Trombositopeniler ve İdiopatik Trombositopenik Purpura

Dr. Hicran Deniz
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları AB Dalı

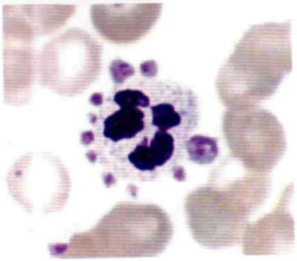
Trombositler kanın pıhtılaşmayı sağlayan hücreleridir. Y:thrombos: pıhtı, Y:kytos: hücre anlamına gelir. Fr:plat: yassı bir cisim demektir. Dolayısıyla platelet ya da trombosit kelimeleri kanın pıhtılaşmayı sağlayan hücrelerini ifade etmek için kullanılır. Trombositopeni dolaşan kandaki trombosit sayısının azlığıdır. Anormal kanamanın en sık nedenidir. Trombositopenide oluşan en önemli fizik muayene bulgularından biri olan purpura ilk kez 16.yy'da tanımlanmıştır.

Etyolojik olarak trombositopeni dört gruba ayrılır;

1. Artifisyal trombositopeni
2. Trombosit üretim eksikliği
3. Trombosit yıkımında hızlanma
4. Vücudun trombosit havuzunda ya da dağılımında yetersizlik

Artifisyal trombositopeni

Trombosit sayısının yanlış olarak düşük çıkmasıdır. Peteşi ya da ekimoz yokken trombositopeni varsa düşünülmelidir. Dev plateletler ya da trombosit satellitisizmi varsa trombosit sayısı yanlış olarak düşük çıkar. En sık nedeni trombosit yığınlaşmasıdır. (Pseudotrombositopeni) Antikoagülan bağımlı trombosit aglutininleri (Ig G, Ig A, Ig M subtipleri) neden olur, en sık olarak EDTA antikoagülanı ile toplanmış kanlarda görülür. Diğer antikoagülanlarla da olabilir. (Hirudin ya da Phe-Pro-Arg cholоromethyl Ketone (PPACK)) Trombosit kümeleşmesi zamana bağımlıdır ve otomatik sayıcılarda bulunan enstürmantasyonu tipine göre değişir.



Periferik yaymada nötrofil etrafına yapışmış trombositler görülüyor. (Trombosit satellitisizmi)

Trombosit yıkımında hızlanma

Trombositopeninin en sık nedenidir. Trombopoezin stimulasyonu megakaryosit prekürsörlerin maturasyon hızında ve büyüklüğünde artış yapar. Trombosit yıkım hızı trombosit üretiminin kompansatuar artışını geçerse trombositopeni gelişir. Trombositopeni olmaksızın trombosit yıkımının kompansasyonu prostetik kalp kapaklı olan hastalarda ve ITP'li hastalarda splenektomiyi takiben gelişir. Trombosit yıkımı intrakorpuskular ya da ekstrakorpuskular defektlerden kaynaklanabilir. İntrakorpuskular defektler nadiren görülür. Wiskott Aldrich sendromu gibi herediter trombositopeniler örnek verilebilir. Benzer hastalıklarda hastalarda ve normal alıcılarda etkilenmiş trombositlerin dolaşımdaki sürvisi kısalmıştır. İntrakorpuskular ve ekstrakorpuskular proseslerin her ikisinde de hasarlanmış trombositler dolaşımdan dalak, karaciğer ve retikuloendotelyal sistem tarafından alınırlar. Çeşitli immunolojik fenomenlerin en sık rol aldığı ekstrakorpuskular defektler trombosit yıkımına daha sık neden olur. Hasarlanmış endotelde ya da intravasküler trombusta trombosit tüketimi trombositopeni nedenidir. DİC, TTP ve diğer mikroanjiopatik proseslerde görülür.

Platelet üretiminde yetersizlik

Myelosupresif ilaçlarla ya da irradiasyonla kemik iliği hasarı ya da aplastik anemide görülen kök hücre depopulasyonu ya da megakaryosit depopulasyonu en sık nedendir.
Trombosit üretim yetersizliğinde prekürsör komponent normal ya da artmış büyüklükte olsa bile proliferasyon bozulmuştur. Örneğin megaloblastik hematopoezde trombopoetik stimulusa yanıt olarak prekürsör komponent hipertrofiye uğrar, fakat trombopoez ineffektiftir ve yetersizdir.

Anormal havuzlanma

Total trombosit kitlesi genellikle normaldir. Anormal havuzlanma ya da anormal in vivo dağılım vardır. Splenomegali ile ilişkili çeşitli bozukluklar da görülür. Trombosit üretimi normal ya da artmıştır fakat trombositlerin çoğu genişlemiş ekstravasküler splenik havuzda sekestre olur.
Masif kan transfüzyonu ile trombositlerin dilüe olmasına bağlı olarak da trombositopeni oluşabilir.
Retikülated trombosit ya da trombopoetin serum konsantrasyonunu ölçen metodlarla çeşitli hastalıklardaki trombositopeni mekanizması ve patofizyolojisi aydınlatılmış olur. Trombosit üretim yetersizliğinde serum trombopoetin konsantrasyonu artar. Hızlanmış yıkımda serum trombopoetin konsantrasyonu normaldir. Megakaryosit kitlesi ile trombopoetin üretimi koreledir. Retikülated trombosit nükleik asitlere özellikle RNA'ya bağlanan florasan boyalarla ölçülür. Retikülle trombosit yüzdesinin ölçülmesi kemik iliğinden son zamanlarda salınan trombositi gösterir. Artmış yıkımdan kaynaklanan

trombositopenide retiküle trombosit yüzdesi artmıştır, trombosit üretim yetersizliğinde ise normal ya da azalmıştır. Sensivite ve spesifitesi %95'tir

İdiopatik trombositopenik purpura (ITP)

Periferik kanda trombositopeni vardır. Kemik iliğinde megakaryosit sayısı normaldir. Splenomegali yoktur ya da belirgin değildir. Bu özellikleri taşıyan bir hastada infeksiyon, kollajen vasküler hastalık, ilaç kullanımı, lenfoproliferatif hastalık yoksa tanı ITP'dir. ITP bir ekartasyon tanısıdır. Sekonder trombositopeni nedenleri dışlanmalıdır; hasta altta yatan hastalığın klinik bulgularıyla gelir, ek bulgular haftalar ya da aylar sonra ortaya çıkar.

Otoimmün trombositopenik purpura nedenleri

İdiopatik (Primer)
Sekonder
İnfeksiyonlar
Kollajen vasküler hastalıklar (lupus)
Lenfoproliferatif hastalıklar
Sölid tümörler
İlaçlar
Diğer sebepler

Akut ve kronik ITP'nin tanısı, insidansı, prognozu ve tedavisi farklıdır. Klinisyenler akut ve kronik ITP'nin temelde farklı hastalıklar olduğuna inanırlar.

Akut ITP: 6 aydan daha kısa süreli trombositopenidir. Genellikle spontan çözülür. Sıklıkla çocuklarda ve genç erişkinlerde görülür. Viral enfeksiyonları izleyerek kış ve ilkbaharda pik yapar. Akut ITP 2-6 yaş arasında en sıktır. Akut ITP'li çocukların %7-28'i kronik ITP'e gider.

