

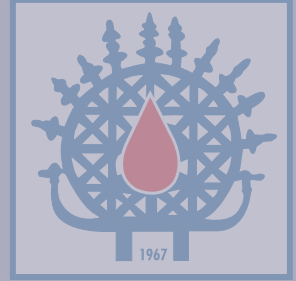
ULUSAL TEDAVİ REHBERİ 2011

İMMUN TROMBOSİTOPENİ

TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

III. BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





ERİŞKİNDE İMMUN TROMBOSİTOPENİ TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

Özet

A) TERMİNOLOJİ:

- 1) İTP Kısaltması: Purpura hastaların büyük bir kısmında olmadığı için İTP immün trombositopeni'nin kısaltması olarak kabul edilmiştir.
'İdyopatik ' terimi yerine 'primer' terimi kabul edilmiştir.
- 2) İTP'de trombositopeni eşik değeri $100 \times 10^9/l$ olarak kabul edilmiştir.
- 3) İTP etyolojide rol oynayan faktörlere göre primer ve sekonder İTP olarak iki gruba ayrılmıştır.
- 4) İTP evreleri yeniden tanımlanmıştır:
 - a. Yeni tanı konmuş İTP: Tanıdan itibaren ilk 3 ayı kapsar.
 - b. Persistan (ısrarcı) İTP: Tanıdan itibaren 3-12 aylarda olup spontan remisyona girmeyen veya tedavi kesildiğinde remisyonda kalamayan olguları kapsar.
 - c. Kronik İTP: 12 ay veya daha fazla süren İTP bu grupta tanımlanır.
- 5) İTP şiddeti: Klinik olarak anlamlı kanama bulguları olan olgular ağır İTP olarak sınıflanmaktadır
- 6) Tedaviye yanıtın tanımlanması: Yanıt için kanama bulgularının olmaması gereklidir.
 - a. Tam yanıt: Trombosit sayısı $>100 \times 10^9/l$ olması
 - b. Yanıt: Trombosit sayısı $30-100 \times 10^9/l$ olan ve başlangıç trombosit sayısının en az 2 katına ulaşmış olgular
 - c. Yanıtsız: Trombosit sayısı $<30 \times 10^9/l$ olan ve başlangıç trombosit sayısının 2 katına ulaşamamış olgular.



- d. Kortikosteroid bağımlılığı: Trombosit sayısı $>30 \times 10^9/l$ olması veya kanamanın önlenmesi için devamlı veya aralıklı olarak en az 2 ay kortikosteroid kullanması gereken olgular. Bu olgular yanıtız kabul edilir.
- e. Refrakter İTP: Bu tanımlama için iki gereklilik mevcuttur:
Birincisi splenektomi uygulanmış olmalıdır. İkincisi splenektomi sonrası trombositopenik seyreden hastada kanama bulguları veya tedaviyi gerektirecek klinik koşullar olmalıdır.
- f. Bir veya daha fazla ilaca yanıtız İTP: Splenektomi yapılmamış/yapılamamış bir İTP hastasında bir çok tedavi şekline (kortikosteroid, İVİg, immunosupresifler v.b.) yanıtız trombositopeni bulunması olarak tanımlanır.

B) İTP TANISI:

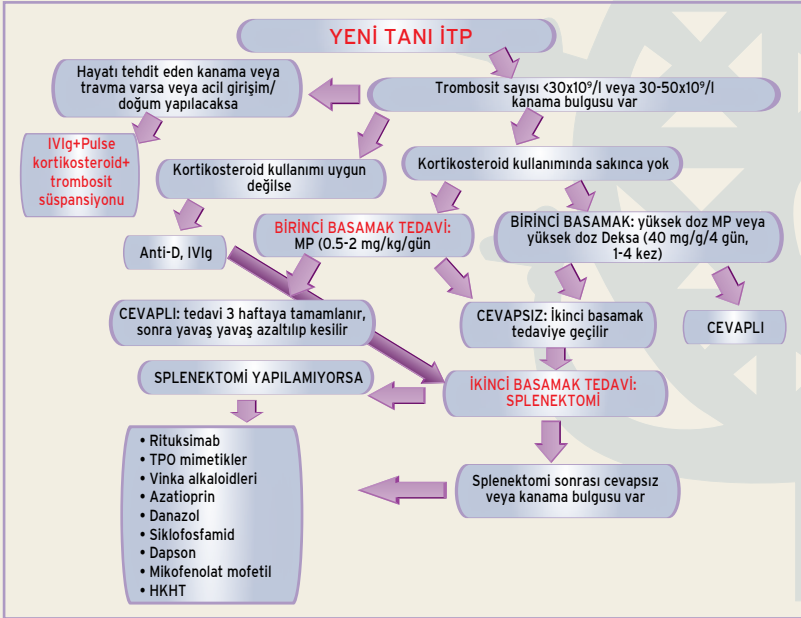
İTP'de tanı sekonder trombositopeni yapan nedenlerin dışlanması ile konur.

- 1) Hastanın kanama dışında yakınması olmamalıdır.
- 2) Anamnezde immun trombositopeniden sorumlu olabilecek aşılama, yakın zamanda geçirilmiş infeksiyonlar, tekrarlayan infeksiyon atakları (immun yetersizlik sendromları açısından), kronik hepatit öyküsü, gebelik morbiditesi, otoimmun hastalıklara ait öykü bulunmamalıdır.
- 3) Aile öyküsünde trombositopeni ve buna eşlik edecek anomaliler sorgulanmalıdır.
- 4) Fizik muayene kanama bulguları dışında normal olmalıdır.
- 5) Tam kan sayımında izole trombositopeni olmalıdır.
- 6) Periferik yaymada atipik hücre, şistositler, Döhle cisimciği, eritrosit ve lökositlerde displazi bulgusu olmamalıdır. Tedavi kararı, trombosit sayısının periferik yayma ile değerlendirilmesinden sonra verilmelidir.
- 7) Protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı normal olmalıdır.
- 8) Biyokimyasal analizler açıklanabilir nedenler dışında normal olmalıdır.



- 9) HİV, hepatit virüsleri (HCV, HBV) serolojisi bakılmalıdır.
- 10) Kan grubu tayini yapılmalıdır.
- 11) Helicobacter pylori testi: Üre- nefes testi veya dışkıda antijen bakılması önerilebilir.
- 12) Kemik iliği incelemesi: Erişkin hastalarda anamnez, fizik muayene, periferik kan incelemesi ve biyokimyasal incelemelerde bir anormallik saptanmadıysa kemik iliği incelemesine gerek yoktur. Ancak tanı sırasında veya hastanın izleminde primer İTP ile ilişkilendirilemeyen, başka bir hematolojik hastalık düşündürecek bulguları olanlarda, mutlaka kemik iliği incelemesi yapılmalıdır. 60 yaşın üstündeki hastalarda veya splenektomi yapılacak olan olgularda kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi yapılabilir.

C) ERİŞKİN İTP TEDAVİSİ



Şekil 3. Erişkinde İTP tedavisi



ERİŞKİNDE İMMUN TROMBOSİTOPENİ TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

I. GİRİŞ VE TANIMLAR

İmmun (idyopatik) trombositopenik purpura (İTP), trombositlere karşı oluşan otoantikörlerin trombositlerin yaşam sürelerini kısaltması sonucu gelişen ve trombositopeni ile seyreden edinsel bir hastalıktır. İTP’de periferik trombosit yıkımı, kemik iliğinde megakaryosit artışı ile karşılanmaya çalışılır. Ancak, anti-trombosit antikörleri megakaryopoiezi de etkileyebilir: kemik iliğinde megakaryosit sayısı azalmış veya trombosit yapımı bozulmuş olabilir. Trombositopeninin derecesine göre kanama bulguları (sıklıkla purpurik deri lezyonları, mukozal kanamalar; nadiren iç organ kanamaları ve hayatı tehdit eden kanamalar) gelişir.

İTP çocuklarda genellikle bir infeksiyon veya aşılama sonrası akut olarak ortaya çıkar, kısa zamanda kendiliğinden düzelmeye eğilimindedir. Oysa erişkinlerde İTP genellikle kronik bir hastalık şeklindedir. Bu nedenle erişkin ve çocuk olgularda tedavi yaklaşımı bazı farklılıklar gösterir. Günümüz koşullarında İTP tanısını kesinleştirecek bir laboratuvar testi mevcut değildir. İmmun trombositopeni tanısı öncelikle trombositopeni yapan diğer nedenlerin dışlanması ile konmaktadır (Tablo 13).

