

**T. C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**TEDAVİSİZ İZLENEN YENİ TANI PRİMER İMMÜN
TROMBOSİTOPENİ HASTALARIMIZIN TAKİP
SONUÇLARI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Aşkı VURAL
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. İrfan KUKU**

NİSAN - 2015

TEŞEKKÜR

Hazırlamış olduğum bu tez çalışmamda bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan ve bütün aşamalarda destek olan tez danışmanım değerli hocam sayın Prof. Dr. İrfan KUKU'ya teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve becerilerini esirgemeyen, iyi bir hekim olma yolunda doğruluk, dürüstlük ve çalışma azmini aşıl原因, başta iç hastalıkları bölüm başkanımız sayın Prof. Dr.Hülya TAŞKAPAN olmak üzere bütün hocalarıma, asistan arkadaşlarıma ve birlikte çalıştığımız diğer sağlık personelinin tümüne saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez hazırlama ve yazım aşamalarında yanımda olan ve desteğini her an hissettiren sevgili eşim Bilengül ASLAN VURAL'a şükranlarımı ve sevgilerimi sunuyorum.

ÖZET

İmmün trombositopeniler etyolojide rol oynayan etkenlere göre primer ve sekonder immün trombositopeni olarak iki gruba ayrılır. Primer immün trombositopeni (İTP) izole trombositopeni ($<100 \times 10^9/L$) ile birlikte trombositopeni yapabilecek diğer nedenlerin ekarte edilmesi ile tanısı konulan otoimmün edinsel bir hastalıktır. İTP izole trombositopeni ($<100 \times 10^9/L$) ile birlikte trombositopeni yapabilecek diğer nedenlerin ekarte edilmesi ile tanısı konur. İTP hastalarında tedavinin temel amacı trombosit sayısını normale getirmekten ziyade, klinik olarak önemli kanamaları önleyebilecek seviyede bir trombosit sayısı elde edebilmektir. Günümüzde yeni tanı İTP hastalarında tedavi endikasyonunu trombosit sayısı $<30 \times 10^9/L$ olması ve/veya trombosit sayısı $30-100 \times 10^9/L$ arasında olup klinik olarak anlamlı kanamaları olan hastalar oluşturmaktadır. Çalışmamızda hastalarımızın tümüne tedavi endikasyonu bu yaklaşıma göre konuldu. Toplam 205 yeni tanı İTP hastasının retrospektif olarak değerlendirildiği bu çalışmada 126 (% 61,5) hastaya tanıyı takiben birinci basamak tedavisi verilirken 79'u (%38,5) tedavisiz takibe alındı. Çalışmamızda İTP tanısı konulduktan sonra tedavisiz takip edilen bu 79 hastadan 24'üne (%30) ortalama 17,9 ay içerisinde (1-60 ay) çeşitli nedenlerle kortikosteroid tedavisi başlandı. Takip süreleri içerisinde tedavi başlanan bu 24 hastanın çoğunda (13 hasta) birinci yıl içerisinde tedavi endikasyonu ortaya çıktığı, ilerleyen yıllar içerisinde ise tedavi başlanan hasta sayısının giderek azaldığı saptandı. Tedavi verilen 24 hastanın 12'sinde (%50) takip süreleri içerisinde trombosit değerlerinin $30 \times 10^9/L$ 'nin altına düşmesi ile diğer 12'sine ise (%50) trombosit sayısı $30 \times 10^9/L$ 'nin üzerinde olmasına rağmen cerrahi müdahaleler veya doğum gibi nedenler ile verildiği saptandı. Trombositopeninin derinleşmesi ile ($<30 \times 10^9/L$) tedavi başlanan 12 hastada tedaviye kadar geçen süre ortalama 10 ay bulundu. Bu hastaların 9'una (%75) tedavi İTP tanısını takip eden ilk 12 ay içerisinde başladığı saptandı. Literatürde tedavisiz izlenen yeni tanı erişkin İTP hastalarının doğal seyri hakkındaki verilerin yetersiz olması nedeni ile bu yaş grubundaki İTP hastalarının uzun süreli takiplerde trombosit sayılarının nasıl seyrettiği, tedavi oranları ve tedavisiz izlem sürelerinin ne olduğu konusunda bilgi eksikliği devam etmektedir. Bu çalışmayı planlamamızdaki en önemli amaç İTP tanısı aldıktan sonra tedavisiz izlenen hastalarımızın sonuçlarını araştırmaktır. Çalışmamızda tedavisiz izlenen yeni tanı İTP

hastalarının büyük çoğunluğunda (%85) trombosit sayılarının takip süreleri içerisinde nispeten stabil kaldığı ve trombositopeninin derinleşmesi nedeni ile tedavi başlanan hasta sayısının az olduğunu tespit ettik. Ancak çalışmamızda tedavisiz izlenen hasta sayımızın az olması ve takip sürelerinin kısa olması çalışmamızın değerini kısıtlamaktadır. Bu nedenle yeni tanı tedavisiz izlenen İTP hastalarının doğal seyrini daha iyi anlayabilmek için geniş kapsamlı ve daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

ABSTRACT

Immune thrombocytopenia are divided into two groups based on factors that play a role in the etiology as primary and secondary immune thrombocytopenia. Accordingly, Primary immune thrombocytopenia (ITP) is an autoimmune disease that can be diagnosed by exclusion of isolated thrombocytopenia ($<100 \times 10^9 / L$) (eukocytes and hemoglobin values were normal) and other causes of thrombocytopenia. Main purpose of therapy is to be able to achieve platelet levels that can prevent major bleeding rather than normal levels of platelets in ITP patients. Today, treatment indications in newly diagnosed ITP patients are platelet count of $<30 \times 10^9 / L$ and platelet count of $30-100 \times 10^9 / L$ with clinically significant haemorrhage. In our study, treatment was applied to patients with these indications. A total of 205 newly diagnosed ITP patients were retrospectively evaluated in this study; primary treatment was applied to 126 patients (61.5%) after diagnosis and 79 patients (38.5%) were followed without treatment. After ITP diagnosis corticosteroid therapy was started for various reasons at a mean of 17.9 months (1-60 months) of follow-up at 24 (30.4%) of 79 patients who were followed without treatment. In most of these 24 patients who were started on treatment within the follow-up period (13 patients) indications occurred in the first year of treatment, the number of patients who were started on treatment in the subsequent years decreased gradually. In 12 (50%) of 24 patients who were treated, treatment was applied due to the platelet counts lower than $30 \times 10^9 / L$ and surgery or childbirth (50%) although platelet counts higher than $30 \times 10^9 / L$. With the deepening of thrombocytopenia ($<30 \times 10^9 / L$) treatment was initiated in 12 patients were treated until the mean time of 10 months. Of these patients, 9 (75%) treatment was started within the first 12 months following the diagnosis of ITP. In the literature treatment followed newly diagnosed adult ITP patients with natural course due to a lack of data on this age group ITP patients how to watch the number of platelets in the long-term follow-up in, the treatment rate and treatment follow-up is still a lack of information about what happened. Therefore, the most important scope of this study was to evaluate the results of our patients followed without treatment after diagnosis of ITP. In the vast majority of newly diagnosed untreated ITP patients followed in our study (85%) platelet counts

remained relatively stable in the follow-up period and treatment was started to a small number of patients with deepening of thrombocytopenia. Mean duration to the beginning of treatment at these patients were found as 10 months (1-58 months) and 9 (75%) of these patients were started on treatment at the first 12 months. However, our small number of patients followed without any treatment and short follow times are limitations of our study. Therefore comprehensive studies with longer follow-up periods are needed to strengthen our findings.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ.....	viii
KISALTMALAR.....	ix
1.GİRİŞVE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. Terminoloji:	2
2.2. Tanım	2
2.3. İnsidans	2
2.4 Patogenez	3
2.5. Klinik	4
2.5.1. Semptomlar	4
2.6 Kanamalar	4
2.7 Trombositopeni	5
2.8. Tanısal değerlendirme.....	6
2.8.5 Tam kan sayımı.....	7
2.8.6 Periferik yayma.....	7
2.8.7 HIV ve HCV testleri	8
2.8.8 Ek testler	8
2.9 Tanı	10
2.10 Ayırıcı tanı	11
2.10.1 İlaçlara Bağlı Trombositopeniler	13
2.10.2 Enfeksiyonlar	13
2.10.3 Karaciğer hastalıkları/hipersplenizm	13
2.10.4 Mikroanjiopatik süreçler	14

2.10.5 Hematolojik hastalıklar	14
2.10.6 Vaskülitik purpura	14
2.10.7 Gebelik.....	14
2.11 Tedavi	15
2.11.1 Birinci basamak tedaviler	16
2.11.2 İkinci Basamak Tedaviler	18
2.12 Tedaviye cevap değerlendirilmesi	23
2.13 İTP hastalarında acil tedavi.....	23
2.14 Prognoz	24
3- MATERYAL ve METOD.....	25
4- İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	27
5- BULGULAR	28
6 -TARTIŞMA.....	33
7. KAYNAKLAR	38

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Trombosit sayısı ile kanama riski arasındaki ilişki.....	6
Tablo 2. Sekonder immün trombositopeni nedenleri.....	11
Tablo 3. İTP'nin ayırıcı tanısında yer alan önemli trombositopeninedenleri.....	12
Tablo 4. İTP hastalarında kanama riskini artıran durumlar.....	15
Tablo 5. İTP’de kullanılan tedaviler ve cevap süreleri.....	16
Tablo 6. Erişkin İTP hastalarında basamak tedavileri.....	22
Tablo 7. İTP hastalarında tedaviye cevap tanımları.....	23
Tablo 8. Yaş ile trombosit ve diğer CBC parametreleri arasındaki ilişki.....	28
Tablo 9. Yaş gruplarına göre tedavi verilme durumu.....	30
Tablo 10. Yaş gruplarına göre tedaviye cevap oranları.....	31

KISALTMALAR

İTP	: İmmün trombositopeni
IVIG	: İntravenöz immünglobin
Treg	: Regülâtör T hücreleri
EDTA	: Etilendiamin Tetraasetikasit
HIV	: Human Immundeficiency Virus
HCV	: Hepatit C Virüs
SLE	: Sistemik Lupus Erimatozis
CMV	: Sitomegalo Virüs
TTP	: Trombotik trombositopenikpurpura
HÜS	: Hemolitiküremik sendrom
DİK	: Dissemine intravasküler koagulasyon
MDS	: Miyelodisplastik sendrom
HELLP	: Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count
NSAİİ	: Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaç
TPO	: Trombopoetin
GİS	: Gastrointestinal Sistem
CBC	: Tam Kan Sayımı
PCT	: plateletcrit,
MPV	: Ortalama Trombosit Hacmi,
PDW	: Trombosit Dağılım Aralığı
Hgb	: Hemoglobin
WBC	: Beyaz Kan Hücresi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İmmün trombositopeniler; primer ve sekonder olmak üzere iki gruba ayrılır. Primer immün trombositopeni (İTP); izole trombositopeni ($<100 \times 10^9/L$) ve trombositopeni yapabilecek diğer nedenlerin ekarte edilmesi ile tanısı konulan otoimmün edinsel bir hastalıktır. Yeni tanı İTP'de tedavi endikasyonlarını trombosit sayısının $30 \times 10^9/L$ 'nin altında olan hastalar veya trombosit sayısı $30-100 \times 10^9/L$ 'nin arasında olup, klinik olarak anlamlı kanaması olan hastalar oluşturmaktadır.

İTP hastalarının ilk basamak tedavisinde kortikosteroidler, intravenöz immünglobin ve anti-D kullanılırken, ikinci basamakta splenektomi, rituximab ve trombopoetin reseptör agonistleri en önemli tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır. İlk basamak tedavisi alan İTP hastaların çoğu ikinci yada üçüncü basamak tedavilerine ihtiyaç duymaktadır. Bununla birlikte tanı sırasında trombosit sayısı $30-100 \times 10^9/L$ 'nin arasında olan ve klinik olarak anlamlı kanaması olmayan İTP hastaları belirli aralıklarla tedavisiz takip edilmektedir. Tedavisiz izlenen bu İTP hastalarında takip süreleri içerisinde başlıca infeksiyon ve ilaçlar olmak üzere değişik nedenlere bağlı tedavi endikasyonları ortaya çıkabilmektedir.

Retrospektif olarak planlanan bu çalışmada bölümümüz tarafından İTP tanısı konulan ancak tedavi endikasyonu olmayan erişkin hastalarımızda;

1. Ne kadarına takip edildiği süreler içerisinde tedavi başlandığı,
2. Tanıdan sonra tedaviye başlanana kadar geçen sürenin ne olduğu,
3. Takip süreleri içerisinde hiç tedavi almayan hastalarımızın oranının ne olduğunu belirlemek amaçlandı.

Ayrıca bu çalışmada yeni İTP tanısı alan ve tedavi endikasyonu olan erişkin hastalarımızda uygulanan tedavilerin etkinliği ile hastaların yaşı ve diğer parametreler arasındaki ilişkiyi araştırmak da planlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Terminoloji:

Son yıllarda İTP ile ilgili bazı terimlerde değişiklikler yapılmıştır **(1)**. Buna göre; (I) Purpura hastaların büyük bir kısmında olmadığı için idiyopatik trombositopenik purpuradan “purpura” ismi çıkarıldı. (II) ‘İdiyopatik’ terimi yerine ‘primer’ terimi kabul edildi. (III) Trombosit sayısı $100-150 \times 10^9/L$ arasında olan erişkinlerde 10 yıllık takipte ağır trombositopeni gelişme riski düşük olması nedeni ile (%6,9) bu hastalarda trombositopeni alt sınırı $100 \times 10^9/L$ olarak kabul edildi **(2)**. Ayrıca immün trombositopenide etyolojide rol oynayan etkenlere göre birincil (primer) ve ikincil(sekonder) immün trombositopeni olarak iki gruba ayrıldı. Buna göre primer immün trombositopeni sadece trombositopeni ($<100 \times 10^9/L$) ile seyreden (lökosit ve hemoglobin değerleri normal) otoimmün bir hastalıktır. İTP tanısında trombositopeni yapabilen diğer nedenlerden herhangi birinin olmadığı gösterilmesi gerekmektedir. Primer İTP dışındaki trombositopeni yapan diğer immün trombositopeniler sekonder immün trombositopeni başlığı altında toplandı.

