T. C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HEMATOLOJİ BİLİM DALINDA TAKİP EDİLEN GÜNEYDOĞU ANADOLU BÖLGESİNDEKİ İDYOPATİK TROMBOSİTOPENİK PURPURALI (ITP) OLGULARIN RETROSPEKTİF ANALİZİ; 10 YILLIK DENEYİM

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hidayet KILIÇ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Vahap OKAN

Mayıs - 2013

T. C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HEMATOLOJİ BİLİM DALINDA TAKİP EDİLEN GÜNEYDOĞU ANADOLU BÖLGESİNDEKİ İDYOPATİK TROMBOSİTOPENİK PURPURALI OLGULARIN RETROSPEKTİF ANALİZİ; 10 YILLIK DENEYİM

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hidayet KILIÇ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Vahap OKAN

T.C.

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HEMATOLOJİ BİLİM DALINDA TAKİP EDİLEN GÜNEYDOĞU ANADOLU BÖLGESİNDEKİ İDYOPATİK TROMBOSİTOPENİK PURPURALI (ITP) OLGULARIN RETROSPEKTİF ANALİZİ; 10 YILLIK DENEYİM

Dr. Hidayet KILIÇ

15. 05. 2013

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

Prof.Dr.Abdurrahman KADAYIFÇI

Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının bir "Tıpta Uzmanlık" derecesi için uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr. Ahmet Mesut ONAT

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile "Tıpta Uzmanlık" tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

Prof. Dr. Vahap OKAN

Tez Danışmanı

Tez Jürisi İmzası

1.

2.

3.

I. ÖNSÖZ

Tez çalışmamın baştan sona tüm aşamalarında bilgi, destek ve hoşgörülerini esirgemeyen tez danışmanım sayın Prof. Dr. Vahap OKAN'a en kalbî minnet ve şükranlarımı sunarım.

Asistanlık eğitimimin her aşamasında bilgi ve birikimlerini paylaşıp, her türlü desteği veren başta İç Hastalıkları öğretim üyesi değerli hocalarıma, asistan doktor arkadaşlarıma ve dosya taraması aşamasında desteklerini esirgemeyen hastanemiz arşiv çalışanlarına en içten duygularımla teşekkür ederim.

Ayrıca asistanlık eğitimi döneminde bana destek olan değerli ailem, sevgili eşim ve yeterli zamanı ayıramadığım kızlarıma teşekkür ederim.

Dr. Hidayet KILIÇ

G. Antep/Mayıs/2013

II. İÇİNDEKİLER

I.ÖNSÖZ…….I

II. İÇİNDEKİLER……..II

III. ÖZET ……...…….....IV

IV.ABSTRACT……...V

V.KISALTMALAR……VI

VI.TABLO LİSTESİ……..……...VII

1. GİRİŞ VE AMAÇ……..1

2. GENEL BİLGİLER……2

2.1. Trombosit Hastalıkları…….…….....3

2.1.1. Artefakt trombositopenisi ……..…….....5

2.1.2. Artmış trombosit yıkımı ……...5

2.1.3. Azalmış trombosit üretimi…….5

2.1.4. Trombosit dağılım bozuklukları……6

2.1.5. Gebelikte trombositopeni ….…….....6

2.1.5.1. Gestasyonel trombositopeni ……..….6

2.1.5.2. Preeklampsi ……..……..7

2.1.5.3 İlaçlara bağlı trombositopeni
……...7

2.1.6. İdyopatik (İmmün) Trombositopenik Purpura (ITP)……..…7

2.1.6.1. Tanım …….…….7

2.4.6.2. Tarihçesi…….…….....7

2.1.6.3. İnsidans …….……..…8

2.1.6.4. Patogenez ve patofizyoloji ……...……9

2.1.6.5. Kolaylaştırıcı faktörler ……..……..……..…..9

2.1.6.6. Klinik ……...……..……..10

2.1.6.7. Tanı …… ……...…… ..…… ..……....12

2.1.6.8. Ayırıcı tanı ……..……..……....14

2.1.6.9. Tedavi ve prognoz ……..……..……...….14

3. GEREÇ VE YÖNTEM……..21

3.1. İstatistiksel Değerlendirmeler …….....22

4.BULGULAR……23

5.TARTIŞMA……27

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER…...……34

7.KAYNAKLAR……36

III. ÖZET

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HEMATOLOJİ BİLİM DALINDA TAKİP EDİLEN GÜNEYDOĞU ANADOLU BÖLGESİNDEKİ İDİOPATİK TROMBOSİTPENİK PURPURALI (ITP) OLGULARIN RETROSPEKTİF ANALİZİ; 10 YILLIK DENEYİM

Dr. Hidayet KILIÇ
Uzmanlık Tezi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Vahap OKAN
Sayfa sayısı:49

Amaç: İdyopatik trombositopenik purpura (ITP), trombositlerin özellikle trombosit antikorlarına bağlı çoğunluğu dalakta olmak üzere retiküloendotelyal sistemde yıkımı sonucu ortaya çıkan trombositopeni ile karakterize otoimmün hastalıktır. En sık çocuklarda ve genç erişkinlerde görülmekle birlikte kadınlarda daha çok görülür (3:1). Kronik İTP olgularında trombosit sayıları $10x10^9$/L'nin altına düşmedikçe genellikle ciddi kanamalar görülmez.
Gereç ve Yöntem: Retrospektif olarak yapılan çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bölümünde 2002-2012 yılları arasında ITP tanılı 204 hasta alındı. Hastalar tedavi alıp almamalarına, uygulanan tedaviye cevap türüne göre gruplandırıldı. Tedavi sonucu trombositleri $30x10^9$/L'nin altında olanlar cevapsız, $30x10^9$/L ile $100x10^9$/L arası olanlar remisyon, $100x10^9$/L üstünde olanlar ise tam remisyon olarak değerlendirildi.
Bulgular: Kr. İTP tanısı ile çalışmaya aldığımız 204 hastanın 141'i (%70) kadın, 63'ü (%30) erkek idi. 121(%59.3) olgu cilt bulguları, 83(%40,6) olgu mukozal kanama, 1(%1,9) olgu ise beyin kanaması şüphesi ile başvurdu. Tedavi uygulanan 173 olguda başlangıç tedavisi ortalama 3.5 ay 1 mg/kg dozuyla metil prednizolon başlanmıştı. Bu tedavi ile olguların 69'unda (%42.3) tam remisyon, 78'inde (%47.8) remisyon ve 16'sı (%9.8) dirençli olarak saptandı. Steroidle tam remisyona girmeyen 94 hastanın 73'üne (%77.6) splenektomi yapıldı. Splenektomi sonrası hastaların 51'i (%69.9) tam remisyonlu, 16'sında (%21.9) remisyonlu 6'sı (%8.2) yanıtsız idi. İmmunsupresif tedavi olarak hastaların 8'ine(%3.9) vinkristin, 13'üne(%6.37) siklosporin, 10'una(%4.9) eltrombopag, 6'sına(%2.94) ritüksimab ve 8'ine(%3.92) de diğer ajanlar (danazol, azatioprin) verilmiştir. Vinkristin alan hastaların 5'inde (%62.5), siklosporin alanların 7'sinde (%53.8) ve eltrombopag alanların 7'sinde (%70) tam remisyon sağlanmıştır.
Sonuçlar: Bu çalışma sonucunda başlangıç tedavisi olarak prednizon ve splenektominin İTP olgularının çoğunda etkili olduğu, refrakter İTP olgularında da vinkristin, siklosporin ve eltrombopagın etkili olabileceği kanısına varılmıştır.
Anahtar kelimeler: İdiyopatik trombositopenik purpura, Prednizolon, Splenektomi, Eltrombopag, İmmunosupresif tedavi

IV. ABSTRACT

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIA PURPURA (ITP) CASES IN SOUTHEASTERN ANATOLIA, FOLLOWED IN HEMATOLOGY DEPARTMENT OF GAZIANTEP MEDICAL FACULTY; 10 YEARS' EXPERIENCE

Dr. Hidayet KILIÇ

Thesis, Department of İnternal Medicine

Thesis Advisor: Prof. Dr. Vahap OKAN

Introduction-Aims: Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) is an autoimmune disease characterized by thrombocytopenia due to destruction of thrombocytes in reticuloendothelial system; mainly in spleen by antiplatelet antibodies. Frequently appears on children and young adults as well as in women (3:1). In chronic ITP, severe bleeding is usually not visible unless platelet count diminishes less than $10x10^9$/L. **Materials And Methods:** 204 eligible ITP cases were included in this retrospective study, at the Hematology Department of Gaziantep University Research Hospital, between 2002 and 2012. Patients were grouped according to requirement of treatment and type of response to treatment. Platelet count between $30x10^9$/L and $100x10^9$/L was considered as partially responsive and above $100x10^9$/L was considered as fully responsive.

Findings: 141(70%) of the 204 chronic ITP patients were female and 63(30%) them were male. Patients in this study were referred to our clinic with the symptoms; dermal, mucosal bleeding and intracranial hemorrhage were observed in 121, 83 and 1 patients; respectively. 173 patients, initial therapy was 1 mg/kg methyl prednisolone (MPRD) for 3.5 mounts time period. With this treatment, 69 patients (42.3%) showed complete response, 78 (47.8%) were partially responsive and 16 (9.8%) was resistant. Within 2-6 months later recurrence was observed in 81 patients (48,2%) with complete remission. Splenectomy was performed 94 of 73 patients without complete remission. After splenectomy number of 51 patients (69.9%) had complete response, 16 (21.9%) had partial remission and 6 (8.2%) were unresponsive. As an immunosuppressive treatment to 8 (3.9%) patients; vincristine, to 13(6.7%) cyclosporine, to 10 (4.9 %) Eltrombopag, to 6 (2.4%) rituximab and to 8 (3.92%) other agents danazol azathioprine) are given. Complete remission is achived in 5 (62.5%) patients receiving vincristine, 7 (53.8%) patients receiving cyclosporine and 5 (50%) patients receiving eltrombopag.

Results: As a result of this study, as initial therapy prednisone and splenectomy was found to be effective in the majority of cases of ITP and in patients with refractory ITP, vincristine, cyclosporine, and Eltrombopag was concluded to be effective.

Key Words: Idiopathic thrombocytopenic purpura, Prednisolone, splenectomy, Eltrombopag, Immunosuppressive therapy

V. KISALTMALAR

ADP :	Adenozin di fosfat
Cag A :	Sitotoksin İlişkili GenA
CBC :	Tam kan sayımı
CVI :	Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik
DIC:	Dissemine İntravasküler Koagulasyon
GİS :	Gastrointestinal Sistem
GP :	Glikoprotein
HCV :	Hepatit C Virüsü
HDMP :	Yüksek Doz Metil Prednizolon
HİV :	İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
HLA :	İnsan Lökosit Antijeni
HÜS :	Hemolitik Üremik Sendrom
Ig :	İmmünglobülin
IgG:	İmmunglobülin G
IgM:	İmmunglobülin M
ITP :	İmmün Trombositopenik Purpura
IV :	İntravenöz
İVİG :	İntravenöz İmmünglobülin
kd :	Kilodalton
KLL :	Kronik Lenfositik Lösemi
M-CSF :	Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör
MDS :	Myelodisplastik Sendrom
MHC :	Büyük Doku Uyum Kompleksi
PAIgG:	Plateletle ilişkili IgG
PCR :	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PGI2 :	Prostaglandin İnhibitör 2
PY :	Periferik Yayma
RBC :	Eritrosit
RNA :	Ribonükleik asit
SLE :	Sistemik Lupus Eritematozus
TAR Send :	Trombositopeni Absent Radius Sendromu
TTP :	Trombotik Trombositopenik Purpura
Vac A :	VakuolleştiriciSitotoksinA
vWf :	Von Willebrand Faktör

VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Trombositopeninin patofizyolojik sınıflandırılması……..……...4

Tablo 2. İmmün trombositopenik purpura'nın sınıflandırılması…….……8

Tablo 3. Akut ve kronik İTP'nin klinik özellikleri…….9

Tablo 4. İTP tanısında değerlendirilen hastaların cinsiyet, klinik bulgu ve laboratuar özellikleri……...……24

Tablo 5. İTP'de uygulanan tedaviye göre cevap oranları…….26

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Trombositopeni, dolaşımdaki trombosit sayısının düşüklüğü olarak tanımlanmıştır. Genellikle 150.000/mikrolitre'den daha düşük değerler trombositopeni olarak kabul edilir. Trombosit sayısının 100.000/mikrolitre'nin üzerinde olması kanamalar açısından risk oluşturmazken, idiopatik trombositik purpura (ITP) terimi genellikle, açık eksojen faktörlerin bulunmadığı ve sekonder trombositopeniyle ilgili hastalıkların dışlandığı akkiz bir trombositopeniyi ifade eder.

Kemik iliğinde normal veya artmış megakaryosit varlığı, yaygın olarak tanı için ek bir kriter olarak kabul edilir. Geleneksel anlayışta, çoğu hastada bozukluk immunolojik bir sürece dayandırılabilen artmış trombosit harabiyetinin sonucu olsa da, ITP bir dışlama tanısıdır (1). Sıklıkla çocuklarda ve genç erişkinlerde görülmekle birlikte kadınlarda daha sık görülür (3:1). ITP başlangıcında genellikle sinsi olan hafif-orta şiddette uzun bir hemoraji öyküsü vardır. Kronik İTP olgularında trombosit sayıları $10x10^9$/L'nin altına düşmedikçe genellikle ciddi kanamalar görülmez. Ancak erişkin ITP olgularında trombosit sayısı $30x10^9$/L'nin altına indiğinde aktif kanama bulgusu olmasa da tedaviye başlanır.

Klinik olarak eşlik eden başka bir hastalığın bulunmaması durumunda trombositopeninin saptanması, periferik formülde trombositopeninin doğrulanması, gerektiğinde yapılacak olan kemik iliği aspirasyonunun normal veya megakaryositer seri artışı şeklinde değerlendirilmesi ile tanı konur. Hastalığın patogenezinde trombositlere karşı oluşan çeşitli otoantikorlar suçlanmaktadır. Bu otoantikorlar etkisiyle trombositlerde yıkım ve/veya yapım kusuru temel olay olarak görülmektedir. Ancak trombosit antikorlarının araştırılmasının tanı ve tedavide yeri yoktur (2-4).

Ayırıcı tanıda sistemik lupus eritematosus, diğer otoimmun hastalıklar ve ilaca bağlı immün trombositopeniler göz önünde bulundurulmalıdır. Otomatik kan sayım aygıtlarının tanıda kolaylık sağlamasına karşın, seyrek de olsa EDTA' ya bağlı psödotrombositopeni görülebileceği unutulmamalıdır. Hastalıkta klinik bulgular ile trombositopeninin derecesi her zaman bir paralellik göstermemektedir (5).

Biz bu çalışmada Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Hematoloji Servisinde 2002-2012 yılları arasında ITP tanısı alan ve kayıtlarına ulaşılabilen 204 erişkin İTP'li hastanın tanı sırasındaki özelliklerini, klinik seyir ve tedavi sonuçlarını araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

Kan, plazma adı verilen bir sıvı ve hücrelerden oluşmuştur. Hücreler; lökositler , eritrositler ve trombositlerdir. Eritrositler hücrelerin % 99'undan fazlasını oluşturur ve kanın oksijen taşıyan hücreleridir. Lökositler vücudun bağışıklıkta görevli olan hücreleridir. Trombositler ise hemostazda görevlidirler.

Kanın her mikrolitresinde 4-6.5 milyon eritrosit, 4-10 bin lökosit, 150 - 450 bin trombosit bulunur. Trombositler kemik iliğinde öncül kök hücrelerden kaynaklanan megakaryositlerden üretilirler. Her bir megakaryositten ortalama 1000-5000 trombosit üretilir. Normal bireylerde, günlük trombosit üretimi yaklaşık 35 bin – 50 bin/mikrolitredir. Bu değer ihtiyaç halinde 7-8 kat arttırılabilir. Dolaşımda trombositlerin ömrü ortalama 7-10 gündür. Trombositler, monosit-makrofaj sistem hücreleri tarafından dolaşımdan uzaklaştırılır. Normal bireylerde toplam trombosit sayısının yaklaşık 1/3'ü dalaktadır ve dolaşımdaki trombosit havuzu ile denge halindedir.

