



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

KRONİK İDİOPATİK TROMBOSİTOPENİK PURPURA'DA MEDİKAL VE
CERRAHİ TEDAVİNİN UZUN VADELİ SONUÇLARI

Dr. Ersoy TAŞPINAR

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2013



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

KRONİK İDİOPATİK TROMBOSİTOPENİK PURPURA'DA MEDİKAL VE
CERRAHİ TEDAVİNİN UZUN VADELİ SONUÇLARI

Dr. Ersoy TAŞPINAR

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Yılmaz ÖZEN

BURSA - 2013

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Özet	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş	1
Gereç ve Yöntem	43
Bulgular	46
Tartışma ve Sonuç	65
Kaynaklar	77
Teşekkür	83
Özgeçmiş	84

ÖZET

Kronik idiopatik trombositopenik purpura (İTP) tanısı, tedavi seçenekleri ve sonuçları açısından tartışma konusu olmaya devam etmektedir. Bizim çalışmamızda, hastanemize ait, İTP'li hastalar ile ilgili tüm veriler retrospektif olarak derlenmiş ve literatür verileri ışığında değerlendirilip yorumlanarak sunulması amaçlanmıştır.

Ocak 1980 ile Aralık 2012 tarihleri arasında (33 yıl) Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi (U.Ü.T.F) İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı'nda kronik İTP tanısı ile takip ve tedavi edilen 464 hasta ile bu hastalardan daha sonra kliniğimizde splenektomi uygulanan 236 hasta retrospektif olarak incelenmiştir.

Tüm hastalardan 104'ünün başlangıçta medikal tedavi verilmeden takip edildiği görüldü. 401 hastaya medikal tedavi verildiği; en çok uygulanan ilaçların da tek steroid (%59,9) ve steroid+IVIg (%15,5) olduğu saptandı. Medikal tedavi medyan süresi 5 (0-149) aydı. Medikal tedavi ile olguların %28,7'sinde uzun süreli komplet remisyona sağlandığı %71,3'ünde ise yanıtızlık tablosunun oluştuğu ve %25,65'inde komplikasyon geliştiği belirlendi.

Medikal tedaviye yanıtızlık, tedaviye bağlı yan etkiler, yüksek doz steroid ihtiyacı ve medikal tedaviyi reddetme endikasyonları ile 236 hastaya splenektomi uygulandı. Splenektomiye kadar geçen süre medyan 6,5 (1-177) aydı. Splenektomi sonrası komplet remisyona (KR) oranı splenektomi sonrası 3.ayda %82,2, erken dönemde (ilk 12 ay) %72,85 olarak tespit edildi. Geç dönemde (12 aydan sonra) kalıcı komplet remisyona (KKR) oranı ise %60,6 olarak saptandı. Splenektomi sonrasında 16'sı (%6,8) erken dönemde, 26'sı (%11) geç dönemde olmak üzere toplam 42 hastada (%) relaps gelişmiştir. Ortalama relaps gelişme süresi erken dönemde 6 (4-10) ay, geç dönemde 44 (12-268) aydı.

Çalışmamızda genç yaş splenektomi sonrası 3.ay ve erken dönem sonuçları için pozitif prognostik faktör iken 1.basamak tedavi sonuçları için ise ileri yaşın pozitif prognostik faktör olduğu ($p<0,005$), cinsiyetin ise sadece

kadınlarda geç dönem takiplerde pozitif prognositk faktör olduğu dikkat çekmiştir (p<0,005). Antitrombosit antikor pozitifliğinin 1. basamak tedavi sonuçlarında negatif prognositk faktör olduğu (p<0,005), preoperatif trombosit değerinin $\geq 50 \times 10^9/L$ olması (p<0,005), preoperatif hazırlık tedavisi (IVIg, Vinkristin) verilmiş olması (p<0,001), trombosit süspansiyonu verilmesi (p<0,001), splenektomiye kadar geçen zamanın 6 aydan daha kısa olması (p<0,005) splenektomi sonrası 3. ay ve erken dönem (ilk 12 ay) yanıtları için pozitif prognostik faktör olarak saptanmıştır.

Sonuç olarak, kr. İTP hem medikal hem de cerrahi tedavinin uygulanabilirlikleri açısından en çok araştırılmış olan hematolojik hastalıktır. Bugünkü tedavi algoritmasında ilk seçenek hala medikal (steroid vb.) olup, yanıt alınamayan olgularda splenektomi en önemli küratif, hatta uzun dönemdeki sonuçlarıyla en güvenilir tedavi seçeneğidir. Ancak İTP'nin patogenezi ile ilgili sürmekte olan çalışmalar yeni medikal tedavi arayışları üzerinde yoğunlaşmaktadır.

Anahtar kelimeler: Kronik İTP, medikal tedavi, splenektomi.

SUMMARY

Long Term Results of Medical and Surgical Treatment in Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura

The diagnosis, treatment options and clinical outcomes of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) are still controversial. In this study, the data of all ITP patients in our hospital records were retrospectively evaluated and the results were analyzed in consideration of the literature.

The data of 464 patients with chronic ITP that treated and followed-up by Department of Hematology and of them 236 patients who were undergone splenectomy in Department of Surgery between January 1980 and December 2012 (33 years) were analyzed.

104 patients were followed-up without medical treatment initially. 401 patients received medical therapy and commonly used drugs were steroids (59.9%) and steroid+IVIg (15.5%) combinations. The median time of medical treatment was 5 (0-149) months. Complete remission for long term (more than 12 months) was determined in 28.7% of patients that received medical therapy but there was no response to medical treatment in 71.3% of them. Complications were developed in 25.65% of patients.

The indications for surgery of 236 patients that undergone splenectomy were failed medical treatment, side effects of medical therapy, necessity of high doses of steroids and refusing the medical treatment. The median time to splenectomy was 6.5 (1-177) months. After splenectomy, the complete remission (CR) rate was 82.2% in third month, and 72.85% in the early period (first 12 months). The continue complete remission (CCR) rate was 60,6% in the late period (longer than 12 months). Relapses were detected in 16 patients (6.8%) in the early period and in 26 patients (11%) in the long term. The average time to relapse were 6 (4-10) and 44 (12-268) months in the early and long term respectively.

In our study young age was a positive prognostic factor for the results of splenectomy groups (in third month and in the early period) and the

positive prognostic factor for the results of initial medical treatment was advanced age ($p < 0.005$). Beside these, the female gender was a positive prognostic factor only for long term results ($p < 0.005$). Antiplatelet antibody positivity was a negative prognostic factor for the first-line treatment results ($p < 0.005$). The patients whose preoperative platelet count were $\geq 50 \times 10^9/L$ ($p < 0.005$), that received preoperative preparation treatment (IVIg, vincristine) ($p < 0.001$), that needed platelet suspension ($p < 0.001$), and that underwent splenectomy less in than 6 months ($p < 0.005$) had better prognoses at preoperative third months and early term (first 12 months) periods after surgery.

As a conclusion, chronic ITP is the most frequently researched hematological disease for medical and surgical treatment options. Present treatment option for the disease is still medical therapy (steroids, etc.) as the first line choice. In addition, splenectomy is the most important, curative treatment option for the patients that have no response to medical treatment even with the good results in long term. However, ongoing studies on the pathogenesis of ITP focuses on the searches for new medical treatment.

Key Words: Chronic ITP, medical treatment, splenectomy.

GİRİŞ

İmmun (idyopatik) trombositopenik purpura (İTP), trombositlere karşı oluşan otoantikörlerin retiküloendotelial sistemde özellikle de dalakta erken harabiyete sebep olması sonucu trombositlerin yaşam sürelerini kısaltması ile gelişen ve enfeksiyon, diğer otoimmün bozukluklar, ilaçlar vb gibi trombositopeniye neden olduğu bilinen durumların yokluğundaki izole trombositopeni ile karakterize kemik iliğinde normal ya da artmış sayıda megakaryosit gösteren edinsel otoimmün bir hastalıktır (1). Yakın zamana kadar, İTP kısaltması idiopatik trombositopenik purpura için kullanılırdı. Ancak hastalığın immün ilişkili doğasının anlaşılması ve vakaların çoğunda kanama bulguları ile ilişkili durum olmaması veya çok az olması nedeniyle terminolojide revizyon yapıldı. İTP'deki trombositopeninin mekanizmalarıyla ilişkili konseptler geleneksel olarak otoantikörler ile ilişkili artmış trombosit yıkımı görüşünden ziyade daha kompleks olan hem bozuk trombosit üretimi hem de T hücresi ilişkili etkilerin rol aldığı görüşüne doğru gitmiştir (2).

İTP'da periferik trombosit yıkımı, kemik iliğinde megakaryosit artışı ile karşılanmaya çalışılır. Ancak anti-trombosit antikörler megakaryopoezi de etkileyebilir, kemik iliğinde megakaryosit sayısı azalmış veya trombosit yapımı bozulmuş olabilir (3-5).

İTP'nin belirtileri genellikle çok az ya da hiç bir klinik sonuca yol açmayan deri ve müköz membranların içine lokalize kanama (peteşi, purpura, ekimoz, epistaksis) şeklinde olabilir. Nadiren İTP'da intrakranial hemoraji gibi ciddi kanama durumları gelişebilir. Fakat, çoğu İTP hastası trombosit sayısının $50 \times 10^9/L$ 'dan fazla olması durumunda asemptomatiktir (6).

İTP'nin altta yatan temel fizyopatolojisi yaklaşık 50 yıldan beri bilinmesine rağmen trombositopenili olgulardaki araştırma ve yaklaşımlar farklılıklar göstermekte olup, klinik çalışma ve kaliteli araştırmalara dayanmayan kanıta dayalı olmayan vasıftadır. Bazı kan hastalıklarının moleküler temelindeki önemli gelişmelere rağmen kesin İTP tanısını sağlayacak klinik ve laboratuvar parametreler henüz bulunmamaktadır. İTP

için hastalığın doğal seyrine ait yeterli veri olduğu halde çok az randomize ve kapsamlı çalışmalara dayanan öneri bulunmaktadır (3,4).

İTP; hastaların yaşına göre erişkin yada çocukluk çağı İTP olarak sınıflandırılabilir. Çocukluk çağında görülen trombositopeninin en sık nedeni İTP'dir. Çocuklarda erişkinlerden farklı olarak yeni tanı İTP'li hastaların %50–80'inde son 1-3 hafta içinde geçirilmiş infeksiyon (çoğunlukla viral) öyküsü vardır. İTP; kızamık, MMR gibi canlı virus aşılardan 2-6 hafta sonra da gelişebilir (6,7). Çocukluk çağında İTP'nin %80-90 oranında akut seyrettiği, geçici bir kanama epizodu olduğu ve birkaç gün ile altı ay içinde düzeldiği bilinmektedir (8-10). Buna karşılık erişkin İTP ise, geçirilmiş viral veya diğer hastalıklarla ilişkili olmayan, tipik olarak sinsi başlangıçlı ve sıklıkla kronik seyirli hastalıktır (11).

İTP ayrıca trombositopeninin süresine göre de sınıflandırılabilir.

a) Yeni tanı konmuş İTP: Tanıdan itibaren ilk 3 ayı kapsar.

b) Persistan İTP: Tanıdan itibaren 3-12 ay arası olup spontan remisyona girmeyen veya tedavi kesildiğinde remisyonda kalamayan olguları kapsar

c) Kronik İTP: 12 ay veya daha uzun süren İTP bu grupta tanımlanır (9,11).

Tedavi ihtiyacı olan kronik hastalar tüm İTP hastalarının %10'undan az olduğu için ileriye dönük, kontrollü klinik çalışmalarının tasarlanması özellikle zordur (12). Bununla birlikte, birkaç yeni farmakolojik ajanla yapılan randomize çalışmalar yakın zamanda bu senaryoyu değiştirmiştir.

Erişkin tipi kronik İTP batı toplumunda yılda 1,6-3,9/100000 oranı ile yeni tanı konmuş İTP olarak görülüp esas olarak doğurganlık çağındaki kadınları etkiler (Kadın/Erkek=3/1) (3). Son zamanlarda bakılan epidemiyolojik veriler ise erişkinlerde İTP'nin cinsiyet açısından neredeyse eşit olduğunu göstermektedir (30-60 yaş arası hariç). 30-60 yaş arasında bayanlarda daha sık görüldüğü tespit edilmiş (2). En sık 15-40 yaş arası görülmektedir. Geçen yıllar boyunca insidans yükselmiş olup asemptomatiklerin tanı oranı artmıştır (4,13,14). İTP aynı zamanda hayatı tehdit eden potansiyel bir durum olup, hasta yaşına bağlı olarak ölümcül

kanama riski erişkinlerde, yıllık % 0,4-13 arasında değişkenlik gösterebilmektedir (4).

Dalak yalnızca antitrombosit antikor üretiminin ana yeri olmayıp aynı zamanda trombosit yıkımının ana sorumlusudur. Tedavinin amacı ciddi kanamaları engellemek için normal trombosit sayısını sağlamaktır. Hastalığın en önemli tedavisi glukokortikoid tedavisi ve splenektomidir. intravenöz immunglobulin (IVIg), yüksek doz deksametazon, azathioprin, Interferon alfa (iFN-a), vinkristin ve diğer immunomodülatör ajanlar ek tedavi seçenekleridir (3,15,16).

Tarihçe

Hipokrattan bugüne kadar multipl kütanöz kanamalar purpura olarak tanımlanmıştır. Latince purpur, Yunanca porphyra, ilkçağ ile ortaçağ arasında değişimi simgeleyen mor salyangozdan sekrete edilen bir boyayı simgeler. İlk ve ortaçağda farklı kan komponentleri ve fonksiyonları tam olarak bilinmediğinden kanama bozukluklarını tam olarak ayırmak mümkün olmamıştır (10).

1557'de Amatus Lusitanus bir erkek çocukta ateşsiz makulopapuler bir tablo tanımlamasına rağmen, bu durumun trombositopenik purpura olduğuna dair kesin bir kanıt yoktur. 1658'de Riverius kanama, ekimoz ve purpurayı kanın visköz kalitesi ile açıklamaya çalışmıştır. 1734'de Hornung purpurayı basit, febril ve skorbitik olarak üçe ayırmıştır. 1735'de Werlhof, peteşi, ekimoz ve mukoza kanaması olan genç bir kadında "Morbus maculosus hemorrhagicus" adında bir kanama bozukluğu tanımlamıştır. Bu hastada tam iyileşme gözlenmiş ve "Werlhof'un hastalığı" olarak adlandırılmış. De Variolis Anthracibus adlı kitabında 16 yaşındaki bir kızın enfeksiyon sonrası mukokütanöz kanamaları ve bunun sitrik asitle tedavisinden bahsetmiştir. 1882'de Henoch hemorajik purpurayı eklemlerde ağrılı şişlik, intestinal semptomlarla bulgu veren cilt kanaması olarak tanımlamıştır. 1883'de Kraus ve 1887'de Denys hemoraji arttığında trombositlerin azaldığını tesbit etmiş ve 1895'de Hayem trombositleri daha doğru sayarak bu olayı teyit etmiştir. 1889'da Henoch purpurayı purpura

simpleks (kuru) ve purpura haemorrhagica (yaş) olarak ikiye ayırmıştır (10).

1915'de Frank "dalaktan salgılanan toksik bir madde megakaryositleri baskılamaktadır" tezini öne sürmüştür. Erişkin İTP tedavisinde 1916 yılı dönüm noktası olmuştur. Tıp öğrencisi Kaznelson'un trombosit yıkımının dalakla olduğunu iddia etmesi ve hocası Prof. Dr. Schloffer'e hastalarından birisine splenektomi yapılması için baskı yapması üzerine trombosit sayısı $20 \times 10^9/L$ olan genç bir kadına splenektomi yapılmış ve operasyon sonrası trombosit sayısı $500 \times 10^9/L$ 'ye yükselmiştir. Bu tarihten itibaren ciddi ve refrakter İTP'nin asıl tedavisini splenektomi oluşturmuş ise de dalağın İTP'deki rolü henüz tam olarak anlaşılamamıştır (10).

1938'de Troland ve Lee kr. İTP'li hastalarda dalaktan salınan bir madde tarif emiş ve bunu "trombositopen" olarak adlandırmışlardır. Trombositopen'in tavşanlara enjekte edilmesiyle geçici trombositopeni oluşturulmuştur. 1951'de Harrington kr. İTP'li anneden doğan bir çocuğun spontan olarak üç hafta içinde trombositopenisinin kaybolduğunu, annenin ise trombositopenik kaldığını tesbit etmiştir. Bu durumun nedenini anneden bebeğe geçen humoral antiplatelet faktöre bağlamıştır. Bunun üzerine dokuz normal trombositli gönüllüye ve kendisine İTP'li hasta plazması uygulamış sonuçta bir kısmında trombositopeni bazılarında ise purpura oluşmuştur. Harrington'un bu tarihi deneyi, İTP'nin nedeninin plazma içindeki antiplatelet faktör olduğunu ortaya koymuştur. Yine aynı yıl ACTH ve diğer immunosüpressif ajanların trombosit sayısını artırdığı anlaşılmasına rağmen tedavinin uzun sürmesi ve yan etkileri nedeniyle ilk tercih olamamışlardır (4,6).

1946'da Dameshek ve Miller çalışmalarında yaptıkları kemik iliği örneklerinde megakaryositlerin artmış olduğunu, ancak çoğunda trombosit üretiminin olmadığını görmüşler ve splenektomi sonrasında trombosit üretiminin arttığını teyyit etmişlerdir. 1951'de Harrington ve Moore; humoral bir faktörün trombosit yıkımından sorumlu olduğunu göstermişlerdir (trombosit glikoproteinlerine karşı gelişmiş antitombosit antikor) (17).

1965'de Shulman bu antitrombosit faktörün otolog ve homolog trombositlerle bağlanan 7S IgG fraksiyonu olduğunu ispat etmiştir. 1972'de Joerg Sartorius akut İTP'de ilk kez çift kör randomize multisentrik çalışma yapıp kortizol ile plasebo karşılaştırılmış ve kortizol kullanılan grupta trombosit sayısının hızla yükseldiği görülmüştür. Kortizolün kesilmesinden 40 gün sonra iki grubun trombosit sayısının aynı seviyede saptanması ve yan etkiler diğer dikkat çeken noktalar olmuştur.

1975'de Dixon trombosit ilişkili IgG'yi ölçebilmiş ve İTP'nin immunopatojenik yapısını desteklemiştir (10). 1980 Puget Sound Blood Centerda ilk trombosit kinetik çalışmaları yapılmıştır. Yine 1980'de 12 yaşında ciddi hemorajisi olan İTP'li hastaya uzun dönem vinkristin ile kortizol verilmesi sonucu ciddi lenfositopeni ve hipogammaglobulinemi gelişmesi üzerine intravenöz immunoglobulin (IVIg) verilmiş ve tesadüfen trombosit sayısını arttırdığı gözlenmiştir. Bunun üzerine 12 çocuk üzerinde pilot çalışma yapılmış ve aynı sonuç alınmıştır. Mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte multifaktöriyel olarak düşünülmüştür. 1982'de Fehr ve arkadaşları IVIg etki mekanizmasının monosit-makrofaj sistemiyle ilgili Fc reseptör blokajı ile olduğunu belirtmiştir (18). 1984'de Salama Fehr'in bu teorisini baz alarak İTP'de anti-D IgG kullanmıştır. Bununla birlikte intravasküler hemoliz riski mevcuttur (19). 1982'de Van Leuwan İTP'de trombosit GPIIb ve GPIIIa glikoproteinlerine karşı oluşan otoantikörleri tanımlamıştır (20). 1987'de A.B.D'den Mc Millan ve Almanya'dan Kiefel arka arkaya otoantikörleri kanda tesbit eden sensitivitesi %49-66 spesifitesi %78-92 olan testleri bildirmişlerdir (21,22).

Patogenez

İTP'nin mekanizması geçmişte trombosit otoantikör üretimi sonucu trombosit yıkımıyla ilişkilendirilmiştir. Daha yeni çalışmalar çok faktörlü bir patogenez göstermektedir. İmmün sürecin otoimmüniteyi kapsayan karmaşık tarafı son on yılda immün regülatuar elementlerin (reseptörler, sitokinler ve diğer sinyal molekülleri) ve hücre trafiği modellerinin tanımlanması ve karakterizasyonu ile ortaya çıkmıştır. Self toleransın bozulmasında hücresel

ve hümmoral immün yanıt etkileşiminin anlaşılması İTP’de tanımlanamayan otoimmün trombosit yıkımına ışık tutmuş ve gelecekteki terapötik gelişmeler için potansiyel hedef sağlamıştır. Öyle görünüyor ki kemik iliğinin trombosit üretimini arttırmaktaki yetersizliği de İTP’deki trombositopenide önemli rol oynamaktadır. Trombosit üretimini arttırmak için trombopoetin reseptörünü hedefleyen tedavi stratejileri İTP yönetiminde umut veren yeni yaklaşımlardır (23).

İTP’yi tetikleyen olay bilinmemektedir, fakat devam eden çalışmalar megakaryositopoez ve trombosit turnoveini kapsayan hücrenel ve moleküler mekanizmalar gibi altta yatan immünpatolojik süreçlere yeni bakış açıları sağlamaktadır. Geçmişte İTP’ye bağlı trombositopeni sadece antikorla kaplı trombosit yıkımının artmasına bağlanmaktayken, suboptimal trombosit yapımının da rol oynadığı belirgin hale gelmiştir. Şu anda biliyoruz ki hümmoral ve hücrenel immunitenin ikisi de kr. İTP’de trombosit yıkımında rol almaktadır ve zarar görmüş T hücre ekspansiyonunun otoimmün yanıtının altında yattığına dair kanıtlar bulunmaktadır. Hatta immün sistemin bir çok yönünü kapsayan karmaşık bir etkileşim tanımlanmıştır (23). Tablo-1’de İTP nin patogeneğinde altta yatan mekanizmalar görülüyor.

Tablo-1: İTP’nin patogeneğinde altta yatan immün mekanizmalar (23).

A. Otoimmün Mekanizmalar	B. Bozulmuş Trombopoezis
<ul style="list-style-type: none"> -Otoreaktif B lenfositleri tarafından salınan antitrombosit antikorlar -Disfonksiyonel hücrenel immünite (otoreaktif T) -T hücre aracılı sitotoksiste -Naturel killer hücre aktivasyonu 	<ul style="list-style-type: none"> -Megakaryopoez ve trombopoezde otoantikor baskılaması ile bozulmuş trombopoez -Trombopoetin disregülasyonu

A.Otoimmün Mekanizmalar

1.Otoreaktif B Lenfositleri Tarafından Sekrete Edilen Antitrombosit Antikorlar

İTP hastalarında antikorlar en çok (%75) trombosit yüzey glikoprotein (gp) kompleksi gpIIb-IIIa ve gpIb-IX'a karşı oluşur. Diğer glikoproteinlere karşı oluşan antikorlarda (Ia- IIa, IV ve V) tanımlanmıştır ve çoğu hastada multipl antijen spesifitesi bulunabilir. Antikorların çoğunun IgG alt tipinde olmasına karşın IgM ve IgA da bulunabilir. Trombositler yüzey gp antijenlerine antikorların bağlanmasıyla hedeflenir, retikuloendotelial sistemin doku makrofajlarınca eksprese edilen Fcγ reseptörlerine bağlanır ve dolaşımdan temizlenir. İTP hastalarında işaretli otolog trombosit injeksiyonuyla birlikte gama kamera görüntülemesi öncelikle dalak ve karaciğerde bir tutulum olduğunu göstermiştir. Antikor bağlanmasını takiben kompleman aracılı lizis de ayrıca rol oynayabilir. Trombosit internalizasyon ve degradasyonundan sonra makrofajlar yüzeylerinde trombosit epitoplari eksprese edip, sitokin sekrete ederler ve CD4+ T hücre klonları ve ek spesifitelere sahip klonları stimule ederler (23).

İTP hastalarına özgü olarak otoreaktif CD4+ T hücreleri birkaç gpIIb-IIIa üzerinde birkaç farklı epitopu tanır. Bu da otoimmün yanıtta genişlemeye ve trombosit yıkımında artmaya neden olur. Otoantikor yanıtının başlamasını etkileyen neden bilinmemektedir fakat otoreaktif T helper (Th) hücrelerinin antikor üreten B hücreleriyle etkileşime girmesi gereklidir (23).

Trombosit ilişkili otoantikorlar İTP hastalarında %50-70 oranında saptanmıştır. Nonspesifik trombosit ilişkili IgG için kantitatif bir test, İTP'ye sahip hastaların sadece %46 sında pozitif prediktif değer göstermiştir ve bu hematolojik maligniteleri ve enfeksiyonu içeren İTP'den başka hastalık durumlarında da saptanabilir. GpIIb-IIIa, gpIb-IX ve gpIIa-IIIa'yı hedefleyen testler daha spesifik olabilir. Fakat sınırlı sensitiviteye sahiptir ve tanı çoğunlukla klinik tabloya bağlı kalır (23).

2. Disfonksiyonel Hücresel İmmünite, Otoreaktif T Hücrelerinin Rolü

Toplanan kanıtlar CD4+ Th hücrelerinin otoreaktif B hücre yanıtını yönettiğini göstermiştir. CD4+ Th hücrelerinin sinyalleriyle B hücreleri normal trombosit antijenlerine karşı otoantikor üretirler. İTP hastalarında trombositlere karşı otoreaktif CD4+ Th hücreleri tanımlanmıştır. İTP'deki T hücre disregülasyonu tam olarak açık değildir.

GpIIb-IIIa normalde T hücre yanıtını meydana getirmez. Fakat İTP hastalarında gpIIb-IIIa'ya karşı antikorlar saptanmıştır.

