

T.C
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KRONİK İDİOPATİK TROMBOSİTOPENİK PURPURALI
HASTALARIN RETROSPEKTİF ANALİZİ

UZMANLIK TEZİ
Dr.Şengül AKSAKAL

SAMSUN-2011

T.C
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KRONİK İDİOPATİK TROMBOSİTOPENİK PURPURALI
HASTALARIN RETROSPEKTİF ANALİZİ

UZMANLIK TEZİ
Dr.Şengül AKSAKAL

TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr.Düzgün ÖZATLI

SAMSUN-2011

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresinde bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarıma tek tek teşekkürlerimi sunarım.

Bu tezin hazırlanmasındaki katkılarından dolayı, değerli hocam ve tez danışmanım Prof.Dr.Düzgün Özatlı'ya ayrıca çok teşekkür ederim.

Daima yanımda olan aileme, birlikte çalıştığımız asistan arkadaşlarıma, hemşire ve sağlık personelimize sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr.Şengül Aksakal

İÇİNDEKİLER

Teşekkür	i
İçindekiler.....	ii
Tablo Listesi.....	iv
Şekil Listesi.....	v
Kısaltmalar.....	vi
Özet.....	viii
Abstract.....	x
1.Giriş ve Amaç.....	1
2.Genel Bilgiler.....	2
2.1 İmmun Trombositopenik Purpura.....	3
2.1.1 Tarihçe.....	3
2.1.2 Patogenez.....	4
2.1.2.1 İTP ‘de sitokinler ve T_Lenfositler.....	6
2.1.2.2 Megakaryositler ve trombosit üretimi.....	6
2.1.2.3 Genetik Yatkınlık.....	7
2.1.2.4 Çevresel Faktörler.....	7
2.1.3 İnsidans.....	8
2.1.4 Klinik.....	8
2.1.5 Tanı.....	9
2.1.6 Laboratuvar Bulguları.....	9
2.1.7 Ayırıcı Tanı.....	10
2.1.8 Tedavi.....	11
2.1.8.1 Genel Tedavi Prensipleri.....	11

2.1.8.2 Acil Tedavi.....	12
2.1.8.3 İlk Tedavi.....	13
2.1.8.4İkinci Tedavi.....	15
2.1.8.5 Kronik Refrakter İTP ‘de Tedavi.....	17
3.Materyal Metod.....	19
3.1 Hasta Seçimi.....	19
3.2 İstatistik.....	20
4.Sonuçlar.....	21
4.1 İlk Tedavi.....	23
4.2 İkinci Tedavi.....	24
4.3 Üçüncü Tedavi.....	28
5.Tartışma.....	30
6.Sonuçlar.....	36
7.Kaynaklar.....	38

TABLO LİSTESİ

Tablo No		Sayfa No:
Tablo-1	ITP hastalarında yaşa göre kan parametrelerin karşılaştırılması	22
Tablo-2	ITP hastalarında ilk tedavide verilen tedavilerin karşılaştırılması	24
Tablo-3	ITP hastalarında ikinci tedavide verilen tedavilerin karşılaştırılması	25

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil-1 : İTP’de immün cevabın genişleme mekanizması; epitop yayılması	5
Şekil-2:İTP hastalığında klinik bulgu görülme oranları	21
Şekil-3: İkinci tedavi sonrası alınan cevap şeması	27
Şekil-4: Üçüncü basamakta verilen tedaviler	28
Şekil-5: İTP’de tedavi sonrası alınan cevap oranları	29

KISALTMALAR LİSTESİ

ITP	: Immun trombositopenik purpura
GP	:Glikoprotein
Ig G	:İmmunglobulin G
IgM	:İmmunglobulin M
IVIG	:İntravenoz immunglobulin
µm	:Mikrometre
MPV	:Ortalama trombosit volumü
fl	:femtolitire
VWF	:Von Willebrand Faktör
Th-1	:T-Helper 1
Th-2	:T-Helper 2
HLA	:Human Lökosit Antijen
IL-2	:İnter Lökin-2
IL-10	:İnterLökin-10
IFN α	:İnterferon- α
HİV	: Human Immunodeficiency Virus
SLE	:Sistemik Lupus Eritematozus
EDTA	:Etilen Diamin tetra Asetik asit
KLL	:Kronik Lenfositik Lösemi
ANA	:AntiNükleer Antikor
AntidsDNA	:Çift sarmallı DNA antikoru
HbsAg	:Hepatit B yüzey antijeni

Hb	:Hemoglobin
Wbc	:Beyaz küre
SDST	:Standart doz steroid tedavisi
YDST	:Yüksek doz steroid tedavisi
YDSDST	:Yüksek doz ve standart doz steroid tedavisi
DT	:Dexamatazon tedavisi
IVIGSDST	: İntravenöz immunglobulin ile standart doz steroid tedavisi
T.C	: Tam cevap
P.C	: Parsiyel cevap
PAI-1	: Plazminojen aktivatör inhibitör-1

ÖZET

Kronik İdiopatik Trombositopenik Purpuralı Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi

Amaç: İmmun trombositopenik purpura (İTP) düşük trombosit sayısı ve genellikle mukokutanöz kanamalar ile karakterize, diğer trombositopeni yapan nedenlerin dışlanması ile tanı konabilen akkiz, otoimmün bir hastalıktır. Erişkin hastalarda, ilk tedavi olarak kortikosteroid, intvenöz immunglobulin (IVIg) tedavisi kullanılır. Tedaviye yanıtı olmayan hastalarda da splenektomi yapılır. Bu tedavi yaklaşımlarına yanıt alınamayan ya da uygun olmayan hastalar için immünsüpresif tedavi ve/veya danazol gibi tedavi seçenekleri gündeme gelir. Bu tez çalışmasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi İç Hastalıkları Hematoloji polikliniğine başvuran 150 hasta retrospektif olarak incelenerek hastalığın demografik özellikleri, verilen tedaviler ve tedavi yanıtlarının incelenmesi amaçlandı.

Materyal Metod: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Hematoloji Polikliniğine Nisan 2003 ve Şubat 2010 yılları arasında başvurmuş ve İTP tanısı almış hastaların dosyaları incelendi. 150 hasta çalışmaya alındı. Her hastanın yaşı, cinsiyeti, tanı tarihi, sahip olduğu diğer hastalıklar, şikayeti, fizik muayene bulguları, beyaz küre sayısı, hemoglobin değeri, ortalama trombosit volumü (mpv), biyokimya testleri, hepatit B ve hepatit C serolojisi, kolajen doku hastalıkları için antinükleer antikor (ANA), çift sarmallı DNA antikor (Anti-dsDNA) testleri kaydedildi. Hastaların tanı tarihinde ki trombosit değeri, verilen tedaviler, tedavide alınan cevaplar, remisyon oranları, splenektomi yapılma oranı, splenektomiye alınan cevap, immün süpresif tedavi seçenekleri ve alınan cevap değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamızdaki hastaların yaş ortalaması 44 olarak bulundu. Kadın erkek oranı 2,57 olarak tespit edildi. Olguların % 34 (51 hastada)'ünde, kanama şikayeti olmadan, insidental olarak trombositopeni tesbit edilmiştir. Çalışma süresi boyunca takipte 21 (%14) hasta için tedavi verilme endikasyonu yoktu. Yetmiş altı (%73) hasta da tam remisyon elde edildi. Yüksek doz steroid tedavisi ile standart doz steroid tedavisi alınan cevaplar karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,59). Çalışmamızda 58 (% 38) hastada ortalama 2,5 yıl içinde nüks gelişti. Hastaların

%56'ında ilk bir yılda nüks gelişti. Otuz sekiz (% 25) hastaya splenektomi uygulandı. Splenektomi sonrası 34 (%89) hastada tam remisyon elde edildi. Ancak takipte 12 hastada nüks gelişti. Yedi hasta, verilen steroid tedavisine cevapsız olunca üçüncü basamak tedavi aldı. Yirmi yedi (%71) hasta çalışma süresi boyunca tam remisyonda idi. Çalışmamızda 13 hastada steroid tedavisi ve splenektomiye rağmen ciddi trombositopeni devam etti. İki hasta tüm tedavilere dirençli olduğundan intrakraniyal kanama sonucu vefat etti.

Sonuç: İTP kliniği ile başvuran hastalarda öykü, muayene ve laboratuvar ile diğer trombositopeni nedenlerinin dışlanması mümkündür. Etkili ve ekonomik tedavilerin tercih edilmesi ile İTP'ye bağlı morbidite ve mortalitenin önüne geçilmesi sağlanmış olacaktır. İTP'de tedavi küratif değildir. Palyatiftir. Yüzde 10 oranında kronik refrakter İTP görülmektedir. Yeni tedavi seçenekleri (trombopoietin reseptör agonisti ve anti-CD 20 monoklonal antikor tedavisi) için daha çok çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: İdiyopatik trombositopenik purpura, standart doz steroid tedavisi, yüksek doz steroid tedavisi, splenektomi, klinik.

ABSTRACT

Retrospective evaluation of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura patients

Aim: Immune thrombocytopenic purpura (ITP) is an acquired autoimmune disease usually characterized by low platelet count and mucocutaneous bleeding and diagnosis is made by exclusion of other thrombocytopenic disorders. In adult patients the first line treatment of ITP is corticosteroids, intravenous immunoglobulin (IVIg). Splenectomy is performed in refractory patients. For patients considered not suitable or do not well respond to these approaches, immunosuppressive therapy and/or other options like danazole come into play.

Materials and Methods: Records of the patients admitted to Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine, Department of Hematology and diagnosed with ITP between April 2003 and February 2010 were reviewed. One hundred and fifty patients are included. Age, gender, date of diagnosis, other diseases, complaints, physical examination findings, white blood cell counts, hemoglobin values, mean platelet volume (MPV), biochemical tests, hepatitis B and C serologies, antinuclear antibody (ANA) and anti-double stranded DNA (anti-dsDNA) antibody levels for connective tissue diseases were recorded. Platelet counts at the time of diagnosis, administered therapies, responses, remission rates, splenectomy rates, responses to splenectomy, immunosuppressive therapy options and responses were reviewed.

Results: In our study, the mean age of the patients was 44. Female-male ratio was 2,57. Thrombocytopenia was incidentally detected, without any sign of bleeding, in 34% of the cases (51 patients). During the study period 14% (21) of the patients had no indication for treatment in the follow up. Seventy six (73%) of the patients were in complete remission with first treatment. High dose steroid therapy had no significant benefit over the standard dose therapy ($p=0,59$). In our study, 58 (38%) of the patients had relapse in 2,5 years. Fifty six % of the patients had relapse in one year. Ninety eight

patients had complete remission with the first therapy and splenectomy. Thirty eight patients underwent splenectomy. Complete response was achieved in thirty four patients. Relapse was observed in twelve patients. Seven patients did not response to the relapse treatment and received third line therapy. During the study period 27 (%71) patients had complete remission after splenectomy. Severe thrombocytopenia persisted despite steroid therapy and splenectomy in 13 patients. Two patients died from intracranial bleeding because of resistance to all treatment options.

Conclusion: With the history, physical examination and laboratory findings other causes of thrompocytopenia can be excluded in the patients who were admitted with the clinic of ITP. With the use of effective and economic therapy regimens, the morbidity and the mortality of ITP can be prevented. Treatment is not curative in ITP. It is paliative. Chronic refractory ITP is observed in %10. Further studies are needed to assess the new treatment options (thrombopoietin receptor agonist and anti-CD 20 monoclonal antibody therapy).

Keywords: Idiopathic thrombocytopenic purpura, standart dose steroid therapy, high dose steroid therapy, splenectomy, clinic.

1-GİRİŞ VE AMAÇ

İmmun trombositopenik purpura (İTP) düşük trombosit sayısı ve genellikle mukokutanöz kanamalar ile karakterize, diğer trombositopeni yapan nedenlerin dışlanması ile tanı konabilen akkiz, otoimmün bir hastalıktır. İTP süresine göre akut, kronik diye ayrılır. Akut İTP, geçici bir kanama epizodu sonrası altı ay içinde düzelirken, kronik İTP’ de bu durum altı aydan uzun sürmektedir. Yıllık insidansı çocuklarda 100.000’de 2-8, erişkinlerde 100.000’de 5, en sık görülme yaşı çocuklarda 2-6 yaş, erişkinlerde ise 15-40 yaşdır (7-11).

İTP’de trombositopeninin bilinen sebebi, trombositlerin erken yıkılmasıdır. Trombosit glikoprotein komplekslerine (Gp IIb/IIIa, Ib/IX, Ia/IIa, V ve IV) karşı oluşan ve genellikle immunglobulin G (Ig G) tipinde bazen de Immunglobulin M (Ig M) yapısında da olan ve dolaşan otoantikörler, trombosit membranlarına bağlanmaktadır. Trombosit yüzeyine karşı gelişen bu otoantikörlerle kaplı trombositlerin retiküloendotelial sistemin makrofajları üzerindeki Fc reseptörleri tarafından tanınması ve fagositoz ile ortamdan uzaklaştırılması, İTP’nin bilinen temel fizyopatolojisi (1,2).

Erişkin hastalarda, ilk tedavi olarak kortikosteroid ve intravenöz immunglobulin (IVIg) tedavisi kullanılır. Tedaviye yanıtı olmayan hastalarda da splenektomi yapılır. Bu tedavi yaklaşımlarına yanıt alınamayan ya da uygun olmayan hastalar için immünsüpresif tedavi ve/veya danazol gibi tedavi seçenekleri gündeme gelir. Trombosit süspansiyonu akut nörolojik bulgular ve aktif kanama zamanında endikedir.

Bu tez çalışmasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi İç Hastalıkları Hematoloji polikliniğine başvuran 150 hasta retrospektif olarak incelenerek hastalığın demografik özellikleri, verilen tedaviler ve tedavi yanıtları incelendi. Elde edilen sonuçlar daha önce yapılmış yayınlar ile karşılaştırılarak değerlendirildi.

2.GENEL BİLGİLER

Trombositler, kemik iliğinde megakaryositlerin sitoplazmasından ayrılarak oluşur. Bir megakaryositin sitoplazmasından yaklaşık 1000-4000 trombosit meydana gelir. Normalde 1–4 mikrometre (μm) çapındadır. Çekirdeği yoktur. Ortalama trombosit volümü (MPV) ise $8,9 \pm 1,5$ femtolitre (fl) değerindedir. Ancak trombositler yaşlandıkça parçalanmaya ya da granül içeriklerini ve membran proteinlerini kaybetmelerine bağlı küçülürler. Trombolitik durumlarda ise megakaryositler, strese bağlı eritropoeze benzer şekilde büyük trombositler üretirler. Tüm yaş gruplarında normal trombosit sayısı 150.000- 400.000/mm³'tür. Periferik kanda 1/3'ü dalakta, 2/3'ü kan dolaşımında bulunur. Yaşam süreleri ortalama 7–10 gündür. Kemik iliğinde olgunlaşma süresi beş gündür (1,2,3).

Trombositler primer hemostazda rol oynar. Trombositlerin yüzeyinde çok sayıda glikoprotein bulunur. Bunların bir kısmı Von Willebrand Faktör (VWF), fibrinojen ve diğer adezyon proteinleri için reseptör görevi görür. Başlıca trombosit reseptörleri;

GpIb-IX/V(GP Ib-IX): Von Willebrand Faktör reseptörüdür.

GpIIb-IIIa: Fibrinojen reseptörüdür. Aynı zamanda VWF, fibronektin ve diğer adezyon proteinlerine de bağlanır.

Trombositler alfa granül ve dense (yoğun) cisimcikleri adında iki tip granül içerir. Alfa granülleri pıhtılaşma faktörleri (fibrinojen,VWF ve faktör V), trombosit özgü proteinler (β -tromboglobulin, trombosit faktör 4, trombosit kaynaklı büyüme faktörü, vb moleküller) içerir. Dense cisimciği ise adenosin difosfat, adenosin trifosfat, kalsiyum, serotonin gibi molekülleri içerir.

Damar duvarında endotel hasarı olduğunda, subendotelyal dokuda kollajen açığa çıkar. Dolaşımdaki yüksek molekül ağırlıklı VWF multimerleri hasarlı alandaki bu kollajene ve trombositler üzerindeki GpIb-IX/V (VWF reseptörü) proteinine bağlanır. Bu bağlanma trombositlerin adezyonuna ve aktivasyonuna neden olur. Trombositler üzerinde olan bir diğer reseptör GpIIb/IIIa (fibrinojen reseptörü), düşük afiniteli şeklinden yüksek afiniteli haline dönüşür ve yeni GpIIb/IIIa reseptörlerin yüzeye çıkmasına neden olur. Trombosit granülleri ortama boşalır. Böylece yeni

trombositlerde hasarlı dokuya çekilerek onlarında aktive olması sağlanır. Fosfolipaz A₂ enzimi aktive olur. Trombosit membranında bulunan fosfolipidlerden araşidonik asit oluşması sağlanır. Araşidonik asit siklooksijenaz yolu ile tromboksan A₂' ye dönüşür. Tromboksan A₂ potent bir vazokonstrüktördür. Aynı zamanda trombositlerin agregasyonuna ve trombositlerin granül deşarjını uyarır. Böylece trombositlerin adezyon ve agregasyonu ile trombosit tıkaçı oluşur (4,5).

Trombositopeni; trombosit değerinin 150.000 / mm³'den az olmasıdır. Trombositopeniye bağlı primer hemostazda bozukluk olması sonucu kanama riski oluşur. Tipik olarak cilt ve mukozal membranlar etkilenir. Peteşi, purpura, ekimoz, burun kanaması, gastrointestinal kanama, hematüri ve menoraji gibi belirtiler görülür. Nadiren intrakraniyal kanama da görülebilir. Trombosit sayısı 20.000/ mm³'nin altına düşmeden ciddi spontan kanama meydana gelmesi beklenmez (6,7).

