

## STANDART DOZ STEROİDE DİRENÇLİ KRONİK İMMÜN TROMBOSİTOPENİDE SPLENEKTOMİYE HAZIRLAYICI REJİM OLARAK YÜKSEK DOZ METİL PREDNİZOLON'UN ETKİNLİĞİ

EFFECTIVENESS OF HIGH DOSE METHYL PREDNISOLON AS STANDART DOSE  
STEROID-RESISTANT CHRONIC IMMUNE THROMBOCYTOPENIA SPLENECTOMY  
PREPARING REGIME

Ferda BİLGİR

Katip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Allerji ve Immunoloji Bilim Dalı, İzmir

**Anahtar Sözcükler:** İmmün trombositopeni, metilprednizolon, splenektomi

**Keywords:** Immune thrombocytopenia, methylprednisolone, splenectomy

Yazının alınma tarihi: 25.12.2017

Kabul tarihi: 14.02.2018

Online basım: 24.02.2018

### ÖZ

**Amaç:** İmmüntrombositopeni (ITP), immün yıkım nedeniyle trombosit sayısının azalması ve yaşam süresinin kısalması sonucu gelişen edinsel bir hastalıktır. 1. Basamak tedavide standart doz steroid kullanılmaktadır. Bu tedaviye yanıtız hastalarda birçok ajan kullanılmakla birlikte splenektomiye üstünlükleri bulunmamaktadır. Kliniğimizde splenektomi uygulanan hastalarımızda hazırlayıcı rejim olarak yüksek doz prednizolonun etkinliğini araştırdık.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmada 1996 - 1999 yılları arasında tedavi ve takipleri merkezimizce yapılan standart doz steroide dirençli oldukları için splenektomi uygulanan kronik ITP'li 35 hastanın sonuçları değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** 35 hastanın 25'i kadın (%71,4), 10'u erkek, ortanca yaş 39,91 (17 - 79 yıl), hastalığın süresi 3 (1-9) yıl idi. Tüm hastalar başlangıç tedavisi olarak 1 mg/kg metil prednizolon almıştı. Bu tedaviye yeterli yanıt vermeyen ya da yanıt sonrası nüks eden bu hastalara splenektomi uygulandı. Trombosit değerleri  $3 \times 10^9/L$  ile  $48 \times 10^9/L$  arasında değişmekteydi (ortalama  $18,94 \times 10^9/L$ ). Splenektomiye hazırlayıcı rejim olarak yüksek doz metil prednizolon kullanıldı. Hazırlık sürecinde ve splenektomi sonrasında hastalarda önemli bir yan etki olmadı ve tedaviye tam yanıt alındı.

**Sonuç:** Standart doz prednizolon tedavisine dirençli ITP hastalarında splenektomiye hazırlık rejimi olarak yüksek doz metil prednizolon etkili ve güvenli bir tedavi seçeneğidir.

### SUMMARY

**Introduction:** Immune thrombocytopenia (ITP) is an acquired disease that results in reduced platelet count and shortened life span due to immun destruction. Standard dose steroid is used in the 1st step treatment. There are no advantages of splenectomy with the use of many agents in this treatment-free patients. We investigated the efficacy of high dose prednisolone as a preparatory regimen in our patients who underwent splenectomy in our clinic.

**Material and Methods:** This study evaluated the outcomes of 35 patients with chronic ITP who underwent splenectomy because of their standardized dose of steroids resistant to treatment and follow-up between 1996 and 1999.

**Results:** Of the 35 patients, 25 were female (71.4%), 10 were male, median age was 39.91 (17-79 years), and duration of illness was 3 (1-9) years. All patients received 1 mg / kg methylprednisolone as initial therapy. Splenectomy was performed for this patient who did not respond equately to this treatment or relapsed after the response. Platelet count ranged from  $3 \times 10^9/L$  to  $48 \times 10^9/L$  (mean  $18.94 \times 10^9/L$ ). High-dose methylprednisolone was used as the splenectomy preparation regimen. There was no significant side effect in the preparation process and after splenectomy and the treatment was complete response.

