

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

İDİOPATİK TROMBOSİTOPENİK PURPURA
VE
TROMBOTİK TROMBOSİTOPENİK PURPURA'DA
KLİNİK HEMOSTAZ BOZUKLUKLARI

Dr. Halil İbrahim POYRAZ

UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2019

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

İDİOPATİK TROMBOSİTOPENİK PURPURA
VE
TROMBOTİK TROMBOSİTOPENİK PURPURA'DA
KLİNİK HEMOSTAZ BOZUKLUKLARI

Dr. Halil İbrahim POYRAZ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. İbrahim Celalettin HAZNEDAROĞLU

ANKARA

2019

TEŐEKKÖR

Bu tezin oluşumunda katkısı olanlara,

Tez danışmanım Sayın Prof. Dr. İbrahim Celalettin Haznedaroğlu, alıŐma süresince bana her türlü bilimsel ve manevi desteği sađlamıŐtır. Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez dönemim sırasında bana göstermiŐ olduğu sevgi ve güven için de kendisine sonsuz teŐekkürlerimi sunarım.

Bu tezin yürütölmesinde desteklerini esirgemeyen Hematoloji Ünitesi'ndeki diğer hocalarıma,ve başta Uzm Dr Elifcan ALADAĐ olmak üzere tüm Hematoloji Uzman doktor abi ve ablalarıma teŐekkürlerimi sunarım.

Ayrıca desteğini hep yanımda hissettiğim diğer tüm sevdiklerime teŐekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Poyraz H.İ., İdiopatik Trombositopenik Purpura ve Trombotik Trombositopenik Purpura'da Klinik Hemostaz Bozuklukları.Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2019. Trombositopeni önemli bir kanama nedenidir. Klasik pentadı mikroanjyopatik hemolitik anemi, trombositopeni, böbrek fonksiyonlarında bozulma, ateş ve nörolojik bozukluk olan trombotik trombositopenik purpura(TTP) nadir trombositopeni yapan nedenler arasındadır. Bu araştırmada trombositopeni ile seyreden farklı 2 hastalık olan İdiopatik Trombositopenik Purpura ve Trombotik Trombositopenik Purpura'da görülen, aynı zamanda da hem tedavi öncesinde hem de tedavi sonrası değişen Klinik Hemostaz bozuklukları irdelenecektir. Çalışmaya 67 İdiopatik(İmmün) Trombositopenik Purpura(ITP) ve 17 Trombotik Trombositopenik Purpura(TTP) olmak üzere toplam 84 trombositopenik hasta dâhil edildi. Bu iki hastalık grubunda başta demografik özellikler olmak üzere birçok duruma bakılmıştır.Bu hastalarda kanama varlığı ve yeri, tromboz varlığı ve yeri, kanama ve tromboz esnasında mevcut hastalıklara uygulanan medikal tedavi ve splenektomiden 1 hafta ve 1 ay sonra görülen hemoglobin miktarı, lökosit sayısı, trombosit sayısı, kreatin miktarı gibi laboratuvar değerlerine bakılıp karşılaştırmalar yapıldı.Aynı zamanda TTP hastalarının klasik pentadında olan MAHA ve trombositopeniyle beraber ateş,nörolojik bozukluk ve böbrek fonksiyonlarda bozukluklardan hangisinin olduğu hangisinin olmadığı araştırıldı ve karşılaştırıldı.Tromboz, ateş,nörolojik bozukluk ve böbrek fonksiyonlarında bozulma TTP hastalarında daha fazla gözlenirken, kanama ise ITP hastalarında daha fazla izlendi. Ancak ITP hastalarında tedaviyle beraber tedavi öncesinde gözlenen klinik hemostaz bozukluklarına oranla değişiklikler olduğu gözlemlendi.TTP hastalarının tümünde MAHA ve trombositopeni mevcuttu. Bununla beraber 14 (%82.3) hastada ateş, 13 (%76.4) hastada nörolojik bozukluk, 6 (%35.2) hastada ise böbrek fonksiyonlarında bozukluk görüldü. TTP tanısı koyarken 5 kriteri de sağlayan 7 (%41.1) hasta; 4 kriteri sağlayan 5 (%29.4) hasta; 3 kriteri sağlayan 3 (%17.6) hasta bulunmaktaydı.

Anahtar Kelimeler:

ABSTRACT

Poyraz H.İ., Clinical Hemostasis Disorders in Idiopathic Thrombocytopenic Purpura and Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Internal Medicine, Ankara, 2019.

Thrombocytopenia is an important cause of bleeding. The classical pentad of thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia, impaired renal function, fever and neurological disorder and TTP is a rare cause of thrombocytopenia. In this study, clinical hemostasis disorders in Idiopathic Thrombocytopenic Purpura and Thrombotic Thrombocytopenic Purpura, which are two different diseases with thrombocytopenia, will be examined, both before and after treatment. A total of 84 thrombocytopenic patients including 67 idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) and 17 thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) were included in the study. In these two disease groups, many cases were examined, especially demographic features. These were examined and compared with the presence and location of bleeding, the presence and location of thrombosis, both the bleeding and thrombosis, the medical treatment of existing diseases, the amount of hemoglobin seen 1 week and 1 month after splenectomy, leukocyte count, platelet count, creatinine amount. At the same time, in the classical pentad of patients with TTP, MAHA and thrombocytopenia were investigated and compared with which fever, neurological disorder and renal functions were not present. Thrombosis, fever, neurological disorder, and renal function were more common in TTP patients, whereas bleeding was more common in ITP patients. However, it was observed that there was a change in ITP patients compared to the clinical haemostasis disorders observed before treatment. All patients with TTP had MAHA and thrombocytopenia. However, fever was seen in 14 (82.3%) patients, neurological disorder in 13 (76.4%) patients, and renal dysfunction in 6 (35.2%) patients. 7 (41.1%) patients with 5 criteria were diagnosed with TTP; 5 (29.4%) patients with 4 criteria; There were 3 (17.6%) patients with 3 criteria.

Keywords:

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. İDİOPATİK(İMMÜN) TROMBOSİTOPENİK PURPURA	3
2.1.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji	3
2.1.2. Patofizyoloji	5
2.1.3. Klinik Bulgular ve Laboratuvar	6
2.1.4. Tanı	9
2.1.5. Tedavi	9
2.2. TROMBOTİK TROMBOSİTOPENİK PURPURA	15
2.2.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji	18
2.2.2. TTP Patofizyolojisi	19
2.2.3. Klinik Bulgular ve Laboratuvar	20
2.2.4. TANI	23
2.2.5. TEDAVİ	24
3. HASTALAR VE YÖNTEM	30
3.1. Hasta Seçimi	30
3.2. Bakılan Parametreler	30
3.3. İstatiksel Analiz	31
3.4. Araştırmanın Etik Yönü	32
4.BULGULAR	33
4.1. Olgulara ait özellikler	33

4.2. ITP ve TTP hastalık gruplarında klinik özelliklerin dağılımı ve Eşlik Eden Komorbid Hastalıklar	33
4.3. TTP Hastalarına Ait Bulgular ve TTP Hastalarına Uygulanan Tedaviler	38
4.4. ITP Hastalarına Uygulanan Tedaviler ve Tedavi Sonrasında Gelişen ve Değişen Klinik Hemostaz Bozuklukları	38
4.5. Labaratuar Değerlerinin Hastalık Grupları Arasındaki Dağılımı ve Karşılaştırılması	42
5 .TARTIŞMA	44
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	48
7. KAYNAKLAR	49

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AA	: Aplastik Anemi
AMG 531	: Amgen Megakaryopoiesis Protein 531
APS	: Antifosfolipid Sendrom
APTT	: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
CMV	: Sitomegalovirüs
DİK	: Damar içi pıhtılaşma sendromu
G-CSF	: Granülosit koloni stimülan faktör
GM-CSF	: Granülosit makrofaj koloni stimülan faktör
GVHD	: Graft versus host disease
HCV	: Hepatit C Virüs
HIV	: İnsan immün yetmezlik virüsü
HL	: Hodgkin Lenfoma
HLA	: İnsan lökosit antijeni
HÜS	: Hemolitik Üremik Sendrom
ICAM-1	: İnter-cellular adhezione molecule-1
INR	: İnternational normalized ratio
ITP	: İmmün Trombositopenik Purpura
İL-6	: İnterlökin-6
İVİG	: İntravenöz İmmünglobulin
KLL	: Kronik Lenfositik Lösemi
LDH	: Laktat dehidrojenaz
MAHA	: Mikroanjiyopatik Hemolitik Anemi
MDS	: Miyelodisplastik Sendrom
NHL	: Non-Hodgkin Lenfoma
PDW	: Platelet Distrubution Width
PNH	: Paroksizmal Noktürnal Hemoglobinüri
PTE	: Pulmoner tromboemboli
SLE	: Sistemik Lupus Eritematosus
TMA	: Trombotik Mikroanjiyopati

TTP	:Trombotik Trombositopenik Purpura
VWF	: Von willebrand Factor
VZV	: Varisella Zoster Virüs
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1. ITP Hastalarında Tedavi Algoritması	15
Şekil 2. TTP hastalarının eritrosit morfolojileri	22
Şekil 3. Oklahoma Blood İnstitute'ün TTP tedavisi için önerdikleri algoritma (plazmaferez tedavi algoritması)	28
Şekil 4. TTP Hastalarında Gözlenen Tromboz Oranı	35
Şekil 5. ITP Hastalarında Gözlenen Kanama Yerleri ve Sayıları	36
Şekil 6. ITP hastalarının tromboz yerlerine göre sınıflandırılması	37

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 1. ITP ve TTP Hastalık Gruplarının Demografik Özellikleri	33
Tablo 2. ITP ve TTP Hastalıklarında Görülen Kanama ve Trombozun karşılaştırılması	34
Tablo 3. ITP Hastalarında Gözlenen Kanama Yerleri ve Sayıları	36
Tablo 4. ITP Hastalarının Tromboz Yerlerine Göre Sınıflandırılması	37
Tablo 5. TTP Hastalarına Uygulanan Tedaviler	38
Tablo 6. Tüm ITP Hastalarına Uygulanan Tedaviler	39
Tablo 7. Splenektomi Uygulanmayan ITP Hastalarında Verilen Tedaviler	40
Tablo 8. Splenektomi Uygulanan ITP Hastalarına Öncesinde Verilen Tedaviler	40
Tablo 9. Splenektomi Tedavisi Uygulanan ve Uygulanmayan ITP Hastalarında Görülen Klinik Hemostaz Bozukluklarının Karşılaştırılması	41
Tablo 10. Splenektomi Uygulanmayan 35 ITP Hastasında Farklı Farklı Medikal Tedaviler Sonrası Gözlenen Klinik Hemostaz Bozuklukları Farklılıkları ve Karşılaştırılması	42

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Trombositopeni, klinisyenlerin sebebini zor saptayabildiği ve sık karşılaştığı bir laboratuvar bulgusudur. Kanamanın da sık karşılaşılan bir sebebi trombositopenidir. Tam kan sayımında normal trombosit sayısı $150 - 450 \times 10^9/L$ 'dir. Bu sayının 150×10^9 'dan az olmasına trombositopeni denir.[1]

Trombositopenik hastalarda hafif travmalardan sonra veya kendiliğinden kanamalar görülebilir. Trombosit sayısı $50\ 000/mm^3$ 'ün altına düştüğünde genellikle klinik belirti verir. Trombosit sayısı $20\ 000/mm^3$ 'ün altına düştüğünde ise kendiliğinden burun ve diş eti kanamaları olabilir. Kadın hastalarda menstrüel kanamalar uzayabilmektedir. $10\ 000/mm^3$ 'ün altındaki trombosit sayılarında ise hayatı tehdit edici ciddi kanamalar görülebilir. [2]

Trombositopenin patofizyolojik olarak 3 majör mekanizması vardır; hızlanmış yıkım, azalmış üretim ve sekestrasyon. Hızlanmış yıkım trombositopeninin en sık görülen sebebidir. Trombosit yıkım oranının yapım oranını geçtiği durumlarda ortaya çıkar. Trombosit yıkımı ekstrakorpüsküler veya intrakorpüsküler nedenlere bağlı olabilir. Wiscot-Aldrich gibi bazı kalıtsal sendromlarda intrakorpüsküler defektlere bağlı trombositopeni görülür. Yapım azlığına bağlı trombositopeniler; radyasyon, aplastik anemi (AA) ve miyelosüpresif ilaç kullanımı gibi kemik iliğinde megakaryositlerin baskılanması sonucu görülür. Bu gibi durumlarda trombopoetin seviyeleri yüksek bulunur. Trombopoiez; IL-6, L-selektin, ICAM-1 ve solubl glikoprotein V gibi sitokinlerden de etkilenmektedir. Trombopoiez aşamalarındaki herhangi bir defekte de azalmış üretim söz konusudur. Saf megakaryositik aplazi veya hipoplazi nadir karşılaşılan bir durumdur. Amegakaryositik trombositopeni, diseritropoez veya makrositoz gibi diğer hücre serilerindeki bozukluklar ile birlikte olabilir. Konjenital veya edinsel olabilir.[3]

Trombositopenik durumlarda trombosit hacim ve yapısını da değerlendirmek faydalı olabilir. Sepsis, preeklampsi, ITP gibi trombosit yıkımının arttığı tablolarda ortalama trombosit hacmi yüksek, AA gibi trombosit yapımının azaldığı hastalıklarda ise düşük bulunmaktadır. Trombositlerin büyümüş olan dalakta tutulmaları sonucunda anormal trombosit dağılımına ikincil trombositopeni görülür.[4]

İdyopatik trombositopenik purpura ya da diğer bilinen adıyla immün trombositopenik purpura, trombosit antijenlerine karşı otoantikörlerin neden olduğu edinilmiş bir trombositopenidir. [3]

ITP tanısı için 2 kriter çok önemlidir.Birincisi genellikle benzer bir sunuma sahip olan ancak tamamen farklı yönetim yaklaşımları gerektiren trombositopeninin diğer nedenlerinden ITP'yi ayırt etmek,ikincisi ise ITP'nin tedaviden fayda sağlayabilecek temel bir durumdan birincil mi yoksa ikincil mi olduğunu belirlemektir.[5]

Trombotik trombositopenik purpura ise nadir görülen bir trombositopeni nedenidir. Tanısı oldukça güçtür ve akla gelmedikçe konamaz. Klasik olarak mikroanjyopatik hemolitik anemi, trombositopeni, ateş,böbrek fonksiyonlarında bozulma ve nörolojik bozukluktan oluşan pentad TTP nin tanı kriterlerini oluşturmaktadır. Ancak tanı için ilk iki kriter de yeterli görülmektedir.[6]

ITP'de klinik hemostaz bozukluğu başlıca kanamadır.Ancak rezidüel trombositler,aktive olduğundan tromboz da süreci komplike edebilir.

TTP' de klinik hemostaz bozukluğu başlıca trombozdur.Ancak derin trombositopeni durumlarında kanama da süreci komplike edebilir.

Hem tromboz hem de kanama, yüksek morbidite ve mortalite sebebidir.Bu nedenle klinikte ITP ve TTP hastalarını yönetirken kanama ve tromboz riski dikkate alınmalıdır.

Çalışmanın asıl amacı; İdiopatik Trombositopenik Purpura(ITP) ve Trombotik Trombositopenik Purpura (TTP) hastalıklarının seyrinde hastalarda gözlenen klinik hemostaz bozukluklarının karşılaştırılmasıdır.Bu amaçla, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji Ünitesi'nde takip edilen İdiopatik Trombositopenik Purpura (ITP) ve Trombotik Trombositopenik Purpura(TTP) hastalarının verilerine retrospektif olarak ulaşılmıştır. İki farklı hasta grubunun demografik verileri, komorbid hastalıkları,kullandığı ilaçlar,kendilerine uygulanan tedavi şekilleri,kanama parametreleri,labaratuar bulguları dosyaları incelenerek ve hastane kayıt sistemi kullanılarak kaydedilmiştir. TTP ve ITP hastaları karşılaştırılarak hemostatik özellikleri arasındaki farklılık ortaya konulmaya çalışılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İDİOPATİK(İMMÜN) TROMBOSİTOPENİK PURPURA

İmmün trombositopenik purpura (ITP) ilk olarak 1735'te 'Morbus Maculosus Hemorrhagicus' adıyla P.G. Werlhof tarafından tanımlanmıştır.[7] ITP; trombositlere karşı gelişmiş otoantikolar sonucu trombositlerin prematür yıkımı ile karakterize otoimmün bir hastalıktır.[8] ITP, hastalık süresine göre kronik veya akut, eşlik eden başka hastalık varlığına göre de primer veya sekonder olarak sınıflandırılabilir. Kronik ve akut form arasında prognoz, klinik ve tedavi yönünden farklılıklar bulunur. ITP'de trombosit sayısı $150\ 000/\text{mm}^3$ 'ün altındadır, plazmada anti trombosit antikolar mevcuttur, trombositlerin yaşam süreleri kısalmıştır ve kemik iliğinde megakaryositler artmış veya normaldir.[9]

Erişkinlerde daha çok sinsi gelişebilen bir hastalıkken, çocuklarda genellikle viral bir enfeksiyondan 2-3 hafta sonra oluşan ve akut gelişebilen, kendini sınırlayan bir hastalıktır. Erişkinlerde kronik form daha sık gözlenmektedir ve viral bir enfeksiyon öyküsü genellikle yoktur. ITP erişkin yaşta, kadınlarda erkeklere oranla iki kat daha sık görülmekte olup; çocukluk çağında kız erkek oranı eşittir ve genelde önceden sağlıklı olan çocuklarda daha sık görülür. Bu yazıda daha çok erişkin yaştaki ITP'den bahsedilecektir.[10]

2.1.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji

ITP, düşük trombosit sayısı ve mukokutanöz kanama ile karakterizedir ve akut (6 ay veya daha az süreli) veya kronik olarak sınıflandırılır. Akut form daha çok çocuklarda görülür, oysa yetişkinler hastalığın daha kronik halini alma eğilimindedir. ITP teşhisi, büyük ölçüde dışlanarak konur; hastalarda bariz neden olmadan $<150 \times 10^9$ trombosit /L olarak tanımlanan trombositopeni vardır. Yaygın intravasküler pıhtılaşma, vitamin eksikliği, enfeksiyon, trombotik trombositopenik purpura, hemolitik-üremik sendrom(HÜS) ve primer kemik iliği hastalığı gibi diğer trombositopeni nedenlerinin, ITP tanısı konmadan önce dikkatlice değerlendirilmesi ve göz ardı edilmemesi gerekir. Hastanın bakılan kemik iliği ya normal ya da artmış

megakaryosit sayıları ile morfolojik olarak normal görünüyorsa olmalıdır. ITP hastaları trombositlerle ilişkili immünooglobulin düzeylerinde artışa sahiptir, bu da bizleri antikorların trombositleri yıkım için hedeflediğine ve hayatta kalma süresini kısalttığına inandırmaktadır.

ITP diğer otoimmün bozukluklarla ilişkilendirilebilir ve genellikle kortikosteroidler veya intravenöz immünooglobulin ile tedaviye derhal yanıt verir.

Yetişkinlerde sık görülen kronik ITP'nin sırasıyla ABD ve İngiltere'de yılda 100.000'de 5.8-6.6 oranında görülme sıklığı vardır. Kronik ITP'de trombosit sayıları normal değerinin üçte biri ile yarısı arasında kalır. Çocukluk çağında sık görülen akut ITP ise; 4.0 ile 5.3 arasında bir insidansa sahiptir. Yılda 100.000 başına 6-7 çocukta gözlenir ve akut ITP genellikle çocuklarda mevsimsel kaynaklı viral bir hastalıktan sonra ortaya çıkar.[11]

ITP altta yatan hastalık olup olmamasına bağlı olarak primer veya sekonder olabilir. Altta yatan herhangi bir nedenin bulunamadığı olgular primer ITP olarak adlandırılır. ITP, otoantikor üretimine neden olan kompleks bir immün düzensizlik hastalığıdır. Hastalığın altında yatan rahatsızlık, ITP başlangıcından önce bağışıklık sistemini bozabilir ve sonrasında da sekonder ITP gelişebilir. Bazı KLL hastalıklarına sekonder ITP gelişen vakalar vardır. Yine Lenfoproliferatif hastalıklardan sonra da (HL, NHL) patofizyolojik olarak ITP gelişen vakalar tanımlanmıştır. Bazı durumlarda trombosit antikorları, lenfoma dokusu tarafından üretilebilir. Örneğin; lenfoplazmasitik lenfomada IgM trombosit antikorlarının olduğu gösterilmiştir. Aktif ITP antikorlarına bağlı hastalardan B ve T hücrelerinin otoantikor üretiminde (CD8 + sitotoksik T-hücrelerinin gösterilmesinin yanında) ve in vitro eritilmiş trombositler de görüldüğü gösterildi. Yine SLE gibi otoimmün hastalıklara sekonder ITP gelişiminin de olduğu çalışmalar ve vakalar da bulunmaktadır.[12] Günümüzde ITP denildiğinde primer ITP akla gelirken sekonder ITP yapan nedenler diğer trombositopeniler tanımına girmektedir.

