

# İMMÜN TROMBOSİTOPENİ TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

## KISALTMALAR:

**İTP:** İmmün trombositopeni  
**İVİg:** İntravenöz immün globulin  
**HIV:** *Human immune deficiency virus*  
**HCV:** Hepatit C virüsü  
**HBV:** Hepatit B virüsü  
**HKHT:** Hematopoietik kök hücre transplantasyonu  
**CMV:** *Cytomegalovirus*  
**CVID:** *Common variable immune deficiency*  
**SLE:** Sistemik lupus eritematozus  
**PT:** Protrombin zamanı  
**aPTT:** Aktive parsiyel tromboplastin zamanı  
**TPO:** Trombopoietin  
**DNA:** Deoksiribonükleik asit  
**NSAİİ:** Non-steroid anti inflamatuvar ilaçlar  
**Ig:** İmmünglobulin  
**MP:** Metil prednizolon  
**Deksa:** Deksametazon

# İMMÜN TROMBOSİTOPENİ TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

## GENEL İLKELER

### A) İTP TERMİNOLOJİ:

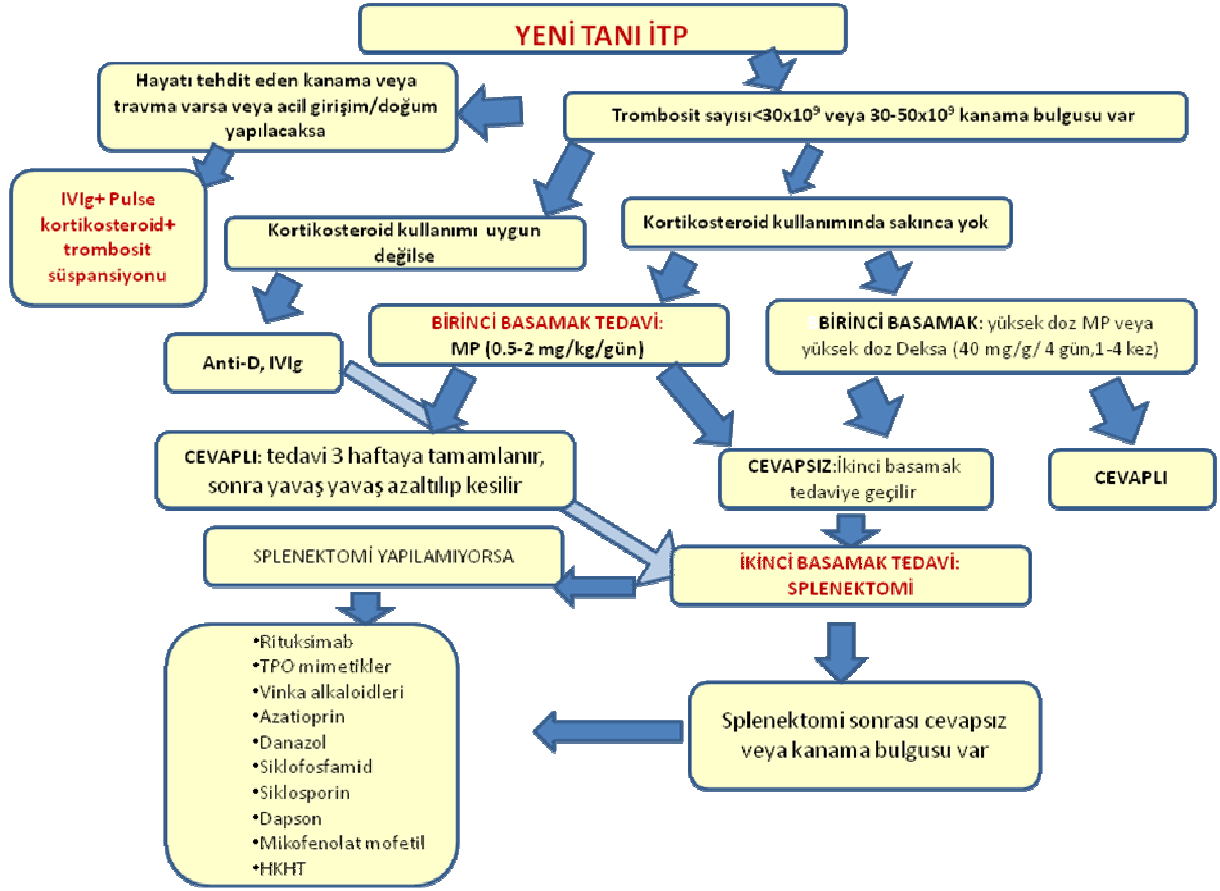
- 1) İTP Kısaltması: Purpura hastaların büyük bir kısmında olmadığı için İTP immün trombositopeni'nin kısaltması olarak kabul edilmiştir. 'İdiopatik' terimi yerine 'primer' terimi kabul edilmiştir.
- 2) İTP'de trombositopeni eşik değeri  $100 \times 10^9$  olarak kabul edilmiştir.
- 3) İTP etyolojide rol oynayan faktörlere göre primer ve sekonder İTP olarak iki gruba ayrılmıştır.
- 4) İTP fazlarının yeni tanımları kabul edilmiştir:
  - 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 olguları bu grupta tanımlanır
- 5) İTP şiddeti: Klinik olarak anlamlı kanama bulguları olan olgular ağır İTP olarak sınıflanmaktadır
- 6) Tedaviye Cevabın Tanımlanması: Cevap için kanama bulgularının olmaması gereklidir.
  - a. Tam cevap: Trombosit sayısı  $>100 \times 10^9$  olması
  - b. Cevap: Trombosit sayısı  $30-100 \times 10^9$  olan ve başlangıç trombosit sayısının en az 2 katına ulaşmış olgular
  - c. Cevapsız: Trombosit sayısı  $<30 \times 10^9$  olan ve başlangıç trombosit sayısının 2 katına ulaşmamış olgular.
  - d. Kortikosteroid bağımlılığı: Trombosit sayısı  $>30 \times 10^9$  olması veya kanamanın önlenmesi için devamlı veya aralıklı olarak en az 2 ay kortikosteroid kullanması gereken olgular. Bu olgular cevapsız 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 ajana cevapsız İTP: Eğer splenektomi yapılmamış/yapılamamış bir İTP hastasında bir çok tedavi şekline (kortikosteroid, IVIg, immüsupresifler vb) yanıtızlık söz konusu ise bu grupta yer alır.

