

İdiyopatik Trombositopenik Purpura

Yard. Doç Dr. Canan UÇAR*,
Dr. Ümran ÇALIŞKAN*

İdiyopatik trombositopenik purpura (primer immün trombositopenik purpura) (İTP) çocuk ve erişkin yaş grubunda akkiz olarak görülen, klinik bulgu olmadan sadece trombositopeni ile seyreden, diğer trombositopeni nedenlerinin ekarte edilmesiyle tanı konulabilen bir hastalıktır.

İTP'de trombositopeninin bilinen sebebi trombositlerin erken yıkılmasıdır. Trombosit yüzeyine karşı otoantikör oluşumu, bu otoantikörlerle kaplı trombositlerin retiküloendotelial sistemin makrofajları üzerindeki Fc reseptörleri tarafından tanınması ve fagositoz ile ortamdaki uzaklaştırılması İTP'nin bilinen temel fizyopatolojisidir.

İTP çocukluk yaş grubunda en sık akut trombositopeni nedenlerinden biridir. Çocuklarda görülme insidansı erişkinlerden fazladır. Yılda milyonda 46 yeni vaka olarak bildirilmiştir. En sık görülme yaşı 2-4 yaşdır ve her iki cinsiyette de eşit oranda görülmektedir.

İTP bir grup hastalıkla birlikte görülebilmektedir. Enfeksiyonlar, kollajen doku hastalıkları, kemik iliği transplantasyonu sonrası trombositopeni, neonatal alloimmün trombositopeni, posttransfüzyon purpura, ilaca bağlı immün trombositopenik purpura seyrende görülen İTP, sekonder İTP olarak adlandırılmaktadır. İTP akut, kronik veya rekürren olarak seyretilmektedir. Akut formu sıklıkla çocuklarda, kronik formu ise genç erişkinlerde bildirilmektedir. Çocukluk çağında İTP'nin %80-90 akut seyrettiği, geçici bir kanama epizodu olduğu, bir kaç gün ile altı ay içinde düzeldiği bilinmektedir. Trombositopeni altı aydan uzun sürerse kronik İTP olarak adlandırılmaktadır. Çocuklardaki kronik İTP erişkinlerde görülen klinik özelliklere benzerlik göstermektedir. Çoğunluk-

* Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim
Dalı, KONYA

la belirgin bir klinik bulgu göstermeden sinsi seyretmekte, adölesan yaşta ve kızlarda daha sık görülmektedir. Trombositopeni ataklarının aralıkları üç aydan daha uzun sürerse rekürren İTP olarak adlandırılmaktadır. Rekürren İTP, kronik İTP'nin bir formu olarak düşünülmekte ve İTP'li çocukların %1-4'ünde görülmektedir. Kronik İTP'de trombosit üretiminin azalması (viral enfeksiyon gibi bir nedenle) veya artmış otoantikör üretimi ve/veya trombosit tüketimi gibi faktörlerin arasındaki dengenin bozulmasıyla hastalarda rekürrens görülmektedir. Bununla beraber kompanse evredeki İTP'li bir annenin bebeğinde neonatal trombositopeni riski bulunmaktadır.

PATOGENEZ

İTP'de klinik semptom ve bulguların sebebi dalak, karaciğer, kemik iliği ve akciğerde trombosit yıkım hızının artmasıdır. Trombositopeninin düzeyi megakaryositler tarafından trombosit üretim hızı ile duyarlı trombositlerin yıkım hızları arasındaki dengeyi yansıtmaktadır.

Akut İTP'nin patogenezinde sıklıkla bir enfeksiyon sonrası uygunsuz immün yanıt oluşması suçlanmaktadır. Özgül olarak trombosit membranına karşı oluşan antikörler ve primer veya hastalığa bağlı oluşan immün kompleksler, özgül olmadan trombosit yüzeyine absorbe olmakta, opsonizasyona ve genç trombositlerin yıkımına neden olmaktadır. İTP'de 51 Cr veya 111 İndiyum oxine ile otolog veya homolog işaretli trombositlerin ömrünün kıaldığı gösterilmiştir.

A. Trombosit Antijen ve Otoantikörleri

İlk kez 1951'de İTP'li hastaların transfer edilebilen plazma faktörüne sahip olduğu ve sağlıklı kişilere İTP'li hastaların plazması verildiğinde onlarda da İTP gözleendiği bildirilmiştir. Daha sonra Shulman ve arkadaşları serolojik testlerle bu faktörün IgG olduğunu göstermişlerdir. 1982 yılında van Leeuwen ve arkadaşları kronik İTP'li hastalardan elde edilen antikörlerin, trombositlerinde glikoprotein (Gp) IIb/IIIa bulunmayan trombastenili hastaların trombositlerine bağlanmadığını gösterdiler. Böylece İTP'de oluşan antikörlerin trombosit yüzeyindeki GpIIb/IIIa'ya karşı olduğu saptanmıştır. Bundan sonra yapılan çalışmalarda çoğu İTP has-

