

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

OTOİMMÜN TROMBOSİTOPENİ HASTALARININ TEDAVİ VE TAKİP
SONUÇLARI

UZMANLIK TEZİ

DR. Kazım SEPETÇİGİL

İÇ HASTALIKLARI A.D. HEMATOLOJİ B.D.

KOCAELİ

2009

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

OTOİMMÜN TROMBOSİTOPENİ HASTALARININ TEDAVİ VE TAKİP
SONUÇLARI

UZMANLIK TEZİ

DR. Kazım SEPETÇİGİL

İÇ HASTALIKLARI A.D. HEMATOLOJİ B.D.

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Abdullah HACIHANEFİOĞLU
İç Hastalıkları AD Başkanı: Prof. Dr. Ahmet YILMAZ

KOCAELİ

2009

TEŞEKKÜR

K.O.Ü. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı' ndaki asistanlık sürem boyunca hem medikal, hem de paramedikal bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim ve tez çalışmamın başlangıcında ve yürütülmesinde desteğini esirgemeyen, ilgisini daima gösteren hocam Sayın Doç. Dr. Abdullah Hacıhanefioğlu' na teşekkürü bir borç bilirim.

İç hastalıkları asistanlığı eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen İç Hastalıkları Anabilim Dalında görevli olan Prof. Dr. Ahmet Yılmaz, Prof Dr. Berrin Çetinarslan, Prof Dr. Sadettin Hülagü, Prof. Dr. Ömer Şentürk, Prof. Dr. İtir Yeğenağa, Doç. Dr. Zeynep Cantürk, Doç. Dr. Ayşe Cefle, Doç. Dr. Betül Kalender, Doç. Dr. İlhan Tarkun, Doç. Dr. Kazım Uygun ve Yard. Doç. Dr. Altay Çelebi' ye;

İç hastalıkları eğitimimin başlangıcından bugüne kadar tanıştığım bütün meslek arkadaşlarıma ve gerek tezin hazırlanması konusunda gerek daha önce yabancı dil konusunda yardımlarını esirgemeyen Dr. Mehmet Tuncay' a

Maddi ve manevi olarak desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen annem, babam, canımdan çok sevdiğim eşim ve dostlarıma;

Tesekkür ederim.

Dr. Kazım SEPETÇİGİL

Kocaeli, 2009

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vi
TABLOLAR DİZİNİ.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
1 GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2- GENEL BİLGİLER.....	2
2,1 İdiopatik trombositopenik purpura.....	2
2.1.1 Tanım.....	2
2.1.2 İnsidans.....	2
2.1.3 İTP'nin Tarihçesi.....	3
2.2 Patofizyoloji.....	3
2.2.1 İTP'de Trombopoez.....	3
2.2.2 Antitrombosit antikorlar.....	4
2.2.3 Trombosit Fagositozu.....	5
2.2.4 İTP'de Antikor Aracılı Trombosit Yıkımı.....	6
2.3 Klinik Bulgular.....	6
2.4 Ayrıcı Tanı.....	7
2.5 Laboratuvar Bulguları.....	8
2.6 Tedavi.....	10
2.6.1 Başlangıç Tedavisi.....	11
2.7 Kronik Refrakter İTP.....	14
2.7.1 Refrakter olgularda tedavi.....	14
2.7.2 Diğer Tedaviler.....	15
2.8 Klinik Gidiş.....	16
3-MATERYAL METOD.....	17
3.1 Hasta Seçimi.....	17
3.2 İstatistiksel Analiz.....	18

4. BULGULAR.....	19
5.TARTIŞMA.....	29
6.SONUÇLAR.....	34
7. ÖZET.....	35
8.ABSTRACT.....	37
9.KAYNAKLAR.....	38

SİMGELER VE KISALTMALAR

APC: Antijen sunan hücre
C: Kompleman
EDTA: Etilendiamintetraasetikasit
FcR: Fc reseptörü
Gp: Glikoprotein
Hgb: Hemoglobin
IFN: İnterferon
IgA: İmmünglobulin A
IgG: İmmünglobulin G
IgM: İmmünglobulin M
IL: İnterlökinler
İTP: İdiyopatik trombositopenik purpura
IVIg: İntrevenöz immünglobulin
KLL: Kronik lenfositik lösemi
MDGF: Megakaryosit kaynaklı büyüme faktörü
MHC: Majör histokompatibilite kompleksi
PA Ig: Platelet-associated immünglobulin G
Plt: Trombosit
PT: Protrombin zamanı
PTT: Parsiyel tromboplastin zamanı
SLE: Sistemik lupus eritematozus
TNF: Tümör nekroz faktör
TPO: Trombopetin
Th: Yardımcı T hücresi
WBC: (white blood cell) Lökosit

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 2.1 : Primer ve sekonder İTP sınıflaması

Tablo 2.2 : Makrofajlar üzerindeki IgG için Fc reseptörleri

Tablo 4.1 : Cinsiyete göre hastaların tanı konulma şekilleri

Tablo 4.2 : Hastaların ortalama hemogram ve TSH değerleri \pm standart deviasyonları

Tablo 4.3 : Tedavi edilenler ile takip edilenlerin trombosit değerleri ve yaş ortalamalarının t-test ile karşılaştırılması

Tablo 4.4 : Tedavi ve takip edilenlerde insidental, şikayet üzerine tanı konan veya kronik İTP oranları

ŞEKİL DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1: Antitrombosit Antikorların Ortaya Çıkması

Şekil 4.1: Cinsiyete göre tanı konulma şekli dağılımı

Şekil 4.2: İnsidental, şikayet ile başvuran ve kronik İTP'li hastalarda ortalama trombosit değerleri

Şekil 4.3: Tedavi ve takip edilenlerde ortalama trombosit değerleri

Şekil 4.4: İnsidental, şikayet üzerine tanı konan hastalar ve kronik İTP'li hastalarda tedavi ve takip oranları

Şekil 4.5: İnsidental, şikayet üzerine başvurup tanı konanlar veya kronik İTP'li hastalarda yanıt oranları

Şekil 4.6: Cinsiyete göre yanıt oranlarının dağılımı

Şekil 4.7: Trombosit sayısı $20.000/\text{mm}^3$ 'ün altında olanlarla, $20.000-10.000/\text{mm}^3$ 'ün arasında olanlarda yanıt oranları dağılımı.

Şekil 4.8: Tüm hastalar içinde splenektomi yapılan hastalar ve tedavi sonuçları

1-GİRİŞ VE AMAÇ

İdiopatik trombositopenik purpura erişkin yaş grubunda oldukça sık rastlanılan bir kanama bozukluğu durumudur. Hastalığın oluşumundaki temel mekanizma trombositlerin antitrombosit antikolar aracılığıyla retiküloendotelial sistemde yıkılmasıdır. Hastalık genellikle selim seyirli olup hayatı tehdit eden kanamalar azdır. Bununla birlikte tedavi edilebilmesi ve hastaların bilinçlendirilmesiyle bu komplikasyonların ve hastalığa bağlı oluşabilecek morbidite ve mortalitenin önüne geçebilmek mümkündür.

Erişkinlerde trombositopeni genellikle altı aydan uzun sürelidir ve kronik hastalık meydana gelir. Hastalığın akut formunun ise genellikle çocuklarda olduğu bilinmektedir.

İTP uzun yıllardan beri bilinen bir hastalıktır. Bu hastaların 20. yüzyıl başlarında splenektomiden fayda gördüğü tespit edilmiş ve 20. yüzyıl ortalarına kadar bu şekilde tedavi edilmiştir. Daha sonra hastalığın otoimmün mekanizmalarla oluştuğunun öğrenilmesiyle kortikosteroidler tedavide kullanılmaya başlandı.

Günümüzde İTP tanısı konulan hastaların büyük bir kısmı tedavisiz olarak takip edilmektedir. Trombosit sayıları düşük olan ve kanama semptomları bulunan hastalarda ise başlangıç tedavisi olarak kortikosteroidler ilk sırada kullanılan ilaçlardır. Bu tedaviye 4–6 haftada cevap alınamazsa ikinci seçenek olarak splenektomi yapılmaktadır. Splenektomi sonrasında da hastalık aktivitesi devam ediyorsa bunlar tedaviye refrakter kabul edilip daha özgül tedavilerle takip altında tutulmaktadırlar.

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji polikliniğinde 1997 ve 2009 yılları arasında İTP tanısı konulan ve daha önceden tanısı başka merkezlerde konulup sonraki takiplerini bizim polikliniğimizden sürdüren 240 kadın ve 101 erkek olmak üzere 341 hastanın takipleri ve tedavileri retrospektif olarak değerlendirildi. Elde edilen sonuçlar daha önceden yapılmış yayınlarla karşılaştırıldı. Böylece kliniğimizde takip ve tedavi edilmekte olan hastaların yeterli standartlarda tedavi ve takip edilip edilmediği değerlendirildi.

2-GENEL BİLGİLER

2,1 İdiopatik trombositopenik purpura

2.1.1 Tanım

İmmün (otoimmün, idiyopatik) trombositopenik purpura (İTP) trombositlere karşı oluşan otoantikörlerin neden olduğu edinsel bir hastalıktır. İTP, beraberinde başka hastalıkların olmasına göre primer ya da sekonder(Tablo 2.1)(1), ve hastalığın süresine göre akut ya da kronik olarak sınıflandırılabilir. Hastalığın akut formu çocukluk çağında görülür genellikle kendisini sınırlayan ve altı ayda düzelen ancak ağır trombositopeninin eşlik ettiği bir hastalıktır (2). Kronik form ise erişkin yaşlarda ve sinsi bir şekilde ortaya çıkar.

Kanda normal trombosit sayısı 150.000–400.000/ mm³ arasındadır. Hastalığın tanısı için trombositopeninin gösterilmesi ve trombositopeni yapacak diğer nedenlerin dışlanması gereklidir (3). İTP’de trombosit sayısı 150.000/mm³’ün altındadır, trombosit yaşam süresi kısalmıştır, plazmada antitrombosit antikorlar mevcuttur ve kemik iliğinde megakaryositler artmış veya normaldir(4).

Otoimmün Trombositopenik Purpura (Tablo 2.1)

İdiopatik İTP (primer)

Sekonder İTP

İnfeksiyonlar

Kollajen doku hastalıkları

Lenfoproliferatif bozukluklar

Solid tümörler

İlaçlar

Mantar infeksiyonları

2.1.2 İnsidans

Son 25 yıl içinde kan sayımı yapan teknolojilerin gelişmesi ve rutin kan sayımı tetkiklerinin sıklıkla istenmesi sebebiyle İTP insidansında bir artış olmuştur. İTP insidansı birçok araştırmada erişkinlerde 1,9–10/100.000 olarak tespit edilmiştir (5,6,7). Amerika birleşik devletlerinde İTP’nin insidansı 1,6/10.000 olarak bulunmuştur (7). Cinsiyete göre hastalığın dağılımı incelendiğinde kadın erkek oranı 2–3/1 olarak

bulunmuştur (8,9). Fakat yaş arttıkça kadın erkek arasında ki bu oran azalır ileri yaşlarda eşitlenmektedir (5,10).

2.1.3 İTP'nin Tarihçesi

Hastalığı ilk kez 1735'de Paul Gottlieb Werlhof (11–12), burun kanaması, hematemez ve sonrasında boyun ve kollarında mor lekeleri olan genç bir hastada “morbus maculosus hemorrhagicus” olarak tanımladı. Ve hastalığı kendi ismiyle, Werlhof hastalığı olarak bildirdi. Trombositler ve fonksiyonları 1883 yılında Georges Hayem tarafından tanımlandı. Hayem ayrıca kanda trombosit ölçümlerini sağlayan bir yöntem geliştirdi. Bir süre sonra da purpuranın, trombosit sayısında ki düşüşe bağlı olduğunu saptadı. Kasnelson 1916 yılında Prag'da ilk kez bir İTP hastasına splenektomi yaptı (13). Bu tarihten sonra kronik İTP'li hastalarda splenektomi uygulaması en önemli tedavi yaklaşımı olmuştur. İlk olarak İTP'deki trombosit yıkımı Harrington ve arkadaşları tarafından 1951 de tanımlanmıştır (14–15). Araştırmacılar İTP'li hastaların kan ve serumlarını sağlıklı gönüllülere verdiklerinde, bu kişilerde trombositopeni geliştiğini saptadılar. Shulman ve arkadaşları ise sağlıklı gönüllülere verilen plazma miktarı ile trombositopeni derecesi arasında ilişki olduğunu gösterdiler (16–17). Bu çalışmalar sonucu İTP'nin bir otoimmün bir hastalık olduğu ve bu duruma da oto-antikorların neden olduğu tespit edilmiş oldu.

2.2 Patofizyoloji

İTP, sık rastlanan bir kanama bozukluğu olmasına rağmen patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Trombositler, başta dalak olmak üzere retiküloendotelial sistemde Fc reseptörleri (FcR) aracılığı ile makrofajlarca fagosite edilirler. Bu hastalarda trombosit yaşam süresi azalır. 51 Cr veya 111 İndiyum oksin ile yapılan sintigrafik çalışmalarda otolog veya homolog trombositlerin normalde 7–9 gün olan yaşam sürelerinin 1–4 saate kadar kısaldığı gösterilmiştir (18,19).

2.2.1 İTP'de Trombopoez

50 yıldan uzun süredir, İTP'ye neden olan sorunun immün trombosit yıkımı olduğu bilinmektedir ve artmış trombosit klirensine yanıt olarak trombopoezin arttığı düşünülmektedir. Herhangi bir durumda trombosit sayısını trombosit yıkımı ile üretimi

arasındaki denge belirlemektedir. İTP’de ise çeşitli hipotezler vardır. Bir görüşe göre trombopoez artmış trombosit yıkımını dengeye getirmekte yetersizdir. Diğer bir görüş ise, trombosit üretiminin İTP’de azalmış olduğunu ortaya atmıştır. Dolaşımdaki ve dokulara bağlı bulunan trombopoetin (TPO) ve megakaryosit kaynaklı büyüme faktörü (MDGF) seviyeleri, İTP’de kemik iliği yetersizliğine bağlı olarak trombositopenide artmıştır (20). Sıvı kültür sistemi kullanan Chang ve arkadaşları, anti-glikoprotein antikoru pozitif İTP’li çocukların plazmasında in vitro TPO tarafından kontrol edilen megakaryosit büyüme faktörünü çalışmışlar ve antitrombosit antikoların –özellikle anti-GpIb- megakaryosit proliferasyonunu engellediğini bulmuşlardır. Başka bir çalışmada, CD34⁺ insan hematopoetik kök hücre kültürü ve kronik İTP hastalarının plazması kullanarak yapılan deneyde de megakaryosit üretiminin inhibe olduğu gösterilmiştir. (21,22) Bu da göstermektedir ki, trombositlere karşı gelişen otoantikolar aynı zamanda megakaryositleri de bağlanarak bunların çoğalmasını da engellemektedir.