Trombositopeniye yönelik araştırma ve tedaviye başlamadan önce yalancı trombositopeni (pseudotrombositopeni) ekarte edilmelidir. Psödotrombositopeni görülme sıklığı erişkin hastalarda % 0,9–2 oranında görülürken çocuklarda bu oran daha azdır (8) .

2.1 İMMUN TROMBOSİTOPENİK PURPURA

İTP, çocuk ve erişkinde trombositopeniye yol açan yaygın hastalıklardan birisidir. Otoimmunitenin rol aldığı edinsel bir hastalıktır. İzole trombositopeni olması ve diğer trombositopeni yapan nedenlerin ekarte edilmesi ile tanı konulur (9).

2.1.1 TARİHÇE

Purpura, ilk olarak Hipokrat ve Galen tarafından ateşli bir hastalık sonrası ortaya çıktığı düşünülmüş. Onbeşinci yüzyılda ateş olmaksızın ortaya çıkabileceği anlaşılmıştır. Paul Gottlieb Werlof 1735'de ilk olarak genç bir kadında burun kanaması ve kollarda oluşan lekeler olarak tanımlamıştır. Kollarda oluşan lekelere 'morbus maculosus hemorhagicus' olarak tanımlamış ve bundan sonra Werlof hastalığı olarak adlandırılmıştır. Georges Hayem (10) 1883' de, trombositleri ve fonksiyonlarını tanımlayarak purpuranın, düşük trombosit sayısına bağlı olduğunu saptamıştır. Prag'da 1916' da İTP' li bir hastada Kasnelson tarafından splenektomi uygulanmış (11). William J Harrington (12,13) 1951'de ilk kez, trombositopenik hastaların plazmasını sağlıklı kişilere transfüze ederek bu kişilerde geçici İTP oluşturmuş ve trombositopenik

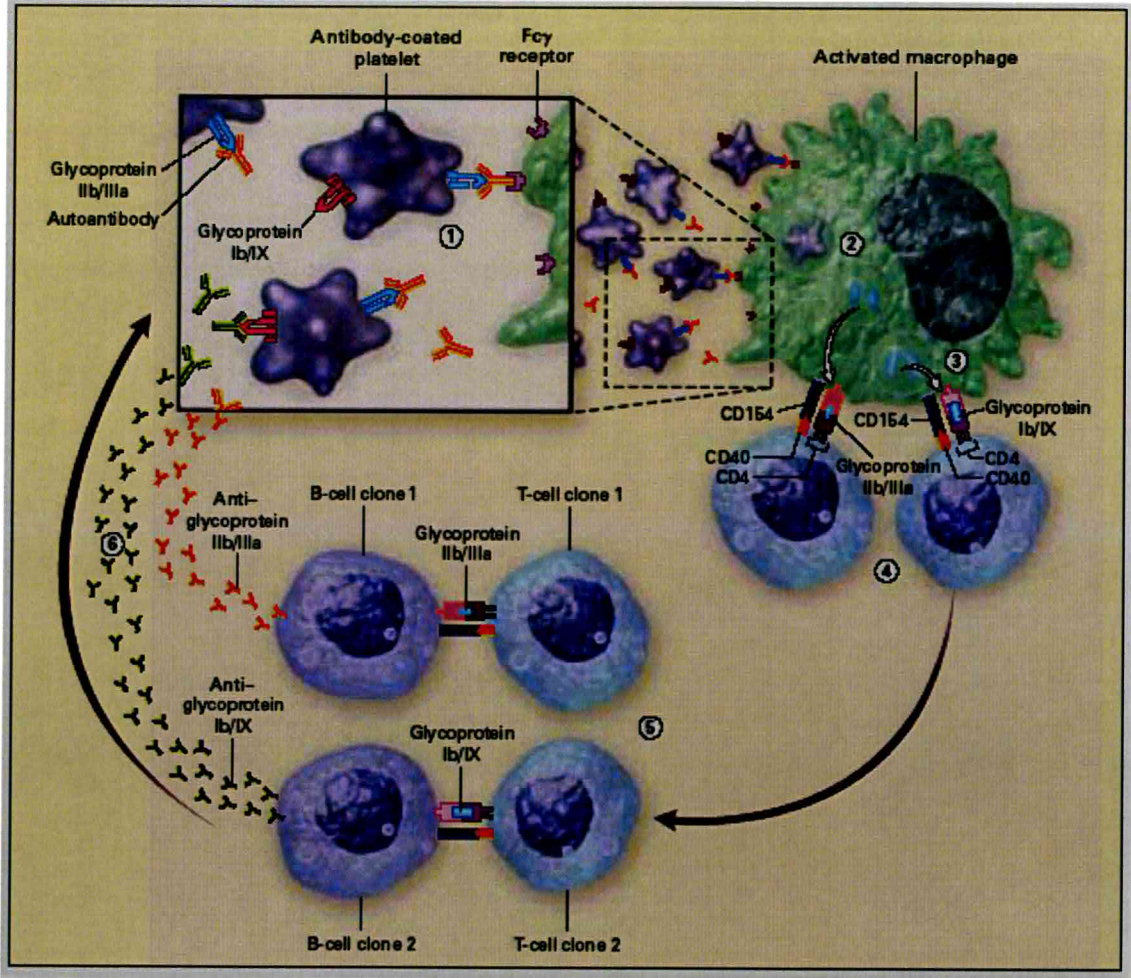
faktörün varlığını kanıtlamıştır. Aynı yıl Evans, bu plazma faktörünün antitrombosit antikor olduğunu saptamış, Shulman ve ark. (14,15)'da serolojik yöntemlerle bu faktörün 7S Ig G olduğunu göstermiştir. Laboratuvar tekniklerinin gelişmesi ile 1975 yılından itibaren İTP'li hastaların çoğunda trombosit ile ilişkili Ig G'nin (platelet-associated immunoglobulin G, PAIgG) arttığı saptanmıştır (16). Leeuwen ve ark. (17) 1982'de kronik İTP'li hastalardan elde edilen antikorların glanzman trombositopenili hastalarda bağlanmadığı göstermiş. Böylece trombosit yüzeyindeki Gp IIb/IIIa' ya karşı oluşan otoantikorların varlığını belirlemişlerdir. İTP'li hastalarda daha sonra GpIb-IX-V kompleksi ve GpIa/IIa'ya karşı da otoantikorlar bildirilmiştir (17-21). Hastalarda genellikle birden fazla glikoproteine karşı antikor bulunmaktadır. Ayrıca kronik İTP'de nadir olarak trombosit glikolipit antikorları da bildirilmiştir (22).

2.1.2 PATOGENEZ

İTP'de trombositopeninin bilinen sebebi, trombositlerin erken yıkılmasıdır. Trombosit glikoprotein komplekslerine (Gp IIb/IIIa, Ib/IX, Ia/IIa, V ve IV) karşı oluşan ve genellikle Ig G tipinde bazen de Ig M yapısında da olan ve dolaşan otoantikorlar, trombosit membranlarına bağlanmaktadır. Trombosit yüzeyine karşı gelişen bu otoantikorlarla kaplı trombositlerin retiküloendotelial sistemin makrofajları üzerindeki Fc reseptörleri tarafından tanınması ve fagositoz ile ortamdan uzaklaştırılması, İTP'nin bilinen temel fizyopatolojisi (22,23). Bu hastalarda trombosit yaşam süresi azalır. Ellibir Krom (Cr) veya 111 Indiyum oksin ile yapılan sintigrafik çalışmalarda otolog veya homolog trombositlerin normalde 7-9 gün olan yaşam sürelerinin 1-4 saate kadar kısaldığı gösterilmiştir (24,25).

İTP hastalarında antikor yapımını başlatan neden henüz bilinmemektedir. Antikorla kaplanan trombositler antijen sunan hücrelerin (makrofaj veya dendritik hücre) düşük afiniteli Fc γ reseptörlerine bağlanıp (Fc γ RIIa/Fc γ RIIIa) hücre içine alınarak yıkılmaktadırlar. Fagositoz sonrası hücre içinde parçalanan trombosit parçacıkları makrofaj yüzeyine taşınmakta ve burada CD154-CD40 etkileşimi sonucunda GpIIB/IIIa'ya karşı T hücre klonu gelişmekte ve bu da B hücre klonu aracılığıyla daha yüksek oranda antiglikoprotein IIb/III'a gelişmesini sağlamaktadır. Bunun yanında yeni bir antijen olarak GpIb/IX ikinci T hücre klonuna sunulmakta ve bu

da ikinci B hücre klonu aracılığı ile yeni bir antikor gelişmesini sağlamaktadır. Buna ‘epitop yayılması’ denilmektedir (26-29).



Şekil-1 İTP’de immün cevabın genişleme mekanizması ‘epitop yayılması’ (29).

Ancak İTP’ li hastaların büyük bir kısmında otoantikor saptanmamıştır. Bu patogeneizde başka faktörlerinde rol aldığını düşündürür. Antitrombosit antikorlarının varlığının sensitivitesi %49-66, spesifitesi %78-92, pozitif prediktif değeri %80-83 olarak bulunmuş ve negatif değerin İTP tanısından uzaklaştırmaması gerektiği bildirilmiştir. Ayrıca bu antikorların İTP için spesifik olmadığı, trombositopeni ile giden lösemi ve aplastik anemi gibi çok sayıda hastalıkta bulunduğu bilinmektedir (30,31).

2.1.2.1 İTP' de sitokinler ve T-Lenfositler:

İTP'li hastalarda ayrıca bazı T lenfosit anormallikleri tesbit edilmiştir. Bunlar; T-Helper1/T-Helper2 (Th1/Th2) oranında artış, T hücrelerin, megakaryositlerin maturasyonunu ve trombosit üretimini engelleyen sitokinler salgılaması, T hücrelerinin direkt sitotoksik etki ile trombosit yıkımında rol oynamasıdır (32).

Erişkin kronik İTP hastalarında yapılan çok sayıda çalışmada Th1' in Th2' ye göre baskın olduğu öne sürülmektedir. Semple ve ark. İTP' li hastalarda human lökosit antiijen-DR (HLA-DR) pozitif T hücrelerinde ve çözünabilir interlökin-2 (IL-2) reseptörlerinde artış göstermiş, prekürsör-Th ve Th1 aktivasyonunu düşündüren sitokin profili saptamışlardır. Aynı çalışmada kronik İTP' li hastalarda IL-2, Interferon- γ (IFN γ), ve interlökin-10 (IL-10) artışının akut İTP' den daha belirgin olduğu görülmüştür (33). Panitsas ve ark. İTP' li hastalarda kontrol grubuna göre IL-2 ve IFN γ gibi Th1 sitokinlerinde artış (remisyonadaki hastalarda daha belirgin), IL-4, IL-5 ve IL-10 gibi Th2 sitokinlerinde baskılanma (aktif hastalıkta daha belirgin) saptamışlardır. Akut ve kronik İTP' de sitokin profilinin farklı olması patogenezinin de farklı olduğunu düşündürmektedir (34). Akut İTP' nin bir enfeksiyöz ajana karşı yönlendirilmiş immün yanıtın çapraz reaktivitesi nedeni ile olduğu düşünülmektedir (35). Kronik İTP'nin ise özgül otoantikör üretimi, T hücre aktivasyonu ve sitokin üretiminde artış ile HLA-DR'nin stimülasyonu sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir (36).

2.1.2.2 Megakaryositler ve trombosit üretimi:

Daha önce yapılan çalışmalarda İTP' li hastalarda megakaryosit sayısı ve volumü arttığı bilinirdi. Trombosit yıkımının artması, trombopoietin seviyesini artırarak megakaryositlerin uyarılmasını artırır ve trombosit üretimi artırır diye düşünüldü (37,38). Fakat son yirmi yılda yapılan çalışmalarda en azından bazı hastalarda trombopoezin bozulduğu fark edildi. Megakaryositlerin yüzeyinde GpIIb/IIIa ve GpIb/IX antijenlerini taşıdığı, İTP'de trombosit antikörlerinin megakaryosit membranlarındaki bu antijenlere bağlandığı ve antikörlerin özellikle trombopoez aşamasındaki megakaryositlerle etkileşerek %50-75'inde belirgin hasara yol açtığı elektron mikroskopla gösterilmiştir. Son çalışmalarda İTP'li hastaların megakaryositlerinde apoptoz ile uyumlu morfolojik değişikliklerin sağlıklı

kontrollerinkine göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (39,40). Bu çalışmalar da göstermektedir ki, İTP' li hastalarda megakaryosit sayısı sıklıkla artmış veya normal olmasına rağmen bazı hastalarda sanıldığı gibi aksine trombosit yapımı azalmakta veya normal kalmaktadır. Bazı hastalarda trombosit üretimindeki azalmada antitrombosit antikorlarının yanı sıra T hücre aracılıklı trombosit yapım inhibisyonu veya kemik iliği sitokin mikroçevresi değişikliği gibi farklı mekanizmaların da etkili olabileceği düşünülmektedir (32). Primer trombosit yapım bozukluğuna bağlı trombositopenilerde trombopoietin (TPO) düzeyi belirgin yüksek iken İTP' li hastalarda sağlıklı kontrol grubuyla aynı bulunmuş ve bundan yola çıkılarak İTP hastalarına trombopoietik büyüme faktörü verildiğinde trombosit sayısının arttığı gösterilmiştir (41). İTP hastalarında immün toleransın nasıl bozulduğu, yukarıda anlatılan immün farklılıkların nasıl başladığı halen açıklanamamaktadır. Genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin etkili olabileceği düşünülmektedir (32).

2.1.2.3 Genetik Yatkınlık:

Otoimmün hastalıkların HLA antijenleri ile ilişkisi gösterilmiş olduğundan, İTP gelişimi ve/veya tedaviye yanıtının HLA Class I ve DR antijenleriyle ilişkisi üzerine pek çok araştırma yapılmış, fakat çoğunda net bir ilişki saptanamamıştır (42,44). Belli etnik gruplarda HLA-DRw2 ve DRB1*0410 allellerinin sıklığı yüksek bulunmuştur. HLA-DR4 ile kortikosteroidlere iyi yanıtın, DRB1*0410 ile kortikosteroidlere kötü yanıtın ve HLA-DRB1*1501 ile splenektomiye kötü yanıtın ilişkili olduğu gösterilmiştir (45). Yine Japon İTP hastalarında DPB1*0201 allelinin daha sık olduğu ve DRB1*0405, DQB1*0401 alleli taşıyanların splenektomiye iyi yanıt vermediği gösterilmiştir (46).

2.1.2.4 Çevresel Faktörler:

Viral Enfeksiyon: Çocukluk çağında İTP hastalığı sıklıkla bir viral enfeksiyonu takiben ortaya çıkar. Virüsle enfekte trombositlerin yüzeyinde virüse ait antijenlerin sunulduğu ve buna bağlı antikor veya kompleman aracılı trombosit yıkımı geliştiği öne sürülmektedir (47). Ayrıca virüslerin makrofaj aktivasyonunu artırarak da trombosit yıkımını artırdığını düşündüren çalışmalar vardır (48).

Bakteriyel Enfeksiyon: İTP ile Helicobakter pylori (H. Pylori) enfeksiyonu ve eradikasyonu arasındaki ilişkiye dair özellikle son yıllarda çok sayıda çalışma

yapılmıştır. Güncel bir sistematik derlemede erişkin İTP hastalarında H. pylori eradikasyonunun remisyon oranını artırdığı, H. pylori prevalansının yüksek olduğu ülkelerde ve trombositopeni düzeyinin daha hafif olduğu hastalarda cevap oranlarının daha yüksek olduğu belirlenmiştir (32,49). İTP ile H. pylori ilişkisinin patogenezinde H. pylori'nin Cag A 10 proteini ile trombosit antijenleri arasındaki benzerliğin rol oynayabileceği düşünülmektedir (50). CagA'nın ayrıca epitelial hücrelerde plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) üretimini artırmak gibi çeşitli değişikliklere neden olduğu gösterilmiş ve bunun immün tolerans kaybına yol açabileceği ileri sürülmüştür (51). H. pylori'nin çocukluk çağı kronik İTP patogenezindeki rolü ise açık değildir (52).

2.1.3 İNSİDANS

İTP hastalığı çocuklarda görülme oranı erişkinlere göre daha fazladır. Çocuklarda kız ve erkeklerde görülme oranı benzerdir. Semptomatik çocuklarda yılda 3-8 /100.000 oranında görülür ve 2-5 yaş arasında daha fazla görülür (53,54). Erişkinlerde görülme oranı kadınlarda yılda 44/1.000.000, erkeklerde 39/1.000.000'dur (55). Kadınlarda 40 yaş öncesinde daha fazla gözükmemektedir. Altmış yaş üstü hastalarda da hastalık insidansı cinsiyet farklılığı göstermemektedir (56). Erişkinlerde İTP insidansı ile ilgili yayınlanmış tüm çalışmalar karşılaştırıldığında da insidans farklılıkları tesbit edilmiştir. Bu farklılık çalışma metod farklılığından kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür (57).

2.1.4 KLİNİK

Erişkinlerde İTP kronik seyirlidir. Hastalarda trombositopeni 6 aydan daha uzun süre devam eder. Hastaların büyük bir kısmında, rutin kan sayımı sırasında trombositopeni bulunması ile anlaşılmaktadır. Semptom ve bulgular trombositopeninin şiddeti ile ilişkilidir. Kanama bulguları trombosit sayısı $30.000/\text{mm}^3$ 'den az olan hastalarda belirgindir. Sıklıkla purpura (peteşi ve ekimoz), epistaksis, menoraji ve dişeti kanaması görülür. Hematüri, hemoptizi ve gastrointestinal kanama daha seyrektr. İntrakraniyal kanama nadirdir ve genellikle trombosit sayısı $10.000/\text{mm}^3$ 'den az olan hastalarda görülmektedir. Hayatı tehdit eden kanamalar daha çok 60 yaş üstü olgularda görülmektedir. Ağır trombositopenik olgularda bile mortalitenin düşük olması dikkat çekicidir (58,59). İTP'de purpurik lezyonların palpabl olmaması, üzerine basmakla

solmaması, daha çok baskıya maruz kalan yerlerde oluşması tipiktir. Ağız mukozasında hemorajik büller görülmesi trombositopeninin ağır olduğunu işaret eder (60). Kanama bulguları dışında anamnez ve klinik muayene normaldir. Splenomegali genellikle yoktur. Bazı olgularda dalak boyutları hafifçe artmış olabilir, ancak bu oranın sağlıklı bireylerde saptanan splenomegali oranları ile aynı olduğu belirtilmektedir (61,62). Konstitüsyonel semptomların (ateş, kilo kaybı gibi) ve belirgin organomegalinin varlığı İTP tanısından uzaklaştırır, böyle olgularda mutlaka diğer hastalıklar aranmalıdır.