tasının plazmasında ve trombositleri üzerinde GpIIb/IIIa, GpIbIX, GpIaIIa, GpV, GpIV ve diğer özgül trombosit glikoproteinlerine karşı IgG, IgA ve/veya IgM tipinde otoantikörler tanımlanmıştır. Hastaların %50-85'inde IgG tipi otoantikörler, %50'sinde sıklıkla diğer tip antikörlerle birlikte IgA tipi antikörler, çok küçük bir grupta ise yine diğer tip otoantikörlerle birlikte IgM tipi antikörler tanımlanmıştır. Trombosit sayısı ile en fazla korelasyon gösteren antikörler IgM tipi antikörlerdir. Trombosit üzerindeki GpIIb/IIIa veya GpIbIX kompleksleri İTP ile ilişkili antikörlerin esas bağlanma yerleridir. Ayrıca İTP'de bazı antikörlerin glikolipitlere de bağlanabildiği gösterilmiştir.

1987'de hem trombosit üzerindeki hem de plazmadaki serbest otoantikörleri belirleyebilen "immunobead assay" ve "monoclonal otoantibody specific immobilization of platelet antigen (MAIPA)" adında iki ölçüm yöntemi geliştirilmiştir. Ancak bu yöntemlerle bile İTP'li hastaların en az %20'sinde halen anti-trombosit antikörler tespit edilememektedir. Bu durum İTP fizyopatolojisinde başka mekanizmalar olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca İTP patofizyolojisinde suçlanan bu anti-trombosit antikörlerin İTP için özgül olmadığı, trombositopeni ile giden aplastik anemi ve lösemi gibi çok sayıda hastalıkta da bulunduğu bilinmektedir. Bu nedenle İTP'nin kesin tanısında trombosit antikör testlerinin kullanılması uygun görülmemektedir.

Trombositlerin yıkımı otoantikörlerin antijenik bölgeye veya immün komplekslerin trombosit yüzeyindeki Fc reseptörlerine bağlanması sonucunda olmaktadır. Opsonize olmuş bu trombositler mononükleer fagositik sistem hücreleri tarafından hızla uzaklaştırılmaktadır. Antikör titresi trombositopeninin derecesi ile korele seyretmektedir. Trombositlerin fagositozu monoklonal anti-Fc reseptör antikörleri ile retikuloendotelial blokaj yapan in vitro çalışmalarla gösterilmiştir. Komplemanın rolü trombosit ile ilişkili C4 ve C3 artışı ile ispatlanmıştır. İn vitro çalışmalar hastanın plazması ve taze serumu ile trombositlerin inkübasyonundan sonra C4 ve C3 bağlanmasının trombosit lizisi ile sonuçlandığını göstermektedir.

İTP'de artmış trombosit yıkımı megakaryopoezis uyarımına neden olmaktadır. Yapılan bir çalışmada artmış megakaryosit koloni formasyonu gösterilmiş, ancak megakaryosit progenitörlerinin ge-

lišiminde supresyon ve/veya maturasyon duraklaması bildirilmiştir. Bu bulgular İTP patofizyolojisinde etkin olmayan megakaryopoezisin de suçlu olabileceğini göstermektedir. Başka bir çalışmada kronik İTP'de in vitro megakaryosit koloni formasyonunun azaldığı gösterilmiştir.

B. İmmün regülasyon

Normal şartlarda immün yanıt çok iyi regüle edilmektedir. Antijen sunan hücre tarafından başlatılan immün yanıt, humoral ve hücreli immünite, hücre-hücre interaksyonları ve lenfokin üretimi ile aktive edilmektedir. Sonuçta sitotoksik T efektör hücrelerin oluşumu ve özgül antikor sekresyonu olmaktadır. Düzenleyici mekanizmalar muhtemelen T hücre supresyonu ve anti-idiotipik antikorların oluşumuyla özgül uyarıma immün yanıtın süresini ve derecesini azaltmaktadır. İTP'de kendi kendine toleransın oluşması ve efektif immün yanıt, inflamatuvar işlemin trombosit dışında diğer hedef hücrelere yönlendirilmesi ile sağlanabilmektedir. İTP'li hastalarda hücreli immünite ile ilişkili çok sayıda patoloji tanımlanmıştır. HLA-DR moleküllerinin artmış serum düzeyleri gösterilmiştir. Akut İTP'de HLA-DR molekülünün yüzey ekspresyonunda geçici artış interferon gama (IFN- γ) gibi proinflamatuvar sitokinler tarafından indüklenebilmektedir. İmmün aktivasyonun sonucu olarak IL-2'nin serum düzeyinde artış, İTP gibi otoimmün hastalıklarda gözlenebilmektedir. Buna paralel olarak IL-10'un yüksek serum düzeyleri belirlenmiştir. IL-10 insan B hücreleri için bir potent stimülatördür. T hücreleri (Th1) ve monosit/makrofajlar tarafından inflamatuvar sitokinlerin üretimi azaltılmaktadır. IL-2, interferon ve/veya IL-10'un artmış serum konsantrasyonları in vitro T hücre aktivasyonunu yansıtmaktadır. Kronik İTP'li hastalarda gözlenebilmekte, akut İTP'li hastalarda gözlenmemektedir. Ayrıca kronik İTP'li hastalardaki IL-2'nin artmış serum konsantrasyonları trombosit stimülatö T helper hücreleri tarafından in vitro IL-2 sekresyonu ile önemli düzeyde korelasyon göstermektedir.

