10 (%10.0) hastada orta, 23 (%23.0)

hastada yüksek saptandı. Hastaların tanı anındaki trombosit sayısı ortalaması $12.36 \pm 14.58 \text{ } 10^3/\text{ mm}^3$, tedavi sonrası 3. ayda trombosit sayısı ortalaması $176.03 \pm 142.94 \text{ } 10^3/\text{ mm}^3$, tedavi sonrası 12. ayda trombosit sayısı ortalaması $197.26 \pm 147.34 \text{ } 10^3/\text{ mm}^3$ bulundu ($p<0.001$). Steroid tedavisi alan 99 hastadan 14'ünün (%14.0) tedaviye yanıt verdiği, tedaviye yanıt vermeyen 86 (%86.0) hastaya tek başına veya steroid ile birlikte IVIg tedavisi verildiği saptandı. Tedavi sonrası 3. ayda genel yanıt yüzdesi sadece steroid alan hastalarda %100.0, tek başına veya steroid ile birlikte IVIg tedavisi alan hastalarda ise %88.0 olarak saptandı ($p>0.05$). İkinci basamak tedavide daha fazla tercih edilen tedaviler sırasıyla splenektomi (%41.0), eltrombopag (%26.0), rituksimab (%10.0) idi. 100 hastanın 54'üne (%54.0) kemik iliği biyopsisi yapıldığı saptandı. Kemik iliği biyopsisi yapılan 54 hastanın 19'unda (%35.1) artmış megakaryosit, 24'ünde (%44.4) yeterli megakaryosit, 8'inde (%14.8) azalmış megakaryosit saptandı.

Sonuç olarak; çalışmamız İTP tanılı hastaların demografik özelliklerinin, tedavi uygulamalarının ve kemik iliği aspirasyon biyopsi sonuçlarının birlikte değerlendirildiği özgün bir çalışmadır. Bu çalışmanın daha geniş hasta popülasyonu ile yapılması, birden fazla merkezin çalışmaya dahil edilmesi verilerin anlamlılığını arttırarak güncel tedavi yaklaşımımızda daha güvenilir olarak kullanabileceğimiz verilere sahip olmamızı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: İmmun trombositopeni, tedavi yanıtı, steroid, splenektomi, intravenöz immünglobülin

ABSTRACT

**Uncu, İ.A. “Characteristics and Associated Factors of Immune Thrombocytopenia in Adult Patients: A Retrospective Single Center Study”
Muğla Sıtkı Koçman University, Faculty of Medicine, 2023.**

Immune thrombocytopenia (ITP) is an autoimmune disease characterized by autoantibody-mediated destruction of platelets. Primary ITP, the diagnosis is made by excluding causes of secondary thrombocytopenia. Threshold platelet value to start treatment primary ITP is controversial, but it is generally accepted as $30 \times 10^3/\text{mm}^3$; however, the main determinant is clinical findings. First-line therapy includes corticosteroids and intravenous immunoglobulin (IVIg), second-line therapy includes splenectomy, rituximab and other immunosuppressive agents, and thrombopoietin (TPO) receptor agonists. In our study, it was aimed to compare the treatment methods and results applied to individuals who applied to Muğla Training and Research Hospital and diagnosed with ITP, with current guidelines and literature, and to evaluate the demographic characteristics of the patients, their treatment practices and their bone marrow biopsy and aspiration results.

In our study, demographic characteristics, clinical findings, bone marrow biopsy and aspiration results, treatments and treatment responses at the time of diagnosis of 100 patients with ITP who were treated and followed up in Muğla Training and Research Hospital Hematology outpatient clinic between 2015-2022 were evaluated retrospectively. Of the patients, 57 (57.0%) were female and 43 (43.0%) were male, with a mean age of 52.9 ± 19.5 years. Partial/severe bleeding was present in 98 (98.0%) of the patients at the time of diagnosis. The CCI score was low

in 67 (67.0%) patients, moderate in 10 (10.0%) patients, and high in 23 (23.0%) patients. The mean platelet of the patients at the time of diagnosis was 12.36 ± 14.58 $10^3/\text{mm}^3$, the mean platelet at the 3rd month after the treatment was 176.03 ± 142.94 $10^3/\text{mm}^3$, and the mean platelet at the 12th month after the treatment was 197.26 ± 147.34 $10^3/\text{mm}^3$ ($p < 0.001$). It was determined that 14 (14.0%) of 99 patients who received steroid treatment responded to treatment, and 86 (86.0%) patients who did not respond to treatment were given IVIg treatment alone or in combination with steroids. In the 3rd month after the treatment, the overall response percentage was 100.0% in patients who received steroids only, and 88.0% in patients who received IVIg treatment alone or in combination with steroids ($p > 0.05$). The most preferred treatments in second-line treatment were splenectomy (41.0%), eltrombopag (26.0%), and rituximab (10.0%). Bone marrow biopsy was performed in 54 (54.0%) of 100 patients. Of 54 patients who underwent bone marrow biopsy, 19 (35.1%) increased megakaryocytes, 24 (44.4%) adequate megakaryocytes, and 8 (14.8%) decreased megakaryocytes.

In conclusion; Our study is a unique study in which the demographic characteristics, treatment practices and immunohistochemical results of patients with ITP were evaluated together. Conducting this study with a larger patient population and including more than one center in the study may increase the significance of the data and enable us to have data that we can use more reliably in our current treatment approach.

Key Words: Immune thrombocytopenia, treatment response, steroid, splenectomy, intravenous immunoglobulin

İÇİNDEKİLER

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER.....	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xi
TABLolar DİZİNİ	xiii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Trombositler	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Trombosit Fonksiyonu	3
2.2. İmmün Trombositopeni	4
2.2.1. Tanım ve Tarihçe	4
2.2.2. Epidemiyoloji.....	5
2.2.3. Etyopatofizyoloji.....	5
2.2.4. Sınıflama.....	8
2.2.5. Klinik.....	9
2.2.6. Tanı ve Laboratuvar	10
2.2.7. Tedavi.....	12
2.2.7.1. İTP’de Acil Tedavi	13
2.2.7.2. Birinci Basamak Tedaviler	14
2.2.7.3. İkinci Basamak Tedaviler	16

3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
3.1. Çalışmanın Şekli ve İzni	21
3.2. Hasta Seçimi.....	21
3.3. Verilerin Toplanması.....	21
3.4. İstatistiksel Analiz	22
4. BULGULAR	23
5. TARTIŞMA.....	38
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	38
KAYNAKLAR.....	45
EKLER.....	61
Ek-1. Etik Kurul İzin Yazısı.....	61

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ANA	: Antinükleer Antikor
ASH	: Amerikan Hematoloji Derneği
CCI	: Charlson Komorbidite İndeksi
CMV	: Sitomegalovirüs
CTL	: Sitotoksik T Lenfosit
DC	: Dendritik Hücre
DTK	: Dalak Tirozin Kinaz
EBV	: Epstein-Barr virüsü
FcyR	: Fcy Reseptörü
GaINAc	: N-asetilgalaktozamin
GP	: Glikoprotein
H.pylori	: Helicobacter pylori
HBV	: Hepatit B Virüsü
HCT	: Hematokrit
HCV	: Hepatit C Virüsü
HGB	: Hemoglobin
HIV	: Human immunodeficiency virus
HLA-DR	: İnsan Lökosit Antijeni DR İzotipi
IDO	: Indoleamin 2,3-Dioksijenaz
IVIg	: İntravenöz İmmünglobülin
IWG	: Uluslararası İTP Çalışma Grubu
İTP	: İmmün Trombositopeni
KCR	: Kupfer Hücre Reseptörü
MCH	: Ortalama Eritrosit Hemoglobin

MCHC	: Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu
MCV	: Ortalama Korpuskuler Hacim
MGL	: Makrofaj Galaktoz Lektin
NSAİİ	: Non Steroidal Antiinflamatuvar İlaç
PZR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PLT	: Trombosit
RBC	: Kırmızı Kan Hücresi (Red Blood Cell)
RDW	: Kırmızı Kan Hücresi Dağılım Genişliği (Red Blood Cell Distribution Width)
Tfh	: Foliküler T Hücresi
Treg	: Düzenleyici T Hücresi
TPO	: Trombopoetin
TPO-RA	: Trombopoetin Reseptör Agonisti
vWF	: von Willebrand Faktörü
WBC	: Beyaz Kan Hücresi (White Blood Cell)

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. İTP hastalarında kanama riskini artıran durumlar (71).	10
Tablo 2.2. 2019 AHS Uluslararası UzlaşI Raporu'na göre çocuk ve yetişkinlerde İTP tanısında kullanılacak değerlendirmeler.	11
Tablo 2.3. İTP tedavisinde kullanılan diğer ilaçlar (109).....	20
Tablo 4.1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri (n=100).	23
Tablo 4.2. Hastaların İTP tanI anındaki (ilk başvuru) ve tedavinin 3. ve 12. aylarındaki laboratuvar bulguları.	26
Tablo 4.3. Hastaların İTP tanI (ilk başvuru) anındaki laboratuvar bulgularının.....	27
Tablo 4.4. Hastaların tedavinin 3. ayındaki laboratuvar bulgularının yaş aralığına göre değişimleri.	28
Tablo 4.5. Hastaların tedavinin 12. ayındaki laboratuvar bulgularının yaş aralığına göre değişimleri.	29
Tablo 4.6. Yaş aralığına göre tedavi yanıt oranlarının değerlendirilmesi.	29
Tablo 4.7. Birinci basamak tedaviye göre yanıt oranlarının değerlendirilmesi.	30
Tablo 4.8. İkinci basamak tedaviye göre yanıt oranlarının değerlendirilmesi.	31
Tablo 4.9. Üçüncü ayda tedavi cevabına göre laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi.	32
Tablo 4.10. On ikinci ayda tedavi cevabına göre laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi.	33
Tablo 4.11. İTP tanısı alan ve ikinci basamak tedavide ilaç kullanan hastaların değerlendirilmesi.	34
Tablo 4.12. Yaş aralığına göre kemik iliğı aspirasyon biyopsisi sonuçlarının değerlendirilmesi.	35
Tablo 4.13. Birinci basamak tedaviye göre kemik iliğı aspirasyon biyopsisi sonuçlarının değerlendirilmesi.	36

Tablo 4.14. İkinci basamak tedaviye göre kemik iliği aspirasyon biyopsisi sonuçlarının değerlendirilmesi.	36
Tablo 4.15. Yaş aralığına göre kemik iliği aspirasyon biyopsisi sonuçlarının değerlendirilmesi.	37

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. İTP patogenezinde hücrel immunité (63).....	8
---	---





1. GİRİŞ VE AMAÇ

Primer immün trombositopeni (İTP), trombosit yıkımını hızlandırdığı ve aynı zamanda onların üretimini de inhibe ettiği düşünülen trombosit antikorlarının aracılık ettiği otoimmün bir hastalıktır (1). Trombosit sayısında azalma ve buna bağlı olarak kanama riskinde artışla karakterizedir. Primer İTP’de periferik kandaki trombositlerin azalması, kemik iliğinden megakaryosit yapımını uyarıcı etki yapar. Fakat nadir olarak antitrombosit antikorlar megakaryosit yapımını da etkileyerek, kemik iliğinde megakaryosit sayısını da azaltabilir veya megakaryositlerde trombosit üretimini hasara uğratabilir (2). Megakaryositlerde hipolobulasyon veya hiperlobulasyon dikkat çeker. Megakaryosit displazisi, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)’nün 2017 miyeloid neoplazm sınıflandırması tarafından mikromegakaryositler, loblu olmayan çekirdeklere sahip megakaryositler ve sonucusu miyelodisplaziye en az spesifik olan çoklu ayrılmış çekirdekler olarak tanımlanmaktadır (3). Kemik iliği biyopsisinde, bir araya gelme eğilimi ve kümelenme gösteren megakaryositler görülür. Periferik kanda saçılan trombositler anormal derecede büyük ve hipogranüler olabilir (4,5).

Sağlıklı bir bireyde normal trombosit sayısı $150.000/\text{mm}^3$ ’ün üzerindedir. Bununla birlikte bazı topluluklarda herhangi bir hastalığı olmayan insanlarda da trombosit sayısı $100.000-150.000/\text{mm}^3$ arasında dağılım göstermekte, bu trombosit sayılarıyla hiçbir klinik bulgu görülmemektedir. Dahası, bu insanlarda ağır trombositopeni oluşma ihtimali de düşüktür. Bu nedenle araştırılması önerilen trombositopeni eşik değeri $100.000/\text{mm}^3$ olarak kabul edilmiştir (6,7).

İmmün trombositopeni hem çocuk hem de erişkin yaş grubunda görülebilmektedir. Yetişkin hasta grubunda primer İTP insidansı yıllık $3.3/100.000$, prevalansı $9.5/100.000$ olarak belirlenmiştir. İTP vakalarının yaklaşık %80’ini primer İTP, %20’sini sekonder İTP oluşturmaktadır (8). Çocuk yaş grubunda kendini sınırlayan prezantasyon yaygın görülürken yetişkin yaş grubunda kronik seyir sıklığı daha fazladır (9). Çalışmamızda primer İTP’den bahsedeceğiz.

Tanı anında hastaların bir kısmı asemptomatik olabilir ve başka bir nedenle yapılan tam kan sayımında saptanan trombositopeni nedeni ile araştırılarak tanı alabilirler. Semptomatik hastalarda ise trombositopeniye bağlı kanama bulguları

görülebilmektedir. Kanamaların şiddeti, kolay morarma, peteşiyal döküntü ve hafif mukozal kanamalardan gastrointestinal ve intrakraniyal kanama gibi hayati tehdit edici kanamalara kadar değişkenlik gösterir ve kanama şiddeti, travma varlığı ve trombosit sayısı ile ilişkilidir (10,11). Amerikan Hematoloji Derneği 2019 (ADH) İTP ile ilgili kılavuzunda; kanama şiddetine göre major ve minor kanama olmak üzere iki şekilde tanımlanmıştır. Major kanama; dört farklı kanama sınıflandırılmasındaki ciddi kanamalar, gastrointestinal kanamalar, yaşamı tehdit edici kanamalar veya intraserebral kanama olmasıyla tanımlanır (12). Minor kanama; major kanama kriterlerini karşılamayan herhangi bir kanama olmasıdır (13).

İTP’de tedavinin amacı trombosit sayısını belirli bir değerin üzerine yükselterek mortalite, morbidite ve kanama riskini azaltmaktır (14). Günümüzde kılavuzlara göre yetişkin yeni tanı İTP hastalarında trombosit sayısı $<30.000/mm^3$ olup asemptomatik olsa dahi gözlem yerine birinci basamak tedavisi başlanması önerilmektedir (14). Birinci basamak tedavi kortikosteroidleri içerir ayrıca intravenöz immünglobülin (IVIg) ve Anti-(Rh) D tedavisi hastalarda başvuru anında kanama bulguları var ise İTP’de birinci basamak tedavileri arasındadır (15,16). Birinci basamak tedaviye yanıtız olan veya >3 ay kortikosteroid bağımlı olan hastalarda ikinci basamak tedavi seçenekleri; trombopoetin reseptör agonistleri (TPO-RA), anti CD20 monoklonal antikor rituksimab veya splenektomidir (14,17).

Etiyolojisi ve patogenezi tam olarak anlaşılamamış, oldukça karmaşık bir otoimmün hastalık olan İTP tedavisinde ilk yaklaşımın ne olması gerektiğine karar vermek karmaşık görülebilir. Bu konuyla ilgili diğer çalışma gruplarının hazırladığı kılavuzlar farklılıklar gösterebilmektedir.

Bu çalışmada 2015-2022 yılları arasında Muğla Eğitim ve Araştırma Hastanesi’ne başvuran ve İTP tanısı almış hastalara uygulanan tedavi yöntemlerinin ve sonuçlarının güncel kılavuzlar ve literatür ile karşılaştırılması amaçlanmıştır. İTP tanılı hastaların demografik özelliklerinin, tedavi uygulamalarının ve kemik iliği aspirasyon biyopsisi sonuçlarının birlikte değerlendirilmesinin literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Trombositler

2.1.1. Tanım

Çekirdekleri olmayan trombositler kanın en küçük şekilli parçalarıdır. Ömürleri ortalama 7-10 gün arasında değişir ve başlıca kemik iliğinde yapılırlar. Kanın hücresel elemanlarından biri olarak tanımlanmalarına rağmen aslında gerçek anlamda bir hücre olmayıp sadece kemik iliğindeki megakaryosit sitoplazmasının bir parçasıdır (18).

Trombositlerin çekirdekleri yoktur ancak sitoplazmalarında anaerobik glikoliz için glikojen depoları, aerobik metabolizmayı sağlayan mitokondriler ve içerikleri pıhtılaşma açısından önem taşıyan spesifik granüller mevcuttur. Trombosit hacminin yaklaşık %20'si granüllerden meydana gelirken içindeki proteinlerin %25'ini trombosit kontraksiyonu için gereken aktin ve myosin teşkil eder (19).

2.1.2. Trombosit Fonksiyonu

Trombositler hasarlı endotel bölgesine yapışır (adezyon), diğer trombositlerle birleşir (agregasyon), trombin oluşumunu kolaylaştırır. Trombosit adezyonu ve aktivasyonu sırasında trombosit önce psödopod uzantıları geliştirir ve şeklini değiştirir. Sonra intraselüler granül içeriğini hücre dışına boşaltır ve dolaşımdaki trombositleri pıhtıda toplanmaları için uyarır. Trombosit adezyonu ve agregasyonu sonucu yaralanma bölgesinde trombositten trombus oluşumu gerçekleşir. Trombositin GPIa/IIa reseptörleri açığa çıkmış olan kollajene direkt bağlanır. GPIIb/IIIa ve GPIb/IX-V reseptörlerinin subendotelial dokuya bağlanabilmeleri için von Willebrand faktörü (vWF) ile etkileşmeleri gerekir. GPIIb/IIIa reseptörü ile zorunlu kofaktörü fibrinojen varlığında agregasyon olmaktadır. Aktivasyon ile aynı anda salınan α -granül reseptörü P-selektin, nötrofil ve monositleri trombositlere bağlamakta onları fibrinden oluşan pıhtının içine almaktadır (19). Neticede kan pıhtılaşmasında, damar bütünlüğünün yerine getirilmesinde, vazokonstriksiyon ve adezyon-agregasyon sürecinde rol oynarlar. Bu süreç sonunda damar duvarı yırtılmalarında plak oluşumunu sağlayarak kanamanın ilk aşamada durdurulmasını sağlamaktadırlar.

