

# İNCELEME

## ERİŞKİNDE İDYOPATİK TROMBOSİTOPENİK PURPURA (ITP) TANI VE TEDAVİ

(The Diagnosis and Treatment of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP) in Adults)

Umur Demirci\*, Ayşegül Zobi Akpolat\*\*, İsmail Cengiz\*\*, Ümit B. Üre\*\*, M. Kemal Serez\*\*,  
A. Kadir Ergen\*\*, A. Baki Kumbasar\*\*\*

### Özet

ITP trombosit antijenlerine bağlanan otoantikorlarla kaplı trombositlerin retikuloendothelial sistem (RES) fagositik hücreleri tarafından erken yıkılması ile gelişen otoimmün hastalıktır. Trombositopeni (periferik kan trombosit sayısı < 150X10<sup>9</sup>/L) ve mukokutanöz kanamalarla karakterizedir. Kortikosteroidlere (KS) ve splenektomiye refrakter ITP'li hastalarda hastalığın ciddiyeti, hastanın özellikleri ile ilişkili kanama riski, tedavi ile ilişkili yan etkiler iyi değerlendirilmelidir. Bu inceleme erişkinde ITP tan ve tedavisine odaklanmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Trombositopeni, ITP, Kortikosteroidler, Splenektomi

### Summary

ITP is an autoimmune disease which is developed by the premature degradation of thrombocytes which are surrounded by autoantibodies binded to the thrombocyte antigens, by the fagocytic cells of the reticuloendothelial system. It is characterized by thrombocytopenia (peripheric blood thrombocyte count < 150X10<sup>9</sup>/L) and mucocutaneous bleedings. The patient specific bleeding risks and the side effects associated with the treatment should be well evaluated for the patients who are refractory to corticosteroids and splenectomy. This review is focused on the diagnosis and treatment of ITP in adults.

**Key words:** Thrombocytopenia, ITP, Corticosteroids, Splenectomy

### GİRİŞ

ITP bir veya daha fazla antitrombosit antikorların genellikle glikoprotein (GP) IbIX ve/veya GP IIbIIIa epitoplarına karşı oluşan, trombositlerin RES'de yıkımı ile sonuçlanan mukokutanöz kanamalarla seyreden otoimmün göreceli olarak sık rastlanan bir hastalıktır. Yıllık insidansı 1 milyon

kişide 60-100 vakadır ve yarıya çocukluk dönemindeki vakalardır (1-4). HIV pozitif bireylerde ise 1 milyon kişide 650 olarak saptanmıştır (5). Yakın zamana kadar 18-40 yaşları arası bayanların hastalığı olarak kabul edilirken yaşlılar arasında (6) bu cinsiyet farkı kaybolmaktadır (1,3). ITP altta yatan hastalık olup olmamasına göre primer ve sekonder olarak, 6 aydan daha kısa veya uzun olmasına göre

\* Asistan Doktor, S.B. Haseki E.A.H. 3. Dahiliye Servisi

\*\* Uzman Doktor, S.B. Haseki E.A.H. 3. Dahiliye Servisi

\*\*\* S.B. Haseki E.A.H. 3. Dahiliye Servisi Klinik Şefi

akut ve kronik olarak sınıflanır. Çocukluk ve erişkin başlangıçlı ITP tamamen farklıdır ve biz burada erişkin ITP tanımı ve tedavisini inceleyeceğiz. Erişkinde ITP, çocukluk ITP'sinin aksine genelde kroniktir, başlangıcı sinsidir ve kadınlar 1,5-2 kat daha fazla etkilendir.

### PATOFİZYOLOJİ

Kronik ITP 6 aydan daha uzun süre düşük trombosit sayısı ile karakterize artmış trombosit yıkımı ile seyreden organ spesifik otoimmün hastalıktır. Daha doğru bir ifade ile çok miktarda sitokin anormalliği ile trombosit GP antijenlerine karşı T hücre aktivasyonu ile karakterize trombosit spesifik otoimmün hastalıktır.

Etkilenen anne bebeklerinde geçici trombositopeni geliştiği için antikor aracılı yıkımdan şüphelenilmiş ve ilk kez 1951'de ITP'li hastaların transfer edilebilen plazma faktörüne sahip olduğu ve sağlıklı kişilere hastaların plazması verildiğinde de geçici trombositopeni gözlemlendiği bildirilmiştir (6,7).

ITP'de Cr<sup>51</sup> veya İndiyum Oxine<sup>111</sup> ile otolog veya homolog işaretli trombositlerin ömrünün kısalması gösterilmiştir (8-10). Antikor kaplı trombositlerin RES'de ve özellikle de dalakta yıkımı semptom ve bulgulara neden olur. Çoğu hastada trombosit üretiminde artış ile kompanse edilirken geri kalanında intramedüller yıkım ve megakaryopoez de inhibisyon ile trombosit üretimi zarar görür. Trombositopeninin düzeyi megakaryositler tarafından trombosit üretim hızı ile duyarlı trombositlerin yıkım hızları arasındaki dengeyi yansıtmaktadır (11).

ITP'nin immünopatogenezinde nasıl ve niçin trombosit proteinlerinin değişerek antijenik hale geldiği cevaplanmamıştır. Bu değişikliklerde viral enfeksiyon veya helicobakter pylori (HP) enfeksiyonu (12,13) rol oynayabilir. Çocuklarda akut ITP'nin patogenezinde sıklıkla bir enfeksiyon (varicella zoster virüsü (VZV)) sonrası uygunsuz yanıt oluşması suçlanmaktadır (7). Bu enfeksiyonların ilişkisi veya ITP öncesi varlığı bilinmemektedir. (12).

