



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



YETİŞKİN İMMUN TROMBOSİTOPENİ HASTALARININ İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Selma Akdoğan

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Muhlis Cem Ar

İSTANBUL – 2022

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

YETİŞKİN İMMUN TROMBOSİTOPENİ HASTALARININ
İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Selma Akdoğan

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Muhlis Cem Ar

İSTANBUL – 2022

ÖNSÖZ

Tez çalışmam süresince her zaman bilgisi ve birikimiyle yanımda olan, gerek mesleğine, hastalarına bakışıyla gerek kişiliğiyle hekimlik mesleğinin önemini ve ne kadar kutsal bir meslek olduğunu öğreten, öğrencisi olmaktan gurur duyduğum çok değerli hocam Prof. Dr. Muhlis Cem Ar'a,

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimimin her aşamasında bana yol gösteren, geniş bilgileriyle dahiliye eğitimimde bakış açımı geliştirerek iyi bir dahiliye hekimi özelliklerini kazanmamı sağlayan başta Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Fuat Hulusi Demirelli ve tüm değerli hocalarıma ve uzmanlarıma,

Uzmanlık eğitimim süresince her türlü zamanların üstesinden birlikte geldiğimiz, çalışma arkadaşlığının ne kadar değerli olduğunu hissettiren asistan arkadaşlarıma,

Doğduğum ilk günden bu yana her zorlukta yanımda olan, mesleğimden önce iyi bir insan olmanın önemini vurgulayan, aile olmanın hayatta her zaman en değerli hazine olduğunu öğreten hakkını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim aileme,

Üniversite sıralarında karşılaşp asistanlık eğitimiyle yollarımızın devam ettiği, iyi kötü her günde yanımda olan, kardeşimden daha yakın olan çok değerli dostum Parvin Baghirova'ya

Her türlü zor zamanlarda yanımda olan sevgileriyle, örnek bir aile olarak imrendiğim Murat-Gamze Günaltılı çiftine

Sevgisi, merhameti, arkadaşlığı ve güzel düşünceleriyle her zaman yanımda olan çok değerli arkadaşım Vefa Salt'a
Sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Selma Akdoğan

İÇİNDEKİLER

SİMGE VE KISALTMALAR	I
TABLolar DİZİNİ	III
GRAFİKLER DİZİNİ	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	V
ETİK KURUL ONAYI	VI
ÖZET	VII
ABSTRACT	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım	3
2.2. Erişkinde İTP	3
2.2.1. Epidemiyoloji	4
2.2.2. Patogenez	4
2.2.3. Klinik bulgular	5
2.2.4. Tanı	6
2.2.5. Periferik kan yayması değerlendirilmesi	6
2.2.6. Psödotrombositopeni	7
2.2.7. İTP tanısında başlangıç değerlendirme	7
2.3. İTP sınıflandırılması	10
2.3.1. Primer İTP	10
2.3.2. Sekonder İTP	10
2.4. İTP evreleri	11
2.4.1. Yeni tanı İTP	11
2.4.2. Persistan İTP	11
2.4.3. Kronik İTP	11

2.4.4. Remisyon	11
2.5. Tedavi yanıtının değerlendirilmesi	11
2.5.1. Tam yanıt	12
2.5.2. Yanıt	12
2.5.3. Yanıtsız	12
2.5.4. Kortikosteroid bağımlılığı	12
2.5.5. Refrakterlik	12
2.5.6. Bir veya daha fazla ilaca yanıtsız	12
2.5.7. Stabil yanıt	12
2.6. Tedavi	12
2.6.1. Yeni tanı İTP’de birinci sıra tedavi	13
2.6.1.1. Kortikosteroid tedavisi	13
2.6.1.2. İntravenöz immunglobulin (İVİG)	14
2.6.1.3. Anti-D tedavisi	14
2.6.2. İkinci sıra tedavi	15
2.6.2.1. Rituksimab	15
2.6.2.2. Splenektomi	15
2.6.2.3. Trombopoietin (TPO) reseptör agonistleri (TPO-RA)	18
2.6.3. Diğer tedaviler	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
3.1. Hastalar	22
3.1.1. Çalışmaya alınma kriterleri	22
3.1.2. Çalışmada dışlanma kriterleri	22
3.2. Çalışmada kullanılacak yöntemler	22
3.2.1. Çalışmada kullanılacak laboratuvar ve klinik değerlendirme yöntemleri	22
3.2.2. İstatistiksel yöntem	23
4. BULGULAR	24
5. TARTIŞMA	33
6. SONUÇ	37
7. KAYNAKLAR	38
8. ÖZGEÇMİŞ	47
9. İNTİHAL RAPORU	48

SİMGE VE KISALTMALAR

İTP	: İmmun trombositopeni
EDTA	: Etilendiamin tetraasetik asit
HIV	: Human İmmunodeficiency Virus (İnsan immünyetmezlik virüsü)
HBV	: Hepatit B virüsü
HCV	: Hepatit C virüsü
EBV	: Ebstein-Barr virüsü
CMV	: Sitomegalovirüs
SLE	: Sistemik lupus eritematozuz
IgG	: İmmunglobulin G
IgM	: İmmunglobulin M
IgA	: İmmunglobulin A
ANA	: Anti-nükleer antikor
TSH	: Tiroid stimülan hormon
ADAMTS13	: A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type1 motif, member 13
İVİG	: İntravenöz immunglobulin
NSAİİ	: Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar
KLL	: Kronik lenfositer lösemi
JC virüsü	: John Cunningham virüsü
TPO	: Trombopoetin
TPO-RA	: Trombopoietin reseptör agonistleri

K/E : Kadın/Erkek

DM : Diyabetes mellitus

HT : Hipertansiyon



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: İTP’de kemik iliği biyopsi endikasyonları	9
Tablo 2: Sekonder immün trombositopeni nedenleri	10
Tablo 3: Refrakter İTP tedavisinde kullanılan diğler tedaviler	19
Tablo 4: Çalışmaya dahil edilen İTP hastalarının eşlik eden hastalıkları	25
Tablo 5: İTP hastalarında kliniğe başvuruda semptomlar	26
Tablo 6: Hastaların aldıkları tedaviler	28
Tablo 7: Klinik kanama semptom dağılımı	31

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1: Tedavi yanıt oranları	28
Grafik 2: Yaş aralığına göre eşlik eden hastalıkların incelenmesi	30
Grafik 3: Tedavi yanıtlarının karşılaştırılması	32



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Yaş açısından sağ kalıma dayalı eşik değeri

29

Şekil 2: Yaş için ROC analizi

29



ETİK KURUL ONAYI

İÜC Tarih ve Sayı: 08.09.2021-177970



T.C.
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı : E-83045809-604.01.02-177970
Konu : Uzm.Öğr.Dr.Selma AKDOĞAN'ın etik
kurul kararı A-07

08.09.2021

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA

İlgi : .08.2021 tarih, E-83088843-604.01.01- sayılı yazı

Anabilim Dalınız öğretim üyesi **Prof.Dr.Muhlis Cem AR**'ın danışmanlığında **Uzm.Öğr.Dr.Selma AKDOĞAN**'ın yürütücülüğünde "**İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaş Tıp Fakültesinde Takip Edilen Erişkin İmmun Trombositopeni Hastalarının Değerlendirilmesi**" başlıklı Uzmanlık Tezi hakkında ilgi yazınız ve ekleri **07 Eylül 2021** tarihinde toplanan Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca müzakere edilmiş olup; etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Özgür KASAPÇOPUR
Başkan

Prof. Dr. Ömer Fehmi TABAK
Bölüm Başkanı

Ek:

- 1- 1 dosya elden teslim edilecektir.
- 2- NOT: Yönetmelik gereği Sonuç Raporunun Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna iletilmesi gerekmektedir.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu :BSPR4VNAP3 Pin Kodu :21472

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/istanbul-cerrahpasa-universitesi-cbys?d=BSPR4VNAP3&eS=177970>

Adres:İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi 34303 Cerrahpaşa/ İSTANBUL
Telefon:0 (212) 414 30 00 Faks:(212) 632 00 25
e-Posta:ctfpersonel@istanbul.edu.tr Web:https://www.istanbul.edu.tr
Kep Adresi:istanbulc@hs01.kep.tr

Bilgi için: Güler SOYDANER
Unvanı: Memur
Dahili: 60130



Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

ÖZET

YETİŞKİN İMMÜN TROMBOSİTOPENİ HASTALARININ İNCELENMESİ

Amaç: Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde takipli İTP tanılı hastaların epidemiyolojik verileri, yaş skalasına göre aldıkları tedavileri, prognoz açısından eşik bir değer bulunup bulunulamayacağı ve yaşlı hastalarda tedavi seçeneklerinin hangi sıralamayla kullanılacağına dair verileri araştırdık.

Gereç ve Yöntem: İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı polikliniğinde Ocak 2011- Ocak 2021 arasında İTP tanılı hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı.

Bulgular: 129 kadın, 68 erkek olmak üzere 197 İTP tanılı hastanın dosyaları tarandı. Hastaların ortanca yaşı 49 (21-96), ortalama tanı yaşı 43(15-87)'tür. Kanama semptomlarından mukokutanöz kanama %67 ile en sık kliniğe başvuru şeklidir. Tedavi açısından hastalar incelendiğinde 64 hasta (%32,4) tedavisiz izlenmiştir. 133 hasta tedavi almış, 130 hasta steroid tedavisi; 3 hasta İVİG tedavisi almıştır. 36 hasta ise steroid tedavisine yanıtızsız olmuş ve birinci sıra tedavilerinden İVİG ya da ikinci sıra tedavilere geçilmiştir. 36 hastanın 29'una İVİG verilmiş, 14 hasta yanıtı iken 15 hasta yanıt vermemiş ya da takiplerinde nüks gelişmiştir ve ikinci sıra tedaviye geçilmiştir. Tedavi yanıt oranlarına bakıldığında splenektomi yapılan hastalarda %92,8 en yüksek oran görülürken rituksimab %42,8 yanıt oranıyla en düşük oran görülmüştür. Yaşayan ve ölen hasta grupları arasında yaş açısından anlamlı farklılık bulunmuştur (p=0,014). Sağ kalım analizi ROC eğrisi üzerinde incelendiğinde 68 yaşın sağ kalım için eşik değer olduğu, bu yaş üzerinde sağ kalımın düştüğü, aldıkları dizi tedavi sayısının arttığı ve hastaların istatistiksel olmasa da oransal olarak tedavi yanıtının azaldığı görülmüştür.

Sonuç: İTP kanamaya eğilimin arttığı, nükslerle seyreden otoimmün bir hastalıktır. Yaşla birlikte insidansın artması, erişkin yaşlarda eşlik eden hastalıkların bulunması, ilaç kullanımı, kanama, enfeksiyon ve artan tromboz eğilimi, ilaçlara bağlı yan etkilerin artması tedavi kararını zorlaştırmaktadır. 68 yaşın sağ kalım için eşik değer

olduğu, bu yař üzerinde sađ-kalımın dūřtūđu, aldıkları dizi tedavi sayısının arttığı ve hastaların istatiksel olmasa da oransal olarak tedavi yanıtının azaldığı gōrōldū.

Anahtar Kelimeler: İTP, Sağkalım, Tedavi



ABSTRACT

EXAMINATION OF ADULT IMMUNE THROMBOCYTOPENIA PATIENTS

Aim: We investigated the epidemiological data of patients with ITP followed at Cerrahpaşa Medical Faculty, the treatments they received according to age scale, whether a threshold value could be found in terms of prognosis, and the order in which treatment options would be used in elderly patients.

Materials and Methods: The files of patients diagnosed with ITP between January 2011 and January 2021 in the Department of Hematology, Istanbul University-Cerrahpaşa, were retrospectively reviewed.