2.1.5 TANI

İTP tanısı, trombositopeni yapan diğer nedenler dışlanarak konulur. Ayrıntılı anamnez ve fizik muayene, tam kan sayımı ve periferik yayma tanı koymak için genellikle yeterlidir. Enfeksiyon şüphesi olanlarda viral enfeksiyon testleri, hepatit testleri, anti human immunodeficiency virus (HIV) testi yapılmalıdır (9,63). Kemik iliği, 60 yaş üstü hastalarda myelodisplastik sendromu ekarte etmek için ve splenektomi kararı alınmış İTP hastalarında yeniden tanıyı değerlendirmek amacıyla önerilir (65,66).

Anamnezde; kullanılan ilaçların sorgulanması, sistemik hastalıklar ve enfeksiyon hastalıkları semptom sorgulanması, ailede önemli kan hastalığı öykü varlığının sorgulanması önemlidir. Fizik muayenede kanama bulguları, enfeksiyon bulguları, sistemik hastalık bulguları, lenfadenopati organomegali var olup olmadığına dikkat edilmelidir. İTP’de kanama bulguları dışında fizik muayene normaldir. Ağır kanama yoksa solukluk görülmez. İTP hastalarında %10 vakada dalak ucu palpe edilebilir (61,62,64). Eğer belirgin splenomegali saptanırsa lösemi, sistemik lupus eritematosus (SLE), enfeksiyöz mononükleoz, hipersplenizm gibi diğer tanılar dikkatlice araştırılmalıdır. Hepatomegali ve lenfadenopati saptanmaz. Ancak üst solunum yolu enfeksiyonuna bağlı servikal lenfadenopati görülebilir. Yaygın lenfadenopati varsa öncelikle lösemi tanısı dışlanmalıdır.

2.1.6 LABORATUVAR BULGULARI

1-Tam Kan Sayımı: İzole trombositopeni tipiktir. Trombosit sayısı genellikle $100.000/mm^3$ in altındadır. Ağır kanamalı olgularda ise $20.000/mm^3$ in altına düşmüştür. Ağır kanama olmadıkça kan sayımında hemoglobin değeri normal saptanır. Enfeksiyon varsa lökositoz, lenfositoz ve atipik hücreler saptanabilir. Vakaların %25’ inde hafif eozinofili görülebilir (64).

2-Periferik Yayma: Trombosit sayısının değerlendirilmesi periferik yayma ile yapılır. Pseudotrombositopenin (trombosit kümesi, trombosit satellizmi ‘trombositlerin nötrofil, monosit etrafında görülmesi’) dışlanılmasını sağlar. Dev trombositleri görülmesi ile hereditör hastalıkların ayırıcı tanı yapılmasına olanak sağlar. Yaymada şistosit görülmesi trombolitik trombositopenik purpura ve hemolitik üremik sendrom hastalıkları için ayırıcı tanı yapmamızı düşündürür (67,68). İTP hastalığında yaymada trombosit anizositozunun varlığı belirgindir. Dev trombositler yapımın arttığının, çok küçük trombositler yıkımın arttığının işaretidir (69).

3-Kemik iliği aspirasyon-biyopsi : İTP hastalığından şüphelenilen tüm hastalarda önerilmez. Splenektomi önerilen hastalara ve 60 yaş üstü İTP tanısı almış hastalara yapılır (67,68). Kemik iliğinde megakaryositlerin yapısı normal, sayısı artmış, genç hücreye doğru sola kayma olabilir. Eritropoez ve myelopoez normaldir. Bazı hastalarda inefektif trombopoez tesbit edilmiştir (9,40,70).

4-Antitrombosit antikorlar: Amerikan Hematoloji Derneği, İTP tanısı için antitrombosit antikor bakılmasını önermez. Tanı için hala bu testin önemini kanıtlar bir veri yoktur (9,23).

2.1.7 AYIRICI TANI

Pseudotrombositopeni: Toplumdaki psödotrombositopeni sıklığı % 0,09–0,21 (yaklaşık 1–2/1000) civarında bulunmuştur (8,71,72). Trombosit kümeleşmesi, etilen diamin tetra asetik asit (EDTA)’e karşı doğal olarak bulunan otoantikorlar ile ilişkili olarak invitro gerçekleşir. Trombosit sayısı yanlışlıkla düşük saptanır. Kümelenmiş trombositler nedeni ile lökosit sayısı yüksek olarak saptanabilir. Klinik olarak bir anlamı yoktur. Sitratlı kan örneği ile yapılacak kan sayımı ile doğru trombosit sayısı bulunabilir. Ayrıca nötrofil ve monosit hücreleri etrafında trombositlerin satellizm oluşturmada diğer pseudotrombositopeni nedenlerinden birisidir. Bir diğeride, dev trombositlerin görüldüğü hereditör trombosit hastalıklarında da yanlış olarak trombosit düşük bulunabilir. Büyük trombositler nedeni ile lökositoz izlenebilir (36).

İlaça bağlı trombositopeni: Akut trombositopeniye neden olarak İTP ile karışabilir. İlaç kesildiğinde spontan olarak trombosit sayısı normale gelir. Bazı trombositopeni yaptığı bilinen ilaçlar: heparin, kinin, sulfonamide türevi ilaçlar,

simetidine, asetaminofen, ibuprofen, naproxen, ampiciline, piperasilin, vankomisin v.b (73,74,75).

Hereditör Trombositopeniler: Genelde çocukluk çağında tanısı konulur. Bazen tanı konulmamış vakalarda erişkin yaş grubunda İTP ile karışabilir (76). Von Willebrand Sendromu, Wiskott-Aldrich Sendromu, Bernard-Soulier Sendromu vs.

Gestasyonel Trombositopeni: Sıklığı yaklaşık olarak %5'dir (77). Tipik özellikleri :

1-Trombosit sayısı tipik olarak 70.000/ mm³'den fazladır, olguların 2/3'de trombosit sayısı 130.000–150.000/ mm³ arasındadır (40).

2-Hastada daha önce trombositopeniye ait öykü yoktur.

3- Gebeliğin üçüncü trimestırda genellikle görülür.

4-Bebekte trombositopeni gelişmez.

5-Doğum sonrası spontan olarak düzelir (9).

Enfeksiyona Sekonder Trombositopeni: Viral ve bakteriyel enfeksiyonlar trombositopeni yapabilir. Rubella, enfeksiyöz mononükleoz, hepatit enfeksiyonları, HIV enfeksiyonu gibi (78).

Diğer nedenler (79)

1-Kronik karaciğer hastalığı ile birlikte hipersplenizm

2-Myelodisplastik sendrom, akut lösemiler ve diğer hematolojik hastalıklar

3-Dissemine intravasküler koagülasyon, hemolitik üremik sendrom, trombotik trombositopenik purpura

4-Tüberküloz gibi sinsi kronik enfeksiyonlar

5-Sekonder İTP (SLE, KLL vs.)

2.1.8 TEDAVİ

İTP hastalığı için uygun tedavi seçenekleri en son, 2003 yılında İngiltere Genel Hemotoloji Komitesi tarafından guideline olarak oluşturuldu. Uluslararası konsensus 2009 yılında oluşturuldu (80,81).

2.1.8.1 Genel Tedavi Prensipleri:

İTP hastalığında major kanama nadir görülür ve trombosit değeri 10.000/ mm³ in altında olduğu zaman riski vardır. Bu durumda asıl tedavideki hedef, trombosit değerlerini tamamen normale getirmekten çok kanamayı durduracak makul trombosit değerine ulaşmaktır (9,82).

Semptomatik, önemli derecede trombosit değeri düşük olan hastalara tedavi vermek gerekir. Tanısı konan bir hastada tedavi kararını belirleyecek en önemli bulgu kanama semptomlarının varlığıdır. İTP hastalarında trombosit sayıları $50.000/\text{mm}^3$ 'in üzerindeyken kanama semptomları nadirdir (9, 83,84,). Trombosit sayısı 30.000 ile $50.000/\text{mm}^3$ arasında olan olgularda genellikle klinik olarak anlamlı kanama bulguları yoktur. Kolayca peteşiler gelişebilir. Bu olgular kanama açısından dikkatle takip edilmelidirler. Genellikle benign ve stabil gidişat gösterirler (85,86,87). Trombosit değeri $20.000/\text{mm}^3$ altında kanama semptomları görülebilir.

Erişkin İTP hastalarında tam remisyon sağlanması çocuklara göre karşılaştırıldığında düşüktür. Bazı hastaların tedavisi kesildiğinde tekrar trombosit değeri düşer (85).

2.1.8.2 Acil Tedavi:

Yaşamı tehdit eden morbidite ve mortaliteyi artıracak kanamalarda ve ağır trombositopeninin olduğu durumlarda acil tedavi gerekir. İTP' li hastalarda trombosit sayısı $10.000/\text{mm}^3$ altında ise hayatı tehdit eden kanamaların riski artacaktır. Bununla birlikte hayatı tehdit eden kanama oranı beklenenden azdır ve daha çok 60 yaş üzerindeki olgularda ve başka sistemik problemleri olanlarda görülür. İTP' li hastalarda en tehlikeli komplikasyon intrakraniyal kanamadır. Özellikle baş ağrısı, mide bulantısı ve kusma ile gelen olgularda mutlaka kraniyal bilgisayarlı tomografi çekilmeli intrakraniyal kanama araştırılmalıdır. Bunun dışında gastrointestinal kanama, masif hematüri veya internal hematom varsa bu hastalar da mutlaka hastaneye yatırılmalı ve acil olarak trombosit sayısı yükseltilmelidir. Acil tedavide trombosit replasmanı, parenteral steroid tedavisi (metil prednizolon 1 gr/gün , 3 gün), intravenöz immunoglobulin tedavisi (IVIg) (1 g/kg/gün , 2 gün), IVIg + parenteral glukokortikoid uygulanabilir. Olguların büyük bir kısmında IVIg trombosit sayısını 3 gün içinde yükseltmektedir (9,23,84). Trombosit transfüzyonu yapıldığında verilen trombositler de hızla parçalanacaktır bu nedenle trombosit sayısı artmayacaktır. Ancak kanama bölgesinde trombosit tıkaçı oluşturmaya yardımcı olabileceğinden, akut kanamalı olgularda kullanılabilir. IVIg arkasından trombosit transfüzyonu yapılırsa, IVIg trombosit yarı ömrünü arttırabilir ve hastanın trombosit sayısı artabilir (88). Aminokaproik asit ve traneksamik asit fibrinolizi inhibe eden bir ilaçtır. Yaygın damar

içi pıhtılaşması sendromu ve üst üriner sistem kanamalarında kontrendikedir (trombüs oluşturarak üriner sistemi tıkayabilir), bu durumlar dışında güvenle kullanılabilir. Aminokaproik asit intravenöz olarak 0,1 g/kg 30 dakikada infüzyon, ardından 0,5–1 g/kg 2–4 saatte bir uygulanmaktadır. Traneksamik asit 500–1000 mg/gün dozunda verilebilir. Her ikisinin de gastrointestinal absorpsiyonu hızlı olduğundan acil durumlarda oral olarak da verilebilir. Acil tedavide steroid ve IVIg tedavisine vinkristin de eklenebilir (23,89).

2.1.8.3 İlk Tedavi:

Trombosit değeri 30.000/ mm³'ün altında olan tüm hastalar tedavi edilmelidir. Bu hastalarda kanama riski yüksektir. Özellikle yaşlı komorbit hastalığı olanlarda risk daha fazladır.

Trombosit değeri 30.000 ile 50.000/ mm³ arasında olan hastalarda kanama bulgusu var ise tedavi verilmelidir. Kanama bulgusu olmayan hastalar tedavisiz takip edildiklerinde % 10' unda ciddi trombositopeni gelişmiş. Bu nedenle hastalarda tedavisiz yakın takip edilmesi önerilir.

Trombosit değeri 50.000/ mm³'ün üstünde olan hastalar tedavisiz izlenir (83).

Steroid Tedavisi: Steroidler trombosit sayısı 30.000/ mm³ altında veya trombosit sayısı 30.000–50.000/ mm³ arasında olup kanama bulguları olan olgularda kullanılır. Başlangıç tedavisinde oral metil prednizolon 1 mg/kg/gün dozunda başlanır. Çoğu hastada artmış trombosit üretimine ve azalmış trombosit yıkımına bağlı olarak trombosit sayısında artış izlenir. Steroidlerin etkileri otoantikör yapımını azaltmak, makrofajların fagositoz yeteneğini bozmak, kemik iliğinde trombosit yapımını arttırmak ve kapiller sızmayı engellemek olarak sayılabilir (90). Başlangıç tedavisine trombosit sayısı düzelinceye kadar devam edilmesi önerilmektedir (9). Genellikle hastalarda ilk 3 hafta içinde cevap alınmaktadır. Olguların üçte ikisinde birinci hafta sonunda trombosit sayısı 50.000/ mm³ üstüne çıkmakta, ancak steroid dozu azaltılınca yeniden düşmektedir (9,84). Bu nedenle cevap alınan olgularda steroid tedavisinin 1 mg/kg/gün dozuyla 3 haftaya tamamlanması önerilmektedir (9,23,84). Steroidlerin kullanılmasına bağlı sık görülen yan etkiler hiperglisemi, hipertansiyon, katarakt, osteoporoz, aseptik nekroz, psikoz, fırsatçı infeksiyonlar, kilo alma, ay dede yüzü vb'dir (9,23,84,91).

Alternatif olarak deksametazon 40 mg/gün dozunda 4 gün verilebilir. Trombosit sayısı 20.000/mm³ altında olan 125 hastaya deksametazon tedavisi verilmiş. Çalışmada, hastaların %85'inde trombosit sayısının 50.000/ mm³'nin üzerine çıktığı ve bu hastaların %53'nün ek tedavi verilmesine gerek kalmadan güvenli bir şekilde takip edildiği gösterilmiştir. Bu tedavinin daha kolay tolere edilebildiği bildirilmektedir (90). Üç hafta sonunda hasta steroide cevap vermez ise, diğer tedavi seçeneklerine geçilir.

Yüksek doz steroid tedavisi, genellikle çocuklarda veya klasik steroid tedavisine cevap vermeyen hastalarda kullanılır. Ancak derin trombositopenisi olan hastalarda ilk tedavi olarakda kullanılabilir. Bazı çalışmalarda trombositopeninin düzelme hızı, 1mg/kg steroid tedavisi alanlara göre daha yüksek bulunmuş, remisyona girme oranlarında ise farklılık bulunmamıştır (92).

Intravenöz İmmunoglobulin (IVIg): IVIg kronik İTP'li olguların yaklaşık %75'inde trombosit sayısını yükseltmekte, yaklaşık yarısında trombosit sayısını normal sınırlara ulaştırmaktadır. Ancak cevap geçicidir, yaklaşık 3–4 hafta sürmektedir (9,91). Tekrarlayan IVIg uygulamaları refrakterlik yaratabilir (93). IVIg makrofajların Fc reseptörlerini bloke ederek, antikorla kaplı trombositlerin klirensini azaltmaktadır (91,94). Önerilen total doz 0,4 g/kg/gün 5 gün veya 1 g/kg/gün 2 gün şeklinde uygulanabilmektedir. Yan etkileri baş ağrısı, bel ağrısı, bulantı, ateş, aseptik menenjit, alloimmün hemoliz, hepatit, böbrek yetersizliği, akciğer yetersizliği ve trombozudur. Konjenital Ig A eksikliği olan olgularda anafilaktik reaksiyon görülebilir, bu nedenle IVIg uygulanacak olgulara Ig A düzeyi bakılmalıdır. IVIg uygulaması oldukça pahalıdır. Eğer hayatı tehdit eden kanama yoksa erişkin İTP'de ilk basamakta kullanılması önerilmez. Splenektomiye hazırlık aşamasında da verilebilir (9).

Anti-(Rh) D: Rho (D) antijenine karşı yüksek düzeyde antikor içeren bir gammaglobulindir. Anti-(Rh) D antikorları intravenöz olarak verilince eritrositlere bağlanır, antikorla kaplı eritrositler başlıca dalakta makrofajlar tarafından parçalanır. Böylece Fc reseptörleri bloke edilmiş olur ve antikorla kaplı trombositler parçalanmaktan kurtulur (95,96). Anti-(Rh) D sadece Rh-pozitif olgulara kullanılabilir. Bu uygulama hemolitik anemiye neden olur. Hemoliz geçicidir, kan transfüzyonu genellikle gerekmez. Anti-(Rh) D intravenöz olarak 50–100 µg/kg 3–5 dakikalık infüzyon şeklinde uygulanır. Yan etkileri baş ağrısı, titreme, ateş, karın ağrısı, diyare,

kusma ve miyaljidir. Erken tip-I (IgE ile ilişkili) ve tip-III (immün kompleks tipi) aşırı duyarlılık reaksiyonlarına neden olabilir. Remisyon cevap oranı düşüktür. Ciddi kanaması olan hastalarda ve splenektomi öncesi tedavi verilebilir (97).

2.1.8.4 İkinci Tedavi

İlk tedaviye rağmen derin trombositopeni devam ettiğinde ikincil tedaviler kullanılır. Rituksimab ve splenektomi bu aşamadaki tedavi seçenekleridir.