Ayrıca İTP hastalarında hastalığın evreleri yeniden tanımlandı. Buna göre;

Yeni tanı konmuş İTP: Tanıdan itibaren ilk 3 ay içerisinde olan olguları kapsar.

İsrarcı (Persistan) İTP: Tanıdan itibaren 3-12 aylarda olup hala remisyona girmeyen veya tedavi kesildiğinde remisyonunda kalamayan olguları kapsar.

Kronik İTP: Hastalığın 12 ay yada daha fazla sürdüğü olguları kapsar.

2.2. Tanım

Son yıllarda terminolojide yapılan değişikliklerden sonra “idiyopatik trombositopenik purpura” olarak bilinen bu hastalık “Primer immün trombositopeni” olarak yeniden adlandırıldı. İTP trombosit membran antijenlerine karşı oluşan otoantikörlerin trombositlerin yaşam sürelerini kısaltması sonucu meydana gelir. İTP periferik kanda izole trombositopeni ($\text{trombosit} < 100 \times 10^9/L$) ile birlikte trombositopeni yapabilecek diğer tüm nedenler ve/veya hastalıkların ekarte edilmesi olarak tanımlanır.

2.3. İnsidans

Erişkinlerde İTP’nin yıllık insidansı 3.3/100.000 iken, çocuklarda 1.9 ile 6.4/100.000 arasında değişmektedir **(3)**. İTP’nin insidansı yaş ile birlikte artar. 18-65

yaş arasındaki İTP insidansı kadınlarda erkeklerden (1.3:1) daha yüksektir **(4)**. İTP'nin insidansı 18 yaş altında ve yaşlı erkeklerde pik yaparken kadınlarda ise yaş ile değişkenlik göstermez.

İTP'nin ortalama yıllık prevalansı çocuklarda (16>yaş) 8.1/100.000, erişkinlerde 12.1/100.000 ve tüm popülasyonda 11.2/100.000 olarak bildirilmektedir **(3)**. Kız çocuklarında ve 70 yaş altı popülasyondaki kadınlarda prevalansı erkeklere göre daha fazladır. Bununla birlikte 70 yaş üzerindeki erişkinlerde prevalansı, erkeklerde kadınlardan biraz daha fazladır. İTP erkeklerde en yüksek prevalansına 80 yaş ve üzerinde ulaşır **(5)**.

2.4. Patogenezi

İTP patogenezi henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Bununla birlikte trombositlerin hem otoantikör aracılığı ile erken yıkımına bağlı kısalmış yaşam süreleri, hem de kemik iliğinde bozulmuş trombosit üretimi hastalığın oluşumunda başlıca rol oynamaktadır **(6,7)**. İTP'de altta yatan mekanizmanın sıklıkla trombositlere karşı hastanın B lenfositleri tarafından spesifik olarak üretilen IgG antikörlerinin olduğu düşünülmektedir. Bu antikörler çoğunlukla yalnızca IgG₁ alt tipinde yada diğer IgG alt tipleri ile kombinasyon halindedir **(8)**. Küçük hasta gruplarında kompleman fikse eden IgM ve nadiren de IgA antikörleri tespit edilse de bunların klinik gidiş üzerine etkileri belirsizdir **(9)**. IgG yapısındaki bu antikörler trombosit membran glikoproteinlerine, başta glikoprotein IIb/IIIa olmak üzere glikoprotein Ib/IX ve glikoprotein Ia/IIa'yakarşı oluşmaktadır **(10)**. Antikörler ile kaplı trombositler başlıca dalak ve karaciğerde olmak üzere retiküloendotelial sistemin makrofajlarınca üzerindeki Fc reseptörleri tarafından tanınarak fagosite edilmesi ile ortamdan uzaklaştırılır. Oluşan antikörlerden bazıları kemik iliğinde erken megakaryosit dizilerini etkileyebilir ve megakaryositlerin üretimini bozabilir. Ayrıca bu hastalarda beklenen oranda trombopoetin düzeylerinde artma olmadığı tespit edilmiştir **(11)**. Hastalığın patogeneziinde oluşan bu otoantikörlerin sorumlu olduğu düşünülmesine rağmen, İTP'li hastaların bir kısmında otoantikör saptanamamıştır. Ayrıca lösemiler ve aplastik anemi gibi çok sayıda trombositopeni ile giden hastalıklarda bu otoantikörlerin saptanması, bu otoantikörlerin İTP için spesifik olmadığını göstermektedir. Bu durum İTP patogeneziinde başka diğer faktörlerinde rol aldığını düşündürmektedir.

İTP patogenezinde rol oynadığı ileri sürülen mekanizmalardan biride T hücre aracılıklı sitotoksikite ve regülatör T hücrelerin (Treg) sayısında ve/veya fonksiyonlarında bozukluğa neden olan immünolojik mekanizmalardır (12,13).

2.5. Klinik

2.5.1. Semptomlar

İTP hastalarının bir çoğunda tanı sırasında herhangi semptom bulunmaz. Sıklıkla rutin tam kan sayımı sırasında gözlenen izole trombositopeni ile hastalık tespit edilmektedir.

İTP hastalarında semptom ve bulgular trombositopeni ve/veya kanama ile ilgilidir. Ancak İTP hastalarında trombosit sayısı ile ortaya çıkan semptom ve bulguların şiddeti arasındaki ilişki zayıftır. Ayrıca İTP hastalarında kanama korkusu nedeniyle mesleki ve sosyal etkinliklerden geri çekilmeler görülebilir. Bunun sonucunda da İTP hastalarının yaşam kalitesi sıklıkla olumsuz yönde etkilenir (14).

2.6 Kanamalar

İTP hastalarının yaklaşık üçte ikisinde trombositopeni nedeni ile kanamalar görülür. İTP hastalarında kanamalar tipik olarak deri ve mukozal membranlarda oluşur. Bununla birlikte bu hastalarda semptomlar hafif alt ekstremitte peteşilerinden ciddi intrakraniyal kanamalara kadar değişen bir tabloda kendini gösterebilir. Hastalarda semptomlar bazen ani olarak ortaya çıksa da genellikle sinsi olarak başlar. İTP hastalarında peteşi, purpura, epistaksis, hematüri, menoraji, gastrointestinal ve girişimsel kanamalar gibi değişik birçok tipte kanamalar saptanabilir. İTP hastalarında hematoma ve hemartroz görülmesi sık değildir. Bu kanamalar daha çok kas içi enjeksiyon veya ciddi travmalar sonrasında görülür.

2.6.1 Peteşi: Düz, deriden kabarıklık yapmayan, küçük ($\geq 2\text{mm}$), birbirinden ayrı, kırmızı-mor renkli, basmakla solmayan ve palpe edilemeyen deri altı kanamalarıdır. Peteşiler ayaktan takip edilen hastalarda alt ekstremitelerde sıklıkla ayak ve ayak bileklerinde, yatan hastalarda ise sakral bölgede oluşur.

2.6.2. Purpura: Purpura peteşilerin birleşmesinden oluşan basmakla solmayan kırmızı-mor renkli cilt altı kanamalarıdır. Purpuralar bazen kuru ve yaş purpuralar

olarak da adlandırılır. Kuru purpuralarda yalnız deri kanamaları görülür. Yaş purpurada ise mukoza kanamaları da tabloya katılmıştır. Ağız içinde saptanan "hemorajikbüller" bu hastalar için oldukça spesifiktir. Primer İTP hastalarında yaş purpura varlığı trombosit sayısının daha derin olduğunu gösterme açısından anlamlıdır.

2.6.3. Epistaksis: Sümkürme veya burun silme ile oluşan minimal burun kanamaları bu hastalarda yaygın olarak görülür.

2.6.4. Ciddi kanamalar: İTP hastalarında peteşi ve purpuraların aksine, ciddi gastrointestinal sistem ve intrakraniyal kanamalar nadir olarak görülür. 3771 İTP hastasını kapsayan geniş bir İTP serisinde ciddi kanama riskinin %1'in altında olduğu ve riskin yaşla birlikte arttığı bildirildi(15). Benzer şekilde komorbidite varlığında da İTP hastalarında ciddi kanama sıklığı artmaktadır. İTP hastalarında intrakraniyel kanama sıklığı %0,1-0,5 arasındadır. Spontan kafa içi kanaması olan olguların yaklaşık 3/4'ünde (%73) trombosit sayısı $10 \times 10^9/L$ 'nin altındadır(16,17).

2.7. Trombositopeni

Tanımı gereği İTP hastaları trombositopeni ile karakterizedirler. Bu trombositopeni hafiften ($<100 \times 10^9/L$) şiddetliye ($<10 \times 10^9/L$) kadar değişik derecelerde karşımıza çıkabilir. İTP hastalarında periferik yayma incelemesinde büyük trombositler görülür. Bununla birlikte İTP hastalarında kalıtsal trombositopeni hastalarında görülen anormal trombosit morfolojisi (granül yokluğu, üniform trombosit popülasyonu vb.) görülmez. İTP hastalarında lökosit ve eritrositlerde sayısal ve morfolojik anomaliler görülmez. Ayrıca koagülasyon testlerinde de anormal sonuçların görülmesi beklenmez. Ciddi trombositopenisi olan İTP hastalarında trombosit sayısı daha yüksek olanlara göre daha şiddetli kanama olma ihtimali fazladır. Bununla birlikte trombosit sayısı ile kanama riski arasındaki ilişki zayıftır ve trombosit sayısı ile klinik olarak önemli kanama arasında ilişkiyi gösteren veri azdır. İTP hastalarında dolaşımdaki trombositler daha genç ve daha fazla hemostatik etkiye sahiptir(18). Bununla ilişkili olarak İTP hastalarında kanama belirtileri eşit sayıdaki trombosit sayısına sahip kemik iliği süpresyonu ile ilişkili trombositopenilere göre daha az şiddetli olmaktadır. İTP hastalarında trombosit sayısı ile kanama riski arasındaki olabilecek ilişki tablo I'de verilmiştir. İleri yaş ve daha önceden geçirilmiş kanamalar İTP hastalarında kanama için bağımsız risk faktörlerini oluşturmaktadır(19).

Tablo 1: Trombosit sayısı ile kanama riski arasındaki ilişki

Trombosit sayısı	Kanama riski
$>100 \times 10^9/L$	Kanama riski yok
$50-100 \times 10^9/L$	Kanama şiddetli travmalar ile oluşur/spontan kanama yok
$20-50 \times 10^9/L$	Kanama minör travma ile ve/veya spontan hafif kanama
$10-20 \times 10^9/L$	Hafif spontan kanama olağan/ major kanama nadir
$<10 \times 10^9/L$	Şiddetli kanama için yüksek risk

2.8.Tanısal değerlendirme

Erişkinlerde İTP tanısı esas olarak trombositopeni yapan diğer nedenlerin dışlanmasıyla konur. İTP tanısında anemi ve/veya lökopeni olmadan izole trombositopeni olması gerekir. Tanıda trombositopeni ile birlikte anemi ve/veya lökopeninin saptanması sekonder İTP nedenleri açısından anlamlıdır.

2.8.1 Öndeğerlendirme: İTP tanısı potansiyel olarak trombositopeni yapabilen nedenlerin dışlanmasını gerektirir. Bir çok potansiyel trombositopeni nedeni hastanın hikayesinden, fizik muayenesinden ve tam kan sayımından kolayca saptanabilir. Bununla birlikte, trombositopeni nedeni ilaç yada yenilen bir madde olabilir. Sorumlu ajanı ortaya çıkarmak yada anlayabilmek için bazen hastane kayıtlarını incelemek gerekebilir.

2.8.2. Anamnez: Hastanın hikayesinden yakında geçirdiği enfeksiyon, kullandığı ilaçlar ve trombositopeni ile ilişkili olabilecek karaciğer ve romatizmal hastalıkları sorgulanmalıdır. Hastanın kinin içeren içecekler, bitkisel ilaçlar ve yiyecekleri sorgulanmalıdır. Trombositopenili hastadan bu bilgiler sağlanamaz ise aile üyelerinden ve/veya hastane kayıtlarından sorgulama yapılmalıdır. Hastanın anamnezinde kanama dışında ateş, kilo kaybı, terleme, eklem ağrısı, ağızda yara ve karın şişliği gibi yakınmalarının olmaması gerekir.

2.8.3. Fizik muayene: Acil değerlendirme ve tedavi durumunu belirlemek için fizik muayenede deri ve mukozal kanama bulguları üzerine odaklanmalıdır. İTP hastalarının fizik muayenesinde sıklıkla alt ekstremitelerde olmak üzere peteşi, purpura, ekimoz, bazen de ağız mukozasında hemorajik büller saptanır. Fizik muayene kanama

bulguları dışında normaldir. Bununla birlikte hafif splenomegali bazen genç hastalarda saptanabilir, ancak orta ve masif splenomegalinin varlığı alternatif tanıları düşündürmelidir(20). Benzer şekilde İTP hastalarının fizik muayenesinde hepatomegali ve adenomegali'nin tespit edilmesi beklenen bir durum değildir. Bu bulguların varlığı etyolojide HIV, lenfoproliferatif hastalıklar ve SLE gibi hastalıkların alta yattığını gösterme açısından daha anlamlıdır.