## B) İTP TANISI:

İTP'de tanı sekonder trombositopeni yapan nedenlerin dışlanması ile konur

- 1) Hastanın kanama dışında yakınması olmamalıdır
- 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 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) HIV, 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 İliği İncelemesi: 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 aspirasyonu ve biyopsisi yapılabilir.

## C) ERİŞKİN İTP TEDAVİSİ



# İMMÜN TROMBOSİTOPENİ (İTP) TANI ve TEDAVİ REHBERİ

İmmün (idiyopatik) trombositopenik purpura (İTP), trombositlere karşı oluşan oto-antikorların trombositlerin yaşam sürelerini kısaltması sonucu gelişen ve trombositopeni ile seyreden edinsel bir hastalıktır. İTP'de periferik trombosit yıkımı, kemik iliğinde megakaryosit artışı ile telafi edilmeye çalışılır. Ancak, anti-trombosit antikorları megakaryopoiesi 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 düzelme 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. İmmün trombositopeni tanısı öncelikle trombositopeni yapan diğer nedenlerin dışlanması ile konmaktadır (Tablo-1).

## TABLO-1 Trombositopeni Nedenleri:

- 1) **Yalancı trombositopeni:** Kanda dev trombositlerin olması, EDTA'ya bağlı 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, TippiIb-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, kollagen doku hastalıkları, lenfoproliferatif hastalıklar ile birlikte gelişen) immün trombositopeni.
    - ii. Allo-immün trombositopeni: Neonatal trombositopeni ve post-transfüzyon purpura
    - iii. İlaça bağlı trombositopeni
  - b. İmmün olmayan trombosit yıkımı:
    - i. Trombotik mikroanjiopatiler: Trombotik trombositopenik purpura, hemolitik üremik sendrom, gebelikle ilişkili trombotik mikroanjiopati
    - ii. Dev hemanjiomlarda 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 konsensus 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. 'İdiopatik' terimi yerine 'primer' terimi kabul edilmiştir.
- 2) **Trombositopeni sınırı:** Eşik değer  $100 \times 10^9$  olarak kabul edilmiştir. Çünkü trombosit sayısı  $100-150 \times 10^9$  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 izole trombositopeni ( $100 \times 10^9$ ) 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-2) 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 Fazları:** Tanıdan itibaren geçen süreye göre değerlendirilir:
  - a. **Yeni tanı konmuş İTP:** Tanıdan itibaren ilk 3 ayı kapsar.
  - b. **Persistent (ısrarcı) İTP:** Tanıdan itibaren 3-12 aylarda olup 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 tanımlanır
- 5) **İTP şiddeti:** Basit purpurik lezyonlar dışında anlamlı mukozal kanamaları olan, hemorajik büller görülen, organ kanama bulguları olan olgulara **ağır İTP** demeye karar verdi.
- 6) **Tedaviye Cevabın Tanımlanması:** Cevap için mutlaka klinik bulguların da düzelmesi gereklidir. Parsiyel veya minimal cevap kriterlere alınmamıştır.
  - a. **Tam cevap:** Trombosit sayısı  $>100 \times 10^9$  olması
  - b. **Cevap:** Trombosit sayısı  $30-100 \times 10^9$  olan ve başlangıç trombosit sayısının en az 2 katına ulaşmış olgular
  - c. **Cevapsız:** Trombosit sayısı  $<30 \times 10^9$  olan ve başlangıç trombosit sayısının 2 katına ulaşamamış olgular.
  - d. **Kortikosteroid bağımlılığı:** Trombosit sayısı  $>30 \times 10^9$  olması veya kanamanın önlenmesi için devamlı veya aralıklı olarak en az 2 ay kortikosteroid kullanması gereken olgular. Bu durum diğer ilaçlar için de geçerli olabilir (azatioprine bağımlı vs). 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 ajana cevapsız İTP:** Eğer splenektomi yapılmamış/yapılmamış bir İTP hastasında bir çok tedavi şekline (kortikosteroid, IVIg, immünsupresifler vb) yanıtızlık söz konusu ise '**bir veya daha fazla ajana (hangileri olduğu belirtilerek) cevapsız yeni başlangıçlı/ ısrarcı/ kronik İTP**' olarak belirtilmelidir.

### **Tablo-2 Sekonder İmmün Trombositopeniler:**

- 1) Otoimmün hastalıklar: Sistemik lupus eritematozus, antifosfolipid sendromu vd
- 2) İnfeksiyonlar: Hepatit virüslerine bağı akut ve kronik infeksiyonlar (HCV, HBV), HIV, 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)

## **ERİŞKİNDE PRİMER İTP TANISI ve TEDAVİSİ**

### **ERİŞKİNDE PRİMER İTP TANISI**

Erişkin İTP'de tanı sekonder trombositopeni yapan nedenlerin (Tablo-1) dışlanması ile konur. Tanı sırasında mutlaka değerlendirilmesi gereken basamaklar aşağıda belirtilmiştir:

- 1) Hastanın kanama dışında yakınması olmamalıdır: Ateş, kilo kaybı, terleme, bölgesel ağrı, eklem ağrısı, ağızda yaralar, karın şişliği, purpura dışında cilt döküntüleri, sarılık yakınmaları primer İTP ile uyumlu değildir.
- 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: işitme sorunları, 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 (Coomb's ) testi ve retikülosit sayımı (Evan's 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 immünglobulin miktarları 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 İliği İncelemesi (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 aPTT testi uzamışsa antifosfolipid antikorları, ANA, anti-ds DNA, serum kompleman düzeyleri testleri istenmelidir. Ayrıca trombosit glikoproteinlerine özgü anti-trombosit antikorları, antitiroid antikorları ve tiroid fonksiyon testleri, doğurganlık yaşındaki kadınlarda gebelik testi, diğer akut veya ısrarcı infeksiyonlar (CMV, parvovirüs gibi) açısından testler yapılabilir. Ancak TPO, retiküle trombosit, trombosit yaşam süresi analizleri, kanama zamanı ve anti-trombosit antikorları testlerine bakılması gerekli değildir.

## **ERİŞKİN PRİMER İTP TEDAVİSİ**

Erişkin İTP'de tedavinin ana hedefi hastada major 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-3) olanlarda veya ilaç kullanımında (aspirin, coumadin, NSAİİ vb) ağır kanama riski yükselmektedir.