Tablo 13. Trombositopeni nedenleri

1) Yalancı trombositopeni: Kanda dev trombositlerin olması, EDTA’ya bağılı aglütinasyon, trombosit satellitizmi ve GPIIb-IIIa antagonistlerinin kullanılması

2) Trombosit yapımının bozulması

a. Konjenital nedenler: Amegakaryositik trombositopeni, MYH9-ile ilişkili trombositopeniler (May Hegglin anomalisi, Fechtner sendromu, Ebstein sendromu ve Sebastian sendromu), Bernard Soulier sendromu, ailevi akdeniz makrotrombositopenisi, gri trombosit sendromu, TAR sendromu, Tip IIb-von Willebrand hastalığı.



b. Edinsel nedenler: Kemik iliğini infiltre eden hastalıklar, miyelodisplastik sendrom, aplastik anemi, kemoterapi, radyoterapi, infeksiyon hastalıkları (HIV, parvovirüs, CMV, tüberküloz, bruselloz ve diğerleri), B₁₂ vitamini ve folik asit eksiklikleri, paroksizmal nokturnal hemoglobinüri.

3) Trombosit yıkımının artması

a. İmmün yıkıma bağlı trombositopeni:

- i. Otoimmün trombositopeni: İmmün trombositopeni (İTP), sekonder (gebelik, infeksiyonlar, kollajen doku hastalıkları, lenfoproliferatif hastalıklar ile birlikte gelişen) immün trombositopeni.
- ii. Alloimmün trombositopeni: Neonatal trombositopeni ve post-transfüzyon purpura
- iii. İlaça bağlı trombositopeni

b. İmmün olmayan trombosit yıkımı:

- i. Trombotik mikroanjiyopatiler: Trombotik trombositopenik purpura, hemolitik üremik sendrom, gebelikle ilişkili trombotik mikroanjiyopati
- ii. Dev hemanjiyomlarda trombosit yıkımı (Kasabach-Merritt fenomeni)
- iii. Tüketim koagülopatisi
- iv. Yabancı yüzeylerin trombositleri parçalaması
- v. Hemofagositozis

4) Trombositlerin anormal dağılımı

- a. Hipersplenizm
- b. Hipotermi
- c. Masif transfüzyon

Son yıllarda İTP konusunda yayınlanan uluslararası uzlaşım raporları ve rehberlerin yaptığı terminolojik değişiklikler Türk Hematoloji Derneği tarafından da uygun bulunmuştur.

Buna göre:

1) **İTP kısaltması:** Purpura hastaların büyük bir kısmında olmadığı için İTP immün trombositopeni'nin kısaltması olarak kabul edilmiştir. 'İdyopatik' terimi yerine 'primer' terimi kabul edilmiştir.



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

3) **İTP’de etyolojik değerlendirme:** İTP etyolojide rol oynayan faktörlere göre primer ve sekonder İTP olarak iki gruba ayrılmıştır:

a. **Primer İTP:** Primer İTP tek başına trombositopeni ($100 \times 10^9/l$) ile seyreden otoimmün bir hastalıktır. Primer İTP teşhisi bir dışlama tanısıdır, trombositopeni yapan diğer sebeplerin bulunmadığının gösterilmesi gerekir. Klinik ve laboratuvar olarak kesin İTP tanısını koymak mümkün değildir.

b. **Sekonder İTP:** Primer İTP dışındaki bütün immün trombositopeniler bu gruptadır (Tablo 14) Tanımlarken neden olan durum parantez içinde yazılır: ‘sekonder İTP (SLE ile ilişkili)’ gibi.

c. Fetal-neonatal alloimmün trombositopeni, posttransfüzyon purpura, heparine bağlı trombositopeni kavramları aynı şekilde kullanılır.

4) **İTP evreleri:** Hastalık tanıdan itibaren geçen süreye göre değerlendirilir:

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

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

c. **Kronik İTP:** 12 ay veya daha fazla süren İTP olguları bu grupta yer alır.

5) **İTP’nin şiddeti:** Basit purpurik lezyonlar dışında anlamlı mukozal kanamaları olan, hemorajik büller görülen, organ kanama bulguları olan olgular **ağır İTP** olarak adlandırılmıştır.

6) **Tedaviye yanıtın tanımlanması:** Cevap için mutlaka klinik bulguların da düzelmesi gereklidir. Parsiyel veya minimal cevap kriterlere alınmamıştır.



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

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

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

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

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

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

Tablo 14. Sekonder immün trombositopeniler

1) Otoimmün hastalıklar: Sistemik lupus eritematozus, antifosfolipid sendromu v.b.
2) İnfeksiyonlar: Hepatit virüslerine bağılı akut ve kronik infeksiyonlar (HCV, HBV), HİV, Parvovirüs, CMV, H.pylori infeksiyonu, diğer sistemik infeksiyonlar (tüberküloz, bruselloz)
3) İlaçlar
4) Aşılar
5) İmmün yetersizlik sendromları: 'Common variable immune deficiency' (CVID) ve diğer immün yetersizlikler
6) Lenfoproliferatif hastalıklar: kronik lenfositik lösemi, lenfomalar
7) Solid tümörler
8) Transfüzyon (post-transfüzyon purpura)



II. TANI

Erişkin İTP’de tanı sekonder trombositopeni yapan nedenlerin (Tablo 14) dışlanması ile konur. Tanı sırasında mutlaka değerlendirilmesi gereken basamaklar aşağıda belirtilmiştir:

1) Hastanın kanama dışında yakınması olmamalıdır: Ateş, kilo kaybı, terleme, bölgesel ağrı, eklem ağrısı, ağızda yaralar, karın sisliği, purpura dışında cilt döküntüleri, sarılık yakınmaları primer İTP ile uyumlu değildir.

2) Anamnezde immün trombositopeniden sorumlu olabilecek aşılama, yakın zamanda geçirilmiş infeksiyonlar, tekrarlayan infeksiyon atakları (immün yetersizlik sendromları açısından), kronik hepatit öyküsü, gebelik morbiditesi, otoimmün hastalıklara ait öykü bulunmamalıdır.

3) Aile öyküsünde trombositopeni ve buna eşlik edecek anomaliler (kalıtsal trombositopeni yapabilecek hastalıklara ait bulgular: iştih sorunu, böbrek yetersizliği, iskelet anomalileri vb sorgulanmalıdır).

4) Fizik muayene kanama bulguları dışında normal olmalıdır. Palpabl organomegali varlığında sekonder nedenler mutlaka dışlanmalıdır.

5) Tam kan sayımında izole trombositopeni olmalıdır. Anemi varsa bu demir eksikliği anemisi gibi açıklanabilir bir nedene dayanmalıdır. Direkt antiglobulin (Coombs) testi ve retikülosit sayımı (Evans sendromu açısından) yapılmalıdır.

6) Periferik yaymada atipik hücre, şistositler, Döhle cisimciği, eritrosit ve lökositlerde displazi bulgusu olmamalıdır. Dev trombositler görülebilir, trombosit sayısının otomatik kan sayım cihazından çıkan sonuç ile uyumluluğu mutlaka kontrol edilmelidir, yalancı trombositopeni dışlanmalıdır. Tedavi kararı, trombosit sayısının periferik yayma ile değerlendirilmesinden sonra verilmelidir.

7) Protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı normal olmalıdır.



8) Biyokimyasal analizde eritrosit sedimentasyon hızı, karaciğer enzimleri, LDH, kreatinin, protein elektroforezinde gama globulin miktarı, serum immunoglobulin düzeyleri ve bilirubinler açıklanabilir nedenler dışında normal olmalıdır.

9) HIV, hepatit virüsleri (HCV, HBV) serolojisi bakılmalıdır.

10) Kan grubu tayini yapılmalıdır.

11) Helicobacter pylori testi:Üre- nefes testi veya dışkıda antijen bakılması önerilmektedir.

