

T.C.
İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Hematoloji Bilim Dalı

**İDİYOPATİK TROMBOSİTOPENİK PURPURA'DA
PULSE YÜKSEK-DOZ ORAL DEKSAMETAZON
TEDAVİSİ : 58 ERİŞKİN OLGUDAKİ DENEYİM**

(Hematoloji Yan Dal Uzmanlık Tezi)

Dr. Zafer Başlar

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Birsen Y. Ülkü

İstanbul – 2010

Tez danışmanım Sn. Prof. Dr. Birsen Y. Ülkü'ye ve
diğer tüm Hematoloji Bilim Dalı öğretim üyelerine,

Üzerimde emeği olan Hematoloji Servisi, Hematoloji Polikliniği ve
Hematoloji Laboratuvarı çalışanlarına,

Tedaviye başlama cesaretini ve sürdürme gayretini gösteren
hastalarımıza,

Hematoloji eğitimim süresince verdikleri sınırsız destekleri ve
gösterdikleri anlayış ile sabır için ailemin tüm üyelerine

TEŐEKKÜR EDERİM !

İÇİNDEKİLER

GEREKÇE	5
GENELBİLGİLER	6
MATERYAL VE METODLAR	13
BULGULAR	15
TARTIŞMA	21
REFERANSLAR	24

İDİYOPATİK TROMBOSİTOPENİK PURPURA'DA PULSE YÜKSEK-DOZ ORAL DEKSAMETAZON TEDAVİSİ : 58 ERİŞKİN OLGUDAKİ DENEYİM

İdiyopatik trombositopenik purpura (İTP) tedavisinde pulse yüksek-doz deksametazon (PYD) uygulamasının yeri tartışmalıdır. Çalışmamızda, merkezimizde PYD uygulanmış erişkin hastalardaki deneyimimizin incelenmesi iki grupta yapıldı: birinde (GI), önceki tedavilere yanıtızsız / nüksetmiş 35 olgu; diğesinde ise (GII), önceden tedavi görmem

iş 23 olgu yer alıyordu. Tedaviye trombosit sayısı $<30 \times 10^9/L$ olan hastalarda başlandı; uygulama, ardışık dört gün, 40 mg/gün dozunda ve 28 günde bir, altı kez tekrarlanabilen oral deksametazon kursları şeklindeydi. Trombositlerin herhangi bir zamanda $>50 \times 10^9/L$ olması olarak tanımlanan **genel yanıt**, GI'de %77.1, GII'de %100 oranındaydı. Her iki grupta da yanıtların %80 kadarı **majör yanıt** özelliğinde (trombosit sayısı $>100 \times 10^9/L$) ve bunların çoğunluğu da, ilk 10 günde sağlanan, ve değerlendirilebilen hastalara göre GI'de %79.2 ve GII'de %94.2 olarak belirlenen **erken yanıtın**, süregitmesi şeklindeydi. Yanıt elde edilenler arasında **nüks** gelişenlerin oranı G I için %74, GII için %52 olmuştu. Yanıtın süresi, medyan (ve aralık) olarak, GI'de 3ay (13 gün-55ay) GII'de ise 6 ay (9 gün-55 ay) olarak belirlendi. Yan etkiler çoğunlukla hafif ve geçici olmuştu ve hiç bir hastada tedavi kesilmesine neden olmamıştı. Tedavinin etkinliği ile yaş, cinsiyet, tedavi öncesi trombosit sayısı ve splenektomi arasında bir ilişki saptanmadı. Çalışmada elde edilmiş olan sonuçlara göre, erişkin İTP hastalarında PYD uygulamasının, başka tedavilere yanıtızsız kalan / nüksetmiş olgularda kabul edilebilir bir alternatif, tedavi görmemiş olgular için de iyi bir seçenek olduğu düşünüldü.

Anahtar kelimeler: idiyopatik trombositopenik purpura, yüksek-doz deksametazon.

PULSED HIGH-DOSE ORAL DEXAMETHASONE TREATMENT IN IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA: A REPORT ON 58 ADULT PATIENTS

The place of pulsed high-dose dexamethasone (PHD) treatment in idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) is controversial. Analysis of our experience with PHD was carried out in two groups; one included 35 patients failing previous therapies (GI) and the other 23 patients received PHD as primary treatment (GII). Treatment was given when platelets were $<30 \times 10^9/L$ and consisted of oral dexamethasone 40 mg /day for four days (repeated every 28 days, up to six courses). **Overall response** (platelets $>50 \times 10^9/L$ anytime after treatment) was obtained in 77.1 and 100.0% of the patients in GI and GII, respectively. About 80% of these were **major responses** (platelets $>100 \times 10^9/L$) in both groups and majority were sustained **early responses** (observed in the first 10 days and achieved in 79.2 and 94.2% of evaluable patients in GI and GII, respectively). In GI, 74% and in GII, 52% of the patients **relapsed**. Duration of response was a median of 3 months (range: 13 days-55 months) and 6 months (range: 9 days-55 months) in GI and GII, respectively. Side effects were mild and infrequent and did not necessitate withdrawal. Treatment outcomes were not related to age, gender, platelet count and splenectomy status. In our experience, PHD seems to be an acceptable alternative in patients failing other therapies and an attractive option for patients with newly diagnosed ITP.

Key words: idiopathic thrombocytopenic purpura, high-dose dexamethasone.

GEREKÇE

Primer immün trombositopenik purpura ya da otoimmün trombositopenik purpura olarak da adlandırılabilen idiyopatik trombositopenik purpura (İTP), sık karşılaşılan hematolojik bir tablo olmakla birlikte tanı ve tedavi yaklaşımlarında belirsizlik süregitmektedir [1-4]. İTP tanısı, uygun klinik bağlam varlığında bir dışlama tanısı olmaktadır [1]. Literatür verilerine göre, erişkin hastalarda, ilk tedavi olarak konvansiyonel dozda (1-2 mg/kg prednizon) kortikosteroid kullanılmasının ve yanıtız kalanlarda da splenektominin uygun olacağı genel kabul görmektedir [1,2]. Ancak, bu tedavi yaklaşımlarına yanıt alınamayan ya da uygun olmayan hastalar için seçenekler çok çeşitlidir ve tartışmalıdır [5].

Öte yandan, glukokortikoid tedavinin, özellikle de uzun süreli kullanımdaki, yan etkileri hastaların çoğu için önemli sorunlar oluşturmaktadır. Diğer tedavi seçeneklerinden hiç birisi daha etkin olmadığı için, yan etki sorununu hafifletebilmek amacıyla konvansiyonelden daha düşük dozlar ya da kısa süreli daha yüksek dozlarda glukokortikoid uygulamaları gündeme gelmiştir [6-10].