Results: A total of 197 patients diagnosed with ITP, 129 female and 68 male, were included. The median age of the patients was 49 (21-96), and the mean age at diagnosis was 43 (15-87). Mucocutaneous bleeding among the bleeding symptoms is the most common form of admission with 67%. When the patients were examined in terms of treatment, 64 patients (32.4%) were followed without treatment. 133 patients received treatment, 130 patients received steroid treatment; 3 patients received IVIG treatment. 36 patients were unresponsive to steroid treatment and were switched from first-line treatments to IVIG or second-line treatments. 29 of 36 patients were given IVIG, while 14 patients responded, 15 patients did not respond or relapsed during their follow-up, and second-line therapy was initiated. Considering the treatment response rates, the highest rate was 92.8% in patients who underwent splenectomy, while the lowest rate was observed with rituximab, with a response rate of 42.8%. There was a significant difference in age between the living and deceased patient groups ($p=0.014$). When the survival analysis was examined on the ROC curve, it was observed that 68 years of age was the threshold for survival, the survival decreased above this age, the number of number of treatments increased, and the treatment response of the patients decreased proportionally, although not statistically.

Conclusion: ITP is an autoimmune disease with an increased tendency to bleed and relapses. The increase in incidence with age, the presence of concomitant diseases in adulthood, the use of drugs, bleeding, infection and increased tendency to thrombosis, and the increase in side effects due to drugs make the treatment decision difficult. It was observed that the age of 68 was the threshold value for survival, the survival decreased above this age, the number of treatments increased, and the treatment response of the patients decreased proportionally, although not statistically.

Keywords: ITP, Survival, Treatment



1. GİRİŞ VE AMAÇ

İmmun trombositopeni trombosit antijenlerine karşı gelişen otoantikörlara bağlı olarak trombositlerin erken yıkımı ve trombosit üretiminin azalması sonucunda gelişen trombositopeni tablosuyla karakterize otoimmün hastalıktır. Hastalık çocuklarda viral enfeksiyon ya da aşılama sonrası ani başlayan kanama bulgularıyla prezente olur ve kendiliğinden düzelir. Ancak erişkinlerde sinsi başlangıçlıdır ve kronikleşme eğilimi daha fazladır.

Primer immün trombositopeni tanısının koyulabileceği sensitif ve spesifik tanı testi yoktur; sekonder trombositopeni yapan nedenlerin dışlanmasıyla tanısı konur. Özellikle yaşlı hasta popülasyonunda eşlik eden birden fazla hastalık nedeniyle primer immün tanısı koymak zordur. İmmün trombositopeninin ana semptomu trombositopeninin derecesine göre kanama eğiliminin artışıdır. Hastalarda kanama semptomları basit mukozal kanamalar olabileceği gibi hayatı tehdit eden iç organ kanamaları ve kranyal kanamalar da olabilir. Primer immün trombositopenide amaç trombosit sayısını major kanamaların önlenebileceği trombosit düzeyi üstüne çıkarmaktır.

Primer immün trombositopenide tedavi kararı kliniğe başvuru sırasındaki kanama semptomları, trombosit sayısı, yaş, eşlik eden komorbiditeleri ve kullandığı ilaçlar, geçmişte aldığı tedaviler, tedaviler esnasında gelişen yan etkiler, antikoagölan ve antiagregan ilaç kullanımı gibi faktörlere bakılarak kişileştirilmelidir.

Yeni tanı konulan immün trombositopeni hastasında birinci sıra tedavide kortikosteroidler kullanılmaktadır. Steroide cevapsız, yan etkiler nedeniyle steroidin kontraendike olduğu, majör kanama riski devam eden, acil kanaması olan ve cerrahi prosedürler öncesinde trombosit sayısının artırılması amacıyla birinci sıra tedavilerinde intravenöz immunglobulin ve anti-D diğer seçeneklerdir.

İkinci sıra tedaviler birinci sıra tedavilere cevapsız olan ve yan etkiler nedeniyle tedavileri kullanamayan hastalarda düşünülmektedir. Rituksimab, splenektomi ve trombopoietin reseptör analogları ikinci sıra tedavi seçenekleridir. Birinci ve ikinci tedavilere yanıt vermeyen, refrakter immün trombositopenide azatiyopurin, danazol, vinka alkaloidleri kullanılabilir. Ancak bunların etkinliğinin

düşük olması ve yan etki profilinin yüksek olması nedeniyle kullanımları çok tercih edilmez.

Bu çalışma ile İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa- Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Hematoloji Bilim Dalında takipli olan immun trombositopeni tanılı hastalar geriye dönük olarak araştırılmış, hastaların kliniğe başvuru şekilleri, aldıkları tedaviler ve tedavi cevapları geniş bir popülasyonda değerlendirilmiştir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1.Tanım

İmmun trombositopeni, trombositlerin immün aracılıklı yıkımı ve megakaryositlerden trombosit üretiminin bozulması sonucunda gelişen düşük trombosit sayısı ile karakterize edilmiş otoimmün bir hastalıktır (1). İTP immün trombositopeninin baş harflerinden oluşan bir kısaltmadır (2) İTP ilk defa 1735 yılında Paul Gottlieb Werlhof tarafından, 16 yaşında kız çocuğunda enfeksiyon sonrası deri ve muköz membranlarda gelişen kanama tablosunda 'Morbus Maculosus Hemorrhagicus' adıyla tanımlanmıştır (3).

Hastalık geçmişte idiyopatik trombositopenik purpura, immün trombositopenik purpura gibi yanlış terimlerle isimlendirilmiştir. Yunancada 'idios pathos' terimi somut nedeni olmayan bir hastalığı belirtir. Ancak İTP trombosit antijenlerine karşı gelişen otoantikörlerin neden olduğu immün aracılıklı bozukluk ve idiyopatik terimi hastalığın tanımlanmasında uygun olmayacaktır (4). Yeni tanı konan hastaların yaklaşık üçte birinde kanama olmamasından dolayı yine bu hastaların tanımlanmasında purpura teriminin kullanılması yanlış olacaktır (5).

Çocuklarda immün trombositopeni genellikle viral enfeksiyon ya da aşılamadan sonra aniden başlayan, peteşi purpura ekimoz gibi mukokutanöz bulgularla kendini gösteren %80 tedavisiz kendiliğinden gerileyen benign bir hastalıktır (2). Çocuklukta İTP görülme insidansı 1,9-6,4/100.000'tür ve ilk dekatta görülme sıklığı daha fazladır (5). Erişkin tip İTP' den farklı olarak erkekler kadınlardan daha fazla etkilenmiştir (5).

2.2. Erişkinde İTP

Erişkinde bilinmeyen bir tetikleyici etkisiyle trombosit antijenlerine karşı gelişen otoantikörlerin trombosit yıkımına ve azalmış trombosit üretimine neden olarak trombositopeniye yol açan immün aracılıklı bir hastalıktır. İTP tanısı için kabul edilen eşik değer $100 \times 10^9/l$ dir (4). İmmün trombositopeni primer ve sekonder nedenlere bağlı olarak iki gruba ayrılır. Primer İTP tanısı sekonder nedenlerin dışlanması ile konur.

2.2.1.Epidemiyoloji

İTP görülme insidansı 2-5/100000(6) ve yaşla birlikte artmaktadır. Hastalığın prevelansı ise 12/100000 düzeyindedir (7). Prevelansının insidansına göre daha yüksek olması kronikleşme oranının yüksek olmasına bağlıdır (2). İTP çocukluk çağında ilk pikini yapar; ikinci pikini ise 65 yaş üstünde yapar ve tanı alan erkek hastaların yaşının >75 yaş olduğu görülür (8). Cinsiyet olarak 60 yaşa kadar kadınlar hafifçe daha sık etkilenir ancak yaşlı popülasyonda erkekler de kadınlar kadar hastalıktan etkilenmektedir (9). Çocuk İTP seyrinden farklı olarak sessiz başlangıçlıdır ve kronikleşme eğilimi daha fazladır (10).

2.2.2.Patogenez

Hastalığın patofizyolojisinin aydınlatılması amacıyla yapılan araştırmalara bakıldığında 3 temel mekanizma üzerinde durulur.

1. Trombosit otoantikörleri

İTP hastalarında yaygın olarak Glikoprotein IIb/IIIa ve Glikoprotein Ib/IX antijenleri olmak üzere birden fazla trombosit antijenlerine karşı otoantikör üretimi vardır (2). B hücrelerinin başlıca fizyolojik rolü antikör üretimidir ve İTP hastalarında B hücre gelişiminde bozukluk vardır. B hücreleri trombosit antijenlerine karşı özellikle de sık görülen Glikoprotein IIb/IIIa antijenine karşı otoantikör oluşturur. İTP hastalarında B hücresi aktive edici faktör düzeyinin daha yüksek olduğu görülür (11). Antikör kaplı trombositler dalak ve karaciğerdeki makrofajların ve dendritik hücrelerin Fc reseptörlerine bağlanır ve fagosite edilerek degrade edilir (12). Son zamanlarda yeni bir bozunma yolu tanımlanmıştır (13). Yaşlanan ya da otoantikör kaplı trombositler tarafından zarar gören trombositler hidrolize olarak deasillenir. Deasillenen trombositler karaciğerde hepatositler üzerinde bulunan ashwell-morel reseptörlerine bağlanarak dolaşımdan temizlenir (13). Antikörler dalaktaki fagositozdan bağımsız olarak trombositlere doğrudan zarar vererek kompleman aracılı lizisi de indükler (14).

2. T lenfositlerde bozukluk

İTP patogenezinde T hücreleriyle ilgili trombosit antijenlerine karşı reaktif T lenfosit aktivasyonunda artış, anormal T helper hücre üretimi ve Treg hücre işlev ve

sayısında değişiklikler görülür. T hücrelerinin ayrıca trombosit ve megakaryositler üzerine doğrudan toksik etkisi vardır (15).

3. Trombopoez bozukluğu

Trombositopenisi olan hastalarda trombopoietin seviyeleri sağlıklı erişkinlere göre daha yüksektir ancak İTP hastalarında olması gereken yükseklikten görece daha düşüktür (16). Membran glikoproteinlerine karşı olan otoantikörlerin megakaryosit hasarına neden olması ve karaciğerde ashwell-morel reseptörleri aracılığıyla trombosit yıkımı trombopoietin üretiminde azalmaya yol açan mekanizmalardır (17)(18).

2.2.3. Klinik Bulgular

İTP trombositopeni ile seyreden bir hastalık olduğu için ana semptom trombositopeni derecesine göre kanamaya eğilimin artışıdır. Çocuklarda genellikle viral enfeksiyon gibi prodrom dönem sonrasında ani başlayan peteşi purpura gibi kanama semptomları görülür. Yetişkinlerde ise daha sinsi başlangıçlıdır ve çoğu zaman semptom olmadan rastlantısal ya da operasyon öncesi verilen tam kan sayımında trombositopeni görülür. Yeni tanı konan pediyatrik hastaların çoğu ve yetişkin hastaların %20-30' unda semptom yoktur (5). Kronik İTP tanılı hastaların ise %30-40' unda semptom yoktur (19). Peteşi, ağız ve burunda müköz membranlarda kanama (ıslak peteşi, epistaksis), ürogenital kanama özellikle menstruel kanama artışı, küçük travmalarla hematom gelişimi ve intrakranyal kanama gibi iç organ kanamaları gelişebilir.

İTP de görülen peteşi düzdür ve palpabil değildir. Yerleşim yeri olarak sık olarak ayakta duran hastalarda bacaklarda, yatan hastalar için sakral bölgede daha az sıklıkta ise gövde ve kollarda görülür. Purpura peteşilerin birleşmesiyle oluşur ve deride gelişen purpuraya kuru purpura denir. Ağız mukozası gibi müköz membranlarda görülen hemorajik döküntülere ıslak peteşi denir. Islak peteşi görülmesi kanamanın ciddi olduğunu gösteren prognostik göstergedir (20). Hastalarda intrakranyal kanama, pulmoner kanama gibi hayatı tehdit eden iç organ kanamaları nadirdir (21). Hayatı tehdit eden kanama görülme sıklığı yaş arttıkça artar (20). Çoğu İTP hastasında halsizlik, yorgunluk ve depresif bozukluklar gibi hayat kalitesini olumsuz etkileyen semptomlar görülebilir (14). Halsizlik trombosit

düşüklüğüyle korele olarak İTP hastalarında sık görülen semptomdur ancak patogenezi tam olarak açıklanamamıştır (22).