Kronik ITP: 6 aydan daha uzun süreli trombositopenidir. Spontan çözülmez, trombositopeniyi düzeltmek için tedavi gerekir. Genellikle erişkinlerde görülür. Literatürde en eski raporlarda akut ITP'li 271 hastanın %67'si, kronik ITP'li 737 hastanın %45'i 21 yaşın altındadır. Erişkinde kronik ITP'nin ortaya çıkma yaşı 40-45'dir. Geniş bir seride 934 vakanın %74'ü 40 yaşın altındadır. (Yaş aralığı: 16-87 yaş) Akut ITP'de kadın/erkek oranı 1/1 iken kronik ITP'de kadın/erkek oranı 3/1'dir; yani kadın hakimiyeti söz konusudur.

Patofizyoloji: Otolog trombositlere trombosit-spesifik antikorlar bağlanır. Bu trombositler makrofajların Fc reseptörleri yoluyla mononükleer fagosit sistem tarafından dolaşımdan temizlenir. ITP antikorları mutad

Akut ve Kronik ITP'nin Özellikleri

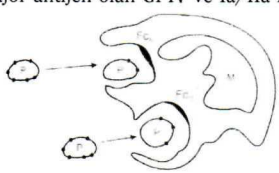
Özellikler	Akut ITP	Kronik ITP
Pik yaş insidansı	2-6 yaşındaki çocuklarda	20-40 yaşındaki erişkinlerde
Cinsiyet tercihi	Yok	Kadın/Erkek 3:1
Öncesinde enfeksiyon	Sıklıkla 1-3 hafta önce	Nadiren
Kanamanın başlangıcı	Ani	Sinsi
Ağızda hemorajik büller	Ciddi vakalarda var	Genellikle yok
Trombosit sayısı	<20.000/mikrolitre	30.000-80.000/mikrolitre
Eozinofili ve lenfositoz	Sık	Nadiren
Süre	2-6 hafta, nadiren daha uzun	Aylar ya da yıllar
Spontan remisyon	Vakaların %80'inde görülür	Sık değil

tekniklerle test edildiğinde invitro komplemanla aktive olmazlar fakat trombosit yüzeyinde kompleman komponentlerinin aktivasyonu gösterilmiştir.

Kronik ITP'li hastalarda immun kompleksler saptanmıştır, bunların trombosit yıkımındaki rolleri tartışmalıdır. Megakaryosit üzerindeki aynı antijenlere bağlanan antikorların konkomitan rolü ve trombosit üretiminde bu bağlanmanın etkisi bilinmemektedir.

Trombosit antikorları

Harrington ve arkadaşları normal alıcılara ITP'li hastaların plasmasını verdiklerinde ITP oluştuğunu gördüler. Shulman ve arkadaşları ise insan trombositinin absorbsiyonu ile serumdan türe spesifik Ig G sınıfı immunglobulinleri elde ettiler. Trombosit antikorlarının etkisi trombosit depressing-faktörün invivo kalitatif ve kantitatif etkilerine benzer. Van Leewen 1982'de trombosit membran glikoproteini GPIIb/IIIa (CD41)' nin ITP'li hastalardaki otoantikorların bağlandığı dominant bir antijen olduğunu buldu. Bunlar normal trombositlere bağlanır fakat Glanzman trombastenili hastalardaki trombositlere bağlanmazlar. Trombosit yüzeyinde artmış immunglobulinler gösterildi ve ITP'de trombosit yıkım hızı trombosit ilişkili immunglobulinlerin düzeyiyle orantılıydı. Aktif hastada otoantikorlar hastanın serumunda vardır. Sık olmayarak remisyondaki hastaların serumunda bulunurlar. Normal trombosit sayısı oluştukça serumda görülmemeye başlarlar. ITP'li hastalardaki trombosit antijenleri ve antitrombosit antikorları çalışılmıştır. Sensitif assayların birkaç tipiyle trombosit ve plasma ilişkili otoantikorlar için antijenler identifiye edilir. Trombosit ilişkili otoantikorlar hastaların %75'inde bulunur. Serum antitrombosit Ig G otoantikorlar hastaların %50-85'inde bulunur. Serum Ig A antitrombosit antikorlar Ig G'ye benzer orandadır; yani hastaların yaklaşık %50'sinde bulunur. Ig M antikorları küçük bir hasta grubunda vardır; hiçbir zaman tek otoantikor olarak bulunmaz. Bir çalışmada Ig M antikorların varlığı trombosit sayısı ile en güçlü korelasyonu göstermiştir. Bu otoantikorların hafif zincirleri ise kronik ITP'li, klonal B hücre ekspansiyonu gösteren hastalarda bulunur. Antitrombosit otoantikorlar, trombosit membran glikoproteininin pek çoğuna molekülün Fab parçasıyla bağlanırlar. Trombosit GPIb/IIIa ilk saptanan trombosit antijenidir. GPIb ve GP IIb/IIIa'ya bağlanan trombosit monoklonal antikorlar kullanılarak major membran glikoproteinlerinin her ikisine de bağlanan trombosit otoantikorları gösterilebilir. GPIIb/IIIa ve GPIb/IV ister serum otoantikorlarıyla ister hasta trombositten elde edilmiş otoantikorlarla test edilsin eş sıklıkta bulunan major trombosit antijenidir. Bazı otoantikorlar diğer iki major antijen olan GPIV ve Ia/IIa ile etki-



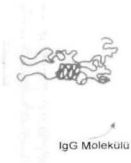
• Trombosit membran antijeni
Trombosit otoantikor
P Trombosit
M Monosit/Makrofaj
Fc_γ-Fc reseptör

Kronik idiopatik trombositopenik purpuralı hastalarda antitrombosit antikorlar aracılığıyla olan trombosit yıkımı. Trombosit yüzeyindeki antijenlere bağlanan Ig G antikorları makrofajlarca fagosite edilir. Antitrombosit antikorlarla kaplı trombositler makrofaj Fc reseptörleri aracılığıyla bağlanırlar. (Kronik idiopatik trombositopenik purpura R. McMilan'dan modifiye edilmiş. Blood 1982; 60:1050-1053)

leşirler; bu hastaların plasmasındaki otoantikor içerikleri iki major trombosit membran antijenlerinin herhangi biriyle etkileşebilirler. GPIIb/IIIa'ya ek olarak GMP-140 (P-selektin-CD42) ile reaksiyona giren serum otoantikorlarına sahip tek hasta tanımlanmıştır.

Trombosit GPIIb/IIIa karşı serum otoantikor insidansı çocukluk çağı ITP'lerinin akut veya kronik formlarında aynıdır (sırasıyla %68 ve %62) antiGPIIb/IIIa varlığı çocukta kronik form gelişeceğini önceden söylemez. Bu veri ITP'nin akut ve kronik formunun aynı mekanizma ile olabileceğinin ilk bulgusudur. Trombosit membran glikoproteinlerinin otoantikorların tanıyabildiği pek çok antijenik epitop bölgesi vardır. Serum otoantikorlarının GPIIb ya da IIIa ya da intakt IIb/IIIa kompleksine bağlanabildiğini gösteren çok sayıda bulgu vardır.