ITP hastalarında, otoantikor oluşumuna neden olan altta yatan bozukluklar bilinmemektedir. Hastaların bir kısmında olan bakteriyel veya viral enfeksiyon öyküsü, bunun sonucunda bakteriyel ve viral antijenler ile trombosit antijenleri

arasında moleküler benzerlik bulunması otoantikör üretimini başlatan olay olabileceği yönündeki kanıyı güçlendirmektedir. Erişkinlerde H.Pylori enfeksiyonu ile ITP ilişkisini bildiren çok sayıda yayın bulunurken, çocuklarda sık görülen bu enfeksiyon ile kronik ITP birlikteliğini gösteren yayın sayısı azdır.[13]

ITP'nin oluşumunda self- antijen tanımada ve toleransta bozukluk, Th1/Th2 sitokin profilinin değişmesi, hücre yüzey moleküllerinde anormallik, megakaryopoez ve hücre sel sitotoksitede bozukluk gibi multidisfonksiyonel mekanizmaların rolü olduğu düşünülmektedir.[14]

Kalıtsallık nadir olmakla beraber, sitokin ve Fc gamma reseptörlerinde genetik polimorfizmler predispoze edici olarak tanımlanmıştır. Bazı ailelerde ve monozigotik ikizlerde bildirilen ITP vakalarında otoantikör üretiminin arttığı gösterilmiştir. Belirli etnik gruplarda ise HLA-DRw2 ve DRB1 * 0410 allelleri daha sık bulunmuştur. HLA DRB1 * 1501 ile splenektomiye kötü yanıt, HLA DR4 ile steroide iyi yanıt, HLA DRB1 * 0410 ile steroide kötü yanıt arasında ilişki olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir.[15]

2.1.2. Patofizyoloji

Son birkaç yılda, ITP'nin patofizyolojisi konusundaki anlayışımız önemli ölçüde iyileşmiştir. Birincil ITP de, trombositopeninin sebebi ya patolojik antiplatelet antikörleri, ya bozulmuş megakaryositopoezis ya da T-hücresi aracılığıyla trombositlerin patolojik bir mekanizmayla hasarlanmasından ileri gelir. Sekonder ITP, otoimmün hastalık (sistemik lupus eritematozus veya romatoid artrit), HIV, Helicobacter pylori veya altta yatan immün disregülasyon sendromları gibi ortak hastalıklar ile ilişkilidir. ITP'li hastaların% 60 ila% 70'i trombosit spesifik immünoglobulin G antikörlerine sahip olduklarından, bunlar genellikle trombosit yüzeyinde en fazla bulunan glikoproteinler olan GPIIb / IIIa ve GP1b / IX / V'ye yönlendirilir. Antikörler hastalığın seyrini etkileyebilir ve bazı araştırmalar, bu farklı antikör tiplerinin farklı olarak klirensi değiştirebileceğini, megakaryopoezi inhibe edebileceğini veya trombosit apoptozisini indükleyebileceğini öne sürmektedir.[16]

Trombosit kinetiği ile ilgili çalışmalar neticesinde trombositlerin ve megakaryositlerin immün ilişkili süpresyonuna dair birçok kanıt elde edilmiştir. ITP'de antikor bağlanmış trombositlerin aktif hale gelmesiyle prokoagülan sistem bozulmaktadır ve serum Amiloid A,protein C inhibitör, trombospondin seviyeleri de buna bağlı olarak yüksek bulunabilir. [17]-[18]P-Selektin ve IL-6 gibi moleküllerin seviyeleri de artmış olarak saptanmaktadır.[19]-[20]

Bazı ITP vakaları, önceki viral enfeksiyonla veya daha az sıklıkla bakteriyel enfeksiyonla ilişkilidir. Viral antijenlere karşı antikorlar, normal trombosit antijenleriyle çapraz reaksiyona girebilir. HIV, hepatit C virüsü (HCV), sitomegalovirüs (CMV) ve varisella-zoster virüsüyle (VZV) enfeksiyonun, bu mekanizma tarafından ikincil ITP'ye neden olduğu öne sürülmüştür.[21]-[22]

Lipopolisakkarid gibi bakteriyel ürünler, trombosit yüzeylerine yapışabilir ve trombosit fagositozunu artırabilir. Helicobacter pylori enfeksiyonu, bazı durumlarda moleküler taklit, immün değişimleri ve sitotoksin ilişkili gen A gibi bakteriyel ürünlerin aktivitelerini içeren bilinmeyen bir mekanizma ile ITP nin gelişmesine katkıda bulunabilir.[13]

ITP hastalığında görülen immün hemostazdaki değişiklikler, periferal tolerans kaybına neden olabilir ve kendinden reaktif antikorların gelişimini destekleyebilir. Bu durum sıklıkla antifosfolipid antikor sendromu (APS), sistemik lupus eritematozus (SLE), Evans sendromu, hematopoetik hücre transplantasyonu, kronik lenfositik lösemi (KLL) ve diğer düşük dereceli lenfoproliferatif hastalıklarda da görülebilir.[23]-[24]

2.1.3. Klinik Bulgular ve Laboratuvar

Erişkinlerde ITP, kronik seyirlidir.Genellikle altı aydan uzun sürelidir. Trombositopeni şiddetine göre semptomlar, çok geniş bir yelpazede olabilir. Hastalar asemptomatik olabileceği gibi ciddi kanama kliniği ile de gelebilir. Deride peteşi, purpura ve ekimoz izlenebilir. Epistaksis,vajinal kanamalar,dış eti kanamaları ve gastrointestinal sistemden kaynaklı mukozal kanamalar görülebilir. Tüm kanamaların en tehlikelisi intrakraniyal kanamalardır.[25]

En önemli laboratuvar bulgusu trombosit anizositozu ve izole trombositopenidir. PDW (Platelet Distribution Width) artmıştır. Psödotalrombositopeni durumu, dev trombositlerin varlığı ve diğer hematolojik hastalıkların ayırımı için periferik yayma şarttır. Periferik yaymada irili ufaklı trombositler izlenebilir. Küçük trombositler yıkımın arttığını, dev trombositlerse yapımın arttığını gösterir.[26]

Trombosit sayısı genellikle 100 000/mm³'ün altındadır, ağır kanamalı olgularda ise 20 000/mm³'ün altına inmiştir. Trombositopeniye bağlı olarak turnike testi, pıhtı büzüşmesi ve kanama zamanı gibi trombosit fonksiyon testleri anormal sonuçlar verebilir.[27]

Kan kaybı varsa başta normokrom normositer anemi gözlenirken, kanamaların uzun sürmesi durumundaysa demir eksikliği anemisi gelişebilir. Bazı durumlarda ise Coombs pozitif otoimmün hemolitik anemi ITP'ye eşlik edebilir. Bu durum Evans Sendromu olarak adlandırılır. Yine tabloya enfeksiyonun eşlik ettiği durumlarda veya kan kaybı durumlarında lökositöz gözlenebilir.[28]-[29]

ITP, antikorlar ile gelişen bir hastalık olduğu için antikor düzeyi tayinin tanı için faydalı olabileceği düşünülmüştür; ancak güvenilir, duyarlı ve rutin uygulanabilecek bir test henüz geliştirilmemiştir.[30]

Amerikan Hematoloji Cemiyeti, 60 yaşın altında tipik klinik prezentasyonu olan, ilk basamak tedaviye iyi yanıt veren veya splenektomi düşünülmeyen olgularda ilk değerlendirmede kemik iliği incelemesini önermemektedir.[31]-[32] Bununla beraber bazı hematologlar, kırk yaşın üzerindeki erişkinlerde ve çocuklarda lösemi ve myelodisplazi ayırıcı tanısı için kemik iliği incelemesinin mutlaka yapılmasını istemektedirler. Kan kaybı durumlarında normoblastik aktivite artar. Kemik iliği normoselülerdir. Megakaryositler normal veya artmış olabilir, bazı olgularda ise azalmıştır. Megakaryositlerden trombosit oluşumu izlenmez. Tek nükleuslu, büyük ve immatür megakaryositler bulunur. [33]

ITP de trombositopeniye bağlı kanamalar, hastaların üçte ikisinde görülebilir. Kanama mevcut olduğunda tipik olarak deride veya mukozada ortaya çıkar. Bu

durum bazen "trombosit tipi" kanama olarak da adlandırılır.Kanamamanın şiddeti hastalıktan hastalığa değişkenlik gösterir.Kimi zaman ciddi hemoraji,kimi zamansa da ekstremitelerde hafif peteşilerle seyredebilir.Semptomların başlaması aniden de olabilir,sinsice de ilerlelebilir.[34]

Hastalarda gözlenen peteşi, basmakla ağarmayan kırmızı ve birbirinden ayrık cilt lezyonlarıdır. Bunlar ayaktan takip edilen hastalarda genellikle alt bacaklarda; yaslı ve yatağa bağımlı hastalarda ise sakral bölgelerde gözlenir.Yine hastalarda gözlenen purpura, peteşinin kaynaşması sonucunda ortaya çıkan bir lezyondur. Derideki purpura "kuru purpura" olarak adlandırılır ve bu durum bizlere çoğu zaman ciddi bir kanama olmadığı konusunda fikir verir.Ağız mukozası gibi mukozalarlarında ortaya çıkan hemorajik kabarcıklarsa "ıslak purpura"olarak adlandırılır ve bu bulgu bizlere daha şiddetli bir kanama olduğu konusunda fikir verir.Islak purpura hastanın ya da hastalığın takibi konusunda daha dikkatli olmamızı gerektirir.[35]-[36]

Yine trombositopeniye bağılı purpura ile vaskülitik purpura birbirinden ayırt edilmelidir. Trombositopeniye bağılı purpura palpe edilemez ve sıklıkla vücudun bağımlı bölgelerinde ortaya çıkar.Kapiller inflamasyona bağılı olan vaskülitik purpura, palpe edilebilir ve birbirine bağımlı olan bölgelerde çok fazla gözlenmez. Vaskülitik purpura sıklıkla kaşıntılı seyrederken; trombositopenik purpurada çok fazla kaşıntı gözlenmez.[37]-[38]

ITP de peteşi ve purpurayla gözlenen hafif kanamaların aksine, intrakraniyal kanama (ICH), aşırı gastrointestinal kanama, şiddetli adet kanaması ve hematüri gibi daha ciddi kanamalar nadir olarak gözlenir.Bu durumlar yapılan bazı çalışmalarda da gösterilmiştir.[39]-[40]-[41]-[42]

ITP de periferik yaymada sıklıkla dev trombositler görülür. Ancak büyük trombositlerin yokluğu ITP tanısını dışlamaz.ITP'li hastalardaki kanama bulguları, kemik iliği baskılanmasına bağılı trombositopenili hastalara oranla daha az şiddetlidir.ITP, beyaz kan hücrelerinin veya kırmızı kan hücrelerinin anormal görünümüleri veya anormal koagülasyon parametreleri ile karakterize bir hastalık değildir.[43]-[44]

Trombositopenisi olup ve yaymasında anormal bulgular olan bazı durumlarda aciliyet gerektirebilir. Ör; Olgunlaşmamış beyaz kan hücreleri enfeksiyon veya lösemiye gösterebilir.Schistiositlerin olması, trombotik trombositopenik purpura (TTP) gibi mikroanjyopatik bir sürecin olduğunun habercisi olabilir.Uzun süreli pıhtılaşma süreleri karaciğer hastalığı veya dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) olabileceğini gösterebilir.[45]-[46]-[47]

2.1.4. Tanı

İmmünolojik olmayan ve sekonder tüm nedenler dışlandığında primer ITP tanısı konur. Glikoprotein 2b/3a, 1b/9, 4 ve 5 spesifitesi olan plazmada serbest halde bulunan ve trombosit ilişkili antikorları ölçebilen teknikler bulunsa da yetersiz sensitivite nedeniyle tanı değerleri oldukça düşüktür.[48]

ITP tanısında hastanın hikayesi, fizik muayenesi, periferik yayma ve tam kan sayımı temel yapılması gerekenlerdir. Hastanın olası kronik karaciğer hastalığı, gebelik durumu, kronik böbrek yetmezliği ve gastrointestinal bir takım komorbiditelerinin öğrenilmesi gereklidir. İlaç kullanımı mutlaka sorgulanması gereken başka bir konudur. Aile öyküsünün alınması, otoimmün hastalıkların, ailevi trombositopenik sendromların ve kalıtsal bazı kanama oluşturabilecek tabloların dışlanmasına yardımcı olur. [49].Fizik muayenede; karaciğer, dalak ve lenf nodları, kanama bulguları ve tromboz bulguları ile nörolojik bulgulara dikkat edilmelidir. Splenomegali çoğunlukla yoktur ancak bazı olgularda dalak boyutları hafifçe artmış olabilir. Organomegalinin ve konstitüsyonel semptomların varlığı, bizi ITP tanısından uzaklaştırır. Kemik iliği örneklemesi, 60 yaşın üzerinde olan ve splenektomi planlanan hastalar için mutlaka yapılması gereken bir testtir. [50]

2.1.5. Tedavi

Tanı esnasında hastaların %21'i asemptomatiktir. Asemptomatik hastaların tanı sıklığının artması ve tedavilere bağlı yan etkiler göz önüne alındığında tedavinin doğru zamanda başlanması için bazı kriterler geliştirilmiştir. Daha önce yapılan birçok çalışmada trombosit sayısı 30 000/mm³'ün altına düştüğünde hayatı tehdit

edici kanamalar görüldüğü için genellikle klinisyenler trombosit sayısı 30 000/mm³'ün altına düştüğünde tedaviye başlamaktadır.[48]-[49]-[50]-[51]-[52]

Trombosit sayısı < 5 000/mm³ ve/veya aktif kanaması olan hastaların hastaneye yatırılması ve yatırılarak takip edilmesi gerekmektedir.Temel hedef trombositleri güvenli düzeye kadar çıkarıp kanamayı durdurmak olmalıdır.[32]-[34]-[52]-[53]

Genel olarak başlangıç tedavisinde oral prednizon kullanımı kabul görmektedir. Prednizonun,kemik iliğinde trombositleri yıkan makrofajları engelleyerek trombosit üretimini arttırdığı, antikorla kaplı trombositleri dolaşımdan temizlenmesini yavaşlattığı ve megakaryositleri bölünmeleri için uyardığı gibi etki mekanizmalarına sahip olduğu düşünülmektedir.[52]-[54]

Prednizon ilk seçenek tedavidir, ancak uygulama süresi, dozu ve doz azaltımı konusunda fikir birliği yoktur. Tedavinin süresi 3-6 hafta arasında değişmektedir. Prednizon 1-2 mg/kg dozunda verildiğinde hastaların %65 inde 7 ila 10 gün içinde parsiyel veya tam yanıt elde edilmektedir. 3 hafta süre ile cevap alınamayan olgularda tedavinin başarısız olduğundan söz edilir. Hastaların çoğunda steroid dozunun azaltılması ile hastalık tekrar eder. Başlangıç tedavisi olarak konvansiyonel oral steroid yerine yüksek doz deksametazon kullanımını araştıran bazı çalışmalarda başlangıç cevabı % 90'lara kadar çıkmıştır ve ortalama 31 aylık takip süresinde hastaların %42- 60'ı halen remisyonda saptanmıştır. Bu durumda yüksek doz deksametazon tedavisinin oral steroid tedavisiyle aynı etkinlikte olduğu söylenebilir. Uzun süre prednizon kullanımından yan etkilerinden dolayı çekinilmektedir. Bu yan etkiler diyabet,hiperkortizolizm,osteoporoz,dispeptik şikayetler ve fırsatçı enfeksiyonlardır.[52]-[55]-[56]-[57]-[58]

İntravenöz İmmünglobulin (IVIG), kortikosteroide yanıtızsız, kontrolsüz Diyabet gibi kortikosteroidin kullanılmadığı ve trombosit sayısının hızlıca yükseltilmesi gereken durumlarda öncelikli tedavi olarak düşünülmelidir.IVIG, doku makrofajlarının Fc 2a reseptörlerine yarışmalı olarak bağlanarak IgG kaplı trombositlerin klirensini bozar. Günlük 1 gr/ kg üç gün veya 400 mg/ kg beş gün kullanılması önerilmektedir. Trombosit sayısını 50.000/mm³ kadar arttırması

beklenir. Bu artış genellikle geçicidir ve 2 ila 4 hafta arasında IVIG tedavisinin tekrarını gerektirir. Baş ağrısı, hemoliz, flushing ve ateş gibi yan etkiler sık görülmektedir. IgA eksikliği ve hepatit enfeksiyonu olan hastalarda anafilaksiye neden olabilir.[52]-[54]-[59]-[60]

Bir plazma derivativesi olan anti Rh D immünglobülin, eritrosit antikorları içerir ve hemolizi indükleyerek antikor bağlı trombositlerin dalaktaki makrofajlar tarafından yıkılmasını engeller. Anti Rh D immünoglobülin, splenektomize olmayan ve sadece Rh pozitif olan hastalarda etkili bulunmuştur.[52]-[54] Anti Rh D immünglobülin ile yapılan bir çalışmada %70 cevap gözlenmiştir. 75 mg/kg dozunda bir kez verilir. Ateş ve baş ağrısı sık görülen yan etkileridir.[61]

ITP tedavisinde steroidlerin kullanılmaya başlandığı 1950'li yıllara kadar splenektomi başlangıç tedavisi olarak uygulanıyordu.[62] Günümüzde ise steroide ve IVIG'e refrakter hastalıkta splenektomi önerilmektedir. [63]Splenektomiden iki hafta önce mutlaka S. Pnömoni, N. Menengitidis, H.İnfluenza aşılı yapılmalıdır.Splenektomi sonrası % 60-86 hastada parsiyel veya tam remisyon sağlanır ve ek tedaviye ihtiyaç duyulmaz.[64] Splenektomiye refrakter hastalarda aksesuar dalak aranmalıdır. Refrakter hastalıkta aksesuar dalak görülme sıklığı %11 olarak bulunmuştur.[65]

ITP, kontrol edilemeyen otoantikor üretimi ile ilişkilidir. Otoantikor üretimini yapan otoreaktif B hücreleridir. Rituximab (anti CD 20) normal ve malign B hücrelerine karşı etkili kimerik monoklonal bir antikordur. Steroid, IVIG ve anti Rh D immünglobülin gibi başlangıç tedavilerine yanıt alınamayan olgularda splenektomiye alternatif olarak düşünülebilir. Yapılan çalışmalarda ITP'li hastalarda yaklaşık % 40 oranında etkin bulunmuştur. Genellikle haftada bir 375 mg/ m² dozunda dört hafta kullanılması önerilmektedir. Ancak tedavi maliyeti yüksek olduğu için daha az tercih edilmektedir.[66]

Sentetik bir steroid olan Danazol, trombositlere karşı gelişen antikorların üretimini ve antikor bağlı trombositlerin makrofajlar tarafından yıkılmasını engeller. Farklı çalışmalarda Danazol yanıt %10 ila %80 arasında bulunmuştur. Haftalar veya aylar sonra cevap alınabilir. Etkinliğini görebilmek için günlük 10-15 mg/kg dozunda

yaklaşık 2-4 ay kullanılmalıdır. Baş ağrısı, memede hassasiyet, bulantı, döküntü, kilo alma, miyalji, alopesi, amenore ve karaciğer fonksiyon bozukluğu gibi yan etkileri bulunması ve geç cevap alınması kullanımını kısıtlamaktadır.[67]-[68]-[69]

Siklofosfamid, azatiyopürin ve vinka alkaloidleri ITP refrakter hastalarda denenebilecek diğer ajanlardır.[70]-[71]

Steroidler ve İVİG; trombosit yıkımını azaltarak etki eden ajanlardır. Ancak ITP'de trombosit üretiminin de suboptimal düzeyde olması megakaryopoezde orkestra şefi olarak görev yapan trombopoetine odaklanmaya neden olmuştur. Trombositopeniye rağmen ITP'li hastaların serumlarında trombopoetin miktarı normal bulunmuştur. Trombopoezi uyaran bir molekül olan AMG 531 (Romiplostim) ile son dönemlerde yapılan iki çalışmada kronik ITP hastalarında trombosit sayısının arttığı gözlenmiştir.[52]-[72]-[73]

Eltrombopag ise oral olarak kullanılan peptid olmayan bir trombopoetin reseptör agonistidir. Normal trombosit sayısına sahip gönüllülerde ve Hepatit C enfeksiyonuna sekonder trombositopenili olgularda trombosit üretimini artırır. Ayrıca megakaryositlerin diferensiyasyon ve proliferasyonunu uyarır. [74]-[75]

ITP tedavisinin amacı klinik olarak önemli kanama riskini azaltmaktır; Bu nedenle, birçok hasta trombosit sayısını arttırmak için müdahale gerektirmez. Müdahale etme ihtiyacı kanama semptomları ve trombosit sayısının ciddi derece düşük olması (yani ciddi kanama riski verebilecek kadar düşük olup olmadığı) bizleri yönlendirir. Tedavi seçimi, trombosit sayısının ne kadar hızlandırılması gerektiğine ve mevcut tedavilerin farklı toksisite profillerine göre değişkenlik gösterir.