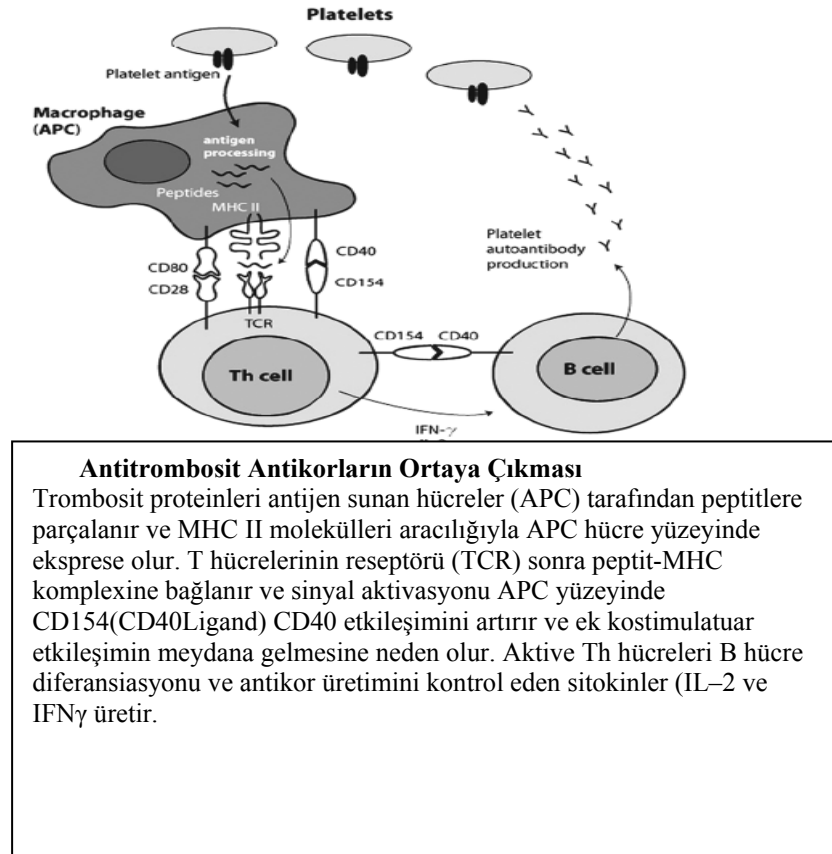
Otoimmün nötropeniye benzer bir şekilde megakaryopoezin büyüme faktörleri ile stimülasyonu İTP hastalarında trombosit sayısının artabileceği düşünülmüştür. Bununla ilgili olarak geliştirilen PEG-rekombinant insan MDGF ve trombomimetik ajan AMG 351 (trombopoetin reseptör agonisti) molekülleriyle ilgili İTP’li erişkinlerde olumlu yanıt rapor edilmektedir. Trombopoetik ajanlarla yapılan bu klinik çalışmalar diğer tedavilere dirençli kronik İTP hastaları için umut verici görünmektedir (23).

2.2.2 Anti trombosit antikolar

İTP trombosit yüzeyinde bulunan Gp IIb/IIIa, Gp Ib/IX, Gp Ia/IIa, Gp IV ve Gp V Glikoproteinlere karşı otoantikor gelişimi neticesinde oluşur. Nadir olarak granule membrane protein-140 (Gp140), glikosfingolipid ve kardiolipin gibi moleküllere karşı oluşmuş otoantikolar bulunabilir (1). Bu antikolar IgG, IgA, IgM yapısında olabilmekle beraber çoğunlukla IgG₁ tipinde olduğu tespit edilmiştir (24). Otoantikoların yanında hücresele düzeyde immün modülasyondaki çeşitli bozukluklar da patofizyolojide suçlanmıştır (25).

Antitrombosit antikoların ortaya çıkmasına neden olabilecek başlatıcı uyarı, yani hastalığın etyolojisi henüz bilinmemektedir. Buna rağmen, patogenetik mekanizma trombositler, antijen sunan hücreler (APC), T ve B hücreleri arasında ki etkileşimi kapsar. Şekil 1’de gösterildiği gibi trombosit proteinleri antijen sunan hücreler (APC)

tarafından alınıp peptitlerine parçalanır ve MHC II molekülleri aracılığıyla APC hücre yüzeyinde eksprese olur. T hücrelerinin reseptörü (TCR) daha sonra peptit-MHC kompleksine bağlanır ve sinyal aktivasyonu APC yüzeyinde CD154 (CD40 ligandı veya CD40L) CD40 etkileşimini artırır. Bu şekilde aktive olan Th hücreleri B hücre diferansiyasyonu ve antikor üretimini kontrol eden sitokinler (IL2 ve INF γ) üretir (20). CD40-CD40L (CD154) aracılığıyla T ve B hücreleri arasında ki etkileşim anti trombosit antikorların oluşmasına neden olur. Yeni olarak trombositlerin kendisinin CD154 eksprese ettiği bildirilmiştir. Bu nedenle trombositler otoimmün süreçte daha aktif rol oynayabilir (26).



Şekil 2.1: Anti platelet antikor oluşumunun şema üzerinde gösterimi. (ITP in the 21st Century, Diana S. Beardsley, American Society of Hematology. 2006;402-407)

2.2.3 Trombosit Fagositözu

Yukarda belirtilen mekanizma sonrası üretilen antikorlar trombositlerin otoantikor aracılı fagositözu İTP patogenezinde rol alırlar. İnsan makrofajları özgül olarak IgG'ye bağlanan birçok Fc reseptörü eksprese etmektedir (Tablo 2.2) (27). Fc γ RI, yüksek

afiniteli bir reseptördür ve İTP’de rolü olmadığı görünmektedir. Anti-GPIIb kaplı trombositler aracılığı ile makrofajların yüzeyine FcγRIIA yapışması tirozin kinaz aracılı hücre içi sinyal sistemini, tetikler bu da opsonize trombositlerin çevrenmesine neden olur. FcγRIIB, FcγRIIA ile benzer özellikleri paylaşır ancak intraselüler immünoresptör tirozin aktivasyon motif (ITAM) domaini yoktur; yerine bir immün kompleksin Fc parçasına bağlanarak inhibitör sinyali kontrol eder (20).

Tablo 2.2: Makrofajlar üzerindeki IgG için Fc reseptörleri

İnsan	Afinite	Spesifik Altgrup
FcγRI	Yüksek	IgG1,3,4
FcγRIIA	Düşük	IgG1,2,3
FcγRIIB	Düşük	IgG1,2,3
FcγRIII	Düşük	IgG1,3

2.2.4 İTP’de Antikor Aracılı Trombosit Yıkımı

Anti-GPIb antikorları tespit edilen hastalarla yapılan araştırmalarda antikora bağlı, makrofajlarca FcR aracılı fagositozdan çok direkt sitotoksik veya kompleman sisteminin aktivasyonu trombosit yıkımından sorumlu tutulmuştur. Bu hipotez, Webster ve arkadaşları tarafından İTP için murin modeli kullanarak yakın dönemde yapılan çalışmayla desteklenmektedir. Bu çalışma, birçok sıçan anti-fare GPIb antikoru tarafından oluşturulan trombositopeniyi düzeltmede IVIg’in başarısız olduğunu göstermiştir (28). IVIg anti-GPIIb/IIIa antikorlarının neden olduğu İTP’de etkili bulunmuştur. IVIg’nin antikor aracılı trombosit yıkımını engellediği tedavi mekanizmasının, hayvan modellerinde FcγRIIB makrofaj reseptör inhibisyonunun artışı ile ilgili olduğu bildirilmiştir (29,30). IVIg’in bu yayınlara rağmen etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir (20).

2.3 Klinik Bulgular

Erişkinlerde İTP kronik seyirlidir. Hastalarda trombositopeni 6 aydan daha uzun süre devam eder. Hastaların büyük bir kısmında, rutin kan sayımı sırasında trombositopeni bulunması ile anlaşılmaktadır. Semptom ve bulgular trombositopeninin şiddeti ile ilişkilidir. Hastaların yaklaşık üçte birinde tanı sırasında trombosit sayısı

30.000/mm³'den yüksektir ve belirgin kanama bulgusu yoktur (31). Kanama bulguları trombosit sayısı 30.000/mm³'den az olan hastalarda belirgindir. Sıklıkla purpura (peteşi ve ekimoz), epistaksis, menoraji ve dişeti kanaması görülür. Hematüri, hemoptizi ve gastrointestinal kanama daha seyrekir. İntrakraniyal kanama nadirdir ve genellikle trombosit sayısı 10.000/mm³'den az olan hastalarda görülmektedir. Hayatı tehdit eden kanamalar daha çok 60 yaş üstü olgularda görülmektedir. Ağır trombositopenik olgularda bile mortalitenin düşük olması dikkat çekicidir (31,32).

İTP'de purpurik lezyonların palpabl olmaması, üzerine basmakla solmaması, daha çok baskıya maruz kalan yerlerde (sıkı çorap veya kemer izleri şeklinde) oluşması tipiktir. Ağız mukozasında hemorajik büller görülmesi trombositopeninin ağır olduğunu işaret eder (33).

Kanama bulguları dışında anamnez ve klinik muayene normaldir. Aile öyküsünün alınması özellikle ailevi trombositopenik sendromların dışlanması için önemlidir. Splenomegali genellikle yoktur. Bazı olgularda dalak boyutları hafifçe artmış olabilir, ancak bu oranın sağlıklı bireylerde saptanan splenomegali oranları ile aynı olduğu belirtilmektedir (32,34). Konstitüsyonel semptomların (ateş, kilo kaybı gibi) ve belirgin organomegalinin varlığı İTP tanısından uzaklaştırır, böyle olgularda mutlaka diğer hastalıklar aranmalıdır.

2.4 Ayrıcı Tanı

Pseudotrombositopeni: Toplumdaki psödotrombositopeni sıklığı %0,09–0,21 (yaklaşık 1–2/1000) civarında bulunmuştur (35,36). Trombosit kümeleşmesi; EDTA' ya karşı doğal olarak bulunan otoantikörler ile ilişkili olarak in vitro gerçekleşir. Trombosit sayısı yanlışlıkla düşük saptanır. Kümelenmiş trombositler nedeni ile lökosit sayısı yüksek olarak saptanabilir. Klinik olarak bir anlamı yoktur. Sitratlı kan örneği ile yapılacak kan sayımı ile doğru trombosit sayısı bulunabilir (36). Dev trombositlerin görüldüğü herediter trombosit hastalıklarında da yanlış olarak trombosit düşük bulunabilir ayrıca büyük trombositler nedeni ile lökositoz izlenebilir. GP IIb/IIIa 'ya karşı antikörlerin gösterildiği Glanzmann hastalığında trombosit kümeleşmesi görülmez.

İlaça bağlı trombositopeni: Akut trombositopeni'ye neden olarak İTP ile karışabilir. İlaç kesildiğinde spontan olarak trombosit sayısı normale gelir (10,37,38).

Herediter Trombositopeniler: Genelde çocukluk çağında tanısı konulur. Bazen tanı konulmamış vakalarda erişkin yaş grubunda İTP ile karışabilir (39).

Gestasyonel Trombositopeni: Sıklığı yaklaşık olarak %5 (40). Trombosit sayısı tipik olarak $70.000/\text{mm}^3$ 'den fazladır, olguların 2/3'de trombosit sayısı $130.000-150.000/\text{mm}^3$ arasındadır (40). Gebeliğin başlangıcında veya 3. trimesterde trombosit sayısı $50.000/\text{mm}^3$ 'nin altında olan olgularda İTP daha olasıdır. Hastalığın başlangıcında ayırım yapılamayabilir. Bazı hastalarda gestasyonel trombositopeni doğum sonrası birkaç ay sürebildiğinden ayırım yapılamayabilir. Doğum sonrası trombositopenisi düzelmiş İTP'li gebelerin sonraki doğumlarında İTP tekrarlayabilir (41). Gebelikte artmış östrojen seviyesine bağlı tüm otoimmün hastalıklarda olduğu gibi İTP de gebelikle kötüleşebilir. gestasyonel trombositopeninin gerçekte tanımlanmamış orta düzeyde bir İTP olduğu ileri sürülmüştür (42).

Diğer nedenler (42)

- Kronik karaciğer hastalığı ile birlikte hipersplenizim
- Myelodisplastik sendrom, akut lösemiler ve diğer hematolojik hastalıklar.
- Dissemine intravasküler koagülasyon, Hemolitik üremik sendrom, Trombotik trombositopenik purpura.
- Tbc gibi sinsi kronik infeksiyonlar
- Sekonder İTP (SLE, KLL vs.)

2.5 Laboratuvar Bulguları

1-Trombositopeni: İzole trombositopeni tipiktir. Trombosit sayısı genellikle $100.000/\text{mm}^3$ 'in altındadır. Ağır kanamalı olgularda ise $20.000/\text{mm}^3$ 'in altına düşmüştür. Trombositopeniye bağlı olarak, kanama zamanı, turnike testi veya kapiller frajilite testi ve pıhtı büzüşmesi gibi trombosit fonksiyonlarını belirten testler anormal sonuç verirler. Ağır kanama olmadıkça kan sayımında hemoglobin değeri normal saptanır. İnfeksiyon varsa lökositoz, lenfositoz ve atipik hücreler saptanabilir. %25 vakada hafif eozinofili görülebilir.

2-Periferik Yayma: Kanama bulguları olmayan trombositopenik olgularda yalancı trombositopeniyi, megatrombositleri ve diğer olası hematolojik hastalıkları dışlamak için periferik yayma yapılmalıdır. Yaymada trombosit anizositozunun varlığı belirgindir. Dev trombositler yapımının arttığıının, çok küçük trombositler yıkımının arttığıının işaretidir (34).

3- Kanama ve pıhtılaşma testleri: Kanama zamanı hafif ve orta derecede trombositopenik olgularda normal olabilir, ağır trombositopenik olgularda genellikle uzamıştır (43). Kanama zamanı uzun, protrombin zamanı ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı normaldir. PT ve aPTT testleri pıhtılaşma bozukluğu şüphesi varsa yapılmaktadır.

4-Kemik iliği: Kemik iliği incelemesinde megakaryosit sayısı genellikle normal veya artmıştır, bazı olgularda azalmış olabilir. Eritropoez ve miyelopoez normaldir (44). American Society of Hematology (ASH) İTP kılavuzunda 60 yaşın altında, tipik prezentasyonu olan, ilk basamak tedaviye iyi yanıt veren veya splenektomi düşünülmeyen olgularda ilk değerlendirmede kemik iliği incelemesini önermemektedir (3). Bununla beraber bazı hematologlar özellikle çocuklarda ve 40 yaş üstündeki erişkinlerde miyelodisplazi ve lösemi ayırıcı tanısının yapılabilmesi için kemik iliği incelemesinin gerektiğini savunmaktadırlar (44,45).

5-Diğer laboratuvar bulguları: Hemogloblin konsantrasyonu ve hematokrit genellikle normaldir. Aşırı kanama bulguları olan olgularda demir eksikliği anemisi olabilir. Bazen Coombs-pozitif otoimmün hemolitik anemi İTP'ye eşlik edebilir (Evans sendromu).

6-Antitrombosit antikorlar: İTP otoantikorlar ile gelişen bir hastalık olduğundan oto-antikorların gösterilmesinin tanısal değeri olabileceği düşünülmüştür. Ancak duyarlı, güvenilir ve rutin uygulanabilecek bir test henüz geliştirilememiştir. Anti trombosit antikorları tespit etmek üzere 3 yöntem geliştirilmiştir.

Birinci yöntem: İTP'li olguların serumu normal trombositlerle inkübe edilip trombosit lizisi veya aktivasyonu ile ilişkili ölçümleri yapılmaktadır. Bu testler duyarlı ve güvenilir değildir, İTP'nin tanısında yeri yoktur (46,47).

İkinci yöntem: Trombosit ile ilişkili IgG antikorların (PAIgG) ölçülmesidir (48). Bu testlerde trombosit membranına bağlı antikorlar ve granüllerde veya kanalikül sisteminde bulunan antikorlar ölçülebilmektedir. PAIgG İTP hastaları dışında normal bireylerde ve İTP olmayan trombositopenik hastalarda da artmış bulunabilir. Bu testlerin duyarlılığı yüksek olmakla beraber, özgüllüğü düşüktür (48–50).

Üçüncü yöntem: Trombositlerin glikoproteinlerine özgül antikorların ölçülmesidir. İmmuno-blotting, immüno-presipitasyon ve glikoprotein immobilizasyon metodları ile ölçülebilmektedir. Glikoprotein immobilizasyon metodları arasında MACA (modified antigen-capture enzyme-linked immunoabsorbent assay), MAIPA (monoclonal antibody-specific immobilization of platelet antigens assay) ve PAICA (platelet-associated IgG characterization assay) sayılabilir. Bu testler oldukça özgül olmalarına rağmen, duyarlılıkları düşüktür. İTP tanısında rutin olarak kullanılmamaktadır (47,51).

2.6 Tedavi

Glukokortikoid ilaçların kullanıma girmesinden önceki dönemlerde elde edilen veriler, erişkinde İTP'nin kronik seyrettiğini ortaya koymuştur. Oniki olgu serisinin yer aldığı 1761 erişkini kapsayan bir meta-analizde glukokortikoid tedavi ile tam remisyon oranının %25 olduğu bildirilmektedir (52).

