

# **İmmun Trombositopenili Hastaların Klinik Seyir ve Tedavi Yanıtı Yönünden Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi**

## **Evaluation of Treatment and Clinic Progress of Patients with İmmune Thrombocytopenia: a Single Center Experience**

<sup>1</sup>Hamide Eda Tatlıpınar, <sup>2</sup>Hava Üsküdar Teke, <sup>3</sup>Olga Meltem Akay

<sup>1</sup>Uşak Banaz Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları, Uşak, Türkiye

<sup>2</sup>Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, Hematoloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

<sup>3</sup>Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**Özet:** İmmun trombositopeni (İTP), trombosit antijenlerine karşı otoantikörlerin neden olduğu kazanılmış bir trombositopenidir. İTP, asemptomatik yetişkinlerde trombositopeninin en sık görülen nedenlerinden biridir. İTP tanısı öncelikle trombositopeni yapan diğer nedenlerin dışlanması ile konmaktadır. Birinci basamak tedavi glukokortikoid ve intravenöz immunglobulin (IVIG), ikinci basamak tedavi, splenektomi ve rituksimab, üçüncü basamak tedavi ise trombopoetin (TPO) reseptör agonistleridir. Çalışmamızda, tedavi ve takibi Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD, Hematoloji BD tarafından yapılan 118 İTP'li hastanın tanı anındaki demografik özellikleri, kanama bulguları, muayene bulguları, tedavi endikasyonları, uygulanan tedaviler ve tedavi yanıtları, tedavilerin etkinlikleri ve yan etkileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların 42'si erkek (%35,6) ve 76'sı kadın (%64,4) olup, teşhis anında ortalama tanı yaşları 39,9±20,76 (6-92) yıl idi. Hastalarda en sık saptanan kanama bulguları ekimoz ve peteşi idi. 21'inde (%20,6) en az bir otoimmün markır pozitifliği vardı. Hastaların 95'ine (%81,2) kemik iliği biyopsisi yapılmıştı. Verilerine ulaşılan 117 hastanın 95'inde (%81,2) İTP tanısı sırasında tedavi ihtiyacı mevcuttu. 22 (%18,8) hasta tedavisiz izlendi. 118 hastadan 41 (%35,3) hastaya splenektomi endikasyonu konuldu. 30 (%25,4) hastaya splenektomi yapıldı. Splenektomi yapılan 30 hasta ile splenektomi yapılmayan 87 hasta arasında remisyon açısından fark saptanmadı (p >0.05). Splenektomi yapılanlarda ilaçsız ve ilaçlı remisyon açısından istatistiksel anlamlı fark saptandı. (Fisher's Exact test ile p <0.0001). Splenektomi yapılan ve remisyonunda olan 30 hastanın 22'si ilaçsız takipte iken 8'i ilaçlı takipte idi. Sistemde verilerine ulaşılan 117 hastanın 88'i (%75,2) ilaçsız remisyonunda ve 29'u (%24,8) ise ilaçlı kronik İTP olarak takiplidir.

**Anahtar Kelimeler:** immün trombositopeni, yetişkin, tedavi

Tatlıpınar HE, Üsküdar Teke H, Akay OM. 2018, İmmun Trombositopenili Hastaların Klinik Seyir ve Tedavi Yanıtı Yönünden Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi, *Osmangazi Tıp Dergisi*, 40 (2): 25-32, **Doi:** 10.20515/otd.397887

**Abstract:** Immune thrombocytopenia (ITP), is an acquired thrombocytopenia caused by autoantibodies against thrombocyte antigens. ITP, is one of the most common causes of thrombocytopenia in asymptomatic patients. ITP is diagnosed by exclusion of other causes of thrombocytopenia. The first line therapy is glucocorticoid and intravenous immune globulin (IVIG), the second line therapy is splenectomy and rituximab and the third line therapy is thrombopoietin (TPO) receptor agonists. In our study, 118 patients with İTP that treated and followed by Eskişehir Osmangazi University, Faculty of Medicine Department of Internal Medicine, Department of Hematology, were evaluated by retrospectively in terms of demographic specialities, bleeding symptoms, physical examination symptoms, treatment indications, medical treatments and response, efficacy and side effects of treatment. 42 of patients (%35,6) were male and 76 of patients (%64,4) were female. At the time of diagnosis, mean of diagnosis age was 39,9±20,76 (6-92) years. The most common bleeding symptoms were ecchymosis and petechia. In 21 of patients, at least one autoimmune marker was positive. To 95 of the patients bone marrow biopsy was done. 95 of 117 patients whose data were accessed required therapy during İTP diagnosis. 22 (%18,8) patients were followed without treatment. 41 of 118 patients (%35,3) had an indication of splenectomy. 30 (%25,4) patients were underwent splenectomy. Between 30 patients who underwent splenectomy and 87 patients without splenectomy no statistical meaningful difference was established (p >0.05). In patients with splenectomy, statistical meaningful difference was established in terms of remission with or without medication (with Fisher's Exact test p <0.0001). 22 of 30 patients with splenectomy and under remission were followed without medication and 8 of 30 patients were followed under medication. 88 (%75,2) of 117 patients whose data were accessible are under remission without medication and 29 (%24,8) of 117 patients are chronic İTP with medication.

