

**T.C.**  
**ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**İMMUN TROMBOSİTOPENİLİ HASTALARIN KLİNİK  
SEYİR VE TEDAVİ YANITI YÖNÜNDEN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Hamide Eda TATLIPINAR**

**İç Hastalıkları Anabilim Dalı**  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR**

**2016**



**T.C.**  
**ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**İMMUN TROMBOSİTOPENİLİ HASTALARIN KLİNİK  
SEYİR VE TEDAVİ YANITI YÖNÜNDEN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Hamide Eda TATLIPINAR**

**İç Hastalıkları Anabilim Dalı**  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŐMANI**  
**Doç. Dr. Hava ÜSKÜDAR TEKE**

**ESKİŞEHİR**

**2016**

**TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI****T.C.****ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ****TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA**

Dr. Hamide Eda TATLIPINAR ait “İmmun Trombositopenili hastaların klinik seyir ve tedavi yanıtı yönünden değerlendirilmesi” isimli çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: .. / .. / ....

Jüri Başkanı            Doç. Dr. Hava ÜSKÜDAR TEKE  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye                            Doç. Dr. Eren GÜNDÜZ  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye                            Doç. Dr. Elif AKDOĞAN  
Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun ...../...../.....  
Tarih ve ...../..... Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Alparslan BİRDANE  
Rektör Yardımcısı  
Dekan Yardımcısı

## TEŐEKKÖR

Uzmanlık tezimi hazırlama sürecinde bilgi ve deneyimi ile bana yol gösteren tez danışmanım değerli hocam Doç. Dr. Hava ÜSKÜDAR TEKE'ye, istatistiksel değerlendirmeleri yapan Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Yrd.Doç.Dr. Cengiz BAL'a teşekkür ederim.

## ÖZET

**Tatlıpınar, H.E. İmmun Trombositopenili hastaların klinik seyir ve tedavi yanıtı yönünden değerlendirilmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2016.**

İmmun trombositopeni (İTP), trombosit antijenlerine karşı otoantikörlerin neden olduğu kazanılmış bir trombositopenidir. İTP, asemptomatik yetişkinlerde trombositopeninin en sık görülen nedenlerinden biridir. İTP tanısı öncelikle trombositopeni yapan diğer nedenlerin dışlanması ile konmaktadır. Birinci basamak tedavi glukokortikoid ve intravenöz immunglobulin (IVIG), ikinci basamak tedavi splenektomi ve rituksimab, üçüncü basamak tedavi ise trombopoetin (TPO) reseptör agonistleridir. Çalışmamızda, tedavi ve takibi Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD, Hematoloji BD tarafından yapılan 118 İTP'li hastanın tanı anındaki demografik özellikleri, kanama bulguları, muayene bulguları, tedavi endikasyonları, uygulanan tedaviler ve tedavi yanıtları, tedavilerin etkinlikleri ve yan etkileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların 42'si erkek (%35,6) ve 76'sı kadın (%64,4) olup, teşhis anında ortalama tanı yaşları  $39,9 \pm 20,76$  (6-92) yıl idi. Hastalarda en sık saptanan kanama bulguları ekimoz ve peteşi idi. 21'inde (%20,6) en az bir otoimmün markır pozitifliği vardı. Hastaların 95'ine (%81,2) kemik iliği biyopsisi yapılmıştı. Verilerine ulaşılan 117 hastanın 95'inde (%81,2) İTP tanısı sırasında tedavi gerekti. 22 (%18,8) hasta tedavisiz izlendi. 118 hastadan 41 (%35,3) hastaya splenektomi endikasyonu konuldu. 30 (%25,4) hastaya splenektomi yapıldı. Splenektomi yapılan 30 hasta ile splenektomi yapılmayan 87 hasta arasında remisyon açısından fark saptanmadı ( $P > 0.05$ ). Splenektomi yapılanlarda ilaçsız ve ilaçlı remisyon açısından istatistiksel anlamlı fark saptandı. (Fisher's Exact test ile  $p < 0.0001$ ). Splenektomi yapılan ve remisyonunda olan 30 hastanın 22'si ilaçsız takipte iken 8'i ilaçlı takipte idi. Sistemde verilerine ulaşılan 117 hastanın 88'i (%75,2) ilaçsız remisyonunda ve 29'u (%24,8) ise ilaçlı kronik İTP olarak takiplidir.

**Anahtar Kelimeler:** İmmun trombositopeni, yetişkin

## ABSTRACT

**Tatlıpınar,H.E. Evaluation of treatment and clinic progress of patients with immune thrombocytopenia. Eskisehir Osmangazi University, Faculty of Medicine Department of Internal Medicine Speciality in Medicine Thesis, Eskisehir, 2016.** Immune thrombocytopenia (ITP), is an acquired thrombocytopenia caused by antibodies against thrombocyte antigens. ITP, is one of the most causes of thrombocytopenia in asymptomatic patients. ITP is diagnosed by exclusion of other causes of thrombocytopenia. The first line therapy is glucocorticoid and intravenous immune globulin (IVIg), the second line therapy is splenectomy and rituximab and the the third line therapy is thrombopoietin (TPO) receptor agonists. In our study, 118 patients with ITP that treated and followed by Eskisehir Osmangazi University, Faculty of Medicine Department of Internal Medicine, Department of Hematology, were evaluated by retrospectively in terms of demographic specialities, bleeding symptoms, physical examination symptoms, treatment indications, medical treatments and response, efficacy and side effects of treatment. 42 of patients (%35,6) were male and 76 of patients (%64,4) were female. At the time of diagnosis, mean of diagnosis age was  $39,9 \pm 20,76$  (6-92) year. The most common bleeding symptoms were ecchymose and petechia. In 21 of patients, at least an autoimmune marker was positive. To 95 of the patients bone marrow biopsy was done. 95 of 117 patients whose data was accessed required therapy during ITP diagnosis. 22 (%18,8) patients were followed without treatment. 41 of 118 patients (%35,3) had an indication of splenectomy. 30 (%25,4) patients were underwent splenectomy. Between 30 patients who underwent splenectomy and 87 patients without splenectomy no statistical meaningful difference was established ( $P > 0.05$ ). In patients with splenectomy, no statistical meaningful difference was established in terms of remission of containing medicine or unmedicated remission (with Fisher's Exact test  $p < 0.0001$ ). 22 of 30 patients with splenectomy and under remission were followed without medication and 8 of 30 patients were followed under medication. 88 (%75,2) of 117 patients whose data were accessible are under remission without medication and 29 (%24,8) of 117 patients are chronic ITP with medication.

**Key Words:** Immune Thrombocytopenia, Adult, Treatment

**İÇİNDEKİLER**

	<b>Sayfa</b>
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	xi
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Epidemiyoloji	4
2.2. Patofizyoloji	5
2.3.Klinik	6
2.4.Tanı	7
2.4.1. İTP’li Olgularda Çevresel Kan Yayması	8
2.4.2.Tanı Kriterleri	12
2.5.Terminoloji	12
2.5.1. İmmun Trombositopeni	12
2.5.2. Trombositopeni	13
2.5.3. Primer ve Sekonder İTP	13
2.5.4.İTP Evreleri	14
2.5.5.İTP’nin Şiddeti	14
2.5.6.Tedaviye Yanıtın Tanımlanması	14
2.6.Tedavi	15
2.6.1.Yeni Tanı Konmuş İTP Hastasında Birinci Basamak Tedavi	17
2.6.2. Erişkin İTP Hastasında İkinci Basamak Tedavi	21
2.6.3.Özel Durumlar	26
2.6.4. Erişkin İTP’de Acil Tedavi	26
2.6.5. Erişkin İTP’de Diğer Tedaviler	27



	<b>Sayfa</b>
2.6.6. Refrakter İTP’de Tedavi	28
3.GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1. Etik Kurul ve Proje Destek Onayı Bilgileri	30
3.2. Hasta Seçimi ve Hasta Grubu Materyalleri	30
3.3. İstatistiksel Değerlendirme	31
4. BULGULAR	32
5.TARTIŞMA	49
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	61
KAYNAKLAR	65

**SİMGELER VE KISALTMALAR**

AFAS	Antifosfolipid Antikor Sendromu
ALP	Alkaleen fosfataz
ALT	Alanin aminotransferaz
ANA	Antinükleer antikor
aPTT	Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
ASH	American Society Of Heamatology
AST	Aspartat aminotransferaz
Bun	Kan üre azotu
CagA	Cytotoxin-associated gene A
CMV	Sitomegalovirüs
Cr	Kreatinin
CVID	Yaygın Değişken İmmun Yetmezlik
DITMA	İlaç İlişkili Trombotik Mikroanjiopati
DİK	Yaygın İntravasküler Koagülopati
EDTA	Etilendiamin tetra asetik asit
GGT	Gama glutamil transferaz
HBV	Hepatit B Virüsü
Hgb	Hemoglobin
HCV	Hepatit C Virüsü
HIV	İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü
HİT	Heparin ilişkili Trombositopeni
Htc	Hemotokrit
HÜS	Hemolitik Üremik Sendrom
Ig	İmmunglobulin

INR	Uluslararası Düzeltme Oranı
IVIG	İntravenöz İmmun Globulin
İKK	İntrakraniyal kanama
İTP	Primer İmmun Trombositopeni
İV	İntravenöz
K	Potasyum
KLL	Kronik lenfositik lösemi
LDH	Laktat dehidrogenaz
MCV	Ortalama eritrosit hacmi
MDS	Miyelodisplastik Sendrom
MP	Metilpredizolon
MPV	Ortalama trombosit hacmi
Na	Sodyum
NSAİİ	Nonsteroidal antiinflatuar ilaç
PCT	Platelet crit
PDW	Trombosit dağılım genişliği
PO	Oral
PT	Protrombin zamanı
SC	Subcutan
SLE	Sistemik Lupus Eritematozus
sT3	Serbest T3
sT4	Serbest T4
TPO	Trombopoietin
TSH	Tiroid stimulan hormon
TTP	Trombotik trombositopenik purpura
VZV	Varisella zoster virüsü

**TABLULAR**

	<b>Sayfa</b>
2.1. Trombositopeni Nedenleri	3
2.2. Sekonder İmmun Trombositopeni Nedenleri	4
2.3. İTP’de Öyküde Dikkat Edilecek Noktalar	10
2.4. İTP’de Fizik Muayenede Dikkat Edilecek Noktalar	11
2.5. İTP’nin Ayırıcı Tanısındaki Hastalıklar	12
2.6. İTP hastalarında kanama riskini arttıran durumlar	17
2.7. Erişkin İTP’de ikinci basamak ve sonrasında kullanılabilir diğer tedaviler	27
2.8. Refrakter İTP’de kullanılabilir tedavi seçenekleri	28
2.9. İTP tedavisinde kullanılan ajanların başlangıç etki süresi(gün), pik yanıt zamanı (gün) ve doz aralığı	29
4.1. Hastaların demografik ve tanı dönemindeki hematolojik laboratuvar özellikleri	33
4.2. Hastaların demografik ve tanı dönemindeki biyokimyasal laboratuvar özellikleri	34
4.3. İTP’li hastaların tanı sırasındaki kanama bulguları	35
4.4. İTP’li hastalarda eşlik eden komorbid hastalıklar	37
4.5. Hastalara ait kemik iliği aspirasyon bulguları	40
4.6. Kemik iliği biyopsisi megakaryosit sayısı	40
4.7. Kemik iliği biyopsi mayertyalı boyutları, biyopsi sellularitesi ve flow sitometri sonuçları	41
4.8. Birinci basamak tedavi endikasyonu	42
4.9. İkinci basamak tedavi adları	43

	<b>Sayfa</b>
4.10. İkinci basamakta tedavi endikasyonu	44
4.11. Splenektomi sonrası hastaların trombosit değerleri	47
4.12. Hastaların en son almakta olduğu tedaviler	47

## 1.GİRİŞ

İmmun trombositopeni (İTP); immün sistemin trombosit otoantijenleri ile reaksiyona girmesi sonucu oluşan trombosit yıkımı ve/veya trombosit üretiminin baskılanması ile ortaya çıkan otoimmün bir hastalıktır. İTP çocuklarda genellikle bir infeksiyon veya aşılama sonrası akut olarak ortaya çıkan kendini sınırlayan bir hastalıktır. Oysa erişkinlerde kronik bir hastalık şeklindedir. İTP’de trombosit eşik değeri  $100 \times 10^9/L$  olarak kabul edilmiştir. İTP, asemptomatik yetişkinlerde trombositopeninin en sık görülen nedenlerinden biridir. Günümüzde İTP tanısını kesinleştirecek bir laboratuvar testi mevcut değildir. İTP tanısı trombositopeni yapan diğer nedenlerin dışlanması ile konur. İTP’de çeşitli tedavi alternatifleri mevcuttur: birinci basamak tedavi steroid, intravenöz immunglobulin (IVIG) ve Anti-D’dir. İkinci basamak tedavi splenektomidir. Üçüncü basamak tedavi veya refrakter İTP tedavisi danazol, azatiopürin, siklosporin, siklofosfamid, vinkristin, rituksimab ve eltrombopagdır.

Çalışmamızın amacı, İTP tedavi ve takibi Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD, Hematoloji BD tarafından yapılan İTP’li hastaların klinik seyir ve tedavi yanıtı yönünden retrospektif olarak değerlendirilmesidir. Ayrıca hastaların tanı anındaki demografik özelliklerinin, kanama bulgularının, muayene bulgularının, tedavi endikasyonlarının, uygulanan tedavilerin (birinci basamak, ikinci basamak, üçüncü basamak ve alternatif) yanıtları ile birlikte değerlendirilerek verilen tedavi yanıtı, tedavilerin etkinlikleri ve yan etkileri açısından literatürdeki diğer çalışmaların verileriyle karşılaştırılması sonrası bölgesel farklılıklarının da belirlenmesini amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

İmmun trombositopeni (İTP), trombosit antijenlerine karşı otoantikörlerin neden olduğu kazanılmış bir trombositopenidir. Daha önceki yıllarda idiyopatik trombositopenik purpura, immün trombositopenik purpura olarak da bilinirdi (1). İmmün trombositopeni edinsel bir hastalıktır. Trombositlere karşı oluşan otoantikörler trombosit membran glikoproteinlerine bağlanarak retiküloendotelyal sistemde, özellikle dalak ve karaciğerde, trombositlerin yıkımına yol açar (2). Periferik trombosit yıkımı, kemik iliğinde megakaryosit artışına sebep olur. Ancak, trombositlere karşı oluşan otoantikörler megakaryopoezi de etkileyebilir. Kemik iliğinde megakaryosit sayısı azalmış veya trombosit yapımı bozulmuş olabilir (3). İTP’de kanama bulguları trombositopeninin derecesine göre değişiklik gösterir. Sıklıkla deride purpurik lezyonlar ve mukozal kanamalar görülür. Nadir olmakla beraber iç organ kanamaları veya hayatı tehdit eden kanamalar da görülebilmektedir. (3).

İTP yaşa göre (yetişkin ya da çocuklarda İTP) ve trombositopeninin süresine göre (akut veya kronik) sınıflandırılabilir. Yetişkinlerde görülen İTP kliniği çocuklardakilerden daha farklıdır. Çocuklarda İTP genellikle akut, kendini sınırlayan bir hastalık olup sıklıkla viral bir enfeksiyondan 2-3 hafta sonra ya da aşılardan sonra görülür. Altta yatan bir hastalık veya komorbidite insidansı düşüktür ve genelde daha düşük kanama riski vardır. Kısa zamanda kendiliğinden düzelir. Erişkinlerde ise İTP kronik bir hastalık şeklindedir. İTP tedavisi çocuklarda ve erişkinlerde farklılık gösterir (3). Günümüzde İTP tanısını kesinleştirecek bir laboratuvar testi mevcut değildir. İmmün trombositopeni tanısı öncelikle trombositopeni yapan diğer nedenlerin dışlanması ile konmaktadır (Tablo 2.1 ve 2.2) (3).

**Tablo 2.1.** Trombositopeni Nedenleri

<b>1) Yalancı trombositopeni</b>	Kanda dev trombositlerin olması, EDTA'ya bağlı aglütinasyon, trombosit satellitizmi ve GPIIb-IIIa antagonistlerinin kullanılması
<b>2) Trombosit yapımının bozulması</b>	<p>a. Konjenital nedenler: Amegakaryositik trombositopeni, MYH9-ile ilişkili trombositopeniler (May Hegglin anomalisi, Fechtner sendromu, Ebstein sendromu ve Sebastian sendromu), Bernard Soulier sendromu, ailevi akdeniz makrotrombositopenisi, gri trombosit sendromu, TAR sendromu, Tip IIb-von Willebrand hastalığı.</p> <p>b. Edinsel nedenler: Kemik iliğini infiltre eden hastalıklar, miyelodisplastik sendrom, aplastik anemi, kemoterapi, radyoterapi, infeksiyon hastalıkları (HIV, parvovirüs, CMV, tüberküloz, bruselloz ve diğerleri), B12 vitamini ve folik asit eksiklikleri, paroksizmal nokturnal hemoglobinüri.</p>
<b>3) Trombosit yıkımının artması</b>	<p>a. İmmün yıkıma bağlı trombositopeni:</p> <p>i. Otoimmün trombositopeni: İmmün trombositopeni (İTP), sekonder (gebelik, infeksiyonlar, kollajen doku hastalıkları, lenfoproliferatif hastalıklar ile birlikte gelişen) immün trombositopeni.</p> <p>ii. Alloimmün trombositopeni: Neonatal trombositopeni ve posttransfüzyon purpura</p> <p>iii. İlaça bağlı trombositopeni</p> <p>b. İmmün olmayan trombosit yıkımı:</p> <p>i. Trombotik mikroanjyopatiler: Trombotik trombositopenik purpura, hemolitik üremik sendrom, gebelikle ilişkili trombotik mikroanjyopati</p> <p>ii. Dev hemanjyomlarda trombosit yıkımı (Kasabach-Merritt fenomeni)</p> <p>iii. Tüketim koagülopatisi</p> <p>iv. Yabancı yüzeylerin trombositleri parçalaması</p> <p>v. Hemofagositozis</p>
<b>4) Trombositlerin anormal dağılımı</b>	<p>a. Hipersplenizm</p> <p>b. Hipotermi</p> <p>c. Masif transfüzyon</p>



**Tablo 2.2.** Sekonder İmmun Trombositopeni Nedenleri

<b>1) Otoimmün Hastalıklar</b>	Sistemik lupus eritematozus, antifosfolipid sendromu vb.
<b>2) İnfeksiyonlar</b>	Hepatit virüslerine bağlı akut ve kronik infeksiyonlar (HCV, HBV), HIV, Parvovirüs, CMV, H.pylori infeksiyonu, diğer sistemik infeksiyonlar (tüberküloz, bruselloz)
<b>3) İlaçlar</b>	Digoksin, heparin, beta laktam antibiyotik, sülfonamid, furosemid, kaptopril vb.
<b>4) Aşılar</b>	
<b>5) İmmun Yetersizlik Sendromları</b>	‘Common variable immune deficiency’ (CVID) ve diğer immün yetersizlikler
<b>6) Lenfoproliferatif Hastalıklar</b>	kronik lenfositik lösemi, lenfomalar
<b>7) Solid Tümörler</b>	Prostat, akciğer, meme, gastrointestinal kanserler
<b>8) Transfüzyon (Post-Transfüzyon Purpura)</b>	

### 2.1. Epidemiyoloji

İTP asemptomatik yetişkinlerde trombositopeninin en sık görülen nedenlerinden biridir. İTP insidansı yapılan son çalışmalara göre yetişkinlerde yaklaşık yılda 100.000’de 1-3 vaka olarak rapor edilmiştir. Tanı anında ortalama yaş 56’dır. 60 yaşından daha genç olanlarda kadın predominansı belirgin olup daha yaşlı hastalarda ise her iki cinsiyet arasında eşit oranlarda görülmektedir (4). Artan yaşla

beraber İTP insidansı artar. 70 yaşın üzerindeki bireylerde erkeklerde görülme sıklığı da artar. İTP genellikle kronik bir hastalıktır. Birleşmiş Milletler'den gelen bir derlemede çocuklarda prevalansı yaklaşık olarak 100.000'de 8, yetişkinlerde ise 100.000'de 12'dir (5). İTP'nin daha genç hastalarda kadınlarda daha sık olduğunu gösteren çalışmalar vardır. En yüksek insidans Fransa'nın kuzeyindedir. Kış mevsiminde pik artışı görülmektedir (1).

## 2.2. Patofizyoloji

İTP patogenezi tam olarak anlaşılmış değildir. Hücre spesifik glikoproteinlerine (GpIIb-IIIa, GPIb-IX ve diğerleri) karşı oluşmuş spesifik IgG tipi otoantikolar trombosit yıkımını hızlandırır. Bu otoantikolar sınırlı sayıdaki B-hücre klonları tarafından üretilir. Trombosit antikoları megakaryosit gelişimini ve trombosit turnoverını bozabilir. Trombopoetin seviyeleri normaldir ya da sadece ılımlı olarak artar. Hastalar artmış T helper lenfositlerin artmış üretiminden dolayı bozulmuş immun regülasyon ile kendini gösterebilir. Hastaların sitotoksik T lenfositleri in-vitro trombositleri parçalayabilir. Bu mekanizma trombosit seviyesinde azalmaya katkıda bulunur (4). İTP'deki antikor üretimi CD4 pozitif T helper hücrelerin trombosit yüzey glikoproteinlerine etkisiyle oluşur. Bu durum muhtemelen CD40:CD40L kostimülasyonunu içerir (6, 8). Dalak makrofajları major antijen sunan hücrelerdir (9). Trombositlere karşı oluşan otoantikoların sensitivitesinin düşük olması nedeniyle İTP tanısı ya da yönetiminde kullanılmamaktadırlar. Lenfoid malignite ilişkili İTP'nin kronik lenfosit lösemi (KLL) tersine, özellikle meme kanseri gibi hematolojik olmayan malignensiler ile ilişkili İTP nedensel bir ilişkiden ziyade koinsidental olarak mevcuttur. İnsan bağışıklık yetmezlik virüsü (HIV), Hepatit C virüsü (HCV), sitomegalovirüs (CMV) ve varisella zoster virüsü (VZV) gibi enfeksiyonlarda viral antijenlere karşı otoantikolar normal trombosit antijenleriyle çapraz reaksiyona girebilir (10, 13). Bakteriyal ürünler (lipopolisakarit gibi) trombosit yüzeyine yapışabilir ve trombosit fagositozunu arttırabilir (14). *Helicobacter pylori* enfeksiyonu bazı vakalarda İTP gelişimine sebep olabilir. Moleküler benzerlik, immun değişiklik ve sitotoksin-ilişkili

gen A (CagA) gibi bakteriyal ürünlerin aktivitesi gibi bilinmeyen mekanizmalar ile bu durum oluşabilir (15).

Antifosfolipid Antikor Sendromu (AFS), Sistemik Lupus Eritematozus (SLE), Evans Sendromu, hematopoetik hücre transplantasyonu, KLL, düşük dereceli lenfoproliferatif hastalıklar (özellikle purin analogları ile tedavi edilenler) ve immün hemostazdaki değişiklikler; periferik tolerans kaybını tetikler ve self-reaktif otoantikor gelişimine sebep olabilir (16, 18).