2.6.1 Başlangıç Tedavisi

Tedavisiz Takip: Hastaların büyük bir kısmında İTP herhangi bir nedenle yapılan rutin kan sayımlarında teşhis edilmektedir. İTP hastalarında trombosit sayıları $50.000/\text{mm}^3$ 'in üzerindeyken kanama semptomları nadirdir. Tanısı konan bir hastada tedavi kararını belirleyecek en önemli bulgu kanama semptomlarının varlığıdır. Bu hastalarda kanama riski düşüktür (3,52,53). Trombosit sayısı 30.000 ile $50.000/\text{mm}^3$ arasında olan olgularda genellikle klinik olarak anlamlı kanama bulguları yoktur. Kolayca peteşiler gelişebilir. Bu olgular kanama açısından dikkatle takip edilmelidirler. Trombosit sayısı $30.000/\text{mm}^3$ altında olan olgularda, trombosit sayısı $30.000/\text{mm}^3$ ile $50.000/\text{mm}^3$ arasında olup kanama bulguları olanlarda veya kontrolsüz hipertansiyon, peptik ülser gibi kanama riskini arttıracak hastalığı olanlarda tedavisiz takip uygun değildir (3).

Acil Tedavi: Yaşamı tehdit eden morbidite ve mortaliteyi artıracak kanamalarda ve ağır trombositopeninin olduğu durumlarda acil tedavi gerekir. İTP'li hastalarda trombosit sayısı $10.000/\text{mm}^3$ altında ise hayatı tehdit eden kanamaların riski artacaktır. Bununla birlikte hayatı tehdit eden kanama oranı beklenenden azdır ve daha çok 60 yaş üzerindeki olgularda ve başka sistemik problemleri olanlarda görülür. İTP'li hastalarda en tehlikeli komplikasyon intrakraniyal kanamadır. Özellikle baş ağrısı, mide bulantısı ve kusma ile

gelen olgularda mutlaka kraniyal bilgisayarlı tomografi çekilmeli intrakraniyal kanama araştırılmalıdır. Bunun dışında gastrointestinal kanama, masif hematüri veya internal hematom varsa bu hastalar da mutlaka hastaneye yatırılmalı ve acil olarak trombosit sayısı yükseltilmelidir.

Acil tedavide parenteral steroid (metil prednizolon 1 mg/gün, 3 gün), intravenöz immunoglobulin (IVIg) (1 g/kg/gün, 2 gün) veya IVIg + parenteral glukokortikoid birlikte uygulanabilir. Olguların büyük bir kısmında IVIg trombosit sayısını 3 gün içinde yükseltmektedir (3,44,52). Trombosit transfüzyonu yapıldığında verilen trombositler de hızla parçalanacaktır, bu nedenle trombosit sayısı artmayacaktır. Ancak kanama bölgesinde trombosit tıkaçı oluşturmaya yardımcı olabileceğinden, akut kanamalı olgularda kullanılabilir. IVIg arkasından trombosit transfüzyonu yapılırsa IVIg trombosit yarı ömrünü arttırabilir ve hastanın trombosit sayısı artabilir (54). Aminokaproik asit ve traneksamik asit fibrinolizi inhibe eden bir ilaçtır. Yaygın damar içi pıhtılaşması sendromu ve üst üriner sistem kanamalarında kontrendikedir (trombüs oluşturarak üriner sistemi tıkayabilir), bu durumlar dışında güvenle kullanılabilir. Aminokaproik asit intravenöz olarak 0,1 g/kg 30 dakikada infüzyon, ardından 0,5–1 g/kg 2–4 saatte bir uygulanmaktadır. Traneksamik asit 500–1000 mg/gün dozunda verilebilir. Her ikisinin de gastrointestinal absorpsiyonu hızlı olduğundan acil durumlarda oral olarak da verilebilir (44,55). Acil tedavide steroid ve IVIg tedavisine vinkristin de eklenebilir.

Steroid Tedavisi: Steroidler trombosit sayısı $30.000/\text{mm}^3$ altında veya trombosit sayısı $30.000\text{--}50.000/\text{mm}^3$ arasında olup kanama bulguları olan olgularda kullanılır. Başlangıç tedavisinde oral metil prednizolon 1 mg/kg/gün dozunda başlanır. Çoğu hastada artmış trombosit üretimine ve azalmış trombosit yıkımına bağlı olarak trombosit sayısında artış izlenir. Steroidlerin etkileri otoantikör yapımını azaltmak, makrofajların fagositoz yeteneğini bozmak, kemik iliğinde trombosit yapımını arttırmak ve kapiller sızmayı engellemek olarak sayılabilir (56,57). Başlangıç tedavisine trombosit sayısı düzelinceye kadar devam edilmesi önerilmektedir (3). Genellikle hastalarda ilk 3 hafta içinde cevap alınmaktadır. Olguların üçte ikisinde birinci hafta sonunda trombosit sayısı $50.000/\text{mm}^3$ üstüne çıkmakta, ancak steroid dozu azaltılınca yeniden düşmektedir (3,52). Bu nedenle cevap alınan olgularda steroid tedavisinin 1 mg/kg/gün dozuyla 3 haftaya tamamlanması önerilmektedir (3,44,52). Steroidlerin kullanılmasına bağlı sık görülen

yan etkiler hiperglisemi, hipertansiyon, katarakt, osteoporoz, aseptik nekroz, psikoz, fırsatçı infeksiyonlar, kilo alma, ay dede yüzüdür (3,44,52,58). Alternatif olarak Deksametazon 40 mg/gün dozunda 4 gün verilebilir. Trombosit sayısının $20.000/mm^3$ 'nin altında olduğu 125 kişiye deksametazon verilen çalışmada, hastaların %85 nin trombosit sayısının $50.000/mm^3$ 'nin üzerine çıktığı ve bu hastaların %53 nün ek tedavi verilmesine gerek kalmadan güvenli bir şekilde takip edildiği gösterilmiştir. Bu tedavinin daha kolay tolere edilebildiği bildirilmektedir (57). 3 hafta sonunda hasta steroidlere cevap vermezse, diğer tedavi seçeneklerine geçilir.

Splenektomi: Dalak, antitrombosit antikorlarının üretiminin yanı sıra opsonize trombositlerin yıkıldığı en büyük alandır. Üç-altı hafta süreli medikal tedaviye rağmen trombosit sayısı $10.000/mm^3$ altında seyreden veya kanama bulguları olan hastalarda, medikal tedavi kesildikten sonra nüks eden ve trombosit sayısı $30.000/mm^3$ altında seyreden hastalarda, güvenli trombosit değerlerine ulaşmak için ve sürekli yüksek doz steroid kullanımı gereken olgularda splenektomi uygulanmaktadır (3,59). İTP tanılı splenektomi yapılmış 2599 erişkin hastayla yapılmış 47 çalışmanın meta analiz sonuçları ortalama 29 aylık takip sonucunda yanıt oranlarının %66 olduğunu ortaya çıkartmıştır. Bu analiz George ve arkadaşlarının en kapsamlı analizi olarak yakın zamanda bildirilmiştir (3). Splenektomiden en az 2 hafta önce Hemofilus influenza tip B, pnömokok ve meningokok aşılı yapılmalıdır (9). Splenektomi, olguların üçte ikisinde tam remisyona sağlamaktadır (3,44,59). Kalan üçte bir olguda trombosit sayısı düşük devam eder. Gençlerde ve splenektomi sonrası ilk 10 günde trombosit sayısı $500.000/mm^3$ üzerinde olan olgularda uzun dönem sonuçlarının daha iyi olduğu bildirilmektedir (3,60,61). Splenektomiye bağlı komplikasyon oranı yaklaşık %10, ölüm oranı ise yaklaşık olarak %0,2-0,7'dir ve mortalite ileri yaş grubunda ve eşlik eden başka sistemik hastalığı olanlarda yükselmektedir. Trombosit sayısı düşük olgularda, operasyon sırasında kanamanın engellenmesi için yüksek doz steroid, IVIg ve trombosit transfüzyonları kullanılabilir. Bu hastalarda kanamadan ziyade bakteriyel infeksiyonlar mortaliteyi etkilemektedir. Splenektomi sonrası kapsüllü bakteriler ile fatal infeksiyonlar gelişebilir. Aşılama bu riski azaltmakla beraber, tamamen ortadan kaldırmaz.

İTP'de açık cerrahi girişim yanında laparoskopik splenektomi de yapılabilir. Deneyimli kliniklerde yapıldığında laparoskopik splenektominin güvenli ve ucuz olduğu, uzun vade sonuçlarının açık splenektomi ile benzer olduğu gösterilmiştir. Ancak laparoskopik

splenektomide her zaman aksesuar dalağı bulmak mümkün olmayabilir, operasyon sırasında kalacak ufak bir dalak dokusu tekrar büyüyerek trombositopeni yapabilir (3,62). Splenektomi yapılamayan olgulara splenik radyoterapi veya splenik arter embolisi denenebilir (3,63).

Splenektomi yapılmış olan olgularda trombositopeni tekrar gelişirse ve periferik yaymada splenektomiye ait bulgular görülmezse (örneğin Howell Jolly cisimcikleri yoksa), aksesuar dalak dokusundan şüphelenilmelidir. Bu hastalarda uygun radyonüklid veya manyetik rezonans inceleme ile aksesuar dalak dokusu görüntülenebilir.

İntravenöz İmmunoglobulin (IVIg): IVIg kronik İTP’li olguların yaklaşık %75’inde trombosit sayısını yükseltmekte, yaklaşık yarısında trombosit sayısını normal sınırlara ulaştırmaktadır. Ancak cevap geçicidir, yaklaşık 3–4 hafta sürmektedir (3,58). Tekrarlayan IVIg uygulamaları refrakterlik yaratabilir (65). IVIg makrofajların Fc reseptörlerini bloke ederek, antikorla kaplı trombositlerin klirensini azaltmaktadır. Ayrıca IVIg anti-trombosit antikorlarını anti-idiotip mekanizmayla nötralize ederek etkili olmaktadır (58,64). Önerilen total doz 1–2 g/kg’dır, 0,4 g/kg/gün 5 gün veya 1 g/kg/gün 2 gün şeklinde uygulanabilmektedir. Yan etkileri baş ağrısı, bel ağrısı, bulantı, ateş, aseptik menenjit, alloimmün hemoliz, hepatit, böbrek yetersizliği, akciğer yetersizliği ve trombozdur. Konjenital IgA eksikliği olan olgularda anafilaktik reaksiyon görülebilir, bu nedenle IVIg uygulanacak olgulara IgA düzeyi bakılmalıdır. IVIg uygulaması oldukça pahalıdır. Eğer hayatı tehdit eden kanama yoksa erişkin İTP’de ilk basamakta kullanılması önerilmez (3).

Anti-(Rh) D: Rh₀ (D) antijenine karşı yüksek düzeyde antikor içeren bir gammaglobulindir. Anti-(Rh) D antikorları intravenöz olarak verilince eritrositlere bağlanır, antikorla kaplı eritrositler başlıca dalakta makrofajlar tarafından parçalanır. Böylece Fc reseptörleri bloke edilmiş olur ve antikorla kaplı trombositler parçalanmaktan kurtulur (66,67). Anti-(Rh) D sadece Rh-pozitif olgulara kullanılabilir. Bu uygulama hemolitik anemiye neden olur. Hemoliz geçicidir, kan transfüzyonu genellikle gerekmez. Anti-(Rh) D intravenöz olarak 50–100 µg/kg 3–5 dakikalık infüzyon şeklinde uygulanır. Yan etkileri baş ağrısı, titreme, ateş, karın ağrısı, diyare, kusma ve miyaljidir. Erken tip-I (IgE ile ilişkili) ve tip-III (immün kompleks tipi) aşırı duyarlılık reaksiyonlarına neden olabilir. Splenektomili olgularda Anti-(Rh) D uygulamasına yanıtlar kötüdür (66,67).

2.7 Kronik Refrakter İTP

Başlangıç tedavisi olarak steroid verilen hastaların yaklaşık üçte birinde tedaviye yanıt alınmadığından dolayı bu hastalara splenektomi yapılır. Splenektomize hastaların yine üçte birinde operasyon sonrasında trombosit değerinde tekrar düşme olur. Bu hastalarda uygulanabilecek tedaviler hakkında az bilgiye sahip olmamız nedeniyle tedavi zor ve deneyseldir. Bu grup hastalarla yapılan çalışmalarda hasta sayılarının az olması verilerin güvenilirliğini azaltmaktadır. Ayrıca kullanılan ilaçların önemli yan etkileri olması da tedavide belirsizliğe yol açmaktadır. Temel amaç; kanama bulgusu olmayan veya minimal olan, trombosit sayısının 10000–20000/mm³ den yüksek olduğu güvenli bir trombosit sayısı sağlamaktır. Kişilerin yaşam şekli ve diğer medikal problemleri de göz önünde bulundurulmalıdır.

Trombosit sayısı 30.000/mm³ altında olan olgularda tedavi tartışmalıdır. Eğer herhangi bir kanama bulgusu yoksa ve hastanın kanama açısından riskli bir durumu (kontrolsüz hipertansiyon, kanayan peptik ülser, üremi, tehlikeli yaşam tarzı gibi) söz konusu değilse, tedavisiz yakın takip önerilebilir. Glukokortikoidler yan etkileri nedeniyle uzun süre kullanıma elverişli değildir. IVIg pahalı olması, etkinin geçici oluşu ve tekrarlayan kullanımlarda refrakterlik riski nedeniyle erişkin İTP’de acil durumlara saklanmalıdır. Splenektomiye yanıtız olgularda diğer tedavi seçeneklerinin başarı şansı da düşüktür. Anti-(Rh)D, immunosupresif ilaçlar ve danazol uygun hastalarda denenebilir. Son yıllarda refrakter İTP olgularında interferon- α ,⁽⁶⁸⁾ dapson,⁽⁶⁹⁾ stafilokokkal protein A ile immunoadsorbsiyon,⁽⁷⁰⁾ siklosporin-A,⁽⁷¹⁾ askorbik asid,⁽⁷²⁾ kolşisin,⁽⁷³⁾ plazmaferez⁽⁷⁴⁾ ve rituksimab (anti-CD20 monoklonal antikoru) tedavileri ile ilgili çalışmalar yayınlanmıştır. Sonuç olarak refrakter İTP’li olgularda standart bir tedavi mevcut değildir. Olgunun klinik bulguları, yaşam tarzı, tedaviye yanıtı ve tedavinin yan etkileri dikkate alınarak kişiye özel bir tedavi protokolü geliştirilmelidir.

2.7.1 Refrakter olgularda tedavi

Anti-CD20 Antikorların İTP’de Kullanımı: Kronik refrakter İTP hastalarında insan anti-B lenfosit monoklonal antikoru olan anti-CD20 (rituximab) ile yapılan olgu raporları ve klinik çalışmaların sonuçları cesaretlendiricidir. Birçok İTP olgusunda humoral immün sistemin anahtar rolü dikkate alındığında anti-CD20’nin faydalı

olabileceği hipotezi oldukça akla uygundur. Aslında İTP' de indikasyon dışı olarak anti-CD20 kullanılan 40'tan fazla olgu yayınlanmıştır. Çok sayıda tedavi yaklaşımının başarısız olduğu erişkinlerle yapılan üç büyük kohortta hastalar dört hafta süre ile haftada 375 mg/m² anti-CD20 ile tedavi edilmişlerdir (73,75,76). Hastaların yaklaşık %50'sinde parsiyel veya tam yanıt elde edilmiş, yaklaşık %33'ünde sürekli remisyon sağlanmıştır. Refrakter İTP'li çocuklarda remisyonun anti-CD20 kullanılan geniş (36 hasta), çok merkezli, prospektif faz I/II çalışmada, 50,000/ mm³ üzerinde sürekli trombosit sayısı hastaların % 31'inde elde edilmiştir. Anti-CD20 tedavisinin iyi tolere edildiği bildirilmiştir. Bu pediatrik çalışma grubu özellikle ağır İTP hastalarından oluşmaktaydı, bu da tedaviye yanıt veren hasta sayısının neden erişkin hastalarda olduğundan az olduğunu açıklayabilir (77). Anti-CD20'nin İTP'de remisyona neden olduğu mekanizma otoantikör üreten B lenfositlerin elimine edilmesi olabilir.