**Key Words:** immune thrombocytopenia, adult, treatment

Tatlıpınar HE, Üsküdar Teke H, Akay OM. 2018, Evaluation of Treatment and Clinic Progress of Patients with İmmune Thrombocytopenia: a Single Center Experience, *Osmangazi Journal of Medicine*, 40 (2): 25-32, **Doi:** 10.20515/otd.397887

## 1. Giriş

İmmun trombositopeni (İTP), trombosit antijenlerine karşı gelişen otoantikörlerin neden olduğu genellikle asemptomatik kazanılmış bir trombositopeni olup yetişkinlerde trombositopeninin en sık görülen nedenlerinden biridir (1). Günümüzde İTP tanısını kesinleştirecek bir laboratuvar testi mevcut değildir. İmmun trombositopeni tanısı öncelikle trombositopeni yapan diğer nedenlerin dışlanması ile konmaktadır (2).

Tanı anında ortalama yaş 56'dır. 60 yaşından daha genç olanlarda kadın predominansı belirgin olup daha yaşlı hastalarda ise her iki cinsiyet arasında eşit oranlarda görülmektedir (3). Genelde 30 yaş civarında pik yapar ve 40 yaşından önce görülür (4). İTP'de kanama bulguları trombositopeninin derecesine göre değişiklik gösterir. Sıklıkla deride purpurik lezyonlar ve mukozal kanamalar görülür. Nadir olmakla beraber iç organ kanamaları veya hayatı tehdit eden kanamalar da görülebilmektedir (2). Erişkin İTP'de tedavinin ana hedefi, hastada trombosit değerini tamamen normale getirmekten ziyade majör kanamayı önleyebilecek güvenli bir trombosit sayısına ulaşmaktır (5-8).

Çalışmamızda, tedavi ve takibi Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (ESOGÜTF) İç Hastalıkları ABD, Hematoloji BD tarafından yapılan 118 İTP'li hastanın tanı anındaki demografik özellikleri, kanama bulguları, muayene bulguları, tedavi endikasyonları, uygulanan tedaviler ve tedavi yanıtları, tedavilerin etkinlikleri ve yan etkileri retrospektif olarak değerlendirildi.

## 2. Yöntem ve Gereç

Bu çalışma, Şubat 2014-Kasım 2015 tarihleri arasında ESOĞÜTF Hematoloji Bilim Dalı'nda yürütülmüş ve bu tarihler arasında dosya bilgilerine ulaşılabilen hastalar çalışmaya alınmıştır.

Çalışmaya Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı tarafından tedavi ve takibi yapılan 118 hasta dahil edildi. Hastalar, çalışma hakkında bilgilendirildikten ve onam formunu imzaladıktan sonra çalışma grubuna dahil edilmişlerdir. Çalışma için lokal etik kurul onayı alınmıştır.

İTP tanılı hastalardan çalışılan tiroid fonksiyon testleri (TSH, sT3, sT4), tiroid otoantikörleri (anti-tpo, anti-tiroglobulin), tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, fibrinojen, periferik yayma bulguları, immunglobulin (Ig)G, IgA, IgM, kan grubu, direkt coombs, biyokimya, hepatit markırları, ANA ve Anti-dsDNA, salmonella-brucella, tam idrar tetkikleri sonuçları dosya bilgilerinden elde edildi.

Tedavi seçeneklerinden birinci basamakta kortikosteroid (trombosit değeri 10000/mm<sup>3</sup> altında olan hastalara 1gr/gün pulse metilprednisolon, 10000/mm<sup>3</sup> üstünde olan hastalara ise 1mg/kg/gün dozunda metilprednisolon verildi), IVIG ve anti-D; ikinci ve üçüncü basamakta ise splenektomi, rituksimab, TPO-reseptör agonisti eltrombopag, danazol ve immunsupresif ajan alan hastalar, tedavi endikasyonları, tanıdan itibaren tedavinin başlangıç zamanı, tedavi dozu ve süresi, tedavi yanıtı ve tedavinin yan etkileri değerlendirildi. Splenektomi yapılan hastalar, cerrahi tipi (laparoskopik ve açık cerrahi), aksesuar dalak varlığı, cerrahi öncesi ve sonrasında uygulanan medikal tedaviler, tedavinin başlangıcından cerrahiye kadar geçen süre, hastanede yatış süresi, hastaların splenektomi sırasında trombosit ve eritrosit süspansiyonu transfüzyonu ihtiyacı olup olmadığı, cerrahi sonrası komplikasyonlar değerlendirildi.

## İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulguların istatistiksel değerlendirmesi için SPSS for Windows sürüm 23,0 kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, p<0.05 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Oluşturulan çapraz tabloların analizinde kıkare analizleri ve Fisher's Exact test kullanıldı. Veriler ortalama ± SD (standart sapma) olarak ve sayı - % olarak verildi.