Trombosit otoantikorları GPIb ve GPIbα'ya bağlanabilirler. Veriler Ib/IX otoantikorlarının çoğunluğunun komplekse direkt olarak bağlandığını göstermektedir. Aynı hastada-



Platelet otoantikorları değişken eksternal ve internal platelet epitoplarına bağlanır.

ki plasma otoantikorların ve trombosit-eluted otoantikorların glikoprotein membran kompleksi spesifiteleri çok az farklıdır. Hastalığın seyri üzerinde spesifik antijen epitoplarının önemi tartışmalıdır. ITP'de otoantikorlar glikosfingolipidlere ya da kardiyolipinlere de bağlanabilir.

Tanıda 149 ITP'li hastanın 69'unda antikardiyolipin spesifitesi ya da lupus antikoagülan aktivitesine sahip antifosfolipidler identifiye edilmiştir fakat bunların hastalık patogenezinde rol oynadıklarına dair çok az klinik bulgu vardır.

Trombositlere bağlanan bu otoantikorlar primer olarak trombosit sürvisini kısaltarak trombositopeniye yol açar. Nadiren otoantikorlar glikoproteine bağlanarak trombositi aktive edebilir. Antikor aracılığı (antiGPIIIa antikorlarıyla) ile agregasyon ve adezyon defekti gelişen bir hasta rapor edilmiştir.

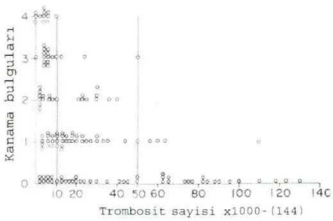
ITP'de hücre aracılı immunitenin rolü var mı?

ITP'de hücre aracılı immunitenin rolünü gösteren veriler vardır. ITP'li hastalarda T lenfositlerde fenotipik ve fonksiyonel anomaliler gösterilmiştir. Kronik ITP'li çocukların dalaklarından ve periferal kanından elde edilen trombositlerde reaktif T hücre klonları saptanmış, otoreaktif periferal T lenfositlerinin bu immun bozukluğa katkıda bulunduğu ya da aracı olduğu gösterilmiştir. ITP'li hastaların T lenfositlerinde IL-2 reseptörlerinde değişiklik, IL-2 anormal üretimi, serumda supresan bir faktörden kaynaklanmayan bir T hücre fonksiyon defekti gösterilmiştir. Bu hastalarda CD8 hücre sayısı artmıştır; CD4 hücre sayısı azalmıştır.

Platelet sürvisi

Choromium 51 ya da indium 111 işaretli trombositler kullanılarak trombosit sürvisi ölçülebilir. ITP'de trombosit ömrünün 2-3 günden dakikalara düştüğü görülür. Bazı araştırıcılar indium işaretli otolog trombositler kullanarak venöz trombosit sayısı ile trombosit ömrü arasında ters ilişki bulmuştur, bunu bazı araştırıcılar bulamamıştır.

Çalışmalardaki bu farklar hasta tiplerinin farklı olmasından kaynaklanıyor olabilir. Orta-hafif trombositopenisi olan hastalarda trombosit sürvisi ciddi trombositopenisi olan hastalardan daha uzundur. Splenik sekestrasyon çoğu hastada azalmış sürviye neden olur. Karaciğer ve kemik iliğindeki retiküloendotelyal hücre özellikle splenoktomiden sonra trombositopeninin devam ettiği ya da çok düşük trombosit sayısı olan hastalarda major bir rol oynayabilir. Ciddi trombositopenisi olan hastalarda makrofaj-CSF ve invitro monosit-trombosit rozet formasyonu artmış olarak bulunmuştur.



ITP'li hastalarda trombosit sayısı ile kanama bulguları arasındaki ilişki. Kanama bulguları (ya da süresi) 0-4 arasında derecelendirilmiştir. 0: kanama yok, 1: travmayla minimal kanama, 2: spontan; fakat kendini sınırlayan, 3: özel önlemlerle durdurulması gereken spontan kanama (örneğin nasal tampon), 4: massif kontrolsüz ya da kontrolü zor olan kanama (Lacey JV, Penner JA'dan, Management of idiopathic thrombocytopenic purpura in the adult. Semin Thromb Hemost; 1977; 3:160-174)

Dalak antikor oluşum bölgesi olarak suçlanır. Steroid tedavisine yetersiz yanıt veren hastalardan alınan 83 dalakta yapılan bir çalışmada: dalak ağırlığı 300 gramın altında, belirgin sekonder lenfoid foliküller %28, köpük makrofajlar %67, megakaryositik ekstramedüller hematopoez %6 oranında bulunmuştur. Bu bulgular dalağın antiplatelet antikor üretimi ve makrofaj aracılı trombosit yıkımı gibi iki patojenik rolünü yansıtır.

ITP'de megakaryopoez azalmış mıdır?

Bu konu tartışmalıdır. Çalışmalarda normal, azalmış ya da artmış trombosit turnoveri bulunmuştur. Antitrombosit antikorlar kemik iliğinde prekürsör megakaryositlere bağlanır ve antitrombosit antikorların trombosit üretimi üzerinde sekonder etkisiyle megakaryopoez azalır. Anti-GPIb/IX otoantikorlu hastalarda trombosit büyüklüğü azalmış, antiGPIIb/IIIa otoantikorları olan hastalarda sitoplazmik alan ve büyüklük artmıştır. Araştırmalar antiGPIIb/IIIa otoantikorlarının trombosit üretimini bozduğunu göstermiştir. Akut ITP'de CFU-MK artmıştır, kronik ITP'de CFU-MK azalır.

Akut ITP'de klinik tablo

Başlangıç anidir. Kanamanın başlangıcından önce enfeksiyon hikayesi vardır. Bir seride ITP'li hastaların %84'ünde ITP'nin başlangıcından 3 hafta önce enfeksiyon öyküsü vardır. Çocuklarda ekzantem (rubeola ve rubella) ve viral respiratuar hastalıklar en sık enfeksiyonlardır. VZV ve EBV sıklıkla identifiye edilebilir. Nonspesifik viral enfeksiyonlardan sonra olabilir. Akut ITP aşılamadan sonra meydana gelebilir. Çocuklarda kanama bulguları hafiftir; intrakranyal kanama %1'den az hastada meydana gelir. Akut formda nadiren olur, erişkinde fulminan kanama görülebilir. Çocukta genellikle kendini sınırlar. %90 hastada spontan remisyon olur. Hastalık süresi birkaç gün ile birkaç ay arasında değişir. Ortalama 4-6 hafta sürer. ITP'li çocukların prognozu iyi-

dir, bu yaş grubunda akut form baskındır. Trombositopenisi 6 aydan uzun süren çocuklar kronik ITP olarak adlandırılır. 6 ay sonra bile bazen çocuklarda spontan remisyon olabilir. Hafif derecede ateş ve %10 hastada palpabl dalak vardır. Splenektomiye giden hastalarda dalak ağırlığı genellikle normaldir.