12) Kemik iliği incelemesi (kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi): Erişkin hastalarda anamnez, fizik muayene, periferik kan incelemesi ve biyokimyasal incelemelerde bir anormallik saptanmadıysa kemik iliği incelemesine gerek yoktur. Ancak tanı sırasında veya izleminde primer İTP ile ilişkilendirilemeyen, başka hematolojik hastalık düşündürecek bulguları olanlarda mutlaka kemik iliği incelemesi yapılmalıdır. 60 yaşın üstündeki hastalarda veya splenektomi yapılacak olan olgularda kemik iliği incelemesi yapılabilir. İTP hastalarının ilk değerlendirmelerinde eğer SLE ve antifosfolipid sendromu düşündüren bulgular varsa veya aPTZ testi uzamışsa antifosfolipid antikoları, ANA, anti-ds-DNA, serum kompleman düzeyleri testleri istenmelidir. Ayrıca trombosit glikoproteinlerine özgü anti-trombosit antikoları, antitiroid antikoları ve tiroid fonksiyon testleri, doğurganlık yaşındaki kadınlarda gebelik testi, diğer akut veya ısrarcı infeksiyonlar (CMV, parvovirüs gibi) açısından testler yapılabilir. Ancak TPO, retikule trombosit, trombosit yaşam süresi analizleri, kanama zamanı ve anti-trombosit antikoları testlerine bakılması gerekli değildir.

III. TEDAVİ

Erişkin İTP'de tedavinin ana hedefi hastada majör kanamayı önleyebilecek güvenli bir trombosit sayısına ulaşmaktır, trombosit değerini tamamen normale getirmek değildir. Fatal kanama riski oldukça düşüktür, daha çok yaşlı ve kanamaya neden olabilecek ek hastalığı (Tablo 15) olanlarda veya ilaç kullanımında (aspirin, coumadin, NSAİİ v.b.) ağır kanama riski yükselmektedir.



Tablo 15. İTP hastalarında kanama riskini artıran durumlar

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

Erişkinde tedaviye başlamayı gerektirecek eşik trombosit değeri tartışmalıdır, önemli olan hastanın kanama bulgularıdır. Trombosit sayısı $>30 \times 10^9/l$ olan ve herhangi bir kanama bulgusu olmayan hastalar kanama riskini artıracak durumlar açısından (Tablo 15) değerlendirilmelidir. Eğer bir kontrendikasyon yok ise tedavisiz takip edilmelidir. Trombosit sayısı $<30 \times 10^9/l$ olanlarda veya trombosit sayısı $>30 \times 10^9/l$ olup anlamlı kanama bulgusu olan hastalarda tedaviye başlanmalıdır.

A) YENİ TANI KONMUŞ İTP HASTASINDA BİRİNCİ BASAMAK TEDAVİ

1) **Kortikosteroid tedavisi:** Birinci basamakta erişkinde ilk tercih edilen ilaçtır. Ülkemiz koşullarında metilprednizolon (MP) 0.5-2 mg/kg önerilir. Bu tedavi 3 hafta sürmeli, sonra yavaş yavaş azaltılarak kesilmelidir. Bu tedavinin kısa süreli yüksek doz tedavi veya İVİg'e kıyasla daha uzun süreli yanıt oluşturduğu bilinmektedir. Ancak en önemli komplikasyonları Cushingoid görünüm, hipertansiyon, kan şekerinde yükselme, psikoz, peptik yakınmalar ve osteopenidir.

Bu komplikasyonlardan kaçınmak için trombosit sayısı $100 \times 10^9/l$ 'yi bulunca steroid dozu yarıya inilerek, tedavi yarı dozda 3 haftaya tamamlanabilir. Bir diğer yaklaşım yüksek doz kısa süreli



kortikosteroid tedavisidir: yüksek doz MP (500 mg-1 g/gün), yüksek doz deksametazon (40 mg/gün/4 gün ayda bir kez; 40 mg/gün/4 gün 14 günde bir toplam 4 kez) kullanılmasıdır. Eğer 4 hafta kullanılan kortikosteroid tedavisine yanıt alınamamış ise ilaç kesilmelidir.

2) Anti-D: Eğer İTP hastasında birinci basamakta kortikosteroid kullanımına kontrendikasyon varsa, hasta **Rh-pozitif** ise, hastada **otoimmün hemolitik anemi** (Evans sendromu) **yok** ise ve daha önce **splenektomi yapılmamış** ise Anti-D tedavisi kullanılabilir. Rutin dozu 50 mg/kg'dır, 75 mg/kg uygulandığında İVİg ile aynı düzeyde yanıt alındığını gösteren çalışmalar vardır. İnfüzyon süresinin kısa olması, etki süresinin uzun olması (3-4 hafta, bazı hastalarda bir kaç aya uzayabilir) İVİg'ye kıyasla üstünlükleridir. Ateş, titreme gibi infüzyon reaksiyonları nedeniyle mutlaka premedikasyon gereklidir. Hemoliz bu tedavinin kaçınılmaz sonucudur, ancak bazen çok ağır hatta fatal hemoliz gerçekleşebilir. Anti-D kullanımına bağlı gelişen YDP ve akut böbrek yetersizliği bildirilmiştir.

3) İVİg: Hızlı yanıt oluşturur ve kortikosteroidlere eş yanıt oranları vardır, ancak yanıt kısa sürelidir. Doz 1 g/kg/1-2 gündür. Tedavi pahalıdır. Yan etkileri: Baş ağrısı, ateş, titreme, halsizlik, bulantı, ishal, taşikardi, aritmi, böbrek yetersizliği, tromboz ve aseptik menenjit olarak sayılabilir. IgA içeren İVİg preparatları konjenital IgA eksikliği olanlarda anafilaktik reaksiyona neden olabilir, bu olgulara IgA içermeyen İVİg verilmelidir.

B) ERİŞKİN İTP'DE ACİL TEDAVİ

Trombositopenik gastrointestinal sistem kanaması, kafa içi kanama veya masif üriner sistem kanaması gibi yaşamı tehdit eden durumlarda; travma sonrası masif kanamalarda; operasyon veya doğum öncesinde acil olarak trombosit sayısını yükseltmek gerektiğinde hızlı etkili ilaçlar kullanılır: İVİg (1 g/kg tek veya gerekirse 2 doz) + kortikosteroid (pulse veya orta-yüksek doz) ardından trombosit süspansiyonu desteği en çok tercih edilen kombinasyondur. Acil, yaşamı tehdit eden kanama olması dışında İTP hastalarında trombosit süspansiyonları ile trombositopeniyi düzeltmeye çalışmak trombositlerin hızla parçalanmasına neden olacağından doğru değildir. Eğer trombosit süspansiyonu verilmesi gerekiyorsa İVİg ve/veya pulse kortikosteroid uygulamasından



sonra yapılması, transfüze edilen trombositlerin yaşam süresini arttırabilir. Anti-D'nin etkisi 4-5 günde başladığı için, acil olgularda tek başına ilk seçenek olarak düşünülemez. Acil splenektomi ciddi kanama riski nedeniyle ancak çok deneyimli merkezlerde uygulanabilir. Antifibrinolitik ilaçlar kanama miktarını azaltabilir. Plazmaferez tedavisinin bu hastalarda yeri yoktur.

C) ERİŞKİN İTP'DE İKİNCİ BASAMAK TEDAVİ

İkinci basamak tedavide eğer bir engel yok ise, splenektomi yapılmalıdır. Eğer hastada splenektomi yapılmasına engel bir durum söz konusuysa, alternatif tedaviler gündeme gelebilir:

Splenektomi: Splenektomi klinik tabloya bağlı olarak, mümkünse altıncı aydan sonraya bırakılmalıdır, çünkü bu dönemde hala spontan remisyon olasılığı mevcuttur. Ancak birden fazla ilaca yanıtız ve ağır kanama bulguları olan yeni başlangıçlı veya persistan (ısrarcı) İTP'de daha erken gündeme gelebilir. Splenektomiye %80 hasta yanıt verir, %66'sında yanıt kalıcıdır ve en az 5 yıl boyunca ek tedavi gerekmez. Tam yanıt olmayanlarda da kısmi veya geçici yanıt gözlenir. %14 hasta yanıtızdır, yanıtlı %20 hastada da yanıt zaman içinde kaybolur. Splenektomi açık veya laparoskopik yapılabilir. Aksesuar dalak operasyon öncesinde mutlaka araştırılmalıdır. Splenektomi komplikasyonları: kanama, infeksiyon ve trombozdur. Mortalite oranları açık operasyonda %1, laparoskopikte %0.2 olarak bildirilmektedir. Komplikasyon oranları 65 yaş üstü hastalarda ve ek hastalıkları olanlarda daha fazladır. Splenektomiden en az 4 hafta öncesinde veya 2 hafta sonrasında Hemofilus İnfluenza, pnömokok ve meningokok aşılarının yapılması gereklidir. Splenektomi sonrası beş yılda bir pnömokok ve meningokok aşıları tekrarlanmalıdır. Son 6 ayda rituksimab almış olgularda aşılama yeterli olmayabilir, bu hastalarda B hücreleri düzeldiği zaman tekrarlanmalıdır (Bu konuda THD'nin ortak önerisi oluşturulmalıdır).