**Conclusion:** High dose methylprednisolone is an effective and safe treatment option for splenectomy preparation in ITP patients resistant to standard dose prednisolone treatment.

## GİRİŞ

İmmüntrombositopeni (ITP), immün yıkım nedeniyle trombosit sayısının  $100 \times 10^9/L$ 'nin altında olmasıdır. Trombositler başta dalak olmak üzere, retikülo endotelial sistemde FcReseptörleri (FcR) aracılığı ile fagosite edilirler. İmmünolojik bir süreç sonucu oluşan trombosit antikoları trombosit harabiyetine neden olmakta ve trombosit yaşam süresi kısalmaktadır (1,2). Antitrombosit antikolar, trombosit yüzey glikoproteinleri, GPIIb/IIIa ve GP1b/IX/V 'ye karşıdır. Farklı tipteki bu otoreaktif antikolar megakaryopoezis iinhibe eder, trombosit apoptozisini indükler. Bunların sonucunda trombosit üretimi bozulur, retiküloendotelial sistemde trombosit yıkımı artar (3).

Primer ve sekonder ITP olarak sınıflandırılabilir. Sekonder ITP başka bir hastalıkla birlikte (otoimmün, malign, infeksiyon, hematolojik hastalıklar) görülür ve bu durum hastalığın şiddetini ve mortalitesini etkileyebilir. Primer ITP'nin antitrombosit antikolar, bozulmuş megakaryopoezis ve T hücre regülasyon bozukluğu sonucu trombosit yıkımından kaynaklanan edinsel immün bozukluk olduğu bilinmektedir. İnsidansı 3.3/100.000'dir, erişkinde kadınlarda daha sıktır fakat 65 yaş üzerinde cinsiyet farkı azdır. Çocuklarda kendini sınırlayan akut ITP daha fazla iken erişkinlerde kronik ITP daha sıktır (4).Kronik İTP'de kanamalar çoğunlukla deri ve mukozalarda sınırlı olmakta fakat hayatı tehdit edici santral sinir sistemine gastrointestinal sistem kanamalarında gözlenebilmektedir.

Hastalığın tedavisinde 1.basamakta prednison 1 mg/kg/gün kullanılmaktadır (5). Bu tedaviye yanıtız hastalarda 2. Basamakta yüksek doz dexamethasone 0,6 mg/kg/gün, Anti-D, IVIG,

rituximab, Trombopoietin Reseptör Agonistleri (TPO-RA), cyclosporin gibi ilaçlar kullanılmaktadır (6-10). Splenektomi 2. basamakta önerilen cerrahi tedavidir (2,11). Trombositler retiküloendotelial sistemde ve özellikle dalakta yıkıma uğradığından splenektomi hastalığın tedavisinde oldukça etkilidir.

Çalışmamızda merkezimizde takip ettiğimiz standart doz steroide yanıtız 35 ITP'li hastaya splenektomiye hazırlık rejimi olarak yüksek doz metil prednizolon uyguladık ve tedavi sonuçlarını inceledik.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya İzmir Bozyaka Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji Bölümünde 1996-1999 yılları arasında ITP tanısı ile izlenen ve splenektomi yapılan 25'i kadın, 10'u erkek 35 hasta alındı. Tanı, trombosit sayısı  $<100 \times 10^9/L$  olması ve bu durumu açıklayacak herhangi başka bir nedenin (sistemik hastalık, malignite, otoimmün hastalık, infeksiyon hastalığı, ilaç kullanımı) olmaması ile konuldu. Hastalara hemogram, biokimya, Helikobakteri plori, HIV, hepatit testleri, periferik kan yayması, kemik iliği aspirasyonu, ANA, Anti-DNA, Akciğer grafisi, Batın ultrasonografisi yapıldı.