Trombositler enflamasyon, hemostaz, immün hücre aktivasyonu, doku rejenerasyonu ve diğer patolojik ve fizyolojik olaylarda aktiftirler. Trombositopeni sebebiyle kemik iliğinden salınan genç trombositlerin boyutları büyüktür. Aktive trombositler; prokoagülan moleküller, sitokinler ve kemokinler gibi enflamatuvar medyatörler salgırlar (18,20).

Trombosit değerleri yaşla fazla değişkenlik göstermemektedir. Trombosit değerleri $150.000/\text{mm}^3$ ile $400.000/\text{mm}^3$ arasında değişir. $150.000/\text{mm}^3$ altındaki değerlere trombositopeni, $400.000/\text{mm}^3$ üstündeki değerlere trombositoz denir (21).

2.2. İmmün Trombositopeni

2.2.1. Tanım ve Tarihçe

İmmün trombositopeni, trombositlerin immün aracılıklı yıkımı ve megakaryositlerden trombosit üretiminin bozulması sonucunda gelişen düşük trombosit sayısıyla karakterize edinilmiş otoimmün bir hastalıktır (22). İTP immün trombositopeninin baş harflerinden oluşan bir kısaltmadır (23). İTP ilk defa 1735 yılında Paul Gottlieb Werlhof tarafından, 16 yaşında bir kız çocuğunda enfeksiyon sonrası deri ve muköz membranlarda gelişen kanama tablosunda “Morbus Maculosus Hemorrhagicus” adıyla tanımlanmıştır (24). Hastalık geçmişte idiyopatik trombositopenik purpura, immün trombositopenik purpura gibi yanlış terimlerle isimlendirilmiştir. Yunancada “idios pathos” terimi nedeni bilinmeyen bir hastalığı belirtir. Ancak İTP trombosit antijenlerine karşı gelişen otoantikörlerin neden olduğu immün aracılıklı bozukluktur ve idiyopatik terimi hastalığın tanımlanmasında uygun olmayacaktır (25). Yeni tanı konan hastaların yaklaşık üçte birinde kanama olmamasından dolayı yine bu hastaların tanımlanmasında purpura teriminin kullanılmasının da yanlış olduğu düşünülmektedir (26).

Erişkinde bilinmeyen bir tetikleyici etkisiyle trombosit antijenlerine karşı gelişen otoantikörlerin trombositlere ve megakaryopoeze etkisi sonucu trombositopeniye yol açan immün aracılıklı bir hastalıktır. İTP tanısı için kabul edilen eşik değer $100 \times 10^9/\text{L}$ dir (25). İTP, primer ve sekonder nedenlere bağlı olarak iki gruba ayrılır. Primer İTP tanısı sekonder nedenlerin dışlanması ile konur.

2.2.2. Epidemiyoloji

İTP hem çocuk hem de erişkin yaş grubunda görülebilmektedir. Yetişkin hasta grubunda primer İTP insidansı yıllık 3.3/100.000, prevalansı 9.5/100.000 olarak belirlenmiştir. İTP vakalarının yaklaşık %80'ini primer İTP, %20'sini sekonder İTP oluşturmaktadır (8). Çocuk yaş grubunda kendini sınırlayan prezantasyon yaygın görülürken yetişkin yaş grubunda kronik seyir sıklığı daha fazladır (9). Hasta grupları kendi arasında karşılaştırıldığında genç hasta grubunda kadın predominansı görülmekle birlikte, pediyatrik yaş grubu ve >65 yaş grubuna bakıldığında kadın/erkek oranı eşit dağılmaktadır (27). Yapılan bir çalışmada yetişkin yaş grubunda tedavisiz izlem sırasında remisyon oranı %9 bulunurken, vakaların çoğunluğu kronik seyir göstermiştir (28). İTP hastalarında tanıdan itibaren, İTP olmayan karşılaştırma grubu ile kıyaslandığında, tromboemboli sıklığının arttığı (RR: 1.60 (1.34, 1.86)) ve bunun daha çok arteriyel tromboemboli lehine olduğu görülmüştür. Splenektomi olmuş hastalarda ise venöz tromboemboli sıklığında artış görülmüştür (29).

2.2.3. Etyopatofizyoloji

İTP'de periferik kandaki trombosit sayısındaki azalma, hızlanmış trombosit klirensinden ve bozulmuş trombosit üretiminden kaynaklanmaktadır. Trombosit otoantijenlerine karşı immün toleransın kaybı, İTP patofizyolojisinde trombosit otoantijenlerinin anormal tanınmasına, ardından T ve B hücrelerinin aktivasyonuna yol açan kritik bir basamaktır (30).

Otoantikör aracılı trombosit yıkımı, İTP'de trombosit yıkımının kanonik mekanizmasıdır. Anti-glikoprotein (GP) otoantikörleri ile kaplanan trombositler, retiküloendotelial sistemdeki Fc γ reseptörleri (Fc γ R) aracılığıyla makrofajlar tarafından zamanından önce yok edilmektedir (31). Otoantikörler ayrıca kompleman bağımlı sitotoksiste ve trombosit apoptozunu indükleyerek trombosit yıkımını hızlandırmaktadır (32,33).

Trombosit otoantikör üretimi, makrofajlar/dendritik hücreler (DC), T ve B hücreleri arasındaki karmaşık etkileşimleri içerir. Artmış yüzey CD86 ekspresyonu, azalan indoleamin 2,3-dioksijenaz (IDO) seviyeleri ve azalan plazmasitoid DC sayıları gibi DC'lerdeki kusurlar, otoreaktif T hücrelerinin uyarılmasının artmasına ve

düzenleyici T hücrelerinin (Treg) indüksiyonunun bozulmasına neden olmaktadır (34,35).

Makrofajlar, fagosite edilmiş trombositleri işleyerek, otoantijenleri T-helper hücrelerine sunmaktadır (36). Aktif İTP'li hastalarda makrofajlar üzerinde inhibitör FcyR ekspresyonunda azalma, M1 makrofaj polarizasyonunda artış ve inflamatuvar CD16+ monosit sayısında artış gözlenmiştir. Bunların opsonize edilen trombositlerin artmış fagositozu ve otoreaktif T hücresi hazırlığı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (37,38). Bir çalışmada, İTP hastalarından alınan dalak makrofajlarında CD86 ve insan lökosit antijeni (HLA-DR) düzeylerinin arttığı, ancak FcyR dengesinin değişmediği gösterilmiştir (38).

CD4+ T hücreleri, aktivasyonları ve plazma hücrelerine dönüşmeleri için B hücrelerine kritik ikincil sinyaller sağlamaktadır. Proinflamatuvar T1, T17 ve T22 soylarına doğru aşırı polarizasyon gelişimi, aktivasyon kaynaklı hücre ölümüne direnç ve GP-'nin oligoklonal genişlemesi dahil olmak üzere düzensiz CD4+ T hücre yanıtlarına sebep olarak İTP'nin gelişiminde rol oynamaktadır (39-42).

İmmün trombositopeni hastalarında periferik kanda, dalak ve kemik iliğinde foliküler T (Tfh) hücre sayıları da artmaktadır, bu da B hücrelerin artış yönünde düzenlendiğini göstermektedir (43,44). Buna karşılık, İTP'de dolaşımdaki ve dalaktaki Treg'lerin sayısal olarak azaldığı ve işlevsel olarak bozulduğu, bunun da İTP'nin devamına büyük ölçüde katkısı olduğu bulunmuştur (45,46). Makrofajlar, DC'ler ve T hücrelerinin yanı sıra, düzenleyici B hücreleri (Breg), bellek B hücrelerinin genişlemesi ve uzun ömürlü plazma hücreleri gibi B hücresi alt kümelerindeki anormallikler de İTP'de otoantikör üretiminde önemli rol oynamaktadır (47,48).

İmmün trombositopeni hastalarının yaklaşık %20-40'ında saptanabilir anti-GP otoantikörleri yoktur, bu da trombosit yıkımında alternatif mekanizmaların olduğunu düşündürmektedir. Birçok çalışma, İTP hastalarının periferik kanından veya dalağında CD8+ sitotoksik T lenfositlerinin (CTL), hedef trombosit MHC sınıf I peptitlerinin CD8+ tarafından tanınmasına rağmen, doğrudan trombositleri parçalayabildiğini veya granzim-B ve perforin yoluyla trombosit apoptozu indükleyebildiğini göstermiştir (49-51). Karaciğerdeki hepatosit Ashwell-Morell reseptörleri yoluyla desialilasyon aracılı trombosit fagositozu, İTP'de FcyR'den

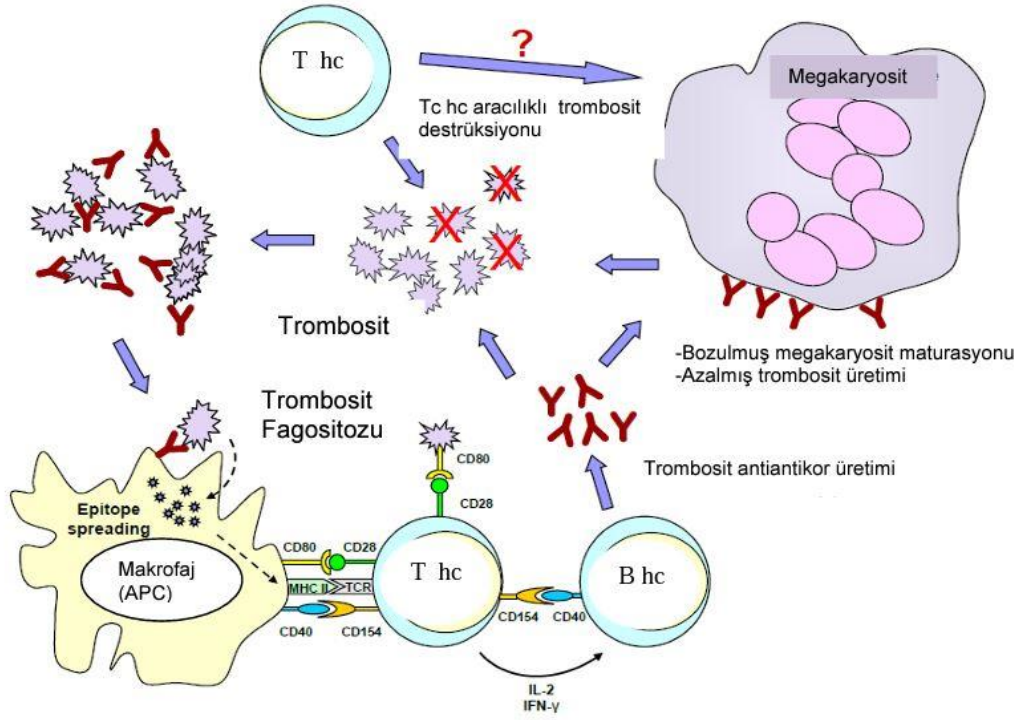
bağımsız trombosit eradikasyonunun başka bir mekanizmasıdır (52,53). CTL'ler ve anti-GP otoantikörleri, trombosit yüzey glikanlarının desialilasyonunu indükleyerek erken trombosit klirensine yol açabilmektedir (54).

Son yapılan araştırmalarda, desialize edilmiş trombositlerin makrofaj galaktoz lektin (MGL) veya Kupfer hücre reseptörünün (KCR), trombositler üzerindeki N-asetilgalaktozamin (GalNAc), galaktoz etkileşimi yoluyla karaciğer Kupfer hücreleri tarafından temizlendiği öne sürülmüştür (55,56). Ancak, İTP'de desialile edilmiş trombositlerin temizlendiği kesin mekanizmayı açıklayabilmek için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

Trombosit döngüsü ile ilgili yapılan çalışmaların çoğu, İTP hastasında trombopoezin azaldığını veya normal olduğunu ve mutlak retiküle trombosit sayılarının azaldığını ortaya çıkarmıştır, bu da kemik iliğinde nispeten yetersiz trombosit üretimi olduğunu düşündürmektedir (57,58). Megakaryositlere bağlandıktan sonra, anti-GP otoantikörleri, megakaryositlerin farklılaşmasına, olgunlaşmasına ve apoptozuna müdahale edebilmektedir (59,60).

Kemik iliğindeki trombosit otoreaktif CTL'leri, Fas'ın aşağı regülasyonu ve Bcl-xl'in yukarı regülasyonu yoluyla megakaryosit apoptozunu da bozabilmektedir (61). VLA-4 (Very Late Antigen-4) ve CX3CR1 (Fractalkine Receptor) ekspresyonunun artması nedeniyle İTP hastalarında CTL'lerin kemik iliğine alımının arttığı bulunmuştur (62).

Ek olarak, mezenkimal kök hücreler, endotelial progenitör hücreler, düzensiz T ve B hücre alt kümeleri ve nispeten yetersiz trombopoetin seviyelerindeki kusurlarla gösterilen anormal kemik iliği mikro ortamının tümü bozulmuş trombosit üretimi ile ilişkilidir (63-67). Dikkat edilmesi gereken nokta, belirtilen bu patolojik mekanizmalar, hastalığın heterojenitesi nedeniyle farklı hastalarda değişen roller oynayabilmektedir. Hangi mekanizmanın baskın olduğunu tespit edebilmek, patogenez odaklı bireyselleştirilmiş tedavinin uygulanması için kritik öneme sahiptir. İTP'nin varsayılan patofizyolojisi Şekil 1'de özetlemiştir.



Şekil 2.1. İTP patogenezinde hücreli immünite (68).

2.2.4. Sınıflama

Etiyolojik sınıflandırma İTP'yi primer İTP ve sekonder İTP olmak üzere iki kategoriye ayırır (8,9).

Primer İTP: Trombositopeni ile ilişkili olabilecek başka nedenler olmadığında izole trombositopeni (periferik kan trombosit sayısı $<100 \times 10^9/L$) ile karakterize otoimmün bir hastalıktır.

Sekonder İTP: Primer İTP dışında kalan immün aracılı trombositopenilerdir. İmmün trombositopeninin evrelerini, Uluslararası İTP Çalışma Grubu (IWG) aşağıdaki şekilde tanımlamıştır (25,69,70).

Üç aydan daha kısa süredir İTP'si olan hastalar yeni tanı almış İTP olarak kabul edilir.

- Persistan (kalıcı) İTP; tanıdan sonraki 3- 12 ay arası kapsar. Spontan remisyona ulaşmayan ya da tedaviden tam yanıt alınamayan hastaları içerir.

- Kronik İTP ise hastalık süresinin >12 ay olması olarak tanımlanır.

Bu sınıflandırmalar, kronikliğin hastalık belirtilerini etkilemesiyle ilgilidir (örneğin, kronik İTP'li hastalarda intrakraniyal kanama çok daha az görülür) (69,70). İTP'nin şiddeti ayrıca Amerikan Hematoloji Derneği (ASH) klinik uygulama kılavuzlarında tanımlanmıştır (71). Klinik kanama belirtileri için hastalığa yönelik herhangi bir tedavi gerektiren hastalar şiddetli İTP olarak adlandırılır ve splenektomiye takiben ek tıbbi tedavi gerektirenler de refrakter İTP olarak adlandırılır. Refrakter İTP'li hastalarda mortalite oranları daha yüksektir (72). Resmi terminoloji refrakter İTP'yi splenektominin başarısızlığı olarak tanımlarken, modern uygulamada splenektomi hastalarının sadece küçük bir azınlığında uygulanmaktadır. Bu nedenle, yayınlanmış kılavuzlarda mevcut bir tanım olmamasına rağmen, “refrakter” genellikle birden fazla tedavi basamağının (bunlardan biri splenektomi olabilir) başarısız olduğu hastaları tanımlamak için kullanılır.

2.2.5. Klinik

Erişkinlerde İTP sıklıkla kronik seyirlidir ve trombositopeni genelde 6 aydan daha uzun süre devam eder. Hastaların büyük bir kısmında, İTP ilişkili semptom olmadan rutin kan sayımı sırasında tesadüfen trombositopeni bulunması ile anlaşılmaktadır. Semptom ve bulgular trombositopeninin derecesi ile ilişkilidir ve hastaların yaklaşık üçte birinde tanı sırasında trombosit sayısı $30.000/\text{mm}^3$ 'den yüksek ve belirgin kanama bulgusu yoktur (73). İTP'li hastalarda kanama belirtileri hafif cilt morluklarından yaşamı tehdit edici intrakraniyal kanamaya kadar değişkenlik gösterir. Trombosit sayısı $>30.000/\text{mm}^3$ olduğunda yaşamı tehdit edici kanamalar genelde görülmez, ciddi kanamalar sıklıkla trombosit sayısı $<10.000/\text{mm}^3$ olduğunda görülür (74).

İmmün trombositopenide purpurik lezyonların daha çok baskıya maruz kalan yerlerde (sıkı çorap veya kemer izleri şeklinde) olması, palpabl olmaması ve üzerine basmakla solmaması tipiktir. Hastaların ağız mukozalarında hemorajik bülle görülmesi trombositopeninin ağır olduğunu işaret eder (75).

Hastalara ait bazı özellikler kanama riskini arttırabilmektedir. Bu özellikler Tablo 2.1'de özetlenmiştir (76).

Tablo 2.1. İTP hastalarında kanama riskini artıran durumlar (76).

• İleri yaş (>60-65)
• Daha önce geçirilmiş kanama öyküsü
• Gastrointestinal sorunlar: aktif peptik ülser hastalığı, inflamatuvar barsak hastalığı vb.
• İlaçlar: Antikoagulan ilaçlar, antiagregan ilaçlar, NSAİİ'ler, kemoterapotikler, kinin vb.
• Hemostazı bozan sorunlar: Karaciğer sirozu, üremi, koagülasyon bozuklukları
• Kontrolsüz hipertansiyon
• Kafa travması ve diğer travmatik olaylar, cerrahi girişim, doğum
• Yasam biçimi, meslek koşulları
• Gıdalar ve gıda ekleri: bitki çayları, tahin vb.

NSAİİ:Non steroidal antiinflamatuvar ilaç

2.2.6. Tanı ve Laboratuvar

İmmün trombositopeni, izole trombositopenisi olan hastalarda bir dışlama tanısıdır. Ayırıcı tanıda birçok hastalık bulunması nedeni ile 2019 IWG raporunda tanıda kullanılacak testler temel olarak üç başlıkta toplanmıştır:

- 1) Tüm hastalarda ilk aşamada kullanılacak değerlendirmeler,
- 2) İTP araştırmasında potansiyel faydası olan testler,
- 3) İTP araştırmasında faydası gösterilememiş olan testler (Tablo 2.2) (77).