### **Tablo-3: İTP hastalarında kanama riskini arttıracak 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: Antikoagülan ilaçlar, antiagregan ilaçlar, NSAİİ'lar, kemoterapötikler, kinin....
- 5) Hemostazi bozacak başka sorunların olması: Karaciğer sirozu, üremi, koagülasyon anormallikleri gibi..
- 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  $>30 \times 10^9$  olan ve herhangi bir kanama bulgusu olmayan hastalar kanama riskini arttıracak durumlar açısından (Tablo-3) değerlendirilmelidir. Eğer bir kontrendikasyon yok ise tedavisiz takip edilmelidir. Trombosit sayısı  $< 30 \times 10^9$  olanlarda veya trombosit sayısı  $>30 \times 10^9$  olup anlamlı kanama bulgusu olan hastalarda tedavi başlanmalıdır.

### **A) YENİ TANI KONMUŞ İTP HASTASINDA BİRİNCİ BASAMAK TEDAVİ:**

**1) Kortikosteroid tedavi:** Birinci basamakta erişkinde ilk tercih edilen ilaçtır. Ülkemiz şartlarında metil prednizolon 0.5-2 mg/kg önerilir. Bu tedavi 3 hafta sürer, sonra yavaş yavaş azaltılarak kesilir. Bu tedavinin kısa süreli yüksek doz tedavi veya IVIg'ye kıyasla daha uzun süreli cevap oluşturduğu bilinmektedir. Ancak en önemli komplikasyonları Cushingoid görünüm, hipertansiyon, kan şekerinde yükselme, psikoz, peptik yakınmalar ve osteopenidir. Bu komplikasyonlardan kaçınmak için trombosit sayısı  $100 \times 10^9$  olunca steroid dozu yarıya inilip, bu şekilde 3 haftaya tamamlanabilir. Bir diğer yaklaşım yüksek doz kısa süreli kortikosteroid tedavidir: yüksek doz metil prednizolon (500 mg- 1 gr/gün), yüksek doz deksametazon (40 mg/gün/4 gün bir kez; 40 mg/gün/4 gün 14 günde bir toplam 4 kez) kullanılmasıdır. Eğer 4 hafta kortikosteroid kullanıldığı halde cevap yok ise, tedavi 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 yapılmadıysa Anti-D tedavisi kullanılabilir. Rutin dozu 50 µg/kg'dır, 75 µg/kg uygulandığında IVIg ile aynı cevaplara sahip olduğunu gösteren çalışmalar vardır. İnfüzyon süresinin kısa olması, etki süresinin uzun olması (3-4 hafta, bazı hastalarda bir kaç aya uzayabilir) IVIg'ye kıyasla üstünlükleridir. Ateş-titrete gibi infüzyon reaksiyonları nedeniyle mutlaka premedikasyon gereklidir. Hemoliz bu tedavinin kaçınılmaz sonucudur, ancak bazen çok ağır hatta fatal hemoliz gerçekleşebilir. DIC ve akut böbrek yetersizliği bildirilmiştir.

**3) IVIg:** Hızlı cevap oluşturur ve kortikosteroidlere eş cevap oranları vardır, ancak cevap kısa sürelidir. Doz 1 g/kg/1-2 gündür. Tedavi pahalıdır. Yan etkileri: Baş ağrısı, ateş, titrete, halsizlik, bulantı, ishal, taşikardi, aritmi, böbrek yetersizliği, tromboz ve aseptik menenjit

olarak sayılabilir. IgA içeren IVIg preparatları konjenital IgA eksikliği olanlarda anafilaktik reaksiyona neden olabilir, bu olgulara IgA içermeyen IVIg verilmelidir.

## **B) ERİŞKİN İTP'DE ACİL TEDAVİ:**

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

## **ERİŞKİN PRİMER İTP'DE İKİNCİ BASAMAK TEDAVİ:**

İkinci basamak tedavide eğer bir engel yok ise, splenektomi yapılmalıdır. Eğer hastanın 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 şansı mevcuttur. Ancak birden fazla ajana cevapsız ve ağır kanama bulguları olan yeni başlangıçlı veya persistan (ısrarcı) İTP'de daha erken gündeme gelebilir. Splenektomiye %80 hasta cevap verir, %66'sında cevap kalıcıdır ve en az 5 yıl boyunca ek tedavi gerekmez. Tam cevap olmayanlarda da parsiyel veya geçici yanıt vardır. %14 hasta yanıtıdır, yanıtı %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 öncesi veya 2 hafta sonrası *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 splenektomiden başka kür sağlayabilecek ikinci tedavi yöntemidir. %60 olgu cevap verir, bunların %40'ı tam cevap şeklindedir. Cevap 1-2 hafta veya 6-8. haftalarda ortaya çıkabilir. Başlangıçta cevaplı olguların %15-20'sinde 5 yıl ve daha fazla süre cevap devam eder. Hastaların çoğunda cevap 1 yıldan uzun devam eder, relaps olursa tekrar uygulamayla yeniden cevap oluşturabilir. Optimal dozu belli değildir: 375 mg/m<sup>2</sup> veya 100 mg/m<sup>2</sup> haftada bir, toplam 4 doz uygulanabilmektedir. Düşük dozda cevaba ulaşma süresi

daha uzundur. Yüksek doz deksametazon ile kombine edildiğinde cevap oranlarının yüksek olduğu bildirilmiştir. Rituximab aktif hepatit B olan olgularda kullanılmaz. En ciddi yan etkileri progresif multifokal lökoensefalopati, serum hastalığı ve anafilaktik reaksiyonlardır. İTP hastalarında uzun vadede yan etkileri konusunda yeterli veri yoktur. Rituximab kullanılmış 313 İTP hastasını değerlendiren bir analizde, 19 hastada major istenmeyen olay olduğu (10 hastada hayatı tehdit eden komplikasyon, 9 hastada ölüm) bildirilmiştir, mortalite oranı %2.9 olarak belirtilmektedir, bu oran splenektomi mortalite oranlarından çok daha fazladır.

**TPO-reseptör agonistleri:** Romiplostim ve Eltrombopag TPO reseptörünü aktive ederek trombosit yapımını artırırlar. Romiplostim: 1-10 µg/kg dozlarda, haftada bir, ciltaltı injeksiyon şeklinde kullanılır. Cevap 1-4 haftada ortaya çıkar, ilaç devam edildiği sürece cevap 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 trombositopeninin başlangıç değere göre %10 daha azalması (rebound trombositopeni), kemik iliğinde retikülin lif artışı yapmaları ve trombotik komplikasyonlara neden olmalarıdır. Eltrombopag kullanan hastaların %13'ünde karaciğer testlerinde bozulma görülebilir. Bu ilaçların uzun süre kullanımına ait güvenlik verileri henüz yeterli değildir.