IFN- γ , IL-2 ve IL-10'un serum düzeylerindeki farklılıklar kronik ve akut İTP'nin patogeneğinde farklı mekanizmaların rol oynadığını desteklemektedir. Akut İTP'nin bir enfeksiyöz ajana karşı yönlendirilmiş immün yanıtın çapraz reaktivitesi

nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Tersine kronik İTP'nin nedeni olarak, özgül otoantikor üretiminin, T hücre aktivasyonunun ve sitokin üretiminin artması ile HLA-DR'nin stimüle ettiği sabit bir immün yanıt düşünülmektedir. Bununla beraber İTP'nin her iki formunda da immün bir yanıtın sonlandırılması için kritik bir feedback mekanizmanın bozulduğu varsayılmaktadır.

Klinik Özellikler ve Tanı

Çocukların çoğunda enfeksiyöz bir hastalıktan 1-6 hafta sonra trombositopeni görülmektedir. Çocukluk çağındaki İTP'lerde enfeksiyon öyküsü %50-65 olarak bildirilmiştir. Çoğunlukla bakteriyel veya özgül olmayan viral (üst solunum yolu veya gastrointestinal sisteme) bir ajan geçirilen bu enfeksiyona neden olmaktadır. İTP ayrıca kızamıkçık, kızamık ve suçiçeği canlı virüs aşılardan sonra da görülebilmektedir. Kanama bulguları trombositopeninin derecesine bağlıdır. Sıklıkla kolay morarma ve ciltte peteşiler ilk bulgulardır ve trombosit sayısı $20 \times 10^9/L$ 'nin altında olduğu zaman gözlenmektedir. Trombosit sayısı $10 \times 10^9/L$ 'nin altında olduğu zaman ise ağır mukozal kanamalar, hematüri ve menoraji görülmektedir. İntrakraniyal kanama riski hastaneye yatırılan İTP'li çocukların %0.5-1'inde bildirilmiştir ve bu hastaların üçte biri kaybedilmektedir. İntrakraniyal kanama riski trombositopeninin ilk günlerinde daha fazladır, ancak İTP'nin her bir döneminde görülebilmektedir. Salisilat içeren ilaçların ve antihistaminiklerin kullanımı kanama riskini arttırabilmektedir. İTP'li çocuklarda en sık ölüm nedeni intrakraniyal kanamalar olarak bildirilmiştir. İkinci sırada ise splenektomi sonrası sepsisler yer almaktadır.

Tedaviden bağımsız olarak, çocukluk çağındaki İTP'li hastaların tam remisyona olasılığı tanıdan altı ay sonrasına kadar %80-90, tanıdan 3-37 yıl sonra ise %90'ın üzerindedir. Çocukluk çağındaki İTP'li hastaların %3-5'i remisyona girmezler ve kronikleşme göstermektedirler. Kronik İTP olan çocukların çoğunun tanı anında yedi yaş ve üzerinde olduğu gösterilmiştir. Postinfeksiyöz İTP olanlarda kronikleşme olasılığı düşük olarak bildirilmiştir. Tanıdan 2-4 hafta öncesinde var olan purpura öyküsü, kız cinsiyet, tanıdan trombosit sayısının $20 \times 10^9/L$ 'nin üzerinde olması, tanıdan bir ay ve üç ay sonra trombosit sayısının normalin altında olması kronikleşme için riski arttırarak faktörlerdir.

İTP'de hikaye, fizik muayene ve laboratuvar tetkiklerdeki karakteristik özellikler Tablo 1'de özetlenmiştir. Tanı için hastalarda kanama ve trombositopeni dışında anormal fizik muayene bulgusu olmamalıdır. Tipik semptom ve bulguları olan hastalarda İTP tanısı için kemik iliği aspirasyon incelemesine gerek olmadığı bildirilmiştir. Bir çalışmada klinik olarak İTP tanısı almış 127 çocuğa kemik iliği aspirasyonu yapılmış ve sadece 5 (%4) hastada İTP ile uyumlu olmayan anormal sitolojik bulgular tespit edilmiştir. Bu beş hasta incelendiğinde başlangıçta atipik bulguları olduğuna dikkat çekilmiştir. Bir çalışmada tipik İTP bulguları olan 322 çocuğa kemik iliği aspirasyonu yapılmış, sadece bir vakaya lösemi tanısı konmuştur. Pediatrik Onkoloji Grubunda tanı almış 2239 akut lenfoblastik lösemili çocuk incelendiğinde, tam kan sayımı ve periferik yayma bulguları normal olan, sadece trombositopeni ile başvuran hasta olmadığı bildirilmiştir. İTP'de kemik iliği aspirasyon incelemesinin; açıklanamayan anemi, anormal beyaz küre sayımı veya periferik yayma bulguları varlığında, hikaye ve fizik muayene ile kemik iliğini tutan hastalıklar düşünüldüğünde, steroid tedavisi verilmeden önce, IVIG tedavisine yanıt alınamamışsa ve kronik İTP'lerde yapılması önerilmektedir.