Splenektomi: Dalak, antitrombosit antikörlerinin üretiminin yanı sıra opsonize trombositlerin yıkıldığı en büyük alandır. Üç-altı hafta süreli medikal tedaviye rağmen trombosit sayısı $10.000/\text{mm}^3$ altında seyreden veya kanama bulguları olan hastalarda, medikal tedavi kesildikten sonra nüks eden ve trombosit sayısı $30.000/\text{mm}^3$ altında seyreden hastalarda, sürekli yüksek doz steroid kullanımı gereken olgularda güvenli trombosit değerlerine ulaşmak için splenektomi uygulanmaktadır (9,98). İTP tanılı splenektomi yapılmış 2599 erişkin hastayla yapılmış 47 çalışmanın meta analiz sonuçları ortalama 29 aylık takip sonucunda yanıt oranlarının % 66 olduğunu ortaya çıkartmıştır. Bu analiz George ve arkadaşlarının en kapsamlı analizi olarak yakın zamanda bildirilmiştir (9). Splenektomiden en az 2 hafta önce hemofilus influenza tip B, pnömokok ve meningokok aşılı yapılmalıdır (99). Splenektomi, olguların üçte ikisinde tam remisyon sağlamaktadır (9,23,98). Kalan üçte bir olguda trombosit sayısı düşük devam eder. Gençlerde ve splenektomi sonrası ilk 10 günde trombosit sayısı $500.000/\text{mm}^3$ üzerinde olan olgularda uzun dönem sonuçlarının daha iyi olduğu bildirilmektedir (9,100,101). Splenektomiye bağlı komplikasyon oranı yaklaşık %10, ölüm oranı ise yaklaşık olarak % 0,2–0,7'dir ve mortalite ileri yaş grubunda ve eşlik eden başka sistemik hastalığı olanlarda yükselmektedir. Trombosit sayısı düşük olgularda, operasyon sırasında kanamanın engellenmesi için yüksek doz steroid, IVIg ve trombosit transfüzyonları kullanılabilir. Bu hastalarda kanamadan ziyade bakteriyel infeksiyonlar mortaliteyi etkilemektedir. Splenektomi sonrası kapsüllü bakteriler ile fatal infeksiyonlar gelişebilir. Aşılama bu riski azaltmakla beraber, tamamen ortadan kaldırmaz. İTP'de açık cerrahi girişim yanında laparoskopik splenektomi de yapılabilir. Deneyimli kliniklerde yapıldığında laparoskopik splenektominin güvenli ve ucuz olduğu, uzun vade sonuçlarının açık splenektomi ile benzer olduğu gösterilmiştir. Ancak laparoskopik 13 splenektomide her zaman aksesuar dalağı bulmak mümkün

olmayabilir, operasyon sırasında kalacak ufak bir dalak dokusu tekrar büyüyerek trombositopeni yapabilir (9,102).

Splenektomi yapılmış olan olgularda trombositopeni tekrar gelişirse ve periferik yaymada splenektomiye ait bulgular görülmezse (örneğin howell jolly cisimcikleri yoksa), aksesuar dalak dokusundan şüphelenilmelidir. Bu hastalarda uygun radyonüklid veya manyetik rezonans inceleme ile aksesuar dalak dokusu görüntülenebilir (103).

Splenektomi ile alınan cevap rituximab ile karşılaştırıldığında daha yüksek orandadır (104). Rituximab ise cerrahi yapılamayan durumda tercih edilebilir.

Rituximab: İlk tedaviye cevapsız İTP hastalarında ikinci tedavi seçeneklerinden birisidir. Rituximab CD20'ye özgün kimerik bir monoklonal antikordur. B hücrelerin hızla azalmasına neden olur ve etkisi 6-12 ay kadar sürer. Rituximab CD20 pozitif B lenfositlerin yüzeyine bağlanır ve kompleman sisteminin aktivasyonu ile hücre lizise uğrar (105). Ek olarak, rituksimab Fc reseptör bağlama yolu ile antikor bağımlı hücrel sitotoksositeye de aracılık etmektedir. Bununla birlikte, bu etkiler tek başına rituximabın etkisini izah etmemektedir. Örneğin, olgun B lenfositlerin (plazma hücreleri) yüzeylerinde CD20 bulunmamaktadır. Diğer bir mekanizma IVIg'de olduğu gibi makrofajların Fc reseptörlerinin blokajıdır. 375 mg/m² dozunda 4 haftada bir uygulanarak 4-30 hafta süre ile olguların % 40'ında tam remisyona sağlandığı bildirilmiştir (106). Yan etkileri; sitokin release sendromu: Genellikle ilk uygulamadan sonra ortaya çıkan ve sık rastlanan bir yan etkidir. Ateş, üşüme, titreme, bulantı, kusma, allerjik reaksiyonlar (döküntü, kaşıntı, anjioödem, bronkospazm, dispne vb), yüzde kızarma görülebilir. Anjina pectoris, kalp yetmezliği ve aritmilerin alevlenmesine neden olduğu bildirilmiştir. Tümör lizis sendromu bildirilmiştir. Parasetamol ve antihistaminik premedikasyonu önerilmektedir. Gerekirse prednol ile premedikasyon yapılabilir. Progresif multifokal lökoensefalopati, rituximab'ın uzun dönem kritik yan etkisidir. Ancak şimdiye kadar İTP'de tedavi verildiğinde bir hastada rapor edilmiştir (107). İlk infüzyonda önerilen hız 50 mg/saattir. İlk yarım saatten sonra her 30 dakikada bir 50 mg artırılarak maksimum 400 mg/saate kadar çıkılabilir. Sonraki infüzyonlarda 100 mg/saat başlanıp yarım saatte 100 mg artırılarak 400 mg/saat dozuna çıkılabilir. Rituximab yan

etkileri splenektomi komplikasyonlarına nazaran daha azdır. Ancak alınan cevap ve remisyon süresi splenektomiye oranla daha azdır (108,109,110,111,112).

2.1.8.5 Kronik Refrakter İTP' de Tedavi:

Bu grup hastalarla yapılan çalışmalarda hasta sayılarının az olması verilerin güvenilirliğini azaltmaktadır. Ayrıca kullanılan ilaçların önemli yan etkileri olması da tedavide belirsizliğe yol açmaktadır. Temel amaç; kanama bulgusu olmayan veya minimal olan, trombosit sayısının 10000–20000/mm³'den yüksek olduğu güvenli bir trombosit sayısı sağlamaktır. Kişilerin yaşam şekli ve diğer medikal problemleri de göz önünde bulundurulmalıdır. Trombosit sayısı 30.000/ mm³ altında olan olgularda tedavi tartışmalıdır. Eğer herhangi bir kanama bulgusu yoksa ve hastanın kanama açısından riskli bir durumu (kontrolsüz hipertansiyon, kanayan peptik ülser, üremi, tehlikeli yaşam tarzı gibi) söz konusu değilse, tedavisiz yakın takip önerilebilir. Splenektomiye yanıtı olmayan olgularda diğer tedavi seçeneklerinin başarı şansı da düşüktür. Anti-(Rh) D, immunosupresif ilaçlar ve/veya danazol uygun hastalarda denenebilir. Sonuç olarak refrakter İTP'li olgularda standart bir tedavi mevcut değildir. Olgunun klinik bulguları, yaşam tarzı, tedaviye yanıtı ve tedavinin yan etkileri dikkate alınarak kişiye özel bir tedavi protokolü geliştirilmelidir (113,114,115).

Anti-CD 20 Antikorların İTP'de Kullanımı: Kronik refrakter İTP hastalarında insan anti-B lenfosit monoklonal antikor olan anti-CD20 (rituximab) ile yapılan olgu raporları ve klinik çalışmaların sonuçları cesaretlendiricidir. Birçok İTP olgusunda humoral immün sistemin anahtar rolü dikkate alındığında anti-CD 20'nin faydalı olabileceği hipotezi oldukça akla uygundur. Aslında İTP' de endikasyon dışı olarak anti-CD 20 kullanılan 40'tan fazla olgu yayınlanmıştır. Çok sayıda tedavi yaklaşımının başarısız olduğu erişkinlerle yapılan üç büyük kohortta hastalar dört hafta süre ile haftada 375 mg/m² anti-CD20 ile tedavi edilmişlerdir (113,114,115). Hastaların yaklaşık %50'sinde parsiyel veya tam yanıt elde edilmiş, yaklaşık %33'ünde sürekli remisyon sağlanmıştır.

Vinka Alkaloidleri: Vinkristin veya vinblastin İTP' li olguların %70'inde geçici bir cevap oluşturabilir, ancak kalıcı cevap oranı %10'un altındadır(9,23,116,117). Vinkristin (1–2 mg) veya vinblastin (0.1 mg/kg, maksimum 10 mg) haftada bir en az 3

kez uygulanır. Vinka alkaloidlerinin trombosit mikrotübüllerine bağlanarak dalağa taşındığı ve dalakta makrofajlara girdiğinde fagositik fonksiyonları bozduğu ileri sürülmektedir. Vinka alkaloidleri ayrıca megakaryopoezi ndüklemektedir. Yan etkileri nöropati, nötropeni, çene ağrısı, alopesi ve konstipasyondur (117).

Siklofosfamid: Alkilleyici bir ilaçtır. Refrakter İTP olgularında oral (50–200 mg/gün) veya parenteral (1–1,5 gram/ 4 haftada bir) kullanılabilir (118). İTP’ li olguların %60-80’inde trombosit sayısını yükseltir, %20–40 olguda kalıcı cevap elde edilebilir (9). Yan etkileri kemik iliği baskılanması, hemorajik sistit, infertilite, alopesi ve sekonder malignite gelişimidir. Yan etkileri nedeniyle genç olgularda ancak ikinci basamakta kullanımı endikedir.

Azatioprin: Pürin analogudur. Günlük doz 50–250 mg arasında değişir. Etkinliğin değerlendirilmesi için en az 4 ay kullanılması gereklidir. Refrakter olgularda cevap oranları % 45 olarak bildirilmektedir (119). En önemli yan etkisi kemik iliği baskılanması, sekonder malignite riskinin artması ve teratojen etkilerdir (9,119).

Danazol: Virilizan etkinliği azaltılmış sentetik bir androjendir. Refrakter İTP’li olgularda 800 mg/gün dozda en az 6 ay kullanıldığında cevap oranları %10–80 arasında bildirilmektedir. Danazolün östrojen etkisini antagonize ederek fagositik hücrelerdeki Fc reseptör sayısını azalttığı ileri sürülmektedir. Gebelerde ve karaciğer hastalığı olanlarda kullanılmaz. Başlıca yan etkileri kilo artışı, sıvı retansiyonu, hirsutizm, sekonder amenore, ses değişikliği, akne, karaciğer toksisitesi, baş ağrısı, letarji ve miyaljidir (9,116).

Trombopoezi Sitümüle Eden Ajanlar: Trombopoietin reseptör agonisti recombinant trombopoietin bu grub ilaçlardır.

Romiplostim: Peptid yapıda trombopoietin reseptör agonistidir. Kronik refrakter İTP’de diğer tedavilere dirençli olgularda kullanıldığında trombosit değerini yükselttiği, kanamayı azalttığını gösteren yüz güldürücü çalışmalar mevcuttur. Ancak çalışmalarda önemli yan etkileri olduğunda tesbit edilmiştir. Kemik iliğinde fibrozis, tromboemboli, monoklonal gammopati, baş ağrısı gibi yan etkileri var. United States’de dirençli kronik refrakter İTP’de FDA onayı mevcuttur (120,121).

Eltrombopag: Peptid yapıda olmayan trombopoietin reseptör agonistidir. Günde bir defa oral kullanımı mevcut. Cevabı ilacı kestikten iki hafta sonra kaybolur.

Kemik iliği fibrozis yan etkisi yoktur. Hepatobiliyer laboratuvar bozukluğu yapabiliyor. Belirgin trombosit değerinde yükselme ve kanama da azalma yapıyor (122,123).

3.MATERYAL METOD

3.1 HASTA SEÇİMİ

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Hematoloji Polikliniğine Nisan 2003 ve Şubat 2010 yılları arasında başvurmuş ve İTP tanısı almış hastaların dosyaları incelendi. Yüzelli hasta çalışmaya alındı. SLE, antifosfolipid sendromu, evans sendromu, ilaçlara sekonder gelişen trombositopeni, enfeksiyona sekonder gelişen trombositopeni, gestasyonel trombositopeni, lenfoproliferatif hastalıklar, kronik karaciğer hastalığı, splenomegali, arter veya venöz tromboz tesbit edilen hastalar, kanser tanısı almış ve trombositopeni saptanmış hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışma süresince takiplerinde problem olan hastalar da çalışmaya alınmadı.

İTP Hastalığının tanısı; ayrıntılı anamnez, fizik muayene, tam kan sayımı, periferik yayma ile değerlendirilip, diğer trombositopeni yapan hastalıklar dışlanarak konulmuştu. Her hastanın yaşı, cinsiyeti, tanı tarihi, sahip olduğu diğer hastalıklar, şikayeti, fizik muayene bulguları, beyaz küre sayısı, hemoglobin değeri, ortalama trombosit volumü (mpv), biyokimya testleri, hepatit B ve hepatit C serolojisi, kollejen doku hastalıkları için antinükleer antikor (ANA), çift sarmallı DNA antikor (AntidsDNA) testleri kaydedildi.

Hastaların tanı tarihinde ki trombosit değeri, verilen tedaviler, tedavide alınan cevaplar, remisyon oranları, splenektomi yapılma oranı, splenektomiye alınan cevap, immün süpresif tedavi seçenekleri ve alınan cevap değerlendirildi.

Trombosit değeri $30.000/\text{mm}^3$ altında olan ve/veya kanaması olan hastalara tedavi verilmişti. Tedavide; 1mg/kg/gün prednizolon verilmişse standart doz steroid tedavisi (SDST) olarak adlandırıldı. Bu tedavi 2-4 hafta boyunca verilmişti. Normal trombosit değerine ulaşınca kademeli olarak tedavi dozu azaltılarak kesilmişti. Steroid tedavisi 30mg/kg/gün prednizolon 3 gün süre ile verilmiş ise yüksek doz steroid tedavisi (YDST) olarak adlandırıldı. Bazı hastalara 3 gün yüksek doz steroid tedavisi ardından 1mg/kg/gün prednizolon tedavisi başlanmıştı. Bu hastalar ise yüksek doz ile birlikte standart doz steroid tedavisi (YDSDST) olarak adlandırıldı. Bu hastalarda da steroid

tedavisi 2-4 hafta boyunca verilmişti. Trombosit değeri normale geldikten sonra kademeli olarak azaltılarak tedavi kesilmişti. Tedavide 40 mg/gün dört gün boyunca dexametazon tedavi verilmiş ise dexametazon tedavisi (DT) olarak adlandırıldı. Kontrolsüz diyabetes mellitus ve hipertansiyonu olanlarda, aktif gastrointestinal ülser ve kanaması olanlarda, kalp yetmezliği olanlarda steroid tedavisi verilmemişti. Bu hastalara ve derin trombositopeni ile başvuran hastalara intravenöz immunglobulin (IVIg) kullanılmış, 400mg/kg/gün beş gün veya 1gr/kg/gün iki gün süre ile verilmişti. Aktif kanaması olan bazı hastalarda IVIg ve 1mg/kg/gün prednizolon tedavisi verilmişti. Bu hastalarda IVIg ile birlikte standart doz steroid tedavisi (IVIGSDST) olarak adlandırıldı. Bu hastalarda da steroid tedavisi 2-4 hafta boyunca verilmişti. Trombosit değeri normale geldikten sonra kademeli olarak azaltılarak tedavi kesilmişti.

Tedavi yanıtı için trombosit sayısının 150.000/ mm³'ün üzerine çıkması esas alındı. Trombosit sayısını 50-150.000/ mm³ arasına çıkaran, ya da 150.000/ mm³ ün üzerine çıkarıp bir hafta içinde 50.000/ mm³'ün altına düşme olan tedaviler, parsiyel yanıtı olarak kabul edildi.