ITP'de tedaviye yönelik bazı yaklaşımlar aşağıdaki gibidir;

- Şiddetli kanaması olan tüm hastalarda, (örn. İntrakraniyal, gastrointestinal kanama) ve trombosit sayısı <30,000 / mikroL olan olgularda intravenöz immün globülin (İVİG) ve yüksek doz glukokortikoidlerle birlikte hemen trombosit transfüzyonu öneririz. Trombosit transfüzyonları, daha yüksek trombosit sayıları olup da kritik bölgelerde kanaması olan bazı hastalar için de uygundur.[52]

- Yeni bir ITP tanısı ve herhangi bir şekilde klinik olarak önemli kanaması olan tüm hastalar için, kanama komplikasyonlarının kötüleşmesi riskini azaltmak için gözlem yerine ITP'ye özgü terapiyi öneriyoruz. Ayrıca trombositopeninin kalıcı olabileceğinden ve daha şiddetli hale gelebileceğinden dolayı, yeni bir ITP tanısı veya kanama semptomlarının yokluğunda bile trombosit sayısı $<20,000 / \text{microL}$ olan hastalar için ITP'ye özgü tedavi önermekteyiz. Trombosit sayısı $<10,000 / \text{microL}$ olmadıkça, ciddi kanama tipik olarak oluşmadığından, $20,000 / \text{microL}$ üzerindeki bir trombosit sayısı bir güvenlik payı sağlar. Trombositleri 20.000 ile $30.000 / \text{mikroL}$ arasında olan bazı hastalar gözlem ve yakın izleme ile güvenli bir şekilde yönetilebilir.[52]

- Trombosit sayısı $> 30.000 / \text{mikroL}$ üzerinde olup kanama riski olan bazı hastalar, (örneğin, peptik ülser hastalığı, yüksek düşme riski olan hastalar) ve diğer hemostatik defektler için antitrombosit veya antikoagülan ajan kullanan hastalar için tedavi gerekebilir. Hastalar için kanama durumunda veya cerrahi / invaziv girişim yapılan durumlarda daha yüksek trombosit sayısına ihtiyaç duyulabilir. Ayrıca bazı hastalar için, yaşam tarzı (örneğin aktif spor) veya meslek nedeniyle trombosit sayısını $> 50,000 / \text{mikroL}$ tutmak gerekebilir.[52]-[76]-[77]-[78]

- Tedavi gerektiren ancak trombosit transfüzyonu gerektirmeyen ciddi kanamaları olmayan hastalar için, uygulanması kolay, etkili ve daha az maliyetli olması sebebiyle; glukokortikoidlerin IVIG yerine kullanılması daha fazla önerilmektedir. Kısa süreli glukokortikoid tedavisi uygulanması hastalar için daha güvenli ve daha iyi tolere edilir, ancak yüksek doz glukokortikoid tedavisi (örn., Yüksek doz deksametazon) hastalarda duygudurum değişiklikleri ve uykusuzluk şikayetlerine sebep olabilir. Daha fazla trombosit sayısı artışı gerektiren ve glukokortikoid toksisitesi olması nedeniyle tedaviyi tolere edemeyen bazı hastalar için glukokortikoid yerine IVIG kullanılabilir.[52]-[79]-[80]

- $>30.000 / \text{mikroL}$ üzerinde trombosit sayısı olan hastaların çoğunda ITP'ye özel tedavi uygulanması önerilmemekte. Bu hastalar düzenli olarak takip edilmelidir ve hafif- orta derecede trombositopenisi olan asemptomatik hastaların gereksiz şekilde tedavi edilmesinden kaçınılmalıdır. Çünkü bu hastalarda kanama riskinde çok

az iyileşme ve iyileşme olmaksızın potansiyel toksisite riski vardır. [52]-[81]-[82]-[83, s.]

Tüm bu yaklaşımlar; 2003 yılında yayınlanan Genel Hematoloji Görev Gücü, 2010 yılında yayınlanan Uluslararası Fikir Birliği Raporu, 2011 yılında yayınlanan Amerikan Hematoloji Kanıta Dayalı Uygulama Rehberi ve İngiliz Hematoloji Standartları Komitesi tarafından kabul edilen ITP kılavuz ilkeleri ile de uyumludur.[52]-[84]-[85]-[86]

Yapılan çalışmalarda trombosit transfüzyonlarının, ITP'li hastalarda tromboz riskini arttırmadığı görülmüştür. Daha önce buna yönelik yapılan bir veri tabanı incelemesinde ITP için hastaneye yatırılan 79,980 hastanın 9187'sinde (%12) kanama ve 665'inde (% 1) ise tromboz geliştiği bildirilmiş. Bununla birlikte trombosit transfüzyonları,transfüzyon reaksiyonları ve enfeksiyonlar gibi diğer riskleri de beraberinde taşır. Bu durum, trombosit transfüzyonlarının sadece şiddetli kanamalarda veya ciddi kanama potansiyeline sahip olan durumlarda kullanılması gerektiğini gösterir.[52]-[87]-[88]-[89]

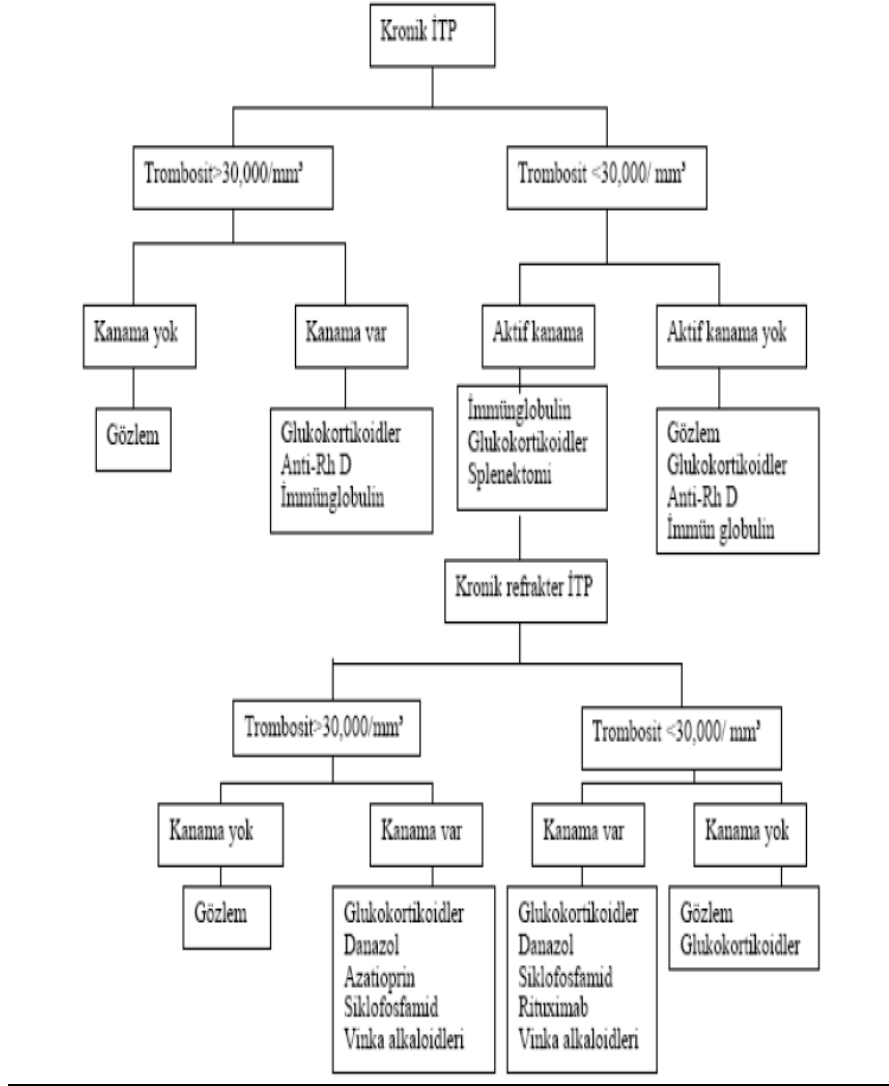
Trombosit transfüzyonlarına cevap vermeyen ciddi kanama vakalarında diğer hemostatik ajanlar da kullanılabilir:

- Traneksamik asit:Fibrin yıkımını engelleyen, pıhtılaşmayı stabilize eden antifibrinolitik bir maddedir. Ağızdan (günde 1 ila 1.5 gr) veya intravenöz yoldan (10 dakika boyunca 1 g, takip eden sekiz saatte 1 g) uygulanabilir. [52]-[90]-[91]-[92]

- Aminokaproik asit (Aynı zamanda epsilon aminokaproik asit [EACA] olarak da adlandırılır):Kanamanın tedavisi için kullanılan başka bir antifibrinolitik ajandır.ITP'li hastalarda kanama durumlarında 4 ila 12 g / gün aralığındaki dozlarda, bir aydan birkaç aya kadar oral veya intravenöz olarak uygulanır. Ayrıca trombositopeninin diğer nedenlerinde, kritik ve sürekli olan kanamaların durdurulması adına kullanımı da tanımlanmıştır. [52]-[93]-[94]-[95]

- Geniş dozlarda aktive olan faktör VII'nin (faktör VIIa) pıhtılaşmayı aktive etmede doku faktörüne olan ihtiyacı ortadan kaldırdığı görülmektedir. İntravenöz rekombinant faktör VIIa'nın trombosit transfüzyonları, İVİG ve metilprednizolondan

sonra devam eden kritik kanama vakalarında etkili olduğu görülmüştür.[52]-[96]-[97]-[98]-[99]-[100].ITP hastalarında tedavi algoritması Şekil 1’de gösterilmiştir.



Şekil 1. ITP Hastalarında Tedavi Algoritması

2.2. TROMBOTİK TROMBOSİTOPENİK PURPURA

Periferik kan yayması üzerinde şistosit üreten intravasküler kırmızı kan hücresi parçalanmasından kaynaklanan immün olmayan (yani Coombs-negatif olan) hemolize MAHA(Mikroanjiyopatik Hemolitik Anemi) denir.[101]-[102].

Küçük damarlar ve kılcal damarlar da dahil olmak üzere mikro damar sisteminde anormallikler sıkça bulunur. Bununla birlikte, protez kalp kapağı veya yardımcı cihazlar gibi intravasküler cihazlar da MAHA'ya neden olabilir. Karakteristik laboratuvar verileri, negatif bir antiglobülin (Coombs) testi (DAT), artan bir laktat dehidrojenaz (LDH), artan indirekt bilirubin ve düşük haptoglobindir.[103] Patolojide sorumlu mekanizma trombositlerden zengin fibrin birikimi olduğu için trombotik mikroanjiopatiler (TMA) olarak da adlandırılırlar. Tüm MAHA'ya bir TMA neden olmaz ancak neredeyse tüm TMA'lar MAHA ve trombositopeniye neden olur. TMA, arteriyel damarların ve kılcal damarların damar duvarındaki anormalliklerin mikrovasküler trombozlara yol açtığı spesifik bir patolojik lezyonu tarif eder.[101]-[104] TMA, doku biyopsisi ile yapılan patolojik bir tanıdır.

Damar sistemi içinde oluşan trombusteki fibrine bağlanan eritrositler parçalanarak (fragmentasyon) tekrar dolaşıma dönerler. Fragmentasyon sadece trombüs-fibrin birikimi ile etkileşmeden değil, genç eritrositlerdeki integrinlerin vasküler hücre adhezyon molekülü 1 gibi endotel hücreleri tarafından eksprese edilen adezyon moleküllerine bağlanmasından da kaynaklanabilmektedir.[102]

Primer MAHA sendromları, spesifik tedavi gerektiren muhtemel bir nedeni olan spesifik bozukluklardır; kalıtsal ve edinsel bozuklukları içerir.[104]-[105].Primer MAHA, hemolitik üremik sendrom ve trombotik trombositopenik purpura (TTP) gibi altta yatan sekonder bir nedenin olmadığı durumlar için kullanılır. Yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu (DIC),hipertansiyon, ilaçlar, maligniteler,radyasyon, konjenital malformasyonlar ve immünolojik hastalıklar gibi sebepler sekonder MAHA nedenleri arasındadır.[106]

Trombotik trombositopenik purpura (ağır ADAMTS13 eksikliğinden kaynaklanan TTP;TMA) ve hemolitik üremik sendrom (HUS; Shiga toksin aracılı TMA) dışında, altta yatan nedeni belirten isimler kullanıyoruz. Patofizyolojik mekanizmalar artık daha iyi anlaşıldığı için terminoloji daha da geliştirilebilir. Ancak bazı özel durumlar vardır. Örneğin;"Atipik hemolitik üremik sendrom (aHUS)" terimini kullanmıyoruz.Bu terim; mikroanjiyopatik hemolitik anemili (MAHA), trombositopeni ve diyare ile ilişkili olmayan böbrek yetmezliği olan çocukları

tanımlamak için tarihsel olarak kullanılmıştır. Terim daha sonra tamamlayıcı aracılı TMA için bir ad olarak kabul edilmiştir, ancak ağır ADAMTS13 eksikliği veya belgelenmiş Shiga toksinine sahip olmayan TMA'li tüm hastaları tarif eder konumuna gelmiştir. Primer MAHA'yı tanımlamak için "idiyopatik" terimini de kullanmayız. Bu terim, tarihsel olarak, TMA'ya neden olabilecek bilinen başka koşullara sahip olmayan hastalarda ADAMTS13 eksikliğini ima etmek için kullanılmıştır. Bu yüzden "İdiyopatik" tabiri de spesifik değildir ve bundan kaçınılmalıdır.[101]

TTP, ADAMTS13'ün ciddi bir eksikliği ile tanımlanır (<yüzde 10 aktivite), ancak TTP teşhisi sonuçta klinik bulgulara dayanır. Çünkü ADAMTS 13 ölçümleri genellikle birkaç gün boyunca sonuçlanmayabilir veya farklı test yöntemleri farklı sonuçlar verebilir. ADAMTS13'ün eksikliği, kalıtsal da olabilir (Upshaw-Shulman sendromu) ya da ADAMTS13 aktivitesinin bir otoantikor tarafından inhibe edilmesinin bir sonucu olarak da edinilebilir.[6]

TTP, böbrek boyunca gözlenen mikrotrombüslerle birlikte böbrek fonksiyonunun asgari anormalliklerini içerebilirler. TTP'de tipik olarak primer MAHA sendromlarından daha şiddetli trombositopeni gözlenir ve organ hasarının daha sistemik belirtilerine sahiptir. TTP'de merkezi sinir sistemi anormallikleri, kalp, pankreas, tiroid, adrenal bezler, bağırsak mukozası ve diğer dokularda hasarlanmalar ortaya çıkabilir. TTP'li hastalarda tipik olarak akciğerler iskemik hasardan korunur.[107]

TTP, periferik yaymada fragmantasyon görülmesi ile beraber MAHA ve trombositopeni ile karakterize bir klinik tablodur. Bu klinik tabloya nörolojik bulgular, ateş ve böbrek yetmezliği de eşlik edebilir. İlk olarak 1924'te Moschowitz tarafından mikroanjiopatik hemoliz, ateş, hemiparezi ve peteşi gibi bulguları olan genç bir kızın otopsisinde terminal arteriyollerde hyalin trombüsler gösterilmesi ile tanımlanmıştır. 1947'de ise Singer ve arkadaşları bu bozukluğu TTP olarak adlandırmıştır.[108]

2.2.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji

TTP nadir görülen bir tablo olduğu için epidemiyolojik veriler oldukça azdır. Etnik yatkınlıkta farklılık tespit edilememesine rağmen ailevi yatkınlık olduğu söylenebilir. Kadınlarda erkeklere kıyasla 3/2 kat daha sık görülür. Hastalık genellikle 3. ve 4. dekatlarda ortaya çıkar.[109]

Oklahoma TTP-HUS Kayıt Defteri'nden alınan verilere dayanarak edinilen TTP insidansı, yılda bir milyon yetişkin başına yaklaşık üç vakadır. Edinilmiş TTP tanısı için ortalama yaş 41 (9 ila 78 yıl)'dir. Edinilmiş TTP, çocuklarda çok nadir görülür. Tahminimize göre 18 yaşından küçük çocuklarda edinilmiş TTP insidansı yılda yaklaşık 10 milyonda birdir (yani yetişkinlerde olduğundan yaklaşık 30 kat daha az görülür.) Çocuklarda, edinilmiş TTP yerine kalıtsallık olasılığı daha çok göz önünde bulundurulmalıdır. [110].

TTP riskinde artışla ilişkili demografik özellikler arasında kadın cinsiyet ve siyah ırk başlarda gelmektedir; bu özellikleriyle TTP, sistemik lupus eritematozusun (SLE) demografik özelliklerine de benzerlik göstermektedir.[111] Ayrıca İngiltere'deki TTP kayıtlarına bakılarak yapılan bir çalışmada, vakaların yüzde 75'ini kadınların oluşturduğu ortaya çıkmıştır.[112]

Son 10 yılda hastalık insidansında artış izlenmiştir. İnsidanstaki bu artış hastalığın daha fazla farkında olunmasının yanı sıra başka bir nedenle açıklanamayan MAHA ve trombositopeninin tanı için yeterli kabul edilmesinden kaynaklanmaktadır. Bunun yanında kemik iliği ve solid organ transplantasyonundaki artışa ve yüksek doz kemoterapi uygulamalarına paralel olarak da hastalığın görülme sıklığında artış olduğu düşünülmektedir. Tedaviye yönelik uygulanmaya başlanan plazmafereze bağlı olarak, akut mortalite azalmıştır ve artık daha çok kronik TTP olgusu ile karşılaşılmaktadır.[113]

Upshaw 1978'de TTP'nin çocukluk çağından başlayarak nükslerle seyreden konjenital tiplerini tanımlamış ve o tarihten günümüze kadar birçok vaka bildirilmiştir. Erişkin yaşta görülen TTP'nin idiyopatik şekilleri yanında çeşitli klinik tablolara eşlik eden formları da bulunmaktadır. İdiyopatik TTP, altta yatan sekonder bir nedenin gösterildiği TTP vakalarından daha sık görülmektedir. Allojenik veya

otolog kök hücre nakilleri ve solid organ transplantasyonlarını takiben de TTP gelişebilir. Özellikle graft versus host'ta (GVHD) sepsis varlığı ile siklosporin kullanımı TTP oluşumunu tetiklemektedir. Siklosporin, mitomisin ve diğer immünsüpresif ilaçlar yavaş ve doza bağımlı olarak; tiklopidin ve kinin gibi ilaçlar akut immün toksisite ile TTP'ye neden olabilirler. Gebelik seyrinde de TTP görülebilir ve preeklampsi/eklampsi veya HELLP sendromu ile karıştırılabilir. Skleroderma, Sistemik Lupus Eritematozus (SLE), antifosfolipid sendromu Wegener Granülamatozu gibi yaygın vaskülit yapan hastalıklara TTP eşlik edebilir. Mide kanseri başta olmak üzere birçok malign hastalık seyrinde de TTP gelişebilir. [114]

2.2.2. TTP Patofizyolojisi

Trombospondin tip 1 motif elemanı 13 (ADAMTS13) ile bir disintegrin benzeri ve metaloproteinazın keşfi, trombotik trombositopenik purpura'ya (TTP) olan yaklaşımımızda devrim yarattı.

Edinilmiş TTP'li hastaların çoğu, plazma değişim ve rituksimabın bir kombinasyonuna cevap verir, ancak bazıları ölür veya cevap vermeden önce geri dönüşü olmayan nörolojik bozukluklar kazanır ve relaps tahmin edilemeyebilir. Bununla birlikte, TTP'nin patofizyolojisi bilgisi, otoantikör üretimini hedefleyerek, ADAMTS13'ü yenileyerek ve kalıcı ADAMTS13 eksikliğine rağmen mikrovasküler trombozu bloke ederek erken ölümleri önlemenin yeni yolları konusunda ilham verdi. Ek olarak, ADAMTS13'ün izlenmesi, koruyucu tedavi için ilerleyen zamanlarda nüks riski olan hastaları belirleme potansiyeline de sahiptir.[115]

Patogenezin temelinde, endotel hasarı ve trombosit fonksiyonlarındaki artış sonucu trombosit-endotel ilişkisindeki dengenin tromboz lehine bozulması yatmaktadır. Toksinler, birtakım ilaçlar, yüksek doz kemoterapi, enfeksiyonlar, arı sokması ve otoantikörler endotel hasarına neden olabilir.[116]

Endotel hasarını takiben TTP gelişiminde von willebrand faktör (vWF) anormalliklerinin anahtar rol oynadığı bilinmektedir. [117]-[118].vWF megakaryositlerde ve endotel hücrelerinde sentezlenen multimerik bir glikoproteindir. Subendotelyal vWF özellikle stres zamanında hasarlanan endotel

bölgelerine trombositlerin adezyonu için gereklidir. Çok büyük vWF multimerleri trombositleri direkt olarak aglütine edebilmektedir. Plazmaya salınan vWF, bir metalloproteaz olan ADAMTS 13, diğer bir ismiyle von Willebrand Faktör cleaving protease (vWF CP) enzimi tarafından daha küçük multimerlere parçalanır. Akkiz formlarda bu enzime karşı oluşmuş antikorlar mevcutken, konjenital TTP' de bu enzimde yapım kusuru bulunur.[119] Konjenital TTP'de proteaz aktivitesi düşük saptanırken, antikor bulunmaz. Enzimde eksiklik veya antikora bağlı inhibisyon sonucu çok büyük vWF multimerleri yıkılamaz ve trombositlerle etkileşir.[118]

ADAMTS 13 aktivitesinin eksik olduğu bazı hastalarda vWF multimerleri parçalanabilmektedir. ADAMTS 13 enzim aktivitesi normal olan TTP hastalarında calpain ve diğer proteazlar farklı vWF multimerleri oluşturabilir. Bu farklı vWF multimerleri Gp 2b/3a kompleksine artmış aktivite ile trombüs oluşmasına yol açabilirler. TTP'li hastaların plazmasında oluşan trombosit-nötrofil agregatları artmış proteaz aktivitesinden sorumlu tutulabilir. ADAMTS 13 enzim aktivitesi normal bireylerde, faktör 5 Leiden mutasyonunun trombotik mikroanjyopati gelişiminde genetik risk faktörü olabileceği ileri sürülmüştür. [120].Konjenital olarak ADAMTS 13 enzim aktivitesi eksik olan bireylerde erişkin yaşta semptomlar ortaya çıkabilmektedir. Bu gibi nedenlerden ötürü düşük ADAMTS 13 enzim düzeyi ve vWF anormallikleri TTP patogeneğinde temel belirleyici olmasına rağmen, TTP gelişiminde rol oynayan başka faktörler de bulunmaktadır.