Trombositler hemostazın sağlanmasında, yani kanamanın durdurulmasında önemlidirler. Trombositlerin herhangi bir yüzeye yapışma eğilimleri vardır, fakat kan damarlarının içini döşeyen normal endotel hücrelerine yapışmazlar. Ancak damarın içindeki endotel bir şekilde hasar görür ve altındaki kollajen bağ dokusu açığa çıkarsa, trombositler kollajene bağlanır. Bu bağlanma sonucunda trombositler granüllerindeki içeriği ortama boşaltırlar. Ortama boşalan bu maddelerden biri olan ADP, trombositlerin yüzeyinde bir takım değişikliklerin başlamasına neden olur ve yeni gelen trombositler de bu trombositlere bağlanarak trombosit agregasyonu denilen olaya yol açarlar. Hızla ilerleyen bu olay damarın içinde trombosit tıkacının oluşmasını sağlar.

Endotel hücreleri tarafından salgılanan bir protein olan von Willebrand faktör (vWF) trombositlerin hasarlı damar duvarına tutunmasını sağlar. VWF önce kollajene bağlanır ve trombositin kollajene bağlanmasını sağlar. Trombositlerin kollajene bağlanması, trombositin hücre zarındaki araşidonik asidin tromboksan A2'ye dönmesine neden olur. Bu madde trombosit agregasyonunu uyardığı gibi, trombosit granüllerinden de diğer maddelerin salınmasına neden olur. Trombosit tıkacı kan

damarındaki sızıntıyı tümüyle önler ve bu tıkaç kontraksiyon ile daha da kuvvetlenir. Trombositler yüksek oranda kontraktil protein içerirler. Kontraksiyon sonucunda trombosit tıkacı sıkışarak daha da kuvvetli hale gelir. Bu olaylar olurken aynı zamanda hasarlı damar duvarındaki düz kaslar da kasılarak o bölgeye gelen kan miktarını azaltarak o bölgedeki kan basıncını azaltırlar. Trombosit tıkacının sadece hasarlı bölgede sınırlı kalmasını sağlayan prostasiklin de denilen PGI2 isimli bir maddedir. PGI2 kuvvetli bir trombosit agregasyon inhibitörüdür. Trombosit sayısının azalması veya işlevinin bozulması durumlarında çeşitli hastalıklar oluşur. Bu hastalıkların çoğu sistematik olarak ele alınıp takip edilmektedir (6).

2.1. Trombosit Hastalıkları

Trombosit sayısının 100.000/mikrolitre'nin üzerinde olması kanamalar açısından risk oluşturmazken, trombosit sayısının 10.000/mikrolitre'nin altında olduğu durumlarda ciddi spontan kanama riski mevcuttur (7). Trombositopenilerin patofizyolojik olarak sınıflandırılması tablo-1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Trombositopeninin patofizyolojik sınıflandırılması (8).

I. Artefakt trombositopenisi
a. Yalancı trombositopeni
b. Trombosit satelitizmi (trombositlerin lökosit membranına yapışması)
c. İri trombositler
II. Artmış trombosit yıkımı (kemik iliğinde normal ya da artmış megakaryositler olduğu için megakaryositik trombositopeni olarak da isimlendirilir)

A. İmmun trombositopeniler

1. İdiyopatik (İmmun) trombositopenik purpura
2. Sekonder
a. İnfeksiyonlar (örn; HIV, CMV, EBV, kızamık, tüberküloz, hepatit, su çiçeği, kızamıkçık, kabakulak, boğmaca, parvovirüs B19, bakteriyel, tifo)
b. İlaçlar
c. Transfüzyon sonrası purpura
d. Otoimmun hemolitik anemi (Evans sendromu)
e. Sistemik lupus eritematozus
f. Hipertiroidizm
g. Lenfoproliferatif hastalıklar
3. Neonatal immun trombositopeniler

B. İmmün olmayan trombositopeniler

1.Trombotik mikroanjiyopatiler
a. Yaygın damariçi pıhtılaşması
b. Trombotik trombositopenik purpura
c. Hemolitik üremik sendrom
2. Anormal damar yüzeyine bağlı trombosit yıkımı

III. Azalmış trombosit üretimi

A. Konstitusyonel

1. Konjenital amegakaryositik trombositopeni
2. TAR sendromu
3. Bernard-Soulier sendromu
4. Gri platelet sendromu
5. Wiskott Aldrich sendromu
6. X linked trombositopeni
7. Mediterranean trombositopeni
8. MYH-9 geni ile ilişkili hastalıklar
9. Ailesel trombositopeniler
10. Paris-Trousseau sendromu
11. Amegakaryositik trombositopeni ile radial sinostozis

B. Kazanılmış

1. Kemik iliği infiltrasyonu
2. İnfeksiyon hastalıkları (HIV, Parvovirus, CMV ve diğerleri)
3. Radyoterapi ve kemoterapi sonrası
4. Folik asit ve B12 vitamin eksikliği
5. Paroksismal noktürnal hemoglobinüri
6. Myelodisplastik sendromlar

IV. Trombosit dağılım bozuklukları
A. Hipotermi
B. Hipersplenizm (neoplazi, konjestif, enfeksiyon, metabolik, portal hipertansiyon)
C. Aşırı depo kanı transfüzyonu (Dilüsyonel)

2.1.1. Artefakt trombositopenisi:

Psödotrombositopeni: Otomatik sayaçlar ile yapılan değerlendirmede laboratuvar şartlarından kaynaklanan nedenlerden dolayı trombositler kümeleşebilirler ve bu nedenle yanıltıcı bir trombositopeni tanısı konulabilir. Hastaların periferik kan yaymaları incelenerek trombositopenin doğrulanması gerekir.

2.1.2. Artmış trombosit yıkımı:

Artmış trombosit yıkımına bağlı trombositopeniler immün ve non-immün orjinli olmak üzere iki gruba ayrılır. İmmün nedenlerin başlıcaları ITP ve sekonder immün nedenler olarak sıralanırken; non-immün nedenler arasında; hemolitik üremik sendrom, trombotik trombositopenik purpura, dissemine intravasküler koagülasyon, sepsis, malarya enfeksiyonları ve paroksismal noktürnal hemoglobinüri en sık rastlanan hastalıklardır.

2.1.3. Azalmış trombosit üretimi:

Megakaryositik Aplazi: Saf megakaryositik aplazi veya hipoplazi olarak da tanımlanan çok nadir rastlanılan bir hastalıktır. Diseritropoez gibi anormalliklerle ilişkili amegakaryositik trombositopeni daha fazla görülmekte ve Myelodisplastik Sendrom (MDS) veya aplastik anemi için öncü kabul edilmektedir. Saf megakaryositik aplazi, megakaryositlere karşı gelişen otoimmüniteye bağlı oluşmaktadır (9).

Alkol ve Beslenme Eksikliğiyle İlişkili Trombositopeni: Alkoliklerde genellikle konjestif splenomegaliye neden olan kronik karaciğer hastalığı veya folik asit eksikliğine bağlı trombositopeni gelişir.

Beslenme eksikliği; vitamin B12 eksikliğine bağlı megaloblastik anemisi olan hastaların yaklaşık %20'sinde orta derecede trombositopeni gelişebilir. Trombositopeni esas olarak ineffektif trombosit üretimine bağlı gelişir.

Enfeksiyonlar: Trombositopeninin en sık nedeni enfeksiyonlardır. CMV, EBV, kızamık aşısı yapılan çocuklarda, mikoplazma, plazmodyum ve mikobakter gibi enfeksiyöz nedenlere bağlı gelişebilir. Trombositopeni sıklıkla azalmış üretime bağlıdır, fakat bazı olgularda immün sistem kaynaklı trombosit yıkımı da gözlenebilir. Sepsiste gözlenen trombositopeni M-CSF (Makrofaj Coloni Stimulating Faktör) ilişkili trombosit fagositozuna bağlı gelişmektedir.

HİV Enfeksiyonu İlişkili Trombositopeni: HİV enfeksiyonlu erişkinlerin %45'inde trombositopeni izlendiği bildirilmiştir. Etyoloji ve patogenezde esas neden, HİV enfeksiyonuna bağlı ineffektif trombosit üretimidir. Trombositopeninin görülmesi plazma viral yükü ve CD4 hücre azlığı ile paraleldir. Trombositopeni için esas tedavi prensibi altta yatan hastalığın tedavisi, yani anti-retroviral ilaçlardır. Ciddi ve semptomatik trombositopeni tedavisinde haftalık 0.4 g/kg dozunda verilen İVİG etkili olabilir. Anti-D de kullanılan diğer ajanlar arasındadır. Splenektomi en faydalı tedavi olarak gözükmekte ve ayrıca HİV enfeksiyonunun seyrini kötü etkilememektedir (7).

2.1.4. Trombosit dağılım bozuklukları:

Dalak normalde trombositlerin yaklaşık 1/3'ünü sekestre eder. Splenomegalili hastalarda bu oran %90'lara kadar çıkabilir. Total trombosit miktarı, trombosit üretimi ve trombosit yaşam süresi genellikle normaldir. Splenomegali dışında insanlarda hipotermi ve yanık nedeniyle de dalakta ve diğer organlarda olan geçici göllenme trombositopeniye neden olabilir. Karaciğer sirozuna bağlı portal hipertansiyon ve konjestif splenomegali trombosit sekestrasyonunun en sık nedenidir. Trombosit sayısı nadir olarak 40.000/mikrolitre altına düşer. Hastanın durumuna göre gerekli tedavi veya splenektomi yapılabilir.

Masif Transfüzyonla İlişkili Trombositopenide ise 24 saat içinde 15 veya daha fazla ünite kan alan hastalarda trombosit sayısı 25.000/mikrolitre altına düşebilir.

2.1.5. Gebelikte Trombositopeni

2.1.5.1. Gestasyonel Trombositopeni

Gestasyonel Trombositopeni gebeliğin insidental trombositopenisi olup tanı koyabilmek için aşağıdaki 5 kriter de olmalıdır.

1- Orta derecede asemptomatik trombositopeni,
2- Daha önceden gebelik haricinde trombositopeni tanımlanmaması,
3- Gebeliğin geç döneminde ortaya çıkması,
4- Fetal trombositopenin olmaması,
5- Doğum sonrası spontan düzelme olması.

Trombosit sayısı genellikle 70.000/mikrolitre'nin üzerinde ve sıklıkla 130.000-150.000/ mikrolitre arasındadır. Gestasyonel trombositopeninin etyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olup immün nedenlerin sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Genellikle tedavi gerekmez. Anne ve infantın rutin takipleri yeterlidir (7).

2.1.5.2. Preeklampsi

Gebelikte görülen hipertansiyon, ödem ve proteinüri preeklampsinin bulgularıdır. Preeklampsili hastaların %15'inde trombositopeni gelişir (10). Bazı ciddi preeklampsili hastalarda mikroanjiopatik hemolitik anemi, yükselmiş karaciğer enzimleri, düşük trombosit sayısı (HELLP Sendromu) gibi bulgularla TTP-HÜS'ü taklit edebilir. Bu klinik tabloda doğum yapılması en önemli tedavi yaklaşımıdır. Düzelme hızlı veya birkaç günde olur. Ciddi trombositopenisi, akut anürik böbrek yetmezliği ve nörolojik bulguları gelişen olgularda plazma değişiminin yapılması endikasyonu vardır (4).

2.1.5.3 İlaçlara bağlı Trombositopeni

Heparine bağlı trombositopeni geçici bir protrombotik tabloya bağlıdır. Trombositopeni oluşumunda ana mekanizma trombosit aktivasyonudur. Heparin verilen hastaların yaklaşık %20-30'unda ortaya çıkar (11). Trombositopeni 2 ayrı klinik tablo şeklinde karşımıza çıkar. Tip 1; vakaların çoğunluğunu oluşturur ve ilk 4-5 günde görülür, heparin kullanımına rağmen sayı sonraki günlerde artar. Tip 2; 5.-8. günlerde görülür, ciddi trombozlarla gider, daha çok yüksek molekül ağırlıklı heparin kullanımında görülür. Çok sayıda ilaç da, ilaç bağımlı antikorların oluşumunu sağlayarak immün trombosit yıkımı ile trombositopeniye neden olur.

2.1.6. İdiopatik (İmmün) Trombositopenik Purpura (ITP)

2.1.6.1. Tanım

İdiopatik trombositik purpura (ITP) terimi genellikle, açık eksojen faktörlerin bulunmadığı ve sekonder trombositopeniyle ilgili hastalıkların dışlandığı akkiz immünilojik trombositopeniyi ifade eder. Kemik iliğinde normal veya artmış sayıda megakaryosit varlığı, yaygın olarak tanı için ek bir kriter olarak kabul edilir. ITP teşhisini koyabilmek için 2 kritere gerek vardır (2-4).

1-İzole trombositopeni olması. Tam kan sayımının geri kalan kısmının ve periferik yaymayı da içeren değerlendirmenin tamamen normal olması.

2-Trombositopeni nedeni olabilecek ilaçlar, diğer ajanlar veya klinik olarak ilişkili durumların olmaması.

2.1.6.2. Tarihçesi

Hipokrat zamanında deri altı kanamalar purpura olarak isimlendirilmişlerdir (12). Krauss (1883) ve Denys (1887) purpuraların ortaya çıktığı ve kanamaların arttığı

durumlarda trombosit sayısının azaldığını öne sürmüşlerdir. 1951'de Harrington kronik ITP'li hastanın plazmasını sağlıklı kişilere transfüze ederek bu kişilerin trombosit sayısının düştüğünü göstermiş ve böylece trombositlerin yıkımından sorumlu antitrombosit faktörün varlığını deneysel olarak kanıtlamıştır (12). 1996'da Semple ve arkadaşları İTP patogenezinde sitokin salgılayan T lenfosit aktivasyonunun rol oynadığını göstermişlerdir (12).

2.1.6.3. İnsidans

ITP sık olarak çocuk ve genç erişkinlerde görülür. Bir çalışmada değerlendirilen 271 hastanın % 67'sinde hastalık 21 yaşından önce görülmüştür (15,16). ITP'nin kadınlarda erkeklerden daha sık görüldüğü; farklı serilerdeki oranlar 4:3 ile 3:1 arasında değiştiği gözlemlenmiştir (16). Danimarka'da yapılan bir araştırmada 1973'den 1995'e kadar erişkinlerde beklenen insidans yıllık milyonda 22 olduğu görülmüştür (17). Yapılan çalışmalarda asemptomatik ITP'li hastaların oranı %18 - 29 olarak saptanmıştır (18-19). İngiltere'de 1990-2005 arası ITP insidansı erkek ve kadınlar için sırasıyla yıllık milyonda 39 ve 44 olarak saptanmıştır (20). Kadınlardaki ITP insidansı 18-64 yaş arasında daha fazladır, ancak 18 yaşından küçük ve 65 yaşından büyük erkeklerde insidans daha fazladır (21).

Trombositopeni sınıflaması: Yaşa göre (çocukluk çağı ve erişkin), hastalığın süresine göre (akut ve kronik) ve eşlik eden başka hastalıkların olup olmamasına göre (primer ve sekonder) sınıflandırılabilir (8, 13, 14). İTP, Antikor ilişkili trombosit yıkımı; enfeksiyonlar, lenfoproliferatif hastalıklar, otoimmün hastalıklar ve ilaç kullanımı gibi durumlarda ortaya çıkabilir (tablo-2) (13).

Tablo 2. İmmün trombositopenik purpura (13).

1.Primer
İdiopatik otoimmün trombositopenik purpura
2. Sekonder
A. Otoimmün hastalıklar: SLE, antifosfolipid antikor sendromu, hepatit, tiroidit
B. Lenfoproliferatif hastalıklar: KLL, Hodgkin lenfoma, lenfositik lösemi
C. Enfeksiyonlar: HIV, hepatit C, helikobakter pilori
D. Miyelodisplastik sendromlar
E. Agammaglobulinemi, hipogammaglobulinemi, immünglobulin A eksikliği
F. İlaçlar: Kinidin, heparin, penisilin, prokainamid, sülfametaksazol, alfa-metil dopa.

Çocukluk çağında görülen İTP genellikle akut başlangıçlı olup kendini sınırlar ve virüs enfeksiyonundan 2-4 hafta sonra görülür. Erişkin İTP ise sinsi başlangıçlı olup kronik seyirlidir (14). Akut ve Kronik İTP'nin özellikleri tablo-3 te özetlenmiştir.

Tablo 3. Akut ve kronik İTP'nin klinik özellikleri(8).