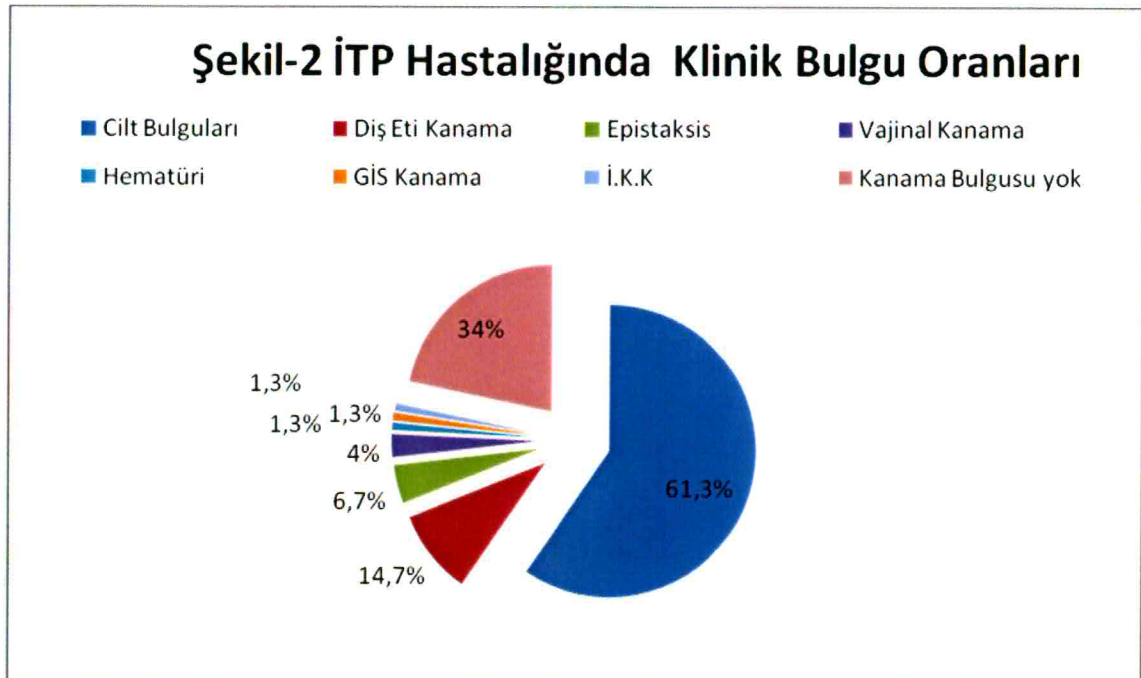
3.2 İSTATİSTİK

Çalışmada elde edilen veriler değerlendirilirken, istatistiksel analiz için SPSS 15.0 programı kullanıldı. Veriler değerlendirilirken sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma ile, frekans verileri ise sayı (%) ile ifade edilmiştir. Veriler normal dağılıma uymadığı için grupların ikili karşılaştırmasında “Mann-Whitney U” kullanılmıştır ve bu testte istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir. Sayımla elde edilen verilerin karşılaştırmasında ise “Ki kare testi(Chi square test)” kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi tüm testler için $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. SONUÇLAR

Retrospektif olarak incelenen 150 hasta dosyasından edinilen verilere göre; yaş ortalaması 44 ± 18 (yaş aralığı 18-91) olup, hastaların 108 (% 72)'i kadın, 42 (%28)'i erkek idi. Kadın / erkek oranı: 2,57 bulundu. Başvuru esnasında 92 (% 61,3) hastada cilt bulguları (peteşi, purpura, ekimoz), 22 (% 14,7) hasta da diş eti kanaması, 10 (% 6,7) hasta da epistaksis, 6 (% 4) hastada vajinal kanama mevcuttu. Takipde ise 2 (% 1,3) hasta da hematüri, 2 (% 1,3) hastada üst gastrointestinal sistem kanaması, 2 (% 1,3) hastada ise intrakraniyal kanama gelişti. Ellibir (% 34) hastada ise kanama şikayeti ve bulgusu yoktu. Şekil-2 de klinik bulgular grafik halinde sunulmuştur.

Hastalardan 5 (%3,3) kişide kronik böbrek yetmezliği, 20 (% 13,3) kişide diyabetes mellitus, 28 (% 18,7) kişide hipertansiyon, 2 (% 1,3) kişide koroner arter hastalığı mevcut idi ve hastalıkları ile ilgili ilaçlar kullanıyorlardı.



Hastaların 2 (%1,3)'inde beyaz küre düşüklüğü (Wbc < 4000) mevcut idi ve ikisinde kadın hasta idi. Elli altı hastada (% 37,3) anemi mevcut idi. Kırkdokuzu (% 32,6) kadın, 7 (% 4,6)'i erkek idi. Anemi tesbit edilen hastaların hepsinde demir eksikliği anemisi mevcuttu. Hastaların yaşı; 40 yaş altı, 40-60 yaş arası ve 60 yaş üstü olarak ayrıldı. Hasta yaşı ile beyazküre sayısı, hemoglobin değeri, trombosit değeri ve MPV değeri arasındaki ilişkiye de bakıldı. Ancak istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı. (sırasıyla p=0.6, p=0.09, p=0.5, p=0.7) Tablo-1' de şematize edilmiştir.

Tablo-1: İTP'li Hastaların Yaş ile Tam Kansayımı Parametrelerin Karşılaştırılması

Yaş		Hasta Sayısı	WBC:	Hb:	MPV:	Plt Sayısı:
yaş≤ 40		69				
	Ortalama		7966	12,2	9,3	22.391
	Ortanca		7600	12,5	9,4	11.000
	St.Deviasyon		3046	2,3	2,3	28.230
	Minimum		3700	6,2	4,3	0
	Maksimum		20.000	16,8	17,5	132.000
40-60		47				
	Ortalama		7742	12,7	9,3	21.212
	Ortanca		7600	13,4	9,8	8.000
	St.Deviasyon		2382	1,9	2,1	26.023
	Minimum		3900	7,6	4,7	2.000
	Maksimum		16.000	16	15,6	95.000
60< yaş		34				
	Ortalama		7423	12	9,6	20.882
	Ortanca		6700	12,1	10	13.000
	St.Deviasyon		25254	1,5	2,1	21.394
	Minimum		4200	8,5	5	1.000
	Maksimum		13.900	15	12,9	105.000

Hastaların 84 (%56)'üne kollajen doku hastalığı için ANA, antidsDNA bakılmıştı. Onaltı (%10,7) hastada ANA pozitif sonuçlanmıştı. Dört hastanın titresini 1/80 üzerindeydi. AntidsDNA pozitif sonuçlanan hasta yoktu. Anlamlı kabul edilmedi. SLE tanısı almış hastalar çalışmaya alınmadı. Hastalardan 94 (%62,7) hastaya hepatit B antijeni (Hbs Ag) ve hepatit C için antiHCV bakıldı. 2 hasta da Hbs Ag pozitif idi. Hastaların ikisi de taşıyıcı idi. İki hastada antiHCV pozitif idi. Her ikisinde de PCR HCV RNA negatif idi. Bu nedenle bu hastalarda çalışmaya kabul edildi.

Çalışmada ki 150 hastanın 25'i başka sağlık merkezlerinde İTP tanısı almış hastalardı. Nüks gelişmesi nedeniyle OMÜ Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Hematoloji polikliniğine başvurmuşlardı. Bu hastaların ilk tedavisi kliniğimizde verilmediği için ilk tedavi aşamasında bu hastalar alınmadı.

Çalışmada ki 150 hastanın ortalama takip süresi 15 ay (2ay-83 ay) idi.

4.1. İlk tedavi

OMÜ Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Hematoloji Bölümü'nde yeni tanı almış 125 hasta bu aşamada alındı. Yirmibir hastada kanama bulgusu olmadığından ve trombosit sayısı $30.000/mm^3$ 'ün üzerinde olduğundan tedavi verilmeden takip edildi. Tedavi verilen hastanın 17'ine yüksek doz steroid tedavisi verildi. Kırkiki hastaya 1mg/kg steroid tedavisi, 12 hastaya İntravenöz immunglobulin ve steroid tedavisi, 5 hastaya dekort tedavisi, 21 hastaya yüksek doz steroid ve 1 mg/kg steroid tedavisi, 7 hastaya da sadece intravenöz immunglobulin tedavisi verildi. Yetmişaltı hasta da tam remisyon elde edildi. Ondört hastada parsiyel cevap alındı, 14 hastada cevap alınmadı. Tablo-2 de verilen tedaviler ve alınan cevaplar sunulmuştur.

Tablo-2: İTP’li Hastalarda İlk Tedavide Verilen Tedaviler Ve Alınan Cevaplar

	Hasta Sayısı	Tam Cevap	Parsiyel Cevap	Cevapsız
YDST	17 (%16,3)	13 (% 76)	1 (%5,8)	3 (%18,2)
SDST	43 (%40)	32 (%74)	6 (%14)	5 (% 12)
IVIGSDST	12 (% 11,5)	8 (%66,6)	2 (%16,6)	2 (%16,6)
DT	4 (%4,8)	4 (%100)		
YDSDST	21 (%20)	14 (%66,6)	3 (%14,2)	4 (%19,2)
IVIG	7 (%6,7)	5 (% 71)	2 (%29)	-
Toplam	104 (%100)	76 (%73)	14 (%13,5)	14 (%13,5)

Alınan cevap bazında, yüksek doz steroid tedavisi, standart doz steroid tedavisi ve yüksek doz steroid tedavisi ile birlikte standart doz steroid tedavisi karşılaştırıldı. Ancak istatistiksel bir anlamlılık saptanmadı ($p=0,59$). Diğer tedavilerde hasta sayısı az olduğundan karşılaştırma yapılamadı. Yüksek doz steroid tedavisi ile standart doz steroid tedavisi alan hastalar arasında trombosit sayısının yükselme hızı karşılaştırıldı. İstatistiksel bir anlam bulunamadı ($p=0,48$). Ayrıca kadın erkek arasında ilk tedavi sonrası alınan cevap karşılaştırıldı. Ancak istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmadı ($p=0,42$).

4.2. İkinci Basamak Tedavi

Bu aşamada, ilk tedaviye cevapsız olan hastalar ile ilk tedavide tam remisyon veya parsiyel yanıt elde edilen, ardından nüks gelişen hastalar alındı.

İlk tedavi ile cevap alınamayan 14 hastaya splenektomi uygulandı. Splenektomi sonrası 8 kişide tam, 2 kişide parsiyel cevap alındı. Dört kişide ise splenektomi ile cevap elde edilmedi.

Çalışmamızda 58 (% 38) hastada ortalama 2,5 yıl içinde nüks gelişti. Hastaların %56’ında ilk bir yılda nüks gelişti. Otuzüç hasta fakültemizde tanı almış ve takipte olan hastalar idi. Yirmibeş hasta ise başka sağlık merkezinde İTP tanısı almış nüks gelişmesi nedeniyle fakültemize başvurmuş hastalar idi.

Otuzüç hastadan iki hastaya kanama bulgusu olmadığından ve/veya trombosit değeri $30000/\text{mm}^3$ ’ün üzerinde olduğundan tedavi verilmeden takip edildi.

Otuzbir hastaya tedavi verildi. Tablo-3'de verilen tedaviler ve alınan cevaplar sunulmuştur.

Tablo-3: İTP'li Hastalarda İkinci Tedavide Verilen Tedaviler ve Alınan Cevaplar

	Hasta Sayısı	Tam Cevap	Parsiyel Cevap	Cevapsız
YDST	4 (%12,9)	-	2 (% 50)	2 (% 50)
SDST	17 (%54,8)	5 (%30)	5 (%30)	7 (%40)
IVIGSDST	3 (%9,6)	2 (%66,6)	-	1 (%33,4)
DT	3(%9,6)	1 (%33,4)	-	2 (%66,6)
YDSDST	3 (%9,6)	2 (%66,6)	1 (%33,4)	-
IVIG	1 (%3,2)	-	1 (%100)	-
Toplam	31 (%100)	10 (%32)	9 (%28)	12 (%40)

Verilen tedavi ile cevap alınmayan 12 hastadan ikisi, ilk tedavide splenektomi olmuş ve parsiyel cevap alınmış hastalar idi. İki hastada da nüks gelişince verilen tedavi ile cevap alınmadı. Üçüncü basamak tedavi verildi. Ancak biri, intrakraniyal kanama gelişmesi nedeniyle vefat etti. Diğer on hastaya splenektomi uygulandı. On hastada da tam cevap elde edildi. Bu hastalardan bir kişide yaklaşık bir buçuk yıl sonra atak gelişti. Verilen tedaviye cevap alınmadı. Üçüncü basamak tedavi verildi.

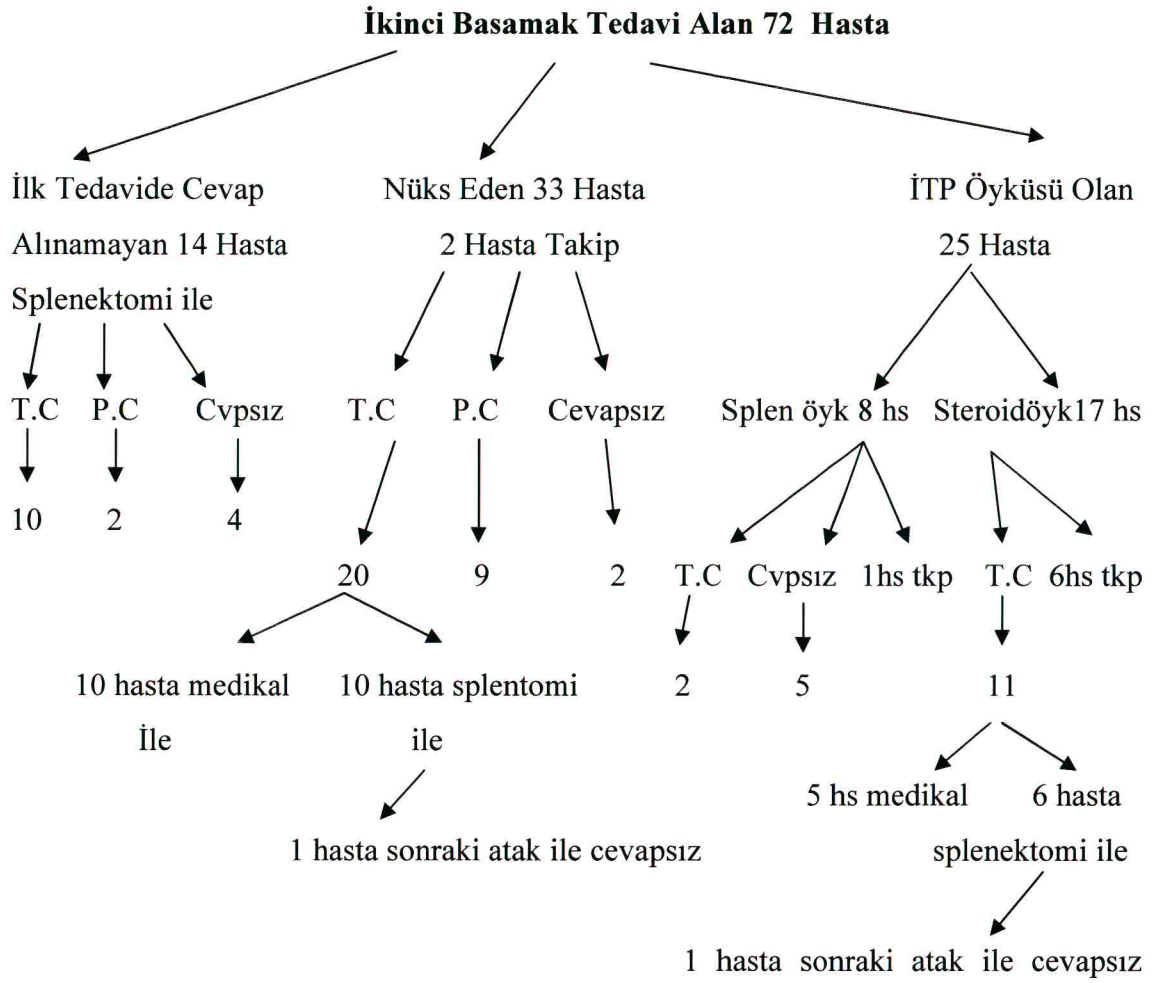
Önceden İTP tanısı almış ve nüks gelişmesi üzerine fakültemize başvuran 25 hastanın 8'ine ilk başvurduğu sağlık merkezinde splenektomi uygulanmıştı. Nüks gelişince sekiz hastanın biri, kanama bulgusu olmadığından ve/veya trombosit değeri $30.000/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde olduğundan tedavi verilmeden takip edildi. Yedi hastaya tedavi verildi. İki kişide tedavi sonrası tam cevap, beş kişide ise cevap alınmadı.

Yirmibeş hastanın 17'si ise daha önce steroid tedavisi almış, tam remisyon elde edilmiş hastalardı. Altı hastaya kanama bulgusu olmadığından ve/veya trombosit değeri $30.000/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde olduğundan tedavi verilmeden takip edildi. Onbir hastaya tedavi verildi. Beş hastada medikal tedavi ile tam cevap alındı. Altı hastada

cevap alınmadı. Bu hastalara splenektomi uygulandı. Hepsinde tam cevap alındı. Bir hasta yaklaşık bir yıl sonra atak geçirdi. Verilen tedavide cevap alınmadı ve üçüncü basamak tedavi aldı.

Sonuçta 72 hasta ikinci tedavi için değerlendirildi. Dokuz hasta, kanama bulgusu olmadığından ve/veya trombosit değeri $30.000/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde olduğundan tedavi verilmeden takip edildi. Tedavi 63 hastaya verildi. Fakültemizde 30 hastaya splenektomi uygulandı. Yirmialtı (% 86) hastada tam cevap alındı, dört hastada (% 13,9) cevap alınmadı. Takip süresinde splenektomi ile tam cevap alınan hastalardan dört kişide tekrar nöks gelişti. Bu hastalardan ikisi tedaviye cevapsızlık nedeniyle üçüncü basamak tedavi aldı. Sekiz hasta ise başka sağlık merkezinde İTP nedeniyle splenektomi yapılmış, nöks gelişince fakültemize başvurmuştu. Bu hastalardan ise bir kişiye tedavi verilme endikasyonu yoktu. İki hasta tedavi ile tam cevap aldı. Beş hasta ise tedaviye cevapsız kaldı. Toplamda 38 (% 25,3) hastaya splenektomi yapılmıştı. Sekiz hastasında splenektomi sonrası tam remisyon elde edildiği düşünülürse 38 hastanın 34 (% 89)'ünde tam remisyon elde edilmiştir. Ancak 12 kişide tekrar nöks gelişmiştir. Yedi kişiye nöks gelişince verilen tedavi ile yanıt alınamadığından üçüncü basamak tedavi verilmiştir. Splenektomi sonrası 27 (%71) kişi çalışma süresi boyunca tam remisyonunda idi.