GP IIb/IIIa kompleksindeki genetik defekt ITP'de ilk tanımlanan patolojidir (14). Daha sonra

GP IbIX, GP IaIIa, GP IV ve GPV gibi çeşitli trombosit antijenleri ve buna karşı antikorların varlığı gösterilmiştir (15-18). Hastaların %50-85'inde IgG tipi antikorlar, %50'sinde sıklıkla diğer tip otoantikorlarla birlikte IgM tipi antikorlar saptanmıştır. Antikorlar aktif hastalığın göstergesi olarak bulunabilirler (19). Trombosit sayısı ile en fazla korelasyon gösteren antikorlar IgM tipi antikorlardır. Önceleri otoantikorların poliklonal olduğu düşünülürken son yıllardaki çalışmalarla monoklonal olduğu gösterilmiştir (20). ITP'li hastaların en az %20'sinde halen antitrombosit antikorlar tespit edilememektedir (21).

ITP'deki humoral anormallikler iyi tanımlanmıştır, başlangıçta T lenfositler rol oynar. Self reaktif lenfositlerin eliminasyonunda (= self toleransın bozulması) altta üç teorinin rol oynadığı düşünülmektedir; a) Moleküler benzerlik; biyokimyasal olarak VZV enfeksiyonunu izleyen yedi ITP olgusu tanımlanmıştır (7). b) Ototreaktif T-lenfositlerin self toleransın bozulması ile aktifleşmesi. c) T<sub>H1</sub>/ T<sub>H2</sub> dengesinin bozulması; T<sub>H1</sub> baskın hale gelir. Predispoze kişilerde immün yanıt bozulunca diğer organ spesifik otoimmünitelerde olduğu gibi sitokin ortamı nedeni ile T<sub>H1</sub>/ T<sub>H2</sub> dengesi bozulur ve T<sub>H1</sub>'e kayar. Örneğin tedavi öncesi hastalarda IL1β, IL2, IL6, IL8, M-CSF düzeylerinin sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında yüksekliği gösterilmiştir. (20,22,23) IL1β düzeyi tedavi sonrası belirgin olarak değişmezken IL6 ve IL8 düzeyleri belirgin olarak düşüktür. Soluble IL2 reseptör (sIL2R) ve soluble vascular cell adhesion molecule 1 (sVCAM1) düzeylerinde trombosit aktivasyon markerleri (CD62P, CD63, PMP) gibi hematolojik bozuklukları olan hastalarda yüksektir. Aynı bir çalışmada düşük trombosit sayısı ile korele yüksek sIL2R düzeyleri saptanmıştır. ITP'nin patogenezinde Fas/ Fas ligand yolunun değişmesinde rol oynayabilir. Hastalarda soluble Fas sunulurken bununla korele olarak IL2 ve sIL2R düzeyleri artar. Ek olarak soluble Fas pozitif ITP'li hastalarda aktive T hücreleri ve natural killer (NK) hücreleri belirgin olarak yüksektir (23).

Kronik ITP'de spesifik otoantikor üretiminin T hücre aktivasyonunun ve sitokin üretiminin artması ile HLA-DR'nin stimüle ettiği bir immün yanıt düşünülürken (24) akut ITP'de enfeksiyöz ajana kar-

şı çapraz reaksiyonun rol oynadığı düşünülmektedir (20). Kronik ITP ile HLA sınıf I veya HLA DR antijenleri arasındaki ilişkiyi gösteren değişik sonuçlar bildirilmiştir (6,25,26).

### TANI

ITP'nin tanısı hastanın öyküsü, fizik muayene (FM), periferik kan yayması, kan sayımının değerlendirilmesi ve diğer trombositopeni yapan nedenlerin dışlanması ile yapılır (6,27).

### KLİNİK ÖZELLİKLER

Sıklıkla viral hastalıkları izleyen ve tipik olarak akut tablo ile gelen çocuklukta ITP'nin aksine erişkin ITP'si genelde sinsi olarak başlar. Sıklıkla hastalar asemptomatikdir ve diğer nedenlerle yapılan kan sayımlarında saptanır. FM'de genellikle anormal bir bulgu ortaya konmaz, splenomegali (SM) %10 vakada saptanır (28). Kanama bulguları  $30 \times 10^9 / L$  altındaki trombosit sayısı ve/veya antiagregan ilaç alımı ile trombosit fonksiyonları bozulmadıkça mutad değildir. Kanama; ekimoz, purpura, mukozal hemorajiyi içerir fakat intrakraniyal kanama gibi ciddi kanamalar nadirdir (6).

|             | Çocukluk ITP          | Erişkin ITP |
|-------------|-----------------------|-------------|
| Başlangıç   | Ani                   | Sinsi       |
| Etyoloji    | Post-enfeksiyöz       | Otoimmünite |
| Tedavi      | Büyük oranda gerekmez | Gerekir     |
| Kronikleşme | Nadir                 | Sıklıkla    |

Sekonder hastalıkları, özellikle Sistemik lupus eritematosus (SLE), Antifosfolipid sendromu (AFS), immünyetmezlik durumları, lenfoproliferatif bozukluklar, HIV, HCV ve HP infeksiyonları, diğer edinilmiş trombositopenik bozuklukları (kemik iliği (Kİ) ve karaciğer hastalığı), dışlamak için klinik hikaye ve FM gereklidir. Reçetesiz ilaç alımı, bitkisel ilaçlar, kinin içeren içecek alımı sorgulanmalıdır (29,30). ITP'de aile öyküsünde sıklıkla özellik saptanmaz (31).

### LABORATUVAR

Kan sayımı ve periferik yayma değerlendirmesi ile invitro EDTA'ya bağlı veya spontan trombo-

sit kümelenmesi ile oluşan psödotrombositopeni dışlanmalıdır. ITP'de kan sayımı trombositopeni dışında belirgin olarak normaldir. Dev trombositlerin varlığı olası konjenital trombositopenileri veya Kİ bozukluklarını, granulositlerdeki displastik değişiklikler ise myelodisplastik sendromu (MDS) akla getirebilir (32).

Kİ incelemesi genellikle gereksizdir. Kİ incelemesi 60 yaş üstünde, atipik özellikleri olan, tedaviye cevapsız splenektomi düşünülen hastalarda önerilir (28,32). Bunun dışında Kİ incelemesi Kİ'de MDS'yi taklit edecek displastik değişikliklere neden olmasından dolayı deneysel tedavi veya sitotoksik ajanlar ile tedavi öncesinde de yapılmalıdır (32,33).