Tablo 2.2. 2019 AHS Uluslararası Uzlaşa Raporu'na göre çocuk ve yetişkinlerde İTP tanısında kullanılacak değerlendirmeler.

Tüm hastalarda ilk aşamada kullanılacak değerlendirmeler	<ul style="list-style-type: none">• Hikaye• Fizik muayene• Aile öyküsü• Tam kan sayımı ve retikülosit sayımı• Periferik yayma• İmmünglobulin seviyeleri (çocuklarda)• Kan grubu• HBV serolojisi• HIV, HCV serolojisi *
İTP araştırmasında potansiyel faydası olan testler	<ul style="list-style-type: none">• Glikoproteinlere özgü antikorlar (Glycoprotein-specific antibody)• Antifosfolipid antikorlar (klinik uyumlu ise)• Tiroid fonksiyon testleri ve antitiroid antikorlar• Gebelik çağındaki hastalarda gebelik testi• Antinükleer antikor (ANA)• EBV, CMV ve parvovirüs için PCR testi• Kemik iliği değerlendirmesi (seçilmiş hastalarda)• Direkt antiglobulin testi• Helicobacter pylori (H. Pylori) *
İTP araştırmasında faydası gösterilememiş olan testler	<ul style="list-style-type: none">• TPO seviyesi• Kanama zamanı• Serum kompleman seviyesi• Retiküle trombosit/ İmmatür trombosit oranı

HBV: Hepatit B virüsü; HCV: Hepatit C virüsü, HIV: Human immunodeficiency virus, EBV: Epstein-Barr virüsü, CMV: Sitomegalovirüs, PCR: Polymerase chain reaction, TPO: Trombopoetin, * Uygulanabilir şartlarda panelin çoğunluğu tarafından önerilmiştir.

Tanıda herhangi bir altın standart test bulunmamaktadır. Bu nedenle tanı algoritması merkezden merkeze farklılık gösterebilmektedir.

Tanı anında hastaların bir kısmı asemptomatik olabilir ve başka bir nedenle yapılan tam kan sayımında saptanan trombositopeni nedeni ile araştırılarak tanı alabilirler. Semptomatik hastalarda trombositopeniye bağlı kanama bulguları görülebilir. Kanamaların şiddeti, kolay morarma, peteşiyal döküntü ve hafif mukozal kanamalardan gastrointestinal ve intrakraniyal kanama gibi hayati tehdit edici kanamalara kadar değişkenlik gösterir ve kanama şiddeti, travma varlığı ve trombosit sayısı ile ilişkilidir.

Trombositopeni nedeni ile araştırılan hastalarda öncelikle ayrıntılı bir öykü alınmalıdır. Öykü, hastanın kendisine ve ailesine yönelik kanama sorgulaması, geçmiş kan sayımları, yakın zamanda geçirilmiş bir viral enfeksiyona dair şikayetler,

kullandığı ilaçlar, toksin maruziyeti, aşı öyküsü, transfüzyon öyküsünü içermelidir. Trombositopeni ayırıcı tanısında yer alan diğer hastalıklar açısından özgeçmiş sorgusu (kronik karaciğer hastalığı, trombositopeni eşlik eden kalıtsal sendromlar, kemik iliğini tutan hastalıklar vb.) yapılmalıdır.

İlk basamakta öykü ve fizik muayene ile birlikte tam kan sayımı, periferik yayma, retikülosit sayımı, HBV, HCV, HIV için serolojik testler ve kan grubu istenecek testler arasındadır (25,69,70).

Helicobacter pylori için üre nefes testi veya dışkıda antijen testi rutin testlerin içinde sayılmamakla birlikte sıklığı yüksek bölgelerde önerilmektedir. Klinik şüphe dahilinde ek olarak ANA, antifosfolipid antikorları, antitiroid antikorlar ve tiroid fonksiyon testleri, beta-hCG, direkt antiglobulin testi, koagülasyon parametreleri, akut ve persistan viral enfeksiyonlara (parvovirüs, CMV, EBV) ait serolojik testlere de bakılması önerilir (10,77,78).

Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi rutin tetkikler içinde olmayıp daha çok >65 yaş grubunda, eşlik eden sistemik semptomların varlığında, splenektomi kararı öncesinde, tedaviye yanıtızlık durumlarında önerilmektedir (77). Antitrombosit IgG antikorunun rutin bakılması, pozitif prediktif değerinin düşük olması nedeni ile önerilmemektedir ancak tanıda şüphe olan vakalarda kullanılabilir (79).

2.2.7. Tedavi

İTP tedavisinin amacı, trombosit sayısını normalleştirmek yerine klinik olarak önemli kanamayı önlemek için güvenli bir trombosit sayısı sağlamaktır (25,80,81). Erişkin hastalarda çok nadiren spontan remisyon olabilir. Bir çalışmada trombosit sayısı $>50 \times 10^3/\text{mm}^3$ olan 87 hastanın 8'inde tedavisiz spontan iyileşme sağlanmıştır (82). Splenektomi yapılmamış persistan İTP'li hastaların izlendiği bir başka çalışmada 59 hastanın 17'sinde 6 ay-3 yıl arasında remisyon elde edilmiştir (83). İTP'de genel olarak kanama riski düşüktür. Kanama riski en yüksek olan bireyler trombosit sayısı $10 \times 10^3/\text{mm}^3$ 'den az olanlardır. Bununla birlikte, trombosit sayısı ve kanama riski arasındaki korelasyon, trombosit sayısı çok düşük olan (örneğin; $<30 \times 10^3/\text{mm}^3$) hastalarda bile zayıftır. Hayatı tehdit eden kanama nadir olmakla birlikte hemorajik

ölümler bildirilmiştir. İntrakraniyal kanamalar ve gastrointestinal sistem gibi mukozal kanamalar şiddetli kanama bölgeleri arasındadır (80).

Kanama riskini artıran faktörler arasında önceki kanama öyküsü ve ileri yaş öyküsü bulunmaktadır. Bu faktörlerin rolü, 117 erişkini içeren bir çalışmada gösterilmiştir. Sırası ile 40 yaş altı, 40-60 yaş arası ve 60 yaş üstü bireylerde şiddetli kanama oranları %0,4, %1,1, %10,4 olarak saptanmıştır (80). Daha önceden kanama öyküsü olan hastalarda ise göreceli kanama riski %27,5 olarak bulunmuştur (80).

Hematologlara yönlendirilen hastalar büyük olasılıkla şiddetli trombositopenisi olan ve tedavi başlanması gereken hastalardır (81). Tedavi kararı hastanın kanama riski (daha önceki kanama öyküsü, hipertansiyon ve yaş gibi ek risk faktörlerinin varlığı), hastanın aktivite düzeyi (örneğin; ağır spor yapıyor olması), ilaçların muhtemel yan etkileri ve hastanın tercihleri gibi etkenler göz önünde bulundurularak kişiselleştirilmelidir. Kronik İTP'li kadınlarda ağır menstrüel kanamalar sonucu gelişen demir eksikliği anemisi günlük aktiviteyi ve tedavi kararını etkileyebilir. İTP'li hastalar ile yapılan gözlemsel çalışmalarda trombosit sayısı $20-30 \times 10^3/\text{mm}^3$ 'ün altında olduğunda kanama riskinin arttığı gösterilmiştir. Mevcut çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda ASH tarafından trombosit sayısı $30 \times 10^9/\text{L}$ 'nin altında olan hastalarda tedavi başlanması önerilmektedir (71).

2.2.7.1. İTP'de Acil Tedavi

İmmün trombositopeni tanılı hastaların şu durumlarda hospitalize edilmesi önerilmektedir.

1. İç organ kanaması veya derin mukokutanöz kanamalarda
2. Trombosit sayısı $<10 \times 10^3/\text{mm}^3$ olup önemli kanama öyküsü bulunanlarda
3. Trombosit sayısı $10 \times 10^3/\text{mm}^3 - 20 \times 10^3/\text{mm}^3$ arasında olup tedaviye yanıtız olan ve acil takibinin yetersiz olacağı düşünülen olgularda hospitalizasyon önerilmektedir.

Diğer birçok İTP hastası ayaktan takip edilebilir (84). Acil tedavide kortikosteroid tedavisi ile beraber IVIg tedavisi veya splenektomi yapılmamış Rh

pozitif olgularda Anti-D ile tedavi önerilmektedir. Trombosit süspansiyonunun ancak hayatı tehdit eden aktif ve akut kanamalarda verilmesi önerilmektedir (84).

2.2.7.2. Birinci Basamak Tedaviler

- 2.2.7.2.1. Kortikosteroidler

Başlangıç/akut tedavinin temel dayanağı kortikosteroidlerdir. Genel olarak ya metilprednizolon (günlük ~0,5–2 mg/kg başlangıç dozu ile günde maksimum 80 mg'a kadar, tedavi takibinde doz ayarlaması yapılarak 4-8 haftalık şekilde uygulanır) veya yüksek doz deksametazon (4 gün boyunca günde 40 mg oral şekilde uygulanır) (71,77). Yanıt veren hastaların çoğunda, kortikosteroid başlanmasından 2 ila 4 gün sonra trombosit sayısında iyileşme görülür, ancak bazı hastalarda yanıt 5 ila 7 gün veya daha uzun sürebilir.

Kortikosteroidlerin İTP'de trombosit sayısını nasıl iyileştirdiği belirsiz olmakla birlikte lenfosit sayısını azaltıcı, lenfosit plazma hücresi dönüşümünü azaltıcı, plazma hücresinden antikor salınımını azaltıcı, fagositer hücrelerin foksiyonunu azaltıcı etkiler sağladığı ayrıca otoantikor üreten lenfositlerin apoptotik ölümünün artmasını ve trombosit fagositozundan sorumlu makrofaj aktivitesinin azalmasını sağladığı düşünülmektedir (85,86). Ek olarak, kortikosteroidler trombositopenik durumlarda vasküler bütünlüğü iyileştirebilir. Trombositopeni, kanamaya zemin hazırlayabilen endotelial incelme ve fenestrasyonlarla sonuçlanır; steroidlerin bu değişiklikleri tersine çevirdiği bir tavşan modeli ile yapılan çalışmada gösterilmiştir (87,88).

Çoğu hasta için, uzun süreli oral kortikosteroid maruziyetinin olmaması ve daha az toksisiteye sebep olması nedeniyle yüksek doz deksametazon tedavisi tercih edilir (89). Genellikle tedavinin ilk 2 haftasında artmış veya normal düzeye ulaşmış trombosit sayısı görülür; trombosit sayısındaki bu yanıt metilprednizolon tedavisine kıyasla yüksek doz deksametazon tedavisi ile daha hızlı elde edilir.

Bir ya da 2 haftadan fazla günlük kortikosteroid alan bireyler için 8-10 hafta içerisinde doz kademeli olarak azaltılarak tedavi sonlandırılır. Trombosit sayısı doz azaltımı sırasında veya metilprednizolon kesilmesinden sonra düşerse, metilprednizolon dozunu arttırmak ve/veya uzun süreli metilprednizolon tedavisine devam etmek yerine diğer tedavilerin başlanması tercih edilir.

Kortikosteroidlerin komplikasyonları arasında kısa ve uzun süreli etkiler (örneğin; hiperglisemi, uykusuzluk, cushingoid görünüm, osteoporoz, enfeksiyonlar, duygusal değişkenlik ve katarakt) bulunur. Bu gibi durumlarda kortikosteroidlerin yerine IVIg veya ikinci basamak tedavilerin kullanılması daha uygundur (90,91).

- 2.2.7.2.2. İntravenöz İmmünglobülin

IVIg, İTP'li çoğu hastada trombosit sayısını 24-48 saat içerisinde yükseltebilir. Etkisi genellikle 2-6 hafta kadar devam eder. Bu nedenle IVIg, trombosit sayısında hızlı, geçici bir artışa ihtiyaç duyulan (örneğin; trombositopeni ile ilişkili kanamanın acil tedavisi için veya acil bir invaziv işlemde önce) veya kortikosteroidleri tolere edemeyen ve ikinci basamak tedavi başlanmasını bekleyen hastalar için tercih edilir. IVIg, otoantikor kaplı trombositlerin makrofajlar tarafından fagosite edilmesini engelleyerek trombosit yıkımını azaltır. Bir veya 2 gün boyunca günde 1 g/kg olarak ya da 5 gün boyunca 400 mg/kg/gün dozunda uygulanır. Farklı IVIg dozlarının etkinliği, İTP'li 35 erişkinin katıldığı, randomize olarak tek doz 1 g/kg veya 0,5 g/kg dozunda IVIg verilerek değerlendirildiği bir çalışmada gösterilmiştir (92). Dördüncü günde 0,5 g/kg dozunda tedavi alan bireylere göre 1 g/kg dozunda tedavi alan bireylerde daha yüksek yanıt oranının olduğu (%24'e karşı %67) saptanmıştır (92).

IVIg tedavisinde baş ağrısı, bel ağrısı, bulantı, ateş, aseptik menenjit, alloimmün hemoliz, hepatit, böbrek yetersizliği, solunum disfonksiyonu ve tromboz gibi yan etkiler görülebilir. Konjenital IgA eksikliği olan olgularda anafilaktik reaksiyon görülebilme riski olduğu için IVIg tedavisi verilecek hastalarda IgA düzeyi bakılmalıdır. Oldukça pahalı bir tedavi olduğu için hayatı tehdit eden kanama yoksa erişkin İTP'de ilk tedavi olarak kullanılması önerilmez (49).

- 2.2.7.2.3. Anti-(Rh) D

Rho (D) antijenine karşı oluşan antikorları içeren bir gamma globulindir. Anti-(Rh) D antikorları intravenöz olarak verilince eritrositlere bağlanır, antikorla kaplanan bu eritrositler başlıca dalaktaki makrofajlar tarafından parçalanır. Bunun sonucunda dalaktaki Fc reseptörleri bloke edilmiş olur ve böylece antikorla kaplı trombositler parçalanmaktan kurtulur. Anti-(Rh) D sadece Rh-pozitif kan grubuna sahip hastalarda kullanılabilir. Bu uygulama sonrasında hemoliz kaçınılmazdır fakat bu hemoliz geçicidir, kan transfüzyonu genellikle gerekmez. Baş ağrısı, titreme, ateş, karın ağrısı,

diyare, kusma ve miyalji gibi yan etkiler görülebilir. Erken tip-I (IgE ile ilişkili) ve tip-III (immün kompleks tipi) aşırı duyarlılık reaksiyonlarına neden olabilir. Etki mekanizmasında dalaktaki makrofajlar rol aldığı için splenektomili olgularda Anti-(Rh) D uygulamasına yanıtlar kötüdür (93,94).

2.2.7.3. İkinci Basamak Tedaviler

- 2.2.7.3.1.Splenektomi

Splenektomi ile antikorla kaplı trombositlerin başlıca fagositoz bölgesi ve antitrombosit antikorların üretilmesinden sorumlu olabilecek dalaktaki lenfositler ortadan kaldırılır. Bu şekilde İTP'nin multiple patofizyolojik mekanizmaları hedef alınır. Splenektominin hastalığın seyrini değiştirme potansiyeli diğer tedavilere göre daha yüksektir (95). Birinci basamak kortikosteroid tedavisine yanıt alnamayan ve cerrahiyi tolere edebilen hastalar için rituksimab veya diğer tedaviler yerine splenektomi önerilir. Ancak spontan remisyonlar mümkün olduğundan dolayı splenektominin tanıdan en az 6-12 ay sonra yapılması daha uygundur (95-97). 47 vaka serisini (2623 erişkin hasta) içeren bir incelemede splenektomi ile tedavi edilen bireylerin %66'sında trombosit sayısının normal seviyeye geldiği, %22'sinde trombosit sayısının $>50 \times 10^3/\text{mm}^3$ yükseldiği ve ikisi birlikte değerlendirildiğinde hastaların %88'inde tedaviye yanıt alındığı görülmüştür (96). Başka bir çalışmada ise 65 yaşından büyük hastalarda splenektomi yanıtının azaldığı ortaya konmuştur (98). Trombosit sayısı tipik olarak ameliyat sonrası ilk 2 hafta içinde artar. Trombosit sayısında 1-2 gün içinde artış görülebileceği gibi gecikmiş yanıtlar (8 hafta veya daha uzun) da görülebilir (99).

Splenektomi başarısını öngörmemizi sağlayacak parametreler üzerinde çalışılmış ve sadece genç yaşın bir ön gösterge olabileceği, genç hastaların splenektomiye yanıt oranının daha yüksek olduğu görülmüştür (96). Splenektomi düşünen hastalar, mümkünse operasyondan en az 2 hafta önce kapsüllü bakterilere karşı aşılanmalıdır. Splenektomi için trombosit sayısının artırılması gerekiyorsa, genellikle işlemden birkaç gün önce IVIg uygulanır. Trombosit sayısı $\geq 50 \times 10^3/\text{mm}^3$ olan hastalarda splenektomi yapılması tercih edilmektedir. İmmün trombositopenili hastaların dahil edildiği, 47 olgu serisinin splenektomisini içeren sistematik bir derlemede laparoskopik splenektomi yapılan 921 hastanın 88'inde (%9,6) ve açık

splenektomi uygulanan 2465 hastanın 318'inde (%12,9) komplikasyon geliştiği gözlenmiştir (96). Enfeksiyon riski postoperatif erken dönemde en yüksektir (100).

- 2.2.7.3.2.Rituksimab

Rituksimab, B hücresi yüzey proteini olan CD20'ye karşı geliştirilmiş bir antikordur. İTP'de de B hücre sayısının azaltılması yoluyla immünosupresif etki gösterdiği düşünülmektedir. Sıklıkla daha öncelikli uygulanan tedavilere yanıt vermeyen refrakter İTP'de kullanılmaktadır (101). Rituksimab kullanımı Amerikan İTP kılavuzunca da önerilmektedir. Rituksimabla ilgili toplam 303 hastalı 19 etkinlik ve toplam 306 hastalı güvenlik çalışmalarının değerlendirilmesinde yaklaşık 9,5 aylık gözlem sonrasında rituksimab ile tam yanıt (Trombosit $>100 \times 10^9/L$) oranı %43,6 ve genel yanıt (Trombosit $>50 \times 10^9/L$) oranı %62,5 bulunmuştur. Bu hastaların neredeyse tamamı kortikosteroid tedavisi alan hastalardı ve hastaların %53,8'i splenektomi yapılmış olan hastalardı. Yanıt süreleri 2 ile 48 ay arasında değişmekteydi (102).