Özellik	Akut İTP	Kronik İTP
Pik yaşı	2- 6 yaş	20- 40 yaş
Cinsiyet	K/E=1	K/E=3
Kanama başlangıcı	Akut	sinsi
Trombosit sayısı	<20000	30000- 80000
Eosinofili ve lenfositoz	sık	nadir
Süre	2- 6 hafta	ay/ yıllar
Remisyon	Çoğunlukla kendiliğinden	Kendiliğinden nadir

2.1.6.4. Patogenez ve Patofizyoloji

İTP etyolojisi henüz tam olarak anlaşılamamasına rağmen patogenezinde antitrombosit antikorların rolü olduğu bilinmektedir. Trombositlere karşı oluşan antikorlar yıkımına neden olmaktadır (17). Harrington'un 1951 yılında yapmış olduğu bir çalışmada İTP hasta serumunu sağlıklı kişilere transfüze ederek trombositopeni geliştiğini saptayıp ve trombositopeniye neden olan antirombosit faktörünü tanımlamıştır. Yapılan çalışmalar İTP hastalarında hücresel ve hümoral immünitenin trombositopeniye sebep olduğunu göstermiştir (22). ITP patogenezinde; trombositlerin yüzeyinde bulunan membran glikoproteinlerine karşı oluşan otoantikorlar %75 oranında Gp IIb-IIIa ve Gp Ib-IX kompleksine karşı oluşur. Hastaların B lenfosit hücrelerinden çoğunluğu spesifik IgG antikoru üretilmesi ile trombosit yıkımı artışı, beraberinde megakaryositlerden trombosit üretimi inhibisyonu ile ilişkilidir (23-25).

2.1.6.2. Kolaylaştırıcı Faktörler

ITP etyolojisi henüz tam olarak açıklanamamıştır ancak, genetikle birlikte kazanılmış faktörleri de içerdiği düşünülmektedir (26-28).

Bazı ITP vakaları geçirilen viral enfeksiyonlarla ilişkilendirilir. Bazı antiviral antikorların kanda bulunması, trombosit glikoproteinleri ile çapraz reaksiyon vermesi

ile sonuçlanabilir. HİV, HCV ve VZV geçirilen enfeksiyonlarda sıklıkla bu tip antikorlar oluşabilir ve sekonder ITP gelişebilir.

İmmün cevaptaki değişimler immün toleransın azalmasını ve self-reaktif antikor üretimi artışını indükleyebilir.

ITP, özellikle meme kanseri olmak üzere diğer non-hematolojik malignitelerle ilişkili olabileceği de bildirilmiştir (21, 29, 30).

ITP'deki B ve T Hücre Cevabı: CD4 T helper hücresinin trombosit membran glikoprotein epitopları ile etkileşmesi sonucunda en önemli antijen sunan hücreler olan splenik makrofajlarla CD40:CD40L ko-stimülasyonunu içeren süreçle, ITP'de B hücrelerinin, otoimmün IgG cevabı oluşturduğu düşünülmektedir (31, 32, 34).

T hücresini içeren alternatif mekanizmalar, T hücre aracılı sitotoksisite ve T regülatör hücrelerdeki sayı ve/veya fonksiyon bozukluğudur (35, 40). Tüm ITP'li hastalarda antikorların ve antitrombosit antikorların varlığının hastalığın yönetim kararındaki önemi halen kanıtlanmış değildir (41, 42).

2.1.6.2. Klinik

ITP'li hastaların klinik prezentasyonu birçok şekilde olmaktadır. ITP'nin başlangıcı, akut ve ani olabildiği gibi, çoğunlukla sinsi başlangıçlıdır. Bununla birlikte semptomatik hastalarda kanama; peteşi ve kolay morarmadan, ciddi kanama diyatezine kadar değişebilen farklılıklar gösterir. Trombositopenide kanama daha çok mukokutanöz olarak gerçekleşir. Hemofili gibi koagülasyon bozukluğu olan hastalıkların karakteristik bulgusu olan gecikmiş, yavaş gelişen visseral hematomdan ayırt edilmelidir. ITP'den kaynaklanan trombositopenili hastalarda peteşi, purpura, kolay morarma, epistaksis, diş eti kanaması, menoraji yaygın olup; aşikar GİS kanaması ve gross hematüri daha nadir görülür. İntrakraniyal hemoraji, mortalitesi yüksek kanama komplikasyonu olup nadir saptanır.

Trombositopeni klinik bulguları yaşla beraber değişkenlik gösterir. Yaşlı hastalarda ciddi kanama bulguları daha fazla görülür. Örneğin; GİS kanaması, hipertansiyonla birlikte olası intrakranial kanama verilebilir. (43,44).

Enfeksiyon Sonrası Başlangıç:

ITP'li çocuklar tipik olarak akut, ani başlangıçla kliniğe gelebilirler. Genellikle birkaç hafta önce enfeksiyon hastalığı öyküsü ile ilişkilidirler (45-48). Yapılan bir çalışmada, ITP başlangıcından önceki 3 hafta içinde % 84 enfeksiyona rastlanmıştır (49, 50).

Ancak bakteriyel veya viral enfeksiyonun ITP'nin başlangıcını nasıl arttırdığı veya kötüleştirdiği henüz netleşmiş değildir. Olası mekanizmalar;

- Virüse spesifik antikorlar normal trombosit antijenleri ile çapraz reaksiyon verebilirler ve artmış trombosit klirensine katkıda bulunurlar (48).
- HİV proteinleri ile trombosit glikoprotein (GP) llb/llla arasındaki moleküler benzerlik primer HİV, trombositopeninin patogenezinde önemli bir rol alabilir.
- Hepatit C virüsü enfeksiyonunu takip eden birçok otoimmün olay (otoimmün hemolitik anemi, immün trombositopeni) belirlenmiştir (51). HCV core zarf protein1 ile trombosit GP llb/llla arasındaki moleküler benzerliğin HCV ilişkili trombositopeniye yol açabileceği düşünülmüştür (52).
- Lipopolisakkarid gibi bakteriyel ürünler trombosit yüzeyine yapıştığı zaman, ortamda antitrombosit antikorlar da varsa, trombosit fagositozunu belirgin arttırabilir (53).
- Helicobakter Pylori enfeksiyonu bazı yayınlarda ITP ile ilişkilendirilmişti. Belirlenmiş H.Pylori genlerinin trombosit agregasyonunu indüklediğini içeren deneysel gözlemler ve trombosit ilişkili IgG ile H.Pylori sitotoksin ilişkili gen A (CagA) proteini arasındaki çapraz reaksiyon, farklı H.Pylori virulans genlerinin farklı coğrafik bölgelerde görüldüğünü düşündürmüştür (55, 64, 66). ITP'li bazı hastalarda H.Pylori eradike edilerek trombosit sayısında iyileşme saptanmıştır. Bununla ilgili yapılan çalışmada H.Pylori ile enfekte olan ve olmayan ITP'lilere eradikasyon tedavisi verildiğinde cevap oranının sırasıyla %51'e %8 olduğu saptanmıştır (54). Farklı ülkelerden yayınlanan serilerdeki cevap oranı farklılık göstermektedir. Japonya ve İtalya'da yapılan çalşımalarda en yüksek, Amerika Birleşik Devletleri, Kanada ve İspanya'da yapılan çalışmalarda ise en düşük olarak saptanmıştır (65). H.Pylori eradikasyonuna en iyi cevap kısa ITP süreli hastalarda saptanmıştır(32, 57, 62).

İlaç İlişkili İmmün Trombositopeni: Birçok ilaç otoimmün hastalığa sebep olabilir. Örnek olarak aşağıdaki ilaçlar verilebilir.

- Alemtuzumab; Anti-CD 52'nin monoklonal antikor olarak kullanıldığı birkaç tedavi modelinde (Kronik Lenfositik Lösemi, organ transplantasyonu, Multiple Skleroz) otoimmün hastalıkların (örnek; otoimmün hemolitik anemi, pür eritrosit aplazisi, İmmün Trombositik Purpura) ortaya çıktığı belirlenmiştir (67-70). Mekanizma olarak immün sistemde ciddi disregülasyon yapabilmesi ile ilişkili olabilir.

- Pürin Analogları; Düşük Grade'li Lenfoma'larda kullanılan pürin analoglarının Otoimmün Hemolitik Anemi ve ITP insidansında artışa yol açabileceği düşünülmüştür.

Kanama ve Trombosit Sayısı Arasındaki İlişki: Trombosit sayısı ve kanama semptomları arasındaki korelasyon kısmen trombositopeninin etyolojisi ile ilişkili olabilir. ITP patogenezi bazı hastalarda kompansatuar trombosit üretimi artışıyla beraber, antikorlar tarafından artmış trombosit yıkımını içermesinden dolayı, dolaşan trombositler ITP'lilerde daha gençtir ve daha fazla hemostatik etkiye sahiptir (71). ITP'li hastalardaki kanama riski; aynı trombosit sayısına sahip kemik iliği aplazisine veya kemoterapi ilişkili kemik iliği supresyonu olan hastalara göre daha azdır. Hastada ateş veya ciddi sistemik hastalık olmadıkça, trombosit sayısı 10.000/mikrolitreden fazla olduğunda klinik olarak önemli kanama riski düşüktür (72). ITP'de de benzer eşik değeri olduğunu destekleyen çalışmalar vardır. Bu hastalarda klinik olarak anlamlı kanama, trombosit sayısı 10.000/mikrolitre altına düşmedikçe beklenmez (73). Ancak standart uygulamada erişkin ITP'lilerde trombosit sayısı 30.000 /mikrolitre altına düştüğünde, genellikle tedaviye başlanır.

2.1.6.3. Tanı

ITP için belirlenmiş altın standart bir tanı yöntemi yoktur. Trombositopeninin diğer nedenlerinin dışlanması gerekir. Hikaye, fizik muayene, CBC, periferik yayma, sekonder trombositopeniyi ekarte etmek için ilgili testler gerekir.

Periferik Yayma(PY): PY değerlendirilmesi, diğer trombositopeni nedenleri için tanı koydurabilir, örneğin; TTP-HÜS'lü hastalarda şistositlerin görülmesi. PY değerlendirilmesi psödotrombositopeniyi dışlamak için gereklidir. Psödotrombositopeni, standart hemogram antikoagülanlarının trombosit agregasyonunu indüklemesi sonucu oluşur. Genel popülasyonda % 0.1 oranda EDTA ilişkili aglütininler mevcuttur (74-76). Bu olayın GP llb/llla'nın gizli epitoplarına karşı doğal oluşan trombosit antikorlarının sonucu olduğu, bunun da EDTA'ya maruziyetle GP llb/llla'nın ayrışması ile oluştuğu düşünülmektedir.

Olası Tanı Konulması: Hikaye (trombositopeni yapabilecek kinin, sulfonamid, heparin gibi ilaç kullanımının olmaması), fizik muayene, CBC ve PY değerlendirilmesi diğer hastalıkları desteklemediği zaman olası ITP tanısı konulabilir (77).

Bu hastalarda tavsiye edilen ileri testler (78);

- Uygun risk faktörü olan hastalarda HİV ve HCV pozitifliğine bakılması.

- Tiroid fonksiyon testleri
- 60 yaş üstü hastalarda MDS'yi dışlamak için kemik iliği aspirasyonu ve/veya biyopsisi yapılabilir (79-80). Kemik iliği incelemesi, tedaviye yanıtsız, splenektomi öncesi ITP tanısından şüphelenilen hastalarda tanıyı doğrulamak için yapılabilir.

Antitrombosit Antikor Testi: The American Society of Hematology ITP Practice Guideline'ı, ITP tanısı için antitrombosit antikor çalışılmasını önermemektedir (2).

Klinik Olarak İlişkili Durumlar:

- KLL ve diğer lenfoproliferatif hastalıklar
- HİV enfeksiyonu ilişkili Trombositopeni
- SLE ve diğer otoimmün hastalıklar.

İzole ITP olarak görünen yaklaşık %3-15 hastada zamanla SLE gelişir. Bir çalışma serisinde splenektomi geçiren 115 hastadan 14'ünde (%12.5) sonradan SLE gelişmiştir (81). ITP tanımlamasında üzerinde durulan nokta; klinik olarak bariz ilişkili durumlardan sadece önemli olanların dışlanmasıdır. Çünkü; tipik ITP'li hastalarda sistemik hastalığın semptomu olmadan serolojik testlerde izole anormalliklere sıklıkla rastlanabilir. Örnek olarak tipik ITP'li hastalarda %40'ın üzerinde antinükleer antikorlar (66) ve antifosfolipid antikorlar pozitif saptanmıştır (82). ITP ve diğer otoimmün hastalıklar (örnek; Otoimmün Hemolitik Anemi, Pernisiyöz Anemi) Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik'li (CVI) hastalarda birlikte görülebilir (83). ITP'nin teşhisi CVI'den önce, aynı zamanda veya sonra yapılabilir (84). İmmünglobulin seviyelerine bakmak CVI'den kaynaklanan ITP'yi belirlemede önemlidir.

ITP olduğu düşünülen hastalarda antinükleer antikorların bulunması, klinik gidişi tamamen etkilemiş görünmemektedir; ancak antifosfolipid antikorlar saptandıktan sonraki 5 yıl içinde yüksek tromboz ve fetal kayıp insidansıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (85).

Kemik İliği Aspirasyonu ve Biyopsisi: ITP'li hastalarda, kemik iliği sellülaritesi normal olup, normal eritropoez ve myelopoez vardır. Megakaryositler normal veya artmış olabilirler. İzole trombositopenisi olup ITP düşünülen çoğu hastada kemik iliği incelemesi yapmaya gerek yoktur (12,86). Ancak 60 yaş üzerindeki trombositopeni, myelodisplazi ile ilişkili olabileceğinden kemik iliği incelemesi yapılmalıdır.

2.1.6.4. Ayırıcı Tanı

ITP'li hastalarda aşağıdaki (diğer sitopeniler olmadan trombositopeni olan) hastalıklarla ayırıcı tanısının yapılması gereklidir;

- Psödotrombositopeni
- Gebelikte; Gestasyonel Trombositopeni, Preeklampsi
- İlaçla ilişkili trombositopeni; heparin, kinidin, kinin, sülfonamidler, altın
- Viral Enfeksiyonlar; HİV, Enfeksiyöz Mononükleozis, Hepatit virüsleri
- Hipersplenizm (Kronik karaciğer hastalığından kaynaklanan)
- Myelodisplazi
- Konjenital trombositopeniler;
- Von Willebrand Hastalığı Tip 2
- Bernard-Soulier Sendromu
- Glanzman Trombastenisi
- Trombotik Trombositopenik Purpura (TTP)
- Hemolitik Üremik Sendrom (HÜS)
- Kronik Dissemine İntravasküler Koagülasyon

2.1.6.3. Tedavi ve Prognoz

Genel Tedavi prensipleri: ITP'li hastalarda major kanama nadir görülür ve genel olarak trombosit sayısı 10 bin/mikrolitre altında olunca meydana gelir (73). Bu nedenle, ITP tedavisindeki ana hedef normal trombosit düzeyine ulaşmaktan çok, major kanamayı önleyici trombosit sayısını sağlamaktır (2). Ilımlı ve orta derece trombositopenili asemptomatik hastalarda gereksiz tedaviden kaçınmak gerekir. Birçok hastada tedavinin yan etkileri sonucu olan morbiditelerin ITP'den kaynaklanan herhangi bir problemden daha fazla olduğu birçok çalışmada belirtilmiştir.

Doğal Hikaye: ITP'lilerde hikayeyi anlamak, tedavi verilecek hastaların seçiminde mantıklı karar vermeyi sağlar. Akut ITP hastaları 6 hafta içinde kendiliğinden tam remisyona girerler (87-89). Çocuklarda başlangıç tedavisi olarak glukokortikoid, IVIG veya anti-D kullanımı, tedavi verilmeyenlere göre daha hızlı trombosit sayısı artışına neden olabilir (90). Ancak bu tedavi yöntemleri ile erken müdahalenin kanamadan kaynaklanan mortaliteyi azalttığı veya tam remisyon sıklığını arttırdığı henüz tam olarak anlaşılamamıştır (91). Çocuklardan farklı olarak, erişkinde

kendiliğinden remisyon nadirdir. Yapılan bir araştırmada erişkinde kendiliğinden remisyon oranı %9 olarak belirlenmiştir (92). Bu nedenle erişkinlerdeki ciddi ve semptomatik trombositopeni sıklıkla glukokortikoidlerle tedavi edilir. Ancak glukokortikoidler kesildikten sonra hastaların çoğunda trombosit sayısı normal seviyesinde kalmamıştır (93). Kronik ITP gelişen çocukların çoğu hastalıktan 10 yıl sonra remisyona girerler. 85 çocuk içeren kronik ITP'li bir çalışmada 15 yılda tahmini remisyon oranı % 61 olarak saptanmıştır (94).