2.8.4. Laboratuvar testleri: Trombositopeni saptanan bir hastaya İTP tanısı konulabilmesi için trombositopeni ile ilişkili olabilecek durumlar dışlandıktan sonra tanısal amaçlı bir kaç teste ihtiyaç vardır.

2.8.5. Tam kan sayımı: Tam kan sayımında izole trombositopeni ($<100 \times 10^9/L$) vardır. Hemoglobine ve hematokrit değerleri yaşa ve cinsiyete göre normal sınırlar içerisindedir. Ancak bazı hastalarda menoraji, epistaksis ve GİS'den olan kronik ve/veya aşırı kanamalarla ilişkili olarak hemoglobin ve hematokrit değerlerinde düşüklük saptanabilir. İTP düşünülen hastaların tam kan sayımında lökopeni ve lökositoz görülmez ve lökosit formülü normaldir.

2.8.6. Periferik yayma: Bilindiği gibi soğuk aglutininler, paraproteinemiler, plateletlerin diyaliz membranı gibi yabancı yüzeylerle temas etmesi, trombosit satellitizmi, hiperlipemi ve EDTA'ya bağlı gelişen trombositopeniler önemli yalancı trombositopeni (Psödotrombositopeni) nedenlerini oluşturmaktadır. Bu nedenle tam kan sayımında trombositopeni tespit edildiği zaman bunun mutlaka periferik yayma ile doğrulanarak psödotrombositopeni yapan nedenlerin dışlanması gereklidir. Trombositopenik hastada periferik yaymada trombosit morfolojisi ve küme oluşumu ile birlikte lökosit ve eritrosit morfolojisinin de değerlendirilmesi önemlidir. İTP hastalarının periferik yaymasında atipik hücre, immatür hücre, displazik değişiklikler, şistositler ve inklüzyon cisimcikleri görülmez. Ancak bazı İTP hastalarında demir eksikliği anemisi trombositopeniye eşlik edebilir ve bu durumda demir eksikliği anemisinin morfolojik değişiklikleri izlenebilir. İTP hastalarının periferik yaymasında trombositlerin çoğu normal büyüklükte olmakla birlikte daha az sıklıkta iri-dev

trombositler de görülebilir. İTP hastalarında tedaviye başlamadan önce trombosit sayısının periferik yayma ile mutlaka değerlendirilmiş olması gerekmektedir.

2.8.7. HIV ve HCV testleri:

HIV ve HCV enfeksiyonlarında tanı sırasında sıklıkla trombositopeni görülebilir. Bu nedenle İTP düşünülen her hastada HIV ve HCV serolojisi bakılması önerilmektedir. Alta yatan enfeksiyonun tedavi edilmesi bu hastalarda trombosit sayısını iyileştirebilir(1,20).

2.8.8. Ek testler

Bu testler bütün hastalar için gerekli değildir. Bu testler seçilmiş hastalarda uygulanır.

2.8.8.1. Koagülasyon testleri

Koagülasyon testleri (protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı ve trombin zamanı) kanaması olmayan hafif trombositopenik hastalara yapılmasına gerek yoktur. Bu testler klinik olarak önemli kanaması olan ve/veya orta-ciddi trombositopenisi bulunan hastalarda altta yatan karaciğer hastalığı veya K vitamin eksikliklerini saptamak için yapılır.

2.8.8.2. Helicobacter pylori testi

İTP'den şüphelenilen hastalara rutin olarak *Helicobacter pylori* testleri gerekli değildir. Ancak İTP ile *Helicobacter pylori* arasındaki raporlanan ilişkiler nedeni ile GİS semptomları olan İTP hastalarına *Helicobacter pylori* tarama testleri yapılabilir.

2.8.8.3. Tiroid fonksiyon testleri

İTP düşünülen hastalara rutin tiroid fonksiyon testleri gerekli değildir. Bununla birlikte nadiren tiroid hastalıkları ile ilişkili İTP vakaları bildirilmesi nedeniyle hipo- veya hipertiroidi semptomları olan hastalara tiroid fonksiyonları incelemesi önerilir.

2.8.8.4. Vitamin B12 ve folik asit seviyesi

İTP düşünölen hastalarda vitamin B12 ve folat seviyelerinin ölçölmesi rutin olarak yapılan bir işlem değıldir. Bilindiğı gibi hem vitamin B12 hem de folik asit normal hematopoez için gerekli vitaminlerdir ve eksiklikleri trombositopeniye neden olabilir. Bu nedenle trombositopeni ile birlikte makrositik anemi, periferik yaymada hipersegmentasyon veya kişide nörolojik veya psikiyatrik değışikliklerin saptanması durumunda söz konusu vitaminlerin seviyelerinin ölçölmesi önerilmektedir.

2.8.8.5. Kemik iliğı

Kemik iliğı incelemesi (aspirasyon/biyopsi) İTP hastalarının tanı aşamasında yapılması genel olarak önerilmez. Bununla birlikte splenektomi öncesi ve 60 yaş üzerinde hastalarda kemik iliğı incelemesi yapılabilir. İTP hastalarının kemik iliğı incelemesinde normal sellölarite ile birlikte normal yada artmış sayıda megakaryosit gözlenir. Bu hastalarda eritropoez ve miyelopoezde anomali saptanmaz. Bazı hastalarda kemik iliğinde daha genç megakaryositlere kayma ile birlikte azalmış nükleer poliploidi ve azalmış trombosit üretimi saptanabilir.

2.8.8.6. İmmünolojik çalışmalar

Romatolojik hastalıklara yönelik testler rutin olarak yapılması önerilmez. Ancak kardit, artrit, miyalji, malar raş veya konstitusyonel semptom/bulgusu olan hastalara bu testlerin yapılması uygundur.

2.8.8.7. Karaciğer fonksiyon testleri

Karaciğer hastalığı düşünölen, fiziksel bulguları ve/veya öyküsü olan hastaların karaciğer fonksiyon testleri ile değılendirilmeleri gerekir.

2.8.8.8. Anti-trombosit antikorları

Çeşitli çalışmalarda anti-trombosit antikorlarının İTP tanısında sensitivitesinin düşük olduğı ve hastalarının yaklaşık %40-50'sinde bu antikorların negatif olduğı bildirilmektedir(21-23). Anti-trombosit antikorları ile klinik sonuçlar arasında korelasyon olmaması nedeni ile İTP hastalarının tanı yada tedavi sürecinde bu antikorların ölçömleri önerilmez(24).

2.9. Tanı

Trombositopenik bir hastaya İTP tanısı koymak için kesin belirlenmiş bir tanı yöntemi, yani İTP tanısında “altın standart” tanı kriteri yoktur. İTP tanısı izole trombositopeni ile birlikte trombositopeni yapan diğer tüm nedenlerin dışlanması ile konur **(1,20)**.

Trombosit sayısı $100 \times 10^9/L$ 'nin altında olan bir hastada anamnez, fizik muayene ve periferik yayma değerlendirmesi ile birlikte trombositopeni yapan diğer nedenlerin dışlanması ile İTP tanısı konur. Trombosit sayısı $100 \times 10^9/L$ 'nin altında olan bir hastada Hepatit C enfeksiyonu, HIV enfeksiyonu, SLE ve kronik lenfositik lösemi gibi tablo II'de belirtilen hastalıklara bağlı trombositopeni tespit edilmiş ise bu sekonder İTP olarak adlandırılır**(1-25)**. Cines ve arkadaşlarının 2009 yılında yayınladıkları makalelerinde İTP hastalarının %20'sinde sekonder bir nedenin saptanabildiği bildirilmektedir **(26)**.

Tablo 2: Sekonder İmmün Trombositopeni Nedenleri

Antifosfolipid sendromu
Otoimmün trombositopeni (<i>Evans sendromu</i>)
İmmün yetmezlik sendromları (<i>Yaygın değişken immün yetmezlik vb.</i>)
İlaçlar(<i>Abciximab, sefalosporinler, heparin, kinidin, purin analogları, alemtuzumab vb.</i>)
Enfeksiyonlar(<i>Hepatit C, HIV, Helicobacter pylori, CMV, Varicella zoster vb.</i>)
Lenfoproliferatif hastalıklar (<i>Kronik lenfositik lösemi, Hodgkin hastalığı vb.</i>)
Kemik iliği nakilleri sonrası
Aşılamalar sonrası (<i>Kızamık, Kabakulak, Kızamıkçık vb.</i>)
Otoimmün lenfoproliferatif sendrom
Post transfüzyon sonrası purpura
Sistemik lupus eritematosus

2.10 Ayırıcı tanı

İTP'nin ayırıcı tanısında tablo III'de gösterilen kalıtsal ve edinsel bir çok durum mevcuttur.

Tablo 3: İTP'nin Ayırıcı Tanısında Yer Alan Önemli Trombositopeni Nedenleri

Trombositopeni nedenleri
Psödotrombositopeni
İlaçlar
Enfeksiyonlar ○ HIV ○ Hepatit C ○ Epstein-Barr virus ○ H. pylori ○ Parvovirüs ○ Bruselloz ○ İntrasellüler parazitler (malaria, babesia)
Hipersplenizm ○ Kronik karaciğer hastalıkları
Nutrisyonel eksiklik ○ Vitamin B 12 eksikliği ○ Folik asit eksikliği ○ Demir eksikliği ○ Bakır eksikliği
Gebelik ○ Gestasyonel trombositopeni ○ Preeklampsi ○ HELLP sendromu ○ Akut yağlı karaciğer
Romatolojik/otoimmün hastalıklar ○ SLE ○ Romatoid artrit
Hematolojik hastalıklar ○ Aplastik anemi ○ Trombotik trombositopenik purpura/Hemolitik Üremik Sendrom ○ Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri ○ Miyelodisplastik sendrom ○ Kemik iliği infiltrasyonu/baskılanması (lösemi, lenfoma, solid tümörler) ○ Transfüzyon sonrası purpura ○ Masif transfüzyon
Radyasyon
Hereditör Trombositopeniler ○ Wiskott-Aldrich sendromu ○ Von Willebrand hastalığı (tip 2B) ○ Fankoni sendromu ○ Glanzman Trombositopenisi ○ Alport sendromu ○ Gri trombosit sendromu ○ May-Hegglin anomalisi ○ Bernard-Soulier sendromu ○ TAR sendromu ○ Amegakaryositik trombositopeni
Antifosfolipid sendromu
Dissemine intravasküler koagülasyon

2.10.1 İlaçlara Bağlı Trombositopeniler

Bir çok ilaç kemik iliği süpresyonu, İTP-like sendrom, trombotik mikroanjiyopati ve immün trombositopeni (ilaçlara bağlı oluşan antikorlar ile) gibi değişik mekanizmalar ile trombositopeni yapabilirler. İlaçların indüklediği trombositopeniyi klinik olarak İTP'den ayırmak mümkün değildir. Ancak İTP'nin aksine ilaçlara bağlı oluşan trombositopeniler ilaç kesildikten sonra düzelir. Heparin trombositopeni ile birlikte aynı zamanda tromboza neden olabilmesi bakımından diğer ilaçlardan ayrılır.

İlaçlara bağlı oluşan trombositopenilerin tanısı diğer trombositopeni nedenlerinin ekarte edilmesi ile birlikte ilaç anamnezive potansiyel ilacın kesilmesiyle birlikte trombosit sayısının yükselmesi ile konulur.

2.10.2 Enfeksiyonlar

Enfeksiyonlar trombositopeni yapan hastalıkların başında gelmektedir. Başta viral hastalıklar olmak üzere, diğer birçok etkene bağlı oluşan enfeksiyon hastalıkları seyrinde trombositopeni gelişebilir. Enfeksiyonlar kemik iliği süpresyonu, hipersplenizm, immün aracı trombosit yıkımı ve yaygın damar içi pıhtılaşması gibi farklı mekanizmalarla trombositopeniye neden olmaktadır. İTP'nin aksine akut enfeksiyonlara bağlı gelişen trombositopenilerde sıklıkla ateş, döküntü, halsizlik, kas ve eklem ağrısı ile birlikte olan semptomatik bir dönem görülür. Ayrıca mevcut enfeksiyon tablosunun düzelmesiyle birlikte trombosit sayılarının artmaya başlaması diğer önemli bir özelliğidir. Kronik HIV ve hepatit C enfeksiyonları sıklıkla trombositopeniye neden olur. Ancak İTP gibi, erken HIV enfeksiyonunda eritrosit ve lökosit sayıları, erken HCV enfeksiyonunda karaciğer fonksiyon testleri normal olabilir. Bununla birlikte İTP'nin aksine bu enfeksiyonlarda pozitif serolojik ve/veya nükleik asid testleri saptanır.

2.10.3 Karaciğer hastalıkları/hipersplenizm

Karaciğer hastalıkları ve/veya hipersplenizm yapan diğer durumlarda trombositlerin dolaşımdan uzaklaştırılıp büyümüş dalakta tutulması trombositopeniye neden olabilir. Hipersplenizmde ortaya çıkan trombositopeni genellikle hafif-orta derecededir ve klinik olarak önemli kanamalara neden olması beklenmez. Bu hastalardaki klinik bulgular kanamalardan daha çok altta yatan hastalığa bağlıdır. Bu

hastalarda İTP'nin aksine yükselmiş transaminazlar, palpabl dalak ve/veya karaciğer ile birlikte bazen de koagülasyon anormallikleri tabloya eşlik eder.

2.10.4. Mikroanjiopatik süreçler

Trombotik trombosi topenik purpura (TTP), hemolitik üremik sendrom (HÜS) ve dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) önemli mikroanjiopatik tabloları oluşturur. İTP'de olduğu gibi mikroanjiopatik süreçlerde de trombositopeni ve bununla ilişkili kanamalar görülebilir. İTP'nin aksine TTP, HÜS ve DİK'de trombositopeni ile birlikte mikroanjiopatik hemolitik anemide görülür.