Hastaların, yaş, cinsiyet, fizik muayeneleri, aldıkları tedaviler ve bu tedavilere yanıtları kaydedildi. İlaç kullanımı olan ve sekonder trombositopeni düşünülen olgular çalışmaya alınmadı. Hastalar daha önce standart doz prednison (1 mg/kg/gün) almıştı. Çalışma sırasında steroid dozu artırıldığı için vücut ağırlığı, tansiyon, kan şekeri, elektrolit düzeyleri daha sık kontrol edildi. Tedavi süresince kardiyak monitorizasyon yapıldı.

Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler ve bulgular ; mean  $\pm$ SD, median değerler, t-test, Chi-square, Mann-Whitney U testi, Multivariate Test ile yorumlandı.

## BULGULAR

Kronik İTP tanısı ile çalışmaya alınan 35 hastanın ortanca yaşları 39,91(17-79) yıl olup 25'i kadın (%71,4), 10'u erkek (%28,6) idi. (K/E:2,5). Hastalığın süresi 3(1-9) yıl saptandı. Olguların trombosit değerleri  $3 \times 10^9/L$  ile  $48 \times 10^9/L$  arasında değişmekteydi (ortalama  $18,94 \times 10^9/L$ ). (tablo 1)

Hastalarda organomegali, lenfadenomegali, diğer kemik iliği patolojileri yoktu. Kan, idrar ve diğer tetkikleri normaldi.

Tüm hastalar İTP tanısı ile standart doz (1mg/kg/gün) prednison almalarına ve 6 aydan daha uzun bir süre geçmesine rağmen trombosit değerleri yeteri kadar yükselmeyordu. Hastalar steroid yan etkilerini tolere edememeye başlamıştı ve steroid dozu azaltıldığında purpura, ekimoz, burun kanaması, vaginal kanama gibi akut kanama epizodları ortaya çıkıyordu. Bu nedenle bu hastalarda yüksek doz IV steroid kullanılarak trombosit sayısının hızla yükseltilmesi ve ardından splenektomi yapılması planlandı.

Tedaviye 30 mg/kg/gün IV metil prednisolon ile başlandı. 3 günde bir doz azaltılarak  $100.000/mm^3$ 'ün üzerinde trombosit değerlerine ulaşıldığında oral 40mg/gün steroide geçildi ve bu şekilde splenektomiye verildi (Tablo 2). Operasyon sonrası steroid dozu azaltılarak kesildi.

Tedavi sırasında ve splenektomi sonrası elde edilen trombosit değerleri (Tablo 3) 'de gösterildi.

Bu değerler t-testi, Chi-square, Mann-Whitney U testi, Multivariate Test ile yorumlandı ve istatistiksel fark anlamlı bulundu ( $p < 0.000$ ).

Hastaların çoğunda 3.gün  $30.000/mm^3$ 'ün üzerinde, 5.gün  $60.000/mm^3$ 'ün üzerinde, 7.gün  $90.000/mm^3$ 'ün üzerinde, 10.gün  $100.000/mm^3$ 'ün üzerinde trombosit değerlerine ulaşıldı (Tablo.3).

Mann-Whitney U testi ile yapılan değerlendirilmede çalışmaya alınan hastalarda kadın ve erkek yaş ortalaması farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0.05$ ). Kadın ve erkek hastalar arasında hastalığın süresi ve trombosit sayıları arasında da istatistiksel fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ).

Çalışmaya alınan hastalarda standart doz steroid tedavisi sırasında ortaya çıkan steroid yan etkileri ve sıklığı Tablo 4 de gösterildi. Yüksek doz steroid tedavisi sırasında ek bir yan etki gözlenmedi.