Şekil-3: İkinci Tedavi Sonrası Alınan Cevap Şeması

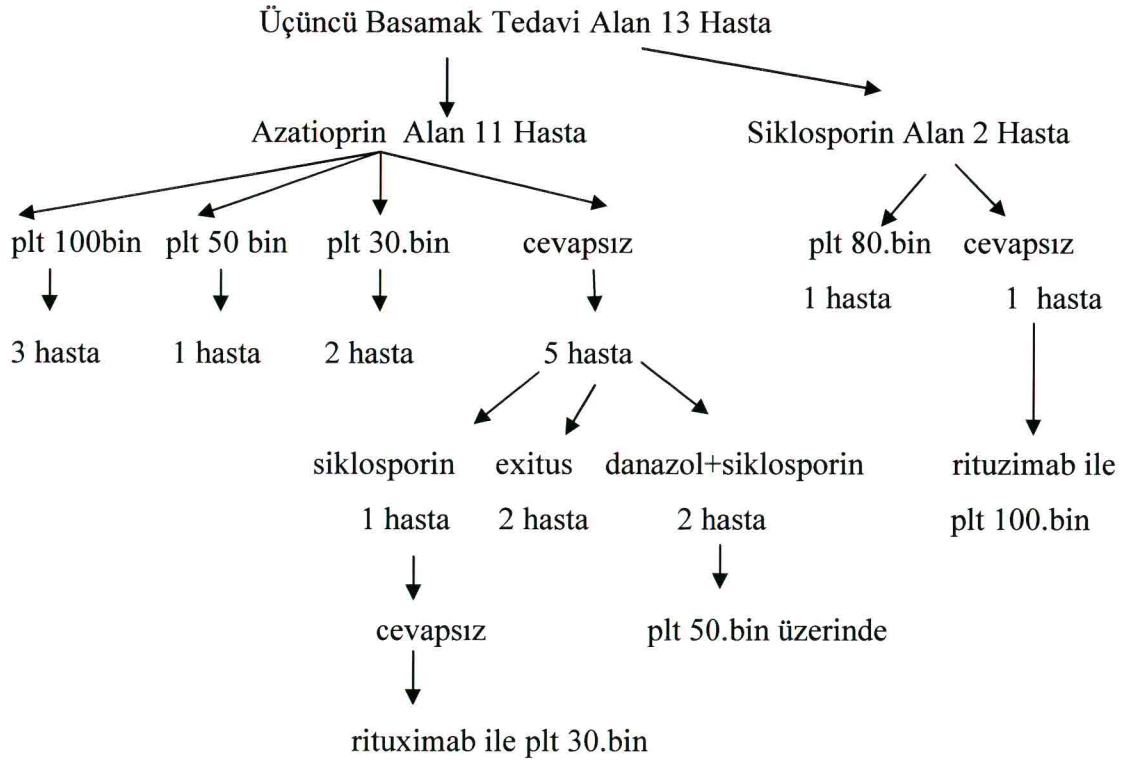


Not: T.C: Tam cevap, P.C: Parsiyel Cevap

4.3.Üçüncü Basamak Tedavi

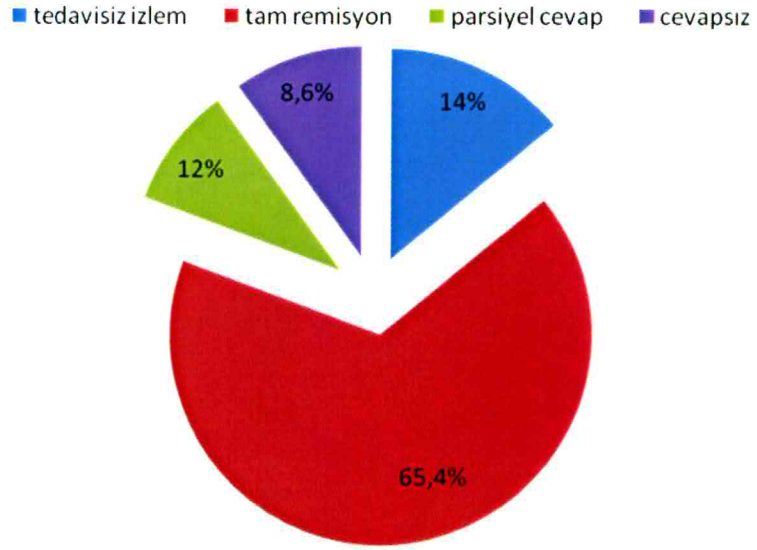
Çalışmamızda 13 hastada trombositopeni, steroid tedavisi verilmesine ve splenektomi yapılmasına rağmen devam etmekteydi. Bu hastalara üçüncü basamak tedavi uygulandı. İki hastaya siklosporin tedavisi verildi. Bir hastada trombosit değeri 50.000/ mm³ üzerine çıktı. Diğer hastada cevap alınmadı. Rituximab tedavisi verildi. Trombosit değeri 100.000/ mm³ üzerine ulaştı. Onbir hasta azatiyoprin tedavisi aldı. Üç hastanın trombosit değeri tedavi ile 100.000/ mm³ üzerine ulaştı, bir hastanın 50.000/mm³'e ulaştı, iki hastanın ise 30.000/ mm³'e ulaştı. Bu hastalara yaklaşık 3-4 ay tedavi verildi. Kanama bulgusunun olmamasına dikkat edilerek daha sonra tedavi kesildi. İki hasta intrakraniyal kanama sonucu vefat etti. Diğer üç hastaya ise cevap alınmayınca diğer tedavi seçenekleri uygulandı. İki hastaya siklosporin ve danazol tedavisi verildi. İkisinde de trombosit değeri 50.000/mm³'in üzerine ulaştı. Bir hastaya ise siklosporin tedavisi verildi. Cevap alınmadı. Rituximab tedavisi verildi. Trombosit değeri 30.000/ mm³'e ulaştı.

Şekil-4: Üçüncü Basamakta Verilen Tedaviler



Sonuç olarak 150 İTP tanısı almış hastada; 21 (%14) hasta tedavi alma endikasyonu olmadığı için tedavi almadı. Tam remisyon, 98 hastada (%65,4) ilk tedaviyle ve splenektomi ile alındı. Otuz (%25,3) hasta fakültemizde splenektomi oldu. Yirmialtı (% 86) hastada splenektomi sonrası tam cevap elde edildi. On üç (% 8,6) hasta üçüncü basamak tedavi aldı. İki kişi (%1,3) intrakraniyal kanama sonucu vefat etti. Onsekiz (%12) hastada ise verilen tedaviler sonucu parsiyel cevap alındı. Şekil-3 de sonuçlar grafik olarak sunulmuştur.

Şekil-5 İTP'de Tedavi Sonrası Alınan Cevap Oranları



5. TARTIŞMA

İdiopatik trombositopenik purpura, trombositlere karşı gelişen otoantikörler nedeniyle, trombositlerin retiküloendotelial sistemde parçalanması ile karakterize hematolojik bir tablodur. Kronik İTP genellikle deri ve mukozalarda kanama bulguları ile kendini gösterir. Travma yada kanamaya eğilim oluşturan başka nedenler olmadığı sürece yaşamı tehdit eden kanamaların olması beklenmez. Tedavide amaç hayatı tehdit eden kanamaları (özellikle intrakranial kanama) önlemektir. Birinci basamak tedavide kullanılan ilaçlar steroidler, IVIg, Anti-D'dir. Tedaviye yanıtı olmayan hastalar değerlendirilerek ikinci ve üçüncü basamak tedavileri kullanılır (9). Bu çalışmada Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim dalı tarafından takip edilmekte olan kronik İTP tanılı hastaların tedavi ve takipleri geriye dönük olarak değerlendirildi.

Çalışmamızdaki hastaların yaş ortalaması 44 olarak bulundu. Stasi ve arkadaşları ile Cortelazzo ve arkadaşlarının (124,125) yaptığı çalışmalarda, İTP tanısının ilk konulduğu ortalama yaşın 40–45 arasında olduğunu bildirmişlerdir. Matzdorff ve arkadaşlarının (126) çalışmasında İTP nin görülme yaşı ortalaması 46 olarak bildirilmektedir. Çalışmamızda bulunan değerlerde, yapılan diğer çalışmalarda saptanan ortalama yaşa benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda 108 kadın, 42 erkek hasta vardı. Kadın erkek oranı 2,57 olarak tespit edildi. Pizzuto ve arkadaşlarının (127) yaptıkları çalışmada bu oran 3,3 ve Henrik Frederiksen ve arkadaşlarının (128) yaptığı çalışmada ise 1,7 olarak bulunmuştur. Bu oranlar literatürdeki oranlara benzerlik göstermektedir.

Olguların % 34 (51 hastada)'ünde, kanama şikayeti olmadan, insidental olarak trombositopeni tesbit edilmiştir. Hastaların %66 (98 hastada)'ında kanama bulguları mevcuttu. Johanna E. ve arkadaşlarının (130) yaptıkları bir çalışmaya göre İTP hastalarının % 82'sinde başvuru sırasında kanama semptomları saptandığı bildirilmiştir. Yine Ben-Yehuda ve arkadaşlarının (131) yaptığı bir araştırmada bu oran % 82 olarak bildirilmektedir. Cilt bulguları (peteşi, purpura, ekimoz), epistaksis ve diş eti kanaması genellikle tanı esnasındaki kanama bulgularıydı. Ancak takipte hematüri (2 hastada), gastrointestinal kanama (2 hastada) ve intrakraniyal kanama (2 hastada) gelişen hastalar da mevcut idi. İntrakraniyal kanama İTP hastalığında en önemli ölüm

sebebidir. Genelde %5 oranında görülür (129). Çalışmamızda bu oran % 1,2 olarak bulundu. Kanamanın ciddiyeti trombosit sayısının düşüklüğü ile ilgilidir. Kanama semptomları olan hastaların %98 'inde trombosit sayısı 30.000/ mm³'ün altındadır. Trombosit sayısı 50.000/ mm³ 'ün üstünde olan 7 hastada kanama bulguları mevcut tesbit edildi.

Hastaların %37,3 (56 hastada)'de anemi tesbit edildi. Hastaların kırkdokuzu (% 32,6) kadın hasta, 7 (% 4,6)'i erkek hasta idi. Gülsüm Emel Pamuk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da anemi % 28,3 oranında bulunmuştur. Anemi kadınlarda (25.1%) erkeklere(13.6%) oranla daha fazla tesbit edilmiştir (132). Bu kadın hastalarda trombositopeni nedeniyle menstruel kanamanın daha fazla olması ile açıklanabilir.

Çalışmada 84 hastaya ANA, antidsDNA çalışılmıştı. AntidsDNA pozitif sonuçlanan hasta yoktu. ANA pozitifliği 16 (%10,7) hastada tesbit edildi. Dört hasta da titre 1/80 üzerinde pozitif. Çalışma süresince kollajen doku hastalığını destekler başka bulgu elde edilmedi. Li Hong-qiang ve arkadaşları (133) tarafından yapılan bir çalışmada İTP tanılı hastalarda, 545 hastanın %7,2'sinde ANA pozitifliği saptamışlardır. Bu hastaların %28'inde ilerleyen takiplerinde otoimmün bir hastalık tanısı konulmuş. ANA negatif olan gruptaki hastaların ise %5'inde bir otoimmün hastalık tanısı konulmuş. Sağlıklı bireylerde ANA pozitifliği %3, 65 yaş üstü sağlıklı bireylerde % 10-15 olduğu bilinmektedir (134). Genellikle ANA, 1/160 ve üstü değerlerde kollejen doku hastalığı için anlamlıdır (135). Cines ve arkadaşlarına (136) ait bir çalışmada SLE'nin tüm İTP'lerin %5'ine sebep olduğu bildirilmiştir.

Doksandört (%62,7) hastaya hepatit B serolojisi ve hepatit C virüsüne karşı antiHCV bakıldı. İki hasta da Hepatit B yüzey antijeni (Hbs Ag) pozitifdi. Hastaların ikisi de taşıyıcıydı. Verilen tedavi ile hepatit aktivasyonu görülmedi. İki hastada (% 1,3) antiHCV pozitif idi. Her ikisinde de PCR HCV RNA negatif idi. Erişkinlerde enfeksiyon nedeniyle trombositopeni gelişmesi ençok hepatit C enfeksiyonu, HIV enfeksiyonu ve helicobacter plori enfeksiyonu nedeniyledir (137). Cines ve arkadaşları (136) tarafından yapılan araştırmada HCV, sekonder İTP nedenleri içinde %2 olarak bildirilmiştir.

Çalışmamızda 36 (%24) hastada ilk tanı anında tedavi alma endikasyonu yoktu. Çalışma süresi boyunca takipte ise 21 (%14) hastaya tedavi verilmedi. Cortelazzo ve arkadaşların yaptığı çalışmada hastaların % 41,8'inde tedavi alma endikasyonu yoktu (125).

Kronik İTP'de tedavi küratif değildir. Palyatiftir. Amaç trombosit değerini normal değerlerde korumaktır. Tedaviye rağmen %30-40 oranında trombositopeni devam edebilir. Ciddi trombositopeni varlığında steroid tedavisi ilk tedavi seçeneğidir (9). Steroid tedavisinin uzun süre kullanımı sonrası osteoporoz, su, tuz ve glukoz metabolizmasında değişiklikler ve fırsatçı enfeksiyon ortaya çıkabilmektedir (9,84). Çalışmamızda, hastaların incelenen dosyalarında steroid tedavisinin yan etkisi konusunda yeterli kayıt tutulmamıştır. Bu nedenle steroid tedavisinin yan etkisi değerlendirilemedi. Ancak yan etki gelişmesi nedeniyle steroid tedavisinin kesildiği tesbit edilmedi.

Damashek ve arkadaşları (138) tarafından yapılan bir araştırmada steroid tedavisi sonrasında hastaların %73'ünün tedaviye tam yanıt verdiği bildirilmiştir. Çalışmamızda 125 yeni tanılı hastanın 104'üne tedavi verildi. Yetmişaltı (%73) hasta da tam remisyon elde edildi. Bulgularımız literatür ile uyumlu tesbit edildi. Ülkemizde İstanbul ve çevresinde Gülsüm Emel Pamuk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada steroid ile ilk tedavide tam yanıt oranı %53 olarak tesbit edilmiştir. Yine ülkemizde Malatya ve çevresinde Emin Kaya ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %56 oranında bulunmuştur.

Çalışmamızda ilk tedavide 17 kişiye yüksek doz steroid tedavisi, 42 kişiye 1mg/kg standart doz steroid tedavisi, 21 kişiye de yüksek doz steroid tedavisi ile birlikte standart doz steroid tedavisi verildi. Bu tedavilere alınan cevap karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,59$). Diğer tedavi seçenekleri (dekort tedavisi, IVIg tedavisi) ise çalışmamızda bu tedavilerin verildiği hasta sayısı az olduğu için karşılaştırma yapılamadı. Mazzucconi ve arkadaşlarının (139) randomize prospektif bir çalışmasında düşük doz steroid tedavisi ile yüksek doz steroid tedavisi arasında alınan cevap oranında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak yüksek doz steroid tedavisinin standart doz steroid tedavisi ile karşılaştırıldığında tam cevap oranının daha yüksek olduğu çalışmalar da mevcut (140,141). Yüksek doz steroid tedavisi ile 1 mg /kg steroid

tedavisinde trombosit değerinin erken yükselmesi karşılaştırıldı. İstatiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,48$).

Çalışmamızda kadın erkek arasında tedavi sonrası alınan cevap bazında karşılaştırma yapıldı. Ancak istatiksel fark tesbit edilmedi ($p=0,42$). Literatürde steroid tedavisi ile tam cevap oranının kadın hastalarda daha fazla olduğu tesbit edilen çalışmalar da mevcut (142,143). Çalışmamızda hastalar 40 yaş altı, 40-60 yaş ve 60 yaş üstü ayrılarak trombosit sayısı, hb değeri, wbc değeri, mpv değeri ve alınan cevap oranında karşılaştırılma yapıldı. İstatiksel olarak anlamlı farklılık tesbit edilmedi. Yaşın alınan tedavi cevabında etkili olmadığı tesbit edildi (9,23,144).

Tam remisyon elde edilmiş hastalarda steroid tedavisi kesildikten sonra veya azaltıldığında nüks gelişebilmektedir (84,144). Çalışmamızda 58 (% 38) hastada ortalama 2,5 yıl içinde nüks gelişti. Hastaların % 56'ında ilk bir yılda nüks gelişti. Nüks gelişen hastalara da steroid tedavisi verildi. IVIg tedavisi, splenektomi öncesi trombosit değerini hızla yükseltmek amacı ile veya steroid kullanılamayan hastalarda tercih edildi. Steroid tedavisine cevap vermeyen hastalara splenektomi uygulandı. Otuzsekiz (%25) hastaya splenektomi uygulandı. Splenektomi sonrası 34 hastada tam remisyon elde edildi ancak takipte 12 hastada nüks gelişti. Yedi hasta, verilen steroid tedavisine cevapsız olunca üçüncü basamak tedavi aldı. Yirmi yedi (%71) hasta çalışma süresi boyunca tam remisyonda idi. Portielje ve arkadaşlarının (146) yaptıkları bir araştırmada steroid tedavisine yanıt vermeyen 134 hastaya splenektomi yapılmış ve sonuçlar değerlendirilmiştir. Burada % 58 hastanın tedaviye tam yanıt verdiği, %35 hastanın ise kısmi yanıt verdiği gösterilmiştir. Stasi ve arkadaşlarının (147) araştırmasında splenektomiye yanıt %75 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda splenektomi sonrası alınan tam cevap oranı % 71 olarak tesbit edildi. Literatür verileri ile uyumlu bulundu (148,149). Ancak literatürdeki bulgular kısa süreli takip sonuçlarını yansıtmaktadır. İTP hastalığı yıllar sonra da nüks edebilir. Çalışmamızda splenektomi sonrası tam remisyon elde edilen hastalardan 12 tanesinde tekrar nüks gelişti. Başka bir sağlık merkezinde İTP tanısı almış, splenektomi olmuş ve nüks gelişmesi nedeniyle fakültemize başvuran 8 hastada ortalama 10 yıl (minimum 1 yıl- maximum 28 yıl) sonra nüks gelişmişti. Bu durum kronik İTP'nın yıllar sonrada tekrarlayabileceğinin önemli göstergesidir.