Andersen'in 1994'te yayınladığı çalışmada sunduğu, pek çok açıdan cazip olabilecek, 40 mg/gün dozunda oral deksametazonun, ardışık dört gün-günde tek doz-ayda bir sıklıkta-altı kez uygulanması ("*pulse yüksek-doz deksametazon*") ile elde edilmiş olan başarılı sonuçlar [10], takip eden yıllarda yayımlanan çalışmaların çoğunda tekrarlanamamış iken [11-17] Cheng ve arkadaşları İTP tanısı konmuş ve tedavi edilmemiş hastalarda aynı tedavinin bir kurs uygulanması ile elde ettikleri etkileyici sonuçları bildirdiler [18].

Literatürdeki bu farklı sonuçlar varlığında, biz de 1995'ten bu yana kendi merkezimizde İTP tedavi seçenekleri arasına yerleştirdiğimiz pulse yüksek-doz deksametazon (PYD) uygulaması ile kendi hasta popülasyonumuzda elde edilmiş olan deneyimi değerlendirmek istedik.

GENEL BİLGİLER

Trombositopeniler

Trombosit sayısında azalmaya ($<150 \times 10^9/L$) neden olan durumlar ya trombosit üretiminin azalması ya da trombosit yıkımının / kaybının artması, bazen bu mekanizmaların birlikte rol alması sonucu ve bazen de diğer yollarla (dalakta göllenme, dilüsyon) gelişirler (Tablo 1).

- Azalmış üretim : Kemik iliğinde megakaryositler azalmış ya da yoktur. Trombosit yaşam süresi normaldir; bu özelliği laboratuvar düzeyinde göstermek zor olabilirse de tanı klinik bulgularla çoğunlukla konabilmektedir.

- Artmış yıkım / kayıp-tüketim : Kemik iliğinde megakaryositler artmış ya da normaldir. Trombosit yaşam süresi kısalmıştır.

Artmış yıkım durumlarında trombositler, kendi dışlarındaki nedenlerle immün ya da immün olmayan mekanizmalarla zarar görmekte ve erkenden dolaşımdan uzaklaş(tırıl)maktadır. Kayıp-tüketim durumlarında ise patolojik koşullarda gelişen trombüslerin oluşumunda yer aldıkları ve üretim artışı ile bu tüketimin hızına yetişilemediği için trombositler azalmaktadırlar.

Bazı normal insanlarda görülebilen, etilen diamin tetraasetik asid(EDTA) varlığında etki gösteren antikorlar dolayısıyla trombositlerin bir araya gelmeleri (trombosit agregasyonu) ya da trombositlerin diğer kan hücrelerine tutunmaları (trombosit satellitizmi) durumlarında trombosit sayısı otomatik kan sayımı cihazlarında gerçekte olduğundan düşük ölçülebilir. Hem bu olasılıkları dışlamak hem de diğer morfolojik ipuçlarını yakalayabilmek için mutlaka çevresel kan yayması incelenmelidir.

Trombositopenik durumlarda kolay morarma, peteşi-ekimoz gibi deri kanamaları ve epistaksis, dişeti kanaması, gastrointestinal kanama, menoraji, hematüri gibi mukoza kanamaları ile cerrahi girişimler ya da diş tedavilerinden sonra devam eden kanamalar görülebilir. Beraberinde trombosit işlev bozukluğunun olmadığı koşullarda: $50-150 \times 10^9/L$ arasındaki değerlerde genellikle kanama belirtileri görülmez; $20-50 \times 10^9/L$ arasında minör spontan kanamalar ve cerrahi ile ilişkili kanamalar, daha düşük sayılarda ($<20 \times 10^9/L$) öncekilerin yanı sıra kafaiçi kanama, gastrointestinal kanama gibi daha ciddi spontan kanamalar oluşabilir.

Tablo 1- Trombositopeni nedenleri

Kalıtsal nedenler

TAR sendromu
Wiskott-Aldrich sendromu
Bernard-Soulier sendromu
Gri trombosit sendromu
May-Hegglin anomalisi
Fanconi anemisi

Konjenital nedenler

İntrauterin viral enfeksiyonlar
Annenin kullandığı ilaçlarla ilişkili
Annede İTP
Neonatal alloimmün purpura

Edinsel nedenler

İmmün:

İdiyopatik
İkincil – başka hastalıklarla ilişkili
Enfeksiyonlar: virüsler (EBV, CMV, HIV), bakteriler, riketsialar, vd.
Lenfoproliferatif hastalıklar
Kollajen doku hastalıkları
İlaçla ilişkili
Transfüzyon sonrası purpura
Diğerleri

İmmün olmayan:

Kemik iliğinde trombosit üretimini etkileyen durumlar
Baskılanma, aplazi / hipoplazi, inefektif hematopoez, infiltrasyon,
hematinik eksikliği
Enfeksiyonlar
Mikroanjyopatik tromboz durumları
Yaygın damariçi koagülopati
TTP-HÜS
Preeklampsi-eklampsi- HELLP sendromu
Gestasyonel trombositopeni

Hipersplenizm

Dilüsyonel (yoğun transfüzyon)

TAR: Thrombocytopenia with absent radii, EBV: Ebstein-Barr virus, CMV: cytomegalovirus,
HIV: human immunodeficiency virus, TTP-HÜS: trombotik trombositopenik purpura-
hemolitik üremik sendrom, HELLP: hemolysis with elevated liver enzymes and low platelets

İdiyopatik (otoimmün) trombositopenik purpura:

İmmün trombositopenik purpura (idiyopatik trombositopenik purpura, İTP) edinsel bir hastalıktır. Tanı için iki ölçütün sağlanması gereklidir:

- İzole trombositopeni. Kan sayımının kalanı ve çevresel kan yayması başkaca normal olmalıdır.
- İlişkili olabilecek aşikar klinik durumlar, ilaçlar ya da diğer olasılıklar mevcut olmamalıdır.

PATOGENEZ

İTP patogenezinde, hastanın B lenfositleri tarafından, başta GPIIb/IIIa olmak üzere, çoğunlukla trombosit membran glikoproteinlerine karşı üretilmiş özgül otoantikörlerin trombositlerin artmış yıkımı ile bunun yanında megakaryositlerin trombosit üretimini inhibisyonuna neden olması yer almaktadır.

Başlatan olaylar — İTP etyolojisi belirsizliğini korumakla birlikte, kalıtsal ve edinsel etkenlerin rolü olduğu düşünülmektedir.

- Bazı olgularda yakın zamanda bir viral enfeksiyon söz konusudur; bu süreçte üretilen antiviral antikörlerin trombosit glikoproteinleri ile çapraz reaksiyonu olabilir.
- İmmün yanıtta değişme olması ile periferik toleransın kaybolması ve otoantikörlerin üretilmesi söz konusu olabilir.
- İmmün sistemde mevcut olan anormallikler otoimmün trombositopeni gelişimine zemin hazırlayabilir.