### **DİĞERLERİ:**

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

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

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

### **D) REFRAKTER PRİMER İTP'DE TEDAVİ:**

Splenektomi sonrasında %20 olguda hemostazı sağlamaya yetecek kadar trombosit düzeyi sağlanamayabilmektedir. Bu hastaların bir kısmında trombosit sayısı  $10 \times 10^9$  altında olmasına rağmen hastalar tolere edebilir, yaşam kalitesi etkilenmeyebilir. Ancak bazı hastalarda ciddi kanama bulguları, ölüm riski, yaşam kalitesinde azalma bulunabilir. Bu hastalarda tedavi belirlenirken hastanın medikal ve sosyal koşulları, ilaçların yan

etkileri, maliyetleri gibi bir çok faktör göz önüne alınarak kişiselleştirilmesi önerilir. Refrakter İTP'de tedavi alternatifleri Tablo-4'de sıralanmıştır:

#### **TABLO-4 Refrakter İTP'de Tedavi Seçenekleri**

- Rituksimab
- TPO mimetikler
- Azatioprin
- Vinka alkaloidleri
- Siklofosamid
- Danazol
- Siklosporin
- Dapson
- Mikofenolat mofetil

Refrakter ve kanama bulguları olan olgularda, birden fazla ilaca cevapsızlık durumunda kombine kemoterapiler (Siklofosamid, prednizon, vinkristin, azatioprin veya etoposid), Campath-1H (immün supresif etkisi çok şiddetlidir, hayatı tehdit eden infeksiyonlara neden olabilir), hematopoetik kök hücre nakli (otolog ve allo kök hücre nakli) yapılmış olgular bildirilmiştir. Ancak bu tedaviler oldukça toksiktir, pahalıdır, uzun vadede yan etkileri bilinmemektedir.

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

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

## GEBELİKTE İTP:

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

### TABLO-5 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 ITP tanısı için diğer tüm trombositopeni sebeplerinin dışlanması gereklidir (Tablo-5). Tanıda erişkin İTP hastalarının tanı algoritması kullanılır. Atipik belirti ve bulgu yoksa kemik iliği incelemesine gerek yoktur. Maternal anti-trombosit antikor ölçümünün tanıda yeri yoktur. Gebe ITP 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  $< 20-30 \times 10^9$  olanlara, amniosentez vb işlem gerekenlere trombosit sayısını yükseltecek tedaviler yapılabilir. Doğum, spinal ve epidural anestezi için trombosit değerleri tartışmalıdır; genel olarak  $70 \times 10^9$  üzerinde olması hedeflenmektedir.

### Gebe İTP'de Tedavi seçenekleri:

Kortikosteroidler ve/veya IVIg ilk basamakta tercih edilir. Anti-D ve splenektomi az sayıda olguda uygulanmıştır. Azatioprin ve rituksimab cevapsız olgularda seçilebilir. Danazol, vinka alkaloidleri, TPO-reseptör agonistleri, azatioprin dışındaki immünsupresiflerin kullanımı önerilmez.

**Kortikosteroidler:** Düşük doz başlanmalıdır, efektif trombosit sayısını sağlayacak minimum 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 azaltılarak kesilir.

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

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

Birinci basamak tedaviye yanıtız olgularda kanama bulguları varsa veya doğum gerçekleşecekse kombine tedaviler uygulanabilir: IVIg +yüksek doz metil prednizolon+ trombosit süspanسیونları gibi. Azatioprinin (böbrek transplantasyonu ve SLE verilerine dayanılarak) gebelerde güvenle kullanılabilereği bildirilmektedir. Ancak etkinliği tartışmalıdır. Rituksimab 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 önerilir. Aşılama splenektomi öncesinde veya gebelik sonunda yapılabilir.

### **İTP'li Gebede Doğum:**

Epidural anestezi için güvenli trombosit sayısı tartışmalıdır (>70-100 x10<sup>9</sup> önerilir). Eğer hastanın ek hemostaz sorunu yoksa, PT-aPTT-fibrinojen normalse, purpura yoksa, deneyimli anestezişterler 50 x10<sup>9</sup> 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 (vaginal/sectio), tamamen obstetrik değerlendirmeye dayandırılmalıdır. Trombositopeniye rağmen İTP'li gebelerde VTE açısından uyanık olunmalıdır. Postpartum en azından VTE'ye karşı mekanik önlemler (varis çorabı, aralıklı pnömatik kompresyon gibi) alınmalıdır.

### **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) 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.
- 4) 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.
- 5) Bussel J: Therapeutic approaches to secondary immune thrombocytopenic purpura. Semin Hematol. 2009; 46:S44-S58.

# ÇOCUK VE ERGENLERDE PRİMER İTP TANISI ve TEDAVİSİ

## PRİMER İTP TANISI

İTP, çocukluk çağında trombositopeninin en sık nedenidir. Çocuklarda erişkinlerden farklı olarak yeni tanı İTP'li hastaların %50–80'inde son 1-3 hafta içinde geçirilmiş infeksiyon (çoğunlukla viral) öyküsü vardır. İTP kızamık, MMR gibi canlı virus aşılardan sonra da gelişebilir. Çocukluk çağında da İTP tanısı sekonder trombositopeni yapan nedenlerin (Tablo-1) dışlanması ile konulur. Tanı sırasında mutlaka değerlendirilmesi gereken basamaklar erişkin hastalardaki gibidir. Öyküde Tablo-5'de belirtilen özelliklerin incelenmesi önemlidir.