2.2.3. Klinik Bulgular ve Laboratuvar

TTP'nin klasik karakteristik bulguları MAHA, trombositopeni, ateş, nörolojik semptomlar ve böbrek fonksiyon bozukluğundan oluşan pentad'dır[50].Bell ve Ridolfi'nin 258 TTP'li olgu içeren serisinde anemi, trombositopeni ve nörolojik bulgulardan oluşan üçlü semptomatoloji %78 hastada görülmüştür. Ancak hastaların sadece %40'ında tüm bulgular görülmüştür. Hastalık genellikle yorgunluk,halsizlik, karın ağrısı, bulantı ve kusma gibi nonspesifik bulgularla başlar, hemorajik ve nörolojik semptomlar ile devam eder.

MAHA ve trombositopeninin başlangıç semptomları yorgunluk, dispne, peteşi veya diğer kanamaları içerebilir. Önemli olarak, TTP'li hastaların hepsi kritik bir şekilde hasta değildir. Hafif zayıflık ve baş dönmesi, karın ağrısı, kolay morarma veya bulantı ve kusma gibi hafif şikayetler ile klinisyene başvurabilirler. Bazı hastalarda, tam kan sayımında (CBC) şiddetli trombositopeni ve MAHA ortaya çıkana kadar TTP teşhisi düşünülemez.[121]

TTP'de organ tutulumu sıklıkla merkezi sinir sistemini ve/veya gastrointestinal sistemi etkiler. Renal biyopside renal tutulum görülür, ancak akut böbrek hasarı nadirdir. Kalp gibi diğer organlar da etkilenebilir. Akciğer tutulumu nadirdir.[107]

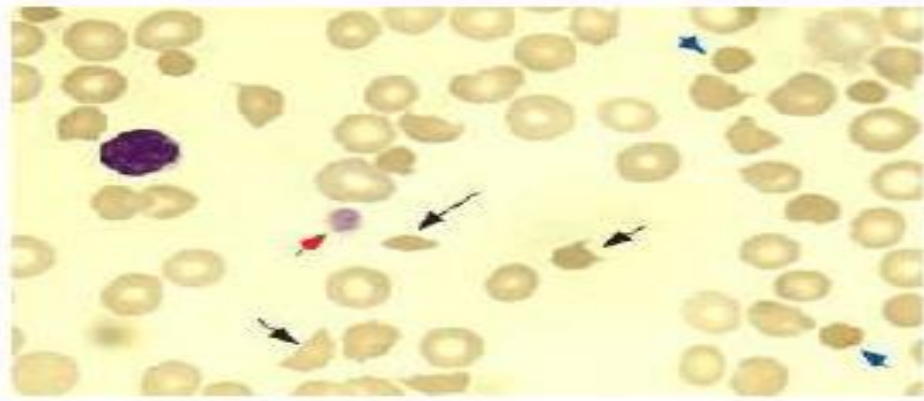
Tanı anında % 75 olguda MAHA ve trombositopeninin yanında nörolojik semptomlar da bulunmaktadır. Nörolojik bulgular hızlı gelişir ve aniden ortaya çıkar. En sık olarak baş ağrısı ve konfüzyon hali gözlenirken, konuşma ve görme bozuklukları, pleji, parezi, konvülsiyon ve komaya varan geniş spektrumda nörolojik semptomlar da olabilir.[122]

Derialtı kanama tablolarından peteşi, purpura ve ekimoz; gastrointestinal kanamalar; retinal kanamalar; ürogenital kanamalar en sık gözlenen kanama çeşitleridir. %90 olguda mukokütanöz kanama bulguları mevcuttur. Böbrek yetmezliğine bağlı olarak proteinüri, oligüri, hematüri ve hatta anüri gelişebilir.[123] Ateş %50 hastada görülür. Kardiyak ileti bozuklukları, miyokard enfarktüsü, pankreatit veya barsak duvarı enfarktına bağlı karın ağrısı görülebilen diğer bulgulardandır.

Genellikle ağır bir anemi, değişen ağırlıkta trombositopeni ve nötrofil ağırlıklı orta derecede lökositoz mevcuttur. Anemi; normokrom normositer karakterdedir. Tipik olarak periferik yaymada parçalanmış eritrositler (eritrosit fragmanları, şistozitler, miğfer hücreleri ve mikrosferositler) ve polikromazi bulunur. Erken dönemde şistozitler daha az belirgin olabilir. Retikülosit sayısında artış görülür.[124] TTP Hastalığının eritrosit Morfolojisi Şekil 2 de gösterilmiştir.

Akut bir kalıtsal TTP atağı, her zaman periferik yaymada şistositlerle karakterize olan mikroanjiyopatik hemolitik anemiyi (MAHA) ve trombositopeniyi

içerir, bu bulgular kazanılmış TTP ve diğer primer trombotik mikroanjiyopatilerdekiyle (TMA) aynıdır. MAHA hastalarında laboratuvar bulguları olarak artmış indirekt bilirubin, artmış laktat dehidrojenaz (LDH) ve negatif bir Direkt Coombs testi dahil olmak üzere hemoliz kanıtı vardır. Kalıtsal TTP'de, kazanılmış TTP'ye benzer şekilde serum kreatinin seviyeleri artmış olarak bulunabilir.[125]



Kısa kırmızı ok: İri trombosit
Uzun siyah ok: Helment hücresi
Kısa siyah ok: Miğfer hücresi
Mavi ok: Mikrosferosit

Şekil 2. TTP hastalarının eritrosit morfolojileri

Yaygın intravasküler pıhtılaşmanın (DIC) aksine, kalıtsal TTP'de (ve diğer primer MAHA'larda), pıhtılaşma testleri tipik olarak protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), fibrinojen ve D-dimer dahil olmak üzere normaldir. Bunun bir istisnası, TTP ile ilişkili ciddi organ iskemisinin bir sonucu olarak DIC gelişen bir hasta olabilir.[126]-[127]Plazmada platelet aktive edici faktör seviyeleri artmıştır ve çok büyük vWF multimerleri bulunur.TTP'li hastaların plazmalarında ADAMTS 13 aktivitesinde azalma saptanabilir. Konjenital TTP hastalarında ise ADAMTS 13 genine ait mutasyonlar belirlenebilir.[127]

2.2.4. TANI

Nedeni bulunamayan trombositopeni olgularında Coombs negatif hemolitik anemi ve tipik periferik yayma bulguları varlığında TTP akla getirilmelidir. Tanı için MAHA ve trombositopeni olmazsa olmaz bulgulardır. Periferik yaymada görülecek fragmantasyon TTP tanısına destek olur. Anemi ve trombositopeniye eşlik eden özellikle eritrosit hasarı, bunun yanında kas ve organ iskemilerine bağlı yükselen LDH seviyeleri TTP düşündürür.

TTP, HÜS ve diğer trombotik mikroanjiyopati yapan hastalıklar birbirlerine çok benzemektedirler.HÜS endotelyal hasarın sadece böbrekte olduğu kısmen

lokalize bir hastalığı tarif eder. Genellikle çocuklarda görülür. Hipertansiyonla seyreder ve böbrek yetmezliği daha ağırdır.Karın ağrısı daha sıktır, nörolojik bulgular ise TTP'ye kıyasla daha seyrek izlenir. Bu sebeplerden dolayı TTP, jeneralize tipik bir hematolojik hastalıkken, HÜS daha çok primer nefrolojik bir hastalıktır.[128]Preeklampsi seyrinde görülen HELLP sendromu, vaskülit ile giden hastalıklar, DIC'e yol açan tüm sebepler,maligniteler ve paroksizmal nokturnal hemoglobinüri ayırıcı tanıda yer alan durumlardır.

Skleroderma, SLE,immün kompleks ilişkili vaskülitler, enfeksiyonlar, malign hipertansiyon, septik veya tümör embolisi tabloları trombotik mikroanjiyopatiyi taklit edebilir. Leptospiroz, hem akut böbrek yetmezliği, hem trombositopeni yapan nadir enfeksiyonlardan biridir ve TTP ayırıcı tanısında düşünülmelidir.[129]. Bunun yanında altta yatan SLE'ye ve antifosfolipid sendromuna TTP eşlik edebilir. Kemik iliği transplantasyonu sonrası gelişen TTP, enterik GVHD ile karışabilir.[130]Malignite ve sepsis varlığında gelişebilen DİK, metastatik karsinomlar ve heparine bağlı trombositopeni de TTP ile sık karıştırılan durumlardır.

ADAMTS 13 düzeylerinin malignite, transplantasyon, enfeksiyon, malign hipertansiyon ve ilaçlara bağlı oluşan trombotik mikroanjiyopatilerde normal olması idiyopatik TTP'den ayırt etmede bize yardımcı olabilir.[131]

2.2.5. TEDAVİ

A. Akut atak tedavisi

TTP'de prognoz üzerine belirgin etkisi gösterilmiş seçkin tedavi yöntemi plazma değişimidir (PD); tanı kriterlerini karşılayan tüm erişkin hastalarda PD uygulanmalıdır. Her PD için önerilen replasman dozu 1-1.5 x plazma hacmidir (40 ile 60 ml/kg). Tüm plazma ürünleri (taze donmuş plazma, plazma kriyosüpernatant, patojen inaktive plazma ürünleri) eşit etkinliktedir. PD'nin hemen yapılamadığı durumlarda plazma infüzyonu (20-40 ml/kg/gün) geçici yarar sağlayabilir.[132]

Plazmafereze bağlı komplikasyonlar da gelişebilir. Ürtiker ve kaşıntı hastaların 1/3-2/3' ünde görülür ve antihistaminiklerle tedavi edilebilir. Yüksek hacimli plazma değişimi metabolik alkaloz ve hipokalsemiye neden olur.[132]

Plazma Değişimine Yanıt

Trombosit sayısının $150 \times 10^9/l'$ nin üzerine çıkana, LDH normale dönene ve fokal olmayan nörolojik bulgular düzeline dek PD tedavisine devam edilmelidir. PD ile birlikte, genellikle ilk 2-3 gün içinde trombosit sayısında artış başlar ve değerler bir hafta içinde normale döner. Nörolojik düzelmeye klinik yanıtın ilk bulgusudur; koma ve hemiparezi gibi kritik nörolojik bulgularda düzelmeye görülür. LDH düzeyinde azalma daha az belirleyicidir. Anemi trombositopeniden daha sonra düzelir. En geç düzelen unsur böbrek yetersizliğidir. İlaça bağlı ya da Shiga toksin ilişkili TTP genellikle PD ile hemen düzelir ve alevlenmeler nadirdir. Etyolojisi saptanamayan hastalar PD'ye yanıt değişkendir.[133]

Trombosit sayısının iki gün üst üste normal değerlerde kaldığının görülmesinden sonra PD hastanın durumuna göre kademeli olarak azaltılarak kesilir. Pek çok olguda yanıt kalıcıdır. PD ile birlikte kortikosteroid tedavisi (prednizolon 1 mg/kg/gün veya eşdeğeri) başlandı ise devam ettirilir ve hasta haftada iki kez 2 hafta boyunca izlenir. Bazı hastalarda plazma değişimine ara verilmesi TTP'nin yeniden alevlenmesine yol açar ve trombositopeni tekrarlar. TTP alevlenmeleri

PD'nin kesilmesini takip eden ilk gün içinde olabilsede, genellikle ilk hafta, hemen daima ilk 2 hafta içinde olur.[132]-[134]

Hastanın kötüleşmesi ve trombositopeninin derinleşmesi durumunda plazma değişim kateterine bağlı sepsis mutlaka dışlanmalıdır. Kateteri çekmeden önce trombosit sayısının 1-2 hafta normal değerlerde kaldığının görülmesi önerilir. Kateter çekildikten sonra eğer PD ile birlikte steroid de başlanmışsa hızla azaltılarak kesilmesi önerilir.[134]

Kortikosteroid Tedavisi

PD başlandıktan sonra, hastanın klinik durumuna ve/veya tedaviye yanıtına göre hastaya kortikosteroid tedavisi uygulanıp uygulanmayacağına karar verilmelidir. Ciddi böbrek yetersizliği olan, ilaç ya da E. coli ilişkili TTP olgularında steroid önerilmez. Kortikosteroid tedavisinin gerekliliğine karar verirken hastalığın şiddeti dikkate alınmalıdır. Bilinci açık, kliniği rahat hastada steroid (prednizolon 1 mg/kg/gün veya eşdeğeri) başlandı ise plazma değişimi boyunca uygulanmalı ve tam yanıt alınca hastalarda azaltılarak kesilmelidir. Klinik tablosu ciddi olanlarda başlangıçta yüksek dozda steroid (prednizolon 1 gram intravenöz -3 gün) uygulanabilir.[132]

Antiagregan İlaçlar

Yararları tartışmalıdır. TTP seyrini değiştirmezler. Trombosit sayısı $50 \times 10^9/l$ ve üzerinde olan hastalarda tromboprolaksi için düşük doz aspirin (80-100 mg/gün) kullanılması önerilir.

Trombosit Transfüzyonu

Genellikle kontrendikedir. Sadece hayatı tehdit eden kanama varlığında uygulanabilir. Kateter takılması gibi girişimsel işlemler çok düşük trombosit sayılarında dahi güvenle uygulanabilir.

B. Refrakter ve nüks hastalıkta tedavi

Bazı hastalarda 4-7 günlük plazma değişimine rağmen trombosit sayısı artmayabilir ya da sürekli plazma değişimine rağmen başlangıçta artan trombosit sayısı tekrar düşebilir. Bazen tabloya yeni nörolojik bozukluklar, yaşamsal organlara ait iskemi gibi yeni klinik bulgular eklenebilir. Bu durumlarda hastalığın şiddetine göre tedavi yoğunluğunu artırmak gerekebilir. Ek olarak yüksek doz prednizolon 1g/gün-3 gün süreyle verilebilir. Rituksimab 375mg/ m² /hafta- 4 hafta diğer bir seçenektir. Refrakter ya da kritik hastalığı olanlarda günde iki kez plazma değişimi (her defasında bir plazma volümü olacak şekilde) yararlı olabilir. Bu uygulama ile klinik bulgular düzelir ve trombosit sayısı artmaya başlarsa PD sıklığı yeniden günde bire düşürülebilir.[134]-[135]

Plazma değişimine dirençli olgular immunosupresif tedaviye yanıt verebilir. İmmunosupresif tedavi siklofosamid veya vinkristin (2 mg İV/hafta 2-14 hafta) şeklinde uygulanabilir. Siklosporin tedavisi diğer tedavilere yanıt alınamayan olgularda uygulanabilecek bir diğer seçenektir.[135]

Splenektomi Tedavisi

Plazma değişimi ve immunosupresif tedaviye dirençli olgularda kalıcı remisyon sağlamak ya da nüks sıklığını azaltmak amacıyla splenektomi yapılabilir. Laparoskopik splenektomi trombosit sayısına bakılmaksızın güvenle uygulanabilen bir yöntemdir.[132]-[134]

İyileşme Sonrası İzlem ve PD'nin Etki Mekanizması

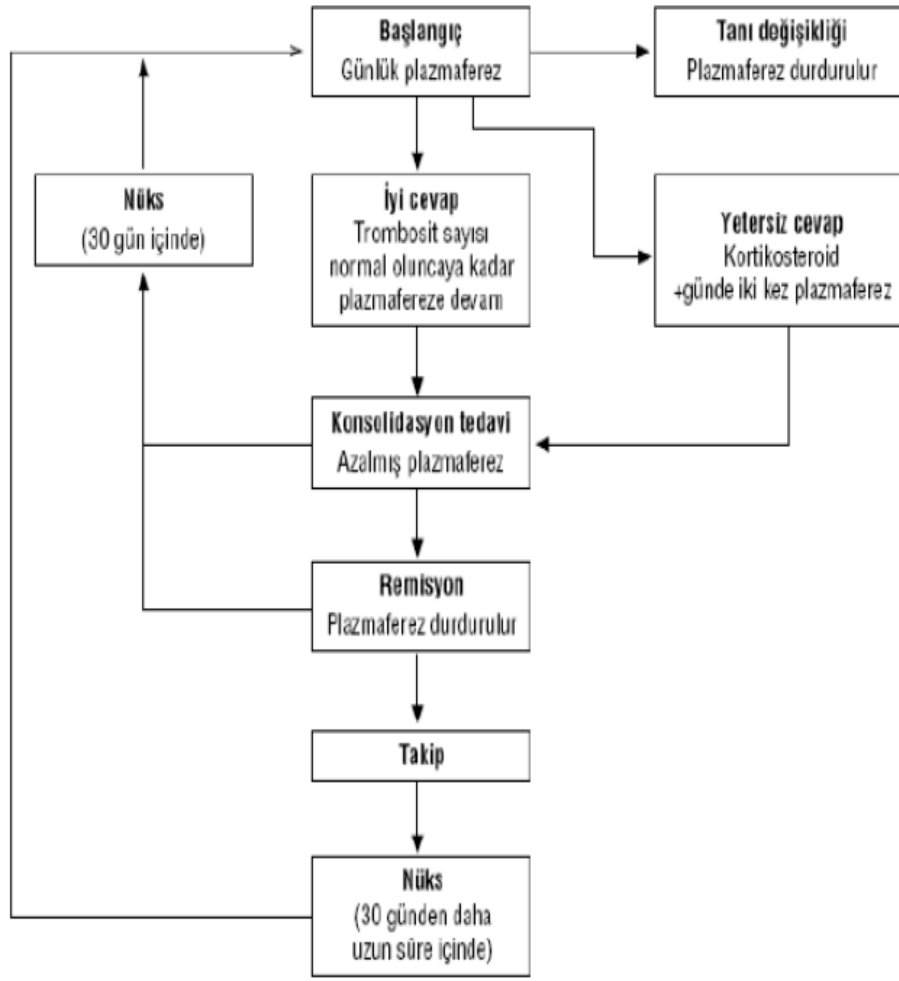
İlk ay haftalık, sonrasında ayda bir kez hemogram ve LDH kontrolü 1 yıl süre ile yapılmalıdır. Herhangi bir yakınma/belirti gelişirse kontrol zamanı beklenmeden trombosit sayısına bakılmalıdır. TTP öyküsü olan kişilerde infeksiyon, cerrahi, aşılama ve ilaç kullanımı gibi durumlar yakın izlem gerektirir.[132]-[135]

Tedavisiz olgular ölümlerle sonuçlanmaktadır. Kesin tanı konmasını beklemeksizin de tedavi başlanabilir. Günümüzde kullanılan seçkin tedavinin terapötik plazma değişimi yani plazmaferez olduğunu söylemiştik. Sadece plazma

infüzyonu kullanılması yeterli değildir. Plazmaferez tedavisine yaklaşık %80 yanıt alınmaktadır. İlk hafta günde bir kez plazmafereze yanıt yoksa, daha fazla miktarda plazma değişimi yerine plazmaferezin günde iki kez yapılması önerilmektedir.

Terapötik plazma değişimi, aferez cihazı kullanılarak hasta plazmasının uzaklaştırılması ve yerine uygun replasman sıvılarının konulması işlemidir. Bu sayede plazmada bulunan ve çeşitli hastalıkların patogeneğinde rol alan maddelerin (kriyoglobulin, monoklonal proteinler, immün kompleksler, lipoproteinler, alloantikorlar, otoantikorlar, ve toksinler) plazma seviyelerinde düşüş izlenir. Önceleri manuel aferez işlemleri kullanılırken, günümüzde otomatik devamlı akım aferezleri manuel aletlerin yerini alarak daha emniyetle ve kolay uygulanmaktadır.

Plazma değişimi ile trombosit sayısı ve LDH saatler içinde düzelebildiği gibi düzelmenin 1 haftayı geçtiği olgularda vardır. Özellikle hemoglobin değerinde tedavi sonrası düşme beklenebilir. Trombosit sayısı ve LDH düzeyi iki gün süreyle normal sınırlarda seyreden ve kliniği tamamen düzelen hastalarda plazmaferez azaltılarak kesilebilir. %20 olguda plazmafereze yanıt alınamayabilir. Bu olgularda 14 gün günde iki kez plazmaferez, yanıt yoksa diğer tedavi seçenekleri gözden geçirilmelidir. Şekil 3'te Oklahoma Blood Institute'ün TTP tedavisi için önerdikleri algortima (plazmaferez tedavi algoritması) görülmektedir.