2.7.2 Diğer Tedaviler

Vinka Alkaloidleri: Vinkristin veya vinblastin İTP'li olguların %70'inde geçici bir cevap oluşturabilir, ancak kalıcı cevap oranı %10'un altındadır (3,44,53,78). Vinkristin (1–2 mg) veya vinblastin (0.1 mg/kg, maksimum 10 mg) haftada bir, en az 3 kez uygulanır. Vinka alkaloidlerinin trombosit mikrotübüllerine bağlanarak dalağa taşındığı ve dalakta makrofajlara girdiğinde fagositik fonksiyonları bozduğu ileri sürülmektedir. Vinka alkaloidleri ayrıca megakaryopoezi indüklemektedir. Yan etkileri nöropati, nötropeni, çene ağrısı, alopesi ve konstipasyondur (78,79).

Siklofosfamid: Alkileyici bir ilaçtır. Refrakter İTP olgularında oral (50–200 mg/gün) veya parenteral (1–1,5 gram/ 4 haftada bir) kullanılabilir (80,81). İTP'li olguların %60-80'inde trombosit sayısını yükseltir, %20–40 olguda kalıcı cevap elde edilebilir (3). Yan etkileri kemik iliği baskılanması, hemorajik sistit, infertilite, alopesi ve sekonder malignite gelişimidir. Yan etkileri nedeniyle genç olgularda ancak ikinci basamakta kullanımı endikedir.

Azatioprin: Pürin analogudur. Günlük doz 50–250 mg arasında değişir. Etkinliğin değerlendirilmesi için en az 4 ay kullanılması gereklidir. Refrakter olgularda cevap oranları %45 olarak bildirilmektedir (82). En önemli yan etkileri kemik iliği baskılanması, sekonder malignite riskinin artması ve teratojen etkilerdir (3,78).

Danazol: Virilizan etkinliği azaltılmış sentetik bir androjendir. Refrakter İTP'li olgularda 800 mg/gün dozda en az 6 ay kullanıldığında cevap oranları %10–80 arasında bildirilmektedir. Danazolün östrojen etkisini antagonize ederek fagositik hücrelerdeki Fc reseptör sayısını azalttığı ileri sürölmektedir. Gebelerde ve karaciğer hastalığı olanlarda kullanılmaz. Başlıca yan etkileri kilo artışı, sıvı retansiyonu, hirsutizm, sekonder amenore, ses değişikliği, akne, karaciğer toksisitesi, baş ağrısı, letarji ve miyaljidir (3,53,78).

2.8 Klinik Gidiş

İTP olguların yaklaşık 1/3' ünde steroid tedavisi ve splenektomiye rağmen tam remisyon sağlanamaz. Ciddi trombositopeni olanlarda bile selim bir klinik gidiş vardır. Hemorajik ölümler oldukça nadirdir, fakat 5 yıllık mortalite oranını %2 olarak gösteren çalışmalar da mevcuttur. Son yıllarda etkin tedaviye ve asemptomatik yakalanan hasta sayısının artmasına bağlı olarak mortalite oranları düşmektedir. Kanama semptomları trombosit sayısı 10.000/mm³'nin altına düşmedikçe oldukça nadirdir. 60 yaşın üzerinde benzer sayıda trombosit sayısı olsa bile kanama riski daha fazladır, kanama riskinin bu yaş grubunda benzer olduğunu gösteren çalışmalar da vardır. Dirençli, splenektomi yapılmış hastalarda mortalite daha fazladır. Aslında, İTP tedavisi sonucu immünsüpresyona sekonder meydana gelen infeksiyonlara bağlı ölüm oranı, kanama nedeni ile gelişen ölüm oranından fazla olabilir.

3-MATERYAL METOD

3.1 HASTA SEÇİMİ

Çalışmaya 1997–2009 yılları arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı poliklinik ve servislerine insidental saptanan, peteşi-purpura-ekimoz gibi bulguları olan veya akut ciddi kanama ile başvuran ve immün trombositopenik purpura tanısı konularak takip ve tedavi edilen 341 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. İncelenen tüm olgulara başvuru anında hastalık öyküsü, aile öyküsü sorgulanmış, tüm hastalara fizik muayene yapılarak ek bir hastalık olup, olmadığı kaydedilmişti. Başvuran tüm hastalara tam kan sayımı, sedimentasyon, glukoz, kreatinin, alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, gammaglutamil transferaz, alkalin fosfataz, laktat dehidrogenaz, total ve indirekt bilirubin, tiroid stimulan hormon değerleri ölçüldü. Tüm hastalara periferik yaymalar giemsa ile boyanarak değerlendirildi. Primer kemik iliği malignitesi veya kemik iliği infiltrasyonu şüphesi olan hastalarda kemik iliği aspirasyonu ve biopsisi yapılarak değerlendirildi. Trombositopeni etyolojisinde rol oynayabilecek enfeksiyöz ajanlar için şüphelenilen vakalarda CMV IgM, EBV IgM, hepatit serolojisi ELİSA yöntemi ile çalışıldı. Sekonder İTP nedenlerinden romatolojik hastalıkların ekarte edilebilmesi için ANA, AntidsDNA testleri yapıldı.

İTP tanısı ile takip edilen, ancak takiplerinde hematolojik malignite tanısı almış hastalar, romatolojik hastalıkları olan hastalar çalışmaya alınmadı.

İTP tanısı konan ve trombosit sayısı $<20000/\text{mm}^3$ olan, $>20000/\text{mm}^3$ olup kanama için risk faktörleri olan hastalar (travma, gastrointestinal kanama öyküsü, aktif kanama bulguları olanlar vb), cerrahi öncesi trombosit sayısı $<50000/\text{mm}^3$ olan hastalara başlangıç tedavisi olarak 1 mg/kg metilprednizolon verildiği görüldü. Hastaların tedavilere cevap oranları tedavinin 6. haftasındaki trombosit düzeyleri ölçülerek değerlendirilmişti. Altı haftalık takiplerinde cevap alınamayan (trombosit sayısının $<20000/\text{mm}^3$) hastalara splenektomi yapıldığı görüldü. Kısmi yanıtli hastalardan (trombosit sayısı $20000\text{--}100000/\text{mm}^3$ arasında olan) herhangi bir risk faktörü taşımayanlarda takip, risk faktörü taşıyanlara splenektomi yapılmıştı.

3.2 İstatistiksel Analiz

Hastalara ait verilerin istatistiksel analizleri SPSS 10.0 istatistik programı ile yapıldı. Hastalara ait ortalama veriler standart deviasyonları ile birlikte incelendi. Kategorik değerler için ki-kare testi kullanılırken, 2 gruptaki sayısal veriler student t-test, 3 ve daha fazla kategorik değer içeren gruptaki sayısal veriler ise One-Way ANOVA testi ile değerlendirildi. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

4-BULGULAR

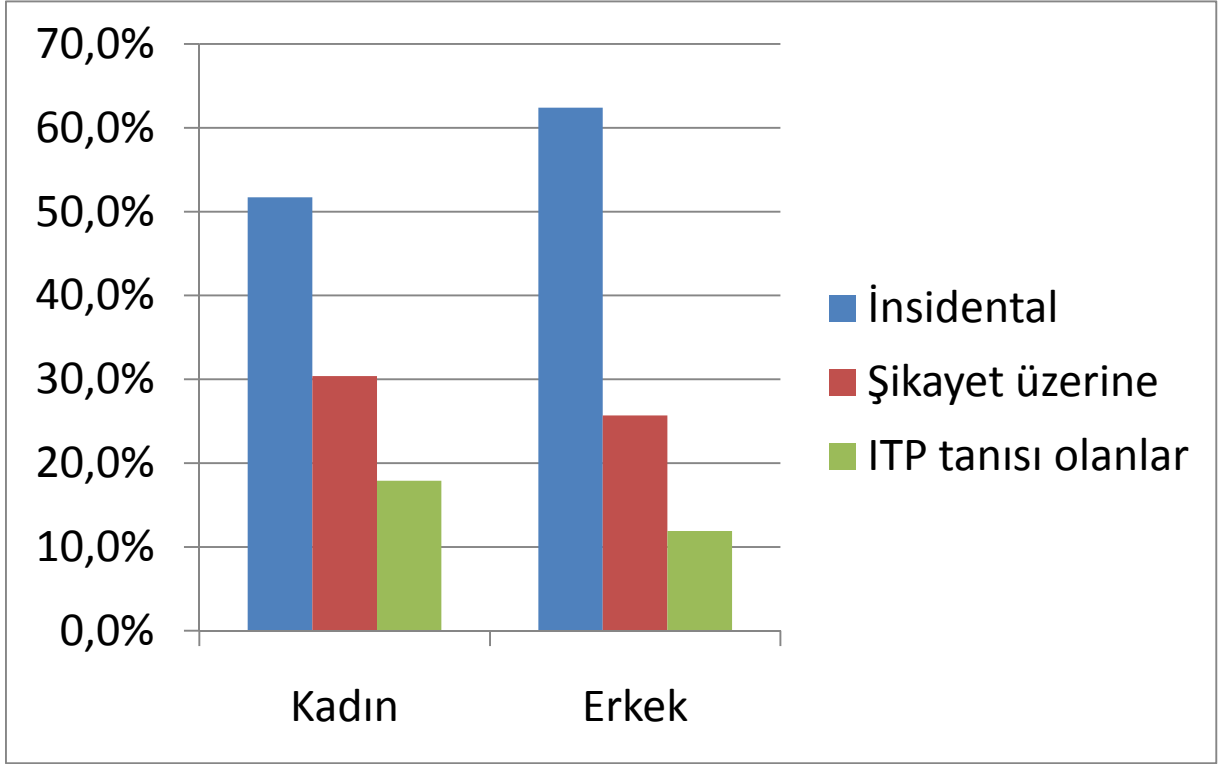
Retrospektif olarak incelenen dosyalardan elde edilen verilere göre çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması $42,02 \pm 17,09$ (yaş aralığı 18–88 idi) olup, bu hastalardan 240 tanesi kadın (yaş ortalaması $41,52 \pm 16,98$), 101 tanesi ise erkekti (yaş ortalaması $43,17 \pm 17,38$). Kadın/erkek oranı: 2,4 bulundu. Hastalardan 187 (%54,8)'si insidental olarak tanısı konan, 99 (%29,1)'u peteşi, ekimoz veya aktif kanama yakınması ile başvurup tanısı konan, 55 (%16,1) tanesi kanaması olmayan kronik İTP'li hastalardı. Erkek ve kadınlar arasında tanı konulma şekilleri açısından fark yoktu ($p=0,16$) ve hasta dağılımları tablo 4,1 ve şekil 4,1. de gösterilmiştir.

Tablo 4.1 Cinsiyete göre hastaların tanı konulma şekilleri

	İnsidental	Yakınma üzerine	İTP tanısı olanlar
Kadın	124 (%51,7)	73 (%30,43)	43 (%17,9)
Erkek	63 (%62,4)	26 (%25,7)	12 (%11,9)

Ki-kare katsayısı: 3.627; $p=0.16$

Şekil 4.1 Cinsiyete göre tanı konulma şekli dağılımı



Hastalardan 48 (%14,1)'inde daha öncesine ait operasyon öyküsü, 5 (%1,5)'inde tanı öncesinde ÜSYE geçirme öyküsü, 5 (%1,5)'inde hepatit öyküsü ve 5 (%1,5)'inde ise İTP nedeniyle yapılmış splenektomi öyküsü mevcuttu.

Çalışmaya alınan hastalardan 226 (%66,3)'sında kanamaya ait her hangi bir bulgu tespit edilememişken, 57 (%16,7) hastada peteşi, 35 (%10,3) hastada ekimoz ve 23 (%6,7) hastada ise aktif kanama (mukozal kanama, GİS kanama vb) bulguları izlenmişti.

Başvuru anında yapılan tetkiklerin sonuçları incelendiğinde hastaların ortalama trombosit, hemoglobin, hematokrit ve tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyleri ile ilgili veriler tablo 4.2 gösterilmiştir.

Tablo 4.2 Hastaların ortalama hemogram ve TSH değerleri \pm standart sapmaları (SD)

	Ortalama (\pm SD)	En dūřuk deęer	En bŷyŷk değer
Trombosit (/mm ³)	45.567 \pm 3564	1000	139.000
Hemoglobin (g/dl)	13,8 \pm 9,9	6,5	18,1
Hematokrit (%)	38,44 \pm 5,63	19,6	51,9
TSH (mIU/mL)	2,02 \pm 4,09	0,001	33

Sekonder trombositopeni nedeni olabilen durumların aydınlatılmasına yŷnelik yapılan tetkiklerde antinŷkleer antikor 29 hastada pozitif tespit edilirken, bu hastalardan 1 tanesinde AntidsDNA pozitif ve SLE tanısı konu. Dięer taraftan viral infeksiyonların trombositopeni etyolojisindeki yeri dūřŷnŷlerek yapılan incelemelerde 13 hastada HBsAg pozitif, 3 hastada AntiHCV pozitif, 4 hastada AntiCMV IgM pozitif iken, AntiEBV IgM hiğbir hastada pozitif değildi.

Yaş ile trombosit değeri arasındaki ilişki Pearsson korelasyon testi ile değerlendirildi. Yaş ile trombosit değeri açısından anlamlı bir ilişki yoktu ($p=0.26$).

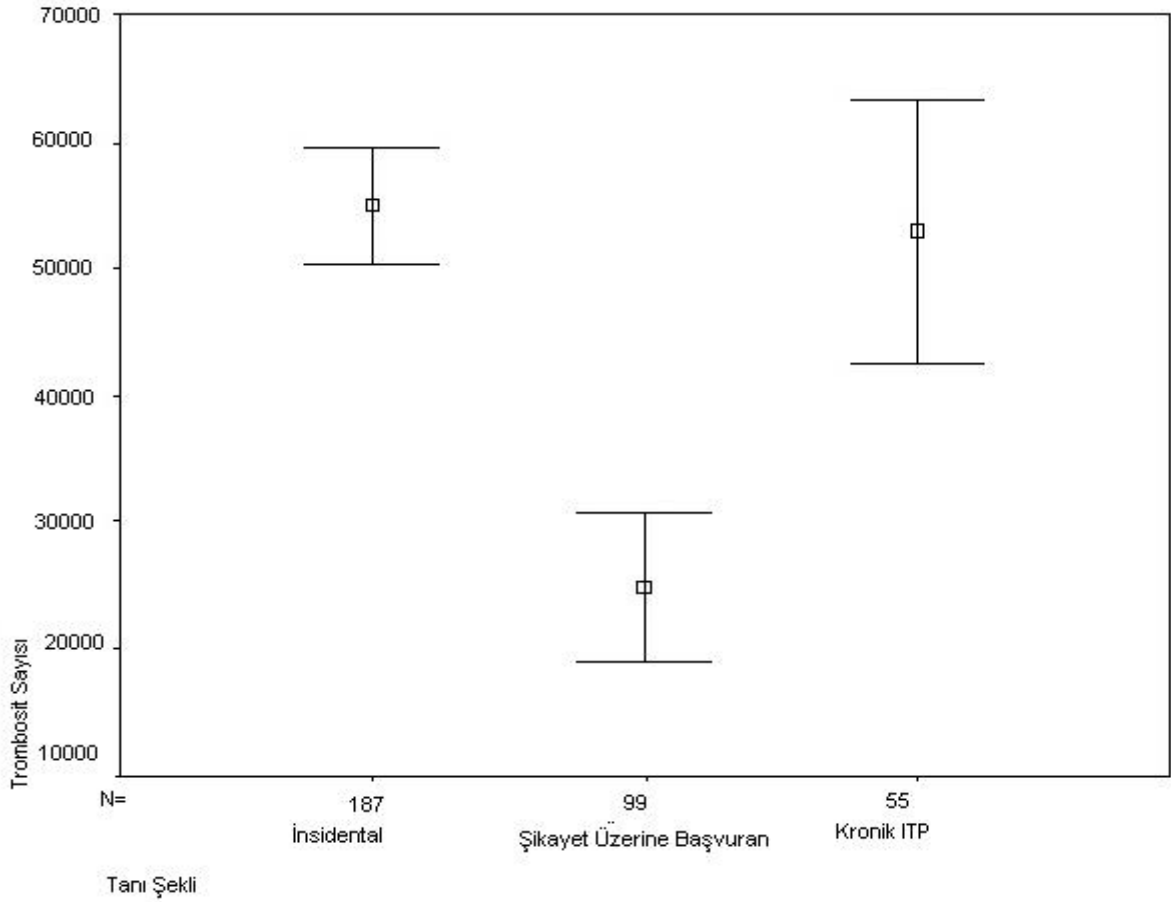
ęalıřmada incelenen hastalar iğinden peteşi, ekimoz veya kanama gibi yakınmalarla başvuranlar, insidental ve kronik İTP vakalarında trombosit değerleri One-way anova testi ile incelendiğinde, belirgin anlamlılık tespit edildi ($p<0.001$). Bu anlamlılık ŷzellikle ŷikayet ŷzerine başvuran hastalarla, insidental veya eski tanılı İTP vakaları arasında belirgindi (tablo 4.3)(şekil 4.2).