**Tablo 1.** Hastaların klinik özellikleri ve trombosit değerleri

	Ortalama(min-max) $\pm$ SD ( $\times 1000/mm^3$ )	n (hasta sayısı )
Yaş (yıl)	39,91(17-79) $\pm$ 14,81	35
Hastalığın süresi (yıl)	3,00(1-9) $\pm$ 1,85	35
Trombosit sayısı (ortalama)	18,94(3-48) $\pm$ 13,22	35

**Tablo 2.** Yüksek doz prednizolon protokolü

	DOZ	İNFÜZYON SÜRESİ
İLK 3 GÜN	30 mg/kg/gün metil prednizolon	IV infüzyon 1 saat
3-6 GÜN	20 mg/kg/gün metil prednizolon	IV infüzyon 1 saat
7-10 GÜN	10 mg/kg/gün metil prednizolon	IV infüzyon 1 saat
İDAME	40 mg/kg/gün metil prednizolon	oral

**Tablo 3.** Yüksek doz prednizolon tedavisi sırasında ve splenektomi sonrası trombosit değerleri

	Ortalama(min-max) $\pm$ SD ( $\times 1000/mm^3$ )	n (hasta sayısı )
1.gün	18,66(3-46) $\pm$ 12,67	35
3.gün	34,86(11-69) $\pm$ 14,83	35
5.gün	60,66(30-79) $\pm$ 19,70	35
7.gün	97,49(64-164) $\pm$ 23,65	35
10.gün	123,00(86-218) $\pm$ 27,36	35
Postop 1.gün	334,69(195-511) $\pm$ 62,87	35

**Tablo 4. Steroid yan etkileri ve sıklığı**

Yan etki	Olgu sayısı (n=35)	Sıklığı (%)
Cushingoid görünüm	7	20
GIS yakınmaları	12	34,2
İnfeksiyon	-	-
Osteoporoz	3	8,5
Myopati	6	17
Sinüzal taşikardi/aritmi	-	-
Hiperglisemi	2	5,7
Depresyon	1	2,8
Sekonder amenore	3	8,5

## TARTIŞMA

ITP sık rastlanan bir hastalıktır. Çocuklarda kendini sınırlayan akut formunun sık görülmesine rağmen erişkinde kronikleşme eğilimindedir. Ayrıca erişkinde hemorajik komplikasyonlar ve mortalite, tedaviye yanıtızlık, relaps daha fazla, spontan remisyon nadirdir. Bu tablo erişkin ITP' sinde tedaviye zorunlu kılmalıdır.

Erişkinlerde genelde kadınlarda daha sık olarak görülür. Farklı serilerdeki oranlar 4:3 ile 3:1 arasında değişir. Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde kadınlarda daha sık olduğunu gördük (K/E: 2,5). Her yaştan insanı etkilemekle beraber 50 yaş öncesi daha yaygındır. Genellikle 40 yaşından önce görülür ve 30 yaş civarında pik yapar (1-4). Çalışmaya dahil ettiğimiz hastaların ortanca yaşları (39,91) literatürle benzerdi.

1.basamak tedavide 1 mg/kg/gün prednison'a iyi yanıt alınmakta fakat daha sonra bu yanıt devam ettirilememekte yada steroid yan etkileri tolere edilememektedir (12,13). Kortikosteroid tedavisine yanıtız olan, ilaç kesildiğinde ya da doz azaldığında tekrarlayan olgularda ya da ilaç yan etkileri tolere edilemediğinde ikinci tedavi seçeneği splenektomidir. Splenektomi ile trombosit sayısı hızlı bir şekilde artar ve %80 oranında remisyon sürdürülür (14,15).

Standart doz steroid tedavisine yanıtız olgularda tek yada kombine şekilde kullanılan TPO-RA; romiplostim ve eltrombopag, cyclosporin, rituximab gibi 2.basamak ajanlar toksik yan etkileri nedeniyle uzun süre tolere edilememektedir. Ayrıca bu tedavilerin yanıt oranları düşük, maliyetleri yüksek, splenektomiye üstünlükleri yoktur. ITP hastalarının çoğunluğunun 40 yaşın altında

olduğu gözönüne alınarak bu riskli tedavilerden önce splenektomi şansı hastaya verilmelidir.