2.10.5. Hematolojik hastalıklar

Miyelodisplastik sendrom (MDS) bozulmuş hematopoez ile birlikte lösemiye dönüşüm riski taşıyan edinsel bir kemik iliği hastalığıdır. İTP'nin aksine MDS'de tablo ilerleyicidir ve sıklıkla anemi ve/veya lökopenide görülür.

Aynı zamanda displastik değişiklikler ve artmış sayıda immatür hücreler periferik kanda ve kemik iliğinde izlenir. MDS'de nadiren izole trombositopeni saptanabilir. Akut lösemilerde tipik olarak lökositoz ve periferik kanda blast saptanırken tabloya trombositopeni ve anemide eşlik edebilir. Akut lösemilerde tanı aşamasında nadiren izole trombositopeni saptanabilir. Aplastik anemi gibi kemik iliği yetmezliği sendromlarında hemen hemen her zaman diğer sitopenilerde trombositopeniye eşlik eder.

2.10.6 Vaskülitik purpura

İTP gibi vaskülitik hastalar da purpura ile başvurabilirler. Vaskülitik purpura kapiller inflamasyon nedeni ile oluşur. İTP'nin aksine vaskülitik purpuralar palpabl, vücutta dağılım alanları farklıdır ve hastalar genellikle trombositopenik değildirler.

2.10.7 Gebelik

Gebeliklerin yaklaşık %5'inde insidental trombositopeni (gestasyonel trombositopeni) saptanır. Gestasyonel trombositopeni asemptomatiktir ve gebeliğin geç dönemlerinde ortaya çıkar. Gestasyonel trombositopeni doğumdan sonra kendiliğinden düzelir ve fetal trombositopeniye neden olmaz. Gebelikte tespit edilen ciddi

trombositopeni veya trombositopeniye böbrek bozukluğu, hipertansiyon ve/veya mikroanjyopatik hemolitik anemi gibi tabloların eklenmesi durumunda HELLP (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count) sendromu, preklempsi veya TTP gibi ciddi hastalıklar araştırılmalıdır.

2.11. Tedavi

İTP hastalarda tedaviye başlamak için kesin kabul edilmiş bir eşik trombosit sayısı yoktur. İTP hastalarında tedavinin amacı trombosit sayısını normale getirmekten ziyade majör kanamayı önleyebilecek bir trombosit sayısı elde etmektir. Trombosit sayısı $>30 \times 10^9/L$ olan ve herhangi bir kanama bulgusu olmayan hastalar tablo IV’de belirtilen "kanama riskini artıran" durumlar açısından değerlendirilerek tedavi kararı verilmelidir.

Tablo 4. İTP Hastalarında Kanama Riskini Artıran Durumlar

Yaşın 60’ın üzerinde olması
Daha önce geçirilmiş kanama öyküsü
Aktif peptik ülseri veya inflamatuvar barsak hastalığı olması
Antikoagulan, antiagregan, NSAİİ veya benzeri ilaç kullanımı
Üremi ve karaciğer sirozu gibi hemostaz bozuklukları yapan durumların olması
Kontrolsüz hipertansiyon
Doğum veya cerrahi girişimler
Kafa travması veya diğer travmatik olayların gerçekleşmesi

Trombosit sayısı $>30 \times 10^9/L$ ve kanama bulgusu olmayan hastalar tedavisiz takip edilir. Trombosit sayısı $< 30 \times 10^9/L$ olan veya trombosit sayısı $30-100 \times 10^9/L$ arasında olup anlamlı kanaması olan hastalara tedavi verilir. İTP hastalarının trombositopenik dönemde sportif faaliyetlerden, aspirin ve diğer NSAİİ ilaçların kullanımından ve kas içi enjeksiyonlardan kaçınması gereklidir. İTP hastalarına uygulanacak tedaviler yan etkileri ve hastanın kliniği göz önüne alınarak planlanmalıdır. Kortikosteroidler, intravenöz immünglobin ve anti-D yeni tanı İTP hastalarında kanamayı durdurmak veya trombosit sayısını yükseltmek için birinci basamakta veya nükslerde kullanılırlar. Erişkin İTP hastalarının çoğu birinci basamak tedavilerine cevap verse de (% 80-

90)tedavi bitiminde veya doz azaltımında bunların önemli kısmında hemostatik trombosit seviyesini sürdürmek için ikinci basamak tedaviler gerekir(27,28).Son 10 yıl içerisinde İTP hastalarının ikinci ve üçüncü basamak tedavilerinde dramatik değişiklikler meydana gelmiştir. Rituximab ve trombopoetin reseptör agonistleri İTP tedavisinde yeni ufuklar açmıştır. Bununla birlikte splenektomi halen İTP hastalarında en efektif tedavi olma özelliğini sürdürmektedir(29).Günümüzde İTP tedavisinde değişik etki mekanizmaları, tedavi süreleri ve dozları farklı olan birçok ilaç kullanılmaktadır (Tablo V)(1).

Tablo 5: İTP’de Kullanılan Tedaviler ve Cevap Süreleri (1)

Tedavi tipi	İlk cevabın ortaya çıkması (gün)	Tepe cevabın oluşması (gün)
Prednizolon	4-14	7-28
Deksametazon	2-14	4-28
İVİG	1-3	2-7
Anti-D	1-3	3-7
Splenektomi	1-56	7-56
Azatioprin	30-90	30-180
Danazol	14-90	28-180
Rituximab	7-56	14-180
Vinkristin	7-14	7-42
Vinblastin	7-14	7-42
Eltrombopag	7-28	14-90

2.11.1 Birinci basamak tedaviler

Kortikosteroid tedavisi

İTP hastalarında trombosit sayısı < 30x10⁹/L veya trombosit 30-100 x10⁹/L olup kanama bulguları olanlarda birinci basamak tedavisinde oral prednizolon 1-2mg/kg/gün veya dexamethasone 40 mg/gün x 4 gün dozda başlanılır.

Kortikosteroidler; (I)antikor yapımını, (II) antikor-antijen bağlanmasını ve (III) fagositözu engelleyerek trombosit sayısını artırır (30). Ayrıca kortikosteroidler kapiller

stabiliteyi arttırarak damar geçirgenliğini azaltırlar. Kortikosteroidler ile yapılan ilk basamak tedavide İTP hastalarının yaklaşık üçte ikisinde trombosit sayısını yükseltirler. Kortikosteroid tedavisinde cevap genellikle 4-14 günler arasında başlar ve cevap veren hastalarda tepe trombosit sayısına 7-28 günler arası ulaşılır. Kortikosteroid tedavisi başlanan hastalarda cevap için 4 hafta beklenmelidir. Bu süre sonunda cevap alınamayan hastalarda tedavi sonlandırılır. Cevap veren hastalarda ise kortikosteroid tedavisi 4-6 hafta içerisinde azaltılarak sonlandırılır. Başlangıç kortikosteroid tedavisine cevap alınan İTP hastalarının ancak üçte birinde tedavi sonlanmasına rağmen bu cevap devam ederken, geri kalan diğer hastalarda ise trombosit sayıları düşer. Kortikosteroid tedavisi alan hastalarda kısa ve uzun dönem olmak üzere birçok yan etki ortaya çıkabilir. Hiperglisemi, ay dede yüzü, akne, peptik ülser, hipertansiyon, hirsutizm, kilo artışı, aseptik nekroz, katarakt, fırsatçı enfeksiyonlar, davranış anormallikleri ve osteoperoz bu yan etkilerin önemlilerini oluşturur. Kortikosteroid tedavisi 3 aydan fazla devam eden olgularda osteoporoz riskini azaltmak için kalsiyum ve D vitamini desteği gerekir. Bu komplikasyonlardan kaçınmak veya azaltmak için trombosit sayısı $100 \times 10^9/L$ 'i bulunca steroid dozu yarıya inilerek 4-6 hafta içerisinde azaltılarak sonlandırılır. İTP hastalarının birinci basamak tedavisinde kullanılan diğer bir kortikosteroid ise deksametazondur. Deksametazon 40 mg/gün dozunda 4 gün süre ile verilir. Genel olarak dört haftalık kortikosteroid tedavisi sonrası cevapsız hastalarda veya tedavi kesildikten sonra nüks gelişen hastalarda ikinci basamak tedavilere geçilir. Erişkin İTP'li hastaların yaklaşık %80'i ikinci basamak tedavilere ihtiyaç gösterir.

İntravenöz İmmünglobin(İVİG)

İVİG retiküloendotelial sistem hücrelerinde Fc reseptör blokajı yapar. Buna bağlı olarak antikor kaplı trombositlerin makrofajlar tarafından dolaşımdan temizlenmesi engellenir ve trombosit sayısı artar. İVİG alan İTP hastalarının çoğunda trombosit sayısı hızlı bir şekilde yükselir. İVİG kullanım endikasyonlarını ciddi ve hayatı tehdit eden kanamalar, trombosit sayısının hızlıca artırılması gereken cerrahi girişimler ve kortikosteroid intoleransı olan hastalar oluşturur. İVİG hastalara trombosit sayısını yükseltmek için 1g/kg'a 1-2 gün veya 400 mg/kg 5 gün şeklinde uygulanır. İTP hastalarında İVİG tedavisinde kortikosteroide göre cevap daha hızlı (1-3 gün) oluşmasına rağmen etki süresi daha kısa ve geçicidir (2-3 hafta).

İVİG tedavisi alan hastalarda alerji, ateş, titreme, baş ağrısı, halsizlik, ishal, taşikardi, böbrek yetersizliği ve aseptik menenjit gibi yan etkiler görülebilmektedir.

Anti-D

Anti-D tedavisi sadece Rh(+) İTP'li hastalarda kullanılabilir. İTP hastalarının yaklaşık %80'i anti-D tedavisine cevap verir, ancak elde edilen cevap geçicidir. Anti-D tedavisinin etkisi 1-5 hafta sürer. Etkilerini Anti-D antikorlarla kaplı trombositlerin dalak makrofajları tarafından yıkılmasını engelleyerek gösterirler. Bu nedenle anti-D tedavisi sadece Rh(+) ve splenektomi yapılmamış İTP hastalarına verilebilir. 50-75 µg/kg dozunda İV infüzyonla uygulanır. Yan etki olarak ateş, baş ağrısı, üşüme, titreme, hafif sarılık ve eritrositlerin yıkımı sonucu anemi görülebilir. Anti-D tedavisi ile ilişkili hemoglobinde düşüş ortalama 0.5-1 g/dL civarındadır.

2.11.2 İkinci Basamak Tedaviler Splenektomi

Birinci basamaktaki kortikosteroid tedavisine cevap alınamayan, kortikosteroid dozunun azaltılması veya kesilmesiyle semptomatik trombositopeni tekrarlayan İTP hastalarında ikinci basamakta splenektomi düşünülmelidir. Daha farklı bir ifade ile birinci basamak tedavilerine rağmen tedavi endikasyonu devam eden ve cerrahiye tolere edebilecek İTP hastalarına splenektomi önerilmektedir. Bilindiği gibi dalak, hem antikor kaplı trombositlerin fagositozunun yapıldığı hem de trombositlere karşı bu antikoru oluşturulduğu başlıca organdır. Splenektomi ile bu anatomik bölge ortadan kaldırılır. Splenektomi İTP hastalarının halen en etkili tedavi seçeneğidir. Splenektomi ile İTP hastalarının çoğunda uzun süreli remisyon sağlanır. 2623 erişkin İTP hastasını kapsayan geniş bir analizde hastaların %66'sında tam cevap, %22'sinde ise trombosit sayısı $50 \times 10^9/L$ 'nin üzerinde olmak üzere splenektomiye toplam cevabın % 88 olduğu bildirildi (31). Splenektomi sonrası trombosit sayısında artış tipik olarak ilk 2 hafta içerisinde ortaya çıksa da bu süre 1-2 gün ile 8 haftaya kadar değişebilmektedir (32). Splenektomi sonuçlarını olumlu yönde etkileyen parametre hastanın yaşıdır. Genç hastaların splenektomiye cevapları daha iyidir (33,34). Genel uygulamada splenektomi,

birinci basamak tedavisine cevapsız hastalara geç spontan remisyon şansını vermek için İTP tanısından 6 ay sonra yapılır. Ancak birinci basamak tedavisine rağmen şiddetli ve semptomatik trombositopenisi olan hastalarda daha kısa süre içerisinde splenektomi yapmak gerekebilir. Splenektomiden en az 2 hafta önce kapsüllü mikroorganizmalara (pnömokok, hemofilus influenza tip B ve meningokok) karşı aşıları yapılmalıdır.

Splenektomi öncesi trombosit sayısının $50 \times 10^9/L$ 'nin üzerinde olması genel olarak tercih edilmektedir. Bu nedenle trombosit sayısını arttırmak için splenektomiden bir kaç gün önce hastaya İVİG tedavisi verilir. Splenektomi laparoskopik ve açık teknik olarak uygulanabilir. Birçok klinik tarafından mortalite ve morbidite oranlarının daha iyi olması nedeniyle laparoskopik uygulama tercih edilmektedir. Geniş bir İTP serisinde laparoskopik ve açık teknikle yapılan splenektomi sonrası perioperatif mortalite oranları sırasıyla %0.2 ve %1 olarak rapor edildi (31). Splenektomi yapılan hastalar hem cerrahi prosedüre bağlı hem de uzun dönemde artmış enfeksiyon eğilimi ve vasküler olay risklerini taşır (35). Sistematik bir derlemede laparoskopik splenektomi yapılan 921 hastanın 88'inde (%9.6), açık splenektomi yapılan 2465 hastanın 318'inde (%12.9) komplikasyonların geliştiği rapor edildi (31).