Tablo 4.3 İnsidental, ŷikayet ŷzerine başvuran veya eski tanılı İTP’li hastalarda başvuru anındaki ortalama trombosit değerleri \pm SD’nin One-way anova testi ile karşılaştırılması

	İnsidental (N=184)	Yakınması olanlar (N=99)	Bilinen İTP (N=53)	P
Trombosit /mm ³	55.004 \pm 32.933	24.804 \pm 29.407	52.904 \pm 39.363	<0,001*

*Ortalama trombosit değerleri Post Hoc scheefe analizinde ŷikayet ŷzerine başvuranlarla insidental veya eski tanılı İTP’li hastalar arasında anlamlıdır ($p<0,001$, $p<0,001$, sırasıyla)

Şekil 4.2 İnsidental, yakınma ile başvuran ve kronik İTP’li hastalarda ortalama trombosit değerleri



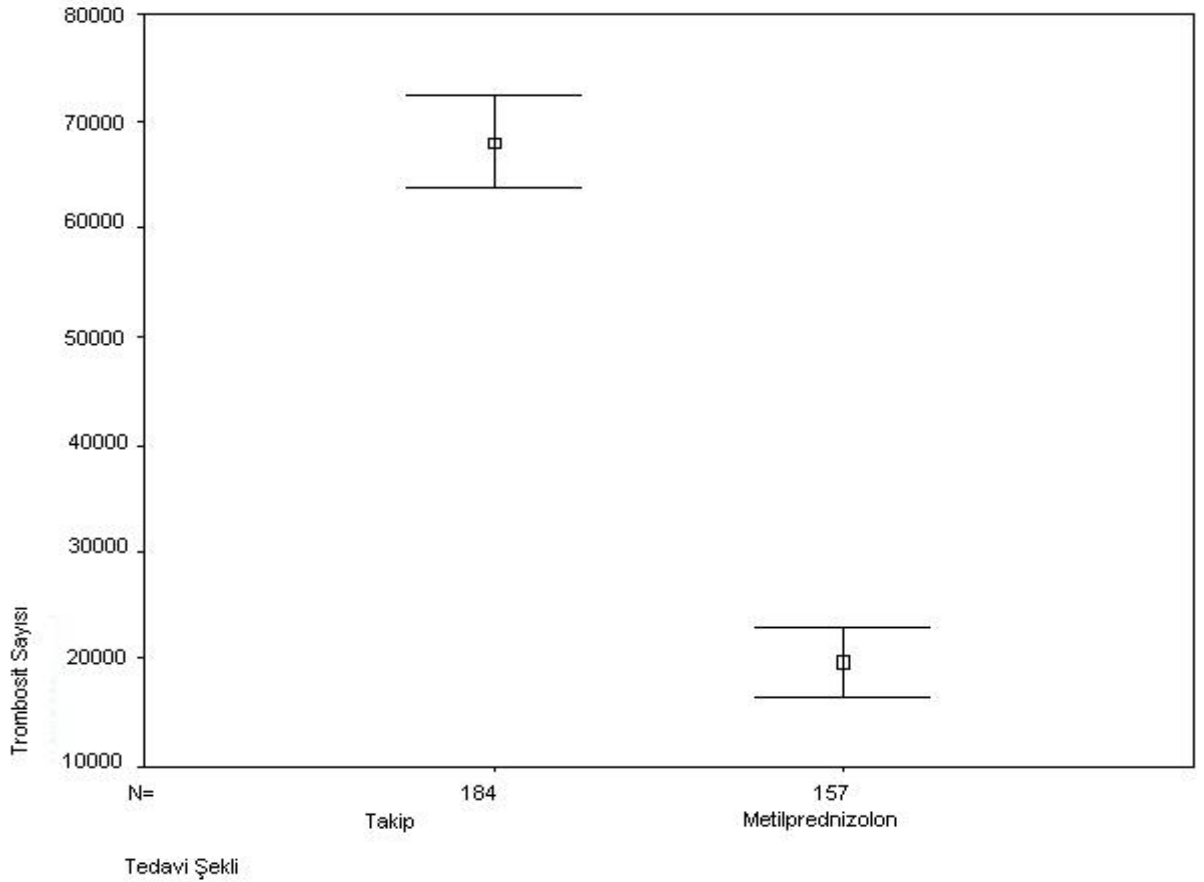
Benzer şekilde fizik muayenesinde kanama bulgusu tespit edilen hastalarla fizik muayenesi normal olan hastalar arasında trombosit değerleri açısından anlamlı fark vardı ($p < 0,001$). Yaş grupları (<30 yaş, 30–50 yaş ve >50 yaş) ile erkeklerle kadınlar arasında trombosit sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (sırasıyla $p = 0,234$; $p = 0,288$). İTP tanısı konan hastalardan 184 (%54)’ü tedavisiz takip edilirken, 157 (%46)’sine metilprednizolon 1 mg/kg tedavisi verildiği saptandı. Takip edilen ve tedavi

edilen gruplar arasında yaş, hemoglobin ve TSH değerleri açısından fark yokken ($p=0,635$), trombosit değerleri iki grup arasında anlamlı olarak farklıydı ($p<0,001$) (Tablo 4.4) (şekil 4.3)

Tablo 4.4 Tedavi edilenler ile takip edilenlerin trombosit değerleri ve yaş ortalamalarının t-test ile karşılaştırılması

	Tedavi edilenler (N=157)	Takip edilenler (N=184)	<i>p</i>
Trombosit (/mm ³)	19.108 ± 20.980	68.326 ± 29.668	<0,001
Yaş	42,50 ± 18,05	41,61 ± 16,28	0,635
Hemoglobin (g/dl)	13,003 ± 2,04	13,099 ± 2,01	0,66
TSH (mIU/mL)	1,64 ± 2,45	2,23 ± 4,75	0,47

Şekil 4.3 Tedavi ve takip edilenlerde ortalama trombosit değerleri



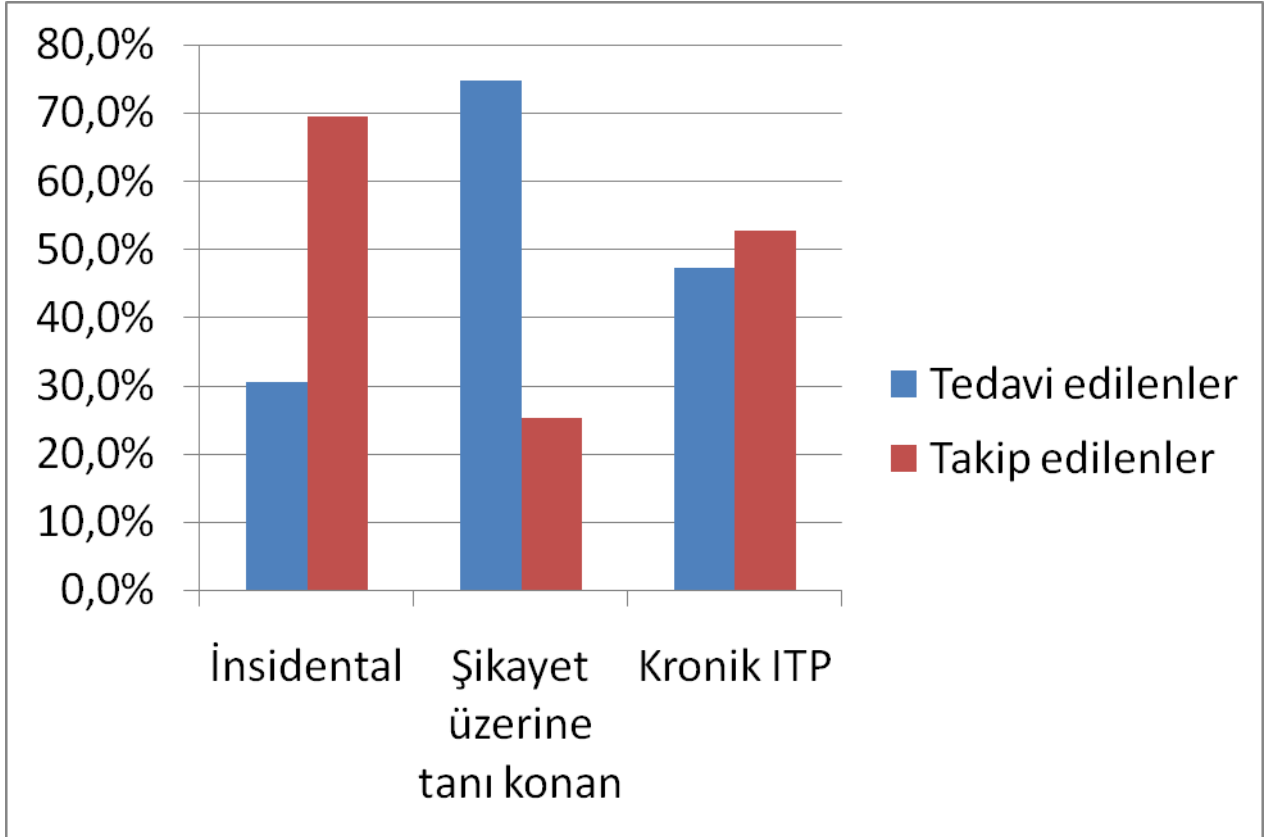
Tedavi edilen hastalarla takipli hastaların yaş grupları ve cinsiyet dağılımı birbirine benzemektedir (sırasıyla p=0.95, p=0.72). İnsidental olarak tespit edilenler arasında takipli hastalar daha fazla iken, şikayet üzerine başvuran hastalar ise tedavi grubunda daha fazla idi (tablo 4.5)(şekil 4.4)

Tablo 4.5 Tedavi ve takip edilenlerde insidental, şikayet üzerine tanı konan veya kronik İTP oranları

	Tedavi edilenler (N=157)	Takip edilenler (N=184)
İnsidental olarak saptanan	57 (%30,5)	130 (%69,5)
Yakınma üzerine tanı	74 (%74,7)	25 (%25,3)
Bilinen İTP li hasta	26 (%47,3)	29 (%52,7)

χ^2 katsayısı: 51,096, p<0,001

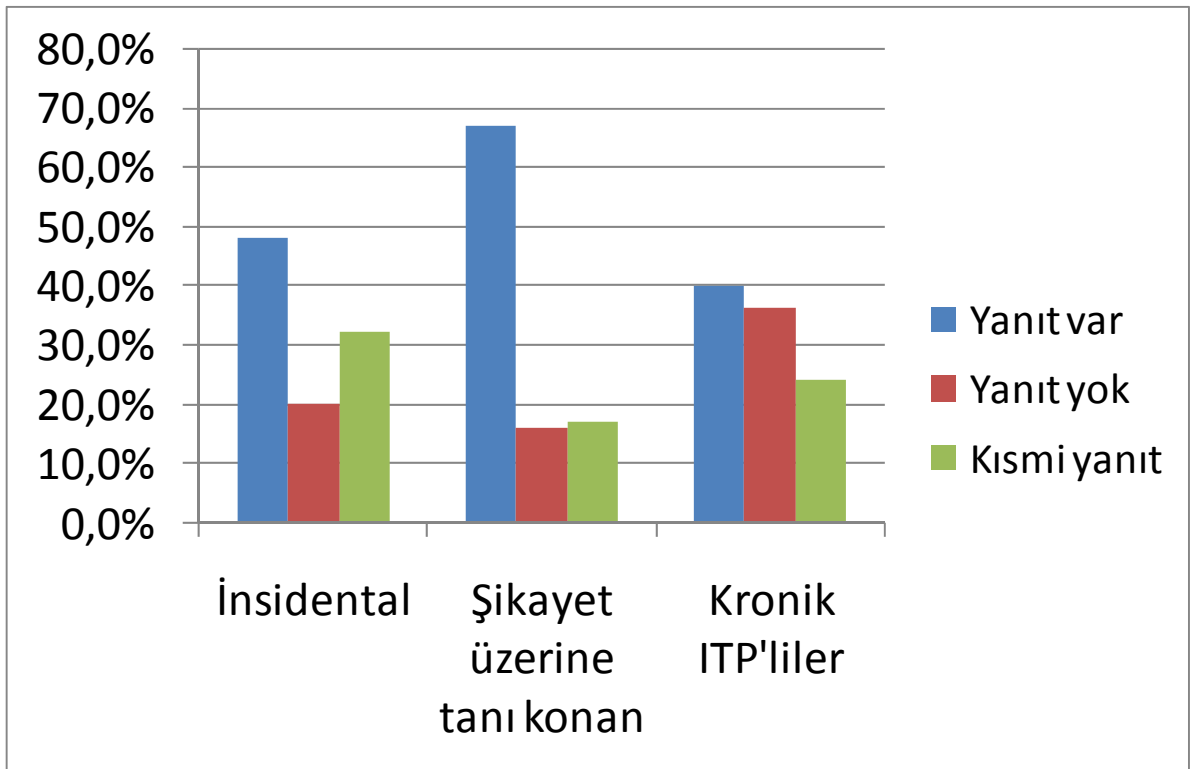
Şekil 4.4 İnsidental, şikayet üzerine tanı konan hastalar ve kronik İTP'li hastalarda tedavi ve takip oranları



Metilprednizolon 1 mg/kg tedavisi verilen 157 hastadan 142 (%90)'inin takiplerine ait veriler mevcuttu. Bunlar arasında 30 hastada (%21,1) tedaviye yanıt yokken, 79 hastada (%55,6) tam yanıt, 33 hastada (%23,2) ise kısmi yanıt vardı.