### 2.3.Klinik

İTP hastalarının çoğu asemptomatiktir. Semptomu olanların çoğunun semptomu kanama ve/veya trombositopeni ile ilişkilidir. Kanama trombositopeniye bağlı olarak hastaların üçte ikisinde görülebilir. Kanama olursa tipik olarak ciltte ya da mukozal yüzeylerde görülür. Kanamanın şiddeti değişkendir. Çok nadir olmakla beraber şiddetli kanamadan ekstremitelerdeki orta şiddetteki peteşiye kadar uzanan değişkenlikte kanama görülebilir. Peteşi, düz kırmızı basınca solmayan ayırık lezyonlardır. Genelde yatan hastalarda sakral bölgede, mobil hastalarda ise bacakların alt bölgelerinde görülür. Purpura, peteşilerin birleşmesi ile oluşur. Ciltteki purpura ciddi bir kanama belirtisi değildir. Mukozal yüzeylerdeki kanama (ağız mukozası gibi) ise daha ciddi bir kanama belirtisidir. Burun kanaması, minimal epistaksis sıktır ve klinik olarak çok anlamlı değildir (17).

Şiddetli kanama, intrakraniyal kanama (İKK), aşıkır gastrointestinal kanama ve hematüri çok sık değildir. İKK %1,4 civarında iken İKK olmayan şiddetli kanama %9.6 olarak görülebilmektedir (19). İTP hastalığının başlangıcında kanama şiddetinin riski %1'in altındadır (20). Şiddetli kanama, trombositopeninin derecesine (trombosit değeri  $10-20 \times 10^9/L$  arası), daha önceki minor kanamalara ve kronik İTP gibi durumlara bağlıdır (19).  $10 \times 10^9/L$  altındaki trombosit değerlerinde daha ciddi kanama riski artar. Buna rağmen trombosit sayımı ve kanama riski arasındaki korelasyon zayıftır. İTP'li hastalarda kanda dolaşan trombositler daha genç olup hemostaz etkisi daha fazladır (21). Böylece İTP hastalarındaki kanama benzer trombosit değerine sahip kemik iliği supresyonuna bağlı trombositopeni gelişmiş hastalara göre daha az görülür.

## 2.4.Tanı

Erişkin İTP’de tanı sekonder trombositopeni yapan nedenlerin dışlanması ile konur. Tanı sırasında mutlaka değerlendirilmesi gereken basamaklar aşağıda belirtilmiştir:

1. Hastanın kanama dışında yakınması olmamalıdır: Ateş, kilo kaybı, terleme, bölgesel ağrı, eklem ağrısı, ağızda yaralar, karın şişliği, purpura dışında cilt döküntüleri, sarılık yakınmaları primer İTP ile uyumlu değildir (3).
2. Anamnezde immün trombositopeniden sorumlu olabilecek aşılama, yakın zamanda geçirilmiş infeksiyonlar (HIV ve HCV sık), tekrarlayan infeksiyon atakları (immün yetersizlik sendromları açısından), kronik hepatit öyküsü, gebelik morbiditesi, otoimmün hastalıklara ait öykü bulunmamalıdır. Hastalar ilaç kullanımı ve sindirilmiş maddeler nedeniyle oluşabilecek trombositopeni açısından sorgulanmalıdır. İçecekler, tonik (kinin içerir), bitkisel ilaçlar ve gıdalar sorgulanmalıdır (3).
3. Aile öyküsünde trombositopeni ve buna eşlik edecek anomaliler, kalıtsal trombositopeni yapabilecek hastalıklara ait bulgular: iştme sorunları, böbrek yetersizliği, iskelet anomalileri vb sorgulanmalıdır (3).

İTP’de öyküde dikkat edilecek noktalar Tablo 2.3’de verilmiştir (3).

4. Fizik muayene, kanama bulguları dışında normal olmalıdır. Fizik muayenede lenfadenopati ve hepatosplenomegali yokluğu önemlidir. Lenfadenopati ya da hepatosplenomegali varlığında sekonder nedenler mutlaka dışlanmalıdır (3).

İTP’de fizik muayenede dikkat edilecek noktalar Tablo 2.4’de verilmiştir (3).

5. Tam kan sayımında izole trombositopeni olmalıdır. Anemi varsa bu demir eksikliği anemisi gibi açıklanabilir bir nedene dayanmalıdır. Direkt antiglobulin (Coombs) testi ve retikülosit sayımı (Evans sendromu açısından) yapılmalıdır. B12 ve folat hematopoez açısından gereklidir ve eksikliği hafif trombositopeni yapabilir. Ancak rutinde asemptomatik hastalarda ölçülmesi önerilmez (1, 3).
6. Periferik yaymada atipik hücre, şistositler, Döhle cisimciği, eritrosit ve lökositlerde displazi bulgusu olmamalıdır. Dev trombositler görülebilir, trombosit sayısının otomatik kan sayım cihazından çıkan sonuç ile uyumluluğu mutlaka kontrol edilmelidir ve yalancı trombositopeni dışlanmalıdır. Tedavi

kararı, trombosit sayısının periferik yayma ile değerlendirilmesinden sonra verilmelidir (1, 3).

### **2.4.1. İTP'li Olgularda Çevresel Kan Yayması**

#### **İTP Tanısı İle Uyumlu Bulgular**

- Trombositopeni (trombositler normal veya normalden biraz büyük hacimde olabilir, ancak eritrosit büyüklüğüne yakın dev trombositler olmamalıdır)
- Eritrosit morfolojisi normal olmalıdır.
- Retikülosit sayısı normal olmalıdır.
- Lökositoz veya lökopeni olmamalı, lökosit morfolojisi normal olmalıdır.
- Anemi kanama ile ortaya çıkabilir.
- Akut kanama nedeniyle nötrofil olabilir.
- Eozinofili ve nadiren lenfositoz saptanabilir (3).

#### **İTP Tanısı İle Uyumlu Olmayan Bulgular**

- Psödotrombositopeni: trombositlerde kümeleşmeye bağlı olarak görülür.
- Trombosit morfolojik anomalilerinin olması: Dev trombositlerin çoğunlukta olması, trombositlerde granüllerin olmaması, küçük trombosit varlığı.
- Eritrositlerde poikilositoz varlığı, şistositler, polikromazi, makrositler ve normoblastlar izlenmesi.
- Lökositoz / lökopeni, immatür veya atipik hücrelerin bulunması (3).

7. Protrombin zamanı (PT) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) normal olmalıdır. Kanama bulguları olmayan hafif şiddette trombositopenisi olan hastalarda koagülasyon testlerinin bakılması gerekli değildir. Orta ya da şiddetli trombositopenili ya da klinik olarak anlamlı kanama bulguları olan hastalarda kronik karaciğer hastalığını ya da K vitamini eksikliğini dışlamak için PT ve aPTT bakılmalıdır (1, 3).

8. Biyokimyasal analizde eritrosit sedimentasyon hızı, karaciğer enzimleri, LDH, kreatinin, protein elektroforezinde gama globulin miktarı, serum immunoglobulin düzeyleri ve bilirubinler açıklanabilir nedenler dışında normal olmalıdır (3).
9. HIV, hepatit virüsleri (HCV, HBV) serolojisi bakılmalıdır (3).
10. Kan grubu tayini yapılmalıdır (3).
11. Helicobacter pylori testi: Üre- nefes testi veya dışkıda antijen bakılması önerilmektedir (3).
12. Tiroid fonksiyon testleri tiroid disfonksiyonu olan hastalarda bakılmalıdır (3).
13. Kemik iliği incelemesi (kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi): Erişkin hastalarda anamnez, fizik muayene, periferik kan incelemesi ve biyokimyasal incelemelerde bir anormallik saptanmadıysa kemik iliği incelemesine gerek yoktur. Ancak tanı sırasında veya izleminde primer İTP ile ilişkilendirilemeyen, başka hematolojik hastalık düşündürecek bulguları olanlarda mutlaka kemik iliği incelemesi yapılmalıdır. 60 yaşın üstündeki hastalarda (miyelodisplastik sendrom olasılığını dışlamak için) veya splenektomi yapılacak olan olgularda kemik iliği incelemesi yapılmalıdır (22, 24). Açıklanamayan sitopeni (anemi, lökopeni), periferik kan yaymasında displazi ya da beklenmeyen hematolojik bulgular varlığında kemik iliği incelemesi yapılmalıdır. Eğer kemik iliği biyopsisi yapılırsa normal sellülarite, normal veya artmış megakaryosit sayısı, normal eritropoez ve miyelopoez saptanır (3).

**Tablo 2.3.** İTP’de Öyküde Dikkat Edilecek Noktalar

Öykü
1.Kanama semptomları
2.Kanamamanın tipi
3.Kanamamanın şiddeti
4.Kanamamanın süresi
5.Daha önceki kanamaların hikayesi
6.Sistemik semptomlar
7.Son dört hafta içinde geçirilmiş enfeksiyon veya aşılama hikayesi
8.İmmun yetersizliği düşündürecek tekrarlayan enfeksiyon hikayesi
9.Otoimmün hastalık semptomları
10.İlaçlar: Heparin, sulfanamidler, karbamazepin, sodyum valproat, digoksin, kinidin/kinin, v.b. ilaç trombositopeniye sebep olabilir. ASA kanamayı arttırabilir.
11.Maternal HIV dahil HIV enfeksiyonu riski
12.Trombositopeni veya kanama hastalıklarına yönelik aile hikayesi
13.Altı aydan küçük bebeklerde perinatal ve maternal öykü
14.Kanama riskini arttırabilecek diğer durumlar
15.Yaşam şekli (travmatik aktiviteler, vb)

**Tablo 2.4.** İTP’de Fizik Muayenede Dikkat Edilecek Noktalar

Fizik muayene:
1.Kanama bulguları
2.Kanamamanın tipi (retinal kanama dahil)
3.Kanamamanın şiddeti
4.Karaciğer, dalak ve lenf nodu palpasyonu
5.Kemik hassasiyeti
6.İnfeksiyon bulguları
7.Konjenital hastalığı destekleyen dismorfik bulguların bulunması ve spesifik konjenital sendromların dışlanması
8.İskelet sistemi muayenesi (Fanconi aplastik anemisi, TAR sendromu, vb)

İTP hastalarının ilk değerlendirmelerinde eğer SLE ve antifosfolipid sendromu düşündüren bulgular varsa veya aPTT testi uzamışsa antifosfolipid antikorları, Anti-nükleer antikor, anti-ds-DNA, serum kompleman düzeyleri testleri istenmelidir. Özellikle daha genç hastalarda yaygın değişken immün yetmezlik (CVID) açısından immunglobulin seviyeleri ölçülmelidir.

Ayrıca trombosit glikoproteinlerine özgü anti-trombosit antikorları, antitiroid antikorları ve tiroid fonksiyon testleri, doğurganlık yaşındaki kadınlarda gebelik testi, diğer akut veya ısrarcı infeksiyonlar (CMV, parvovirüs gibi) açısından testler yapılabilir. Ancak trombopoietin (TPO), retikule trombosit, trombosit yaşam süresi analizleri, kanama zamanı ve anti-trombosit antikorları testlerine bakılması gerekli değildir.



### 2.4.2.Tanı Kriterleri

İTP bir dışlama tanısıdır. Başka nedenlere bağlı olmayan izole trombositopeni (anemi veya lökopeni olmadan) tablosudur (25, 27). Hastalar primer ve sekonder İTP açısından değerlendirilmelidir. Tanıyı ortaya koyacak altın standart test yoktur. Ayırıcı tanıda değerlendirilmesi gereken hastalıklar Tablo 2.5’de belirtilmiştir (3).

**Tablo 2.5.**İTP’nin Ayırıcı Tanısındaki Hastalıklar

İlaç ilişkili Trombositopeni	Kinin, Heparin ilişkili Trombositopeni (HİT), İlaç ilişkili Trombotik Mikroanjiopati (DITMA)
Enfeksiyonlar	HIV, HCV
Karaciğer Hastalığı/ Hipersplenizm	
Mikroanjiopatik Süreçler	Trombotik trombositopenik purpura (TTP) Hemolitik Üremik Sendrom (HÜS) Disemine İntra-vasküler Koagülasyon (DİK)
Kalıtımsal Trombositopeni	
Miyelodisplastik Sendrom	
Vaskülitik Purpura	

## 2.5.Terminoloji

### 2.5.1. İmmun Trombositopeni

Hastaların büyük bir kısmında purpura olmadığı için İTP immün trombositopeninin kısaltılması olarak kullanılmaktadır. ‘İdiyopatik’ terimi yerine ‘primer’ terimi kabul görmektedir (3).

### 2.5.2. Trombositopeni

Trombositopeni için eşik değer  $100 \times 10^9/L$  olarak kabul edilmiştir. Çünkü trombosit sayısı  $100-150 \times 10^9/L$  arasında olan erişkinlerde herhangi bir klinik bulgu beklenmemektedir, tedavi endikasyonu yoktur. Üstelik, bu grupta takipte ağır trombositopeni gelişme riski düşüktür. Bu üst sınır, gebeliğe bağlı trombositopeniyi dışlamak için daha uygun bulunmuştur (3).

### 2.5.3. Primer ve Sekonder İTP

İTP etyolojide rol oynayan faktörlere göre primer ve sekonder İTP olarak iki gruba ayrılmıştır:

#### Primer İTP

Primer İTP, tek başına trombositopeni (trombosit değeri  $\leq 100 \times 10^9/L$ ) ile seyreden otoimmün bir hastalıktır. Otoimmün, trombosit yıkımına bağlı, kazanılmış bir trombositopeni tablosudur. Primer İTP teşhisi, bir dışlama tanısıdır ve trombositopeni yapan diğer sebeplerin bulunmadığının gösterilmesi gerekir. Klinik ve laboratuvar olarak kesin İTP tanısını koymak mümkün değildir (3).

#### Sekonder İTP

Primer İTP dışındaki bütün immün trombositopeniler bu gruptadır. Tanımlarken neden olan durum parantez içinde yazılır, 'sekonder İTP (SLE ile ilişkili)' gibi (Bkz.Tablo 2.2). İlaça bağlı trombositopeni, kronik karaciğer hastalığı/hipersplenizm, kemik iliği supresyonu ya da enfeksiyona bağlı durumlarda trombosit değerlerinde geçici düşme olabilir (3).

#### Alloimmün ve İlaça Bağlı Trombositopeni

Fetal-neonatal alloimmün trombositopeni, posttransfüzyon purpura ve heparine bağlı trombositopeni kavramları aynı şekilde kullanılır (3).

#### **2.5.4.İTP Evreleri**

Hastalık tanıdan itibaren geçen süreye göre değerlendirilir:

##### **Yeni Tanı Konmuş İTP**

Tanıdan itibaren ilk 3 ayı kapsar (3).

##### **Persistan (Israrıcı) İTP**

Tanıdan itibaren 3-12 aylar arasında devam eden, spontan remisyona girmeyen veya tedavi kesildiğinde remisyonda kalamayan olguları kapsar. Bu dönemde hala spontan remisyona girme ihtimali mevcuttur (3).

##### **Kronik İTP**

12 ay veya daha fazla süren İTP olguları bu grupta yer alır (3).

#### **2.5.5.İTP'nin Şiddeti**

Klinik olarak anlamlı kanama bulguları (basit purpurik lezyonlar dışında mukozal kanama, hemorajik büller, organ kanaması) olan olgular ağır İTP olarak adlandırılmıştır (3).

#### **2.5.6.Tedaviye Yanıtın Tanımlanması**

Cevap için mutlaka klinik bulguların da düzelmesi gereklidir. Parsiyel veya minimal cevap kriterlere alınmamıştır (3).

##### **Tam Yanıt**

Tedavi sonrası trombosit sayısının  $>100 \times 10^9/L$  olmasıdır (3).

**Yanıt**

Trombosit sayısının  $30-100 \times 10^9/L$  olması ve başlangıç trombosit sayısının en az 2 katına ulaşılmasıdır (3).

**Yanıtsız**

Trombosit sayısı  $<30 \times 10^9/L$  olan ve başlangıç trombosit sayısının 2 katına ulaşamamış olguları kapsar (3).

**Kortikosteroid Bağımlılığı**

Trombosit sayısı  $>30 \times 10^9/L$  olması veya kanamanın önlenmesi için devamlı veya aralıklı olarak en az 2 ay kortikosteroid kullanması gereken olgular. Bu durum diğer ilaçlar (azatiyopürin bağımlı vs). için de geçerli olabilir. Bu olgular cevapsız kabul edilmelidir (3).

**Refrakter İTP**

Bu tanımlama için iki gereklilik mevcuttur; birincisi splenektomi uygulanmış olmalıdır, ikincisi splenektomi sonrası trombositopenik seyreden hastada kanama bulguları veya tedaviyi gerektirecek klinik koşullar olmalıdır. Splenektomi yapılmamış olgularda refrakter İTP'den söz edilemez (3).

**Bir veya Daha Fazla İlaça Yanıtsız İTP**

Splenektomi yapılmamış/yapılmamış bir İTP hastasında bir çok tedavi şekline (kortikosteroid, IVIG, immunosupresifler v.b.) yanıtsız trombositopeni bulunması olarak tanımlanır (3).

**2.6.Tedavi**

Tedavinin amacı şiddetli kanamayı önlemektir, ancak kanama riskinin belirlenmesi her bir hasta için kolay değildir. Şiddetli kanama nadirdir, tedavi

toksisitesine bağlı komplikasyon gelişme riski şiddetli kanama riskinden daha fazladır. İmmun trombositopeni için tedavi, hastanın durumuna göre farklılık gösterir. Bazı hastalar için tedavi gerekmez iken bazı hastalar spontan remisyona girebilir ya da birinci basamak tedaviye (glukokortikoid) yanıt verebilir. Bazı hastalarda kanama olsa da olmasa da şiddetli trombositopeni nedeniyle ilave tedavi gerekebilir. Erişkin İTP’de tedavinin ana hedefi, hastada trombosit değerini tamamen normale getirmekten ziyade majör kanamayı önleyebilecek güvenli bir trombosit sayısına ulaşmaktır (28, 31). Aynı zamanda güvenli trombosit değerine ulaşırken oluşabilecek tedavi ilişkili toksisiteyi en aza indirmektir.

Erişkinde tedaviye başlamayı gerektirecek eşik trombosit değeri tartışmalıdır, önemli olan hastanın kanama bulgularıdır. Trombosit sayısı  $>30 \times 10^9/L$  olan ve herhangi bir kanama bulgusu olmayan hastalar invaziv bir prosedüre girmeyecekse tedavi ihtiyacı yoktur. Ayrıca bu hastalar kanama riskini arttıracak durumlar açısından (Tablo 2.6) değerlendirilmelidir (3). Eğer bir kontrendikasyon yok ise tedavisiz takip edilmelidir. Trombosit sayısı  $<30 \times 10^9/L$  olanlarda veya trombosit sayısı  $>30 \times 10^9/L$  olup anlamlı kanama bulgusu olan hastalarda tedaviye başlanmalıdır. Trombosit değerinden bağımsız olarak kanama bulgusu olan her hasta tedavi edilmelidir. Fatal kanama riski oldukça düşüktür, en fazla da trombosit değeri  $10 \times 10^9/L$ ’un altında olan hastalarda görülür. Buna rağmen, trombosit değeri  $30 \times 10^9/L$ ’un altında olan hastalarda bile kanama riski ile trombosit sayımı arasındaki korelasyon zayıftır. Daha çok yaşlı ve kanamaya neden olabilecek ek hastalığı (Tablo 2.6) olanlarda veya ilaç kullanımında (aspirin, coumadin, NSAİİ v.b.) ağır kanama riski yükselmektedir. Hayatı tehdit eden kanama nadirdir ancak hemorajiye bağlı ölümler de rapor edilmiştir (3).

Klinik olarak anlamlı kanama, genelde medikal dikkat ve tedavi gerektiren kanama olarak tanımlanır. Klinik olarak anlamlı kabul edilen yüksek riskli klinik bulgular; hayatı tehdit eden intraserebral hemorajiden, lokal hemostatik tedbirler ile durmayan sık tekrarlayan burun kanamasına, hormonal müdahale gerektiren şiddetli menorajiye ya da oral mukozal hemorajik büllere kadar uzanan şiddette görülebilir (1).

**Tablo 2.6.** İTP Hastalarında Kanama Riskini Arttıran Durumlar

1.İleri yaş (>60-65 yaş)
2.Daha önce geçirilmiş kanama öyküsü
3.Gastrointestinal sorunlar: aktif peptik ülser hastalığı, inflamatuvar barsak hastalığı vb.
4.İlaçlar: Antikoagulan ilaçlar, antiagregan ilaçlar, Non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar, kemoterapotikler, kinin vb.
5.Hemostazı bozacak başka sorunların olması: Karaciğer sirozu, üremi, koagulasyon bozuklukları vb.
6.KontROLSÜZ hipertansiyon
7.Kafa travması ve diğer travmatik olaylar, cerrahi girişim, doğum
8.Yasam biçimi, meslek koşulları
9.Gıdalar ve gıda ekleri: bitki çayları, tonik, tahin

Birinci basamak tedavi glukokortikoid ve (IVIG), ikinci basamak tedavi, splenektomi ve rituksimab, üçüncü basamak tedavi ise trombopoetin (TPO) reseptör agonistleridir. Ancak bazı durumlarda splenektomi öncesi TPO reseptör agonistleri ya da splenektomiyi kaldıramayacak hastalarda rituksimab verilebilir.

### 2.6.1.Yeni Tanı Konmuş İTP Hastasında Birinci Basamak Tedavi

Birinci basamak tedavide en sık kullanılan ajanlar, glukokortikoidler ve IVIG olup intravenöz anti-RhD Rh pozitif kan grubu ve splenektomi olmayan hastalarda etkili olabilir. Tedavi gerektiren hastalara IVIG'den ziyade glukokortikoidler önerilir. Glukokortikoidler uygulanması kolay ve ucuz ilaçlardır. Kısa dönem glukokortikoid kullanımı güvenli olup iyi tolere edilir (32).

### **Kortikosteroid Tedavisi**

Birinci basamakta, erişkinde ilk tercih edilen ilaçtır. Glukokortikoidler, hastaların yaklaşık üçte ikisinde trombosit sayısını yükseltir ve birçok hastada bir ila iki hafta içinde yanıt gelişir. Uzun dönem tam remisyon, yaklaşık hastaların %20'sinde görülür. Mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Otoantikör üreten lenfositlerin artmış apoptotik ölümü veya trombosit fagositozundan sorumlu olan makrofaj aktivitesinin düzenlenmesindeki azalma sorumlu olabilir (33).

Metilprednizolon (MP) 0,5-2 mg/kg önerilir. Bu tedavi 3-4 hafta sürmeli, sonra yavaş yavaş azaltılarak kesilmelidir. Trombosit değeri  $30-50 \times 10^9/L$ 'ye ulaşana dek tedaviye tedaviye devam edilir. Artmış ya da normale gelmiş trombosit sayısı genellikle tedavinin ilk iki haftası içinde görülür. Trombosit değerlerinin yükselmesi uygulamanın başlangıcından birkaç günden birkaç haftaya kadar uzayan bir süreçte gerçekleşebilir. Bu tedavinin kısa süreli yüksek doz tedavi veya IVIG'e kıyasla daha uzun süreli yanıt oluşturduğu bilinmektedir. Kısa dönem kortikosteroid yanıtı hastaların yaklaşık %65-85 iken uzamış yanıt ise %10-30 civarındadır (34). Komplikasyonlardan kaçınmak için trombosit sayısı  $100 \times 10^9/L$ 'yi bulunca steroid dozu yarıya inilerek, tedavi yarı dozda 3 haftaya tamamlanabilir (3). Bir diğer yaklaşım yüksek doz kısa süreli kortikosteroid tedavisidir. Yüksek doz MP (500 mg-1 g/gün), yüksek doz deksametazon (40 mg/gün/4 gün ayda bir kez; 40 mg/gün/4 gün 14 günde bir toplam 4 kez) kullanılmasıdır. Bu tedavi iki ila dört haftada bir verilen günlük 4mg/kg/gün prednizona yaklaşık olarak denk gelmektedir. Dört gün boyunca 40 mg deksametazon verilen İTP 'li hastaların %86'sında başlangıçta yanıt ve %50'sinde altı haftada sürekli yanıt saptanabilmektedir (35). Parenteral yüksek doz metilprednizolon tedavisinin yanıt oranı %80'dir. Yeni tanı almış İTP hastalarında 4 gün boyunca 40 mg/gün deksametazon tedavisi sonrası yanıt oranı ise %50'dir. American Society of Haematology (ASH) uzun dönem kortikosteroid kullanımını (örn, 21 günden sonra azaltılmış oral 1mg/kg prednizone) kısa döneme (örn, 4 günlük oral 40 mg deksametazon) tercih etmektedir, çünkü bu tedavi diğerlerine göre sürekli yanıt sağlamaktadır (36).