Rituximab

Rituximab B lenfositlerin yüzey antijeni CD20'ye karşı geliştirilen monoklonal bir antikordur. Rituximab apoptoz, antikor bağımlı sitotoksiste ve kompleman bağımlı sitotoksiste mekanizmaları ile B lenfositleri elimine eder. İTP hastalarında rituximab tedavisi ile splenektomiye göre daha düşük oranlarda kalıcı cevap elde edilir. Bu nedenle çoğu merkez tarafından rituximab tedavisi birinci basamak tedavilere ve splenektomiye cevapsız yada splenektomi için uygun olmayan İTP hastalarında tercih edilir. Rituximab İTP hastalarında splenektomi dışında kür sağlayabilecek diğer birtedavi seçeneğidir. Kronik ve nüks İTP hastalarında rituximaba cevap ortalama %60 civarındadır; bunların %40'ı tam cevap şeklindedir (36). Nüks İTP hastalarında bildirilen yeni bir çalışmada da rituximab tedavisine cevaplar oldukça benzer (% 61) olarak raporlanmıştır (37). Rituximab tedavisine cevap veren hastaların uzun süreli takiplerde sadece %20-30'unda 5 yılsonunda cevabın devam ettiği bildirilmektedir (38). Rituximab tedavisine cevap 1 ile 8. haftalar arasında ortaya çıkar. Hastaların çoğunda elde edilen cevaplar bir yıldan daha uzun süreyle devam eder. Nüks eden hastalarda

tekrar rituksimab uygulamakla yeniden cevap oluşturulabilir. Rituksimab İTP hastalarında tipik olarak haftada bir 375mg/m² olmak üzere 4 hafta süre ile uygulanır. Rituksimab hepatit B reaktivasyonuna neden olabilir (37). Bu nedenle rituksimab tedavisi öncesi hastalar hepatit B enfeksiyonu açısından taramalıdır. Genel olarak aktif yada gizli hepatit B enfeksiyonu olan hastalarda rituksimab kullanımından kaçınılmalıdır. Rituksimab tedavisi ile ilişkili en ciddi yan etkiler progresif multifokal lökoensefalopati, serum hastalığı ve anafilaktik reaksiyonlardır (39).

Trombopoetin reseptör agonistleri

Trombopoetin (TPO) reseptör agonistleri olan romiplostim ve eltrombopag kemik iliğinde TPO reseptörünü aktive ederek trombosit yapımını artırır. Bu ilaçlar kortikosteroidler, splenektomi ve/veya rituximab tedavilerinin başarısız olduğu semptomatik trombositopenili İTP hastaların çoğunda trombosit sayılarını artırır (40). Tedaviye bağlı cevap 1-4 haftada ortaya çıkar ve elde edilen bu cevabın korunabilmesi için ilaçlara sürekli devam edilmesi gereklidir. Tedavinin kesilmesini takiben hastanın trombosit sayısı bazal seviyeye hatta daha da altına inebilir (rebound trombositopeni). Her iki ilacında splenektomi olan ve olmayan hastalarda etkileri benzerdir. Romiplostim 1-10 mg/kg/hafta dozunda cilt altı enjeksiyon şeklinde kullanılırken, eltrombopag ise 25-75 mg/gün dozlarında oral olarak kullanılır. Her iki ilaç da kemik iliğinde retikülin lif artışı ve trombotik komplikasyonlar oluşturabilecek yan etki potansiyeline sahiptir. Kronik İTP hastalarının yaklaşık %80'inin (%74-87) romiplostim tedavisine cevap verdiği bildirilmektedir (41,42). Romiplostim genellikle iyi tolere edilir. Bununla birlikte erken dönemde trombositoz, tromboz, baş ağrısı ve GİS semptomları ortaya çıkabilir. Romiplostim tedavisi ile ilişkili trombotik olayların sıklığı % 5 ile %7 oranlarında rapor edilmektedir (43,44). Romiplostim tedavisi uzun dönemde kemik iliğinde retikülin lif artışına neden olabilir. Çalışmalarda % 2-4 sıklığında rapor edilen kemik iliğinde retikülin lif artışı romiplostim tedavisinin kesilmesi ile gerilemektedir (45,46). Eltrombopag tedavisinde olağan başlangıç dozu 50mg/gündür. Bununla birlikte Doğu Asya kökenli ve orta-şiddetli karaciğer yetmezliği olanlarda (azalmış metabolizması nedeniyle) 25mg/gün olarak başlanır (47). Eltrombopag tedavisi ile romiplostime tedavisine benzer şekilde kronik İTP hastalarının yaklaşık % 80'inde cevap elde edilmektedir (48,49). Eltrombopag genellikle iyi tolere edilir. Romiplostim

tedavisine benzer şekilde eltrombopag tedavisi ile de erken dönemde trombositoz, tromboz, baş ağrısı ve GİS semptomları geç dönemde kemik iliğinde retikülinlif artışı görülebilir. Ayrıca eltrombopag tedavisine bağlı kronik İTP hastalarının karaciğer enzimlerinde artış ortaya çıkabilir (49).

Danazol

Zayıf bir androjen aktivitesi olan danazolun etki mekanizması steroidlere benzer. Danazolun günlük dozu 400-800 mg/gündür (10-15 mg/kg/gün). Etkisi 3-4 ayda ortaya çıkmaya başlar. Danazol tedavisi ile kronik İTP hastalarının %60-67'sinden cevap alındığı bildirilmektedir (50). Yaşlı kadınlar ve splenektomili hastalar danazol tedavisine daha iyi cevap verebilir. Hirsutizm önemli yan etkisidir. Ayrıca akne, ödem, meme hacminde küçülme, sesin kalınlaşması, deri ve saçtaki yağ miktarının artması ve kilo alma gibi yan etkileri görülebilir.

Ayrıca nadirde olsa danazol tedavisinin akut trombositopeniye de neden olabileceği bildirilmektedir (51,52). Gebelerde ve karaciğer hastalığı olanlarda kullanılması uygun değildir.

Vinka Alkaloidleri

Vinkaalkaloidleri (Vinkristin, Vinblastinin) İTP hastalarının yaklaşık üçte ikisinde geçici trombosit artışına neden olur, kalıcı remisyon oldukça nadirdir (53,54). Splenektomize hastaların ise yaklaşık %50'si vinka alkaloidlerine cevap verir, ancak etkisi geçicidir (55,56). Vinka alkaloidlerinin etkisi 1-2. haftalarda başlar. Vinka alkaloidleri monosit-makrofaj fagositik fonksiyonunu bozarak (mikrotübül oluşumunu engelleyerek) trombosit fagositozunu önler ve bunun sonucunda trombosit sayısı yükselir. Vinkristinin genellikle dozu 2 mg/hafta (IV) birkaç hafta süre (genellikle 4 hafta) ile uygulanır. Vinblastinin ise 6mg/m²/hafta (maksimum 10mg) IV olarak uygulanır. Yan etki olarak periferik nöropati önemlidir. Ayrıca nötropeni, ateş ve infüzyon yerinde tromboflebitis görülebilir.

Azatioprin

Azatioprin pürin analogudur. Azatioprin etkisini DNA ve RNA sentezini ayrıca T ve B lenfosit proliferasyonunu inhibe ederek gösterir (57). Oral yolla 100-150 mg/m²/gün (1-2 mg/kg/gün) dozunda kullanılır. Azatioprin tedavisi ile kronik İTP hastalarının % 66'sından enaz bir parsiyel cevap alındığı bildirilmektedir (54,57). Genellikle cevap 30 ile 90. günler arasında ortaya çıkar. Tepe cevap oluşması 6 aya kadar uzayabilir (30-180 günler). Azatioprin tedavisinin terapötik etkisini değerlendirmek için 4-6 aylık tedaviden sonra karar verilir. Azatioprinin başlıca yan etkileri; GİS rahatsızlıkları (bulantı, kusma, ishal), reversibl miyelosupresyon (sıklıkla lökopeni, bazen trombositopeni veya anemi) ve hepatotoksisitedir (transaminazlar, bilirübin artışı).

Diğer İmmüsupresif ilaçlar

Kronik refrakter İTP hastalarında siklosporin (2,5-3 mg/kg/gün), mikofenolatmofetil (1-2g /gün), siklofosfamid (50-100mg/m² gün veya 1-2 mg/kg/gün) ve dapson (1-2 mg/kg/gün) gibi immüsupresif ilaçlar değişik doz ve sürelerde kullanılabilir (58-60).

Sonuç olarak erişkin İTP hastalarında birçok ilaç değişik doz ve sürelerde kullanılmaktadır. Günümüzde erişkin İTP hastalarının birinci ve takip eden diğer basamaklarda kullanılan ilaçlar ve endikasyonları tablo VI'de ana hatları ile gösterilmektedir (29).

Tablo 6: Erişkin İTP Hastalarında Basamak Tedavileri (29)

Tedavi endikasyonları	Tedavi
<i>Birinci basamak tedavisi</i> Trombosit sayısı < 30x10 ⁹ /L veya Semptomatik kanama	• Kortikosteroid; Prednisolon 1-2mg/kg/gün veya Dexamethasone 40 mg/gün x 4 gün • İVİG veya anti-D
<i>İkinci basamak tedavisi</i> Trombosit sayısı < 20x10 ⁹ /L veya Semptomatik kanama	• Splenektomi • Rituximab • TPO-reseptör agonistleri
<i>Üçüncü basamak tedavisi</i> Trombosit sayısı < 20x10 ⁹ /L veya Semptomatik kanama	• TPO-reseptör agonistleri • İmmüsupresif ilaçlar

2.12 Tedaviye cevap değerlendirilmesi

İTP hastalarında cevap için kanama bulgularının olmaması gereklidir. İTP tedavisinde birinci ve diğer basamaklarda uygulanan tedavilerle elde edilen cevapların değerlendirmesi 2011 yılında Amerikan Hematoloji Derneği tarafından kılavuz olarak yayınlanmıştır **(1)**. Buna göre İTP hastalarında uygulanan tedavilere cevap değerlendirmesi tablo VII’de gösterildiği gibi yapılması önerilmektedir **(61)**.

Tablo 7:İTPHastalarında Tedaviye Cevap Tanımları (61).

Tam cevap	Trombosit sayısı $>100 \times 10^9/L$, (>7 gün ara ile 2 ölçüm) ve kanama bulgusu yok.
Cevap	Trombosit sayısı $\geq 30 \times 10^9/L$ ve başlangıç değerine göre trombosit sayısında 2 kattan fazla artma (>7 gün ara ile 2 ölçüm) ve kanama bulgusu yok.
Cevapsız	Trombosit sayısı $< 30 \times 10^9/L$ veya başlangıç değerine göre trombosit sayısında 2 kattan az artış (>1 gün ara ile 2 ölçüm) veya kanama bulgusu var.
Tam cevap kaybı	Trombosit sayısı $<100 \times 10^9/L$ (>1 gün ara ile 2 ölçüm) ve/veya kanama bulgusu var.
Cevap kaybı	Trombosit sayısı $<30 \times 10^9/L$ veya başlangıç değerine göre trombosit sayısında 2 kattan az artış (>1 gün ara ile 2 ölçüm) veya kanama bulgusu var.

2.13. İTP hastalarında acil tedavi

İTP hastalarında acil tedavi; hayatı tehdit eden spontan kanamaları (masif GİS kanaması, kafa içi kanama veya masif üriner kanama vb.), travma sonrası masif kanamaları ve cerrahi müdahale/doğum öncesinde trombosit sayısının hızlıca yükseltilmesi gereken durumları ifade eder. Bu durumda olan İTP hastalarına hastane şartlarında trombosit sayısı artırmak için acil tedaviye başlamak gerekir. Bu amaçla hastalara İVİG (1gr/kg/gün,1-2 gün) ve/veya yüksek doz kortikosteroid (metil prednizolon 1 gr/gün, 3 gün) ve/veya trombosit süspansiyonu uygulanır. Eğer trombosit süspansiyonu verilmesi gerekiyorsa İVİG ve/veya yüksek doz kortikosteroid uygulamasından sonra yapılması daha uygundur **(62)**.

Bu durum transfüze edilen trombositlerin yaşam süresini arttırabilir. İTP hastalarında trombosit süspansiyonları verilmesi kanama bölgesinde trombosit tıkaçı oluşturmaya yardımcı olabilir. İTP hastalarında trombosit süspansiyonları trombositlerin hızla yıkılacağı için hayatı tehdit eden kanamalar dışında verilmesi

uygun değildir. İlk basamak ilaçlarından olan Anti-D'nin etkisi nisbeten daha geç başladığı için acil olgularda tek basına ilkseçenek olarak çok tercih edilmemektedir. Acil splenektomi yapılabilir. Ancak ciddi kanama riski nedeniyle ancak çok deneyimli merkezler tarafından yapılmalıdır. Antifibrinolitik ilaçlar (transeksaminik asit) kanama miktarını azaltmak için kullanılabilir (62).

2.14. Prognoz

Erişkin İTP hastalarının çoğunda takip süreleri içerisinde bir veya daha fazla tedavi gerektirecek ciddi trombositopeni ve/veya kanama komplikasyonları gelişir. Çocuk hastaların aksine yetişkin İTP hastalarında spontan remisyon oranları (>% 10) çok daha düşüktür (63,64). Spontan remisyonlar genellikle ilk 6 ay içerisinde ortaya çıksa da nadiren tanıdan yıllar sonra da gelişebilir (65).

3. MATERYAL ve METOD

Bu çalışmamız 2008 ile 2014 yılları arasında Turgut Özal Tıp Merkezi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı/ Hematoloji Bilim Dalında İTP tanısı alan erişkin hastalarda yapılmıştır. Retrospektif olarak yapılan bu çalışmaya tanıları bölümümüz tarafından konulan ve takip ve tedavi kayıtları tam olan 141'i kadın ve 64'ü erkek toplam 205 erişkin İTP hastası alındı. İTP tanısında trombositopeni için eşik trombosit değeri $<100 \times 10^9/L$ 'nin kabul edildi. Psödotrombositopeni dışlamak için hastalardan CBC tekrarı ve/veya periferik yayma incelemesi yapıldı.