Hastaların yanıt oranları incelendiğinde yaş gruplarında (<50 yaş ve 50 yaş ve üzeri) anlamlı bir farklılık yokken; insidental, yakınma üzerine tanı konan veya daha önceden bilinen İTP'li hastalar açısından; erkek ve kadın arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırası ile $p=0,594$, $p=0,048$, $p=0,04$). Trombosit sayısı $20.000/mm^3$ 'ün altında olanlarla, $20.000-100.000/mm^3$ arasında olanların tedaviye yanıtı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p<0,001$). Bu sonuçlar içerisinde şikayet ile başvurup tanı konulanlarda insidental olarak tanı konan veya kronik İTP'li hastalarına göre yanıt oranlarının daha fazla olduğu gözlemlendi (şekil 4.5)

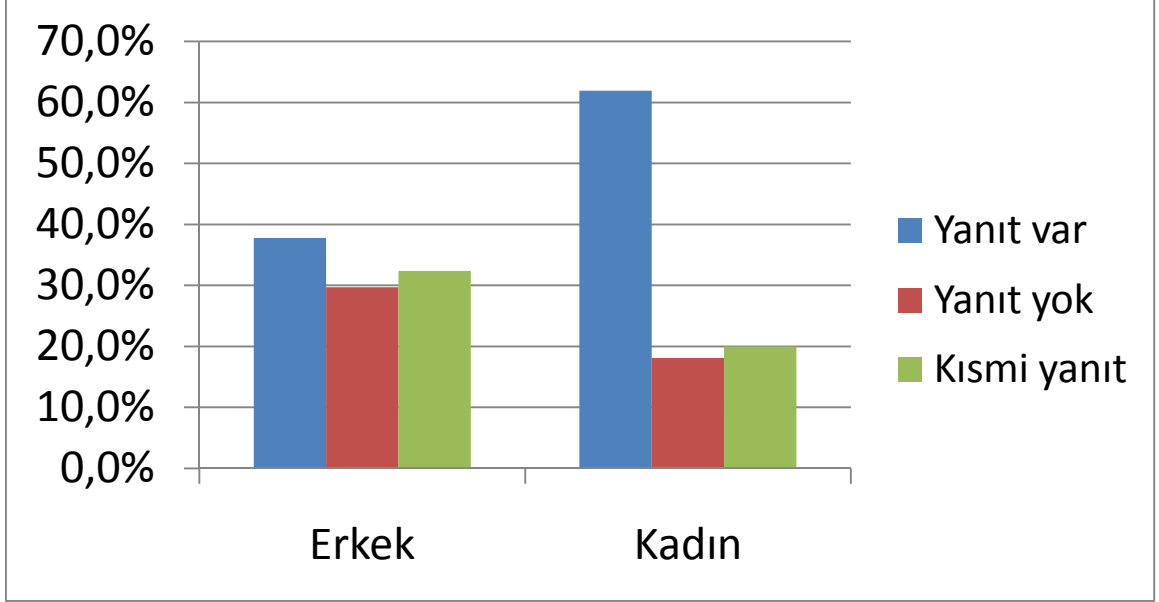
Şekil 4.5 İnsidental, şikayet üzerine başvurup tanı konanlar veya önceden bilinen (kronik) İTP'li hastalarda yanıt oranları



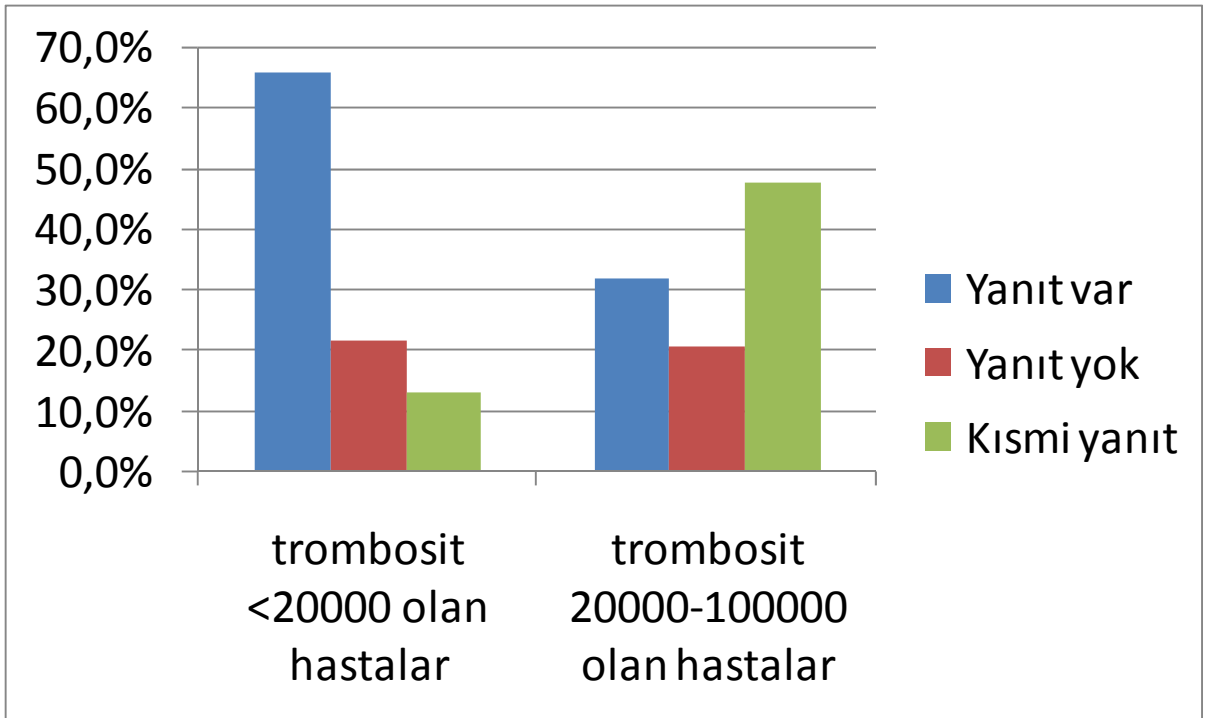
Benzer şekilde kadınlarda yanıt oranlarının erkeklere göre daha fazla olduğu tespit edildi (şekil 4.6). Trombosit sayısının, $20.000/mm^3$ 'ün altında olanlarda $20.000-$

100.000/mm³ arasında olanlara göre yanıt oranlarının daha fazla olduğu görüldü (şekil 4.7).

Şekil 4.6 Cinsiyete göre yanıt oranlarının dağılımı



Şekil 4.7 Trombosit sayısı 20.000/mm³'ün altında olanlarla, 20.000–100.000/mm³'ün arasında olanlarda yanıt oranları dağılımı



Tedaviye yanıt oranlarını yaş, trombosit, hemoglobin ve TSH değerlerinin etkileyip etkilemediği One-way anova testi ile değerlendirildi. Sadece trombosit değerlerinin yanıt gruplarında anlamlı olarak farklı olduğu görüldü ($p=0,001$). Bu farklılık kısmi yanıtlı hastalardaki trombosit değerleri ($31.625/\text{mm}^3 \pm 22.213/\text{mm}^3$) ile tam yanıt alınan hastalardaki trombosit değerleri ($15.412/\text{mm}^3 \pm 21.389/\text{mm}^3$) ve yanıtızsız hastalardaki trombosit değerleri ($16.451/\text{mm}^3 \pm 13.912/\text{mm}^3$) arasında anlamlı idi (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,015$). Yanıt alınan hastalarla, yanıtızsız hastalar arasında trombosit değerleri açısından anlamlı bir fark yoktu ($p=0,973$).

Tedavi edilen hastalardan 14 tanesinde tedavi yanıtını takiben steroidin kesilmesiyle veya doz azaltılması sırasında nüks görülürken, kısmi yanıtlı 5 hastada ise trombosit değerlerinde düşme izlendi. Diğer taraftan tedavisiz takip edilen hastalardan 12'sinde trombosit değerlerinin tanı anındaki değerlere göre daha da düştüğü görüldü. Tedaviye tam yanıt alınan hastalarda nüks oranı %15,1 (79 hasta), kısmi yanıtlı hastalarda trombosit değerlerindeki düşme oranı ise %15.15 (33 hasta) olarak tespit edildi.

Metilprednizolon 1mg/kg/gün tedavisi verilen hastalardan tedaviye yanıt alınamayan 12 hastaya splenektomi yapılmıştı.

Tedaviye yanıt alınamayan 9 hastaya, splenektomiye hazırlamak için IVIg uygulanmıştı ki, bu hastalardan 5 tanesinde yanıt alınırken, 4'ünde yanıt yoktu. Metilprednizolon tedavisi sonrası nükseden 2 hastada IVIg uygulaması sonrası yanıt alınmıştı. IVIg uygulanan tüm hastalara splenektomi yapılmıştı.

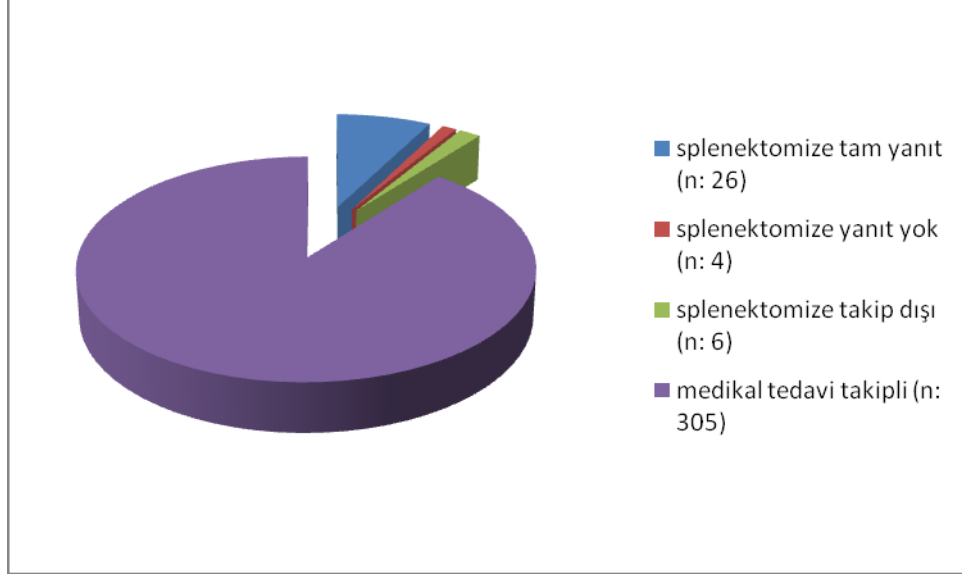
Metilprednizolon tedavisine yanıt alınamayan 1 hastada siklosporin tedavisine yanıt alınamaması, metilprednizolon tedavisine kısmi yanıt alınan 1 hastada ise vinkristin tedavisine de yanıt alınamaması nedeniyle splenektomi yapıldığı görüldü.

İlk tedavisinde metilprednizolon verilen ve nükseden 10 hastaya metilprednizolon 1mg/kg/gün tedavisi tekrar verilmişti. Bu hastalardan 3 tanesinde tedaviye yanıt alınamaması üzerine splenektomi yapılmıştı. Yeniden tedavi verilen 7 hastada ise tedaviye tam yanıt alınmıştı. Tam yanıt alınan 2 hastada hastalığın tekrar nüksetmesi üzerine splenektomi yapılmıştı.

Tedavisiz takip edilen fakat sonradan, takiplerinde trombosit değerlerinde düşme görülen 12 hastaya metilprednizolon 1 mg/kg/gün tedavisi verilmişti. Bu hastalardan 6 tanesinde tedaviye tam yanıt alınırken, 6 hastada tedaviye yanıt alınamaması nedeniyle splenektomi yapılmıştı.

Sonuç olarak takip edilen 341 hasta içerisinde 36 hastaya splenektomi yapılmıştı.
(Şekil 4.8)

Şekil 4.8: Tüm hastalar içinde splenektomi yapılan hastalar ve tedavi sonuçları



5-TARTIŞMA

Kronik İTP genellikle deri ve mukozalarda kanama bulguları ile kendini gösteren, erişkin yaş grubunda, sinsi başlangıçlı ve kronik olarak seyreden, sık rastlanan bir kanama bozukluğudur. Travma ya da kanamaya eğilim oluşturan başka nedenler olmadığı sürece yaşamı tehdit eden kanamaların olması beklenmez. Bu çalışmada Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı tarafından takip edilmekte olan kronik İTP tanılı hastaların tedavi ve takiplerinin sonuçları geriye dönük olarak değerlendirildi. Poliklinikte kayıtları bulunan 341 hastanın 240 tanesi kadın, 101 tanesi erkek hastaydı. Kadın erkek oranı 2,4 olarak tespit edildi. Pizzuto ve arkadaşlarının (9)yaptıkları çalışmada bu oran 3,3 ve Henrik Frederiksen ve arkadaşlarının (5) yaptığı çalışmada ise 1,7 olarak bulunmuştur. Bu oranlar literatürdeki oranlara benzerlik göstermektedir.

Stasi ve arkadaşları ile Cortelazzo ve arkadaşlarının (8,31) yaptığı çalışmalarda, İTP tanısının ilk konulduğu ortalama yaşın 40–45 arasında olduğunu bildirmişlerdir. Matzdorff ve arkadaşlarının (33) çalışmasında İTP nin görülme yaşı ortalaması 46 olarak bildirilmektedir. Bizim hasta grubumuzun yaş ortalaması 42 olarak bulundu. Bu değer de yapılan diğer çalışmalarda saptanan ortalama yaşa benzerlik göstermektedir.

Yaptığımız bu retrospektif araştırmada, olguların yaklaşık yarısı (%54'ü) insidental olarak, yani başka bir nedenden dolayı yapılan kan sayımında trombositopeniye rastlanması üzerine hematoloji polikliniğine yönlendirilen hastalardan oluşmaktaydı. Hematoloji polikliniğine başvuran hastaların %29,1 de ise başvuru sırasında kanama semptomları vardı. Yine hastaların %16 sı daha önce başka merkezlerde İTP tanısı alan ve kontrol amacıyla bize başvuran hastalardan oluşmaktaydı. Hastaların tanı şekli veya hematoloji polikliniğine başvuru şekilleri ile cinsiyetleri arasında anlamlı bir farklılık saptanamadı, ancak erkek hastalarda insidental olarak tanı konulan olgu miktarı kadınlardan %10 daha fazla, kadın hastalarda yakınma üzerine başvuran hasta sayısı ise erkeklere göre %5 oranında daha fazla bulundu. Yakınma üzerine başvurunun kadınlarda daha fazla olmasının, menometroraji ile ilişkili olduğunu düşünüyoruz. Literatürde bu konu ile ilgili ayrıntılı bir veriye rastlanmadı.

Johanna E. ve arkadaşlarının (83) yaptıkları bir çalışmaya göre İTP hastalarının %82'sinde başvuru sırasında kanama semptomları saptandığı bildirilmiştir. Yine Ben-Yehuda ve arkadaşlarının (84) yaptığı bir araştırmada bu oran %82 olarak bildirilmektedir. Bizim araştırmamızda ise bu oran sadece %34 olarak bulunmuştur.

Hastaların fizik muayene bulguları incelendiğinde %27 oranında peteşi (purpura) ve ekimoz gibi lezyonlar tespit edildi. 23 hastada ise (%6,7) aktif kanamalar (gastrointestinal, burun, oral mukozaya vs. kanamaları) saptanmıştı. Cortelazzo ve arkadaşlarının (31) yaptıkları araştırmada aktif kanaması olan hastaların oranını %6,8 bulmuşlardır. Bu oran bizim çalışmamızdaki ile büyük benzerlik göstermektedir.

Hastaların başvuru sırasında ortalama trombosit sayıları $45.567/\text{mm}^3 \pm 3564/\text{mm}^3$, ortalama hemoglobin değeri $13,8\text{g/dL} \pm 9,9\text{g/dL}$, ortalama hematokrit değeri $\%38.44 \pm 5.63$ ve ortalama TSH değeri $2,02 \text{ mIU/mL} \pm 4,09 \text{ mIU/mL}$ olarak bulundu. Bulunan bu değerler yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde fark gözlenmedi. Cortelazzo ve arkadaşlarınınca (31) yapılan yayında ortalama trombosit sayısı $49.000/\text{mm}^3$ bulunmuştur. Aynı yayında hastaların hemoglobin, hematokrit ve beyaz küre sayılarının da normal olduğu belirtilmişti (31).

TSH ölçümlerinde hipotiroidi ve hipertiroidisi olan hastalar mevcuttu. Hipotiroidisi olan toplam 4 hasta vardı. Hipertiroidizmi olan 7 hasta vardı. Hasta sayılarının az olması nedeniyle istatistiksel olarak değerlendirilemedi. Sistemik lupus eritematosus (SLE) ile birlikte otoimmün trombositopeni görülebildiğinden, bu hastalarda anti nükleer antikor tetkiklerinin yapılması gerekmektedir. Poliklinik takipleri sırasında sadece bir hastada (32 yaşında kadın hasta) sistemik lupus eritematozus saptandı. 122 adet hastaya ANA bakılmış ve sadece 29 hastada ANA pozitif bulunmuştu (%23), 79 hastaya da Anti Ds DNA bakıldı ve sadece bir hastada sonuç pozitif bulundu. Bu SLE tanısı konulan hastaydı. Li Hong-qiang ve arkadaşları (85) tarafından yapılan bir çalışmada İTP tanılı hastalarda, 545 hastanın %7,2'sinde ANA pozitifliği saptamışlardır. Bu hastaların %28'inde ilerleyen takiplerinde otoimmün bir hastalık tanısı konulmuş. ANA negatif olan gruptaki hastaların ise %5'inde bir otoimmün hastalık tanısı konulmuş. Cines ve arkadaşlarına (86) ait bir çalışmada SLE nin tüm İTP'lerin %5'ine sebep olduğu bildirilmiştir.