Kronik ITP

Kronik formun başlangıcı genellikle sinsidir. Hastalar uzun süreli hafif-orta ciddiyette hemorajik semptom tanımlarlar. Dalak büyümesi, ateş ve öncesinde enfeksiyon öyküsü yoktur. Kronik ITP'li hastaların klinik seyri dalgalanmalar gösterir. Kanama epizodları birkaç gün ile birkaç hafta aralıklı ya da sikliktir. Spontan remisyon nadirdir, inkomplet remisyon olabilir. Bazı hastalarda aşılama sonrası relaps görülür. Bazen klinik seyir benigndır.

ITP'de hemorajik bulgular

Purpurik tiptedir; sadece ekimoz ya da peteşisi olan hastalar 'kuru' purpura, deri bulgularına ilaveten müköz membran kanamaları olan hastalar 'yaş' purpura olarak adlandırılır. Yaş purpurada trombosit sayısı genellikle daha düşük ve komplikasyon hızı daha yüksektir.

İsrail ITP çalışma grubunun 712 hastalık bir serisinde tüm hastaların %82'sinde kanamanın deriyle sınırlı olduğu görülmüştür. Erişkin kadınların %43'ünde menometroraji vardır. Hemorajik manifestasyonların sıklığı ve ciddiyeti genellikle trombosit sayısı ile koreledir. Trombosit sayısı 50.000'nin üzerinde olan hafifçe etkilenmiş hastalarda spontan hemoraji yoktur fakat travma sonrası kanama vardır. Trombosit sayısı 10.000-50.000 arasında peteşi, ekimoz gibi çeşitli büyüklükte spontan hemorajiler görülür. Trombosit sayısı 10.000'in altında iken kanamaya bağlı mortalite ve morbiditenin arttığı görülmüştür. Daha önce kanama öyküsü ya da kanama diatezi olanlarda ve 60 yaşın üstündeki hastalarda kanama riski artmıştır. Yaşlılarda major, hayatı tehdit eden kanama insidansi artmıştır.

Kanama bulguları

Deri ve müköz membranlar

Peteşiler

Spontan kanamalar genellikle deri içine olur, peteşi oluşumu karakteristiktir. Peteşiler küçük renkli iğne ucundan iğne başına kadar değişen büyüklükte yassı, basmakla solmayan, kırmızı mor renkli hemorajilerdir. Birkaç günde regrese olurlar. Turnike bağlanan yerin aşağısı gibi vasküler staz bölgelerinde belirgindirler. Vücuttaki dağılımında ise özellikle ayak bileği çevresinde deri yüzeyine doğru kemiğin belirginleştiği kemerin ya da çorabın sıktığı alanlarda görülür. Öksürük sonucu oluşması dışında yüzde ve boyunda nadirdir; bu bölgede olunca döküntü ya da çille karıştırılabilir.

Ekimozlar

Herhangi bir deri yüzeyinde gelişebilir. ITP nadiren subkutan hematomla ilişkilidir ve nadiren yaygındır. Derin ya da komşu dokulara yayılabilir. Geniş, mor, superfisial ekimozlar özellikle sırtta ve uylukta görülebilir.

Hemorajik vesiküller ya da büller

Ağızda ya da diğer müköz yüzeylerde hemorajik vesiküller ya da büller görülebilir. Büller herhangi özel bir patolojik formun bulgusu olmaktan ziyade akut ciddi trombositopeniden kaynaklanırlar.

Epistaksis ve gingival kanama sıktır. Epis-

taksis konservatif önlemlerle (nasal kompresyon ya da tamponat) önlenebilir. Epistaksis nasal mukozada peteşi benzeri lezyonlardan kaynaklanır. Benzer lezyonlar bazen kutanöz hemoraji yokken ağız ya da boğazın müköz membranında bulunabilir. Çoğu hastada farklı kanama noktaları saptanamayabilir.

Genitoüriner kanal

Sıklıkla kanama alanıdır. Menoraji ITP'nin tek semptomu olabilir. Hematüri yaygın semptomdur; kan böbrek, mesane ya da üretradan gelebilir, böbrek parenkiminden kanama nadirdir.

GİS kanama sıklıkla melena, daha az sıklıkla hematemez tarzındadır.

Santral sinir sisteminde intrakranial kanama ITP'nin en ciddi komplikasyonudur. Ciddi trombositopenili hastaların %1'den azında görülür. Hastada, genellikle multipl ve subaraknoiddir. Kanama büyüklüğü peteşiden kanın fazla miktarda ekstravazasyonuna kadar değişir.

Retinada küçük çok sayıda hemorajiler vardır. Subkonjunktival hemoraji olabilir.

Travma sonrası kanama

Diş çekimi, tonsillektomi, diğer operasyonlar ya da injury sonrası aşırı kanama ile ITP presente olabilir. Herediter koagulasyon bozukluklarının aksine travmatik kanama nadiren volümlü ya da hızlıdır. Sıradan kesik, ustura kesiği ya da sıyrık sonrası yavaş, persistan, sızıntı tarzında kanama olur. Spontan hemartroz ve gecikmiş kanama herediter koagulasyon bozuklukları için karakteristik; fakat ITP'de çok nadirdir.

Laboratuvar anormallikleri

Kan

Anormal trombosit sayısı ve morfolojik görünüm sıktır. Trombositler sıklıkla anormal genişliktedir (3-4 mikrometre), büyüklük ve şekil varyasyonları vardır. Anormal küçük trombositler ve trombosit fragmanları, mikropartiküller, mikrosferosit ve şistosit ekivalanı bir bulgudur. Megakaryosit fragmanlarının sayısı rutin kan yaymasında azalmıştır.

Ortalama Trombosit Volümü (MPV) trombosit büyüklüğü heterojenitesinin boyutunu gösterir. MPV artmış ise çok sayıda megakaryosit vardır.

Trombosit dağılım genişliği (PDW) artmış ise trombosit anizositozunun anormal derecesini yansıtır.

Megatrombositozun gerçek mekanizması halen bilinmemektedir; trombosit yıkımına yanıt olarak oluşan hızlanmış trombosit üretiminden kaynaklanabilir. ITP'de sağlıklı olgularda olduğu gibi MPV trombosit sayısı ile nonlineer ters koreledir. Ciddi trombositopenide normal aralıkta kalır. Bu, büyük dalak sendromunda bildirilen belirgin düşük MPV değerlerine terstir. MPV'nin belirgin olarak düştüğü durumlar; büyük dalak sendromu, bazı myeloproliferatif hastalıklar, sitotoksik ilaçlarla kemoterapi ve septik trombositopenili hastalardır.

Anemi, eğer varsa, kanama miktarına bağlı olarak genelde normositiktir; kanama uzun sürmüşse ve ciddiyse demir eksikliği anemisi gelişebilir. Yakın zamanda olmuş ciddi kanamada orta derecede makrositoz ve retikulositoz vardır.

ITP'li hastalardaki antitrombosit antikorlar genellikle eritrositlerle çarpraz reaksiyon vermezler, eritrosit fragmantasyonu hafif derecedeki kompleman aktivasyonuna bağlıdır. Pozitif Comms testi ve otoimmun hemolitik anemi birlikteliği Evans Sendromunda görülür.