Hastalara İTP tanısı trombositopeni (trombosit sayısı $< 100 \times 10^9/L$) ile birlikte anamnez, fizik muayene, periferik yayma değerlendirmesi ve trombositopeni yapan diğer nedenlerin dışlanması ile konuldu. Ayırıcı tanıda başta enfeksiyonlar (Hepatit B, Hepatit C, HIV vb.) olmak üzere, nutrisyonel eksiklikler (vitamin B12 eksikliği, folik asit eksikliği, demir eksikliği vb.), romatolojik/otoimmün hastalıklar (SLE, romatoid artrit vb.), gebelikle ilişkili hastalıklar, hematolojik hastalıklar (aplastik anemi, trombotik trombositopenik purpura, miyelodisplastik sendrom vb.), ilaçlar ve psödotrombositopeni yapan nedenler ekarte edildi.

İTP tanısı konulan hastaların trombosit sayısı $< 30 \times 10^9/L$ olan veya trombosit sayısı $30-100 \times 10^9/L$ arasında olup klinik olarak anlamlı kanaması olanların tümüne tedavi verildi. Tedavi endikasyonu olan hastalara birinci basamak tedavisi olarak oral metilprednizolon ($1-2 \text{ mg/kg/gün}$) veya deksametazon (40 mg/gün, 4 gün) başlandı. Hastaların kortikosteroid tedavisine cevapları; trombosit sayısı $>100 \times 10^9/L$ (>7 gün ara ile 2 ölçüm) ve kanama bulgusu olmayanlar tam cevap, trombosit sayısı $>30 \times 10^9/L$ ve başlangıç değerine göre trombosit sayısında 2 kattan fazla artma (>7 gün ara ile 2 ölçüm) ve kanama bulgusu olmayanlar parsiyel cevap, trombosit sayısı $<30 \times 10^9/L$ veya başlangıç değerine göre trombosit sayısında 2 kattan az artış (>1 gün ara ile 2 ölçüm) veya kanama bulgusu olan hastalar cevapsız olarak değerlendirildi.

Retrospektif olarak planlanan bu çalışmada bölümümüz tarafından İTP tanısı konulan ancak tedavi endikasyonu olmayan erişkin hastalarımızda; (I) ne kadarına takip edildiği süreler içerisinde tedavi başlandığı, (II) tanıdan sonra tedaviye başlanana kadar geçen sürenin ne olduğu, (III) takip süreleri içerisinde hiç tedavi almayan İTP hastalarımıza oranının ne olduğu belirlemek amaçlandı. Ayrıca, bu çalışmada yeni İTP

tanısı alan ve tedavi endikasyonu olan erişkin hastalarımızda uygulanan tedavilerin etkinliği ile hastaların yaşı ve diğer CBC parametreler arasındaki ilişkiyi araştırmak hedeflendi.

4- İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen veriler değerlendirilirken, istatistiksel analiz için SPSS 17.0 programı kullanıldı. Değişkenlere ilişkin tanımlama sürekli değişkenlerde ortalama $\pm$ standart sapma ile, nitel değişkenlerde ise sayı ve yüzde (%) ile ifade edilmiştir. Nicel değişkenlere ilişkin verilerin normal dağılıma uymadığı Shapiro Wilk testi ile saptandı ($p < 0.05$). Bu nedenle grupların ikili karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Nitel değişkenlerin karşılaştırmasında Pearson Ki Kare testi kullanılmıştır. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

5- BULGULAR

Bu çalışmada erişkin hematoloji polikliniğimizde tanısı konulan 205 ITP hastasının dosyası retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya alınan yeni tanı ITP hastalarının 141(% 68,7)'i kadın, 64 (%31,3)'i erkek olarak saptandı. Kadın/erkek oranı: 2,20 olarak bulundu. Hastaların yaşları 18-87 arasında değişmekte olup, median yaş ortalaması 43.0yıl (18-87 yıl) olarak bulundu. Tanı sırasında hastalardan 159'unun (%77,5) yaşının 18-60 arasında, 46'sının (%22,5) ise 61-87 yıl aralığında olduğu saptandı. Hastaların tanısı sırasında ortalama trombosit değeri $32.00 \times 10^9/L$ ($1 \times 10^9/L$ -98 $\times 10^9/L$) olarak bulundu. Hastaların yaş grupları ile trombosit ve diğer CBC parametreleri arasında ilişki tablo VIII 'de verilmiştir.

Tablo 8:Yaş İle Trombosit ve Diğer CBC Parametreleri Arasındaki İlişki.

Yaş 18-60 (n:159)	Trombosit	PCT	MPV	PDW	Hgb	WBC
Ortalama	32,12	,28	9,58	16,22	12,91	8,51
Std. sapma	29,09	2,45	2,25	3,04	2,38	2,93
Ortalama std sapma	2,31	0,19	0,179	0,24	,019	,23
Ortanca	22,00	,021	9,80	16,70	13,10	8,20
Minimum	1	0,000	0,000	0,000	5,600	2,500
Maximum	98	29,00	16,30	20,20	18,30	20,30
Yaş 61-87 (n:46)						
Ortalama	31,59	0,038	9,47	38,72	13,49	8,46
Std. sapma	30,61	0,07	2,70	147,44	2,09	3,71
Ortalama std sapma	4,51	0,010	0,39	21,73	0,30	0,54
Ortanca	22,50	0,018	9,35	17,50	13,70	7,45
Minimum	2	0,00	0,00	0,00	7,40	4,20
Maximum	91	0,46	18,10	1016,80	18,10	19,80
Toplam (n:205)						
Ortalama	32,00	0,22	9,55	21,26	13,04	8,49
Std. sapma	29,36	2,16	2,35	69,936	2,33	3,11
Ortalama std sapma	2,05	0,15	0,16	4,88	0,162	0,21
Ortanca	22,00	0,02	9,70	17,00	13,20	8,00
Minimum	1	0,00	0,00	0,00	5,60	2,50
Maximum	98	29,00	18,10	1016,80	18,30	20,30

PCT: Plateletcrit, MPV: Ortalama Trombosit Hacmi, PDW: Trombosit Dağılım Aralığı

Yaş grupları ile trombosit sayısı ve trombosit parametreleri (PDW hariç) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanamadı. PDW ile yaş grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulundu (p:0,002). Ayrıca yaş grupları ile diğer CBC parametreleri olan hemoglobin ve WBC değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunamadı (p:<0.5).

Mann-Whitney Test

	PLT	PCT	MPV	PDW	HGB	WBC
Mann-Whitney U	3511,00	3492,50	3240,50	2573,00	3161,50	3285,50
Wilcoxon W	4592,00	4573,50	4321,50	15293,00	15881,50	4366,50
Z	-0,41	-0,465	-1,17	-3,06	-1,39	-1,05
Asymp. Sig. (2 tailed)	0,68	0,642	0,24	0,002	0,16	0,29

İTP tanısı konulan 205 hastanın 126'sine (%61,5) birinci basamakta kortikosteroid tedavisi başlanırken 79'u (%38,5) tedavisiz takibe alındı. Hastaların cinsiyeti ile birinci basamakta tedavi alan ve almayanlar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamadı (p: 0,079). Yaşları 18-60 aralığında olan 159 hastanın 97'sine (%61,0) tanı anında birinci basamak tedavisi (kortikosteroid) verilirken 62'sine (%39,0) tedavi verilmedi. Yaşları 61-87 olan 46 hastanın ise 29'una (%63,0) tanı anında birinci basamak tedavisi verilirken 17 hastaya (%37,0) ise tedavi verilmedi. Altmış yaş altı ve 60 yaş ve üzeri hastalar tanı anında tedavi verilme durumuna göre değerlendirdiğinde her iki grupta tedavi verilenler ile verilmeyenler arasında anlamlı fark bulunamadı (p:0,803). Tablo IX'de yaş ve tedavi arasındaki ilişki görülmektedir.

Tablo 9: Yaş Gruplarına Göre Tedavi Verilme Durumu.

	Tanın Anında Tedavi Verilme Durumu		Toplam
	Tedavi Verilenler	Tedavi Verilmeyenler	
Yasgrup 18-60 sayı	97	62	159
yaş %	61,0%	39,0%	100,0%
61-87 sayı	29	17	46
yaş %	63,0%	37,0%	100,0%
Toplam 18-87 sayı	126	79	205
Yaş %	61,5%	38,5%	100,0%

Chi-SquareTests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	ExactSig. (2-sided)	ExactSig. (1-sided)
PearsonChi-Square	0,063 ^a	1	0,803	0,864	0,472
ContinuityCorrection ^b	0,006	1	0,938		
LikelihoodRatio	0,063	1	0,802		
Fisher'sExact Test					
Linear-by-LinearAssociation	0,062	1	0,803		
N of ValidCases	205				

Dosya kayıtlarından yaş aralığı 18-60 olan 159 hastanın 97'sine (%61,0) birinci basamakta kortikosteroid tedavisi başlandığı tespit edildi. Tedavi başlanan bu hastaların 49'unda (%50,5) tam cevap, 28'inden (%28,9) parsiyel cevap alınırken, 20 (%20,6) hastadan ise tedaviye cevap alınamadı. Yaş aralığı 61-87 olan 46 hastanın 29'una (%63,0) birinci basamak kortikosteroid tedavisi başlandığı bu hastalardan 18'inden

(%60,7) tam cevap, 5'inden (%17,9) parsiyel cevap alındığı, 6'sından ise (%21,4) cevap alınmadığı görülmektedir. Hastaların yaş grupları ile birinci basamak tedavisine cevap arasındaki ilişki tablo X'da görülmektedir

Tablo 10: Yaş Gruplarına Göre Tedaviye Cevap Oranları.

			Tedaviye Cevap			Toplam
			Tam cevap	Parsiyel cevap	Cevapsız	
Yasgrup	18-60	sayı	49	28	20	97
	yaş	%	50,5%	28,9%	20,6%	100,0%
	61-87	sayı	18	5	6	29
	yaş	%	60,7%	17,9%	21,4%	100,0%
Toplam	sayı		67	33	26	126
	%		52,8%	26,4%	20,8%	100,0%

Tanı anında tedavi almayan hastalarda takip edilen süreler içinde trombosit sayısı $< 30 \times 10^9/L$ veya trombosit sayısı $30-100 \times 10^9/L$ arasında olup anlamlı kanama bulguları olanlarda veya trombosit değerleri normal olup kanama bulguları olmayan takip edilen süreler içinde doğum veya cerrahi girişimler gibi kanama riskini artıran durumda olan hastalara tedavi uygulandı. Yeni tanı 205 İTP hastanın 79 (%38,5)'una tanı sırasında tedavi endikasyonu konulmadı ve bu hastalar bölümümüz tarafından tedavisiz düzenli takibe alındı.

Tedavisiz takip edilen 79 hastadan 24'üne (%30) ortalama 20 ay içerisinde (1-60 ay) çeşitli nedenlerle kortikosteroid tedavisi başlandı. Takip edilen süreler içinde tedaviye başlama oranları aylara göre değerlendirildiğinde, ilk 1-12 ay arası 13 hastaya (%16,4), 13-24 ay arası 4 hastaya (%5), 25-36 ay arası 5 hastaya (%6,3) tedavi başlandığı, 37-48 ay arası hiç bir hastaya tedavi başlanmadığı ve 49-60 ay arasında 2 hastaya (%2,5) tedavi başlandığı saptanmıştır. Tüm hastalarda tedavi verilme süresi ortalama $17,9 \pm 17,26$ ay olarak bulunmuştur. Tedavi verilen hastaların %50'sine (12 hasta) takip süreleri içerisinde trombosit sayısının $30 \times 10^9/L$ 'nin altına düşmesi nedeni ile tedavi verildiği tespit edildi. Bu hastalarda tedavi başlangıcına kadar geçen süre

ortalama 10 ay (1-58 ay) bulundu. Tedavi verilen hastaların % 50'sine (12 hasta) ise trombosit sayısı $30 \times 10^9/L$ 'nin üzerinde olmasına rağmen (4 hasta doğum, 6 hasta cerrahi müdahale ve 2 hasta kanama) birinci basamak tedavisinin verildiği saptandı.

6 -TARTIŞMA

İTP izole trombositopeni ($<100 \times 10^9/L$) ile birlikte trombositopeni yapabilecek diğer nedenlerin ekarte edilmesi ile tanısı konulan otoimmün bir hastalıktır. Erişkinlerde İTP'nin yıllık insidansı 3.3/100.000 iken, çocuklarda 1.9 ile 6.4/100.000 arasında değişmektedir (3,5). İTP'nin insidansının kadınlarda erkeklere göre daha yüksek olduğu ve insidansının yaş ile birlikte arttığı bilinmektedir. Segal ve arkadaşları tarafından tüm yaş gruplarını kapsayan çalışmalarında İTP'nin çocukluk döneminde erkeklerde, orta- yetişkin yaş döneminde ise kadınlarda 1.9 kat daha sık olarak görüldüğü rapor edilmektedir (66). Diğer bir çalışmada ise genç ve orta yaştaki kadınlarda İTP hastalığının erkeklere göre 1.2-1.9 kat daha sıklıkla görüldüğü bildirilmektedir (67). İngiltere'de yapılan geniş bir epidemiyolojik çalışmanın sonuçlarına göre İTP insidansının yaşla birlikte arttığı ve kadınlarda erkeklere göre daha sık görüldüğü rapor edilmektedir. Toplam 1145 İTP hastasının incelendiği bu çalışmada özellikle 18-64 yaş arasında kadınlarda insidansın (3.8/100.000) erkeklere göre (2.0/100.000) yüksek olduğu tespit edildi (68). Sonuçlarımızda literatür bilgisine uyumlu olarak hastalarımızın çoğunluğunu kadın hastaların oluşturduğu saptandı. Hastalarımızın % 68.7'sinin kadın, %31.3'ünün ise erkeklerden oluştuğunu, kadın hastalarımızın sayısının erkeklere göre 2.2 kat daha fazla olduğunu tespit ettik.