Şekil 3. Oklahoma Blood İnstitute'ün TTP tedavisi için önerdikleri algoritma (plazmaferez tedavi algoritması)

TTP Tedavisinde Diğer Yaklaşımlar

Akut olgularda plazmaferez ile birlikte steroid ve antiagregan ilaç kullanımı nüksü ve iyileşmeyi etkilememektedir. Ancak tedavi sırasında yeni atak görülüyorsa ve plazmafereze yetersiz yanıt varsa mutlaka steroid verilmelidir. Plazmaferez yapma olanağı yoksa plazma infüzyonu ile beraber steroid başlanmalıdır. Günlük 60 mg ila 1 gr arasında steroid dozları kullanılmıştır. Yüksek doz steroid tedavisinin ilk basamakta kullanımı ile ilgili yeterli veri mevcut değildir. Çok ciddi trombositopeni ve nörolojik tutulumu olanlar dışında yüksek doz steroid tavsiye edilmemektedir. Bir

çalışmada plazmaferezle kombine olarak standart doz (1 mg/ kg) ve yüksek doz (20 - 25 mg/ kg) steroid karşılaştırılmış, benzer yanıt oranı gözlenmesine rağmen yüksek doz steroid grubunda remisyona ulaşma süresinde gecikme tespit edilmiştir.

Plazmaferezin en önemli komplikasyonları kateter sorunları (pnömotoraks, kanama, venöz trombüs) ve sistemik enfeksiyonlardır. Bunların yanında serum hastalığı, alerjik reaksiyonlar, vazovagal belirtiler, sitrat ilişkili semptomlar ve ateş görülebilir. Tromboferez nedeniyle hemen işlem sonrasında trombosit sayısının düşebileceği unutulmamalıdır.

En son yapılan plazma değişiminden sonra ilk 4 haftada hastalık tekrarlarsa alevlenme, 4 haftadan sonra hastalık tekrarlarsa relaps olarak değerlendirilmektedir. Genellikle ilk yılda relaps görülse de 10 yıl sonrasında da olabilmektedir. Kanada Aferez Grubu'nun 10 yıl süreyle izlediği hastalarda %36 oranında relaps tespit edilmiştir. Bu tür olgularda ivedilikle plazmaferez işlemine tekrar başlanmalıdır.

Intravenöz immünglobulin (400 mg/kg, 5 gün), azatiyopürin, vinkristin (1 mg, 3-4 gün arayla, total 4 doz), siklofosfamid (pulse), siklosporin A kullanılıp tedavi edilen dirençli olgular bildirilmiştir. Anti-CD 20 (rituksimab), kombine kemoterapi (CHOP), mikofenalat mofetil ve periferik kök hücre nakli diğer tedavilere dirençli olgularda denenebilir.

Semptomatik anemisi olan olgulara eritrosit süspansiyonu mutlaka verilmelidir. Trombosit süspansiyonu verilmesi ani ölüm riski doğurmaktadır. Trombosit süspansiyonunun hayatı tehdit edici kanamalar dışında verilmesi önerilmemektedir.

Hastalar, en son yapılan plazma değişiminin ardından haftalık tam kan sayımı ve LDH ile dört hafta izlenmelidir. Trombosit sayısı ve LDH düzeyinin stabil kaldığı ilk dört haftanın ardından aylık kontroller yeterli olacaktır. Enfeksiyon ve sistemik semptom varlığında mutlaka tam kan sayımı yapılmalıdır. Renal fonksiyonlar uzun dönem takip edilmelidir. Nörolojik sekellerin iyileşmesi çok uzun sürebilmektedir. İlaça bağlı TTP düşünülen olgularda aynı ilaç kesinlikle tekrar verilmemelidir.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmaya 1 Ocak 2011 ile 15 Temmuz 2018 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Ünitesinde takip edilen İmmün trombositopenik purpura, Trombotik trombositopenik purpura hastaları dahil edildi. 84 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaş,komorbid hastalıklar,splenektomi öyküsü, splenektomi sonrası kanama ve tromboz durumu,ilaç anamnezlerini içeren hikâyeleri, dosyaları incelenerek kaydedildi. Laboratuar bulguları elektronik veri tabanı kullanılarak kaydedildi. Hastalar özellikle tromboz varlığı ve yeri, kanama varlığı ve yeri açısından incelendi. Hastaların hastaneye kabulünde tedavi öncesinde,tedaviden 1 hafta sonra ve tedaviden 1 ay sonraki hemoglobin,lökosit, trombosit ve kreatinin değerleri arasında fark olup olmadığı karşılaştırıldı.

Çalışmaya yaş grubu farketmeksizin tüm yaş grubundaki hastalar dahil edildi. TTP tanısını doğrulamak için 5 kriterden en az ikisinin(MAHA ve trombositopeni) yanında periferik yaymada fragmente eritrosit bulunması da gerekli görüldü. TTP hastaları için tam remisyon, iki kan sayımında trombosit sayısının $100\ 000/\text{mm}^3$ 'ten büyük olması ve nörolojik bulguların kaybolması olarak; kısmi remisyon ise trombosit sayısının $100\ 000/\text{mm}^3$ 'ten küçük olması ve nörolojik bulguların kaybolması olarak kabul edildi. Trombosit sayısı $150\ 000/\text{mm}^3$ 'ten küçük olan ve bunu açıklayabilecek başka bir durum sözkonusu olmayan hastalar ITP olarak kabul edildi.

3.2. Bakılan Parametreler

Hastalar kanama varlığı ve yeri, tromboz varlığı ve yeri açısından incelendi. ITP de ve TTP de daha çok hangi hemostatik bozukluğun ortaya çıktığı araştırıldı. Bu hemostatik bozuklukların tedavi öncesinde mi yoksa sonrasında mı ortaya çıktığı araştırıldı. Hasta dosyalarında kayıtlarda olduğu kadarıyla klinikleri hakkında bilgi alındı. Hastalarda mevcut olan hemostatik bozukluğun tedavi sonrasında değişip

değişmediği araştırıldı.Örn; Steroid tedavisi alan ITP hastalarında steroid dışı tedavi alanlara oranla daha çok kanama değil de tromboz görülebileceği gibi ya da ITP hastalarında splenektomi tedavisi sonrasında olmayanlara oranla tromboz sıklığının kanamaya göre daha fazla olacağı gibi vs.. Hastalık gruplarının tedaviden 1 hafta ve 1 ay sonra olan hemoglobin,lökosit, nötrofil,trombosit ve kreatin değerleri karşılaştırıldı.Hastaların özellikle de ITP hastalarının varsa splenektomiden 1 hafta ve 1 ay sonra bakılan hemoglobin, lökosit, nötrofil, trombosit, kreatin değerleri arasında fark olup olmadığı karşılaştırıldı.Splenektomiden sonra daha çok kanama mı yoksa tromboz mu olup olmadığı karşılaştırıldı.Kanama varsa nerde, tromboz varsa nerde olduklarına bakıldı ve karşılaştırıldı.Hastalarda mevcut olan bu tedavilerden sonra splenektomi olsun ya da olmasın kanama ve tromboz olduğu durumlarda o anki hemoglobin,lökosit,nötrofil,trombosit ve kreatin değerlerine bakıldı ve aynı zamanda da karşılaştırıldı.

Tüm bunların yanında ITP ve TTP hastalık gruplarında görülen komorbid hastalık grupları da araştırıldı.Hastaların bu komorbid hastalıklara binayen almış olduğu diğer medikal tedaviler de araştırılıp not alındı.Çalışmada ITP ve TTP hastalık gruplarına malignitenin eşlik edip etmediği de araştırıldı.

3.3. İstatiksel Analiz

Verilerin analizinde *Statistical Package for Social Sciences version 20.0 for Windows* paket programı kullanıldı. Sürekli değişkenler sıklık, ortalama ya da ortanca şeklinde belirtildi. Normal dağılıma uyan sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma ($X \pm SD$), normal dağılıma uymayan değişkenler ortanca ve çeyrekler arası aralık (IQR) olarak verildi. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov- Smirrov testi ile değerlendirildi.

Ortalama ve standart sapma ile verilen değerler için t-test ya da tek yönlü varyans analizi (ANOVA), ortanca ile verilen değerler için 3'lü grup analizinde Kruskal- Wallis, ikili grup analizinde Mann- Whitney U testi kullanıldı. Sıralı değişkenlerse ki-kare testi, Fisher's exact testi ile analiz edildi. $p < 0.05$ için sonuçlar istatistik olarak anlamlı kabul edildi.

3.4. Araştırmanın Etik Yönu

Çalışma retrospektif olarak yapıldı. Üniversite Etik Kurulunun onayı alındı.

4.BULGULAR

4.1. Olgulara ait özellikler

Çalışmaya 84(67 ITP ve 17 TTP hastası) alındı.ITP hastalarının yaş ortalaması $53,57 \pm 20,092$,TTP hastalarının yaş ortalaması $52,18 \pm 12,895$ olarak bulundu.ITP hastalarının 43 ü(%64)kadın,24'ü (%36) erkekti. TTP hastalarının 12'si (%71) kadın,5'i(%29) erkekti.Hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. ITP ve TTP Hastalık Gruplarının Demografik Özellikleri

	ITP	TTP	P
Olgu sayısı (n)	67	17	-
Yaş (ortalama \pm SD)	$53,6 \pm 20,1$	$52,2 \pm 12,9$	0,91
Kadın/Erkek (n/%)	Kadın: 43 (%64) Erkek: 24 (%36)	Kadın: 12 (%71) Erkek: 5 (%29)	0,78
Diabetes mellitus	8	2	-
Hipertansiyon	12	4	-
Koroner Arter Hastalığı	9	1	-
Malignite	4	1	-
Diğer hastalıklar var veya ek komorbid hastalık yok	34	9	-

ITP ve TTP hastalık grupları arasında yaş ortalamaları arasında anlamlı fark olup olmadığı bağımsız örnekler Mann-Whitney U test kullanılarak karşılaştırıldı ve hastalık grupları arasında anlamlı fark saptanmadı.(P=0.91). TTP ve ITP hastalık grupları arasında cinsiyet yönünden anlamlı fark olup olmadığı Fisher'in kesin testine bakılarak karşılaştırıldı ve yine her iki hastalık grupları arasında anlamlı fark saptanmadı.(P=0.78)

4.2. ITP ve TTP hastalık gruplarında klinik özelliklerin dağılımı ve Eşlik Eden

Komorbid Hastalıklar

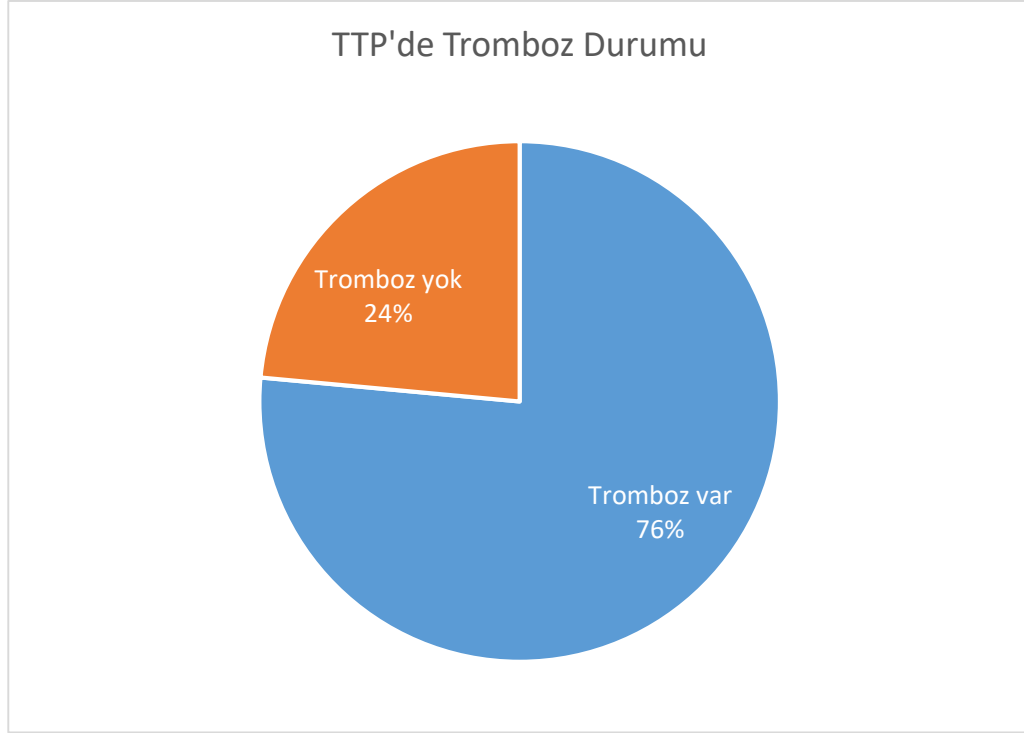
ITP ve TTP hastalıklarında görülen kanama ve trombozun karşılaştırılması Tablo 2 de yer almıştır.ITP ve TTP hastalık grupları arasında hem kanama açısından

hem de tromboz açısından anlamlı fark olup olmadığı Fisher'ın kesin testi yapılarak karşılaştırıldı. Kanama açısından P değeri<0.01 olarak belirlendi ve anlamlı fark var saptandı.Tromboz açısından da P değeri =0.02 olarak belirlendi ve anlamlı fark var saptandı.

Tablo 2. ITP ve TTP Hastalıklarında Görülen Kanama ve Trombozun karşılaştırılması

	ITP	TTP	P
Olgu sayısı(n)	67	17	-
Tromboz			
Var	21(%31)	13(%76)	
Yok	46(%69)	4(%24)	0.02
Kanama			
Var	27(%40)	(%0)	
Yok	40(%60)	17(%100)	<0.01

TTP hastalarında oransal olarak daha çok tromboz gözlemlendi.17 TTP hastasının 13 ünde Tromboz olduğu,4 hastada herhangi bir klinik hemostaz bozukluğu olmadığı saptandı ve hiçbir hastada kanama gözlenmediği ortaya çıktı.TTP hastalarında tromboz yerlerine bakıldığında 10 hastada arteriyel tromboz(trombotik serebrovasküler olay),3 hastada ise venöz tromboz(DVT) saptandı.TTP hastalarında gözlenen tromboz oranı Şekil 4'te gösterilmiştir.



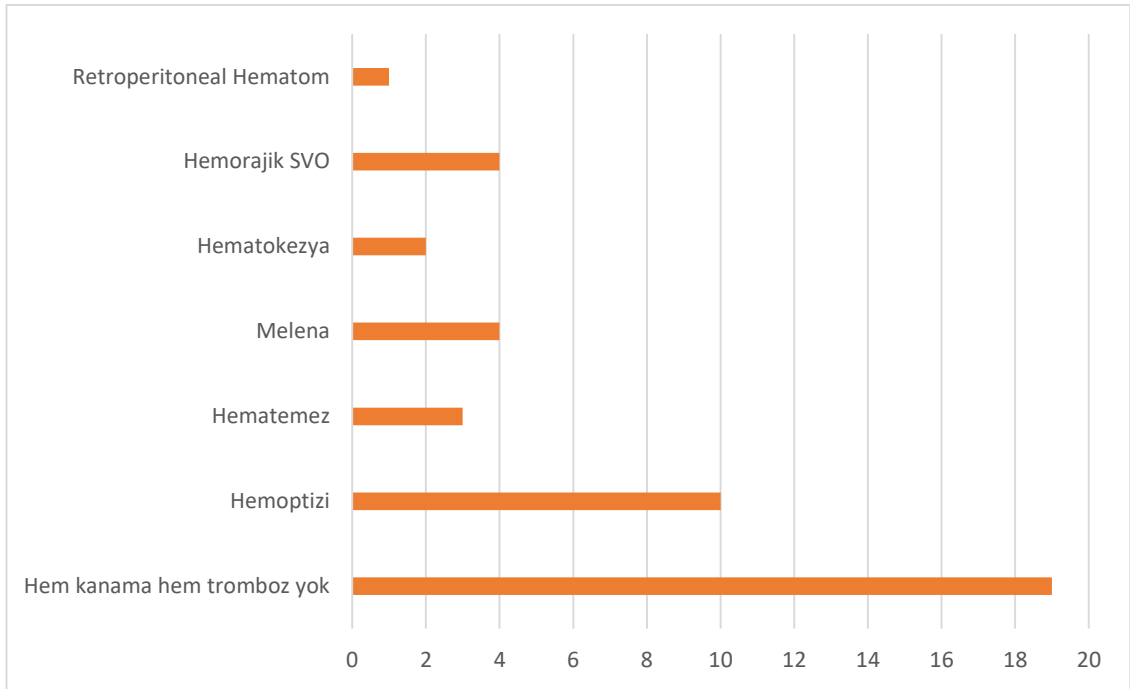
Şekil 4. TTP Hastalarında Gözlenen Tromboz Oranı

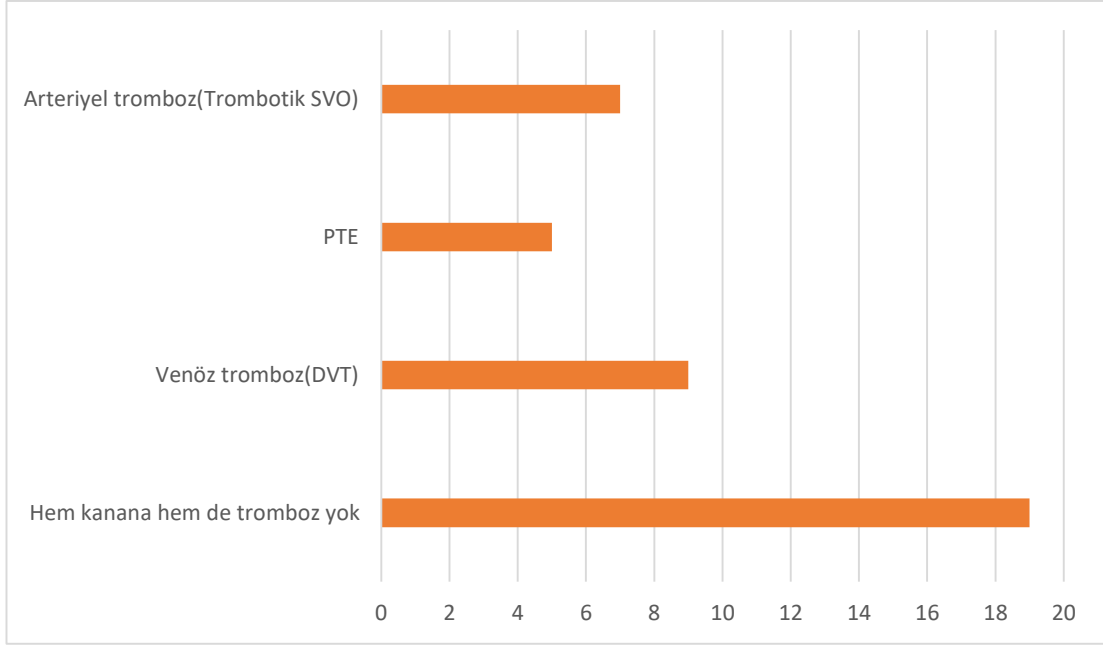
ITP hastalarında ise oransal olarak daha çok kanama gözlemlendi. 67 ITP hastasının 27 sinde kanama saptandı. Kanama yerlerine bakıldığında 6 hastada hematemez, 2 hastada hematokezya, 10 hastada hemoptizi, 4 hastada melena, 4 hastada hemorajik SVO ve 1 hastada da retroperitoneal hematoma saptandı. ITP hastalarında gözlenen kanama yerleri ve sayıları Tablo 3 ve Şekil 5'te gösterilmiştir. ITP hastalarının 21 inde tromboz saptandı. Trombozların 9 tanesi venöz tromboz (DVT), 5 tanesi PTE ve 7 tanesi de arteriyel tromboz (trombotik serebrovasküler olay) şeklindeydi.

ITP hastalarında mevcut olan trombozların 17 tanesi Splenektomi tedavisi sonrasında gözlenirken, 4 tanesi ise splenektomi tedavisi almayıp sadece Steroid tedavisi sonrasında gözlemlendi. Tromboz saptanan ITP hastalarının tromboz yerlerine göre sınıflandırılması Tablo 4 ve Şekil 6'da gösterilmiştir.