Ayrıncı Tanı

İTP'nin trombositopeni ile seyreden diğer kanama hastalıklarından ayrıncı tanısı mutlaka yapılmalıdır. Ortalama trombosit hacminin (MPV) azalmış olması kemik iliğinde trombosit üretiminin azaldığını göstermektedir ve Wiskott-Aldrich sendromunun karakteristik bir bulgusudur. Anemi, lökositoz, lökopeni veya anormal lökosit morfolojisi varsa akut lösemi, aplastik anemi, miyelodisplazi, lenfoma ve metastatik hastalığın ekarte edilmesi için kemik iliği aspirasyon incelemesi yapılması gereklidir. Otoimmün hemolitik anemiden şüphe ediliyorsa Coomb's testi ile desteklenmelidir. HIV enfeksiyonu için risk faktörü varsa serolojik testler yapılmalıdır. Hemoliz varlığı, mikroanjyopatik eritrosit değişiklikleri ve Coomb's testi negatifliği ile trombotik trombositopenik purpura ve hemolitik üremik sendrom tanısı konulabilir. Yaygın intravasküler koagülasyonda (DIC) trombositopeni ve koagülasyon anormallikleri ile karakterizedir. Splenomegalinin bulunması ise hipersplenizmi düşündürmelidir. Sistemik

lupus eritematozisli hastaların bir kısmı izole trombositopeni ile başvurmaktadır. Bu nedenle kronik İTP'lerde kollajen doku hastalıkları ekarte edilmelidir.

Kronik İTP'de ek laboratuvar tetkiklerle ayrıncı tanı yapılmalıdır. Bu durumda kemik iliği aspirasyon incelemesi, tiroid fonksiyon testleri, idrar incelemesi, batin ultrasonografisi, antinükleer antikor, anti-dsDNA, direkt Coomb's testi, lupus antikoagülanı, trombosit antijenlerine spesifik antikorlar, serum immünglobülinler ve immünglobülin G alt grupları, trombosit fonksiyon testi, koagülasyon çalışmaları, HIV, CMV, EBV, VZV, kızamıkçık, parvovirüs B19 ve diğer virüsler için serolojik çalışmaların mutlaka yapılması gerektiği bildirilmiştir.

Tedavi

Kanama bulgusu olan veya kanama riski yüksek olan İTP'li hastalarda tedavi mutlaka gereklidir. American Society of Hematology'nin (ASH) 1996'da yayınladığı İTP'li çocuklarda evreleme sistemine göre tedavi önerileri Tablo 2'de özetlenmiştir. Trombosit sayısı $20 \times 10^9/L$ nin üzerinde olan ve kanama bulgusu olmayan hastalarda tedavi önerilmemektedir. Trombosit sayısı $20 \times 10^9/L$ nin altında olan ve mukozal kanaması olan çocuklarda tedavi gerekli görülmektedir. Trombosit sayısı $10 \times 10^9/L$ nin altında olan ve çok hafif kanaması olan çocuklarda da tedavi önerilmektedir. Tedavide amaç trombosit sayısını $20 \times 10^9/L$ nin üzerine çıkarmak ve kanamayı durdurmaktır. Trombosit sayısından bağımsız olarak şiddetli kanaması olan hastalar hastaneye yatırılarak tedavi edilmelidir.

İTP immünpatogenezindeki son yıllardaki gelişmeler tedavide yeni ufuklar açmıştır. İmmün yanıtın modülasyonunu sağlamak için IVIG, anti-Rh (D) immünglobülin ve α -interferon, immün süpresif tedavi olarak kortkosteroidler kullanılmaktadır.

İTP'de akut dönemde tedavinin gerekli olup olmadığını tartışan iki büyük serinin sonuçlarına bakıldığında; hastaların çoğunun tanı anında trombosit sayısı $50 \times 10^9/L$ nin altında olmasına rağmen, yaklaşık %75'inin tedavi almadığı görülmektedir. Tedavi edilmeyen 221 hastanın 2'si (%0.9) kanama ile kaybedilirken, 191'inin (%87) trombosit sayısı 2-8 haftada normale ulaşarak tam remisyona girdikleri gösterilmiştir. Bununla beraber tedavisiz

Tablo 1. İmmün trombositopenik purpura şüphesi olan bir çocukta hikaye, fizik muayene ve periferik kan incelemesinde dikkat edilecek noktalar