B- ve T-hücre yanıtları — İTP’de, B-hücresinin otoimmün IgG yanıtının, splenik makrofajların başlıca antijen sunan hücreler olduğu ve olasılıkla CD40:CD40L kostimülasyon sürecinin yardımıyla trombosit membran glikoprotein epitoplarına tepki veren CD4+ yardımcı T-hücreleri tarafından uyarıldığı düşünülmektedir.

Diğer yandan, T-hücresi aracılıklı sitotoksiste ya da düzenleyici T-hücrelerinde sayısal ve/veya işlevsel defektler gibi T-hücrelerini ilgilendiren mekanizmalar da ileri sürülmüştür.

Antitrombosit antikörler tüm İTP tanılı hastalarda gösterilememektedir ve yönetim kararlarında önemli oldukları kanıtlanmamıştır.

SIKLIK

İTP, oranla sık rastlanan bir bozukluktur. Yıllık insidans rakamları olarak, Danimarka ve Birleşik Krallık'ta yapılmış olan ve uzun dönemleri kapsayan iki toplum taramasında, milyonda 22 ile 44 arasında değerler bildirilmiştir.

Erişkinlerde İTP tipik olarak kronik seyir gösterdiğinden prevalans insidanstan belirgin olarak yüksek olmaktadır. Bir ABD çalışmasında prevalans milyonda 100 olarak tahmin edilmiş olup, yaş dilimlerine göre 41 ile 160 arasında değiştiği ve en yüksek değerlerin en yaşlı kohortta saptandığı görülmüştür.

Literatürde hastalığın kadınlarda daha sık görüldüğü yönünde ifadeler olmasına karşılık, biraz önce sözü edilen toplum taramalarında elde edilmiş olan verilere göre bu bilginin, "18-64 yaşlar arasında kadınlarda ve 18 yaş altı ile 64 yaş üstünde ise erkeklerde daha çok görülmektedir" şeklinde biraz değiştirilmesinin uygun olacağı ileri sürülmektedir.

KLİNİK SUNUM

Akut ve kronik olmak üzere iki tabloda görülebilir. Akut şekil daha çok çocuklarda görülür, genellikle bir enfeksiyonu ya da aşılınmayı izleyerek hızla gelişir; spontan düzelme beklentisi yüksektir ve olguların % 20 kadarında kronikleşme görülür. Diğer yandan erişkinlerdeki immün trombositopeniler genellikle tedavisiz iyileşmez ve çoğunlukla remisyon ve nükslerin birbirini izlediği kronik bir seyir gösterir.

Semptomatik hastalarda kanamalar, morluklar ve peteşilerden çok ağır kanama diyatezine değişkenlik gösterebilir. Ayrıca otomatik kan sayımı cihazlarının neredeyse rutine girmiş olmaları dolayısıyla karşılaşılan asemptomatik, ılımlı trombositopeniler ile klinik spektrum genişlemiştir.

İTP'nin klinik sunumu, hemofili gibi koagülasyon defektlerinde karşılaşılan, derin dokular içine olan geç tip kanamalardan çoğunlukla ayrılabilen mukokütanöz kanamalar şeklindeki, trombositopeni ile ilişkili kanama eğilimidir. Peteşi, purpura ve kolay morarma karakteristik bulgular olurken; epistaksis, dişeti kanaması ve menoraji sık, aşikar gastrointestinal kanama ya da makroskopik hematüri seyrek ve intrakranyal kanama oldukça nadir olmaktadır.

Klinik sunum yaşa göre değişkenlik göstermekte ve yaşlı hastalarda, olasılıkla hipertansiyon ve ateroskleroz gibi komorbiditeler dolayısıyla, kanama eğilimi daha ağır olabilmektedir.

TANI

İTP tanısının konulmasını sağlayan “altın standart” bir test yoktur. Tanı, büyük ölçüde, trombositopeni yapabilecek diğer olasılıkların elendiği bir dışlama tanısıdır. Hasta öyküsü ve fizik muayene ile tam kan sayımı ve kan yaymasının değerlendirilmesinin dışında tanısız çalışma yapmak genellikle gerekli olmamaktadır.

İTP tanısı düşünölen hastalarda yapılması önerilebilecek diğer testler; gizli hipertiroidi ya da hipotiroidi olasılıkları yönünden tiroid fonksiyon testleri, uygun risk faktörleri varlığında HIV ve HCV testleri olmaktadır.

Antitrombosit antikor testleri — Amerikan Hematoloji Derneği İTP Uygulama Kılavuzu, İTP tanısı düşünölen hastalarda antitrombosit antikor testlerine bakılmasını önermemektedir. Literatürdeki veriler İTP’deki trombositopeninin otoantikorlar aracılığıyla geliştiiğine kanıt oluştururken, yalancı negatiflik ve yalancı pozitiflik oranlarının yüksek oluşu, bu testlerin klinik kararların verilmesindeki yerlerini sınırlamaktadır.

Mevcut testler, primer İTP ile sekonder İTP’yi ayırmamaktadırlar ve negatif test ile İTP tanısı dışlanmış olmamaktadır. Ayrıca, İTP’deki antitrombosit antikor testlerindeki durum, direkt antiglobölin testi pozitifliği ile tanımlanan otoimmün hemolitik anemidekinden farklıdır. İTP’de saptanan, trombosit ile ilişkili IgG’dir ki, bu da, antitrombosit antikor yanında trombosit yapışmış olan plazma kaynaklı IgG de olabilmektedir.

Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi — Tipik hastada, genel olarak kemik iliği hücreliliği ile eritropez ve miyelopoez normaldir. Megakaryosit sayıları normaldir ya da artmıştır. Bazı hastalarda çekirdek poliploidisi az olan daha genç megakaryositlerde oransal artış ya da trombosit oluşumunda azalma görölebilmektedir.

Kemik iliği değerledirmesi izole trombositopenik ve olası İTP düşünölen hastaların çoğunda gerekli görölmez iken, 60 yaş üstü hastalarda miyelodisplastik sendromu dışlayabilmek açısından yapılması önerilmektedir.

TEDAVİ

Genel tedavi hedefi — İTP tedavisinde hedef, hastalığın temelli düzeltilmesi yerine majör kanamaları önleyecek emin trombosit sayılarını sağlamak olmaktadır. Hafif ya da ılımlı trombositopenik, asemptomatik hastaların gereksiz yere tedavi edilmemeleri ve ağır trombositopenik, semptomatik hastalarda tedavinin, semptomatik trombositopeni devam etmediği sürece, belirli bir sürede tamamlanması kritik kavramlardır.

İlk tedavi—eğer tedavi endikasyonu konulursa bu genellikle tek ajan olarak konvansiyonel dozlarda (örneğin, 1-2 mg/kg/gün prednizon) glukokortikoidler olmaktadır. İki-üç hafta tedaviye karşın, semptomatik ve ağır trombositopeninin (trombosit sayısı $< 10 \times 10^9/L$) sebat ettiği ya da tedavi kesildikten sonra tekrarladığı hastalarda yeniden tedaviye geçilmektedir. Bu noktadaki seçenekler glukokortikoid tedavinin devamı ya da yeniden başlatılması, intravenöz immünglobülinler, Rh pozitif kişilerde anti-D immunoglobulin veya splenektomi olmaktadır.