Otoreaktif T hücreleri sağlıklı bireylerde de bulunabilir fakat sadece otoimmün hastalığa sahip bireylerde aktive oluyor gibi görünmektedir. Bu fenomen normalde immün sistemden saklanan self antijenlerin artmış konsantrasyonla prezente olduğu kriptik epitop modeliyle açıklanabilir. İTP hastalarında gpIIb ve gpIIIa epitopları bu yolla immün yanıtı artırıyor olabilir.

CD4+T hücreleri tarafından salgılanan sitokin profili Th hücre aktivasyonu ile uyumludur. Baskın olarak İTP'de çoğu organ spesifik otoimmün hastalıklarda görülen şekilde Th1 (proinflamatuvar) yanıtı olur. Artmış Th1/Th2 oranı aktif İTP'li hastalarda gözlenmiştir ayrıca interferon γ ile interleükin β gen ekspresyonunun arttığı da saptanmıştır (23). Andersson ve ark. (24) remisyonundaki ve aktif İTP hastalarında artmış transforming growth faktör β ve potent immünsupresif sitokin seviyeleri bulmuştur.

3. T Hücre Aracılıklı Sitotoksiste

Sitotoksik lenfositler otoreaktif lenfosit klonlarınca anormal olarak aktive ediliyor gibi görülmektedir. İTP'li hastaların CD3+ T lenfositlerinde tümör nekroz faktör alfa, perforin ve granzim A ve granzim B gibi sitotoksik genlerin ekspresyonları artmıştır. Aktif İTP'li hastaların trombositleri CD3+ CD8+ T efektör hücreleriyle inkübe edildiklerinde invitro lizis görüntülenmiştir. Fakat CD3- CD16+ CD56+ natural killer (NK) hücreleriyle aynı durum gerçekleşmemiştir. Remisyonundaki İTP hastalarında "killer cell immunoglobulin like receptor" (KIR) gen ekspresyonu aktif İTP hastaları veya normal kontrollerden daha fazla artmıştır ve KIR eksprese eden CD3+ lenfosit sayısı daha fazladır. KIR gen ailesi sitotoksik T lenfosit ve NK hücresi yanıtıyla baskılanır bu hedef hücrelerin lizisini önler. Megakaryositler İTP'de

ayrıca otolog CD8+ T hücreleri tarafından zarar görebilirler. Bu bulgular sitotoksik T hücrelerinin en azından bazı İTP hastalarında rol oynadığını ve oto-T hücre yanıtı baskılanmasının potansiyel efektif tedavi stratejisi olduğunu göstermiştir (23).

4. NK Hücre Aktivitesi

Aktif İTP'li hastalarda NK hücrelerinde sayıca artış ve CD56+ CD3- NK hücreleri ile CD56+ CD3+ sitotoksik T hücre alt gruplarda ekspansiyon belirtilmiştir. Tedavi gerektiren hastalar (standart tedaviye dirençli alt gruplar da dahil), stabil hastalığa sahip hastalar ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmıştır. CD56+ CD3- NK hücreleri ilaç bağımlı İTP hastalarında ve refakter hastalığı olanlarda stabil hastalığı olanlar veya sağlıklı kontrollere göre önemli ölçüde daha fazladır. Standart tedaviye dirençli hastalarda ayrıca MHC II molekülünde yüksek ekspresyon gözlenmesi in vivo aktivasyon düşündürmektedir. Hala spekülatif olmasına rağmen bu bulgular İTP patogenezinin NK hücrelerinin IgG kaplı hedef hücreleri parçalamasını içerebileceğini göstermektedir (23).

B. Bozulmuş Trombopoezis

Trombosit üretimi veya trombopoezis kemik iliğinde matür kök hücrelerin megakaryositlere dönüşmesiyle olur. Megakaryosit progenitörleri matür megakaryositlere farklılanır ve kemik iliği sinüzoidlerine trombosit salarlar. Trombosit sayısı sadece trombosit üretimi ile trombosit tüketimi ve yıkımı eşit olduğu zaman stabil olur. İTP'de otoimmüniteye bağlı trombosit yıkımının etkisiyle artmış trombosit ihtiyacı sonucunda megakaryosit daha fazla büyük megakaryositlere dönüşür ve ortalama ploidsi artar. Fakat çoğu İTP hastasında trombosit üretiminin suboptimal olduğunun kanıtları vardır (23).

İTP'de Trombosit Kinetiği

Başlangıçta trombosit yıkım oranını ve üretimi (turnover) ölçmek için trombositleri radyoaktif ⁵¹Cr ile işaretlenmesi tarif edilmişti. Bu tekniklerle, sağlıklı kontrollerdeki 8-10 gün trombosit yaşamına karşılık İTP hastalarında tutarlı şekilde daha kısa trombosit yaşam süresi görülmüştür. Allojenik donör

trombositlerinin kullanıldığı ilk çalışmaların ileri derecede kısa trombosit yaşam zamanı göstermesine rağmen otolog trombositlerin kullanıldığı sonraki çalışmalarda kısa trombosit sağkalım zamanı gösterilmiştir. Fakat saatlerin tersine günler söz konusudur (23).

Ballem ve ark.(25) yaptığı 13 kr. İTP hastasında ⁵¹Cr veya ¹¹¹In ile etiketlenmiş otolog ve homolog (normal donör) yaşam süreleri karşılaştırılması göstermiştir ki homolog trombositlerin yaşam süresi anlamlı olarak otolog trombositlerden daha kısadır.

Bu bulgular İTP'li hastalarda normal gönüllülerden alınan trombositlerle karşılaştırıldığında dolaşan trombositlerin kemik iliğinden ayrıldıktan sonra göreceli olarak korunmuş olduğunu ve inefektif trombosit yapımının İTP patogenezinde belirgin etkili olabileceğini düşündürmüştür. Bazı yüzey antijenleri trombositler, megakaryositler ve megakaryosit prekürsörlerinde ko-ekspres edilir (ör; gpIIb-gpIIIa ve gpIb-IX) ve otoantikolar tafafından tanınıp, bozulmuş megakaryositopoez, matürasyon ve trombosit salınımına yol açabilir. Yeni oluşturulan trombositler intramedüller retikuloendotelial alanda ortadan kaldırılmaya karşı savunmasız olabilir, bu da dolaşımdaki sayılarını azaltır. Başarılı splenektomiye takiben trombosit üretimi değişmediği halde trombosit yaşam süresi artmış, bazen de normal olarak görülmüştür (23).

Artmış apoptozis veya programlı hücre ölümünün diğer formları İTP hastalarında kemik iliğindeki inefektif trombopoezde rol oynuyor olabilir. İTP'li hastaların megakaryositlerinin ultrastrüktürel analizleri göstermiştir ki matür megakaryositlerin %80'i apoptozis ve paraapoptozis özelliği göstermiştir bu da İTP'deki azalmış trombosit üretiminin trombosit üreten megakaryositlerdeki fazla apoptozun sonucu olabileceğini düşündürmektedir (23).

1. Otoantikolar Megakaryopoezi Baskılaması

Chang ve ark. (26) İTP hastalarının plazmalarının gp Ib ve gpIIb-IIIa'ya karşı invitro ortamda belirgin olarak megakaryopoezi baskılayan antikolar içerdiğini göstermişlerdir. Trombosit otoantikolarının megakaryosit matürasyon ve sağkalımını etkileyebileceğini ve azalmış trombosit üretimine yol açabileceğini göstermeyi amaçlamışlardı. Mc Millian ve ark. (21) 18 kr.

İTP hastasından alınan plazmanın, sağlıklı gönüllülere ait CD4+ hücre kültürlerine olan etkisini çalışmışlardı. 18 İTP hastasının 12'sinden alınan anti gpIIb-IIIa antikoru, anti gp Ib-IX antikoru veya ikisini içeren plazma hücre kültürlerine eklendiğinde in vitro megakaryosit üretimi belirgin düşük bulunmuştur (21).

2. Trombopoietin ve İTP

Trombopoietin (TPO) özel bir sitokin öncülüdür. Vücutta trombosit üretimini düzenleyen majör sitokindir. TPO ayrıca hücreyel myeloproliferatif lösemi proto-onkogen (c-Mpl) ligand ve primer olarak karaciğerde ve az miktarda böbrek ve kemik iliğinde üretilen üretilen 332 aminoasitli glikoprotein olan MDGF'yi içerir. Hematopoetik hücreler üzerinde megakaryositlerdeki gibi biyolojik etkileri vardır.

TPO neredeyse megakaryosit gelişiminin her adımında yer almaktadır. Hücre yaşam süresi ve hücre döngüsünü destekler, apoptozis ve hücre siklusu regülatörlerini modüle eder. İn vitro olarak trombopoietik aktivite için sadece TPO reseptör bağlanma bölgesi gereklidir (23).

TPO ayrıca matür trombositleri etkiler. Yapılan deneylerde in vitro ortamda TPO'nun trombosit adezyonunu arttırdığı gösterilmiştir (27).

Kuter ve ark. (28) trombositlerin, megakaryositler gibi yüksek affiniteli TPO reseptörleri (c-mpl) taşıdığını göstermiştir. Bu nedenle dolaşımdaki trombosit seviyeleri bir otopregülatuar feedback mekanizmayla düzenlenebilir. Trombositopenide daha az trombosit TPO'ya bağlandığından geri kalan reseptörlere megakaryositler ve hematopoetik kök hücreleri bağlanır ve bu durum megakaryosit gelişimini uyararak trombosit üretimini artırır. Trombosit sayısı arttıkça serbest TPO reseptör miktarı azalır ve megakaryositler daha az TPO reseptörüne bağlanır. Bu döngüsel ilişkinin dışında kalan istisnalar da tanımlanmıştır. Reaktif trombositozisli hastalarda TPO seviyeleri bilinenin aksine yüksek bulunmuştur. Serum TPO seviyeleri İTP'li hastalarda megakaryositik trombositopenili hastalara göre çok daha düşüktür. Bahsedilen iki durumda da trombosit sayısı ile TPO seviyesi arasında feedback mekanizmasının bozulduğu düşünülmektedir. İTP'li hastalarda TPO seviyeleri normal aralıkta ya da hafifce artmış bulunmaktadır. Normal

fizyolojik koşullarda megakaryosit miktarı sabit kalırken trombosit sayıları değişkindir. Ancak İTP'de megakaryosit miktarı artar (23).

İTP'de immünite aracılı trombosit yıkımı immün sistemin birçok bileşenini taşıyan kompleks bir süreç tarafından yürütülür. Ancak disregülasyonu başlatan olay açık değildir (23).

Trombosit kinetiği çalışmalarına göre İTP'de bozulmuş trombosit üretimi, azalmış TPO, bozuk megakaryosit gelişimi ve anormal apoptozis bulgularıyla açıklanabilir.

İTP'de TPO reseptor agonistleri için devam eden klinik çalışmalardaki pozitif ön bulgularda tedavi edilen hastaların büyük çoğunluğunda trombosit sayısında sürekli artış göstermesi İTP patogenezinde megakaryositopoez ve trombositopoezdeki TPO rolü için güçlü destek sağlamaktadır (23).

Klinik

Erişkinlerde İTP, çocuklarda görülen tipik akut hastalıktan tamamen farklı ve daha kötü seyirli olup herhangi bir hastalık veya viral enfeksiyonu takip etmez, sessiz başlangıçlı olup kronikleşmeye meyillidir.

İTP'de 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. Üstelik bu grupta takipte ağır trombositopeni gelişme riski düşüktür (9).

Semptom ve bulgular oldukça değişken olup, asemptomatik ya da hafif düzeyde mukozal kanamalar içeren (oral veya gastrointestinal) olgulardan, intrakranial kanama gibi çok ciddi belirgin kanamalara kadar farklılık gösterebilir. Ağızda hemorajik büllerin olması ağır trombositopeniyi işaret eder. Genelde, İTP ciddi olmadıkça kanama semptomları nadirdir. Trombosit sayısı $>30 \times 10^9/l$ üzerinde olan asemptomatik hastalarda kanama riskinde artış olmadığı sürece genellikle tedavi edilmemektedir (29).

Erişkinlerde İTP doğurganlık çağındaki kadınlarda hakim bir hastalıktır. 30-60 yaş dışında cinsiyetler arasında insidans açısından fark yoktur (29).

Yetişkinlerde tedavi edilmemiş İTP'nin hiçbir gözlemsel çalışması yoktur. Çünkü hastalar genellikle müdahale gerektiren kanama ile başvurur. Yıl boyunca yoğun bir tedavi gerekli olsa bile hastalar zamanla iyileşme gösterebilir. Ancak genel olarak hastalığın süresinin uzamasıyla remisyon insidansı azalmaktadır. Bu nedenle, uluslararası çalışma grubu İTP'nin hastalık süresini esas alarak;

a) Tanıdan sonraki ilk 3 ay içinde: "Yeni tanı almış"

b) 3-12 ay süren hastalık için: "Persistant"

c) Kronik İTP: "12 ay veya daha uzun süren İTP" şeklinde alt gruplara ayrılmasını önerir (30).

Tanı

Günümüz koşullarında İTP tanısını kesinleştirecek bir laboratuvar testi yoktur. İTP tanısı için anamnez, fizik muayene ve periferik kan bulguları ile diğer trombositopeni nedenlerinin mutlaka ekarte edilmiş olması gerekmektedir. Anemi, lökositoz, lökopeni veya anormal lökosit morfolojisi varsa akut lösemi, aplastik anemi, myelodisplazi, lenfoma ve metastatik hastalığın ekarte edilmesi için kemik iliği aspirasyon incelemesi, otoimmün hemolizden şüphe ediliyorsa coomb's testi ile desteklenmelidir. HIV enfeksiyonu için risk faktörü varsa serolojik testler yapılmalıdır. Hemoliz varlığı, mikroanjiopatik eritrosit değişiklikleri ve coomb's negatifliği ile trombotik trombositopenik purpura ve hemolitik üremik sendrom tanısı konulabilir. Yaygın intravasküler koagülasyon (DIC), trombositopeni ve koagülasyon anormallikleri ile karakterizedir. Splenomegali varlığı hipersplenizmi düşündürmelidir. SLE' li hastaların bir kısmında saptanan izole trombositopeni nedeniyle kronik İTP' li hastalarda kollajen doku hastalıkları ekarte edilmelidir (4,8). Tablo 2'de olası trombositopeni nedenleri yer almaktadır.

Tablo-2: Trombositopeni nedenleri (9).

<p>1) Yalancı trombositopeni: Kanda dev trombositlerin olması, EDTA'ya bağlı aglütinasyon, trombosit satellitizmi ve GPIIb-IIIa antagonistlerinin kullanılması.</p>
<p>2) Trombosit yapımının bozulması:</p> <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>
<p>3) Trombosit yıkımının artması:</p> <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) immüntrombositopeni.</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 hemanjiyomlarda trombosit yıkımı (Kasabach-Merritt fenomeni)</p> <p>iii. Tüketim koagülopatisi</p> <p>iv. Yabancı yüzeylerin trombositleri parçalaması</p> <p>v. Hemofagositozis</p>
<p>4) Trombositlerin anormal dağılımı:</p> <p>a. Hipersplenizm</p> <p>b. Hipotermi</p> <p>c. Masif transfüzyon</p>

İTP ile ilgili olarak uluslararası çalışma gurubu İTP tanısı için bir takım öneriler belirtmişler. Tablo-3'de İTP tanısına ilişkin bu öneriler görülmektedir.

Tablo-3: İTP tanısına ilişkin öneriler (2).

Temel Değerlendirme	Fayda sağlayabilecek testler	Kanıtlanmamış ya da faydası belirsiz testler
-Anamnez -Aile öyküsü -İlaç kullanım öyküsü -Fizik muayene -Periferik kan sayımı ve retikülosit sayımı -Periferik yayma -Kantitatif immunoglobulin -Kemik iliği incelemesi (seçilmiş hastalarda) -Kan grubu (Rh) -Direk antiglobulin testi -H pylori -HIV -HCV	-Glikoprotein spesifik antikor -Antifosfolipid antikorlar (trombozis vefetal kayıp öyküsü olanlar) -Antitiroid antikorlar ve TSH -Kadınlarda gebelik testi -Çocuklarda ANA -Viral PCR (parvovirus ve CMV)	-Trombopoetin düzeyi -Reticulated trombositler -PaiG (platelet associated immunoglobulin) -Platelet survival study -Kanama zamanı -Serum komplemanları

Anamnez

Öyküde kanama semptomlarının ne zaman başladığı, İTP'nin akut veya kronik olduğu hakkında fikir verir. Önceden yapılan cerrahi, diş cerrahisi ve travma sonrası oluşan kanama, hastalığın olası süresini tahmin etmek için değerlendirilir (2). Kanamanın yeri ve şiddeti İTP'nin klinik tipini belirler. İTP klinik olarak asemptomatik, hafif (az sayıda peteşi veya ekimoz, hafif epistaksis), orta (peteşi, ekimoz ve mukozal kanamalar, uzun süreli epistaksis ve menorajiler) ve ağır (ağır kütanöz ve mukozal kanamalar, retinal hemoraji, intrakranial hemoraji, diğer sistem kanamaları, hemorajik şok) olarak seyredebilir. Erişkinlerin %30-40'ında İTP asemptomatik ve tam kan incelemesi sonucunda tesadüfen ortaya çıkmaktadır. Öyküde sistemik semptomları sorgulanması diğer trombositopeniye yol açan nedenlerin ortaya çıkarılması açısından önemlidir. Hastada kanama riskini artıracı diğer durumların ve yaşam şeklinin sorgulanması hastanın takip ve

tedavisinde önem kazanmaktadır (31-34). İTP'de sıklıkla aile öyküsünde bir özellik saptanmasa da yine de trombositopeni ve buna eşlik edecek anomaliler (kalıtsal trombositopeni yapabilecek hastalıklara ait bulgular; işitme sorunları, böbrek yetersizliği, iskelet anomalileri vb) sorgulanmalıdır (9).

Fizik Muayene

İTP'de fizik muayenede trombosit tipi kanama (peteşi, purpura, ekimoz, mukokütanöz kanama) ve çocukların %10, erişkinlerin %3 kadarında hafif splenomegali dışında bulgu saptanmamaktadır. Orta-ileri düzeyde bir splenomegali olması durumunda farklı bir neden düşünülmelidir (2). İTP'de spontan olarak ortaya çıkan, deriden kabarık olmayan, basmakla solmayan ve 1-2 mm çapındaki peteşi ve biraz daha büyük olan purpuralar karakteristiktir. Özellikle ekstremitelerde, sırt, kalçalar ve vasküler stazın olduğu yerlerde lokalizedirler. İTP'de kanamalar subkutan hematoma, travmatik kan alınan yerlerde sirküler geniş ekimozlar, mukozal yüzeylerde hemorajik vezikül ve büller, gingival kanama, menoraji, retinal ve konjunktival kanamalar ve intrakranial kanama şeklinde de olabilmektedir. Kanama bulguları sıklıkla trombositopeninin derecesine bağlıdır, trombosit sayısı $< 20 \times 10^9/L$ ise genellikle peteşi, purpura ve hafif mukozal kanamalar, $< 10 \times 10^9/l$ ise ağır mukozal kanamalar, hematüri, intrakranial kanama ve menorajiler gözlenmektedir. Akut kanamaları ve boyundan yukarı alanlarda peteşileri olan olgularda izlem sırasında kanama riskinin daha yüksek olduğu bildirilmektedir (31,33-36).

İTP'de anamnez ve fizik muayenede dikkat edilmesi gereken hususlar Tablo-4'de özetlenmiştir.

Tablo-4: İTP'de anamnez ve fizik muayenede dikkat edilmesi gereken hususlar (8).

<p>HİKAYE:</p> <ul style="list-style-type: none">• Kanama semptomları: Kanamanın tipi, kanamanın şiddeti. kanamanın süresi, geçmişte yapılmış cerrahi işlemler ve doğumda kanama durumu.• Sistemik semptomlar: Kilo kaybı, ateş, baş ağrısı ve otoimmün hastalıklara ait semptomlar (Artralji, deride raş, alopesi, venöz tromboz).• HIV enfeksiyonu için risk faktörleri• Hamilelik• Trombositopeni yapabilecek ilaçlar (heparin, alkol, kinidin/kinin, sülfonamidler) ve kanamaya neden olabilecek aspirin kullanımı, transfüzyon hikayesi• Ailede trombositopeni, kanama semptomları ve otoimmün hastalık semptomları hikayesi• Kanama riskini arttıracak eşlik eden durumlar: Gastrointestinal hastalıklar, merkezi sinir sistemi hastalıkları, ürolojik hastalıklar• Ağır ve potansiyel olarak travmatik aktiviteler içeren yaşam biçimi
<p>FİZİK MUAYENE:</p> <ul style="list-style-type: none">• Kanama bulguları: Kanama tipi (retinal kanama dahil), kanama şiddeti• Karaciğer, dalak, lenf nodları muayenesi ve sarılık gibi karaciğer hastalığı bulguları• Enfeksiyon hastalığı: Özellikle bakteriyemi ve HIV enfeksiyonu bulgusu• Otoimmün hastalıklara bağlı bulgular: Artrit, guatr, nefrit ve cilt vaskülit gibi• Nörolojik fonksiyonlar, iskelet anomalileri.

Laboratuvar Araştırmaları

İTP tanısı esas olarak öykü, fizik muayene, kan sayımı, periferik yayma, otoimmün profil ve diğer araştırmalar kullanılarak

trombositopeninin diğere sebeplerinin ekarte edilmesi ile konur. Eğer öykü, fizik muayene, kan sayımı ve periferik yayma İTP tanısı için uygunsa, İTP' de olağın olmayan özellikleri içermiyor ve diğere sebepleri desteklemiyor ise, İTP'den şüphe edilen olguda rutin çalışmada diğere araştırmalara gerek yoktur (1,2).

Periferik Kan Sayımı

Rutin kan sayımında trombositopeni bulunması otoimmün trombositopeninin ilk bulgusudur. Kan kaybına bağılı olarak anemide görülebilir ancak kanamanın miktarı ve süresi ile orantılı olup sonuçta demir eksikliği anemisinde görülebilir. Eğer anemi saptandıysa retikülosit sayımı eritrositlerin az mı üretildiği yoksa yıkımın mı arttığı konusunda yardımcı olur (2). Trombosit sayısının otomatik kan sayım cihazından çıkan sonuç ile uyumluluğu mutlaka kontrol edilmeli ve yalancı trombositopeni dışlanmalıdır. Tedavi kararı, trombosit sayısının periferik yayma ile değerlendirilmesinden sonra verilmelidir (9).

Periferik Yayma

Trombositopeni yalancı düşük trombosit sayımının bir sebebi olarak EDTA ilişkili trombosit agregasyonuna bağılı pseudotrombositopeniyi ekarte etmek için periferik yayma muayenesi ile desteklenmelidir. Bu durum erişkinlerin % 0,1 kadarında meydana gelir ve EDTA antikoagulanı yerine sitrat kullanılarak alınan örnekte normal trombosit sayımı bulunması ile kolayca kanıtlanır (1,37). Periferik yayma; akut veya kronik lösemiler, myelodisplaziler, megaloblastik anemiler, mikroanjiopatik anemiler, kalıtsal trombositopeniler ve pseudotrombositopeni gibi immun olmayan trombositopenileri ekarte etmek için de incelenmelidir. Diğere altta yatan otoimmün hastalıkları ekarte etmek için bir otoimmün tarama uygulanmalıdır (2).

Anamnez, fizik muayene, kan sayımı ve periferik yayma İTP tanısı için esastır.

Kemik İliği İncelemesi

Sistemik semptomları veya anormal belirtileri olan 60 yaşından büyük hastalarda veya splenektominin düşünüldüğü bazı vakalarda bilgi verici olabilir. Özellikle Hematoloji American Society'deki önceki yönergeler, kemik iliği incelemesini 60 yaş üstündeki İTP şüphelenilen hastalarda şiddetle düşünülmesini önermektedir. İTP'nin yaşlı hastalarda daha sık olduğunun farkına varılmasıyla, eğer başka hiçbir sitopeni mevcut değilse ve fizik muayene ile kan yayması İTP'yle uyumluysa bu grupta kemik iliği incelenmesine gerek olmadığı açıktır. Kemik iliğinin hem aspirasyonu hem biyopsisi yapılmalıdır. Morfolojik değerlendirmeye ek olarak flow sitometrik ve sitogenetik testler yapılabilir. Flow sitometri özellikle KLL'ye sekonder gelişen İTP hastalarını saptamada yardımcı olabilir (2,29).

Helikobakter Pylori Testi

H.pylori enfeksiyonunun tespiti tercihen üre-nefes testi veya dışkıda antijen testiyle tipik İTP'si olan erişkinlerin iyileştirilmesinde klinik etkisi olabilmesi nedeniyle yapılmalıdır. Serolojik saptamada kullanılabilir ancak diğer testlere göre daha az sensitif ve spesifiktir. Hem de IVIg tedavisi sonrasında yanlış (+) sonuçlar gösterebilir (2).

HIV ve HCV Testleri

HIV ve HCV enfeksiyonları ile ilişkili trombositopeni klinik olarak primer İTP'den ayrılanamayabilir ve hastalarda diğer semptomlar ortaya çıkmadan birkaç yıl önce gözükabilirler. İTP'den şüphelenilen erişkin hastalarda HIV ve/veya HCV enfeksiyonu için rutin serolojik değerlendirme, yerel prevalans ve hatta özgeçmişindeki kişisel risk faktörleri dikkate alınmaksızın yapılmalıdır. Bu enfeksiyonların kontrolü ile hastanın hematolojik remisyonu tamamen sağlanabilir (2).