Tablo 3. ITP Hastalarında Gözlenen Kanama Yerleri ve Sayıları

Kanama Yeri (n/%)	ITP n=67
Hem kanama hem de tromboz yok	19(%28.3)
Hemoptizi	10(%14.9)
Hematemez	6(%8.9)
Melena	4(%5.9)
Hematokezya	2(2.9)
Hemorajik SVO	4(%5.9)
Retroperitoneal Hematom	1(%1.4)

**Şekil 5.** ITP Hastalarında Gözlenen Kanama Yerleri ve Sayıları



Şekil 6. İTP hastalarının tromboz yerlerine göre sınıflandırılması

Tablo 4. İTP Hastalarının Tromboz Yerlerine Göre Sınıflandırılması

Tromboz yeri (n/%)	İTP n=67
Hem kanama hem de tromboz yok	19(%28.3)
Venöz tromboz(DVT)	9(%13.4)
Arteriyel tromboz(Trombotik SVO)	7(%10.4)
PTE	5(%7.4)

67 adet İTP hastasının 4'üne malign hastalık eşlik etmekteydi. Eşlik eden malign hastalıkların 2'si Hodgkin Lenfoma, 1'i Non-Hodgkin Lenfoma ve 1'i de Kolon Ca'ydı. 17 adet TTP hastasının 1 tanesine malign hastalık eşlik etmekteydi. O da Hodgkin Lenfoma idi.

67 adet İTP hastasının 12'sine komorbid hastalık olarak HT eşlik etmekteydi. 8 tanesine Diyabet hastalığı, 9 tanesine Koroner Arter Hastalığı, 4 tanesine yukarıda belirtildiği üzere Malign hastalıklar eşlik etmekteydi. 17 adet TTP hastalarının 4 tanesine HT hastalığı, 2 tanesine Diyabet hastalığı, 1 tanesine Koroner Arter Hastalığı, 1 tanesine de yukarıda belirtildiği üzere malign hastalık eşlik etmekteydi.

4.3. TTP Hastalarına Ait Bulgular ve TTP Hastalarına Uygulanan Tedaviler

TTP hastalarının tümünde MAHA ve trombositopeni mevcuttu. Bununla beraber 14 (%82.3) hastada ateş, 13 (%76.4) hastada nörolojik bozukluk, 6 (%35.2) hastada ise böbrek fonksiyonlarında bozukluk görüldü. TTP tanısı koyarken 5 kriteri de sağlayan 7 (%41.1) hasta; 4 kriteri sağlayan 5 (%29.4) hasta; 3 kriteri sağlayan 3 (%17.6) hasta bulunmaktaydı. Hastaların 6 tanesine(%35.2) sadece Plazma Exchange tedavisi, 5 tanesine(29.4) Plazma Exchange+Steroid tedavisi, 4 tanesine(%23.5) Plazma Exchange+Ritüksimab+Steroid ve de 2 tanesine de(%11.7) Plazma Exchange+Ritüksimab tedavisi uygulandı. TTP hastalarının hiçbirine Splenektomi tedavisi uygulanmadı. TTP hastalarına uygulanan tedaviler Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. TTP Hastalarına Uygulanan Tedaviler

Uygulanan Tedavi (n/%)	TTP n=17
Sadece Plazma Exchange	6(%35.2)
Plazma Exchange+Steroid	5(%29.4)
Plazma Exchange+Steroid+Ritüksimab	4(%23.5)
Plazma Exchange+Ritüksimab	2(11.7)

4.4. İTP Hastalarına Uygulanan Tedaviler ve Tedavi Sonrasında Gelişen ve Değişen Klinik Hemostaz Bozuklukları

İTP tanısıyla izlenen 67 hastanın tedavisinin değerlendirilmesi sonucunda; 33 tanesine(%49.2) Steroid+İViG tedavisi, 27 tanesine(%40.2) sadece Steroid tedavisi, 3 tanesine (%4.4) Steroid+İViG+Ritüksimab tedavisi, 1 tanesine(%1.4) Steroid+İViG+İmuran tedavisi, 1 tanesine(%1.4) Steroid +Ritüksimab tedavisi, 1 tanesine(%1.4) Steroid+Eltrombopag tedavisi ve son olarak 1 tanesine de(%1.4) sadece İViG tedavisi verilmiş. 32 İTP hastasına tedaviden yanıt alınmadığı için Splenektomi tedavisi uygulanmış. Bu Splenektomi uygulanan 32 hastanın öncesinde

17 tanesine(%53.1) Steroid+İVİG tedavisi,11 tanesine(%34.3) sadece Steroid tedavisi,3 tanesine(%9.3) Steroid+İVİG+Ritüksimab tedavisi ve 1 tanesine de(%3.1) Steroid+İVİG+İmuran tedavisi verilmiş.Tüm ITP hastalarına uygulanan tedaviler Tablo 6'da gösterilmiştir.Splenektomi tedavisi uygulanan hastalara öncesinde verilen tedaviler Tablo 8'de gösterilmiştir. Splenektomi tedavisi uygulanmayan 35 hastanın ise 16 tanesine(%45.7) Steroid+İVİG tedavisi, 16 tanesine(%45.7) sadece Steroid tedavisi,1 tanesine(%2.8) Steroid+Ritüksimab tedavisi, 1 tanesine(%2.8) Steroid+Eltrombopag tedavisi ve 1 tanesine de(%2.8) sadece İVİG tedavisi verilmiş.Splenektomi tedavisi uygulanmayan hastalarda verilen tedaviler Tablo 7 de gösterilmiştir.

32 ITP hastasının Splenektomi tedavisi uygulandıktan sonra 17 sinde Tromboz,10 tanesinde kanama ve 5 tanesinde de herhangi bir klinik hemostaz bozukluğu saptanmamış.

Tablo 6. Tüm ITP Hastalarına Uygulanan Tedaviler

Uygulanan Tedavi (n/%)	ITP n:67
Steroid+İVİG	33(%49.2)
Sadece Steroid	27(%40.2)
Steroid+İVİG+Ritüksimab	3(%4.4)
Steroid+İVİG+imuran	1(%1.4)
Steroid+Ritüksimab	1(%1.4)
Steroid+Eltrombopag	1(%1.4)
Sadece İVİG	1(%1.4)
Splenektomi	32(%47.7)

Tablo 7. Splenektomi Uygulanmayan ITP Hastalarında Verilen Tedaviler

Splenektomi yok (n/%)	ITP n:35
Sadece Steroid	16(%45.7)
Steroid+İViG	16(%45.7)
Steroid+Ritüksimab	1(%2.8)
Steroid+Eltrombopag	1(%2.8)
Sadece İViG	1(%2.8)

Tablo 8. Splenektomi Uygulanan ITP Hastalarına Öncesinde Verilen Tedaviler

Splenektomi var (n/%)	ITP n:32
Steroid+İViG	17(%53.1)
Sadece Steroid	11(%34.3)
Steroid+İViG+Ritüksimab	3(%9.3)
Steroid+İViG+İmuran	1(%3.1)

Splenektomi tedavisi uygulanmayan 35 ITP hastasının tedavi sonrasında 17 sinde kanama oldu,4 tanesinde tromboz oldu ve 14 tanesinde de herhangi bir klinik hemostaz bozukluğu saptanmadı.Splenektomi tedavisi uygulanan ve uygulanmayan ITP hastalarında görülen klinik hemostaz bozukluklarının karşılaştırılması Tablo 9'da gösterilmiştir.Splenektomi uygulanan ve uygulanmayan ITP hastalarında gelişen tromboz Fisher'ın kesin testi kullanılarak karşılaştırıldı,P=<0.01 olarak sonuçlandı ve anlamlı fark saptandı.Kanama içinse P=>0.05 olarak sonuçlandı ve anlamlı fark saptanmadı.

Splenektomi tedavisi uygulanmayan 35 ITP hastasının içinde özellikle sadece steroid tedavisi uygulananların yani 16 tanesinin(%45.7) 4 ünde(%25) tedavi sonrası tromboz görülmesi de dikkat çekiciydi.Bu splenektomi tedavisi uygulanmayıp sadece

steroid tedavisi uygulanan 16 hastanın 4 ünde(%25) tedavi sonrası tromboz, 4 ünde(%25) kanama ve 8 inde(%50) ise herhangi bir klinik hemostaz bozukluğu saptanmadı.Splenektomi uygulanmayan 35 ITP hastasının 16 sına (%45.7) Steroid+İVİG verildiğini söylemiştik. Steroid+İVİG alan hastalarinsa tedavi sonrasında 11 inde(%68.7) kanama,5 inde(%31.2) herhangi bir klinik hemostaz bozukluğu saptanmazken hiçbir hastada tromboz gözlenmedi.Bu 35 hastadan 1 tanesinin Steroid+Ritüksimab tedavisi aldığını söylemiştik, bu hastada da herhangi bir klinik hemostaz bozukluğu saptanmadı. 1 hasta sadece İVİG tedavisi almıştı,bu hastada tedavi sonrasında kanama gözlenirken 1 hasta da Steroid+Eltrombopag tedavisi almıştı,bu hastada da tedavi sonrasında kanama gözlenmişti.Sadece steroid tedavisi alanlar ile steroid dışı tedavi alanlarda gözlenen tromboz ve kanama için Fisher'ın kesin testi kullanılarak karşılaştırma yapıldı ve tromboz için P=0.035,kanama içinse P=0.018 saptandı. Sonuç olarak her ikisi için de yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı.

Tablo 9. Splenektomi Tedavisi Uygulanan ve Uygulanmayan ITP Hastalarında Görülen Klinik Hemostaz Bozukluklarının Karşılaştırılması

Parametreler (n/%)	Splenektomi Uygulanmayan ITP Hastaları n:35	Splenektomi Uygulanan ITP Hastaları n:32	P değeri
Tromboz	4	17(%53.1)	<0.01
Kanama	17	10	>0.05
Herhangi bir klinik Hemostaz Bozukluğu Yok	14	5	

Tablo 10. Splenektomi Uygulanmayan 35 ITP Hastasında Farklı Farklı Medikal Tedaviler Sonrası Gözlenen Klinik Hemostaz Bozuklukları Farklılıkları ve Karşılaştırılması

Uygulanan Tedavi (n/%)	Splenektomi uygulanmayan ITP Hastaları n:35	Tromboz	Kanama
Sadece Steroid	16(%45.7)	4(%25)	4(%25)
Steroid+İViG	16(%45.7)	-	11(%68.7)
Steroid+Ritüksimab	1(%2.8)	-	-
Steroid+Eltrombopag	1(%2.8)	-	1(%100)
Sadece İViG	1(%2.8)	-	1(%100)

Splenektomi uygulanmayan 35 ITP hastasında farklı farklı medikal tedaviler sonrası gözlenen klinik hemostaz bozuklukları farklılıkları ve karşılaştırılması Tablo 10'da gösterilmiştir.

4.5. Labaratuvar Değerlerinin Hastalık Grupları Arasındaki Dağılımı ve Karşılaştırılması

ITP ve TTP hastalarının kendilerine verilen tedavilerden 1 hafta ve 1 ay sonraki hemoglobin,lökosit,nötrofil,trombosit ve kreatin değerlerine bakılıp karşılaştırmalar yapıldı.Splenektomi yapılan hastalarda meydana gelen değişiklikleri gözlemek adına splenektomiden 1 hafta ve 1 ay sonraki hemoglobin,lökosit,nötrofil,trombosit ve kreatin değerlerine bakıldı.Hastaların tedavilerden sonra eğer gelişmişse kanama ya da tromboz esnasındaki hemoglobin,lökosit,nötrofil,trombosit ve kreatin değerlerine bakıldı. ITP hastalarında tedaviye yanıt alınmışsa tedaviden 1 ay sonra bakılan trombosit sayılarında tedaviden 1 hafta sonra bakılan trombosit sayılarına oranla artış olduğu saptandı. Tedaviden yanıt alamayan hastalarda trombosit sayısı düşmüş ve bu hastaların çoğuna da splenektomi tedavisi uygulanmış.Hastaların splenektomi tedavisi sonrasında hem hemoglobin hem de trombosit sayılarında ciddi derecede artma ve düzelmeler olmuş.Eğer tedaviden yanıt alınmışsa trombosit sayısındaki

artış ve kanamanın da olmamasıyla doğru orantılı olarak hemoglobin miktarında da artma meydana gelmiş,ancak tedaviye yanıt vermeyen hastalarda trombosit sayısında devam eden azalma ve kanamanın da olmasıyla doğru orantılı olarak hemoglobin miktarında düşmeler gözlenmiş.İTP hastalarında tedavi öncesi ve sonrasında bakılan lökosit ve nötrofil değerlerinde tedaviyle orantılı olarak çok fazla değişim gözlenmemiş.Hem tedaviden 1 hafta sonraki hem de 1 ay sonraki tam kan sayımında lökosit ve nötrofil değerleri arasında anlamlı fark saptanmamış.

TTP hastalarında özellikle tedaviden 1 hafta sonra ve sonrasında 1 ay sonraki bakılan kreatin değerlerinde olan düzelme dikkat çekmekte. Yine aynı şekilde tedaviden 1 hafta ve 1 ay sonra bakılan trombosit değerlerinde olan artış da dikkat çekmekte.Hastalara uygulanan Plazma Exchange'in süresi ve sıklığıyla orantılı olarak bakılan kreatin değerlerinde düzelme ve trombosit değerlerinde artış da göze çarpmakta.ITP hastalarında daha çok kanama gözlenmesine rağmen tedavi sonrasında gözlenen 21 tromboz vakasının 17 si splenektomi sonrasında gözlenmiş.4 tromboz vakası da splenektomi olmadan sadece steroid tedavisi sonrasında gelişmiş. 17 TTP hastasının 13 ünde Tromboz vakası geliştiğini söylemiştik. TTP hastalarında gelişen Tromboz vakalarında Tromboz esnasında trombosit sayısı 25-30 bin seviyelerindeyken, ITP hastalarında tromboz geliştiği sırada genellikle trombosit sayıları 300-500 bin seviyelerinde görülmekte.Aslında bu sonuçlar da her iki hastalığın ne kadar farklı bir patofizyolojiye ve farklı bir oluşum sürecine sahip olduğunu göstermekte.

5. TARTIŞMA

ITP'de postsplenektomi sonrası gözlenen trombositoz, klinik tromboz ile birlikte olabilir. Bu nedenle splenektomi sonrası platelet seviyeleri yükselen ITP hastalarında seçilen bazı durumlarda tromboz profilaksisi (antikoagölan, antiagregan vs) gereklidir.

ITP'de tedavi sırasında (steroid ve/veya postsplenektomi) platelet değerleri normalize olduğunda veya rebound trombositoz bulunmadığında bile tromboz oluşabileceği akıldan çıkarılmamalıdır. Bu yüzden ITP tedavisi altında izlenen hastalarda normal trombosit değerlerine sahip olsalar bile tromboz riski yönünden takip edilmelidirler.

Trombositopeninin derecesi, kanamanın çeşitliliğini ve şiddetini belirleyen ana unsur olmakla birlikte trombosit fonksiyonlarının da önemi büyüktür.[27] Trombosit sayısı $10.000/\text{mm}^3$ 'den küçük olan hastalar hayatı tehdit edici kanamalar açısından risk taşımaktadırlar. Trombositopeninin nedeni klinik belirti anlamında trombosit sayısından daha etkilidir. Dolayısıyla trombositopeni nedeni kanama belirtilerinin sıklığı ve şiddetini etkilemektedir.

Lemke ve arkadaşlarının 2007 yılında 65 ITP hastasında yaptıkları bir çalışmada bir yıl boyunca hayatı tehdit edici bir kanama olmamış ve en sık derialtı kanamalar gözlenmiştir. ITP hastaları için kullandıkları kanama skalası da trombosit sayısı ile korele bulunmuştur[136].

Çalışmamızda hem ITP hem de TTP hastalarında klinik hemostaz bozukluklarını ele aldık. ITP ve TTP hastalığında hangi klinik hemostaz bozukluğu daha sık görülür, hangi tedavilerden sonra hemostaz bozuklukları değişir ve daha sık görülür cevabını aradık. ITP ve TTP hastalarında tedaviye sekonder ne derece değişiklik olmuş diye 1 hafta ve 1 ay sonra hemoglobin, lökosit, nötrofil, trombosit ve kreatin değerlerini inceledik. Özellikle ITP hastalarında splenektomi yapıp yapılmadığına dikkat ettik. Splenektomi sonrasında daha önce gelişen hemostaz bozukluklarında değişiklik oldu mu, olduysa hangi hemostatik bozukluk daha sık görülmeye başladı onları araştırdık.

Yaptığımız retrospektif çalışmada 67 İTP hastasının 27 sinde(%40.2) kanama ve 21(%31.3) inde tromboz olduğunu gördük. Hastalarda gözlenen trombozun 17 tanesi splenektomi yapılan hastalarda gözlendi. Splenektomi yapılan 32 hasta vardı. Diğer geri kalan 4 tromboz vakasının ise Splenektomi olmayan 35 İTP hastasının içinden özellikle de sadece steroid tedavisi sonrasında ortaya çıktığını gördük. Hastalarda gözlenen 27 kanamanın 17 tanesi Splenektomi yapılmayan 35 İTP hastasının içinden ortaya çıkmışken 10 tanesi de Splenektomi uygulanan 32 hastanın içinden ortaya çıktı. 17 TTP hastasının hiçbirinde kanama gözlenmezken 13 hastada tromboz olduğu ortaya çıktı. Ortaya çıkan trombozların da 10 tanesi arteriyel tromboz (trombotik serebrovasküler olay) şeklinde bulundu.

Trombotik trombositopenik purpura tanısı koymak için öncelikle trombositopeni ile gelen bir hastada TTP'yi akla getirmek gerekir. TTP, mikroanjiyopatik hemolitik anemi, trombositopeni, böbrek fonksiyonlarında bozukluk, ateş ve nörolojik bozukluklardan oluşan pentad olarak Amorosi tarafından tanımlanmıştır. Vakada hastalığın klasik pentadı varsa tanı koymak zor değildir; ancak TTP hastalarında tüm klinik bulgular vakaların sadece % 40'ında bulunmaktadır. O yüzden birçok hastada tanı için pentad içerisindeki tüm bulgular olmak zorunda değildir. Mikroanjiyopatik hemolitik anemi ve trombositopeni olması tanı için çoğu zaman yeterli olmaktadır.

Daha önce TTP hastalarına yönelik Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde prospektif olarak yapılan bir çalışmada, 27 TTP hastası takip edilmiş. Bu hastalardan 5 tanesi 5 tanı kriterini, 17 tanesi 4 tanı kriterini, 5 tanesi 3 tanı kriterini ve 2 tanesi de 2 tanı kriterini karşılamaktaymış, ancak hepsinde de mevcut olan 2 tanı kriteri MAHA ve trombositopeniydi. Tanı anında ortalama trombositleri $25\ 000/\text{mm}^3$ olarak bulunmuş. Hastalara ortalama 6.3 seans plazmaferez uygulanmış. 15 hastada yanıt alınırken 12 hasta yanıtız olarak değerlendirilmiş.

Yine 2011 de Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi nde Akın ve arkadaşlarının 29 TTP hastasında yaptığı bir çalışmada hastalarının tümünde MAHA ve trombositopeni mevcut iken 25 (%86.2) hastada ateş, 26 (%89.7) hastada nörolojik bozukluk, 16 (%55.1) hastada ise böbrek fonksiyonlarında bozukluk görülmüş. 29

TTP hastasından 13 tanesi 5 kriteri de sağlamaktayken,12 tanesi 4 kriteri, 4 tanesi de 3 kriteri sağlamaktaydı. Tanı anında TTP hastalarının trombosit sayılarının ortancası 25 000/mm³ olarak belirlenmiş. TTP hastalarına uygulanan plazmaferez seans sayısının ortancası 17, çeyrekler arası aralığı 22 idi. Minimum 2, maksimum 127 seans uygulanmış. 20 hastada tam yanıt, 1 hastada kısmi yanıt alınırken 8 hasta yanıtı olarak değerlendirilmiş.

Bizim çalışmamızda 17 TTP hastasının tümünde MAHA ve trombositopeni mevcutken 14(%82.3) hastada ateş, 15 (%88.2) hastada nörolojik bozukluk,9(%52.9) hastada ise böbrek fonksiyonlarında bozulma görüldü.17 TTP hastasının 8 tanesi(%47,1) 5 kriteri de karşılamaktayken,6 tanesi(%35.2) 4 kriteri, 3 tanesi((17.6) de 3 kriteri sağlamaktaydı. Tanı anında ortalama trombosit sayıları 20 000/mm³ olarak bulundu. Hastalara ortalama 10.2 seans plazmaferez uygulandı. 12 hastada tam yanıt,1 hastada kısmi yanıt alınırken,4 hasta yanıtı olarak değerlendirildi.Hastaların izlem süresi yaklaşık olarak ortalama 98.8 ay olarak belirlendi.

Günlük yapılan plazmafereze rağmen hastaların %20'sinde yanıt alınamayabilir. Plazmafereze bir hafta içinde yanıt vermeyen hastalar refrakter olarak değerlendirilirken, plazmafereze yanıt süresi değişik çalışmalarda ortalama 5 ila 20 gün arasında değişmektedir. Bu nedenle plazmafereze 1-2 hafta devam edilmelidir. Yanıt alınamıyorsa tedaviye immünesüpresif veya immün modüle edici ilaç eklenmelidir. Relaps hastaların %21 ila %64'ünde görülmektedir. Özellikle ADAMTS 13 enzim aktivitesinin eksik olduğu hastalarda relaps daha sıktır. TTP hastalarında akut atak sırasında splenektomi önerilmemektedir; ancak uzun yıllardır kronik relaps ve refrakter olan hastalara splenektomi yapılmaktadır. Son yıllarda splenektominin relaps sıklığını azalttığını bildiren çalışmalar da mevcuttur.[137]-[138]

Amorosi 1964'te 271 TTP vakasında ölüm oranını %90 olarak belirlemiştir. Ridolfi ve Bell ise 1964- 1980 yılları arasında 275 TTP vakasında %46 ölüm bildirmişlerdir.Ancak 1990 sonrası TTP vakalarında terapötik plazma değişimi

uygulanmasını takiben mortalite hızla düşmüştür. Günümüzde %10 ila %45 arasında değişen oranlarda mortalite bildirilmektedir.