Uzun süreli kalıcı yanıt sağlanabildiği sabit şekilde gösterilmiş tek tedavi seçeneği olan splenektomi ilk tedavi seçeneği olarak uygulanmamaktadır. İlk tedaviye yanıt alınamadığı düşünülen hastalarda da, spontan remisyon gelişmesi ya da ilk tedaviye geç yanıt alınması olasılıkları açısından çok erken gündeme getirilmemesi önerilmektedir.

Devam eden tedavi başarısızlığı — sebat eden ağır trombositopenik ($\leq 20 \times 10^9/L$) ya da trombosit sayısını arttırmak ya da sürdürmek için tedavi gereksinimi süregiden hastalarda kronik refrakter İTP olduğu kabul edilir. Bu hastalarda tedavi seçenekleri çok çeşitlidir, ancak, tedavi başarısı yüksek değildir ve tedaviyle ilişkili yan etkiler önem kazanmaktadır.

Hayatı tehdit eden kanamaların tedavisi — Bu özellikteki kanamalarda konvansiyonel yoğun bakım önlemleri alınırken trombosit transfüzyonu yapılmalı; yanı sıra, intravenöz immun globulin(İVİG) ya da yüksek-dozda steroidler uygulanmalı veya acil splenektomi olasılığı düşünülmelidir. Diğer yaklaşımlar ile kanama kontrol edilemediğinde rekombinant faktör VIIa seçeneği değerlendirilebilir.

(GENEL BİLGİLER için) YARARLANILAN KAYNAKLAR

Quantitative disorders of platelets. Kern WF. Hematology. BC Dekker Inc, 2002, pp. 195-220.

Thrombocytopenia. Kroll MH. Manual of Coagulation Disorders. Blackwell Science, 2001, pp. 160-175.

Disorders of Hemostasis and Thrombosis. Goodnight Jr SH, Hathaway WE (eds.), Mc Graw Hill Co., 2001, second edition.

Platelets. Catalano PM. Hematology Besa EC, Catalano PM, Kant JA, Jefferies LC (eds.) Harwal Publishing, 1992, pp. 201-222.

The haemorrhagic disorders: capillary and platelet defects. Firkin F, Chesterman C, Penington D, Rush B (eds.), de Gruchy's Clinical Haematology in Medical Practice, Blackwell Scientific Publications, 1989, pp. 360-405.

Clinical manifestations and diagnosis of immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura in adults. James N George, UpToDate, online version.

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.

Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 2002; 346:995.

Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. Br J Haematol 2003; 120:574.

Frederiksen H, Schmidt K. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. Blood 1999; 94:909.

Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. Blood 2001; 97:2549.

Treatment and prognosis of immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura in adults. James N George, UpToDate, online version.

MATERYAL VE METODLAR

Hastalar

Merkezimiz kayıtlarının incelenmesi sonucunda Mayıs 1995 ile Aralık 2003 arasında toplam 75 hastaya PYD uygulanmış olduğu saptandı. Bu toplam içindeki bir grup hasta (43 olgu) daha önceki tedavilere yanıtız ya da nüksetmiş iken, ikinci gruptaki hastalarda (32 olgu) PYD ilk tedavi olarak uygulanmıştı.

Tanı ve tedavi kriterleri

Konvansiyonel klinik ve laboratuvar özellikleri varlığında hastalarda İTP tanısına varılmıştı. Tedavi, trombosit sayısı $30 \times 10^9/L$ altına indiğinde ya da $30 - 50 \times 10^9/L$ arasında ve başka şekilde açıklanamayan kanaması olanlarda ya da cerrahi girişim yapılacak olanlarda uygulanmıştı.

Dışlanma kriterleri

İzlem verisi olmayan (2) ya da çok kısa olan (5), cerrahi girişim için tedavinin uygulandığı ve trombosit sayıları $30 \times 10^9/L$ üzerinde olan (6), sistemik lupus eritematozusa (3) ve romatoid artrit (1) sekonder immün trombositopenisi olan şekilde, toplam onyedii olgu bu çalışmaya dahil edilmedi.

Tedavi protokolü

Tedavi olarak, deksametazon, ağız yoluyla 40 mg/gün dozunda - ardışık dört gün - ayda bir sıklıkta - altı kez şekilde uygulandı. İlacın kahvaltı sonrasında tek doz olarak alınması öngörüldü. Hastalara tuzsuz ve karbonhidrattan fakir dietle beslenmeleri anlatıldı ve tedavi günlerinde arter kan basıncının ölçülmesi, kan glukoz düzeyinin kontrolü / idrarda glukoz aranması hedeflendi. Her uygulama öncesinde ayrıntılı bir fizik muayene gerçekleştirildi ve tam kan sayımı yapılarak çevresel kan yayması değerlendirildi.

Başlangıçta, tüm hastalarda altı kurs uygulama yapılması düşünölmüşüü. Ancak, bazı hastalarda ilk kurs sonrası trombosit sayılarında erken düşüşler görölmesi ve bazı hastalarda

da planlanan ikinci kursların uygulanmamış olmasına karşın yanıtların sürmesi üzerine tedaviye devam edip etmeme kararının hastaya ya da sorumlu hekime bırakılması yoluna gidildi. Kısmen bunun sonucu olarak ve kısmen de izlem dışı kalanlar nedeniyle, hastalara uygulanmış olan kurs sayıları her iki grupta da değişiklik göstermekteydi. Bu değişkenliğin, yine de, olguların oluşturacağı altgrupların uygulanan kurs sayılarına göre tedavinin etkinlik değerlendirmesi yapılabilmesini ya da daha az (1-3 kurs) ve daha çok (4-6 kurs) tedavi uygulanmış olanların karşılaştırılabilmesini sağlayabileceği düşünöldü.

Yanıt tanımları

Erken Yanıt (EY): ilk kurs uygulamanın ilk 10 günü içinde trombosit sayısının $50 \times 10^9/L$ üzerine çıkması.

Genel Yanıt (GY): trombosit sayısının herhangi bir zamanda $50 \times 10^9/L$ üzerine çıkması, ki bu, geç ve erken yanıtları kapsamaktadır.

Minör Yanıt (MiY): trombosit sayısının $50-100 \times 10^9/L$ arasına yükselmesi.

Majör Yanıt (MaY): trombosit sayısının $100 \times 10^9/L$ üzerine çıkması.

İstatistik değerlendirme

Gruplar ve altgruplar arasındaki karşılaştırmalar, niceliksel veriler için student's t-testi, niteliksel veriler için chi-square testi ile yapıldı.

BULGULAR

Analizler, PYD tedavisinin ikincil olarak uygulandığı (I. grup-GI) ve ilk tedavi olarak uygulandığı (II. grup-GII) hastalar olarak iki ayrı grupta yapıldı. Olguların bazı tedavi öncesi özellikleri Tablo 2’de sunulmuştur.