Kantitatif İmmünglobulin Seviyesi Testi

Baseline immunoglobulin (Ig) seviyeleri (Ig G, Ig A, Ig M) erişkinlerde ölçülmelidir. Bu test ayrıca çocuklarda da düşünülmelidir ve persistan veya kr. İTP'si olan çocuklarda yeniden değerlendirmenin bir parçası olarak ölçülmelidirler. Düşük Ig seviyeleri yaygın değişken immün yetmezlik (common variable immunodeficiency (CVID)) veya selektif IgA eksikliği gibi durumları ortaya çıkartabilir. İTP'nin immünsüpresif ajanlarla tedavisi

CVID'da relatif olarak kontrendikedir. IVIg kullanımından önce ideal olarak Ig seviyeleri test edilmesi gerekse de, sıklıkla sonuçlar öğrenilmeden önce hastalar tedavi edilmek durumunda kalırlar (2).

Direkt Antiglobulin Testi (DAT)

Pozitif DAT bir çalışmada İTP'li 205 hastanın (186 erişkin,19 çocuk) %22'sinde saptanmıştır. Ancak klinik önemi bilinmemektedir. DAT'ın yapılması genel olarak yüksek retikülosit sayısı olan anemili bir hastada ve eğer anti-D Ig tedavisi düşünülüyorsa uygundur (2).

Kan Grubu Rh (D) Tiplemesi

Eğer anti-D Ig verilmesi düşünülüyorsa bu önemlidir.(2)

Potansiyel Faydası Olabilecek Testler

Antitrombosit Antikor Çalışmaları, Glikoprotein-Spesifik Antikor Testi:

Spesifik trombosit glikoproteinlerine karşı antikorlarla ilgili testlerin rutin yapılması tavsiye edilmez. Çünkü platelet-associated IgG (PalgG) seviyesi hem immün hem de non-immün trombositopenide artar (2).

Antifosfolipid Antikorlar

Antifosfolipid antikorlar (antikardiyolipin antikorları ve lupus antikoagülanını içerir), tipik İTP'li erişkin hastaların yaklaşık %40'ında saptanır. Antifosfolipid antikorların varlığı İTP tedavisine yanıtı etkiliyor gibi görünmemektedir. Antifosfolipid sendromu semptomları yokluğunda rutin test önerilmez (2).

Antinükleer Antikorlar

Pozitif antinükleer antikor (ANA) testi çocuklukta İTP'nin kronikliğinin göstergesi olabilir (2).

Antitiroid Antikor ve Tiroid Fonksiyon Testleri

İTP hastalarının %8-14'ünde klinik olarak takiben hipertiroidi gelişir. Tiroglobuline karşı antikor geliştirenlerde hiper/hipotiroidi gözlemlenir. Hipertiroidizmi (azalmış trombosit yaşam süresi) veya hipotiroidizmi (olası azalmış trombosit üretimi) olan hastalarda hafif trombositopeni rapor edilmiştir ve bu durumu ötiroid durumun yeniden ortaya çıkmasıyla sıklıkla

düzelir. Klinik olarak tiroid hastalığı için risk altında olan hastaların belirlenmesinde tiroglobulin ve TSH'a karşı antikorların ölçülmesi faydalı olabilir (2).

Diğer Akut ve Persistan Enfeksiyonlar İçin Testler

Akut viral enfeksiyonlar ve bazı aşular (canlı attenüe virüs aşuları) trombositopeni ile ilişkili bulunmuştur. Buradaki trombositopeni sıklıkla geçicidir. Bazı kronik enfeksiyonlar, örneğin parvovirüs ve sitomegalovirüs de trombositopeniye yol açabilir (2).

Kanıtlanmamış veya Faydası Belirsiz Olan Diagnostik Testler

İTP'nin diğer trombositopenilerden ayırıcı tanısında kanıtlanmış bir rolü olmayan bazı testler vardır (Tablo-3) ve bu testler hasta yönetiminde rehberlik etmezler (2).

İTP'li Hastaların Yönetimi

Aynı yaş ve cinsiyetteki kişilerle karşılaştırıldığında yaklaşık %60 daha yüksek mortalite oranı olan İTP'nin bening bir hastalık olduğu düşünülür (38). Bu yüksek ölüm riski büyük ölçüde 60 yaş ve üzeri İTP'li hastalarda yoğunlaşmıştır (39). Buna rağmen, ölümcül kanama sadece şiddetli trombositopeni ve yaygın kanama yada trombosit sayısı 2×10^9 /L'nin altında olmadıkça spesifik tedavinin gerekli görülmediği durumlarda oluşur. Bazı hastalar için bir başka önemli unsur da, tedavinin yan etkisinden olan morbidite İTP'nin sebep olduğu herhangi bir problemi aşabilir (12,39). Bu nedenle İTP'li hastaların yönetiminde; hastaların yaşı, hastalığının şiddeti ve beklenen doğal seyir dikkate alınmalıdır. Uluslararası konsensus paneli yönergeleri hastaların önceliğinin önemini kabul etmiştir. İTP hastalarının halsizlikle, kanama korkusuyla, günlük yaşam aktivitelerinden kısıtlanmış şekilde, önemli profesyonel ve eğlence faaliyetlerinden yoksun olarak ve yaşam kalitesi düşük şekilde yaşaması gittikçe daha da önemsenmeye başlanmıştır (30).

Trombositopeninin derecesi ile kanama riski arasında her zaman bir korelasyon olmayabilir. Bazı ciddi trombositopenili hastalarda kanama gözlenmezken daha hafif trombositopenililerde daha ciddi kanama

gelişebilmektedir. Neylon ve ark. (40) çalışmasında kanamadan ölen üç hastanın sadece birinde trombosit değeri $10 \times 10^9/L$ 'den düşüktü.

Erişkin İTP'de tedavinin ana hedefi hastada majör kanamayı önleyebilecek güvenli bir trombosit sayısına ulaşmaktır, trombosit değerini tamamen normale getirmek değildir. Fatal kanama riski oldukça düşüktür, daha çok yaşlı ve kanamaya neden olabilecek ek hastalığı olanlarda veya ilaç kullanımında (aspirin, coumadin, NSAİİ v.b) ağır kanama riski yükselmektedir (9). Kanama riskini belirlemede yaş önemli olup 40 yaş altı ve 60 yaş üstü hastalarda ciddi kanama riski %0,4 ve %13 tür (3,4). Sedanter yaşayanlarla aktif yaşama sahip insanlar arasında bir çalışma yapılmadığından güvenli sayılabilecek trombosit düzeyleri ile ilgili kesin sınırlar bilinmemekle birlikte, fiziksel stress altında yaşayanlarda $50 \times 10^9/L$, kontak sporları yapanlarda ise $80 \times 10^9/L$ önerilmektedir (3,10,12). İTP hastalarında kanama riskini artıran durumlar; (9)

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

Kanamaya bağlı ölüm trombositopenik olgularda ana kaygıdır. Ancak 17 olgu serisine dayanan yeni veriler gözden geçirildiğinde ölümcül kanama riski olgu başına 0,0162-0,0389/ yıl'dır (risk zamanı trombosit sayısı $< 30 \times 10^9/L$ olduğu zaman olarak tanımlanmıştır) (39). Portielje ve ark. (12) tarafından yayınlanan makalede ise olguların kanamadan çok enfeksiyondan öldüğü bulunmuştur.

Erişkinde tedaviye başlamayı gerektirecek eşik trombosit değeri tartışmalıdır, önemli olan hastanın kanama bulgularıdır. Kısaca;

- Trombosit sayısı $> 30 \times 10^9/L$ olan ve herhangi bir kanama bulgusu olmayan hastalar kanama riskini artıracak durumlar açısından değerlendirilmeli ve 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 (9).

Tedaviye Yanıtın Tanımlanması

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

a. Tam yanıt: Tedavi sonrası trombosit sayısının $> 100 \times 10^9/L$ olması

b. Yanıt: Trombosit sayısının $30-100 \times 10^9/L$ olması ve başlangıç trombosit sayısının en az 2 katına ulaşılması

c. Yanıtsız: Trombosit sayısı $< 30 \times 10^9/L$ olan ve başlangıç trombosit sayısının 2 katına ulaşamamış olgular

d. 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 (azatioprine bağımlı vb) için de geçerli olabilir. Bu olgular cevapsız kabul edilmelidir.

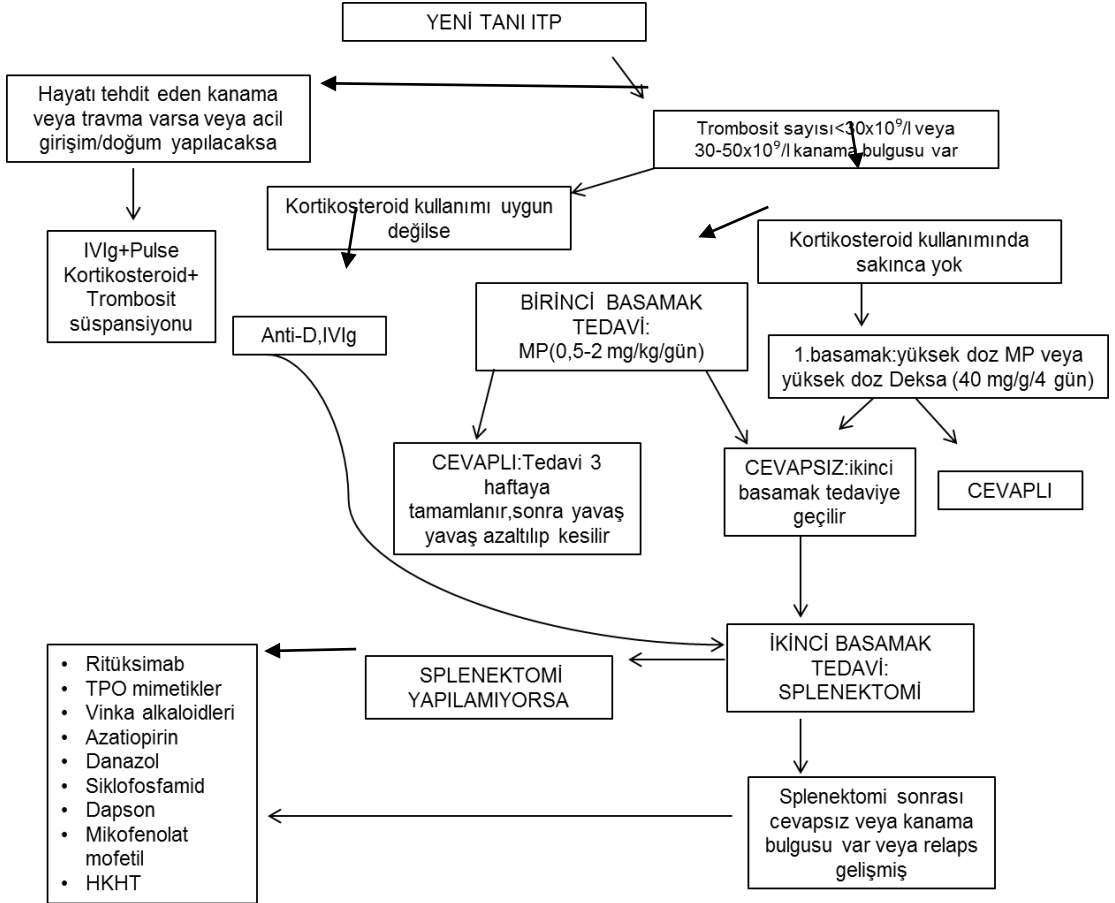
e. Refrakter İTP: Bu tanımlama için iki gereklilik mevcuttur. Birincisi splenektomi uygulanmış olmalıdır. İkincisi splenektomi sonrası trombositopenik seyreden hastada kanama bulguları veya tedaviyi gerektirecek klinik koşullar olmalıdır. Splenektomi yapılmamış olgularda refrakter İTP'den söz edilemez.

f. Bir veya daha fazla ilaca yanıtsız İTP: Splenektomi yapılmamış ya da yapılamamış bir İTP hastasında bir çok tedavi şekline (kortikosteroid, İVİg, immunosupresifler v.b) yanıtsız trombositopeni bulunması olarak tanımlanır (9).

İTP'de hastaneye yatırma kriterleri:

1. Major kanama, derin mukokutanöz kanamaların olması
 2. Trombosit sayısının $10 \times 10^9/L$ 'nin altında olması ile birlikte önemli kanama veya uyumsuzluk öyküsü olması
 3. $10 \times 10^9-20 \times 10^9/L$ arasında trombosit sayısına sahip olup tedaviye yanıt vermeme (özellikle acil takipte zorluk öngörülüyorsa)
- Bunların dışında çoğu İTP hastası ayaktan tedavi edilebilir (30).

Erişkinde Kronik İTP tedavisi



Şekil-1:Erişkin hastada kr. İTP tedavi algoritmi. MP:Metilprednizolon, Deksa: Deksametazon,HKHT: Campah-1 H Campath-1 H (9).

Verilen tedavilere cevap oranı kriterleri çeşitli çalışmalarda farklılıklar gösterir, bu yüzden bireysel tedavi seçenekleri için cevap oranlarının direkt

karşılaştırmasını yapmak zordur (2). Erişkinlerde görülen İTP için önerilen tedavi algoritmi Şekil-1'de görülmüyor.

A.Yeni Tanı Konmuş Kronik İTP Hastasında Birinci Basamak Tedavi

Kortikosteroidler

Yaşamı tehdit eden bir kanama yoksa birinci basamakta erişkinde ilk tercih edilen ilaçtır. Hastaların yaklaşık 2/3'de standart dozlardaki kortikosteroid ile kısmi ve tam yanıt elde edilmiştir. Çoğu yanıt tedavinin ilk haftasında meydana gelir (4).

Kortikosteroidlerin etki mekanizması tam olarak aydınlatılmamış olup İTP'nin doğal seyrini değiştirmemekle birlikte antikorla doku makrofaj klirensini zayıflatarak antikorla kaplı trombositlerin kemik iliğindeki fagositozunu engelleyip böylece trombosit üretimi artırılır, otoantikor yapımını azaltırlar (3,4,31). Ayrıca, kan damarlarına olan direkt etkileri sayesinde trombosit sayısından bağımsız olarak kanamayı azaltırlar. Ne yazık ki yan etkileri hızlıca ortaya çıkar ve önemli komplikasyonlar meydana getirirler. Zamanla steroidlerin zararlı etkileri faydalarının önüne geçmektedir (2).

Ülkemiz koşullarında metilprednizolon (MP) 0.5-2 mg/kg önerilir. Bu tedavi 3 hafta sürmeli, sonra yavaş yavaş azaltılarak kesilmelidir. Bu tedavinin kısa süreli yüksek doz tedavi veya IVlg'e kıyasla daha uzun süreli yanıt oluşturduğu bilinmektedir. Ancak en önemli komplikasyonları cushingoid görünüm, hipertansiyon, kan şekerinde yükselme, psikoz, peptik yakınmalar ve osteopenidir. Bu komplikasyonlardan kaçınmak için trombosit sayısı $100 \times 10^9/L$ 'yi bulunca steroid dozu yarıya inilerek, tedavi yarı dozda 3 haftaya tamamlanabilir. 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) kullanılır. Eğer 4 hafta kullanılan kortikosteroid tedavisine yanıt alınamamış ise ilaç kesilmelidir (2,9).

Prednizolon tedavisi alan İTP'li erişkin hastaların sadece %10-15'inde kalıcı remisyon olduğu görülmüş (4). Randomize olmayan iki büyük

çalışma, yüksek dozda (40 mg/gün, 4 gün boyunca) oral deksametazon ile kısa süreli tedavilerin iyi tolere edildiğini ve standart doz kortikosteroidli çalışmalarla karşılaştırıldığında daha yüksek yanıtların olduğunu göstermiştir (41,42).

Deksametazon, kronik refrakter İTP hastalarının kullanımında terk edilmiş olmasına rağmen, deksametazon ile yapılmış 2 büyük birinci basamak tedavisi çalışmasında yüksek başlangıç cevap oranı ve önemli bir idame tedavisi oranı saptandı. Deksametazonun 40 mg/gün dozunda 4 gün kullanılması (günlük 400 mg prednizon kullanımına denktir) yeni tanı erişkin İTP hastalarının yarısında tam yanıt alınmasını sağladı. Diğer bir çalışmada, her 14 günde bir 4 siklus (40mg/gün 4 günlük tedavi) yapılmasıyla %86'lık bir yanıt oranı elde edildi ve hastaların yanıt oranı ortalama 8 ay devam etti (42-44).

Metilprednizolonun yüksek-dozda parenteral uygulanması 1.basamak tedavisi başarısız olmuş hastaların tedavisinde çeşitli rejimlerde kullanılmıştır ve %80'lik yanıt oranları vardır. Metilprednizolona kısa dönem yanıt alınmasına bağlı olarak, oral steroidlerle idame tedavisi gerekebilir (45,46).

Anti-D

Eğer İTP hastasında birinci basamakta kortikosteroid kullanımına kontrendikasyon varsa, hasta Rh pozitif ise, hastada otoimmün hemolitik anemi (Evans sendromu) yok ise ve daha önce splenektomi yapılmamış ise Anti-D tedavisi kullanılabilir (9).

Anti-D, Rh D eritrosit antijenine bağlanır. Anti-D'nin İTP'deki mekanizması tam olarak ortaya konulamamıştır. Yaygın olarak kabul edilen bir model, retikuloendotelyal sistemdeki duyarlı eritrositlerin, Fc reseptörler için antikor kaplı trombositlerle yarışarak, immün aracılı olarak temizlenmesini içerir (11).

Rutin dozu 50 mg/kg'dır. 75 mg/kg uygulandığında IVIg ile aynı düzeyde yanıt alındığını gösteren çalışmalar vardır. İnfüzyon süresinin kısa olması, etki süresinin uzun olması (3-4 hafta, bazı hastalarda bir kaç aya uzayabilir), daha küçük bir donör havuzundan elde edilmesi, IVIg'e kıyasla üstünlükleridir. Splenektomi ihtiyacını azaltabilir.

Ateş, titreme gibi infüzyon reaksiyonları nedeniyle mutlaka premedikasyon gereklidir (parasetamol / asetaminofen veya steroidle örn; 20 mg prednison). Hemoliz bu tedavinin kaçınılmaz sonucudur. Hafif anemi beklenebilir ve doz kısıtlayıcı olabilir.

Hemolizin kanıtı, anti-D ile tedavi edilen çoğu hastada mevcut olmasına rağmen, Hemoglobin konsantrasyonundaki düşüş nadiren 2 g/dl'yi aşar. Ancak bazen çok ağır hatta fatal hemoliz gerçekleşebilir. Anti-D kullanımına bağlı gelişen DIC ve akut böbrek yetersizliği bildirilmiştir. Tüm bu nedenlerden dolayı antiglobulin testi pozitif olan ve Hb değerleri 10 g/dl'den daha az olan hastalarda anti-D kullanılmamalı yada aşırı dikkatli kullanılmalıdır. Yan etkilerin tamamı saptanana kadar, bu ajan dikkatle kullanılmalıdır (11).

Anti D immünglobulinin kr. İTP'li çocuk ve erişkinlerde yapılan sınırlı sayıda, çalışmalarda intramüsküler veya subkutan kullanımı daha uygun belki de daha tolere edilebilir olduğu rapor edilmiştir. Çalışmaların hepsinde, hastaların çoğunda tedavinin ilk haftasında bir trombosit yanıtı gözlenmiş hem de bu vakalarda ciddi bir yan etki saptanmamıştı. İTP tedavisinde önerilen tedaviler arasında subkutan veya intramüsküler anti D tedavisinin yer alması için kontrollü prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır (2).

IVIg

Yaklaşık 20 yıl önce kullanılmaya başlamasından bu yana yüksek doz IVIg ile çok sayıda kontrollü çalışma yapılmıştır ve bu çalışmalarda hızlı yanıt oluşturduğu ve kortikosteroidlere eş yanıt oranları olduğu gösterilmiştir, ancak yanıt kısa sürelidir (2). Kritik kanaması olan ve kortikosteroidlere yanıt vermeyen ya da kortikostreoidlerin kontrendike olduğu hastalara genelde tavsiye edilir(11).

İTP'de IVIg'in etki mekanizması büyük ölçüde bilinmez olup, makrofajların Fc reseptörlerinin ve diğer efektörlerin antikor aracılıklı sitotoksitelerinin blokajı, IVIg'de mevcut olan dolaşımdaki trombositlere bağlanan otoantikorları bloke eden anti-idyotip antikorların varlığı ve immüsupresyon aracılığı ile etki ettiğine inanılmaktadır (4,8,10).

Karşılaştırılan klinik sonuçlarla IVIg için birkaç tedavi rejimi kullanılmıştır. Güncel uygulamada, standart doz 1-2 gün süreyle günde

1g/kg'dır. İVİg yaklaşık %80 hastada trombosit sayısını $50 \times 10^9/L$ üzerine çıkarmada etkilidir. Cevap verenlerin %50'den fazlasında, trombosit sayısı normal hale gelir ($100 \times 10^9/L$). Trombosit sayıları tedaviden 1 gün sonra artmaya başlayabilir ve genelde pik seviyelerine ulaşması 1 hafta içinde olur. Tedavi yanıtları genelde geçicidir, 3- 4 haftadan daha uzun sürmez ve tedavi öncesi değerlere düşer. Bu nedenle yaşamı tehdit eden kanaması olan bir hastadan trombosit sayısının yükselmesini istediğimiz durumlarda İVİg tedavisi idealdir ve böyle durumlarda trombosit transfüzyonu ve steroid ile de kombine edilebilir. Ancak pahalı bir tedavi şeklidir (11).

Yan etkileri; baş ağrısı, ateş, titreme, halsizlik, bulantı, ishal, taşikardi, aritmi olarak sayılabilir. Nadir ancak ciddi olan toksisiteler; aseptik menenjit, renal yetmezlik ve trombozudur. Enfeksiyöz hastalık bulaşı korkusu devam etmektedir, ancak son zamanlarda HIV, HTLV-1, HCV, HBV bulaşı ile ilgili bir kanıt yoktur. Bazı hastalarda kortikosteroidler İVİg yanıtını arttırabiliyor gibi görünmektedir. Buna ek olarak, steroidlerle birlikte kullanım infüzyon reaksiyonlarını azaltabilir ve aseptik menenjit önleyebilir (2,9).

IgA içeren İVİg preparatları konjenital IgA eksikliği olanlarda anafilaktik reaksiyona neden olabilir, bu olgulara IgA içermeyen İVİg verilmelidir (9).

B.Erişkin Kronik 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.

İVİg (1g/kg tek veya gerekirse 2 doz) + kortikosteroid (pulse veya orta-yüksek doz) kombinasyonu ardından trombosit süspansiyonu desteği en çok tercih edilen kombinasyondur (9).

Genel Önlemler

Bunlar arasında trombosit fonksiyonunu azaltan ilaçların kesilmesi, kan basıncı kontrolü, menstruasyonun önlenmesi ve travma riskini minimale indirme vardır. Bununla birlikte, antikoagülasyon veya antitrombosit tedavinin

gerekli olabileceği durumlar olabilir (örn; kardiak stenti olan hastalarda aspirin ve / veya klopidogrel gerekebilmektedir). Azalmış renal fonksiyonu olan hastalarda, hemostaz desmopressinle ve hemoglobin seviyesinin en az 10 g/dL düzeyinde tutulmasıyla sağlanabilir (2).

İv. Metilprednizolon

1g/gün -3 günlük (2).

IVIg ve / veya Trombosit Transfüzyonları

Acil, yaşamı tehdit eden kanama olması dışında İTP hastalarında trombosit süspansiyonları ile trombositopeniyi düzeltmeye çalışmak trombositlerin hızla parçalanmasına neden olacağından tercih edilmemelidir. Eğer trombosit süspansiyonu verilmesi gerekiyorsa IVIg ve / veya pulse kortikosteroid uygulamasından sonra yapılması, transfüze edilen trombositlerin yaşam süresini arttırabilir (9). Trombosit transfüzyonu; kanayan İTP hastalarının %42'sinde posttransfüzyon trombosit sayısını $20 \times 10^9/L$ kadar arttırır ve kanamayı azaltabilir (2). Yapılan bir çalışmada 40 hastanın retrospektif incelenmesinde, trombosit transfüzyonu ve IVIg'in birlikte uygulanması kanamanın durmasıyla, yeterli trombosit sayısının restorasyonu ve minimal yan etkiyle neticelenmişti (47).

Vinka Alkaloidleri

Vinkristin; kronik İTP hastalarının küçük bir kısmında trombosit sayısını arttırır. Bununla birlikte, bu ajanın diğer ajanlarla kombinasyonu acil tedavi gereken hastalarda faydalı bir yaklaşım olabilir (2).

Acil Splenektomi

Acil splenektomi ciddi kanama riski nedeniyle ancak çok deneyimli merkezlerde uygulanabilir (9).

Antifibrinolitikler

Oral veya iv traneksamik asid ve epsilon aminokaproik asid gibi antifibrinolitik ajanlar şiddetli trombositopenili hastalarda rekürren kanamayı önlemede faydalı olabilir. Bununla birlikte etkinliği İTP hastalarında randomize çalışmalarda değerlendirilmemiştir. Traneksamik asit (1 gr, günde 3 kez oral) ve epsilon amino kaproik asit (1-4 gr her 4-6 saatte bir (maksimum doz, 24 gr/gün) belirli dental veya cerrahi prosedürlerde özel bir önem taşıyabilir (2).

Faktör VIIa

Sınırlı sayıdaki raporlar intravenöz rekombinant insan faktörü VIIa'nın geleneksel tedaviye dirençli kritik kanamalı hastalarda yararlı olabileceğini düşünmektedir (37).

Plazmaferez

Plazmaferez için bir kısmı akut İTP olan İTP hastalarında kohort çalışmaları yapılmış, kronik İTPlili hiçbir hasta yanıt vermemiştir (2,9).

Anti-D

Etkisi 4-5 günde başladığı için, acil olgularda tek başına ilk seçenek olarak düşünülemez (9).