Uygun kortikosteroid dozu tartışmalıdır. Yapılan bazı kontrolsüz çalışmalar yüksek doz intravenöz metilprednizolon tedavisinin oral prednizona göre daha hızlı

ve etkili bir yükselme sağladığı görülmüştür. Ayrıca kanama ya da acil cerrahi nedenli trombosit değerinin hızla yükseltilmesi gereken İTP vakalarında oral yüksek doz metilprednizon tedavisi standart prednizolon tedavisine göre daha etkilidir (37, 38, 39).

Eğer 4 hafta kullanılan kortikosteroid tedavisine yanıt alınamamış ise ilacın kesilmesi ve diğer tedavi seçeneklerine geçilmesi önerilir. IVIG ya da aralıklı glukokortikoid dozlarına ikinci basamak tedavi verilene kadar gereksinim olabilir. Kronik ya da sürekli glukokortikoid kullanımından kaçınılmalıdır. En önemli komplikasyonları Cushingoid görünüm, enfeksiyon, hipertansiyon, katarakt, kan şekerinde yükselme, psikoz, peptik yakınmalar ve osteopenidir. Bu durum bazı hastalarda tolere edilemeyen bir duruma yol açtığına IVIG ya da ikinci basamak tedavilere geçilebilir (3, 32).

## IVIG

IVIG, birçok hastada trombosit sayısını hızlıca yükselterek hızlı yanıt oluşturur ancak etkisi geçicidir. IVIG en çok hızlı ve geçici trombosit sayısında artış gereken (örn, acil bir cerrahi girişim öncesi veya hayatı tehdit eden kanama), glukokortikoidleri tolere edemeyen ve ikinci basamak tedavi başlaması için beklenen) hastalarda kullanışlıdır. IVIG, otoantikör kaplı trombositlerin makrofaj kavramasına müdahale ederek trombosit sayısını yükseltir (örn: retikülöndotelyal sistem) (32). IVIG, splenik makrofajlardaki inhibitör FcRyRIIb ekspresyonunu arttırarak antikör kaplı trombositlerin yıkımını azalttığı gösterilmiştir. Diğer mekanizmalar ise IVIG ile otoantikörlerin temizlenmesini arttıran FcRn saturasyonunu içerir (40). IVIG yaklaşık olarak hastaların %80'inde trombosit sayısını  $50 \times 10^9/L$ 'nin üzerine çıkarmada etkilidir. Yanıt verenlerin yarısından çoğunda trombosit sayısı normalde  $50 \times 10^9/L$ 'nin üzerine çıkmaktadır (41).

Kortikosteroidlere eş yanıt oranları vardır, ancak yanıt kısa sürelidir. Doz 1 g/kg/1-2 gündür. 1g/kg bir gün genellikle yeterlidir. Alternatif 400 mg/kg/gün 5 gün boyunca verilebilir. Trombosit sayısı bir gün sonra artmaya başlar ve genellikle tedavi sonrası bir hafta içinde pik seviyeye ulaşır. Buna rağmen, genellikle yanıt geçici olup ve 3-4 haftadan uzun sürmez. Trombosit değerleri de tedavi öncesindeki



seviyeye düşer. IVIG tedavisi hayati tehdit eden kanama ile seyreden trombosit değerinde hızlı yükselme istenen hastalarda steroidlerle kombine edilerek ayrıca bazı durumlarda trombosit transfüzyonu ile beraber verilebilir (41). IVIG tedavisinin tümü tamamlanmasa bile yanıt oluşmussa IVIG tedavisi kesilebilir. 1g/kg dozu dördüncü gün yanıtı 0,5 kg/gün alanlara kıyasla daha iyidir (%67'ye karşın %24) (42). Tedavi pahalıdır. Yan etki olarak baş ağrısı, ateş, titreme, halsizlik, bulantı, ishal, taşikardi, aritmi, böbrek yetersizliği, tromboz ve aseptik menenjit olarak sayılabilir. IVIG tedavisi tüm yan etki profiline rağmen iyi tolere edilir. IgA içeren IVIG preparatları konjenital IgA eksikliği olanlarda anafilaktik reaksiyona neden olabilir, bu olgulara IgA içermeyen IVIG verilmelidir (3).

### **Anti-D Anti-Rh(D) (Anti-D, Winrho, Rhogam, Rho(D) İmmun Globulin)**

Anti-D, Rh<sup>+</sup> pozitif kan grubuna sahip direkt antiglobulin testi (DAT) negatif hastalar için uygundur. Rh kan grubu sistemindeki Rho (D) antijenine karşı gelişmiş poliklonal antikordur. Trombosit sayısını makrofaj Fc reseptörlerini anti-D kaplı kırmızı kan hücreleri ile sature ederek yapar. Hemoliz beklenebilir ancak hemolizin derecesi etkinlik ile korele değildir (43, 44).

Birinci basamakta kortikosteroid kullanımına kontrendikasyon olan Rh-pozitif İTP tanılı hastada, splenektomi yapılmamış ve otoimmün hemolitik anemi (Evans sendromu) saptanmamış ise Anti-D tedavisi kullanılabilir (3). 25 yılı aşkın süredir yapılan çalışmalar, Rh immün globulin infüzyonunun Rh (D) pozitif İTP'li hastalarda trombosit sayısında artışı tetiklediğini göstermiştir. Bu güne kadar yapılmış en geniş çalışmalarda yayımlanan yanıt oranı %70'tir. Trombosit sayısında artış 72 saat sonra gerçekleşir ve yanıt veren hastaların %50'sinde 21 günden daha fazla devam eder (41). Rutin dozu 50 mcg/kg'dır, 75 mcg/kg uygulandığında IVIG ile aynı düzeyde yanıt alındığını gösteren çalışmalar vardır. Trombosit sayısı düşükçe tedavi tekrarlanabilir (32). İnfüzyon süresinin kısa olması, etki süresinin uzun olması (3-4 hafta, bazı hastalarda birkaç aya uzayabilir) IVIG'ye kıyasla üstünlükleridir. Ateş, titreme gibi infüzyon reaksiyonları nedeniyle mutlaka premedikasyon gereklidir. Yüksek dozlarda parasetamol/asetaminofen ya da kortikosteroid ile premedikasyon yapılması önerilir (45). Hemoliz bu tedavinin

kaçınılmaz sonucudur, ancak bazen çok ağır hatta fatal hemoliz gerçekleşebilir. Anti-D kullanımına bağlı gelişen DİK ve akut böbrek yetersizliği bildirilmiştir (3). 75 mcg/kg anti-D hem trombosit sayısını hızlı yükseltir hem de daha uzun süre sabit kalmasını sağlar. Trombosit yanıtı 24 saat içinde hastaların büyük çoğunluğunda gerçekleşir. Hatta IVIG ve kortikosteroidlerden daha hızlı gerçekleştirdiği rapor edilmiştir. Kronik splenektomize olmayan İTP hastalarında anti-D infuzyonu idame tedavinin sağlanmasında etkili olabilir (46).

### **2.6.2. Erişkin İTP Hastasında İkinci Basamak Tedavi**

İkinci basamak tedavide eğer bir engel yok ise, splenektomi yapılmalıdır. Eğer hastada splenektomi yapılmasına engel bir durum söz konusuysa, alternatif tedaviler gündeme gelebilir (3). İkinci basamak tedavide, glukokortikoid tedavisinin ardından, belirgin kanama semptomları (mukozal kanama ya da daha ciddi kanama kliniği) ile ilişkili trombositopenisi olan ve dirençli ya da tekrarlayan trombositopeni saptanan hastalar için splenektomi uygun bir tedavidir(41). Komorbid (hipertansiyon, renal yetmezlik) hastalıklara bağlı yüksek kanama riski olan hastalarda ya da sportif aktivitede bulunan ve travma riski fazla olan işlerde çalışan hastalarda ikinci basamak tedavinin önemi belirgindir (32). Bazı hastalar glukokortikoid ya da IVIG tedavisine rağmen güvenli trombosit değerine ulaşmayabilir. Splenektomi ya da rituksimab tedavisi, bazı vakalarda trombopoetin reseptör agonisti ya da diğer immunsupresif tedavi seçenekleri; klinik olarak belirgin kanaması olup trombosit değeri  $10-20 \times 10^9/L$ 'nin altında olan hastalar ya da birinci basamak tedavi sonrası trombosit sayısı  $20-30 \times 10^9/L$ 'nin altında olan hastalar için uygundur.

Glukokortikoid tedavisini yan etkiler nedeniyle tolere edemeyen hastalar ikinci basamak tedaviden fayda görebilir. Kanama kliniği belirgin olmayan hastalar tedaviye bağlı yan etkileri nedeniyle daha düşük trombosit değerinde bile ikinci basamak tedaviyi tercih edebilir. İkinci basamak tedavide iki seçenek vardır. Splenektomi ve rituksimab tedavilerinin ikisinin de etkinlik ve riskleri birbirinden oldukça farklıdır. Bu iki tedavi seçeneği uzun dönem remisyon sağlama potansiyeline sahiptir. Trombopoetin reseptör agonistleri tedavinin devamında güvenli trombosit değerinin sürdürülmesi için önemlidir. Ayrıca splenektomi ya da

rituksimab tedavisi güvenli trombosit değerini sağlamada yetersiz kaldığında kullanılmalıdır. Splenektomi bir kez yapılan bir cerrahidir ancak rituksimab gibi medikal tedaviler birden fazla verilebilir (32). Glukokortikoid tedavisinin ötesinde ilave bir tedavi gerektiğinde cerrahiye tolere edebilecek hastada splenektomi önerilir. Bunun gerekçesi de splenektomi ve rituksimab karşılaştırıldığında splenektominin daha yüksek ve daha uzun yanıt oranlarına sahip olmasıdır.

### **Splenektomi**

Splenektomi, antikor kaplı trombositlerin major fagositoz kısmını ve dalakta bulunan anti-trombosit antikor üretiminden sorumlu lenfositleri uzaklaştırır. Splenektomi klinik tabloya bağlı olarak, mümkünse altıncı aydan sonraya bırakılmalıdır, çünkü bu dönemde hala spontan remisyon olasılığı mevcuttur. Ancak birden fazla ilaca yanıtız ve ağır kanama bulguları olan yeni başlangıçlı veya persistan (ısrarcı) İTP'de daha erken gündeme gelebilir (3,47). Şiddetli trombositopeni ( $<10 \times 10^9/L$ ), trombosit değerinin  $30 \times 10^9/L$ 'nin altında olduğu yüksek kanama riski ya da güvenli trombosit değerini sağlamak için uzun süre glukokortikoid tedavisi gerekliliği genel anlamda kabul gören splenektomi için gerekli kriterlerdir. Aksesuar dalak, operasyon öncesinde mutlaka araştırılmalıdır. Splenektomiyi takiben dirençli trombositopenisi olan hastalarda aksesuar dalak ve aksesuar splenektomi tanısı yanıtıcı olmamalıdır. Splenektomi sonrası geç rekürrens saptanan hastalarda bu yaklaşım yapılmaktadır. Periferik kan yaymasında Howell-Jolly cisimciklerinin yokluğu persistan dalak dokusu ya da dalak dokusunun tekrar büyümesi konusunda bir ipucu olabilir (32).

Yapılacak prosedür önceliğine göre IVIG tedavisi, birkaç gün ila bir hafta arasında splenektomi öncesi trombosit değerinde artış gerektiğinde verilebilir. Trombosit değeri  $50 \times 10^9/L$  ve üzeri olduğunda splenektomi yapılabilir (48). Postoperatif dönemde ilk iki hafta içinde trombosit değeri tipik olarak yükselir. Trombosit değerinde yükselme bir ila iki gün içinde de gerçekleşebilir ve gecikmiş yanıt (sekiz hafta ya da daha uzun süreye kadar) gözlenmiştir (49). Daha genç hastaların daha yüksek yanıt oranına sahip olduğu gösterilmiştir. Splenektomiye %80 hasta yanıt verir, %66'sında yanıt kalıcıdır ve en az 5 yıl boyunca ek tedavi

gerekmez. Tam yanıt olmayanlarda da kısmi veya geçici yanıt gözlenir. %14 hasta yanıtızdır, yanıtı %20 hastada da yanıt zaman içinde kaybolur. Splenektomi açık veya laparoskopik yapılabilir. Önerilen daha düşük mortalite ve morbite oranları nedeniyle laparoskopik splenektomidir. İTP'li hastalarda splenektomiye bağlı mortalite oranları açık operasyonda %1, laparoskopik operasyonda ise %0,2 olarak bildirilmektedir (3,50).

Splenektomi komplikasyonları: kanama, infeksiyon ve trombozdur (51). Splenektominin major riski bakteriyel sepsis olup komplike olmayan yetişkinlerin %1'inin altında gerçekleşir. Komplikasyon oranları 65 yaş üstü hastalarda ve ek hastalıkları olanlarda daha fazladır. İTP'li hastaların laparoskopik splenektomisinde %9,6 ve açık splenektomisinde %12,9 oranında komplikasyon gelişebilmektedir (52). Enfeksiyon riski erken postoperatif dönemde en fazladır. Herhangi bir nedenle splenektomi yapılan hastalarda enfeksiyon en sık ilk 90 gün içinde %10,2 oranında görülebilmektedir. Genel populasyonda bu oran %0,6 iken farklı cerrahi tiplerinde bu oran %4,2 olarak saptanmıştır (51). Venöz tromboemboli riski splenektomi için %1,9, apendektomi için %0,5, genel populasyonda ise %0,3 olarak saptanmıştır. VTE hastaların yarısında derin ven trombozu, dörtte birinde pulmoner emboli, dörtte birinde ise portal ya da splenik venlerde saptanabilmektedir (53).

Splenektomiden en az 4 hafta öncesinde veya 2 hafta sonrasında Hemofilus influenza, pnömokok ve meningokok aşılarının yapılması gereklidir. Splenektomi sonrası beş yılda bir pnömokok ve meningokok aşıları tekrarlanmalıdır. Son 6 ayda rituksimab almış olgularda aşılama yeterli olmayabilir, bu hastalarda B hücreleri düzeldiği zaman aşı tekrarlanmalıdır (3).

Splenektomi sonrasında hastaların %66'sında trombosit değerleri normale gelebilmektedir ve total yanıt %88'e kadar çıkabilmektedir (50).

### **Ritüksimab**

İTP'de splenektomi dışında kür sağlayabilecek ikinci tedavi yöntemidir. Ritüksimab, geçici B hücre azalmasını indükleyen monoklonal anti-CD20 otoantikorudur. Refrakter İTP'de efektif ve göreceli olarak güvenli bir terapötik ajan olarak öne çıkmaktadır. Ritüksimabın optimal dozu belli değildir. 375 mg/m<sup>2</sup> veya

100 mg/m<sup>2</sup> haftada bir, toplam 4 doz uygulanabilmektedir. Düşük dozda yanıt ulaşma süresi daha uzundur. Rituksimab tedavisine yanıt %62,5 (trombosit sayısı  $\geq 50 \times 10^9/L$ ), tam yanıt %46,3 (trombosit sayısı  $\geq 150 \times 10^9/L$ ) ve parsiyel yanıt ise %24 (trombosit sayısı 50-150  $\times 10^9/L$ ) oranındadır. Yanıt 1-2. veya 6-8. haftalarda ortaya çıkabilir. Başlangıçta yanıtı olguların %15-20'sinde 5 yıl ve daha fazla süre yanıt devam eder. Hastaların çoğunda yanıt, 1 yıldan uzun süreyle devam eder. Hastalığı nüks edenlerde tekrar rituksimab uygulamakla yeniden yanıt oluşturulabilir (3,54).

4 hafta boyunca 100 mg/hafta rituksimab dozu ile yüksek doz rituksimab dozu karşılaştırıldığında yanıtın benzer olduğu saptanmıştır (55,56).

Deksametazon ile rituksimab kombinasyonu İTP'de kurtarıcı tedavi olarak kullanılabilir. Kombinasyon tedavisi tek başına deksametazon tedavisine kıyasla trombosit değerinde daha fazla yükselme sağlamıştır. Kombinasyon tedavisi splenektomi öncesinde efektif bir tedavi seçeneği olabilir. Rituksimab tedavisi kortikosteroid, IVIG ya da splenektomi gibi tedavilere yanıt alınamamış kanama riski olan hastalara önerilebilir (57). Ayrıca splenektomi için aday olmayan ya da splenektomiyi istemeyen hastalarda da düşünülebilir. Tercih rituksimab tedavisini splenektomi sonrası kullanmak yönündedir. Bunun gerekçesi de rituksimabla kazanılmış remisyonların splenektomi ile kıyaslandığında daha düşük sıklıkta olmasıdır. Rituksimab tedavisinin genelde trombosit üzerine etkisi geç başladığından diğer tedaviler ile kombine edilir (58,59). Rituksimab aktif ya da okült hepatit B olan olgularda kullanılmaz. Tedavi başlanmadan önce hastalar hepatit B enfeksiyonu açısından araştırılmalıdır.

Ritüksimab uygulandıktan sonra 6 aya kadar aşı yanıtlarını baskılayabilir. Ritüksimab başlamadan önce öncelikle uygun immunizasyon sağlanmalıdır. En ciddi yan etkileri progresif multifokal lökoensefalopati, serum hastalığı ve anafilaktik reaksiyonlardır (3). İTP'de rituksimab kullanımının uzun dönem yan etkileri konusunda yeterli veri yoktur ve mortalite oranı %2,9 olarak belirtilmektedir. Bu oran splenektomide görülen mortalite oranlarından çok daha yüksektir (3).

Splenektomi yapılmayan ve rituksimab alan hastalarda tam yanıt oranı %16 ile 47 arasında değişmektedir (59,60).

### **TPO-Reseptör Agonistleri**

Romiplostim ve Eltrombopag küçük peptid molekülü ve peptid olmayan ajanlar içerir. Bunlar TPO reseptörüne bağlanıp aktive ederek kemik iliğindeki trombositlerin ve megakaryositlerin üretimini stimüle eder (41).

TPO reseptör agonistlerinin kullanıldığı durumlar:

- Üçüncü basamak tedavi gibi splenektomi ve/veya rituksimaba rağmen persistan trombositopenide
- Splenektomi veya rituksimab için uygun olmayan hastalarda (yüksek cerrahi ya da enfeksiyon riski gibi nedenlerden dolayı)
- Cerrahiye hazırlık için geçici trombosit değerlerinde artış gerektiğinde veya birinci basamak tedaviye yanıt vermeyen hastalar için daha belirgin bir tedavi için bekleniyorsa (61,62).

**Romiplostim:** Rekombinant protein 1-10 mcg/kg dozlarında, haftada bir, cilt altı enjeksiyon şeklinde kullanılır. Yanıt 1-4 haftada ortaya çıkar, ilaç devam edildiği sürece yanıt korunur. Hedef, trombosit değerini  $\geq 50 \times 10^9 / L$  üzerine çıkarmaktır. Romiplostim tedavisinin trombosit değerini yükseltmedeki etkisi yaklaşık olarak %80 olarak saptanmıştır (63).

**Eltrombopag:** 25, 50, 75 mg/gün dozlarında oral olarak kullanılmaktadır. Eltrombopag aç iken alınmalıdır. Eltrombopag tedavisinin trombosit değerini yükseltmedeki etkisi yaklaşık olarak %80 olarak saptanmıştır. Splenektomili hastalarda Eltrombopag' a yanıt %80 ve splenektomize olmayan hastalarda ise %88 oranında olup uzun dönem yanıt oranı %70 civarındadır (63).

Her iki ilaç da splenektomi olan ve olmayan hastalarda benzer etkilere sahiptir. Bu ilaçlarla hastaların %20'sinde baş ağrısı, halsizlik, burun kanaması, artralji gibi kolay yönetilebilir yan etkiler görülür. Ancak TPO reseptör agonistlerinin en önemli istenmeyen etkileri, ilacın kesilmesi ile ortaya çıkan rebound trombositopeni (trombosit değerinin başlangıç değerine göre %10 daha azalması), kemik iliğinde retikülin lif artışı ve trombotik komplikasyonlardır. Eltrombopag

kullanan hastaların %13'ünde karaciğer testlerinde bozulma görülebilir. Bu ilaçların uzun süreli kullanımına ait güvenlik verileri henüz yeterli değildir (3).

### **2.6.3.Özel Durumlar**

#### **Cerrahi/İnvaziv İşlem**

Cerrahi/invaziv işlemler için uygun olan trombosit değeri spontan kanamayı önlemek için gerekli olan değerden daha fazladır. Birçok vakada elektif cerrahi hazırlığı için trombosit değerini yükseltmek için trombopoetin reseptör agonistleri faydalı olabilir ancak bu konudaki veriler yeterli değildir. Daha acil ve önemli durumlar için IVIG tercih edilmektedir. Durumun aciliyet derecesine göre trombosit transfüzyonu da yapılabilir (3).

#### **2.6.4. Erişkin İTP'de Acil Tedavi**

Trombositopenik gastrointestinal sistem kanaması, kafa içi kanama veya masif üriner sistem kanaması gibi yaşamı tehdit eden durumlarda; travma sonrası masif kanamalarda; operasyon veya doğum öncesinde acil olarak trombosit sayısını yükseltmek gerektiğinde hızlı etkili ilaçlar kullanılır: IVIG (1 g/kg tek veya gerekirse 2 doz)+kortikosteroid (pulse veya orta-yüksek doz) ardından trombosit süspansiyonu desteği en çok tercih edilen kombinasyondur. Acil, yaşamı tehdit eden kanama olması dışında İTP hastalarında trombosit süspansiyonları ile trombositopeniyi düzeltmeye çalışmak trombositlerin hızla parçalanmasına neden olacağından doğru değildir. Eğer trombosit süspansiyonu verilmesi gerekiyorsa IVIG ve/veya pulse kortikosteroid uygulamasından sonra yapılması, transfüze edilen trombositlerin yaşam süresini arttırabilir. Anti-D'nin etkisi 4-5 günde başladığı için, acil olgularda tek başına ilk seçenek olarak düşünülemez. Acil splenektomi ciddi kanama riski nedeniyle ancak çok deneyimli merkezlerde uygulanabilir. Antifibrinolitik ilaçlar kanama miktarını azaltabilir. Plazmaferez tedavisinin bu hastalarda yeri yoktur (3).

### 2.6.5. Erişkin İTP’de Diğer Tedaviler

#### İTP’de İkinci Basamak ve Sonrasında Kullanılabilecek Diğer Tedaviler

İTP hastalarında kullanılabilecek diğer tedavi seçenekleri Tablo 2.7’ de verilmiştir.