Hikaye	Kanamamanın şiddeti
· Kanama semptomları	· Karaciğer, dalak ve lenf nodu palpasyonu
Kanamamanın tipi	· Enfeksiyon bulguları
Kanamamanın şiddeti	· Konjenital hastalığı destekleyen dismorfik bulguların bulunması (iskelet anomalisi)
Kanamamanın süresi	· Spesifik konjenital sendromların ekarte edilmesi
Daha önceki kanamaların hikayesi	Fanconi aplastik anemisi
· Sistemik semptomlar	TAR sendromu (thrombocytopenia with absent of radii)
Son altı hafta içinde geçirilmiş enfeksiyon veya aşılama hikayesi	Wiskott-Aldrich sendromu
İmmün yetmezliği düşündürecek tekrarlayan enfeksiyon hikayesi	Alport sendromu ve varyantları
Otoimmün hastalık semptomları	Bernard-Soulier sendromu
· İlaçlar: Heparin, sulfanamidler ve kinidin/kinin trombositopeniye sebep olabilir	May-Hegglin sendromu
Aspirin kanamayı artırabilir	Gri trombosit sendromu
· Maternal HIV dahil HIV enfeksiyonu riski	Tam kan sayımı ve periferik kan incelemesi
· Trombositopeni veya kanama hastalıklarına yönelik aile hikayesi	· Trombositopeni (trombositler normal veya normalden biraz büyük hacimde olabilir, ancak eritrosit büyüklüğüne yakın dev trombositler olmamalıdır)
· Altı aydan küçük infantlarda perinatal ve maternal öykü	· Eritrosit morfolojisi normal olmalıdır.
· Kanama riskini arttırabilecek diğer durumlar	· Retikülosit sayısı normal olmalıdır.
· Yaşam şekli (travmatik aktiviteler vs.)	· Lökositoz veya lökopeni olmamalı, lökosit morfolojisi normal olmalıdır.
Fizik muayene	
· Kanama bulguları Kanamamanın tipi (retinal kanama dahil)	

birakılanlara göre glukokortikoid veya IVIG verilenlerde trombosit sayısının daha hızlı düzeldiği gösterilmiş, ancak bunun morbidite ve mortalite üzerine etkisi bildirilmemiştir. Tedavi verilmesinin kronik İTP gelişim riskini düşürdüğü de ispat edilememiştir.

İTP'li çocukta yaşamı tehdit eden akut şiddetli kanama sırasında trombosit sayısı hızla arttırılmalıdır. Bu durumda bir kaç rejim birden uygulanmalıdır. Trombosit transfüzyonları, yüksek doz parenteral glukokortikoid (30 mg/kg/gün metilprednizolon-3 gün) ve IVIG (1 g/kg/gün-2 gün) birlikte uygulanabilmektedir.

1. Glukokortikoidler

İTP'de glukokortikoidlerin etki mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Muhtemelen glukokortikoidler antikor taşıyan trombositlerin fagositozunu inhibe etmektedirler. Ayrıca B lenfositlerinden antikor üretimini süprese ettiği gösterilmiştir.

Kapiller integritenin sağlanması ve vasküler prostasiklin sentez inhibisyonu ile uzamış kanama zamanının normalize edilmesi de diğer yararlı etkilerindedir.

Randomize klinik çalışmalarda çocukluk çağı İTP vakalarında glukokortikoid tedavinin tedavi uygulanmayanlara göre trombosit sayısını daha hızlı arttırdığı gösterilmiştir. Prednizolon (4 mg/kg/gün-7 gün) tedavisi ile trombosit sayısını $50 \times 10^9/L$ 'nin üzerine çıkarmak için gerekli median süre 4 gün iken, tedavisiz bu süre 16 gün bulunmuştur. Ancak glukokortikoidlerin morbidite ve mortalite üzerine etkisi gösterilememiştir. Glukokortikoidlerin uygulama rejimleri üç grupta toplanabilir:

1-2 mg/kg/gün veya 60 mg/m²/gün prednizolon oral-21 gün

4 mg/kg/gün prednizolon oral-7 gün

10-30 mg/kg/gün metilprednizolon oral veya intravenöz 3-7 gün

Tablo 2. İTP'li çocuklarda trombosit sayısı ve klinik duruma göre evreleme ve tedavi önerileri

Evre	Trombosit sayısı (X10 ⁹ /L)	Semptom ve bulgular	Öneriler
1	50-150	Yok	Yok
2	>20	Yok	Kişisel Tedaviler (tedavi edici veya koruyucu)
3	>20 ve/veya <10	Mukozal kanama Minör kanama	Hastaneye IVIG veya kortikosteroidler

Çok yüksek dozlarda (30-50 mg/kg/gün) metilprednizolon uygulamasının trombosit sayısını IVIG kadar hızla yükselttiği gösterilmiştir.