Ritüksimab: İTP'de splenektomi dışında kür sağlayabilecek ikinci tedavi yöntemidir. Ritüksimaba yanıt %60 civarındadır; bunların %40'ı tam yanıt şeklindedir. Yanıt 1-2. veya 6-8. haftalarda ortaya çıkabilir. Başlangıçta yanıtlı olguların %15-20'sinde 5 yıl ve daha fazla süre yanıt devam eder. Hastaların çoğunda yanıt 1 yıldan uzun süreyle devam eder, hastalığı nüks edenlerde tekrar ritüksimab uygulamakla yeniden yanıt oluşturulabilir. Optimal dozu



belli değildir: 375 mg/m² veya 100 mg/m² haftada bir, toplam 4 doz uygulanabilmektedir. Düşük dozda yanıtı ulaşma süresi daha uzundur. Yüksek doz deksametazon ile kombine edildiğinde cevap oranlarının yüksek olduğu bildirilmiştir. Rituksimab aktif hepatit B olan olgularda kullanılmaz. En ciddi yan etkileri progresif multifokal lökoensefalopati, serum hastalığı ve anafilaktik reaksiyonlardır. İTP'de rituksimab kullanımının uzun dönem yan etkileri konusunda yeterli veri yoktur. Rituksimab kullanılmış 313 İTP hastasını değerlendiren bir analizde, 19 hastada majör istenmeyen olay olduğu (10 hastada yaşamı tehdit eden komplikasyon, 9 hastada ölüm) bildirilmiştir, mortalite oranı %2.9 olarak belirtilmektedir, bu oran splenektomide görülen mortalite oranlarından çok daha yüksektir.

TPO-reseptör agonistleri: Romiplostim ve Eltrombopag TPO reseptörünü aktive ederek trombosit yapımını artırır. Romiplostim: 1-10 mg/kg dozlarında, haftada bir, cilt altı enjeksiyon şeklinde kullanılır. Yanıt 1-4 haftada ortaya çıkar, ilaç devam edildiği sürece yanıt korunur. Eltrombopag: 25, 50, 75 mg/gün dozlarında oral olarak kullanılmaktadır. Etkisi ikinci haftadan sonra başlamaktadır. Her iki ilaç da splenektomi olan ve olmayan hastalarda benzer etkilere sahiptir. Bu ilaçlarla hastaların %20'sinde baş ağrısı, halsizlik, burun kanaması, artralji gibi kolay halledilebilir yan etkiler görülür. Ancak TPO reseptör agonistlerinin en önemli istenmeyen etkileri, ilacın kesilmesi ile ortaya çıkan rebound trombositopeni (trombosit değerinin başlangıç değerine göre %10 daha azalması), kemik iliğinde retikülin lif artışı ve trombotik komplikasyonlardır. Eltrombopag kullanan hastaların %13'ünde karaciğer testlerinde bozulma görülebilir. Bu ilaçların uzun süreli kullanımına ait güvenlik verileri henüz yeterli değildir.

Diğer tedaviler (bkz. Tablo 16)

**Tablo 16. Erişkin İTP'de ikinci basamak ve sonrasında kullanılabilen diğer tedaviler**

İlaç	Doz	Yanıt başlama süresi (gün)	Tepe yanıt süresi (gün)
Azatiyoprin	50-150 mg/g	30-90	30-180
Siklofosamid	1-2 mg/kg/g		
Vinka alkaloidleri	1-2 mg/haftada bir 4 doz	7-14	7-42
Siklosporin	2.5-3 mg/kg/g		
Danazol*	10-15 mg/kg/g	14-90	28-180
Dapson**	75-100 mg/g		
Mikofenolat mofetil	250-1000 mg/g		

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

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

D) REFRAKTER İTP'DE TEDAVİ

Splenektomi sonrasında %20 olguda hemostazı sağlamaya yetecek kadar trombosit düzeyine ulaşılamayabilir. Bu hastaların bir kısmı trombosit sayısının $10 \times 10^9/l$ 'nin altında olmasını tolere edebilir, yaşam kalitesi etkilenmeyebilir. Ancak bazı hastalarda ciddi kanama bulguları, ölüm riski, yaşam kalitesinde belirgin azalma gözlenir. Bu hastalarda tedavi yaklaşımı belirlenirken hastanın medikal ve sosyal koşulları, ilaçların yan etkileri, maliyetleri gibi bir çok faktör göz önüne alınarak tedavinin kişiselleştirilmesi önerilir. Refrakter İTP'de kullanılabilen tedavi seçenekleri Tablo 17'de sıralanmıştır.



Tablo 17. Refrakter İTP'de tedavi seçenekleri

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

Refrakter, kanama bulguları olan ve birden fazla ilaca yanıtız hastalarda **kombine kemoterapi** (Siklofosfamid, prednizon, vinkristin, azatiyoprin veya etoposid), **Campath-1H** (immunosupresif etkisi çok şiddetlidir, yaşamı tehdit eden infeksiyonlara neden olabilir) ve **hematopoietik kök hücre nakli** (otolog ve allojeneik kök hücre nakli) uygulamaları bildirilmiştir. Ancak bu tedaviler oldukça toksiktir, pahalıdır ve uzun dönem yan etkileri bilinmemektedir.

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

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

GEBELİK VE İTP

Gebelikte trombositopeni yapan pek çok neden mevcuttur (Tablo 18). Gebelerin yaklaşık %5-7'sinde herhangi bir patolojik durum olmadığı halde trombosit değeri ikinci trimesterden itibaren azalabilir. **Gestasyonel trombositopeni** olarak adlandırılan bu durumda trombosit değeri genellikle $70 \times 10^9/l$ değerinin üzerindedir, kanama riski yoktur, bebekte trombositopeniye yol açmaz.



Etyopatogeneizde hemodilüsyon, endotel hasarı, plasentanın trombositleri tüketmesi, gebelik sırasında megakaryopoezin baskılanması sayılabilir. Trombosit sayısı doğumdan hemen sonra normale döner. Gebelikte eğer birinci trimesterden itibaren izole trombositopeni varsa ve trombosit değeri herhangi bir trimesterde $<50 \times 10^9/l$ oluyorsa, öncelikle İTP düşünülmalıdır. Daha önce İTP tedavisi görmüş olgularda gebelik sırasında İTP tekrarlayabilir, bilinen kronik İTP'li hastalarda trombosit sayısı daha da düşebilir veya ilk atak gebelikte ortaya çıkabilir.

Tablo 18. Gebelikte trombositopeni nedenleri

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

Gebelerde İTP tanısı için diğer tüm trombositopeni sebeplerinin dışlanması gereklidir (Tablo 18). Tanıda erişkin İTP hastalarının tanı algoritması kullanılır. Atipik belirti ve bulgu yoksa kemik iliği incelemesine gerek yoktur. Maternal anti-trombosit antikör ölçümünün tanıda yeri yoktur. Gebe İTP takibinde deneyimli kadın doğum hekimi, hematoloji, anestezi ve neonatoloji uzmanları birlikte çalışmalıdır. Trombosit sayısı gebeliğin son trimesterinde daha düşük olacağından sık ölçümlerle tedavi ve takibe karar verilmelidir. Amaç peripartum dönemde güvenli bir trombosit sayısı sağlamaktır. Birinci ve ikinci trimesterde semptomatik hastalara, trombosit sayısı $<20-30 \times 10^9/l$ olanlara, amniyosentez v.b. işlem gerekenlere trombosit sayısını yükseltecek tedaviler yapılabilir. Doğum, spinal ve epidural anestezi için trombosit değerleri tartışmalıdır; genel olarak $70 \times 10^9/l$ üzerinde olması hedeflenmektedir.



Gebe İTP'de tedavi seçenekleri

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

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

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

Anti-D: Splenektomi yapılmamış ve Rh-pozitif gebelerde kullanılabilir. İkinci ve üçüncü trimesterde anne ve fetuste güvenle kullanılabilir. Anne ve bebekte hemolitik anemiye neden olabilir. Yenidoğan sarılığını şiddetlendirebilir.