**Tablo 2.7.** Erişkin İTP’de İkinci Basamak ve Sonrasında Kullanılabilecek Diğer Tedaviler

İlaç	Doz	Yanıtın Başlama Süresi (Gün)	Tepe Yanıt Süresi (Gün)
<b>Azatiyoprin</b>	50-150 mg/gün	30-90	30-180
<b>Siklofosfamid</b>	1-2 mg/kg/gün		
<b>Vinka alkaloidleri</b>	1-2 mg/haftada bir 4 doz	7-14	7-42
<b>Siklosporin</b>	2.5-3 mg/kg/gün		
<b>Danazol *</b>	10-15 mg/kg/gün	14-90	28-180
<b>Dapson**</b>	75-100 mg/gün		
<b>Mikofenolat mofetil</b>	250-1000 mg/gün		

\* Danazol post menopozal kadınlarda kullanılabilir, ancak hirsutizm-virilizm yan etkisi özellikle genç kadınlarda rahatsız edicidir.

\*\* Dapson: İTP tedavisinde az sayıda hastada başarılı sonuç bildirilmiştir. Glukoz-6 fosfat dehidrogenaz eksikliğinde hemoliz yapacağı unutulmamalıdır.

#### Destek Tedavileri

İTP hastalarında kanama bulgularını azaltarak yaşam kalitesini artıran destek tedavilerinden mutlaka yararlanılmalıdır. Antifibrinolitikler (traneksamik asit), menstruel kanamaları engellemek için hormon tedavisi veya hormonlu rahim içi araç uygulamaları destek tedavilere örnektir (3).



### 2.6.6. Refrakter İTP'de Tedavi

Kronik refrakter İTP, splenektomiden fayda görmeyen ve ilave tedaviye ihtiyaç duyan hastaları kapsar. Splenektomi sonrasında %20-30 olguda hemostazı sağlamaya yetecek kadar trombosit düzeyine ulaşamayabilir. Bu hastaların bir kısmı trombosit sayısının  $10 \times 10^9/L$ 'nin altında olmasını tolere edebilir, yaşam kalitesi etkilenmeyebilir. Ancak bazı hastalarda ciddi kanama bulguları, ölüm riski, yaşam kalitesinde belirgin azalma gözlenir. Bu hastalarda tedavi yaklaşımı belirlenirken hastanın medikal ve sosyal koşulları, ilaçların yan etkileri, maliyetleri gibi birçok faktör göz önüne alınarak tedavinin kişiselleştirilmesi önerilir (3). Refrakter İTP'deki tedavi seçenekleri Tablo 2.8'de verilmiştir (3).

**Tablo 2.8.** Refrakter İTP'de Kullanılabilecek Tedavi Seçenekleri

Rituksimab	Siklofosfamid
TPO mimetikler	Danazol
Azatiyoprin	Siklosporin
Vinka alkaloidleri	Dapson
	Mikofenolat mofetil

Refrakter, kanama bulguları olan ve birden fazla ilaca yanıtız hastalarda kombine kemoterapi (Siklofosfamid, prednizon, vinkristin, azatiyoprin veya etoposid), Campath-1H (immunosupresif etkisi çok şiddetlidir, yaşamı tehdit eden infeksiyonlara neden olabilir) ve hematopöietik kök hücre nakli (otolog ve allojeneik kök hücre nakli) uygulamaları bildirilmiştir. Ancak bu tedaviler oldukça toksiktir, pahalıdır ve uzun dönem yan etkileri bilinmemektedir. Kolşisin, C vitamini, interferon-alfa, protein A immunadsorbsiyon kolonu, plazmaferez, rekombinant faktör VIIa kullanımının erişkin İTP hastalarında yararı olmadığı gösterilmiştir (3).

Tablo 2.9'da İTP tedavisinde kullanılan ajanların başlangıç etki süresi(gün), pik yanıt zamanı (gün) ve doz aralığı verilmiştir (3).

**Tablo 2.9.** İTP Tedavisinde Kullanılan Ajanların Başlangıç Etki Süresi(Gün), Pik Yanıt Zamanı (Gün) ve Doz Aralığı

Tedavi Seçeneği	Başlangıç Tedavisi (Gün)	Pik Yanıt ( Gün)	Doz Aralığı
<b>Anti-D</b>	1-3	3-7	75 µg/kg doz iv
<b>Azatiyopürin</b>	30-90	30-180	2 mg/kg po günlük
<b>Danazol</b>	14-90	28-180	400-800 mg po günlük
<b>Deksametazon</b>	2-14	4-28	40 mg po veya iv günlük ×4 gün 14-28 günde bir 4-6 defa
<b>Eltrombopag</b>	7-28	14-90	50-75 mg po günlük
<b>IVIG</b>	1-3	2-7	0,4-1 g/kg doz iv (1-5 doz)
<b>Prednizon</b>	4-14	7-28	1-4 mg/kg po günlük×1-4 hafta
<b>Ritüksimab</b>	7-56	14-180	375mg/m <sup>2</sup> doz iv (4 haftalık doz)
<b>Romiplostim</b>	5-14	14-60	3-10 µg/kg/hafta sc
<b>Splenektomi</b>	1-56	7-56	Laparoskopik
<b>Vinblastin</b>	7-14	7-42	0,1 mg/kg doz iv (6 haftalık doz)
<b>Vinkristin</b>	7-14	7-42	2 mg/doz iv kadar (4-6 haftalık dozlar)

iv: intravenöz; po: oral; sc: subkutan

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Etik Kurul ve Proje Destek Onayı Bilgileri

Bu tez çalışması 18.06.2015 tarihinde 03 karar numarası ile Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (ESOGÜTF) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı tarafından değerlendirmeye alınarak yazılı olarak onaylanmıştır. Çalışma Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak tamamlanmıştır.

#### 3.2. Hasta Seçimi ve Hasta Grubu Materyalleri

Bu çalışma, Şubat 2014-Kasım 2015 tarihleri arasında ESOGÜTF Hematoloji Bilim Dalı'nda yürütülmüş ve bu tarihler arasında dosya bilgilerine ulaşılabilen hastalar çalışmaya alınmıştır.

Çalışmaya Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı tarafından tedavi ve takibi yapılan 118 hasta dahil edildi. Hastalar, çalışma hakkında bilgilendirildikten ve onam formunu imzaladıktan sonra çalışma grubuna dahil edilmişlerdir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri: (i) Erişkin yaş grubunda olmak (18 yaş üzeri), (ii) İTP tanısı almış olmak (iii) Çalışma bilgilendirilmiş onam formunu imzalayarak çalışmaya katılmaya rıza göstermiş olmak şeklinde seçilmiştir.

Çalışma dışı bırakılma kriterleri olarak: (i) Çalışmaya katılmaya rıza göstermemiş olmak (ii) İTP tanısı ile takip edilirken gebe kalan hastalar ve başvuru sırasında gebe olan trombositopenisi olan hastalar olmak seçilmiştir.

İTP tanılı hastalardan çalışılan tiroid fonksiyon testleri (TSH, sT3, sT4), tiroid otoantikörleri (anti-tpo, anti-tiroglobulin), tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, fibrinojen, periferik yayma bulguları, immunglobulin (Ig)G, IgA, IgM, kan grubu, direkt coombs, biyokimya, hepatit markırları, ANA ve Anti-DNA, salmonella-brucella, H.pilori (gaita), tam idrar tetkikleri sonuçları dosya bilgilerinden elde edildi.

Hastaların eşlik eden komorbid hastalık ve ilaç öykülerine, kemik iliği aspirasyon ve biyopsi bulgularına, flow sitometri sonuçlarına dosya bilgilerinden ulaşıldı. Tedavi seçeneklerinden birinci basamakta kortikosteroid, IVIG ve anti-D; ikinci ve üçüncü basamakta ise splenektomi, rituksimab, TPO-reseptör agonisti eltrombopag, danazol ve immunsupresif ajan alan hastalar ve tedavi endikasyonları, tanıdan itibaren tedavinin başlangıç zamanı, tedavi dozu ve süresi, tedavi yanıtı ve tedavinin yan etkileri değerlendirildi. Splenektomi yapılan hastalar, cerrahi tipi (laparoskopik ve açık cerrahi), aksesuar dalak varlığı, cerrahi öncesi ve sonrasında uygulanan medikal tedaviler, tedavinin başlangıcından cerrahiye kadar geçen süre, hastanede yatış süresi, hastaların splenektomi sırasında trombosit ve eritrosit süspansiyonu transfüzyonu ihtiyacı olup olmadığı, cerrahi sonrası komplikasyonlar değerlendirildi.

### **3.3. İstatistiksel Değerlendirme**

Çalışmada elde edilen bulguların istatistiksel değerlendirmesi için SPSS for Windows sürüm 23,0 kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında,  $p < 0.05$  düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Oluşturulan çapraz tabloların analizinde kıkare analizleri ve Fisher's Exact test kullanıldı. Veriler ortalama  $\pm$  SD (standart sapma) olarak ve sayı - % olarak özetlendi.

#### 4. BULGULAR

Kronik İTP ile kliniğimizde takip edilen 118 hastanın 42'si erkek (%35,6) ve 76'sı kadın (%64,4) idi. Hastaların teşhis anında ortalama tanı yaşı  $39,9 \pm 20,76$  (6-92) yıl idi. Hastaların şu anki (2016 yılı) ortalama yaşı  $46,65 \pm 19,72$  (19-92) yıl idi. Hastaların demografik ve tanı dönemindeki hematolojik ve biyokimyasal laboratuvar özellikleri Tablo 4.1 ve Tablo 4.2'de verilmiştir.

**Tablo 4.1.** Hastaların Demografik ve Tanı Dönemindeki Hematolojik Laboratuvar Özellikleri

	<b>n</b>	<b>Ort±SS (min-max)</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	118	39,91±20,54 (6-92)
<b>En son yaş (yıl)</b>	118	46,65±19,72 (19-72)
<b>Hemoglobin (Hgb) (gr/dl)</b>	118	13,09±1,92 (6,50-17,6)
<b>Hematokrit ( HTC) (%)</b>	115	38,63±5,97 (13,5-52,10)
<b>Ortalama eritrosit hacmi (MCV) (fl)</b>	118	83,04±8,23 (44,3-104,8)
<b>Lökosit/mm<sup>3</sup></b>	118	8735,16±3762,86 (1800-28800)
<b>Trombosit /mm<sup>3</sup></b>	118	22637,28±23773,27 (1000-109000)
<b>Absolü nötrofil sayısı / mm<sup>3</sup></b>	109	5654,12±2474,17 (600-14100)
<b>Absolü lenfosit sayısı / mm<sup>3</sup></b>	117	2271,53±2042,91 (400-17900)
<b>Absolü eozinofil sayısı / mm<sup>3</sup></b>	109	183,94±288,20 (0-1900)
<b>Ortalama trombosit hacmi (MPV )/ fl</b>	103	9,54±2,71 (0-19,2)
<b>Trombosit crit (PCT) (%)</b>	106	,02±,03 (0-0,12)
<b>Trombosit dağılım genişliği (PDW)</b>	105	21,69±16,43 (0-85,7)
<b>Protrombin zamanı (PT) (sec)</b>	113	12,10±1,38 (9,6-21,08)
<b>Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı (aPTT) (sec)</b>	114	28,47±5,91 (0,91-45)
<b>Fibrinojen (mg/dl)</b>	104	292,41±83,45 (83-500)
<b>INR (Uluslararası Düzeltme Oranı)</b>	112	1,06±,14 (0,89-1,96)
<b>Eritrosit Sedimentasyon hızı (mm/h)</b>	115	16,33±18,40 (1-141)
<b>Immunglobulin A (mg/dl)</b>	76	276,28±252,13 (66,8-1881)
<b>Immunglobulin G (mg/dl)</b>	74	1418,45±702,21 (97-3900)
<b>Immunglobulin M (mg/dl)</b>	76	155,70±200,97 (30,3-1510)
<b>B12 vitamini (pg/ml)</b>	68	340,83±249,65 (118-2000)
<b>Folat (ng/ml)</b>	66	9,49±7,70 (4,04-61)
<b>Ferritin (ng/ml)</b>	65	146,91±573,61 (2,97-4647)

**Tablo 4.2.** Hastaların Demografik ve Tanı Dönemindeki Biyokimyasal Laboratuvar Özellikleri

	n	Ort ± SS (min-max)
<b>Potasyum (K) (mEq/L)</b>	114	4,17± (3,16-6)
<b>Glukoz (mg/dl)</b>	117	102,74± (62-230)
<b>Kan üre azotu (BUN) (mg/dl)</b>	118	16,60± (4-77)
<b>Kreatinin (Cr) (mg/dl)</b>	118	0,81± (0,3-5,60)
<b>Alanin aminotransferaz (ALT) (U/L)</b>	118	25,27± (2-305)
<b>Aspartat aminotransferaz (AST) (U/L)</b>	118	24,43± (5-167)
<b>Laktat dehidrogenaz (LDH) (U/L)</b>	112	459,8±3 (128-5444)
<b>Gama glutamil transferaz (GGT) (U/L)</b>	114	31,27± (3-510)
<b>Alkalen fosfataz (ALP) (U/L)</b>	115	149,71± (4,8-506)
<b>Total bilirubin (mg/dl)</b>	117	0,53± (0,17-2,70)
<b>Direkt bilirubin (mg/dl)</b>	117	0,14± (0,01-1,05)
<b>Serbest T3 (pg/ml)</b>	92	3,09± (1,05-22,7)
<b>Serbest T4 (ng/dl)</b>	94	1,43± (0,77-9,24)
<b>Tiroid stimulan hormon (TSH) (uIU/ml)</b>	102	1,93± (0,17-11,16)

Tüm hastaların tanı sırasındaki mevsimlere göre dağılımı incelendiğinde, hastaların %30'unun (n=33) sonbaharda, %24,5'inin (n=27) kışın, %23,6'sının (n=26) yazın ve %21,8'inin (n=24) ise ilkbaharda tanı aldıkları saptandı. Hastaların başvuru anında yapılan fizik muayene bulguları sıklık sırasına göre ekimoz %26,3 (n=31), peteşi-purpura-ekimoz %20,3 (n=24), peteşi-purpura %16,9 (n=20), burun kanaması %0,8 (n=1), ayak bilginde şişlik %0,8 (n=1), tonsillit %0,8 (n=1), burun kanaması %0,8 (n=1), ve hastaların %31,4'ünde (n=37) fizik muayene bulguları normal saptandı. Verilerine ulaşılan 109 hastanın 12'sinde (%11) hepatosplenomegali ve 4'ünde (%3,7) lenfadenopati mevcuttu. Hastalar tanı anında kanama açısından

sorgulandıklarında ve değerlendirildiklerinde 118 hastanın tanı anındaki kanama bulguları; 56 hastada ekimoz (%47,2), 49 hastada peteşi (%41,4), 24 hastada peteşi-ekimoz (%20,3), 7 hastada peteşi-diş eti kanaması (%5,9), 17 hastada epistaksis (%14,4), 2 hastada santral sinir sistemi (SSS) kanaması (%1,6), 3 hastada gastrointestinal sistem kanaması (%2,4), 7 hastada menometroraji (%5,8), 3 hastada hematüri (%2,4) mevcut olup 28 hastada (%23,7) kanama bulgusu saptanmadı. Hastaların tanı sırasındaki kanama bulguları Tablo 4.3’de verilmiştir.

**Tablo 4.3.** İTP’li Hastaların Tanı Sırasındaki Kanama Bulguları

	n	%
<b>Peteşi</b>	8	6,8
<b>Ekimoz</b>	20	16,9
<b>Epistaksis</b>	8	6,8
<b>Menometroraji</b>	3	2,5
<b>SSS kanaması</b>	1	0,8
<b>Ekimoz+peteşi</b>	24	20,3
<b>GIS kanama+hematüri</b>	1	0,8
<b>Peteşi+diş eti kanaması</b>	7	5,9
<b>Ekimoz+epistaksis</b>	5	4,2
<b>Ekimoz+SSS kanaması</b>	1	0,8
<b>Ağızdan kan gelmesi</b>	1	0,8
<b>Ekimoz+hematokezya</b>	1	0,8
<b>Peteşi+hematüri</b>	2	1,7
<b>Peteşi+hematüri+menometroraji</b>	1	0,8
<b>Peteşi+epistaksis</b>	2	1,7
<b>Peteşi+ekimoz+menometroraji</b>	3	2,5
<b>Peteşi+ekimoz+epistaksis</b>	2	1,7
<b>Total</b>	90	100,0



118 hastanın 31'inde anemi olup bu hastalardan verilerine ulaşılan 25 hastanın 17'sinde demir eksikliği (%15,2), 3'ünde B12 eksikliği (%2,7), 2'sinde B12 ve folik asit eksikliği (%1,8) ayrıca 3'ünde demir ve B 12 eksikliği (%2,7) mevcuttu. 118 hastanın sadece 2'sinde lökopeni (%1,7) vardı. Hastaların kan grubu sıklık sırasına göre A Rh pozitif n= 22 (%36,1), O Rh pozitif n= 18 (%29,5), B Rh pozitif n=10 (%16,4), A Rh negatif n=4 (%6,6), AB Rh pozitif n=3 (%4,9), O Rh negatif n=2 (%3,3) ve AB Rh negatif n=2 (%3,3) idi. 118 hastanın başvuru sırasında 35'inde (%29,6) Direk Coombs testi bakılmış olup sadece ikisinde pozitiflik vardı. Hastaların takibinde hemoliz bulgusuna rastlanmadı. 118 hastadan verilerine ulaşılan 49 hastanın 8'inin (%16,3) tiroid otoantikörleri (anti-tiroglobulin antikör ve anti-TPO) pozitif saptandı. Tanı sırasında bakılan hepatit markırlarından (HbsAg, anti-Hbs ve anti-HCV ve HIV ½ antikör –P24 antijen) verilerine ulaşılan 97 hastanın 3'ünde (%3,1) HbsAg pozitifliği saptandı. Hastalarda anti-HCV ve HIV ½ antikör – P24 antijen pozitifliği saptanmadı. 118 hastanın 101'inde (%85,6) anti-nükleer antikör (ANA) bakılmış olup sadece 13 (%12,9) hastada ANA pozitif ve 86'sında (%72,8) Anti-dsDNA bakılmış olup 6 (%7) hastada pozitif saptanmıştır. 118 hastadan verilerine ulaşılan 102 hastanın 21'inde (%20,6) en az bir otoimmün markır pozitifliği vardı. ANA pozitifliği olan 13 hastanın 4'ünde takiplerinde Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) tanısı kondu. İTP takiplerinde 118 hastanın 4'ünde SLE, 2'sinde AFAS, 1'inde Çölyak hastalığı gelişti. Başvuru sırasında 85 hastada bakılan Salmonella ve Brusella testlerinde pozitiflik saptanmadı. 30 hastada bakılan gaitada Helibacter pylori antijeninden 11'inde pozitiflik saptandı. 92 hastanın bakılan tam idrar tahlilinin 63'ü normal olup, 14'ünde(%15,2) pyüri, 13'ünde (%14,1) hematüri, 2'sinde (%2,2) proteinüri saptandı.

118 hastanın 55'inde eşlik eden hastalık saptanmadı. 63 hastada ise komorbid hastalık olarak 26'sında (%22) hipertansiyon, 5'inde (%12,7) diyabetes mellitus, 5'inde (%4,3) astım, 6'sında (%4,9) koroner arter hastalığı, 12'sinde (%10,1) hipotiroidi, 5'inde (%4,2) kronik böbrek hastalığı saptanmış olup eşlik eden komorbid hastalıkların listesi Tablo 4.4'de verilmiştir.

**Tablo 4.4.** İTP'li Hastalarda Eşlik Eden Komorbid Hastalıklar

	<b>n</b>	<b>%</b>
Hipertansiyon	12	10,2
Diyabetes mellitus	3	2,5
Koroner arter hastalığı	1	0,8
Diyabetes mellitus+ Hipertansiyon+ Koroner arter hastalığı	2	1,7
Otoimmün hemolitik anemi+ Hipertansiyon	1	0,8
Hipotiroidi (İki hastada eşlik eden Hipertansiyon var)	11	9,3
Hipertansiyon+ Koroner arter hastalığı	1	0,8
Osteoporoz	1	0,8
Mide kanseri	1	0,8
Mesane Tümörü+ Koroner arter hastalığı	1	0,8
Ankilozan spondilit+ Talasemi Minor	1	0,8
Pulmoner tromboemboli	1	0,8
Kronik böbrek yetmezliği+ Hipertansiyon	4	3,4
Epilepsi	1	0,8
Egzema	1	0,8
Polisitemi (Bir hastada eşlik eden Hipertansiyon var)	2	1,7
Nefrolithiazis	1	0,8
Astım (Bir hastada eşlik eden Hipertansiyon var)	5	4,2
Menenjiom	1	0,8
Müsküler Distrofi+Hipertansiyon	1	0,8
Kronik böbrek yetmezliği+Hipotiroidi+Hipertansiyon	1	0,8
Akciğer kanseri	1	0,8
Talasemi Minor	1	0,8
Romatoid artrit+Koroner arter hastalığı	1	0,8
Hepatit B enfeksiyonu	1	0,8
Eşlik eden komorbid hastalığı olmayan	51	51,7
<b>Total</b>	<b>118</b>	<b>100,0</b>

Ig'lerin normal değeri Ig A için 70-400 mg/dl, IgG için 700-1600 mg/dl ve IgM için 40-230 mg/dl olup hastalarımızda IgG ortalama değeri 1418,46 mg/dl idi. IgA ortalama değeri 276,28 mg/dl idi. IgM ortalama değeri 155,70 mg/dl idi.

Hastalarda trombositopeniye yol açacak ilaç öyküsü olarak, 8 hasta (%6,8) tanı sırasında asetisalisilik asit kullanılmaktaydı. Hastaların periferik yayma bulguları

incelendiğinde 118 hastadan 87'sinin (%73,72) periferik yayma bulgularına ulaşıldı. 63 hastada (%72,4) trombositler sayımla uyumlu olarak azalmış, 7 hastada (%8) trombositler sayımla uyumlu olarak azalmış ve dev trombositler, 6 hastada (%6,9) iri trombositler, 5 hastada (%5,7) trombositler sayımla uyumlu olarak azalmış ve nötrofillerde hipersegmentasyon, 2 hastada (%2,3) nötrofillerde hipersegmentasyon, 2 hastada (%2,3) trombositler sayımla uyumlu azalmış ve göz yaşı hücreleri, 1 hastada (%1,1) trombositler sayımla uyumlu azalmış ve göz yaşı hücreleri- kalem hücreleri, 1 hastada (%1,1) trombositler sayımla uyumlu azalmış ve hipokrom mikrositer eritrositler-kalem hücreleri saptandı.

Taramalarda 117 hastanın (bir hastanın verisine ulaşılamadı) 95'ine (%81,2) kemik iliği biyopsisi yapılmıştı. Kemik iliği biyopsi materyali verilerine ulaşılan 58 hastada kemik iliği biyopsisinin boyutu ortalama 1,23 cm (min 0,2-max 5) idi. Kemik iliği patoloji raporunda 45 hastanın sellularitesi ortalama %50,09±14,63 (min %5-max %95) idi.

Kemik iliği aspirasyon bulgularına ulaşılan 69 hastanın 22'sinde (%31,9) miyeloid/eritroid oranı normal, 22'sinde (%31,9) megakaryositler yeterli, 10'unda(%14,5) megakaryositler artmış, 8'inde (% 11,6) aspirasyon materyali dilue, 1'inde (%1,4) miyeloid seride hipersegmentasyon, 1'inde(%1,4) eritroid seride artış, 1'inde (%1,4) miyeloid hiperplazi, 1'inde (%1,4) megakaryositler az ve megaloblastik anemi lehine değişiklik, 1'inde (%1,4) megakaryosit izlenmedi, 1'inde (%1,4) eritroid seride artış izlendi. Bir hastada ise aspirasyon alınamadı. Hastalara ait kemik iliği aspirasyon bulguları Tablo 4.5'te verilmiştir.