C.Erişkin Kronik İTP'de İkinci Basamak Tedavi

Onlarca yıldır splenektomi birinci basamak tedavisine cevap vermeyen İTP'li erişkin hastalarda ikinci basamak tedavi olarak kabul edilmiştir. Ancak son zamanlarda, etkili farmakolojik ilaçların uygunluğu tedavi algoritmasındaki splenektomi pozisyonuna meydan okuduğuda görülmektedir (11). İkinci basamak tedavide eğer bir engel yok ise, splenektomi yapılmalıdır. Eğer hastada splenektomi yapılmasına engel bir durum söz konusuysa, alternatif tedaviler gündeme gelebilir (9).

İkinci basamak tedavinin ana hedefi hastanın bireysel özelliklerine göre hemostatik durumu sağlayacak kadar trombosit sayısı artışı elde etmektir. Elverişli olan tedavi modalitelerinin biraz farklılık gösteren aksiyon mekanizmaları vardır ve kapsamlı kategorilere ayrılabilirler; bir kez yapılan ve uzun dönemde remisyon elde etmek için yapılanlar (splenektomi, ritüximab), devamlı veya kronik uygulanması gerekenler (steroidler, immünsüpresifler, trombopoetin reseptör agonistleri) (2).

1.Splenektomi

İTP'de otoimmün saldırıların başlayıp devam ettiği ve düzenlendiği yer olan dalak otoimmün cevabın primer yeri olarak görülmektedir. Dalak, T ve B lenfositlerinin otoreaktif hareketinin aktivasyonun merkezi ve

antitrombosit otoantikorlarının yapım yeri olmasının yanında trombosit yıkımının da başlıca merkezi dalak RES hücreleridir (48-50).

Mc Millan ve ark. (51) megakaryositle birlikte reaktif olmuş dalak hücresinden alınan kültürlerde otoantikor üretmişlerdir. Olasılıkla megakaryositlere bağlanmış antikorlar kemik iliğinden trombosit salınımını engellemektedir. Trombositopeni derecesi ile plazma antikor düzeyleri arasındaki doza bağımlı ilişki normal insanlarda gösterilmiştir. Normal trombosit sayılı splenektomili hastalarda trombositopeni gelişmesi için normal insanlardan daha fazla miktarda İTP plazmasına ihtiyaç gösterirler. Dalak hücresi ve kemik iliği hücreleri arasındaki antikor affinitesinin derecesi belirgin olarak görülmüştür. Yapılan çalışmalarda prednizolon tedavisi ile otoantikor seviyesinde belirgin azalma görüldüğünü, fakat antikorların mutlak yok oluşunun sadece splenektomiyle başarılabilceği gösterilmiştir (49,50).

İTP hastalarında dalaktaki active olmuş T-B hücre fenotiplerinin yüzdesi periferik kandan çok daha fazladır. Ayrıca dalakta folliküler hiperplazi, köpüklü makrofajlar ve ekstrameduller hematopoezi içeren histolojik değişiklikler gözlenmektedir. Splenektomi sonrası otoreaktif T ve B hücre sayısının gerilemesi klinik remisyona öncülük eder. Splenektomi sonrası Tip1 sitokin (IFN γ , IL-2) ekspresyonu dramatik olarak düşmüş ve düşük Th1 aktivitesi hesaplanmıştır. Buna paralel olarak trombosit $190 \times 10^9/L$ 'den $265 \times 10^9/L$ 'ye yükselmiş olup Tip2 sitokin-gen (IL-4 artmış, IL-5 düşmüş, IL-10 değişmemiştir) ekspresyonu ve Th2 aktivite değişikliği minimaldir. İmmün polarizasyonun derecesini gösteren Th1 / Th2 oranının düşüşüne yansıdığı gibi splenektomiden sonra patolojik immün aktivite azalmaktadır. Bu durum immün sistemin trombosit antijenlerini T-helper lenfositlere sunan dalak RES hücreleri tarafından daha az uyarılıyor olmasıyla açıklanabilir. Patolojik yanıtın immün sapması ve immün polarizasyonu Tip 2 sitokinler üzerindeki supresyondan çok Tip 1 mediatörlerin upregülasyonuna bağlıdır ya da Tip 2 cevabı aktif hastalardaki aşırı Tip 1 cevabını kontrolde yetersizdir (49).

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 İTP'de daha erken gündeme gelebilir (9,11).

Splenektomi için genel kabul görmüş kriterler;

1. Ciddi trombositopeni ($< 10-20 \times 10^9/L$)
2. Trombosit sayısının $< 30 \times 10^9/L$ olduğu yüksek kanama riski ve güvenli trombosit sayısını korumak için sürekli glukokortikoid tedavisi ihtiyacıdır (11).

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, yanıt verenlerin %20'de yanıt zaman içinde kaybolur ve haftalar, aylar veya yıllar içinde relaps gözlenir (2,9). Hem prednizolon hem splenektomi trombosit üretimini artırsa da klinik yanıtta asıl etken ortalama trombosit yaşam süresi (MPL) olup splenektomi MPL'yi artırmaktadır. Dolayısıyla splenektomi normal trombosit, trombosit üretimi ve MPL'nin artmasını sağlamaktadır (52).

Splenektomi açık veya laparoskopik yapılabilir. Aksesuar dalak operasyon öncesinde mutlaka araştırılmalıdır.

Splenektomi komplikasyonlarından en önemlileri; kanama, infeksiyon, trombozudur. Son zamanlarda yapılan sistemik analizlerde açık operasyonda komplikasyon oranı: %12,9 laparoskopik de %9,6. Mortalite oranları açık operasyonda %1, laparoskopikte %0.2 olarak bildirilmektedir (2,9). Portielje ve ark. (12) tarafından rapor edilen çalışmada, splenektomi uygulanan 78 olguda iki ölüm meydana gelmiş ve % 26 erken postoperatif komplikasyon (pulmoner emboli, intraabdominal kanama, abdominal apse, abdominal duvarda hematoma, gram negatif sepsis ve diğerleri) gözlenirse de diğer çalışmalarda bu oranlar daha düşüktür. Komplikasyon oranları 65 yaş üstü hastalarda ve ek hastalıkları olanlarda daha fazladır.

Bau ve ark. (53) yaptığı çalışmada, splenektomi öncesinde yapılacak splenik embolizasyonun hastaya verilebilecek trombosit ve eritrosit transfüzyonun önlenmesi için güvenli bir yöntem olduğunu göstermişlerdir

Hem İTP hem de splenektomide tromboemboli riski olduğu için, İTP hastaları postoperatif tromboprolaksi almalıdırlar (2).

Eğer cerrahi için verici trombositlerine ihtiyaç duyuluyor ise bunun splenik arter klempe edildikten sonra verilmesi gerektiğine dair düşük düzeyde delille desteklenen yorum söz konusudur. Bu, fizyolojik olarak mantıklı olmakla birlikte kanıta dayalı çalışmalarla incelenmemiştir (3).

Splenektomiye Yanıtın Öngörülmesi

Splenektomiye yanıtın öngörülmesinde tüm çevrelerce kabul görmüş bir test yoktur. Oral steroidlere veya yüksek doz IVIg'e yanıtta düşük prediktif değer vardır. İndiyum ile işaretlenmiş otolog trombosit taraması (işaretli trombositlerin splenik sekestrasyonu) splenektomiye yanıtın öngörülmesinde en sensitif yöntem olabilir. Ancak çalışmalar burada da çeşitlilik göstermektedir. Taramanın splenik trombosit yıkımını ortaya çıkardığı hastaların yaklaşık %90'ı splenektomiye yanıt verir (2). Najean ve ark. (54) tarafından yapılan çalışmada, trombosit yıkımının splenik paterni %93 pozitif prediktif değere sahiptir, oysa trombosit yıkımının hepatik ya da diffüz paterni %77 negatif prediktif değere sahiptir. Ancak, trombosit sekestrasyon çalışmalarını standardize etmek zordur ve bu test şu anda yalnızca bazı araştırma merkezlerince yapılabilmektedir, eğer erişimi mümkün olursa splenektomi öncesi faydalı olabilir (2,11).

İTP'de yapılacak splenektomi için pozitif prediktif ve prognostik faktörler için pekçok çalışma yapılmış olup sadece genç yaş pozitif bir prognostik faktör olarak bazı çalışmalarda raporlanmıştır. Operasyon öncesi ve sonrası trombosit sayıları, medikal tedaviye yanıt, medikal tedavi ve splenektomi arasında geçen zamanın splenektomi yanıtına olan etkisi konusunda yapılan çalışmalarda müsbet bir sonuç elde edilememiştir (55,56). Pek çok çalışmada steroid yanıtı pozitif bir prognostik faktör olarak bulunsa da IVIg konusunda farklı yanıtlar mevcuttur (10,48).

Aksesuar Dalak

Hastalarda splenektomi yanıtı aksesuar dalak çıkarılmasındaki başarısızlık nedeniyle zaman zaman başarısız olabilir. Splenektomi sonrası tekrarlayan ve persistan İTP'li hastaların %12-43'ünde aksesuar dalak bulunmuştur. Başlangıçtaki splenektomiye yanıt alınmasını takiben relaps

gelişen hastalarda, aksesuar dalak için değerlendirme yapılmalıdır. Bununla birlikte, başlangıçtaki splenektomiye hiç yanıt vermeyen hastalarda, yanıt oldukça nadirdir. Rezidüel dalak dokusunun varlığı Howell-Jolly cisimcikleri için yapılan kan smear muayenesi ile teşhis edilebilir. Kalıcı dalak dokusu radyonüklid tarama ile doğrulanabilir (2,11).

Splenektomi Sonrası Enfeksiyonun Önlenmesi

Splenektomize hastalar yaşam boyu streptococcus pneumoniae, neisseria meningitides ve haemophilus influenzae enfeksiyonları açısından risk altındadırlar. Splenektomi yapılan hastalarda çok kuvvetli enfeksiyonlar (tahmini mortalite oranı her yıl 1000 hastada 0.73'tür) için az da olsa risk vardır. 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 ve yıllık influenza aşısı önerilmektedir. Son 6 ayda rituksimab almış olgularda aşılama yeterli olmayabilir. Bu hastalarda B hücreleri düzeldiği zaman tekrarlanmalıdır (2,3,9,11).

Bazı çalışmalarda, asplenik hastalara uzun dönem antibiyotik profilaksisi verilmiştir (phenoxymethylpenicillin 250-500mg günde iki kez veya erythromycin 500mg günde iki kez). Bununla birlikte, yaşam boyu antibiyotik profilaksisinin faydası kanıtlanmamıştır ve geç enfeksiyonların oranı göreceli olarak düşüktür, bu nedenle bir konsensüse ulaşamamıştır (2).

Splenektomize hastalarda ateşli bir hastalık sırasında kullanım için pratik bir uygulama evde antibiyotik desteğidir (örn; penisilin ,eritromisin veya levofloksasin). Postsplenektomik enfeksiyon riski konusunda hastalar eğitilmelidirler, ateş 38°C veya 101°F den yüksek olduğunda acile başvurmaları gerektiği söylenmelidir. Ayrıca, hastanın asplenik olduğu konusunda hekimleri uyaracak kartlar taşınmalıdır (2).

2. Medikal Tedavi

Azatiopürin

Bazı yeni verilere rağmen, bu ajanın hala faydalı olduğu konusunda konsensüs vardır. Araştırmacılar 18 ay boyunca günde 150 mg azotiopürin alan 53 hastanın (40 splenektomize) %45'inde tamamen yanıt alındığını rapor etmişlerdir. Devamlı terapi genellikle gerekse de, sıklıkla azalmış dozlar

yeterli olmaktadır (57). Komplikasyon olarak lösemi diğer hastalıklarda azotiopürinle ilişkili olarak çok nadiren görülmektedir ancak İTP hastalarında saptanmamıştır (58).

Siklosporin A

Siklosporin A (2.5-3 mg/kg/gün) İTP hastalarında tek ajan olarak veya prednizonla verildiğinde etkilidir ancak yan etkileri bazı hastalar için bunu uygunsuz yapar (örn; yaşlı hastalar ve renal yetersizliği olan hastalar). 1. basamak tedavisine direnç gösteren hastaların %80'inden fazlasında iyi yönde klinik ilerleme gözlenmiştir. %42'sinde de tam yanıt alınmıştır. Remisyonlar tedavinin kesilmesinden sonra sürekli olabilir (ortalama 29 ay). Yan etkiler genellikle geçicidir ancak yorgunluk, renal yetersizlik, hipertansiyon ve nöropati gözlenebilir (59,60).

Siklofosfamid

Oral (1-2 mg/kg/gün en az 16 hafta) veya iv siklofosfamidle (0.3-1 g/m² 2-4 hafta boyunca haftada 1-3 doz) immüsupresyon kortikosteroidlere ve/veya splenektomiye refrakter olan hastalar için kullanılmıştır. Cevap oranları %24-85 arasında ve toksisite hafif-orta arasında değişkenlik göstermektedir. Bununla birlikte, İTP ve SLE hastalarının siklofosfamid tedavisinden sonra AML geliştirdikleri konusunda yayınlar bildirilmektedir (2).

Danazol

Danazol hafifletilmiş bir androjendir. Günde 2-4 kez (10-15 mg/kg/gün) 200 mg dozunda kullanılır. Yanıt oranlarının %60-67 olduğu kaydedilmiştir (splenektomi sonrasında 57 İTP hastasında ≥ 2 ayda $> 50 \times 10^9/L$). Yaşlı kadınlarda ve splenektomize hastalarda en yüksek yanıt oranlarına ulaşılmıştır (61).

Dapson

Dapson orta düzeyde steroid harcayan bir ajandır. Genellikle 75-100 mg/gün dozunda oral olarak uygulanır. Dapson 1. basamak steroid tedavisine yanıt vermeyen hastalarda splenektomiyi 32 aya kadar geciktirebilir. Bununla birlikte splenektomize hastalarda yanıt oranları düşüktür. Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği açısından erkek hastalar tedaviye başlamadan önce hemoliz ve methemoglobinemi açısından monitorize edilmelidirler (62).

Mikofenolat mofetil (MMF)

MMF bazı İTP hastalarında faydalı olduğu gösterilmiş bir antiproliferatif immünsupresandır. Progresif olarak artan dozlarda (haftada 2 kez, 3 haftadan fazla 250 mg artışla optimal 1000 mg/gün) MMF uygulanması refrakter İTP hastalarının %39'unda trombositlerin üretimini arttırdığı ancak bu artışın devamlı olmadığı görüldü (63). Retrospektif bir çalışmada, genel yanıt oranı %78 olduğu görüldü (majör yanıt, %78 > 80 x10⁹/L; orta düzeyde yanıt, 30-80 x 10⁹/L 3 ayda) (64)

Rituximab

B lenfositleri üzerindeki CD20 antijenine karşı bir human monoklonal antikordur. Başlangıçta lenfoma tedavisi için geliştirilmiştir. İTP'de kür sağlayabilecek ikinci tedavi yöntemidir. İTP tedavisinde rituximab ile ilgili pek çok çalışma yapılmış olsada randomize kontrollü bir çalışma yoktur (29). Yapılmış olan çalışmalarda hastaların %60'ının yanıt verdiği ve bununda yaklaşık %40'ının tam yanıt verdiği saptanmıştır. Tedaviye yanıt genellikle 1-2 hafta ile 6-8 hafta arasında alınır ve parsiyel yanıt verenlerde 2 ay-5 yılda sonlanır veya başlangıçta tedavi edilenlerin %15-20 sinde 5 yıldan fazla sürer. Uzun süreli (>1 yıl) tamamen yanıt alınmış olan hastaların çoğunda eğer hastalık tekrar ederse tedavi tekrarına yanıt alınır (65-67).

Yapılan bir çalışmada 2 yıllık gözlemden sonra, herhangi bir ek tedavi kullanılmadan hastaların %33'ünde trombosit sayısı 50x10⁹/L veya daha fazla ve %40'ında trombosit sayısı 30x10⁹/L veya daha fazla oldu (68). Çalışmalarda genellikle 375 mg/m² dozunda ritüksimab kullanılmasına rağmen, daha düşük dozlar da (100 mg IV haftada, 4 hafta boyunca) etkili olabilmektedir, ancak daha düşük doz kullanımda yanıt alınması için biraz daha fazla beklenmesi gerekmektedir. Şu anda İTP hastaları için standart ritüksimab dozları bilinmemektedir ve ajanın potansiyel toksisitesine ve fiyatına bağlı olarak gelecekteki çalışmalarda optimal dozun belirlenmesi gerekmektedir (69). Başlangıç tedavisinde yüksek doz deksametazonla birlikte ritüksimabın kombinasyonu ile yüksek cevap oranları rapor edilmiştir (70).

Ritüksimab aktif hepatit B olan hastalarda kontrendikedir. Ritüksimabla ilişkili yan etkiler genellikle hafif veya orta düzeydedir, düşük

enfeksiyon insidansı gözlenir. Ayrıca lenfomalı hastalarda ve son zamanlarda sınırlı sayıda SLE ve İTP'li hastada ritüximab tedavisiyle ilişkili 50 den fazla progresif multifokal lökoensefalopati gözlenmiştir. Bu yüzden, ilave uzun dönem güvenlik verilerine ihtiyaç vardır (2).

Trombopoetin Reseptör Agonistleri, Romiplostim ve Eltrombopag

İmmün sistemi düzenlemek yerine diğer bir teröpatik yaklaşım da trombosit üretimini stimüle etmektir. Trombopoetin (TPO) trombosit üretimini regüle eden primer faktördür ve TPO reseptörünü ve trombosit üretimini arttıran çeşitli TPO-reseptör agonistleri geliştirilmiştir. İTP tedavisinde 2 ajan, romiplostim ve eltrombopag FDA onayı almıştır. Romiplostim 1-10µg/kg subkutan haftalık enjeksiyonlar şeklinde uygulanır Yanıt 1-4 haftada ortaya çıkar, ilaç devam edildiği sürece yanıt korunur. Eltrombopag oral non-peptid TPO reseptör agonistidir ve günlük 25, 50 veya 75 mg'lık dozlarda oral yolla uygulanır. Etkisi ikinci haftadan sonra başlamaktadır (9).

Faz 1-3 çalışmalarından elde edilen veriler göstermiştir ki her iki ilaç da hem sağlıklı gönüllülerde hem de İTP hastalarında trombosit sayısını arttırmada yüksek oranda etkilidir. 2 paralel, plasebo kontrollü, çift kör randomize faz 3 çalışmalarında, romiplostim 63 splenektomize ve 62 nonsplenektomize hastaya 6 ay verilmiştir. Genel trombosit yanıtı (24 çalışma haftasında ≥ 4 haftada, $> 50 \times 10^9/L$) romiplostim kullanan hastaların %79 ve %88'inde gözlenmiş plasebo kullananlarda bu oran %0 ve %14 olmuştur (71). Benzer oranlar kronik relaps olmuş veya refrakter İTP hastalarında (114 vakada) eltrombopag kullanımı ile de başarılmıştır. Çalışmanın 43'üncü gününde eltrombopag kullanan hastalarda $> 50 \times 10^9/L$ trombosit sayısına hastaların %59'unda ulaşılırken plasebo hastalarında bu oran %16'da kalmıştır (72).

2 romiplostim çalışması boyunca romiplostimle tedavi edilen hastaların %87'si, steroid ve IVIg içeren mevcut İTP tedavilerini azaltmış ya da bırakmıştır (71). Romiplostimden elde edilen uzun süreli veriler devamlı terapide yanıtların 4 yıla kadar devam ettiğini göstermiştir. Bu sayede hastaların çoğu steroid tedavisini azaltmış veya sonlandırmıştır. Bu önemli bir bulgudur. Özellikle de uzun süredir immünsupresif tedavi altında olan

hastalar için önemlidir. TPO reseptör agonisleri bu hastalarda mortalite ve morbiditeyi minimize etme potansiyeline sahiptir (73).

Yan etkilerin bir çoğu hafif olmasına rağmen (%20'sinde başağrısı, halsizlik, burun kanaması, artralji gibi). 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 (9).

Artmış kemik retikülin sayısı ile ilgili endişeler artmıştır. Romiplostim çalışmasında yer alan 271'den fazla hastanın 10'unda ve eltrombopag çalışmasında yer alan 117 hastanın 7 sinde bu artış görülmüştür (71,73). Uzun dönemli yapılan çalışmalar bu bulgunun önemini hedef alacaklardır ve rutin monitörizasyonun gerekli olup olmadığını saptayacaklardır. Eltrombopagle yapılan sıçan çalışmalarında, İTP hastalarında karaciğer fonksiyon test bozukluğu eltrombopag alan hastaların %13'ünde gözlenmiştir (73,74). Bu ilaçların uzun süreli kullanımına ait güvenlik verileri henüz yeterli değildir (9).

TPO reseptör agonistleri mekanizmaları gereğince bir idame tedavisi olarak düşünülürler. Tedavinin kesilmesini takiben, hastaların birçoğunda daha düşük trombosit seviyesi gözlenir (yaklaşık %10'unda eşik değer in altına düşer). Bununla birlikte bazı hastalar tedavinin kesilmesine rağmen trombosit sayısı ile ilgili bir sorun yaşamazlar (71).

Vinka alkaloidleri

Vinka alkaloidleri hastaların 2/3'de 1-3 haftada sona erecek bir geçici trombosit yükselmesi sağlarlar. Splenektomize hastaların yaklaşık yarısı vinka alkaloidlerine yanıt verir ancak bu etki devamlı değildir (2).

D. Kronik. Refrakter İTP ve Üçüncü Basamak Tedavi

Splenektomi sonrasında %20 olguda hemostazı sağlamaya yetecek kadar trombosit düzeyine ulaşamayabilir. Ayrıca splenektomiye yanıt vermiş hastaların %10-20'sinde sonuçta relaps gelişecektir. 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. Standart tedavileri başarısız olmuş ve hala tedavi gereksinimi olanlar için seçenekler sınırlıdır. Bu durumda, daha fazla tedavi yapılmasının riskleri hastayla tartışılmalıdır ve tedavinin faydasıyla kıyaslanmalıdır. Ayrıca, trombositopeni için diğer potansiyel etyolojilerde geniş şekilde araştırılmalıdır. Bazı hastalar toksik tedavi rejimleri altına girmektense düşük trombosit sayıları ile yaşamayı tercih edebilmektedirler. Bu hastalarda tedavi yaklaşımı belirlenirken hastanın medikal ve sosyal koşulları, ilaçların yan etkileri, maliyetleri gibi birçok faktör göz önüne alınarak tedavinin kişiselleştirilmesi önerilir. (2,9)

Kombinasyon Kemoterapisi

Kombinasyon kemoterapisi bazı kronik refrakter İTP hastalarında etkili olabilmektedir. Siklofosfamidin (100-200mg/ gün IV) 1-5 veya 7 gün (1. gün başlayacak sonra 5. veya 7. güne kadar devam edecek) ve prednizonun (0.5-1 mg/kg oral günlük) 1.'den 7. güne dek, vinkristinle (1-2mg IV) 1. günde (vinkristin sadece 1inci gün) ve aşağıdakilerden bir tanesiyle kombinasyonu: azotiopurin (100 mg oral günlük) 1. günden 5-7 gün veya etoposid (günlük 50 mg oral) 1. günden 7. güne değerlendirilmiştir. 31 hastada genel yanıt oranı %68 idi Tam yanıt alınanların oranı %42 idi (75,76). Daha uzun süreli izlem remisyonun kalıcılığı ve sekonder kanser risklerini değerlendirme açısından önemlidir (2).

Campah-1 H Campath-1 H

Şiddetli refrakter İTP hastalarında bir alternatif tedavi seçeneğidir. Bununla birlikte bu ilacın potansiyel, şiddetli, yaşam tehdit edici, immünsupresif olabilme özelliği vardır ve uzun süreli antifungal, antibakteriyel ve antiviral profilaksi gerektirir (2,9).

Hematopoetik Stem Cell Transplantasyonu

Otolog veya allogenic hematopoetik stem cell transplantasyonu yapılan kronik refrakter İTP'li bazı hastalarda remisyonlar indüklenmiştir. Bununla birlikte, nötropenik ateş, serebral kanama ve septisemi gibi potansiyel fatal toksisiteler olabilir (2,9).

3. basamak tedavide kullanılabilen diğer tedaviler romiplostim, eltrombopag, rituksimab, danazol, siklosporin, dapson ve mikofenolat mofetildir (9).

Kolşisin, C vitamini, interferon-alfa, protein A immunadsorbsiyon kolonu, plazmaferez, kullanımının erişkin İTP hastalarında yararı olmadığı gösterilmiştir.

Destek Tedavileri

İTP hastalarında kanama bulgularını azaltarak yaşam kalitesini artıran destek tedavilerinden mutlaka yararlanılmalıdır. Antifibrinolitikler (traneksamik asit), menstrual kanamaları engellemek için hormon tedavisi veya hormonlu rahim içi araç uygulamaları destek tedavilere örnektir (2,9).

Gebelik ve İTP

Gebelikte trombositopeni yapan pek çok neden mevcuttur (Tablo-5). Gebelerin yaklaşık %5-7'sinde herhangi bir patolojik durum olmadığı halde trombosit değeri ikinci trimesterden itibaren azalabilir. Gestasyonel trombositopeni olarak adlandırılan bu durumda trombosit değeri genellikle $70 \times 10^9/L$ değerinin üzerindedir, kanama riski yoktur, bebekte trombositopeniye yol açmaz. Etyopatogeneizde hemodilüsyon, endotel hasarı, plasentanın trombositleri tüketmesi, gebelik sırasında megakaryopoezin baskılanması sayılabilir. Trombosit sayısı doğumdan hemen sonra normale döner. Gebelikte eğer birinci trimesterden itibaren izole trombositopeni varsa ve trombosit değeri herhangi bir trimesterde $< 50 \times 10^9/L$ oluyorsa, öncelikle İTP düşünülmelidir. Daha önce İTP tedavisi görmüş olgularda gebelik sırasında İTP tekrarlayabilir, bilinen kronik İTP'li hastalarda trombosit sayısı daha da düşebilir veya ilk atak gebelikte ortaya çıkabilir.(9).