Her iki grupta da kadınlar, 2.3’e - 2.5’e 1 oranlarıyla, çoğunlukta ydı. Birinci grupta trombosit sayıları PYD öncesinde biraz daha yüksekti. Birinci grupta daha önce uygulanmış olan tedaviler arasında konvansiyonel-doz prednizolon, yüksek-doz metilprednizolon, siklofosfamid, azatiyoprin, anti-D immünglobülin, intravenöz immünglobülin ve splenektomi yer almaktaydı.

Uygulamanın genel sonuçları Tablo 3’te, ayrı gruplar ve altgrupların bazı ayrıntıları ise Tablo 4 ile Tablo 5’te verilmiştir.

PYD, değerlendirilebilen olguların %86’sında erken yanıt (EY) görölmesi şeklinde etkili olmuştur. Genel yanıtların (GY) çoğunluğu devam eden erken yanıtlar idi. Bunun yanında az sayıdaki hastada yanıt daha sonra gelişmiş ve birkaç hastanın en iyi yanıtı oldukça geç görölmüştü.

Birinci grupta, değerlendirilebilen 24 olgunun 19’unda EY elde edilmişti. EY gözlenmeyen hastaların hiç birinde daha sonra da yanıt olmaz iken, EY’ın değerlendirilemediği 11 olgunun sekizinde 1 – 4 ay içinde saptanan yanıtlarla birlikte GY oranı %77.1 olmuştur. İkinci grupta, değerlendirilebilen 19 olgunun 18’inde EY elde edilmişti. EY gözlenmeyen bir hasta ile değerlendirilemeyen 5 hastanın tümünde bir ay içinde yanıt saptanması sonucunda GY oranı %100 olmuştur.

Her iki grupta da yüksek oranda yanıt elde edilmekle birlikte sonuçlar ilk kez tedavi edilenlerde daha iyiydi. İki grup arasındaki fark EY açısından anlamlı değilken, dirençli / nükseden grupta GY anlamlı olarak daha azdı ($p<0.025$). İlk kez tedavi edilenlerin tümünde PYD tedavisine yanıt alınmış iken diğer gruptaki olguların %22.9’unda trombosit sayısında dikkat değer artış gözlenmemiştir. Her iki grupta sağlanan yanıtın %80 kadarı majör yanıt özelliğindedir.

Tablo 2 - Hastaların tedavi öncesindeki bazı özellikleri.

Özellikler	Grup I (n: 35)	Grup II (n: 23)
Cinsiyet (n, kadın/erkek)	25/10	16/7
Yaş (yıl, medyan ve sınırlar)	34(14-68)	42.5(16-76)
Hastalığın süresi (ay, medyan ve sınırlar)	6(1-233)	g.d.
Trombosit sayısı (x 10 ⁹ /L, medyan ve sınırlar)		
Tanıda	10(1-85)	9.5(2-77)
‘Pulse yüksek-doz deksametazon’ öncesinde	19(0-29)	9(2-26)
Önceki tedavi(ler) (n, medyan ve sınırlar)	1 (1-3)	g.d.
Splenektomi (n, yüzde)	7 (20)	g.d.

g.d. : geçerli değil

Tablo 3 - Tedaviye yanıtla ilişkili veriler

Özellik	Grup I (n: 35)	Grup II (n: 23)
Primer sonlanım (n, yüzde)		
Erken yanıt*	19/24(79.2)	18/19 (94.7)
Genel yanıt	27/35 (77.1)	23/23 (100.0)
Minör yanıt	6/27	4/23
Majör yanıt	21/27	19/23
Son izlemde durum (n, yüzde)		
Nüks	20/35 (57.1)	12/23 (52.2)
Devam eden yanıt	7/35 (20.0)	11/23 (47.8)
Refrakter	8/35 (22.8)	0/23 (0.0)
İzlem süresi (ay, medyan ve sınırlar)		
Genel	3 (1-55)	6 (1-55)
Yanıtın süresi (ay, medyan ve sınırlar)		
Genel	3 (0.4-55)	6 (0.3-55)
Nükse kadar süre	1.5 (0.4-55)	1 (0.3-12)
Devam eden yanıt	9 (1-32)	9 (1-55)

* Değerlendirilebilen hastalarda

EY ve GY oranları ile (iki grup için cinsiyet, yaş, tanı anındaki ve tedavi öncesindeki trombosit sayıları ile dirençli / nükseden hastalık grubunda hastalığın süresi ve splenektomi durumu gibi) tedavi öncesi hasta özellikleri arasında bir ilişki saptanmadı.

Yanıt alınanlar içinde ikinci gruptakilere oranla birinci grupta daha çok olguda nüks saptandı, ancak, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Son izlemlerinde, elde edilen yanıt, 2. grupta anlamlı daha yüksek oranda olguda sürmekteydi ($p < 0.025$).

Birinci grupta, 3 aylık ortanca izlem süresi sonunda, yanıt görülenlerin %74'ünde (= tüm grubun %57.1'i) nüks saptandı. Nükse kadar süre, 13 gün ile 55 ay arasında değişmekte olup ortanca 1.5 ay idi. Erken nükslerin çoğu daha az uygulama yapılan olgularda (≤ 3 kurs) gelişirken, geç nükslerin çoğunluğu ise, daha çok uygulama yapılan olgularda (≥ 4 kurs) görülmüştü. Nükse kadar süre, yine, daha çok uygulama yapılan alt grupta anlamlı olarak daha uzundu (ortanca 1 aya karşı 5 ay).

İlk ay içinde nükseden 10 olgu vardı ve üç olguda da tedavinin 3., 4. ve 5. aylarında nüks gelişmişti. Erken ya da tedavi altında nükseden bu 13 olgunun 8'i izlem dışı kalma ya da tedavi değişikliği nedenleri ile çalışma açısından değerlendirme dışı kalmışlardı. Diğer beş olguda tedavi 1-3 kurs daha uygulanmış ve ikisinde bir ay içinde yeniden yanıt alınmıştı. Bu iki olgudan birinde 5 ay sonra yeniden nüks saptanmış iken, diğeri 32 aydır yanıtını sürdürmekteydi. Uygulamaları biten olgulardan sekizi de 2 ile 55 ay arasında değişen sürelerden sonra nüks etmişler.

İkinci grupta, 6 aylık ortanca izlem süresi sonunda, yanıt görülenlerin (ve tüm grubun) %52.2'sinde nüks saptandı. Nükse kadar geçen süre, 9 gün ile 12 ay arasında değişmekte olup ortanca 1 ay idi. Daha az ya da daha çok uygulama yapılan olguların nüks oranları benzer olmakla birlikte, daha çok tedavinin nüksü geciktirdiğini düşündüren şekilde, yanıtın süresi daha çok uygulama yapılanlarda anlamlı olarak daha uzundu (1 aya karşı 7 ay).