Riskli hastalarda HIV, HP, HCV bakılması, tiroid hastalığı, AFS, SLE, Evans sendromu, B hücreli malignite ve IgA eksikliği (Intravenöz immüno-globulin (IVIG) tedavisi öncesi) için değerlendirme yapılmalıdır.

Antitrombosit antikorların ölçümünün sensitivitesi %49-66, spesifitesi %78-92, pozitif prediktif değeri %80-83 olarak bulunmuş ve negatif prediktif değerinin düşüklüğünden dolayı ITP tanısından uzaklaştırmaması gerektiği bildirilmiştir. Ayrıca antitrombosit antikorların ITP için spesifik olmadığı, trombositopeni ile giden aplastik anemi ve lösemi gibi birçok hastalıkta da bulunduğu bildirilmekle (31,34) beraber erişkinlerde trombosit otoantikorlarının araştırılması immün kökenli trombositopenilere eşlik eden Kİ yetmezliği kombinasyonu, başlangıç ve ikinci düzey tedaviye refrakter ITP olguları, ilaca bağlı immün trombositopeni, monoklonal gamapatiler ve akkiz otoantikor kökenli trombositopeniler gibi çeşitli hastalıklarda değerli olabilir. Kompleks durumlarda immün ve immün olmayan trombositopenileri ayırt etmede faydalı olabileceği halde ITP tanısında rutin kullanımı önerilmemektedir (32).

Trombopoetin (TPO) düzeyinin ölçümü trombositopenili kompleks olgularda aydınlatıcı olabilir ve özellikle trombositlerin azalmış üretimi ile artmış harabiyeti arasında ayırım yapmada faydalıdır (35). Ancak bu ölçümden rutin pratikte yararlanılmaz ve ITP'nin rutin araştırmasının bir parçası olarak da önerilemez.

yöntemi splenektomidir. Splenektomi sonrası tam cevap (TC) veya kısmi cevap (KC) %50-60'dır ama uzun dönem ile ilgili veriler sınırlıdır<sup>(48)</sup>.

### KORTİKOSTEROİDLER

Standart başlangıç tedavisidir<sup>(28,49,50)</sup>. Ancak hastalığın seyrine etkisi gösterilememiştir. Hastaların yaklaşık 2/3'ünde KR veya PR izlenir çoğu vakada da bu yanıt ilk haftada olur<sup>(28)</sup>. KS'ler antikor kaplı trombositlerin doku makrofajlarınca yıkılmasını<sup>(51)</sup> antikor üretimini önlerler<sup>(52)</sup>, trombosit üretimini artırırlar, KI makrofajlarını inhibe ederler<sup>(51)</sup>. KS'ler ile kanama eğilimi azalır veya durur, major kanamalar önlenir, remisyon sürdürülür, ciddi kronik hastalık gelişimi önlenir. 1mg/kg/gün prednisolon (veya prednison) ile başlanır, 2-4 hafta sonra yavaş olarak doz azaltılarak en az yan etki ile güvenilir trombosit sayısı sağlanana kadar sürdürülür. Bununla birlikte tam doz tedavi süresi ve azaltılma süresi konusunda görüş birliği yoktur. Rapor edilmiş cevap oranları oldukça değişkendir (% 3-50) (28) 160 çocukta ve 223 erişkinde düşük doz 0,25 mg/kg/güne karşı 1mg/kg/gün dozunu karşılaştıran randomize çalışmada fark gösterilememiştir<sup>(53)</sup>. Diğer bir çalışmada da 1,5mg/kg/gün ve 0,5mg/kg/gün karşılaştırılmış cevap oranlarında fark bulunmamıştır<sup>(54)</sup>.

Doz azaltıldığı zaman trombositopeni relapsı yaygındır. Üçte bir kadar olguda uzun süreli cevap elde edildiği umulmaktadır<sup>(28,55,56)</sup>. Oral prednisolona 4 hafta içerisinde yanıt alınamayan olgularda KS azaltılarak kesilmelidir<sup>(57,58)</sup>. Prednisolon tedavisinin kesilmesini takiben uzun süreli remisyon yalnızca %10-20 olguda gözlenmektedir<sup>(58,59)</sup>. KS tedaviye cevap alınamayan veya emniyetli trombosit sayısı ancak kabul edilemeyecek düzeyde KS ile sağlanabilen olgularda splenektomi düşünülmelidir<sup>(58-60)</sup>.

### IVIG

KS ve diğer tedavilerle yanıt alınamayan hastalarda esas olarak çalışılmıştır. Hastaların yaklaşık olarak %85'inde trombosit sayısını yükseltmede etkinken, %65'inde trombosit sayısı  $100 \times 10^9/L$  üstüne çıkar<sup>(61)</sup>. Trombosit sayısı 1 gün sonra yükselmeye başlar ve genelde tedaviden 1 hafta sonra pik

yapar. Bununla birlikte cevaplar genelde geçicidir. 3-4 haftadan uzun sürmez ve tedavi öncesi düzeye düşer<sup>(61,62)</sup>. ITP'de IVIG'in etki mekanizması büyük ölçüde bilinmemekle beraber makrofajların Fc reseptörlerinin ve diğer efektörlerin antikor aracılıklı sitotoksitesinin blokajı düşünülmektedir<sup>(63)</sup>. ITP'de IL2, IL4, IFN  $\gamma$  ve TNF'nin arttığı ve IVIG'in Fc reseptör taşıyan monosit ve lenfositlerden sitokin sentez ve serbestlenmesini etkilediği gösterilmiştir. IVIG'de mevcut olan dolaşımdaki trombositlere bağlanan otoantikörleri bloke eden anti-idiotip antikorların varlığı ve immünsupresyon aracılığı ile etki ettiğine inanılmaktadır<sup>(59,64)</sup>. IVIG genelde iyi tolere edilir ancak yan etki olarak baş ağrısı, ateş, burun akıntısı, hipertansiyon görülebilir.