Tablo-5: Gebelikte trombositopeni nedenleri (9).

Gebelikte trombositopeni nedenleri
1) Gestasyonel trombositopeni
2) Otoimmün trombositopenik purpura
3) Pre-eklampsi, eklampsi
4) Sistemik lupus eritematozus, antifosfolipid sendromu
5) HELLP sendromu
6) Trombotik trombositopenik purpura
7) Gebeliğin akut yağlı karaciğeri
8) Folat eksikliği
9) Kemik iliği yetersizliği

Gebelerde İTP tanısı için diğer tüm trombositopeni sebeplerinin dışlanması gereklidir. Tanıda erişkin İTP hastalarının tanı algoritması kullanılır. Atipik belirti ve bulgu yoksa kemik iliği incelemesine gerek yoktur. Maternal anti-trombosit antikor ölçümünün tanıda yeri yoktur. Gebe İTP takibinde deneyimli kadın doğum hekimi, hematoloji, anestezi ve neonatoloji uzmanları birlikte çalışmalıdır. Trombosit sayısı gebeliğin son trimesterinde daha düşük olacağından sık ölçümlerle tedavi ve takibe karar verilmelidir. Amaç peripartum dönemde güvenli bir trombosit sayısı sağlamaktır. Birinci ve ikinci trimesterde semptomatik hastalara, trombosit sayısı $< 20-30 \times 10^9/L$ olanlara, amniyosentez v.b işlem gerekenlere trombosit sayısını yükseltecek tedaviler yapılabilir. Doğum, spinal ve epidural anestezi için trombosit değerleri tartışmalıdır; genel olarak $70 \times 10^9/L$ üzerinde olması hedeflenmektedir (9).

Gebelerde İTP tedavisi

Kortikosteroidler ve/veya IVIg ilk basamakta tercih edilir. Anti-D ve splenektomi az sayıda olguda uygulanmıştır. Azatiyoprin ve rituksimab yanıtız olgularda seçilebilir. Danazol, vinka alkaloidleri, TPO-reseptör agonistleri, azatiyoprin dışındaki immunosupresiflerin kullanımı önerilmez.

Kortikosteroidler

Düşük doz başlanmalıdır, efektif trombosit sayısını sağlayacak en düşük dozlarla devam edilmelidir. Gebeliğin son haftalarında trombositopeni ağırlaşabileceği için azaltma yapılırken dikkat edilmelidir. Gebelerde kortikosteroidlerin yan etkileri (hipertansiyon, osteopeni, hiperglisemi, aşırı kilo alma ve psikoz eğilimi) daha fazla olabilir. Doğum sonrasında genellikle yavaş yavaş azaltılarak kesilir.

IVIg

Eğer kortikosteroid tedavi etkili değilse, ciddi yan etkileri olursa, veya hızla trombosit sayısını yükseltmek gerekiyse IVIg kullanılabilir.

Anti-D

Splenektomi yapılmamış ve Rh pozitif gebelerde kullanılabilir. İkinci ve üçüncü trimesterde anne ve fetusda güvenle kullanılabilir. Anne ve bebekte hemolitik anemiye neden olabilir. Yenidoğan sarılığını şiddetlendirebilir.

Kombine Tedavi

Birinci basamak tedaviye yanıtız olgularda kanama varsa veya doğum gerçekleşecekse kombine tedaviler uygulanabilir: İVİg + yüksek doz MP + trombosit süspansiyonları gibi.

Azatiyoprin

Azatiyoprinin (böbrek transplantasyonu ve SLE verilerine dayanılarak) gebelerde güvenle kullanılabileceği bildirilmektedir. Ancak etkinliğı tartışmalıdır.

Ritüksimab

Ritüksimab ile lenfomalı gebe kadınlara ait veriler bulunmaktadır ancak İTP'li gebelerde etkinliğı ve toksisitesi konusunda güvenilir bilgi yoktur.

Birinci basamak tedaviye yanıtız gebelerde splenektomi yapılacaksa en uygun zaman 2. trimesterdir, ancak çok deneyimli ve olası komplikasyonlar açısından donanımlı merkezlerde uygulanması önerilir. Aşılama splenektomi öncesinde veya gebelik sonunda yapılabilir (9).

Kronik idiopatik trombositopenik purpura (İTP) tanı, tedavi seçenekleri ve sonuçları açısından özellikle uzun dönemli takiplerinde tartışma konusu olmaya devam etmektedir. Bizim çalışmamızda, hastanemize ait, İTP'li hastalar ile ilgili tüm veriler retrospektif olarak derlenip, literatür verileri ışığında değerlendirilip yorumlanarak sunulması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 1980-2012 yılları arasında U.Ü.T.F Hematoloji Bilim Dalı'nda kronik İTP tanısı ile takip ve tedavi edilen, bunların bir kısmında da daha sonra U.Ü.T.F Genel Cerrahi Kliniği'nde splenektomi uygulanan ve yeterli arşiv bilgilerine ulaşılabilen 464 hasta üzerinde gerçekleştirilen retrospektif bir çalışmadır (etik kurul kara no: 2009 – 10 / 3).

1980-2012 yılları arasında kronik İTP nedeniyle takip edilen 510 hastadan kayıtları düzenli ve bilgileri tam 464 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastaların arşiv bilgilerinden; cinsi, ilk tanı anındaki yaşı, ilk şikayeti, major kanama durumu, tanı sırasında ya da sonrasındaki gebelik durumu, gebelikte oluşan komplikasyonlar, yandaş hastalıkları, hastaneye yatış sayıları, trombosit sayısı ve diğer hematolojik parametreleri, helicobakter pylori, direkt coombs, antitrombosit antikor, antinükleer antikor (ANA), sintigrafi ve ultrasonda aksesuar dalak durumu, ilaçsız takip geçirip geçirmediği, geçirdiyse bunun süresi ve sonucu, 1.basamak tedavisi aldıysa aldığı tedaviler ve tedavi kombinasyonları, bu tedavilerin süresi ve sonucu, bu tedavilere bağlı oluşan komplikasyonlar, splenektomi yapılanlar, splenektomi öncesinde preoperatif trombosit, hemoglobin değerleri, preoperatif hazırlık tedavisi, preoperatif / peroperatif trombosit süspansiyon infüzyonu verilip verilmemesi, operasyon yaşı, tanı konulmasından splenektomiye kadar geçen zaman, operasyon şekli, operasyonda yapılan ek girişimler ve aksesuar dalak görülebilmesi, postop trombosit ve hemoglobin değerleri, dalak ağırlığı, splenektomi sonrası erken ve geç dönem sonuçlar, erken ve geç dönem relaps durumu, yapılan operasyona bağlı komplikasyonlar, postop mortalite, splenektomi sonrasında 3. basamak tedavi gereksinimi gösterenler, 3.basamak tedavi endikasyonları, 3.basamakta verilen tedaviler ve 3. basamak tedavilerinin sonuçları değerlendirildi. Daha sonra arşiv bilgileri eksik kalan bazı hastalar veya yakınları ile telefonla iletişim kurularak son durumu hakkında bilgi alınıp yaşayıp yaşamadığı ve

eğer yaşıyor ise takibin hangi aşamasında olduğu ve ölüm nedeni tespit edildi.

Operasyondan 3 ay sonraki yanıt splenektomi sonrası yanıt olarak, 12. aydaki yanıt erken dönem yanıt, 12 ay ve daha sonraki süreç ise geç dönem yanıt olarak kabul edildi. 1.basamak tedavilerine ve splenektomiye olan yanıtlar komplet yanıt ve yanıtsız olarak kabul edildi. Splenektomi sonrası yanıtsız olanlara ve relapslı hastalara uygulanan üçüncü basamak tedavi prosedürleri saptanıp bunlara olan yanıtlar belirlendi.

Yanıtın Tanımı

Yanıtın tanımı ile ilgili yeni kriterler Türk Hematoloji Derneği ulusal tedavi klavuzuna 2011 yılında girmişti. Bizim çalışmamızdaki hastaların büyük bir çoğunluğu bu yeni kriterler dikkate alınmadan takip edilmek durumunda kaldığı için yanıtın tanımında da yeni kriterler dikkate alınmamıştır. Bu durumda; verilen tedavi sonrası $\geq 150 \times 10^9/L$ trombosit değeri komplet remisyon (KR), $< 150 \times 10^9/L$ değerler yanıtsız olarak kabul edildi (3,4,8).

Relaps, splenektomi sonrası KR sağlanan hastalarda trombosit değerinin $150 \times 10^9/L$ 'nin altında saptanması olarak ya da medikal tedaviye rağmen güvenli trombosit değerlerinin sağlanamaması olarak kabul edildi (3,4,8).

Operasyondan sonraki 12 ayın üzerindeki takipler geç dönem olarak kabul edilip geç dönem yanıtlar kalıcı komplet remisyon (KKR) ve tedaviye refrakter olarak kabul edildi (3,4,8,16,50).

İstatistiksel Analiz

Çalışmada sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiş olup test sonucuna göre belirtici istatistik olarak ortalama, standart sapma ya da medyan (minimum-maksimum) değerleriyle ifade edilmiştir. Kesikli değişkenler ise yine medyan (minimum-maksimum) değerleriyle ifade edilirken kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde değerleri

ile birlikte verilmiştir. Sürekli değişkenlerin gruplar arasındaki karşılaştırmalarda grup sayısının ikiden fazla olduğu durum Kruskal Wallis testi, grup sayısının iki olduğu durumda ise gruplar arasında karşılaştırma yapmak amacıyla bağımsız çift örneklem için t testi ya da Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin gruplar arasındaki karşılaştırmaları ki-kare testi ya da Mantel Haenszel testi kullanılarak yapılmıştır. Çalışmanın analizleri SPSS 20.0 (Chicago, IL.) programında yapılmış olup çalışmada $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

1 Ocak 1980-31 Aralık 2012 tarihleri arasında kronik İTP tanısı ile takip edilen 350'si (%75,4) kadın, 114'ü (%24,6) erkek toplam 464 hasta üzerinde çalışıldı.

Bu 464 olgunun; 104'üne (%22,41) ilaçsız takip yapılmış. İlaçsız takip süresi medyan 8 (1-132) ay idi. İlaçsız takip edilen hastaların 62'sinin (%59,61) takipleri sırasında trombosit sayılarının yükseldiği ve şikayetlerinin olmadığı görülerek medikal tedavi ya da splenektomiye gereksinim duyulmamıştır. İlaçsız takip edilen olgulardan 1 tanesi (%0,97) trombosit düşüklüğü ve şikayetlerinin devam etmesi üzerine verilmesi planlanan medikal tedaviyi reddederek splenektomiyi tercih etmiştir. İlaçsız takip edilen olguların 41 tanesi (%39,42) ise ilaçsız takipden sonra medikal tedaviye alınmıştır.

464 olgunun 401'ine (%86,42) medikal tedavi verilmiştir. Bu 401 olgunun 235'ine (%58,6) medikal tedavi sonrasında splenektomi yapılmış, 1 hastaya kendi tercihi nedeniyle medikal tedavi almadan splenektomi yapılmıştır. Neticede splenektomi yapılan hasta sayısı 236'dır.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar (464) içinde; ilaçsız takip yapıлып, ardından medikal tedavi alıp, daha sonra splenektomi yapılan 10 (%2,15) kişiydi.

Çalışmada 1.basamak tedavisi süresince medyan takip süresi, 8 (1-314) ay, splenektomi sonrasında medyan takip süresi 46,5 (0-364) ay olup, totalde medyan takip süresi 30 (0-368) ay olmuştur. İTP olgularının tanı sonrası hastaneye medyan1 (0-8) kez yatarak tedavi edildiler.

Medikal tedavi ve splenektominin etkinlik ve güvenilirliğinin değerlendirilmesi amacıyla yaş, cinsiyet, başvuru şikayeti, majör kanama durumu, tanı konulduğu sıradaki gebelik durumu, yandaş hastalıklar, başvurudaki trombosit sayısı, antitromboist antikor durumu, medikal tedavinin süresi, preoperatif trombosit değeri, operasyon öncesi hazırlık tedavisi ile preoperatif ve/veya peroperatif trombosit süspansiyonu verilip verilmediği, splenektomiye kadar geçen zaman, medikal tedaviye bağlı komplikasyonlar,

operasyon yaşı, operasyon şekli, dalak ağırlığı, operasyona bağlı komplikasyonlar gibi parametreler incelendi.

Yaş, Cins

Başvuru yaşı totalde $40\pm 0,8$, kadınlarda $40\pm 0,9$, erkeklerde, $41,1\pm 1,7$ idi. Cinsiyet grupları arasında başvuru yaş ortalaması bakımından fark görülmedi ($p=0,54$). Başvuru yaşı 30-60 arası olanların; 181'i (%51,7) kadın, 55'i (%48,24) erkekdi. 30-60 yaş arasında da kadın/erkek sıklığı açısından anlamlı bir fark görülemedi ($p=0,285$). Operasyon yaşı ortalaması ise; kadınlarda $37,6\pm 1,15$, erkeklerde $36,5\pm 1,98$ olup, kadın ve erkekler arasında operasyon yaş ortalamasına göre fark saptanmadı ($p=0,62$).

1.basamak tedavisine yanıt alınanlarda alınmayanlara göre başvuru yaşı daha yüksek ($p=0,001$) çıkarken, splenektomi sonrası 3. ayda KR sağlananlarda başvuru yaşı ($p=0,002$) ve operasyon yaşı ($p=0,003$) daha düşük bulundu. Aynı şekilde splenektomi sonrası erken dönemde (< 12 ay) KR sağlanan hastaların başvuru yaşı ($p=0,02$) ve operasyon yaşı ($p=0,005$) daha düşük bulundu. Uzun dönem takiplerinde (≥ 12 ay) başvuru yaşı ($p=0,420$) ve operasyon yaşının ($p=0,370$) etkisinin olmadığı saptandı. Splenektomi sonrası erken (< 12 ay) ve geç dönemde (≥ 12 ay) relaps gelişmesi üzerine başvuru yaşının ($p=0,550 / p=0,320$) ve operasyon yaşının etkisi olmadığı görüldü ($p=0,370 / p=0,230$). İTP'li hastalardaki tedavi sonuçlarına göre başvuru yaşı ve operasyon yaşı Tablo 6'da görülmektedir.

Çalışmaya katılanların 350'si (%75,4) kadın, 114'ü (%24,6) erkek (kadın/erkek= 3,07) olup; splenektomi yapılanların 171'i (%72,46) kadın, 65'i (%27,54) erkekdi. Yapılan analizde cinsiyetin 1.basamak tedavi sonuçlarına ($p=0,237$), splenektomi sonrası 3. ay ($p=0,667$) ve erken dönem sonuçlarına ($p=1,000$), erken dönemde relaps gelişmesine ($p=0,520$), uzun dönemde relaps gelişmesine ($p=0,750$) anlamlı bir etkisi olmadığı görülmüştür. Ancak geç dönem takiplerde kalıcı komplet remisyon (KKR) kadınlarda daha fazla görülmekteydi (geç dönem takipde KKR olanların %71,3'ü kadın %28,7'si erkek) ($p=0,020$). İTP'li hastalardaki tedavi sonuçlarının cinse göre dağılımı Tablo-7'de görülmektedir.

Başvuru Şikayetleri

Hastaların başvuru anındaki şikayetleri, 77 olguda (%16,59) kutanöz kanama, 43 olguda (%9,26) mukozal kanama, 191 olguda (%41,16) kutanöz ve mukozal kanama birlikte bulunurken, 153 olguda (%32,97) insidental olarak saptanmıştı. Başvuru sırasında şikayeti olanlar ile insidental tanı konulanları karşılaştırdığımızda; şikayet ile başvuranların trombosit değerlerinin daha düşük ($< 50 \times 10^9 / L$) olduğu insidentallerin ise daha yüksek ($\geq 50 \times 10^9 / L$) olduğu görüldü (şikayeti olanların %86,81'inde başvuruda trombosit sayısı $< 50 \times 10^9 / L$, %13,19'da ise başvuruda trombosit sayısı $\geq 50 \times 10^9 / L$ idi. İnsidental tanı konulanların ise %54,9'unda başvuruda trombosit sayısı $< 50 \times 10^9 / L$, %45,1'de ise başvuruda trombosit sayısı $\geq 50 \times 10^9 / L$ idi) ($p < 0,001$).

İlk başvuru sırasında hastaların şikayetlerinin olup olmasının 1.basamak tedavi sonuçlarına ($p=0,596$), splenektomi sonrası 3.ay sonuçlarına ($p=0,430$), erken dönem sonuçlarına ($p=0,260$), geç dönem sonuçlarına ($p=0,260$), erken dönemde relaps gelişip gelişmemesine ($p=0,450$), geç dönemde relaps gelişip gelişmemesine ($p=0,130$) etkisinin olmadığı görüldü. Başvuru şikayeti varlığının tedavi sonuçlarına göre dağılımı Tablo-8'de gösterilmiştir.

Major Kanama

Hastalardan bir kısmı mevcut şikayetine ek olarak ilk başvuruda major kanama da göstermişlerdir. 464 hastanın 16'sında (%3,44) majör kanama gelişmiş olup; 4 olguda (%0,87) subaraknoid kanama (SAK), 8 olguda (%1,73) gastrointestinal sistem kanaması (GİK), 1 olguda (%0,21) hematüri, 2 olguda (%0,42) şiddetli menoraji, 1 olguda (%0,21) retinal hemoraji gelişmiştir. Major kanaması olan hastaların 14'ünde (%87,5) başvuru sırasında trombosit değeri $< 50 \times 10^9 / L$ iken 2'sinde (%12,5) trombosit değeri $\geq 50 \times 10^9 / L$ üzerinde görülmüş, ancak sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,380$).

Majör kanama varlığının 1.basamak tedavi sonuçlarına (p=0,240), splenektomi sonrası 3.ay sonuçlarına (p=0,070), erken dönem sonuçlarına (p=0,090), geç dönem sonuçlarına (p=1,000), erken dönemde relaps gelişip gelişmemesine (p:0,880), geç dönemde relaps gelişip gelişmemesine (p=0,59) etkisi görülmemiştir. Major kanama varlığının tedavi sonuçlarına göre dağılımı Tablo-8'de görülmektedir.

Yandaş Hastalık

Başvuru anında yandaş hastalığı olan olgular 202 (%43,53) kişi olup, 129 olguda (%27,9) tek yandaş hastalık, 59 olguda (%12,72) iki yandaş hastalık, 7 olguda (%1,50) üç yandaş hastalık ve 7 olguda (%1,50) dört yandaş hastalık vardı. Görülen yandaş hastalıklar; osteoporoz, hipertansiyon, aritmi, diabetes mellitus, depresyon, karaciğer sirozu, anemi, talasemia minör, koroner arter hastalığı, obezite, faktör 5 leiden mutasyonu, hipotiroidi, hipertiroidi, rektum kanseri, over kanseri, meme kanseri, hiperlipidemi, romatoid artrit, ankilozan spondilit, hepatit C, polikistik böbrek, multipl skleroz, tıkaçıcı beyin damar hastalığı, multinoduler guatr, prolaktinoma, sistemik lupus eritematosus, mental retardasyon, motor afazi, otoimmün hepatit idi. En sık 66 kişide (%14,2) saptanan hipertansiyon, daha sonra 48 kişide (%10,34) saptanan diabetes mellitusdu.

Yandaş hastalık varlığının 1. basamak tedavi sonuçlarına (p=0,281) ve splenektomi sonrası 3. ay sonuçlarına (p=0,082), erken dönem sonuçlarına (p=0,12) ,geç dönem sonuçlarına (p=0,28), erken dönemde relaps gelişmesine (p=0,94), geç dönemde relaps gelişmesine (p=0,95) etkisi görülmemiştir. Yandaş hastalık varlığının tedavi sonuçlarına göre dağılımı Tablo-8'de görülmektedir.

Gebelik

42 olguda (%9,05) gebeliği sırasında İTP tanısı konulmuştu. Gebelikte tanısı konulan İTP'li hastaların %16,6'da maternal/fetal komplikasyonlar gelişmiş olup bunlar; 4 (%9,5) gebede abortus, 1 (%2,38)

gebede postpartum uzamış vajinal kanama, 2 (%4,76) gebede erken membran rüptürüydü. Gebelerin başvuru anındaki şikayetlerinde, 3 gebede (%7,14) kutanöz kanama, 1 gebede (%2,38) mukozal kanama, 18 gebede (%42,86) kutanöz ve mukozal kanama birlikte görülmüş, 20 gebede (%47,62) ise insidental olarak tanı konmuştur.

Tanı konulduğu sırada gebelik durumunun varlığı dışında ek olarak 38 olguda (%8,18) İTP tanısı zaten varken gebelik meydana geldiği saptandı. Bu gebeliklerin 14'ünde (%36,82) komplikasyon gelişmiş olup; 2 gebede (%5,26) missed abortus, 6 gebede (%15,78) abortus, 1 gebede (%2,63) ablatio placentae, 2 gebede (%5,27) postpartum vajinal kanama, 2 gebede (%5,27) erken membran rüptürü, 1 gebede (%2,63) polihidroamnios saptandı.

Tanı konulduğu sırada gebelik varlığının 1.basamak tedavi sonuçlarına (p=0,548), splenektomi sonrası 3.ay sonuçlarına (p=0,264), erken dönem takip sonuçlarına (p=0,190) geç dönem takip sonuçlarına (p=0,750), erken dönemde relaps gelişip gelişmemesine (p=0,370), uzun dönemde relaps gelişip gelişmemesine (p=0,950) etkisi görülmemiştir. Tanı konulduğu sırada gebelik varlığının tedavi sonuçlarına etkisi Tablo-8'de görülmektedir.

Tanı Sırasında Laboratuvar ve Görüntüleme

İlk tanı sırasında laboratuvar medyan değerleri; lökosit: 7875 (2600-37800), hemoglobin: 13 (5-19) g/dl hematokrit: %38 (15-54) mcv: 83 (21-110) retikülosit:%1 (0,1-5), medyan trombosit değeri 25 (0,460-99)x10⁹/L idi.

61 hastaya helikobakter pylori (h.p) bakılmış. 52 olguda (%85,2) h.p (+), 9 olguda (%14,8) h.p (-) idi. Diğer otoimmün hastalıkları ekarte etmek için direkt coombs (d.c) ve antinükleer antikor (ANA) bakılmıştı. Direkt coombs bakılan 187 olgunun 11'inde (%5,9) d.c (+), 176'sında (%94,1) d.c (-) idi. ANA bakılan olgu sayısı ise 233 olup, 67'sinde (%28,8) ANA (+), 166'sında (%71,2) ANA (-) idi. Antitrombosit antikor (ATA) bakılan olgu sayısı 258 olup 126'sı (%48,2) ATA (+), 132'si (%51,2) ATA (-) olarak tespit edildi.

İlk tanı sırasında trombosit değeri için kritik değer olarak $50 \times 10^9/L$ 'nin altı ve üstündeki değerler dikkate alınarak yapılan analizde başvuruındaki trombosit değerinin 1.basamak tedavi sonuçlarına ($p=0,091$), splenektomi sonrası 3.ay sonuçlarına ($p=0,428$), erken dönem sonuçlarına ($p=0,40$), geç dönem sonuçlarına ($p=1,00$), erken dönemde relaps gelişip gelişmemesine ($p=0,31$), uzun dönemde relaps gelişip gelişmemesine ($p=0,39$) etkisi yoktu. Tablo-9'da ilk tanı konulduğu sırada ölçülen trombosit değerlerinin tedavi sonuçlarına göre dağılımı görülmektedir.

ATA'un 1.basamak tedavi sonuçlarına etkisi olduğu görülmüştür (1.basamak tedavisi alan hastalardan ATA pozitif olan 97 hastanın%77,3'ü 1.basamak tedavisine yanıtızsız iken, %22,7'si komplet remisyundaydı). ATA (+) olmasının 1.basamak tedavisinde yanıtızsızlık ihtimalini artırdığı saptandı ($p=0,004$). Ancak ATA'un splenektomi sonrası 3. ay sonuçlarına ($p=0,490$), erken dönem sonuçlarına ($p=0,480$), uzun sönem sonuçlarına ($p=1,000$),erken dönemde relaps gelişip gelişmemesine ($p=0,980$), uzun dönemde relaps gelişip gelişmemesine ($p=0,920$) etkisi görülmemiştir. Tablo-9'da ATA pozitif/negatifliğinin tedavi sonuçlarına göre dağılımı görülmektedir.

Toplam 464 hastadan 192'sine (%41,37) sintigrafi yapılmış olup bunların 3'ünde (%1,56) (3) aksesuar dalak tespit edilmiş. Ultrasonografi yapılanlar ise 272 kişi (%58,63) olup bunların 2'sinde (%0,73) aksesuar dalak tespit edilmiş. Neticede ultrasonografi ve/veya sintigrafi yapılan 464 olgunun %1,07 (5)'de aksesuar dalak tespit edilmiştir.

1. Basamak Tedavisi

1.basamak tedavisi alan 401 olgunun, 281'ine (%70,1) tek ilaç, 99'una (%24,7) iki farklı ilaç, 12'sine (%3) üç farklı ilaç, 8'ine (%2) dört farklı ilaç, 1'ine (%0,20) beş farklı ilaç verilmişti. Kullanılan ilaçlar; steroid, danazol, IVIg, vinkristin, kolşisin, siklosporin, imuran, idorubicin, Anti D idi. Birinci basamakda verilen tedavilerin median verilme süresi 5 (0-148) aydı. Hastalara 1.basamak sırasında verilen tedavi kombinasyonları, sayı ve yüzdeleri Tablo-10'da görülmektedir.