Refrakter hastalarla ilgili ilk başarılı tedavi raporları yüksek doz steroid iledir. 1988'de Von dem Borne tarafından rapor edilmiş ve trombositlerin hızla yükseldiği bildirilmiştir (16). Daha sonra yüksek doz steroidle çocuklarda ve erişkinlerde başarılı sonuçlar rapor edilmiştir (17-20).

Birkaç çalışmada akut kanamalı hastalarda splenektomiye hazırlayıcı rejim olarak yüksek doz steroid ile IVIG karşılaştırılmış steroidin etkinlik, maliyet ve tolere edilebilirlik açısından daha iyi olduğu gösterilmiştir (17-23). Alpdoğan ve arkadaşları standart doz steroide yanıtız hastalarda yüksek doz steroid ile daha iyi yanıt alındığını, bu rejimin splenektomi öncesi iyi bir alternatif olduğunu bildirdi (24).

Standart doz steroide dirençli hastalarda yüksek doz steroidin 6 siklus kullanıldığı çalışmalarda hastalık uzadıkça steroid duyarlılığının azaldığı ve yan etkilerin arttığı gözlemlendi (25). Bu sonuçlar yüksek doz IV steroidin kısa bir süre kullanılarak trombosit sayısı yükselince hemen splenektomi planlanmasının yeniden popüler olmasına yol açtı (26). Uzun süre steroid tedavisi alan hastalarda cerrahi komplikasyonların daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar vardır (26). Bu bilgiler steroid alan hastalarda splenektomiyi geciktirmenin yararı olmadığını gösterdi.

Splenektomiye bağlı mortalite ve morbidite oranı, uygulanan cerrahi teknik, hastanın yaşı, preoperatif trombosit sayısı gibi faktörlere bağlı olarak değişmekle beraber, değişik serilerde mortalite %0,2-1, morbidite ise %9-12 arasında değişmektedir (27). Splenektomide operatif ve postoperatif kanama şiddetli trombositopenilerde bile olduk-

ça düşüktür. Doan ve arkadaşları 228 kişilik bir hasta grubunda operatif ölümü %1'den az olarak rapor etti (26). Bizim hastalarımızda operasyon sırasında yada sonrasında splenektomiye bağlı herhangi bir komplikasyonda ölüm gözlenmedi. Postop 1. günden itibaren trombosit sayısı 200.000/mm<sup>3</sup>'ün üzerindeydi. Tüm hastalarda tedaviye tam yanıt alındı. Bu sonuçlar literatür bilgileri ile uyumluydu.

ITP mortalitesi genç hastalarda daha düşüktür, yaşlı hastalarda majör hemorajik komplikasyon daha fazladır (28). Tedavide 1.yada 2. basamakta yüksek doz IV steroid kullanımı ile ilgili bir çalışmada steroid etkisi ve toksisitesi incelenmiş ve yan etkilerin standart doz steroid kullanan hastalardan anlamlı derecede farklı olmadığı ve bu rejimin iyi tolere edildiği bildirilmiştir (29). Bizde hastalarımızda tolere edilemeyen ya da doz azaltılmasını gerektiren bir yan etkiye rastlamadık. En sık gözlediğimiz yan etki GIS yakınmalarıydı (%34.2). Cushingoid görünüm 2. sıradaydı. Myopati, hiperglisemi, depresyon gibi yan etkiler daha azdı.

Birkaç çalışmada yüksek doz pulsesteroid tedavisi sırasında ve sonrasında öldürücü kardiak aritmiler, ani ölüm geliştiği bildirilmişti (30-32). Hastalarımızda kardiak monitorizasyon yapılarak steroid infüzyonu yapıldı. Hiçbir hastada aritmi gözlenmedi.