İlk ay içinde nükseden 9 olgu vardı. Bunlardan üçü tedavi değişikliği nedeni ile çalışma açısından değerlendirme dışı kalmışlardı. Diğer altı olguda tedavi 1-4 kurs daha uygulanmış ve ikisinde bir ay içinde yeniden yanıt alınmıştı. Bu iki olgudan birinde 6 ay sonra yeniden nüks saptanmış iken, diğeri 49 aydır yanıtını sürdürmekteydi. Geç nüksler açısından, bir olgu 5. ayda, 6. kurs tedavi öncesinde nüks etmiş ve uygulama sonrasında izlem dışı kalmış; uygulamaları bitenlerden üç olgu da 2 ile 12 ay arasında değişen sürelerden sonra nüks etmişler.

Tablo 4 – Daha önceden tedavi görmüş olan hastalarda tedavi yanıtları (grup I)

Kurs sayısı (n, hasta)	Genel (35)	I (16)	II (3)	III (2)	I-III (21)	IV (3)	V (3)	VI (8)	IV-VI (14)
Erken yanıt (%)	79.2*	75.0	100.0*	100.0*	77.7*	100.0	100.0*	66.6*	83.3*
Genel yanıt (%)									
Yanıtlı	77.1	75.0	66.7	50.0	71.4	100.0	66.7	87.5	85.7
Refrakter	22.9	25.0	33.3	50.0	28.6	0.0	33.3	12.5	14.3
Son izlemde durum (%)									
Devam eden yanıt	26.0	8.4	50.0	0.0	13.3	66.7	50.0	25.0	41.7
Nüks	74.0	91.6	50.0	100.0	86.6	33.3	50.0	71.4	58.3
Nükse kadar süre (medyan ve sınırlar)	1.5 ay 13 gün-55ay.	20 gün 13 gün-16ay	1 ay g.d.	1 ay g.d.	1 ay 13 gün-16 ay	1 ay g.d.	4 ay g.d.	11.5 ay 3 - 55 ay	5 ay 1 - 55 ay
Yanıtın süresi (medyan ve sınırlar)									
Genel	3 ay 13 gün-55 ay	20 gün 13 gün - 16 ay	1.5 ay 1 - 2 ay	1 ay g.d.	1 ay 13 gün -16 ay	3 ay 1 - 9 ay	14 ay 4 - 25 ay	14 ay 5 - 55 ay	5.5 ay 1 - 55 ay
Devam eden	9 ay 1 - 32 ay	1 ay 1 ay	2 ay g.d.	- g.d.	1.5 ay 1 - 2 ay	6 ay 3 ve 9 ay	25 ay g.d.	22 ay 12 - 32 ay	12 ay 3 - 32 ay
İzlem süresi (medyan ve sınırlar)	3 ay 1 - 55 ay	1 ay 1- 16 ay	2 ay 2 ay - 2 ay	4 ay 1 ay, 1 ay	1 ay 1 - 16 ay	4 ay 3 - 9 ay	4 ay 4 - 25 ay	13 ay 5 - 55 ay	10.5 ay 3 - 55 ay

* Değerlendirilebilen hastalarda
g.d. : geçerli değil

Tablo 5 - Daha önceden tedavi görmemiş olan hastalarda tedavi yanıtları (grup II)

Kurs sayısı (n, hasta)	Genel (23)	I (8)	III (2)	I+III (10)	V (5)	VI (8)	V+VI (13)
Erken yanıt (%)	94.7*	85.7*	100.0	88.9*	100.0*	100.0*	100.0*
Genel yanıt (%)							
Yanıtlı	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
Refrakter	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Son izlemde durum (%)							
Devam eden yanıt	47.8	50.0	0.0	40.0	60.0	50.0	53.8
Nüks	52.2	50.0	100.0	60.0	40.0	50.0	46.2
Nükse kadar süre (medyan ve sınırlar)	1 ay 9 gün-12 ay	15 gün 9 gün -2 ay	22 gün 15 gün-1 ay	17 gün 9 gün-2 ay	26 gün 22 gün-1 ay	3 ay 1 - 12 ay	1 ay 22 gün-12 ay
Yanıtın süresi (medyan ve sınırlar)							
Genel	6 ay 9 gün-55 ay	1.5 ay 9 gün -55 ay	22 gün 15 gün -1 ay	1 ay 9 gün-55 ay	4 ay 22 gün-9 ay	8 ay 1 mo.-52 mo.	7 ay 22 gün-52 ay
Devam eden	9 ay 1 - 55 ay	7.5 ay 1 - 55 ay	- -	7.5 ay 1 - 5 ay	7 ay 4 - 9 ay	18 mo. 7 - 52 ay	9 ay 4 - 52 ay
İzlem süresi (medyan ve sınırlar)	6 ay 1 - 55 ay	1.5 ay 1 - 55 ay	2 ay 2 ay, 2 ay	2 ay 1 - 55 ay	4 ay 4 - 9 ay	10.5 ay 5 - 52 ay	7 ay 4 - 52 ay

* Değerlendirilebilen hastalarda

Birinci grupta daha az ya da daha çok uygulama yapılanlarda elde edilen yanıt oranları arasındaki farklılık izlemin herhangi bir noktasında anlamlı idi; tüm grup dikkate alındığında başarı oranı 6. ayda, 1. yılda ve 2. yılda, sırasıyla, %31.2, %22.5 ve %6.6. Benzer zamanlar için, 1-3 kurs tedavi alanlardaki %5.2, %5.2 ve %0 değerlerine karşılık, 4-6 kurs tedavi alanlardaki değerler %69.8, %50 ve %18.1 idi (altı kurs tedaviyi tamamlayanlar için ayrı olarak: %87.5, %62.5 ve % 28.5). Randomize bir çalışma olmamasına karşın, elde edilmiş olan deneyime göre bu sonuçlar, dirençli / nükseden hastalar için ardışık uygulamaların faydalı olacağı ve maksimum yararın elde edilebilmesi için de en azından 4 kurs tedavi uygulanması gerektiği şeklinde yorumlanmıştır.

Diğer yandan, ikinci grupta daha az ya da daha çok uygulama yapılanlarda elde edilen yanıt oranları arasındaki farklılık izlemin herhangi bir noktasında anlamlı değildi. Yine, bu çalışmada elde edilmiş olan deneyime göre bu sonuçlar daha önce tedavi edilmemiş hastaların çoğunda muhtemelen bir kurs uygulamanın yeterli olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Erken nükseden altı olgunun ikisinin devam eden tedavi ile yeniden yanıt verdikleri göz önüne alınarak, bazı olgularda ikinci bir kursun uygulanması uygun olabilecektir; ancak, daha fazla tedavi uygulanmasının bir yararı çalışmamızda saptanmamıştır.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, pulse yüksek-doz deksametazon uygulamasının kronik idiyopatik trombositopenik purpura tanılı erişkin hastalarda gerek önceki en az bir başka tedavinin başarısız olduğu hastalar ile gerekse ilk tedavi olarak bu tedavinin uygulandığı hastalardaki yeri araştırılmaya çalışıldı.