### Anti D İmmüoglobulin

Anti D immüoglobulin sadece Rh D pozitif nonsplenektomize hastalarda etkilidir. Mekanizması RES'in Fc reseptörleri üzerinden opsonize eritrositlerin klirensini içerir<sup>(65)</sup>. Birkaç dakika üzerinde iv enjeksiyon ile güvenle uygulanabilir. Cevap oranı %70 bulunmuştur ve vakaların yarısında 3 haftadan uzun sürer<sup>(66)</sup>. Toksikite profili IVIG'e benzerdir. Standart olarak 50 $\mu$ g/kg/gün iv verilince klinik olarak trombosit artışı için 72 saat gerekir<sup>(67)</sup>. Bu yüzden ciddi trombositopenili hastalarda hızlı yanıt isteniyorsa ilk tedavi olarak tercih edilmez. IVIG ile karşılaştırılınca antiD Ig'nin esas avantajı düşük maliyeti ve daha kolay uygulanabilmesidir. Anti D Ig'nin doz sınırlayıcı etkisi hemolitik anemidir<sup>(44)</sup>.

### SPLENEKTOMİ

Dalak antikorlarla sensitize trombositlerin yıkımından ve B hücreleri tarafından otoantikör üretiminden sorumlu esas organdır. Splenektomi, başlangıç steroid terapisi ile güvenilir trombosit sayısı elde edilen ancak daha sonra tekrarlayan erişkin ITP'de ikinci seçenek geleneksel tedavi olarak düşünülmelidir. Efektör organ uzaklaştırıldığı halde opsonizasyon devam ettiğinden kesin olarak kuratif değildir. Olguların 2/3'ü normal trombosit sayısına kavuşurlar. Genellikle ilave tedavi gerekmez<sup>(28)</sup>. Splenektomi sonrası TC'yi daha yüksek bildiren (%75) çalışmalar da vardır.<sup>(58,59,68,69,70,71)</sup>

## TEDAVİ

Günümüze kadar ITP'nin hedeflendiği randomize kontrollü çalışmalar çok az sayıdadır. Tedavi bireysel bazda biçimlendirilmelidir<sup>(32)</sup>. Tedavi seçimi hastanın yaşına ve hastalığının süresine, trombosit disfonksiyonu ve koagülasyon defekti olup olmamasına, cerrahi veya travma varlığına, kanama varlığına, kullanılan ajanın fiyatı, etkinliği ve toksisitesi gibi çeşitli faktörler değerlendirilerek yapılmalıdır.

Trombosit sayısı  $30 \times 10^9 / L$  üstünde olan semptomsuz çocuk ve erişkin hastaların yakın izlemde tutulması ve herhangi bir tedavi uygulanmaması önerilmektedir. Bu grupta mortalite genel popülasyonla eşittir<sup>(6,28)</sup>. Hemostatik trombosit sayısı ve bu sayının ciddi kanama riskini öngörebileceğini değerlendiren yakın zamanda yapılmış on yıllık bir çalışmaya 310 hasta alınmış ve  $30 \times 10^9 / L$  altında trombosit sayısı olan hastalara tedavi verilmiş yalnızca bir hasta hemoraji ile kaybedilmiştir<sup>(36)</sup>. 17 çalışmanın meta analizinde yaşla bağlantılı fatal hemorajinin trombosit sayısı  $30 \times 10^9 / L$  altında persiste eden hastalar arasında 40 yaş altı, 40-60 yaş arası ve 60 yaş üstünde sırası ile %0,4, %12 ve %13 saptanmıştır. Predikte edilen 5 yıllık mortalite aralığı % 2,2 - % 47,8 dir<sup>(37)</sup>. Diğer belirli bir periyod içinde yapılan çalışmalarda da benzer mortalite oranları rapor edilmiştir<sup>(38-40)</sup>. Spontan intraserebral hemorajiyi içeren major kanama trombosit sayısı  $20 \times 10^9 / L$  ve özellikle  $10 \times 10^9 / L$  altında olan hastalarda gelişir<sup>(38-41)</sup>. Bununla birlikte diğer risk faktörlerinin varlığında kanama riski artmıştır bunlar; ileri yaş<sup>(37)</sup>, trombosit disfonksiyonu, koagülasyon defekti, anatomik defekt (aktif peptik ülser, yakın cerrahi, multipl travma), kontrolsüz hipertansiyon ve infeksiyondur. Bu risk faktörlerinin varlığında hastanın durumuna göre de trombosit sayısı  $50 \times 10^9 / L$  üstü gibi yüksek düzeylerde tutulmalıdır<sup>(33)</sup>. Yaklaşık 200 hastanın kayıtlı olduğu hematoloji polikliniğimizde ITP tanılı 15 hasta takip edilmektedir. Bizim hasta grubumuzda kadın / erkek oranı 6,5 dir (13 kadın/ 2 erkek) ve yaş ortalaması 41,7'dir. 14 hastamız medikal olarak takip edilmekte bunlardan 5 tanesine splenektomi uygulanmış olup, 1 hastada tedavisiz takip edilmektedir.

| ERİŞKİNDE ÖNERİLEN GÜVENİLİR TROMBOSİT SAYILARI * (32) |  |
|--|--|
| PROSEDÜR   | TROMBOSİT SAYISI ( $\times 10^9 / L$ ) |
| DIŞ HEKİMLİĞİ  | $\geq 10$                              |
| DIŞ ÇEKME  | $\geq 30$                              |
| REJYONEL DENTAL BLOK                                   | $\geq 30$                              |
| MINÖR CERRAHİ  | $\geq 50$                              |
| MAJOR CERRAHİ  | $\geq 80$                              |
| VAJİNAL DOĞUM  | $\geq 50$                              |
| SEZARYEN SEKSIYO                                       | $\geq 80$                              |
| SPİNAL VEYA EPİDURAL ANESTEZİ                          | $\geq 80$                              |