Akut kanama sonucunda oluşmuş immatür formlarda bir miktar artış, hafif-orta nötrofili gibi değişiklikler dışında total lökosit sayısı normaldir. Eozinofili özellikle çocuklarda olur; anlamı bilinmemektedir. Enfeksiyöz mononukleoz için karakteristik hücrelere benzeyen anormal hücrelerin görüldüğü bir lenfositoz olabilir.

Hemostaz ve kan koagülasyon testleri sadece pıhtı retraksiyonundaki yetersizlik ya da yokluk, kanama zamanında uzama gibi trombositopeniye katkıda bulunabilen değişiklikleri gösterir. Kan koagülasyon test sonuçları (PT, parsiyel tromboplastin, fibrinojen) unkomplike trombositopenili hastalarda normaldir. ITP'li bazı hastaların plasmasında fibrinojen yıkım ürünlerinin düzeyi hafifçe artmıştır. Trombosit membran GPIb'nin bir parçası olan gycocalicinin plasma düzeyi ITP'de ve trombosit yıkımının diğer formlarında artmış olabilir; fakat trombopoetin konsantrasyonu aplastik aneminin aksine artmamıştır.

Kemik iliği

Kemik iliğindeki değişiklikler genellikle megakaryositlerle sınırlıdır, kan kaybına bağlı olarak normoblastik hiperplazi gelişebilir. Lökositler nadiren olan eozinofili dışında normaldir.

Megakaryositlerin genellikle büyüklüğü artmıştır ve sayıca boldur. Sayısı kabaca MPV ile koreledir. ITP'li çoğu hastada giant hücreler gibi morfolojik anormallikler; tek nukleuslu, stoplazmalı, relatif olarak az granüllü 'smooth' formlar sıktır. Çoğu genç formun varlığı belirgin olarak hızlanmış trombosit üretiminin bir sonucudur. Kemik iliği değerlendirmesi ITP ile karışabilen ve ekarte edilmesi gereken durumlarda özellikle faydalıdır. Hızlanmış trombosit yıkımının neden olduğu trombositopenilerin çoğu formunda benzer değişiklikler bulunur, ITP için karakteristik ve diagnostik değildir. Akut ve kronik ITP'yi ayırt ettirebilen belirgin megakaryosit farklılıkları yoktur. Kemik iliği prognozu saptamaya yardımcı değildir.

Antitrombosit antikorlar

Testlerin çoğu rutin kullanım için kullanışsızdır. Serum antitrombosit antikor, trombosit-ilişkili yüzey Ig G, total trombosit Ig gibi farklı immunglobulin tiplerini ölçer. Özel laboratuvarlarda trombosit immunglobulin oldukça sensitif olarak saptanır ve antikor titresi ITP'li hastalarda klinik seyirle koreledir.

Antitrombosit antikorlar ITP'de oluşan trombositopeniye spesifik değildir; çünkü nonimmun trombositopenili hastalar ve bazen normal kişilerde bile immunglobulin konsantrasyonu artmış olabilir. Normal trombositlerdeki immunglobulin içerikleri alfa granüllerinde ve ek olarak albümin benzeri diğer serum proteinlerinde bulunur. İmmunglobulin miktarı serum immunglobulin miktarı ile direkt olarak orantılıdır. Böylece poliklonal ya da monoklonal gammapatili hastalarda trombosit immunglobulinler artmıştır. Trombosit immunglobulinleri diğer alfa granülleri ile birlikte salındığında Trombosit Faktör IV, β-Tromboglobulin, trombosit aktivasyonu ve sekresyonu süresince salınır. Salınan proteinlerin bazılarının trombosit yüzeyine bağlandığı sanılır. Dolayısıyla ITP tanısını total trombosit immunglobulin ölçümleri ya da trombosit ilişkili immunglobulin ölçümleriyle koymak zordur. ITP'de suçlanan spesi-

fik trombosit membran glikoproteini için monoklonal antikor içeren yeni testler ümit vericidir; bunlarda antijen-capture (yakalama) tipi assaylar kullanılır. Bu testler spesifik trombosit glikoproteinlerine özgü membran ilişkili antikor varlığında çok spesifiktirler fakat hastaların %85'inden fazlasında trombosit ilişkili antikor saptandığından yeterince sensitif değildirler. Şu an rutinde kullanılmamaktadırlar.

Ayırıcı tanı

Trombositopenili hastada ilk adım azalmış trombosit sayısını periferik kan yaymasına bakarak konfirme etmektir. Trombosit aglutininlerini içeren EDTA'lı kan örneklerinde trombositler yığın yapabilir. Venöz kan örneğinde beyaz kan hücrelerinin yüzeyine roset formasyonu yapacak şekilde bağlanabilir. (Trombosit satellitisizmi) Periferal trombositopeni gösterildikten sonra ITP tanısı dışlama tanısıdır. Hikaye, fizik muayene, tam kan sayımı tüm nedenleri dışlamak için yetersizdir. ITP'li hastalarda hafif splenomegali olabilir; fakat orta ya da massif splenomegali varsa dalağı büyüten altta yatan hastalığa bağlı gelişmiş hipersplenizme bağlı trombositopeni düşünülür. Splenomegali, portal hipertansiyon ve alkolik karaciğer hastalığı birlikteliğinde görülen trombositopeni hipersplenizme sekonderdir.

Akut löseminin başlangıç bulguları, myelodisplastik sendrom, myelofitizik prosesler, aplastik anemi ITP'yi taklit edebilir. Bunlarda kan kaybıyla orantısız bir anemi, hemorajinin ya da infeksiyonun katkıda bulunmadığı lökosit değişiklikleri vardır. ITP'e özgü karakteristik kemik iliği değişikliği yoktur; bu yüzden kemik iliği değerlendirmesi rutinde önerilmez. Yine de kemik iliği aspirasyonu başka etyolojilere bağlı olabilecek atipik bulguları olan ya da 65 yaşın üstündeki MDS hastalarını ITP'den ayırt etmeye yardımcı olabilir.

Kan yaymasında trombositopeni ve şistositler mikroanjiopatik süreçlerde görülür. HÜS, ITP'de trombositopeniye ilaveten hemoliz laboratuvar bulguları vardır. (Yüksek LDH, yüksek indirekt bilirübin) Trombotik trombositopenik purpurada geçici multifokal nörolojik işaret ve/veya semptomlar vardır. HÜS'de renal yetmezlik ön plandadır. DİC'e bağlı olarak trombositopenisi olanlarda mikrosferositler ve koagülasyon anormallikleri bulunur.

İmmun trombositopeni tanısını koyduktan sonra ITP ve sekonder ITP formları ayırt edilmelidir. (HIV, kollajen vasküler hastalıklar, lenfoproliferatif hastalıklar, KLL, ilaç alımı) İlaç alımı, toksik maddeye maruz kalma sonucu oluşan trombositopeni, ITP'den ayırt edilemeyeceğinden sorgulama çok önemlidir. Erişkinde çocuğa göre daha fazla miktarda trombositopeniye neden olabilecek ilaç kullanımı söz konusu olabileceğinden erişkin trombositopenilerinde kimyasal etyolojik ajan üzerinde durulmalıdır. ITP heparinin herhangi bir yolla ve herhangi bir dozda verilmesinden sonra oluşabilir. Heparin emdirilmiş kateterli hastalarda dahi trombositopeni bildirilmiştir. Antifosfofolipid antikor sendromu diğer bulgular çıkmadan izole trombositopeni ile gelebilir. Mutad vakalarda tromboembolik manifestasyonlar, antikardiyolipin antikorlar, lupus tipinde koagülasyon inhibitörleri, yanlış pozitif sifiliz testi sonuçları vardır.