Rituksimab 375 mg/m^2 intravenöz haftalık doz şeklinde toplam 4 hafta verilmektedir. Cevap başlangıcı yaklaşık 7-56. günlerde olup pik cevap süresi 14-180. günler arasında değişmektedir (103). Baş ağrısı, ürtikeryal döküntü, hipotansiyon, ateş, serum hastalığı, boğaz ağrısı, titreme ve anaflaktik reaksiyon ilk infüzyonla birlikte ortaya çıkabilecek olan yan etkilerdir. Tekrarlayan uygulamalar sonrası hipogamaglobulinemi gelişmesinden endişe duyulur. Hipogamaglobulinemi riski nedeniyle; rituksimab infüzyonu öncesinde ve infüzyondan sonra yıllık olarak immünoglobulin düzeylerinin kontrol edilmesi önerilmektedir. Immünoglobulin düzeyleri düşüklüğü söz konusuysa IVIg tedavisi verilebilir (103). Viral reaktivasyon riski nedeniyle rituksimab verilmeden önce hastalar hepatit B açısından taranmalıdır. HBV pozitif hastalarda rituksimab kullanımından kaçınılmakta fakat başka tedavi seçeneği olmayan durumlarda da antiviral tedavi ile beraber rituksimab tedavisi verilmesi önerilmektedir (104).

- 2.2.7.3.3.Trombopoetin Reseptör Agonisti (TPO-RA)

Trombopoetin reseptör agonisti, TPO reseptörüne bağlanarak aktive eden ve kemik iliğindeki megakaryositlerin dolayısı ile trombositlerin üretimini uyaran küçük moleküllü protein yapıda ajandır. Kortikosteroid, splenektomi ve/veya rituksimab ile tedaviyi takiben şiddetli ve semptomatik trombositopenisi olan hastaların çoğunda

TPO-RA'ya yanıt olarak trombosit sayısında anlamlı artış gözlenir. Ancak uzun süreli remisyona sağlanamadığından dolayı uzun süreli kullanımı gerekmektedir (105,106). Yeterli dozda tedaviye başlandıktan sonra yaklaşık 7-14 gün içerisinde trombosit sayısı artar (107).

Bir çalışmada, eltrombopag tedavisine yanıt alınan ve daha sonra tedaviyi bırakan 49 hastanın 26'sında (%53) ortalama 9 aylık bir gözlemden sonra sürekli remisyona saptandığı gözlenmiştir (108). Genellikle bu ajanlar splenektomiye yanıtız olan veya splenektominin kontraendike olduğu hastalarda kullanılmakta olup (84), bazı hastalarda gözlenen spontan remisyona oranları ve düşük toksisiteyi göz önünde bulundurulduğunda, hastalık seyrinde daha erken kullanımları uygun olabilir.

Eltrombopag günde bir kez oral olarak alınır, başlangıç dozu günde 50 mg'dır. Doğu Asya etnik kökenine sahip bireyler ve orta veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda, ilacın metabolizmasının azalması nedeniyle başlangıç dozu 25 mg/gün'dür (109). Eltrombopag alan hastalarda yan etki olarak karaciğer enzimlerinde artış, tromboz görülebilir (110). Romiplostim, haftada bir kez 1-10 mcg/kg'lık bir dozda subkutan enjeksiyon olarak uygulanır (107). Yan etkileri arasında trombositoz, tromboz, baş ağrısı, gastrointestinal semptomlar bulunur.

- 2.2.7.3.4.Fostamatinib

Fostamatinib, dalak tirozin kinaz (DTK) enzim aktivitesini bloke eden bir ilaçtır (111). DTK, dalak makrofajları dahil olmak üzere çok sayıda inflamatuvar hücrede aktif olduğu için, fostamatinib, dalakta otoantikor kaplı trombositlerin Fc-reseptör aracılı klirensini inhibe eder. Şiddetli veya refrakter İTP'si olup medyan hastalık süresi 8,5 yıl olan ve önceden ağır şekilde tedavi edilmiş hastaların yer aldığı 2 çift kör randomize kontrollü çalışmada, genel yanıt oranı fostamatinib kolunda %43'e karşılık plasebo kolunda %14 ve stabil yanıt oranı fostamatinib kolunda %18 ve plasebo kolunda %2 bulunmuştur (112).

Fostamatinib tedavisi gören hastaların yarısından fazlasında yanıt kalıcı olmuştur (113). Yan etkiler arasında hipertansiyon ve gastrointestinal yan etkiler (bulantı, diyare) yaygındır. Fostamatinib günde iki kez 100 mg ile başlatılır ve

trombosit sayısı yetersizse 4 hafta sonra günde iki kez 150 mg'a yükseltilebilir. En yüksek dozda 4 hafta sonra yanıt alınmazsa ilaç kesilmelidir.

- Diğer Tedaviler

İmmün trombositopenide immünosupresif veya immünomodülatör etkileri olan çok sayıda başka ajanlar da araştırılmıştır (Tablo 2.3). Bu ajanlar ile yapılan çalışmalar tipik olarak küçüktür ve genellikle retrospektiftir. Genel yanıt oranı, ajana ve İTP popülasyonuna bağlı olarak yaklaşık %20-50 arasında değişmektedir. Daha uzun hastalık süresi olan ve daha ağır ön tedavi görmüş hastalarda daha düşük yanıt oranları vardır. Vinka alkaloidleri hariç tüm bu ajanlardan tam yanıt alabilmek için uzun süreli tedavi gereklidir (114).

Bu ajanlar genellikle "üçüncü basamak" tedaviler olarak tanımlanmıştır, ancak klinik durumlara (hamilelik gibi) veya daha pahalı ajanların (TPO-RA veya rituksimab gibi) mevcudiyetine bağlı olarak İTP'nin tedavisinde daha erken veya daha sonra kullanılabilirler (114).

Tablo 2.3. İTP tedavisinde kullanılan diğer ilaçlar (114).

Ajan	Yanıt Başlangıcı	Yanıt Oranı	Yanıt	Majör Yan Etki
Azatioprin	Gecikmeli (haftalar ila aylar)	%30	İyi	Kemik iliği baskılanması Enfeksiyon Hepatotoksisite
Siklofosamid	Gecikmeli (haftalar ila aylar)	%30-40	İyi	Kemik iliği baskılanması Hemorajik sistit Enfeksiyon
Siklosporin	Erken (1-2 hafta)	%30-40	Orta	Nefrotoksisite Hipertansiyon Metabolik yan etkiler
Danazol	Gecikmeli (haftalar ila aylar)	%30-40	İyi	Virilizasyon Hepatotoksisite Kilo almak
Dapson	Gecikmeli (haftalar ila aylar)	%40-50	Az	Methemoglobinemi Hemoliz
Mikofenolat mofetil	Gecikmeli (haftalar ila aylar)	%40-50	İyi	İshal Kemik iliği baskılanması Enfeksiyon
Vinka alkaloidleri	Hızlı (1 hafta içinde)	%70	Az	İnfüzyon bölgesinde vesikasyon Nöropati Kabızlık Uygunsuz ADH sendromu

ADH:Antidiüretik hormon

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Şekli ve İzni

Erişkin hastalarda immün trombositopeninin özelliklerini ve ilişkili faktörleri araştırmak amacıyla yapılan bu retrospektif çalışma, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Sağlık Bilimleri Etik Kurulu'nun 25.12.2022 tarihli 92 karar numaralı onayı ile gerçekleştirilmiştir (Ek-1).

3.2. Hasta Seçimi

Çalışmanın örneklemini, retrospektif olarak 2015-2022 yılları arasında Muğla Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji polikliniğine başvurarak İTP tanısı ile takip edilen ve bu tarihler arasında dosya bilgilerine ulaşılabilen 100 hastadan oluşmaktadır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 18 yaş ve üzerinde olmak
- İTP tanısı almış olmak

Çalışmadan dışı bırakılma kriterleri:

- 18 yaş altında olmak
- İTP tanısı ile takip edilirken gebe kalan hastalar
- Başvuru sırasında gebe olan trombositopenisi olan hastalar
- Emziren hastalar

3.3. Verilerin Toplanması

Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet), İTP tanı tarihi, İTP türü (primer-sekonder), sağ kalım durumları, charlson comorbidity indeks (CCI) skoru, tanıda kanama durumu, tanıda trombosit transfüzyonu ve tanıda ilaç kullanımı bilgilerine dosya bilgilerinden ulaşıldı ve kaydedildi.

Hastalar CCI skoruna göre, komorbiditenin ciddiyeti üç dereceye kategorize edildi: CCI skoru 1-2 olan hafif; CCI skoru 3-4 olan orta; şiddetli, CCI skorları ≥ 5 olan şiddetli olarak sınıflandırıldı (115).

Tedavi seçeneklerinden birinci basamakta kortikosteroid, IVIG ve Anti-(Rh) D; ikinci ve üçüncü basamakta ise splenektomi, rituksimab, TPO-reseptör agonisti eltrombopag, danasin, siklosporin, siklofosfamid, azatioprin, mikofenolat fometil bilgilerine dosya bilgilerinden ulaşıldı ve kaydedildi. Üçüncü ve 12. ayın sonundaki tedavi yanıtları değerlendirildi.

Hastaların tanıda kemik iliği biyopsi sonuçları ve flow sitometri sonuçlarına dosya bilgilerinden ulaşıldı.

3.4. İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistikler sürekli veriler için minimum, maksimum, medyan, çeyrekler (Q1-Q3), aritmetik ortalama±standart sapma; kategorik veriler için ise sayı ve yüzde şeklinde sunuldu. Kategorik değişkenler açısından gruplar arasındaki istatistiksel farklılık Pearson Ki-Kare Testi ve Fisher's Exact Testi ile belirlendi. Sürekli veriler açısından bağımlı gruplar arasındaki istatistiksel farklılık Friedman testi, bağımsız iki grup arasındaki istatistiksel farklılık Mann Whitney-U testi, bağımsız üç grup arasındaki istatistiksel farklılık Kruskal Wallis Testi ile belirlendi. Tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık sınırı $p<0,05$ olarak belirlendi ve SPSS 22.0 istatistiksel paket programından yararlanıldı.

4. BULGULAR

İmmun trombositopeni ile kliniğimizde takip edilen 100 hastanın 57'si (%57.0) kadın ve 43'ü (%43.0) erkek idi. Hastaların ortalama yaşı 52.9 ± 19.5 (min:0-max:93) yıl idi. CCI skoru düşük olan 67 (%67.0), orta olan 10 (%10.0), yüksek olan 23 (%23.0) hasta vardı. Hastaların 97'si (%97.0) primer İTP tanılıydı. Hastaların 95'inde (%95.0) tanı anında kısmi kanama mevcuttu. Hastaların 41'ine (%41.0) splenektomi yapıldığı saptanmıştır. Birinci basamak tedavisi olarak hastaların 99'una (%99.0) metilprednizolon, 86'sına (%86.0) ise IVIg tedavisi verilmiştir. Birinci basamak tedavi sonrasında 32 hastanın (%32.0) ikinci basamak tedavi ihtiyacı olduğu saptanmıştır. Altmış sekiz hastada (%67) ikinci basamak tedavi ilaç kullanımı yok iken, 22 (%22.0) hastada 1 ilaç, 8 (%8.0) hastada 2 ilaç ve 2 (%2) hastada 3 ilaç kullanımı vardı. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 4.1'de verilmiştir.

Çalışmamızda İTP tanısı ile izlenen hastaların %4'ünde (n=4) mortalite geliştiği saptanmıştır. Bu 4 hastanın yaş aralığı 76-88 yaş idi. CCI skoru 7 ve üzerinde (ciddi) hesaplanmıştır. İTP tanısı aldıktan sonra median sağkalım 1 yıl idi. İTP tanısı sırasında kısmi kanamaları mevcuttu. Remisyon 3. ayda hepsinde tam iken, 12. ayda yalnızca bir hastada yanıt, 3 hastada tam yanıt sağlandığı saptanmıştır.

Tablo 4.1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri (n=100).

Yaş, (Ort±SS)	52.9 ± 19.5
Cinsiyet, n (%)	
Kadın	57 (57.0)
Erkek	43 (43.0)
Charlson komorbidite indeksi, n (%)	
1-2 (düşük)	67 (67.0)
3-4 (orta)	10 (10.0)
≥5 (ciddi/yüksek)	23 (23.0)
Tanı sonrası geçen süre, n (%)	
4 yıl ve altı	47 (47.0)
5-7 yıl	32 (32.0)
8 yıl ve üzeri	21 (21.0)
Türü, n (%)	
Primer İTP	97 (97.0)
Sekonder İTP	3 (3.0)
Tanıda kanama, n (%)	
Majör	3 (3.0)

Minör	95 (95.0)
Yok	2 (2.0)
Tanıda trombosit transfüzyonu, n (%)	4 (4.0)
Tanıda ilaç kullanımı, n (%)	
Antitrombosit	23 (23.0)
Antikoagülan	7 (7.0)
NSAİİ	11 (11.0)
Birinci basamak tedavi, n (%)	
Metilprednisolon	99 (99.0)
IVIg	86 (86.0)
İkinci basamak tedavi, n (%)	
Eltrombopag	26 (26.0)
Rituksimab	10 (10.0)
Splenektomi	41 (41.0)
Üçüncü basamak tedavi, n (%)	
Danasin	4 (2.0)
Siklosporin	2 (2.0)
Siklofosfamid	1 (1.0)
Azatioprin	1 (1.0)
Mikofenolat Mofetil	1 (1.0)
3. ayın sonunda remisyon,* n (%)	
Tam yanıt	58 (58.0)
Yanıt	23 (23.0)
Yanıtsız	16 (16.0)
12. ayın sonunda remisyon,* n (%)	
Tam Yanıt	70 (70.0)
Yanıt	17 (17.0)
Yanıtsız	10 (10.0)

n:Sayı, İTP: İmmun trombositopeni, NSAİİ: Nonsteroidal antiinflatuar ilaç, IVIg: İntravenöz immünglobulin, *: 3 hastanın verisine ulaşlamamıştır.

Hastaların İTP tanı anındaki (ilk başvuru) ve tedavinin 3. ve 12. aylarındaki laboratuvar bulguları Tablo 4.2’de verilmiştir. Tanı anına göre PLT sayısında tedavi sonrası 3. ay ve 12. ayda istatikselsel olarak anlamlı artış saptanmıştır ($p<0.001$). Tanı anına göre MCV sayısında tedavi sonrası 3. ay ve 12. ayda istatikselsel olarak anlamlı artış saptanmıştır ($p<0.001$). Tanı anına göre RDW sayısında tedavi sonrası 3. ay ve 12. ayda istatikselsel olarak anlamlı artış saptanmıştır ($p<0.001$). Tanı anına göre MCH sayısında tedavi sonrası 3. ayda istatikselsel olarak anlamlı artış saptanırken 12. ayda tekrar düşüş saptanmıştır ($p<0.001$). Tanı anına göre WBC sayısında tedavi sonrası 3. ay ve 12. ayda istatikselsel olarak anlamlı artış saptanmıştır ($p<0.001$). Tanı anına göre HCT sayısında tedavi sonrası 3. ay ve 12. ayda istatikselsel olarak anlamlı artış saptanmıştır ($p=0.048$).

Tablo 4.2. Hastaların İTP tanı anındaki (ilk başvuru) ve tedavinin 3. ve 12. aylarındaki laboratuvar bulguları.

	İlk başvuru		3. ay		12. ay		P*
	Ort ± SS	median (Q1-Q3)	Ort ± SS	median (Q1-Q3)	Ort ± SS	median (Q1-Q3)	
PLT (x 10 ³ /mL)	12.36 ± 14.58	6.0 (3.0-17.75)	176.03 ± 142.94	148.5 (54.0-264.25)	197.26 ± 147.34	175.0 (69.25-286.0)	< 0.001
RBC (10 ³ mm ³)	4.49 ± 0.75	4.6 (4.0-5.0)	4.51 ± 0.70	4.51 (4.03-5.0)	4.61 ± 0.76	4.65 (4.3-5.1)	0.157
MCV (fl)	83.76 ± 7.68	84.5 (80.25-88.0)	85.82 ± 6.31	86.0 (83.0-89.0)	85.06 ± 6.91	85.5 (81.0-89.0)	< 0.001
RDW (%)	14.24 ± 2.15	14.0 (12.65-16.0)	14.94 ± 2.44	14.75 (13.0-16.0)	14.87 ± 2.16	15.0 (13.0-16.2)	< 0.001
MCH (pg/cell)	27.79 ± 3.35	28.0 (26.25-29.97)	28.67 ± 2.76	29.0 (27.0-30.0)	27.88 ± 3.40	28.0 (27.0-30.09)	< 0.001
MCHC (gr/dl)	32.91 ± 1.67	33.0 (32.0-34.0)	33.11 ± 1.98	33.0 (32.0-34.0)	32.99 ± 1.64	33.0 (32.0-34.0)	0.794
WBC (10 ³ mm ³)	7.50 ± 3.46	6.9 (5.5-8.85)	9.70 ± 4.13	8.9 (6.75-12.11)	9.01 ± 4.69	7.8 (6.16-10.73)	< 0.001
HGB (gr/dl)	12.40 ± 2.17	12.6 (11.0-14.0)	12.77 ± 1.93	13.0 (11.42-14.0)	12.79 ± 2.00	13.0 (12.0-14.0)	0.051
HCT (%)	37.49 ± 5.91	38.0 (34.0-42.0)	38.67 ± 5.56	39.0 (35.0-42.15)	38.79 ± 5.79	39.0 (37.0-43.0)	0.048

Ort: ortalama, SS: standart sapma, *: Friedman test, PLT: platelet (trombosit), RBC: kırmızı kan hücresi (red blood cell), MCV: ortalama korpuskuler hacim, RDW: kırmızı kan hücresi dağılım genişliği (red cell distribution width), MCH: ortalama eritrosit hemoglobin, MCHC: ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu, WBC: beyaz kan hücresi (white blood cell), HGB: hemoglobin, HCT: hematokrit

Hastaların İTP tanı (ilk başvuru) anındaki laboratuvar bulgularının yaş aralığına göre değişimleri Tablo 4.3’de verilmiştir.