Verilen 1.basamak tedavilerin sonucu olarak 115 (%28,7) olguda komplet yanıt, 286 olguda ise (%71,3) yanıtısızlık tespit edilmiştir. Bu sonuçların devam etiği medyan süre 8 (1-314) aydır. Tedaviye yanıtısız olan 286 kişiden 235'ine splenektomi yapıldı. Yanıtısız olan 51 hasta ise takip edilmeye devam edilmektedir.

Birinci basamak tedavisi sırasında 156 (%38,9) olguda komplikasyon gelişti. Oluşan komplikasyonlar; 56 (%14) kişide cushingoid yapı, 41 kişide (%10,2) hiperglisemi, 1 kişide (%0,25) oral kandidiyazis, 4 kişide (%1) pnömoni, 5 kişide (%1,25) akne, 1 kişide (%0,25) cilt apsesi, 1 kişide (%0,25) bronşit, 18 kişide (%4,48) myopati, 2 kişide (%0,5) pyelonefrit, 1 kişide (%0,25) zona zoster, 2 kişide (%0,5) pulmoner aspergillozis, 1 kişide (%0,25) osteomyelit, 1 kişide (%0,25) steroid psikozu, 2 kişide (%0,5) gastrointestinal kanama, 6 kişide (%1,49) osteoporoz, 2 kişide (%0,5) pulmoner emboli, 1 kişide (%0,25) hepatosteatoz, 2 kişide (%0,5) SAK, 2 kişide (%0,5) myokard enfarktüsü, 1 kişide (%0,25) derin ven trombozu, 3 kişide (%0,75) femur avasküler nekrozu, Hepatit C'li 1 kişide HCV-RNA artışı (%0,25), 2 kişide (%0,5) hirsitismus saptandı.

Birinci basamak tedavisi sırasında gelişen komplikasyon varlığının 1. basamak tedavi sonuçlarına ($p=0,607$), splenektomi sonrası 3.ay sonuçlarına ($p=0,106$), geç dönem sonuçlarına ($p:1,000$), erken dönemde relaps gelişip gelişmemesine ($p=0,710$), geç dönemde relaps gelişip gelişmemesine ($p=0,990$) etkisi yoktu. Ancak 1. basamak tedavisi sırasında oluşan komplikasyonların splenektomi sonrası erken dönem (< 12 ay) sonuçlarına etkisi olduğu görüldü (1.basamak tedavisi sırasında komplikasyon gelişmeyen hastalardan splenektomi sonrası 12. aydaki takiplerinde; %84'ünde KR sağlanırken, %16'da yanıtısızlık gözlenmiştir). Komplikasyon gelişmeyenlerde splenektomi sonrası erken dönemde KR görülme oranı daha fazlaydı ($p=0,030$). 1.basamak tedavi sırasında komplikasyon varlığının tedavi sonuçlarına göre dağılımı Tablo-11'de görülmektedir.

Birinci basamak tedavisi sırasında 401 olgunun 102'si (%25,4) hastanede yatarak tedavi almıştı. 1.basamak tedavisinde yatarak tedavi alan olgulardan 75 kişi (%73,5) 1defa, 22 kişi (%21,5) 2 defa, 4 kişi (%3,9) 3 defa, 1 kişi (%0,98) 7 defa hastaneye yatmıştır. 7 defa hastaneye yatan kişi

polikistik böbreği de olan 1. basamak tedavisine yanıtızsız olduğu için ameliyat önerilen ancak uzun süre ameliyat olmayı reddeden ve trombositleri sürekli düşük seyrettiği için her seferinde yatırılarak IVIg verilmesi ve trombosit replasmanı yapılması gereken bir erkek hastaydı. 36 aylık takip sonunda hasta ikna olmuş ve splenektomi yapılmıştı. Ancak splenektomiye de yanıtızsız olan hastaya 3. basamak tedavileri verilmiş fakat bunlara da yanıt alınamamıştı. Hastanın halen takipleri ve destek tedavileri devam etmektedir.

Splenektomi

171 (%72,45)'i kadın, 65 (%27,55)'i erkek olmak üzere toplam 236 hastaya splenektomi yapılmıştır. (Kadın %48,9, erkek %57). Yapılan analizde kadınlar ile erkekler arasında splenektomi yapılma oranları arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,130$). Hastalara tanı konulmasından splenektomiye kadar geçen süre medyan 6,5 (1-177) ay olup tüm hastalara operasyondan 2 hafta önce pnömokok ve influenza (H1B) aşıları uygulandı. Steroid alan hastalara operasyon öncesinde steroid profilaksisi uygulandı. Ameliyat öncesi trombosit medyan değeri $64 (3,53-296) \times 10^9/L$, hemoglobin medyan değeri ise 12,6 (8-17) gr/dl idi. Yapılan analizde preoperatif trombosit değerinin splenektomi sonrası 3.ay sonuçlarına ve erken dönem sonuçlarına etkili olduğu görüldü (splenektomi sonrası 3. aydaki sonuçlarına göre; preoperatif trombosit sayısı $\geq 50 \times 10^9/L$ olan 155 hastanın %86,5'inde KR sağlanırken %13,5'i yanıtızsız kalmıştır. Aynı şekilde splenektomi sonrası 12. aydaki sonuçlara göre preoperatif trombosit sayısı $\geq 50 \times 10^9/L$ olan 130 hastanın %83,8'de KR sağlanırken %16,2'i yanıtızsız kalmıştır). Preoperatif trombosit değeri $\geq 50 \times 10^9/L$ olanlarda splenektomi sonrası 3. ayda ($p=0,003$) ve erken dönemde ($p=0,025$) KR görülme sıklığı daha fazlaydı. Ancak preoperatif trombosit değerinin splenektomi sonrası geç dönem sonuçlarına ($p=1,000$), erken dönemde relaps gelişmesine ($p=0,580$) ve uzun dönemde relaps gelişmesine ($p=0,800$) etkisinin olmadığı görüldü. Tablo-12'de preoperatif ölçülen trombosit değerlerinin splenektomi sonrası sonuçlara göre dağılımı görülmektedir.

Splenektomi yapılan olgulardan, 120'sinde (%50,9) tedaviye yanıtızlık, 10'unda (%4,23) tedaviye yanıtızlık ile beraber tedaviye bağlı yan etkiler gelişmesi, 3'ünde (%1,27) sadece tedaviye bağlı yan etkiler gelişmesi, 19'unda (%8) yüksek doz steroid ihtiyacı ve tedaviye bağlı yan etkiler gelişmesi, 80'inde (%33,9) sadece yüksek doz steroid ihtiyacı gelişmesi, 4'ünde (%1,7) hastanın medikal tedaviyi reddetmesi nedenleriyle splenektomi yapılmıştır.

Ameliyat öncesinde trombosit değeri kritik olan 102 (%43,2) hastaya hazırlık tedavisi verilmiştir. Verilen hazırlık tedavilerinde; 98 olguya (%41,6) IVIg, 3 olguya (%1,28) vinkristin, 1 olguya (%0,41) IVIg ile beraber vinkristin verilmiştir. Yapılan analizde preoperatif hazırlık tedavisinin splenektomi sonrası 3.ay sonuçlarına ($p<0,001$), erken dönem sonuçlarına ($p<0,001$) etkisi olduğu (splenektomi sonrası 3. ay sonuçlarına göre; preoperatif dönemde hazırlık tedavisi alan 102 hastanın %67,6'sında KR sağlanırken %32,4'ünde yanıtızlık saptanmış, aynı şekilde splenektomi sonrası 12. ay sonuçlarına göre; preoperatif dönemde hazırlık tedavisi alan 181 hastanın %63'ünde KR sağlanırken %37'sinde ise yanıtızlık saptanmıştır.) gözlendi. Preoperatif hazırlık tedavisi alanlarda splenektomi sonrası 3. ayda ve erken dönemde KR sağlanması daha yüksek oranda görüldü. Ancak preoperatif hazırlık tedavisi verilmesinin geç dönem sonuçlarına ($p=0,240$), erken dönemde relaps gelişip gelişmemesine ($p=0,170$) ve uzun dönemde relaps gelişip gelişmemesine ($p=0,910$) etkisi görülmemesine karşın, preoperatif hazırlık tedavisi verilmesinin postoperatif trombosit değerlerine etkisi olmuştur ($p=0,001$). Preoperatif hazırlık tedavisi verilenlerde postoperatif trombosit değerinin $\geq 50 \times 10^9/L$ üzerinde olması daha sık gözlendi (preoperatif hazırlık tedavisi alan 102 hastanın %90,2'sinde postoperatif trombosit değeri $\geq 50 \times 10^9/L$ iken, %9,8'inde postoperatif trombosit değeri $< 50 \times 10^9/L$ idi.). Tablo-12'de preoperatif dönemde verilen hazırlık tedavisinin etkisinin splenektomi sonrası sonuçlara göre dağılımı ve postoperatif trombosit sonuçlarına göre dağılımı görülmektedir.

Splenektomi yapılan hastaların 110 (%46,6)'una preoperatif ve/veya peroperatif dönemde trombosit süspansiyonu verilmiştir. Sadece preoperatif trombosit süspansiyonu verilen 30 (%12,8), sadece peroperatif trombosit

süspansiyonu verilen 19 (%8,1), hem preoperatif hem de peroperatif trombosit süspansiyonu verilen 61 (%25,7) olgu mevcut olup, hiç trombosit süspansiyonu verilmeyen olgu sayısı 126 (%53,4) olmuştur. Trombosit süspansiyonu replasmanının splenektomi sonrası 3. ay sonuçlarına ($p<0,001$) ve erken dönem sonuçlara olumlu etkisi olduğu ($p<0,001$) görüldü. Trombosit replasmanı verilenlerde 3. ayda ve erken dönemde KR sağlanması daha fazla görülmüştür (splenektomi sonrası 3.ay sonuçlarına göre preoperatif ve/veya peroperatif trombosit süspansiyonu verilen 110 hastanın %69,1'inde KR saptanırken %30,9'unda yanıtızsızlık saptanmıştır. Aynı şekilde 12. ay sonuçlarına göre preoperatif ve/veya peroperatif trombosit süspansiyonu verilen 90 hastanın %65,6'sında KR saptanırken, %34,6'sında yanıtızsızlık saptanmıştır). Ancak ameliyat öncesi/ameliyat sırasında trombosit replasmanı verilmiş olmasının geç dönem takip sonuçlarına ($p=1,000$), erken dönemde relaps gelişmesine ($p=0,620$) ve uzun dönemde relaps gelişmesine ($p=0,560$) bir etkisi yoktu. Aynı zamanda trombosit süspansiyonu replasmanının postoperatif trombosit değerlerine de olumlu etkisi vardı ($p=0,020$). Preoperatif ve/veya peroperatif trombosit süspansiyonu verilen 110 hastanın %90,9'unda postop trombosit değeri $\geq 50 \times 10^9/L$ iken %9,1'inde $< 50 \times 10^9/L$ idi. Tablo-12'de trombosit replasmanı verilme durumunun splenektomi sonrası sonuçlara göre dağılımı ve postoperatif trombosit sonuçlarına göre dağılımı görülmektedir.

Tanı konulmasından splenektomi yapılmasına kadar geçen süre medyan 6,5 (1-177) ay olmuştur. Altı aylık süre dikkate alınarak yapılan analizde splenektomiye kadar geçen zamanın splenektomi sonrası 3. ay sonuçlarına etkili olduğu görüldü ($p=0,003$). Tanı konulan tarihten splenektomiye kadar 6 aydan daha kısa zaman geçirenlerde KR oranı daha fazla (splenektomi sonrası 3. ay sonuçlarına göre; splenektomiye kadar geçen zaman <6 ay olan 103 hastanın %73,8'inde KR, %26,2'sinde yanıtızsızlık) olmuştur. Ancak tanı konulan tarihten splenektomi yapılana kadar geçen sürenin erken dönem takip sonuçlarına ($p=0,990$), uzun dönemde takip sonuçlarına ($p=0,840$), erken dönemde relaps gelişmesine ($p:0,800$) ve uzun dönemde relaps gelişmesine ($p=0,230$) etkisinin olmadığı

gözlendi. Tablo-12'de splenektomiye kadar geçen sürenin splenektomi sonrası sonuçlara göre dağılımı görülmektedir.

Operasyonda uygulanan splenektomi şekilleri; 59 (%25) hastaya laparoskopik, 177 (%75) hastaya açık teknikle uygulanmış. Açık operasyon uygulanan hastaların 5'inde (%2,8) laparoskopik başlanmış daha sonra 2 hastada staplerin splenik arteri tam kapatmaması ile oluşan hemoraji, 1 hastada splenik artere konulan klipsin çıkması ile oluşan hemoraji, 1 hastada hilusun tam olarak serbestleştirilememesi ve 1 hastada ince barsakda olan iatrojenik yaralanma nedeniyle açığa geçilmiştir.

15 (%6,4) hastaya operasyon sırasında splenektomiye ek olarak bazı girişimlerde yapılmıştır. Yapılan ek girişimler; 7 hastaya aksesuar dalak eksizyonu, semptomatik kolelityazisi olması nedeniyle 1 hastaya laparoskopik kolesistektomi ve 2 hastaya açık kolesistektomi, 1 hastaya umbilikal herni onarımı, 1 hastaya rektum kanseri nedeniyle anterior rezeksiyon, 1 hastaya iatrojenik yaralanma nedeniyle ince barsak primer onarım, 1 hastaya karaciğerin sirotik görünümünden şüphelenilerek karaciğer wedge biyopsisi, 1 hastaya uterus myomları ve sağ over kisti nedeniyle sağ unilateral salpingo-ooferektomi+myomektomi yapılmıştır.

Ameliyatta aksesuar dalak saptanan 7 (splenektomi yapılanların %3'ü) hastanın 6'sında (%85,7) aksesuar dalak dalağın hilusunda olup, 1 olguda (%14,3) omentum üzerinde multipl aksesuar dalak görülmüş ve hepsi eksize edilmiştir. Laparoskopik operasyonlarda 3, açık operasyonlarda 4 hastada aksesuar dalak mevcuttu. Ameliyat olacak hastalara ameliyat öncesinde yapılan ultrasonografi ve/veya sintigrafide aksesuar dalak görülen 3 hastanın 2'sinde ameliyatta da aksesuar dalak saptanmıştır. Ancak ultrasonografi ve/veya sintigrafide aksesuar dalak bulunmadığı bildirilen 233 hastanın 5'inde eksplorasyonda aksesuar dalak saptanmıştır.

Ameliyattan sonra postoperatif 1. gündeki trombosit medyan değeri $191,25 (1,7-897) \times 10^9/L$, postoperatif hemoglobin medyan değeri 12 (7-16) gr/dl idi.

71 hastada ameliyatta çıkarılan dalağın ağırlığı kaydedilmiş ve medyan ağırlık 158 (40-450) gram olarak kaydedilmiştir. Yapılan analizde ölçülen dalak ağırlığının splenektomi sonrası 3.ay sonuçlarına ($p=0,307$)

erken dönem sonuçlarına ($p=0,620$), uzun dönem sonuçlarına ($p=0,710$), erken dönemde relaps gelişip gelişmemesine ($p=0,770$) ve uzun dönemde relaps gelişip gelişmemesine ($p=0,710$) etkisi yoktu. Tablo-12'de splenektomi sonrası sonuçlara göre ölçülen ortalama dalak ağırlıkları görülmektedir.

Splenektomi sonrası 3.ay verilerine göre 46 hastada (%19,5) splenektomiye yanıtızlık, 190 hastada (%80,5) komplet remisyon görülmüştür.

Splenektomi sırasında hastalar birer defa hastaneye yatırılmış olup yatış süresi medyan 5 (3-45) gündür.

Splenektomi yapılanların 33 'ünde (%14) ameliyata bağlı komplikasyonlar gelişmiştir. Ameliyat sonrasında 5 kişide cerrahi alan enfeksiyonu, 8 kişide intraabdominal apse, 4 kişide cilt altı hematoma, 3 kişide postoperatif hemoraji, 3 kişide insizyonel herni, 1 kişide derin ven trombozu, 1 kişide iatrojenik ince barsak yaralanması, 5 kişide pnömoni, 3 kişide pyelonefrit, 4 kişide sepsis, 3 kişide pulmoner emboli, 1 kişide CVO ve 1 kişide pankreas kuyruğunda psödokist meydana gelmiştir. Postoperatif hemoraji gelişen 3 hastada reoperasyona alınarak hemostaz sağlanmıştır. İntraabdominal apse gelişen 1 hasta peritonit hali de olduğu için reoperasyonla drenaj sağlanmış olup, diğer 7 hastada perkütan drenaj ile tedavi sağlanmıştır. Erken dönemde relaps gelişen hastaların 2'sinde postoperatif komplikasyon geliştiği ve uzun dönemde relaps gelişen hastaların 3'ünde ise postoperatif komplikasyon geliştiği gözlemlendi. Gelişen komplikasyon varlığının erken dönemde ($p=0,84$) ya da geç dönemde ($p=0,93$) relaps gelişmesine etkisinin olmadığı saptandı.

Splenektomi yapılan hastalarda 1. basamak tedavisine bağlı komplikasyon ile splenektomiye bağlı komplikasyon sıklığı arasında anlamlı fark olduğu gözlemlenmiştir. Splenektomi yapılmış olan hastalarda (236 kişi) 1. basamak tedavisine bağlı komplikasyon 86 (%36,4) olguda görülürken, splenektomiye bağlı komplikasyon 33 (%14) olguda görülmüştür. Neticede medikal tedavi sırasında komplikasyon gelişme ihtimali splenektomiye bağlı komplikasyon gelişme ihtimalinden daha fazla olduğu tespit edilmiştir ($p<0,001$).

Laparoskopik operasyonlardan 5 olguda (%8,5), açık yapılan operasyonlardan 26 olguda (%15,1) (26), laparoskopikden açığa geçilen ameliyatlardan 3 olguda (%40) komplikasyon geliştiği görüldü. Ancak ameliyata bağlı komplikasyon gelişmesinin ameliyat şekli açısından istatistiksel olarak anlamlı farkının olmadığı saptandı(p=0,086).

Operasyon sonrasında ikisi pnömoniye bağlı olmak üzere 3 olgu (%1,27) sepsis nedeniyle kaybedilmiştir.

Splenektomi sonrası 3. ay verilerine göre komplet remisyon %80,5 iken, erken dönem verilerine (<12 ay) göre komplet remisyon %72,75, geç dönem verilerine göre (≥12 ay) kalıcı komplet remisyon (KKR) oranları %60,6 olarak saptandı. Splenektomi sonrasında 16'sı (%6,8) erken dönemde, 26'sı (%11) geç dönemde olmak üzere toplam 42 hastada relaps gelişmiştir. Relaps gelişenlerde relaps saptandığı sıradaki ilk ölçülen trombosit medyan değeri 24 (4-83)x10⁹/L idi. Relaps gelişme medyan süresi 22 (4-268) ay olmuştur. Erken dönem relaps gelişme medyan süresi 6 (4-10) ay, geç dönem relaps gelişme medyan süresi 44 (12-268) ay idi. Erken dönem ve geç dönemde relaps gelişenlerin ilk tanı sırasında, preoperatif dönemde ve postoperatif dönemde trombosit değerleri Tablo-13'de görülmektedir.

Çalışmamızdaki relaps gelişim zamanının yoğunluğu Tablo-14'de görülmektedir.

3. Basamak Tedavisi

Splenektomi yapıldıktan sonra 37 kişi splenektomiye yanıtız olması nedeniyle, 42 kişi relaps gelişmesi nedeniyle olmak üzere toplam 79 kişi 3. basamak tedavisi almıştır. Tedavide; steroid, IVIg, kolşisin, danazol, imuran, eltrombopag, rituksimab kullanılmıştır. 79 kişiye verilen 3.basamak tedavilerinin sonunda 28 olgunun (%35,4) tedaviye refrakter olduğu, 51 olgunun (%64,6) KKR olduğu saptandı. Tedaviye refrakter olan hastalardan 2'si 3.basamak tedavisi aşamasında sepsis nedeniyle kaybedildi. Tedaviye refrakter olan diğer 26 hastanın takipleri ve destek tedavileri halen devam etmektedir.

Mortalite

Operasyon sonrasında ikisi pnömoniye bağlı olmak üzere toplam 3 olgu (%1,27) sepsis nedeniyle kaybedildi. Diğer olgular veya birinci dereceden yakınları ile yapılan telefon görüşmeleri ve hastane kayıtlarından alınan bilgilere göre 31.12.2012 itibariyle 464 hasta içinde postoperatif dönemde kaybedilen 3 kişi ile birlikte toplam 19 kişinin kaybedildiği tespit edilmiştir. Genel mortalite oranı %4'dür.

Kaybedilen hastaların 29'u (%10,5) 1.basamak tedavisi sırasında, 3'ü (%15,8) postoperatif ilk 20 gün içinde, 6'sı (%31,6) splenektomi sonrası dönemde, 8'i (%42,1) 3. basamak tedavisi sırasında çeşitli nedenler ile kaybedilmiştir. Ölüm nedenleri; 8'olguda koroner kalp hastalığı, 2 olguda karaciğer yetmezliği, 2 olguda ani kardiyak arrest, 2 olguda pnömoniye bağlı sepsis, 1 olguda dekompanse konjestif kalp yetmezliği, 1 olguda pulmoner emboli ve 3 olguda sepsis olarak bildirilmiştir.

Tablo-6: İTP tedavi sonuçlarına göre başvuru ve operasyon yaşları.

SPLENEKTOMİ SONUÇLARI																
1.BASAMAK SONUCU		3.AY SONUCU				ERKEN DÖNEM (<12 AY)				UZUN DÖNEM (≥12 AY)						
KR	Yanıtız	p	KR	Yanıtız	p	KR	Yanıtız	p	RELAPS	p	KKR	REFRAKTER	p	RELAPS	p	
BAŞVURU YAŞI	44,5±1,70	37,8±0,97	0,001	34,5±1,07	42,2±2,32	0,002	31(9-86)	43(14-79)	0,002	36 (14-64)	0,550	30 (9-86)	50 (19-79)	0,420	30 (10-65)	0,320
OPERASYON YAŞI				35,8±1,07	43,2±2,37	0,003	32(14-88)	43(18-80)	0,005	37,5(16-65)	0,370	32 (14-88)	51(19-80)	0,370	32,5(10-67)	0,230

KR: Komplet remisyon **KKR:**Kalıcı komplet remisyon.

Tablo-7: İTP tedavi sonuçlarının cinse göre dağılımı.

SPLENEKTOMİ SONUÇLARI																
1.BASAMAK SONUCU		3.AY SONUCU				ERKEN DÖNEM (<12 AY)				UZUN DÖNEM (≥12 AY)						
KR	Yanıtız	p	KR	Yanıtız	p	KR	Yanıtız	p	RELAPS	p	KKR	REFRAKTER	p	RELAPS	p	
CİNS																
KADIN	92	211	0,237	136	35	0,667	111	30	1,000	10	0,520	102	0	0,002	20	0,750
ERKEK	23	75		54	11		42	11		6		41	3		6	

KR: Komplet remisyon **KKR:**Kalıcı komplet remisyon.

Tablo-8: Başvuru sırasında hastanın klinik durumu.

	SPLENEKTOMİ SONUÇLARI																	
	1.BASAMAK SONUCU				3.AY SONUCU				ERKEN DÖNEM (<12 AY)				UZUN DÖNEM (≥12 AY)					
	KR	Yanitsız	p		KR	Yanitsız	p		KR	Yanitsız	p	RELAPS	p	KKR	REFRAKTER	p	RELAPS	p
İLK ŞİKAYET	ŞİKAYETİ OLAN	87	209	0,596	153	34	0,430	123	29	0,260	11	0,450	24	114	2	0,260	24	0,130
	ŞİKAYET INSİDENTAL	28	77		37	12		30	12		5		2	29	1		2	
MAJOR KANAMA	VAR	2	13	0,240	5	4	0,070	5	4	0,090	0	0,880	0	4	0	1	0	0,590
	YOK	113	273		185	42		148	37		16		26	139	3		26	
YANDAŞ HASTALIK	VAR	53	115	0,281	70	24	0,082	56	21	0,120	9	0,940	10	50	2	0,280	10	0,950
	YOK	62	171		122	22		97	20		7		16	93	1		16	
GEBELİK*	VAR	8	27	0,548	20	2	0,264	16	1	0,190	3	0,370	2	16	0	0,750	2	0,950
	YOK	107	259		170	44		137	40		13		24	127	3		24	

KR: Komplet remisyon **KKR:**Kalıcı komplet remisyon. **GEBELİK*:** Tanı konulduğu sıradaki gebelik.

Tablo-9: İTP tanısı sırasında ölçülen trombosit sayısı ve Antitrombosit antikor durumu.

	SPLENEKTOMİ SONUÇLARI																	
	1.BASAMAK SONUCU				3.AY SONUCU				ERKEN DÖNEM (<12 AY)				UZUN DÖNEM (≥12 AY)					
	KR	Yanitsız	p		KR	Yanitsız	p		KR	Yanitsız	p	RELAPS	p	KKR	REFRAKTER	p	RELAPS	p
Tanı sırasında trombosit değeri	<50x10 ⁹ /L	105	241	0,091	168	43	0,428	132	38	0,400	16	0,310	25	123	3	1,000	25	0,390
	≥50x10 ⁹ /L	10	45		22	3		21	3		0		1	20	0		1	
ATA	ATA (+)	22	75	0,004	51	7	0,490	41	6	0,480	4	0,980	7	38	0	1,000	7	0,920
	ATA (-)	14	108		90	19		72	17		6		14	71	1		14	

KR: Komplet remisyon **KKR:**Kalıcı komplet remisyon **ATA:** Antitrombosit antikor

Tablo-10: 1.Basamak tedavi sırasında verilen tedavi kombinasyonları.