## A) KLİNİK VE FİZİK MUAYENE BULGULARI

Purpura dışında fizik muayene bulguları normaldir. Viral infeksiyon sonrası İTP gelişen vakaların yaklaşık %10'unda hafif splenomegali saptanabilir, ancak hepatomegali ve lenfadenomegali yoktur. Splenomegalinin olması lösemi, SLE, infeksiyöz mononükleoz ya da hipersplenizm olasılığını akla getirmelidir. Viral hastalık gibi bir neden olmadıkça servikal lenfadenopati de yoktur (Tablo-5)

**TABLO-5** İmmun trombositopenide öykü ve fizik muayenede dikkat edilecek noktalar

Öykü	Fizik Muayene
<ul style="list-style-type: none"><li>Kanama semptomları<ul style="list-style-type: none"><li>Kanamamanın tipi</li><li>Kanamamanın şiddeti</li><li>Kanamamanın süresi</li><li>Daha önceki kanamaların hikayesi</li></ul></li><li>Sistemik semptomlar<ul style="list-style-type: none"><li>Son dört hafta içinde geçirilmiş infeksiyon veya aşılama hikayesi</li><li>İmmün yetmezliği düşündürecek tekrarlayan infeksiyon hikayesi</li><li>Otoimmün hastalık semptomları</li></ul></li><li>İlaçlar<ul style="list-style-type: none"><li>Heparin, sulfanamidler, karbamazepin, sodyum valproat, digoxin, kinidin/kinin, vb ilaçlar trombositopeniye sebep olabilir; ASA kanamayı arttırabilir.</li></ul></li><li>Maternal HIV dahil HIV enfeksiyonu riski</li><li>Trombositopeni veya kanama hastalıklarına yönelik aile hikayesi</li><li>Altı aydan küçük infantlarda perinatal ve maternal öykü</li><li>Kanama riskini arttırabilecek diğer durumlar</li><li>Yaşam şekli (travmatik aktiviteler, vb)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Kanama bulguları<ul style="list-style-type: none"><li>Kanamamanın tipi (retinal kanama dahil)</li><li>Kanamamanın şiddeti</li></ul></li><li>Karaciğer, dalak ve lenf nodu palpasyonu</li><li>Kemik hassasiyeti</li><li>İnfeksiyon bulguları</li><li>Konjenital hastalığı destekleyen dismorfik bulguların bulunması ve spesifik konjenital sendromların ekarte edilmesi</li><li>İskelet sistemi muayenesi (Fanconi aplastik anemisi, TAR sendromu, vb)</li></ul>

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

1. Semptom yoktur.
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, daha problemleri epistaksis ve menoraji vardır.
4. Ağır semptomlar: Transfüzyon ya da hospitalizasyon 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 sıklıkla  $<20,000/mm^3$ 'tür, ortalama trombosit hacmi (MPV) artmıştır. Kan kaybı miktarı ile orantılı anemi olabilir. Tam kan sayımında saptanan trombositopeni parmak ucundan hazırlanmış periferik yayma değerlendirmesi ile konfirme edilmelidir, psödotrombositopeni ve diğer hematolojik nedenlerin olmadığı kanıtlanmalıdır. İTP'de trombosit MPV'si büyük olduğu için kan sayımında bu hücreler küçük lenfosit olarak sayılabilir ve gerçek trombosit değerlerinden düşük değer saptanabilir. Trombosit morfolojisi ve küme oluşumu yanında, eritrosit ve lökosit morfolojisi de değerlendirilmelidir (Tablo-6).

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

Kemik iliği aspirasyonu'nda (KİA) megakaryositler artmıştır, sıklıkla immatürdür, tomurcuklanma yoktur, eritroid ve myeloid hücreler normaldir, nadiren eozinofil artışı görülebilir, belirgin kan kaybı varsa eritroid hiperplazi saptanır. Yeni tanılı hastada KİA endikasyonları:

- 1) Kan sayımında/periferik yaymada izole trombositopeni dışında bozukluk varsa
- 2) Hastada sistemik semptom (kemik ağrısı, açıklanamayan splenomegali) varsa
- 3) Birinci basamak tedavilere minimal ya da hiç cevap vermeyen hastalarda KİA yapılmalıdır

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

**TABLO-6** İmmun trombositopenili olgularda periferik kan incelemesinde dikkat edilecek noktalar

### **A. İTP tanısı ile uyumlu bulgular**

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

### **B. İTP tanısı ile uyumlu olmayan bulgular**

- Dev trombositlerin çoğunlukta olması
- Eritrositlerde polikilitoz varlığı, şizitler, polikromazi, makrositler, normoblastlar izlenmesi
- Lökositoz / lökopeni, immatür veya atipik hücreler

ASH 2011 rehberinde ise KİA ile ilgili aşağıdaki öneriler getirilmiştir:

- Kemik iliği aspirasyonu incelemesi, tipik İTP bulguları olan çocuk ve adolesanlarda gerekli değildir.

- Kemik iliği aspirasyonu incelemesinin, İVİG tedavisine cevap vermeyen hastalarda da mutlaka yapılması gerekli değildir.



- Kemik iliği aspirasyonu incelemesinin, steroid tedavisi ya da splenektomi öncesi de mutlaka yapılması gerekli değildir.

Bu rehberde ayrıca aşağıdaki öneriler sunulmaktadır:

- Antinükleer antikor testinin şüpheli İTP tanılı çocuk ve adolesanlarda yapılması gerekli değildir.
- Persistan ya da kronik İTP'de H. pylori testinin rutin istenmesi önerilmemektedir.
- İTP öyküsü olan, MMR aşısı yapılmamış çocuklar ilk MMR aşısını planlanan zamanda olmalıdırlar.
- MMR aşısına bağlı olan ya da ilişkili olmayan ve ilk MMR aşısı daha önce yapılmış İTP'li çocuklar, 2. doz aşı zamanı geldiğinde, önce aşı titreleri kontrol edilmelidir. Bağışıklık tamsa (çocukların %90-95'i) aşı yapılmamalı, bağışıklık yeterli değilse MMR ile önerilen zamanda yeniden aşılanmalıdır.