## ACIL TEDAVİ

Ciddi trombositopenili ITP'li hastaların acil cerrahi gereksinimi veya major kanaması mevcutsa trombosit sayısı acil olarak yükseltilmelidir. Acil tedavide metilprednisolon (1g/gün İV 3gün) ve/veya yüksek doz IVIG (1g/kg/gün 4-8 saatlik infüzyon, 2 gün)<sup>(42)</sup> kullanılır. Ayrıca aferezle elde edilen trombosit süspansiyonu  $0,5-1 \text{Ü}/\text{m}^2/\text{saat}$  veya her 6-8 saatte bir  $2-4 \text{Ü}/\text{m}^2$  şeklinde verilmeli (random donör trombositü kullanılabileceği her 5kg'a 1Ü maksimum 10Ü)<sup>(43)</sup>. Anti D immünglobulin ( $75 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$  1 gün) Rh D(+) presplenektomik hastalarda kullanılabilir. Ama anemik hastalarda dezavantajı hemoliz riskidir<sup>(44)</sup>. Gerekirse acil splenektomi düşünülmesi bu önlemler yetersizse plazma değişimi yapılmalıdır<sup>(24,28,45,46)</sup>. Gerekirse destekleyici tedavi olarak fibrinolitik inhibitörleri (trenksamik asit/ C-aminokaproik asit), ulaşılabilen kanama alanlarına direkt baskı ve menoraji kontrolü için progestasyonel ajanlar kullanılabilir. Rekombinant F VIIa tüm tedavilerle kontrol edilemeyen kanamalarda kullanılabilir<sup>(47)</sup>.

## BAŞLANGIÇ TEDAVİSİ

ITP'li hastalarda tedavide ilk karar verilirken hastada yaşamı tehdit edici kanama yoksa kortikosteroidler (KS) standart başlangıç tedavisidir.<sup>(28)</sup> IVIG genellikle önemli kanaması olan ve KS tedavisine yanıtız vakalarda önerilir. Steroid tedavisine yanıtız ve nüks edenlerde en efektif tedavi

Kronik erişkin İTP için tek başına en etkili tedavi splenektomidir (28,72). Optimal zamanlamayı ve cevabı öngörmek zordur. İlaç tedavisi ve splenektominin etkinlik ve risklerini karşılaştıran randomize çalışma yoktur. Diğer tedavi modaliteleri gibi splenektomi kararı da bireysel olarak alınmalıdır. Çoğu relaps ilk iki yılda gelişir ama bu çok küçük bir yüzdesidir. 62 İTP'li hastayı içeren bir çalışmada %60 vaka 10 yıl remisyonda kalmıştır (73). Başka büyük hasta sayısını içeren uzun süre devam eden bir çalışmada ise splenektomize hastaların çoğunda relaps gelişmiştir (74). Splenektomi sonrası relaps gelişen hastalarda aksesuar dalak aranmalı ve çıkarılması ile ikinci KR sağlanmalıdır (75-77). Bununla birlikte aksesuar dalağın uzun dönem KR'a etkisini gösteren çalışma yoktur. Aksesuar dalağı görüntülemek için BT, US ve radyonüklid inceleme kullanılabilir. Aslında splenektomi zamanlaması çoğu merkezde gecikmektedir. Ortalama splenektomiye giriş süresi üç değişik çalışmada 11 ay (3-156 ay), 3 yıl (3 hafta-19 yıl) ve 8-15 aydır (59,69,78).

Splenektomi cevabının önceden belirlenmesinde oral steroidlere cevap, yüksek doz IVIG tedavisine cevap (79,80) ile iyi korelasyon bildirilmiş olmakla beraber en duyarlı cevap belirleyicisi indium işaretli otolog trombosit sintigrafisi kabul edilmektedir (81).

Splenektomi öncesi trombosit sayısının  $30 \times 10^9/L$  üstünde olması önerilmiştir (59). Eğer preop evrede trombosit sayısı  $30 \times 10^9/L$  altında ise oral KS veya IVIG ile tedavi edilmelidir. Bir başka çalışmada 13 olgunun splenektomi hazırlığında oral deksametazon (40mg/g 4gün) kullanılmış 11'inde yeterli yükselme sağlanmıştır (82).

Son on yılda postop komplikasyonlar daha az izlendiğinden ve hastanın yatış süresi daha kısa olduğu için laparoskopik splenektomi tercih edilmektedir (83-85).

Splenektomi sonrası enfeksiyonların önlenmesi için splenektomiden en az iki hafta önce profilaktik polivalan pnömokok, haemophilus influenza b ve meningokok C konjugatı yapılmalıdır (32,86). Her beş yılda bir pnömokok aşısı tekrarlanmalıdır. Her yıl influenza aşısı önerilmektedir. Splenektomiyi takiben pnömokok enfeksiyonlarının sıklığını

azaltmak için fenoksimetil penisilin günde iki kez 250-500 mg veya eşdeğeri eritromisin hayat boyu verilmelidir (87-89). Profilaksi önerilen çalışmalar var olmakla birlikte bunun etkinliği kanıtlanamamıştır (90).

Bir çalışmada splenektomi geçirmiş 78 hastada, özellikle yaşlı ve komorbiditesi olan hastalarda, 26 (%33) postop komplikasyon (pulmoner emboli, intraabdominal kanama abdominal abse gram negatif sepsis ve diğerleri) gelişmiştir (91) 72 hasta içeren başka bir çalışmada da mortalite gözlenmemiş ve morbiditede %7 olarak bildirilmiştir (92).

Cerrahi riski olan hastalarda splenik radyasyon veya parsiyal splenik embolizasyonun başarı ile uygulandığı rapor edilmiştir (93,94).