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

Azatiyoprin: Azatiyoprinin (böbrek transplantasyonu ve SLE verilerine dayanılarak) gebelerde güvenle kullanılabilceği bildirilmektedir. Ancak etkinliği tartışmalıdır.

Ritüksimab: Ritüksimab ile lenfomalı gebe kadınlara ait veriler bulunmaktadır, gebe İTP'de etkinliği ve toksisitesi konusunda güvenilir bilgi yoktur. Birinci basamak tedaviye yanıtız gebelerde splenektomi yapılacaksa en uygun zaman 2. trimesterdir, ancak çok deneyimli ve olası komplikasyonlar açısından donanımlı merkezlerde uygulanması önerilir. Aşılama splenektomi öncesinde veya gebelik sonunda yapılabilir.



İTP'li gebede doğum

Epidural anestezi için güvenli trombosit sayısı tartışmalıdır (>70-100 x10⁹/l önerilir). Eğer hastanın ek hemostaz sorunu yoksa, PZ - aPTZ - fibrinojen normale, purpura yoksa, deneyimli anesteziistler 50x10⁹/l ile de yapılabileceğini ileri sürmektedir. İTP'li anneden doğan bebekte trombositopeni oranları %3 civarındadır. Bebekte ağır trombositopeni olsa bile intrakranyal kanama riski oldukça düşüktür, bu nedenle doğumun hangi yolla yapılacağı (vajinal/sectio), tamamen obstetrik değerlendirmeye dayandırılmalıdır. Trombositopeniye rağmen İTP'li gebelerde VTE açısından uyanık olunmalıdır. Postpartum en azından VTE'ye karşı mekanik önlemler (varis corabı, aralıklı pnomatik kompresyon gibi) alınmalıdır.



ÇOCUK VE ERGENLERDE İMMUN TROMBOSİTOPENİ TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

I. GİRİŞ VE TANI

İTP, çocukluk çağında görülen trombositopeninin en sık nedenidir. Çocuklarda erişkinlerden farklı olarak yeni tanılı İTP'li hastaların %50-80'inde son 1-3 hafta içinde geçirilmiş infeksiyon (çoğunlukla viral) öyküsü vardır. İTP kızamık, MMR gibi canlı virus aşılardan sonra da gelişebilir. Çocukluk çağında da İTP tanısı sekonder trombositopeni yapan nedenlerin (Tablo 13) dışlanması ile konulur. Tanı sırasında mutlaka değerlendirilmesi gereken basamaklar erişkin hastalardaki gibidir. Öyküde Tablo 19'da belirtilen özelliklerin sorgulanması önemlidir.

A) KLİNİK VE FİZİK MUAYENE BULGULARI

Purpura dışında fizik muayene bulguları normaldir. Viral infeksiyon sonrası İTP gelişen olguların yaklaşık %10'unda hafif splenomegali saptanabilir, ancak hepatomegali ve lenfadenomegali yoktur. Splenomegalinin olması lösemi, SLE, enfeksiyöz mononukleoz ya da hipersplenizm olasılığını akla getirmelidir. Viral hastalık gibi bir neden olmadıkça genellikle servikal lenfadenopati de yoktur (Tablo 19).



Tablo 19. İTP'de öykü ve fizik muayenede dikkat edilecek noktalar

Öykü	Fizik Muayene
Kanama semptomları Kanamanın tipi Kanamanın şiddeti Kanamanın süresi Daha önceki kanamaların hikayesi	Kanama bulguları Kanamanın tipi (retinal kanama dahil) Kanamanın şiddeti Karaciğer, dalak ve lenf nodu palpasyonu
Sistemik semptomlar Son dört hafta içinde geçirilmiş enfeksiyon veya aşılama hikayesi İmmün yetersizliği düşündürecek tekrarlayan enfeksiyon hikayesi Otoimmün hastalık semptomları	Kemik hassasiyeti İnfeksiyon bulguları Konjenital hastalığı destekleyen dismorfik bulguların bulunması ve spesifik konjenital sendromların dışlanması
İlaçlar Heparin, sulfanamidler, karbamazepin, sodyum valproat, digoksin, kinidin/kinin, v.b. ilaç trombositopeniye sebep olabilir; ASA kanamayı artırabilir.	İskelet sistemi muayenesi (Fanconi aplastik anemisi, TAR sendromu, vb)
Maternal HIV dahil HIV enfeksiyonu riski Trombositopeni veya kanama hastalıklarına yönelik aile hikayesi Altı aydan küçük bebeklerde perinatal ve maternal öykü Kanama riskini arttıracı diğer durumlar Yaşam şekli (travmatik aktiviteler, vb)	

Kanamamanın ciddiyeti trombosit sayısına bağlı olmaksızın, sadece semptom ve bulgulara dayanarak sınıflandırılabilir. Bu sınıflandırmaya göre:

1. Semptomsuz

2. **Hafif semptomlar:** Çok az sayıda peteşi ve ekimoz, nadiren minör epistaksis vardır. Günlük yaşam çok az etkilenir.



3. **Orta derecede semptomlar:** Daha ciddi cilt ve mukoza lezyonları, sorun yaratan epistaksis ve menoraji vardır.

4. **Ağır semptomlar:** Transfüzyon ya da hastaneye yatış gerektiren kanama (menoraji, epistaksis, melena) epizodları mevcuttur, yaşam kalitesi ciddi şekilde etkilenir.

B) LABORATUVAR BULGULARI

Tam kan sayımında izole trombositopeni vardır. Yaygın kanama bulguları olanlarda trombosit sayısı sıklıkla $<20 \times 10^9/l$ 'dir; ortalama trombosit hacmi (MPV) artmıştır. Kan kaybı miktarı ile orantılı anemi olabilir. Tam kan sayımında saptanan trombositopeni parmak ucundan hazırlanmış çevresel kan yaymasının değerlendirilmesi ile doğrulanarak, psödotrombositopeni ve diğer hematolojik nedenlerin bulunmadığı kanıtlanmalıdır. İTP'de trombosit MPV'si büyük olduğu için kan sayımında bu hücreler küçük lenfosit olarak sayılabilir ve gerçek trombosit değerlerinden düşük değerler saptanabilir. Çevresel kan yaymasında trombosit morfolojisi ve küme oluşumu yanında, eritrosit ve lökosit morfolojisi de değerlendirilmelidir (Tablo 20).

Pıhtılaşma testlerinde kanama zamanı genellikle uzun, protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı ve fibrinojen düzeyi normaldir.

Kemik iliği aspirasyonunda (KİA) megakaryositler artmış ve sıklıkla immatürdür, tomurcuklanma yoktur, eritroid ve miyeloid hücreler normaldir, nadiren eozinofil artışı görülebilir, belirgin kan kaybı varsa eritroid hiperplazi saptanır. Yeni tanılı hastada KİA endikasyonları:

1) Kan sayımında/çevresel kan yaymasında izole trombositopeni dışında bozukluk olması

2) Hastada sistemik semptom (kemik ağrısı, açıklanamayan splenomegali) bulunması

3) Birinci basamak tedavilere minimal yanıt alınması ya da hiç yanıt alınmaması

Steroid tedavisi başlanacak hastaya öncesinde kemik iliği aspirasyonu yapılması konusu halen tartışmalıdır.



Tablo 20. İTP'li olgularda çevresel kan yaymasının incelemesinde dikkat edilecek noktalar

<p>A. İTP tanısı ile uyumlu bulgular</p> <ul style="list-style-type: none">• Trombositopeni (trombositler normal veya normalden biraz büyük hacimde olabilir, ancak eritrosit büyüklüğüne yakın dev trombositler olmamalıdır)• Eritrosit morfolojisi normal olmalıdır.• Retikülosit sayısı normal olmalıdır.• Lökositöz veya lökopeni olmamalı, lökosit morfolojisi normal olmalıdır.• Anemi kanama ile ortaya çıkabilir.• Akut kanama nedeniyle nötrofili olabilir.• Eozinofili ve nadiren lenfositöz saptanabilir.
<p>B. İTP tanısı ile uyumlu olmayan bulgular</p> <ul style="list-style-type: none">• Dev trombositlerin çoğunlukta olması• Eritrositlerde polikilositöz varlığı, şistositler, polikromazi, makrositler, normoblastlar izlenmesi• Lökositöz / lökopeni, immatür veya atipik hücrelerin bulunması

ASH 2011 İTP kılavuzunda KİA ile ilgili aşağıdaki öneriler getirilmiştir:

- Kemik iliği aspirasyonu incelemesi, tipik İTP bulguları olan çocuk ve ergenlerde gerekli değildir.
- Kemik iliği aspirasyonu incelemesinin, İVİg tedavisine yanıt vermeyen hastalarda yapılması mutlaka gerekli değildir.
- Kemik iliği aspirasyonu incelemesinin, steroid tedavisi ya da splenektomi öncesi mutlaka yapılması gerekli değildir.