Glukokortikoid tedavinin muhtemel yan etkileri Cushing sendromundaki hiperkortikolizmin semptom ve bulgularıdır. Bunlar yüzde şişlik, fazla kilo alımı, hiperglisemi, hipertansiyon, katarakt, davranış anormallikleridir. Çocuklarda büyüme geriliği riskini arttırabilirler. Yan etkilerin doz ve süre ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

2. IVIG

İTP'li hastalarda IVIG tedavisinin akut ve uzun dönemde görülen etkileri bulunmaktadır. IVIG immün sistem üzerindeki akut etkisini Fc reseptörlerinin (FcRs) bağlandığı membranın aktivitesinde değişiklik yaparak göstermektedir. Bu hipoteze göre IVIG, FcRs'nin blokajıyla trombositlerin fagositozla yıkımını inhibe etmektedir. FcRs bazı hücrelerin yüzeyinde eksprese edilmektedir. Trombositler gibi immünglobuline duyarlı olarak fagosite edilen hücreler için fonksiyonel önemleri vardır. Anti-Rh (D) kaplı eritrositlerin ömrünün IVIG tedavisi ile uzadığının gösterilmesi bu hipotezi desteklemektedir. IVIG tedavisi sırasında lökosit sayısında ve değişik lenfosit alt gruplarında azalma trombosit sayısı ile ters orantılı olarak bulunmuştur. Bu çalışmalar IVIG infüzyonu ile sadece mononükleer fagositlerdeki FcRs'inin değil, diğer hücreler üzerindeki FcRs'inin de etkilendiğini göstermektedir. İn vivo şartlarda humoral immün yanıt hücre sel immün yanıt ile birlikte çalışmaktadır. İTP'de IL-4, IL-2, IL-10, IFN-gamma ve TNF-beta'nın artmış seviyeleri çalışmalarda bildirilmiştir. IVIG'in FcR taşıyan monosit ve lenfositlerden sitokin sentez ve

serbestleşmesini etkilediği gösterilmiştir. İn vitro IgG uygulaması monositlerde IL-6, IL-2, IL-10, IFN-gamma, TNF-beta ve aktive lenfositlerde IL-2 reseptör aktivitesinin azalmasına neden olmaktadır. IVIG'in aynı zamanda kompleman aktivasyonunu inhibe edici etkisi de bildirilmiştir.

IVIG anti-GpIIb/IIIa'ya karşı anti-idiotipik antikorlar içermektedir. Bu anti-idiotipik antikorlar GpIIb/IIIa'ya karşı otoantikorların bağlanmasını inhibe etmektedirler. Anti-idiotip sistemi içindeki dengenin yeniden düzenlenmesi veya alternatif olarak anti-idiotipik antikor sekresyonunun supresyonu, İTP'nin uzun vadede düzelmesine neden olabilmektedir. Tamamlayıcı anti-idiotipik antikorlar donör havuz hacmine bağlı olarak değişiklik göstermektedir.

Akut İTP'li çocuklarda IVIG tedavisi ile glukokortikoid tedavisi alan ve tedavi almayan çocuklara göre trombosit sayısının daha hızlı arttığı gösterilmiştir. IVIG tedavisi ile hastaların çoğunda trombosit sayısının arttığı, ancak bir kısmında yanıt alınmadığı bildirilmiştir. Kronik İTP'li hastalarda tekrarlayan aylık IVIG uygulamaları ile trombosit sayısı 20-30x10⁹/L'de tutularak splenektomiden kaçınılabilmektedir. Ancak akut ve kronik İTP'li hastalarda IVIG tedavisi ile mortalite ve morbiditenin azaldığı gösterilememiştir. IVIG rejimleri çok farklı doz ve sürelerde uygulanabilir:

0.4 g/kg/gün- 2- 5 gün

1 g/kg/gün- 1 veya 2 gün

Son yıllarda 0.8 g/kg tek doz IVIG uygulamasıyla daha ucuz maliyet ve daha az yan etki ile aynı başarı elde edildiği bildirilmiştir.

IVIG tedavisinin yan etkileri siktir, ancak genel

olarak hafif seyretmektedir. Baş ağrısı, sırt ağrısı, kusma ve ateş en çok görülen bulgulardır. Aseptik menenjit, alloimmün hemoliz, hepatit C enfeksiyonu nadiren görülebilmektedir. Viral inaktive ürünler ile hepatit C enfeksiyonu tanımlanmamıştır.

3. Anti-Rh (D)

Anti-Rh (D)'nin monosit/fagosit sisteminde kompetitif inhibisyon yaparak etkili olduğu düşünülmektedir.

Akut İTP'de başlangıç tedavisi olarak Anti-Rh(D)'yi IVIG ve glukokortikoidlerle karşılaştıran bir çalışmanın sonuçlarına göre; Anti-Rh(D) ile trombosit sayısının $20 \times 10^9/L$ ve $50 \times 10^9/L$ 'nin üzerine çıkması için gerekli süre daha uzun bulunmuştur. Ancak Anti-Rh(D)'nin etkisini tedavi edilmeyen grupla karşılaştıran, morbidite ve mortalite üzerine etkisini araştıran bir çalışma bulunamamıştır. Yapılan çalışmalara göre Anti-Rh(D), akut ve kronik İTP'li çocukların yaklaşık %80'inde trombosit sayısını arttırmakta, ancak yanıt geçici olmaktadır. Median beş haftada bir uygulanarak splenektomi ertelenebilmektedir.