## **PRİMER İTP TEDAVİSİ**

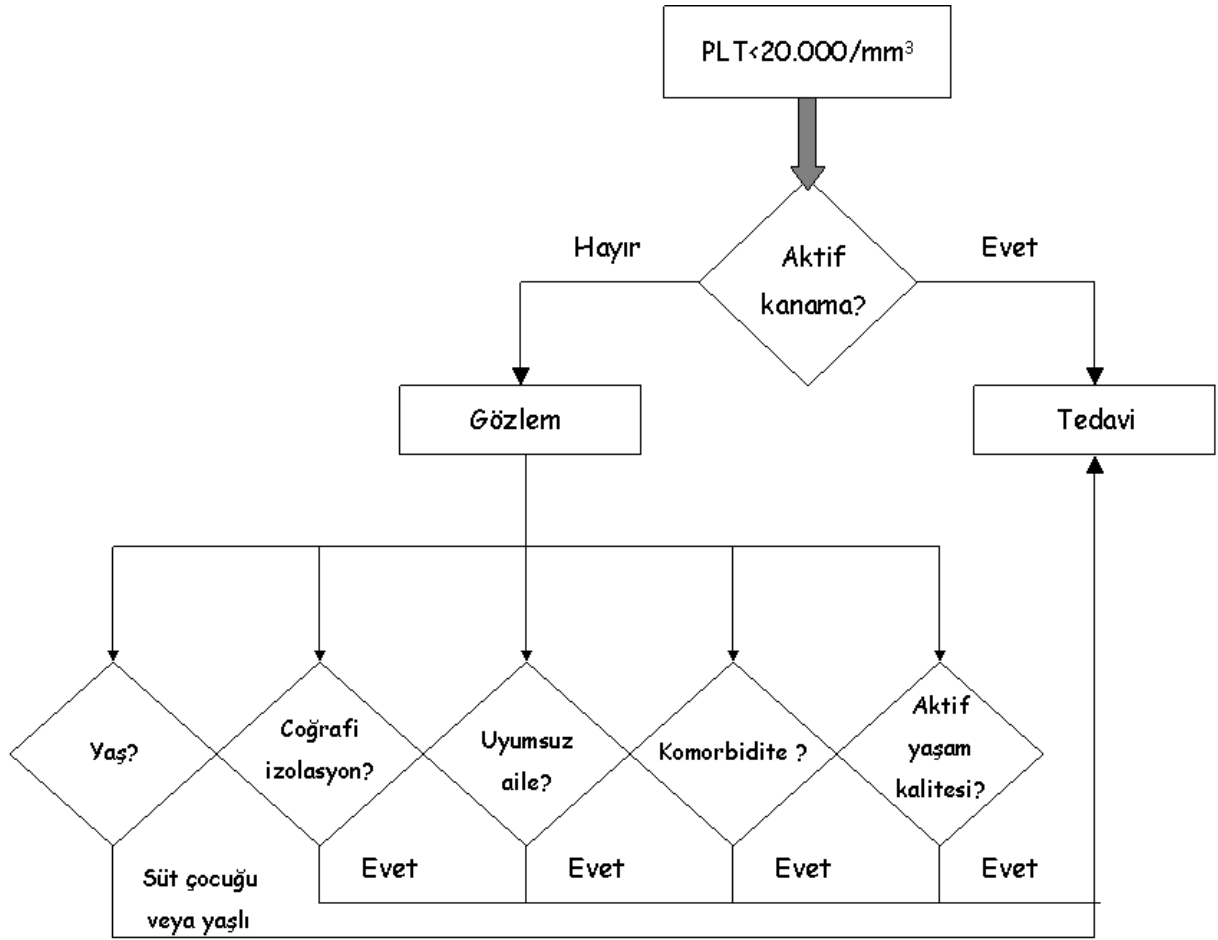
### **A) AKUT İTP TEDAVİSİ**

Akut İTP tedavisinde amaç normal trombosit sayısına ulaşmaktan çok, yeterli hemostazi 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 çoğunda problemsiz ve sekelsiz iyileştiği bilgisi aile ve çocukla paylaşılmalı, hastaların çoğu evden izlenebildiği için olası kanama durumlarında ulaşacağı doktor açısından bilgilendirilmelidir.

Ağır kanama durumunda yapacakları konusunda aile bilgilendirilmelidir. İTP haftalar-aylar sürebileceği için çocuk okulundan ve günlük aktivitelerinden geri kalmamalıdır. Ciddi kanaması olmayan olgular önce haftalık, daha sonra daha seyrek aralarla yapılan kontrollerle evden izlenebilir. Sadece cilt döküntüleri olan hastalarda sık aralıklarla kan sayımı yapılmasına gerek yoktur, ancak trombosit sayısının  $<20,000/\text{mm}^3$  olduğu durumlarda ilk 7-10 gün yakın takip uygundur. Çok düşük trombosit sayılarının sebat ettiği, ancak kanama saptanmayan olgularda yaşam kalitesi etkilenirse (spor yapamama, vb.) hasta ve aile ile birlikte tedavi kararı alınabilir (Şekil-1). Bu durumda, İTP tedavisi trombosit sayısını tedavisiz izlemekten çok daha hızlı bir zamanda yükseltebilir.

İTP tedavileri 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. Tedavi seçenekleri kanamalı veya trombosit sayısı  $<20,000/\text{mm}^3$  riskli olgular için düşünülmelidir (Şekil -1).



**ŞEKİL-1** İmmun trombotopenide tedaviyi etkileyen durumlar (ICIS Expert Meeting 2009)

Klinik veriler kafa içi veya hayatı tehdit edici ciddi kanamaları engelleyecek bir tedavi protokolünün henüz olmadığını belirtmektedir. Ayrıca tanı sırasında yeterli tedavi verilmiş olsa dahi, takip sırasında çocuklarda ciddi kanama atakları saptanabilir. İTP tedavisinde tedavi verilmesine neden olan en korkulan kanama kafa içi kanamalardır (KİK). Çünkü KİK saptanan çocuklarda mortalite yanında %50 'ye varan morbidite bildirilmektedir, bu da İTP gibi selim olduğu düşünülen bir hastalık geçirmiş ve iyileşmiş bir çocukta nörolojik sekelle önündeki yaşamı sürdürmesi demektir.

Trombosit sayısı  $>20,000/\text{mm}^3$  olan ve herhangi bir kanama bulgusu olmayan hastalar kanama riskini arttıracak durumlar açısından (Tablo-3) değerlendirilmelidir. Eğer bir kontrendikasyon yok ise tedavisiz takip edilmelidir. İTP tedavisinde önemli olan hastanın kanama bulgularıdır. İTP ağır klinik belirti vermiyor veya hafif kanama bulguları (ekimoz ve peteşi) ile seyrediyor ise trombosit sayısına bakmaksızın hasta yakın gözlem ile izlenebilir. Ancak, bu durumda aile ile ayrıntılı görüşmeli, ailenin tedavisiz izlemi kabul ettiğine dair yazılı onam mutlaka alınmalıdır. Bu olgularda tedaviye başlamayı gerektirecek eşik trombosit değeri tartışmalıdır. Genellikle trombosit sayısı  $<20,000/\text{mm}^3$ , özellikle  $<10,000/\text{mm}^3$  olan riskli olgularda, intrakraniyal kanama riski de olduğundan tedavi başlanması önerilmektedir.

Buna rağmen, hangi yaş grubundaki çocukların, hangi trombosit sayısında erişkinlerdeki gibi tedavi gerektirdiği konusu tartışmalıdır (2-3 yaşında dur-durak bilmeyen yaramaz erkek çocukları?). 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 yaşta %47 oranında kronikleşme olabildiği bildirilmiştir.