## SONUÇ

Refrakter İTP olgularında kolşisin, dapson, interferon- $\alpha$ ,siklosporin-A, askorbikasid, plazma-ferez veritüksimab (anti-CD20 monoklonal antikoru), TPO-RA tedavileri ile ilgili çalışmalar yayınlanmıştır (33-35). Bu ajanlar splenektomi yapılamayan yada splenektomi sonrası nüks eden kronik İTP'li hastalarda iyi bir alternatiftir.

Standart doz prednison tedavisine dirençli kronik İTP'de splenektomi yüksek etkinliği ve düşük maliyeti ile üstünlüğünü korumaktadır. Yüksek doz metil prednizolon trombosit sayısını hızla artırması nedeniyle şiddetli erişkin İTP'sinde, acil durumlarda ve splenektomiye hazırlık rejimi olarak iyi bir alternatiftir. Ortaya çıkan yan etkiler uzun süre steroid kullananlara göre reversibldir, iyi tolere edilir, maliyeti düşüktür.

## KAYNAKLAR

1. Schulze H, Gaedicke G. Immune thrombocytopenia in children and adults: what's the same, what'sdifferent? *Haematologica* 2011;96(12):1739-41.
2. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A,Solberg L Jr, Crowther MA; American Society of Hematology. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011;117(16):4190-4207.
3. Cines DB, Cuker A, Semple JW. Pathogenesis of immune thrombocytopenia. 2014;43(4 Pt 2):e49-e59.
4. Moulis G, Palmaro A, Montastruc JL, Godeau B, Lapeyre-Mestre M, Sailer L. Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nation wide population-based study in France. *Blood* 2014;124(22):3308-15.
5. Cuker A, Cines DB, Neunert CE. Controversies in the treatment of immune thrombocytopenia. *Curr Opin Hematol*. 2016;23(5):479-85.
6. Matschke J, Müller-Beissenhirtz H, Novotny J, Vester I, Hertenstein B, Eisele L, et al. A randomized trial of daily prednisone versus pulsed dexamethasone in treatment-native adult patients with immune thrombocytopenia:EIS 2002 Study. *Acta Haematol* 2016;136(2):101-7.
7. Din B, Wang X, Shi Y, Li Y. Long-term effect of high-dose dexamethasone with or without low dose dexamethasone maintenance in untreated immune thrombocytopenia. *Acta Haematol* 2015;133(1):124-8.
8. Wei Y, Ji XB, Wang YW,Wang JX, Yang EQ, Wang ZC, et al. High-dose dexamethasone vs prednisone for treatment of adult immune thrombocytopenia: a prospective multicenter randomized trial. *Blood* 2016;127(3):296-302.
9. Zaja F, Baccarani M, Mazza P, Bocchia M, Gugliotta L, Zaccaria A et al. Dexamethasone plus rituximab yields higher sustained response rates than dexamethasone monotherapy in adults with primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115(14):2755-62.
10. Gudbrandsdottir S, Birgens HS, Frederiksen H,Jensen BA, Jensen MK, Kjeldsen L,et al. Rituximab and dexamethasone vs dexamethasone monotherapy in newly diagnosed patients with primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2013;121(11):1976-81.
11. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB,et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115(2):168-86.