2.2.4. Tanı

İTP tanısını koymak için spesifik ya da sensitif tanı testi yoktur, temel olarak dışlama tanısıdır. İTP tanısı kan sayımında sadece trombositopenisi olup (trombosit sayısı $<100 \times 10^9/L$) diğer eritrosit ve lökosit serileri normal olan, sekonder trombositopeni nedenlerinin dışlandığı hastalara koyulur. Tanıda trombosit eşik değerinin trombosit sayısının beklenen aralığından ($150 \times 10^9/L$) daha düşük olmasının nedeni $100 \times 10^9/L$ üstü trombosit değerlerinde tedavi endikasyonunun olmamasıdır (2).

Trombositopeni saptanan her hastada psödotrombositopeninin dışlanması, diğer hematolojik hastalıklara bağlı nedenlerin ekarte edilmesi amacıyla periferik kan yayması incelemesi yapılmalıdır.

2.2.5 Periferik kan yayması incelemesi

Periferik yayma incelemesi psödotrombositopeni, trombotik trombositopenik purpura, dissemine intravasküler koagülasyon, herediter hematolojik hastalıklar gibi trombositopeniye neden olacak hastalıkların ayırıcı tanısında yardımcı olur.

Psödotrombositopenide kan yaymasında trombosit agregatları görülür. İTP' de kırmızı kan hücreleri ve lökositler normaldir; iri morfolojik olarak benzer trombositler görülür. Akut İTP'de bazen megakaryosit fragmentlerinin erken salınımına bağlı periferik yaymada megakaryositler görülebilir. Trombositlerin çoğunun büyük, eritrosit çapına yakın olması (Bernard-Soulier sendromu, MYH9-ilişkili hastalık vb.), granüllerinin olmaması (gri trombosit sendromu), anormal bir renge sahip olması, uniform küçük boyutlarda olmaları kalıtsal hematolojik hastalıkları düşündürmektedir. Trombotik trombositopenik purpura trombositopenisi olan her hastada ayırıcı tanısı yapılması gereken hematolojik acil bir durumdur. Periferik yaymada şistositlerin görülmesi mikroanjyopatik hemolitik anemi (Trombotik trombositopenik purpura, hemolitik üremik sendrom), kardiyak proteze bağlı hemoliz, ciddi intravasküler hemoliz nedenlerine yöneltilmektedir. Atipik hücre görülmesi, eritrosit ve lökositlerde displazi bulgusu İTP tanısından uzaklaştırıcı diğer bulgulardır.

2.2.6 Psödotrombositopeni

Günümüzde trombosit sayımı tam otomatik kan sayımı araçları ile yapılır. Oldukça duyarlı doğru sonuçlar vermelerine rağmen %0,1-0,2 oranında yanlış düşük sonuçlar vermektedir.

Psödotrombositopeni;

- a. Dev trombositler,
- b. Etilendiamin tetraasetik asit (EDTA) ilişkili-psödotrombositopeni,
- c. Trombosit satelitetizmi,
- d. Glikoprotein IIb/IIIa antijenine karşı oluşan antikorlara bağlı olan soğuk aglütinin kaynaklı trombosit aglütinasyonu gibi çeşitli etiyolojilere bağlı olarak gelişebilir.

2.2.7 İTP tanısında başlangıç değerlendirme

Trombositopeninin birçok sekonder nedeninin olması ve sekonder İTP nedenlerinin dışlanması gerektirdiği için İTP tanısını koymak zordur. Öykü, fizik muayene, tam kan sayımı, periferik kan yayması ve diğer spesifik hastalıklara bağlı yapılacak incelemelerle primer İTP tanısı koyulur.

Hastanın öyküsü; önceki operasyonlar sonrası (travma, diş çekimi sırasında) kanama, eski kan sayımları, ilaç-toksin maruziyeti, yabancı ülkelere yapılan seyahatler, aşı, son zamanlarda geçirilen enfeksiyonlar, aile öyküsü (herediter trombositopeniler), ailede İTP açısından atipik özelliklerin olması (ortopedik anomaliler, mental retardasyon, renal hastalık, işitme kusuru), otoimmün hastalıklar, hepatit öyküsü, abortus öyküsü tanı aşamasında sorgulanması gereken bilgilerdir. İlaç ilişkili trombositopeni İTP tanısında en önemli ayırıcı tanılardan biridir. Kullanılan bütün ilaçlar, önemsiz olmayan bitkisel ve reçetesiz ilaçlar da olmak üzere dikkatlice sorgulanmalıdır. İlaç ilişkili trombositopeni insidansı 0,1/10000 olduğu görülür (23). Genellikle akut bir seyir gösterir, ilaç kesilmesi sonrasında trombositopeni tablosu hızlı bir şekilde düzelir.

Fizik muayene; temel olarak peteşi, purpura, ekimoz gibi cilt kanamaları ve mukozal kanamalar görülür. Purpura basmakla solmayan kırmızımsı mor renkte eritrositlerin subkutan doku ve deri içine ekstrevasasyonu sonucu ortaya çıkan deri döküntüsüdür. Döküntüler toplu iğne başı gibi küçük noktacıklar halinde ise peteşi;

bir santimetreden büyük morumsu döküntü şeklinde ise ekimoz adını alır. Kanamalar genellikle mukozal kanamalar şeklinde olmakla birlikte burun kanaması, diş eti kanaması, hipermenore, melena, hematemez, hematüri de görülebilir. Trombosit sayısı ne kadar düşükse kanama bulguları da o kadar fazla olacaktır. Trombosit sayısı $30.000 \times 10^6/L$ altında spontan kanamalar gelişir. Sayımın $10.000 \times 10^6/L$ olması halinde ağız içinde hemorajik büller, gastrointestinal kanamalar ve kafa içi kanama riski artar. İntrakranial kanama yetişkinlerde %1, çocuklarda ise %0,4 oranında görülür (24). İntraartiküler ve intramuskuler kanamalar gibi derin kanamalar nadirdir.

Ateş, kilo kaybı konstitüsyonel semptomlar, splenomegali, hepatomegali, lenfadenopati gibi organomegaliler İTP' de çok sık görülen bulgular değildir. Bunların varlığında kronik karaciğer hastalığı, lizozomal depo hastalıkları, HIV, lenfoproliferatif hastalıklar, SLE gibi hastalıkları araştırmak gerekir.

Laboratuvar bulgularında; tam kan sayımı izole trombositopeni dışında normaldir. Kanama bulguları varlığında süre ve miktarıyla orantılı olarak demir eksikliği anemisi ile uyumlu hipokrom mikrositer anemi görülebilir. Periferik kan yayması yapılarak yalancı trombositopeni dışlanmalıdır. Kan grubu tayini, bazal IgG, IgM, IgA düzeyleri immün yetersizlik sendromları açısından, direkt antiglobulin testi/direkt coombs testi hemoliz açısından, HIV/HBV ve HCV açısından rutin serolojik değerlendirme, dışkıda antijen testi, üre nefes testi helicobakter pylori enfeksiyonunun dışlanması amacıyla başlangıç değerlendirmede yapılması önerilir.

İleri değerlendirmede;

- Venöz ve arteriyel tromboz, abortus gibi antifosfolipid sendromunu düşündürtecek semptomlarının bulunması durumunda antifosfolipit antikorları, lupus antikoagülanı ve anti kardiyolipin antikorları,
- Sistemik lupus eritematozus açısından belirtiler varsa ANA, anti-ds DNA, serum kompleman düzeyleri,
- Tiroid fonksiyon bozukluklarında ılımlı trombositopeni görülebilir, hastanın ötiroid durumunun sağlanması sonrasında trombositopeni tablosu düzelmiştir. Bu nedenle riskli hasta popülasyonunda TSH, serbest T4, anti tiroglobulin antikorlarının incelenmesi önerilir (4)

- Parvovirus, EBV, CMV gibi bazı enfeksiyonlar ile aşılarda trombositopeni ile ilişkilendirilmiştir. Buna bağlı riskli hasta gruplarında EBV, CMV, parvovirus IgG, IgM antikorları bakılmalıdır.
- Parsiyel tromboplastin zamanı, fibrinojen, d-dimer gibi koagülasyon testlerinin görülmesi dissemine intravasküler koagülasyon ve diğer koagülopatileri dışlanması açısından yararlıdır (25). Ayrıca trombotik mikroanjyopatilerin dışlanması amacıyla ADAMTS13 düzeyinin görülmesi gerekebilir (26).
- Plazma trombopoietin seviyesi İTP hastalarında genellikle normaldir, ölçülmesi önerilmez.
- Retiküle trombosit fraksiyonu genç olgunlaşmamış trombosit oranını yansıtır. İTP’de trombosit ömrünün kısalmasına bağlı olarak bu oranın arttığı görülür. Ancak rutinde kullanılmaz.
- **Trombosit otoantikorlar incelemesi;** İTP hastalarının %60-80’ inde Glikoprotein Ib ve Glikoprotein IIb/IIIa antijenlerine karşı otoantikor olduğu görülür. Ancak yüksek özgüllük ve düşük duyarlılığa sahip olmasına bağlı spesifik glikoprotein antijenlerine karşı antikor testleri rutin olarak önerilmez. Persistan ve kronik İTP vakaları ile atipik bulguları olan hastalarda antikor düzeyi görülmesi İTP tanısını doğrulamaya, ayırıcı tanıları dışlamaya yardımcı olur.
- **Kemik iliği biyopsisi;** İTP de kemik iliği biyopsisi tanıyı kesinleştirmekten ziyade kilo kaybı gece terlemesi gibi sistemik semptomlara sahip, atipik bulguları olan, lösemi, miyelodisplastik sendrom gibi diğer hastalıkların ayırıcı tanıya girdiği durumlarda diğer nedenlerin dışlanması için kullanılır. Biyopsi sonucunda İTP’ye özgü bulgular görülmez. Hastaların üçte birinde kemik iliğinde artmış retikülin olduğu görülür, ancak düzeyi önemli ölçüde olmadığı sürece önemsizdir. Retikülin düzeyi hastalık şiddeti, süresi, klinik özellikler ve var olan komorbiditelerle ilişkisi yoktur (27). Kemik iliği biyopsisi endikasyonları tabloda gösterilmiştir.

Tablo 1: İTP’ de kemik iliği biyopsi endikasyonları

Trombositopeni dışında kan sayımında eritrosit ve lökosit düzeylerinin anormal olması
Gece terlemesi, kilo kaybı gibi B semptomlarının ve hepatosplenomegali ve lenfadenomegali gibi bulgularının olması
>60 yaş (miyelodisplastik sendrom, myelom gibi hastalıkların sıklığının artmasına bağlı)
Splenektomi gibi geri dönüşümü olmayan operasyon öncesinde diğer tanıların dışlanması amacıyla

2.3 İTP sınıflaması

İmmun trombositopeni altta yatan nedene bağı olarak ikiye ayrılır.

2.3.1 Primer İTP

Trombositopeni yapan sekonder sebeplerin bulunmadığı, trombosit sayısının $<100 \times 10^6/L$ olduğu otoimmün bir hastalıktır. Primer İTP tanısı klinik ve laboratuvar olarak kesin olarak konulamaz, sekonder sebeplerin dışlanması gereken ekartasyon tanısıdır.

2.3.2 Sekonder İTP

Altta yatan gebelik, ilaç, enfeksiyon, lenfoproliferatif hastalık, solid tümörler, başka bir otoimmün hastalık gibi sebeplere bağı trombositopeni tablosu varlığında sekonder immün trombositopeni tanımı kullanılmaktadır.

Sekonder İTP nedenleri tabloda özetlenmiştir.

Tablo 2: Sekonder İmmün Trombositopeni Nedenleri

<p>1. Otoimmün hastalıklar</p> <ul style="list-style-type: none">• Antifosfolipid sendromu• Sistemik lupus eritematozus• Romatoid artrit• Evans sendromu• İnflamatuvar barsak hastalıkları• Otoimmün lenfoproliferatif sendrom
<p>2. İmmün yetmezlik sendromları</p> <ul style="list-style-type: none">• Yaygın değışken immün yetmezlik• HIV• Selektif IgA eksikliği
<p>3. Enfeksiyonlar</p> <ul style="list-style-type: none">• HIV• CMV• EBV

<ul style="list-style-type: none">• Hepatit C virus• Varisella zoster virüs
4. Lenfoproliferatif maligniteler <ul style="list-style-type: none">• Kronik lenfositer lösemi• Lenfoma
5. İlaçlar <ul style="list-style-type: none">• Alemtuzumab• İpilimumab , Nivolumumab, Pembrolizumab
6. Aşılar <ul style="list-style-type: none">• Kızamık, kızamıkçık ve kabakulak aşısı• Varisella zoster• Hemofilius influenza, Hepatit B
7. Posttransfzyon purpura
8. Solid tümörler

2.4 İTP evreleri

2.4.1 Yeni tanı İTP

Tanı konulması sonrasındaki ilk 3 ay dönemi ifade eder.