Altmış yaş ve üzeri grupta tanı anındaki RBC, WBC, HGB ve HCT değeri 60 yaş altı grubundan anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (sırasıyla; p=0.002, p=0.036, p=0.008, p=0.020).

Tablo 4.3. Hastaların İTP tanı (ilk başvuru) anındaki laboratuvar bulgularının yaş aralığına göre değişimleri.

	60 yaş altı (n=64) Ort ± SS	60 yaş ve üzeri (n=36) Ort ± SS	P*
PLT (x 10 ³ /mL)	14.43 ± 16.46	8.66 ± 9.57	0.122
RBC (10 ³ mm ³)	4.67 ± 0.68	4.17 ± 0.76	0.002
MCV (fl)	82.57 ± 8.04	85.86 ± 6.59	0.059
RDW (%)	14.07 ± 2.15	14.54 ± 2.16	0.266
MCH (pg/cell)	27.55 ± 3.68	28.22 ± 2.66	0.825
MCHC (gr/dl)	33.02 ± 1.72	32.72 ± 1.59	0.283
WBC (10 ³ mm ³)	8.08 ± 3.86	6.45 ± 2.27	0.036
HGB (gr/dl)	12.84 ± 2.07	11.62 ± 2.12	0.008
HCT (%)	38.59 ± 5.54	35.51 ± 6.11	0.020

n:Sayı, Ort: ortalama, SS: standart sapma, *:Mann Whitney U analizi, PLT: platelet (trombosit), RBC: kırmızı kan hücresi (red blood cell), MCV: ortalama korpuskuler hacim, RDW: kırmızı kan hücresi dağılım genişliği (red cell distribution width), MCH: ortalama eritrosit hemoglobini, MCHC: ortalama eritrosit hemoglobini konsan- trasyonu, WBC: beyaz kan hücresi (white blood cell), HGB: hemoglobini, HCT: hematokrit

Hastaların tedavinin 3. ayındaki laboratuvar bulgularının yaş aralığına göre değişimleri Tablo 4.4’de verilmiştir.

Altmış yaş ve üzeri grupta tanı anındaki RBC, HGB ve HCT değeri 60 yaş altı grubundan anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (sırasıyla; p<0.001, p<0.001, p=0.020).

Tablo 4.4. Hastaların tedavinin 3. ayındaki laboratuvar bulgularının yaş aralığına göre değişimleri.

	60 yaş altı (n=64) Ort ± SS	60 yaş ve üzeri (n=36) Ort ± SS	P*
PLT ($\times 10^3/\text{mL}$)	155.71 ± 122.30	212.13 ± 169.63	0.267
RBC (10^3 mm^3)	4.73 ± 0.63	4.10 ± 0.64	< 0.001
MCV (fl)	84.49 ± 5.95	88.19 ± 6.32	0.008
RDW (%)	14.65 ± 2.10	15.47 ± 2.88	0.132
MCH (pg/cell)	28.26 ± 2.79	29.38 ± 2.58	0.318
MCHC (gr/dl)	33.21 ± 2.11	32.94 ± 1.72	0.145
WBC (10^3 mm^3)	10.18 ± 4.31	8.85 ± 3.67	0.290
HGB (gr/dl)	13.25 ± 1.83	11.92 ± 1.84	< 0.001
HCT (%)	40.08 ± 5.16	36.15 ± 5.40	0.002

n:Sayı, Ort: ortalama, SS: standart sapma, *:Mann Whitney U analizi, PLT: platelet (trombosit), RBC: kırmızı kan hücresi (red blood cell), MCV: ortalama korpuskuler hacim, RDW: kırmızı kan hücresi dağılım genişliği (red cell distribution width), MCH: ortalama eritrosit hemoglobin, MCHC: ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu, WBC: beyaz kan hücresi (white blood cell), HGB: hemoglobin, HCT: hematokrit

Hastaların tedavinin 12. ayındaki laboratuvar bulgularının yaş aralığına göre değişimleri Tablo 4.5’de verilmiştir.

Çalışmamıza dahil edilen hastalar 60 yaş altı ve 60 yaş ve üzeri şeklinde iki gruba ayrılmıştır. Altmış yaş ve üzeri grupta tanı anındaki RBC, HGB ve HCT değeri 60 yaş altı grubundan anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (sırasıyla; p=0.010, p=0.007, p=0.048).

Tablo 4.5. Hastaların tedavinin 12. ayındaki laboratuvar bulgularının yaş aralığına göre değişimleri.

	60 yaş altı (n=64) Ort ± SS	60 yaş ve üzeri (n=36) Ort ± SS	P*
PLT (x 10 ³ /mL)	193.85 ± 151.59	203.30 ± 141.36	0.828
RBC (10 ³ mm ³)	4.81 ± 0.57	4.25 ± 0.91	0.010
MCV (fl)	84.12 ± 7.11	86.72 ± 6.31	0.140
RDW (%)	14.68 ± 2.26	15.21 ± 1.95	0.212
MCH (pg/cell)	27.32 ± 4.56	28.61 ± 2.38	0.451
MCHC (gr/dl)	33.03 ± 1.72	32.92 ± 1.49	0.199
WBC (10 ³ mm ³)	9.16 ± 4.37	8.72 ± 5.26	0.319
HGB (gr/dl)	13.27 ± 1.63	11.92 ± 2.30	0.007
HCT (%)	39.99 ± 4.13	36.67 ± 7.54	0.048

n:Sayı, Ort: ortalama, SS: standart sapma, *:Mann Whitney U analizi, PLT: platelet (trombosit), RBC: kırmızı kan hücresi (red blood cell), MCV: ortalama korpuskuler hacim, RDW: kırmızı kan hücresi dağılım genişliği (red cell distribution width), MCH: ortalama eritrosit hemoglobin, MCHC: ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu, WBC: beyaz kan hücresi (white blood cell), HGB: hemoglobin, HCT: hematokrit

Yaş aralığına göre tedavi yanıt oranlarının değerlendirilmesi Tablo 4.6'da verilmiştir.

Yaş grupları arasında tedavi sonrası 3.ay ve 12. ay yanıt oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla; p=0.282, p=0.435).

Tablo 4.6. Yaş aralığına göre tedavi yanıt oranlarının değerlendirilmesi.

n (%)	3. ay			P*
	Tam yanıt (n=58)	Yanıt (n=23)	Yanıtsız (n=16)	
60 yaş altı (n=63)	36 (57.1)	18 (28.6)	9 (14.3)	0.282
60 yaş ve üzeri (n=34)	22 (64.7)	5 (14.7)	7 (20.6)	
n (%)	12. ay			P**
	Tam yanıt (n=70)	Yanıt (n=17)	Yanıtsız (n=10)	
60 yaş altı (n=63)	48 (76.2)	10 (15.9)	5 (7.9)	0.435
60 yaş ve üzeri (n=34)	22 (64.7)	7 (20.6)	5 (14.7)	

n:Sayı, **: Ki kare analizi, **: Fisher's Exact test

Birinci basamak tedaviye göre yanıt oranlarının değerlendirilmesi Tablo 4.7’de verilmiştir.

Tedavi sonrası 3. ayda sadece metilprednizolon alan hastalar, IVIg alan hastalar ile karşılaştırıldığında; genel yanıt yüzdesinin sadece metilprednizolon alan hastalarda %100.0, tek başına veya metilprednizolon ile birlikte IVIg tedavisi alan hastalarda ise %80.7 olduğu saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0.117).

Tedavi sonrası 12. ayda sadece metilprednizolon alan hastalar, IVIg alan hastalar ile karşılaştırıldığında; genel yanıt yüzdesinin sadece metilprednizolon alan hastalarda %100.0, tek başına veya metilprednizolon ile birlikte IVIg tedavisi alan hastalarda ise %88.0 olduğu saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0.069).

Tablo 4.7. Birinci basamak tedaviye göre yanıt oranlarının değerlendirilmesi.

n (%)	3. ay			12. ay		
	Yanıt veya tam yanıt (n=81)	Yanıtız (n=16)	P*	Yanıt veya tam yanıt (n=87)	Yanıtız (n=10)	P*
IVIG + (n= 83)	67 (80.7)	16 (19.3)	0.117	73 (88.0)	10 (12.0)	0.069
IVIG – (n=14)	14 (100.0)	0 (0.0)		14 (100.0)	0 (0.0)	

n:Sayı, *: Fisher’s Exact test, IVIg: İntravenöz immünglobulin

İkinci basamak tedaviye göre yanıt oranlarının değerlendirilmesi Tablo 4.8’de verilmiştir.

Tedavi sonrası 3. ayda 3 ilaç kullanan grupta 1ve 2 ilaç kullanan gruplara kıyasla hastaların tamamında (%100.0) tam yanıt görüldüğü saptanmıştır (p=0.002).

Tedavi sonrası 12. ayda ilaç kullanmayan grupta tam yanıt görülen hasta oranı daha yüksek saptanmıştır (p<0.001).

Tablo 4.8. İkinci basamak tedaviye göre yanıt oranlarının değerlendirilmesi.

n (%)	3. ay			12. ay		
	Yanıt veya tam yanıt (n=81)	Yanıtsız (n=16)	P*	Yanıt veya tam yanıt (n=87)	Yanıtsız (n=10)	P*
ilaç kullanımı yok (n=67)	62 (92.5)	5 (7.5)	< 0.001	64 (95.5)	3 (4.5)	< 0.001
1 ilaç kullanımı (n=20)	14 (70.0)	6 (30.0)		18 (90.0)	2 (10.0)	
2 ilaç kullanımı (n=8)	3 (37.5)	5 (62.5)		4 (50.0)	4 (50.0)	
3 ilaç kullanımı (n=2)	2 (100.0)	0 (0.0)		1 (50.0)	1 (50.0)	

*: Fisher's Exact test

Üçüncü ayda tedavi cevabına göre laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi Tablo 4.9'da verilmiştir.

Tam yanıt grubunda tedavi sonrası 3. ay PLT ortalaması yanıt ve yanıtsız gruba kıyasla daha yüksek saptanmıştır ($p < 0.001$). Tam yanıt olan grupta PLT ortalaması $243.17 \pm 114.87 \text{ } 10^3/\text{mL}$, yanıt olan grupta PLT ortalaması $63.13 \pm 28.44 \text{ } 10^3/\text{mL}$, yanıtsız grupta PLT ortalaması $34.12 \pm 51.20 \text{ } 10^3/\text{mL}$ bulunmuştur. Diğer laboratuvar bulgularında ise anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 4.9. Üçüncü ayda tedavi cevabına göre laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi.

Ort ± SS	3. ay			
	Tam yanıt (n=58)	Yanıt (n=23)	Yanıtız (n=16)	P*
PLT (x 10 ³ /mL)	243.17 ± 114.87	63.13 ± 28.44	34.12 ± 51.20	< 0.001
RBC (10 ³ mm ³)	4.54 ± 0.61	4.51 ± 0.67	4.37 ± 1.01	0.964
MCV (fl)	86.06 ± 6.23	84.87 ± 7.11	86.68 ± 6.05	0.565
RDW (%)	15.19 ± 2.70	14.45 ± 1.59	14.56 ± 2.38	0.570
MCH (pg/cell)	28.81 ± 2.62	28.18 ± 3.43	29.14 ± 2.18	0.646
MCHC (gr/dl)	33.33 ± 2.04	32.69 ± 2.24	33.17 ± 0.98	0.604
WBC (10 ³ mm ³)	10.01 ± 3.82	8.69 ± 3.64	9.39 ± 5.42	0.308
HGB (gr/dl)	12.94 ± 1.64	12.46 ± 1.58	12.66 ± 2.86	0.566
HCT (%)	39.12 ± 4.60	38.24 ± 4.89	37.80 ± 8.54	0.780

n:Sayı, Ort: ortalama, SS: standart sapma, *: Kruskal Wallis testi, PLT: platelet (trombosit), RBC: kırmızı kan hücresi (red blood cell), MCV: ortalama korpuskuler hacim, RDW: kırmızı kan hücresi dağılım genişliği (red cell distribution width), MCH: ortalama eritrosit hemoglobin, MCHC: ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu, WBC: beyaz kan hücresi (white blood cell), HGB: hemoglobin, HCT: hematokrit

On ikinci ayda tedavi cevabına göre laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi Tablo 4.10'da verilmiştir.

Tam yanıt grubunda tedavi sonrası 12. ay PLT ortalaması yanıt ve yanıtız gruba kıyasla daha yüksek saptanmıştır (p<0.001). Tam yanıt olan grupta PLT ortalaması 246.90 ± 132.33 10³/mL, yanıt olan grupta PLT ortalaması 66.05 ± 27.47 10³/ mL, yanıtız grupta PLT ortalaması 13.00 ± 8.35 10³/mL bulunmuştur. Diğer laboratuvar bulgularında ise anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 4.10. On ikinci ayda tedavi cevabına göre laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi.

Ort ± SS	12. ay			
	Tam yanıt (n=70)	Yanıt (n=17)	Yanıtız (n=10)	P*
PLT (x 10 ³ /mL)	246.90 ± 132.33	66.05 ± 27.47	13.00 ± 8.35	< 0.001
RBC (10 ³ mm ³)	4.69 ± 0.68	4.65 ± 0.47	3.96 ± 1.33	0.201
MCV (fl)	84.90 ± 7.10	83.47 ± 4.92	88.30 ± 8.81	0.355
RDW (%)	14.52 ± 1.95	15.52 ± 2.69	16.05 ± 2.44	0.087
MCH (pg/cell)	27.52 ± 4.43	27.92 ± 2.27	29.06 ± 3.07	0.604
MCHC (gr/dl)	33.03 ± 1.68	32.9 ± 1.71	32.77 ± 1.51	0.768
WBC (10 ³ mm ³)	9.16 ± 4.74	8.34 ± 4.04	8.26 ± 6.05	0.447
HGB (gr/dl)	13.00 ± 1.88	12.54 ± 1.50	11.42 ± 3.12	0.379
HCT (%)	39.40 ± 5.22	38.68 ± 4.43	34.26 ± 9.70	0.315

n:Sayı, Ort: ortalama, SS: standart sapma, *: Kruskal Wallis testi, PLT: platelet (trombosit), RBC: kırmızı kan hücresi (red blood cell), MCV: ortalama korpuskuler hacim, RDW: kırmızı kan hücresi dağılım genişliği (red cell distribution width), MCH: ortalama eritrosit hemoglobin, MCHC: ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu, WBC: beyaz kan hücresi (white blood cell), HGB: hemoglobin, HCT: hematokrit

Çalışmamızda İTP tanısı alan ve ikinci basamak tedavide ilaç kullanan hastaların ayrıntılı değerlendirilmesi Tablo 4.11’de verilmiştir.

Tablo 4.11. İTP tanısı alan ve ikinci basamak tedavide ilaç kullanan hastaların değerlendirilmesi.

Hasta No.	Yaş	Cinsiyet	CCI	PLT (x 10 ³ /mL)	Birinci basamak tedavi	İkinci basamak tedavi	3.ay yanıt	12.ay yanıt
1	37	E	3	4	MP, IVIG	S, MM	-	-
2	29	E	0	5	MP, IVIG	E	Yanıt	Yanıt
3	35	E	0	2	MP, IVIG	R	Yanıt	Tam yanıt
4	40	K	0	35	MP, IVIG	E, R	-	-
5	35	E	0	1	MP, IVIG	R	Yanıt	Tam yanıt
6	79	E	7	39	MP, IVIG	E, D	-	-
7	54	E	1	1	MP, IVIG	E, R, S	Tam yanıt	Tam yanıt
8	76	E	7	2	MP, IVIG	E	Tam yanıt	Tam yanıt
9	31	K	0	8	MP, IVIG	E	Yanıt	Tam yanıt
10	80	K	8	5	MP, IVIG	R	-	Tam yanıt
11	85	K	6	8	MP, IVIG	R	Tam yanıt	Tam yanıt
12	88	E	5	1	MP, IVIG	E, D	Tam yanıt	-
13	23	E	0	41	MP, IVIG	E	-	-
14	46	K	1	28	MP, IVIG	E	Tam yanıt	Tam yanıt
15	73	K	6	1	MP, IVIG	E, R	Tam yanıt	Tam yanıt
16	50	K	2	4	MP, IVIG	R	Tam yanıt	Tam yanıt
17	53	K	1	3	MP, IVIG	E	-	Tam yanıt
18	40	E	2	3	MP, IVIG	E	-	Tam yanıt
19	56	K	1	17	MP, IVIG	E	Tam yanıt	Tam yanıt
20	91	E	9	4	MP, IVIG	E, S	Tam yanıt	Yanıt
21	93	K	9	22	-	E	Tam yanıt	Tam yanıt
22	55	E	3	2	MP, IVIG	R	Tam yanıt	Tam yanıt
23	75	E	6	15	MP, IVIG	E, R	Tam yanıt	Yanıt
24	85	K	8	3	MP, IVIG	E	-	Yanıt

25	66	E	2	5	MP, IVIG	E	Tam yanıt	Tam yanıt
26	61	K	6	2	MP, IVIG	E, D, A	Tam yanıt	-
27	63	E	3	36	MP, IVIG	E	Tam yanıt	Tam yanıt
28	73	K	7	12	MP, IVIG	E, D	Yanıt	Yanıt
29	62	E	3	6	MP, IVIG	E	Yanıt	-
30	60	K	2	17	MP, IVIG	E	-	Yanıt

E:Erkek, K:Kadın, MP:Metilprednisolon, IVIg:İntravenöz immünglobulin, E:Eltrombopag, R:Rituksimab, D:Danasin, S:Siklosporin, Sf:Siklofosamid, A:Azatioprin, MM:Mikofenolat mofetil

Yaş aralığına göre kemik iliği biyopsi sonuçlarının değerlendirilmesi Tablo 4.12'de verilmiştir.

Çalışmamızda 100 hastadan 54 (%54.0) hastanın kemik iliği aspirasyon biyopsisi sonuçlarına ulaşılmıştır. Yaş grupları arasında kemik iliği aspirasyon biyopsisi sonuçları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla; p=0.070, p=0.971, p=0.104, p=0.586, p=0.083).

Tablo 4.12. Yaş aralığına göre kemik iliği aspirasyon biyopsisi sonuçlarının değerlendirilmesi.