Tedavi

Çocukluk ITP'si genellikle kendini sınırlar.

Ciddi trombositopenisi olanlara (trombosit sayısı 20.000'den az olan hastalar), kanaması olanlara ve trombositopenisi 6 aydan uzun süren yani kronik ITP'li hastalara tedavi verilir.

Akut formda en korkulan komplikasyon intrakranial kanamadır. Trombosit sayısı 20.000'in altında olanların %1'inden azında görülür. Yüksek riskli hastalarda hemen Iv Ig veya oral prednison ile trombosit sayısı 20.000'in üzerine çıkarılmalıdır. Iv Ig kısa sürede trombosit sayısını 50.000'in üzerine çıkartır.

Erişkinlerde hafif trombositopenisi olan kronik ITP hastalarına tedavisiz izlem önerilir. Kanama insidansı trombosit sayısı ile orantılıdır. Trombosit sayısı 60.000'in üzerinde iken spontan kanama nadirdir. Sadece büyük operasyonlarda tedavi verilir. Trombosit sayısı 20.000'in altında olanlar ya da trombosit sayısı 50.000'in altında olup belirgin mukozal membran kanaması olan hastalara tedavi verilmelidir. ITP yaşlı kişilerde sık görülmez; ITP'li hastaların sadece %30'u 45 yaşın üstündedir. Bunlarda tedaviye refrakterlik daha fazladır ve genç hastalara göre kanama komplikasyonu riski daha yüksektir. Gutrie ve arkadaşları 45 yaşın üstündeki 40 hasta ile yaptıkları bir çalışmada fatal kanama ya da yaşamı tehdit eden kanama insidansını %52 olarak buldular.

Yaşamı tehdit eden kanaması olan hastalarda first-line tedavi seçenekleri genel olarak dört başlık altında toplanabilir.

1) Parenteral glukokortikoid
2) Trombosit transfüzyonunu takiben Iv Ig
3) Plasmaferez
4) Acil splenoktomi

Trombosit sayısında minimal değişiklik yapsa bile kanama kontrolünü sağlamak için trombosit vermek gerekebilir. Trombosit transfüzyonu hastaların %42'sinde trombosit sayısını en az 20.000 artırır.

Steroidler: Erişkin ITP'sinde mutad first-line tedavidir. Dameshek 1958'de 11'i akut ITP'li 19'u kronik ITP'li toplam 30 hastayı 20-150 mg prednison/gün ile tedavi etti. 22 hastada ortalama 22 gün sonra trombosit sayısı normale doğru artış gösterdi, bunlarda 2.5-15 mg prednison ile tedaviye devam edildi. 8 hastada prednison kesilince relaps olmadı.

Erişkin ve çocuk ITP'sinde steroid tedavisiyle ilişkili çok sayıda retrospektif çalışma vardır. Erişkinde spontan remisyon %5'den azdır. Spontan remisyonların çoğu erkendir; çok az hastada 6 ay sonra olabilir. Prednisonla tedavi edilen hastalarda (başlangıç dozu 1mg/kg/gün) komple ya da parsiyel cevap (trombosit sayısı 50.000'in üstü) %65-85 oranında olur. İlaç kesildikten sonra cevabın devamı sadece %25 hastada vardır. Cevap veren hastada trombosit sayısındaki artış birinci haftada başlar, 2-3 haftada pik yapar. Cevap yoksa splenektomi ya da diğer tedavi formları düşünülmelidir. Steroide cevabı önceden kestirebilecek bir parametre (prediktör) yoktur.

ITP'de steroid tedavisiyle ilişkili sadece iki prospektif çalışma vardır. Bellucci ve arkadaşları randomize hastalara düşük (0.25 mg/kg/gün) ve yüksek (1 mg/kg/gün) prednisonu 3 hafta verdiler. 4. haftanın sonunda dozu azaltıp kestiler. Kanaması devam edenlerde düşük dozdan yüksek doza çıktılar ve 4 hafta daha steroid tedavisi verdiler. Komple cevap en az 6 ay süreyle trombosit sayısının 100.000'in üzerinde olması olarak tanımlandı. Komple cevap çocukta %74, erişkinde %41 oranında elde edildi. Komple ya da parsiyel cevap çocukta %83, erişkinde %59 idi. Sonuç olarak düşük ve

yüksek doz arasında fark yoktu. Mazzucconi ve arkadaşları yine randomize hastalara 0.5 mg/kg/gün ve 1.5 mg/kg/gün prednison verdi. Erişkinde düşük ve yüksek doz steroide cevap hızları arasında fark yoktu (sırasıyla %30 ve %34) Çocukta düşük doza cevap %64, yüksek doza cevap %81 oranındaydı. Sonuç olarak bu iki prospektif çalışma erişkinde düşük doz steroid kullanımını destekler.

Steroidlerin etki mekanizması

Endotel hücreleri üzerinde

ITP'li insan ve hayvan modellerinde endotel fenestrasyonun gelişiminde endotelde incelme gösterildi. Normal endotel fonksiyonunda trombositler rol oynar. Klinik olarak streoidler trombosit sayısındaki artıştan önce purpurik lezyonu bu şekilde iyileştirir. Araştırıcılar tavşanda steroid tedavisinden 3 gün, insanda 4 gün sonra endotelyal incelmenin normale döndüğünü gördüler. Bu klinik gözlemin bilimsel izahı endotelyal hücre kültürlerine eklenen steroidin protein sentezinde ve içeriğinde artış yaparak hücre morfolojisini değiştirmesidir.

Trombositopeni üzerindeki etkileri

- Antikor kaplı trombositlerin dalakta ve kemik iliğindeki yıkımında azalma
- Dalakta antikor üretiminde azalma
- Kemik iliğindeki antikor üretiminde azalma
- Bilinmeyen mekanizma ile kemik iliğinde trombosit üretiminde artma

Yüksek doz kortikosteroidin antikor kaplı trombositlerin dalak sekestresyonunu düzelttiği konusunda çok az şüphe vardır. Kortikosteroidler makrofajlardaki Fc γ-reseptör proteinlerini azaltarak, antikor kaplı kırmızı kan hücrelerinin domuz dalağında sekestrasyonunu azaltmışlardır. Steroidin benzer etkileri invivo ve invitro olarak insanda doğrulanmıştır. Steroidler otoimmun hemolitik anemide monosit Fc reseptörlerini azaltırlar. Monosit-makrofaj Fc reseptörlerinin bu down regülasyonu trombosit sayısı üzerinde steroid tedavisinin erken etkileridir. Kronik steroid tedavisinde antikor azalması genellikle yüksek doz steroidle birkaç hafta sonra meydana gelir. Steroidler ITP'li bazı hastalarda trombosit üretimini artırırlar; bu trompoez üzerinde azaltıcı etki gösteren antitrombosit antikorların streroidle azaltılmasına sekonder olarak, ya da sirkülasyona salınmadan önce antikor-kaplı trombositlerin intramedüller yıkımında azalmaya ve kemik iliği lenfositlerinden antikor üretiminin azalmasına bağlı olarak gerçekleşir.