2.4.2 Persistan İTP

Tanıdan itibaren 3-12. Aylar arasında olup spontan ya da tedavi ile remisyon sağlanmayan ve tedavi kesildiğinde remisyon sağlanamayan hastaları kapsar.

2.4.3 Kronik İTP

12 ay ve daha uzun hastalık süresi olan İTP vakalarını tanımlar.

2.4.4 Remisyon

Trombosit sayısının 12 ay boyunca $>100 \times 10^9/L$ olması remisyonu tanımlar.

2.5 Tedavi yanıtının tanımlanması

Tedavi yanıtının değerlendirilmesi için hastada kanama bulgusunun olmaması gerekir. Kanama bulgusu olmayan hastaların tedavi sonrasında trombosit değerlerine göre tanımlandırılması aşağıda özetlenmiştir.

2.5.1 Tam yanıt

Trombosit sayısının $>100 \times 10^9/L$ olması

2.5.2 Yanıt

Trombosit sayısının $30-100 \times 10^9/L$ veya başlangıçtaki bazal trombosit sayısının en az iki katına çıkmış olması

2.5.3 Yanıtsız

Trombosit sayısının $<30 \times 10^9/L$ veya başlangıçtaki trombosit sayısının iki katına ulaşamamış olması

2.5.4 Kortikosteroid bağımlılığı

Trombosit sayısını $>30 \times 10^9/L$ düzeyinde sürdürmek ve kanamayı önlemek için sürekli ya da aralıklı olarak prednizon 5 mg/gün veya eşdeğeri kortikosteroid kullanımının gerekli olduğu olguları tanımlar.

2.5.5 Refrakterlik

Splenektomi sonrasında trombositopenik hastada kanama bulgularının olması ya da tedavi gerektiren klinik koşulların bulunması durumunu tanımlar.

2.5.6 Bir veya daha fazla ilaca yanıtsız ITP

Splenektomi yapılmamış ya da yapılamamış kortikosteroid, IVIG, immunsupresif gibi birçok tedavi biçimine yanıt vermemiş hastaları tanımlar.

2.5.7 Stabil yanıt

Trombosit sayısının altı ayda $>30 \times 10^9/L$ olması ya da başlangıç değerinin en az iki katına çıkması

2.6 Tedavi

İmmun trombositopenide amaç mevcut kanama kliniğini tedavi etmek ve ciddi kanamanın önleendiği güvenli trombosit sayısına ulaşmaktır. Tedavi kararı hastanın yaşı, trombosit sayısı, kanamaya eğilim, hastalık evresi, hastalığın önceki seyri, aldığı tedaviler, tedavi yan etkileri, kanama öyküsü, eşlik eden hastalıklar, kullanılan

ilaçlar (antikoagülan ilaçlar, NSAİİ vb.) olmak üzere birçok faktör değerlendirilerek verilmeli ve hastanın minimal toksisite ile sağlıklı yaşam kalitesi sağlanmaya çalışılmalıdır. Tedavi kararının verildiği rutin kullanılan trombosit eşiği yoktur. Ancak trombosit sayısının $<20-30 \times 10^9/L$ olduğu hastalarda major kanama ve ölüm riskinin arttığı görülür (28). Bu değer üstünde kanama riskini arttıracak ileri yaş ($>60-65$), kanamayı arttıracak ilaç kullanımı (antikoagülan, antiagregan, NSAİİ vb.), komorbid hastalıklar (karaciğer sirozu, koagülasyon bozuklukları, kontrolsüz hipertansiyon, böbrek yetersizliği), geçirilmiş kanama öyküsü yoksa majör kanama çok nadirdir. Bu değerlerde kanama bulgusu yoksa ve tedavinin kontraendike olduğu bir durum eşlik etmiyorsa tedavisiz izlenebilir.

Trombosit sayımı $20-30 \times 10^9/L$ olan ve $>20-30 \times 10^9/L$ olup kanama bulgusu olan ve kanama riski taşıyan hastalar tedavi edilmelidir.

2.6.1 Yeni tanı İTP’de birinci sıra tedavi

2.6.1.1 Kortikosteroid tedavisi

Yeni tanı konmuş erişkin İTP’de birinci sıra tedaviler içinde başlangıç tedavisi olarak kullanılmaktadır. Trombosit otoantikör oluşumunu inhibe ederek hem trombosit klirensini azaltır hem de trombosit üretimini artırır. Steroid tedavisi yüksek doz deksametazon (4 gün boyunca 40mg/gün deksametazon, en fazla 3 kez) ya da daha uzun dönem prednizolon ($0,5-2 \text{mg/kg/gün}$ 2-4 hafta boyunca) şeklinde uygulanır. Prednizon tedavisi $0,5-2 \text{mg /kg/gün}$ (max 80 mg kilosu >80 olsa dahi) 2-4 hafta boyunca kullanıldıktan sonra 10mg/gün altına düşecek şekilde 8-12 haftada doz azaltılır (21). Yüksek doz deksametazonun ilk 7 günde hızlı yanıt vermesi nedeniyle tedavide hızlı yanıt alınması amaçlanıyorsa ilk sıra tedavide önerilir (29). Hipertansiyon, diyabet, enfeksiyon, dislipidemi, osteoporoz, peptik ülseri olan ve >60 yaş üstü olan hastalarda steroid dozu deksametazon 20mg/gün , prednizolon $0,5 \text{mg/kg/gün}$ olarak düzenlenmelidir.

Steroid tedavisi ile %80 hastada trombosit sayısı $>30 \times 10^9/L$; %50 hastada ise $>100 \times 10^9/L$ olduğu görülür. Ancak steroid tedavisi azaltılması sırasında trombosit sayıları azalır, %10-25 hastada kalıcı remisyon sağlanabildiği görülmüştür (30). Steroidlerin kullanımıyla ilişkili hiperglisemi, hipertansiyon, hiperlipidemi, osteoporoz, uyku ve duyu durum bozuklukları, peptik ülser gelişimi, miyopati gibi

yan etkiler görülür. Hastaların steroid tedavisi altında bu yan etkiler açısından izlenmesi gerekir.

2.6.1.2 İntravenöz İmmunglobulin (İVİG)

İVİG, steroid tedavisiyle istenen trombosit sayısına ulaşamayan, steroidlere bağlı yan etki gelişen ya da tedavinin kontraendike olduğu hastalarda tedavi seçeneğidir. Mekanizması trombosit yıkımının olduğu retiküloendotelial sistemdeki Fc reseptörlerine bağlanarak otoantikörlerin bağlı olduğu trombositlerin bağlanmasını engeller ve trombosit yıkımını azaltır. Tedavi rejimi 1-2gr/kg/gün dozunda tek doz ya da bölünmüş dozlar halinde 2 günde uygulanır. Trombosit sayısında 24- 48 saat içinde hızlı bir artış olur ancak yanıt geçicidir 3-4 haftadan uzun sürmez. Tedaviye erken yanıtı steroidlere kıyasla daha hızlıdır. Yanıtının hızlı olmasıyla intrakranyal kanama gibi yaşamı tehdit eden acil durumlarda tedavi seçeneklerinden biridir. İVİG ile baş ağrısı, titreme, artralji, sırt ağrısı gibi tolere edilebilir yan etkilerin yanında hemoliz, menenjit, akut böbrek hasarı ve tromboz gibi ciddi yan etkiler de görülebilir.

2.6.1.3 Anti-D tedavisi

Anti-Rh D immunglobulin, D(Rho) antijenine maruz kalmış insan Rh-dönörlerin plazmasından üretilen IgG den oluşur (31) ve eritrositler üzerindeki D antijenine bağlanır. İTP'nin patogeneğinde bulunan otoantikör ilişkili trombosit yıkımını mononükleer fagositik sistemi inhibe ederek engeller (32). Anti D steroide yeterli yanıt alınmayan, yüksek doz steroid kullanımının kontraendike olduğu ve acil durumlarda İTP tedavisinde kullanılabilir. Rh+, splenektomi yapılmayan ve direkt antiglobulin testi negatif hastalarda uygulanır. Başlangıç dozu 50-75 ug/gündür ve ateş, titreme, baş ağrısı, bulantı, miyalji gibi infüzyon reaksiyonlarına neden olduğu için öncesinde premedikasyonla uygulanır. Diğer yan etkileri akut hemolitik transfüzyon reaksiyonları, intravasküler hemoliz, akut böbrek yetersizliği, dissemine intravasküler koagülopatidir (33). Anti D trombositopeniyi Rh+ eritrositleri kaplayarak makrofajların hedefi haline getirerek engellediği için tedavi seyri sırasında çok sık hemoliz görülür. Buna bağlı olarak hastalarda hemoglobin takibi yapmak gerekir. Trombositopeniye otoimmün hemolitik aneminin eşlik ettiği evans sendromu gibi durumlarda anti D tedavisi uygun değildir. Hemoliz gibi ciddi komplikasyonlarına bağlı olarak günümüzde bu tedavi çok sık kullanılmamaktadır.

2.6.2 İkinci sıra tedavi

Birinci basamak tedaviye yetersiz yanıt veren ya da yanıtız olan, kortikosteroid tedavisine bağlı komplikasyonlar nedeniyle tedaviyi alamayan hastalarda ikinci sıra tedavi trombosit sayısı ve kanama semptomlarına göre değerlendirilmelidir. Birinci sıra tedavide olduğu gibi ikinci sıra tedavi açısından da tedavi başlama kararı verilecek ya da tedavisiz izlem kararının alınabileceği trombosit eşik değeri yoktur.

2.6.2.1 Rituksimab

Ritüksimab, apoptoz, antikor bağımlı hücre aracılı sitotoksisite ve kompleman aracılı lizisi uyararak B hücre delesyonuna neden olan kimerik anti-CD20 monoklonal antikordur. Standart uygulama rejimi 4 hafta boyunca haftada bir 375mg/m² intravenöz infüzyon şeklinindedir. Ritüksimab uygulamasından 1-3 ay sonra trombosit sayısında artış görülür (34). Tedavi sonrasında hastalarda erken ve geç yanıt olmak üzere 2 tür yanıt görülür. Erken yanıt ilk infüzyon sonrasında hastada iyileşme görülür; geç yanıt ise tedavi bitiminden haftalar sonra trombosit sayısında artış görülmesidir (35). Bu nedenle hasta ilk dört hafta içinde yanıt vermezse tedavi yanıtızlığı olarak kabul edilmemelidir. Ritüksimaba trombosit yanıt medyan süresi bir yıldır ve remisyon sağlansa bile zamanla nüks meydana gelir. Komplet ve parsiyel yanıt oranı %48-54 arasında değişir (34). Hastaların %20-30'unda 5 yıl ve daha uzun süre trombosit sayısı >50x10⁹/L düzeyinde seyreder (36). Diğer ikinci basamak tedavileriyle karşılaştırıldığında splenektomi birinci ayda %86 gibi yüksek yanıt sağlar, kalıcı yanıt oranı %53'tür. Trombopoietin reseptör agonistlerinde ise birinci ayda yanıt %65, kalıcı yanıt oranı ise%63 olduğu görülür (37). Mortalite oranına bakıldığında %2,9 olduğu ve splenektomiyle karşılaştırıldığında çok fazla olduğu görülür. Retrospektif yapılan çalışmalarda ritüksimabın kadınlarda, 40 yaş altında ve tanı anından itibaren ilk bir yıl içinde ritüksimab tedavisi alan hastalarda daha etkin olduğu görülmüştür (38).

KLL ve otoimmün hastalıklara (değişken immün yetmezlik sendromu, sistemik lupus eritematozis gibi) bağlı gelişen sekonder İTP durumlarında etkinliğinden dolayı sitotoksik ilaçlara ek olarak ritüksimab primer tedavi olarak önerilir. Kanama ile prezente olan refrakter İTP'de, steroid ve IVIG tedavisinin yetersiz olduğu

hastalarda kurtarma tedavisi olarak ve refrakter, kanaması olmayan hastalarda splenektomiden kaçınmak isteniyorsa splenektomiden önce koruyucu tedavi olarak kullanılabilir.