Erişkinlerde ciddi kanama ve kanama sonucu ölüm insidansı gibi komplikasyonların az olmasından dolayı remisyon oranı tam olarak bilinmemektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, ITP'nin düşünülenin aksine daha benign bir hastalık olabileceğini ve en iyi yaklaşımın, hastaların çoğunda konservatif tedavi olacağını göstermiştir (18, 19, 92). Agresif tedavi gerektiren ciddi ve semptomatik trombositopenili hastaları ayırt etmek gerekir. Çünkü, tedavi ilişkili morbidite ve mortalite, kanama ilişkili morbidite ve mortaliteden daha fazla olabilir (18).

Başlangıç Tedavisi: Erişkin ITP'li hastalarda kendiliğinden remisyon nadirdir ve kanama riski oluşturabilecek ciddiyette trombositopenili hastaların tedavi edilmeleri gereklidir. Ani başlangıçlı, saptanamayan bir enfeksiyonla veya ilaç yan etkisinin neden olduğu purpura ve ciddi trombositopeniler, erişkinlerde kendini sınırlayabilir. İngiltere'de yapılmış olan bir kohort çalışmasında, başlangıçta ITP kabul edilmiş 343 hastanın 28'i (%8) sonrasında ilaç ilişkili trombositopeni kabul edilmiştir. Kinin en yaygın trombositopeni ilişkili ajandır (13 hasta), ilaç etyolojisi tanımlanmadan önce hastalar splenektomi olmuştur.

Hedefler: ITP'deki başlangıç tedavisinin doğru bir şekilde belirlenmesini için yapılması gerekenler şunlardır;

- Tedavi, kanayan veya kanama riski olan orta veya ağır trombositopenili hastalarla sınırlandırılmalı.
- Tedavi semptomatik trombositopeninin tekrarladığının gösterilmesiyle sınırlandırılmalı.
- Orta derece ve asemptomatik trombositopenili, farklı bir nedenle yapılan rutin kan sayımı ile saptanan trombositopeniler tedavi edilmemeli, izlenmelidir.

Tedaviye başlama endikasyonunu açıklayan kabul edilmiş herhangi bir trombosit sayısı yoktur. Belirtildiği gibi başlangıç trombosit sayısı yaklaşık 30-

50.000/mikrolitre olan hastalar içerisinde, %10'dan az hastada ciddi trombositopeni gelişmiş ve 3-7 yıllık takipte tedavi gerektirmiştir (18, 44, 92). Bu çalışma, bu hastalara yakın takip gerektiğini ancak spesifik başlangıç tedavisi yapılmaması gerektiğini göstermiştir. ITP'li (73), aplastik anemi'li (95) ve kemoterapi'nin indüklediği kemik iliği supresyonu'ndan kaynaklanan trombositopenili (72) hastalarda yapılan çalışmalar neticesinde, trombosit sayısı 10 bin/mikrolitre altına düşmedikçe major kanamanın oluşmayacağı belirtilmiştir. Ek olarak, hastanın yaşam tarzına tedavinin relatif yararları ve zararlarının değerlendirilmesi gerekir. Sedanter, yaşlı hastalar için güvenli olan trombosit sayısı, fiziksel aktif, genç hastalar için riskli olabilir (78). Ancak, yaşlı hastalar, kanama ile ilişkili hastalığı olanlar (43, 44), antitrombosit ve antikoagülanlarla tedavi gerektiren hastalığı olanlar, cerrahi veya diğer invaziv işlem gerektiren hastalığı olanlar daha fazla kanama riskine sahiptir. Tedavi kararı için göz önüne alınması gereken faktörler şunları içerir;

- Ciddi veya hayatı tehdit edici kanamanın varlığı veya yokluğu
- Hastanın yaşı, mesleği ve yaşam tarzı ile ilgili travma riski
- Kanama ve/veya enfeksiyon gibi trombositopeni riskini arttırabilecek tıbbi durum ve özellikle myelosupresif veya immunsupresif ajanlarla tedavi edilmesi.

Glukokortikoidler: Glukokortokoidlerin antikor sentezi ve fagositozu engelleme trombosit üretimini artırma, mikrovasküler endotelyal stabiliteyi artırma ve lenfosit apoptozisini uyarma gibi çeşitli mekanizmalar üzerinden etki ettiği düşünülmektedir. Erişkinlerde yıllardan beri standart uygulamada başlangıç tedavisi olarak kullanılan prednisolone tedavisinin süresi trombosit sayısı cevabına göre belirlenir. Eğer trombosit sayısı normale dönerse, prednisolone dozu azaltılarak kesilir. Çoğu erişkinde prednisolone azaltıldığında ve kesildiğinde, trombositopeni tekrar oluşacaktır, bu daha ileri tedavi gerektiğini gösterir. Yapılan bir çalışmada, prednisolone ile tedavi edilmiş hastaların %39'unda tam remisyon sağlandığı ancak, 6 aylık tedavi kesildikten sonra bunların sadece yarısında devamlı tam remisyon sağlandığı görülmüştür (92). Erişkin ITP'lilerin çoğu prednisolone tedavisine 2 hafta içinde yanıt verir ve bunların da çoğu ilk haftada yanıt verir. Başlangıç glukokortikoid tedavisinin hedefi ITP'de kür sağlamak değil, ancak remisyon ortaya çıkana kadar trombosit sayısını güvenli düzeyin üstünde tutmaktır.

Yüksek Doz Deksametazon: ITP'li erişkinlerde başlangıç tedavisi olarak yüksek doz deksametazon aktif olarak araştırılmıştır. Non-randomize bir çalışmada bu ajanın (oral veya IV) 40 mg/gün 4-8 gün veya 14-28 gün 1-6 döngü uzunluğunda kullanıldığında yararlı olacağı öne sürülmüştür (98).

Yüksek Doz Metilprednizolon (HDMP): Konvansiyonel doz prednisona dirençli erişkin ve çocuklarda yüksek doz metilprednizolon(HDMP) sıklıkla kullanılır. Ciddi trombositopenili ve persistant mukozal veya vajinal kanamalı 21 erişkin hastada, birinci basamak tedavi olarak HDMP'un etkinliği bir çalışmada değerlendirmiştir ve konvansiyonel doz prednisone ile tedavi edilen, daha az ciddi hastalığı olan 36 hasta ile karşılaştırılmıştır (99). HDMP 30 mg/kg IV dozunda 1 saatten fazla sürede verilmiş ve 3 günde bir azaltılarak 1 mg/kg'a düşülmüştür. HDMP ile tedavi edilen hastaların klinik durumları daha ciddi olmalarına rağmen daha hızlı cevap verdikleri (4.7'ye 8.7 gün) ve daha yüksek cevap oranına sahip oldukları görülmüştür (%80'e %50).

İntravenöz İmmünglobulin (IVIG) ve Anti RH(D): Trombosit sayısı, IVIG ve Rh(+) hastalarda anti-Rh(D) kullanılarak yükseltilebilir. Her 2 ajan da trombosit sayısını ITP'li hastaların çoğunda birkaç günde yükseltir, bu süre nadiren birkaç haftaya kadar sürebilir (90, 100). Anti-D, eritrosit D antijenine bağlanan immünglobülin olduğundan sadece Rh(+) ve splenektomi yapılmamış hastalarda etkilidir. Sensitize eritrositlerin immün aracılı klirensi, retiküloendotelyal sistem'deki Fc gama reseptörlerini meşgul eder ve antikorlarla kaplanan trombositlerin parçalanmasını azaltır (101-103). Bu durumla ilgili yapılan bir çalışmada, anti-D'ye cevap %70 olarak saptanmış ve cevaplı hastaların %50'sinde de 21 günden sonra trombosit sayısı artmıştır(100).

Standart intravenöz rejimler(102);

- IVIG 1-2 g/kg toplam, 1-2 gün verilir.
- Anti-D 50-75 mikrogram/kg günlük, 1 kez verilir.

Bu ajanlar uzun remisyon sağlamayıp hayatı tehdit eden kanaması olan, splenektomiye veya diğer cerrahiye hazırlanan hastalarda oldukça önemlidir.

Yan Etkiler: IVIG ve anti-D hafif alloimmün hemolize neden olur. IVIG başağrısı, bulantı ve kusmaya neden olabilir ve semptomlar intrakranial hemorajinin pozitif bulguları ile ilişkili olabilir (104). Bazı sükroz içeren ürünler akut renal yetmezlikle ilgili olabilir (105). Anti-D nadiren ciddi derecede intravasküler hemoliz, dissemine intravasküler koagülasyon ve renal yetmezliğe neden olabilir.

Başlangıç Tedavi Başarısızlığından Sonraki Tedavi: Splenektomi, glukokortikoid veya IVIG başarısızlığından sonra geleneksel tedavi olarak tercih edilmektedir. Splenektomi, tam ve sürekli remisyon için en etkili tedavi olmasına rağmen (106). splenektomiden önceki tedaviler artan sıklıkta kullanılmaktadır.

Ritüksimab: B hücre yüzey antijeni CD20'ye karşı insan monoklonal antikorudur Ritüksimab, başlangıç tedavisinin başarısızlığından sonraki en yaygın göz önünde bulundurulan, splenektomiye alternatif, en az %40 ITP'li hastada başarıyla uygulanmış kısa dönem etkin ilaçtır (107).

Glukokortikoid veya diğer ilk basamak ajanlara cevapsız hastalarda ritüksimabı splenektomi ile direkt karşılaştıran bir çalışma henüz yapılmamıştır. Gözlemlere göre daha önce tedavi edilmemiş hastalarda yalnız veya kombinasyonla birlikte ritüksimab verilmeden önce ek çalışmalara ihtiyaç vardır (109). Ritüksimab ilişkili yan etkilerin splenektominin yan etkilerinden daha az olabileceği ancak, ritüksimaba cevap oranının daha az olabileceği belirtilmiştir (106, 110, 111). Ancak yapılan başka bir çalışmada, ritüksimabla tedavinin, splenektominin cevap oranını düşürmediği ve splenektominin, ritüksimab yetersizliğinden sonra yapılabileceği belirtilmiştir (108).

Splenektomi: Splenektomi, erişkin ITP'lilerde başlangıç tedavisi prednisonla güvenli trombosit düzeyine ulaşılamayan hastalarda, geleneksel olarak 2. basamak tedavi olmuştur. Splenektominin ITP hastalarında 2 ayrı mekanizma üzerinden faydalı olduğu düşünülmüştür;

- Splenektomi sonucu, antikorla kaplı trombositlerin yakalanıp yıkıldığı en büyük bölge ortadan kaldırılır (1).

- Dalağın vücuttaki toplam lenfoid kitlenin % 25'ini oluşturmasından dolayı, splenektomi antitrombosit antikor üretiminde azalmaya neden olur.

Glukokortikoidler 1950'de bulunmadan önce, splenektomi tek ve etkin tedavi olarak yapılıyordu. Fazla sayıda splenektomi yapılan hasta içeren vaka serilerinde hastaların yaklaşık 2/3'ü normal trombosit sayısına ulaşmış ve gözlem boyunca normal trombosit sayısında kalmıştır (106, 112). Bazı çalışmalarda uzun süreli takip yapılmamıştır. Halbuki ITP splenektomiden yıllar sonra tekrarlayabilir (113, 114).

Splenektomi Endikasyonları ve Cevaplar:

Medikal tedaviye dirençli ciddi trombositopeni ve major kanama riski yüksek hastalarda splenektomi endikasyonu vardır. Splenektominin hafif veya orta derecede trombositopeni ve minör kanamada yapılması uygun değildir.

Splenektomiyi takiben tam remisyon oranı yaklaşık % 65'tir (106). Erişkin ve çocuklarda yapılmış bazı çalışmalarda, veriler bağlantılı olmamasına rağmen, radyoaktif işaretli trombositlerin splenik sekestrasyonunun gösterilmesi (115) veya IVIG'e cevap (116) splenektomiye olumlu cevabı öngörebilir (117). Splenektomiye olumlu cevabı öngören tek uygun parametre hastanın yaşıdır; genç hastalar genelde daha iyi cevap verirler (106, 113).

Splenektomi Komplikasyonları: Sağlıklı, genç, zayıf hastalarda splenektomi genellikle çok düşük riskli işlemdir. Cerrahi risk, diğer medikal problemlerle beraber, yaşlı ve obez hastalarda artmıştır. Bununla ilgili yayınlanan bir çalışma serisinde, splenektomi olan 78 hastanın % 26'sında uzamış hospitalizasyon veya hastaneye tekrar yatmayı gerektiren postoperatif komplikasyon gelişmiştir (18). Splenektomi sonrası tam remisyona ulaşacak hastalar tipik olarak cerrahiden 2 hafta sonra tam remisyona girerler. Bazı hastaların trombosit sayısında cerrahi sonrası hızlı ve fazla artış görülebilir . Splenektomi geçiren hastalarda hayat boyu karşı konulamayacak enfeksiyon olma ihtimali yıllık % 0,73'tür .

Vinka Alkaloidleri: Trombosit fagositozunu, tubuline bağlanıp mikrotubul polimerizasyonu engelleyerek inhibe ederler. Vinka alkaloidleri olan vinkristin ve vinblastinin bazı kronik refrakter İTP'li hastalarda etkili olduğu gösterilmiştir (110). Vinkristin ve vinblastinin İTP tedavisindeki etkinlikleri benzerdir. Vinkristinin alışılmış dozu İV yolla 1.5 mg/m^2 (maksimum 2mg); vinblastinin dozu ise İV yolla 6 mg/m^2 (maksimum 10 mg)'dir. Erişkinlerde tam remisyon oranı yaklaşık % 12, remisyon oranı ise % 35'tir.

Trombopoezi stimüle eden ajanlar:

AMG 531, trombopoetin reseptörüne (c-Mpl) bağlanan bir peptid ve trombositlerin dolaşımdaki ömrünü uzatan bir Fc bölgesi olmak üzere 2 kısım içeren rekombinan bir proteindir. Toksisitesi düşüktür.

Eltrombogag ise non-peptid trombopoetin reseptör agonisti olan küçük bir moleküldür. Erişkin kronik İTP'li hastalarda yapılan bir faz II çalışmada oral 50 mg ve

75 mg eltrombopag kullanımının, trombosit sayısını 50.000/mm3'e çıkarma açısından plaseboya göre belirgin üstün olduğu gösterilmiştir.

Siklosporin: Güçlü immünsupresif ajan olan siklosporin, T hücre fonksiyonunu inhibe etmektedir. Cevap oranları değişmektedir. Başlangıç dozu olarak oral yolla 3-5 mg/kg/gün (bölünmüş dozlarla) önerilir, serum siklosporin düzeyinin 200-400 ng/ml arasında tutulması hedeflenir. Tedavinin 4. haftası dolduğunda cevap yoksa ilaç kesilmelidir. Hipertansiyon, böbrek yetmezliği, hirsutizm, immünsupresyon ve karaciğer disfonksiyonu sık yan etkileri arasındadır. Uzun süre kullanımı lenfoma gelişimi riski artar.

Azatioprin: Lenfositler üzerinden etki eder ve potent bir immünsupresif ajandır. Kronik Refrakter İTP tedavisinde etkili olduğu bildirilen ilk ilaçlardan biridir. Önerilen doz, oral yolla 50-200 mg/m^2/gün' dür. Hastanın cevapsız olduğuna karar verebilmek için 4-6 ay tedavi uygulanmalıdır. Relaps genellikle tedavi kesildikten sonra olur. Azatioprin ve oral steroidlerin birlikte kullanımı sinerjistik etki gösterebilir ve azatioprin tedavisi kortikosteroidlerin dozunun azaltılmasına yardım edebilir

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Retrospektif olarak yapılan bu çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bölümü'nde 2002-2012 yılları arasında idiyopatik trombositopeni tanısı alan ve kayıtlarına ulaşılabilen 344 hasta alındı. Ancak hastaların 32'si Helicobakter pylori tedavisine yanıt veren sekonder trombositopeni nedeniyle çalışmadan çıkarılmıştır. Ayrıca 108 hastanın dosyası olmadığından iletişim bilgilerine ulaşılamadığı için çalışmaya alınmamıştır. Sonuç olarak 204 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışma Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu 18.12.2012 tarih ve 18.12.2012/452 nolu karar onayı alınarak yapılmıştır. İTP tanısı trombosit sayısı $150x10^9$/L değerinin altında olması ve bu durumu açıklayacak herhangi başka bir trombositopeni yapabilecek sebebin olmaması durumunda konuldu. Hastaların yaş, cinsiyet, detaylı fizik muayenesi ve ilaç anemnezini içeren hikâyeleri, hasta dosyaları incelenerek kaydedildi. İlaç alım hikâyesi olan ve sekonder trombositopeni olguları çalışmaya alınmadı. Bazı olgular kemik iliği aspirasyonu ve kemik iliği biopsisi ile değerlendirildi. Hastaların periferik formül ve kemik iliği aspirasyon yaymaları May Grunwald- Giemsa yöntemiyle boyandı. Olguların tümünde rutin biyokimya incelemeleri, H. Pylori, TORCH, Brusella, Salmonella, HCV, HBV antijenleri veya antikorları ve romatolojik bazı hastalıklara (SLE, Bernard Solier Sendromu, Sjögren Sendromu) yönelik otoantikorlar (Romatoid faktör, ANA, Anti-dsDNA, Anti-Fosfolipit IgG/M, Anti-Kardiolipin IgG/M) bakıldı. Olguların hiçbirinde infeksiyon veya başka bir hastalığa ait klinik veya laboratuvar bulgusu söz konusu değildi. Hastalara ultrasonografi veya bilgisayarlı tomografi ile organomegali açısından batın taraması yapıldı. Ayrıca splenektomi planlanan hastalara aksesuar dalak açısından dalak sintigrafisi çalışıldı. Kanama şikâyeti ile başvuran hastalar cilt altı kanaması, mukozal kanamalar ve serebrovasküler kanamalar olarak gruplandırıldı. Hastaların tanı anındaki ve takiplerindeki hemogramları (Beckmann Coulter LH 780, USA cihazı) yapıldı.