Söz konusu kılavuzda ayrıca aşağıdaki öneriler sunulmaktadır:

- ANA testinin şüpheli İTP tanılı çocuk ve ergenlerde istenmesi gerekli değildir.
- Persistan ya da kronik İTP'de H. pylori testinin rutin olarak istenmesi önerilmemektedir.
- İTP öyküsü olan, MMR aşısı yapılmamış çocuklara ilk MMR aşısı planlanan zamanda uygulanmalıdır.



- İTP'si MMR aşısı ile ilişkili olsun veya olmasın ilk MMR aşısı daha önce yapılmış İTP'li çocuklarda, 2. doz aşı zamanı geldiğinde, önce aşı titreleri kontrol edilmelidir. Tam bağışıklık oluşmuşsa (çocukların %90-95'i) aşı yapılmamalı, bağışıklık yeterli değilse çocuk, MMR ile önerilen zamanda yeniden aşılanmalıdır.

II. TEDAVİ

A) YENİ TANII KONMUŞ İTP TEDAVİSİ

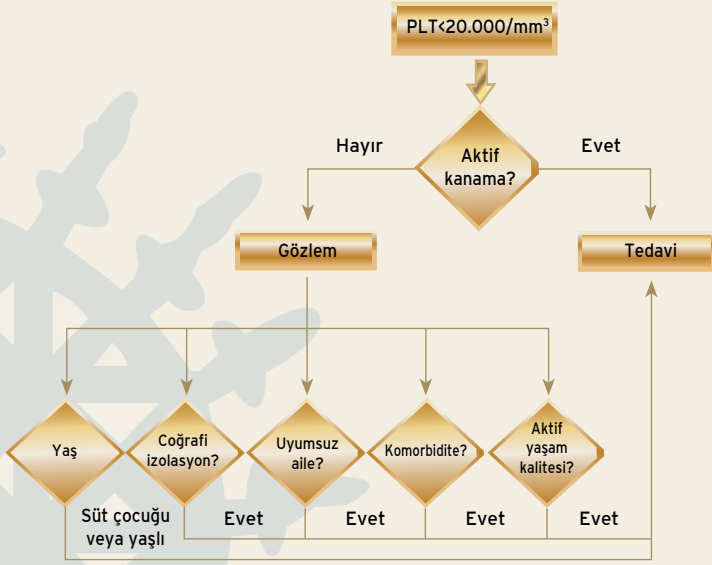
Yeni tanı konmuş İTP tedavisinde amaç normal trombosit sayısına ulaşmaktan çok, yeterli hemostazı sağlayacak trombosit düzeyini elde etmektir. Trombositopenik dönemde hastanın sportif faaliyetlerden, aspirin türü antiagregan ilaçlardan, ibuprofen gibi ilaçların kullanımından ve kas içi enjeksiyonlardan kaçınması şarttır.

İTP'nin selim bir hastalık olduğu ve hastaların çoğunda sorunsuz ve sekelsiz iyileştiği bilgisi aile ve çocukla paylaşılmalıdır. Ayrıca, hastaların çoğu evden izlenebildiği için olası kanama durumlarında ulaşacağı hekim ve sağlık kuruluşları açısından bilgilendirilme yapılmalıdır. Ağır kanama durumunda yapılacaklar konusunda aile eğitilmelidir. İTP haftalarca/aylarca sürebileceği için çocuk okulundan ve günlük aktivitelerinden geri kalmamalıdır. Ciddi kanaması olmayan olgular önce haftalık, sonra daha seyrek aralarla yapılan kontrollerle evden izlenebilir. Cilt döküntüsü dışında kanama bulgusu olmayan hastalarda sık aralıklarla kan sayımı yapılmasına gerek yoktur, ancak trombosit sayısının $<20 \times 10^9/l$ olduğu durumlarda ilk 7-10 gün yakın izlem uygundur. Çok düşük trombosit sayılarının sebat ettiği, ancak kanama saptanmayan olgularda yaşam kalitesi etkilenirse (spor yapamama, v.b.) hasta ve aile ile birlikte tedavi kararı alınabilir (Şekil-1). Bu durumda, İTP tedavisi trombosit sayısını tedavisiz izlemekten çok daha hızlı bir sürede yükseltebilir.

İTP'de uygulanan tedaviler çoğunlukla altta yatan patolojiyi tedavi etmediği gibi, tam remisyona için garanti veremez, üstelik yan etkileri de vardır. Bu nedenle İTP'de günümüzde en iyi tedavi şekli "bekle ve izle" tedavisidir. İlaçla tedavi seçeneği, kanaması olan



veya trombosit sayısı $20 \times 10^9/l$ 'nin altında bulunan riskli olgular için düşünülmelidir (Şekil 4).



Şekil 4. İTP'de tedaviyi etkileyen durumlar (ICIS Expert Meeting 2009)

Klinik veriler, kafa içi kanamaları (KİK) veya yaşamı tehdit eden ciddi kanamaları engelleyecek bir tedavi protokolünün henüz bulunmadığını göstermektedir. Ayrıca tanı sonrasında yeterli tedavi verilmiş olmasına rağmen izlemde ciddi kanama atakları saptanabilmektedir. İTP'de tedavi verilmesine neden olan ve en korkulan kanama şekli KİK'tir. Çünkü KİK saptanan çocuklarda mortalite yanında %50 'ye varan morbidite bildirilmektedir; bu da İTP gibi selim olduğu düşünülen bir hastalığı geçirmiş ve iyileşmiş bir çocuğun nörolojik sekelle önündeki yaşamı sürdürmesi anlamına gelmektedir.

Trombosit sayısı $>20 \times 10^9/l$ olan ve herhangi bir kanama bulgusu olmayan hastalar kanama riskini arttıracak durumlar açısından (Tablo 15) değerlendirilmeli ve bir kontrendikasyon yok



ise tedavisiz takip edilmelidir. İTP tedavisinde önemli olan hastanın kanama bulgularıdır. İTP ağır klinik belirti vermiyor ise, veya diğer bir deyişle, sadece hafif kanama bulguları (ekimoz ve peteşi) ile seyrediyor ise trombosit sayısına bakmazsınız hasta yakın gözlem altında izlenebilir. Ancak, bu durum aileyi ayrıntılı olarak anlatılmalı ve ailenin tedavisiz izlemi kabul ettiğine dair yazılı onam mutlaka alınmalıdır. Bu olgularda tedaviye başlamayı gerektirecek eşik trombosit değeri tartışmalıdır. Genellikle trombosit sayısı $<20 \times 10^9/l$ (özellikle $<10 \times 10^9/l$) olan olgularda, intrakraniyal kanama riski de yükseldiğinden tedavi başlanması önerilmektedir. Buna rağmen, hangi yaş grubundaki çocukların, hangi trombosit sayısında tedavi gerektirdiği konusu tartışmalıdır.

Normal şartlar altında çocukların % 75-80'inin 6 ay içinde remisyona girmesi beklenir. Ancak 3 ay-12 ay arasında %23, 12 ay-10 yaş arasında %28 ve 10 yaş üstü çocuklarda %47 oranında kronikleşme olabildiği bildirilmiştir.

Yeni tanı konmuş İTP'de tedavi seçenekleri kortikosteroidler, İVİg veya anti-D IgG'dir Bunun yanında kanamanın durdurulamadığı veya acil cerrahi girişim gerektiren durumlarda söz konusu tedavilere trombosit süspansiyonu da eklenebilir. Son yıllarda interferon, monoklonal antikolar ve H.pylori tedavisi de denenmektedir. Bu tedavilerden hiçbirinin kanamayı veya kronikleşmeyi önleyici etkisi gösterilememiştir.