Median (Q1-Q3)	60 yaş altı (n=35)	60 yaş ve üzeri (n=19)	P*
Normoblast (%)	25.0 (22.0-26.0)	23.0 (20.0-25.0)	0.070
Lenfosit (%)	15.0 (14.0-16.0)	15.0 (13.0-16.0)	0.971
Granülosit (%)	59.0 (56.0-62.0)	60.0 (59.0-62.0)	0.104
Monosit (%)	1.0 (1.0-2.0)	1.0 (1.0-2.0)	0.586
Miyeloid/eritroid oranı	3.0 (2.0-3.0)	3.0 (2.5-3.0)	0.083

n:Sayı, *:Mann-Whitney-U analizi

Birinci basamak tedaviye göre kemik iliği aspirasyon biyopsisi sonuçlarının değerlendirilmesi Tablo 4.13'de verilmiştir.

IVIg tedavisi alan ve IVIg tedavisi almayan gruplar arasında kemik iliği aspirasyon biyopsisi sonuçları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla; p=0.401, p=0.841, p=0.339, p=0.933, p=0.207).

Tablo 4.13. Birinci basamak tedaviye göre kemik iliği aspirasyon biyopsisi sonuçlarının değerlendirilmesi.

Median (Q1-Q3)	IVIg + (n=45)	IVIg – (n=9)	P*
Normoblast (%)	24.0 (22.0-26.0)	23.0 (21.0-25.0)	0.401
Lenfosit (%)	15.0 (14.0-16.0)	15.0 (13.5-16.5)	0.841
Granülosit (%)	59.0 (57.0-62.5)	60.0 (59.5-61.5)	0.339
Monosit (%)	1.0 (1.0-2.0)	1.0 (1.0-2.0)	0.933
Miyeloid/eritroid oranı	3.0 (2.0-3.0)	3.0 (3.0-3.0)	0.207

n:Sayı, *:Mann-Whitney-U analizi

İkinci basamak tedaviye göre kemik iliği aspirasyon biyopsisi sonuçlarının değerlendirilmesi Tablo 4.14’de verilmiştir.

Sekonder ilaç kullanımı olan ve sekonder ilaç kullanımı olmayan gruplar arasında kemik iliği aspirasyon biyopsisi sonuçları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla; p=0.250, p=0.712, p=0.454, p=0.186, p=0.882).

Tablo 4.14. İkinci basamak tedaviye göre kemik iliği aspirasyon biyopsisi sonuçlarının değerlendirilmesi.

Median (Q1-Q3)	Sekonder ilaç kullanımı yok (n=33)	Sekonder ilaç kullanımı var** (n=21)	P*
Normoblast (%)	24.0 (22.0-26.0)	23.0 (20.0-25.5)	0.250
Lenfosit (%)	15.0 (14.0-16.0)	15.0 (14.0-16.0)	0.712
Granülosit (%)	60.0 (57.5-62.0)	60.0 (57.0-64.0)	0.454
Monosit (%)	1.0 (1.0-2.0)	1.0 (1.0-1.5)	0.186
Miyeloid/eritroid oranı	3.0 (2.0-3.0)	3.0 (2.0-3.0)	0.882

n:Sayı, *:Mann-Whitney-U analizi, **:Bir veya birden fazla ilaç kullanım öyküsü var

Yaş aralığına göre kemik iliği biyopsi sonuçlarının değerlendirilmesi Tablo 4.15’de verilmiştir.

Altmış yaş ve üzeri grupta sellularite yüzdesi 60 yaş altı grubundan anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (p<0.001).

Tablo 4.15. Yaş aralığına göre kemik iliği aspirasyon biyopsisi sonuçlarının değerlendirilmesi.

	60 yaş altı (n=35)	60 yaş ve üzeri (n=19)	P
Boyut (cm), median (Q1-Q3)	1.3 (1.1-1.8)	1.2 (1.0-1.5)	0.162*
Sellularite (%), median (Q1-Q3)	55.0 (50.0-65.0)	40.0 (35.0-50.0)	< 0.001*
Displazi, n (%)	1 (100.0)	0 (0.0)	1.000**
Kolajen fibrozis, n (%)	-	-	-
Retikülin fibrozis, n (%)	3 (75.0)	1 (25.0)	1.000**
Megakaryosit sayısı, n (%)			
Artmış	14 (73.3)	5 (26.3)	0.685**
Normal	15 (62.5)	9 (37.5)	
Azalmış	4 (50.0)	4 (50.0)	
Değerlendirilemedi	2 (66.7)	1 (33.3)	
Hipolobülasyon, n (%)	8 (61.5)	5 (38.5)	1.000**
Hiperlobülasyon, n (%)	5 (55.6)	4 (44.4)	0.704**
Nükleer fragmentasyon, n (%)	-	-	-
Mikromegakaryosit, n (%)	-	-	-
Hiperkromazi, n (%)	-	-	-
Paratrabekülerite, n (%)	-	-	-
Multilobülasyon, n (%)	-	-	-

n:Sayı, *:Mann Whitney U analizi, **:Fisher's Exact Test

5. TARTIŞMA

İmmun trombositopeni trombosit antijenlerine karşı gelişen otoantikolar nedeniyle immün mekanizmayla yıkımı ve trombosit üretiminin bozulmasıyla karakterlenen otoimmün bir hastalıktır. Tanı anında ortalama yaş 55-60'tır (116). Doğurganlık çağındaki kadınlarda aynı yaş grubu erkeklere göre daha sık görüldüğü, 60 yaş üzerinde ise cinsiyet dağılımının benzer olduğu görülmektedir. Ayrıca pek çok çalışmada genç kadın hastalarda daha sık görüldüğü belirtilmiştir (117-119). 2017 yılında yayınlanan, 302 hastanın yer aldığı randomize, çift kör EXTEND (120) çalışması ile 2012 yılında yayınlanan Bussel ve ark.'nın yaptığı çok merkezli, tek kollu, 66 hastanın incelendiği çalışmada ortalama yaş 50 yıl saptanmıştır (121). Sekiz yüz kırk hastayı içeren bir başka çalışmada ise kadın erkek oranı 1.4/1 olarak bulunmuş ve ortalama yaş 57, median yaş 59 olarak saptanmıştır (122). 2018 yılında Giun-Yi Hung ve ark. tarafından Tayvan'da İTP insidansının araştırıldığı bir çalışmada, 4855 hastanın %61.3'ünün kadın, %38.7'sinin erkek olduğu saptanmıştır (123). EXTEND (120) çalışmasında ve Bussel ve ark.'nın (121) yaptığı çalışmada da hasta popülasyonunun çoğunluğunu kadınlar oluşturmaktaydı.

Çalışmamıza toplamda 100 İTP tanısı alan hasta dahil edilmiştir. Tanı anında ortalama yaş 52.9 ± 19.5 olarak görülmüş olup literatürde bildirilen aralıkta bulunmaktadır. Çalışmaya dahil edilen 100 hastadan 57'sinin (%57.0) ve 43'ünün (%43.0) erkek olduğu görülmüş olup, hastalığın kadınlarda daha sık olması literatür ile benzerlik göstermektedir.

İmmun trombositopeni altta yatan bir neden olmadığında 'primer', bir nedene bağlı olarak ortaya çıktığında da 'sekonder' olarak adlandırılmaktadır. Çalışmamızda hastaların 97'si (%97.0) primer İTP tanılıydı.

Çalışmamızda CCI skoru 67 (%67.0) hastada düşük, 10 (%10.0) hastada orta, 23 (%23.0) hastada yüksek saptanmıştır. Lal ve ark.'nın İT'de ikinci basamak tedavi sonuçlarını araştırdığı çalışmada dört ayrı merkezden toplamda 3332 İTP tanılı hastayı değerlendirmişlerdir. CCI skoru 903 (%27.1) hastada 0, 1277 (%38.3) hastada 1-2 (düşük), 653 (%19.6) hastada 3-4 (orta), 499 (%15.0) hastada +5 (şiddetli) olarak

saptanmıştır (124). Ekstrand ve ark.'nın İsveç'te 1998-2015 yılları arasında primer İTP tanısı alan 6740 hastayı değerlendirdikleri çalışmada; CCI skoru 2906 (%43.1) hastada 0, 1089 (%16.2) hastada 1, 602 (%8.9) hastada 2, 2143 (%31.8) hastada 3 veya daha fazla olarak saptanmıştır (125). Hastalarımızın çoğunluğunun CCI skorunun düşük olması mortalite oranının nispeten daha düşük olmasını açıklayabilir.

İmmun trombositopeni hastalarında başlıca komplikasyon kanamadır. Kanama prezentasyonu peteşi, purpura ve ekimoz gibi hayati tehlike yaratmayan cilt altı kanamalar şekilde olabileceği gibi, intrakranial kanama ve gastrointestinal sistem kanaması gibi hayati tehdit eden ciddi bulgularla da seyredebilmektedir. Çalışmamızda tanı anında 100 hastanın %98.0'inde (n=98) minör veya majör kanama bulgusu olduğu saptanmıştır. Moulis ve ark. tarafından yapılan, 121 yeni tanı almış İTP'li hastanın dahil edildiği prospektif kohort çalışmasında hastaların %50.4'ünde (n=57) kanama olduğu saptanmıştır (126). Altomare ve ark. tarafından yapılan, 6651 yetişkin İTP hastasının takip edildiği bir çalışmada, yıllık %57 oranında kanama ile ilişkili bulgu tespit edilmiştir (127). Piel-Julian ML ve ark.'nın yaptığı 302 hastanın dahil edildiği çalışmada hastaların %57,9'unda kanama bulgusu gözlenmiş, %30'unda peteşi, purpura veya ekimoz saptanmışken ciddi kanama görülme oranı %5-6 olarak görülmüştür (128). Literatür ile karşılaştırıldığında; İTP'li hastalarda kanama saptanma oranı literatürden daha yüksek bulunmuş, bunun nedeninin kliniğimize başvuran hastaların farkındalıklarının az olması ve hastaneye geç başvuruları olduğu düşünülmüştür. Hayati tehdit eden ciddi kanama ise sadece üç hastada görüldü.

Erişkin İTP'de tedavinin ana hedefi hastada trombosit değerini tamamen normale getirmekten ziyade majör kanamayı önleyebilecek güvenli bir trombosit sayısına ulaşmaktır (129,130). Çalışmamızda hastaların tanı anındaki PLT ortalaması $12.36 \pm 14.58 \text{ } 10^3/\text{mL}$, tedavi sonrası 3. ayda PLT ortalaması $176.03 \pm 142.94 \text{ } 10^3/\text{mL}$, tedavi sonrası 12. ayda PLT ortalaması $197.26 \pm 147.34 \text{ } 10^3/\text{mL}$ bulunmuştur. Tanı anına göre PLT sayısında tedavi sonrası 3. ay ve 12. ayda istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır ($p < 0.001$). Bu nedenle mevcut tedavi protokolleri hastalığın tedavisi için yeterli güven aralığındadır.

Çalışmamızda 60 yaş ve üzeri grupta tanı anındaki PLT değeri 60 yaş altı grubundan daha düşük saptanmış fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı

bulunamamıştır ($p>0.05$). Bu durum 60 yaş ve üzeri popülasyonun olası komorbiditeleri, olası antiagregan-antikoagülanlar dahil çoklu ilaç kullanımı ve kemik iliği sellüleritesinin yaşla beraber daha genç popülasyona göre azalması göz önüne alındığında bu yaş grubunun daha düşük bir PLT sayısı ile prezente olma eğiliminin daha yüksek olması ile açıklanabilir.

Kortikosteroidler; kemik iliğinde hemoglobin, eritrosit, polimorfonükler lökosit ve trombosit yapımını arttırmaları. Kan lökosit düzeyinin yükselmesinde; kemik iliğinde sentezlerinin ve buradan salınımlarının artırılması yanında, vasküler kompartmandan çıkışının azaltılması ve kandaki yarılanma ömürlerinin uzaması rol oynar. Ancak kandaki eozinofil, bazofil lökositlerin, monosit ve lenfositlerin sayısını azaltırlar (131). Özellikle splenektomi sonrası lökositoz iyi bilinir ve ameliyattan hemen sonra gelişir (132). Çalışmamızda tedavi sonrası 3. ayda MCV, RDW, MCH, lökosit ve HCT değerlerinde anlamlı bir artış görülmüştür ($p<0.05$). Bu veriler kortikosteroid kullanımı sonrası görülmesi beklenen verilerdir.

Tedavi gerektirecek düzeyde trombositopenisi olan hastalarda kontrendikasyon yoksa ilk basamak tedavi steroidlerdir (133). Kortikosteroidler hastaların yaklaşık üçte ikisinde trombosit sayısını yükseltir ve birçok hastada bir ila iki hafta içinde yanıt gelişir, ayrıca kanama ile başvuran hastalarda steroid yanına IVIg tedavisi birinci basamakta eklenir. Uzun dönem tam yanıt yaklaşık hastaların %20.0'sinde görülür. Kısa dönem kortikosteroid yanıtı hastaların yaklaşık %65-85 iken uzamış yanıt ise %10-30 civarındadır (134). Çalışmamızda da 100 hastadan 99'una (%99.0) birinci basamak tedavi olarak steroid tedavisi verilmiştir. Steroid alan hastaların 86'sı (%86.8) takipte tedaviye tam yanıt vermemiş olup 14'ü (%14.0) tedaviye tam yanıt vermiştir.

Çalışmamızda 86 (%86) hastaya tanı anında kanama bulguları ile başvurduğu ve komorbiditeleri nedeni steroid ile birlikte IVIg tedavisi verilmiştir. IVIg, kortikosteroidlerden daha hızlı bir şekilde trombosit sayısını yükseltir. Mithoowani ve ark.'nın 2019'da yaptığı çok merkezli bir çalışmada; IVIg'in, kortikosteroidlere göre 5. günde trombosit sayısını artırmada daha etkili olduğu belirlenmiştir. Başlangıçta IVIg veya steroid alan hastalar arasında da uzun vadeli yanıtlar benzer izlenmiştir (133). Godeau B ve ark.'nın yaptığı 122 hastanın dahil edildiği bir çalışmada birinci basamak

tedavide sadece steroid alan hastalar, IVIg alan hastalar ile karşılaştırıldığında IVIg alan hastaların yanıt yüzdesinin daha yüksek olduğu görülmüştür (135). Ülkemizde Başaran'ın 121 İTP'li hastanın dahil edildiği çalışmada birinci basamak tedavi olarak sadece steroid alan hastaların tedavi yanıt oranı %73.6 iken, steroidle kombine ya da tek başına IVIg alan hastaların tedavi yanıt oranı %88.6 olarak bulunmuştur (136). Çalışmamızda ise tedavi sonrası 3. ayda sadece steroid alan hastalar, IVIg alan hastalar ile karşılaştırıldığında; genel yanıt yüzdesinin sadece steroid alan hastalarda %100.0, tek başına veya steroid ile birlikte IVIg tedavisi alan hastalarda ise %80.7 olduğu saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Yine tedavi sonrası 12. ayda sadece steroid alan hastalar, IVIg alan hastalar ile karşılaştırıldığında; genel yanıt yüzdesinin sadece steroid alan hastalarda %100.0, tek başına veya steroid ile birlikte IVIg tedavisi alan hastalarda ise %88.0 olduğu saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Literatürdeki steroid ve IVIg tedavisine verilen yanıt oranlarındaki değişikliğin, çalışmaların takip süresindeki farklılıklardan, hastaların çalışmaya dahil edilme kriterlerindeki farklılıklardan ve yanıt tanımlarındaki farklılıklardan kaynaklandığını düşünmekteyiz.

American Hematoloji Derneği'nin 2019 yılında güncellediği İTP tedavi kılavuzunda birinci basamak tedaviye yanıt vermeyen İTP hastalarında önde gelen ikinci basamak tedavi seçenekleri splenektomi, rituksimab ve TPO reseptör agonistleri olarak gösterilmiştir (13,17). Çalışmamızda 100 hastanın 32'si (%32.0) ikinci basamak tedavi almış olup 2 hastanın takip eksikliği nedeniyle yanıt durumlarına ulaşamamıştır. Çalışmamızda AHD'nin kılavuzu ile uyumlu şekilde ikinci basamak tedavide daha fazla tercih edilen tedaviler sırasıyla splenektomi (%41.0), eltrombopag (%26.0), rituksimab (%10.0) olarak görülmüştür.

Çalışmamızda splenektomi yapılan 41 hastanın 29'unda (%72.0) tedavi sonrası 3. ayda tedaviye tam yanıt/yanıt verdiği saptanmıştır. Portielje ve ark.'nın yaptığı bir araştırmada, steroid tedavisine yanıt vermeyen 124 hastaya splenektomi yapılmış, %58.0 hastanın tedaviye tam yanıt verdiği, %35.0 hastanın ise yanıt verdiği gösterilmiştir (137). Stasi ve ark.'nın yaptığı araştırmada splenektomiye yanıt %75 olarak bulunmuştur (138). Oluç ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada;

metilprednizolon tedavisine yanıtız olan 19 olgu ile tedaviye yanıt verdiği halde ilacın azaltılmasıyla 28 nüks eden 7 olguda (toplam 26 olgu) splenektomi yapılmış, splenektomi sonrasında olguların 15'inde (%57.6) tam yanıt, 7'sinde (%26.9) yanıt alınırken, 4'ünde (%15.3) yanıt alınamamıştır (134). Çalışmamızda saptadığımız splenektomi yanıt oranının literatürdeki çalışmalar ile benzer olduğu görölmüştür.

Çalışmamızda eltrombopag tedavisi verilen 26 hastanın 12'si (%46,1) tedavi sonrası 3. ayda tedaviye tam yanıt/yanıt vermiştir. 2006-2007 yılları arasında 197 İTP'li hasta ile yapılan, faz 3, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada (RAISE), gözlemlenen eltrombopag tedavisine genel yanıt oranı %79.0 bulunmuştur (135). Hindistan'dan yapılan başka bir retrospektif çalışmada 53 hastanın verileri incelenmiştir. Bu çalışmada da eltrombopag tedavisine 90 günlük genel yanıt oranlarının %81.1 olduğu görölmüştür (141). Ülkemizde yapılan çok merkezli ekdemir ve ark.'nın retrospektif olarak değerlendirdiği ve 285 hastayı içeren çalışmalarında ise eltrombopag tedavisine yanıt oranının %86.7 olduğu; tam yanıt ve yanıt oranlarının ise sırasıyla %63.0 ve %22.8 olarak hesaplandığı bildirilmiştir (142). Literatürle karşılaştırıldığında çalışmamızda eltrombopag tedavisine yanıt oranının daha düşük olduğu görölmüş ve bunun nedeninin hastaların farkındalığının az olduğu, ilacı düzenli kullanmadığı ve hastaların düzenli kontrole gelmediğinden kaynaklandığı düşünölmüştür.