## 3. Bulgular

Kronik İTP ile kliniğimizde takip edilen 118 hastanın 42'si erkek (%35,6) ve 76'sı kadın (%64,4) idi. Hastaların teşhis anında ortalama tanı yaşı 39,9±20,76 (6-92) yıl idi. Olguların

başlangıç trombosit değerleri ortalama Hastaların demografik ve laboratuvar sonuçları tablo 1 ve 2’de verilmiştir. 22637,28±23773,27/mm<sup>3</sup> olup 1000-109000/mm<sup>3</sup> arasında değişmekteydi.

**Tablo 1.**

*Hastaların Demografik ve Tanı Dönemindeki Hematolojik Laboratuvar Özellikleri*

	<b>n</b>	<b>Ort±SS (min-max)</b>
Yaş (yıl)	118	39,91±20,54 (6-92)
En son yaş (yıl)	118	46,65±19,72 (19-72)
Hemoglobin (Hgb) (gr/dl)	118	13,09±1,92 (6,50-17,6)
Hematokrit ( Htc) (%)	115	38,63±5,97 (13,5-52,10)
Ortalama eritrosit hacmi (MCV) (fl)	118	83,04±8,23 (44,3-104,8)
Lökosit/mm <sup>3</sup>	118	8735,16±3762,86 (1800-28800)
Trombosit /mm <sup>3</sup>	118	22637,28±23773,27 (1000-109000)
Absolü nötrofil sayısı / mm <sup>3</sup>	109	5654,12±2474,17 (600-14100)
Absolü lenfosit sayısı / mm <sup>3</sup>	117	2271,53±2042,91 (400-17900)
Absolü eozinofil sayısı / mm <sup>3</sup>	109	183,94±288,20 (0-1900)
Ortalama trombosit hacmi (MPV) / fl	103	9,54±2,71 (0-19,2)
Trombosit crit (PCT) (%)	106	,02±,03 (0-0,12)
Trombosit dağılım genişliği (PDW)	105	21,69±16,43 (0-85,7)
Protrombin zamanı (PT) (sec)	113	12,10±1,38 (9,6-21,08)
Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı (aPTT) (sec)	114	28,47±5,91 (0,91-45)
Fibrinojen (mg/dl)	104	292,41±83,45 (83-500)
INR (Uluslararası Düzeltme Oranı)	112	1,06±,14 (0,89-1,96)
Eritrosit Sedimentasyon hızı (mm/h)	115	16,33±18,40 (1-141)
Immunglobulin A (mg/dl)	76	276,28±252,13 (66,8-1881)
Immunglobulin G (mg/dl)	74	1418,45±702,21 (97-3900)
Immunglobulin M (mg/dl)	76	155,70±200,97 (30,3-1510)
B12 vitamini (pg/ml)	68	340,83±249,65 (118-2000)
Folat (ng/ml)	66	9,49±7,70 (4,04-61)
Ferritin (ng/ml)	65	146,91±573,61 (2,97-4647)

**Tablo 2.**

*Hastaların Demografik ve Tanı Dönemindeki Biyokimyasal Laboratuvar Özellikleri*

	<b>n</b>	<b>Ort ± SS (min-max)</b>
Potasyum (K) (mEq/L)	114	4,17± (3,16-6)
Glukoz (mg/dl)	117	102,74± (62-230)
Kan üre azotu (BUN) (mg/dl)	118	16,60± (4-77)
Kreatinin (Cr) (mg/dl)	118	0,81± (0,3-5,60)
Alanin aminotransferaz (ALT) (U/L)	118	25,27± (2-305)
Aspartat aminotransferaz (AST) (U/L)	118	24,43± (5-167)
Laktat dehidrogenaz (LDH) (U/L)	112	459,8±3 (128-5444)
Gama glutamil transferaz (GGT) (U/L)	114	31,27± (3-510)
Alkalin fosfataz (ALP) (U/L)	115	149,71± (4,8-506)
Total bilirubin (mg/dl)	117	0,53± (0,17-2,70)
Direkt bilirubin (mg/dl)	117	0,14± (0,01-1,05)
Serbest T3 (pg/ml)	92	3,09± (1,05-22,7)
Serbest T4 (ng/dl)	94	1,43± (0,77-9,24)
Tiroid stimulan hormon (TSH) (uIU/ml)	102	1,93± (0,17-11,16)

118 hastadan verilerine ulaşılan 102 hastanın 21'inde (%20,6) en az bir otoimmün markır (ANA, Anti-ds DNA ve tiroid otoantikörleri) pozitifliği vardı. 102 hastanın 13'ünde (%12,7) ANA pozitifliği ve 86 hastanın 6'sında (%7) Anti-ds DNA pozitif saptanmış olup bu hastaların sadece 4'ü takiplerinde sistemik lupus eritematozus (SLE) tanısı aldı. 2 hasta AFAS ve 1 hasta da Çölyak hastalığı tanısı aldı.