Akut İTP'de tedavi seçenekleri kortikosteroidler, IVIG veya anti-D IgG ve kanamanın durdurulmadığı veya acil cerrahi girişim durumunda trombosit süspansiyonu transfüzyonudur. Son yıllarda interferon, monoklonal antikolar ve helikobakter (*H.pylori*) tedavisi de denenmektedir. Bu tedavilerden hiçbirinin kanamayı veya kronikleşmeyi önleyici etkisi gösterilememiştir.

### **Birincil tedavi**

1. Hastada tedavi kararı alındığında tek doz IVIG (0.8-1 g/kg) ya da kısa süreli kortikosteroidlerin kullanılması önerilmektedir.
2. Hastada hızlı trombosit değer yükselmesi istendiğinde IVIG tercih edilmelidir.
3. Otohemoliz veya kanamaya bağlı anemi gelişen durumlarda ilk seçenek olarak Anti-D önerilmemektedir.
4. Anti-D ilk tedavi seçeneği olarak splenektomi yapılmayan ve Rh + olan hastalarda tek doz olarak kullanılabilir.

Tedavilere cevap vermeyen olgularda ikincil tedavi seçenekleri uygulanır.

### **İkincil tedavi**

1. Çocuk ve adolesan İTP'li olgularda birincil tedavilere yanıt alınmadığında ve devam eden kanama varsa rituksimab denenebilir.
2. Kronik İTP olgularında olduğu gibi rituksimab, splenektomiye alternatif olarak ya da splenektomiye yanıt alınamayan olgularda denenebilir.
3. Çocuk ve adolesan İTP'li olgularda birincil tedavilere yanıt alınmadığında ve devam eden kanama varsa yüksek doz deksametazon denenebilir.
4. Yüksek doz deksametazon splenektomiye alternatif olarak ya da splenektomiye yanıt alınamayan olgularda denenebilir.

### **Splenektomi**

Birincil ve ikincil tedavilere yanıt alınmadığında splenektomi bir tedavi seçeneği olabilir. Splenektomi hayatı tehdit edici bir durum söz konusu değilse tanıdan sonraki 12 aydan önce yapılmamalıdır.

### **Kortikosteroidler**

1) Standart doz prednizolon: 1-2 mg/kg/gün (maksimum 60 mg/gün) 2 hafta süre ile verilmesi, sonra azaltılarak, 1-2 hafta içinde kesilmesi önerilir.

2) Yüksek doz metil prednizolon (HDMP):

a. Ülkemizde sıklıkla 30 mg/kg/gün 3 gün ve 20mg/kg 4 gün toplam 7 gün şeklinde verilir.

b. 30 mg/kg/gün veya 500mg/m<sup>2</sup> dozunda en fazla 1g/gün, 3 gün

c. 7.5 mg/kg veya 15 mg/kg 4 gün şeklinde uygulayan gruplar da vardır.

Ağır kanama riski olan ve trombosit sayısı 20,000/mm<sup>3</sup> ve altında olan hastalarda kullanılır.

Steroidler antikor yapımını ve antikor-antijen bağlanmasını engelleme 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 16-24 mg/m<sup>2</sup> /gün deksametazonun 4 gün verilmesi veya prednizonun 4 mg/kg/gün 4 gün oral 28 günde bir verilmesinin de iyi etkiye sahip olduğunu gösteren yayınlar vardır.

### **İntravenöz İmmünglobülin**

İlk kez 1981'de Imbach ve arkadaşları tarafından kullanılan intravenöz immünglobülinin etkilerinin çeşitli yollarla olduğu düşünülmektedir. IVIG retiküloendotelial sistemde fagositik aktiviteyi Fc reseptörlerini bloke ederek azaltır. Doz 2g/kg'ın 2 veya 5 güne bölünerek verilmesi şeklindedir. Son yıllarda tek doz 0.8 mg/kg ile aynı yanıtın alındığı ispatlanmıştır. Hatta 0.25-0.5 mg/kg ile yapılan çalışmalar bile vardır.

IVIG trombositleri hızla yükseltmekte ve yanıt 2-4 hafta süreli olmaktadır.

IVIG ile komplikasyon nadirdir. Allerji, ateş, titreme olabileceği gibi, soğuk algınlığı gibi baş ağrısı, kusma, fotofobi ile aseptik menenjit tablosu yapabilir. IgA eksikliği olan çocuklarda IVIG anafilaktik reaksiyonlara neden olabilir. IVIG preparatlarının çoğunda düşük dozda IgA da mevcuttur ve IgA eksik kişilerde bu IgA'ya yönelik antikorlar bulunur ve anafilaksi gelişir. Günümüzde gelişmiş viral inaktivasyon yöntemleri uygulanmasına rağmen, plazma kaynaklı ürün olduğundan, çok düşük de olsa viral transmisyon riski taşımakla birlikte, günümüz teknolojisinde hepatit B, C, HIV bulaş riski hiç yoktur.

### **Anti-D tedavisi**

Ancak Rh pozitif İTP'li hastalarda kullanılabilir. Yaklaşık %80 hastada başarı ile trombositleri yükselttiği gösterilmiştir. Etkisi 1-5 hafta sürer. Yan etkisi eritrositlerin yıkımı sonucu anemi gelişmesidir. IVIG'den daha ucuz bir tedavidir. Önerilen doz 75 ug/kg iv infüzyondur. Genellikle hemoglobin düşüşü 0.5-1 g/dl civarındadır.

### **Trombosit süspansiyonu transfüzyonu**

Hayatı tehdit eden kanamalar trombosit süspansiyonu transfüzyonu için tek endikasyondur. Normal dozlarda yapılan transfüzyon İTP gibi trombosit yıkımının fazla olduğu durumlarda yetersiz kalabilir, normalin 2-3 katı trombosit süspansiyonu gerekir. Özellikle KİK'lerde her yarım saatte bir 8 saat süre ile trombosit süspansiyonu ile ardışık sürekli IVIG verilmesi önerilmektedir. Bu tedavi ile genellikle kanama durur. Bazen de kanama kontrolü için endikasyon dışı olarak rFVIIa verilmektedir.

Ayrıca oluşan pıhtının erimesini geciktirecek olan **antifibrinolitik ajanlar** (traneksamik asit) mukozal ve menstrüel kanamalarda kullanılabilir.

### **Diğer tedaviler**

Trombositopenisi ve kanaması devam eden çocuklarda değişik tedaviler denenmiştir. Ancak bu çalışmaların çoğu küçük sayılı hasta gruplarında yapılmıştır. Kullanılan ilaçlar genellikle erişkin çalışmalarından örnek alınarak denenmiştir. Sitotoksik ilaçların çocukta İTP tedavi amacıyla kullanılması ise tartışmalıdır.