Gürkan ve arkadaşlarının çalışmasında 7 yıllık takipte %45 oranında mortalite bildirilirken, Çukurova Üniversitesinden Fatih ve arkadaşlarının 5 yıllık çalışmasında mortalite %15 bulunmuş. Bizim çalışmamızda ise 5 yıllık mortalite oranı %23.5 olarak belirlendi.

İngiliz Hematoloji Birliği (BSH), Amerikan Kan Bankaları Birliği (AABB) ve Amerikan Aferez Derneği (ASFA) TTP'de standart başlangıç tedavisi olarak plazma hacminin 1-1.5 katı değiştirilerek plazmaferez yapılmasını önermektedir. İngiliz kılavuzlarına göre trombosit sayısı $150\ 000/\text{mm}^3$ 'in üzerine çıktıktan 2 gün sonraya kadar plazmaferez işlemine devam edilmesi ve tüm hastalara başlangıçta steroid tedavisi verilmesi önerilmektedir.

Bu çalışmayı sınırlayan çeşitli faktörler bulunmaktadır Verilerin retrospektif olarak laboratuvar sisteminden ve hasta dosyalarından toplanması, çalışmanın hastane tabanlı yapılması, hasta sayılarının az olması çalışmanın kısıtlılıklarındandır. Çalıştığımız hastanenin üçüncü basamak bir üniversite hastanesi olması, bazı hastaların diğer üçüncü basamak hastanelerden hastanemize refere edilmesi, hastaların hastanemize ulaşma süresini uzatmıştır. Çalışmamız retrospektif yapıldığı için tanı zamanı ve tedavi başlangıcı arasındaki ilişkiye bakılamamıştır. Ancak daha önce yapılan çalışmalarda tanıyı geç alan ve tedaviye geç başlanan TTP olgularında ölüm oranının daha fazla olduğu görülmektedir.

Çalışmada laboratuvar tetkiklerinden ve hasta dosyalarından bakıldığı kadarıyla hangi hastalıklarda tedavi öncesinde ve çeşitli tedaviler sonrasında ne gibi klinik hemostaz bozukluklarının olduğuna bakıldı ve yukarıda sayılan kısıtlamalara rağmen çalışma sonuçlandırılmaya çalışıldı.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

- 1- Evet trombositopeni hayatı tehdit edici kanamalara neden olabilir, ancak trombositopeninin asıl nedeni neyse o duruma odaklanılmalıdır, çünkü o durum; trombositopeninin derecesini belirler dolayısıyla da kanama şiddeti ve çeşitliliğini etkiler.
- 2- ITP ve TTP hastalıkları kanama ve tromboz açısından farklılıklar göstermektedir. ITP de her ikisi de olmakla beraber, kanama daha sık görülmekte ve kanamaya karşı daha dikkatli olunması gerekirken;TTP de de her ikisi görülmekle birlikte tromboz daha sık görülmektedir ve tromboz açısından daha dikkatli olunmalıdır.Aynı zamanda her iki hastalıkta da kanama ve trombozun boyutu açısından dikkatli olunmalıdır.
- 3- Özellikle ITP hastalarında klinik hemostaz bozukluğu olarak daha sıklıkla kanama görülüyorken; splenektomi sonrasında trombosit sayılarındaki artışla da paralel olarak kanama yerine tromboz daha sık görülmektedir.
- 4- Splenektomi uygulanmayan ITP hastalarında yalnızca steroid tedavisi alanlarda diğer tedavileri alanlara oranla daha fazla tromboz görüldü.Sadece steroid tedavisi alan16 ITP hastasının 4 ünde klinik hemostaz bozukluğu olarak tromboz görüldü.Bununla birlikte steroid dışı tedavi alanlarla sadece steroid tedavisi alanlar karşılaştırıldığında kanama açısından da anlamlı farklılık saptandı ve steroid dışı tedavi alanlarda kanama daha sık gözlemlendi
- 5- TTP, nadir görülen bir trombositopeni sebebi olmasının yanında tedavisiz bırakıldığında mortal seyreden bir hastalıktır. Trombositopeni ile gelen bir hastada TTP'nin akılda tutulması gereklidir. TTP tanısı düşünülen veya TTP tanısının ekarte edilemediği bir hastada acele bir şekilde terapötik plazma değişimine başlanmalıdır.
- 6- Trombositopeniye sebep olabilecek bazı durumlar ve hastalıkların hastalara geri dönüşümü olmayan zararlar verebileceği göz önünde bulundurularak trombositopeni ayırıcı tanısının iyi yapılması,altta yatan hastalıkta erken tanının öneminin kavranması, hekimlerin trombositopeniye neden olan hastalıklar konusunda farkındalığının artırılması gereklidir.
- 7- ITP ve TTP hastalıkları hem klinik bulguları,hem tanıları, hem tedavileri,hem de gelişebilecek komplikasyonları anlamında birbirinden çok farklı hastalıklardır.Her iki hastalık grubuna da tanı konulduktan sonra tedavi anlamında yaklaşım konusunda çok dikkatli olunmalıdır.
- 8- ITP'de steroid tedavisi ve/veya postsplenektomi sonrası dönemde trombosit sayıları normal seviyelerde olup,rebund trombositoz mevcut olmasa dahi klinik olarak tromboz ortaya çıkabilmektedir.
- 9- ITP'de rezidüel trombositler aktive olduğundan hemoraji, ancak platelet sayısı<10.000/mm³ olduğunda ortaya çıkmaktadır.Aplastik trombositopenide ise ;(Örneğin:Aplastik anemi,lösemi gibi hastalıklar vs..) rezidüel trombositler disfonksiyone olduğundan platelet sayısı çok daha yukarda bile olsa(25.000-30.000/mm³) hemoraji gözlenebilmektedir.
- 10- ITP de immün mekanizmayla trombosit yıkımı olduğundan trombosit transfüzyonu yaklaşımdan kaçınılmalıdır.Bu yüzden de özellikle trombosit sayısı>10.000/mm³ olan ve klinik olarak kanama bulguları olmayan hastalarda profilaktik trombosit transfüzyonu ya da süspansiyonu uygulanmamalıdır.

7. KAYNAKLAR

- [1] R. Diz-Küçükkaya ve J. A. López, "Thrombocytopenia", içinde *Williams Hematology*, 9. bs, K. Kaushansky, M. A. Lichtman, J. T. Prchal, M. M. Levi, O. W. Press, L. J. Burns, ve M. Caligiuri, Ed. New York, NY: McGraw-Hill Education, 2015.
- [2] M. P. Lambert ve T. B. Gernsheimer, "Clinical updates in adult immune thrombocytopenia", *Blood*, c. 129, sy 21, ss. 2829-2835, May. 2017.
- [3] M. (1) Perera ve T. (2) Garrido, "Advances in the pathophysiology of primary immune thrombocytopenia", *Hematology*, c. 22, sy 1, ss. 41-53, 02 2017.
- [4] S. Yamada *vd.*, "Primary splenic histiocytic sarcoma complicated with prolonged idiopathic thrombocytopenia and secondary bone marrow involvement: a unique surgical case presenting with splenomegaly but non-nodular lesions", *Diagn. Pathol.*, c. 7, sy 1, s. 143, Eki. 2012.
- [5] G. Kistangari ve K. R. McCrae, "Immune thrombocytopenia", *Hematol. Oncol. Clin. North Am.*, c. 27, sy 3, ss. 495-520, Haz. 2013.
- [6] E. E. Page, J. A. Kremer Hovinga, D. R. Terrell, S. K. Vesely, ve J. N. George, "Thrombotic thrombocytopenic purpura: diagnostic criteria, clinical features, and long-term outcomes from 1995 through 2015", *Blood Adv.*, c. 1, sy 10, ss. 590-600, Nis. 2017.
- [7] A. S. of Hematology, "Dameshek W, Miller EB. The megakaryocytes in idiopathic thrombocytopenic purpura, a form of hypersplenism. *Blood*. 1946;1(1):27-50.", *Blood*, c. 127, sy 1, ss. 3-3, Oca. 2016.
- [8] M. Perera ve T. Garrido, "Advances in the pathophysiology of primary immune thrombocytopenia", *Hematology*, c. 22, sy 1, ss. 41-53, Oca. 2017.
- [9] X. M. Ren, Q. L. Liu, B. Xin, ve R. Q. Zhang, "[Analysis of Differentially Expressed Genes and the Interaction Network between Acute and Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in Children]", *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*, c. 40, sy 2, ss. 225-232, Nis. 2018.
- [10] S. Rosthøj, I. Hedlund-Treutiger, J. Rajantie, ve B. Zeller, "Factors predicting development of chronic disease in Nordic children with acute onset of idiopathic thrombocytopenic purpura", *Br. J. Haematol.*, c. 130, sy 1, ss. 148-149, 2005.
- [11] T. Gernsheimer, "Epidemiology and pathophysiology of immune thrombocytopenic purpura", *Eur. J. Haematol.*, sy s69, s. 3, 2008.
- [12] O. M. Marilena, I. Ana-Maria, C. A., T. A., C. Elena, ve L. A. Roxana, "The Management of the Autoimmune Thrombocytopenia Associated with Chronic Malignant Lymphoproliferative Diseases", *Ther. Pharmacol. Clin. Toxicol.*, c. 19, sy 1, ss. 25-28, Mar. 2015.

- [13] "Helicobacter pylori infection & immune thrombocytopenic purpura in children and adolescents: A randomized controlled trial: Platelets: Vol 26, No 4". [Çevrimiçi]. Erişim adresi: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/09537104.2014.911836>. [Erişim: 27-Oca-2019].
- [14] Y. Hao *vd.*, "Increased plasma sCXCL16 levels may have a relationship with Th1/Th2 imbalance in primary immune thrombocytopenia", *Cytokine*, c. 99, ss. 124-131, 2017.
- [15] I. Khouri, B. Tuan, ve K. Grant, "Immune thrombocytopenic purpura", *N. Engl. J. Med.*, c. 347, sy 6, ss. 449-450; author reply 449-450, Ağu. 2002.
- [16] M. P. Lambert ve T. B. Gernsheimer, "Clinical updates in adult immune thrombocytopenia", *Blood*, c. 129, sy 21, ss. 2829-2835, May. 2017.
- [17] O. I. Ozcebe *vd.*, "Plasma thrombospondin in immune thrombocytopenic purpura", *J. Int. Med. Res.*, c. 30, sy 1, ss. 52-55, Şub. 2002.
- [18] N. Sayinalp *vd.*, "Protein C inhibitor and serum amyloid A in immune thrombocytopenic purpura", *J. Int. Med. Res.*, c. 32, sy 1, ss. 62-65, Şub. 2004.
- [19] A. Koşar, I. C. Haznedaroglu, Y. Büyükaşık, O. Ozcebe, S. Kırızlı, ve S. Dündar, "Circulating thrombopoietin and interleukin-6 in newly diagnosed autoimmune versus aplastic thrombocytopenia", *Haematologica*, c. 83, sy 11, ss. 1055-1056, Kas. 1998.
- [20] I. C. Haznedaroglu, Y. Büyükaşık, A. Koşar, S. Kirazlı, ve S. V. Dündar, "Thrombopoietin, interleukin-6, and P-selectin at diagnosis and during post-steroid recovery period of patients with autoimmune thrombocytopenic purpura", *Ann. Hematol.*, c. 77, sy 4, ss. 165-170, Eki. 1998.
- [21] D. Segna ve J.-F. Dufour, "Other Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C Virus Infection (Pulmonary, Idiopathic Thrombocytopenic Purpura, Nondiabetes Endocrine Disorders)", *Clin. Liver Dis.*, c. 21, sy 3, ss. 607-629, 2017.
- [22] S.-W. Lai, H.-F. Lin, C.-L. Lin, ve K.-F. Liao, "Immune thrombocytopenic purpura might be an early hematologic manifestation of undiagnosed human immunodeficiency virus infection", *Intern. Emerg. Med.*, c. 12, sy 2, ss. 157-162, Mar. 2017.
- [23] "Lower Extremity Wounds in Patients With Idiopathic Thrombocytopenic Purpura and Systemic Lupus Erythematosus - Sadanori Akita, 2015". [Çevrimiçi]. Erişim adresi: https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1534734615604776?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed. [Erişim: 28-Oca-2019].

- [24] C. Visco, W. Barcellini, F. Maura, A. Neri, A. Cortelezzi, ve F. Rodeghiero, "Autoimmune cytopenias in chronic lymphocytic leukemia", *Am. J. Hematol.*, c. 89, sy 11, ss. 1055-1062, 2014.
- [25] S. m. DiFino, N. a. Lachant, J. j. Kirshner, ve A. j. Gottlieb, "Adult idiopathic thrombocytopenic purpura: Clinical findings and response to therapy", *Am. J. Med.*, c. 69, sy 3, ss. 430-442, 01 1980.
- [26] M. Kuwana, Y. Okazaki, T. Satoh, A. Asahi, M. Kajihara, ve Y. Ikeda, "Initial laboratory findings useful for predicting the diagnosis of idiopathic thrombocytopenic purpura", *Am. J. Med.*, c. 118, sy 9, ss. 1026-1033, Eyl. 2005.
- [27] Y. Buyukasik, H. Goker, N. S. Buyukasik, N. Sayinalp, I. C. Haznedaroglu, ve O. I. Ozcebe, "Effect of platelet count on secretion capacity: formulization and use of the formulae for evaluation of platelet secretion in thrombocytopenic patients", *Blood Coagul. Fibrinolysis Int. J. Haemost. Thromb.*, c. 19, sy 7, ss. 633-637, Eki. 2008.
- [28] J. E. Vaughn, F. Anwer, ve H. J. Deeg, "Treatment of refractory ITP and Evans syndrome by haematopoietic cell transplantation: is it indicated, and for whom?", *Vox Sang.*, c. 110, sy 1, ss. 5-11, Oca. 2016.
- [29] O. Ndiaye *vd.*, "[Immunologic thrombopenic purpura associated with an autoimmune hemolytic anemia or Fisher-Evans syndrome: apropos of a case]", *Dakar Med.*, c. 44, sy 2, ss. 240-242, 1999.
- [30] S. Aref, M. S. El-Ghonemy, S. A. El-Aziz, T. Abouzeid, M. Talaab, ve A. El-Sabbagh, "Impact of serum immunoglobulins level and IL-18 promoter gene polymorphism among Egyptian patients with idiopathic thrombocytopenic purpura", *Hematol. Amst. Neth.*, c. 22, sy 2, ss. 99-104, Mar. 2017.
- [31] J. N. George, S. H. Woolf, ve G. E. Raskob, "Idiopathic thrombocytopenic purpura: a guideline for diagnosis and management of children and adults. American Society of Hematology", *Ann. Med.*, c. 30, sy 1, ss. 38-44, Şub. 1998.
- [32] J. N. George *vd.*, "Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology [see comments]", *Blood*, c. 88, sy 1, ss. 3-40, Tem. 1996.
- [33] E. Gunduz, B. K. Kivanc, D. Arik, S. Isiksoy, C. Bal, ve O. M. Akay, "Bone marrow examination in patients with immune thrombocytopenia: is there anything different in older patients?", *Eur. J. Haematol.*, c. 93, sy 2, ss. 157-160, Ağu. 2014.
- [34] C. Neunert *vd.*, "Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: a systematic review", *J. Thromb. Haemost. JTH*, c. 13, sy 3, ss. 457-464, Mar. 2015.

- [35] C. Sanchis-Picó, C. Morales-Angulo, ve R. García-Zornoza, "Haemorrhagic lesions in oral mucosa as the presentation of idiopathic thrombocytopenic purpura", *Acta Otorrinolaringol. Esp.*, c. 66, sy 4, ss. e20-21, Ağu. 2015.
- [36] F. N. Chaves, C. S. R. Fonteles, F. S. R. Carvalho, T. R. Ribeiro, K. M. A. Pereira, ve F. W. G. Costa, "An adult blind man presenting severe impairment of the right finger, ecchymosis in the thorax region, and haemorrhagic blisters on the oral mucosa", *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. JEADV*, c. 29, sy 6, ss. 1235-1236, Haz. 2015.
- [37] S. Dhanjal, A. Saso, D. Eleftheriou, ve S. Laurent, "Necrotic cutaneous vasculitic skin lesions: a case of atypical Henoch-Schönlein purpura in a child with heterozygosity for factor V Leiden", *Case Rep.*, c. 2017, s. bcr2016218903, Nis. 2017.
- [38] J. Kazandjieva, D. Antonov, J. Kamarashev, ve N. Tsankov, "Acrally distributed dermatoses: Vascular dermatoses (purpura and vasculitis)", *Clin. Dermatol.*, c. 35, sy 1, ss. 68-80, Şub. 2017.
- [39] G. Moulis *vd.*, "Newly diagnosed immune thrombocytopenia adults: Clinical epidemiology, exposure to treatments, and evolution. Results of the CARMEN multicenter prospective cohort", *Am. J. Hematol.*, c. 92, sy 6, ss. 493-500, Haz. 2017.
- [40] H. Tsuda, T. Tsuji, M. Tsuji, ve H. Yamasaki, "Life-threatening bleeding episodes in primary immune thrombocytopenia: a single-center retrospective study of 169 inpatients", *Ann. Hematol.*, c. 96, sy 11, ss. 1915-1920, Kas. 2017.
- [41] M. Teramura ve H. Mizoguchi, "[Emergency treatment of severe bleeding in idiopathic thrombocytopenic purpura]", *Nihon Rinsho Jpn. J. Clin. Med.*, c. 61, sy 4, ss. 629-631, Nis. 2003.
- [42] C. Simsek, S. Selek, M. Koca, ve I. C. Haznedaroglu, "Proteomic and transcriptomic analyses to explain the pleiotropic effects of Ankaferd blood stopper", *SAGE Open Med.*, c. 5, s. 2050312117722569, 2017.
- [43] D.-Q. Ren, H. Gao, ve Z.-C. Li, "[Prognostic significance of peripheral blood cell and bone marrow megakaryocyte counts in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura]", *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*, c. 11, sy 2, ss. 199-201, Nis. 2003.
- [44] S. Koga, "[A novel molecular marker for thrombus formation and life prognosis--clinical usefulness of measurement of soluble fibrin monomer-fibrinogen complex (SF)]", *Rinsho Byori*, c. 52, sy 4, ss. 355-361, Nis. 2004.
- [45] J. Su, S. Liu, ve J. Song, "A segmentation method based on HMRF for the aided diagnosis of acute myeloid leukemia", *Comput. Methods Programs Biomed.*, c. 152, ss. 115-123, Ara. 2017.
- [46] E. Schapkaitz ve M. H. Mezgebe, "The Clinical Significance of Schistocytes: A Prospective Evaluation of the International Council for Standardization in

- Hematology Schistocyte Guidelines”, *Turk. J. Haematol. Off. J. Turk. Soc. Haematol.*, c. 34, sy 1, ss. 59-63, Mar. 2017.
- [47] S. Asano, M. Taneda, K. Katoh, ve K. Suzuki, “Life-threatening hemorrhagic shock after laparoscopic surgery: a case of postoperative thrombotic thrombocytopenic purpura”, *J. Anesth.*, c. 26, sy 5, ss. 766-769, Eki. 2012.
- [48] “Lange 2010 Current Medical Diagnosis & Treatment”. [Çevrimiçi]. Erişim adresi: <http://eds.a.ebscohost.com/eds/ebookviewer/ebook/bmxlYmtfXzI5MTUxMF9fQU41?sid=46ca83f1-cc86-4a1c-ac1b-570ea0c868eb@sessionmgr4007&vid=2&format=EB&rid=1>. [Erişim: 28-Oca-2019].
- [49] R. L. Cecil, L. Goldman MD, ve A. I. Schafer, *Goldman’s Cecil medicine. [electronic resource]*. Philadelphia : Elsevier/Saunders/, c2012., 2012.
- [50] D. L. Kasper, *Harrison’s principles of internal medicine*. New York : McGraw Hill Education Medical, 2015, 2015.
- [51] C. E. Neunert, “Management of newly diagnosed immune thrombocytopenia: can we change outcomes?”, *ASH Educ. Program Book*, c. 2017, sy 1, ss. 400-405, Ağu. 2017.
- [52] “Immune thrombocytopenia (ITP) in adults: Initial treatment and prognosis - UpToDate”. [Çevrimiçi]. Erişim adresi: https://www.uptodate.com/contents/immune-thrombocytopenia-itp-in-adults-initial-treatment-and-prognosis?search=Treatment%20in%20Idiopathic%20Thrombocytopenic%20Purpura&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1. [Erişim: 29-Oca-2019].
- [53] Y. C. Cohen, B. Djulbegovic, O. Shamaï-Lubovitz, ve B. Mozes, “The Bleeding Risk and Natural History of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in Patients With Persistent Low Platelet Counts”, *Arch. Intern. Med.*, c. 160, sy 11, ss. 1630-1638, Haz. 2000.
- [54] M. Celik vd., “Comparison of anti-D immunoglobulin, methylprednisolone, or intravenous immunoglobulin therapy in newly diagnosed pediatric immune thrombocytopenic purpura”, *J. Thromb. Thrombolysis*, c. 35, sy 2, ss. 228-233, Şub. 2013.
- [55] E. J. Houwerzijl, H. Louwes, W. J. Sluiter, J. W. Smit, E. Vellenga, ve J. T. M. de Wolf, “Platelet production rate predicts the response to prednisone therapy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura”, *Ann. Hematol.*, c. 87, sy 12, ss. 975-983, Ara. 2008.
- [56] G. R. Buchanan ve C. A. Holtkamp, “Prednisone therapy for children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura. A randomized clinical trial”, *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, c. 6, sy 4, ss. 355-361, 1984.