Hepatit B serolojisi 214 hastada çalışılmıştı. On üç hastada hepatit B virüsü yüzey antijeni pozitif bulunmuştu. Hepatit C virüsüne karşı oluşan anti HCV 205 hastada

bakılmıştı. Üç tane hastada (%1,46) bu antijen pozitif bulundu. Cines ve arkadaşları (86) tarafından yapılan araştırmada HCV, sekonder İTP nedenleri içinde %2 olarak bildirilmiştir. Hiçbir hastada steroid tedavisi nedeniyle hepatit aktivasyonu görülmedi. HBsAg pozitif olan bir hastada ise HBsAg serokonversiyonu gelişmişti. Bu hastaların karaciğer sirozu olmadıkları kanıtlandı.

İTP tanılı hastalarda rutin incelemeler sırasında CMV ve EBV tetkikleri bazı hastalarda yapılmıştı. Poliklinik takiplerimizde Anti CMV IgM 63 hastada bakılmıştı. Dört hastada akut CMV enfeksiyonu tespit edildi. Bu hastalarda trombositopeninin sorumlusunun CMV olabileceği düşünüldü. Cines ve arkadaşlarının (86) çalışmasında HIV ve HCV dışında kalan sistemik viral enfeksiyonlara bağlı sekonder İTP'nin %2 civarında olduğu belirtilmiştir. Bu etkenler arasında CMV de sayılmaktadır. EBV IgM 41 hastada bakıldı ve hiçbirinde bu enfeksiyon tespit edilemedi.

İnsidental, yakınma üzerine ve eski tanılı hastalar olarak bir gruplamaya gidildiğinde, kanama yakınması üzerine başvuran hastaların trombosit değerleri diğer iki gruba göre anlamlı bir şekilde ($p<0,001$) düşük bulundu. Kanama sıklığının, trombosit değerlerinin $<30.000/\text{mm}^3$ olduğund, arttığı bilinmektedir. Çalışmamızda da fizik muayenede peteşi, purpura ekimoz gibi lezyonların tespit edildiği hastaların trombosit değerleri, kanaması olmayanlara göre düşük bulundu. Bu yönden incelemede cinsiyet ve yaş gruplarına göre bir farklılık tespit edilmedi.

İTP tanısı konulan hastaların %54'ü tedavi verilmeksizin takibe alındı. Geriye kalan %46'lık dilimde kalan hastalara ilk olarak 1mg/kg dozunda metilprednizolon verildi. Tedavi edilen ve edilmeyen grup arasında yaş, hemoglobin ve TSH değerleri açısından bir fark tespit edilemedi. Doğal olarak tedavi verilen hastalarda trombosit değerleri diğer gruptan anlamlı olarak düşük bulundu. Tedavi verilen 157 hastanın %47'si kanama yakınması ile başvuran, %36'sı insidental olarak tespit edilen ve %17'si de eski İTP'li hasta grubundan oluşmaktaydı.

Tedavi verilen 157 hastadan 142 tanesine ait veriler değerlendirildi. Tedavi verilen 79 hastada (%55,6) tam yanıt elde edildi, (bu hastaların trombosit değerleri $>100.000/\text{mm}^3$). Hastaların 30'unda (%21,1) tedaviye yanıt yoktu. 33 hastada ise (%23,2) kısmi yanıt saptandı. Damashek ve arkadaşları (87) tarafından yapılan bir araştırmada 1mg/kg prednizolon uygulanması sonrasında hastaların %73'ünün tedaviye tam yanıt verdiği bildirilmiştir. Bu çalışmadaki tam yanıt oranı bizim hasta serimizdekine

göre daha fazla bulunmuştur. Bunun, hastaların tedaviye uyumunun bizde daha az olması ile açıklanabileceğini düşünmekteyiz. Randomize prospektif bir çalışmada hastalara 1 mg/kg/gün ve 0,25 mg/kg/gün dozunda metilprednizon verilmesini izleyerek %41 oranında tam yanıt elde edilirken, %18 hastada kısmi yanıt elde edilmiştir. Düşük doz tedavi ile yüksek doz tedavi arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (88). Mazzucconi ve arkadaşları (89) randomize prospektif bir çalışmada 1,5 mg/kg/gün ve 0,5 mg/kg/gün tedavi verdikleri hasta gruplarını karşılaştırmışlardır. Sırasıyla tam yanıt oranları %34 ve %30 oranında bulunmuştur ve her iki doza yanıt açısından arada anlamlı bir fark bulunmamıştır. İTP nedeniyle steroid alan hastalarda steroid tedavisi nedeniyle bir hastada ağır steroid psikozu gelişmişti. Bir hastada steroid tedavisi sırasında follikülit ve ay dede yüzü semptomları gelişmişti. Bu sebeplerle hastanın tedavisinin kesilmediği görüldü. Yine iki hastada da steroid tedavisi altında diabetes geliştiği belirlendi. Bu hastalardan birine oral antidiyabetik ilaç başlanırken diğerine de günde iki doz insülin tedavisi verilmişti.

Çalışmamızda tedaviye yanıtlar <50 yaş, 50 yaş ve üzeri olarak gruplandırıldığında yanıt oranlarının farklı olmadığı tespit edildi (p=0,594). İnsidental, kanama yakınması üzerine başvuran ve kronik İTP'li hastalar arasında tedaviye yanıt açısından anlamlı farklılıklar olduğu tespit edildi (p=0,048). Literatürde hastaları bu şekilde gruplandırarak yapılmış bir yayın olmadığı için karşılaştırmalı veriler elde edilemedi. Bu konu üzerine yeni araştırmaların yapılması gerekmektedir. Kadın ve erkek hastaların tedaviye yanıt oranları da yine kadın hastaların tedaviye daha olumlu yanıt verdiğini ortaya koydu (p=0,04). Trombosit sayısı $20.000/mm^3$ 'ün altında olan hastaların tedaviye yanıtları ile $20.000/mm^3$ - $100.000/mm^3$ arasında olan hastaların tedaviye yanıtları karşılaştırıldığında, her iki grup arasında, trombosit sayısı başlangıçta $20.000/mm^3$ altında olan hastalarda yanıt oranı daha yüksek bulunmuştur (p=0,001).

Portielje ve arkadaşlarının (90) yaptıkları bir araştırmada steroid tedavisine yanıt vermeyen 134 hastaya splenektomi yapılmış ve sonuçlar değerlendirilmiştir. Burada %58 hastanın tedaviye tam yanıt verdiği, %35 hastanın ise kısmi yanıt verdiği gösterilmiştir. Neylon ve arkadaşlarının (10) yaptıkları bir araştırmada ise 245 hastaya splenektomi yapılmış. Yüzde 23 hastada tam yanıt, %12 hastada kısmi yanıt alınmıştır. Stasi ve arkadaşlarının (91) araştırmasında splenektomiye yanıt %75 olarak bulunmuştur. Takipte nüks eden hastaların çoğunlukla ilk iki yılda nüks ettikleri görülmüştür. % 60 hastanın 10

yıldan uzun süre remisyonda kaldığı tespit edilmiştir. Bizim hasta serimizde de tedaviye yanıtız 36 hastamıza splenektomi yapıldığı gözlandı. Bu hastaların %72' sinde splenektomiye tam yanıt alınırken % 11' inde tedaviye yanıt alınamadı. Splenektomi sonrası 2 yıldan fazla süredir remisyonda olan hasta sayısı 16 olup, 11 hasta ise splenektomi sonrası 2 yıldan az süre içinde hala remisyondaydı. Splenektomi yapılan hastalar içinde remisyonda olan hasta oranı % 75 (27/36) olarak tespit edilmiş olup, her ne kadar elde edilen sonuçlar bazı çalışmalardakilere (10,88) göre yüksek olsa da bu oran Sitasi ve arkadaşlarının (89) sonuçları ile benzerlik göstermektedir. Geriye kalan 6 hasta ise poliklinik takibinden çıktıkları için değerlendirme dışı bırakıldılar. Splenektomiye yanıt vermeyen 4 hastaya ise vinkristin, siklosporin gibi tedaviler denenmişti. Bu hastalarda da takiplerinde trombosit değerlerinin 20.000–70.000/mm³ arasında seyrettiği saptandı.

Araştırma sırasında veriler toplanırken başlangıçta İTP tanısı ile izlenen ve tedaviye yanıtız iki hastaya kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi ile myelodisplastik sendrom tanısı konulmuştu. İTP tanısı düşünöldüğünde kemik iliğine bakılması rutinde önerilmeyen bir tekniktir. Fakat 60 yaşın üzerindeki trombositopenik hastalarda myelodisplastik sendrom ve malignite sıklığının arttığı göz önüne alındığında, bu hastalara kemik iliği biopsisi ve aspirasyonunun yapılması önerilmektedir.

SONUÇLAR

Yaptığımız bu araştırma neticesinde şu sonuçlara ulaşılmıştır.

1-Kronik İTP tanısıyla izlenen 341 erişkin hastanın 240'ı kadın ve 101'i erkekti. Kadın erkek hasta oranı 2,4 olarak bulundu.

2-Hastaların yaş ortalamaları 42 olarak bulundu.

3-İTP tanılı hastaların %54'ünün tanısı insidental olarak konuldu. %29,1 oranında hastanın kanama semptomlarıyla tanısı konuldu. %16 oranında hasta ise daha önceden İTP tanısı olan ve takiplerini üniversitemizden yaptırmak üzere başvuran hastalardan oluşuyordu.

4-Tanısı insidental olarak konulanlarda erkekler %10 oranında çoğunlukta bulundu. Kanama semptomlarıyla başvuran hastalarda ise %5 oranında kadınlar çoğunlukta bulundu. Bu farkın kadınlarda trombositopeni nedeniyle menometroraji olmasından kaynaklandığı düşünüldü.

5-Hastaların %27'sinde peteşi, purpura, ekimoz gibi semtomlar varken %6,7 hastada ise aktif kanamalar olduğu (gastrointestinal, burun, oral mukoza vs. kanamaları) saptandı.

6-Hastalarda kanama septomları bulunmasına rağmen hemoglobin ve hematokrit değerlerinin ortalamaları sırasıyla 13,8g/dl ve %38,44 olarak bulundu.

7-Kanama semptomları olan hastaların trombosit değerleri doğal olarak daha düşük bulundu.

8-İTP'li hastaların %54'üne tedavi verilmeksizin takibe alındığı, kalan %46 hastaya ise 1mg/kg dozunda metil prednizolon tedavisi verildiği görüldü.

9-Metilprednizolona %55,6 hastada tam yanıt alındığı, %23,2 hastada ise kısmi yanıt alındığı, %21,1 hastada ise steroid tedavisine yanıt alınmadığı görüldü.

10-İnsidental olarak tanı konulan hastalarda tedaviye yanıt oranları diğer gruplardaki hastalara göre düşük bulundu. Bu araştırma neticesinde insidental olarak İTP tanısı konulan hastaların prognozlarının diğer hastalara göre daha kötü olduğunu ilk kez tespit etmiş olduk.

11-Kronik İTP için steroid tedavisi kullanan ve yanıt alınamayan 36 (%10,5) hastaya splenektomi yapıldığı saptandı. Bu hastaların %72'sinde tedaviye tam yanıt alındığı, %11 hastanın ise tedaviye yanıt vermediğini gördük.

ÖZET

Sepetçigil K. Otoimmün trombositopeni hastalarının takip ve tedavi sonuçları. Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları tezi. Kocaeli 2009.

Giriş: İTP trombositlere karşı oluşan otoantikörlerin neden olduğu, trombosit yıkımıyla seyreden, edinsel bir hastalıktır. İTP tanısı için periferik yaymada trombositopeninin gösterilmesi, trombositopeni yapacak diğer nedenlerin dışlanması ve gerekli görülen hastalarda, kemik iliğinde megakaryositlerin normal veya artmış olduğunun gösterilmesiyle konulur. İTP, beraberinde başka hastalıkların olup olmamasına göre primer ya da sekonder olmak üzere ikiye ayrılabilir. Hastalığın süresine göre akut veya kronik İTP diye isimlendirilir. İTP erişkinlerde çocuklardan farklı olarak genellikle kronik seyrederek, başlangıcı sinsidir, kadınlarda daha sıktır ve spontan iyileşme nadirdir.

Amaç: Bu çalışmada 341 erişkin Kronik İTP tanılı hastanın tanı sırasındaki özellikleri, takipleri, tedavileri ve klinik seyirlerini araştırdık.

Gereç ve yöntem: 1997–2009 yılları arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı tarafından, takip edilen kronik İTP hastaları retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Yaş ortalamaları 42 ± 17 olan 240'ı kadın, 101 tanesi erkek, toplam 341 hasta çalışmaya alındı. Bu hastaların %54'ü tedavisiz takip edilmiştir. %46 hastaya 1mg/kg dozunda metilprednizolon verilmiştir. Tedavi verilen %55,6 hasta tam yanıt, %23,2 hastada kısmi yanıt verirken, %21,1 hastada ise tedaviye yanıt alınamamıştır. Bu hastalardan 36 tanesine steroid tedavisine yanıt vermediği için splenektomi yapılmıştır. Splenektomiye %72 hasta tam yanıt, %11 hasta ise hiç yanıt vermemiştir.

Sonuç: İTP, erişkinlerde kronik seyirli bir hastalık olup iyi takip ve tedavi ile yol açabileceği morbidite ve mortaliteden korunmak mümkündür. Bu hastalarda düşük trombosit değerlerine rağmen hayatı tehdit edici kanamalar nadiren meydana gelir. Bu sebeple tedavi sürecinde doğru karar vermek ve toksisitesi fazla olan ilaçları kullanmadan önce bir kez daha düşünmek gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Otoimmün trombositopeni, erişkin immün trombositopenik purpura

ABSTRACT

Sepetçigil K. Follow-up and treatment results of patients with autoimmune thrombocytopenia. Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları tezi. Kocaeli 2009.

Introduction: ITP is an acquired disease which develops with thrombocyte destruction due to autoantibodies against thrombocytes. ITP may be diagnosed with showing thrombocytopenia in peripheral smear, to rule out other possible reasons may cause thrombocytopenia and to show normal or increased ratio of megacaryocytes in bone marrow in appropriate patients. ITP can be classified primary or secondary according to the existing diseases. It also can be classified as acute and chronic in terms of period of disease. ITP has a chronic course in adult patients in comparison with children, the beginning of disease is insidious. ITP is common in female patients and spontaneous recovery is very rare.

Aim: In this study we investigated follow-up, treatment, clinical progress and characteristics of 341 adult patients with chronic ITP during diagnosis.

Material and method: Chronic ITP patients who were followed up in Kocaeli University Medical Faculty Hematology Department between 1997–2009 were evaluated retrospectively.

Results: A total of 341 patients (240 female, 101 male, age average 42 ± 17) were enrolled to study. Fifty-four percent of patients were followed up without treatment. 46% of patients were treated with 1 mg/kg methylprednisolone. Complete response to treatment was 55.6%, incomplete response to treatment was 23.2% and 21.1% of patients did not respond to treatment. 36 patients who did not respond to treatment underwent splenectomy. Seventy-two percent of patients responded completely to splenectomy and 11% of patients did not respond to splenectomy.

Conclusion: ITP has a chronic course in adult patients and mortality and morbidity can be preventable with appropriate follow-up and treatment. Life-threatening bleeding is very rare despite low thrombocyte levels. Thus, during treatment process correct decision should be made and drug toxicity should be considered cautiously before administration.