Anti-Rh(D) uygulamasıyla klinikte görülen en önemli yan etki alloimmün hemolizdir. Hastaların %80'inde tedaviden sonra direkt Coomb's testinin pozitif olduğu ve hemoglobin konsantrasyonunun bir iki hafta içinde yaklaşık 0.5-2 g/dL düştüğü gösterilmiştir.

4. Splenektomi

Dalağın hem antikor sentez yeri, hem de antikor bağlanmış trombositin fagositozla uzaklaştırılmasında RES'in önemli bir komponenti olması nedeniyle İTP patogenezinde rolü büyüktür. Dolayısı ile splenektomi sonucunda hem antikor sentezi, hem de trombosit fagositozu azalmakta ve trombosit sayısı artmaktadır.

Bir yıldan uzun süren kronik İTP'li hastalarda kanama şikayeti varsa, trombosit sayısı $10 \times 10^9/L$ 'nin

altında ise ve üç yaşından büyükse splenektomi önerilmektedir. Trombosit sayısı $10-30 \times 10^9/L$ olan, kanama şikayeti bulunan ve sekiz yaşından büyük çocuklarda da splenektomi tavsiye edilmektedir. Bunların dışında primer tedaviye (glukokortikoid, IVIG ve/veya anti-D) sadece geçici olarak yanıt veren, kontrol edilemeyen kanamaları olan ve cerrahi bir kontrendikasyon olmayan hastalarda splenektomi önerilmektedir. Elektif splenektomi sonuçlarını bildiren 16 yayına göre; 271 çocukta %72'sinin tam remisyona girdiği gösterilmiştir. Yaşamı tehdit eden kanamalarda yüksek ölüm riski nedeniyle acil splenektomiden kaçınılması önerilmektedir. Elektif splenektomilerde kanama riskini azaltmak için operasyon öncesi trombosit sayısı yükseltilmelidir. Bunun için trombosit sayısı $10 \times 10^9/L$ 'nin altında ise IVIG, parenteral glukokortikoid ve anti-D, trombosit sayısı $10-30 \times 10^9/L$ arasında ise IVIG tavsiye edilmektedir.

Splenektominin muhtemel yan etkileri operasyon sırasında ve sonrasında kanama ve enfeksiyonlardır. Özellikle beş yaş altında splenektomiden sonra fatal seyreden bakteriyel enfeksiyon riski 1/300-1000 hasta yıldır. Bu nedenle elektif splenektomiden en az iki hafta önce Hemofilus influenza tip b aşısı, iki yaş üzerinde ise polivalen pneumokokkal aşısı ve kuadivalent meningokokkal polisakkarit aşısı uygulanmalıdır. Splenektomi sonrası penisilin profilaksisi uygulamasının bakteriyel enfeksiyon riskini önemli düzeyde azalttığı da gösterilmiştir.

Çocukluk çağında kronik İTP riskinin düşük olması, kronik İTP'li çocuklarda spontan ve tam remisyon ihtimalinin yüksek olması ve splenektominin yan etkileri nedeniyle gerçek endikasyonu olmayan vakalarda splenektomiden kaçınılmalıdır.

5. Diğer alternatif tedaviler:

Siklofosfamid, vinka alkaloidleri, plazma değişimi, antikorların protein A immünoadsorpsiyonu, azothioprine, siklosporin, danazol, interferon- α , askorbik asit, kolşisin.

KAYNAKLAR

1. Ballem PJ, Segal GM, Stratton JR, et al. Mechanisms of thrombocytopenia in chronic autoimmune thrombocytopenic purpura. Evidence for both impaired platelet production and increased platelet clearance. J Clin Invest 1987; 80: 33.
2. Berchtol P, Wenger M. Autoantibodies against platelet glycoproteins in autoimmune thrombocytopenic purpura: their clinical significance and response to treatment. Blood, 1993; 81: 1246.