Verilerine ulaşılan 63 hastanın 30'unda (%47,6) artmış megakaryosit sayısı, 21'inde (%33,3) yeterli megakaryosit sayısı, 6'sında (%9,5) yetersiz materyal (megakaryosit sayısı değerlendirilemeyen), 5'inde (%7,9) tek tük megakaryosit, 1'inde (%1,6) megakaryositlerde nükleer fragmentasyon saptandı (Tablo 4.6).

Bu hastaların sistemde ulaşılan kemik iliği biyopsisi patoloji raporlarında 1 hastada (%1,9) displazi, 1 hastada (%1,9) kollajen fibrozis, 13 hastada (%24,1) retikülin fibrozis, 10 hastada (%18,9) hipolobulasyon, 1 hastada (%1,9) hiperlobulasyon, 3 hastada (%5,7) nükleer fragmentasyon, 11 hastada (%20,4)

mikromegakaryosit, 4 hastada (%7,4) paratrabekularite, 1 hastada (%1,9) multilobulasyon saptandı. Hastalarda hiperkromazi saptanmadı.

Kemik iliği biyopsisi yapılan hastalardan verilerine ulaşılan 40 hastanın 7'sinde (%17,5) granülositer seride artış, 8'inde (%20) eritroid prekürsör fazlalığı, 3'ünde (%7,5) gümüşleme ile fokal birkaç alanda ince ve kalın retikülin lif artışı, 3'ünde (%7,5) eozinofillerde artış ve megakaryositlerde vakuoler dejenerasyon, 3'ünde (%7,5) normo-hiposellüler kemik iliği, 2'sinde (%5) benign lenfoid aggregat yapıları, 3'ünde (%7,5) reaktif ve plazma artışı, 1'inde (%2,5) çok sayıda matür görünümde lenfosit, 1'inde (%2,5) megakaryositer seride displazi, 1'inde (%2,5) granülosit ve eozinofil seride artış, 2'sinde (%5) hiposellularite, 1'inde (%2,5) reaktif reaktifler içeren normosellüler kemik iliği, 1'inde (%2,5) tek tük nüveli lenfositler, 1'inde (%2,5) eritroid ve megakaryositik hiperplazi, 1'inde (%2,5) TdT ile saçılmış %8 pozitif hücreler ve hiposellüler kemik iliği, 1'inde (%2,5) CD3 ile daha fazla olmak üzere CD20 ile tek tek saçılmış lenfoid hücreler, 1'inde (%2,5) az sayıda eritroid prekürsör izlendi.

**Tablo 4.5.** Hastalara Ait Kemik İliği Aspirasyon Bulguları

	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Normal Miyeloid/Eritroid Oranı</b>	22	31,9
<b>Megakaryositler yeterli</b>	22	31,9
<b>Aspirat alınmamış</b>	1	1,4
<b>Miyeloid seride hipersegmentasyon</b>	1	1,4
<b>Aspirasyon dilue</b>	8	11,6
<b>Megakaryositler artmış</b>	10	14,5
<b>Megakaryositler seyrek</b>	1	1,4
<b>Eritroid seride artış</b>	1	1,4
<b>Megakaryosit izlenmedi</b>	1	1,4
<b>Megakaryositler az, megaloblastik anemi lehine değişiklik</b>	1	1,4
<b>Miyeloid hiperplazi</b>	1	1,4
<b>Total</b>	69	100,0

**Tablo 4.6.** Kemik İliği Biyopsisi Megakaryosit Sayısı

	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Tek tük megakaryosit</b>	5	7,9
<b>Artmış megakaryosit sayısı</b>	30	47,6
<b>Yeterli megakaryosit sayısı</b>	21	33,3
<b>Megakaryositlerde nükleer fragmentasyon</b>	1	1,6
<b>Yetersiz materyal</b>	6	9,5
<b>Total</b>	63	100,0

Kemik iliği biyopsisi yapılan hastaların flow sitometri sonuçları incelendiğinde verilerine ulaşılan 61 hastanın normoblast yüzdesi ortalama %13,47, 61 hastanın lenfosit yüzdesi ortalama %13,65, 61 hastanın granülosit yüzdesi ortalama %58,79, 60 hastanın monosit yüzdesi ortalama %5,59 ve 26 hastanın miyeloid/ eritroid oranı ortalaması 3,85 idi (Tablo 4.7).

**Tablo 4.7.** Kemik İliği Biyopsi Mayertyalı Boyutları, Biyopsi Sellularitesi Ve Flowsitometri Sonuçları

	<b>n</b>	<b>Ort±SS</b>
<b>Kemik iliği biyopsi sellularite yüzdesi</b>	45	50,08±14,63 (5-95)
<b>Kemik iliği biyopsi boyutu (cm)</b>	58	1,23±0,76 (0,2-5)
<b>Flow sitometri normoblast yüzdesi</b>	61	13,46±6,19 (2,44-38,24)
<b>Flow sitometri lenfosit yüzdesi</b>	61	13,65± 4,94 (5,05-30,40)
<b>Flow sitometri granülosit yüzdesi</b>	61	58,79±10,84 (5,57-73,60)
<b>Flow sitometri monosit yüzdesi</b>	61	5,59±6,96 (2-54,76)
<b>Flow sitometri miyeloid/eritroid oranı</b>	26	3,84±2,05 (0,03-10)

Verilerine ulaşılan 117 hastanın 95'inde (%81,2) İTP tanısı sırasında tedavi gerekti. 22 (%18,8) hasta tedavisiz izlendi. İTP tanısı sırasında hastaların 111'inin 76'sında (%68,5) yatış gerekti. İTP tanısı sırasında hastanede yatış süresi verilerine ulaşılan 71 hastada ortalama 10,39±8,58 (3-60) gün idi.

İTP tanısı sırasında birinci basamak tedavi olarak değerlendirme yapıldığında verilerine ulaşılan 95 hastadan 71'i (%74,4) trombosit değeri  $30 \times 10^9/L$  altında, 17'si (%17,9) trombosit değeri  $30 \times 10^9/L$  altında ve eşlik eden kanama bulguları olması, 5'i (%5,3) trombosit değeri  $30 \times 10^9/L$  üstünde ancak kanama bulguları olması, 1'i (%1,1)

cerrahi hazırlık için, 1'i (%1,1) dış çekimi hazırlığı için birinci basamakta tedavi aldı (Tablo 4.8).

**Tablo 4.8.** Birinci Basamak Tedavi Endikasyonu

	n	%
<b>Trombosit değeri <math>30 \times 10^9/L</math> altında</b>	71	74,7
<b>Kanama</b>	5	5,3
<b>Kanama+ trombosit değeri <math>30 \times 10^9/L</math> altında</b>	17	17,9
<b>Cerrahi hazırlığı</b>	1	1,1
<b>Dış çekimi</b>	1	1,1
<b>Total</b>	95	100,0

95 hastanın 73'ü (%76,8) kortikosteroid, 14'ü (%14,7) intravenöz immün globulin (IVIG), 8'i (%8,4) kortikosteroid ve intravenöz immün globulin tedavisi aldı. Tanıdan itibaren tedavinin başlangıç süresi; verilerine ulaşılan 93 hastada tanıdan tedaviye kadar geçen süre ortalama  $155,39 \pm 813,14$  (1-5840) gün idi. Birinci basamak tedavi olarak 93 hastanın 27'si 3 gün 1 gr/gün ve ardından idame 1 mg/kg kortikosteroid aldı. 32'si 1 mg/kg gün kortikosteroid tedavisi, 3'ü 32 mg/gün kortikosteroid tedavisi, 3'ü 16 mg/gün kortikosteroid tedavisi, 1'i 3 gün 750 mg/gün kortikosteroid tedavisi aldı. 5'i 30 gr/gün 5 gün IVIG, 3'ü 40 gr/gün 5 gün IVIG, 9'u 20-35 gr/gün dozlarında 5 gün IVIG, 1'i 5 gr/gün 5 gün IVIG, 10'u IVIG ve kortikosteroid (değişen doz kombinasyonlarında), 4'ü 3 gün 30mg + 4 gün 20 mg kortikosteroid protokolü aldı. Birinci basamak tedavi sonrası hastalar tedavi yanıtı açısından değerlendirildiğinde verilerine ulaşılan 88 hastanın 40'ı (%45,5) tam yanıt (trombosit değeri  $100 \times 10^9/L$  üzerinde), 26'sı (%29,5) yanıtlı (trombosit değeri  $30-100 \times 10^9/L$ ), 22'si (%25) yanıtız (trombosit değeri  $30 \times 10^9/L$  altında) olarak saptandı. Birinci basamaktaki ilaç tedavi süresi verilerine ulaşılan 85 hastada, ilaç süresi ortalama  $46,36 \pm 59,98$  (1- 450) gün idi.

Birinci basamakta kortikosteroid tedavisine yan etki değerlendirildiğinde 90 hastanın 12'sinde (%4,4) yan etki geliştiği saptandı. 3'ünde (%3,3) obezite, 2'sinde (%2,2) steroid miyopatisi, 4'ünde (%4,4) kan şekeri yüksekliği saptandı. Hastaların 1'i (%1,1) tedaviye devam etmek istemedi ve 2'si (%2,2) ise tedaviyi tolere edemedi.

111 hastanın 65'inin (%58,6) ikinci basamakta tedavi alması gerekti. Hastaların 24'ü (%36,9) kortikosteroid, 18'i (%27,7) IVIG, 12'si (%18,5) danazol, 1'i (%1,5) vinkristin, 2'si (%3,1) kortikosteroid ve 2'si (%3,1) IVIG tedavisi aldı. 8 hastaya ise ikinci basamak tedavi olarak splenektomi yapıldı (Tablo 4.9).

**Tablo 4.9.** İkinci Basamak Tedavi Adları

	n	%
<b>Kortikosteroid</b>	24	36,9
<b>IVIG</b>	18	27,7
<b>Danazol</b>	12	18,5
<b>Vinkristin</b>	1	1,5
<b>Splenektomi</b>	8	12,3
<b>IVIG+kortikosteroid</b>	2	3,1
<b>Total</b>	65	100,0

65 hastanın 34'ü (%52,3) trombosit değeri  $30 \times 10^9/L$  altında olduğu, 12'si (%18,5) trombosit değeri  $30 \times 10^9/L$  altında ve eşlik eden kanama bulguları olduğu, 9'u (%13,8) daha önceden aldığı steroid tedavisine yanıtızsız olduğu, 8'i (%12,4) cerrahi hazırlık, 1'i diş çekimi (%1,5), 1'i (%1,5) trombosit değeri  $30 \times 10^9/L$  üstünde fakat kanama bulguları olduğu için ikinci basamakta tedavi aldı (Tablo 4.10).



**Tablo 4.10.** İkinci Basamakta Tedavi Endikasyonu

	n	%
<b>Trombosit değeri 30x10<sup>9</sup>/L altında</b>	34	52,3
<b>Splenektomi hazırlığı+ Trombosit değeri 30x10<sup>9</sup>/L altında</b>	4	6,2
<b>Diş çekimi</b>	1	1,5
<b>Kanama (ekimoz)</b>	1	1,5
<b>Prednol yanıtı</b>	9	13,8
<b>Cerrahi hazırlığı</b>	4	6,2
<b>Kanama (ekimoz)+ Trombosit değeri 30x10<sup>9</sup>/L altında</b>	12	18,5
<b>Total</b>	65	100,0

118 hastanın 43'ünde (%36,1) ikinci basamakta nüks nedenli tedavi gerekti. İkinci basamak tedavinin tanıdan itibaren başlangıç zamanı, verilerine ulaşılan 65 hastada ortalama 896,12±1358,07 (3-5475) gün idi.

Sadece 57 hastanın ikinci basamakta aldığı tedavi dozuna ilişkin verilerine ulaşıldı. 4 hasta (%7) 32 mg/gün kortikosteroid, 1 hasta (%1,8) 40 mg/gün kortikosteroid, 2 hasta (%3,5) 64 mg/gün kortikosteroid, 1 hasta (%1,8) 48 mg/gün kortikosteroid, 2 hasta (%3,5) 16 mg kortikosteroid, 1 hasta (%1,8) 100 mg/gün kortikosteroid, 6 hasta (%10,5) 1 gr/gün 3 gün+ idame 80 mg/gün kortikosteroid, 5 hasta (%8,8) 1 gr/gün 3 gün+ idame 64 mg /gün kortikosteroid, 4 hasta (%7) 40 gr/gün IVIG, 2 hasta (%3,5) 35 gr/gün IVIG ,7 hasta (%12,3) 30 gr/gün IVIG, 3 hasta (%5,3) 25 gr/gün IVIG, 4 hasta (%7) 20 gr/gün IVIG, 1 hasta (%1,8) 30 gr/gün IVIG+48 mg/gün kortikosteroid, 1 hasta (%1,8) 30 gr/gün IVIG+32 mg kortikosteroid, 1 hasta (%1,8) 40 gr/gün IVIG+64 mg/gün kortikosteroid, 8 hasta (%14) 3\*200 mg/gün danazol, 2 hasta (%3,5) 2\*200 mg/gün danazol, 2 hasta (%3,5) 2\*100 mg/gün danazol olacak şekilde tedavisini tamamlamıştı.

İkinci basamak tedavinin süresi, verilerine ulaşılan 52 hastada ortalama  $158,11 \pm 453,02$  (1-2235) gün idi. İkinci basamak tedavi sonrası hastalar tedavi yanıtı açısından değerlendirildiğinde 61 hastanın 30'unda (%49,2) tam yanıt (trombosit değeri  $100 \times 10^9/L$  üzerinde), 20'sinde (%32,8) yanıtlı (trombosit değeri  $30-100 \times 10^9/L$ ), 11'inde (%18) ise yanıtız (trombosit değeri  $30 \times 10^9/L$  altında) olarak saptandı. İkinci basamak tedavide 63 hastanın 3'ünde (%4,8) allerjik reaksiyon, 2'sinde (%3,2) karaciğer enzimlerinde yükseklik, 1'inde (%1,6) kan şekeri yüksekliği, 1'inde (%1,6) bilateral avasküler nekroz saptandı.

118 hastanın 44'ünün (%37,3) üçüncü basamakta tedavi alması gerekti. 44 hastanın 21'sinde (%47,7) üçüncü basamak tedavi olarak splenektomi, 11'unda (%25) danazol, 6'sında (%13,6) eltrombopag, 2'sinde (%4,5) IVIG, 2'sinde (%4,5) kortikosteroid, 1'inde (%2,3) azatiyopurin, 1'inde (%2,3) siklosporin tedavisi uygulandı. Üçüncü basamakta tedavi endikasyonu; 36 hastanın 23'ünde (%63,9) önceki tedavilere yanıtızlık (trombosit değeri  $30 \times 10^9/L$  altında), 12'sinde (%33,3) nüks, birinde ise (%2,8) splenektomi için cerrahi hazırlık nedeni konuldu. Üçüncü basamak tedavinin tanıdan itibaren başlangıç zamanı verilerine ulaşılan 36 hastada ortalama  $1521,33 \pm 1683,02$  (13-5870) gün idi.

Üçüncü basamak tedavi dozları incelendiğinde tedavi alan 21 hastadan 6 hasta (%28,6) eltrombopag 25-75 mg/gün doz aralığında, 6 hasta (%28,6) danazol  $3 \times 200$  mg/gün, 3 hasta (%14,3) danazol  $2 \times 200$  mg/gün, 2 hasta (%9,5) IVIG 30 gr/gün, 1 hasta (%4,8) 100 mg/gün kortikosteroid, 1 hasta (%4,8) 16 mg/gün kortikosteroid, 1 hasta (%4,8) siklosporin  $1 \times 1$  tablet/gün, 1 hasta (%4,8) azatiyopurin  $3 \times 50$  mg/gün tedavisi aldı.

Üçüncü basamak tedavinin süresi, verilerine ulaşılan 19 hastada ortalama  $326,68 \pm 370,25$  (5-1125) gün idi.

Üçüncü basamak tedaviye 36 hastanın 23'ünde (%63,9) tam yanıt (trombosit değeri  $100 \times 10^9/L$  üzerinde), 8'inde (%22,2) yanıtlı (trombosit değeri  $30-100 \times 10^9/L$ ), 5'inde (%13,9) ise yanıtız (trombosit değeri  $30 \times 10^9/L$  altında) olarak saptandı. Üçüncü basamakta tedaviye bağlı yan etki saptanmadı.

41 (%35,3) hastaya splenektomi endikasyonu konuldu. 118 hastanın 30'una (%25,4) splenektomi yapıldı. 18 (%43,9) hastaya ikinci basamak ve 23 (%56,1)

hastaya üçüncü basamak tedavi olarak splenektomi endikasyonu konuldu. 30 hastadan 8'ine ikinci basamak ve 21'ine üçüncü basamak tedavi olarak splenektomi yapıldı. Splenektomi yapılan bir hastanın kaçınıcı basamakta splenektomi yapıldığı bigisine ulaşamadı. 11 hastaya splenektomi endikasyonu konulduğu halde yapılamadı. 11 hastanın 8'i splenektomiyi kabul etmedi. 2 hastaya sağlık güvencesi nedeniyle, 1 hastaya da ileri yaş nedeniyle splenektomi yapılamadı. Splenektomi yapılan 30 hastadan sadece 21 hastanın splenektomi raporuna ulaşıldı. 21 hastanın 9'una (%42,9) laparoskopik ve diğer hastalara açık splenektomi operasyonu yapıldı. Sistemde verilerine ulaşılan 20 hastanın sadece bir tanesinde bakılan abdomen ultrasonografide aksesuar dalak saptandı. 28 hastanın 10'u (%35,7) splenektomi öncesi tedavi olarak kortikosteroid, 13'ü (%46,4) kortikosteroid ve IVIG, 5'i (%17,9) ise kortikosteroid+ IVIG+danazol tedavisi aldı. Tanı sırasındaki tedavinin başlangıcından cerrahiye kadar geçen süre ortalama  $32,86 \pm 40,91$  (0,5-174) ay idi. Splenektomi yapılan 30 hastadan verilerine ulaşılan 25 hastanın 23'ünde (%92) tam yanıtli (trombosit değeri  $100 \times 10^9/L$  üzerinde), 1'inde (%4) yanıt (trombosit değeri  $30-100 \times 10^9/L$ ), 1'i de (%4) yanıtısız (trombosit değeri  $30 \times 10^9/L$  altında) olarak değerlendirildi. Splenektomi yapılan 30 hastanın verilerine ulaşılan 11'inde aşılama olup 8'i (%80) cerrahi öncesinde 2'si (%20) cerrahi sonrasında aşılamaştır. Bir hastada ise ne zaman aşılandığına dair bilgiye sistemde rastlanmamıştır. Hastalara pnömokok ve Hemofilus influenza aşıları yapılmıştır. Splenektomi yapılan hastaların hastanede yatış süresi ortalama  $6,78 \pm 4,08$  (2-18) gün idi. Splenektomi yapılan 30 hastadan verilerine ulaşılan 19 hastanın 10'unda (%52,6) eritrosit ve/veya trombosit süspansiyonu ihtiyacı olmuştur. Verilerine ulaşılan 19 hastanın 18'inde (%94,7) splenektomi sonrasında komplikasyon saptanmadı. Bir hastada cerrahi sonrası operasyon yerinde sızıntı şeklinde kanama saptandı. Splenektomi sonrası hastalarda mortalite saptanmadı.

Verilerine ulaşılan splenektomi yapılmış 20 hastanın splenektomi sonrası 9'unda trombosit değeri  $450 \times 10^9/L$  ve üzerinde saptandı. Hastaların splenektomi sonrası 1. ve 3. gün ile 1. ve 3. ay değerleri Tablo 4.11'de verilmiştir.

**Tablo 4.11.** Splenektomi Sonrası Hastaların Trombosit Değerleri

	n	Ort±SS (min-max)
Splenektomiden bir gün sonraki trombosit değeri /mm <sup>3</sup>	19	245789,4±250017,2 (40.000-1.024.000)
Splenektomiden üç gün sonraki trombosit değeri/mm <sup>3</sup>	16	373562,5±315990,4 (34.000-936.000)
Splenektomiden bir ay sonraki trombosit değeri /mm <sup>3</sup>	17	394176,4±355197,6 (18.000-1.164.000)
Splenektomiden üç ay sonraki trombosit değeri /mm <sup>3</sup>	16	311625,0±188128,2 (8.000-77.0000)

118 hastanın 103'ü (%87,3) takipli olup 15'i (%12,7) takip dışı idi. Sistemde verilerine ulaşılan 117 hastanın 88'i (%75,2) ilaçsız remisyonda, 29'u (%24,8) ilaçlı kronik İTP olarak takiplidir. Bu 29 hastanın 10'u (%8,5) kortikosteroid, 9'u (%7,7) eltrombopag, 7'si (%6) danazol, 2'si (%1,7) azatiyopurin, 1'i (%0,9) siklosporin tedavisine devam etmektedir (Tablo 4.12).

**Tablo 4.12.** Hastaların En Son Almakta Olduğu Tedaviler

	n	%
Eltrombopag	9	7,7
Danzol	7	6,0
Kortikosteroid	10	8,5
Siklosporin	1	0,9
Azatiyopurin	2	1,7
Total	29	100,0

118 hastada İTP ile ilişkili veya İTP dışı mortalite saptanmadı. 118 hasta sistemdeki kayıtlara göre hayatta idi. 118 hastanın takibi boyunca 92'si kortikosteroid, 51'i IVIG, 1'i anti-D, 25'i danazol, 2'si azatiyopurin, 7'si rituksimab, 13'ü eltrombopag, 5'i vinkristin tedavisi almıştı. 2 hastaya immun adsorbsiyon yapılmıştı.

Hastaların tanı anından itibaren izlem süresi ortalama  $65,55 \pm 63,50$  (1- 360) ay idi. Hastaların en son takiplerinde ölçülen trombosit değerleri ortalama  $177 \times 10^9/L \pm 131 \times 10^9/L$  ( $2 \times 10^9/L$  -  $669 \times 10^9/L$ ) idi.

Splenektomi yapılan 30 hastanın 22'si (%73,3) en son remisyonda olup 8'i (%26,7) ilaçlı kronik İTP olarak takip ediliyor. Splenektomi yapılmayan hastaların 66'sı (%75,9) en son remisyonda olup 21'i (%24,1) ilaçlı kronik İTP olarak takip ediliyor. Splenektomi yapılan hastaların birinci basamakta aldığı tedaviler: 23'ü (%76,7) kortikosteroid, 2'si (%6,7) IVIG, 5'i (%16,7) kortikosteroid ve IVIG tedavisidir. Splenektomi yapılmayan hastaların birinci basamakta aldığı tedaviler: 50'si (%76,9) kortikosteroid, 12'si (%18,5) IVIG, 3'ü (%4,6) kortikosteroid ve IVIG tedavisidir.

Splenektomi yapılan 30 hasta ile splenektomi yapılmayan 87 hasta arasında remisyon açısından fark saptanmadı ( $P > 0.05$ ). Splenektomi yapılanlarda ilaçsız ve ilaçlı remisyon açısından istatistiksel anlamlı fark saptandı. (Fisher's Exact test ile  $p < 0.0001$ ). Splenektomi yapılan ve remisyonda olan 30 hastanın 22'si ilaçsız takipte iken 8'i ilaçlı takipte idi.

Splenektomi yapılan 30 hastanın sistemde ulaşılan splenektomi sonrası patoloji raporunda, beş hastada dalakta konjesyon, bir hastada dalakta konjesyon ve kanama, bir hastada dalakta konjesyon ve kanamaya ek olarak dalak kapsül bütünlüğünde bozulma, dört hastada İTP ile uyumlu dalak bulguları, bir hastada düzgün kapsüllü dalak, bir hastada aksesuar dalak, bir hastada dalakta konjesyon ve sinüzoidlerde polimorfonükleer lökositler saptandı. Bir hastada ise dalakta kırmızı pulpada nötrofil infiltrasyonuna ilaveten bazı sinüzoidlerin dilate olduğu, kırmızı pulpada fagositik aktivite gösteren histiyositik hücreler ve yer yer perivasküler plazma hücreleri saptandı.