Rituksimab hastalar tarafından iyi tolere edilse de yan etkileri de vardır. Ateş, titreme, bulantı, halsizlik, baş ağrısı gibi infüzyon reaksiyonları %60 hastada görülür ve genelde hafif derecededir. İnfüzyon reaksiyonları genellikle ilk infüzyon sırasında görülür ve öncesinde steroid premedikasyonu, analjezik ve antihistamik uygulanır. Serum hastalığı, kemik iliği supresyonu, immun supresyon buna bağlı ciddi enfeksiyonlar, JC virüs reaktivasyonuna bağlı olarak progresif multifokal lökoensefalopati, hepatit B reaktivasyonu diğer ciddi yan etkilerdir (39)(40). Rituksimab uygulamasından itibaren ilk 6 ay içinde aşı cevabı azaldığı için aşı yapılacaksa tedaviye başlamadan önce yapılmalıdır (41). Tekrarlayan rituksimab kullanımı hipogamaglobulinemiye neden olur. Buna bağlı olarak tedavi sırasında immunglobulin seviyeleri izlenmelidir.

2.6.2.2 Splenektomi

İTP'de dalak antitrombosit antikörlerle kaplı trombositlerin fagosite edildiği ve B hücreleri tarafından antitrombosit otoantikörlerin üretildiği bölgedir (42). Splenektomi ile retikuloendotelial sistemin bu bölgesi cerrahi olarak çıkarılarak tedavi yanıtı hedeflenir. Kronik, tedaviye dirençli İTP'si olup ciddi kanaması olan hastalarda splenektominin endikasyonu vardır. Diğer tedavilerle karşılaştırıldığında en yüksek kalıcı remisyon oranına sahiptir. 1. ayda splenektomi, TPO-RA ve rituksimab için yanıt oranları sırasıyla %86,7, %65,7 ve %62,1'dir (43). Sadece trombosit sayımı yanıtı dikkate alınırsa trombopoietin reseptör agonistlerinin daha yüksek remisyon oranı vardır, ancak kesildikten sonra trombosit sayısı tekrar düşer, kalıcı remisyon oranı düşüktür (14). Splenektomi sonrası %80 hasta tedaviye yanıt verdiği, kalıcı yanıt oranının %60 olduğu, %20'sinde de nüks meydana geldiği görülmüştür (44). Tedaviye yanıt veren hasta gruplarının ise %56'sının 5 yıl ve daha uzun sürede remisyonu sürdürdükleri bulunmuştur (21). İmmun trombositopenide tanı sonrası spontan remisyon vakalarının bulunması ve bazı durumlarda terapötik etkinin ortaya çıkmasının zaman almasından dolayı splenektominin tanı konması sonrasında en az 6-12 ay sonra düşünmek gerekir (45). Kortikosteroid, İVİG gibi

tedavilere yanıtızsız, atipik özellikleri olan ve yaşlı hastalarda tanısız kesinlik sağlanması amacıyla kemik iliğı biyopsisi işlem öncesi yapılabilir (14).

Yaşlı hastalarda splenektominin uzun dönem verilerine bakıldığında etkinliğin genç hastalara göre daha düşük olduğu, en az %50 hastanın uzun süreli remisyona ulaştığı ve bu hasta grubunda peroperatif kanama riskinin daha fazla olduğu görülmüştür. Ancak splenektomi farmakoterapiyi durdurduğu ve uzun dönem yaşam kalitesini arttırdığı için yaşlı hastalarda tedavi seçeneği olarak düşünülebilir.

Splenektomi öncesi hastalarda trombosit sayısının $50 \times 10^9/L$ olması istenmektedir. Preop istenen düzeyin sağlanması amacıyla steroid, trombosit transfüzyonu, İVİG tedavileri kullanılabilir. İşlem öncesi İTP nüksüne neden olabilecek aksesuar dalağın varlığı radyolojik olarak araştırılmalıdır (46). Cerrahi prosedür olarak açık ve laparoskopik splenektomi yapılabilir ancak daha az invaziv olması, daha kısa postop iyileşme süresine sahip olması ve komplikasyon riskinin daha az olmasına bağlı olarak laparoskopik teknik önerilir (21).

Splenektomi sonrasında cerrahi prosedürle ilgili postoperatif komplikasyonlar (adezyonlara bağlı ileus, kanama), işlemin geri dönüşü olmamasına bağlı olarak uzun dönemde tromboz, enfeksiyon görülebilir (43). Streptokokkus pneumoniae, neisseria meningitidis ve haemophilus influenza gibi kapsüllü bakterilerin yok edilmesini sağlayan IgM antikorlarının yapım yeri olan dalağın kaldırılması sonrasında bu patojenlerle enfeksiyon riski artar. Bu nedenle işlemde en az 4 hafta önce, eğer acil operasyona alınması gerekiyorsa işlemde 2 hafta sonra pnömokok, meningokok ve haemophilus influenzaya karşı aşılama yapılmalı ve splenektomi sonrasında da beş yılda bir pnömokok ve meningokok aşıları tekrarlanmalıdır (47).

Splenektomi sonrasında portal ven, splenik ven ve diğer venöz tromboemboli gibi abdominal venöz tromboemboli, derin ven trombozu ve pulmoner tromboemboli vakaları bildirilmiştir. 1762 splenektomi yapılan hastanın içinde olduğu 9962 İTP hastasının incelendiği bir araştırmada splenektomi yapılmayan hastalarda tromboz olasılığının %1 olduğu, operasyon sonrası ilk 90 günlük dönemde %1,6'ya yükseldiği görülmüştür ancak bu artış 90 günlük dönem sonrasında görülmemiştir. Bu nedenle venöz tromboemboli risk artışı işlemin kendisine ait bir komplikasyon olarak görülmüştür (48).

2.6.2.3. Trombopoetin (TPO) Reseptör Agonistleri (TPO-RA)

Trombopoietin reseptör agonistleri, megakaryositlerde ve hematopoietik kök hücrelerin yüzeyinde eksprese edilen trombopoietin reseptörlerine bağlanan, megakaryosit farklılaşmasını ve olgunlaşmasını uyararak trombosit üretimini arttıran ilaçlardır. Trombosit sayısı ilaç başlangıcından yaklaşık 5-7 gün sonra artmaya başlar ve 12-16. günde pik yapar. TPO reseptör agonistleri olarak romiplostim, eltrombopag ve avatrombopag onay almıştır. TPO-RA kronik İTP hastalarında steroid, İVİG ve splenektomiye yetersiz yanıt veren hastalarda tedavi seçeneği olarak önerilir. Avatrombopag 27 Haziran 2019'da FDA tarafından önceki tedavi seçeneklerine yanıtız olan yetişkin hastalarda kullanılması onaylanmıştır.

Romiplostim 1mg/kg dozunda haftada birkez subkutan olarak uygulanır ve trombosit sayısına göre dozu 10mg/kg'a kadar arttırılabilir. Eltrombopag, günde bir kez; yaş, asya ırkına ve karaciğer yetmezliği gibi faktörlere bağlı olarak 25-50mg/gün dozunda oral yoldan başlanır ve tedavi cevabına göre 75mg/gün dozuna kadar arttırılabilir. Avatrombopag ise günde bir kez 20mg dozunda hap olarak başlanarak trombosit düzeyine göre 40mg/gün'e kadar arttırılabilir.

TPO-RA mekanizmalarına bağlı olarak idame tedavisi olarak kullanılırlar. Tedavinin kesilmesiyle birlikte trombosit sayısı düşer ve bazı hastalarda rebound trombositopeni olarak adlandırılan geçici olarak trombosit sayısı başlangıç değerinin %10 altına düşebilir (49). TPO-RA ile kalıcı yanıt oranlarının %13-30 arasında olduğu görülmektedir (50).

Romiplostim ile %74-96 yanıt oranı bildirilmiştir (51)(52)(53)(54). Yapılan bir çalışmada 65 yaş üstü hastalarda yanıt oranının 65 yaş altı hasta grubuna kıyasla daha iyi olduğu görülmüştür (55). Tedavi yanıt oranı splenektomili hastalarda daha düşüktür. Romiplostim ve eltrombopag etkinliğinin splenektomi ve splenektomi yapılmayan hasta grupları arasında yapılan karşılaştırılmasında splenektomi grubunda tedavi yanıt oranının romiplostim %82 eltrombopag %80 olduğu; nonsplenektomi grubunda ise romiplostim %91 eltrombopag %89 görülmüştür (56).

TPO-RA genel olarak hastalar tarafından iyi tolere edilen ilaçlardır. Ancak yapılan çalışmalarda hastalarda yan etkiler görülmüştür. Romiplostim tedavisi ile hastalarda baş ağrısı, sırt ağrısı, miyalji, baş dönmesi, nazofarenjit, periferik ödem, uykusuzluk ve artralji gibi yan etkiler görülmüştür (57). Rebound trombositopeni,

vasküler oklüzyon, stroke, miyokardiyal infarktüs ve katarakt ciddi görülen yan etkilerdendir (58). Eltrombopag kullanan hastalarda gastrointestinal yan etkiler, karaciğer fonksiyonlarında bozulma, kemik iliğinde fibrozis, tromboembolizm ve cilt değişiklikleri gibi yan etkiler görülmektedir (58–60).

Kemik iliği fibrozisi romiplostim ile %6,9; eltrombopag kullanan hasta grubunda %3,8 olduğu görülmüştür (59,61). Eltrombopag tedavisi ile <%15 oranında karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik bulunmuş %3 hastada yan etkiden dolayı tedavi kesilmiştir (56). Bu nedenle kronik karaciğer yetmezliği olan ve hepatik dekompanseasyon riski taşıyan hastalarda dikkatli kullanılmalı poliklinik takipleri sırasında tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri düzenli takip edilmelidir (62). Bulantı, kusma, ishal, kabızlık ve pankreatit gibi gastrointestinal yan etkiler eltrombopag ile daha fazla görülmektedir. Uzun dönem TPO-RA kullanan hastalarda %6 oranında tromboembolizm olduğu bildirilmiştir. Özellikle romiplostim kullanan 65 yaş üstü hasta grubunda tromboemboli riski daha fazladır (57).

Eltrombopag oral yolla kullanılan bir ilaçtır. Eltrombopag şelatör etkisine bağlı olarak antiasitler, süt ürünleri ve kalsiyum içeren diğer ürünler; demir, kalsiyum, magnezyum, alüminyum, selenyum ve çinko gibi polivalan katyonlar içeren ürünleri almadan en az 2 saat önce ya da aldıktan en az 4 saat sonra kullanılmalıdır. TPO agonistleri maksimum dozda 4 hafta kullanıldıktan sonra cevap alınamıyorsa kesilmelidir.

2.6.3. Diğer tedaviler

Bu gruptaki ilaçlar düşük yanıt oranları, yüksek toksisiteye sahip olması ve klinik araştırmaların yetersiz olması nedeniyle ön planda tercih edilmezler. Ancak birinci ve ikinci sıra tedavilere yanıt vermeyen, refrakter, kanaması olan ciddi hastalarda bu tedaviler düşünülebilir. Tablo 3'te kullanılan tedaviler etkileri ve dozları açısından özetlenmiştir.