### KRONİK REFRAKTER İTP TEDAVİSİ

Başlangıç tedavisi ve splenektomiden fayda görmeyen hastalar kronik refrakter İTP olarak tanımlanırlar ve ikinci düzey olarak tanımlanan ek tedavi gerekir bu hastalarda. Erişkin İTP'li hastaların %10-30'u bu gruptadır (60,91). Kullanılan tedavi olgunun yaşına, bulguların ciddiyetine, trombosit sayısına, hastaların primer refrakter ya da relaps olmasına ve relaps öncesi sürenin uzunluğuna bağlı olarak değerlendirilir (32). Birinci düzey tedavilerin uygulanmış olması gerekir. Diğer tedavileri uygulamadan önce ilk olarak basit bir yöntem ile HP taranmalı ve saptanırsa eradike edilmeli. Yakın çalışmalarda HP'nin İTP'yi de içeren otoimmün hastalıkların gelişiminde rol oynayabileceği ve eradike edilmesi ile İTP'de klinik olarak yanıt alındığı gösterilmiştir (44). İTP'de HP eradikasyonun sonuçları yakın zamanda incelenmiştir. Cevaplar aşırı derecede değişkendir (%7-100) (13) Prevalans aralığı Amerikan çalışmasında %21 iken İspanyol çalışmasında %71 bulunmuştur (13,95). Bu farklılık belki sosyoekonomik farklılık ile açıklanabilir.

### YÜKSEK DOZ KORTİKOSTEROİD

Ayda bir haftada 4 ardıışık gün 40mg/gün tekrarlanarak yapılan yüksek doz oral/ iv deksametazon verilen 10 hastayı içeren çalışmanın yayımlanmasından beri kullanılıyor. Bu 10 hastanın altısı

splenektomize hastalarda. Bu çalışmadaki tüm hastalarda sürekli TC sağlanmıştır. Bununla birlikte izleyen çalışmalarda cevap oranı hakkında benzer sonuçlar alınmamıştır. Sürdürülen cevaplar sporadik vakalarda izlenmiştir (96-99). Başlangıçta oral prednizolon tedavisi alan  $50 \times 10^9/L$  altında trombosit sayısı olan 9 erişkini içeren bir çalışmada azaltılarak kesilen dozlarda 2 hafta iv metilprednizolon ile 3.5 günde tüm hastalarda normale dönmesine rağmen yedisinde yalnızca birkaç hafta sonra tedavi öncesi değerlerine dönmüştür (100). Tüm olgularda iv KS lere cevap geçicidir ve yeterli trombosit sayısına ulaşabilmek için oral steroidler ile idame tedavisine ihtiyaç vardır (32).

### YÜKSEK DOZ IVIG

İki ardışık günde  $1gr/kg/gün$  dozda yüksek doz IVIG sık olarak KS kombinasyonu ile olguların bir kısmında trombosit sayısını hızla artırır. Ancak IVIG yanıtı genelde kısa sürelidir (96). Kan kaybına sebep olacak cerrahi öncesinde veya hamilelikte hızlı trombosit artışı istenen semptomatik olgularda kullanılmalıdır.

### DANAZOL

Danazol ilk olarak endometriozis tedavisi için formüle edilmiş zayıflatılmış androjendir. Etki mekanizması bilinmemekle beraber splenik makrofajlardaki Fc reseptörlerinin sayısını azalttığı düşünülmektedir (101).  $400-800 mg/gün$  dozunda kullanılır. Erkek ve gebe olmayan kadın ITP'lerde özellikle SLE birlikteliğinde kullanılabilir. Kronik ITP'de danazol hakkında yapılan 25 çalışmanın 21'i olumlu sonuçlanmıştır. Negatif çalışmalarda da küçük hasta sayılarında ve kısa süre kullanılmıştır. Hastaların %30'unda danazol tedavisi ile trombosit artışı sürdürülmüştür. Danazol bir yıldan daha uzun verildiği zaman kesildiğinde dahi yıllarca süren remisyon sağlarken altı aydan daha kısa uygulandığında erken relaps sık olarak izlenir. Genelde iyi tolere edilir en sık yan etki olarak baş ağrısı, burun akıntısı, göğüslerde hassasiyet, makulopapular raş, kilo kaybı, saçlarda dökülme, myalji ve karaciğer disfonksiyonudur. Nadir olarak pelvis hepatitis ve hepatoma rapor edilmiştir (102).

### İMMÜNSÜPRESİF AJANLAR AZATIOPRİN

En sık kullanılan immünsüpresif ajandır. Hastaların %20 sinde normal trombosit sayısı sağlanır. Ek olarak %30-40 olguda parsiyel cevap alınır (4). Ortalama cevap 2-4 hafta içinde izlenir. 6 ay kullanmadan önce başarısız dememek gerekir. Oral olarak  $1-4mg/kg/gün$  dozunda başlanır ve lökosit sayısına göre modifiye edilir (103).

### SİKLOFOSFOMİD

Oral veya her 3-4 haftada tekrarlanan iv pulse ( $1-1.5g/m^2$ ) olarak verilebilir. Oral olarak  $1-2mg/kg/gün$  dozunda hafif nötropeniye sürdürecektir dozda devam edilmelidir. Cevap 2-10 hafta içinde alınır. Kontrol grupsuz 20 hastalık seride aralıklı iv rejim ile %65 KR, %20 PR izlenmiştir. 13 cevaplı hastanın beşinde 4 ay ile 3 yıl içinde relaps izlenmiştir (104). Yan etkileri KI supresyonu, hemorajik sistit, infertilite, teratojenite ve sekonder malignite gelişimidir. Bu yüzden genç hastalarda bu ajanı kullanmadan önce dikkatli değerlendirme yapılmalıdır.

### VINKA ALKALOİDLERİ

Refrakter ITP de vinblastin ve vinkristin ikisinde kullanılmaktadır. Hastaların %50-70 inde cevap tanımlanmıştır. Ancak çok az hastada remisyon devam etmiştir çoğunda tekrarlayan injeksiyonlar gerekmektedir. Sık kullanılan rejim vinkristinin  $2mg/hafta$  olarak birkaç hafta boyunca iv olarak yapılmasıdır. Yan etkileri periferik nöropati ve konstipasyondur.