## 5.TARTIŞMA

İmmun trombositopeni (İTP), trombosit antijenlerine karşı otoantikörlerin neden olduğu genellikle asemptomatik seyreden kazanılmış bir trombositopenidir. Tanı anında ortalama yaş 56'dır. 60 yaşından daha genç olanlarda kadın predominansı belirgin olup daha yaşlı hastalarda ise her iki cinsiyet arasında eşit oranlarda görülmektedir (4). Birleşmiş Milletler'den gelen bir derlemede çocuklarda prevalansı yaklaşık olarak 100.000'de 8, yetişkinlerde ise 100.000'de 12'dir (5). Genelde 30 yaşında civarında pik yapar ve genelde 40 yaşından önce görülür (64). Yenerel ve ark. tarafından yapılan retrospektif çalışmada, 162 vakalık bir serinin 122'si kadın, 40'ı erkek (K/E:3,0) olarak saptanmış ve hastaların ortanca yaşı 35 bulunmuştu (65). Stasi ve ark. tarafından 208 kronik İTP hastası üzerinde yapılan bir çalışmada kadınlarda daha sık olduğu ve ortanca yaşın 44 (yaş dağılımı 14-78) olduğu görülmüştür(66). A. Önder ve ark (67) yaptığı çalışmada hastaların %80,7'si kadın hasta olup ve ortalama yaş da 37 yıl olarak bulunmuştur. Kronik İTP ile kliniğimizde takip edilen 118 hastanın 42'si erkek (%35,6) ve 76'sı kadın (%64,4) idi. Hastaların teşhis anında ortalama tanı yaşı  $39,9 \pm 20,76$  (6-92) yıl idi. Literatüre benzer olarak çalışmamızda da İTP'nin kadınlarda daha sık olduğu ve ortalama yaşın yapılan diğer çalışmalardakine benzer olduğu saptanmıştır.

İTP'nin kış mevsiminde pik yaptığı görülmektedir (65). Literatür ile karşılaştırıldığında, bizim çalışmamızda tanı sırasında hastalık en sık sonbahar mevsiminde, kış ve yaz mevsiminde yaklaşık olarak aynı sıklıkta olup en az ilkbaharda görülmüştür.

İTP'li hastalarda kanama belirti ve bulguları her zaman belirgin olmamaktadır. Kanama trombositopeniye bağlı olarak hastaların üçte ikisinde görülebilir. Kanaması olan hastalarda da kanamanın şiddeti değişken olup çoğunlukla bu kanama deriye ve bazen de mukozalara bağlı kanamalardır (68). Erişkin İTP olgularının hastaneye müracaatlarında en sık şikayet peteşi ve ekimozlardır (69-70). Purpura, epistaksis ve diş eti kanaması İTP hastalarında sık olmakla beraber, hematüri ve gastrointestinal kanama daha az görülür (71, 73). G.E.Pamuk ve ark.'nın yaptığı 321 hastalık benzer çalışmada kanama oranı %73,2

olarak raporlanmıştır (66). Yenerel ve ark. tarafından yapılan 162 vakalık bir seride, olguların büyük çoğunluğunun (%59,87 olgu) purpura ve daha nadir olmak üzere burun kanaması ( %8,64 olgu), menoraji ( %7.43 olgu) ve nadiren GIS kanaması (%1.23 olgu) bulgularıyla başvurduğu saptanmış, %22,83'ünde ise başvuru sırasında kanama diyatezi bulgusuna rastlanmamıştır (64). Neylon A.J. ve ark. tarafından yapılan 245 olguluk bir çalışmada kanamaların daha çok deri ve mukozalarda olduğu saptanmıştır. Organ kanamaları erkekte %14, kadında %10, purpura erkekte %58, kadında %59, asemptomatik olgular ise erkekte %27 kadında %31 bulunmuştur (74). Kaya ve ark.'nın 110 erişkin İTP hastasında yaptığı çalışmada 64 olguda cilt bulguları (peteşi, purpura, ekimoz), 48 olguda mukozal kanama (burun, ağız, idrar, mens, gastrointestinal kanamalar) saptanmıştır. Sadece bir hastada (%1) intrakranial kanama (İKK) tespit edilmiştir (75). 5336 primer İTP'li hastanın dahil olduğu bir çalışmada, İKK %1.4 iken İKK olmayan şiddetli kanama %9.6 olarak gösterilmiştir (19). Populasyon tabanlı 3771 İTP'li hastayı içeren diğer bir çalışmada hastalığın başlangıcında kanama şiddetinin riski %1'in altında saptanmıştır (20). Çalışmamızda, 118 hastanın tanı anında 90'ında (%76,3) kanama saptandı. Hastalarda ön planda ciltte kanama bulguları; ekimoz %47,2, peteşi %41,4 ve peteşi-ekimoz %20,3 baskındı. Mukozal kanamalar daha az olacak şekilde; burun kanaması %14,4, gastrointestinal sistem kanaması %2,4, menometroraji %5,8 ve hematüri %2,4 oranında, SSS kanaması ise %1,6 oranında literatür verileri ile uyumlu saptandı.

İTP'li hastalarda izole trombositopeni dışındaki diğer laboratuvar tetkiklerinin normal olması beklenir. İTP'ye bağlı kanamalar trombositopeniye bağlı gözlenebilir ve bu sonuçta demir eksikliğine de neden olup anemi görülebilir. Bu durum aydınlatılmalıdır (76). İTP'de anemi saptandığında retikülosit sayımı yapılması, aneminin üretim azlığından mı yoksa kırmızı kan hücrelerinin artmış yıkımından mı kaynaklandığı konusunda yardımcı olabilir (77). Rutinde asemptomatik İTP hastalarında B12 ve folat seviyelerinin ölçümü önerilmez. Ancak, bu vitaminler hematopoez için gerekli olup, bunların eksikliğinde orta derecede trombositopeni ortaya çıkabilmektedir. Labaratuvar bulguları değerlendirildiğinde yapılan çalışmalarda kadınlarda anemi sıklığı dikkat çekmektedir. Kadınlarda %25,1 ve erkeklerde %13,6 olarak raporlanmış, bu durum genç kadın hastalarda

trombositopeniye bağlı menstruel kanamanın Őiddetlenmesi ile iliŐkendirilebilir, böylece anemi daha da derinleŐebilmektedir (66). Ecirli ve ark.'nın yaptığı 73 olguyu içeren çalışmasında 12 hastada hemoglobin değeri dŐk ve demir eksikliği anemisi ile uyumlu saptanmıştır (78). Çalışmamızda 118 hastanın 31'inde (%26) anemi mevcut (20 bayan hasta ve 10 erkek hasta) olup bu hastalardan verilerine ulaşılan 25 hastanın %15,2'sinde demir eksikliği, %2,7'sinde B12 eksikliği, %1,8'sinde B12 ve folik asit eksikliği, ayrıca %2,7'sinde de demir ve B12 eksikliği mevcuttu. G.E.Pamuk ve ark.'nın yaptığı çalışmada 321 hastanın %4,6'sında lökopeni ve %23,3'ünde anemi saptanmıştır (66). Çalışmamızda 118 hastanın sadece %1,7'sinde lökopeni mevcut olup literatürden daha dŐk orandaydı. Anemi, literatür ile karşılaştırıldığında çalışmamızda da kadınlarda anemi sıklığı fazla olup, özellikle demir eksikliği anemisi daha fazla oranda görülmüştür.

İTP bilindiği gibi diğer trombositopeni yapacak nedenlerin ekartasyonu ile konulan bir dışlama tanısıdır. Hastalığın patognomik özellikleri yoktur (65,73). Sekonder trombositopeni nedenlerinden biri olan kollajen doku hastalıkları ve SLE'yi ekarte etmek için ANA pozitifliği açısından hastalar değerlendirilmelidir. G.E.Pamuk ve ark.'nın yaptığı çalışmada 321 hastanın 140'ında (%43,6) ANA pozitifliği saptanmıştır. Bu hastaların 6'sında (%4,1) da anti-ds DNA pozitif olup, hastalar klinik olarak SLE tanısı almıştır (66). Çalışmamızda da hastalarda sekonder trombositopeni nedenleri ekarte edilmiştir. Çalışmamızda, 118 hastadan verilerine ulaşılan 102 hastanın 21'inde (%20,6) en az bir otoimmun markır (ANA, Anti-ds DNA ve tiroid otoantikörleri) pozitifliği vardı. 102 hastanın 13'ünde (%12,7) ANA pozitifliği ve 86 hastanın 6'sında (%7) Anti-ds DNA pozitif saptanmış olup bu hastaların sadece 4' takiplerinde SLE tanısı aldı. Bizim çalışmamız sırasında diğer iki hasta da Anti-ds DNA pozitifliği nedeni araŐtırılmaktaydı. 2 hasta AFAS ve 1 hasta da lyak hastalığı tanısı aldı. Literatürdeki alıŐmalar ile benzer olacak Şekilde çalışmamız gstemiŐtir ki trombositopeni ile baŐvuran hastalarda ANA pozitifliği takipte SLE geliŐebileceęinin bir göstergesi olabilir ve bu açıdan hastalar dikkatli takip edilmelidir. Ayrıca İTP'li hastaların %40'ında antifosfolipid antikörlerinin pozitif saptandığı belirtilmiştir (77). Çalışmamızda da, literatürde belirtildiği üzere, hastalarımızda AFAS klinik semptomları olmadığından rutinde antifosfolipid antikrlerine bakılmamıŐtır.



60 yaşın üzerindeki hastalar miyelodisplastik sendrom (MDS) açısından kemik iliği biyopsisi ile değerlendirilmelidir (22,24). Buna rağmen, bazı çalışmaların sonucunda kemik iliği biyopsisi pratikte önerilmemekle beraber, İTP'li yaşlı hastaların uzun dönem takiplerinde MDS insidansında artış saptanmamıştır (26). G.E.Pamuk ve ark.'nın yaptığı çalışmada 321 hastanın sadece 2'si takiplerinde MDS tanısı almıştı (66). Bizzoni ve ark.'nın yaptığı 178 İTP hastanın bulunduğu çalışmada ise sadece 5 hasta takiplerinde MDS tanısı almıştı (79). Hastalarımızda, özellikle yaşlı hastalarda trombositopeni ile ortaya çıkan MDS'ye rastlanmadı. Çalışmamızda literatür sonuçlarıyla benzer olacak şekilde İTP hastalarında MDS insidansında artış saptanmamıştır.

Literatür taramasında İTP'li hastaların %8-14'ünün takiplerinde hipertiroidi gelişmiş, hipertiroidili hastalarda orta şiddette trombositopeni azalmış trombosit yaşam süresi ve hipotiroidili hastalarda ise muhtemel azalmış trombosit üretimi ile ilişkilendirilmiştir ki bu durum hastalar ötiroid hale gelince düzelmektedir (77). Çalışmamızda, 118 hastadan verilerine ulaşılan 49 hastanın 8'inin (%16,3) tiroid otoantikörleri (anti-tiroglobulin antikör ve anti-TPO) pozitif saptanmış olup bu hastaların takiplerinde hipotiroidi gelişmiştir. Tiroid hastalıkları riskini belirlemek için tiroid otoantikörleri ölçümü önemlidir. Trombositopeniye katkıda bulunan tiroid fonksiyon bozukluklarının dışlanması için tiroid otoantikörleri ve tiroid fonksiyon testleri çalışılmalıdır.

Çalışmamızda İTP tanısı sırasında hastaların 111'inin 76'sında (%68,5) yatış gerekti. İTP tanısı sırasında hastanede yatış süresi verilerine ulaşılan 71 hastada ortalama 10,39gün (min 3-max 60) idi. Yapılan literatür taramasında incelenen çalışmalarda İTP tanısı sırasında yatış süresi ile ilgili verilere ulaşılamadığından çalışmamız ile karşılaştırma yapılamadı. Fransa Ulusal Sağlık Sigorta Sistemi'nin datalarında İTP vakaları ile sınırlı olarak kronik tedavi ve/veya hastanede yatış gerektiren tüm insidans yılda 100,000 kişide 2,94 olup, bu sayı 60 yaş üzerindeki hastalarda artmakla beraber 75 yaş üzerindeki erkeklerde yılda 100,000 kişide 9 vaka olarak bildirilmiştir (28).

Erişkin İTP'de tedavinin ana hedefi hastada trombosit değerini tamamen normale getirmekten ziyade majör kanamayı önleyebilecek güvenli bir trombosit

sayısına ulaşmaktır (28,31). Aynı zamanda güvenli trombosit değerine ulaşırken oluşabilecek tedavi ilişkili toksisiteyi en aza indirmektir. Trombosit sayısı  $>30 \times 10^9/L$  olan ve herhangi bir kanama bulgusu olmayan hastalar invaziv bir prosedüre girmeyecekse tedavi ihtiyacı yoktur (80). Çalışmamızda İTP tanısı sırasında birinci basamak tedavi olarak değerlendirme yapıldığında, verilerine ulaşılan 95 hastadan %74,4'ü kanama olmasa da trombosit değeri  $30 \times 10^9/L$  altında, %17,9'si ise trombosit değeri  $30 \times 10^9/L$  altında ve eşlik eden kanama bulguları olması nedeniyle tedavi aldı. Diğer hastalar ise, %5,3'ü trombosit değeri  $30 \times 10^9/L$  üstünde ancak kanama bulguları olması, %1,1'i cerrahi ve diğer %1,1'i ise dış çekimi hazırlığı için birinci basamakta tedavi aldı. Literatür taramasında yapılan çalışmalar ile benzer şekilde hastalarımızda tedavi başlandığı görülmüştür.

Kronik İTP'de çocuklarda spontan iyileşme oranı %80 iken, yetişkinlerde bu oran çok düşüktür. Medikal tedavi ile uzun süreli takiplerde %49-89 arasında remisyon sağlandığı bildirilmiştir (81-83). Pamuk G.E. ve ark. yaptığı 321 İTP'li hasta çalışmasında, tüm İTP'li hastalar değerlendirildiğinde 252 hastada (%78,5) tedavi endikasyonu oluşmuş. 67 hasta (%21,5) tedavi almamış, bu olguların trombosit sayısı  $34-94 \times 10^9/L$  arasında seyretmiştir (66). Kaya ve ark. yaptığı 110 İTP'li hasta çalışmasında, 110 hastanın 99'unda (%90) tedavi endikasyonu olup 11'inde (%10) ise tedavi ihtiyacı olmamıştır. Bu olguların trombosit sayısı  $35-100 \times 10^9/L$  arasında seyretmiş (75). Malgir ve ark. yaptığı 76 İTP'li hasta çalışmasında, hastaların 20'si (%26,3) tedavisiz takip edilmiştir (80). Bizzoni ve ark. yaptığı çalışmada ise, 178 İTP tanılı hastanın 112'si (%62,9) tanı anında tedavi almamıştır. Bu 112 hastanın 90'ında (%80,3) takiplerde tedavi gerekmemiştir. 73 (%81) hastanın trombosit değeri  $50-150 \times 10^9/L$  arasında seyretmiş. 12 (%13,4) hastanın trombosit değeri  $50 \times 10^9/L$ 'nin altına inerse de kanama bulgusu ve tedavi gereksinimi olmamıştır (79). %5,5'i spontan remisyon göstermiş olup literatürde spontan remisyon oranı %5 ve %9 olarak bildirilmiştir. Kliniğimizde kanama bulgusu olan ya da kanama bulgusu olmasa da trombosit sayısı  $30 \times 10^9/L$  altında olan tüm vakalara tedavi verildi. Çalışmamızda verilerine ulaşılan 117 hastanın 95'inde (%81,2) İTP tanısı sırasında tedavi gerekti. 22 (%18,8) hasta tanı sırasında tedavisiz izlendi. Tedavisiz izlenen 22 hastanın çalışma süresince tedavi gereksinimi olmadı. Bu hastaların takip süresince trombosit değeri  $30 \times 10^9/L$  ve üzerinde idi. Hastaların takiplerinde tedavi

gerektirecek kanama bulgusuna da rastlanmadı. Literatürdeki çalışmalar değerlendirildiğinde tedavi alan ve tedavisiz takip edilen hasta oranları arasında farklılık görülmektedir. Çoğunluk hastalar takiplerinde tedavi almış olup tedavisiz izlenen hasta sayısı genelde düşüktür. Bizim çalışmamızda da literatürdeki bazı çalışmalara benzer şekilde tanı anında hastaların çoğunda tedavi ihtiyacı olmuştur.

Birinci basamak tedavide en sık kullanılan ajanlar glukokortikoidler ve intravenöz immunglobulin (IVIG) olup intravenöz anti-RhD Rh pozitif kan grubu ve splenektomi olmayan hastalarda etkili olabilir (3). Kortikosteroid tedavisi birinci basamakta erişkinde ilk tercih edilen ilaçtır. Glukokortikoidler hastaların yaklaşık üçte ikisinde trombosit sayısını yükseltir ve birçok hastada bir ila iki hafta içinde yanıt gelişir. Uzun dönem tam remisyona yaklaşık hastaların %20'sinde görülür. Kısa dönem kortikosteroid yanıtı hastaların yaklaşık %65-85 iken uzamış yanıt ise %10-30 civarındadır (34). Yapılan çalışmalarda 1. basamakta steroide tam yanıt oranı %20,8-53,5 arasında, kısmi yanıt %18,2-42,8 arasında ve yanıt alınamayanlarda ise %28,3-36,4 arasında değişmektedir (75, 79, 80). Steroid tedavisi sonrası hastaların remisyonda kalma oranları değişik serilerin toplamı sonucunda %49-67 oranında değişmektedir (78). Çalışmamızda verilerine ulaşılan 95 hastanın 73'ü (%76,8) birinci basamakta tedavi olarak kortikosteroid, 14'ü (%14,7) intravenöz immün globulin (IVIG), 8'i (%8,4) kortikosteroid ve intravenöz immün globulin tedavisi almıştır. Birinci basamak tedavi sonrası hastalar tedavi yanıtı açısından değerlendirildiğinde verilerine ulaşılan 88 hastanın 40'ı (%45,5) tam yanıt ve 26'sı (%29,5) kısmi yanıtı olup literatür ile benzer orandaydı.

Kemik iliği biyopsisi incelemesinin sistematik semptomları veya anormal belirtileri olan ya da splenektomi planlanan vakalarda, ve 60 yaşın üzerindeki hastalarda bilgi verici olduğu rapor edilmiştir (85). İTP'li hastaların kemik iliği incelemesinde, bazı çalışmalarda megakaryosit sayısında artış saptanırken, bazı çalışmalarda ise megakaryosit sayısı normal olarak saptanmıştır (86-89). Bazı çalışmalarda ise azalmış granülarite ve azalmış nükleer ploidi saptanmıştır (90-91). Gündüz ve ark.'nın yaptığı çalışmada belirtildiği gibi megakaryosit sayıları birçok hastada raporlanmadığı için kemik iliği aspirasyonlarında megakaryosit sayısını yorumlamak zor olmaktadır (92). Bazı çalışmalarda kemik iliği biyopsi özellikleri değerlendirilmiştir. Granüler olmayan yalancı trombosit formasyonu ile

megakaryosit hiperplazisi, azalmış megakaryosit granülaritesi, azalmış trombosit üretimi, dejeneratif değişiklikler, azalmış megakaryosit granülaritesi, azalmış ploidi, düz tomurcuklanmamış hücre membranı, immatür formların miktarında artış, çok sayıda ve daha geniş megakaryositler raporlanmıştır. Yapılan çalışmalarda kemik iliği biyopsisi morfolojik özellikleri ile ilgili uyumsuz sonuçlara ulaşılmıştır. Bu nedenle miyelodisplazi insidansı düşük olduğu için genç hastalarda kemik iliği biyopsisi önerilmemektedir (92).118 İTP'li hastanın değerlendirildiği çalışmamızda, 117 hastanın (bir hastanın verilerine ulaşılamadı) 95'ine (%81,2) kemik iliği biyopsisi yapılmıştı. Çalışmalardan farklı bir biçimde çalışmamızda kemik iliği biyopsi oranı oldukça yüksek oranda saptanmıştır. Kemik iliği biyopsi materyali verilerine ulaşılan 58 hastada kemik iliği biyopsisinin boyutu ortalama 1,23 cm (0,2-5) idi. Kemik iliği patoloji raporunda verilerine ulaşılan 45 hastanın sellularitesi ortalama %50,09 idi. Çalışmamızda verilerine ulaşılan 63 hastanın 30'unda (%47,6) artmış megakaryosit sayısı, 21'inde (%33,3) yeterli megakaryosit sayısı, 6'sında (%9,5) yetersiz materyal (megakaryosit sayısı değerlendirilemeyen), 5'inde (%7,9) tek tük megakaryosit, 1'inde (%1,6) megakaryositlerde nükleer fragmentasyon saptandı. Çalışmamızda kemik iliği biyopsisindeki megakaryositlerin morfolojik özellikleri diğer çalışmalara benzer özellikler göstermişti. Bu hastaların sistemde ulaşılan kemik iliği biyopsisi patoloji raporlarında 1 hastada (%1,9) displazi, 1 hastada (%1,9) kollajen fibrozis, 13 hastada (%24,1) retikülin fibrozis, 10 hastada (%18,9) hipolobulasyon, 1 hastada (%1,9) hiperlobulasyon, 3 hastada (%5,7) nükleer fragmentasyon, 11 hastada (%20,4) mikromegakaryosit, 4 hastada (%7,4) paratrabekülarite, 1 hastada (%1,9) multilobulasyon saptandı. Çalışmamızda hasta yaşı baz alınarak kemik iliği biyopsisi yapılmadığı görülmüştür. Hiçbir hastada kemik iliği biyopsisi ile malignite tanısı konulmamıştır.

Steroid yan etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada, steroid tedavisi alan 53 hastanın 5'inde cushingoid görünüm, 5'inde diyabet, 1 hastada psikoz, 9 hastada miyopati, 1 hastada enfeksiyon ve 1 hastada femur başında aseptik nekroz gelişmişti (80). Hastalarımızda birinci basamak ilaç tedavisine yan etki değerlendirildiğinde 90 hastanın 12'sinde (%4,4) yan etki geliştiği saptandı. Steroid kullanımına bağlı 3'ünde (%3,3) obezite, 2'sinde (%2,2) steroid miyopatisi, 4'ünde (%4,4) kan şekeri yüksekliği saptandı. Hastaların 1'i (%1,1) tedaviye devam etmek istemedi ve 2'si

(%2,2) ise tedaviyi tolere edemedi. İkinci basamak tedavide 63 hastanın 3'ünde (%4,8) IVIG' e bağlı allerjik reaksiyon, 2'sinde (%3,2) steroide ve eltrombopag tedavisine bağlı karaciğer enzimlerinde yükseklik, 1'inde (%1,6) steroide kan şekeri yüksekliği, 1'inde (% 1,6) steroide bağlı bilateral avasküler nekroz saptandı. Üçüncü basamakta tedaviye bağlı yan etki saptanmadı. Steroid kullanımına bağlı yan etkiler bizim hastalarımızın bir kısmında gözlenmiştir. Buna bağlı olarak da hastalarda tedavi değişikliği yapılması gerekmiştir. Özellikle steroid alan hastaların yan etki profili açısından yakın takip edilmesi önemlidir.