118 hastanın tanı anındaki kanama bulguları; 56 hastada ekimoz (%47,2), 49 hastada peteşi (%41,4), 24 hastada peteşi-ekimoz (%20,3), 7 hastada peteşi-diş eti kanaması (%5,9), 17 hastada epistaksis (%14,4), 2 hastada santral sinir sistemi (SSS) kanaması (%1,6), 3 hastada gastrointestinal sistem kanaması (%2,4), 7 hastada menometroraji (%5,8), 3 hastada hematüri (%2,4) mevcut olup 28 hastada (%23,7) kanama bulgusu saptanmadı. 118 İTP'li hastanın değerlendirildiği çalışmamızda, 117 hastanın (bir hastanın verilerine ulaşılamadı) 95'ine (%81,2) kemik iliği biyopsisi yapılmıştı. Verilerine ulaşılan 117 hastanın 95'inde (%81,2) İTP tanısı sırasında tedavi ihtiyacı mevcuttu. 22 (%18,8) hasta tedavisiz izlendi. İTP tanısı sırasında birinci basamak tedavi olarak değerlendirme yapıldığında verilerine ulaşılan 95 hastadan 71'i (%74,4) trombosit değeri  $30 \times 10^9/L$  altında, 17'si (%17,9) trombosit değeri  $30 \times 10^9/L$  altında ve eşlik eden kanama bulguları olması, 5'i (%5,3) trombosit değeri  $30 \times 10^9/L$  üstünde ancak kanama bulguları olması, 1'i (%1,1) cerrahi hazırlık için, 1'i (%1,1) diş çekimi hazırlığı için birinci basamakta tedavi aldı. 95 hastanın 73'ü (%76,8) kortikosteroid, 14'ü (%14,7) intravenöz immün globulin (IVIG), 8'i (%8,4) kortikosteroid ve intravenöz immün globulin tedavisi aldı. Birinci basamak tedavi sonrası hastalar tedavi yanıtı açısından değerlendirildiğinde verilerine ulaşılan 88 hastanın 40'ı (%45,5) tam yanıt (trombosit değeri  $100 \times 10^9/L$  üzerinde), 26'sı (%29,5) yanıtlı (trombosit değeri  $30-100 \times 10^9/L$ ), 22'si (%25) yanıtız (trombosit değeri  $30 \times 10^9/L$  altında) olarak saptandı.

111 hastanın 65'inin (%58,6) ikinci basamakta tedavi alması gerekti. Hastaların 24'ü (%36,9) kortikosteroid (nüks nedenli 2.

basamakta kortikosteroid tedavisi gerekti), 18'i (%27,7) IVIG, 12'si (%18,5) danazol, 1'i (%1,5) vinkristin, 2'si (%3,1) kortikosteroid ile birlikte IVIG tedavisi aldı. 8 hastaya ise ikinci basamak tedavi olarak splenektomi yapıldı. 65 hastanın 34'ü (%52,3) trombosit değeri  $30 \times 10^9/L$  altında olduğu, 12'si (%18,5) trombosit değeri  $30 \times 10^9/L$  altında ve eşlik eden kanama bulguları olduğu, 9'u (%13,8) daha önceden aldığı steroid tedavisine yanıtız olduğu, 8'i (%12,4) cerrahi hazırlık, 1'i diş çekimi (%1,5), 1'i (%1,5) trombosit değeri  $30 \times 10^9/L$  üstünde fakat kanama bulguları olduğu için ikinci basamakta tedavi aldı. İkinci basamak tedavi sonrası hastalar tedavi yanıtı açısından değerlendirildiğinde 61 hastanın 30'unda (%49,2) tam yanıt (trombosit değeri  $100 \times 10^9/L$  üzerinde), 20'sinde (%32,8) yanıtlı (trombosit değeri  $30-100 \times 10^9/L$ ), 11'inde (%18) ise yanıtız (trombosit değeri  $30 \times 10^9/L$  altında) olarak saptandı. 118 hastanın 44'ünün (%37,3) üçüncü basamakta tedavi alması gerekti. 44 hastanın 21'sinde (%47,7) üçüncü basamak tedavi olarak splenektomi, 11'ünde (%25) danazol, 6'sında (%13,6) eltrombopag, 2'sinde (%4,5) IVIG, 2'sinde (%4,5) kortikosteroid, 1'inde (%2,3) azatiyopurin, 1'inde (%2,3) siklosporin tedavisi uygulandı. Üçüncü basamak tedaviye 36 hastanın 23'ünde (%63,9) tam yanıt (trombosit değeri  $100 \times 10^9/L$  üzerinde), 8'inde (%22,2) yanıtlı (trombosit değeri  $30-100 \times 10^9/L$ ), 5'inde (%13,9) ise yanıtız (trombosit değeri  $30 \times 10^9/L$  altında) olarak saptandı.