Tablo 3: Refraker İTP Tedavisinde Kullanılan Diğer Tedaviler

TEDAVİ	ETKİ	DOZ	YAN ETKİ
Azatiyopurin	Etkisini 6-merkaptopürine dönüşerek gösterir, pürin ve DNA sentezini engeller.	1-3mg/kg/gün po	Bulantı, kusma, miyelosupresyon enfeksiyon, karaciğer disfonksiyonu, pankreatit
Siklofosfamid	Fosforamid mustarda dönüşerek hücrelerde apoptozu uyarır.	50-200mg/gün po	Miyelosupresyon, sekonder malignite, infertilite, hemorajik sistit, enfeksiyon
Siklosporin A	Siklofilin proteinlerine bağlanarak hücre aktivasyonunu için gerekli kalsinörünü inhibe eder.	3-6mg/kg/gün po	Hipertansiyon, nefrotoksisite, diş eti hiperplazisi,
Danazol	Steroid reseptörlerine bağlanarak androjenik ve glukokortikoid etkilere neden olur.	400-800mg/gün po	Karaciğer disfonksiyonu, androjenik belirtiler, amenore, kilo artışı
Dapson	Nötrofil miyeloperoksidaz inhibisyonu ve glukoz-6 fosfat dehidrojenazı inhibe eder.	75-100mg/gün po	Hemoliz, methemoglobulinemi
Mikofenolat mofetil	Mikofenolik aside dönüşerek T ve B hücrelerinde pürin sentezi için gerekli olan inozin monofosfatı inhibe eder.	0,5-2gr/gün/po	Gastrointestinal yan etkiler(bulantı, ishal, kabızlık), nötropeni, anemi
Vinka alkaloidleri; vinkristin, vinblastin	Makrofaj aktivitesini inhibe eder.	Vinkristin: 1-2mg/gün Vinblastin: 10mg/gün	Nöropati, miyelosupresyon, kabızlık

İmmun trombositopenide tedaviye dirençli, kanaması olan hastalar için mevcut tedavilerin yetersiz olması yeni tedaviler açısından araştırmalara yönelmiştir. Fosfataminib önceki tedavilere dirençli kronik İTP tanılı hastalar için Nisan 2018’de FDA tarafından onaylanan dalak tirozin kinaz inhibitörüdür (63). Rekombinant human trombopoietin(rh-TPO), Çin’de 2010’dan bu yana İTP’nin ikinci sıra tedavisine kullanılan rekombinant trombopoietin molekülüdür (64). Eltrombopag ve romiplostimin tersine gebelerde güvenli olduğu bildirilmektedir (65). Son zamanlarda kronik İTP’li hastalarda monoklonal C1S inhibitörü olan sutimlimabın etikili olduğu ile ilgili veriler yayınlanmıştır (66).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Hastalar

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı polikliniğinde Ocak 2011 ve Ocak 2021 arasında immün trombositopenisi tanısı alan ve düzenli takipte olan hastalar çalışmaya alınmıştır.

3.1.1 Çalışmaya Alınma Kriterler

- Erişkin Hematoloji Bilim Dalı polikliniğinde takipli olmak
- Ocak 2011 ve Ocak 2021 arasında tanı alan ve düzenli takibe devam etmek
- İmmün trombositopeni tanısıyla takipli olmak

3.1.2 Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

Hematoloji Bilim Dalı polikliniğinde düzenli takipli olmayıp, dosyada veri eksikliği olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.2 Çalışmada Kullanılacak Yöntemler

3.2.1 Çalışmada Kullanılacak Laboratuvar ve Klinik Değerlendirme Yöntemleri

Poliklinikte Ocak 2011 ve Ocak 2021 yılları arasında takipli olan immün trombositopeni tanılı hastaların dosyaları çalışmaya alınma kriterleri göz önünde bulundurularak retrospektif olarak tarandı.

Dosya taramasında hastaların kliniğe başvuru sırasında kanama bulguları, tanı öncesinde enfeksiyon öyküsü, eşlik eden hastalıkları, laboratuvar incelemelerinde tanı anında kan sayımı, HbsAg, anti-HCV, anti-HIV gibi serolojisi, kemik iliği incelemesi, aldıkları tedaviler, tedavilere verdiği cevaplar, tedaviler sırasındaki trombosit sayımları incelenmiştir. Kanama bulguları mukokutanöz, iç organ kanaması gibi evrelere bölünmüştür. Hastaların kaç sıra tedavi gereksinimi olduğu, dirençli hastaların her tedaviye verdiği yanıtlara, refrakter hastaların tedaviler

sonrasında relaps süreleri değerlendirilmiş bu şekilde yaş aralığına göre tedavi gereksinimleri incelenmiştir.

3.2.2 İstatiksel Yöntem

İstatiksel analizde SPSS 24.0 programı kullanıldı ve $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (frekans, yüzde, ortalama, standart sapma) kullanılmış, yaş açısından sağ kalıma dayalı eşik değerin belirlenmesi açısından Mann-Whitney testi, yaş açısından grup medyanları arasında farkın anlamlılığı ROC analizi ile değerlendirildi.



4. BULGULAR

Ocak 2011 ve Ocak 2021 yılları arasında İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji polikliniğinde takipli olan immün trombositopeni tanılı hastaların dosyaları retrospektif olarak taranarak çalışma kriterlerine uygun olan 197 hasta çalışmaya dahil edildi. 197 hastanın 129'u kadın 68'i erkekti. K: E=1,89:1 oranıyla kadın cinsiyetinin daha fazla etkilendiği görüldü. Yaş aralığına göre hasta sayısı 18-50 yaş aralığında 109 hasta, 50-55yaş aralığında 15 hasta, 55-60 yaş aralığında 13 hasta, 60-65 yaş aralığında 13 hasta, 65-70 yaş aralığında 15 hasta, 70-75 yaş aralığında 19 hasta ve >75yaş 13 hasta mevcuttu. Hastaların ortanca yaşı 49(aralık:21-96), ortanca tanı yaşı ise 43(aralık:15/87) bulundu.

Kliniğe başvuran hastaların sekonder trombositopeni nedenlerin dışlanması, tedavi kararının belirlenmesinde rol oynaması nedeniyle eşlik eden hastalıkları incelendi.197 hastanın 118'inde komorbid hastalık yoktu. Komorbid hastalıkları olan hastaların verileri değerlendirildiğinde 33 hastada hipertansiyon (oranı %16,7), 21 hastada diyabet (%10,6), 15 hastada kanser (%7,61), 12 hastada sistemik lupus eritematozus (%6,09), 11 hastada hashimoto (%5,5) olduğu görüldü. Eşlik eden hastalıklar Tablo 4'te gruplandırılmıştır.

Tablo 4: Çalışmaya Dahil Edilen İTP Hastalarının Eşlik Eden Hastalıkları

Hastalıklar	
Diyabet	21(%10,6)
Sistemik Lupus Eritematozus	12(%6,09)
Otoimmün Hemolitik Anemi	1(%0,5)
Hashimoto	11(%5,5)
Antifosfolipit Sendromu	3(%1,5)
İmmün Yetmezlik	1(%0,5)
HIV	3(%1,5)
Hipertansiyon	33(%16,7)
Kanser	15(%7,61)
Kalp Hastalıkları	9(%4,5)
Kronik böbrek yetmezliği	1(%0,5)
Behçet	1(0,5)

Kliniğe başvuru sırasında tamamen rastlantısal olarak başka bir nedenle verilen kan tetkiki ya da taramalar sırasında tanı konulan hasta sayısı 95 (%48,2), kanama semptomuyla başvuru yapan hasta sayısı 102 (%51,7) hasta olarak bulundu. Semptomlar tek tek değerlendirildiğinde 80 hastanın (%40,6) kliniğe peteşi/ekimoz gibi mukokutanöz kanamayla, 20 hastanın (%10,1) ise kötü prognoz göstergesi olarak değerlendirilen ıslak peteşi ile başvurduğu görülmüştür. 11 hasta (%5,5) kliniğe gastrointestinal kanama ile başvurmuştur. Tablo 5'te kliniğe başvurudaki semptomlar hasta sayıları ve oransal olarak verilmiştir. Kanama semptomlarından mukokutanöz kanama %67 ile en sık kliniğe başvuru şeklidir.

Tablo 5: İTP Hastalarında Kliniğe Başvuruda Semptomlar

Mukokutanöz Kanama	
Peteşi/Ekimoza	80 (%40,6)
Islak peteşi	20 (%10,1)
Dişeti kanaması	21 (%10,6)
Hemoptizi	6 (%3,04)
Gastrointestinal Kanama	
Hematemez	3 (%1,5)
Hematoşezya	3 (%1,5)
Rektal Kanama	5 (%2,5)
Vajinal kanama	9 (%4,5)
Hematüri	2 (%1,01)

197 İTP hastanın 33'ünde (%16) tanı öncesinde enfeksiyon hikayesi olduğu görülmüştür. Hastaların serolojilerine bakıldığında 4 hasta HIV (+), 3 hastada HbsAg (+) olduğu, 18 hastada ise anti-Hbc IgG (+) olduğu görülmüştür. Anti-Hbc IgG pozitif olan hastaların 12'sinde anti-Hbs pozitifliği. Sekonder trombositopeni nedenlerinden olan helicobakter pylori enfeksiyonu 104 hastada bakılmış 40 hastada pozitif görülmüş; 2 hastanın helicobakter pylori enfeksiyonu tedavisi sonrasında trombositopeni tablosu düzelmiş immün trombositopeni açısından tedavi ihtiyacı kalmamıştır. Tanı anında 58 hastaya kemik iliği biyopsisi yapılmış ve bunların 3'ünde biyopsi piyesinde megakaryosit görülmemiş diğer hastalarda megakaryosit sayısı normal ya da artmıştır.

Başvuru sırasında trombosit düzeylerinin aralığına bakıldığında 58 hastanın trombosit sayısı $<10 \times 10^9/L$; 117 hastanın trombosit sayısının $\leq 30 \times 10^9/L$ olduğu görülmüştür. Hastaların kliniğe başvurudaki trombosit sayılarının ortancası $20 \times 10^9/L$, ortalaması ise $33 \times 10^9/L$ (Aralık 1900-140000) olarak bulunmuştur. Başvuru sırasında kan sayımları incelenen hastaların 52'sinde anemi saptanmıştır.

Tedavi açısından hastalar incelendiğinde 197 hastanın 64'ü (%32,4) tedavisiz izlenmiştir. Tedavi alan hastaların ortalama tedavi süresi 17,41 aydır ($\pm 32,87$ ay). Yanıt kadar ortalama 9,98 gün ($\pm 17,98$ gün) geçmiştir.

133 hasta trombosit değerleri ve kanama bulgularıyla değerlendirilerek birinci sıra tedaviye ihtiyaçı olduğu görülmüş; 130 hastaya ilk sırada steroid tedavisi verilmiş, 3 hasta ise İVİG tedavisi almıştır.

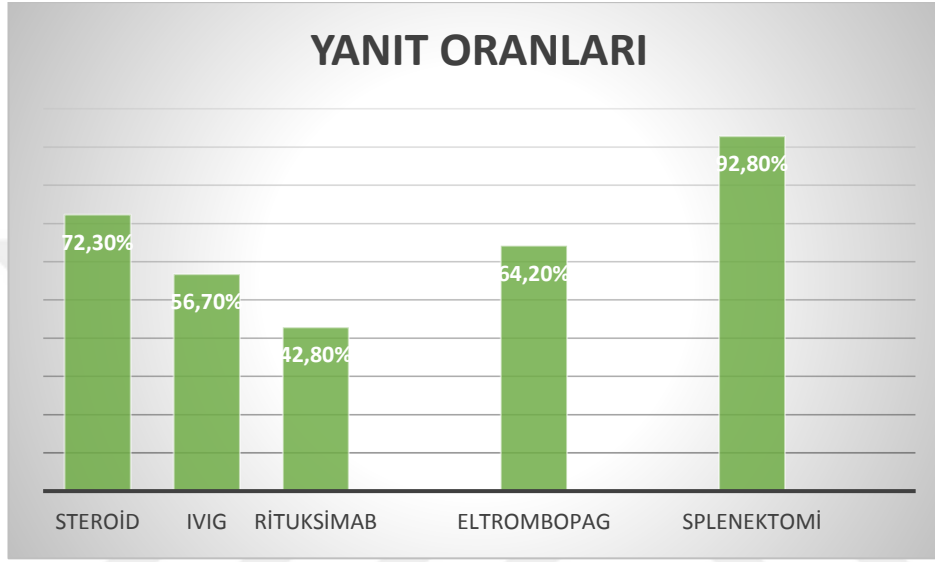
Steroid tedavisi alan 130 hastanın 94' steroid tedavisi sonrasında yanıtlı olmuş; steroid yanıtı olan hastaların 34' tekrarlayan steroid tedavisine ihtiyaçı duymaları nedeniyle steroid bağımlı kabul edilmiştir. Steroid bağımlı olan 7 hastaya splenektomi yapılmış; splenektomi sonrası yanıt alınmıştır. 3 hastada ise eltrombopag tedavisine geçilmiş ve yanıt elde edilmiştir. Sistemik lupus eritematozus ve antifosfolipit hastalığı olan bir hastada azatiyopurine geçilmiş, yanıt alınmıştır. Birinci sıra tedavi olarak İVİG tedavisi başlanan hastalar İVİG tedavisine yanıt vermiştir. 36 hasta ise steroid tedavisine yanıtızsız olmuş ve birinci sıra tedavilerinden İVİG ya da ikinci sıra tedavilere geçilmiştir. Veriler gözden geçirildiğinde 36 hastanın 29'una İVİG verilmiş, 14 hasta yanıtlı iken 15 hasta yanıt vermemiş ya da takiplerinde nüks gelişmiştir ve ikinci sıra tedaviye geçilmiştir. Birden fazla tedavi alanların sayısı ve bu tedavilerin içerikleri Tablo 6' de verilmiştir.