Üç aydan uzun süredir İTP tanısıyla izlenen ve tedavi olarak splenektomi uygulandığı halde trombosit sayısı $50.000/\text{mm}^3$ altında bir değerde olan olgular refrakter İTP olarak değerlendirilmektedir (145). Bu hastalarda çoğunda trombosit sayısı düşük olduğu halde hafif cilt kanamaları dışında kanama probleminin olmaması önemli bir gözlemdir. Bu nedenle kronik İTP olgularında ağır trombositopeni ve klinik olarak ciddi kanama olmadığı sürece tedavi uygulanması gerekli değildir. Tedavi ihtiyacı olan refrakter olgularda çok çeşitli ilaçlar denenmiş olgu serileri halinde başarılar bildirilmiştir. En çok yararı gösterilmiş ilaçlar azatiyoprin, siklofosfamid, siklosporin, rituximab, vincristine'dir. Splenektomi sonrası trombosit değeri 10.000 ve $20.000/\text{mm}^3$ arasında ve kanama semptomu yoksa tedavisiz izlenmesi önerilir. Kanama semptomu varsa diğer ajanlar kullanılmalıdır. Takipte olan kronik refrakter İTP hastası ciddi kanama ile geldiğinde ise IVIg, yüksek doz steroid, trombosit infüzyonu, anti fibrinolitik ajanlar kullanılmalıdır (9,63,146,147).

Çalışmamızda 13 (% 8,6) hastada steroid tedavisi ve splenektomiye rağmen ciddi trombositopeni devam etti. Onbir hastaya azatiyoprin tedavisi verildi. İki hastaya siklosporin tedavisi verildi. Siklosporin verilen bir hastada trombosit değeri $50.000/\text{mm}^3$ üzerine çıktı. Diğer hastada cevap alınmadı. Rituximab tedavisi verildi. Trombosit değeri $100.000/\text{mm}^3$ üzerine ulaştı. Azatiyoprin verilen hastalardan üçünde trombosit değeri tedavi ile $100.000/\text{mm}^3$ üzerine çıktı. Bir hastanın 50.000 - $80.000/\text{mm}^3$ arasında bir değeri ulaştı, iki hastanın ise $30.000/\text{mm}^3$ 'e ulaştı. Bu hastalara yaklaşık 3-4 ay tedavi verildi. Kanama bulgusunun olmamasına dikkat edilerek daha sonra tedavi kesildi. İki hasta intrakraniyal kanama sonucu vefat etti. Diğer üç hastaya ise cevap alınmayınca diğer tedavi seçenekleri uygulandı. İki hastaya siklosporin ve danazol tedavisi verildi. İkisinde de trombosit değeri $50.000/\text{mm}^3$ 'in üzerine ulaştı. Bir hastaya ise siklosporin tedavisi verildi. Cevap alınmadı. Rituximab tedavisi verildi. Trombosit değeri $30.000/\text{mm}^3$ 'e ulaştı. Şekil-4 de tedaviye cevap şematize edilerek sunulmuştur.

Azatiyoprin tedavisi ile %20 oranında tam cevap alındığı bilinmektedir (145,148). Çalışmamızda tedaviye alınan parsiyel ve tam cevap oranı % 36'dır. Azatiyoprin tedavisini dört ay gibi uzun sürede kullandığında cevap oranının %45'e

yükseldiği çalışmalarda mevcut (119). Ancak hasta sayısı az olduğundan kıyaslama yapmak anlamlı bulunmadı.

Kronik refrakter İTP hastalarında helicobakter pilori eradikasyon tedavisinde trombosit değerini yükselttiği gösterilmiş (149). Ancak alışmamızda bu tedaviye ait olgu yoktu. Bu nedenle değerlendirilemedi. Sonuçta kronik refrakter İTP'nin optimal tedavisi yoktur. Helicobacter pylori eradikasyon tedavisi, immunsüpresif ajanlar, anabolik ajanların etkisi düşüktür. Bu nedenle trombopoietin reseptör agonisti ve anti-CD 20 monoklonal antikor tedavisi için daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR:

1. Çalışmamızda yaş ortalaması 44 ± 18 (yaş aralığı 18-91) bulundu.
2. Hastaların 108 (% 72)'i kadın, 42 (%28)'i erkek idi. Kadın / erkek oranı: 2,57 bulundu.
3. Başvuru esnasında 51 hasta (%34) insidental olarak trombositopeni saptandı.
4. Doksan iki (% 61,3) hastada cilt bulgular (peteşi, purpura, ekimoz), 22 (% 14,7) hasta da diş eti kanaması, 10 (% 6,7) hasta da epistaksis, 6 (% 4) hastada vajinal kanama mevcuttu. Takipde ise 2 (%1,3) hasta da hematüri, 2 (%1,3) hastada üst gastro intestinal sistem kanama, 2 (%1,3) hastada ise intrakraniyal kanama gelişti.
5. Kanama semptomu olan hastaların trombosit değeri daha düşüktü. Kanama semptomları olan hastaların %98'inde trombosit sayısı 30.000/ mm³'ün altındadır. Trombosit sayısı 50.000/ mm³' ün üstünde olan 7 hastada kanama bulguları mevcut tesbit edildi.
- 6.Çalışmamızda İTP'nin en önemli mortalite sebebi olan intrakraniyal kanama % 1,2 olarak tesbit edildi.
- 7.Hastaların %37,3(56 hastada)'de anemi tesbit edildi. Hastaların kırk dokuzu(% 32,6) kadın hasta, 7 (% 4,6)'i erkek hasta idi. Bu kadın hastalarda trombositopeni nedeniyle menstruel kanamanın daha fazla olması ile açıklanabilir.
8. Çalışma süresi boyunca takipte olan 21 (%14) hastaya tedavi alma endikasyonu olmadığından tedavi verilmedi.
9. Hastaların ilk tedavi ile yetmişaltı (%73) hasta da tam remisyon elde edildi.
- 10.Hastaları yaş aralıklarında incelediğimizde trombosit değeri, hemoglobin değeri, beyazküre sayısı, ortalama trombosit volumu, ve tedavide alınan cevapta anlamlı bir fark olmadığı tesbit edildi.
- 11.Yüksek doz steroid ve standart doz steroid alan hastalar arasında trombosit değerinin yükselme hızı ve alınan cevapta farklılık olmadığı tesbit edildi.
12. Tam cevap alınan hastalar arasında cinsiyet farklılığı olmadığı tesbit edildi.
13. Çalışmamızda 58 (% 38) hastada ortalama 2,5 yıl içinde nüks geliştiği tesbit edildi. Hastaların %56'ında ilk bir yılda nüks gelişti.

14. Otuzsekiz (%25) hastaya splenektomi uygulandı. Otuzdört hastada splenektomi sonrası tam remisyon elde edildi. Oniki (%31) hastada tekrar nüks gelişti. Yirmi yedi (% 71) hasta çalışma süresi boyunca tam remisyonda idi.

15. Çalışmamızda 13 (% 8,6) hastada steroid tedavisi ve splenektomiye rağmen ciddi trombositopeni devam etti. Bu hastalara üçüncü basamak tedavi verildi. İki hasta intrakraniyal kanama sonucu vefat etti.

16. Tam remisyon doksan sekiz hastada, ilk tedaviyle ve splenektomi, ile alındı. Onsekiz hastada (%12) ise verilen tedaviler sonucu parsiyel cevap alındı.

7.KAYNAKLAR

- 1-Wright, JH. The histogenesis of the blood platelets. J Morphol 1910; 21:263.
- 2-Bessman, JD, Williams, LJ, Gilmer, PR. The inverse relation of platelet size and count in normal subjects and an artifact of other particles. Am J Clin Pathol 1981; 76:289.
- 3-A novel approach to the assessment of variations in the human platelet count.AU Buckley MF; James JW; Brown DE; Whyte GS; Dean MG; Chesterman CN; Donald JA SO Thromb Haemost 2000 Mar; 83(3):480-4.
- 4- Shattil, SJ, Newman, PJ. Integrins: dynamic scaffolds for adhesion and signaling in platelets. Blood 2004; 104:1606.
- 5-Coller, BS, Shattil, SJ. The GPIIb/IIIa (integrin α IIb β 3) odyssey: a technology-driven saga of a receptor with twists, turns, and even a bend. Blood 2008; 112:3011.
- 6- Cortelazzo, S, Finazzi, G, Buelli, M, et al. High risk of severe bleeding in aged patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Blood 1991; 77:31.
- 7-Guthrie, TH, Brannan, DP, Prisant, LM. Idiopathic thrombocytopenic purpura in the older adult patient. Am J Med Sci 1988; 296:17.
- 8-Bartels PMC, Schoorl M, LombartsAJPF. Screening for EDTA-dependent deviations in platelet counts and abnormalities in platelet distribution histograms in psöudothrombocytopenia. *Scands J Clin Lab Invest* 1997;57:629-636.
- 9-George JN, Woolf SH, Raskob GE, et all. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. Blood 1996 ; 88:3-40.

- 10-Freedman J: _TP: An overview of the Conference and Future Directions With an Abbreviated ITP History. *J Pediatr Hematol/Oncol*; 2003; 25: 77–84.
- 11- Blancette M, Freedman J: The history of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Transfus Sci*; 1998; 19: 231–6.
- 12-Harrington W, Minnich V: Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura. *J Lab Clin Med*; 1951; 38: 1–10.
- 13-. Harrington W, Sprague C, Minnich V: Immunologic mechanisms in idiopathic and neonatal thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med*; 1953; 38: 453–65.
- 14-Shulman NR, Marder VJ, Weinrach RS: Similarities between known antiplatelet antibodies and the factor responsible for thrombocytopenia in idiopathic purpura: physiologic, serologic and isotopic studies. *Ann NY Acad Sci*; 124: 1965; 499–542.
- 15- Shulman NR, Weinrach RS, Libre EP, Andrews HL: The role of the reticuloendothelial system in the pathogenesis of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Trans Assoc Am Physicians*; 1965;78: 374–90.
- 16-Dixon RH, rosse WF: Platelet antibody in immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*; 1975; 31: 129–34.
- 17- Van Leeuwen EF, Van der Von JTH, Engelfriet CP, Von dem Borne AEG. Specificity of autoantibodies in autoimmune thrombocytopenia. *Blood* 1982;59:23-26.
- 18-Segal JB, Powe NR: Prevalence of immune thrombocytopenic purpura: analyses of administrative data. *J Thromb Haemost*; 2006;4(11): 2377–83.
- 19- Lilleyman JS: Management of childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*; 1999;.105: 871–5.

- 20- Semple JW: T-cell and cytokine abnormalities in patient with ITP. *Transfus Apher Sci*; 2003; 28(3): 237–42.
- 21- Anderson PO, Wadenvik H: Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: molecular mechanisms and implications for therapy. *Expert Rev Mol Med*; 2004; 6(24): 1–17.
- 22-Koerner TA, Weinfeld HM, Bullard LS, Williams LC. Antibodies against platelet glycosphingolipids: detection in serum by quantitative HPTLC autoradiography and association with autoimmune and alloimmune processes *Blood* 1989; 74: 274-284.
- 23-Cines, DB, Blanchette, VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2002; 346:995.
- 24-Splenic macrophages maintain the anti-platelet autoimmune response via uptake of opsonized platelets in patients with immune thrombocytopenic purpura. AU Kuwana M; Okazaki Y; Ikeda Y *SO J Thromb Haemost*. 2009 Feb;7(2):322-9. Epub 2008 Sep 27
- 25-Balem PJ, Segal GM, Stratton JM, Gernsheimer T, Adamson JW, Slinchter S: Mechanisms of thrombocytopenia in chronic autoimmune thrombocytopenic purpura. Evidence for both impaired platelet production and increased platelet clearance. *J clin Invest*; 1987;80: 33–40.
- 26-Schmidt KG, Ramussen JW: Kinetics and distribution *in vivo* of ¹¹¹In-labeled autologous platelets in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Scand J Hematol*; 1985;34: 47–56.
- 27-Stasi R, Evangelista ML, Stipa E, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: current concepts in pathophysiology and management. *Thromb Haemost*. 2008;99(1):4-13.

- 28- Solanilla A, Pasquet J, Viallard J, et al. Platelet-associated CD154 in immune thrombocytopenic purpura. *Blood*, 2005;105: 215-218.
- 29-Blanchette V, Bolton-Maggs P. Childhood immune thrombocytopenic purpura:diagnosis and management. *Pediatr Clin North Am* 2008; 55: 393-420.
- 30-Kelton JG, Murphy WG, Lucarelli A, et al. A retrospective comparison of four techniques for measuring platelet-associated IgG. *Br J Hematol* 1989;97:105-108.
- 31- Mueller-Eckhardt C, Kayser C, Mersch-Baumert K, et al. The clinical significance of platelet-associated IgG: A study of 298 patients with various disorders. *Br J Hematol* 1980;46:123-131.
- 32-Cooper N, Bussel J. The pathogenesis of immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2006; 133: 364-374.
- 33-Semple JW, Milev Y, Cosgrave D, Mody M, Hornstein A, Blanchette V, Freedman J. Differences in serum cytokine levels in acute and chronic autoimmune thrombocytopenic purpura: relationship to platelet phenotype and antiplatelet T-cell reactivity. *Blood* 1996; 87: 4245-4254.
- 34-Panitsas FP, Theodoropoulou M, Kouraklis A, Karakantza M, Theodorou GL, Zoumbos NC, Maniatis A, Mouzaki A. Adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) is the manifestation of a type-1 polarized immune response. *Blood* 2004; 103: 2645-2647.
- 35-McMillan R. Autoantibodies and autoantigens in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 2000; 37: 239-248.
- 36-Blanchette V, Carcao M. Approach to the investigation and management of immune thrombocytopenic purpura in children. *Semin Hematol* 2000; 37: 299-314.

- 37- Harker, LA. Regulation of thrombopoiesis. *Am J Physiol* 1970; 218:1376.
- 38- Garg SK, Amorosi EL, Karpatkin S. Use of the megathrombocyte as an index of megakaryocyte number. *N Engl J Med* 1971; 284: 11-17.
- 39- Suppression of in vitro megakaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult patients with chronic ITP. AU McMillan R; Wang L; Tomer A; Nichol J; Pistillo J *SO Blood* 2004 Feb 15;103(4):1364-9. Epub 2003 Oct 23.
- 40- Ultrastructural study shows morphologic features of apoptosis and para-apoptosis in megakaryocytes from patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. AU Houwerzijl EJ; Blom NR; van der Want JJ; Esselink MT; Koornstra JJ; Smit JW; Louwes H; Vellenga E; de Wolf JT *SO Blood*. 2004 Jan 15;103(2):500-6. Epub 2003 Sep 11.
- 41- Kuter DJ. New thrombopoietic growth factors. *Blood* 2007; 109: 4607-4616. Chong, BH. Primary immune thrombocytopenia: understanding pathogenesis is the key to better treatments. *J Thromb Haemost* 2009; 7:319.
- 42- Helmerhorst FM, Nijenhuis LE, de Lange GG, van den Berg-Loonen PM, Jansen MF, von dem Borne AE, Engelfriet CP HLA antigens in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Tissue Antigens* 1982; 20: 372-379.
- 43- Gratama JW, D'Amaro J, de Koning J, den Ottolander GJ. The HLA-system in immune thrombocytopenic purpura: its relation to the outcome of therapy. *Br J Haematol* 1984; 56: 287-293.74
- 44- Stanworth SJ, Turner DM, Brown J, McCloskey D, Brown C, Provan D, Navarrete CV, Newland AC. Major histocompatibility complex susceptibility genes and immune thrombocytopenic purpura in Caucasian adults. *Hematology* 2002; 7: 119-121.
- 45- Douglas B, Blanchette VS: Immune Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med*; 2002; 346(13): 995–1008.

- 46- Kuwana M, Kaburaki J, Pandey JP, Murata M, Kawakami Y, Inoko H, Ikeda Y. HLA class II alleles in Japanese patients with immune thrombocytopenic purpura. Associations with anti-platelet glycoprotein autoantibodies and responses to splenectomy. *Tissue Antigens* 2000; 56: 337-343.
- 47- Kazatchkine MD, Lambré CR, Kieffer N, Maillet F, Nurden AT. Membranebound hemagglutinin mediates antibody and complement-dependent lysis of influenza virus-treated human platelets in autologous serum. *J Clin Invest* 1984;74: 976-984.
- 48- Musaji A, Cormont F, Thirion G, Cambiaso C.L & Coutelier J.P. Exacerbation of autoantibody-mediated thrombocytopenic purpura by infection with mouse viruses. *Blood* 2004; 104: 2102-2106.
- 49- Stasi R, Sarpatwari A, Segal JB, Osborn J, Evangelista ML, Cooper N, Provan D, Newland A, Amadori S, Bussel JB. Effects of eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. *Blood* 2009; 113: 1231-1240.
- 50- Takahashi T, Yujiri T, Shinohara K, Inoue Y, Sato Y, Fujii Y, Okubo M, Zaitsumi Y, Ariyoshi K, Nakamura Y, Nawata R, Oka Y, Shirai M, Tanizawa Y. 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: 91-96.
- 51- Paziak-domanska B, Chmiela M, Jarosinska A, Rudnicka W. Potential role of CagA in the inhibition of T cell reactivity in *Helicobacter Pylori* infections. *Cell Immunol* 2000; 202: 136-139.
- 52- Kühne T, Michaels LA. *Helicobacter pylori* in children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: are the obstacles in the way typical in pediatric hematology. *J. Pediatr Hematol Oncol* 2008; 30: 2-3.