Splenektomi

Ciddi trombositopenili (trombosit sayısı 10.000'in altında) hastalarda 6 hafta süreyle kullanılan steroide yanıt yoksa ya da steroid dozu azaltılınca relaps oluyorsa ya da trombosit sayısı 3 ay süreyle 30.000'in altında ise splenektomi düşünülmelidir. Çoğu hastada steroide cevap 2-4 haftada alınır fakat cevap daha da geç olabilir. Steroide yanıt vermeyen hastalarda en iyi splenektomi zamanı kişiseldir.

Splenektomiden sonra komple remisyon (trombosit sayısı 100.000-150.000) %50-80 hastada görülür. Operasyondan sonra trombosit sayısı hızlıca, sıklıkla 24-48 saat içinde artar. 10 gün sonra 1.000.000'un üstüne bile çıkabilir. Splenektomiden sonra hasta kanıyorsa trombosit transfüzyonu verilmelidir.

Hasta splenektomiden önce pnömokokal immunizasyon olduysa postsplenektomi en-

feksiyonu nadirdir. Laparoskopik splenektomi ITP'li hastada mümkündür. Preop CT ya da USG ile aksesuar dalak saptandıysa açık splenektomi yapmak gerekir. Splenektomi yerine parsiyel splenik embolizasyon ya da splenik radyasyon kullanılabilir. Splenektomiye cevap yetersizse ya da başlangıçtaki cevaptan sonra relaps oluyorsa aksesuar dalak varlığı araştırılmalıdır. Splenektomi sırasında aksesuar dalak bulunma sıklığı %15-20'dir. Aksesuar dalak bulunan hastada splenektomi sonrası relaps sıklığı %50'dir; bu hastaların çoğunda periferik yaymada Howell-Jolly cisimcikleri gibi postsplenik değişiklikler görülür. Aksesuar dalağa sekonder relaps splenektomiden haftalar hatta yıllar sonra bile oluşabilir. Konvansiyonel teknisyum scan, İndium scan, ısıyla denatüre edilmiş eritrositler kullanılarak operasyon öncesi 0.5 cm olan aksesuar dalaklar bile saptanabilir. İsotop detektör problarla intraoperatif olarak aksesuar dalak dokusu saptanabilir.

Splenektominin etkinliği antikor-sensitize trombositin primer yıkım yeri olmasından kaynaklanır. Trombosit sayısındaki artış, trombosit üretimi değişmeksizin trombosit ömründeki artışla koreledir. Dalağın alınmasıyla antikor üretimi azalır; fakat bu etkinin önemi sınırlıdır. Splenektomiye cevabın prediktörü yoktur. Yaş, trombosit ilişkili immunglobulinler, hastanın steroide cevabı, post-op pik trombosit sayısı gibi parametreler araştırılmış fakat splenektomiye cevabı önceden kestirebilen bir parametre henüz bulunamamıştır.

Refrakter ITP tedavisi

Steroide ve splenektomiye yanıtsız hastalarda tedavi seçeneklerini belirten randomize kontrollü bir çalışma yoktur.

Trombosit sayısı 30.000-50.000 olan asemptomatik hastalara dikkatli izlem önerilir. Trombosit sayısı 30.000'in altında ve semptomatik olan hastalara tekrar prednisolon başlanır. Trombosit sayısı 30.000 ve üstü olamasa bile kanamayı engelleyen minimum steroid dozu bulunmalıdır, gün aşırı 10 mg verilebilir. Bazı hastalarda trombosit sayısı yıllarca 10.000'in altında seyretmiş, bunlar steroidsiz izlenmiş; fakat ekimoz ve peteşi dışında belirgin kanama bulguları olmamıştır.

Refrakter ITP'li bazı hastalarda Iv Ig, pulse deksametason ya da metilprednisolon, Anti-D, azotiopirin ya da siklosporin ile immunsupresyon, vinka alkoloidleri, danazol ya da alfa IFN denenebilir.

İmmunsupresif ilaçlar

ITP'de tam olarak değerlendirilmemiştir. Cevap değişkendir, remisyon kısa sürelidir. Çocuklarda sonuçlar kötüdür, yine de steroide ve splenektomiye yanıtsız hastalarda iyi sonuçlar bildirilmiştir. İmmunsupresif tedavi refrakter hastalar için saklanmalıdır. Yüksek doz metilprednisolon ve siklofosfamid bazlı kombinasyon kemoterapilerinin refrakter hastalarda başarılı olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Pulse yüksek doz deksametazon küçük serili hasta grubunda etkili bulunmuştur; fakat bu araştırmacılar tarafından doğrulanmamıştır.

Siklofosfamid tek başına oral ya da pulse iv tedavi hastaların %16-55'inde remisyon sağlar, remisyon idamesi için ne kadar süre kullanılması gerektiği ile ilgili bilgi yoktur. Yan etkileri lökopeni, alopesi, sistittir.

Azotiopirin ve aktinomisin tek ya da diğer immunsupresif ilaçlarla kombine edilerek kullanılabilir; başarı değişkendir.

Vinkristin ve vinblastin haftalık aralıklarla verilebilir. Siklofosfamid kadar ve ondan daha hızlı etkilidir. Trombosit sayısı 7 gün

Trombosit sayısı <20.000 olan ITP'li hastalarda tedavi önerileri

	Çocuk	Erişkin
Asemptomatik	Tedavi yapılmaz	Prednison 1-2 mg/kg/gün
Minör purpura	Iv Ig/1 gr/kg x 1 gün Yüksek doz oral glukokortikoid	Prednison 1-2 mg/kg/gün
Klinik girişim gerektiren mukozal membran kanaması	Iv Ig/1 gr/kg x 1 gün Hospitalizasyon Iv Ig/1 gr/kg x 2-5 gün Yüksek doz oral glukokortikoid	Prednison 1-2 mg/kg/gün Hospitalizasyon
Ciddi, yaşamı tehdit eden kanama	Hospitalizasyon Iv Ig/1 gr/kg x 1 gün Yüksek doz parenteral glukokortikoid Iv Ig/2 gr/kg x 2-5 gün Yüksek doz oral glukokortikoid	Hospitalizasyon Iv Ig /1-2 gr/kg x 1-5 gün Prednison 1-2 mg/kg/gün

içinde artar. Sellüler ve humoral immun cevap üzerinde supresif etkileri vardır. Bu ajanlar normal insan ve hayvanlarda trombosit üretimini artırırlar. ITP'de mekanizma makrosit-monosit fagosit fonksiyonu için gerekli olan mikrotübül bağımlı olayları bu ilaçların inhibe etmesidir. Vinblastin ya da etopositle yüklenmiş trombositlerin verilmesiyle birkaç vakada remisyon elde edilebilir; bu sonuçlar vinblastinin yavaş infüzyonu ile de elde edilebilir. Vinblastin vinkristinden daha az nöropati yapar; fakat myelosupresiftir. Terapötik etkisi geçicidir.