Tablo 6: Hastaların Aldıkları Tedaviler

HASTA SAYISI	STEROİD	İVİG	RİTUKSİMAB	ELTROMBOPAG	SPLENEKTOMİ	AZATİYOPURİN
18	X	X				
1	X		X			
3	X			X		
1	X					X
7	X			X		
4	X	X			X	
1	X		X	X		
4	X	X		X		
1	X	X		X		X
2	X	X	X	X		
1	X	X		X	X	
1	X	X	X	X		
1	X	X	X	X		
1	X	X	X	X	X	

Tüm hastaların steroid sonrası verilen tedavilere verdikleri yanıt tek tek tedavi temelli olarak değerlendirildi. Tedavi yanıt oranlarına bakıldığında splenektomi yapılan hastalarda %92,8 yanıt oranıyla en yüksek oran görülürken rituksimab oransal olarak %42,8 yanıt oranıyla en düşük oran görüldü. Diğer tedavilerin yanıt oranları Grafik 1’de görülmektedir.

Grafik 1: Tedavi Yanıt Oranları



197 hastanın 3’ü izlem sırasında ölmüştür. Ölüm nedenlerine bakıldığında 2 hasta eşlik eden hastalıkları nedeniyle 1’i ise refrakter ITP intrakraniyal kanama nedeniyle ölmüştür.

Hastaların son durumda tedavi yanıt durumlarına bakıldığında; 64 hasta tedavisiz izlenmiş, 127 hasta yanıtlı, 19 hasta steroid bağımlı, 6 hasta tedaviye yanıtız, 7 hasta tedavilere dirençli, 16 hasta ise birden fazla tedaviye yanıtız olduğu görülmüştür.

Yaş açısından sağ kalım analizi Mann Whitney testi ile değerlendirildiğinde; Yaşayanların ortalama tanı yaşı 49 iken; kaybedilen hasta grubunun yaş ortalaması 80 bulunmuştur. Yaşayan ve ölen hasta grupları arasında yaş açısından anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0,014$). Sağ kalım analizi ROC eğrisi üzerinde incelendiğinde 68 yaşın sağ kalım için eşik değer olduğu, bu yaş üzerinde sağ kalımın düştüğü, aldıkları dizi tedavi sayısının arttığı ve hastaların istatistiksel olmasa da oransal olarak tedavi yanıtının azaldığı görülmüştür.

Şekil 1: Yaş Açısından Sağ Kalıma Dayalı Eşik Değer

	Sağkalım						p
	SAĞ			ÖLÜ			
	Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	
Yaş	49	±16,94	44	80	±14,36	74	0,014

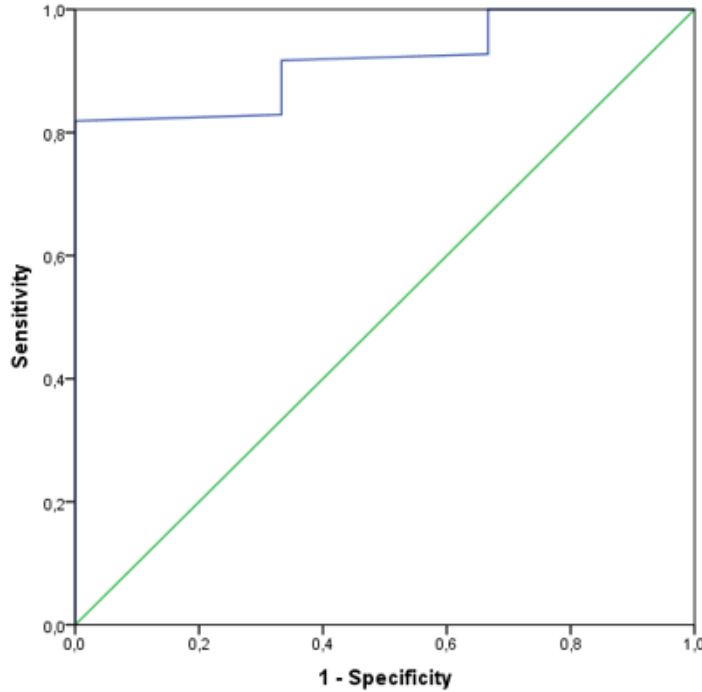
Mann-Whitney Testi

Son duruma göre yaş açısından grup medyanları arasındaki fark anlamlıdır.

Şekil 2: Yaş İçin ROC Analizi

	Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval		Cutoff	Sensitivity	Spesitivite
				Lower Bound	Upper Bound			
Yaş	,915	,045	,014	,828	1,000	<68	81,87%	100,00%

ROC Analizi

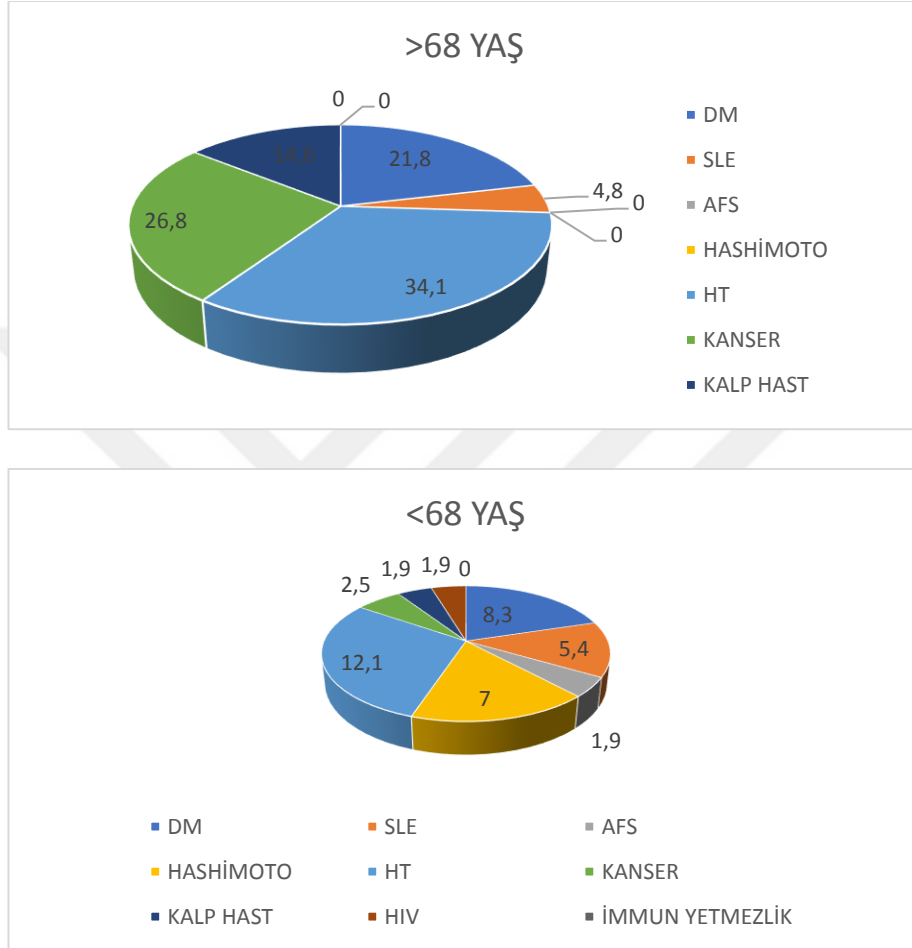


68 yaş eşik değeri kullanılarak hastaların bulguları tekrar değerlendirildiğinde >68 yaş 38 hasta; <68 yaş 159 hasta olduğu; <68 yaş %71,6 kadın %28,3 erkek oranlarıyla kadınların ön planda yüksek olduğu görülürken; >68 yaş %60,5 erkek %39,4 kadın oranıyla erkeklerin oranı kadınlardan yüksek görülmüştür.

Eşlik eden hastalıklarına bakıldığında >68 yaş 39 hastanın 15'inde (%38,4), <68 yaş 159 hastanın 103'ünde (%64,7) eşlik eden hastalık yoktu. İki yaş grubu karşılaştırıldığında >68 yaş eşlik eden hastalıkların oranının daha yüksek olduğu; hipertansiyon %34,1 diyabet %21,9 kanser hastalığının %26,8 oranında eşlik ettiği görülmüştür. <68 yaş aralığında sistemik lupus eritematozus %6,4 otoimmün tiroid

hastalığı %7 antifosfolipit sendromu %1,9 gibi otoimmün komponenti olan hastalıkların oransal olarak daha fazla olduğu dikkat çekmiştir.

Grafik 2: Yaş Aralığına Göre Eşlik Eden Hastalıkların İncelenmesi



Kliniğe başvuru sırasında hastaların semptomatik ya da rastlantısal olarak tanı koyma oranları iki yaş grubunda da benzer olduğu görüldü. >68 yaş %48,7 rastlantısal %51,2 semptomatik olarak tanı koyulmuş <68 yaş grubunda ise bu oranlar sırasıyla %48 rastlantısal %51 semptomatiktir. Kanama semptomlarından mukokutanöz kanama oranları her iki yaş grubunda da oransal olarak daha yüksektir. Gastrointestinal kanama gibi ciddi kanama oranları >68 yaş grubunda %4,8 ile daha yüksek oranda görülmüştür. İmmün trombositopeni seyri sırasında kötü prognoz göstergesi olarak görülen ıslak peteşi oranı >68 yaş grubunda %14,6 <68 yaş grubunda ise %8,9, yaşlı popülasyonda oranın yine yüksek olduğu görülmektedir.

Tablo 7’de kliniğe başvuruda semptomların oransal olarak dağılımı gösterilmektedir.

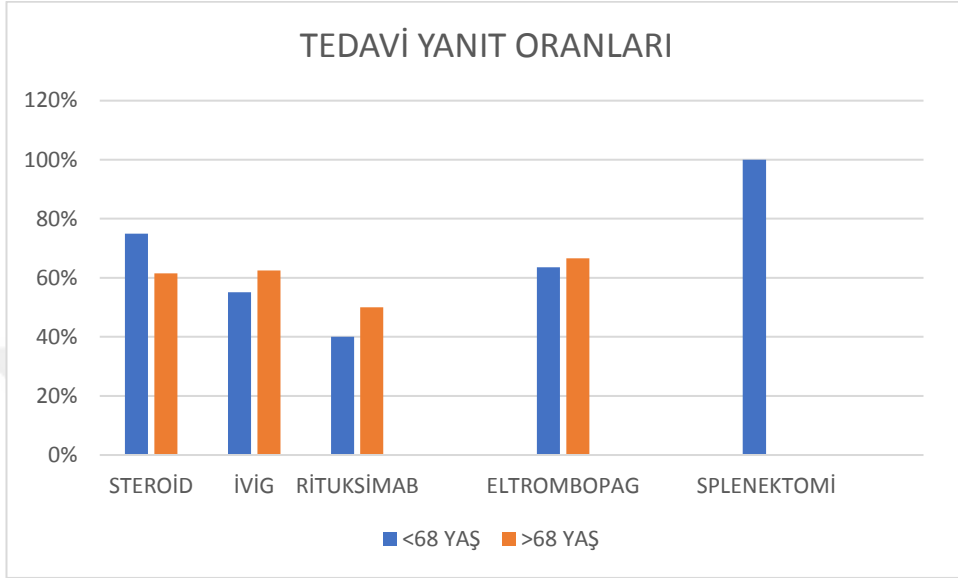
Tablo 7: Klinik Kanama Semptom Dağılımı

	>68 YAŞ	<68 YAŞ
Mukokutanöz Kanama		
Peteşi/ekimoz	13 (%31,7)	67 (%42,9)
Islak peteşi	6 (%14,6)	14 (%8,9)
Diş eti kanaması	3 (%7,3)	18 (%11,5)
Hemoptizi	2 (%4,5)	4 (%2,5)
Gastrointestinal kanama		
Hematemez	2 (%4,8)	1 (%0,6)
Hematoşezya	2 (%4,8)	1 (%0,6)
Rektal Kanama	2 (%4,8)	3 (%1,9)
Hematüri	1 (%2,4)	1 (%0,6)

>68 yaş grubunun tedavi oranlarına bakıldığında 38 hastanın 11'i(%28,9) tedavisiz izlenmiş, 26 hastaya steroid tedavisi, 1 hastaya ise İVİG tedavisi başlanmış. Steroid alan hastaların 16'sı yanıtli iken 10'u yanıtli kalmıştır. 17 hastanın bir sıra tedaviyle yanıtli alınmış, 5 hasta 2 tedaviye ihtiyaç duymuş, 4 hasta ise 3 farklı tedaviye ihtiyaç duymuştur. 8 hasta İVİG, 3 hasta eltrombopag, 2 hasta rituksimab almış, 1 hastaya ise splenektomi tedavisi uygulanmış. >68 yaş grubunda hasta sayısı az olması oransal olarak karşılaştırmanın anlamlılığını azaltmakta birlikte >68 yaş ve <68 yaş grubuyla tedavi yanıtlilarının karşılaştırması Grafik 3' de gösterilmiştir.