Hastalar ayrıca tedavi alıp almamalarına, uygulanan tedaviye alınan cevaplara göre gruplandırıldı.

Tam yanıt (TY); trombosit sayısının 100 x 10^9/L üzerine saptanması ve kanamanın yokluğu

Remisyon (R); trombosit sayısının 30-100 x 10^9/L arasında olması ve bazal trombosit sayısının en az iki kat artışı ile kanamanın olmaması

Tedaviye yanıtsız; trombosit sayısının 30 x 10^9/L altında olması, bazal trombosit sayısında iki kat artış olmaması veya kanama olması

TY veya R kaybı; trombosit sayısının TY'den 100 x 10^9/L'nin altına inmesi veya R'den 30 x 10^9/L'nin altına düşmesi olarak değerlendirilmektedir.

Trombosit sayısı 30 x 10^9/L' den fazla ve kanaması olmayan hastalara tedavi verilmedi. Hastalara uygulanan, steroid, steroid dışı immunsupresif tedavi ve splenektomiye verdikleri yanıta göre şu şekilde değerlendirildi. Tedavi ile trombositleri son 4 hafta boyunca 30 x 10^9 /L'nin altında olanlar cevapsız, 30 x 10^9 /L ile 100 x 10^9 /L arası olanlar remisyon, 100 x 10^9 /L üstünde olanlar ise tam remisyon olarak değerlendirildi. Üç ay veya daha uzun süre trombosit sayıları, 100 x 10^9/L'nin üstü olan olgular ise uzun süreli yanıtlı olarak değerlendirildi.

3.1. İstatistiksel Değerlendirmeler

Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler olarak ifade edilirken, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Sürekli değişkenlerin grup ortalamalarını karşılaştırmada student t testi kullanılmıştır. Hesaplamalarda $p<0,05$ istatistik olarak anlamlı kabul edildi ve hesaplamalarda SPSS 16.0 istatistik paket programı kullanılmıştır.

3. BULGULAR

İTP tanısı ile çalışmaya aldığımız 344 hastanın 32'si Helicobakter pylori tedavisine yanıt verdiğinden sekonder trombositopeni nedeniyle çalışmadan çıkarılmıştır. Ayrıca 108 hastanın dosyası olmadığından iletişim bilgilerine ulaşılamadığı için çalışmaya alınmamıştır. Sonuç olarak 204 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. 204 hastanın 141'i (%70) kadın, 63'ü (%30) erkek ve teşhis anında olguların kadın yaş ortalaması 38,6 ± 16,0 erkek yaş ortalaması 36,5 ± 15,9 olup ortalama yaş 37,5 ± 16,0 olarak saptandı. Çalışmaya alınan hastalarımızın tümü kronik İTP olgusuydu. Hastaların fizik muayenelerinde 6 (% 2.9) hastada Traube alanı kapalı olup splenomegali ve 3 hastada kot altı hafif ele gelen hepatomegali mevcuttu. 121(% 59.3) olguda cilt bulguları (peteşi, purpura, ekimoz), 83 (%40.7) olguda mukozal kanama (ağız, burun, idrar, mens, gastrointestinal), 4 (% 2) olguda ise SVO şüphesi olup sadece 1 (% 0.5) hastada intrakranial kanama mevcuttu. Kan biyokimya değerleri, eritrosit sedimantasyon hızı ve idrar tahlillerinde herhangi bir özellik saptanmadı. Olguların yapılan periferik yaymaları tanı ile uyumluydu. Olguların başlangıç trombosit değerleri $1x10^9$/L ile $100x10^9$/L arasında değişmekteydi (ortalama 31,638 ± 28,22). 7(%9,57) hastada aksesuar dalak sintigrafi ve bilgisayarlı tomografi ile saptandı. Kemik iliği aspirasyonu yapılan 124 hastanın 73'ünde (%58.87) megakaryositer seride artış saptandı. Hastalık süresince 2 hastada SLE, 2 hastada Psödotrombositopeni, 1 hastada Trombosit fonksiyon bozukluğu, 1 hastada Bernard Solier Sendromu, 1 hastada Salmonella enfeksiyonu, 2 hastada Brucella enfeksiyonu, saptandı. Ayrıca 75 (%36.7) hastada H.Pylori Ag Pozitif, 12 (%5.88) hastada HBsag pozitif, 4 hastada Anti-HCV pozitif, 25 (%12.25) hastada ANA pozitif, 4 hastada Anti-dsDNA pozitif, 1 hastada Anti-Fosfolipit IgG/M pozitif, 2 hastada ise Anti-Kardiyolipin IgG/M pozitif bulundu. Hastalarımızdan ağır trombositopenisi ($<10x10^9$/L) olan 72 (%35.29) olguda cilt kanamaları dışında ciddi kanama sorunu gözlenmezken 1 hastamızda serebrovasküler komplikasyon gelişmiştir. 3 Hastamıza SLE ve 1 hastamıza Antifosfolipit Antikor Sendromu tanıları konularak Romatolojiye Bölümü'ne konsulte edildi. Tanı sırasında klinik bulgu, cinsiyet ve laboratuvar özellikleri Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4. İTP tanısında değerlendirilen hastaların cinsiyet, klinik bulgu ve laboratuvar özellikleri

Parametreler	Kadın	Erkek	Toplam
Sayı-(%)	141 (%70)	63 (%30)	204 (%100)
Yaş-yıl	38.6 ± 16.0	36.5 ± 15.9	37.5 ± 16.0
Trombosit (10^9/L)	26.55 ± 27.59	30.7 ± 2961	31.63 ± 28.22
Lökosit (10^9/L)	10.7 ± 9.3	9.2 ± 4.6	9.95 ± 6.5
Hemoglobin (g/dL)	12.1 ± 1.68	14.1 ± 1.32	12.75 ± 1.83
Cilt bulguları (peteşi, purpura, ekimoz)	74(%61.1)	47(% 38.9)	121(%59)
Mukozal kanama (ağız, burun, mens, gastrointestinal)	67(% 80.7)	16(% 19.3)	83(% 41)
Hepatomegali	5(%2.45)	2(%0.98)	7(%3.43)
Splenomegali	7(%3.43)	5(%2.45)	12(%5.88)
Aksesuar Dalak	5 (%6.84)	2(%2.73)	7(%9.57)
Serebrovasküler kanama	0	1(%0.5)	1(%0.5)
K.İliği Megakaryositer seri artışı	54(%71)	19(%29)	73(%100)
H.Pylori Ag Pozitif	52(% 25.5)	23(% 11.2)	75 (% 36.7)
Salmonella Pozitif	1	0	1
Brucella Pozitif	1	1	2
HBs Ag Pozitif	5(%2.5)	7(%3.33)	12 (%5.88)
Anti-HBs Pozitif	78(%38.2)	24(%11.8)	102 (%50.0)
Anti-HCV Pozitif	2	2	4 (%1.9)
ANA Pozitif	24(%11.7)	1(%0.5)	25 (%12.2)
Anti-ds DNA Pozitif	4	0	4 (%1.9)
Anti-Fosfolipit IgG/M Pozitif	1	0	1
Anti-Kardiyolipin IgG/M Pozitif	2	0	2

Ortalama±standart sapma değerleri yaş, trombosit, hemoglobin ve lökosit için verilmiştir.

Tedavi sonuçları:

Asemptomatik olup trombosit sayısı $30x10^9$/L üstünde olan olguların 31'i (%15.1) tedavisiz takip edildi. Bu olguların trombosit sayısı $30x10^9$/L ile $124x10^9$/L (ortalama $72.9x10^9$/L) arasında değişmekteydi. Bu hastaların hiçbirinde kanama bulgusu yoktu. Tedavi uygulanan 173 olguya başlangıç tedavisi olarak ortalama 3.5 ay

1 mg/kg dozuyla metil prednizolon (MPRD) ve komplikasyon için proton pompa inhibitörü başlanmıştı. Bu tedavi ile olguların 69'unda (% 42.3) tam remisyon, 78'inde (%47.8) remisyon cevabı alındı ve 16'sı (% 9.8) dirençli çıktı. Remisyon ve tam remisyon elde edilen hastaların 81'inde (% 46.8) daha sonra 2-6 ay içinde nüks gelişti ve bunlara vinkristin, danazol, siklosporin ve eltrombopag tedavisi verilerek 3'ünde (%1.8) tam remisyon sağlanıp, hastaların 78'inde (% 45) yanıt alınamadı. Herhangi bir kanama bulgusu olmasa da trombosit sayısı $30x10^9$/L altında olan, kanama olasılığı yüksek veya aktif kanaması olan, splenektomi öncesi trombosit sayısını yükseltmek üzere toplam 82 (% 47.3) hastaya 1g/kg İVİG tedavisi verilmiştir. Takiplerinde steroidle tam remisyon elde edilemeyen 94 (78+16) hastanın 73'üne (tüm hastaların % 42.2) splenektomi yapıldı. Splenektomi yapılan hastaların 51'inde (% 69.9) tam remisyon, 16'sında (% 21.9) remisyon sağlanırken 6'sı (% 8.2) yanıtsız idi. Ayrıca splenektomi sonrası takip edilen hastaların 14'ünde (% 19.1) nüks tesbit edilmiştir. Splenektomiye tam remisyon cevabı ile steroide tam remisyon cevabı istatistiksel olarak karşılaştırıldığında splenektomiye tam remisyon cevabının istatiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görüldü ($P<0.001$). Bununla birlikte steroid ve splenektomi tedavisi uygulanan hastalarımızın 120'sinde (% 73.6) remisyon veya tam remisyon cevabı alınmıştır. Splenektomiye cevap vermeyen hastalara immunosupresif ve diğer tedaviler (Vinkristin, siklosporin, eltrombopag, danazol, ritüksimab, azotioprin) verilmiştir. İmmunsupresif ve diğer tedaviler 45(%22.05) hastaya verilmiştir. İmmunsupresif tedavi olarak hastaların 8'ine (%3.9) vinkristin (ilk hafta 2 mg, sonraki 3 haftada haftalık 1 mg), 13'üne (% 6.37) siklosporin (200 mg), 10'una(% 4.9) eltrombopag (50 mg) ve 6'sına(% 2.94) ritüksimab ve 8'ine (%3.92) de diğer ajanlar (danazol, , azatioprin) verilmiştir. Vinkristin alan hastaların 5'inde (% 62.5), siklosporin alanların 7'sinde (% 53.8), ritüksimab alan 6 hastadan 3' ünde (% 50) ve eltrombopag alanların 7'sinde (%70) remisyon veya tam remisyon sağlanmıştır. Bu hastaların 6'sında immunsupresiflere de direnç gözlenmiştir. Uygulanan tedaviler ve alınan sonuçlar Tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 5. İTP'de uygulanan tedaviye göre cevap oranları

Tedavi şekli	Hasta	Cevap alınmayan <30 x 10^9/L	Remisyon >30 x 10^9/L	Tam Remisyon>100 x 10^9/L
Tedavisiz	31(%15.1)	0	16 (%51)	15 (%49)
Steroid	163	16 (%9.8)	78 (%47.8)	69 (%42.3)
Splenektomi	73	6 (%8.2)	16 (%21.9)	51 (%69.9)
Diğer tedaviler				
Danazol (200 mg)	5	2 (%40)	2 (%40)	1 (%20)
Ritüksimab (375 mg)	6	3 (%50)	3 (%50)	0
Azatiopirin (100 mg)	3	2 (%66.6)	0	1 (%33.3)
Vinkristin (2 mg)	8	2 (%25)	1 (%12.5)	5 (%62.5)
Siklosporin (200 mg)	13	3 (%23.1)	3 (%23.1)	7 (% 53.8)
Eltrombopag (50 mg)	10	3 (%30.0)	2 (%20.0)	5 (%50)
Tüm Tedavilere Dirençli	16(%7.8)			

Hastalarımızın son gözlemleri sırasında 178'si (% 84.8) halen remisyon veya tam remisyondadır. Olgular ortalama olarak 16 aydır (1 ay – 8 yıl) takip edilmektedir. Ortalama trombosit sayıları 73.6 x 10^9/L (14.0 x 10^9/L – 158.0 x 10^9/L) dir. Tüm tedavilere rağmen hastalarımızın 16'si (%7.8) halen dirençli olup ortalama 23 aydır (1 ay – 8 yıl) takip edilmektedir ve trombosit sayıları ortalama 11.3 x 10^9/L (4.0 x 10^9/L – 28.0 x 10^9/L) dir.

4. TARTIŞMA

İdiopatik trombositik purpura (ITP) terimi genellikle, açık eksojen faktörlerin bulunmadığı ve 'sekonder' trombositopeniyle ilgili hastalıkların dışlandığı akkiz bir trombositopeniyi ifade eder. Kemik iliğinde normal veya artmış sayıda megakaryosit varlığı, yaygın olarak tanı için ek bir kriter olarak kabul edilir. Geleneksel anlayışta, çoğu hastada bozukluk immunolojik bir sürece dayandırılabilen artmış platelet harabiyetinin sonucu olsa da, ITP bir dışlama tanısıdır (1). ITP teşhisini koyabilmek için 2 kritere ihtiyaç vardır (2-4):

1-İzole trombositopeni olması. Tam kan sayımının geri kalan kısmının ve periferik yaymayı da içeren değerlendirmenin tamamen normal olması.

2-Trombositopeni nedeni olabilecek ilaçlar, diğer ajanlar veya klinik olarak ilişkili durumların olmaması.

Biz de yapmış olduğumuz çalışmada sekonder trombositopeniye sebep olacak ilaçlar, diğer ajanlar veya klinik olarak ilişkili durumları ekarte edip tesbit ettiğimiz bulguları değerlendirdik.

Bu çalışmada ITP hastalığının cinsiyet dağılımını kadın erkek oranını (K/E) 2.3/1 olarak saptadık. Schoonen ve ark.(20) 2009 yılında İngiltere'de yaptıkları çalışmada K/E oranını 2.5/2 olarak saptamışlar. ABD' de 1995 ve 2001 yıllarında Handin RI ve ark.(150) ile Reid MM ve ark.(151) tarafından yapılan çalışmalarda K/E oranı 2/1 ve 4/1 olarak saptanmıştır. Li HQ ve ark. (124) tarafından 2005 yılında Çin'de kronik İTP tanısı almış 1791 vaka üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmada, kadın erkek oranı 2/1 olarak saptamıştır. Türkiye'de bizim çalışmamıza benzer reprospektif analizlerden oluşan başka bir çalışmada Kaya E. ve ark. (125) tarafından 2007 yılında Doğu Anadolu bölgesinde 1994 ile 2005 yılları arasında 168 İTP'li hastada yapılmış olup kadın erkek oranı 2.2/1 olarak saptamıştır. Hastalarımızın cinsiyet dağılımı literatür ile uyumlu olarak bulunmuştur. Ayrıca ITP hastalığının kadınlarda daha fazla tesbit edildiği gözlenmiştir.

Yapmış olduğumuz çalışmada hastaların yaş ortalamasını; kadın yaş ortalaması 38,6 yaş (38.6 ± 16.0), erkek yaş ortalaması 36.5 yaş (36.5 ± 15.9) olup tüm gruplarda ortalama yaş 37.5 yaş (37.5 ± 16.0) olarak saptandı. Andres E. ve ark. (126) tarafından

2012 yılında Fransa'da 225 İTP'li hastada yapılan bir çalışmada hastaların ortalama tanı yaşı 46 ± 18.2 yaş olarak saptanmıştır. Kaya E. ve ark. (125) tarafından yapılan çalışmada kadın ve erkeklerde yaş ortalamaları K: 35 yaş (15–80) , E: 31 yaş (15–91) ve tüm gruplarda: 33 yaş (15–91) olarak saptanmıştır. Hastalarımızın yaş ortalaması literatür ile uyumlu olarak değerlendirilip ITP hastalığının 35-40 yaşlarda daha fazla tesbit edildiği gözlenmiştir.