Ritüksimab, şu ana kadarki deneyimlere göre, kullanılan bu yeni ajanlar içerisinde, splenektomi yapılamayan ya da splenektomi sonrası nüks eden kronik İTP'li hastalarda iyi bir alternatif olarak göze çarpmaktadır. Malgir ve ark. tarafından yapılan çalışmada splenektomi sonrası nüks eden toplam 8 hastaya ritüksimab verilmiştir. Üç hastada tam yanıt ve 2 hastada yanıt elde edilirken, 3 hastada ise yanıt alınamamıştır (143). Çalışmamızda tedavi sonrası 3. ayda ritüksimab tedavisi verilen 10 hastanın 8'ininin tedaviye tam yanıt/yanıt verdiği, tedavi sonrası 12. ayda 9 hastanın tedaviye tam yanıt/yanıt verdiği saptanmıştır.

Çalışmamızda 3 ilaç kullanan grupta 1 ve 2 ilaç kullanan gruplara kıyasla tedavi sonrası 3. ayda hastaların tamamında (%100.0) tam yanıt vermiş ancak %50.0'si tedavi sonrası 12. ayda bu remisyonu korumuştur.

Kemik iliği biyopsisi incelemesinin sistematik semptomları veya anormal belirtileri olan ya da splenektomi planlanan vakalarda ve 60 yaşın üzerindeki hastalarda bilgi verici olduğu rapor edilmiştir (144). İTP'li hastaların kemik iliği incelemesinde, bazı çalışmalarda megakaryosit sayısında artış saptanırken, bazı çalışmalarda ise megakaryosit sayısı normal olarak saptanmıştır (145-148). Bazı çalışmalarda ise azalmış granülarite ve azalmış nükleer ploidi saptanmıştır (149,150). Gündüz ve ark.'nın yaptığı çalışmada belirtildiği gibi megakaryosit sayıları birçok hastada raporlanmadığı için kemik iliği aspirasyonlarında megakaryosit sayısını yorumlamak zor olmaktadır (151). Bazı çalışmalarda kemik iliği biyopsi özellikleri değerlendirilmiştir. Granüler olmayan yalancı trombosit formasyonu ile megakaryosit hiperplazisi, azalmış megakaryosit granülaritesi, azalmış trombosit üretimi, dejeneratif değişiklikler, azalmış megakaryosit granülaritesi, azalmış ploidi, düz tomurcuklanmamış hücre membranı, immatür formların miktarında artış, çok sayıda ve daha geniş megakaryositler raporlanmıştır. Yapılan çalışmalarda kemik iliği biyopsisi morfolojik özellikleri ile ilgili uyumsuz sonuçlara ulaşılmıştır. Bu nedenle miyelodisplazi insidansı düşük olduğu için genç hastalarda kemik iliği biyopsisi önerilmemektedir (151). Çalışmamızda 100 hastanın 54'üne (%54.0) kemik iliği biyopsisi yapılmıştır. Yaş gruplarına göre normoblast, lenfosit, granülosit, monosit, myeloid/eritroid oranları karşılaştırılmış fakat istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır ($p>0.05$).

Çalışmamızda 60 yaş altı ve 60 yaş ve üzeri hastalar arasında kemik iliği biyopsi sonuçları karşılaştırılmıştır. 60 yaş ve üzeri grupta sellularite yüzdesi (%40.0) 60 yaş altı gruba kıyasla (%55.0) anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır ($p<0.001$). Gündüz ve ark. 98 İTP tanılı hastayı yaşa göre (<60 yıl ve ≥ 60 yıl) iki gruba ayırarak kemik iliği biyopsi sonuçlarını retrospektif olarak incelemişlerdir. Çoğu hastada kemik iliği aspiratlarında megakaryosit sayıları kaydedilmediği için bu konuda yorum yapılamamıştır. Flow sitometri sonuçları ve kemik iliği bulguları iki grup arasında benzer bulunmuştur. Çalışmamızla benzer şekilde İTP'li genç ve yaşlı hastaların kemik iliği incelemeleri arasında sellülerite dışında fark saptanmamıştır (151).

Çalışmamızda 54 hastanın 19'unda (%35.1) artmış megakaryosit, 24'ünde (%44.4) yeterli megakaryosit, 8'inde (%14.8) azalmış megakaryosit saptanmış olup 3 (%5.5) hastanın megakaryosit sayısı değerlendirilememiştir. Bu hastaların sistemde

ulaşılan kemik iliği biyopsisi patoloji raporlarında 1 (% 1.8) hastada displazi, 4 (%7.4) hastada retikülin fibrozis, 13 (%24.0) hastada hipolobulasyon, 9 (%16.6) hastada hiperlobulasyon saptanmıştır.

Çalışmamızda kemik iliği biyopsisindeki megakaryositlerin morfolojik özellikleri diğer çalışmalara benzer özellikler göstermiştir. Tatlıpınar'ın retrospektif olarak değerlendirdiği ve 118 hastayı içeren çalışmasında 95 (%54.0) hastaya kemik iliği biyopsisi yapılmıştır. Verilerine ulaşılabilen 63 hastanın 30'unda (%47.6) artmış megakaryosit sayısı, 21'inde (%33.3) yeterli megakaryosit sayısı, 6'sında (%9.5) yetersiz materyal (megakaryosit sayısı değerlendirilemeyen), 5'inde (%7.9) megakaryosit sayısında azalma saptanmıştır (152).



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda 2015-2022 yılları arasında Muğla Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran ve İTP tanısı almış bireylere uygulanan tedavi yöntemlerini ve sonuçlarını güncel kılavuzlar ve literatür ile karşılaştırdık. Çalışmamız İTP tanılı

hastaların demografik özelliklerinin, tedavi uygulamalarının ve immunohistokimyasal sonuçlarının birlikte değerlendirildiği özgün bir çalışmadır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. İlk ve en önemli kısıtlılığımız örneklem büyüklüğünün küçük olmasıdır. Çalışmamızın retrospektif olması sebebi ile hastaların bir kısmının anamnezine, tedavi yanıtlarına ulaşamamıştır. Hastaların takip sürelerinin değişken olması, hastaların düzenli takibe gelmemeleri çalışmamızın diğer kısıtlayıcı öğeleridir. Bu çalışmanın daha geniş hasta popülasyonu ile yapılması, birden fazla merkezin çalışmaya dahil edilmesi verilerin anlamlılığını arttırarak güncel tedavi yaklaşımımızda daha güvenilir olarak kullanabileceğimiz verilere sahip olmamızı sağlayabilir.



KAYNAKLAR

1. Shih A, Nazi I, Kelton JG, Arnold DM. Novel treatments for immune thrombocytopenia. Press Medicale. 2014;43(4P2):1–14.

2. Bussel J. Disorders of platelets. In: Lanzkowsky P (ed) Manual of pediatric hematology and oncology. fifth. 2011:321–77.
3. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127:2391–405.
4. Feng G, Gale RP, Cui W, Cai W, Huang G, Xu Z, et al. A systematic classification of megakaryocytic dysplasia and its impact on prognosis for patients with myelodysplastic syndromes. *Exp Hematol Oncol*. 2015;5:12.
5. Goasguen JE, Bennett JM, Bain BJ, Brunning RD, Vallespi MT, Tomonaga M, et al. Quality control initiative on the evaluation of the dysmegakaryopoiesis in myeloid neoplasms: Difficulties in the assessment of dysplasia. *Leuk Res*. 2016;45:75-81.
6. Kühne T. Diagnosis and management of immune thrombocytopenia in childhood. 2017;36– 44.
7. Kistanguri G, Mccrae KR. Immune Thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2013;27(3):495–520.
8. Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, Luning Prak ET. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood*, 2009;113(26):6511-21.
9. Schulze H, Gaedicke G. Immune thrombocytopenia in children and adults: what's the same, what's different? *Haematologica*. 2011;96(12):1739-41.
10. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019;3(22):3780-3817.
11. Onisâi M, Vlădăreanu AM, Spînu A, Găman M, Bumbea H. Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) - new era for an old disease. *Rom J Intern Med*. 2019;57(4):273-283.
12. Page L. K, Psaila B, Provan D et al. The immune thrombocytopenic purpura (ITP) bleeding score:assessment of bleeding in patients with ITP. *British Journal of Hematology*, 2007;138(2):245-8.
13. Neunert C, Terrell D. R, Arnold D. M, et al. American Society of Hematology guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood advances*, 2019; 3(23), 3829–3866.

14. Neunert C, Arnold DM. Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: a systematic review: reply. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2015;13(8):1522-1523.
15. Lazarus AH. Monoclonal versus polyclonal anti-D in the treatment of ITP. *Expert opinion on biological therapy*. 2013;13(10):1353-1356.
16. Crow AR, Lazarus AH. Mechanistic properties of intravenous immunoglobulin in murine immune thrombocytopenia: support for Fc γ RIIB falls by the wayside. In *Seminars in hematology*. 2016;53:S20-S22.
17. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 21 ed, ed. F.A. Loscalzo J, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J;2022.
18. Eser I, Gunay S, Hasan Z, Sak A, Yalçın F, Kürkçüoğlu İ. Mean Platelet Volume as a Diagnostic Indicator in Pneumonia Disease. 2015;2014:1212-4.
19. Hillman RS, Ault KA, Leporrier M, Rinder HM. *LANGE Klinik Uygulamada Hematoloji*. 5. bs. İstanbul: Güneş Tıp Kitabevi;2012:342.
20. Karabulut N, Namli M. HBsAg Pozitif Hastaların Trombosit İndekslerinin Değerlendirilmesi. 2015;29:73-8.
21. Zühre Kaya, Kaya Z. Interpretation of automated blood cell counts. *Diclemedj*. 2013;40(3):521-8.
22. Lucchini E, Fanin R, Cooper N, Zaja F. Management of immune thrombocytopenia in elderly patients. *Eur J Intern Med*. 2018;58:70–6.
23. Matzdorff A, Meyer O, Ostermann H, Kiefel V, Eberl W, Kühne T, et al. Immune Thrombocytopenia - Current Diagnostics and Therapy: Recommendations of a Joint Working Group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI. *Oncol Res Treat*. 2018;41(Suppl 5):1–30.
24. Stasi R, Newland AC. ITP: A historical perspective. *Br J Haematol*. 2011;153(4):437–50.
25. 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.
26. Kühne T, Berchtold W, Michaels LA, Wu R, Donato H, Espina B, et al. Newly diagnosed immune thrombocytopenia in children and adults: A comparative

- prospective observational registry of the intercontinental cooperative immune thrombocytopenia study group. *Haematologica*. 2011;96(12):1831–7.
27. Lambert MP, Gernsheimer TB. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. *Blood*. 2017;129(21):2829-2835.
 28. Stasi R, Stipa E, Masi M, Cecconi M, Scimò MT, Oliva F, Papa G. Long-term observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med*. 1995;98(5):436-42.
 29. Doobaree IU, Nandigam R, Bennett D, Newland A, Provan D. Thromboembolism in adults with primary immune thrombocytopenia: a systematic literature review and meta-analysis. *Eur J Haematol*. 2016;97(4):321-30.
 30. Cooper N, Ghanima W. Immune thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2019;381(10):945–55.
 31. Audia S, Santegoets K, Laarhoven AG, Vidarsson G, Facy O, OrtegaDeballon P, et al. Fcγ receptor expression on splenic macrophages in adult immune thrombocytopenia. *Clin Exp Immunol*. 2017;188(2):275–82.
 32. Chelof AZ, Kuter DJ, Al-Samkari H. Serum complement levels in immune thrombocytopenia: characterization and relation to clinical features. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020;4(5):807–12.
 33. Goette NP, Glembotsky AC, Lev PR, Grodzielski M, Contrufo G, Pierdominici MS, et al. Platelet apoptosis in adult immune thrombocytopenia: insights into the mechanism of damage triggered by auto-antibodies. *PLoS ONE*. 2016;11(8): e0160563.
 34. Xu SQ, Wang CY, Zhu XJ, Dong XY, Shi Y, Peng J, et al. Decreased indoleamine 2,3-dioxygenase expression in dendritic cells and role of indoleamine 2,3-dioxygenase-expressing dendritic cells in immune thrombocytopenia. *Ann Hematol*. 2012;91(10):1623–31.
 35. Saito A, Yokohama A, Osaki Y, Ogawa Y, Nakahashi H, Toyama K, et al. Circulating plasmacytoid dendritic cells in patients with primary and *Helicobacter pylori*-associated immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol*. 2012;88(4):340–9.

36. Kuwana M, Okazaki Y, Ikeda Y. Splenic macrophages maintain the antiplatelet autoimmune response via uptake of opsonized platelets in patients with immune thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2009;7(2):322–9.
37. Feng Q, Xu M, Yu YY, Hou Y, Mi X, Sun YX, et al. High-dose dexamethasone or all-trans-retinoic acid restores the balance of macrophages towards M2 in immune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost.* 2017;15(9):1845–58.
38. Zhao Y, Xu P, Guo L, Wang H, Min Y, Feng Q, et al. Tumor necrosis factor- α blockade corrects monocyte/macrophage imbalance in primary immune thrombocytopenia. *Thromb Haemost.* 2021;121(6):767–81.
39. Zhang J, Ma D, Zhu X, Qu X, Ji C, Hou M. Elevated profile of Th17, Th1 and Tc1 cells in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Haematologica.* 2009;94(9):1326–9.
40. Hu Y, Li H, Zhang L, Shan B, Xu X, Li H, et al. Elevated profiles of Th22 cells and correlations with Th17 cells in patients with immune thrombocytopenia. *Hum Immunol.* 2012;73(6):629–35.
41. Olsson B, Andersson PO, Jacobsson S, Carlsson L, Wadenvik H. Disturbed apoptosis of T-cells in patients with active idiopathic thrombocytopenic purpura. *Thromb Haemost.* 2005;93(1):139–44.
42. Fogarty PF, Rick ME, Zeng W, Risitano AM, Dunbar CE, Bussel JB. T cell receptor VB repertoire diversity in patients with immune thrombocytopenia following splenectomy. *Clin Exp Immunol.* 2003;133(3):461–6.
43. Xie J, Cui D, Liu Y, Jin J, Tong H, Wang L, et al. Changes in follicular helper T cells in idiopathic thrombocytopenic purpura patients. *Int J Biol Sci.* 2015;11(2):220–9.
44. Audia S, Rossato M, Santegoets K, Spijkers S, Wichers C, Bekker C, et al. Splenic TFH expansion participates in B-cell differentiation and antiplatelet antibody production during immune thrombocytopenia. *Blood.* 2014;124(18):2858–66.
45. Yu J, Heck S, Patel V, Levan J, Yu Y, Bussel JB, et al. Defective circulating CD25 regulatory T cells in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2008;112(4):1325–8.

46. Stasi R, Cooper N, Del Poeta G, Stipa E, Laura Evangelista M, Abruzzese E, et al. Analysis of regulatory T-cell changes in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura receiving B cell-depleting therapy with rituximab. *Blood*. 2008;112(4):1147–50.
47. Yu TS, Wang HY, Zhao YJ, Yu YF, Hou Y, Liu S, et al. Abnormalities of bone marrow B cells and plasma cells in primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2021;5(20):4087–101.
48. Mahevas M, Patin P, Huetz F, Descatoire M, Cagnard N, Bole-Feysot C, et al. B cell depletion in immune thrombocytopenia reveals splenic long-lived plasma cells. *J Clin Investig*. 2013;123(1):432–42.
49. Olsson B, Andersson PO, Jernas M, Jacobsson S, Carlsson B, Carlsson LM, et al. T-cell-mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Nat Med*. 2003;9(9):1123–4.
50. Zhao C, Li X, Zhang F, Wang L, Peng J, Hou M. Increased cytotoxic T-lymphocyte-mediated cytotoxicity predominant in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura without platelet autoantibodies. *Haematologica*. 2008;93(9):1428–30.
51. Zhou H, Qiu JH, Wang T, Yu YY, Liu XN, Li X, et al. Interleukin 27 inhibits cytotoxic T-lymphocyte-mediated platelet destruction in primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2014;124(22):3316–9.
52. Li J, van der Wal DE, Zhu G, Xu M, Yougbare I, Ma L, et al. Desialylation is a mechanism of Fc-independent platelet clearance and a therapeutic target in immune thrombocytopenia. *Nat Commun*. 2015;6:7737.
53. Qiu J, Liu X, Li X, Zhang X, Han P, Zhou H, et al. CD8(+) T cells induce platelet clearance in the liver via platelet desialylation in immune thrombocytopenia. *Sci Rep*. 2016;6:27445.
54. Zheng SS, Ahmadi Z, Leung HHL, Wong R, Yan F, Perdomo JS, et al. Antiplatelet antibody predicts platelet desialylation and apoptosis in immune thrombocytopenia. *Haematologica*. 2022;107(9):2195–205.
55. Deppermann C, Kratochl RM, Peiseler M, David BA, Zindel J, Castanheira F et al. Macrophage galactose lectin is critical for Kupfer cells to clear aged platelets. *J Exp Med*. 2020;217(4).

56. Jiang Y, Tang Y, Hoover C, Kondo Y, Huang D, Restagno D, et al. Kupfer cell receptor CLEC4F is important for the destruction of desialylated platelets in mice. *Cell Death Differ.* 2021;28(11):3009–21.
57. Sakuragi M, Hayashi S, Maruyama M, Kabutomori O, Kiyokawa T, Nagamine K, et al. Clinical significance of IPF% or RP% measurement in distinguishing primary immune thrombocytopenia from aplastic thrombocytopenic disorders. *Int J Hematol.* 2015;101(4):369–75.
58. Cybulska A, Meintker L, Ringwald J, Krause SW. Measurements of immature platelets with haematology analysers are of limited value to separate immune thrombocytopenia from bone marrow failure. *Br J Haematol.* 2017;177(4):612–9.
59. Chang M, Nakagawa PA, Williams SA, Schwartz MR, Imfeld KL, Buzby JS, et al. Immune thrombocytopenic purpura (ITP) plasma and purified ITP monoclonal autoantibodies inhibit megakaryocytopoiesis in vitro. *Blood.* 2003;102(3):887–95.
60. McMillan R, Wang L, Tomer A, Nichol J, Pistillo J. Suppression of in vitro megakaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult patients with chronic ITP. *Blood.* 2004;103(4):1364–9.
61. Li S, Wang L, Zhao C, Li L, Peng J, Hou M. CD8+ T cells suppress autologous megakaryocyte apoptosis in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 2007;139(4):605–11.
62. Olsson B, Ridell B, Carlsson L, Jacobsson S, Wadenvik H. Recruitment of T cells into bone marrow of ITP patients possibly due to elevated expression of VLA-4 and CX3CR1. *Blood.* 2008;112(4):1078–84.
63. Wang M, Feng R, Zhang JM, Xu LL, Feng FE, Wang CC, et al. Dysregulated megakaryocyte distribution associated with nestin (+) mesenchymal stem cells in immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2019;3(9):1416–28.
64. Li H, Guan Y, Sun B, Dou X, Liu X, Xue F, et al. Role of bone marrow-derived mesenchymal stem cell defects in CD8(+) CD28(-) suppressor T lymphocyte induction in patients with immune thrombocytopenia and associated mechanisms. *Br J Haematol.* 2020;191(5):852–62.