Çalışmamızda 60 yaş ve altı 159 hastanın 97'sine (%61) ve 60 yaş üzeri 46 hastanın 29'una (%63) İTP tanısı sonrası tedavi verildi. Birinci basamak kortikosteroid tedavisi verilen bu 60 yaş ve altı 97 hastanın 77'si (%80.2) ve 60 yaş üzeri tedavi verilen 29 hastanın 23'ünden (%79.3) birinci basamak kortikosteroid tedavisine cevap alındı. Altmış yaş ve altı ve 60 yaş üzeri hastaların hem tedaviye başlama hem de tedaviye cevap oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı. Çalışmamızda 60 yaş üstü hastalar ile 60 yaş ve altı hastalar arasında birinci basamak tedavisine cevap oranlarının farklı olmaması hasta sayımızın azlığı ve/veya ayırıcı tanının iyi yapılması ile açıklanabilir.

Bilindiği gibi miyelodisplastik sendrom ve diğer kemik iliği yetmezliği yapan bazı tablolar yaşla birlikte artma eğilimi göstermektedir. Son yıllara kadar İTP kılavuzlarında 60 yaş ve üzeri İTP hastalarında tanı aşamasında kemik iliği incelemesi önerilmekteydi (53). Bizim çalışmamızda da 60 yaş üzeri hastaların çoğuna tanı aşamasında kemik iliği incelemesinin yapıldığını tespit ettik. Bununla birlikte son yıllarda tipik İTP özelliklerini taşıyan yaşlı hastalara kemik iliği incelemesinin yapılmasının gerekli olmadığı, iyi bir anamnez, fizik muayene, CBC ve periferik yayma değerlendirmesinin tanı için yeterli olduğu bildirilmektedir (1,69).

İTP hastalarında tedavinin temel amacı trombosit sayısını normale getirmekten ziyade, klinik olarak önemli kanamaları önleyebilecek seviyede bir trombosit sayısı elde edebilmektir. Bu nedenle günümüzde yeni tanı İTP hastalarında tedavi endikasyonunu başlıca iki durum oluşturmaktadır. Bunlardan birincisi tanı sırasında trombosit sayısı $30 \times 10^9/L$ 'nin altında olması olması, ikincisi isetrombosit sayısı $30-100 \times 10^9/L$ arasında olup klinik olarak anlamlı kanamaların olmasıdır (1,3,4). Bu çalışmada hastalarımızın tümüne tedavi endikasyonunun bu yaklaşıma göre belirlendiği tespit edildi. Çalışmamızdaki 205 hastadan 126'sına (%61,5) İTP tanısını takiben tedavi endikasyonu konulduğu ve bu hastalara birinci basamak tedavisi verildiği görülmektedir. Bu hastaların tümüne birinci basamakta kortikosteroid tedavisi verildi. Birinci basamakta kortikosteroid tedavisine hastaların 67'sinden (%52,8) tam ve 33'ünden ise (%26,4) ise parsiyel cevap alınarak toplam cevap %79.2 olarak bulundu. İlk basamak tedavisine 26 (%20,8) hastadan ise cevap alınamadı. Literatürde İTP hastalarının birinci basamak kortikosteroid tedavine %50-90 oranında cevap verdiği bildirilmektedir (70). Çalışmamızdaki İTP hastalarımızın ilk basamak kortikosteroid tedavine cevap oranları literatür bilgisi ile uyumlu bulundu.

Çalışmamızdaki 205 hastamızdan 79'unda (%38,5) tanı anında yukarıda belirtilen tedavi endikasyonu yoktu ve bu hastalar tedavisiz takibe alındı. Literatürde İTP tanısı konulan her hastaya tedavi verilmediği ve bu hastaların bir kısmının tedavisiz takip edildiği bildirilmektedir (4,65). Japonya'da 929'u çocuk ve 6.845'i erişkin olmak üzere toplam 7774 İTP hastasının retrospektif olarak değerlendirildiği geniş kapsamlı bir araştırmada çocukların %1.39'una ve erişkinlerin ise %22.1'inetanıyı takiben tedavi verilmediği bildirilmektedir (4). Bizim çalışmamızda İTP sonrası tedavi almayan hasta oranının bu çalışmaya göre daha yüksek olması hasta sayımızın bu çalışmaya göre

düşük olması ile ilişkili olabilir. İngiltere'de 245 yeni tanı İTP hastasını kapsayan prospektif bir çalışmada ise hastaların 45'ine (%18) tanı sonrası tedavi verilmediği bildirilmektedir **(65)**. Neylon ve arkadaşlarının bu çalışmasında hasta sayısı çalışmamıza yakın olmasına rağmen tedavi verilmeyen hasta oranının daha düşük (%38.5 e karşı %18) olarak raporlandı. Bu durum araştırmacıların çalışmalarına sadece trombosit sayısının $50 \times 10^9/L$ 'nin altında olan İTP hastalarını dahil etmesi ile açıklanabilir. Yeni tanı 208 İTP hastasının retrospektif analizinin yapıldığı diğer bir çalışmada ise trombosit sayısı $50 \times 10^9/L$ 'nin üzerinde olan 87 olguyu (%42) tedavisiz izlediklerini bildirmektedirler **(63)**. Hasta sayımızın hemen hemen aynı olduğu bu çalışmayla tedavisiz hasta takip oranları da birbirine oldukça yakın olarak saptandı. Çalışmamızda tedavisiz izlediğimiz hastaların takip süreleri içerisinde trombosit sayılarının nispeten sabit kalma eğiliminde olduğu görüldü. Tedavisiz takip edilen hastalardan sadece 12'sinde (%15) trombosit sayısının $30 \times 10^9/L$ 'nin altına düştüğü ve bu nedenle tedavi başlandığı saptandı. İtalyan araştırmacıların yayınladığı medyan 121 ay (7-434 ay) takipli 307 İTP hastasının değerlendirilmesinde hastalardan 107'sini (%35) İTP tanısı sonrası tedavisiz izlediklerini bildirmektedirler **(71)**. Vianelli ve arkadaşlarının retrospektif olarak yaptıkları bu çalışmada İTP tanısını takiben tedavi verilmeyen 107 hastanın 53'üne (%50) takip süreleri içerisinde medikal tedavi başlandığını, 54'üne (%50) ise medikal tedavi verilmediği ancak bu 54 hastanın 4'üne splenektomi yapıldığını raporlamaktadırlar. Araştırmacıların bu çalışmalarına trombosit $<150 \times 10^9/L$ 'nin olan hastaları dahil etmesi, tanı sırasında 18 hastanın yaşının 16'nın altında olması ve hastaların takip sürelerinin çok uzun olması bizim çalışmamızla önemli farkları oluşturmaktadır. Çalışmamızda İTP tanısı konulduktan sonra tedavisiz takip edilen 79 hastadan 24'üne (%30.4) takip edildiği 1-60 aylık süreler içinde çeşitli nedenlerle kortikosteroid tedavisi başlandığı görülmektedir. Takip süreleri içerisinde tedavi başlanan bu 24 hastanın çoğunda (13 hasta) birinci yıl içerisinde tedavi endikasyonu ortaya çıktığı ilerleyen yıllar içerisinde ise tedavi başlanan hasta sayısının giderek azaldığı saptandı. Tedavi verilen 24 hastanın 12'sinde (%50) takip süreleri içerisinde trombosit değerlerinin $30 \times 10^9/L$ 'nin altına düşmesi ile diğer 12'sine ise (%50) trombosit sayısı $30 \times 10^9/L$ 'nin üzerinde olmasına rağmen cerrahi müdahaleler veya gebelik gibi nedenler ile verildiği görülmektedir. Bilindiği gibi İTP olgularının yaklaşık %20'sini tablo II'de belirtilen sekonder immün trombositopeni nedenleri

oluşturmaktadır. Bu nedenle takip süreleri içerisinde trombositopeninin derinleşerek ($<30 \times 10^9/L$) tedavi endikasyonu oluşturan İTP hastalarının bu sekonder nedenleri açısından da tekrar araştırılması uygun olabilir. Ancak retrospektif olarak planlanan bu araştırmamızda tedavisiz izlenen hastalarımızın kayıtlarından trombositopenilerini derinleştirecek sekonder nedenler hakkında yeterli bilgi elde edilemedi. Literatürde tedavisiz izlenen erişkin İTP olgularının doğal seyri hakkında bilgiler azdır. Bununla birlikte bazı araştırmacılar tedavisiz olguların az bir kısmında spontan remisyonların gözlemlendiğini bildirmektedirler. Erişkinlerin aksine çocuk İTP hastalarında spontan remisyon oranları oldukça yüksektir ve çocuk İTP hastalarının üçte ikisi 6 ay içerisinde spontan remisyona girdiği bildirilmektedir **(72)**. Stasi ve arkadaşları tedavisiz takip ettikleri 87 İTP hastasının 8'inde (%9) tanıdan 6 ay ve sonrasında spontan remisyon görüldüğünü rapor etmişlerdir **(63)**. Ancak biz tedavisiz izlediğimiz çalışma hastalarımızın hiçbirinde takip süreleri içerisinde spontan remisyon durumunu tespit edemedik. Portieljeve arkadaşları 2001 yılında 152 İTP hastasını kapsayan çalışmalarında tanı sırasında 124'ünde (%82) ağır ($<30 \times 10^9/L$) ve 28'inde (%18) orta derecede trombositopenisi ($30-100 \times 10^9/L$) olan toplam 152 İTP hastasının 2 yıllık takip sonuçlarını yayınladılar **(73)**. Bu araştırmacılar tanı sırasında orta derecede trombositopenili 28 hastanın 5'inde sekonder immüntrombositopeni tespit edildiğini, geri kalan 23 İTP hastasının 2 yıl içerisinde 8'inin spontan remisyona girdiğini, 15'inde ise trombosit sayılarının stabil seyrettiğini bildirmişlerdir. Sonuçlarımızın yukarıdaki çalışmaların çoğundan farklı olması hastaların takip süreleri, hasta sayıları, kayıtlardaki yetersizlik ve yetersiz hasta kontrolleri gibi değişik faktörlerle ilişkili olabilir.

Sonuç olarak; erişkin yaş grubunda İTP hastalığının doğal seyri hakkındaki verilerin yetersiz olması nedeni ile bu yaş grubundaki İTP hastalarının uzun süreli takiplerde trombosit sayılarının nasıl seyrettiği, tedavi oranları ve tedavisiz izlem sürelerinin ne olduğu konusunda bilgi eksikliği devam etmektedir. Bu nedenle bu çalışmamızı planlamamızdaki en önemli amaç İTP tanısı aldıktan sonra tedavisiz izlenen hastalarımızın sonuçlarını araştırmaktır. Çalışmamızda tedavisiz izlenen yeni tanı İTP hastalarının büyük çoğunluğunda (%85) trombosit sayılarının takip süreleri içerisinde nispeten stabil kaldığı ve trombositopeninin derinleşmesi nedeni ile tedavi başlanan hasta sayısının az olduğunu tespit ettik. Tedavi verilen hastaların %50'sine (12

hasta) takip süreleri içerisinde trombosit sayısının $30 \times 10^9/L$ 'nin altına düşmesi nedeni ile tedavi verildiği tespit edildi. Bu hastalarda tedavi başlangıcına kadar geçen süre ortalama 10 ay (1-58 ay) bulundu ve hastaların 9'una (%75) tedaviye ilk 12 ay içerisinde başlandığı saptandı. Bununla birlikte tedavisiz izlenen hasta sayımızın az olması ve takip sürelerinin kısa olması çalışmamızın değerini kısıtlamaktadır. Bu nedenle bulgularımızın kuvvetlenmesi için geniş kapsamlı ve daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır. Özellikle son yıllarda otomatik tam kan sayım cihazlarının rutin kullanımının yaygınlaşmasının tedavisiz izlenen İTP olgularının oranlarını arttırması beklenmektedir. Bu durum tedavisiz izlenen İTP hastalarının doğal seyrini daha iyi anlamamıza imkan verebilir.

7. KAYNAKLAR

1. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011; 117: 4190-207.9.
2. Stasi R, Amadori S, Osborn J, Newland AC, Provan D. Long-term outcome of otherwise healthy individuals with incidentally discovered borderline thrombocytopenia. *PLoS Med.* 2006; 3(3):e24
3. Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, Neas BR, Segal JB, George JN. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: a critical review of published reports. *Am J Hematol.* 2010;85:174-80.
4. Kurata Y, Fujimura K, Kuwana M, Tomiyama Y, Murata M, Mitsuru Murata. Epidemiology of primary immune thrombocytopenia in children and adults in Japan: a population-based study and literature review. *Int J Hematol* (2011) 93:329–335.
5. Terrell DR, Beebe LA, Neas BR, Vesely SK, Segal JB, George JN. Prevalence of primary immune thrombocytopenia in Oklahoma. *Am J Hematol.* 2012 Sep;87(9):848-52.
6. Bromberg ME. Immune thrombocytopenic purpura—the changing therapeutic landscape. *N Engl J Med.* 2006;355(16):1643-1645.
7. McMillan R, Wang L, Tomer A, Nichol J, Pistillo J. Suppression of in vitro megakaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult patients with chronic ITP. *Blood.* 2004;103:1364–9.
8. Chan H, Moore JC, Finch CN, Warkentin TE, Kelton JG. The IgG subclasses of platelet-associated autoantibodies directed against platelet glycoproteins IIb/IIIa in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2003;122:818-24.
9. Cines DB, Wilson SB, Tomaski A, Schreiber AD. Platelet antibodies of the IgM class in immune thrombocytopenic purpura. *J Clin Invest* 1985;75:1183-90.
10. He R, Reid DM, Jones CE, Shulman NR. Spectrum of Ig classes, specificities, and titers of serum glycoproteins in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1994;83:1924-32.