41 (%35,3) hastaya splenektomi endikasyonu konuldu. 118 hastanın 30'una (%25,4) splenektomi yapıldı. 18 (%43,9) hastaya ikinci basamak ve 23 (%56,1) hastaya üçüncü basamak tedavi olarak splenektomi endikasyonu konuldu. 30 hastadan 8'ine ikinci basamak ve 21'ine üçüncü basamak tedavi olarak splenektomi yapıldı. Splenektomi yapılan bir hastanın kaçınıcı basamakta splenektomi yapıldığı bilgisine ulaşılamadı. 11 hastaya splenektomi endikasyonu konulduğu halde yapılamadı. 11 hastanın 8'i splenektomiyi kabul etmedi. 2 hastaya sağlık güvencesi nedeniyle, 1 hastaya da ileri yaş nedeniyle splenektomi yapılamadı.

Verilerine ulaşılan 19 hastanın 18'inde (%94,7) splenektomi sonrasında komplikasyon saptanmadı. Bir hastada cerrahi sonrası operasyon yerinde sızıntı şeklinde kanama saptandı. Splenektomi sonrası hastalarda mortalite saptanmadı.

118 hastanın 103'ü (%87,3) takipli olup 15'i (%12,7) takip dışı idi. Sistemde verilerine ulaşılan 117 hastanın 88'i (%75,2) ilaçsız remisyonda, 29'u (%24,8) ilaçlı kronik İTP olarak takiplidir. Bu 29 hastanın 10'u (%8,5) kortikosteroid, 9'u (%7,7) eltrombopag, 7'si (%6) danazol, 2'si (%1,7) azatiyopurin, 1'i (%0,9) siklosporin tedavisine devam etmektedir.

118 hastanın takibi boyunca 92'si kortikosteroid, 51'i IVIG, 1'i anti-D, 25'i danazol, 2'si azatiyopurin, 7'si rituksimab, 13'ü eltrombopag, 5'i vinkristin tedavisi almıştı. 2 hastaya immun adsorbsiyon yapılmıştı.

Splenektomi yapılan 30 hastanın 22'si (%73,3) en son remisyonda olup 8'i (%26,7) ilaçlı kronik İTP olarak takip ediliyor. Splenektomi yapılmayan hastaların 66'sı (%75,9) en son remisyonda olup 21'i (%24,1) ilaçlı kronik İTP olarak takip ediliyor. Splenektomi yapılan hastaların birinci basamakta aldığı tedaviler: 23'ü (%76,7) kortikosteroid, 2'si (%6,7) IVIG, 5'i (%16,7) kortikosteroid ve IVIG tedavisidir. Splenektomi yapılmayan hastaların birinci basamakta aldığı tedaviler: 50'si (%76,9) kortikosteroid, 12'si (%18,5) IVIG, 3'ü (%4,6) kortikosteroid ile birlikte IVIG tedavisidir.

Splenektomi yapılan 30 hasta ile splenektomi yapılmayan 87 hasta arasında remisyon açısından fark saptanmadı ( $p >0.05$ ). Splenektomi yapılanlarda ilaçsız ve ilaçlı remisyon açısından istatistiksel anlamlı fark saptandı (Fisher's Exact test ile  $p <0.0001$ ).

Hastaların tanı anından itibaren izlem süresi ortalama  $65,55 \pm 63,50$  (1- 360) ay idi. Hastaların en son takiplerinde ölçülen trombosit değerleri ortalama  $177 \times 10^9/L \pm 131 \times 10^9/L$  ( $2 \times 10^9/L$  -  $669 \times 10^9/L$ ) idi.

#### 4. Tartışma

Kronik İTP ile kliniğimizde takip edilen 118 hastanın 42'si erkek (%35,6) ve 76'sı kadın (%64,4) idi. Hastaların teşhis anında ortalama tanı yaşı  $39,9 \pm 20,76$  (6-92) yıl idi. Kronik İTP'nin kadınlarda daha sık olduğu ve ortanca yaşın 44 (yaş dağılımı 14-78) olduğu görülmüştür (4,9). Literatüre benzer olarak çalışmamızda da İTP'nin kadınlarda daha sık olduğu ve ortalama yaşın yapılan diğer çalışmalardakine benzer olduğu saptanmıştır.

Neylon A.J. ve ark. tarafından yapılan 245 olguluk bir çalışmada kanamaların daha çok deri ve mukozalarda olduğu saptanmıştır. Organ kanamaları erkekte %14, kadında %10, purpura erkekte %58, kadında %59, asemptomatik olgular ise erkekte %27 kadında %31 bulunmuştur (10). Kaya ve ark.'nın 110 erişkin İTP hastasında yaptığı çalışmada 64 olguda cilt bulguları (peteşi, purpura, ekimoz), 48 olguda mukozal kanama (burun, ağız, idrar, mens, gastrointestinal kanamalar) saptanmıştır. Sadece bir hastada (%1) intrakranial kanama (İKK) tespit edilmiştir (11). Çalışmamızda, 118 hastanın tanı anında 90'ında (%76,3) kanama saptandı. Hastalarda ön planda ciltte kanama bulguları; ekimoz %47,2, peteşi %41,4 ve peteşi-ekimoz %20,3 baskındı. Mukozal kanamalar daha az olacak şekilde; burun kanaması %14,4, gastrointestinal sistem kanaması %2,4, menometroraji %5,8 ve hematüri %2,4 oranında, SSS kanaması ise %1,6 oranında literatür verileri ile uyumlu saptandı.