İTP'li hastalarda kanama belirti veya bulguları daima belirgin olmamaktadır. Kanaması olan hastalarda da çoğunlukla bu kanama deri ve mukoza kanamalarıdır. Bizim çalışmamızda hastaların kanama belirti ve bulgularını analiz edildiğinde; cilt bulgularını (peteşi, purpura, ekimoz) % 59, mukozal kanamaları (burun, ağız, idrar, mens, gastrointestinal kanamalar) % 41 oranında saptandı. Ayrıca 1(% 0.5) hastada intrakraniyal kanama saptadık. Aydoğdu ve ark. (137) , 62 olguluk seri sonuçlarında; hastaneye başvuru nedenleri olarak cilt bulguları (peteşi, purpura ve ekimoz) % 90, mukozal kanama(ağız içi kanama, epistaksis, menoraji, hematüri, gastrointestinal kanama, hemoptizi) %78 oranında bildirmişlerdir. Yenerel ve ark. (138) tarafından yapılan 162 vakalık bir seride cilt bulgular (peteşi, purpura ve ekimoz) % 59.87, mukozal kanamalar (ağız içi kanama, epistaksis, menoraji, hematüri, gastrointestinal kanama, hemoptizi) % 40.13 saptanmıştır. Neylon A.J ve ark. (139) tarafından 2004 yılında yapılan 245 olguluk bir çalışmada ise kanamaların daha çok deri ve mukozalarda olduğu saptanmış olup cilt bulguları % 59, asemptomatik olgular ise % 27 olarak saptanmış. Yine Kaya M. ve ark. (140) tarafından 2011 yılında Van' da yapılan 110 olguluk ITP çalışmasında % 58.18 olguda cilt bulguları (peteşi, purpura, ekimoz), % 43.63 olguda mukozal kanama (burun, ağız, idrar, mens, gastrointestinal kanamalar) saptanmıştır. Çalışmaya dahil ettiğimiz hastaların kanama bulgularını literatür ile uyumlu olduğunu tesbit ettik.

Yapmış olduğumuz çalışmada hastaların ortalama başlangıç trombosit değerini 31,638 x 10^9/L(31.638 ± 28.22) olarak saptadık. Schoonen ve ark. (20) tarafından tanı başlangıcındaki ortalama trombosit sayısı 38 × 10^9/L (1 - 99 × 10^9/L) olarak saptanmış. Kaya E. ve ark. (125) tarafından Doğu Anadolu Bölgesinde 1994 ile 2005 yılları arasında 168 İTP'li hastada 2007 yılındaki çalışmada hastaların başlangıç trombosit değerleri ortalama olarak 7 x 10^9/L (1–132 x 10^9/L) saptanmıştır. Yine Kaya M. ve ark. (140) tarafından 2011 yılında Van' da yapılan 110 olguluk ITP çalışmasında ortalama başlangıç trombosit değeri 20.84 x 10^9/L (1-100 10^9/L)

olarak saptanmıştır. Bu şekilde hastalarımızın başlangıç trombosit değeri literatür ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda hastaların ANA pozitifliği % 12.2 olup hastaların çoğunun kadın olduğu gözlendi. Ayrıca takiplerde 3 hastamızın SLE tanısını aldığını tesbit ettik. Andres E. ve ark. (126) tarafından 2012 yılında Fransa'da 225 İTP'li hastada yapılan bir çalışmada hastaların % 24.3'ünde ANA pozitif saptanmıştır. Li HQ ve ark. (124) tarafından yapılan çalışmada ise hastaların % 7.2'sinde ANA pozitifliği saptanmıştır ve ANA pozitifliğinin semptomlarla tedaviye cevapla ve hastaların uzun dönem ayaktan tedaviye gelip gitmeleriyle ilişkili olmadığı düşünülmüştür. Abbasi ve ark. (131) tarafından yapılan çalışmada 41 ITP'li hastanın 10'ında (% 23.4) ANA pozitifliği saptanmıştır. Demir C. ve ark. (152) 2010 yılında Van'da yaptıkları çalışmada 87 ITP hastasının 13' de (% 14.9) ANA pozitifliği saptamışlardır. Hazzan R ve ark. (153) 2006 yılında İsrail'de yaptıkları çalışmada 222 ITP hastasının 22' sinde (% 9.9) ANA pozitif saptayıp takiplerde 8(% 3.6) kadın hastanın SLE tanısı aldıklarını tesbit etmişlerdir. Çalışmamızdaki ANA pozitifliği oranı literatür ile uyumlu idi. Ayrıca hastaların çoğunun kadın olması; otoimmün hastalıkların ve herhangi bir patoloji olmaksızın ANA pozitifliğinin kadınlarda daha fazla görülmesi ile uyumlu idi.

Hastalarımızın % 36.7'sinde H. Pylori eradikasyon tedavisine rağmen trombositopenisi devam edip farklı çalışmalar da incelendi. Saikh ve ark. (128) tarafından yapılan çalışmada Mart 2007 ve Mart 2008 yılları arasında 30 ITP'li olguda H. Pylori enfeksiyonu % 63.3 oranında pozitif saptanmıştır. Yapılan diğer çalışmalarda Gasbarrini ve ark. (129) 18 hastanın 11'inde (% 61) H.Pylori pozitifliği saptamışlardır. Eser K. ve ark. (141) Adana ve çevresindeki ITP olgularında H. Pylori enfeksiyonunu %60 olarak saptamışlardır. H. Pylori enfeksiyonu genel popülasyonda ve ITP'li hastalarda ülkeden ülkeye büyük değişiklik gösterir. Stasi ve ark. (142) tarafından yapılan bir metaanalizde gelişmekte olan ülkelerdeki ITP'lerde H. Pylori enfeksiyonu fazla, gelişmiş ülkelerde ise daha az olduğu görülmüştür. Hastalarımızda H.Pylori pozitiflik oranı diğer çalışmalara göre düşük olup bu durum farklı laboratuar yöntemleri ile çalışılması ile yorumlandı.

Çalışmamızda % 94.2 hastanın dalak boyutları normal olup % 5.8 hastada batın USG'de splenomegali saptanmıştır. Katkhouda ve ark. (132) tarafından 1998 yılında hematolojik hastalığı nedeniyle 103 splenektomi yapılan hastayı kapsayan araştırmada

ITP hastaların % 92'sinin dalak boyutlarının normal aralıkta olduğunu tesbit edilmiştir. Splenomegali olan hastalarımızda dalak boyutları üst sınırdan 1-2 cm büyük olup anlamlı olarak değerlendirilmemiştir. Ayrıca hastalarımızın % 3.43 de hepatomegali saptanmış olup hepsinde hepatosteatoz mevcut idi. Bu veri ile ilgili olarak yapılan hepatosteatoz oranını belirten çalışmalarda batı toplumlarının (50-60 yaşlarda fazla olmak üzere) % 10- 30 oranında hepatosteatozdan etkilendiği saptanmış (146). Hastalarımızın yaş ortalaması nisbeten düşük olup anlamlı farklılık olarak değerlendirilmemiştir.

Çalışmamızda hastaların % 9.57' sinde aksesuar dalak saptanmış olup 1 hasta hariç diğerlerine cerrahi müdahale yapılmış olduğu görüldü. Ambriz ve ark. (130) tarafından yapılan çalışmada 28 ITP'li hastaya splenektomi yapılmış ancak takiplerinde hastalarda cevap alınamayınca aksesuar dalak açısından araştırılmış ve 12 hastada (% 43) aksesuar dalak olduğu saptanmış. Musser ve ark. (133) tarafından 1984 yılında yapılan ve 306 splenektomi olan hastayı kapsayan çalışmada aksesuar dalak sıklığı % 19 olarak saptanmıştır. Görkem M. ve ark.(143) tarafından yapılan çalışmada ise splenektomi yapılan ITP olgularının %13'ünde aksesuar dalak tespit edilmiş. David PW ve ark. (136) tarafından yapılan çalışmaya göre aksesuar dalak görülme oranı normal popülasyonda % 18-28 arasında tespit edildiği bildirilmiştir. Oranlar arasındaki farklılıkların bazı çalışmalarda sadece splenektomili hastalar bizim çalışmada ise genel ITP hastalarının değerlendirilmeye alınmasından kaynaklandığı düşünüldü. Ayrıca bu sonuç görüntüleme yöntemlerinin farklı olmasından da kaynaklanabilir. Ancak hastalarda özellikle de splenektomi planlananlarda aksesuar dalak açısından detaylı inceleme yapılmasının nüks açısından çok önemli olduğu unutulmamalıdır.

Yapmış olduğumuz çalışmada steroid tedavisi uyguladığımız hastaların tedaviye cevap oranları; tam remisyon cevabı % 42.3, remisyon cevabı % 47.8 ve cevapsızlık oranı ise % 9.8 olarak tesbit edildi. Literatürde yapılan diğer çalışmalardaki steroid tedavisine cevap oranları aşağıdaki şekilde saptandı. Andres E. ve ark. (126) tarafından 2012 yılında Fransa'da 225 İTP'li hastada yapılan bir çalışmada steroid tedavisi verilen hastaların % 36'sı tam remisyona ulaşmıştır. Kaya E. ve ark. (125) tarafından 2007 yılında Doğu Anadolu bölgesinde 1994 ile 2005 yılları arasında 168 İTP'li hastada yapılan çalışmada steroid tedavisine tam remisyon cevabı % 52.2, remisyon cevabı oranı % 33.6 ve tedaviye cevapsız hastaların oranı ise % 14.2 olarak saptanmış. Tedavi

yanıtlarını karşılaştıracak olursak Fransa'da yapılan çalışmaya göre tam remisyon yanıtımız daha yüksek saptanmış olup; ancak Doğu Anadolu Bölge'sinde yapılan çalışma ile remisyon ve tam remisyon yanıtlarımız benzer olarak gözlemlendi.

Yapmış olduğumuz çalışmada ITP hastalığında steroid tedavisine dirençli olgularda ikinci basamak tedavi olarak uygulanan splenektomi olgularının değerlendirilmesinde; hastalarımızın 73'üne (% 42.1) splenektomi uygulanmış olup, splenektomi yapılan hastaların 51'inde (% 69.9) tam remisyon, 16'sında (% 21.9) remisyon sağlanırken 6'sında (% 8.2) cevapsızlık saptandı. Ayrıca splenektomi sonrası 14 (% 19,1) hastada nüks görüldü. Watson D ve ark. (135) tarafından 1997 yılında yapılan çalışmaya göre İTP'li hastalarda medikal tedaviyle remisyon ve tam remisyon cevabı alınmayan hastaların oranı % 25 civarında olup, bu hastalarda splenektomiden sonrası % 60-90 oranında remisyon sağlandığı bildirilmiştir. Yine Li HQ ve ark. (124) tarafından yapılan çalışmada splenektomi yapılan 110 hastanın 41'inde (% 37.3) tam remisyon sağlanmıştır. Andres E. ve ark. (126) tarafından 2012 yılında yapılan bir çalışmada ise splenektomi yapılan hastaların % 29'ında tam remisyon cevabı alınmış. Kojouri K ve ark. (106) tarafından 2004 yılında yapılan 2623 olguyu içeren bir meta analizde İTP'de splenektomi sonrası % 68 olguda tam remisyon cevabı, % 22 olguda ise remisyon cevabı elde edilmiştir. Berchtold P ve ark. (144) tarafından 1989 yılında yapılan çalışmada speklenektomiye remisyon ve tam remisyon cevabı toplamda % 64 oranında saptanmış. Yılmaz K. B. ve ark. (145) tarafından 2009 yılında Ankara' da yapılan çalışmaya göre splenektomiye remisyon ve tam remisyon yanıtı % 77 olarak gözlemlenmiştir. Tesbit ettiğimiz veriler ile hastalarımızın splenektomiye vermiş oldukları remisyon ve tam remisyon cevabı literatür ile uyumlu olarak saptanmış olup splenektominin ikinci basamak ITP tedavisinde remisyon cevabının yüksek olduğu kanısına varılmıştır.

Çalışmamızda dirençli olgularda immünsüpresif tedavi olarak Azatioprin alan 3 hastadan 1' inde (% 33.3) tam remisyon sağlamış olduğunu saptadık. Splenektomi tedavisine dirençli olgularda Berchtold P ve ark. (144) tarafından yapılan çalışmada Azatiopirin alan hastaların % 30.8'nde remisyon ve tam remisyon sağlanmıştır. Azatioprin alan hastaların sayısı çok düşük olup anlamlı kabul edilmemiş ve güvenilir bir değerlendirme yapılabilmesi için daha fazla veriye ihtiyaç olduğu düşünüldü. Godeau B ve ark. (108) tarafından 2008 yılında yapılan çalışmaya göre Vinkristin ilk

hafta 2mg/hafta sonraki 3 haftada ise 1mg/hafta dozunda 4 hafta süreyle uygulanmış olup tedavi cevap oranları % 70 civarında olmakla beraber sıklıkla geçici olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmada ise sadece 8 hastaya Vinkristin ilk hafta 2mg/hafta sonraki 3 haftada ise 1mg/hafta dozunda 4 hafta süreyle uygulanmış olup tedavi cevap oranları 6 hastada yani % 75 oranında saptanmış olup yanıt kalıcı değildi ve bu sonuç literatür ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda medikal tedavi ve splenektomiye dirençli 6 İTP'li hastaya, 4 hafta süreyle haftalık 375mg/m^2 dozunda rituksimab verilmiş ve 3 hastada (% 50) remisyon cevabı alındığını tesbit ettik. Godeau B ve ark. (108) tarafından 2008 yılında yapılan çok merkezli bir çalışmada, splenektomiye aday 60 İTP'li hastaya, 4 hafta süreyle haftalık 375mg/m^2 dozunda rituksimab verilmiş ve hastaların 24 tanesinde (% 40) 2 yılın sonunda trombosit sayısının 50.000/mikrolitrenin üzerinde olduğu saptamıştır. Zaja F. ve ark. (147) 2010 yılında yaptıkları İTP'li 48 hastalık bir çalışmada 100 mg/hafta düşük dozlarda rituximab uygulanması ile remisyon oranı % 60, cevapsızlık oranı ise % 40 olarak saptamışlardır. Wang ve ark. (148) 2005 yılında yaptıkları 24 kronik ITP'li vakada rituksimabın etkinlik ve güvenilirliğini araştırdıkları çalışmalarında trombosit sayısı <30.000/mm^3 olan kronik ITP'li hastalara tedavi vermişlerdir. Tam remisyon % 63, remisyon % 8, cevapsızlık % 29 olarak saptanmıştır. Stasi ve ark. (149) tarafından dirençli kronik ITP'de yapılan 25 hastalık çalışmada 8 vakada splenektomi yapılmasına rağmen remisyon sağlanmamış olup rituksimab ile tam remisyon % 20, remisyon % 32 ve cevapsızlık % 48 oranında saptanmıştır. Tesbit ettiğimiz % 50' lik cevap oranı her ne kadar literatür ile uyumlu olsa da olgu sayısı yeterli olmadığı için güvenilir bir değerlendirme yapılması mümkün değildir.

Son yıllarda daha fazla kullanılmaya başlanan TPO-reseptör agonistlerinden eltrombopag alan hastaların tedaviye cevabı ve literatürdeki yayınlarla karşılaştırması değerlendirildi. Yaptığımız çalışmada splenektomi sonrası 10 hastaya verdiğimiz eltrombopag 50mg/gün tedavisi sonrası % 70 oranında remisyon ve tam remisyon cevabının alındığını saptadık. 2011 yılında Boyers ve ark. (127) İTP tedavisinde eltrombopag'ın etkisi üzerinde yaptıkları bir çalışmada splenektomi yapılan 49 hastanın 18'inde (% 37) ve splenektomi yapılmayan 83 hastanın 50'sinde (% 60) 6 aylık eltrombopag 50 mg tedavisinden sonra trombosit sayısının 50 - 400 x 10^9/L arasında seyrettiğini saptamışlar. Cheng G ve ark. (134) tarafından 2011 yılında yapılan erişkin

İTP'li 197 hastayı kapsayan bir Faz III çalışmasında 50mg/gün başlangıç dozunda eltrombopag ile tedavi edilen hastalarda cevap oranı %79 olarak bulunmuştur. Yine Saleh MN ve ark. (154) 2013 yılında ABD' de 299 ITP hastasında eltrombopag etkinliğini değerlendirmek için yaptıkları araştırmada splenektomili hastalarda % 80, splenektomi yapılmayan hastalarda ise % 88 oranında remisyon ve tam remisyon cevabı almışlardır. Ayrıca Bussel JB ve ark. (155) 2009 yılında ABD' de yapmış oldukları bir çalışmada 73 ITP hastanın eltrombopaga remisyon yanıtını % 59 olarak saptamışlardır. Gerek yurtdışı çalışmalarda gerekse bizim çalışmamızda eltrombopag tedavisinin 2. basamak ITP tedavisinde oldukça etkili olduğu saptanmış olup daha fazla çalışma ve veriye ihtiyaç olduğu kanısına varılmıştır.