1. Basamak Tedavileri							
TEDAVİ	n (%)	TEDAVİ	n(%)	TEDAVİ	n (%)	TEDAVİ	YÜZDE %
Tedavi almayan	63 (13,6)	Steroid+IVIg + Kolşisin	5 (1,1)	Steroid+ Anti D	1 (0,2)	Steroid+IVIg + Kolşisin+ Danazol	1,1
Steroid	278 (59,9)	Steroid+IVIg + Danazol	2 (0,5)	Steroid+ Danazol	4 (0,8)	Steroid+IVIg + Imuran+ Danazol	0,2
IVIg	1 (0,2)	Steroid + IVIg+ Siklosporin A	1 (0,2)	Steroid+ İdioru bicin	1 (0,2)	Steroid+ Anti D+ Kolşisin+ Danazol	0,2
Kolşisin	2 (0,5)	Steroid+ Kolşisin+ Imuran	1 (0,2)	IVIg+ Danazol	1 (0,2)	Steroid+ Imuran+ Kolşisin+ Danazol	0,2
Steroid+ IVIg	72 (15,5)	Steroid+ Kolşisin+ Danazol	2 (0,5)	Kolşisin+ Danazol	1 (0,2)	Steroid+IVIg Danazol+ Kolşisin+ Vinkristin	0,2
Steroid+ Kolşisin	19 (4,1)	Steroid+ Imuran+ Danazol	1 (0,2)				

Tablo-11: 1. Basamak tedavisi sırasında komplikasyon varlığının tedavi sonuçlarına göre dağılımı.

KOMPLİKASYON	SPLENEKTOMİ SONUÇLARI																	
	1. BASAMAK SONUCU				3. AY SONUCU				ERKEN DÖNEM (<12 AY)				UZUN DÖNEM (≥12 AY)					
	KR	Yanıtız	p		KR	Yanıtız	p		KR	Yanıtız	p		RELAPS	p	KKR	EFRAKTE	p	RELAPS
VAR	32	87	0,607	64	22	0,106	48	21	0,003	7	0,71	46	1	1,000	10	0,99		
YOK	83	199	126	24	105	20	97	2	16									

KR: Komplet remisyon **KKR:**Kalıcı komplet remisyon.

Tablo-12: Splenektomi sonrası sonuçlara ve postoperatif trombosit değeri değerlendirilen faktörler.

Preoperatif trombosit değeri	Preoperatif Hazırlık Tedavisi	Trombosit Replasmanı (preoperatif, peroperatif)	Splenektomiye Kadar Geçen Zaman	Dalak Ağırlığı (ortalama)	SPLENEKTOMİ SONUÇLARI													
					POSTOPERATİF TROMBOSİT DEĞERİ		3. AY SONUCU				ERKEN DÖNEM (<12 AY)				UZUN DÖNEM (≥12 AY)			
					<50X10 ⁹ /L	≥50X10 ⁹ /L	KR	Yanıtız	p	KR	Yanıtız	p	RELAPS	p	KKR	REFRAKTER	p	RELAPS
<50X10 ⁹ /L	10	92	0,001	69	33	0,000	51	30	0,000	10	0,170	45	2	0,240	11	0,910		
≥50X10 ⁹ /L	2	132	121	13	102	11	6	98	15									
Var	10	100	0,002	76	34	0,000	59	31	0,000	6	0,620	53	1	1,000	14	0,560		
Yok	2	124	114	12	94	10	6	80	18									
< 6AY	76	27	0,003	65	24	0,990	6	0,800	8	0,230								
≥ 6 AY	114	19	17	88	10	10	1	18										
48 gr	180 gr	0,307	150 gr	180 gr	0,620	120 gr	0,770	158 gr	0,710	100 gr	0,710							

KR: Komplet remisyon **KKR:**Kalıcı komplet remisyon.

Tablo-13: Postoperatif erken ve geç dönemde gelişen relapsların tanı sırasında, preoperatif dönemde, postoperatif 1. günde ölçülen trombosit değeri.

	Erken Dönem Relaps	Geç Dönem Relaps
Tanıda Trombosit	23500 (4000-43900)	24500 (2000-80000)
Preoperatif Trombosit	58500 (20000-245000)	63150 (15000-296000)
Postoperatif Trombosit	232500(102000-499000)	230000 (94000-65400)

Tablo-14: Süreye göre postoperatif dönemde relaps gelişim yoğunluğu.

Takip Süresi	Erken Dönem		Geç Dönem				
	4-8 Ay	8-12 Ay	12-24 Ay	24-36 Ay	36-48 Ay	48-60 Ay	≥ 60 Ay
Sayı	11	5	6	2	5	4	9

TARTIŞMA VE SONUÇ

İmmun (idiyopatik) trombositopenik purpura (İTP), trombositlere karşı otoantikor oluşması, otoantikorların trombositler üzerine yapışması ve otoantikorlarla kaplı trombositlerin retiküloendotelial sistemde ve özellikle dalakta yıkılması sonucunda izole trombositopeni ve kemik iliğinde normal ya da artmış sayıda megakaryosit görülmesi ile karakterize edinsel otoimmün bir hastalıktır (1). Klinik olarak eşlik eden başka bir hastalığın bulunmaması durumunda trombositopeninin saptanması, periferik yaymada trombositopeninin doğrulanması ile tanı konur (77). Bizim vakalarımızda da ilaç kullanımı, SLE, DiC ve hipersplenizm gibi sekonder nedenler dışlanarak tanı kondu.

Erişkin tip kronik İTP'de değişik serilerde farklı oranlar bildirilmekle birlikte hastaların önemli bir bölümünde uzun zamandır splenektomi; küratif etkileri bilinen tek tedavi seçeneği olarak bilinmesine rağmen İTP'nin patogenezi ile ilgili gelişmeler ve bunun ışığında geliştirilen yeni tedavi seçenekleri ile İTP tanısından sonra medikal ve cerrahi tedavilere verilecek yanıtın değerlendirilmeye çalışılması İTP'de yeni ufuklar açmıştır. Bu bağlamda İTP tedavisinde geniş hasta ve izlem süresine sahip çok az çalışma yayınlanmıştır. Bizim çalışmamız ocak 1980-aralık 2012 yılları arasında kronik İTP tanısı ile takip ve tedavi edilen bunların bir kısmında da daha sonra splenektomi uygulanan ve yeterli arşiv bilgilerine ulaşılabilen 464 hasta üzerinde gerçekleştirilen retrospektif bir çalışmadır.

Uygulanan tedavi sonrası $\geq 150 \times 10^9/l$ trombosit değeri komplet remisyon (KR), $< 150 \times 10^9/l$ değerler yanıtız olarak kabul edildi (3,4,8). Operasyondan 3 ay sonraki yanıt splenektomi sonrası yanıt olarak, 12 aya kadar olan takiplerindeki yanıt erken dönem yanıt, 12 ay ve daha sonraki süreç ise geç dönem yanıt olarak kabul edildi.

Erişkin kronik İTP batı toplumunda yılda 1,6-3,9/100.000 sıklıkla görülmektedir. Doğurganlık çağındaki kadınlarda hakim bir hastalık olup kadın erkek oranı 3:1 ile 4:1 arasında değişmektedir (3,4,8). Yenerel ve ark. (78) tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada, 162 vakalık bir serinin

122'si kadın, 40'ı erkek (K/E:3,0) olarak saptanmış ve hastaların ortanca yaşı ise 35 bulunmuştu. Stasi ve ark. (79) tarafından 208 kronik İTP hastası üzerinde yapılan bir çalışmada kadınlarda daha sık olduğu ve ortanca yaşın 44 olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda başvuru yaşı; kadınlarda, $40\pm 0,9$ erkeklerde, $41,1\pm 1,7$ operasyon yaşı ise kadınlarda, $37,6\pm 1,15$ erkeklerde, $36,5\pm 1,98$ idi. K/E oranı ise 3:1 idi. Cinsiyetin genel anlamda tedavi sonuçlarına etkisine baktığımızda çalışmamızda uzun dönem takip sonuçlarına göre KKR olanların %71,3'ü kadın %28,7'si erkek olup geç dönem takiplerde kadınlarda KKR'nun erkeklerden daha fazla görüldüğü saptandı. ($p=0,02$). İTP sonuçlarının cinsine göre dağılımı Tablo-7'de görülmektedir. Literatürde son dönemlerde İTP'nin 30-60 yaş arasında bayanlarda daha sık görüldüğü tespit edilmiş (2). Ancak bizim çalışmamızda başvuru yaşı 30-60 arası olan; kadınlar 181 kişi (%51,7), erkekler ise 55 kişi (%48,24) olup bu yaş aralığında görülme sıklığının kadın/erkek açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadığı saptanmıştır ($p=0,285$). Ayrıca çalışmamızda 1.basamak tedavisine yanıt alınanlarda başvuru yaşı ortalaması yanıt alınmayanlara göre daha yüksek iken ($p=0,001$), splenektomi sonrası 3. ay sonuçlarında KR sağlananların başvuru ve operasyon yaşı yanıt alınmayanlara göre daha düşüktü ($p=0,002/ p:0,003$). Yaş dağılımı ve yanıt durumları Tablo-6'da görülmektedir.

Semptom ve bulgular oldukça değişken olup hafif düzeyli mukozal kanamalardan, intrakranial kanama gibi çok ciddi kanamalara kadar farklılık gösterebilir. Genelde trombositopeni ciddi olmadıkça kanama semptomları nadir olsa da her zaman trombositopeni derecesiyle kanama riski açısından doğrudan bir korelasyon yoktur. Yenerel ve ark. (78) tarafından yapılan 162 vakalılık bir seride, olguların büyük çoğunluğunun (%59.87) pupura ve daha nadir olmak üzere burun kanaması (%8,64), menoraji (%7.43) ve nadiren GİS kanaması (%1.23) bulgularıyla başvurduğu saptanmış, % 22.83'ünde ise başvuru sırasında kanama diyatezi bulgusuna rastlanmamıştı. Kaya ve ark. (77) yaptığı çalışmada 110 olguluk seride, 64 olgu kutanöz kanama, 48 olgu mukozal kanama ile başvurmuş. Bizim çalışmamızda; başvuru anında 77 olguda (%16,59) kutanöz kanama, 43 olguda (%9,26) mukozal kanama, 191 olguda (%41,16) kutanöz ve mukozal

kanama birlikte bulunurken, 153 olgu (%32,97) insidental olarak saptanmıştı. Batılı çalışma gruplarında hastalar daha çok rastlantısal olarak saptanmakta olup bu da sağlık sisteminin gelişmişliğiyle açıklanabilir Ancak şunu da belirtmek gerekir ki bizim çalışmamızda ilk başvuru sırasında şikayeti olanlar ile insidental olarak tanı konulanları karşılaştırdığımızda tedavi sonuçları açısından bir fark olmadığı saptanmıştır. Başvuru sırasındaki şikayet durumunun tedavi sonuçlarına göre dağılımı Tablo-8'de görülüyor.

İTP hayatı tehdit eden potansiyel bir durum olup hasta yaşına bağlı olarak ölümcül kanama riski erişkinlerde yıllık % 0,4-13 arasındadır (4). 60 yaşından büyük hastalar ve daha önce kanamış olan hastalarda daha yüksek kanama riski vardır. Ancak şunu da belirtmek gerekir ki kanama ve enfeksiyonun mortalite oranları eşittir (12). Kaya ve ark.(77) yaptığı çalışmada 110 olguluk seride bir hastada (%1) intrakranial kanama tespit edilmiş. Bizim çalışmamızda 464 olgudan 16'sında (%3,44) majör kanama gelişmiş olup görülen majör kanamalar; 4 olguda (%0,87) subaraknoid kanama (SAK), 8 olguda (%1,73) gastrointestinal sistem kanaması (GİK), 1 olguda (%0,21) hematüri, 2 olguda (%0,42) şiddetli menoraji, 1 olguda (%0,21) retinal hemorajidir. Major kanaması olan olguların 14'ünde (%87,5) başvuru sırasında trombosit değeri $< 50 \times 10^9/L$ iken 2'sinde (%12,5) trombosit değeri $\geq 50 \times 10^9/L$ üzerinde görülmüş, ancak sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,38$).

Daha önce yapılan çoğu çalışmada yandaş sistemik hastalığa sahip hastalar çalışmadan çıkarılsa da bu çalışmada yandaş hastalıkların tedavilere olan etkileri irdelendi ve yandaş hastalığın yanıt üzerine etkisi olmadığı saptandı (3,4,8).

İmmün trombositopenik purpura, gebelikte görülen trombositopenilerin % 3'ünden sorumludur. Gebelikte İTP görülme sıklığı 1/1000-10000 gebelik şeklindedir. İdiopatik trombositopenili olgularda anne ölüm oranı literatürde %5.5 olarak belirtilmektedir, perinatal mortalite ise %6-7 arasında bulunmaktadır (80). Bizim çalışmamızda 42 olguya (%9,05) gebeliği sırasında İTP tanısı konulmuştu. Gebelikte tanısı konulan İTP'li hastaların %16,6'da maternal/fetal komplikasyonlar gelişmiş olup bunlar; 4 (%9,5) gebede abortus, 1 (%2,38) gebede postpartum uzamış vajinal

kanama, 2 (%4,76) gebede erken membran rüptürüydü. Gebelerin başvuru anındaki şikayetleri ise, 3 gebede (%7,14) kutanöz kanama, 1 gebede (%2,38) mukozal kanama, 18 gebede (%42,86) kutanöz ve mukozal kanama birlikte görülmüş, 20 gebede (%47,62) ise insidental olarak tanı konmuştur. Gebelerin başvuru şikayetine baktığımız zaman semptomatik/insidental oranı: 22/20 idi. Gebe olmayanlara göre insidental olarak tanı konulma oranı artmış görünüyordu. Gebelik takibi sırasında tam kan sayımı takibi ile insidental olarak tanı konulduğunu düşünürsek aslında toplumda insidental olarak tanı konulabilecek çok daha fazla kişi olduğunu düşünebiliriz.

Bugünkü tıbbi gelişmişliğe rağmen İTP tanısı, trombositopeni yapan diğer hastalıkların ve faktörlerin ekarte edilmesi ile konulabilmekle olup hala anamnez ve fizik muayene önemini korumaktadır. Daha eski yayınlarda İTP tanısı için trombosit sayısının $< 150 \times 10^9$, güncel yayınlarda ise $< 100 \times 10^9$ olması gerektiği vurgulanıyor (2). Bizim çalışmamızda tanı konulduğu sırada medyan trombosit değeri $25 (0,46-99) \times 10^9 /L$ idi. Değişik laboratuvar yöntemleri ve endikasyonları hala tartışmalı olsa da bu çalışmada diğer tarama testlerinin yanında diğer otoimmün hastalıkları ekarte etmek için direkt coombs, ANA bakılmış. ATA bakılan hasta sayısı 258 olup 126 olguda (%48,2) ATA (+), 132 olguda (%51,2) ATA (-) olarak tespit edildi. Çalışmamızda 1.basamak tedavisi alan hastalardan ATA pozitif olan 97 hastanın %77,3'ü 1.basamak tedavisine yanıtızsız iken, %22,7'si komplet remisyondaydı yani kısaca ATA(+) olanlarda 1. basamak tedavisine yanıtızsız olanlar daha fazlaydı ($p=0,004$), ancak diğer sonuçlara etkisi yoktu.

İTP tanısında veya sonrasında ultrasonografi ve/veya sintigrafi mutlaka yapılmalıdır. Aksesuar dalağın normal popülasyonda %18-28 arasında tespit edildiği bildirilmiştir (81,82). İTP'de nüksün en önemli nedenlerinden birisi aksesuar dalaktır. İTP'li hastalarda aksesuar dalak, splenektomiden sonra takiplerde nüks eden olgularda %3-43 olguda rastlanılmıştır (82,83). Önder ve ark. (84) yaptığı 100 vakalık çalışmada splenektomi öncesi yapılan ultrason ile 20 (%18.3) hastada aksesuar dalak görülmüş. Hastalarda laparotomide 23'ünde (%21.1) patoloji tarafından doğrulanan aksesuar dalak tespit edilmiş. İntraoperatif en sık aksesuar dalak yerleşim olarak 16 hastada dalak hilusunda saptanmış. Üç hastada birden

fazla yerleşim yerinde tespit edilmiş. Bizim çalışmamızda ameliyat öncesi sintigrafi/ultrason yapılan hastaların 3'ünde aksesuar dalak tespit edilmişti. Splenektomi sırasında radyoloji ile teyit edilmiş olan sadece 2 hastada aksesuar dalak görülmüş, ek olarak daha önce radyoloji tarafından saptanamayan 5 hastada da aksesuar dalak görülmüştü Ameliyatta aksesuar dalak saptanan 7 (splenektomi yapılanların%3'ü) hastanın 6'sında (%85,7) aksesuar dalak dalağın hilusunda olup, 1 olguda ise (%14,3) omentum üzerinde multipl aksesuar dalak görülmüş ve hepsi eksize edilmiştir. Ayrıca nüks eden olgularımızın hiçbirisinde fark edilmeyen aksesuar dalak yoktu.

Trombosit sayısı $\geq 50 \times 10^9/L$ olan hastalarda nadiren tedavi gereklidir. Ancak, trombosit disfonksiyonu veya diğer hemostaz defektleri varlığında, travma geçirmesi, cerrahi geçirecek olması, kanama için açık şekilde tanımlanmış bir komorbidite olması, antikoagülasyon tedavisi altında olma zorunluluğu, mesleği ya da yaşam şekli travmaya predispozan olması durumunda trombosit sayısı $\geq 50 \times 10^9/L$ olsa da tedavi düşünülmelidir. Bizim çalışmamızda ilk tanı sırasında medyan trombosit değeri $25 (0,460-99) \times 10^9/L$ idi. Tedavi seçenekleri tartışılırken hasta tercihleri de ayrıca göz önünde bulundurulmalıdır (4). Bizim çalışmamızda 4 hasta medikal tedaviyi reddettiği için kendilerine splenektomi uygulanmıştı.

Steroidler standart başlangıç tedavisidir. Bir çalışmada hastaların %10-15'inde standart dozdaki steroid ile kalıcı remisyon sağlandığı belirtiliyor (8). Bizim çalışmamızda da başlangıç tedavisi olarak steroid standart tedavi olarak görülerek 464 hasta içinden 1.basamak tedavisi verilen 401 hastadan 278 (%59,9)'ine sadece steroid verilmiş, 118 (%25,6)'ine diğer tedaviler ile birlikte steroid verilmiştir. Verilen 1.basamak tedavilerin sonucu olarak 115 olguda (%28,7) komplet yanıt (KR), 286 olguda (71,3) ise yanıtızsızlık tespit edilmiştir.

Anti D; Rh+ splenektomi yapılmamış hastalar için uygundur, ancak hafif anemiden, ölümcül olabilen intravasküler hemoliz, DIC, renal yetmezlik gibi komplikasyonları olabilir. Bu yan etkiler nedeniyle çok dikkatle uygulanmalıdır. İTP tedavisinde önerilen tedaviler arasında yer alması için kontrollü prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır (2) Bizim çalışmamızda 2

(%0,4) hastada steroid ve danazol tedavilerine ek olarak Anti D kullanılmıştı ve bu 2 hastada da anti-D'ye bağlı bir yan etki görülmemiştir.

IVIg, kritik kanaması olan steroidlere yanıt vermeyen, steroidlerin kontrendike olduğu hastalarda yada splenektomi öncesinde trombosit sayısını yükseltmek için verilebilir. Çalışmalarda IVIg için birkaç farklı tedavi rejimi uygulanmış olsada güncel yaklaşımda standart doz 1-2 gün süreyle günde 1gr/kg'dır (11). Bizim çalışmamızda 1 (%0,2) olgu sadece IVIg tedavisi almış ve daha sonra splenektomi yapılmış, 86 (%18,5) olguya ise diğer tedavilere ek olarak literatürde belirtilen dozlarda IVIg verilmiştir. Splenektomi yapılan hastalardan da ameliyat öncesinde 98 olguya (%41,6) trombosit sayılarını yükseltmek için IVIg verilmiştir.

Bizim çalışmamızda steroid, IVIg, anti D dışında, steroid yan etkisi, hastanın steroid tedavisini reddetmesi, steroid kontrendikasyonu, steroidlere yanıtızlık gibi nedenler ile kolşisin, danazol, idiorubisin, siklosporin A, imuran, vinkristin de kullanılmıştır.

Kaya ve ark. (77) yaptığı çalışmada, 110 hastanın 99'una 1.basamak tedavisi olarak steroid verilmiş, 53 (%53,3) kişide tam cevap sağlanmış. Bizim çalışmamızda 1.basamak tedavisi medyan süresi 5 (0-148) aydı. Tedaviler sırasında nüksler ve sonrasında tekrar tedaviler ile seyreden süreçler olmuş ve 1. basamak tedavisi alan 401 hastadan son durumda 115 (%28,7)'inde KR sağlanmış, 286 (%71,3)'ünün ise tedaviye yanıtız olduğu saptanmıştı. Tedaviye yanıtız olgular değerlendirildiğinde hasta tercihi, yaşam şekli trombosit düzeyi dikkate alınarak 235'ine splenektomi yapılmıştı. Ayrıca 1 hasta kendi isteği ile hiçbir 1. basamak tedavisi almadan splenektomi olmuştu.

Birinci basamak sırasında 156 olguda komplikasyon gelişmiş olup komplikasyon gelişme oranı %38,9'du. En sık görülen komplikasyonlar 56 olguda (%14) görülen cushingoid yapı, 41 olguda (%10,2) görülen hiperglisemi ve 18 olguda (%4,48) görülen myopati idi. Tedavinin kesilerek splenektomi yapılmasına sebep olan yan etkiler; yukarıda sayılanların dışında, pulmoner aspergilloz, osteomyelit, femur avasküler nekrozu, hepatit C olan bir hastada HCV RNA'nın artması vb sebepler saptandı.

Daha öncede bahsettiğimiz gibi bizim çalışmamızda;1. basamak tedavisine yanıt alınanlarda alınmayanlara göre yaşları daha yüksekti ($p=0,001$). ATA (+) 1.basamak tedavisine yanıtızsızlık daha fazla görülmüştü. Cinsiyet, başvuruda şikayetin olup olmamasının, başvuru sırasında majör kanama olup olmamasının, yandaş hastalıkların, gebelik durumunun, başvuru sırasındaki trombosit değerinin $50 \times 10^9 /L$ 'den az ya da fazla olmasının, tedavi sırasında gelişen komplikasyonların 1. basamak tedavi sonuçları üzerine etkisi görülmemiştir.

Medikal tedavi ve özellikle steroidler hastalığın doğal seyrini değiştiremediği gibi erken ve geç dönemde ciddi komplikasyonlara neden olabilmektedir. Kortikosteroid tedavisine cevap alınamayan, emniyetli trombosit sayısını sağlamak için kabul edilemeyecek dozda steroide ihtiyaç duyulan ve ciddi yan etki gelişen hastalarda splenektomi endikedir. Bizim çalışmamızda olguların 120'sine (%50,9) tedaviye yanıtızsızlık, 10'una (%4,23) tedaviye yanıtızsızlık ile beraber tedaviye bağlı yan etkiler gelişmesi, 3'üne (%1,27) sadece tedaviye bağlı yan etkiler gelişmesi, 19'una (%8) yüksek doz steroid ihtiyacı ve tedaviye bağlı yan etkiler gelişmesi, 80'ine (%33,9) sadece yüksek doz steroid ihtiyacı gelişmesi, 4'üne (%1,7) hastanın medikal tedaviyi reddetmesi nedenleriyle splenektomi yapılmıştı.

Tanı konulmasından splenektomi yapılmasına kadar geçen süre değişik kliniklerde ve çalışmalarda farklı olup klinik tabloya bağlı olarak, mümkünse splenektomi altıncı aydan sonraya bırakılması önerilmektedir. Çünkü bu dönemde hala spontan remisyon olasılığı mevcuttur. Ancak birden fazla ilaca yanıtızsız ve ağır kanama bulguları olan yeni başlangıçlı veya persistan İTP'de cerrahi daha erken gündeme gelebilir (3,4,9,11). Bu çalışmada tanı konulmasından splenektomiye kadar geçen medyan süre 6,5 (1-177) ay olarak belirlendi. Splenektomi sonrası 3. ay sonuçlarına göre; splenektomiye kadar geçen zaman <6 ay olan 103 hastanın (%73,8)'inde KR görülürken, %26,2'sinde yanıtızsızlık saptanmıştır. Yani kısaca 6 aydan daha kısa süreli takip edilen hastalarda splenektomi sonrası 3. ayda KR görülme sıklığı daha yüksek orandaydı ($p=0,003$).

Literatürlere göre 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 yanıtıdır, Yanıt verenlerin %20 de yanıt zaman içinde kaybolur ve haftalar, aylar veya yıllar içinde relaps gözlenir (2,9). Bizim çalışmamızda splenektomi sonrası 3.ay verilerine göre KR %80,5 erken dönem verilerine (ilk 12 ay) göre KR %72,7 geç dönem verilerine göre (12 aydan sonra) KKR %60,6 olarak saptandı.