### **B) KRONİK İTP TEDAVİSİ**

Trombosit sayısı  $>30 \times 10^9/L$  olan semptomsuz çocuk ve erişkin hastaların yakın izlemde tutulması ve herhangi bir tedavi uygulanmaması önerilmektedir. Kanama semptomları olan

veya trombosit sayısı  $<30 \times 10^9/L$  olan riskli hastalarda ise kortikosteroid tedavisi, İVİG, splenektomi ve diğer tedavi seçenekleri gerekebilir.

Kronik İTP'li pediatrik hastalarda splenektomi endikasyonlarını iki faktör etkilemektedir. Bu faktörler kronik İTP'li çocukların 1/3 veya daha fazlasında spontan remisyon olabilmesi ve postsplenektomi infeksiyon riskinin (5 yaş altındaki çocuklarda mortalite %3-11) bulunmasıdır. Bu nedenle çocuklarda splenektominin mümkün olan en geç sürede yapılması (>12 ay) önerilmektedir. Bir yıldan uzun süren kronik İTP'li hastalarda kanama şikayeti varsa, trombosit sayısı  $10 \times 10^9/L$ 'nin altındaki 5-10 yaşındaki çocuklara ve trombosit sayısı  $10-30 \times 10^9/L$  olan 8-12 yaşındaki çocuklara splenektomi önerilmektedir. Bunların dışında primer tedaviye (glukokortikoid, İVİG ve/veya anti-D) sadece geçici olarak yanıt veren, kontrol edilemeyen kanamaları olan ve cerrahi bir kontrendikasyon olmayan hastalarda splenektomi yapılabilir. Yaşamı tehdit eden kanamalar dışında acil splenektomiden kaçınılmalıdır. Dalağın hem antikor sentez yeri, hem de antikor bağlanmış trombositin fagositozla uzaklaştırılmasında retiküloendotelial sistemin önemli bir komponenti olması nedeniyle İTP patogeneziindeki rolü büyüktür. Dolayısı ile splenektomi sonucunda hem antikor sentezi, hem de trombosit fagositozu azalmakta ve trombosit sayısı artmaktadır. Daha genç yaşta olanlarda, 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 riski 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 Pnömonokok ve kuadrivalan Meningokok aşısı uygulanmalı ve splenektomi sonrası penisilin profilaksisi verilmelidir. Splenektomi ile %60-90 olguda tam yanıt elde edilebilmektedir.

Splenektomi endikasyonu olmayan veya splenektomiye yanıtız pediatrik olgularda sıklıkla kullanılan kortikosteroid (Prednisone 3-4 mg/kg/gün PO 3-4 gün ayda bir; deksametazon 16-24 mg/m<sup>2</sup>/gün 4 gün ayda bir PO, 6 siklus; yüksek doz metilprednizolon PO/IV), İVİG (0.8-1 g/kg İV 1-2 gün) veya anti-D immunglobulin (50-75 µg/kg/gün) tedavileri yanısıra pediatrik dönemde deneyimlerin az olduğu azathioprin (2-3 mg/kg/PO), vinkristin (0.02 mg/kg/hafta İV), vinblastin (0.1 mg/kg/hafta İV), siklofosamid (1.5g/m<sup>2</sup>/ay İV), danazol, dapson, α-interferon, kolşisin, immunoadsorpsiyon, mikofenolat mofetil, siklosporin, 6-merkaptopürin gibi tedavi seçenekleri de denenebilmektedir. İmmun supresyon, yavaş yanıt, kemik iliği baskılanması, infeksiyonlara artmış eğilim nedeniyle immün sistemi baskılayan ilaçlar dikkatli kullanılmalı; trombosit sayısı değil, kanama bulguları ve yaşam kalitesi dikkate alınarak başlanmalıdır.

Rituksimab birincil tedavilere yanıt vermeyen ve kanaması kontrol edilemeyen olgularda splenektomiye alternatif olabilir veya splenektomiye yanıtız olgularda kullanılabilir. Sıklıkla 375 mg/m<sup>2</sup> 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) HAYATI TEHDİT EDEN KANAMALARIN TEDAVİSİ**

30 mg/kg/gün (maksimum doz 1 g) metilprednizolon İV, >30 dk'lık infüzyonu yanı sıra, 1 g/kg/gün İVİG 4-8 saatlik infüzyon hemen başlanmalı, ayrıca aferezle elde edilen trombosit süspansiyonu 0.5-1 Ü/m<sup>2</sup>/saat veya her 6-8 saatte bir 2-4 Ü/m<sup>2</sup> (random donör trombosit kullanılırsa her 5 kg'a 1Ü-maksimum 10Ü) şeklinde 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 IVIG kombine tedavisine 2-3 gün devam edilmelidir.

### **Kaynaklar:**

- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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
- 9) 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.
- 10) Bussel J: Therapeutic approaches to secondary immune thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol*. 2009;46:S44-S58.
- 11) Bussel J. Disorders of Platelets. In: Lanzkowsky P, ed. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. 5<sup>th</sup> ed. San Diego: Elsevier Academic Press; 2011. p.321-77.
- 12) [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.
- 13) 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.
- 14) Beardsley DS. ITP in the 21st century. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006:402-407.
- 15) Pamuk GE, Pamuk ÖN, Başlar 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.
- 16) Metjan A, Abrams CS. New insights and therapeutics for immune-mediated thrombocytopenia. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008; 6: 71-84.
- 17) 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.
- 18) 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.
- 19) Velanovich V, Shurafa M. Laparoscopic excision of accessory spleen. *Am J Surg* 2000; 180: 62-64.
- 20) Blanchette V, Bolton-Maggs P. Childhood immune thrombocytopenic purpura: Diagnosis and management. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2010;24:249-73.
- 21) Cines DB, Bussel JB. How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood* 2005;106:2244-51.

- 22) 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.
- 23) Bolton-Maggs PHB. Management of immune thrombocytopenic purpura. *Paediatr Child Health* 2007;17:305–10.
- 24) 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.
- 25) Perrotta AL. Re-treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura with Rituximab: literature review. *Clin Appl Thromb Hemost* 2006;12:97–100.
- 26) Kuter DJ. New thrombopoietic growth factors. *Blood* 2007;109:4607–16.
- 27) 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.
- 28) 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.
- 29) 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.
- 30) 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.