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Bizim çalışmamızda kronik İTP'nin kadınlarda ve özellikle 35-40 yaş arası kadınlarda daha fazla görüldüğü saptandı.

2. Olgularımızın kanama komplikasyonları daha çok deri ve mukozal kanamalarından oluşmakta olup nadir olarak intrakranial kanama gibi hayatı tehdit eden olgularda saptandı. Hastaların fizik muayenesinde özellikle nörolojik semptom ve bulguları olanları intrakranial kanama açısından ayrıntılı incelenmesi gerekmektedir.

3. Hastalarımızın % 36.7'sinde H.pylori antijeni pozitif bulundu. Ayrıca çalışmaya dahil etmeyip trombositopenisi olan 32 hastada H.Pylori antijeni pozitif olduğu için uygulanan H.Pylori eradikasyon tedavisine yanıt alındı. Sonuç olarak hastaların mutlaka H.Pylori açısından değerlendirilip gerekirse eradikasyon tedavisinin uygulanması düşünülmelidir.

4. Hastalarımızın % 12.25' inde ANA pozitif bulundu. 3 Hastamıza SLE ve 1 hastamıza Antifosfolipit Antikor Sendromu tanısı kondu. Bu yüzden trombositopenisi olan hastaların mutlaka romatizmal hastalıklar özellikle de SLE açısında ayrıntlı değerlendirilmesi gerekmektedir.

5. % 9.57 hastamızda aksesuar dalak saptandı. Splenektomi sonrası nüksün en sık sebebi aksesuar dalak olup; hastalar mutlaka aksesuar dalak açısından özellikle de splenektomi öncesi dalak sintigrafisi veya radyolojik görüntüleme yöntemleri ile tetkik edilmelidir.

6. Başlangıç steroid tedavisine hastaların % 90.2'si remisyon ve % 9.8'i yanıtsız idi. Steroid tedavisine cevap verenlerin % 46.8'i nüks saptandı. Steroid tedavisi uygulanan hastaların komplikasyonlar (özellikle osteoporoz, avasküler nekroz, GİS kanaması vb.) açısından takip edilmeli ve uzun süre kullanması gerekenlerde immünsüpresif tedavi düşünülmeli, dirençli olgularda splenektomi tedavisi geciktirilmemelidir.

7. Splenektomi tedavisi sonucu % 69.9'u tam remisyon, % 21.9'u remisyon, % 8.2'si dirençli idi. Oranlardan da anlaşıldığı gibi medikal tedaviye dirençli olgularda splenektomi oldukça etkilidir. Dirençli olgularda splenektomi planlanıp, aşılamaları yapılıp zaman kaybedilmemelidir.

8. Splenektomi sonrası takiplerde yanıtsızlık nüks olgularla birlikte % 30.1 olarak saptandı. Splenektomi tedavisine de direnç olabileceği hastaya bildirilmeli; aksi takdirde hasta ve yakınlarında psikolojik travmalara sebep olunabilinir.

9. Steroid tedavisi ve splenektomiye dirençli olgularda immünsüpresif ve diğer tedavileri alanların % 42.2'si tam remisyon şeklinde cevap verirken, % 24.4'ü remisyonda ve % 33.3'ü yanıtsız idi.

10. Hastalarımızın % 8.2' sinde tüm tedavilere rağmen direnç saptandı. Bu olgularda farklı tedavi protokolleri uygulanıp hastanın tedavisini aksatmaması sağlanmalı ve yan etkileri olabileceği net bir şekilde belirtilmelidir.

11. Steroid ve splenektomi tedavisi uygulanan hastalarımızın 120'sinde (%73,6) remisyon veya tam remisyon cevabı alınmıştır.

12. Başlangıç tedavisi olarak steroid ve sonrasında splenektomiye cevap vermeyen refrakter Kronik İTP olgularında vinkristin, siklosporin, rituksimab ve özellikle eltrombopag (%70 yanıt oranı ile) etkili bulunmuştur. Eltrobopag ve TPO reseptör agonistleri son yıllarda hem splenektomi öncesi hem de sonrası yaygın kullanılmaya başlanmıştır. Yanıt oranı yüksek olup, toksisite potansiyeli düşük olan bu ilaçların uygun endikasyonda düşünülmesi yararlı olabilir. Ancak uzun periyottaki etkinlik ve güvenirliğinin daha net değerlendirilmesi için zamana ve yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu unutulmamalıdır.

6. KAYNAKLAR

1. Shulman, N.R, VJ. Marder, and R.S. Weinrach, 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. 124(2): p. 499-542.

2. George, J.N, et al, Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. Blood, 1996. 88(1): p. 3-40.

3. Cines, D.B. and V.S. Blanchette, Immune thrombocytopenic purpura. N Engl J Med, 2002. 346(13): p. 995-1008.

4. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. Br J Haematology. 2003. p. 574-596.

5. Kojouri, K. and J.N. George, Recent advances in the treatment of chronic refractory immune thrombocytopenic purpura. Int J Hematol, 2005. 81(2): p. 119-25.

6. Anthony S. Fauci, E.B, Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, J. Larry Jameson, and E. and Joseph Loscalzo, Harrison İç Hastalıkları Prensipleri 2004. 12. baskı: p. 745-749.

7. Lichtman MA, B.E., Kipps TJ, Williams WJ., Essential Thrombocythemia and thrombocytosis., in Williams Manuel of Hematology. 8th Edition. 2010, McGraw-Hill Medical Publishing Division.: New York. p. 1509-1522.

8. John P. Greer, J.F., George M. Rodgers, Frixos Paraskevas, Bertil Glader, Wintrobe's Clinical Hematology 12th edition, in Thrombocytopenia. . 2008. p. 1289-1294.

9. Lichtman MA, B.E, Kipps TJ, Williams WJ, Essential Thrombocythemia and thrombocytosis., in Williams Manuel of Hematology. 8th Edition. 2010, McGraw-Hill Medical Publishing Division.: New York. p. 1522-1559.

10. Lichtman MA, B.E, Kipps TJ, Williams WJ, Thrombocytopenia in pregnancy., in Williams Manuel of Hematology. 8th Edition. 2010, McGraw-Hill Medical Publishing Division.: New York. p. 141-143.

11. Warkentin, T.E., Heparin-induced thrombocytopenia: pathogenesis and management. Br J Haematol, 2003. 121(4): p. 535-55.

12. Imbach, P, T. Kuhne, E. Signer, Historical aspects and present knowledge of idiopathic thrombocytopenic purpura. Br J Haematol, 2002. 119(4): p. 894-900.

13. Marshall Al Lichtman, E.B, Kenneth Kaushansky, Thomas J. Kipps, Uri Seligsohn, Josef Prchal, Thrombocytopenia in Williams Hematology, 7th Edition. 2005. p. 1749-1760.

14. Stasi R, E.M, Stipa Eet al, ITP in the 21st century, in Hematology/ the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology. 2006. p. 402–407.

15. Brown DN, E.R, The results of splenectomy in thrombocytopenic purpura. JAMA, 1936. 107: p. 1781-1788.

16. Wintrobe MM, H.E.J, Thomas CB. , Purpura haemorrhagica with special reference to course and treatment. JAMA, 1937. 109: p. 1170-1176.

17. Frederiksen, H. and K. Schmidt, The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. Blood, 1999. 94(3): p. 909-13.

18. Portielje, J.E, et al, Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. Blood, 2001. 97(9): p. 2549-54.

19. Neylon, A.J, 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(6): p. 966-74.

20. Schoonen, W.M, et al, Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. Br J Haematol, 2009. 145(2): p. 235-44.

21. Peffault de Latour, R, et al, Breast cancer associated with idiopathic thrombocytopenic purpura: a single center series of 10 cases. Am J Clin Oncol, 2004. 27(4): p. 333-6.

22. Gernsheimer, T, Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: mechanisms of pathogenesis. Oncologist, 2009. 14(1): p. 12-21.

23. McMillan, R, Autoantibodies and autoantigens in chronic immune thrombocytopenic purpura. Semin Hematol, 2000. 37(3): p. 239-48.

24. Nugent, D, et al, Pathogenesis of chronic immune thrombocytopenia: increased platelet destruction and/or decreased platelet production. Br J Haematol, 2009. 146(6): p. 585-96.

25. Kuwana, M., et al., Two types of autoantibody-mediated thrombocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus. Rheumatology (Oxford), 2006. 45(7): p. 851-4.

26. Cooper, N. and J. Bussel, The pathogenesis of immune thrombocytopaenic purpura. Br J Haematol, 2006. 133(4): p. 364-74.

27. Sood, R, et al, Gene expression and pathway analysis of immune thrombocytopenic purpura. Br J Haematol, 2008. 140(1): p. 99-103.

28. Cines, D.B, et al, The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. Blood, 2009. 113(26): p. 6511-21.

29. Tfayli, A, Vesely, SK, George, JN, Occurrence of immune thrombocytopenic purpura in patients with nonhematologic cancers: a systematic review of clinical evidence from case reports. Community Oncology, 2008. 5: p. 260.

30. Ustun, C, et al, Association of breast cancer and immune thrombocytopenic purpura. South Med J, 2002. 95(11): p. 1335-7.

31. Chong, B.H, Primary immune thrombocytopenia: understanding pathogenesis is the key to better treatments. J Thromb Haemost, 2009. **7**(2): p. 319-21.

32. Kuwana, M, Y. Okazaki, and Y. Ikeda, Splenic macrophages maintain the anti-platelet autoimmune response via uptake of opsonized platelets in patients with immune thrombocytopenic purpura. J Thromb Haemost, 2009. 7(2): p. 322-9.

33. Patel, V.L, J. Schwartz, and J.B. Bussel, The effect of anti-CD40 ligand in immune thrombocytopenic purpura. Br J Haematol, 2008. 141(4): p. 545-8.

34. Sukati, H, et al, Mapping helper T-cell epitopes on platelet membrane glycoprotein IIIa in chronic autoimmune thrombocytopenic purpura. Blood, 2007. 109(10): p. 4528-38.

35. Guo, C, et al, Correction of Th1-dominant cytokine profiles by high-dose dexamethasone in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. J Clin Immunol, 2007. 27(6): p. 557-62.

36. Ling, Y, et al, Circulating dendritic cells subsets and CD4+Foxp3+ regulatory T cells in adult patients with chronic ITP before and after treatment with high-dose dexamethasome. Eur J Haematol, 2007. 79(4): p. 310-6.

37. Liu, B, et al, Abnormality of CD4(+)CD25(+) regulatory T cells in idiopathic thrombocytopenic purpura. Eur J Haematol, 2007. 78(2): p. 139-43.

38. Sakakura, M, et al, Reduced Cd4+Cd25+ T cells in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Thromb Res, 2007. 120(2): p. 187-93.

39. Stasi, R, et al, Analysis of regulatory T-cell changes in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura receiving B cell-depleting therapy with rituximab. Blood, 2008. 112(4): p. 1147-50.

40. Yu, J, et al, Defective circulating CD25 regulatory T cells in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura. Blood, 2008. 112(4): p. 1325-8.

41. Fabris, F, Scandellari, R, Ruzzon, E, et al, Trombosit-associated autoantibodies as detected by a solid-phase modified antigen capture ELISA test (MACE) are a useful prognostic factor in idiopathic thrombocytopenic purpura. Blood, 2004. 103: p. 4562.

42. George, J.N, M.A. el-Harake, and G.E. Raskob, Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med, 1994. 331(18): p. 1207-11.

43. Guthrie, T.H, Jr, D.P. Brannan, and L.M. Prisant, Idiopathic thrombocytopenic purpura in the older adult patient. Am J Med Sci, 1988. 296(1): p. 17-21.

44. Cortelazzo, S, et al, High risk of severe bleeding in aged patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Blood, 1991. 77(1): p. 31-3.

45. Ben-Yehuda, D, S. Gillis, and A. Eldor, Clinical and therapeutic experience in 712 Israeli patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Israeli ITP Study Group. Acta Haematol, 1994. 91(1): p. 1-6.

46. Lusher, J.M, et al, Idiopathic thrombocytopenic purpura in children. The case for management without corticosteroids. Am J Pediatr Hematol Oncol, 1984. 6(2): p. 149-57.

47. Lusher, J.M. and I. Warrier, Use of intravenous gamma globulin in children and adolescents with idiopathic thrombocytopenic purpura and other immune thrombocytopenias. Am J Med, 1987. 83(4A): p. 10-6.

48. Wright, J, Blanchette, VS, Wang, H, et al, Characterization of trombosit-reactive antibodies in children with varicella-associated acute idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) Br J Haematology, 1996. 95: p. 145.

49. Lusher, J.M. and W.W. Zuelzer, Idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. J Pediatr, 1966. 68(6): p. 971-9.

50. Lusher, J.M. and R. Iyer, Idiopathic thrombocytopenic purpura in children. Semin Thromb Hemost, 1977. 3(3): p. 175-99.

51. Chiao, E.Y, et al, Risk of immune thrombocytopenic purpura and autoimmune hemolytic anemia among 120 908 US veterans with hepatitis C virus infection. Arch Intern Med, 2009. 169(4): p. 357-63.

52. Zhang, W, et al., Role of molecular mimicry of hepatitis C virus protein with platelet GPIIIa in hepatitis C-related immunologic thrombocytopenia. Blood, 2009. 113(17): p. 4086-93.

53. Semple, J.W, et al, Platelet-bound lipopolysaccharide enhances Fc receptor-mediated phagocytosis of IgG-opsonized platelets. Blood, 2007. 109(11): p. 4803-5.

54. Arnold, D.M, et al, Platelet count response to H. pylori treatment in patients with immune thrombocytopenic purpura with and without H. pylori infection: a systematic review. Haematologica, 2009. 94(6): p. 850-6.

55. Emilia, G, et al, Helicobacter pylori infection and chronic immune thrombocytopenic purpura: long-term results of bacterium eradication and association with bacterium virulence profiles. Blood, 2007. 110(12): p. 3833-41.

56. Fujimura, K, et al, Is eradication therapy useful as the first line of treatment in Helicobacter pylori-positive idiopathic thrombocytopenic purpura? Analysis of 207 eradicated chronic ITP cases in Japan. Int J Hematol, 2005. 81(2): p. 162-8.

57. Jackson, S, et al, Helicobacter pylori eradication: novel therapy for immune thrombocytopenic purpura? A review of the literature. Am J Hematol, 2005. 78(2): p. 142-50.

58. Kohda, K, et al, Effect of Helicobacter pylori eradication on platelet recovery in Japanese patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura and secondary autoimmune thrombocytopenic purpura. Br J Haematol, 2002. 118(2): p. 584-8.

59. Michel, M, et al, Does Helicobater pylori initiate or perpetuate immune thrombocytopenic purpura? Blood, 2004. 103(3): p. 890-6.

60. Rostami, N, et al, Effect of eradication of Helicobacter pylori on platelet recovery in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a controlled trial. Am J Hematol, 2008. 83(5): p. 376-81.

61. Sato, R, et al, Effect of Helicobacter pylori eradication on platelet recovery in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Arch Intern Med, 2004. 164(17): p. 1904-7.

62. Stasi, R, et al, Helicobacter pylori eradication in the management of patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Am J Med, 2005. 118(4): p. 414-9.

63. Stasi, R, et al, Effects of eradication of Helicobacter pylori infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. Blood, 2009. 113(6): p. 1231-40.

64. Takahashi, T, et al, Molecular mimicry by Helicobacter pylori CagA protein may be involved in the pathogenesis of H. pylori-associated chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Br J Haematol, 2004. 124(1): p. 91-6.

65. Byrne, M.F, et al, Helicobacter pylori binds von Willebrand factor and interacts with GPIb to induce platelet aggregation. Gastroenterology, 2003. 124(7): p. 1846-54.

66. Franceschi, F, et al, Helicobacter pylori and idiopathic thrombocytopenic purpura. Ann Intern Med, 2004. 140(9): p. 766-7.