- [57] J. Matschke *vd.*, "A Randomized Trial of Daily Prednisone versus Pulsed Dexamethasone in Treatment-Naïve Adult Patients with Immune Thrombocytopenia: EIS 2002 Study", *Acta Haematol.*, c. 136, sy 2, ss. 101-107, 2016.
- [58] M. S. Jurgens *vd.*, "Increase of body mass index in a tight controlled methotrexate-based strategy with prednisone in early rheumatoid arthritis: Side effect of the prednisone or better control of disease activity?", *Arthritis Care Res.*, c. 65, sy 1, ss. 88-93, 2013.
- [59] D. J. Nugent, "IVIg in the treatment of children with acute and chronic idiopathic thrombocytopenic purpura and the autoimmune cytopenias", *Clin. Rev. Allergy*, c. 10, sy 1-2, ss. 59-71, Spring-Summer 1992.
- [60] A. Mouzaki, M. Theodoropoulou, I. Gianakopoulos, V. Vlaha, M.-C. Kyrtsonis, ve A. Maniatis, "Expression patterns of Th1 and Th2 cytokine genes in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) at presentation and their modulation by intravenous immunoglobulin G (IVIg) treatment: their role in prognosis", *Blood*, c. 100, sy 5, ss. 1774-1779, Eyl. 2002.
- [61] B. Godeau, S. Lesage, M. Divine, V. Wirquin, J. P. Farcet, ve P. Bierling, "Treatment of adult chronic autoimmune thrombocytopenic purpura with repeated high-dose intravenous immunoglobulin", *Blood*, c. 82, sy 5, ss. 1415-1421, Eyl. 1993.
- [62] P. Imbach, T. Kühne, ve E. Signer, "Historical aspects and present knowledge of idiopathic thrombocytopenic purpura", *Br. J. Haematol.*, c. 119, sy 4, ss. 894-900, Ara. 2002.
- [63] N. R. Gwilliam *vd.*, "An analysis of outcomes and treatment costs for children undergoing splenectomy for chronic immune thrombocytopenia purpura", *J. Pediatr. Surg.*, c. 47, sy 8, ss. 1537-1541, Ağu. 2012.
- [64] J. E. Portielje, R. G. Westendorp, H. C. Kluin-Nelemans, ve A. Brand, "Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura", *Blood*, c. 97, sy 9, ss. 2549-2554, May. 2001.
- [65] J. Schwartz, M. D. Leber, S. Gillis, A. Giunta, A. Eldor, ve J. B. Bussel, "Long term follow-up after splenectomy performed for immune thrombocytopenic purpura (ITP)", *Am. J. Hematol.*, c. 72, sy 2, ss. 94-98, Şub. 2003.
- [66] D. M. Arnold *vd.*, "Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura", *Ann. Intern. Med.*, c. 146, sy 1, ss. 25-33, Oca. 2007.
- [67] Y. S. Ahn, W. J. Harrington, S. R. Simon, R. Mylvaganam, L. M. Pall, ve A. G. So, "Danazol for the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura", *N. Engl. J. Med.*, c. 308, sy 23, ss. 1396-1399, Haz. 1983.
- [68] E. Ruberto ve R. Espinola, "[Treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura with danazol]", *Sangre (Barc.)*, c. 40, sy 4, ss. 307-310, Ağu. 1995.

- [69] C. Schiavotto, G. Castaman, ve F. Rodeghiero, "Treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in patients with refractoriness to or with contraindication for corticosteroids and/or splenectomy with immunosuppressive therapy and danazol", *Haematologica*, c. 78, sy 6 Suppl 2, ss. 29-34, Ara. 1993.
- [70] Y. S. Ahn *vd.*, "The treatment of idiopathic thrombocytopenia with vinblastine-loaded platelets", *N. Engl. J. Med.*, c. 298, sy 20, ss. 1101-1107, May. 1978.
- [71] L. C. Panasci *vd.*, "Pharmacokinetics of vinblastine-loaded platelets utilized in the treatment of platelet-phagocytizing tumors", *Cancer Treat. Rep.*, c. 64, sy 12, ss. 1227-1233, 1980.
- [72] A. Newland *vd.*, "An open-label, unit dose-finding study of AMG 531, a novel thrombopoiesis-stimulating peptibody, in patients with immune thrombocytopenic purpura", *Br. J. Haematol.*, c. 135, sy 4, ss. 547-553, Kas. 2006.
- [73] J. B. Bussel *vd.*, "AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating protein, for chronic ITP", *N. Engl. J. Med.*, c. 355, sy 16, ss. 1672-1681, Eki. 2006.
- [74] H. Gill, R. S. M. Wong, ve Y.-L. Kwong, "From chronic immune thrombocytopenia to severe aplastic anemia: recent insights into the evolution of eltrombopag", *Ther. Adv. Hematol.*, c. 8, sy 5, ss. 159-174, May. 2017.
- [75] J. D. Grainger ve S. Thind, "A practical guide to the use of eltrombopag in children with chronic immune thrombocytopenia", *Pediatr. Hematol. Oncol.*, c. 34, sy 2, ss. 73-89, Mar. 2017.
- [76] S. Cortelazzo, G. Finazzi, M. Buelli, A. Molteni, P. Viero, ve T. Barbui, "High risk of severe bleeding in aged patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura", *Blood*, c. 77, sy 1, ss. 31-33, Oca. 1991.
- [77] D. B. Cines ve J. B. Bussel, "How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP)", *Blood*, c. 106, sy 7, ss. 2244-2251, Eki. 2005.
- [78] T. H. Guthrie, D. P. Brannan, ve L. M. Prisant, "Idiopathic thrombocytopenic purpura in the older adult patient", *Am. J. Med. Sci.*, c. 296, sy 1, ss. 17-21, Tem. 1988.
- [79] B. Godeau *vd.*, "Intravenous immunoglobulin or high-dose methylprednisolone, with or without oral prednisone, for adults with untreated severe autoimmune thrombocytopenic purpura: a randomised, multicentre trial", *Lancet Lond. Engl.*, c. 359, sy 9300, ss. 23-29, Oca. 2002.
- [80] N. Cooper *vd.*, "Does treatment with intermittent infusions of intravenous anti-D allow a proportion of adults with recently diagnosed immune thrombocytopenic purpura to avoid splenectomy?", *Blood*, c. 99, sy 6, ss. 1922-1927, Mar. 2002.

- [81] R. Stasi *vd.*, "Long-term observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura", *Am. J. Med.*, c. 98, sy 5, ss. 436-442, May. 1995.
- [82] A. J. Neylon, P. W. G. Saunders, M. R. Howard, S. J. Proctor, P. R. A. Taylor, ve Northern Region Haematology Group, "Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population-based cohort of 245 patients", *Br. J. Haematol.*, c. 122, sy 6, ss. 966-974, Eyl. 2003.
- [83] R. McMillan ve C. Durette, "Long-term outcomes in adults with chronic ITP after splenectomy failure", *Blood*, c. 104, sy 4, ss. 956-960, Ağu. 2004.
- [84] British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force, "Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy", *Br. J. Haematol.*, c. 120, sy 4, ss. 574-596, Şub. 2003.
- [85] D. Provan *vd.*, "International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia", *Blood*, c. 115, sy 2, ss. 168-186, Oca. 2010.
- [86] C. Neunert *vd.*, "The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia", *Blood*, c. 117, sy 16, ss. 4190-4207, Nis. 2011.
- [87] R. Goel, P. M. Ness, C. M. Takemoto, L. Krishnamurti, K. E. King, ve A. A. R. Tobian, "Platelet transfusions in platelet consumptive disorders are associated with arterial thrombosis and in-hospital mortality", *Blood*, c. 125, sy 9, ss. 1470-1476, Şub. 2015.
- [88] N. M. Heddle, D. M. Arnold, D. Boye, K. E. Webert, I. Resz, ve L. J. Dumont, "Comparing the efficacy and safety of apheresis and whole blood-derived platelet transfusions: a systematic review", *Transfusion (Paris)*, c. 48, sy 7, ss. 1447-1458, Tem. 2008.
- [89] A. Daurat *vd.*, "Apheresis platelets are more frequently associated with adverse reactions than pooled platelets both in recipients and in donors: a study from French hemovigilance data", *Transfusion (Paris)*, c. 56, sy 6, ss. 1295-1303, 2016.
- [90] C. J. Dunn ve K. L. Goa, "Tranexamic acid: a review of its use in surgery and other indications", *Drugs*, c. 57, sy 6, ss. 1005-1032, Haz. 1999.
- [91] "Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a ... - PubMed - NCBI". [Çevrimiçi]. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=20554319>. [Erişim: 29-Oca-2019].
- [92] WOMAN Trial Collaborators, "Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-

- blind, placebo-controlled trial”, *Lancet Lond. Engl.*, c. 389, sy 10084, ss. 2105-2116, May. 2017.
- [93] F. H. Gardner ve R. E. Helmer, “Aminocaproic acid. Use in control of hemorrhage in patients with amegakaryocytic thrombocytopenia”, *JAMA*, c. 243, sy 1, ss. 35-37, Oca. 1980.
- [94] J. R. Bartholomew, R. Salgia, ve W. R. Bell, “Control of bleeding in patients with immune and nonimmune thrombocytopenia with aminocaproic acid”, *Arch. Intern. Med.*, c. 149, sy 9, ss. 1959-1961, Eyl. 1989.
- [95] S. Kalmadi, R. Tiu, C. Lowe, T. Jin, ve M. Kalaycio, “Epsilon aminocaproic acid reduces transfusion requirements in patients with thrombocytopenic hemorrhage”, *Cancer*, c. 107, sy 1, ss. 136-140, Tem. 2006.
- [96] S. Schulman ve G. Németh, “An illustrative case and a review on the dosing of recombinant factor VIIa in congenital factor XI deficiency”, *Haemoph. Off. J. World Fed. Hemoph.*, c. 12, sy 3, ss. 223-227, May. 2006.
- [97] D. M. Monroe, M. Hoffman, G. A. Allen, ve H. R. Roberts, “The factor VII-platelet interplay: effectiveness of recombinant factor VIIa in the treatment of bleeding in severe thrombocytopathia”, *Semin. Thromb. Hemost.*, c. 26, sy 4, ss. 373-377, 2000.
- [98] I. N. Basso ve D. Keeling, “Myocardial infarction following recombinant activated factor VII in a patient with type 2A von Willebrand disease”, *Blood Coagul. Fibrinolysis Int. J. Haemost. Thromb.*, c. 15, sy 6, ss. 503-504, Eyl. 2004.
- [99] N. Ciavarella, M. Schiavoni, E. Valenzano, F. Mangini, ve F. Inchingolo, “Use of recombinant factor VIIa (NovoSeven) in the treatment of two patients with type III von Willebrand’s disease and an inhibitor against von Willebrand factor”, *Haemostasis*, c. 26 Suppl 1, ss. 150-154, 1996.
- [100] M. D. Tarantino ve R. Aberle, “Recombinant factor VIIa (NovoSeven) for post-prostatectomy hemorrhage in a patient with type I von Willebrand disease”, *Am. J. Hematol.*, c. 68, sy 1, ss. 62-63, Eyl. 2001.
- [101] “Approach to the patient with suspected TTP, HUS, or other thrombotic microangiopathy (TMA) - UpToDate”. [Çevrimiçi]. Erişim adresi: https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-patient-with-suspected-ttp-hus-or-other-thrombotic-microangiopathy-tma?search=DESCRIPTION%20OF%20MICROANGIOPATHIC%20HEMOLYTIC%20ANEMIA&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H16672494. [Erişim: 29-Oca-2019].
- [102] M. C. Brain, J. V. Dacie, ve D. O. Hourihane, “Microangiopathic haemolytic anaemia: the possible role of vascular lesions in pathogenesis”, *Br. J. Haematol.*, c. 8, ss. 358-374, Eki. 1962.

- [103] A. Marchand, R. S. Galen, ve F. Van Lente, "The predictive value of serum haptoglobin in hemolytic disease", *JAMA*, c. 243, sy 19, ss. 1909-1911, May. 1980.
- [104] J. N. George ve C. M. Nester, "Syndromes of thrombotic microangiopathy", *N. Engl. J. Med.*, c. 371, sy 7, ss. 654-666, Ağu. 2014.
- [105] M. Scully vd., "Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies", *J. Thromb. Haemost. JTH*, c. 15, sy 2, ss. 312-322, 2017.
- [106] H. C. Kwaan, "Miscellaneous secondary thrombotic microangiopathy", *Semin. Hematol.*, c. 24, sy 3, ss. 141-147, Tem. 1987.
- [107] T. Nokes, J. N. George, S. K. Vesely, ve A. Awab, "Pulmonary involvement in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura", *Eur. J. Haematol.*, c. 92, sy 2, ss. 156-163, Şub. 2014.
- [108] P. Ruggerenti ve G. Remuzzi, "Thrombotic microangiopathies", *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, c. 11, sy 4, ss. 243-265, Ara. 1991.
- [109] T. J. Török, R. C. Holman, ve T. L. Chorba, "Increasing mortality from thrombotic thrombocytopenic purpura in the United States--analysis of national mortality data, 1968-1991", *Am. J. Hematol.*, c. 50, sy 2, ss. 84-90, Eki. 1995.
- [110] J. A. Reese, D. S. Muthurajah, J. A. Kremer Hovinga, S. K. Vesely, D. R. Terrell, ve J. N. George, "Children and adults with thrombotic thrombocytopenic purpura associated with severe, acquired Adamts13 deficiency: comparison of incidence, demographic and clinical features", *Pediatr. Blood Cancer*, c. 60, sy 10, ss. 1676-1682, Eki. 2013.
- [111] D. R. Terrell, S. K. Vesely, J. A. Kremer Hovinga, B. Lämmle, ve J. N. George, "Different disparities of gender and race among the thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic-uremic syndromes", *Am. J. Hematol.*, c. 85, sy 11, ss. 844-847, Kas. 2010.
- [112] M. Scully vd., "Regional UK TTP registry: correlation with laboratory ADAMTS 13 analysis and clinical features", *Br. J. Haematol.*, c. 142, sy 5, ss. 819-826, Eyl. 2008.
- [113] P. Ruggerenti, M. Noris, ve G. Remuzzi, "Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome, and thrombotic thrombocytopenic purpura", *Kidney Int.*, c. 60, sy 3, ss. 831-846, Eyl. 2001.
- [114] S. K. Kwok, J. H. Ju, C. S. Cho, H. Y. Kim, ve S. H. Park, "Thrombotic thrombocytopenic purpura in systemic lupus erythematosus: risk factors and clinical outcome: a single centre study", *Lupus*, c. 18, sy 1, ss. 16-21, Oca. 2009.
- [115] J. E. Sadler, "Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura", *Blood*, c. 130, sy 10, ss. 1181-1188, 07 2017.

- [116] J. L. Moake *vd.*, "Unusually large plasma factor VIII: von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura", *N. Engl. J. Med.*, c. 307, sy 23, ss. 1432-1435, Ara. 1982.
- [117] M. Furlan ve B. Lämmle, "Aetiology and pathogenesis of thrombotic thrombocytopenic purpura and haemolytic uraemic syndrome: the role of von Willebrand factor-cleaving protease", *Best Pract. Res. Clin. Haematol.*, c. 14, sy 2, ss. 437-454, Haz. 2001.
- [118] H.-M. Tsai, "Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura", *Int. J. Hematol.*, c. 91, sy 1, ss. 1-19, Oca. 2010.
- [119] H. M. Tsai ve E. C. Lian, "Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura", *N. Engl. J. Med.*, c. 339, sy 22, ss. 1585-1594, Kas. 1998.
- [120] T. J. Raife, S. R. Lentz, B. S. Atkinson, S. K. Vesely, ve M. J. Hessner, "Factor V Leiden: a genetic risk factor for thrombotic microangiopathy in patients with normal von Willebrand factor-cleaving protease activity", *Blood*, c. 99, sy 2, ss. 437-442, Oca. 2002.
- [121] D. Griffin *vd.*, "First symptoms in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: what are they and when do they occur?", *Transfusion (Paris)*, c. 53, sy 1, ss. 235-237, Oca. 2013.
- [122] J. E. Sadler, J. L. Moake, T. Miyata, ve J. N. George, "Recent advances in thrombotic thrombocytopenic purpura", *Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program*, ss. 407-423, 2004.
- [123] H.-M. Tsai, "The kidney in thrombotic thrombocytopenic purpura", *Minerva Med.*, c. 98, sy 6, ss. 731-747, Ara. 2007.
- [124] M. Kizaki ve Y. Ikeda, "[Red cell fragmentation and hemolysis in thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)]", *Nihon Rinsho Jpn. J. Clin. Med.*, c. 51, sy 1, ss. 117-121, Oca. 1993.
- [125] P. M. Mannucci ve M. Cugno, "The complex differential diagnosis between thrombotic thrombocytopenic purpura and the atypical hemolytic uremic syndrome: Laboratory weapons and their impact on treatment choice and monitoring", *Thromb. Res.*, c. 136, sy 5, ss. 851-854, Kas. 2015.
- [126] M. Saha, J. K. McDaniel, ve X. L. Zheng, "Thrombotic thrombocytopenic purpura: pathogenesis, diagnosis and potential novel therapeutics", *J. Thromb. Haemost. JTH*, c. 15, sy 10, ss. 1889-1900, 2017.
- [127] A. Sagripanti *vd.*, "Plasmatic parameters of coagulation activation in thrombotic microangiopathy", *Biomed. Pharmacother. Biomedecine Pharmacother.*, c. 50, sy 8, ss. 357-362, 1996.
- [128] K. Benz ve K. Amann, "Thrombotic microangiopathy: new insights", *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, c. 19, sy 3, ss. 242-247, May. 2010.

- [129] M. Turgut, M. Sünbül, D. Bayirli, A. Bilge, H. Leblebicioğlu, ve I. Haznedaroğlu, "Thrombocytopenia complicating the clinical course of leptospiral infection", *J. Int. Med. Res.*, c. 30, sy 5, ss. 535-540, Eki. 2002.
- [130] S. Aksu vd., "Unchanged global fibrinolytic capacity during the course of hematopoietic stem cell transplantation", *Blood Coagul. Fibrinolysis Int. J. Haemost. Thromb.*, c. 17, sy 1, ss. 47-51, Oca. 2006.
- [131] F. Peyvandi vd., "ADAMTS13 and anti-ADAMTS13 antibodies as markers for recurrence of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura during remission", *Haematologica*, c. 93, sy 2, ss. 232-239, Şub. 2008.
- [132] J. N. George, "How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: 2010", *Blood*, c. 116, sy 20, ss. 4060-4069, Kas. 2010.
- [133] J. N. George, "The thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndromes: evaluation, management, and long-term outcomes experience of the Oklahoma TTP-HUS Registry, 1989-2007", *Kidney Int. Suppl.*, sy 112, ss. S52-54, Şub. 2009.
- [134] L. Uhl, J. E. Kiss, E. Malynn, D. R. Terrell, S. K. Vesely, ve J. N. George, "Rituximab for thrombotic thrombocytopenic purpura: lessons from the STAR trial", *Transfusion (Paris)*, c. 57, sy 10, ss. 2532-2538, 2017.
- [135] J. A. Kremer Hovinga, S. K. Vesely, D. R. Terrell, B. Lämmle, ve J. N. George, "Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura", *Blood*, c. 115, sy 8, ss. 1500-1511; quiz 1662, Şub. 2010.
- [136] "The immune thrombocytopenic purpura (ITP) bleeding score: assessment of bleeding in patients with ITP. - PubMed - NCBI". [Çevrimiçi]. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Page%2C+L.K.%2C+Psaila%2C+B.%2C+Provan%2C+D.%2C+Michael+Hamilton%2C+J.%2C+Jenkins%2C+J.M.%2C+Elish%2C+A.S.> [Erişim: 07-Şub-2019].
- [137] "Laparoscopic splenectomy for the treatment of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. - PubMed - NCBI". [Çevrimiçi]. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26182130>. [Erişim: 08-Şub-2019].
- [138] "Splenectomy and/or cyclophosphamide as salvage therapies in thrombotic thrombocytopenic purpura: the French TMA Reference Center experience. - PubMed - NCBI". [Çevrimiçi]. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22404639>. [Erişim: 08-Şub-2019].