3. Blanchette V, Carcao M. Approach to the investigation and management of immune thrombocytopenic purpura in children. *Semin Hematol*, 2000; 37: 299.
4. Bolton-Maggs PHB, Moon I. Assessment of UK practice for management of acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura against published guidelines. *Lancet*, 1997; 350: 620.
5. Bussel J, Cines D. Immune thrombocytopenic purpura, neonatal alloimmune thrombocytopenia, and posttransfusion purpura. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ et al, editors. *Hematology: basic principle and practice*. Third edition, Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000; s.2096.
6. Clarkson SB, Bussel HB, Kimberly RB, et al. Treatment of refractory immune thrombocytopenic purpura with anti-Fc γ -receptor antibody. *N Eng J Med*, 1986; 314: 1236.
7. Frederiksen H, Schmidt K. The incidence of ITP in adult increase with age. *Blood*, 1999; 94: 909.
8. Fujisawa K, McMillan R. Platelet-associated antibody to glycoprotein IIb/IIIa from chronic immune thrombocytopenic purpura patients often binds to divalent cation-dependent antigens. *Blood*, 1993; 81: 1284.
9. Garcia-Suarez J, Prieto A, Reyes E, et al. Abnormal γ -IFN and TNF secretion in purified CD2+ cells from autoimmune thrombocytopenic purpura (ATP) patients: Their implication in the clinical course of the disease. *Am J Hematol*, 1995; 49: 271.
10. George JN. The origin and significance of platelet IgG. In: Kunicki TJ, George JN editors. *Platelet immunobiology, Molecular and clinical aspects*. Philadelphia, PA, Lippincott, 1989; s.305.
11. George JN, Woolf SH, Raskob GE et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: A practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood*, 1996; 88: 3.
12. Harrington WJ, Minnich V. Demonstration a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura. *J Lab Clin Med*, 1951; 38: 1.
13. He BR, Reid DM, Jones CE, et al. Spectrum of Ig classes, specificities, and titers of serum antiglycoproteins in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 1994; 83: 1024.
14. Hedman A, Henter JI, Hedlund I, et al. Prevalence and treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura of childhood in Sweden. *Acta Paediatr*, 1997; 86: 226.
15. Heyns AP, Lotter MG, Badenhorst PN, et al. Kinetics and sites of destruction of 111 -indium-oxine-labeled platelets in idiopathic thrombocytopenic purpura: a quantitative study. *Am J Hematol* 1982; 12: 167.
16. Imbach P. Immune thrombocytopenic purpura. In: Lilleyman J, Hann I and Blanchette V, editors. *Pediatric Hematology*. Second edition, London: Churchill Livingstone, Harcourt publishers limited, 1999; s.437.
17. Kelton JG, Murphy WG, Lucarelli A, et al. A retrospective comparison of four techniques for measuring platelet-associated IgG. *Br J Hematol*, 1989; 97: 105.
18. Kiefel V, Santoso S, Weisheit M, et al. Monoclonal antibody-specific immobilization of platelet antigens (MAIPA): a new tool for the identification of platelet-reactive antibodies. *Blood*, 1987; 70: 1722.
19. Kiefel V, Santoso S, Kaufmann E, et al. Autoantibodies against glycoprotein Ib/IX: a frequent finding in autoimmune thrombocytopenic purpura. *Br J Hematol*, 1991; 79: 256.
20. Koerner TAW, Weinfeld HM, Bullard LSB, et al. Antibodies against platelet glycosphingolipids: detection in serum by quantitative HPTLC-autoradiography and association with autoimmune and alloimmune processes. *Blood* 1989; 74: 274.
21. Kunicki TJ, Newman PJ. The molecular immunology of human platelet proteins. *Blood*, 1992; 80: 1386.
22. Kurata Y, Curd JG, Tamerius JD, et al. Platelet-associated complement in chronic ITP. *Br J Haematol* 1985; 60: 723.
23. Levine SP. Thrombocytopenia caused by immunologic platelet destruction. In: Lee GR, Foerster J, LukensJ, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM editors. *Wintrobe's Clinical Hematology*, Tenth edition, Egypt: Mass Publishing Co. 1999; s.1583.
24. McMillan R, Tani P, Millard F, et al. Platelet-associated and plasma anti-glycoprotein autoantibodies in chronic ITP. *Blood*, 1987; 70: 1040.
25. Montgomery RR, Scott JP. Hemorrhagic and thrombotic diseases. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB editors. *Nelson textbook of pediatrics*, 16th edition, W.B. Saunders Company. 2000; s.1504.
26. Mueller-Eckhardt C, Kayser W, Mersch-Baumert K, et al. The clinical significance of platelet-associated IgG: A study of 298 patients with various disorders. *Br J Hematol*, 1980; 46: 123.
27. Panahi MR, LeBlanc S, Schober O, et al. Study of platelet-associated immunoglobulins of IgG, IgM, IgA and IgE classes and platelet kinetics in 33 patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Haematol*, 1994; 69: 121.
28. Podolak-Dawidziak M. Megakaryocyte progenitors in immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Thrombosis Research*, 1991; 62: 93.
29. Reid MM. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: incidence, treatment and outcome. *Arch Dis Child*, 1995; 72: 125.
30. Semple JW, Bruce S, Freedman J. Suppressed natural killer cell activity in patients with chronic autoimmune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol*, 1991; 37: 258.
31. Schmidt KG, Rasmussen JW. Kinetics and distribution in vivo of 111 -In-labeled autologous platelets in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Scand J Haematol* 1985; 34: 47.
32. Shulman NR, Marder VJ, Weinrach RS. Similarities between known antiplatelet antibodies and the factor responsible for thrombocytopenia in idiopathic purpura: physiologic, serologic and isotopic studies. *Ann NY Acad Sci*, 1965; 124: 499.
33. Tsubakio T, Tani P, Curd JG, et al. Complement activation in vitro by antiplatelet antibodies in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1985; 63: 293.
34. van Leeuwen EF, van der Ven JTH, Engelfriet CP, et al. Specificity of autoantibodies in autoimmune thrombocytopenia. *Blood*, 1982; 59: 23.