11. Hsieh YL, Lin LH. Thrombocytopenic purpura following vaccination in early childhood: experience of a medical center in the past 2 decades. *J Chin Med Assoc* 2010; 73: 634-7.
12. Ling Y, Cao X, Yu Z, Ruan C. Circulating dendritic cells subsets and CD4+Foxp3+ regulatory T cells in adult patients with chronic ITP before and after treatment with high-dose dexamethasone. *Eur J Haematol* 2007; 79:310.
13. Stasi R, Cooper N, Del Poeta G, et al. Analysis of regulatory T-cell changes in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura receiving B cell-depleting therapy with rituximab. *Blood* 2008; 112:1147.
14. Snyder CF, Mathias SD, Cella D, Isitt JJ, Wu AW, Young J. Health-related quality of life of immune thrombocytopenic purpura patients: results from a web-based survey. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 2767–76.
15. Moulis G, Palmaro A, Montastruc JL, Godeau B, Lapeyre-Mestre M, Sailler L. Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. *Blood*. 2014 Nov 20;124(22):3308-15
16. Celkan T. 2011 yılında çocukluk çağı immün trombositopenik purpura hastalığı izlem ve tedavisinde değişiklikler. *Türk Arch Ped* 2012; 47: 8-16
17. Psaila B, Petrovic A, Page LK, Menell J, Schonholz M, Bussel JB. Intracranial hemorrhage (ICH) in children with immune thrombocytopenia (ITP): study of 40 cases. *Blood* 2009; 114: 4777–83.
18. Peng J, Friese P, Heilmann E, George JN, Burstein SA, Dale GL. Aged platelets have an impaired response to thrombin as quantitated by P-selectin expression. *Blood*. 1994;83(1):161)
19. Lakshmanan S, Cuker A. Contemporary management of primary immune thrombocytopenia in adults. *J Thromb Haemost*. 2012 Oct;10(10):1988-98)
20. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, Chong BH, Cines DB, Gernsheimer TB, Godeau B, Grainger J, Greer I, Hunt BJ, Imbach PA, Lyons G, McMillan R, Rodeghiero F, Sanz MA, Tarantino M, Watson S, Young J, Kuter DJ. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010 Jan 14;115(2):168-86.

21. McMillan R. The role of antiplatelet autoantibody assays in the diagnosis of immune thrombocytopenic purpura. *Curr Hematol Rep*. 2005 Mar;4(2):160-5.,
22. Raife TJ, Olson JD, Lentz SR. Platelet antibody testing in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 1997 Feb 1;89(3):1112-4.
23. Berchtold P, Müller D, Beardsley D, Fujisawa K, Kaplan C, Kekomäki R, Lipp E, Morell-Kopp MC, Kiefel V, McMillan R, von dem Borne AE, Imbach P. International study to compare antigen-specific methods used for the measurement of antiplatelet autoantibodies. *Br J Haematol*. 1997 Mar;96(3):477-83.
24. Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 2002;346(13):995.
25. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Cines DB, Chong BH, Cooper N, Godeau B, Lechner K, Mazzucconi MG, McMillan R, Sanz MA, Imbach P, Blanchette V, Kühne T, Ruggeri M, George JN. 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.
26. Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, Luning Prak ET. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood*. 2009 Jun 25;113(26):6511-21. doi: 10.1182/blood-2009-01-129155
27. Sailer T, Lechner K, Panzer S, Kyrle PA, Pabinger I. The course of severe autoimmune thrombocytopenia in patients not undergoing splenectomy. *Haematologica* 2006; 91: 1041–5.
28. Pamuk GE, Pamuk ON, Baslar Z, Ongoören S, Soysal T, Ferhanoglu B, Aydin Y, Ulku B, Aktuglu G, Akman N. Overview of 321 patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Retrospective analysis of the clinical features and response to therapy. *Ann Hematol* 2002; 81:436–40.
29. James N. George. Sequence of treatments for adults with primary immune thrombocytopenia *Am. J. Hematol*. 87:S12–S15, 2012.
30. Mizutani H, Furubayashi T, Imai Y, Kashiwagi H, Honda S, Take H, Kurata Y, Yonezawa T, Tarui S, Ikehara S. Mechanisms of corticosteroid action in immune

- thrombocytopenic purpura (ITP): experimental studies using ITP-prone mice, (NZW x BXSB) F1. *Blood*. 1992 Feb;79(4):942-7.
31. Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, George JN. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood*. 2004 Nov 1;104(9):2623-34.
 32. Wu JM, Lai IR, Yuan RH, Yu SC. Laparoscopic splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Surg*. 2004 Jun;187(6):720-3.
 33. Fabris F, Tassan T, Ramon R, Carraro G, Randi ML, Luzzatto G, Moschino P, Girolami A. Age as the major predictive factor of long-term response to splenectomy in immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2001;112(3):637.
 34. Fenaux P, Caulier MT, Hirschauer MC, Beuscart R, Goudemand J, Bauters F. Reevaluation of the prognostic factors for splenectomy in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP): a report on 181 cases. *Eur J Haematol*. 1989;42(3):259.
 35. Thomsen RW, Schoonen WM, Farkas DK, Riis A, Jacobsen J, Fryzek JP, Sørensen HT. Risk for hospital contact with infection in patients with splenectomy: a population-based cohort study. *Ann Intern Med*. 2009;151(8):546.
 36. Zaja F, Volpetti S, Chiozzotto M, Puglisi S, Isola M, Buttignol S, Fanin R. Long-term follow-up analysis after rituximab salvage therapy in adult patients with immune thrombocytopenia. *Am J Hematol*. 2012;87(9):886.
 37. Khellaf M, Charles-Nelson A, Fain O, Terriou L, Viallard JF, Cheze S, Graveleau J, Slama B, Audia S, Ebbo M, Le Guenno G, Cliquennois M, Salles G, Bonmati C, Teillet F, Galicier L, Hot A, Lambotte O, Lefrère F, Sacko S, Kengue DK, Bierling P, Roudot-Thoraval F, Michel M, Godeau B. Safety and efficacy of rituximab in adult immune thrombocytopenia: results from a prospective registry including 248 patients. *Blood*. 2014;124(22):3228.
 38. Patel VL, Mahevas M, Stasi R, Cunningham-Rundles S, Godeau B, Lee SY. Long-term outcome following B cell depletion therapy with rituximab in children

- and adults with immune thrombocytopenia (ITP). Proceedings of ASH Annual Meeting 2010; 116: 72.
39. Carson KR, Evens AM, Richey EA, Habermann TM, Focosi D, Seymour JF, Laubach J, Bawn SD, Gordon LI, Winter JN, Furman RR, Vose JM, Zelenetz AD, Mamtani R, Raisch DW, Dorshimer GW, Rosen ST, Muro K, Gottardi-Littell NR, Talley RL, Sartor O, Green D, Major EO, Bennett CL. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Blood*. 2009;113(20):4834
 40. George JN, Terrell DR. Novel thrombopoietic agents: a new era for management of patients with thrombocytopenia. *Haematologica*. 2008;93(10):1445).
 41. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, Pullarkat V, Gernsheimer TB, Senecal FM, Aledort LM, George JN, Kessler CM, Sanz MA, Liebman HA, Slovick FT, de Wolf JT, Bourgeois E, Guthrie TH Jr, Newland A, Wasser JS, Hamburg SI, Grande C, Lefrère F, Lichtin AE, Tarantino MD, Terebello HR, Viallard JF, Cuevas FJ, Go RS, Henry DH, Redner RL, Rice L, Schipperus MR, Guo DM, Nichol JL Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371(9610):395.
 42. Khellaf M, Michel M, Quittet P, Viallard JF, Alexis M, Roudot-Thoraval F, Cheze S, Durand JM, Lefrère F, Galicier L, Lambotte O, Panelatti G, Slama B, Damaj G, Sebahoun G, Gyan E, Delbrel X, Dhedin N, Royer B, Schleinitz N, Rossi JF, Mahévas M, Languille L, Bierling P, Godeau B. Romiplostim safety and efficacy for immune thrombocytopenia in clinical practice: 2-year results of 72 adults in a romiplostim compassionate-use program. *Blood*. 2011;118(16):4338
 43. Kuter DJ, Bussel JB, Newland A, Baker RI, Lyons RM, Wasser J, Viallard JF, Macik G, Rummel M, Nie K, Jun S. Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: safety and efficacy. *Br J Haematol*. 2013 May;161(3):411-23.

44. Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V, Lyons RM, Guo M, Nichol JL. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood*. 2009;113(10):2161
45. Rodeghiero F, Stasi R, Giagounidis A, Viallard JF, Godeau B, Pabinger I, Cines D, Liebman H, Wang X, Woodard P. Long-term safety and tolerability of romiplostim in patients with primary immune thrombocytopenia: a pooled analysis of 13 clinical trials. *Eur J Haematol*. 2013 Nov;91(5):423-36.
46. Kuter DJ, Mufti GJ, Bain BJ, Hasserjian RP, Davis W, Rutstein M. Evaluation of bone marrow reticulin formation in chronic immune thrombocytopenia patients treated with romiplostim. *Blood*. 2009;114(18):3748
47. Tomiyama Y, Miyakawa Y, Okamoto S, Katsutani S, Kimura A, Okoshi Y, Ninomiya H, Kosugi H, Nomura S, Ozaki K, Ikeda Y, Hattori T, Katsura K, Kanakura Y. A lower starting dose of eltrombopag is efficacious in Japanese patients with previously treated chronic immune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost*. 2012 May;10(5):799-806
48. Bussel JB, Provan D, Shamsi T, Cheng G, Psaila B, Kovaleva L, Salama A, Jenkins JM, Roychowdhury D, Mayer B, Stone N, Arning M. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009;373(9664):641.
49. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, Vasey S, Mayer B, Aivado M, Arning M, Stone NL, Bussel JB. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2011;377(9763):393
50. Maloisel F, Andrès E, Zimmer J, Noel E, Zamfir A, Koumarianou A, Dufour P. Danazol therapy in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: long-term results. *Am J Med*. 2004;116(9):590.
51. Arrowsmith JB, Dreis M. Thrombocytopenia after treatment with Danazol. *N Engl J Med* 1986; 315: 585.
52. Rabinowe SN, Miller KB. Danazol-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol* 1987; 65: 383–4.

53. 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(1):3-40.)
54. Vesely SK, Perdue JJ, Rizvi MA, Terrell DR, George JN. Management of adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura after failure of splenectomy. A systematic review. *Ann Int Med* 2004; 140: 112–20
55. Berchtold P, McMillan R. Therapy of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in adults. *Blood*. 1989;74(7):2309-2317
56. Szczepanik AB, Sikorska A, Slomkowski M, Konopka L. The use of vinca alkaloids in preparation for splenectomy of corticosteroid refractory chronic immune thrombocytopenic purpura patients. *Int J Lab Hematol*. 2007;29(5):347-351
57. Arnold DM, Nazi I, Santos A, Chan H, Heddle NM, Warkentin TE, Kelton JG. Combination immunosuppressant therapy for patients with chronic refractory immune thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2010 Jan 7;115(1):29-31.
58. Liu JO. Calmodulin-dependent phosphatase, kinases, and transcriptional corepressors involved in T-cell activation. *Immunol Rev*. 2009;228(1):184-198.)
59. Rodrigo C, Gooneratne L. Dapsone for primary immune thrombocytopenia in adults and children: an evidence-based review. *J Thromb Haemost*. 2013 Nov;11(11):1946-53.
60. Reiner A, Gernsheimer T, Slichter SJ. Pulse cyclophosphamide therapy for refractory autoimmune thrombocytopenic purpura. *Blood*. 1995;85(2):351.
61. 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(11):2386-2393.
62. Erişkinde immün trombositopeni Tanı ve tedavi kılavuzu. Türk Hematoloji Derneği. Ulusal tedavi rehberi 2011
63. 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.
64. McMillan R, Durette C. Long-term outcomes in adults with chronic İTP after splenectomy failure. *Blood* 2004; 104:956.

65. 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.
66. Segal JB, Powe NR. Prevalence of immune thrombocytopenia: analyses of administrative data. *J Thromb Haemost.* 2006;4(11):2377-2383.
67. Fogarty PF. Chronic Immune Thrombocytopenia in adults: epidemiology and clinical presentation. *Hematol Oncol ClinNorth Am.* 2009;23:1213-1221.
68. Schoonen WM, Kucera G, Coalson J, Li L, Rutstein M, Mowat F, Fryzek J, Kaye JA. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database.*Br J Haematol.* 2009;145(2):235
69. Mak YK, Yu PH, Chan CH, Chu YC. The management of isolated thrombocytopenia in Chinese adults: does bone marrow examination have a role at presentation? *Clin Lab Haematol.* 2000;22(6):355-358
70. Cines DB, Bussel JB. How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood.* 2005 Oct 1;106(7):2244-51
71. Vianelli N, Valdrè L, Fiacchini M, de Vivo A, Gugliotta L, Catani L, Lemoli RM, Poli M, Tura S. Long-term follow-up of idiopathic thrombocytopenic purpura in 310 patients.*Haematologica.* 2001 May;86(5):504-9
72. Kühne T, Imbach P, Bolton-Maggs PH, et al. Newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood: an observational study. *Lancet.* 2001;358(9299):2122-2125.
73. Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura.*Blood.* 2001 May 1;97(9):2549-54