Trombosit sayısının $50 \times 10^9/L$ üzerine çıkarılması temel hedefine bu tedavi uygulaması ile hastaların büyük çoğunluğunda ulaşıldı. Erken yanıt oranları açısından iki hasta grubu arasında istatistiksel fark saptanmaz iken, toplam yanıt ilk kez tedavi uygulanan grupta daha yüksek orandaydı ($p < 0.025$); ilk kez tedavi edilenlerin tümünde PYD tedavisine yanıt alınmış iken, dirençli / nüksetmiş hastalık grubundaki olguların %22.9'unda bu tedavi şekline de yanıt saptanmıştı. Her iki grupta sağlanan yanıtın %80 kadarı majör yanıt özelliğindedi (trombosit sayısı $> 100 \times 10^9/L$). Yanıtların çoğunluğu (ilk kurs uygulamanın ilk 10 günü içinde oluşan) erken yanıtın sürmesi şeklindeydi; ancak, az sayıda hastada, 4 ayı bulabilen süreler içinde daha yavaş yanıt elde edildi. Kimi hastalardaki en iyi yanıt ise erken yanıtlarından daha sonra olabildi.

En son izlem verilerine göre ilk kez tedavi görenlerin yarısında ve önceden tedavi almış olanların dörtte üçünde nüks saptandı. Her iki grupta da nükslerin çoğu bir ay civarında görüldü. İlk kez tedavi edilenler grubunda 12 ay sonrasında nüks gelişimi gözlenmez iken, önceden tedavi almış olanlar grubunda yanıt elde edilenlerin çoğu PYD uygulamasından sonra da, uygulanmış olan kurs sayılarına paralel olarak - 2 haftadan 55 aya uzanan süreler içinde, nüks ettiler.

Andersen'in önerdiği şekilde uygulanan yüksek-doz deksametazon tedavisi ile literatürde bildirilen başarı oranları %0 ile %100 arasında değişmekteydi [10-17, 19-25]. Bu yayınlardaki yanıt kriterleri, izlem süreleri, olgu sayıları – özellikleri ile uygulanan kurs sayıları açısından farklılıklar söz konusuydu. Bunların bir kısmı, belki de kronik İTP gidişinin de erişkinlerden farklı olabileceği pediyatrik seriler idi [15-16, 23-24].

Sözü edilen önceki yayınların (ve belki de çalışmamızın da) ana sorunu hasta sayılarının az oluşu olabilir. Bu nedenle, daha önce yayınlanmış olan erişkin hasta serileri toplu olarak değerlendirildiğinde, altıncı aydaki yanıt oranı genel olarak %36 (53 / 147 olgu)

ve 6 kurs tedaviyi tamamlayan 116 olguda ise %42.2 olarak bulundu [10-14, 17, 19-22, 25]. Çalışmamızda elde edilmiş olan değerler ise, sırasıyla, %31.2 ve %87.5 idi. Bizim dirençli hasta grubumuzda elde edilen oranın biraz düşük olması bu grubun %60'ında 4 kurstan daha az uygulama yapılmış olması ile açıklanabilir (ki çalışmamızda elde edilen verilere göre etkili tedavi için gereken kurs sayısı en az 4 olarak bulunmuştur) ve üç kurstan daha çok tedavi uygulanmış olanlarda, sağlanmış olan yanıtın 6. ayda % 69.8 olguda devam ettiği belirlenmiştir. Dört ile altı kurs tedavi uygulanmış olan olgularda elde edilmiş olan yüksek değerler alt gruplardaki sayıların azlığından ileri geliyor olabilirse de bu sonuçlar tedaviye dirençli / nükseden bir hasta grubu için oldukça kabul edilebilir düzeyde olsa gerektir.

Ayrıca, merkezimizde PYD tedavisi uygulanmış olanlardan gerek bu çalışmaya dahil olup kalıcı yanıt sağlanmamış olan hastalar ve gerekse çalışma dışı bırakılanların pek çoğunda, splenektomi dahil invazif girişimler öncesinde PYD uygulaması ile uygun trombosit sayıları elde edilebilmiştir. Benzer şekilde, Bulvik ve arkadaşları splenektomiye hazırlık kapsamında PYD uygulaması ile 13 hastada % 84.6'lık bir başarı oranı bildirmişlerdir [26].

Literatürde yer alan çalışmalarda bildirilmiş olan sonuçların değişkenliği için daha önce ileri sürdüklerimizin dışında, ilaç metabolizmaları açısından bireysel farklılıklar, genetik yapı, çevresel etkiler ve tetikleyen nedenlerin çeşitliliği gibi başka açıklamalar ileri sürülebilir. *İdiyopatik* trombositopenik purpura şemsiye ismi altında otoimmün saldırının derecesi ile immün yanıtın kompozisyonu yanı sıra glukokortikoidler, vb. immün modülasyon yapan tedavilerin etkinliği açısından heterojen bir arka plan olduğu da kuşkusuzdur.

Öte yandan, çalışmamızda yeni tanı konulmuş ve ilk kez tedavi uygulanan hastalarda elde edilmiş olan yanıt oranları (%94.7 erken yanıt ve altıncı ayda %57.1 genel yanıt), yüksek sayıda hastayı kapsayan erişkin hasta serilerinde [27-29] konvansiyonel dozda steroid ile bildirilmiş sonuçlarla karşılaştırılabilir ve Cheng ve arkadaşlarının çalışmasında [18] sağlanmış olanlara (%85 erken yanıt ve altıncı ayda %50 genel yanıt) benzer olmuştur.

Çalışmamızın olası bir zayıflığı, hastaların almış oldukları kurs sayılarının ve izlem sürelerinin çeşitli olması olabilir. Materyal ve Metotlar kısmında belirttiğimiz gibi başlangıçtaki hedef tüm hastalarda altı kurs uygulama yapılması idi. Ancak, ilk kurs uygulamalardan sonra gözlenen erken nüksler ile birkaç hastanın ikinci kurs uygulamayı yapmamış oldukları halde yanıtlarının sürdüğünün görülmesi üzerine tedavinin devam edip

etmemesi konusunda hekimler ve hastalar serbest bırakıldılar. Bunun sonucunda uygulanmış olan kurs sayıları iki hasta grubunda da çeşitlilik gösterdi. Bu çeşitliliğin, uygulanan kurs sayılarına göre oluşacak alt grupların karşılaştırılması olanağını sağlayabileceği düşünüldü.

Daha önceki tedavilere dirençli / nükseden hastalar grubunda, daha az ya da daha çok uygulama yapılanlarda elde edilen yanıt oranları arasındaki farklılık izlemin herhangi bir noktasında anlamlı idi. Randomize bir çalışma olmamasına karşın, çalışmada elde edilmiş olan sonuçlara göre dirençli / nükseden hastalar için ardışık uygulamaların faydalı olacağı ve maksimum yararın elde edilebilmesi için de en azından dört kurs tedavi uygulanması gerektiği düşünülebilir.