Yeni tanı konmuş İTP'de birinci basamak tedavi ilkeleri

1. Tedavi kararı alındığında tek doz İVİg (0.8-1 g/kg) ya da kısa süreli kortikosteroidlerin kullanılması önerilir.
2. Trombosit sayısının hızla yükselmesinin gerektiği durumlarda İVİg tercih edilmelidir.
3. Otohemoliz veya kanamaya bağlı anemi gelişen olgularda Anti-D ilk seçenek olarak **kullanılmamalıdır**.
4. Splenektomi yapılmamış ve kan grubu Rh(+) olan hastalarda anti-D ilk tedavi seçeneği olarak tek doz kullanılabilir.
5. Tedavilere cevap vermeyen olgularda ikincil tedavi seçenekleri uygulanır.



Yeni tanı konmuş İTP'de ikinci basamak tedavi ilkeleri

1. Çocuk ve ergen İTP'li olgularda birinci basamak tedavilere yanıt alınamadığında ve devam eden kanama varlığında rituksimab denenebilir.
2. Kronik İTP olgularında olduğu gibi rituksimab, splenektomiye alternatif olarak ya da splenektomiye yanıt alınamayan olgularda denenebilir.
3. Çocuk ve ergen İTP'li olgularda birinci basamak tedavilere yanıt alınamadığında ve devam eden kanama varlığında yüksek doz deksametazon denenebilir.
4. Yüksek doz deksametazon splenektomiye alternatif olarak ya da splenektomiye yanıt alınamayan olgularda denenebilir.

Splenektomi

Birinci ve ikinci basamak tedavilere yanıt alınamadığında splenektomi bir tedavi seçeneği olabilir. Splenektomi, yaşamı tehdit eden bir durum söz konusu değilse tanıyı izleyen ilk 12 ay içinde yapılmamalıdır.

Kortikosteroidler

1. Standart doz prednizolon: 1-2 mg/kg/gün (en fazla 60 mg/gün) 2 hafta süre ile verilmesi, sonra azaltılarak, 1-2 hafta içinde kesilmesi önerilir.
2. Yüksek doz metilprednizolon (YDMP):
 - a. Ülkemizde sıklıkla 30 mg/kg/gün, 3 gün ve 20mg/kg/gün, 4 gün olmak üzere toplam 7 gün şeklinde verilir.
 - b. 30 mg/kg/gün veya 500mg/m² dozunda (en fazla 1g/gün), 3 gün
 - c. 7.5 mg/kg/gün veya 15 mg/kg/gün, 4 gün şeklinde yapılan uygulamalar da vardır.

Ağır kanama riski olan ve trombosit sayısı $20 \times 10^9/l$ ve altında olan hastalarda kullanılır. Steroidler antikör yapımını ve antikör-antijen bağlanmasını engellemenin yanında, fagositozu ve damar



geçirgenliğini azaltarak etki gösterir. Ancak yan etkileri oldukça fazladır. Steroidler hipertansiyon, hiperglisemi, uzun kullanımda hirsutismus, ciltte stria oluşumu, iştah açılması, psikoz ve mide şikayetleri yapabilir. Son yıllarda, deksametazonun 16-24 mg/m²/gün, 4 gün (28 günde bir) veya prednizonun 4 mg/kg/gün, 4 gün (oral 28 günde bir) verilmesinin de etkili olduğunu gösteren yayınlar vardır.

İntravenöz immunoglobulin

İlk kez 1981'de Imbach ve arkadaşları tarafından kullanılan İVİg'nin çeşitli yollarla etki ettiği düşünülmektedir. İVİg retiküloendotelial sistemde fagositik aktiviteyi Fc reseptörlerini bloke ederek azaltır. Doz toplam 2g/kg'ın 2 veya 5 güne bölünerek verilmesi seklindedir. Son yıllarda tek doz 0.8 mg/kg ile aynı yanıtın alındığı kanıtlanmıştır. Hatta 0.25-0.5 mg/kg ile sonuç veren çalışmalar bile vardır. İVİg trombositleri hızla yükseltmekte ancak yanıt 2-4 hafta süre ile devam etmektedir.

İVİg ile komplikasyon nadirdir. Alerji, ateş, titreme olabileceği gibi, soğuk algınlığı gibi başağrısı, kusma, fotofobi ile aseptik menenjit benzeri bir tablo yapabilir. IgA eksikliği olan çocuklarda İVİg anafilaktik reaksiyonlara neden olabilir. İVİg preparatlarının çoğu düşük dozda IgA içerir; IgA eksik kişilerde bulunan IgA'ya karşı antikorların İVİg içindeki IgA ile reaksiyona girmesi sonucu anafilaksi gelişir.

Günümüzde gelişmiş viral inaktivasyon yöntemleri uygulanmasına rağmen, plazma kaynaklı ürün olduğundan, çok düşük de olsa viral transmisyon riski taşımakla birlikte, HBV, HCV, HIV bulaş riski hiç yoktur.

Anti-D tedavisi

Sadece Rh(+) İTP'li hastalarda kullanılabilir. Hastaların yaklaşık %80'inde trombositleri başarı ile yükselttiği gösterilmiştir. Etkisi 1-5 hafta sürer. Yan etkisi, eritrositlerin yıkımı sonucu anemi gelişmesidir. İVİg'den daha ucuz bir tedavidir. Önerilen doz 75 µg/kg İV infüzyondur. Genellikle hemoglobin düşüşü 0.5-1 g/dl civarındadır.



Trombosit süspansiyonu transfüzyonu

Yaşamı tehdit eden kanamalar trombosit süspansiyonu transfüzyonu için tek endikasyondur. Normal dozlarda yapılan transfüzyon İTP gibi trombosit yıkımının fazla olduğu durumlarda yetersiz kalabilir, genellikle normalin 2-3 katı trombosit süspansiyonu verilmesi gerekir. Özellikle KİK'lerde 8 saat süre ile her yarım saatte bir trombosit süspansiyonu ve ardışık İVİg uygulaması önerilmektedir. Bu tedavi ile genellikle kanama durur.

Diğer tedaviler

Kanama kontrolünün sağlanamadığı ciddi durumlarda rFVIIa verilebilir. Ülkemizde rFVIIa bu endikasyonda ruhsatlı olmayıp ancak endikasyon dışı onay alınmasının ardından kullanılabilir.

Ayrıca oluşan pıhtının erimesini geciktirmek amacıyla antifibrinolitik ilaçlar (traneksamik asit) mukozal ve menstruel kanamalarda kullanılabilir.

Trombositopenisi ve kanaması devam eden çocuklarda değişik tedaviler denenmiştir. Ancak bu çalışmaların çoğu az sayıda hasta içermektedir. Kullanılan ilaçlar genellikle erişkin çalışmalarından örnek alınarak denenmiştir. Sitotoksik ilaçların çocukta İTP'nin tedavisi amacıyla kullanılması ise tartışmalı bir konudur.

B) KRONİK/REFRAKTER İTP TEDAVİSİ

Trombosit sayısı $>30 \times 10^9/l$ olan semptomsuz çocuk ve ergen hastaların yakın izlemde tutularak herhangi bir tedavi uygulanmaması halen geçerli olan öneridir. Kanama belirtileri olan veya trombosit sayısı $<30 \times 10^9/l$ olan riskli hastalarda ise tedavide kortikosteroid, İVİg, splenektomi ve diğer tedavi seçenekleri kullanılmaktadır.

Kronik İTP'li çocuk hastalarda splenektomi endikasyonlarını sınırlayan iki faktör söz konusudur. Bu faktörler, kronik İTP'li çocukların $\geq 1/3$ 'ünde spontan remisyon görülmesi ve postsplenektomi infeksiyon riskinin yüksek olmasıdır (5 yaş altındaki çocuklarda mortalite %3-11). Bu nedenle çocuklarda splenektominin mümkün olan en geç sürede yapılması (>12 ay) önerilir. Bir yıldan uzun süren kronik İTP'li hastalarda kanama yakınması varlığında, 5-10 yaş arası çocuklar için trombosit $10 \times 10^9/l$ 'nin altında ise, 8-12 yaş arası ço-



cuklar için trombosit sayısı $10-30 \times 10^9/l$ ise splenektomi yapılabilir. Bunun dışında primer tedaviye (kortikosteroid, İVİg ve/veya anti-D) sadece geçici olarak yanıt veren, kontrol edilemeyen kanamaları olan ve cerrahi bir kontrendikasyonu bulunmayan hastalarda da splenektomi uygun seçenektir.