12. Berchtold P, McMillion R, Therapy of ITP in adults. *Blood* 1989;74:2309-17.
13. George JN, El Hareke MA, Baskob GE. Chronic ITP. *N Eng J Med* 1994;333:1207-11.
14. Ben Yehuda D, Gillis S, Eldor A. Clinical and therapeutic experience in 712 Israeli patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Israeli ITP Study Group. *Acta Haematol* 1994;91(1):1-6.
15. Meyers MC. Results of treatment in 71 patient with ITP. *Am J Med Sc* 1961; 242:295-302.
16. Von dem Borne AEGK, Vos JJE, Pegels JG, Thomas LL, van der Lelie. High dose IV methylprednisolone or high dose IVIG for ITP. *Br Med J* 1988;296(6617):249-50.
17. Godrav B, Zini JM, Schaeffer A, Bierling P. High dose methylprednisolone is an alternative for adults with ITP refractory to IVIG and oral corticosteroids. *Am J Haematol* 1995, 48:282-4.
18. Anderson JC. Response of resistant ITP to pulsed high dose dexamethasone therapy. *N Eng J Med* 1994, 330:1560-4.
19. Özsoylu Ş, Irken G, Karabent A. High dose IV methylprednisolone for a cute childhood ITP. *Eur J Haematol* 1989, 423:431-5.
20. Jacobs P, Wood L. The comparison of gamma globulin to steroids in threatening adult ITP. An intern analysis *Blood* 1989, 59:92-5.
21. Bilgir O, Müftüoğlu E. High dose methylprednisolone therapy in life threatening hemorrhage and before splenectomy in ITP. *Dicle Med J* 1992, 179-182.
22. Akoğlu T, Paydaş S, Bayık M, Lawrence R, Firatlı T. Megadose methylprednisolone pulse therapy in adult ITP. *Lancet* 1991; 5;337(8732):56.
23. Caulier M.T, Rose C, Roussel MT, Huart C, Bauters F, Fenaux P. et al. Pulsed high dose dexamethasone in refractory chronic ITP: a report 10 case. *sBr J Haematol* 1985, 91(2):477-9.
24. Alpdoğan Ö, Budak TA, Ratip S, Firatlı TT, Tanrıverdi S, Kartı S, et al. Efficacy of highdose MP as a first line therapy in adult patients with ITP. *Br J Haematol* 1998;103(4):1061-3.
25. Doan CA, Bourance BA, Wiseman BK. Idiopathic and secondary thrombocytopenic purpura: Clinical study and evaluation of 381 case cover a period of 28 years. *Ann Intern Med* 1960;2(3):53:861.
26. Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, George JN. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood* 2004; 104(9):2623-34.
27. Cortolazzo S, Finazzi G, Buelli M, Molteni A, Viero P, Barbui T. High risk of severe bleeding in aged patients with chronic ITP. *Blood* 1991;77(1):31-3.
28. Caulier MT1, Rose C, Roussel MT, Huart C, Bauters F, Fenaux P. Pulsed high-dose dexamethasone in refractory chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a report on 10 cases. *Br J Haematol* 1995;91(2):477-9.
29. Bocanegra TS, Castenada MO, Espinoza LR, Vasey FB, Germain BF. Sudden death after methylprednisolone pulse therapy. *Ann Intern Med*, 1981;95(1):122.
30. Moses RA, McCormick A, Nickey W. Fatal arrhythmia after pulse methylprednisolone therapy. *Ann Intern Med* 1981, 95(6):781-2.
31. Fujimato S, Kondoh H, Yamamoto Y, Hisanaga S, Tanaka K. Holter electrocardiogram monitoring in nephrotic patients during methylprednisolone pulse therapy. *Am J Nephrol* 1990, 10:231-6.
32. Emilia G, Messori C, Longo G, Bertesi M. Long-term salvage treatment by cyclosporine, in refractory autoimmune haematological disorders. *Br J Haematol* 1996; 93(2):341-4.
33. Narang M, Penner JA, Williams D. Refractory autoimmune thrombocytopenic purpura: Responses to treatment with recombinant antibody to lymphocyte membrane antigen CD20 (Rituximab). *Am J Hematol* 2003; 74(4):263-7.
34. Godeau B, Porcher R, Fain O, Lefrère F, Fenaux P et al. Rituximab efficacy and safety in adults splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura: results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood* 2008;15;112(4):999-1004.

## Sorumlu yazar

Dr. Ferda Bilgir  
Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Allerji İmmunoloji Kliniği, İzmir  
Tel: 0 532 4371191  
E mail: obilgir@hotmail.com