Diğer yandan, ilk kez tedavi gören hastalar grubunda daha az ya da daha çok uygulama yapılanlarda elde edilen yanıt oranları arasındaki farklılık izlemin herhangi bir noktasında anlamlı değildi. Yine, bu çalışmada elde edilmiş olan deneyime göre daha önce tedavi edilmemiş hastaların çoğunda muhtemelen bir kurs uygulama yeterli olabilecektir. Erken nükseden olguların bir kısmının devam eden tedavi ile yeniden yanıt verdikleri göz önüne alınarak, bazı olgularda ikinci bir kursun uygulanması uygun olabilecektir; ancak, iki kurstan daha fazla tedavi uygulanmasının bir yararı çalışmamızda saptanmamıştır.

Çalışmada elde edilmiş olan sonuçlara göre, (kronik) idiyopatik purpura tanılı, splenektomi dahil başka tedavilere yanıtız kalan ya da nüks etmiş erişkin hastalarda reindüksiyon amacıyla ya da invazif girişimlere hazırlık için pulse yüksek-dozda deksametazon uygulamasının yeri olduğu ve yeni tanı almış hastalarda da ilk seçilebilecek tedavi yaklaşımı haline gelebileceği düşünüldü.

REFERANSLAR

- 1- Berchtold P, McMillan R. Therapy of chronic immune thrombocytopenic purpura in adults. *Blood* 1989; 74:2309-2317
- 2- George JN, Woolf SH, Raskob GE, Wasser JS, Aledort LM, Ballem PJ, Blanchette VS, Bussel JB, Cines DB, Kelton JG, Lichtin AE, McMillan R, Okerbloom JA, Regan DH, Warrier I. Idiopathic thrombocytopenic purpura: A practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996; 88:3-40
- 3- Karpatkin S. Autoimmune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. *Lancet* 1997; 349:1531-1536
- 4- Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *New Engl J Med* 2002; 346:995-1008
- 5- McMillan R. Therapy for adults with refractory chronic immune thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 1997; 126:307-314
- 6- Bellucci S, Charpak Y, Chastang C, Tobelem G. Low doses v conventional doses of corticoids in immune thrombocytopenic purpura (ITP): Results of a randomized clinical trial in 160 children, 223 adults. *Blood* 1988; 71:1165-1169
- 7- Özsoylu Ş, İrken G, Karabent A. High-dose intravenous methylprednisolone for acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol* 1989; 42:431-435
- 8- Akoğlu T, Paydaş S, Bayık M, Lawrence R, Fıratlı T. Mega-dose methylprednisolone pulse therapy in adult idiopathic thrombocytopenic purpura. *Lancet* 1991; 337:56
- 9- Dubbeld P, van der Heul C, Hillen HF. Effect of high-dose dexamethasone in prednisone-resistant autoimmune thrombocytopenic purpura (ITP). *Neth J Med* 1991; 39:6-10
- 10- Andersen JC. Response of resistant idiopathic thrombocytopenic purpura to pulsed high-dose dexamethasone therapy. *N Engl J Med* 1994; 330:1560-1564
- 11- Caulier MT, Rose C, Roussel MT, Huart C, Bauters F, Fenaux P. Pulsed high-dose dexamethasone in refractory chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: A report on 10 cases. *Br J Haematol* 1995; 91:477-479
- 12- Young RR, Marchioli CC, Basmajian JH. Pulsed high-dose dexamethasone therapy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1995; 85(suppl.1):66a
- 13- Arruda VR, Annichino-Bizzacchi JM. High-dose dexamethasone therapy in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol* 1996; 73:175-177

- 14- Demiroğlu H, Dündar S. High-dose pulsed dexamethasone for immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1997; 337:425-426
- 15- Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, Nobili B, Amendola G, De Stefano P, Maccario R, Locatelli F. A trial of high-dose dexamethasone therapy for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *J Pediatr* 1997; 130:13-16
- 16- Kuhne T, Freedman J, Semple JW, Doyle J, Butchart S, Blanchette VS. Platelet and immune responses to oral cyclic dexamethasone therapy in childhood chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr* 1997; 130:17-24
- 17- Warner M, Wasi P, Couban S, Hayward C, Warkentin T, Kelton JG. Failure of pulse high-dose dexamethasone therapy in chronic idiopathic immune thrombocytopenia. *Am J Hematol* 1997; 54:267-270
- 18- Cheng Y, Wong RS, Soo YO, Chui CH, Lau FY, Chan NP, Wong WS, Cheng G. Initial treatment of immune thrombocytopenic purpura with high-dose dexamethasone. *N Engl J Med* 2003; 349:831-836
- 19- Andersen JC. High-dose pulsed dexamethasone for immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1997; 337:426-427
- 20-Tsiara S, Kaiafas P, Kapsali H, Christou L, Bourantas KL. Pulsed high-dose dexamethasone therapy in patients with chronic refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haema* 1998; 1:48-51
- 21-Stasi R, Brunetti M, Paganno A, Stipa E, Masi M, Amadori S. Pulsed intravenous high-dose dexamethasone in adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood Cells Mol Dis* 2000; 26:582-586
- 22- Khouri I, Touan B, Grant K. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2002; 347:449-450
- 23-Wali YA, al Lamki Z, Shah W, Zacharia M, Hassan A. Pulsed high-dose dexamethasone therapy in children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Hematol Oncol* 2002; 19:329-335
- 24- Hedlund-Treutiger I, Henter JI, Elinder G. Randomized study of IVIg and high-dose dexamethasone therapy for children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25:139-144
- 25- Gutierrez-Espindola GR, Morales-Polanco MR, Guerrero-Rivera S, Talavera JO, Sanchez-Valle E, Gomez-Morales E, Pizzuto-Chavez J. High doses of dexamethasone in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Arch Med Res* 2003; 34:31-34

- 26- Bulvik S, Winder A, Ben-Tal O, Szold A, Eldor A. High-dose dexamethasone for splenectomy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haemostasis* 1998; 28:256-259
- 27- Stasi R, Stipa E, Masi M, Cecconi M, Scimo MT, Oliva F, Sciarra A, Perrotti AP, Adomo G, Amadori S. Long-term observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med* 1995; 98:436-442
- 28- Portielje JEA, Westendorp RGJ, Kluin-Nelemans HC, Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001; 97:2549-2554
- 29- Pamuk GE, Pamuk ÖN, Başlar Z, Öngören Ş, Soysal T, Ferhanoglu B, Aydın Y, Ülkü B, Aktuğlu G, Akman N. Overview of 321 patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: Retrospective analysis of the clinical features and response to therapy. *Ann Hematol* 2002; 81:436-440