### SİKLOSPORİN A

Tek başına veya KS ile beraber verildiğinde trombosit sayısını yükselttiği gösterilmiştir. 12 hastayı içeren bir çalışmada 9 KR, 1 PR izlenmiştir. Ancak yanıt geçicidir (105). Yan etkileri orta derecede ve geçicidir.

### DAPSON

$50 \times 10^9 / L$  altında trombosit sayısı olan 66 erişkin hastada  $75-100 mg$  oral dapsonla olguları

yarısında cevap izlenmiştir. Ortalama 21 günde yanıt izlenmiştir. Etki mekanizmasının eritrosit harabiyetinin artışı ile RES blokajına bağlı olduğu düşünülmektedir (106,107).

### RITUKSIMAB

B hücre antijeni CD 20'ye karşı monoklonal antikor olan rituksimabın kullanımı birkaç küçük çalışmada incelenmiştir (108,109,110). Lenfomalara benzer rejimle izleyen 4 hafta boyunca 375mg/m<sup>2</sup>/hafta uygulanmıştır. Otoreaktif B hücre klonunda içeren B hücrelerinde depresyon yapar. Cevaplar değişik olmakla beraber cevap oranı %50 den hafifçe yüksektir. Son infüzyondan sonra haftalarca cevap sürer. Splenektomili ve nonsplenektomili hastalarda eşit etkinliktedir.

### CAMPATH-III

B ve T hücrelerince üretilen CD52'ye karşı humanize monoklonal antikorlardır. Altı refrakter ITP'li olguyu içeren çalışmada dört olguda cevap alınmış üçünde cevap 4-9 ay sürmüştür. Yan etkiler infüzyon sırasında kasılmalar, ateş, ve tüm olgularda gözlenen ağır lenfopenidir. İki olguda trombositopenide ağırlaşma olmuştur (111).

### DİĞER TEDAVİLER

Kronik refrakter ITP de kullanılan diğer tedaviler olog hemopoetik kök hücre transplantasyonu (112,113), İFN  $\alpha$  (28,114,115), askorbik asit (116), kolşisin (103), düşük moleküler ağırlıklı heparin (117), mikofenilat mofetil (118,119,120), 2 klordeoksia-denozin, lipozomal doksurubisin ve plazmaferez (121)'dir.

### KAYNAKLAR

1. Frederiksen H, Schmidt K. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood* 1999;94:909-13.
2. Lilleyman JS. Intraeranal haemorrhage in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Arch Dis Child* 1994;71:251-3.
3. Neylon AJ, Saunders PWG, Howard MR, Proctor SJ, Taylor PRA, on behalf of the Northern Regional Haematology Group. Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population-based cohort of 245 patients. *Br J Haematol* 2003;122:966-974.

4. George JN, el Hareke MA, Aster RH. Thrombocytopenia due to enhanced platelet destruction by immunologic mechanisms in: Beutler E, Lichtmann MA, Coller BA, Kipps TJ, eds Williams haematology 5th ed. New York: McGraw-Hill, 1995:1315-55.

5. Simpson KN, Coughlin CM, Eron J et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: Treatment patterns and an analysis of cost associated with intravenous immunoglobulin and anti-D therapy. *Semin Haematol* 1998;35 (Suppl 1):58-64.

6. Cines DB, Blanchette V. Idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2002;346:995-1008.

7. Wright JF, Blanchette VS, Wang H, et al. Characterization of platelet-reactive antibodies in children with varicella-associated acute immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Br J Haematol* 1996;95:145-52.

8. Heys AP, Lotter MG, Badenhorst PN, et al. Kinetics and sites of destruction of 111-indium-oxine-labeled platelets in idiopathic thrombocytopenic purpura: a quantitative study. *Am J Hematol* 1982;12:167-177.

9. Schmidt KG, Rasmussen JW. Kinetics and distribution in vivo of 111-In-labeled autologous platelets in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Scand J Haematol* 1985;34:47-56.

10. Balem PJ, Segal GM, Stratton JR, Gernsheimer T, Adamson JW, Slinchter S. Mechanisms of thrombocytopenia in chronic autoimmune thrombocytopenic purpura. Evidence for both impaired platelet production and increased platelet clearance. *J Clin Invest* 1987;80:33-40.

11. Imbach P. Immune thrombocytopenic purpura. In: Lilleyman J, Hann I, Blanchette V, eds. Pediatric Hematology, second ed. London: Churchill Livingstone Harcourt Publishers Ltd 1999:437-453.

12. Franchini M, Veneri D. H. Pylori infection and immune thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 2003; 88:1087-91.

13. Michel M, Cooper N, Jean C, Frizzera C, Bussel JB. Does Helicobacter Pylori initiate or perpetuate immune thrombocytopenic purpura? *Blood* 2004;103:890-896.

14. van Leewen EF, van der Ven JTM, Engelfriet CP, von dem Borne AEGK. Specificity of autoantibodies in autoimmune thrombocytopenia. *Blood* 1982;59:23-6.

15. Kunicki TJ, Newman PJ. The molecular immunology of human platelet proteins. *Blood* 1992;80:1386-404.

16. He R, Reid DM, Jones Ce, Shulman NR. Spectrum of Ig classes, specificities, and titers of serum antiglycoproteins in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1994; 83:1024-32.

17. Escher R, Müller D, Vogel M, Miescher S, Stadler BM, Berchtold P. Recombinant human natural autoantibodies against GP IIb/ IIIa inhibit binding of autoantibodies from patients with AITP. *Br J Haematol* 1998;102:820-8.

18. Bowditch RD, Tani P, Fong KC, McMillan R. Characterization of autoantigenic epitopes on platelet glycoprotein IIb/IIIa using random peptide libraries. *Blood* 1996;88:4579-84.

19. Hou M, Stockelberg D, Kumi J, Wadenvik H. Antibodies against platelet GPIb/ IX, GP IIb/ IIIa, and other platelet antigens in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol* 1995;55:307-14.