Yüksek doz immunglobulinler

Polivalan immunglobulinler ilk kez 1981' de intravenöz olarak verildi. Refrakter ITP'de ya da yaşamı tehdit eden kanaması olan hastalarda remisyonu indükleyebilir. İmmunglobulin tedavisi infantlarda ve çocuklarda çok etkilidir; fakat aynı zamanda spontan remisyon sıklığı fazla olduğundan bu yaş grubunda cevabı değerlendirmek zordur. Erişkinde tedavi çok pahalıya mal olur, uzun dönem sonuçları pek iyi değildir. Yine de bazı hastalar başlangıç tedavisinden sonra bir seri yüksek doz ile komple remisyona girerler. 283 erişkindeki Iv Ig tedavisinde pik trombosit sayısı %64 hastada 100.000'in üzerinde, %83 hastada 50.00' in üzerindedir. Trombosit sayısı 2 gün sonra artmaya başlar. Tedaviden 1 hafta sonra pik yapar. 400 mg/kg 5 gün, 1000 mg/kg 2 gün ya da 500-1000 mg/kg 2 gün şeklindeki rejimler kullanılabilir. Bu farklı dozlar randomize çalışmalarda eş etkinlikte bulunmuştur. İdame 0.5 gr/kg 1 gr/kg kadar etkindir. Bu dozlar serum trombosit Ig G düzeyinde belirgin artış yapar.

Iv Ig'in etki mekanizması belli değildir. Bazı çalışmalarda retikuloendotelyal hücrelerin Fc reseptörlerini bloke ettiği, antikor üretimini ve bağlanmasını suprese ettiği gösterilmiştir. Antitrombosit antikorlara bağlanan antiidiotip antikorların sonucu antikor üretimi ve bağlanmasını suprese eder, immun

cevabı modüle eder. Tedavinin akut etkisi olarak antitrombosit antikorların azaldığına dair bulgu yoktur. Tedavi çok pahalıdır.
Tedaviye cevap hızlı olduğundan daha önce cerrahi olmuş yaşamı tehdit eden kanaması olan hastalarda ideal bir ajandır. Uzun süreli tedavide etkisi açık değildir. Yan etkileri baş ağrısı, ateş, miyalji ve deri döküntüsüdür.
George JN, Woolf SH, Raskop GE ve arkadaşlarından, Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: A practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology, Blood 1996;88:3-40
Anti-D: İntravenöz Rh(D) Immunglobulin: Akut ITP'li çocukta ve refrakter kronik ITP'de Iv Ig'nin altarnatifi olarak çalışılmıştır. Mekanizma bilinmemektedir. Rh pozitif hastalarda kırmızı kan hücrelerini antikorla kaplayarak hasta trombositlerin retiküloendotelyal klirensini önler. İmmun sistemi modüle ederek trombosit sayısını artırır. Çocuklarda cevap erişkinlerden daha iyidir, nonsplenektomize hastalarda cevap splenektomize hastalardan daha iyidir. Trombosit sayısı 48-72 saatte artmaya başlamaz, bu yüzden hayatı tehdit eden kanamalarda etkisizdir. Etki birkaç haftadan 1 aya kadar uzayabilir. Hastalar yeniden tedaviye iyi yanıt verirler. Haftalık intramuskuler injeksiyonlarla idame tedavi yapılır. Az sayıda hastada remisyon olur. Çoğu hastada hemoglobinde ılımlı bir azalma ve hemoliz işaretleri (azalmış haptoglobulin, artmış LDH, artmış indirekt bilirübin) vardır. Kırmızı hücre yaşamında ılımlı bir azalma olur. Trombosit cevabı ile hemoliz arasında korelasyon yoktur, bazı araştırıcılar retiküloendotelyal blokaj üzerindeki etkisi üzerinde dururlar. Anti-D kullanılarak opsonize edilmiş otolog kırmızı hücrelerin reinfüzyonuyla splenektomiden sonra bile, küçük bir hasta grubunda komple ya da tam remisyon sağlanabilmektedir.

Diğer tedaviler

Küçük hasta gruplarında denemişlerdir ya da vaka sunumları halindedir.

Danazol

Zayıflatılmış androjen; ITP'li hastalarda 50 mg/gün dozunda kullanılır. Fagositik hücrelerde Fc reseptörlerini azaltarak trombosit sayısını etkin bir şekilde artırır.

Rekombinan alfa IFN

Haftada 3 kez subkutan olarak uygulanır. Enjekte edilen hastaların %50'sinde trombosit sayısını artırır; bazen cevap tedaviyi kesince de devam eder.
Dapson, askorbik asit, kolşisin, plasmaferez, Prot A immunadsorbsiyon, makrofajlara karşı monoklonal antikorlar diğer tedavi seçenekleridir.

Destekleyici önlemler

Travma riskini azaltmak için fizik aktivite azaltılmalıdır. Trombosit fonksiyonunu bozan ilaçlardan sakınılmalıdır. Kan kayıpları eritrosit transfüzyonu ile yerine konulmalıdır. Ciddi komplikasyonları olanlarda trombosit transfüzyonu verilmelidir. Trombositler yüksek sayıda verilse bile trombosit sayısında hafif ve geçici bir artış yaparlar. İn vivo olarak bu trombositlerin hızla yıkıldığı gösterilmiştir. Trombosit transfüzyonu yine de çoğu hastada trombosit sayısını bir miktar artırır, kanama zamanı kısaltır. Subaraknoid hemoraji gibi ciddi komplikasyonların tedavisinde etkilidir. Yaşamı tehdit eden acil durumlarda ya da splenektomi öncesi ciddi hemorajisi olan hastaların

preop acil tedavisinde trombosit transfüzyonu kullanılmalıdır. Trombosit transfüzyonu takiben yüksek doz Iv Ig verilirse kritik hastalarda kanamayı durdurabilir.

Trombosit sayısı 50.000'in üstündeyse preoperatif trombosit transfüzyonu endike değildir. Kronik ITP'li hastada alloantikor geliştirebileceğinden trombosit transfüzyonundan sakınılmalıdır. Exchange plasmaferez kritik hastalarda değerlidir; özellikle çocuklarda etkindir. Anovulatuar hormonlar major şikayeti menoraji olanlarda faydalıdır. Erişkin ve çocuklarda septisemi riskinden dolayı selektif splenektomiden en az 2 hafta önce polivalan pnömokok aşısı, meningokok, influenza aşıları yapılmalıdır.

Sonuç olarak söylenmesi gereken en önemli nokta şudur ki İdiopatik Trombositopenik Purpura bir ekartasyon tanısıdır. Bir hastaya idiopatik trombositopenik purpura tanısını koyabilmek için sekonder trombositopeni nedenleri dışlanmalıdır.

Kaynaklar

1) Practical Hematology, 9th edition, page: 98

2) Wintrobe's Clinical Hematology; volume 2, 10th edition, chapter 62. Thrombocytopenia caused by immunologic platelet destruction page: 1583-1611

3) Hematology Basic Principles and Practice, 3rd edition page: 1 chapter 129. Thrombocytopenia due to platelet destruction and hypersplenism.