Trombosit sayısı  $>30 \times 10^9/L$  olan ve herhangi bir kanama bulgusu olmayan hastalar invaziv bir prosedüre girmeyecekse tedavi ihtiyacı yoktur. Pamuk G.E. ve ark. yaptığı 321 İTP'li hasta çalışmasında, tüm İTP'li hastalar değerlendirildiğinde 252 hastada (%78,5) tedavi endikasyonu oluşmuş, 67 hasta (%21,5) tedavi almamış, bu olguların trombosit sayısı  $34-94 \times 10^9/L$  arasında seyretmiştir (9). Kaya ve ark. yaptığı 110 İTP'li hasta çalışmasında, 110 hastanın 99'unda (%90) tedavi endikasyonu olup 11'inde (%10) ise tedavi ihtiyacı olmamıştır. Bu olguların trombosit sayısı  $35-100 \times 10^9/L$  arasında seyretmiştir (11). İTP'li hastaların remisyonda kalma oranları değişmektedir (12). Malgir ve ark.

yaptığı 76 İTP'li hasta çalışmasında, hastaların 20'si (%26,3) tedavisiz takip edilmiştir (13). Diğer bir çalışmada ise 112 hastanın 90'ında (%80,3) takiplerde tedavi gerekmemiştir. 73 (%81) hastanın trombosit değeri 50-150 x10<sup>9</sup>/L arasında seyretmiş. 12 (%13,4) hastanın trombosit değeri 50x10<sup>9</sup>/L'nin altına inerse de kanama bulgusu ve tedavi gereksinimi olmamıştır (14). Kliniğimizde kanama bulgusu olan ya da kanama bulgusu olmasa da trombosit sayısı 30x10<sup>9</sup>/L altında olan tüm vakalara tedavi verildi. Çalışmamızda verilerine ulaşılan 117 hastanın 95'inde (%81,2) İTP tanısı sırasında tedavi ihtiyacı mevcuttu. 22 (%18,8) hasta tanı sırasında tedavisiz izlendi. Tedavisiz izlenen 22 hastanın çalışma süresince tedavi gereksinimi olmadı. Bu hastaların takip süresince trombosit değeri 30x10<sup>9</sup>/L ve üzerinde idi. Hastaların takiplerinde tedavi gerektirecek kanama bulgusuna da rastlanmadı. Literatürdeki çalışmalar değerlendirildiğinde tedavi alan ve tedavisiz takip edilen hasta oranları arasında farklılık görülmektedir. Hastaların çoğu takipleri esnasında tedavi almış olup tedavisiz izlenen hasta sayısı genelde düşüktür. Bizim çalışmamızda da literatürdeki bazı çalışmalara benzer şekilde tanı anında hastaların çoğunda tedavi ihtiyacı olmuştur.

Yapılan çalışmalarda 1. basamakta steroide tam yanıt oranı %20,8-53,5 arasında, kısmi yanıt %18,2-42,8 arasında ve yanıt alınamayanlarda ise %28,3-36,4 arasında değişmektedir (11, 13, 14). Steroid tedavisi sonrası hastaların remisyonda kalma oranları değişik serilerin toplamı sonucunda %49-67 oranında değişmektedir (12). Çalışmamızda verilerine ulaşılan 95 hastanın 73'ü (%76,8) birinci basamakta tedavi olarak kortikosteroid, 14'ü (%14,7) intravenöz immün globulin (IVIG), 8'i (%8,4) kortikosteroid ve intravenöz immün globulin tedavisi almıştır. Birinci basamak tedavi sonrası hastalar tedavi yanıtı açısından değerlendirildiğinde verilerine ulaşılan 88 hastanın 40'ı (%45,5) tam yanıt ve 26'sı (%29,5) kısmi yanıtlı olup literatür ile benzer orandaydı.

Hematolojik hastalık nedeniyle splenektomi yapılan hastalarda komplikasyon oranı %8-52 oranında değişmektedir. Atelektazi, kanama,