Yaşamı tehdit eden kanamalar dışında acil splenektomiden kaçınılmalıdır. Dalağın hem antikor sentez yeri, hem de antikor bağlanmış trombositin fagositozla uzaklaştırılmasında retiküloendotelial sistemin önemli bir bileşeni olması nedeniyle İTP patogenezindeki rolü büyüktür. Dolayısı ile splenektomi sonucunda hem antikor sentezi, hem de trombosit fagositozu azalmakta, trombosit sayısı artmaktadır. Genç hastalarda, kortikosteroid veya İVİg tedavisine yanıt alınanlarda, erken dönemde splenektomi yapılanlarda, trombosit sayısı splenektomi öncesi ve sonrası daha yüksek olanlarda splenektomi yanıtının daha iyi olduğu bildirilmektedir.

Elektif splenektomilerde operasyon öncesi trombosit sayısı yükseltilmelidir. Cerrahi riskini azaltmak için preoperatif 1 g/kg İVİg uygulaması önerilmekte ve cerrahi öncesi aksesuar dalak açısından batin USG yapılması gerekmektedir. Bu hastalara en az 2 hafta önce hemofilus influenza tip B aşısı, >2 yaş olan hastalara ayrıca polivalan pnömokok ve kuadrivalan meningokok aşılıları uygulanmalı ve splenektomi sonrası penisilin profilaksisi verilmelidir. Splenektomi ile %60-90 olguda tam yanıt elde edilebilmektedir.

Splenektomi endikasyonu olmayan veya splenektomiye yanıtız çocuk olgularda sıklıkla **kortikosteroid** (prednizolon 3-4 mg/kg/gün, PO 3-4 gün, ayda bir; deksametazon 16-24 mg/m²/gün, 4 gün, ayda bir PO, 6 siklus; yüksek doz metilprednizolon PO/İV), **İVİg** (0.8-1g/kg İV1-2 gün) veya **anti-D immunoglobulin** (50-75 µg/kg/gün) tedavileri kullanılır. Bunların yanısıra çocuklardaki deneyimlerin az olduğu azatiyoprin (2-3 mg/kg PO), vinkristin (0.02 mg/kg/haftada bir İV), vinblastin (0.1 mg/kg/haftada bir İV), siklofosfamid (1.5g/m²/ayda bir İV), danazol, dapson, alfa-interferon, kolşisin, immunoadsorpsiyon, mikofenolat mofetil, siklosporin, 6-merkaptopurin gibi tedavi seçenekleri de mevcuttur. İmmunosupresyon, yavaş ve geç yanıt, kemik iliği baskılanması, infeksiyonlara artmış eğilim gibi nedenlerle immün sistemi baskılayan ilaçlar çocuklarda dikkatli kullanılmalı;



trombosit sayısı değil, kanama bulguları ve yaşam kalitesi göz önüne alınarak tedaviye başlanmalıdır.

Rituksimab birincil tedavilere yanıt vermeyen ve kanaması kontrol edilemeyen olgularda splenektomiye alternatif olabilir veya splenektomiye yanıtız olgularda kullanılabilir. Sıklıkla 375 mg/m² haftada bir, toplam 4 kez uygulanır. Süt çocuklarında hipogamaglobulinemi ve sepsis riski nedeniyle ayda bir İVİg desteği gerekebilir.

TPO-reseptör agonistleri olan Romiplostim ve Eltrombopag'ın çocuk ve ergenlerde kullanımı için henüz yeterli veri yoktur.

C) YAŞAMI TEHDİT EDEN KANAMALARIN TEDAVİSİ

Yaşamı tehdit eden kanamalarda, **Metilprednizolon** (30 mg/kg/gün [en yüksek doz 1 g] İV, >30 dk.'lık infüzyon) beraberinde, **İVİg** (1 g/kg/gün, 4-8 saatlik infüzyon) hemen başlanmalı, ayrıca aferezle elde edilen **trombosit süspansiyonu** (0.5-1 ünite/m²/saat veya her 6-8 saatte bir 2-4 ünite/m²) veya random donör trombosit (her 5 kg'a 1 ünite - en yüksek 10 ünite her 6-8 saatte bir) verilmelidir. İVİg ve trombosit süspansiyonu aynı anda verilmemelidir. Gerekirse acil splenektomi düşünölmeli, bu önlemler yetersiz kalırsa plazma değişimi yapılabileceği akılda tutulmalıdır. Yüksek doz metilprednizolon ve İVİg kombine tedavisine 2-3 gün devam edilmelidir.



Yararlanılan Kaynaklar

- 1) Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009; 113:2386-2393.
- 2) Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P et al: International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115:168-186.
- 3) Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. *Br J Haematol* 2003; 120: 574-596.
- 4) Bussel J: Therapeutic approaches to secondary immune thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 2009; 46:S44-S58.
- 5) 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, Mar 16. [Epub ahead of print]. doi:10.1182/blood-2010-08-302984.
- 6) Bussel J. Disorders of Platelets. In: Lanzkowsky P, ed. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. 5th ed. San Diego: Elsevier Academic Press; 2011. p.321-77.
- 7) Higashigawa M, Yamamoto T, Yoshino A, et al. Evaluation of Japanese practice guidelines for newly diagnosed childhood ITP. *Pediatr Int*. 2011 Jan 25. doi:10.1111/j.1442-200X.2011.03327.
- 8) Schwartz J, Leber MD, Gillis S, Giunta A, Eldor A, Bussel JB. Long term follow-up after splenectomy performed for immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Am J Hematol* 2003;72:94-98.
- 9) Beardsley DS. ITP in the 21st century. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006:402-407.



- 10) Pamuk GE, Pamuk ON, Baslar Z, et al. Overview of 321 patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Retrospective analysis of the clinical features and response to therapy. *Ann Hematol* 2002; 81: 436-440.
- 11) Metjan A, Abrams CS. New insights and therapeutics for immune-mediated thrombocytopenia. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008; 6: 71-84.
- 12) Vianelli N, Galli M, de Vivo A, et al. Efficacy and safety of splenectomy in immune thrombocytopenic purpura: long term results of 402 cases. *Haematologica* 2005; 90:72-77.
- 13) Louwers H, Vellenga E, Houwerzijl EJ, et al. Effects of prednisone and splenectomy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: only splenectomy induces a complete remission. *Ann Hematol* 2001; 80: 728-732.
- 14) Velanovich V, Shurafa M. Laparoscopic excision of accessory spleen. *Am J Surg* 2000; 180: 62-64.
- 15) Blanchette V, Bolton-Maggs P. Childhood immune thrombocytopenic purpura: Diagnosis and management. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2010;24:249-73.
- 16) Cines DB, Bussel JB. How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood* 2005; 106: 2244-51.
- 17) Tarantino MD, Young G, Bertolone SJ, et al. Single dose of anti-D immunoglobulin at 75 mg/kg is as effective as intravenous immune globulin at rapidly raising the platelet count in newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura in children. *J Pediatr* 2006;148:489-94.
- 18) Bolton-Maggs PHB. Management of immune thrombocytopenic purpura. *Paediatr Child Health* 2007;17:305-10.
- 19) Bennett CM, Rogers ZR, Kinnamon DD, et al. Prospective phase 1/2 study of Rituximab in childhood and adolescent chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 2006; 107:2639-42.
- 20) Perrotta AL. Re-treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura with Rituximab: literature review. *Clin Appl Thromb Hemost* 2006;12:97-100.



- 21) Kuter DJ. New thrombopoietic growth factors. Blood 2007;109:4607-16.
- 22) Kuhne T, Blanchette V, Buchanan GR, et al. Splenectomy in children with idiopathic thrombocytopenic purpura: a prospective study of 134 children from the Intercontinental Childhood ITP Study Group. Pediatr Blood Cancer 2007; 49:829-34.
- 23) Iacobini M, Duse M, Antonetti L, Smacchia MP, Schiavetti A. Immunoglobulin anti-D for treatment of chronic ITP in children. Pediatr Blood Cancer 2010;55:1435.
- 24) Tamary H, Roganovic J, Chitlur M, Nugent DJ. Consensus paper- ICIS Expert Meeting Basel 2009 treatment milestones in immune thrombocytopenia. Ann Hematol 2010;89:S5-S10.
- 25) Grainger JD, Bolton-Maggs PHB, Godeau B, et al. Diagnosis and management of chronic ITP: comments from an ICIS expert group. Ann Hematol 2010; 89:S11-S17.