Operasyon öncesi trombosit sayısı ve preoperatif hazırlık konusunda görüş birliği olmasa da (3,4,8) operasyon öncesi trombosit sayısı $50 \times 10^9/L$ üzerinde tutulmaya çalışıldı. Çalışmamızda operasyon öncesi trombosit sayısı ortalama $64 (3,53-296) \times 10^9 /L$ olup ameliyat öncesinde trombosit değeri kritik olan 102 (%43,2) hastaya hazırlık tedavisi verilmiştir. Verilen hazırlık tedavilerinde; 98 olguya (%41,6) IVIg, 3 olguya (%1,28) vinkristin, 1 olguya (%0,41) IVIg ile beraber vinkristin verilmiştir. Splenektomi yapılanların 134'üne (%56,8) ise hazırlık tedavisi verilmesine gerek kalmamıştır. Ayrıca splenektomi yapılan hastaların 110 (%46,6)'una preoperatif ve/veya peroperatif dönemde trombosit süspansiyonu verilmiştir. Yapılan analizde splenektomi sonrası 3. ay sonuçlarına göre; preoperatif dönemde hazırlık tedavisi alan 102 hastanın %67,9'unda KR sağlanırken %32,4'ünde yanıtızsızlık saptanmıştır. Aynı şekilde splenektomi sonrası 12. ay sonuçlarına göre; preoperatif dönemde hazırlık tedavisi alan 181 hastanın %63'ünde KR sağlanırken %37'sinde yanıtızsızlık saptanmıştır. Kısaca preoperatif hazırlık tedavisi alanlarda splenektomi sonrası 3. ayda ($p < 0,001$) ve erken dönemde ($p < 0,001$) KR sağlanması daha fazla görüldü. Ayrıca splenektomi sonrası 3.ay sonuçlarına göre preoperatif ve/veya peroperatif trombosit süspansiyonu verilen 110 hastanın %69,1'inde KR saptanırken %30,9'unda yanıtızsızlık saptanmıştır. Aynı şekilde 12. ay sonuçlarına göre preoperatif ve/veya peroperatif trombosit süspansiyonu verilen 90 hastanın %65,6'sında KR saptanırken, %34,6'sında yanıtızsızlık saptanmıştır. Kısaca trombosit süspansiyonu replasmanı verilenlerde splenektomi sonrası 3. ay sonuçlarında ($p < 0,001$), erken dönem sonuçlarında ($p < 0,001$) KR sağlanması daha fazla görülmüştür.

Son yıllarda minimal invaziv cerrahideki gelişmelere paralel olarak laparoskopik splenektomi minimal morbidite, kısa hastanede kalma süresi ile popüler olmuş iken; kanama riski ve aksesuar dalak saptanıp çıkarılması açısından daha düşük etkinlikli eksplorasyon en önemli dezavantajlarıdır (4,49,50). Bu çalışmada 59 (%25) hastaya laparoskopik, 177 (%75) hastaya açık teknikle uygulanmış, açık operasyon uygulanan hastaların 5'inde (%2,8) laparoskopik başlanmış daha sonra açığa geçilmek zorunda kalmıştır.

Splenektomi sonrası erken ve geç komplikasyonlar konusunda yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar mevcut olup operatif morbidite % 5-25 arasında bildirilmiştir. Son zamanlarda yapılan sistemik analizlerde açık operasyonda komplikasyon oranı; %12,9 laparoskopik de %9,6 olarak bildirilmektedir (2,9). Mortalite konusunda sonuçlar daha değişken olup çalışmalardaki hasta sayısının azlığı göz önüne alındığında net bir rakam vermek zordur. Genel olarak tüm İTP hastalarına bakıldığında 1817 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada fatal hemoraji gelişme riski yıllık 0,0162-0,0389 olup, risk trombosit sayısı 30×10^9 /Linin altındayken artmaktadır. Aynı çalışmada iki hasta kanama, dört hasta enfeksiyonlardan olmak üzere toplam 6 hasta İTP ve tedaviyle ilintili olarak ölmüştür (4). Başka bir çalışmada 245 hastanın 27 (%11)'si çalışma esnasında ölmüş olup bunların üçü (%1,2) İTP'ye bağlı hemoraji, biri (%0,4) postsplenektomi sepsise bağlıydı. Diğer ölümler İTP ve tedavisi ile ilişkili bulunmamıştır (3,12). Splenektomi sonrası enfeksiyon riski çok düşük olup yılda % 0,073'tür. Yine literatürde aşı etkileri ve postoperatuar antibiyotik kullanımı ile ilgili çok net ve katı kurallar olmamakla birlikte streptococcus pnömonia, neisseria meningitidis ve haemophilus influenza aşıları operasyondan iki hafta önce önerilmektedir (8). Bizim çalışmamızda operasyon sonrası 33 (%14) olguda morbidite; gelişmiş olup en sık görülen komplikasyonlar 8 kişide intraabdominal apse, 5 olguda cerrahi alan enfeksiyonu, 5 kişide pnömoni, 4 kişide cilt altı hematomuydu. Laparoskopik operasyonların 5 'inde (%8,5) ,açık yapılan operasyonların 26'sında (%15,1), laparoskopikden açığa geçilen hastaların 3'ünde (%40) komplikasyon geliştiği görüldü. Ancak

ameliyata bağlı komplikasyon gelişmesinin ameliyat şekli açısından istatistiksel olarak anlamlı farkının olmadığı saptandı.(p=0,086).

Operasyondan sonra ikisi pnömoniye bağlı toplam 3 hasta (%1,27) sepsis nedeniyle kaybedildi.

Splenektomi hem oto antikor yapım hem de otoantikorla kaplı trombosit yıkım yerini ortadan kaldırmasıyla en radikal ve küratif tedavi seçeneğidir. Erken dönem yanıtta trombosit üretimini artıran steroid tedavisi etkili olsada klinik yanıtta sadece ortalama trombosit yaşam süresi etkili olup sadece splenektomi hem trombosit üretimini hemde ortalama yaşam süresini artırmaktadır (52). Erken dönemde hastaların 2/3'ü steroide yanıt verse de steroidin kesilmesini takiben bu oran %10-20'ye inmektedir. Esasında splenektomi yapılan her hasta, steroid tedavisinin yetersizliğinin en büyük göstergesidir (3,4,8,15).

Splenektomi sonrası relaps oranları konusunda farklı sonuçlar bildirilmiş olup relapslar genelde ilk iki yılda görülmekte ve relaps ihtimali giderek azalmaktadır (3,4,50). Özellikle acil splenektomilerde daha sık görülmekle birlikte splenektomiye refrakter ve relapslı hastaların %10-18'inde aksesuar dalak saptansa da çalışmamızdaki relaps gelişen hastaların hiç birisinde aksesuar dalak tespit edilmemiştir. Literatürde splenektomiye yanıt vermiş hastaların %10-20'sinde sonuçta relaps gelişeceği belirtilmiştir (2,6). Bizim çalışmamızda; splenektomi sonrası 3. ay verilerine göre komplet remisyon %80,5 erken dönem verilerine (12. ay) göre komplet remisyon %72,7, geç dönem verilerine göre (12 aydan sonra) devamlı komplet remisyon (KKR) %60,6 olarak saptandı. Splenektomi sonrasında 16'sı (%6,8) erken dönemde (splenektomi sonrası ilk 12 ay), 26'sı (%11) geç dönemde (splenektomi sonrasında 12 aydan daha sonra devam eden takip süreci) olmak üzere toplam 42 hastada relaps gelişmiştir. Genel relaps gelişme oranı literatüre yakın olup, %17,8 olarak bulundu. Relaps gelişme süresi medyan 22 (4-268) ay olup, erken dönemde medyan 6 (4-10) geç dönemde medyan 44 ay (12-268) olarak saptandı. Literatüre uygun olarak en fazla relaps ilk 2 yılda görülmüştür (22 kişi). Tablo-14'de süreye göre relaps gelişim yoğunluğu görülmektedir. Çalışmamızda erken ya da geç dönemde relaps gelişmesine etkili olabilecek bir faktör saptanmadı.

Splenektomi sonrasında 37 kişi splenektomiye yanıtızsız olması, 42 kişi relaps gelişmiş olması nedeniyle toplam 79 kişi 3. basamak tedavisi almıştır. Tedavide steroid, IVIg, kolşisin, danazol, imuran, eltrombopag, rituksimab kullanılmıştır. 79 kişiye verilen 3.basamak tedavilerinin sonunda 28 olguda (%35,4) (28) tedaviye refrakter olduğu, 51 olguda (%64,6) KKR sağlandığı saptandı. Bu aşamada kaybedilen 2 hasta dışında 26 hastanın takibi devam etmektedir.

Çalışmamızda 464 hasta içinde postoperatif dönemde kaybedilen 3 kişi ile birlikte toplam 19 kişinin kaybedildiği tespit edilmiştir. Genel mortalite oranı %4'dür. Kaybedilen hastaların 29'u (%10,5) 1.basamak tedavisi sırasında, 3'ü (%15,8) postoperatif ilk 20 gün içinde, 6'sı (%31,6) splenektomi sonrası dönemde, 8'i (%42,1) 3. basamak tedavisi sırasında çeşitli nedenler ile kaybedilmiştir. Ölüm nedenleri; 8 olguda koroner kalp hastalığı, 2 olguda karaciğer yetmezliği, 2 olguda ani kardiyak arrest, 2 olguda pnömoniye bağlı sepsis, 1 olguda dekompanse konjestif kalp yetmezliği, 1 olguda pulmoner emboli ve 3 olguda sepsis olarak bildirilmiştir.

Splenektomi kararını vermek ve önermek hastadan hastaya değişmekte, hastanın yaşı, komorbid faktörler ve hastanın psikolojik ve sosyokültürel durumu da bu kararda etkili olmaktadır. Splenektomi kararı her açıdan zor olup bu nedenle splenektomiden hangi hastanın ne kadar fayda göreceği ve riskler önceden belirlenmelidir (3,4,48).

Kronik iTP'de splenektomiye etkili prognostik ve prediktif faktörler pek çok çalışmada araştırılmış olsa da sadece splenektomi yaşı bazı çalışmalarda pozitif prognostik faktör olarak saptanmıştır (50,55,56). Bizim çalışmamızda genç yaş splenektomi sonrası sonuçlar için pozitif prognostik faktör iken, 1. basamak tedavi sonuçları için ileri yaş pozitif prognostik faktör olarak saptandı. Cinsiyetin etkisi sadece kadınlarda geç dönem takiplerinde pozitif prognostik faktördü. Ayrıca literatürlerde daha önceden belirtilmeyen kriter olarak ATA (+)'liği 1. basamak tedavi sonuçlarımıza negatif prognostik faktör olarak ortaya çıkmıştır. Preoperatif trombosit değerinin $\geq 50 \times 10^9 /L$ olması, preoperatif hazırlık tedavisi verilmiş olması, preoperatif/peroperatif trombosit süspansiyonu verilmesi, splenektomiye kadar geçen zamanın 6 aydan daha kısa olması, splenektomi sonrası 3 ay ve erken dönem yanıtları

için pozitif prognostik faktör olarak saptanmıştır.

Sonuç olarak; erişkin kronik İTP hem medikal hem de cerrahi tedavinin uygulanabilirliği en çok çalışılmış hematolojik hastalık olup bugünkü tedavi algoritmasında ilk seçenek steroid olup, splenektomi başka seçeneğin kalmadığı olgularda sağladığı belirgin olumlu sonuçlar ile önemli bir tedavi seçeneği olmaya devam etmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Stasi R, Evangelista ML, Stipa E, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: current concepts in pathophysiology and management. *Thromb Haemost* 2008; 99: 4-13.
- 2- Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115: 168-86.
- 3- Provan D, Newland AC, Norfolk D, et al. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol* 2003; 20: 574-96.
- 4- Stasi R, Provan D. Management of immune thrombocytopenic purpura in adults. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 504-22.
- 5- 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: 2386-93.
- 6- Black C, Kaye JA, Jick H. MMR vaccine and idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 55: 107-11.
- 7- Miller E, Waight P, Farrington CP, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura and MMR vaccine. *Arch Dis Child* 2001; 84: 227-9.
- 8- George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996; 88: 3-40.
- 9- Türk Hematoloji Derneği ulusal tedavi klavuzu, immun trombositopeni tanı ve tedavi klavuzu 2011; 27-44.
- 10- Imbach P, Kühne T, Signer E. Historical aspects and present knowledge of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2002; 119: 894-900.
- 11- Stasi R. Pathophysiology and therapeutic options in primary immune thrombocytopenia. *Blood Transfus* 2011; 9: 262-73.
- 12- Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, et al. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001; 97: 2549-54.
- 13- George JN, Raskob GE. Idiopathic thrombocytopenic purpura: A concise summary of the pathophysiology and diagnosis in children and adults. *Semin Hematol* 1998; 35: 5-8.
- 14- Liebman HA, Pullarkat V, Diagnosis and management of immune thrombocytopenia in the era of thrombopoietin mimetics. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011; 384-90.
- 15- Ismet A, Irfan K, Emin K, et al. Splenectomy results in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: 10 years of experience in Turgut Ozal Medical Center. *Clin Lab Haematol* 2004; 26: 211-4.
- 16- Schwartz J, Leber MD, Gillis S, et al. Long-term follow-up after splenectomy performed for immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Am J Hematol* 2003; 72: 94-8.
- 17- Liebman HA. Immune thrombocytopenia (ITP): an historical perspective.

- Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2008; 205.
- 18- Fehr, J, Hofman V, Kappeler U. Transient reversal of thrombocytopenia in idiopathic thrombocytopenic purpura by high-dose intravenous gamma globulin. *N Engl J Med* 1982; 306:1254-8.
 - 19- Salama A, Kiefel V, Amberg R, et al. Treatment of autoimmune thrombocytopenic purpura with rhesus antibodies (anti Rho(D)) *Blut* 1984; 49: 29-35.
 - 20- Van Leeuwen EF, Van Der Ven JT, Engelfriet CP, et al. Specificity of autoantibodies in autoimmune thrombocytopenia. *Blood* 1982; 59: 23-6.
 - 21- McMillan R, Tani P, Millard F, et al. Platelet- associated and plasma anti-glycoprotein autoantibodies in chronic ITP. *Blood* 1987; 70: 1040-5.
 - 22- Kiefel V, Santoso S, Weisheit M, et al. Monoclonal antibody-specific immobilization of platelet antigens (MAIPA): a new tool for the identification of platelet-reactive antibodies. *Blood* 1987; 70:1722-6.
 - 23- Gernsheimer T. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: mechanisms of pathogenesis. *Oncologist* 2009; 14: 12–21.
 - 24- Andersson PO, Stockelberg D, Jacobsson S, et al. A transforming growth factor-beta1-mediated bystander immune suppression could be associated with remission of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol* 2000; 79: 507–13.
 - 25- Ballem PJ, Segal GM, Stratton JR, et al. Mechanisms of thrombocytopenia in chronic autoimmune thrombocytopenic purpura. Evidence of both impaired platelet production and increased platelet clearance. *J Clin Invest* 1987; 80: 33–40.
 - 26- Chang M, Nakagawa PA, Williams SA, et al. Immune thrombocytopenic purpura (ITP) plasma and purified ITP monoclonal autoantibodies inhibit megakaryocytopoiesis in vitro. *Blood* 2003; 102: 887–95.
 - 27- Van Os E, Wu YP, Pouwels JG, et al. Thrombopoietin increases platelet adhesion under flow and decreases rolling. *Br J Haematol* 2003; 121: 482-90.
 - 28- Kuter DJ, Rosenberg RD. The reciprocal relationship of thrombopoietin (c-Mpl ligand) to changes in the platelet mass during busulfan-induced thrombocytopenia in the rabbit. *Blood* 1995; 85: 2720 –30.
 - 29- McCrae K. Immune thrombocytopenia: no longer 'idiopathic', *Cleve Clin J Med* 2011; 78: 358-73.
 - 30- Cuker A, Cines DB. Immune thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010; 377-84
 - 31- H Ören: İdiyopatik trombositopenik purpura: Tanı ve tedavi. XXIX. Ulusal Hematoloji Kongre Kitapçığı 2002; 98-110.
 - 32- De Mattia D, Del Principe D, Del Vecchio GC, et al. Acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura: AIEOP consensus guidelines for diagnosis and treatment. *Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica. Haematologica* 2000; 85: 420-4.
 - 33- George JN, Rizvi MA. Thrombocytopenia. In: Beutler E, Lichtman MA, Goller BS, Kipps TJ, Seligsohn U (eds). *Williams Hematology* 6th edition. New York: Mc Graw-Hill Co; 2001. 1495-539.
 - 34- Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2002; 346: 995-1008.
 - 35- Sutor AH, Harms A, Kaufmehl K. Acute immune

thrombocytopenia (ITP) in childhood: retrospective and prospective survey in Germany. *Semin Thromb Haemost* 2001; 27: 253-67.

36- Blanchette V, Carcao M. Approach to the investigation and management of immune thrombocytopenic purpura in children. *Semin Hematol* 2000; 37: 299-314.

37- Salama A, Rieke M, Kiesewetter H, et al. Experiences with recombinant FVIIa in the emergency treatment of patients with autoimmune thrombocytopenia: a review of the literature. *Ann Hematol* 2009; 88: 11-5.

38- Schoonen WM, Kucera G, Coalson J, et al. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the general practice research database. *Br J Haematol* 2009; 145: 235-44.

39- Cohen YC, Djulbegovic B, Shama-Lubovitz O, et al. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1630-8.

40- Neylon AJ, Saunders PW, Howard MR, et al. Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population-based cohort of 245 patients. *Br J Haematol* 2003; 122: 966-74.

41- Cheng Y, Wong RS, Soo YO, et al. Initial treatment of immune thrombocytopenic purpura with high-dose dexamethasone. *N Engl J Med* 2003; 349: 831-6.

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: 1401-7.

43- Stasi R, Brunetti M, Pagano A, et al. Pulsed intravenous high-dose dexamethasone in adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood Cells Mol Dis* 2000; 26: 582-6.

44- Andersen JC. Response of resistant idiopathic thrombocytopenic purpura to pulsed high-dose dexamethasone therapy. *N Engl J Med* 1994; 330: 1560-4.

45- von dem Borne AE, Vos JJ, Pegels JG, et al. High dose intravenous methylprednisolone or high dose intravenous gammaglobulin for autoimmune thrombocytopenia. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988; 296: 249-50.

46- Alpdogan O, Budak-Alpdogan 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: 1061-3.

47- Spahr JE, Rodgers GM. Treatment of immune-mediated thrombocytopenia purpura with concurrent intravenous immunoglobulin and platelet transfusion: a retrospective review of 40 patients. *Am J Hematol* 2008; 83: 122-5.

48- Gadenstatter M, Lamprecht B, Klingler A, et al. Splenectomy versus medical treatment for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Surg* 2002; 184: 606-10.

49- Panitsas FP, Mouzaki A. Effect of splenectomy on type-1/type-2 cytokine gene expression in a patient with adult idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *BMC Blood Disord* 2004; 4:4.

50- Vianelli N, Galli M, De Vivo A, et al. Efficacy and safety of splenectomy in immune thrombocytopenic purpura: long term results of

- 402 cases. *Haematologica* 2005; 90: 72-7
- 51- McMillan R, Luiken GA, Levy R, et al. Antibody against megakaryocytes in idiopathic thrombocytopenic purpura. *JAMA* 1978; 239:2460-2.
- 52- Louwes H, Vellenga E, Houwerzijl EJ, et al. Effect of prednisone and splenectomy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: only splenectomy induces a complete remission. *Ann hematol* 2001; 80: 728-32.
- 53- Baü PC, Cavazolla SA, et al. Preoperative embolization of the splenic artery in patients that underwent splenectomy for immune thrombocytopenic purpura. *Acta Cir Bras* 2007; 22: 470-3.
- 54- Najean Y, Rain JD, Billotey C. The site of destruction of autologous ¹¹¹In-labelled platelets and the efficiency of splenectomy in children and adults with idiopathic thrombocytopenic purpura: a study of 578 patients with 268 splenectomies. *Br J Haematol* 1997; 97: 547-50.
- 55- Fabris F, Tassan T, Ramon R. Age as the major predictive factor of long-term response to splenectomy in immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2001; 112: 637-40.
- 56- Chin CC, Ho CH, Wu TS, et al. Predictive prognostic factors after splenectomy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 2001; 86: 663-4.
- 57- Quiquandon I, Fenaux P, Caulier MT, et al. Re-evaluation of the role of azathioprine in the treatment of adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a report on 53 cases. *Br J Haematol* 1990; 74: 223-8.
- 58- Yenson PR, Forrest D, Schmiegelow K, et al. Azathioprine-associated acute myeloid leukemia in a patient with Crohn's disease and thiopurine S-methyltransferase deficiency. *Am J Hematol* 2008; 83: 80-3.
- 59- Emilia G, Morselli M, Luppi M, et al. Long-term salvage therapy with cyclosporin A in refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2002; 99: 1482-5.
- 60- Kappers-Klunne MC, vant Veer MB. Cyclosporin A for the treatment of patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura refractory to corticosteroids or splenectomy. *Br J Haematol* 2001; 114: 121-5.
- 61- Maloisel F, Andres E, Zimmer J, et al. Danazol therapy in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: long-term results. *Am J Med* 2004; 116: 590-4.
- 62- Vancine-Califani SM, De Paula EV, Ozelo MC, et al. Efficacy and safety of dapsone as a secondline treatment in non-splenectomized adults with immune thrombocytopenic purpura. *Platelets* 2008; 19: 489-95.
- 63- Provan D, Moss AJ, Newland AC, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil as single-agent therapy for refractory immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 2006; 81: 19-25.
- 64- Kotb R, Pinganaud C, Trichet C, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in adult refractory auto-immune cytopenias: a single center preliminary study. *Eur J Haematol* 2005; 75: 60-4.
- 65- 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; 146: 25-33.

- 66- Stasi R, Stipa E, Forte V, et al. Variable patterns of response to rituximab treatment in adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2002; 99: 3872-3.
- 67- Cooper N, Stasi R, Cunningham-Rundles S, et al. The efficacy and safety of B-cell depletion with anti-CD20 monoclonal antibody in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2004; 125: 232-9.
- 68- Godeau B, Porcher R, Fain O, et al. Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura: results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood* 2008; 112: 999-1004.
- 69- Provan D, Butler T, Evangelista ML, et al. Activity and safety profile of low-dose rituximab for the treatment of autoimmune cytopenias in adults. *Haematologica* 2007; 92: 1695-8.
- 70- Zaja F, Battista ML, Pirrotta MT, et al. Lower dose rituximab is active in adults patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 2008; 93: 930-3.
- 71- Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomized controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 395-403.
- 72- Bussel JB, Provan D, Shamsi T, et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 641-8.
- 73- Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V, et al. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood* 2009; 113: 2161-71.
- 74- Cheng G, Saleh M, Bussel JB, et al. Oral Eltrombopag for the long-term treatment of patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: results of a phase III, double-blind, placebo-controlled study (RAISE). *Blood* 2008; 112: 400.
- 75- 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.
- 76- McMillan R. Long-term outcomes after treatment for refractory immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2001; 344:1402-3.
- 77- Kaya M, Demir C, Esen R, ve ark. Kronik idiyatik trombositopenik purpuralı olgularımız. *Van Tıp Fak Derg* 2011; 18: 141-6.
- 78- Yenerel MN, Atamer T, Ayer M. Yüz altmış iki kronik idiyatik trombositopenik purpura olgusunun klinik seyir ve tedavi cevabı yönünden değerlendirilmesi. *İst Tıp Fak Derg* 2007; 70: 6-10.
- 79- Stasi R, Stipa E, Masi M, et al. Long-term observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med* 1995; 98: 436-42.
- 80- Bocutoğlu AÇ, Gümral N, Mungan MT. Gebelerde trombosit fonksiyonlarının değerlendirilmesinde hematolojik parametrelerin karşılaştırılması. *S.D.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Derg* 2010; 2: 88-94.
- 81- David PW, Williams DA, Shamberger RC. Immune thrombocytopenia surgical therapy and predictors of response. *J Pediatr Surg* 1991; 26: 407-12.
- 82- Stanton CJ. Laparoscopic splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura. A five-year experience. *Surg Endosc* 1999; 13: 1083-6.

- 83- Durakbasa CU, Timur C, Sehiralti V, et al. Pediatric splenectomy for hematological diseases: outcome analysis. *Pediatr Surg Int* 2006; 22: 635-9.
- 84- Önder A, Kapan M, Gül M, ve ark. İdiopatik trombositopenik purpuralı hastalarda splenektomi: 109 olgununu analizi. *Dicle Tıp Fak Derg* 2012; 39: 49-53.

TEŞEKKÜR

Asistanlık hayatım boyunca tüm bilgi ve becerilerini benimle paylaşan, bana cerrahi eğitiminin yanında hayat tecrübelerini de aktaran tüm hocalarıma; tezim konusunda her türlü desteği veren danışmanım Prof.Dr.Yılmaz Özen ve Prof Dr. Rıdvan Ali'ye,

Tez yazım süresi boyunca yardımlarını esirgemeyen arkadaşlarım Dr.Halil Türkkan ve Dr.Ali Özer'e

Hastanede ailelerimizden çok birbirimizi gördüğümüz, bir parça yemeği paylaştığımız, uykusuz sabahlara beraber eriştiğimiz tüm asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Bugün burada olmamın başlıca nedenleri annem ve babama,

En çömez olduğum dönemde benden daha çömez olan, her türlü maddi ve manevi sıkıntıya göğüs gerip bana destek olan, asla şikayet etmeden sabırla 5 yıldır kızımıza hem anne hem babalık eden eşim Yasemin Taşpınar'a, doğumuyla hayatıma anlam katan, gözümün önünde göremeden büyüyen kızım Nehir'e,

Ve adını sayamadığım emeği olan herkese teşekkür ederim.

Dr. Ersoy TAŞPINAR

ÖZGEÇMİŞ

4.1.1975 tarihinde Konya- Akşehir'de doğdum. İlköğretimimi Akşehir Cumhuriyet İlkokulu'nda, orta öğretimimi Akşehir Merkez Ortaokulu'nda, lise eğitimimi Akşehir Selçuklu Lisesi'nde tamamladım. 1993 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimime başladım. 2000 yılında mezun olduktan sonra 8 yıl Bursa Çekirge Devlet Hastanesi Acil Servisi'nde çalıştım. Eylül 2007 sınav döneminde Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Bölümü'nü kazandım. Ocak 2008'den bu yana Genel Cerrahi asistanı olarak çalışmaktayım. Evliyim ve bir kızım var.