20. McMillan R. Autoantibodies and autoantigens in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Semin Haematol* 2000;37:239-48.
21. Bussel J, Cines D. Immune thrombocytopenic purpura, neonatal alloimmune thrombocytopenia, and posttransfusion purpura. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, 3rd edition. Philadelphia: Churchill Livingstone- 2000;2096-2114.
22. Semple JW, Bruce S, Freedman J. Suppressed natural killer cell activity in patients with chronic autoimmune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 1991;37:258-62.
23. Semple JW: *Blood Reviews* 2002;16:9-12.
24. Blanchette V, Carcao M. Approach to the investigation and management of immune thrombocytopenic purpura in children. *Semin Hematol* 2000;37:299-314.
25. Karpak S, Fotino M, Gibofsky A, Winchester RJ. Association of HLA-DRW2 with autoimmune thrombocytopenic purpura. *J Clin Invest* 1979;63:1085-1088.
26. Helmerhorst FM, Nijenhuis LE, De Lange GG, et al. HLA antigens in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Tissue Antigens* 1982;20:372-376.
27. Chong BH, Keng TB. Advances in the diagnosis of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Semin Haematol* 2000; 37:249-60.
28. George JN, Woolf SH, Raskob GE, Wasser JS, Aledort JM, Ballem PJ, Blanchette VS, Bussel JB, Cines DB, Kelton JG, Lichin AE, McMillan R, Okerbloom JA, Regen DH, Warrier I. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline develop by explicit methods for the American society of haematology. *Blood* 1996;88:3-40.
29. George JN, Raskob GE, Shah SR, Rizvi MA., hamilton SA, Osborne S, Vondracek T. Drug- induced thrombocytopenia: a systemic review of published case report. *Ann Intern Med* 1998;129:886-90.
30. Asvadi P, Ahmadi Z, Chong BH. Drug-induced thrombocytopenia localization of the binding site of GP IX-specific quinone dependant antibodies. *Blood* 2003;102:1670-7.
31. George JN. The origin and significance of platelet IgG. In: Kunicki TJ, George JN (eds). Platelet immunobiology: Molecular and clinical aspect. Philadelphia: Lipincott 1989;305-336.
32. British Committee for standards in Haematology General Haematology Task Force. Guidelines for investigation and the management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol* 2003;102:574-96.
33. Chong BH, Ho SJ. Autoimmune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2005;3:1763-72.
34. Mueller- Eckhardt J, Kayser W, Mersch-Baumert K, et al. The clinical significance of platelet-associated IgG: A study of 298 patients with various disorders *Br J Haematol* 1980;46:123-131.
35. Porcelijn L, Folman CC, Bossers B, Huiskes E, Overbeeke MA, von dem Shoet CE, de Haas M, von dem Borne AE (1998) The diagnostic value of thrombopoietin level measurements in thrombocytopenia. *Thrombosis and Haemostasis*, 79,1101-1105.
36. Vianelli N, Valdre L, Fiacchini M, et al. Long-term follow-up of idiopathic thrombocytopenic purpura in 310 patients. *Haematologica* 2001;86:504-509.
37. Cohen YC, Djulbegovic B, Shamai-Lubovitz O, Mozes B. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelets counts. *Arch Intern Med*. 2000;160:1630-38.
38. Coriellazzo S, Finazzi G, Buelli M, Molteni A, Viero P, Barbui T. High risk of severe bleeding in aged patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. 1991;77:31-33.
39. Bourgeois E, Caulier MT, Delarozee C, Hrouillard M, Batters F, Fenaux P. Long-term follow-up of chronic autoimmune thrombocytopenic purpura refractory to splenectomy: prospective analysis *Br J Haematol* 2003;120:1079-88.
40. McMillan R, Duratte C. Long-term outcomes in adults with chronic ITP after splenectomy failure. *Blood* 2004;104:956-960.
41. Lee MS, Kim WC. Intracranial hemorrhage associated with idiopathic thrombocytopenic purpura: Report of seven patients and a meta-analysis. *Neurology* 1998; 50: 1160-63.
42. McMillan R. Classical management of refractory adult immune (Idiopathic) thrombocytopenic purpura. *Blood Rev* 2002;16:31-6.
43. McMillan R. Therapy for adults with refractory chronic immune thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 1997;126:307-314.
44. Bussel JB. Novel approaches to refractory immune thrombocytopenic purpura. *Blood Rev* 2002;16:31-6.
45. De Mattia D, Del Principe D, Del Vecchio GC, et al. Acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura: AIEOP consensus guidelines for diagnosis and treatment. *Haematologica* 2000;85:420-24.
46. Blanchette V: Childhood chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP) *Blood Rev* 2002;16:31-36.
47. Culic S. Recombinant factor VIIIa for refractory haemorrhage in autoimmune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2003;120:909-10.
48. Klaus Lechner. Management Adult Immune Thrombocytopenia
49. Bussel JB. Autoimmune thrombocytopenic purpura. *Hematology/ Oncology Clinics of North America* 1990;4:179-91.
50. Warkentin TE, Kelton JG. Current concepts in the treatment of immune thrombocytopenia. *Drugs* 1990;40:531-42.
51. Balem PJ, Stratton JR, Gernsheimer T, Slinchert S. Mechanisms of response to treatment in autoimmune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1989;320:974-80.
52. Fujisawa K, Tani P, Piro L, McMillan R. The effect of therapy on platelet-associated autoantibody in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 1993;81:2872-77.
53. Belluci S, Charpak Y, Chastang C, Tobelem G. Low doses v conventional doses of corticoids in immune thrombocytopenic purpura (ITP): results of a randomized clinical trial in 160 children, 223 adults. *Blood* 1988;71:1165-69.
54. Mazzucconi MG, Francesconi M, Fidani P, et al. Treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). Results of a multicentric protocol. *Haematologica*, 1985;70:329-36.
55. Berchtold P, McMillan R. Therapy of chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 1989;74:2309-17.