yara enfeksiyonu, barsak obstruksiyonu, tromboemboli gibi komplikasyonlar splenektomi sonrası görülen komplikasyonlardır (15). Tromboemboli, enfeksiyon ve kanama gibi komplikasyonlara göre daha nadir olup daha az dikkate alınmaktadır. Hematolojik hastalık nedeniyle splenektomi yapılan hastalarda tromboemboli sıklığı giderek artmakta olup %1'den %8'e kadar yükselmektedir (16,17). Postsplenektomi trombositozun, postoperatif trombozis ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (18). Splenektomi sonrası opportunist enfeksiyon özellikle hematolojik hastalıklar ile yapılan splenektomide yüksektir (19). Postsplenektomik sepsis sendromu yaklaşık %15 dolayında olup, sepsis gelişen hastaların %20-80'inde mortalite geliştiği saptanmıştır (20). 1999-2006 yılları arasında İTP tanısıyla splenektomi yapılan ve takip edilen olgular retrospektif olarak değerlendirilmiş, postoperatif komplikasyon olarak iki (%15) hastada reoperasyon gerektirmeyen geçici kanama ve hematoma saptanırken, iki (%15) hastada medikal tedaviye yanıt veren pnömoni gözlenmiştir (21). Çalışmamızda, verilerine ulaşılan 19 hastanın 18'inde (%94,7) splenektomi sonrasında komplikasyon saptanmadı. Bir hastada cerrahi sonrası operasyon yerinde sızıntı şeklinde kanama saptandı. Çalışmamızda literatürden farklı olarak hiçbir hastada mortalite ve enfeksiyon saptanmadı.

Medikal tedavi ile uzun süreli takiplerde %49-89 arasında remisyona sağlandığı bildirilmiştir (22,23). İTP'li hastalarda medikal tedaviyle remisyona girmeyen hastaların oranı %25 civarında olup, bu hastalarda splenektomiden sonrası %60-90 oranında remisyona sağlandığı bildirilmiştir (24,25). Birinci basamak tedavi sonrası hastalarımız tedavi yanıtı açısından değerlendirildiğinde verilerine ulaşılan 88 hastanın 40'ı (%45,5) tam yanıt (trombosit değeri 100x10<sup>9</sup>/L üzerinde), 26'sı (%29,5) yanıtlı (trombosit değeri 30-100x10<sup>9</sup>/L), 22'si (%25) yanıtız (trombosit değeri 30x10<sup>9</sup>/L altında) olarak saptandı. İkinci basamak tedavi sonrası hastalar tedavi yanıtı açısından değerlendirildiğinde 61 hastanın 30'unda (%49,2) tam yanıt (trombosit değeri 100x10<sup>9</sup>/L üzerinde), 20'sinde (%32,8) yanıtlı (trombosit değeri 30-100x10<sup>9</sup>/L), 11'inde

(%18) ise yanıtız (trombosit değeri  $30 \times 10^9/L$  altında) olarak saptandı. Üçüncü basamak tedaviye 36 hastanın 23'ünde (%63,9) tam yanıt (trombosit değeri  $100 \times 10^9/L$  üzerinde), 8'inde (%22,2) yanıtız (trombosit değeri  $30-100 \times 10^9/L$ ), 5'inde (%13,9) ise yanıtız (trombosit değeri  $30 \times 10^9/L$  altında) olarak saptandı. Splenektomi yapılan 30 hastadan verilerine ulaşılan 25 hastanın 23'ünde (%92) tam yanıtız (trombosit değeri  $100 \times 10^9/L$  üzerinde), 1'inde (%4) yanıt (trombosit değeri  $30-100 \times 10^9/L$ ), 1'i de (%4) yanıtız (trombosit değeri  $30 \times 10^9/L$  altında) olarak değerlendirildi. Bizim çalışmamızda, 118 hastanın 44'ünün (%37,3) üçüncü basamakta tedavi alması gerekti. 44 hastanın 21'inde (%47,7) üçüncü basamak tedavi olarak splenektomi gerekti. 118 hastanın 30'una (%25,4) splenektomi yapıldı. 41 (%35,3) hastaya splenektomi endikasyonu konuldu. 18 (%43,9) hastaya ikinci basamak ve 23 (%57,5) hastaya üçüncü basamak tedavi olarak splenektomi endikasyonu konuldu. Literatür taramasında splenektomi ikinci planda seçilmekte olup steroid tedavisine dirençli hastalarda splenektomi ön planda tutulmaktadır. Bizim kliniğimizde ise steroid

tedavisine dirençli hastaların bir kısmında splenektomi uygulanmış olup genellikle diğer ajanlara da direnç gelişen hastalara splenektomi yapılmıştır. Bu duruma hastaların splenektomiye sıcak bakmadıkları için diğer ajanlar ile tedavi olmak istemeleri ve son çare olarak splenektomiyi tercih etmeleri katkıda bulunuyor olabilir. Literatürdeki çalışmalar ve kılavuzlarda önerildiği gibi splenektomi kontrendikasyonu yoksa ve hastalar birinci basamak tedaviye dirençli ise splenektomi yapılmalıdır.