İTP, splenektomi için en önemli klinik endikasyonlardan birisidir. Klinisyenlerin olası komplikasyonları önemsemesi hastalığın seyri sırasında splenektomi kararının verilmesinin gecikmesinde halen önemli bir faktördür. Enfeksiyon, kanama ve tromboz olasılığı hastaların splenektomi uygulanması yerine uzatılmış medikal tedavi ile takibine yol açmaktadır. Cerrahi girişim sonrası uzun dönem takip sonuçları da hastalığın seyrinde splenektominin yararını göstermektedir. Yılmaz KB ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, preoperatif dönemde yapılan abdominal ultrasonografide hiçbir hastada aksesuar dalak dokusuna rastlanmaz iken intraoperatif eksplorasyon sırasında üç (%23) hastada aksesuar dalak saptanmıştır (94). Aksesuar dalağın normal populasyonda %18-28 arasında tespit edildiği bildirilmiştir (95,96). İTP'de nüksün en önemli nedeni aksesuar dalaktır. İTP'li hastalarda aksesuar dalak, splenektomiden sonra takiplerde nüks eden olgularda %3-43 olguda rastlanılmıştır (94,96,97). Ultrasonografide aksesuar dalağın ekojenitesi normal dalak dokusu ile aynıdır ve lenfadenopati, leiomyom gibi farklı yapılar ile karışabilir. Şüphe halinde veya splenektomi sırasında saptanamadığı düşünülüyorsa <sup>99m</sup>Tc ile işaretlenmiş eritrositler ile yapılan sintigrafi yararlı olabilir (98). Açık veya laparoskopik splenektomi kronik İTP tedavisinde medikal tedaviye yanıtız olgularda güvenle uygulanabilen bir cerrahi girişimdir ve splenektomiyle bu hastalarda uzun süreli yanıt almak mümkündür (93,99,100). 118 hastamızın 30'una (%25,4) splenektomi yapıldı. 21 hastanın 9'una (%42,9) laparoskopik ve diğer hastalara açık splenektomi operasyonu yapıldı. Sistemden verilerine ulaşılan 20 hastanın sadece bir tanesinde bakılan abdomen ultrasonografide aksesuar dalak saptandı (%0,05). Splenektomi sayımızın az olmasının sebebi hem splenektomide gelişebilecek olası komplikasyonların önemsenmesi hem de hastaların splenektomi

istememelerinden kaynaklandığı sonucuna varılmıştır. Aksesuar dalak sayımızın literatürden daha düşük olması ise operasyon sırasında aksesuar dalak tespitinin yetersiz olduğunu düşündürmüştür.

Hematolojik hastalık nedeniyle splenektomi yapılan hastalarda komplikasyon oranı %8-52 oranında değişmektedir. Atelektazi, kanama, yara enfeksiyonu, barsak obstruksiyonu, tromboemboli gibi komplikasyonlar splenektomi sonrası görülen komplikasyonlardır(95).Tromboemboli, enfeksiyon ve kanama gibi komplikasyonlara göre daha nadir olup daha az dikkate alınmaktadır. Hematolojik hastalık nedeniyle splenektomi yapılan hastalarda tromboemboli sıklığı giderek artmakta olup %1'den %8'e kadar yükselmektedir (101,102). Postsplenektomi trombositozun, postoperatif trombozis ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (103). Splenektomi sonrası opportunist enfeksiyon özellikle hematolojik hastalıklar ile yapılan splenektomide yüksektir (104). Postsplenektomik sepsis sendromu yaklaşık %15 dolayında olup, sepsis gelişen hastaların %20-80'inde mortalite geliştiği saptanmıştır (105). Splenektomi yapılacak tüm hastalara ameliyat öncesi aşılama ve antibiyotik profilaksisi ile enfeksiyon ve mortalite riski azaltılabilir. Ancak bu risk tamamıyla ortadan kaldırılamaz (106,107). 1999-2006 yılları arasında İTP tanısıyla splenektomi yapılan ve takip edilen olgular retrospektif olarak değerlendirilmiş. Postoperatif komplikasyon olarak iki (%15) hastada reoperasyon gerektirmeyen geçici kanama ve hematoma saptanırken, iki (%15) hastada medikal tedaviye yanıt veren pnömoni gözlenmiştir (93). Çalışmamızda, verilerine ulaşılan 19 hastanın 18'inde (%94,7) splenektomi sonrasında komplikasyon saptanmadı. Bir hastada cerrahi sonrası operasyon yerinde sızıntı şeklinde kanama saptandı. Çalışmamızda literatürden farklı olarak hiçbir hastada mortalite ve enfeksiyon saptanmadı. Medikal tedavi ile uzun süreli takiplerde %49-89 arasında remisyona sağlandığı bildirilmiştir (81,83). İTP'li hastalarda medikal tedaviyle remisyona girmeyen hastaların oranı %25 civarında olup, bu hastalarda splenektomiden sonrası %60-90 oranında remisyona sağlandığı bildirilmiştir (108,110). Bir çok çalışmada splenektomi sonrası hastaların üçte ikisinde normal trombosit sayısı elde edilmiş olup ilave tedaviye ihtiyaç olmamıştır. Başlangıç olarak başarılı bir splenektomi sonrası, ilk bir yıl içinde nüks %10 olarak görülebilmektedir fakat bu nüksler 5 yıla kadar gecikebilmektedir (73). G.E.Pamuk ve ark.'nın yaptığı 321 İTP'li hastanın yer aldığı çalışmada, steroid

dirençli ve nüks eden vakalarda yapılan splenektomide vakaların %68,4'ünde tam yanıt sağlanmış, hastaların 4'ünde splenektomiye yanıt sağlanamamıştır (66). Nüks eden 20 hastaya splenektomi yapılmış, bu hastaların %55'inde tam cevap, %20'sinde kısmi cevap alınmış, %25'inde ise cevap alınamamıştır. Steroid tedavisine ve splenektomiye yanıt alınamayan 19 hastaya immunsupresif tedavi (azatiyopurin, danazol, IVIG, vinka alkaloidleri) verilmiştir. Bu tedavi ile hastaların %15,8'inde tam cevap, %5'inde kısmi cevap alınmış, %57,9'unda ise cevap alınamamıştır (75). Genel olarak splenektomi ile olguların 2/3'ünde uzun süreli tam remisyona sağlanmaktadır ve düşük mortalite oranına sahiptir (66,111,112). Yılmaz ve ark.'ı tarafından yapılan bir çalışmada 38 hastanın 13'üne splenektomi yapılmış ve 11 (%84) hastada splenektomi sonrası tam remisyona elde edilmiştir (93). Steroid refrakter veya relaps gösteren hastalarda splenektomiye %55 tam cevap ve %20 kısmi cevap ile splenektomiye toplam yanıt oranı %94,55 olarak saptanmıştır (113). Mcmillan ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise splenektomi sonrası tam remisyona oranı %70 bulunmuştur (114). Erişkin hastalarda steroidlere yeterli cevap alınmaz veya nüks görülürse ikinci sırada tedavide splenektomi yapılmaktadır. Splenektomi sonrası cevap ise %50-77 arasında değişmektedir (4,8,9). Çalışmamızda medikal tedavi ile remisyona girmeyen 30 hastaya (%25,4) splenektomi yapılmış olup splenektomi ile hastaların yaklaşık %90'ında literatür ile benzer oranda remisyona sağlanmıştır.

Yılmaz KB ve ark. yaptığı bir çalışmada, postoperatif dönemde hastaların takip süreleri 6-84 ay (ortalama 16 ay) arasında değişmekteydi (93). Literatür taramasında, bir çalışmada hastaların ortalama hastanede yatış süresi  $4.56 \pm 2.45$  (2-12) gün idi (67). Martin Arnau B. ve ark.'nın yaptığı 199 serilik retrospektif çalışmada, İTP tanısıyla takipli hastalara laparoskopik splenektomi yapılmış olup hastaların postoperatif dönemde hastanede kalma süresi ortalama 3.2-6.4gün arasında tespit edilmiştir (115). Wu JM. ve ark.'nın yaptığı 67 İTP tanılı hastayı içeren bir çalışmada, laparoskopik splenektomi sonrası postoperatif dönemde hastanede yatış süresi ortalama 3,2 gün idi (116). Bizim çalışmamızda, splenektomi yapılan hastaların hastanede yatış süresi ortalama  $6,78 \pm 4,08$  gün olup literatür ile benzerdi.

İkinci basamak tedavide önerilen tedavi seçenekleri splenektomi veya rituksimabdır (3). Eğer bir engel yok ise, splenektomi yapılmalıdır. Eğer hastada

splenektomi yapılmasına engel bir durum söz konusuysa, alternatif tedaviler (rituksimab, trombopeoetin reseptör antagonistleri ve azatiyopurin, siklosporin A, siklofosfamid, danazol, dapson, mikofenolat mofetil vb.) gündeme gelebilir (3,117). A. Önder ve ark.'nın yaptığı çalışmada, ikinci basamak tedavi olarak splenektomi yapılmış olup hastalar steroid ve IVIG dışında splenektomi öncesi başka medikal tedavi almamıştır (67). K.B. Yılmaz ve ark.'nın yaptığı başka bir çalışmada, İTP tedavisinde steroid ve IVIG ile yanıt alınamayan hastalarda splenektomi ile yanıt elde edilmiş ve splenektomi ikinci basamak tedavi olarak seçilmiştir (93). Malgir ve ark.'nın yaptığı çalışmada, 37 hastaya (8 hastaya steroid sonrası 2.sırada, 19 hastaya IVIG sonrası 3.sırada, 10 hastaya nüks nedeni tekrar verilen steroid sonrası 3.sırada) splenektomi yapılmıştır. (80). Bizim çalışmamızda, 118 hastanın 44'ünün (%37,3) üçüncü basamakta tedavi alması gerekti. 44 hastanın 21'inde (%47,7) üçüncü basamak tedavi olarak splenektomi gerekti. 118 hastanın 30'una (%25,4) splenektomi yapıldı. 41 (%35,3) hastaya splenektomi endikasyonu konuldu. 18 (%43,9) hastaya ikinci basamak ve 23 (%57,5) hastaya üçüncü basamak tedavi olarak splenektomi endikasyonu konuldu. Literatür taramasında splenektomi ikinci planda seçilmekte olup steroid tedavisine dirençli hastalarda splenektomi ön planda tutulmaktadır. Bizim kliniğimizde ise steroid tedavisine dirençli hastaların bir kısmında splenektomi uygulanmış olup genellikle diğer ajanlara da direnç gelişen hastalara splenektomi yapılmıştır. Bu duruma hastaların splenektomiye sıcak bakmadıkları için diğer ajanlar ile tedavi olmak istemeleri ve son çare olarak splenektomiye görmeleri katkıda bulunuyor olabilir. Literatürdeki çalışmalar ve klavuzlarda önerildiği gibi splenektomi kontrendikasyonu yoksa ve hastalar birinci basamak tedaviye dirençli ise splenektomi yapılmalıdır.

A. Önder ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastaların postoperatif ortalama trombosit değeri  $317721,8 \pm 284875,4$  (25000-830000)/  $\text{mm}^3$  olarak saptanmıştır (67). Supe A ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, İTP tanısı olup splenektomi yapılan 33 hastanın cerrahiden sonraki 24. saatteki trombosit değeri 35000-375000/ $\text{mm}^3$  olup ortalama  $70000 \pm 66000/\text{mm}^3$  idi. Cerrahiden 1 ay sonraki trombosit değeri 30000-290000  $\text{mm}^3$  olup ortalama  $165000 \pm 66000/\text{mm}^3$  idi (118). Çalışmamızda, splenektomiden bir gün sonraki trombosit değeri,  $245789,4 \pm 250017,2$  (40.000-



1.024.000)/mm<sup>3</sup> olarak saptandı. 1 ay sonraki ise 394176,4±355197,6 (18.000-1.164.000) /mm<sup>3</sup> olup literatüre göre daha yüksek değerlerde idi.

Splenektomiye bağlı morbidite ve mortalite farklı çalışmalarda sırasıyla %8-52 ve %1,7 oranında bildirilmektedir. (119,122). Splenektomiye bağlı mortalite ve morbidite oranı, uygulanan cerrahi teknik, hastanın yaşı, preoperatif ve postoperatif trombosit sayısı gibi faktörlere bağlı olarak değişmekle beraber, değişik serilerde mortalite % 0,2-1, morbidite ise % 9-12 arasında değişmektedir (113). Yapılan bir diğer çalışmada, İTP tanısıyla takipli olup laparoskopik splenektomi yapılan 72 hastada ortalama 32 ay süren takip sonrası mortalite oranı % 0 ve morbidite oranı % 8,2 saptanmıştır (123). İTP tanısıyla takip edilen ve laparoskopik splenektomi yapılan 59 hastayı içeren bir diğer çalışmada, hastalarda cerrahiye bağlı mortalite ve morbidite saptanmamıştır (124). Bizim çalışmamızda mortalite ve morbidite oranı % 0 idi.

Pamuk G.E. ve ark.'nın yaptığı 321 İTP'li hastayı içeren çalışmada, hastaların ortalama takip süresi yaklaşık 6 ay (1-396 ay aralığında) olup, tanının başlangıcından itibaren çalışma sonlanana kadar 150 hasta (%46,7) düzenli aralıklarla takip edilmiştir (66). Çalışmamızda 118 hastanın 103'ü (%87,3) takipli olup 15'i (%12,7) takip dışı idi. Takiplere devam eden hastaların tanı anından itibaren izlem süresi ortalama 65,55 ay (1- 360) ay olup hastalarımızın uzun takip süresi hekim ve hasta ilişkisinin temelini kuvvetli olması ile açıklanabilir.

Stereoide ve splenektomiye cevapsız hastalarda immunsüpresif ajanlar anti-D, İVİG ve vinka alkaloidleri alternatif tedavi seçeneklerindedir (125). Yenerel ve ark. tarafından yapılan çalışmada immunsüpresif tedavi verilen 29 hastada en iyi yanıtları %47 tam cevapla vinkristin uygulanan hastalarda saptamışlardır (64). Bizim çalışmamızda da stereoide ve splenektomiye yanıt alınamayan hastalara anti-D, eltrombopag, danazol, rituksimab, siklosporin, azatiyopürin ve vinkristin tedavileri verilmiştir. Fakat her bir ilacın yanıtı, verilere ulaşamadığından değerlendirilememiştir.

## 6.SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Kronik İTP ile kliniğimizde takip edilen 118 hastanın 42'si erkek (%35,6) ve 76'sı kadın (%64,4) olup, teşhis anında ortalama tanı yaşları  $39,9 \pm 20,76$  (6-92) yıl idi.
2. Hastaların tanı sırasındaki mevsimlere göre dağılımı incelendiğinde, %30'unun (n=33) sonbaharda, %24,5'inin (n=27) kışın, %23,6'sının (n=26) yazın ve %21,8'inin (n=24) ise ilkbaharda tanı aldıkları saptandı.
3. 118 hastanın tanı anındaki kanama bulguları; 56 hastada ekimoz (%47,2), 49 hastada peteşi (%41,4), 24 hastada peteşi-ekimoz (%20,3), 7 hastada peteşi-diş eti kanaması (%5,9), 17 hastada epistaksis (%14,4), 2 hastada santral sinir sistemi kanaması (%1,6), 3 hastada gastrointestinal sistem kanaması (%2,4), 7 hastada menometroraji (%5,8), 3 hastada hematüri (%2,4) mevcut olup 28 hastada (%23,7) ise kanama bulgusu saptanmadı.
4. 118 hastanın 31'inde anemi saptanmış olup bu hastalardan verilerine ulaşılan 25 hastanın 17'sinde demir eksikliği (%15,2), 3'ünde B12 eksikliği (%2,7), 2'sinde B12 ve folik asit eksikliği (%1,8) ayrıca 3'ünde demir ve B 12 eksikliği (%2,7) mevcuttu. 118 hastanın sadece 2'sinde lökopeni (%1,7) vardı.
5. Hastalarda en sık saptanan kan grupları %36,1 (n= 22) ile A Rh pozitif ve %29,5 (n=18) ile O Rh pozitif idi.
6. Tanı sırasında bakılan hepatit markırlarından (HbsAg, anti-Hbs ve anti-HCV ve HIV ½ antikor –P24 antijen) verilerine ulaşılan 97 hastanın 3'ünde (%3,1) HbsAg pozitifliği saptandı.
7. 118 hastanın 101'inde (%85,6) ANA bakılmış olup sadece 13 (%12,9) hastada ANA pozitif ve 86'sında (%72,8) Anti-dsDNA bakılmış olup 6 (%7) hastada pozitif saptanmıştır. 118 hastadan verilerine ulaşılan 49 hastanın 8'inin (%16,3) tiroid otoantikörleri (anti-tiroglobulin antikor ve anti-TPO) pozitif saptandı. 118 hastadan verilerine ulaşılan 102 hastanın 21'inde (%20,6) en az bir otoimmün markır pozitifliği vardı. ANA pozitifliği olan 13 hastanın 4'ünde takiplerinde SLE tanısı kondu. İTP takiplerinde 118 hastanın 4'ünde SLE, 2'sinde AFAS, 1'inde Çölyak hastalığı gelişti.

8. 30 hastada bakılan gaitada *Helibacter pylori* antijeninden 11'inde pozitiflik saptandı.
9. 118 hastanın 55'inde eşlik eden hastalık saptanmazken, 63 hastada ise komorbid hastalık mevcuttu.
10. Hastaların periferik yayma bulguları incelendiğinde 118 hastadan 87'sinin (%73,72) periferik yayma bulgularına ulaşıldı. Tüm hastalarda trombositler sayımla uyumlu azalmış saptanmışken 3 hastada ilave olarak gözyaşı hücresi saptandı.
11. Taramalarda 117 hastanın (bir hastanın verisine ulaşılamadı) 95'ine (%81,2) kemik iliği biyopsisi yapılmıştı. Kemik iliği biyopsi materyali verilerine ulaşılan 58 hastada biyopsisinin boyutu ortalama 1,23 cm (0,2-5) idi. Kemik iliği patoloji raporunda 45 hastanın sellülaritesi ortalama %50,09±SS? (%5- 95) idi.
12. Verilerine ulaşılan 117 hastanın 95'inde (%81,2) İTP tanısı sırasında tedavi gerekti. 22 (%18,8) hasta tedavisiz izlendi.
13. İTP tanısı sırasında hastaların 111'inin 76'sında (%68,5) yatış gerekmiş olup, İTP tanısı sırasında hastanede yatış süresi verilerine ulaşılan 71 hastada ortalama 10,39±8,58 (3-60) gün idi.
14. İTP tanısı sırasında birinci basamak tedavi olarak değerlendirme yapıldığında verilerine ulaşılan 95 hastadan 71'i (%74,4) trombosit değeri 30x10<sup>9</sup>/L altında, 17'si (%17,9) trombosit değeri 30x10<sup>9</sup>/L altında ve eşlik eden kanama bulguları olması, 5'i (%5,3) trombosit değeri 30x10<sup>9</sup>/L üstünde ancak kanama bulguları olması, 1'i (%1,1) cerrahi hazırlık için ve 1'i (%1,1) diş çekimi hazırlığı için birinci basamakta tedavi aldı.
15. Birinci basamak tedavi sonrası hastalar tedavi yanıtı açısından değerlendirildiğinde verilerine ulaşılan 88 hastanın 40'ı (%45,5) tam yanıt (trombosit değeri 100x10<sup>9</sup>/L üzerinde), 26'sı (%29,5) yanıtlı (trombosit değeri 30-100x10<sup>9</sup>/L), 22'si (%25) yanıtızsız (trombosit değeri 30x10<sup>9</sup>/L altında) olarak saptandı.
16. 111 hastanın 65'inin (%58,6) ikinci basamakta tedavi alması gerekti. 65 hastanın 34'ü (%52,3) trombosit değeri 30x10<sup>9</sup>/L altında olduğu, 12'si (%18,5) trombosit değeri 30x10<sup>9</sup>/L altında ve eşlik eden kanama bulguları olduğu, 9'u (%13,8) daha önceden aldığı steroid tedavisine yanıtızsız olduğu, 8'i (%12,4) cerrahi

hazırlık, 1'i diş çekimi (%1,5), 1'i (%1,5) trombosit değeri 30x109/L üstünde fakat kanama bulguları olduğu için ikinci basamakta tedavi aldı.

17. İkinci basamak tedavi sonrası hastalar tedavi yanıtı açısından değerlendirildiğinde 61 hastanın 30'unda (%49,2) tam yanıt (trombosit değeri 100x109/L üzerinde), 20'sinde (%32,8) yanıtlı (trombosit değeri 30-100x109/L), 11'inde (%18) ise yanıtız (trombosit değeri 30x109/L altında) olarak saptandı.
18. 118 hastanın 44'ünün (%37,3) üçüncü basamakta tedavi alması gerekti. Üçüncü basamakta tedavi endikasyonu; 36 hastanın 23'ünde (%63,9) önceki tedavilere yanıtızlık (trombosit değeri 30x109/L altında), 12'sinde (%33,3) nüks, birinde ise (%2,8) splenektomi için cerrahi hazırlık nedenli konuldu.
19. Üçüncü basamak tedaviye 36 hastanın 23'ünde (%63,9) tam yanıt (trombosit değeri 100x109/L üzerinde), 8'inde (%22,2) yanıtlı (trombosit değeri 30-100x109/L), 5'inde (%13,9) ise yanıtız (trombosit değeri 30x109/L altında) olarak saptandı. Üçüncü basamakta tedaviye bağlı yan etki saptanmadı.
20. 41 (%35,3) hastaya splenektomi endikasyonu konuldu. 18 (%43,9) hastaya ikinci basamak ve 23 (%56,1) hastaya ise üçüncü basamak tedavi olarak splenektomi endikasyonu konuldu. 118 hastanın 30'una (%25,4) splenektomi yapıldı. 30 hastadan 8'ine ikinci basamak ve 21'ine üçüncü basamak tedavi olarak splenektomi yapıldı. Splenektomi yapılan bir hastanın kaçınıcı basamakta splenektomi yapıldığı bigisine ulaşılamadı. 11 hastaya splenektomi endikasyonu konulduğu halde yapılamadı. 11 hastanın 8'i splenektomiyi kabul etmedi. 2 hastaya sağlık güvencesi nedeniyle, 1 hastaya da ileri yaş nedeniyle splenektomi yapılamadı.
21. Splenektomi yapılan 30 hastadan sadece 21 hastanın splenektomi raporuna ulaşıldı. 21 hastanın 9'una (%42,9) laparoskopik ve diğer hastalara açık splenektomi operasyonu yapıldı. Sistemde verilerine ulaşılan 20 hastanın sadece bir tanesinde bakılan abdomen ultrasonografide aksesuar dalak saptandı.
22. 28 hastanın 10'u (%35,7) splenektomi öncesi tedavi olarak kortikosteroid, 13'ü (%46,4) kortikosteroid ve IVIG, 5'i (%17,9) ise kortikosteroid+ IVIG+danazol tedavisi aldı.
23. Tanı sırasındaki tedavinin başlangıcından splenektomiye kadar geçen süre ortalama 32,86±40,91 (0,5-174) ay idi. Splenektomi yapılan hastaların hastanede

yatış süresi ortalama  $6,78 \pm 4,08$  (2-18) gün olup, verilerine ulaşılan 19 hastanın 18'inde (%94,7) splenektomi sonrasında komplikasyon saptanmadı. Bir hastada cerrahi sonrası operasyon yerinde sızıntı şeklinde kanama saptandı. Splenektomi sonrası hastalarda mortalite saptanmadı.