65. Kong Y, Cao XN, Zhang XH, Shi MM, Lai YY, Wang Y, et al. Atorvastatin enhances bone marrow endothelial cell function in corticosteroid-resistant immune thrombocytopenia patients. *Blood*. 2018;131(11):1219–33.
66. Wang Q, Li J, Yu TS, Liu Y, Li K, Liu S, et al. Disrupted balance of CD4(+) T-cell subsets in bone marrow of patients with primary immune thrombocytopenia. *Int J Biol Sci*. 2019;15(13):2798–814.
67. Kosugi S, Kurata Y, Tomiyama Y, Tahara T, Kato T, Tadokoro S, et al. Circulating thrombopoietin level in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 1996;93(3):704–6.
68. Stasi R, Evangelista ML, Stipa E, Buccisano F, Venditti A, Amadori S. Idiopathic thrombocytopenic purpura: Current concepts in pathophysiology and management. *Thromb Haemost*. 2008;99(1):4–13.
69. Lo E, Deane S. Diagnosis and classification of immune-mediated thrombocytopenia. *Autoimmunity reviews*. 2014;13(4-5):577-83.
70. Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, Neas BR, Segal JB, George JN. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: a critical review of published reports. *American journal of hematology*. 2010;85(3):174- 80.
71. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg Jr L, Crowther MA. American Society of Hematology. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011;117(16):4190-4207.
72. Arnold DM. Bleeding complications in immune thrombocytopenia. *ASH Education Program Book*. 2015;2015(1):237-42.
73. Cortelazzo S, Finazzi G, Buelli M, Molteni A, Viero P, Barbui T. High risk of severe bleeding in aged patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 1991;77(1):31-3.
74. Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2001;97(09):2549-2554.

75. Matzdorff A, Arnold G. Treatment of chronic immune thrombocytopenic purpura: the patients' perspective. *European journal of haematology*. 2007;78(5):381-8.
76. Diz-Küçükkaya DR. Erişkinde İmmün Trombositopeni (ITP): Tanı ve Tedavide Yenilikler; 2012.
77. 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- 186.
78. Onisâi M, Vlădăreanu AM, Spînu A, Găman M, Bumbea, H. Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP)–new era for an old disease. *Romanian Journal of Internal Medicine*. 2019;57(4):273-283.
79. McMillan R. Antiplatelet antibodies in chronic immune thrombocytopenia and their role in platelet destruction and defective platelet production. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2009;23(6):1163-75.
80. Cortelazzo S, Finazzi G, Buelli M, Molteni A, Viero P, Barbui T. High risk of severe bleeding in aged patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 1991;77(1):31-33.
81. Terrell D. R, Beebe L. A, George J. N, Vesely S. K, Mold J. W. Referral of patients with thrombocytopenia from primary care clinicians to hematologists. *Blood*. 2009;113:4126-4127.
82. Stasi R. Long-Term observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *The American Journal of Medicine*. 1995;98(5): 436-442.
83. Sailer T, Lechner K, Panzer S, Kyrle P. A, Pabinger I. The course of severe autoimmune thrombocytopenia in patients not undergoing splenectomy. *Haematologica*. 2006;91(8):1041-1045.
84. Cuker A, Cines DB. Immune thrombocytopenia. *ASH Education Program Book*. 2010;2010(1):377-84.
85. Shulman NR, Weinrach RS, Libre EP, Andrews HL. The role of the reticuloendothelial system in the pathogenesis of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Trans Assoc Am Physicians*. 1965;78:374-390.

86. Gernsheimer T, Stratton J, Ballem PJ, Slichter SJ. Mechanisms of response to treatment in autoimmune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 1989;320(15):974-980.
87. Kitchens CS. Amelioration of endothelial abnormalities by prednisone in experimental thrombocytopenia in the rabbit. *J Clin Invest.* 1977;60(05):1129-1134.
88. Kitchens CS, Weiss L. Ultrastructural changes of endothelium associated with thrombocytopenia. *Blood.* 1975;46(04):567-578.
89. Mithoowani S. High-dose dexamethasone compared with prednisone for previously untreated primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematology.* 2016; 3(10): e489-e496.
90. Guidry JA, George JN, Vesely SK, Kennison SM, Terrell DR. Corticosteroid side-effects and risk for bleeding in immune thrombocytopenic purpura: Patient and hematologist perspectives. *European Journal of Haematology.* 2009;83(3):175-182.
91. Guidry JA, Watson S, George JN, Vesely SK, Terrell DR. Addendum to corticosteroid side effects and risk for bleeding in immune thrombocytopenic purpura: Patient perspectives. *European Journal of Haematology.* 2009;83(5):497-498.
92. Godeau B, Caulier M. T, Decuypere L, Rose C, Schaeffer A, Bierling P. Intravenous immunoglobulin for adults with autoimmune thrombocytopenic purpura: Results of a randomized trial comparing 0.5 and 1 g/kg b.w. *British Journal of Haematology.* 1999; 107(4): 716-719.
93. Scaradavou A, Woo B, Woloski B, Cunningham-Rundles S, Ettinger LJ, Aledort LM, et al. Intravenous anti-D treatment of immune thrombocytopenic purpura: experience in 272 patients. *Blood.* 1997;89(8):2689-700.
94. Blanchette V, Freedman J, Garvey B, editors. Management of chronic immune thrombocytopenic purpura in children and adults. *Seminars in hematology;* 1998.
95. Rodeghiero F. A critical appraisal of the evidence for the role of splenectomy in adults and children with ITP. *British Journal of Haematology.* 2018;181(2): 183-195.

96. Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, George JN. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: A systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood*. 2004;104(9):2623-2634.
97. George JN. Management of immune thrombocytopenia - Something old, something new. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(20):1959- 1961.
98. Gonzalez-Porras JR. Safety and efficacy of splenectomy in over 65-yrs-old patients with immune thrombocytopenia. *European Journal of Haematology*. 2013;91(3):236-241.
99. Wu JM, Lai IR, Yuan RH, Yu SC. Laparoscopic splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura. *The American Journal of Surgery*. 2004;187(6):720-723.
100. Thomsen RW. Risk for hospital contact with infection in patients with splenectomy: A population-based cohort study. *Annals of Internal Medicine*. 2009;151(8):546-555.
101. Godeau B, Stasi R. Is B-cell depletion still a good strategy for treating immune thrombocytopenia? *La Presse Médicale*. 2014;43(4):e79-e85.
102. 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. *Annals of internal medicine*. 2007;146(1):25-33.
103. Patel VL, Mahévas M, Lee SY, Stasi R, Cunningham-Rundles S, Godeau B, et al. Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia. *Blood*. 2012;119(25):5989-95.
104. Carson KR, Evens AM, Richey EA, Habermann TM, Focosi D, Seymour JF, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIVnegative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Blood*. 2009;113(20):4834-40.
105. George JN, Terrell DR. Novel thrombopoietic agents: A new era for management of patients with thrombocytopenia. *Haematologica*. 2008; 93(10): 1445-1449.

106. Zeng Y, Duan X, Xu J, Ni X. TPO receptor agonist for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011;(7):CD008235.
107. Kuter DJ. The biology of thrombopoietin and thrombopoietin receptor agonists. *International Journal of Hematology*. 2013;98(1):10-23.
108. Ghadaki B, Nazi I, Kelton J. G, Arnold D. M. Sustained remissions of immune thrombocytopenia associated with the use of thrombopoietin receptor agonists. *Transfusion*. 2013; 53(11): 2807-2812.
109. Tomiyama Y. A lower starting dose of eltrombopag is efficacious in Japanese patients with previously treated chronic immune thrombocytopenia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2012;10(5):799-806.
110. Cheng G. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): A 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2011;377(9763): 393-402.
111. Markham A. Fostamatinib: first global approval. *Drugs*. 2018;78(09):959-963.
112. Bussel J, Arnold DM, Grossbard E, Mayer J, Treliński J, Homenda W, et al. Fostamatinib for the treatment of adult persistent and chronic immune thrombocytopenia: results of two phase 3, randomized, placebo-controlled trials. *Am J Hematol*. 2018;93(07):921-930.
113. Bussel JB, Arnold DM, Boxer MA, Cooper N, Mayer J, Zayed H, et al. Long-term fostamatinib treatment of adults with immune thrombocytopenia during the phase 3 clinical trial program. *Am J Hematol*. 2019;94(05):546-553.
114. Al-Samkari H, Kuter DJ. Immune thrombocytopenia in adults: modern approaches to diagnosis and treatment. In *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2020;46(03):275-288.
115. Charlson, M. E., Pompei, P., Ales, K. L., & MacKenzie, C. R. (1987). A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of chronic diseases*, 40(5), 373-383.
116. Segal JB, Powe NR. Prevalence of immune thrombocytopenia: analyses of administrative data. *J Thromb Haemost*. 2006;4:2377-83.

117. Stasi R, Evangelista ML, Stipa E, Buccisano F, Venditti A, Amadori S. Idiopathic thrombocytopenic purpura: current concepts in pathophysiology and management. *Thromb Haemost.* 2008;99:4-13.
118. Weycker D, Hanau A, Hatfeld M, Wu H, Sharma A, Bensink ME, et al. Primary immune thrombocytopenia in US clinical practice: incidence and healthcare burden in first 12 months following diagnosis. *J Med Econ.* 2020;23(2):184–92.
119. Moulis G, Comont T, Adoue D. New insights into the epidemiology of immune thrombocytopenia in adult patients: impact for clinical practice. *Rev Med Interne.* 2021;42(1):11–5.
120. Wong RS, Saleh MN, Khelif A, Salama A, Portella MSO, Burgess P, et al. Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology.* 2017;130(23):2527-36.
121. Bussel JB, Saleh MN, Vasey SY, Mayer B, Arning M, Stone NL. Repeated short-term use of eltrombopag in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP). *British journal of haematology.* 2013;160(4):538-46.
122. Abrahamson PE, Hall SA, Feudjo-Tepie M, Mitrani-Gold FS, Logie J. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura among adults: a population-based study and literature review. *European journal of haematology.* 2009;83(2):83-9.
123. Hung G. Y, Lee C. Y, Yen H. J, Lin L. Y, Horng J. L. Incidence of immune thrombocytopenia in Taiwan: a nationwide population-based study. *Transfusion.* 2018;58(11):2712-2719.
124. Lal LS, Said Q, Andrade K, Cuker A. Second-line treatments and outcomes for immune thrombocytopenia: A retrospective study with electronic health records. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis.* 2020;4(7):e12423.
125. Ekstrand C, Bahmanyar S, Cherif H, Kieler H, Linder M. Cancer risk in patients with primary immune thrombocytopenia—A Swedish nationwide register study. *Cancer Epidemiology.* 2020;69:101806.

126. Moulis G. Newly diagnosed immune thrombocytopenia adults: Clinical epidemiology, exposure to treatments, and evolution. Results of the CARMEN multicenter prospective cohort. *American Journal of Hematology*. 2017;92(6): 493-500.
127. Altomare I, Cetin K, Wetten S, Wasser J. S. Rate of bleeding-related episodes in adult patients with primary immune thrombocytopenia: A retrospective cohort study using a large administrative medical claims database in the US. *Clinical Epidemiology*. 2016;8:231-239.
128. Piel-Julian ML, Mahevas M, Germain J, Languille L, Comont T, Lapeyre Mestre M, et al. Risk factors for bleeding, including platelet count threshold, in newly diagnosed immune thrombocytopenia adults. *J Thromb Haemost*. 2018;16(9):1830–42.
129. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009; 113:2386.
130. Kuwana M, Kaburaki J, Okazaki Y, et al. Two types of autoantibody-mediated thrombocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45:851.
131. Samancı N, Balcı N. Kortikosteroidler Ve Klinikte Kullanımları. 2001;21(2):131-140.
132. Crosby WH. Hyposplenism: an inquiry into normal functions of the spleen. 1963;14(1):349-370.
133. Mithoowani S, Donald MA. First-Line Therapy for Immune Thrombocytopenia. *Hämostaseologie*. 2019;39:259–265.
134. Rodeghiero F. First-line therapies for immune thrombocytopenic purpura: re-evaluating the need to treat. *Eur J Haematol Suppl*. 2008;69: 19-26.
135. 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.

136. Başaran V. İmmün Trombositopeni Hastalarında Tanı Parametreleri, Nüks Ve Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi. Tıpta Uzmanlık Tezi, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir;2023.
137. Portielje JEA, Westendorp RGJ, Kluin-Nelemans HC, Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2001; 97(9):2549-2554.
138. Stasi R, Provan D. Management of Immune Thrombocytopenic Purpura in Adults. *Mayo Clinic Proceedings*. 2004;79(4):504-522.
139. Oluç C, Uğur M. C, Ünsal A. R, Görgün G, Ceylan C. Evaluation Our Patients with Immune Thrombocytopenic Purpura In Terms of Clinical Course and Treatment Response. *J. Tepecik Educ. Res. Hosp*. 2015;25(2):113-119.
140. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, Vasey S, Mayer B, Aivado M, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *The Lancet*. 2011;377(9763):393-402.
141. Mishra K, Pramanik S, Jandial A, Sahu KK, Sandal R, Ahuja A, et al. Real-world experience of eltrombopag in immune thrombocytopenia. *American journal of blood research*. 2020;10(5):240-51.
142. Cekdemir D, Güvenç S, Özdemirkıran F, Eser A, Toptaş T, Özkocaman V, et al. A multi-center study on the efficacy of eltrombopag in management of refractory chronic immune thrombocytopenia: a real-life experience. *Turkish Journal of Hematology*. 2019;36(4):230.
143. Malgir O, Kahraman S, Katgı A, Pişkin Ö, Sevindik ÖG, Özcan MA, et al. İmmün Trombositopenili Hastaların Klinik Seyir ve Tedavi Cevabı Yönünden Değerlendirmesi; Tek Merkez Deneyimi. 2012;26(3):159-164.
144. Kuter DJ, Bain B, Mufti G, Bagg A, Hasserjian RP. Bone marrow fibrosis: pathophysiology and clinical significance of increased bone marrow stromal fibres. *Br J Haematol*. 2007;139:351–62.
145. Jubelirer SJ, Harpold R. The role of the bone marrow examination in the diagnosis of immune thrombocytopenic purpura: Case series and review of literature. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2002;8:73–6.

146. Thiele J, von Ammers E, Wagner S, Degel C, Fisher R. Megakaryocytopoiesis in idiopathic thrombocytopenic purpura: a morphometric and immunohistochemical study on bone marrow biopsies with special emphasis on precursor cells. *Hematol Pathol.* 1991;5:75–82.
147. Grossi A, Vannuchi AM, Casprini P, Guidi S, Rafanelli D, Pecchioli MG, Rossi Ferrini P. Different patterns of platelet turnover in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Scand J Haematol.* 1983;31:206–14.
148. Louwes H, Zeinali Lathori OA, Vellenga E, de Wolf JT. Platelet kinetic studies in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med.* 1999;106:430–4.
149. Valentine EH. Idiopathic thrombocytopenic purpura; a study of three cases with special reference to changes in the megakaryocytes. *Am J Med Sci.* 1947;214:260–7.
150. Dameshek W, Miller EB. The megakaryocyte in idiopathic thrombocytopenic purpura, a form of hypersplenism. *Blood.* 1946;1:27–50.
151. Gunduz E, Kivanc BK, Arik D, Isiksoy S, Bal C, Akay OM. Bone marrow examination in patients with immune thrombocytopenia: is there anything different in older patients? *Eur J Haematol.* 2014;93(2):157-60.
152. Tatlıpınar HE. İmmun Trombositopenili Hastaların Klinik Seyir Ve Tedavi Yanıtı Yönünden Değerlendirilmesi. Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir; 2016.

EKLER

Ek-1. Etik Kurul İzin Yazısı

MUĞLA SITKI KOÇMAN ÜNİVERSİTESİ TIP VE SAĞLIK BİLİMLERİ ETİK KURULU - 1 (TIP) KARARI

Protokol No : 220099	Karar No : 92
Araştırma Yürütücüsü	Araştırma Görevlisi İBRAHİM ASAF UNCU
Kurumu / Birimi	MUĞLA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ / İÇ HASTALIKLARI
Araştırmanın Başlığı	Erişkin hastalarda immün trombositopeninin özellikleri ve ilişkili faktörleri: Retrospektif tek merkezli bir çalışma
Başvuru Formunun Etik Kurula Geldiği Tarih	14.11.2022
Başvuru Formunun Etik Kurulda İncelendiği Tarih	İlk İnceleme Tarihi : 21.11.2022 1. Düzeltme Tarihi : 15.12.2022
Karar Tarihi	25.12.2022

KARAR : **UYGUNDUR**

AÇIKLAMA :Beyan edilen veri formlarının dışına çıkılmaması şartıyla araştırmanın uygulanabilirliği konusunda bilimsel araştırmalar etiği açısından bir sakınca yoktur.

Prof.Dr. Haşim OLGUN
Başkan

Doç.Dr. Cem ŞAHİN
Üye

Prof. Dr. Müesser ÖZCAN
Üye

Doç.Dr. Suzan DEMİR PEKTAŞ
Üye

Doç.Dr. Emine Tuğba ALATAŞ
Üye

Doç.Dr. Ozan GÖKDOĞAN
Üye

Doç.Dr. Hasan DELİKTAŞ
Üye

Bu belge elektronik imza ile imzalanmıştır.
Doğrulama adresi <https://etikkurulbasvuru.mu.edu.tr/dogrulama/BGPQ4113>