- 53- Idiopathic autoimmune thrombocytopenic purpura.AU Kurtzberg J; Stockman JA 3rd SO Adv Pediatr 1994;41:111-34.
- 54- Current controversies in the management of idiopathic thrombocytopenic purpura during childhood.AU Medeiros D; Buchanan GR SO Pediatr Clin North Am 1996 Jun;43(3):757-72
- 55- Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database.AU Marieke Schoonen W; Kucera G; Coalson J; Li L; Rutstein M; Mowat F; Fryzek J; Kaye JA SO Br J Haematol. 2009 Apr;145(2):235-44. Epub 2009 Feb 24
- 56- The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age.AU Frederiksen H; Schmidt K SO Blood 1999 Aug 1;94(3):909-13.
- 57- The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: A critical review of published reports.AU Terrell DR; Beebe LA; Vesely SK; Neas BR; Segal JB; George JN SO Am J Hematol. 2010 Mar;85(3):174-80.
- 58-High risk of severe bleeding in aged patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura.AU Cortelazzo S; Finazzi G; Buelli M; Molteni A; Viero P; Barbui T SO Blood 1991 Jan 1;77(1):31-3.
- 59-Idiopathic thrombocytopenic purpura in the older adult patient.AU Guthrie TH Jr; Brannan DP; Prisant LM SO Am J Med Sci 1988 Jul;296(1):17-21.
- 60-Matzdorff A, Arnold G. Treatment of chronic immune thrombocytopenic purpura:the patients perspective. European Journal of Haematology 2007;78:381-388.
- 61-Doan CA, Bouroncle BA, Wiseman BK. Idiopathic and secondary thrombocytopenic purpura: Clinical study and evaluation of 381 cases over a period of 28 years. Ann Intern Med 1960;53:861-876.
- 62-Khan I, Zucker-Franklin D, Karpatkin S. Microthrombocytosis and platelet fragmentation associated with idiopathic/ autoimmune thrombocytopenic purpura. Br J Haematol 1975;31:449.

- 63- Cines, DB, Bussel, JB. How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). Blood 2005; 106:2244.
- 64-Karpatkin S. Autoimmune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. Lancet 1997; 349:1531-1536.
- 65- Chronic pure thrombocytopenia in elderly patients. An aspect of the myelodysplastic syndrome.AU Najean Y; Lecompte T SO Cancer 1989 Dec 15;64(12):2506-10.
- 66- Refractory thrombocytopenia. A myelodysplastic syndrome that may mimic immune thrombocytopenic purpura.AU Menke DM; Colon-Otero G; Cockerill KJ; Jenkins RB; Noel P; Pierre RV SO Am J Clin Pathol 1992 Nov;98(5):502-10.
- 67- Pseudothrombocytopenia: a laboratory artifact with potentially serious consequences.AU Payne BA; Pierre RV SO Mayo Clin Proc 1984 Feb;59(2):123-5.
- 68- EDTA-dependent pseudothrombocytopaenia: a 12-month epidemiological study.AU Vicari A; Banfi G; Bonini PA SO Scand J Clin Lab Invest 1988 Oct;48(6):537-42.
- 69-Khan I, Zucker-Franklin D, Karpatkin S. Microthrombocytosis and platelet fragmentation associated with idiopathic/ autoimmune thrombocytopenic purpura. Br J Haematol 1975;31:449.
- 70- The role of the bone marrow examination in the diagnosis of immune thrombocytopenic purpura: case series and literature review.AU Jubelirer SJ; Harpold R SO Clin Appl Thromb Hemost. 2002 Jan;8(1):73-6.
- 71- Payne BA, Pierre RV. Psöudothrombocytopenia: a laboratory artifact with potentially serious consequences. Mayo Clin Proc 1984;59:123-125.
- 72- Bartels PMC, Schoorl M, LombartsAJPF. Screening for EDTA-dependent deviations in platelet counts and abnormalities in platelet distribution histograms in psöudothrombocytopenia. Scands J Clin Lab Invest 1997;57:629-636.

- 73- Kaufman DW, Kelly JP, Johannes CB, et al. Acute thrombocytopenic purpura in relation to the use of drugs. *Blood* 1993;82:2714-2718.
- 74- George JN, Raskob GE, Shah SR, et al. Drug induced thrombocytopenia: a systematic review of published case reports. *Ann Intern Med* 1998;129:866-890.
- 75- Neylon AJ, Saunders PWG, Howard MR, et al. Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population-based cohort of 245 patients. *Br J Haematol* 2003;122:966-974.
- 76-Drachman JG. Inherited thrombocytopenia: when a low platelet count does not mean ITP. *Blood* 2004;103:390-398.
- 77-Fetal thrombocytopenia and its relation to maternal thrombocytopenia Burrows RF;Kelton JG *N Engl J Med* 1993 Nov 11;329(20):1463-6.
- 78-Infectious causes of chronic immune thrombocytopenia Stasi R;Willis F;Shannon MS;Gordon _Smith EC *Hematol Oncol Clin North Am* 2009 Dec;23(6):1275-97.
- 79-George NJ, Kojouri K. Immune thrombocytopenic purpura. In: Colman RW, Marder VJ, Clowes AW, George JN, Goldhaber SZ,. (eds.) *Hemostasis And Thrombosis Fifth edition Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins* 2006; p:1085-1093.
- 80-Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol* 2003; 120:574.
- 81-International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia.AU Provan D; Stasi R; Newland AC; Blanchette VS; Bolton-Maggs P; Bussel JB; Chong BH; Cines DB; Gernsheimer TB; Godeau B; Grainger J; Greer I; Hunt BJ; Imbach PA; Lyons G; McMillan R; Rodeghiero F; Sanz MA; Tarantino M; Watson S; Young J; Kuter DJ *SO Blood*. 2010 Jan 14;115(2):168-86. Epub 2009 Oct 21.

82- Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. AU Rodeghiero F; Stasi R; Gernsheimer T; Michel M; Provan D; Arnold DM; Bussel JB; Cines DB; Chong BH; Cooper N; Godeau B; Lechner K; Mazzucconi MG; McMillan R; Sanz MA; Imbach P; Blanchette V; Kuhne T; Ruggeri M; George JN SO Blood. 2009 Mar 12;113(11):2386-93. Epub 2008 Nov 12.

83- Mc Millan R. Therapy for adults with refractory chronic immune thrombocytopenic purpura. Ann Intern Med 1997;126:307-314.

84- George JN, El-Harake MA, Raskob GE. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. N Eng J Med 1994;331:1207-1211.

85- Long-term observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. AU Stasi R; Stipa E; Masi M; Cecconi M; Scimo MT; Oliva F; Sciarra A; Perrotti AP; Adomo G; Amadori S; et al.SO Am J Med 1995 May;98(5):436-42.

86- High risk of severe bleeding in aged patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura.AU Cortelazzo S; Finazzi G; Buelli M; Molteni A; Viero P; Barbui T SO Blood 1991 Jan 1;77(1):31-3.

87- Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura.AU Portielje JE; Westendorp RG; Kluin-Nelemans HC; Brand A SO Blood 2001 May 1;97(9):2549-54.

88- Cheng Y, Wong RSM, Soo YOY, et al. Initial treatment of immune thrombocytopenic purpura with high-dose dexamethasone. N Eng J Med 2003;349:831-836.

89- Gernsheimer T, Stratton J, Ballem PJ, Slichter SJ. Mechanisms of response to treatment in autoimmune thrombocytopenic purpura. N Eng J Med 1989;320:974-980.

90- Bussel JB. Fc receptor blockade and immune thrombocytopenic purpura. Semin Hematol 37: 261-266.

- 91- Centers for Disease Control and Prevention: Recommendations of the advisory Committee on immunization Practices: Use of vaccines and immunoglobulins in persons with altered immunocompetence. MMWR Morbid Mortal Wkly Re 1993;p 42:1.
- 92- Efficacy of high-dose methylprednisolone as a first-line therapy in adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. AU Alpdogan O; Budak-Alpdogan T; Ratip S; Firatli-Tuglular T; Tanriverdi S; Karti S; Bayik M; Akoglu TSO Br J Haematol 1998 Dec;103(4):1061-3.
- 93- Hong F, Ruiz R, Price H, Griffiths A, Malinoski F, Woloski M. Safety profile of WinRho Anti-D. Semin Hematol 1988;35:9-13.
- 94- Intravenous immunoglobulin for adults with autoimmune thrombocytopenic purpura: results of a randomized trial comparing 0.5 and 1 g/kg b.w. AU Godeau B; Caulier MT; Decuyper L; Rose C; Schaeffer A; Bierling P SO Br J Haematol 1999 Dec;107(4):716-9.
- 95- Scaradavou A, Woo B, Woloski BMR, Cunningham S, Ettinger LJ, Aledort LM, Bussel JB. Intravenous Anti-D treatment of immune thrombocytopenic purpura: Experience in 272 patients. Blood 1997;89:2689-2700.
- 96- Blanchette V, Freedman J, Garvey B. Management of chronic immune thrombocytopenic purpura in children and adults. Semin Hematol 1998;35:36-51.
- 97- Intravenous anti-D treatment of immune thrombocytopenic purpura: experience in 272 patients. AU Scaradavou A; Woo B; Woloski BM; Cunningham-Rundles S; Ettinger LJ; Aledort LM; Bussel JB SO Blood 1997 Apr 15;89(8):2689-700.
- 98- Najean Y, Rain-JD, Billotey C. The site of destruction of autologous ¹¹¹In-labeled platelets and the efficiency of splenectomy in children and adults with idiopathic thrombocytopenic purpura: A study of 578 patients with 268 splenectomies. Br J Haematol 1997;97:547-550.

99- Pizzuto J, Ambriz R. Therapeutic experience on 934 adults with idiopathic thrombocytopenic purpura: Multicentric trial of the Cooperative Latin American Group on Hemostasis and Thrombosis. *Blood* 1984;64:1179–1183.

100- Lortan JE. Management of asplenic patients. *Br J Haematol* 1993;84:566-569.

101- Marcaccio MJ. Laparoscopic splenectomy in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 2000;37:267-274.

102- Laparoscopic splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura. AU Wu JM; Lai IR; Yuan RH; Yu SC SO *Am J Surg* 2004 Jun;187(6):720-3.

103- Pekmezci S, Sarıbeyoğlu K. Dalak hastalıkları ve cerrahisi. İn:Gülay H (eds).*Temel ve Sistemik Cerrahi*. İzmir: Güven Kitabevi 2005: 1191-1217.

104-Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. AU Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, George JN SO *Blood*. 2004;104(9):2623-34.

105- Tamminga RYJ, Bruin MCA. Rituximab treatment for symptomatic chronic ITP. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47:714-716.

106- Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura: results of a prospective multicenter phase 2 study. AU Godeau B, Porcher R, Fain O, Lefrre F, Fenaux P, Cheze S, Vekhoff A, Chauveheid MP, Stirnemann J, Galicier L, Bourgeois E, Haiat S, Varet B, Leporrier M, Papo T, Khellaf M, Michel M, Bierling P SO *Blood*. 2008;112(4):999-1004.

107- Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. AU Carson KR, Evens AM, Richey EA, Habermann TM, Focosi D, Seymour JF, Laubach J, Bawn SD, Gordon LI, Winter JN, Furman RR, Vose JM, Zelenetz AD, Mamtani R, Raisch DW, Dorshimer GW, Rosen ST, Muro K, Gottardi-Littell NR, Talley RL, Sartor O, Green D, Major EO, Bennett CL SO *Blood*. 2009;113(20):4834-40.

- 108- Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. AU Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, George JN SO *Blood*. 2004;104(9):2623-34.
- 109- Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. AU Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, Meyer RM, Cook RJ, Sigouin C, Fraser GA, Lim W, Kelton JG SO *Ann Intern Med*. 2007;146(1):25-33.
- 110- Should rituximab be used before or after splenectomy in patients with immune thrombocytopenic purpura AU Cooper N, Evangelista ML, Amadori S, Stasi R SO *Curr Opin Hematol*. 2007;14(6):642-6.
- 111- Is splenectomy still the gold standard for the treatment of chronic ITP AU Rodeghiero F, Ruggeri M SO *Am J Hematol*. 2008;83(2):91.
- 112- Rituximab in immune thrombocytopenia: transient responses, low rate of sustained remissions and poor response to further therapy in refractory patients. AU Aleem A, Alaskar AS, Algahtani F, Rather M, Almahayni MH, Al-Momen A SO *Int J Hematol*. 2010;92 (2):283-8.
- 113- Stasi R, Pagano A, Stipa E, Amadori S. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001;98:952-957.
- 114- Cooper N, Stasi R, Cunningham-Rundles S, et al. The efficacy and safety of B-cell depletion with anti-CD20 monoclonal antibody in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2004;125:232-239.
- 115- Braendstrup P, Bjerrum OW, Nielsen OJ, et al. Rituximab chimeric anti CD20 monoclonal antibody treatment for adult refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol*. 2005;78:275-280.
- 116- Mc Millan R. Therapy for adults with refractory chronic immune thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 1997;126:307-314.

- 117- Jackson CW, Edwards CC. Evidence that stimulation of megakaryocytopoiesis by low dose vincristine results from an effect on platelets. *Br J Haematol* 1977;36:97-105.
- 118- Reiner A, Gernsheimer T, Slichter SJ. Pulse cyclophosphamide therapy for refractory autoimmune thrombocytopenic purpura. *Blood* 1995;85:351-358.
- 119- Quikquandon I, Fenaux P, Caulier MT et al. Re-evaluation of the role of azathioprine in the treatment of adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: A report on 53 cases. *Br J Haematol* 1990;74:223-228.
- 120- Romiplostim for the treatment of chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. AU Jamali F, Lemery S, Ayalew K, Robottom S, Robie-Suh K, Rieves D, Pazdur RSO Oncology (Williston Park). 2009;23(8):704-9.
- 121- Evaluation of bleeding and thrombotic events during long-term use of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP).AU Gernsheimer TB, George JN, Aledort LM, Tarantino MD, Sunkara U, Matthew Guo D, Nichol JL SO J Thromb Haemost. 2010;8(6):1372-82.
- 122- Eltrombopag for the treatment of chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura.AU Dmytrijuk A, Robie-Suh K, Rieves D, Pazdur R SO Oncology (Williston Park). 2009;23(13):1171-7.
- 123- Novel thrombopoietic agents: a new era for management of patients with thrombocytopenia. AU George JN, Terrell DR SO Haematologica. 2008;93(10):1445-9.
- 124- Stasi R, Stipa E, Masi M, et al. Long-term observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med* 1995;98:436–442.
- 125- Cortelazzo S, Finazzi G, Buelli M, et al. High risk of severe bleeding in aged patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1991;77:31-33.

126- Matzdorff A, Arnold G. Treatment of chronic immune thrombocytopenic purpura: the patients perspective. *European Journal of Haematology* 2007;78:381-388.

127- Pizzuto J, Ambriz R. Therapeutic experience on 934 adults with idiopathic thrombocytopenic purpura: Multicentric trial of the Cooperative Latin American Group on Hemostasis and Thrombosis. *Blood* 1984;64:1179–1183.

128- Fredriksen H, Schmidt K. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood* 1999;3:909–913.

129-Vianelli N, Valdre L, Fiacchini M, de Vivo A, Gugliotta L, Catani L, Lemoli RM, Poli M, Tura S: Long-term follow-up of idiopathic thrombocytopenic purpura in 310 patients. *Haematologica* 2001; 86: 504–509.

130-Portielje JEA, Westendorp RGJ, Kluin-Nelemans HC, Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*: 2001 97: 2549-2554.

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

132-Pamuk GE, Pamuk ON, Baslar Z, Ongoren S, Soysal T, Ferhanoglu B, Aydin Y, Ulku B, Aktuglu G, Akman N: Overview of 321 patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: retrospective analysis of the clinical features and response to therapy. *Ann Hematol* 2002;81: 436–440.

133-Li H, Lei Z, Hui Z, Ji L, Yang R. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in adult Chinese patients: a retrospective single-centered analysis of 1791 cases *CMJ* 2005;118(1):34-37.

- 134- Lyons R, Narain S, Nichols C, Satoh M, Reeves WH (2005) Effective use of autoantibody tests in the diagnosis of systemic autoimmune disease. *Ann N Y Acad Sci* 1050:217–228.
- 135- Adams BB, Mutasim DF (2000) The diagnostic value of antinuclear antibody testing. *Int J Dermatol* 39:887–891.
- 136- Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, Luning Prak E T. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity *Blood*. 2009 113: 6511-6521.
- 137- Liebman HA, Stasi R. Secondary immune thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Hematol* 2007;14(5):557–73.
- 138- Dameshek W, Rubio F, Mahoney JP, et al. Treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) with prednisone. *JAMA* 1958;166: 1805–1815.
- 139- Mazzucconi GB, Francesconi M, Fidani P, et al. Treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP): Results of a multicentric protocol. *Haematologica* 1985;70:329–336.
- 140- Altintop L, Albayrak D: Oral high-dose methylprednisolone and intravenous immunoglobulin treatments in adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 1997; 56: 191–192.
- 141- Alpdogan O, Budak-Alpdogan T, Ratip S, Firatli-Tuglular T, Tanriverdi S, Karti S, Bayik M, Akoglu T: Efficacy of high-dose methylprednisolone as first-line therapy in adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1998; 103: 1061–1063.
- 142- Den Ottolander GJ, Gratama JW, de Koning J, Brand A: Long-term follow-up study of 168 patients with immune thrombocytopenia: implications for therapy. *Scand J Hematol* 1984; 32: 101–110.

- 143- Shashaty GG, Rath CE: Idiopathic thrombocytopenic purpura in the elderly. *Am J Med Sci* 1978; 276: 263–267.
- 144- Andrès E, Zimmer J, Noel E, Kaltenbach G, Koumarianou A, Maloisel F. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a retrospective analysis in 139 patients of the influence of age on the response to corticosteroids, splenectomy and danazol. *Drugs Aging* 2003;20:841–6.
- 145- Vesely SK, Perdue JJ, Rizvi MA, Terrell DR, George JN. Management of adult patients with persistent idiopathic thrombocytopenic purpura following splenectomy: a systematic review. *Ann Intern Med* 2004; 140:112-120.
- 146- George JN. Management of patients with refractory immune thrombocytopenic purpura. Review Article. *J Thromb and Haemost* 2006; 4: 1664-72.
- 147- British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol* 2003; 120: 574-96.
- 148- Quiquandon I, Fenaux P, Caulier MT, Simon M, Walter MP, Bauters F. Re-evaluation of the role of azathioprine in the treatment of adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a report on 53 cases. *Br J Haematol* 1990; 74: 223-8.
- 149- Jackson S, Beck PL, Pineo GF, Poon MC. Helicobacter pylori eradication: novel treatment for immune thrombocytopenic purpura A review of the literature. *Am J Hematol* 2005;78: 142-50.