KAYNAKLAR

- 1- Thienelt CD, Calverley DC. Thrombocytopenia caused by immunologic platelet destruction. In: Greer JP, Foersten J, Rodgers GM, Panaskevas F, Glader B, Arber DA, Means RT (eds.) *Wintrobe's Clinical Hematology* vol:2 Twelfth ed. Philadelphia, *Lippincott Williams&Wilkins-Wolters Kluwer*. 2009;2: 1292-1313
- 2- Disorders of Platelets. Lanzkowsky P. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*, Fourth Edition. *Elsevier Inc*; 2005:250–263,.
- 3- George JN, Woolf SH, Raskob GE et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: A practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996;88: 3-40.
- 4- Acquired Platelet Defects. Nathan and Oski (eds) *Haematology of Infancy and Childhood*, Sixth Edition. *Saunders Company, Philadelphia*; 1597–1609, 2003.
- 5- Fredriksen H, Schmidt K. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood* 1999;3:909–913.
- 6- Abrahamson PE, Hall SA, Feudjo-Tepie M, Mitrani-Gold FS, Logie J. Worldwide Epidemiology, *GlaxoSmithKline Research & Development, Research Triangle Park, US*, 2009, Feb, 24
- 7- George J, Harake M, Aster R. Thrombocytopenia due to enhanced platelet destruction by immunologic mechanisms. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, eds. *Williams Hematology*. 5th ed. New York: *McGraw-Hill*, 1995:1315–1355.
- 8- Stasi R, Stipa E, Masi M, et al. Long-term observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med* 1995;98:436–442.
- 9- Pizzuto J, Ambriz R. Therapeutic experience on 934 adults with idiopathic thrombocytopenic purpura: Multicentric trial of the Cooperative Latin American Group on Hemostasis and Thrombosis. *Blood* 1984;64:1179–1183.
- 10- Neylon AJ, Saunders PWG, Howard MR, et al. Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population-based cohort of 245 patients. *Br J Haematol* 2003;122:966-974.

- 11-Freedman J: ITP: An overview of the conference and future directions with an abbreviated ITP history. *J, Pediatr Hematol/Oncol*; 2003;25: 77–84,.
- 12-Platelet Disorders of Infancy and Childhood. Nathan and Oski (eds) *Haematology of Infancy and Childhood*; 1567–1580, 1993
- 13-Blancette M, Freedman J: The history of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Transfus Sci*; 1998;19: 231–236,.
- 14-Harrington W, Minnich V: Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura. *J Lab Clin Med*; 1951;38: 1–10,.
- 15- Harrington W, Sprague C, Minnich V: Immunologic mechanisms in idiopathic and neonatal thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med*; 1953;38: 453–465,.
- 16-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.
- 17-Shulman NR, Marder VJ, Weinrach RS. Similarities between known antiplatelet antibodies and the factor responsible for thrombocytopenia in idiopathic purpura. Physiologic, serologic and isotopic studies. *Ann N Y Acad Sci*. 1965 Jun 30;124(2):499-542.
- 18-Balem PJ, Segal GM, Stratton JM, Gernsheimer T, Adamson JW, Slinchter S: Mechanisms of thrombocytopenia in chronic otoimmune thrombocytopenic purpura. Evidence for both impaired platelet production and increased platelet clearance. *J clin Invest*; 1987;80: 33–40
- 19-Schmidt KG, Ramussen JW: Kinetics and distribution iv vivo of 111-In-labeled autologous platelets in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Scand J Hematol*; 1985;34; 47–56,
- 20-Diana S. Beardsley, ITP in the 21st century. *The American Society of Hematology* 2006:402-7
- 21-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*. 2003;103:1364-1369.
- 22-Nomura S, Dan K, Hotta T, Fujimura K, Ikeda Y. Effects of pegylated recombinant human megakaryocyte growth and development factor in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2002;100:728-730.

- 23- Bussel JB, Kuter DJ, George JN, et al. Long-term dosing of AMG 531 is effective and well tolerated in thrombocytopenic patients with immune thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2005;106:68a.
- 24- Chan H, Moore JC, Finch CN, Warkentin TE, Kelton JG. The IgG subclasses of platelet-associated autoantibodies directed against platelet glycoproteins IIb/IIIa in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2003;122(5):818-824.
- 25- Stasi R, Evangelista ML, Stipa E, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: current concepts in pathophysiology and management. *Thromb Haemost*. 2008;99(1):4-13.
- 26- Solanilla A, Pasquet J, Viallard J, et al. Platelet-associated CD154 in immune thrombocytopenic purpura. *Blood*, 2005;105: 215-218.
- 27- Crow AR, Lazarus AH. Role of Fc receptors in the pathogenesis and treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003;25:14-18.
- 28- Webster ML, Sayeh E, Crow M, et al. Relative efficacy of intravenous immunoglobulin G in ameliorating thrombocytopenia induced by anti-platelet GPIIb/IIIa versus antibodies. *Blood*. 2006;108:943-946.
- 29- Samuelsson A, Towers TL, Ravetch JV. Anti-inflammatory activity of IVIg mediated through the inhibitory Fc receptor. *Science*. 2001;291:484-486.
- 30- Crow AR, Song S, Helgason CD, Humphries RK, Freedman J, Lazarus AH. Reversal of murine passive-immune thrombocytopenia by IVIg requires Fc gamma RIIB expression but not the SH2-containing inositol-5-phosphatase SHIP. *Blood*. 2001;98:2169.
- 31- Cortelazzo S, Finazzi G, Buelli M, et al. High risk of severe bleeding in aged patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1991;77:31-33.
- 32- Doan CA, Bouroncle BA, Wiseman BK. Idiopathic and secondary thrombocytopenic purpura: Clinical study and evaluation of 381 cases over a period of 28 years. *Ann Intern Med* 1960;53:861-876.
- 33- Matzdorff A, Arnold G. Treatment of chronic immune thrombocytopenic purpura: the patients perspective. *European Journal of Haematology* 2007;78:381-388.
- 34- Khan I, Zucker-Franklin D, Karpatkin S. Microthrombocytosis and platelet fragmentation associated with idiopathic/ autoimmune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1975;31:449.

- 35- Payne BA, Pierre RV. Psüdothrombocytopenia: a laboratory artifact with potentially serious consequences. *Mayo Clin Proc* 1984;59:123-125.
- 36- Bartels PMC, Schoorl M, LombartsAJPF. Screening for EDTA-dependent deviations in platelet counts and abnormalities in platelet distribution histograms in psüdothrombocytopenia. *Scands J Clin Lab Invest* 1997;57:629-636.
- 37- Kaufman DW, Kelly JP, Johannes CB, et al. Acute thrombocytopenic purpura in relation to the use of drugs. *Blood* 1993;82:2714-2718.
- 38- George JN, Raskob GE, Shah SR, et al. Drug induced thrombocytopenia: a systematic rewiev of published case reports. *Ann Intern Med* 1998;129:866-890.
- 39- Drachman JG. Inherited thrombocytopenia: when a low platelet count does not mean ITP. *Blood* 2004;103:390-398.
- 40- Burrows RF, Kelton JG. Fetal thrombocytopenia and its relation to maternal thrombocytopenia. *N Engl J Med* 1993;329:1463-1466.
- 41- Anteby E, Shalev O. Clinical relevalance of gestational thrombocytopenia of <100000/ml. *Am J Hematol* 1994;47:118-122.
- 42- George NJ, Kojouri K. Immune thrombocytopenic purpura. In: Colman RW, Morder VJ, Clowes AW, George JN, Goldhaber SZ,. (eds.) Hemostasis And Thrombosis Fifth edition Philedelphia Lippincott Williams &Wilkins 2006; p:1085-1093.
- 43- Rodgers RPC, Levine J. The critical reappraisal of the bleeding time. *Semin Thromb Haemost* 1990;16:1-20.
- 44- Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Eng J Med* 2002;346:995-1008.
- 45- Chong BH, Keng TB. Advances in the diagnosis of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 2000;37:249-260.
- 46- Kelton JG, Murphy WG, Lucarelli A, et al. A prospective comparison of four techniques for measuring platelet-associated IgG. *Br J Hematol*, 1989;71:97-105.
- 47- Kelton JG, Denomme G. The quantitation of platelet-associated IgG on cohorts of platelets separated from healthy individuals by buoyant density centrifugation. *Blood* 1982;60:136-139.
- 48- Kelton JG, Powers PJ, Carter CJ. A prospective study of the usefulness of the measurement of platelet-associated IgG for the diagnosis of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1982;60:1050-1053.

- 49- Kiefel V, Santoso S, Weisheit M, Mueller-Eckhardt C. Monoclonal antibody-specific immobilization of platelet antigens (MAIPA): a new tool for the identification of platelet-reactive antibodies. *Blood* 1987;70:1722-1726.
- 50- Albayrak D, Islek I, Kalayci AG, Gurses N. Acute immune thrombocytopenic purpura: A comparative study of very high oral doses of methylprednisolone and intravenously administered immune globulin. *J Pediatr* 1994;125:1004-1007.
- 51- Bartholomew JR, Salgia R, Bell WR. Control of bleeding in patients with immune and non-immune thrombocytopenia with aminocaproic acid. *Arch Intern Med* 1989;149:1959-1961.
- 52- George JN, El-Harake MA, Raskob GE. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Eng J Med* 1994;331:1207-1211.
- 53- Mc Millan R. Therapy for adults with refractory chronic immune thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 1997;126:307-314.
- 54- Cheng Y, Wong RSM, Soo YOY, et al. Initial treatment of immune thrombocytopenic purpura with high-dose dexamethasone. *N Eng J Med* 2003;349:831-836.
- 55- Gernsheimer T, Stratton J, Ballem PJ, Slichter SJ. Mechanisms of response to treatment in autoimmune thrombocytopenic purpura. *N Eng J Med* 1989;320:974-980.
- 56- Ozsoylu S, Irken G, Karabent A. High-dose intravenous methyl prednisolone for acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol* 1989;42:431-435.
- 57- Bussel JB. Fc receptor blockade and immune thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 37: 261-266.
- 58- Centers for Disease Control and Prevention: Recommendations of the advisory Committee on immunization Practices: Use of vaccines and immunoglobulins in persons with altered immunocompetence. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep* 42:1,1993.
- 59- Najean Y, Rain-JD, Billotey C. The site of destruction of autologous ¹¹¹In-labeled platelets and the efficiency of splenectomy in children and adults with idiopathic thrombocytopenic purpura: A study of 578 patients with 268 splenectomies. *Br J Haematol* 1997;97:547-550.

- 60- Lortan JE. Management of asplenic patients. *Br J Haematol* 1993;84:566-569.
- 61- Marcaccio MJ. Laparoscopic splenectomy in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 2000;37:267-274.
- 62- Bussel JB, Pham LC, Aledort L, Nachman R. Maintenance treatment of adults with chronic refractory immune thrombocytopenic purpura using repeated intravenous gamma globulin. *Blood* 1988;72:121-127.
- 63- Berchtold P, Dale GL, Tani P et al. Inhibition of autoantibody binding to platelet glycoprotein IIb-IIIa by anti-idiotypic antibodies in intravenous gammaglobulin. *Blood* 1989;74:2414-2417
- 64- Ware RE, Zimmerman SA. Anti-D: Mechanism of action. *Semin Hematol* 1988;35:14-22.
- 65- Hong F, Ruiz R, Price H, Griffiths A, Malinoski F, Woloski M. Safety profile of WinRho Anti-D. *Semin Hematol* 1988;35:9-13.
- 66- Scaradavou A, Woo B, Woloski BMR, Cunningham S, Ettinger LJ, Aledort LM, Bussel JB. Intravenous Anti-D treatment of immune thrombocytopenic purpura: Experience in 272 patients. *Blood* 1997;89:2689-2700.
- 67- Blanchette V, Freedman J, Garvey B. Management of chronic immune thrombocytopenic purpura in children and adults. *Semin Hematol* 1998;35:36-51.
- 68- Synder HW, Cochran SK, Balint JP, et al. Experience with protein A-immunoadsorption in treatment-resistant adult immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 1992;79:2237-2245.
- 69- Emilia G, Messori C, Longo G, et al. Long-term salvage treatment by cyclosporine in refractory autoimmune haematological disorders. *Br J Haematol* 1996;93:341-344.
- 70- Godeau B, Bierling P. Treatment of chronic autoimmune thrombocytopenic purpura with ascorbate. *Br J Haematol* 1990;75:289-90
- 71- Strother SV, Zuckerman KS, LoBuglio AF. Colchicine therapy for refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Arch Intern Med* 1984;144:2198-2200.
- 72- Bussel JB, Saal S, Gordon B. Combined plasma exchange and intravenous gammaglobulin in the treatment of patients with refractory immune thrombocytopenic purpura. *Transfusion* 1988; 28:38-41

- 73- Stasi R, Pagano A, Stipa E, Amadori S. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001;98:952-957.
- 74- Narang M, Penner JA, Williams D. Refractory autoimmune thrombocytopenic purpura: Responses to treatment with recombinant antibody to lymphocyte membrane antigen CD20 (Rituximab). *Am J Hematol* 2003;74:263-267.
- 75- Cooper N, Stasi R, Cunningham-Rundles S, et al. The efficacy and safety of B-cell depletion with anti-CD20 monoclonal antibody in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2004;125:232-239.
- 76- Braendstrup P, Bjerrum OW, Nielsen OJ, et al. Rituximab chimeric anti CD20 monoclonal antibody treatment for adult refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol*. 2005;78:275-280.
- 77- Bennett CM, Rogers ZR, Kinnamon DD, et al. Prospective phase 1/2 study of rituximab in childhood and adolescent chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2005;107:2639-2642.
- 78- Jackson CW, Edwards CC. Evidence that stimulation of megakaryocytopoiesis by low dose vincristine results from an effect on platelets. *Br J Haematol* 1977;36:97-105.
- 79- Reiner A, Gernsheimer T, Slichter SJ. Pulse cyclophosphamide therapy for refractory autoimmune thrombocytopenic purpura. *Blood* 1995;85:351-358
- 80- Quiquandon I, Fenaux P, Caulier MT et al. Re-evaluation of the role of azathioprine in the treatment of adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: A report on 53 cases. *Br J Haematol* 1990;74:223-228.
- 81- Sekreta CM, Baker DE. Interferon alpha therapy in adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Pharmacother* 1996;30:1176-1179.
- 82- Godeau B, Durand JM, Roudot-Throval F, et al. Dapsone for chronic autoimmune thrombocytopenic purpura: a report of 66 cases. *Br J Haematol* 1997;97:336-339
- 83- Portielje JEA, Westendorp RGJ, Kluin-Nelemans HC, Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*: 2001 97: 2549-2554.

- 84- Ben-Yehuda D, Gillis S, Eldor A, Israeli ITP Study Group. Clinical and therapeutic experience in 712 Israeli patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Acta Haematol* 1994;91:1–6.
- 85- Li H, Lei Z, Hui Z, Ji L, Yang R. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in adult Chinese patients: a retrospective single-centered analysis of 1791 cases *CMJ* 2005;118(1):34-37.
- 86- Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, Luning Prak E T. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity *Blood*. 2009 113: 6511-6521.
- 87- Dameshek W, Rubio F, Mahoney JP, et al. Treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) with prednisone. *JAMA* 1958;166: 1805–1815.
- 88- Bellucci S, Charpak Y, Chastang C, Tobelem G, and the Cooperative Group on Immune Thrombocytopenic Purpura. Low doses v conventional doses of corticoids in immune thrombocytopenic purpura (ITP): Results of a randomized clinical trial in 160 children, 223 adults. *Blood* 1988;71:1165–1169.
- 89- Mazzucconi GB, Francesconi M, Fidani P, et al. Treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP): Results of a multicentric protocol. *Haematologica* 1985;70:329–336.
- 90- Portielje JEA, Westendrop RGJ, Kluin-Nelemans HC, et al. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001;97:2549-2554.
- 91- Stasi R, Provan D. Management of Immune Thrombocytopenic Purpura in Adults. *Mayo Clin Proc*. 2004;79:504-522.