24. Splenektomi yapılan 30 hastanın verilerine ulaşılan 11'inde aşılama olup 8'i (%80) cerrahi öncesinde 2'si (%20) cerrahi sonrasında aşılanmıştır. Bir hastada ise ne zaman aşılandığına dair bilgiye sistemde rastlanmamıştır. Hastalara pnömokok ve Hemofilus influenza aşıları yapılmıştır.
25. Splenektomi yapılan 30 hastadan verilerine ulaşılan 19 hastanın 10'unda (%52,6) eritrosit ve/veya trombosit süspansiyonu ihtiyacı olmuştur.
26. Splenektomi yapılan 30 hastadan verilerine ulaşılan 25 hastanın 23'ü (%92) tam yanıtı (trombosit değeri  $100 \times 10^9/L$  üzerinde), 1'i (%4) yanıtı (trombosit değeri  $30-100 \times 10^9/L$ ), 1'i de (%4) yanıtı (trombosit değeri  $30 \times 10^9/L$  altında) olarak değerlendirildi.
27. Splenektomi yapılan 30 hasta ile splenektomi yapılmayan 87 hasta arasında remisyon açısından fark saptanmadı ( $P > 0.05$ ). Splenektomi yapılanlarda ilaçsız ve ilaçlı remisyon açısından istatistiksel anlamlı fark saptandı. (Fisher's Exact test ile  $p < 0.0001$ ). Splenektomi yapılan ve remisyonda olan 30 hastanın 22'si ilaçsız takipte iken 8'i ilaçlı takipte idi.
28. Verilerine ulaşılan splenektomi yapılmış 20 hastanın splenektomi sonrası 9'unda trombosit değeri  $450 \times 10^9/L$  ve üzerinde saptandı.
29. 118 hastanın 103'ü (%87,3) takipli olup 15'i (%12,7) takip dışı idi. Sistemde verilerine ulaşılan 117 hastanın 88'i (%75,2) ilaçsız remisyonda, 29'u (%24,8) ilaçlı kronik İTP olarak takiplidir. Bu 29 hastanın 10'u (%8,5) kortikosteroid, 9'u (%7,7) eltrombopag, 7'si (%6) danazol, 2'si (%1,7) azatiyopurin, 1'i (%0,9) siklosporin tedavisine devam etmektedir.
30. 30.118 hastada İTP ile ilişkili veya İTP dışı mortalite saptanmadı. 118 hasta sistemdeki kayıtlara göre hayatta idi.
31. 31.Hastaların tanı anından itibaren izlem süresi ortalama  $65,55 \pm 63,50$  (1- 360) ay olup, en son takiplerinde ölçülen trombosit değerleri ortalama  $177 \times 10^9/L \pm 131 \times 10^9/L$  ( $2-669 \times 10^9/L$ ) idi.

## KAYNAKLAR

1. Neunert C, Lim W, Crowther M, et. al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011; 21; 117(16): 4190-207.
2. Yang R, Han ZC. Pathogenesis and management of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: an update. *Int J Hematol* 2000;71:18-24.
3. *Immun Trombositopeni Tanı ve Tedavi Klavuzu* 2011 S:27-59
4. Stasi R, Evangelista ML, Stipa E, Buccisano F, Venditti A, Amadori S. Idiopathic thrombocytopenic purpura: current concepts in pathophysiology and management. *Thromb Haemost* 2008; 99: 4-13.
5. Terrel DR, Beebe LA, Neas BR, et al. Prevalence of primary immune thrombocytopenia in Oklahoma. *Am J Haematol* 2012; 87:848.
6. Sukati H, Watson HG, Urbaniak SJ, Barker RN. Mapping helper T-cell epitopes on platelet membrane glycoprotein IIIa in chronic autoimmune thrombocytopenic purpura. *Blood* 2007; 109:4528.
7. Patel VL, Schwartz J, Bussel JB. The effect of anti-CD40 ligand in immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2008; 141:545.
8. Chong BH. Primary immune thrombocytopenia: understanding pathogenesis is the key to better treatments. *J Thromb Haemost* 2009; 7:319.
9. Kuwana M, Okazaki Y, Ikeda Y. Splenic macrophages maintain the anti-platelet autoimmune response via uptake of opsonized platelets in patients with immune thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2009; 7:322.
10. DiMaggio D, Anderson A, Bussel JB. Cytomegalovirus can make immune thrombocytopenic purpura refractory. *Br J Haematol* 2009; 146:104.

11. Wright JF, Blanchette VS, Wang H, et al. Characterization of platelet-reactive antibodies in children with varicella-associated acute immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Br J Haematol* 1996; 95:145.
12. Chiao EY, Engels EA, Kramer JR, et al. Risk of immune thrombocytopenic purpura and autoimmune hemolytic anemia among 120 908 US veterans with hepatitis C virus infection. *Arch Intern Med* 2009; 169:357.
13. Zhang W, Nardi MA, Borkowsky W, et al. Role of molecular mimicry of hepatitis C virus protein with platelet GPIIIa in hepatitis c-related immunologic thrombocytopenia. *Blood* 2009; 113:4086.
14. Semple JW, Aslam R, Kim M, et al. Platelet bound lipopolysaccharide enhances Fc receptor-mediated phagocytosis of IgG-opsonized platelets. *Blood* 2007; 109:4803.
15. Stasi R, Provan D. *Helicobacter pylori* and Chronic ITP. *Haematology Am Soc Haematol Educ Program* 2008;206.
16. Cines DB, Bussel J. The pathogenesis of immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2006; 133:364.
17. Mahevas M, Chiche L, Uzunhan Y, et al. Association of sarcoidosis and immune thrombocytopenia: presentation and outcome in a series of 20 patients. *Medicine (Baltimore)* 2011;90:269.
18. Cines DB, Liebman H, Stasi R. Pathobiology of secondary immune thrombocytopenia. *Semin Hematol* 2009; 46:S2.
19. Neunert C, Noroozi N, Norman G, et al. Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2015; 13:457.
20. Moulis G, Palmaro A, Montastruc JL, et al. Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. *Blood* 2014; 124:3308.

21. Peng J, Friese P, Heilmann E, et al. Aged platelets have an impaired response to thrombin as quantitated by P-selectin expression. *Blood* 1994; 83:161.
22. 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.
23. George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996; 88:3.
24. Gupta R, Soupir CP, Johari V, Hasserjian RP. Myelodysplastic syndrome with isolated deletion of chromosome 20q: an indolent disease with minimal morphological dysplasia and frequent thrombocytopenic presentation. *Br J Haematol* 2007; 139:265.
25. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115:168.
26. Neunert C, Lim W, Crowther M, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011; 117:4190.
27. Cines DB, Bussel JB. How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood* 2005; 106:2244.
28. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009; 113:2386.
29. Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2002; 346:995.



30. Michel M, Lee K, Piette JC, et al. Platelet autoantibodies and lupus-associated thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2002; 119:354.
31. Kuwana M, Kaburaki J, Okazaki Y, et al. Two types of autoantibody-mediated thrombocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45:851.
32. George JN. 22/2/2016. Immune thrombocytopenia (ITP) in adults: Initial treatment and prognosis. <http://www.uptodate.com/contents/immune-thrombocytopenia-ity-in-adults-initial-treatment-and-prognosis>
33. Mizutani H, Furubayashi T, Imai Y, et al. Mechanisms of corticosteroid action in immune thrombocytopenic purpura (ITP): experimental studies using ITP-prone mice, (NZW x BXSB) F1. *Blood* 1992; 79:942.
34. Rodeghiero F. First-line therapies for immune thrombocytopenic purpura: re-evaluating the need to treat. *Eur J Haematol Suppl* 2008; 69: 19-26.
35. Wei Y, Ji XB, Wang YW, et al. High-dose dexamethasone vs prednisone for treatment of adult immune thrombocytopenia: a prospective multicenter randomized trial. *Blood* 2016; 127:296.
36. Neunert C, Lim W, Crowther M, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011; 21; 117(16): 4190-207.
37. Boruchov DM, Gururangan S, Driscoll MC, et al. Multiagent induction and maintenance therapy for patients with refractory immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood* 2007; 110: 3526-31.
38. Kuku I, Aydogdu I, Kaya E, et al. The early and long-term results of oral high-dose methylprednisolone treatment in adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol* 2005; 74: 271-2.
39. Mazzucconi MG, Fazi P, Bernasconi S, et al. Therapy with highdose dexamethasone (HDDXM) in previously untreated patients affected by

- idiopathic thrombocytopenic purpura: a GIMEMA experience. *Blood* 2007; 109: 1401-7.
40. Stevens W, Koene H, Zwaginga JJ, et. al. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: present strategy, guidelines and new insights. *Neth J Med* 2006; 64: 356-63.
  41. Erkurt A, Kaya E, Kuku I, Koroğlu M, Aydoğdu İ. Management of Adult Immune Thrombocytopenia: Review Article. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2011;18(3):203-12.
  42. Mazzucconi MG, Fazi P, Bernasconi S, et al. Therapy with high-dose dexamethasone (HD-DXM) in previously untreated patients affected by idiopathic thrombocytopenic purpura: a GIMEMA experience. *Blood* 2007; 109:1401.
  43. Cheng Y, Wong RS, Soo YO, et al. Initial treatment of immune thrombocytopenic purpura with high-dose dexamethasone. *N Engl J Med* 2003; 349:831.
  44. Godeau B, Caulier MT, Decuypere L, et al. Intravenous immunoglobulin for adults with autoimmune thrombocytopenic purpura: results of a randomized trial comparing 0.5 and 1 g/kg b.w. *Br J Haematol* 1999; 107:716.
  45. Provan D, Stasi R, Newland AC, et. al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia *Blood* 2010 14; 115(2): 168-86.
  46. Godeau B, Provan D, Bussel J. Immune thrombocytopenic purpura in adults. *Curr Opin Hematol* 2007;14:535-56.
  47. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115:168.

48. Keidar A, Feldman M, Szold A. Analysis of outcome of laparoscopic splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura by platelet count. *Am J Hematol* 2005; 80:95.
49. Wu JM, Lai IR, Yuan RH, Yu SC. Laparoscopic splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Surg* 2004; 187:720.
50. Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, George JN. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood* 2004; 104:2623.
51. Thomsen RW, Schoonen WM, Farkas DK, et al. Risk for hospital contact with infection in patients with splenectomy: a population-based cohort study. *Ann Intern Med* 2009; 151:546.
52. Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, George JN. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood* 2004; 104:2623.
53. Thomsen RW, Schoonen WM, Farkas DK, et al. Risk of venous thromboembolism in splenectomized patients compared with the general population and appendectomized patients: a 10-year nationwide cohort study. *J Thromb Haemost* 2010; 8:1413.
54. Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 2007; 21; 147:281.
55. Zaja F, Vianelli N, Volpetti S, et al. Low-dose rituximab in adult patients with primary immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol* 2010; 85:329.
56. Zaja F, Volpetti S, Chiozzotto M, et al. Long-term follow-up analysis after rituximab salvage therapy in adult patients with immune thrombocytopenia. *Am J Hematol* 2012; 87:886.

57. Zaja F, Baccarani M, Mazza P, et al. Dexamethasone plus rituximab yields higher sustained response rates than dexamethasone monotherapy in adults with primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 8;115(14): 2755-62.
58. Patel VL, Mahévas M, Lee SY, et al. Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia. *Blood* 2012; 119:5989.
59. Chugh S, Darvish-Kazem S, Lim W, et al. Rituximab plus standard of care for treatment of primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol* 2015; 2:e75.
60. Ghanima W, Khelif A, Waage A, et al. Rituximab as second-line treatment for adult immune thrombocytopenia (the RITP trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385:1653.
61. George JN, Terrell DR. Novel thrombopoietic agents: a new era for management of patients with thrombocytopenia. *Haematologica* 2008; 93:1445.
62. Zeng Y, Duan X, Xu J, Ni X. TPO receptor agonist for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; :CD008235.
63. Saleh MN, Bussel JB, Cheng G, et al. Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: results of the long-term, open-label EXTEND study. *Blood* 2013; 121:537.
64. Yenerel MN, Atamer T, Ayer M. Yüz altmış iki kronik idiyopatiktrombositopenikpurpura olgusunun klinik seyir ve tedavi cevabı yönünden değerlendirilmesi. *İst Tıp Fak Derg* 2007; 70:6-10.
65. Stasi R, Stipa E, Masi M, Cecconi M, Scimo MT, Oliva F, et al. Long-term observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med* 1995; 98:436-442.
66. Pamuk GE, Pamuk ON, Baslar Z, Ongoren S, Soysal T, Ferhanoglu B, et al. Overview of 321 patients with idiopathic thrombocytopenic purpura:

- retrospective analysis of the clinical features and response to therapy. *Ann Hematol* 2002; 81:436-440.
67. Önder A, Kapan M, Gül M, Aliosmanoğlu İ, Arıkanoğlu Z, Taşkesen F, Taş İ, Ay E, Girgin S. İdiopatik trombositopenik purpuralı hastalarda splenektomi: 109 olgununun analizi. *Dicle Tıp Dergisi* / 2012; 39 (1): 49-53.
  68. Lacey JV, Penner JA. Management of idiopathic thrombocytopenic purpura in the adult. *Semin Thromb Hemost* 1977; 3:160174.
  69. George GN, Woolf SH, Roskob GE. Idiopathic thrombocytopenic purpura: A practice guideline developed by explicit methods for The American Society Of Hematology. *Blood* 1196; 88:3-40.
  70. Aydoğdu İ, Tayfun E, Akan H ve Ark. İdiopatik trombositopenik purpurada klinik seyir: 62 hastalık seri sonuçları. *Türkiye Tıp Dergisi* 1997;2:73-76.
  71. George JN, El-Harake MA, Raskob GE (1994) Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 331:1207– 1211.
  72. George JN, Woolf SH, Raskob GE, Wasser JS, Aledort LM, Ballem PJ, Blanchette VS, Bussel JB, Cines DB, Kelton JG, Lichtin AE, McMillan R, Okerbloom JA, Regan DH, Warrier I (1996) Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 88:3–40.
  73. Karpatkin S (1997) Autoimmune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. *Lancet* 349:1531–1536.
  74. Neylon AJ, Saunders PWG, Howard MR, Proctor SJ, Taylor PRA. Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population based cohort of 245 patients. *British Journal of Haematology* 2003; 6:966-974.
  75. Kaya M, Demir C, Esen R, Atay A.E. Kronik İdiopatik Trombositopenik Purpuralı Olgularımız. *Van Tıp Dergisi*:18 (3):141-146, 2011.

76. George GN, Woolf SH, Roskob GE. Idiopathic thrombocytopenic purpura: A practice guideline developed by explicit methods for The American Society Of Hematology. *Blood* 1996; 88:3-40.
77. Provan D, Stasi R, Newland A, International concensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopeni. *Blood*, 14 January 2010.
78. Ecirli Ş, Borazan A, Tek B, Polat H, İdiyopatik Trombositopenik Purpura Tanısı Alan Olguların Klinik Değerlendirilmesi: 73 Olgu. *İç Hastalıkları Dergisi*. 2003.1:21-24.
79. Yazıcı P, Aydın Ü, Sözbilen M, Ersin S, Kaplam H, İmmun Trombositopenik Purpura Hastalarında Splenektomi. *EAJM*,39: Aralık 2007.
80. Malgir O, Kahraman S, Katgı A, Pişkin Ö, Sevindik Ö, Özcan M, Özsan G, Demirkan F, Ündar B. İmmün Trombositopenili Hastaların Klinik Seyir Ve Tedavi Cevabı Yönünden Değerlendirmesi; Tek Merkez Deneyimi DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi Cilt 26, Sayı 3, (Aralık) 2012, 159 – 164.
81. Hoffbrand AV, Pettit JE. *Essential Haematology*, 3rd edn. Bilbao: Blackwell Scientific Publications, 1993: 318-331.
82. Jacir NN, Robertson FM, Crombleholme TM, Harris BH. Recurrence of immune thrombocytopenic purpura after splenectomy. *J Pediatr Surg* 1996;31(1): 115-6.
83. Aydoğdu İ, Tayfun E, Akan H, ve ark. İdiyopatik trombositopenik purpurada klinik seyir: 62 Hastalık bir seyir. *J Turgut Özal Medical Center* 1996;3(3):165-8.
84. Schiavotto C, Rodeghiero F. Twenty years experience with treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura in a single department: results in 490 cases. *Haematologica* 1993; 78:22-28.
85. Kuter DJ, Bain B, Mufti G, Bagg A, Hasserjian RP. Bone marrow fibrosis: pathophysiology and clinical significance of increased bone marrow stromal fibres. *Br J Haematol* 2007;139:351–62.

86. Jubelirer SJ, Harpold R. The role of the bone marrow examination in the diagnosis of immune thrombocytopenic purpura: Case series and review of literature. *Clin Appl Thromb Hemost* 2002;8:73–6.
87. Thiele J, von Ammers E, Wagner S, Degel C, Fisher R. Megakaryocytopoiesis in idiopathic thrombocytopenic purpura: a morphometric and immunohistochemical study on bone marrow biopsies with special emphasis on precursor cells. *Hematol Pathol* 1991;5:75–82.
88. Grossi A, Vannuchi AM, Casprini P, Guidi S, Rafanelli D, Pecchioli MG, Rossi Ferrini P. Different patterns of platelet turnover in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Scand J Haematol* 1983;31:206–14.
89. Louwes H, Zeinali Lathori OA, Vellenga E, de Wolf JT. Platelet kinetic studies in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med* 1999;106:430–4.
90. Valentine EH. Idiopathic thrombocytopenic purpura; a study of three cases with special reference to changes in the megakaryocytes. *Am J Med Sci* 1947;214:260–7.
91. Dameshek W, Miller EB. The megakaryocyte in idiopathic thrombocytopenic purpura, a form of hypersplenism. *Blood* 1946;1:27–50.
92. Gunduz E, Kivanc BK, Arik D, Isiksoy S, Bal C, Akay OM. Bone marrow examination in patients with immune thrombocytopenia: is there anything different in older patients? *Eur J Haematol*. 2014 Aug;93(2):157-60. doi: 10.1111/ejh.12320. Epub 2014 Apr 9.
93. Yılmaz KB, Atalay C, Yüksel M, Karaman N, Özaslan C. İdiyopatik trombositopenik purpura nedeniyle splenektomi yapılan hastaların tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi. *Marmara Medical Journal* 2009;22(1); 008-011.
94. Durakbasa CU, Timur C, Sehiralti V, Mutus M, Tosyali N, Yoruk A. Pediatric splenectomy for hematological diseases: outcome analysis. *Pediatr Surg Int* 2006;22(8):635-9.

95. David PW, Williams DA, Shamberger RC. Immune thrombocytopenia: surgical therapy and predictors of response. *J Pediatr Surg* 1991;26(4): 407-13.
96. Stanton CJ. Laparoscopic splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura. A five-year experience. *Surg Endosc* 1999; 13(11): 1083-6.
97. Mehta SS, Gittes GK. Lesions of the pancreas and spleen. In: Ashcraft KW, Whitfield Holcomb G, Murphy JP (eds) *Pediatric Surgery*, Elsevier Saunders, Philadelphia, 2005:639-58.
98. Andrews MW. Ultrasound of the spleen. *World J Surg* 2000; 24: 183-187.
99. Sampath S, Meneghetti AT, MacFarlane JK, Nguyen NH, Benny WB, Panton ON. An 18-year review of open and laparoscopic splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Surg* 2007; 193: 580-584.
100. Targarona EM, Trias M. Laparoscopic surgery of the spleen. *World J Surg* 2007; 31: 1363-1364.
101. van't Riet M, Burger JW, van Muiswinkel JM, Kazemier G, Schipperus MR, Bonjer HJ. Diagnosis and treatment of portal vein thrombosis following splenectomy. *Br J Surg* 2000;87(9): 1229-33.
102. Winslow ER, Brunt LM, Drebin JA, Soper NJ, Klingensmith ME. Portal vein thrombosis after splenectomy. *Am J Surg* 2002;184(6):631-5.
103. Tefferi A, Mesa RA, Nagorney DM, Schroeder G, Silverstein MN. Splenectomy in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a single institution experience with 223 patients. *Blood* 2000;95(7): 2226-33.
104. Rodeghiero F, Frezzato M, Schiavotto C, Castaman G, Dini E. Fulminant sepsis in adults splenectomized for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 1992;77(3):253-6.
105. Zarrabi MH, Rosner F. Serious infections in adults following splenectomy for trauma. *Arch Intern Med* 1984;144(7):1421-4.



106. Guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen: Working Party of the British Committee for Standards in Haematology Clinical Haematology Task Force. *British Med J* 1996;312(7028): 430-4.
107. Davies JM, Barnes R, Milligan D. Update of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. *Clin Med: J Royal Coll Phys London* 2002;2(5): 440-3.
108. Watson D, Coventry B, Chin T, Gill G, Malycha P. Laparoscopic versus open splenectomy for immune thrombocytopenic purpura. *Surgery* 1997;121(1): 18-22.
109. Trias M, Targarona EM, Espert JJ, et al. Impact of hematological diagnosis on early and late outcome after laparoscopic splenectomy: an analysis of 111 cases. *Surg Endosc* 2000; 14(6): 556-60.
110. Girgin S, Gedik E, Baç B, Taçyıldız Hİ. Benign Hematolojik Hastalıklarda Splenektomi Sonuçlarımız. *Akademik Acil Tıp Dergisi* 2008;4(7) :42-5.
111. Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001; 97:2549-2554.
112. Alpdoğan O, Budak-Alpdoğan T, Ratip S, et al. Efficacy of high-dose methylprednisolone as a first-line therapy in adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1998; 103:1061-1063.
113. Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, George JN. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess longterm platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood* 2004;104:2623.
114. McMillan R. The pathogenesis of chronic immune thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 2007; 44:3-11.

115. Martin Arnau B, Turrado Rodriguez V, Tartaglia E, Bollo Rodriguez J, Targarona EM, Trias Folch M. Impact of preoperative platelet count on perioperative outcome after laparoscopic splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Cir Esp*. 2016 Aug-Sep;94(7):399-403.
116. Wu JM, Lai IR, Yuan RH, Yu SC. Laparoscopic splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Surg*. 2004 Jun;187(6):720-3.
117. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010;115(2):168-186.
118. Supe A, Parikh M, Prabhu R, Kantharia C, Farah J. Post-splenectomy response in adult patients with immune thrombocytopenic purpura. *Asian J Transfus Sci*. 2009 Jan; 3(1): 6–9.
119. Balague C, Targarona EM, Cerdan G, et al. Long-term outcome after laparoscopic splenectomy related to hematological diagnosis. *Surg Endosc* 2004; 18(8):1283-7.
120. Trias M, Targarona EM, Espert JJ, et al. Impact of hematological diagnosis on early and late outcome after laparoscopic splenectomy: an analysis of 111 cases. *Surg Endosc* 2000; 14(6): 556-60.
121. Arnoletti JP, Karam J, Brodsky J. Early postoperative complications of splenectomy for hematologic disease. *Am J Clin Oncol* 1999; 22(2):114-8.
122. Bisharat N, Omari H, Lavi I, Raz R. Risk of infection and death among post-splenectomy patients. *J Infect* 2001;43(3):182-6.
123. Rijcken E, Mees ST, Bisping G, Krueger K, Bruewer M, Senninger N, Mennigen R. Laparoscopic splenectomy for medically refractory immune thrombocytopenia (ITP): a retrospective cohort study on longtime response predicting factors based on consensus criteria. *Int J Surg*. 2014 Dec;12(12):1428-33.

124. Kang CM, Lee JG, Kim KS, Choi JS, Lee WJ, Kim BR, Ko YW, Han JS, Min YH. Long-term follow-up of laparoscopic splenectomy in patients with immune thrombocytopenic purpura. *J Korean Med Sci.* 2007 Jun;22(3):420-4.
125. 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.