#### 4. Sonuç

Sonuç olarak, yaptığımız klinik çalışma da göstermiştir ki, immün trombositopenili hastalarda en sık görülen kanama bulgusu mukozal kanama olup, birinci basamakta tedavi endikasyonunu trombosit sayısının  $30 \times 10^9/L$  altında olması oluşturmuştur. İTP tedavisinde steroid tedavisi ve splenektomi etkili bir tedavi yöntemi olup, steroide ve splenektomiye yanıt alınamayan hastalarda anti-D, eltrombopag, danazol, rituksimab, siklosporin, azatiyopürin ve vinkristin tedavileri alternatif tedavi seçenekleridir

#### KAYNAKLAR

1. Neunert C, Lim W, Crowther M, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011; 21; 117(16): 4190-207.
2. Türk Hematoloji Derneği, İmmün Trombositopeni Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2011 S:27-59
3. Stasi R, Evangelista ML, Stipa E, Buccisano F, Venditti A, Amadori S. Idiopathic thrombocytopenic purpura: current concepts in pathophysiology and management. *Thromb Haemost* 2008; 99: 4-13.
4. Yenerel MN, Atamer T, Ayer M. Yüz altmış iki kronik idiyopatik trombositopenik purpura olgusunun klinik seyir ve tedavi cevabı yönünden değerlendirilmesi. *İst Tıp Fak Derg* 2007; 70:6-10.
5. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009; 113:2386.
6. Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2002; 346:995.
7. Michel M, Lee K, Piette JC, et al. Platelet autoantibodies and lupus-associated thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2002; 119:354.
8. Kuwana M, Kaburaki J, Okazaki Y, et al. Two types of autoantibody-mediated thrombocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45:851.
9. Pamuk GE, Pamuk ON, Baslar Z, Ongoren S, Soysal T, Ferhanoglu B, 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.
10. Neylon AJ, Saunders PWG, Howard MR, Proctor SJ, Taylor PRA. Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population based cohort of 245 patients. *British Journal of Haematology* 2003; 6:966-974.
11. Kaya M, Demir C, Esen R, Atay A.E. Kronik İdiyopatik Trombositopenik Purpuralı Olgularımız. *Van Tıp Dergisi*:18 (3):141-146, 2011.
12. Ecirli Ş, Borazan A, Tek B, Polat H, İdiyopatik Trombositopenik Purpura Tanısı Alan Olguların Klinik Değerlendirilmesi: 73 Olgu. *İç Hastalıkları Dergisi*. 2003.1:21-24.
13. Malgır O, Kahraman S, Katgı A, Pişkin Ö, Sevindik Ö, Özcan M, Özsan G, Demirkan F, Üdar B. İmmün Trombositopenili Hastaların Klinik Seyir Ve Tedavi Cevabı Yönünden Değerlendirmesi; Tek

İmmun Trombositopenili Hastaların Klinik Seyir ve Tedavi Yanıtı Yönünden Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi

- Merkez Deneyimi DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi Cilt 26, Sayı 3, (Aralık) 2012, 159 – 164.
14. Yazıcı P, Aydın Ü, Sözbilen M, Ersin S, Kaplam H, İmmun Trombositopenik Purpura Hastalarında Splenektomi. *EAJM*,39: Aralık 2007.
  15. David PW, Williams DA, Shamberger RC. Immune thrombocytopenia: surgical therapy and predictors of response. *J Pediatr Surg* 1991;26(4): 407-13.
  16. van't Riet M, Burger JW, van Muiswinkel JM, Kazemier G, Schipperus MR, Bonjer HJ. Diagnosis and treatment of portal vein thrombosis following splenectomy. *Br J Surg* 2000;87(9): 1229-33.
  17. Winslow ER, Brunt LM, Drebin JA, Soper NJ, Klingensmith ME. Portal vein thrombosis after splenectomy. *Am J Surg* 2002;184(6):631-5.
  18. Tefferi A, Mesa RA, Nagorney DM, Schroeder G, Silverstein MN. Splenectomy in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a single institution experience with 223 patients. *Blood* 2000;95(7): 2226-33.
  19. Rodeghiero F, Frezzato M, Schiavotto C, Castaman G, Dini E. Fulminant sepsis in adults splenectomized for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 1992;77(3):253-6.
  20. Zarrabi MH, Rosner F. Serious infections in adults following splenectomy for trauma. *Arch Intern Med* 1984;144(7):1421-4.
  21. Yılmaz KB, Atalay C, Yüksel M, Karaman N, Özaslan C. İdiyopatik trombositopenik purpura nedeniyle splenektomi yapılan hastaların tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi. *Marmara Medical Journal* 2009;22(1); 008-011.
  22. Hoffbrand AV, Pettit JE. *Essential Haematology*, 3rd edn. Bilbao: Blackwell Scientific Publications, 1993: 318-331.
  23. Aydoğdu İ, Tayfun E, Akan H, ve ark. İdiyopatik trombositopenik purpurada klinik seyir: 62 Hastalık bir seyir. *J Turgut Özal Medical Center* 1996;3(3):165-8.
  24. Watson D, Coventry B, Chin T, Gill G, Malycha P. Laparoscopic versus open splenectomy for immune thrombocytopenic purpura. *Surgery* 1997;121(1): 18-22.
  25. Girgin S, Gedik E, Baç B, Taçyıldız Hİ. Benign Hematolojik Hastalıklarda Splenektomi Sonuçlarımız. *Akademik Acil Tıp Dergisi* 2008; 4(7) :42-5.