67. Coles, A.J, et al, Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. N Engl J Med, 2008. 359(17): p. 1786-801.

68. Elimelakh, M, et al, Red cell aplasia and autoimmune hemolytic anemia following immunosuppression with alemtuzumab, mycophenolate, and daclizumab in pancreas transplant recipients. Haematologica, 2007. 92(8): p. 1029-36.

69. Haider, I. and M. Cahill, Fatal thrombocytopaenia temporally related to the administration of alemtuzumab (MabCampath) for refractory CLL despite early discontinuation of therapy. Hematology, 2004. 9(5-6): p. 409-11.

70. Otton, S.H, et al, Autoimmune thrombocytopenia after treatment with Campath 1H in a patient with chronic lymphocytic leukaemia. Br J Haematol, 1999. 106(1): p. 261-2.

71. Peng, J, et al, Aged platelets have an impaired response to thrombin as quantitated by P-selectin expression. Blood, 1994. 83(1): p. 161-6.

72. Wandt, H, et al, Safety and cost effectiveness of a 10 x 10(9)/L trigger for prophylactic platelet transfusions compared with the traditional 20 x 10(9)/L trigger: a prospective comparative trial in 105 patients with acute myeloid leukemia. Blood, 1998. 91(10): p. 3601-6.

73. Lacey, J.V. and J.A. Penner, Management of idiopathic thrombocytopenic purpura in the adult. Semin Thromb Hemost, 1977. 3(3): p. 160-74.

74. Garcia Suarez, J, et al, EDTA-dependent pseudothrombocytopenia in ambulatory patients: clinical characteristics and role of new automated cell-counting in its detection. Am J Hematol, 1992. 39(2): p. 146-8.

75. Payne, B.A. and R.V. Pierre, Pseudothrombocytopenia: a laboratory artifact with potentially serious consequences. Mayo Clin Proc, 1984. 59(2): p. 123-5.

76. Vicari, A, G. Banfi, and P.A. Bonini, EDTA-dependent pseudothrombocytopaenia: a 12-month epidemiological study. Scand J Clin Lab Invest, 1988. 48(6): p. 537-42.

77. George, J.N, et al, Drug-induced thrombocytopenia: a systematic review of published case reports. Ann Intern Med, 1998. 129(11): p. 886-90.

78. Cines, D.B. and J.B. Bussel, How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). Blood, 2005. 106(7): p. 2244-51.

79. Menke, D.M, et al, Refractory thrombocytopenia. A myelodysplastic syndrome that may mimic immune thrombocytopenic purpura. Am J Clin Pathol, 1992. 98(5): p. 502-10.

80. Najean, Y. and T. Lecompte, Chronic pure thrombocytopenia in elderly patients. An aspect of the myelodysplastic syndrome. Cancer, 1989. 64(12): p. 2506-10.

81. Mestanza-Peralta, M, et al, Thrombocytopenic purpura as initial manifestation of systemic lupus erythematosus. J Rheumatol, 1997. 24(5): p. 867-70.

82. Pierrot-Deseilligny Despujol, C, et al, Antiphospholipid antibodies in adults with immune thrombocytopenic purpura. Br J Haematol, 2008. 142(4): p. 638-43.

83. Cunningham-Rundles, C, Hematologic complications of primary immune deficiencies. Blood Rev, 2002. 16(1): p. 61-4.

84. Michel, M, et al, Autoimmune thrombocytopenic purpura and common variable immunodeficiency: analysis of 21 cases and review of the literature. Medicine (Baltimore), 2004. 83(4): p. 254-63.

85. Diz-Kucukkaya, R, et al, Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in patients presenting with immune thrombocytopenic purpura: a prospective cohort study. Blood, 2001. 98(6): p. 1760-4.

86. Jubelirer, S.J. and R. Harpold, The role of the bone marrow examination in the diagnosis of immune thrombocytopenic purpura: case series and literature review. Clin Appl Thromb Hemost, 2002. 8(1): p. 73-6.

87. Bolton-Maggs, P.H, Acute idiopathic thrombocytopenic purpura--management in childhood. Blood, 1997. 89(4): p. 1465; author reply 1466.

88. Dickerhoff, R. and A. von Ruecker, The clinical course of immune thrombocytopenic purpura in children who did not receive intravenous immunoglobulins or sustained prednisone treatment. J Pediatr, 2000. 137(5): p. 629-32.

89. Kuhne, T. et al. Newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood: an observational study. Lancet, 2001. 358(9299): p. 2122-5.

90. Blanchette, V.S. et al. A prospective, randomized trial of high-dose intravenous immune globulin G therapy, oral prednisone therapy, and no therapy in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. J Pediatr, 1993. 123(6): p. 989-95.

91. Lilleyman, J.S. Management of childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. Br J Haematol, 1999. 105(4): p. 871-5.

92. Stasi, R. et al. Long-term observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Am J Med, 1995. 98(5): p. 436-42.

93. Cheng, Y. et al. Initial treatment of immune thrombocytopenic purpura with high-dose dexamethasone. N Engl J Med, 2003. 349(9): p. 831-6.

94. Reid, M.M, Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: incidence, treatment, and outcome. Arch Dis Child, 1995. 72(2): p. 125-8.

95. Slichter, S.J. and L.A. Harker, Thrombocytopenia: mechanisms and management of defects in platelet production. Clin Haematol, 1978. 7(3): p. 523-39.

96. Borst, F. et al. High-dose dexamethasone as a first- and second-line treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults. Ann Hematol, 2004. 83(12): p. 764-8.

97. George, J.N. and F. Davidoff, Idiopathic thrombocytopenic purpura: lessons from a guideline. Ann Intern Med, 1997. 126(4): p. 317-8.

98. Mazzucconi, M.G, et al, Therapy with high-dose dexamethasone (HD-DXM) in previously untreated patients affected by idiopathic thrombocytopenic purpura: a GIMEMA experience. Blood, 2007. 109(4): p. 1401-7.

99. Alpdogan, O, et al, Efficacy of high-dose methylprednisolone as a first-line therapy in adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Br J Haematol, 1998. 103(4): p. 1061-3.

100. Scaradavou, A, et al, Intravenous anti-D treatment of immune thrombocytopenic purpura: experience in 272 patients. Blood, 1997. 89(8): p. 2689-700.

101. Crow, A.R. and A.H. Lazarus, Role of Fcgamma receptors in the pathogenesis and treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. J Pediatr Hematol Oncol, 2003. 25 Suppl 1: p. S14-8.

102. Newman, G.C, et al, A dose of 75 microg/kg/d of i.v. anti-D increases the platelet count more rapidly and for a longer period of time than 50 microg/kg/d in adults with immune thrombocytopenic purpura. Br J Haematol, 2001. 112(4): p. 1076-8.

103. Ramadan, K.M. and M. El-Agnaf, Efficacy and response to intravenous anti-D immunoglobulin in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Clin Lab Haematol, 2005. 27(4): p. 267-9.

104. Kattamis, A.C, S. Shankar, and A.R. Cohen, Neurologic complications of treatment of childhood acute immune thrombocytopenic purpura with intravenously administered immunoglobulin G. J Pediatr, 1997. 130(2): p. 281-3.

105. Starkey, J.R, S. Dai, and E.A. Dratz, Sidechain and backbone requirements for anti-invasive activity of laminin peptide 11. Biochim Biophys Acta, 1998. 1429(1): p. 187-207.

106. Kojouri, K, et al, Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. Blood, 2004. 104(9): p. 2623-34.

107. Arnold, D.M, et al, Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. Ann Intern Med, 2007. 146(1): p. 25-33.

108. Godeau, B, et al, Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura: results of a prospective multicenter phase 2 study. Blood, 2008. 112(4): p. 999-1004.

109. Zaja, F, et al, Lower dose rituximab is active in adults patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Haematologica, 2008. 93(6): p. 930-3.

110. Cooper, N, et al, Should rituximab be used before or after splenectomy in patients with immune thrombocytopenic purpura? Curr Opin Hematol, 2007. 14(6): p. 642-6.

111. Rodeghiero, F. and M. Ruggeri, Is splenectomy still the gold standard for the treatment of chronic ITP? Am J Hematol, 2008. 83(2): p. 91.

112. Kumar, S, et al, Splenectomy for immune thrombocytopenic purpura: long-term results and treatment of postsplenectomy relapses. Ann Hematol, 2002. 81(6): p. 312-9.

113. Fabris, F, et al, Age as the major predictive factor of long-term response to splenectomy in immune thrombocytopenic purpura. Br J Haematol, 2001. 112(3): p. 637-40.

114. McMillan, R. and C. Durette, Long-term outcomes in adults with chronic ITP after splenectomy failure. Blood, 2004. 104(4): p. 956-60.

115. Fenaux, P, et al, Reevaluation of the prognostic factors for splenectomy in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP): a report on 181 cases. Eur J Haematol, 1989. 42(3): p. 259-64.

116. Dore, M.P, et al, Isolation of Helicobacter pylori from sheep-implications for transmission to humans. Am J Gastroenterol, 2001. 96(5): p. 1396-401.

117. Bussel, J.B, et al, Do the acute platelet responses of patients with immune thrombocytopenic purpura (ITP) to IV anti-D and to IV gammaglobulin predict response to subsequent splenectomy? Am J Hematol, 2001. 67(1): p. 27-33.

118. Choi, C.W, et al, Response to high-dose intravenous immune globulin as a valuable factor predicting the effect of splenectomy in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura patients. Am J Hematol, 2001. 66(3): p. 197-202.

119. Hemmila, M.R, et al, The response to splenectomy in pediatric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura who fail high-dose intravenous immune globulin. J Pediatr Surg, 2000. 35(6): p. 967-71; discussion 971-2.

120. Holt, D, et al, Response to intravenous immunoglobulin predicts splenectomy response in children with immune thrombocytopenic purpura. Pediatrics, 2003. 111(1): p. 87-90.

121. Ruivard, M, et al, The response to high-dose intravenous immunoglobulin or steroids is not predictive of outcome after splenectomy in adults with autoimmune thrombocytopenic purpura. Br J Haematol, 1999. 105(4): p. 1130-2.

122. Marshall, B.J. and J.R. Warren, Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. Lancet, 1984. 1(8390): p. 1311-5.

123. Goodwin, C.S. and B.W. Worsley, Microbiology of Helicobacter pylori. Gastroenterol Clin North Am, 1993. 22(1): p. 5-19.

124. Li, H.Q, et al, Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in adult Chinese patients: a retrospective single-centered analysis of 1791 cases. Chin Med J (Engl), 2005. 118(1): p. 34-7.

125. Kaya, E, et al, Retrospective analysis of patients with idiopathic thrombocytopenic purpura from Eastern Anatolia. Med Princ Pract, 2007. 16(2): p. 100-6.

126. Andres, E, et al, Gender-related analysis of the clinical presentation, treatment response and outcome in patients with immune thrombocytopenia. Presse Med, 2012. 41(9 Pt 1): p. e426-31.

127. Boyers, D, et al, Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic (immune) thrombocytopenic purpura (ITP). Health Technol Assess, 2011. 15 Suppl 1: p. 23-32.

128. Shaikh, K.H, et al, Association of Helicobacter pylori infection with idiopathic thrombocytopenic purpura. J Pak Med Assoc, 2009. 59(10): p. 660-3.

129. Gasbarrini, A, et al, Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of Helicobacter pylori. Lancet, 1998. 352(9131): p. 878.

130. Ambriz, P, et al, Accessory spleen compromising response to splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura. Radiology, 1985. 155(3): p. 793-6.

131. Abbasi, S.Y, M. Milhem, and L. Zaru, A positive antinuclear antibody test predicts for a poor response to initial steroid therapy in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. Ann Hematol, 2008. 87(6): p. 459-62.

132. Katkhouda, N, et al, Laparoscopic splenectomy: outcome and efficacy in 103 consecutive patients. Ann Surg, 1998. 228(4): p. 568-78.

133. Musser, G, et al, Splenectomy for hematologic disease. The UCLA experience with 306 patients. Ann Surg, 1984. 200(1): p. 40-5.

134. Cheng, G, et al, Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. Lancet. 377(9763): p. 393-402.

135. Watson, D.I, et al, Laparoscopic versus open splenectomy for immune thrombocytopenic purpura. Surgery, 1997. 121(1): p. 18-22.

136. Davis, P.W, D.A. Williams, and R.C. Shamberger, Immune thrombocytopenia: surgical therapy and predictors of response. J Pediatr Surg, 1991. 26(4): p. 407-12; discussion 412-3.

137. Aydoğdu İ, Tayfun E, Akan H ve ark. İdiyopatik trombositopenik purpurada klinik seyir: 62 hastalık seri sonuçları. Türkiye Tıp Dergisi 1997; 2: 73-6.

138. Yenerel MN, Atamer T, Ayer M. Yüz altmış iki kronik idiopatiktrombositopenik purpura olgusunun klinik seyir ve tedavi cevabı yönünden değerlendirilmesi. İst Tıp Fak Derg 2007; 70:6-10.

139. Neylon AJ, Saunders PWG, Howard MR, Proctor SJ, Taylor PRA. Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population based cohort of 245 patients. British Journal of Haematology 2003; 6:966-974.

140. Mahmut Kaya, Cengiz Demir, Ramazan Esen, Ahmet Engin Atay.Kronik İdiopatik Trombositopenik Purpuralı Olgularımız Van Tıp Dergisi: 18 (3):141-146, 2011

141. Kadir Eser İ. F. Başlamış Adana ve Çevresindeki ITP Olgularında H. Pylori Birlikteliğinin ve Eradikasyonunun Değerlendirilmesi Uzmanlık Tezi 2011 Adana p;48

142. Stasi, R, Sarpatwari, A, Segal, JB, et al. Effects of eradication of Helicobacter pylori infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. Blood 5 Feb 2009; Vol 113, No:6:1231-1240.

143. Manolya Görkem, M. Hilmi Atay, Engin Kelkitli, Piltan Büyükkaya, Düzgün Özatlı, Nil Güler, Mehmet Turgut Splenectomy in haematological diseases; single center experience J. Exp. Clin. Med., 2012; 29:276-279

144. Berchtold P, McMillan R. Therapy of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in adults. Blood 1989; 74: 2309-17.

145. Kerim Bora Yılmaz, ark. İdiyopatik trombositopenik purpura nedeniyle splenektomi yapılan hastaların tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi Marmara Medical Journal 2009;22(1);008-011.

146. Kirovski G, Schacherer D, Wobser H, et al. Prevalence of ultrasound-diagnosed non-alcoholic fatty liver disease in a hospital cohort and its association with anthropometric, biochemical and sonographic characteristics. Int J Clin Exp Med 2010; 3: 202-10.

147. Zaja F, Vianelli N, Volpetti S, Battista ML, Defina M, Palmieri Bocchia M, Medeot M, De Luca S, Ferrara F, Isola M, Baccarani M, Fanin R. Low-dos rituximab in adult patients with primary immune thrombocytopenia. Eur J Haematol. 2010;85:329-34.

148. 12. Wang J, Wiley JM, Luddy R, Greenberg J, Feuerstein MA, Bussel JB. Chronic immune thrombocytopenic purpura in children: assessment of rituximab treatment. J Pediatr 2005; 146: 217-221.

149. Stasi R, Pagano A, Stipa E, Amadori S. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic pupura. Blood 2001; 98: 952-957.

150. Handin RI. Disorders of hemostasis. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al (eds). Harrison's Principles of Internal Medicine. 15th ed. New York: McGraw-Hill, 2001: 745-50.

151. Reid MM. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: Incidence,treatme and outcome. Arch Dis Child 1995; 72: 125-8.

152. Demir C, Esen R, Atmaca M, Efe S. Prevalence of autoantibodies related to some autoimmune disorders in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Clin Appl Thromb Hemost. 2011 Nov-Dec;17(6):E114-8. doi: 10.1177/1076029610387588. Epub 2010 Dec 15.

153. Hazzan R, Mukamel M, Yacobovich J, Yaniv I, Tamary H. Risk factors for future development of systemic lupus erythematosus in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. Pediatr Blood Cancer. 2006 Oct 15;47(5 Suppl):657-9.

154. Saleh MN, Bussel JB, Cheng G, Meyer O, Bailey CK, Arning M, Brainsky A; EXTEND Study Group. Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: results of the long-term, open-label EXTEND study. Blood. 2013 Jan 17;121(3):537-45.

155. Bussel JB, Provan D, Shamsi T, Cheng G, Psaila B, Kovaleva L, Sala A, Jenkins JM, Roychowdhury D, Mayer B, Stone N, Arning M. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2009 Feb 21;373(9664):641-8

156. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report form an international working group. Blood. 2009;113(11):2386-93.