İki grup karşılaştırmasında istatistiksel olarak olmasa da oransal olarak bakıldığında <68 yaş grubunda steroid yanıtli'nin %75→ %61,5 ile daha etkili olduğu görüldü. Toplam 14 hastaya splenektomi yapılmış, 13 hasta 68 yaş altı grubunda ve hastalarda splenektomi sonrası nüks gelişmemiştir. Ancak >68 yaş grubunda 1 hastaya splenektomi yapılmış, yanıtli alınmasına rağmen 15 ay sonra nüks gelişmiştir. Rituksimab, eltrombopag ve İVİG tedavi yanıtli'nin iki grup arasında benzer olduğu görülmektedir.

Grafik 3: Tedavi Yanıtlarının Karşılaştırılması



5. TARTIŞMA

İmmun trombositopeni trombosit antijenlerine karşı gelişen otoantikolar nedeniyle immün mekanizmayla yıkımı ve trombosit üretiminin bozulmasıyla karakterlenen otoimmün bir hastalıktır. Primer immün trombositopeninin erişkin hastalarda yıllık insidansı 1,6-3,9/100.000'dur (1). Çocuklukta ilk pikini yaptıktan sonra ikinci pikini 65 yaş üzerinde yapar ve >75 yaşta yıllık insidansı 9/100.000 olduğu görülür (8). İTP kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülür ancak ≥ 65 yaş grubunda erkekler ve kadınlar arasındaki etkilenmenin eşit olduğu görülmektedir (7). Bizim çalışmamızda erişkin hastaların ortalama tanı yaşı 43 (15-87)'tür. Cinsiyet olarak K/E: 1,89/1 oranıyla kadınların daha sık etkilendiği görüldü. ≥ 65 yaş grubunda 47 hasta olduğu K/E oranının ise 22/25:0,88 oranıyla erkekler hafifçe daha sık etkilenmiştir. 2014 yılında İran'da yayınlanan Saeidi ve arkadaşlarının yaptığı, çocuk ve erişkin hastaların katıldığı 323 hastanın olduğu retrospektif bir çalışmada hastalık prevalansının kadınlarda erkeklerden daha sık olduğu gösterilmiştir (67). Bizim çalışmamızda da bu sonuçlarla benzer olarak kadın üstünlüğünün olduğu görüldü. Terrell ve arkadaşlarının Oklahama'da yaptığı prevalans çalışmasıyla ve Saeidi ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmayla benzer olarak >65 yaş üstünde erkek oranının yüksek olduğu görüldü (7).

İmmün trombositopenide kliniğe başvuruda trombositopeni nedeniyle ön planda kanama semptomları görülmektedir (2). Kanama semptomları primer hemostaz bozukluğunu gösteren peteşi ekimoz gibi mukokutanöz kanamalardır (2). Primer İTP tanılı hastaların %30-40'ında kanama semptomları olmadan rastlantısal olarak İTP tanısı koyulmaktadır (68). 197 erişkin hastanın dahil edildiği bizim çalışmamızda ise rastlantısal olarak tanı konulan hasta oranı %48,2 olduğu görüldü. Mukokutanöz kanama hastaların %67'sinde mevcuttu. İran'da Saeidi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise mukokutanöz kanama %60,5 hastada görülmüştür. Bizim çalışmamızda oran hafifçe daha yüksektir. Hayatı tehdit eden ciddi kanama olarak görülen intrakranyal kanama tedavilere dirençli olan bir hastada görüldü.

Hastaların komorbid hastalıkları incelendiğinde hipertansiyon (%16,7), diyabet (%10,6) ve kanser (%7,61) en sık eşlik eden 3 hastalık olmuştur. Sistemik lupus eritematozus (%6,09) ve otoimmün tiroid hastalığı (%5,5) otoimmün hastalıklar içinde en sık eşlik edenlerdir. 1 hastamızda otoimmün hemolitik aneminin eşlik ettiği görülmüştür. Çin'de 525 hastanın dahil edildiği bir çalışmada hastaların eşlik eden hastalıklar sıklık sırasına göre bakıldığında en sık hipertansiyon (%22), koroner arter hastalığı (%14,7) ve tip2 diyabet (%10) olduğu görülmüştür (69).

İmmün trombositopenide amaç hastanın yaşam kalitesinin bozulmayacağı kanama riskinin en az olduğu trombosit sayısına ulaşmaktır. Tedavi kararı hastanın trombosit düzeyi, hastalık evresi, kanama semptomları, eşlik eden hastalıkları, kullandığı antitrombosit ve antikoagülan ilaçlar göz önüne alınarak kişiselleştirilmelidir. Erişkin yaşlarda eşlik eden hastalıklar, bu hastalıklara bağlı artan tromboz ve enfeksiyon riski, kullanılan antiagregan ve antikoagülan ilaçlara bağlı artan kanama eğilimi ve diğer ilaçlarla ilgili yan etkiler nedeniyle İTP hastalarında görülen mortalite ve morbidite artmaktadır. Yaşla birlikte İTP insidansının artması, yukarıda bahsedilen durumlar ve son yıllarda yaşam beklentisinin artması nedeniyle orta ileri yaştaki popülasyonda tedavi kararını zorlaştırmaktadır (1).

Primer immün trombositopenide tedavi seçenekleri steroid (yüksek doz kortikosteroid, konvansiyonel steroid), İVİG ve anti-D tedavisidir. Yeni tanı konulan İTP hastalarında ilk tedavi seçeneği kortikosteroid tedavisidir (43). Çalışmamızda birinci sıra tedavi alan 133 hastadan 130 hasta kılavuzlara uygun olarak ilk sırada steroid tedavisi almış ve %72,3 yanıt alınmış, %50 hasta kalıcı remisyona ulaşmış, %13 hasta 2 kür steroid tedavisi sonrası remisyona girerken %36 hasta steroid tedavisi sonrası yanıt alınmasına rağmen tekrarlayan hastalığa bağlı olarak steroide bağımlı hale gelmiştir. İVİG alan 3 hastada ise %100 yanıt alınmıştır. Literatürle uyumlu olarak başlangıç yanıtın benzer olduğu ancak kalıcı remisyonun bizim çalışmamızda daha yüksek olduğu görüldü (30). İkinci sıra tedavilerin yanıt oranlarının karşılaştırılması yapıldığında splenektomi yanıt oranının yapılan

çalışmalarla uyumlu olarak en yüksek olduğu ve rituksimabta ise en düşük olduğu görüldü (70). Ancak bizim çalışmamızda splenektomi kalıcı yanıt oranı %92 ile daha yüksekti. Eltrombopag kalıcı remisyon yanıtına bakıldığında Grace ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla benzer olarak %62 olarak bulundu (70).

İmmun trombositopeni hastalarının tedavi kararı, yaş, kanama bulgusu, eşlik eden hastalıkları, kullandığı antiagregan ve antikoagülan ilaçları ve trombosit sayısının daha yüksek olmasını gerektiren ek durumlara bağlı olarak verilmelidir (1). İTP insidansı çocuklarda ve >60 yaş grubunda 2 zirve yapmaktadır (71). Yaş arttıkça erişkin yaşlarda eşlik eden hastalıkların artması, ilaç kullanımı, kanama, enfeksiyon ve artan tromboz eğilimi, ilaçlara bağlı yan etkilerin artması tedavi kararını zorlaştırmaktadır. Yaş açısından sağ-kalımın azaldığı eşik yaş değerinin araştırıldığı literatürde bir yazı yoktur. Biz İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Erişkin Hematoloji polikliniğinde immün trombositopeni hastalarını inceleyerek hastaların prognozunun azaldığı, aldığı tedavi sayısının arttığı bir yaş değeri bulmaya çalıştık. Sağ-kalım analizi ROC eğrisi üzerinde incelendiğinde 68 yaşın sağ kalım için eşik değer olduğu, bu yaş üzerinde sağ-kalımın düştüğü, aldıkları dizi tedavi sayısının arttığı ve hastaların istatistiksel olmasa da oransal olarak tedavi yanıtının azaldığı görüldü.

Yaşlı hasta popülasyonda steroid yanıtı genç hastalardaki yanıtla benzer olduğu yapılan çalışmalarda görülmüştür (69). 68 yaş eşik değer kabul edildiğinde >68 yaş grubunda steroid yanıtının %61,5, <68 yaş altında ise %75 yanıtı mevcuttu. İkinci sıra tedavilerin yanıt oranlarını karşılaştırsak eğer splenektominin yaşlı popülasyonda etkinliğinin azaldığı >68 yaş 1 hastaya splenektomi yapılmış ancak sonrasında nüks gelişmiştir. 2013 yılında Gonzales-Parras ve arkadaşlarının 65 yaş üzerinde splenektominin etkinliği ve güvenilirliğiyle ilgili çalışmasında splenektominin yaşlı popülasyonda etkinliğinin ve güvenilirliğinin daha az olduğu sonucuna varılmıştır (72). Çalışmamızda yaşlı hasta grubunda splenektomi sayısı az olduğundan istatistiksel değerlendirme yapmak mümkün olmamıştır. TPO-RA yaşlı hastalarda etkinliğinin yüksek olduğu ve daha güvenli bir yan etki profiline sahip

olduğu yapılan çalışmalarda grlmştir (1). Gonzales-Lopez ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada TPO-RA yanıt oranının yaşlılarda genç hasta grubuna göre daha iyi olduğu(%91,4-%86,7) gösterilmiştir (73). Bizim kohortumuzda TPO-RA yanıt oranı >68 yaş grubunda %68,4, genç-orta yaş grubunda ise %64 ile etkinliğinin oransal olarak hafifçe daha yüksek olduğu görüldü.



6. SONUÇ

İmmun trombositopeni kanama semptomlarıyla yaşam kalitesini etkileyebilen, yaşamı tehdit eden kanamalarla mortaliteyi arttıran bir hastalık olması nedeniyle yeni tedavi seçenekleri hala araştırılmaya devam edilmektedir. Biz yaptığımız çalışmamızla takip edilen hastaların epidemiyolojik verileri, aldıkları tedaviler ve yanıtları, yaş skalasına göre aldıkları tedavileri, prognoz açısından eşik bir değer bulunup bulunulamayacağı ve yaşlı hastalarda tedavi seçeneklerinin hangi sıralamayla kullanılacağına dair verileri araştırdık. Bu çalışmanın daha geniş hasta popülasyonu ile yapılması, birden fazla merkezin çalışmaya dahil edilmesi verilerin anlamlılığını arttırarak güncel tedavi yaklaşımımızda daha güvenilir olarak kullanabileceğimiz verilere sahip olmamızı sağlayabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Lucchini E, Fanin R, Cooper N, Zaja F. Management of immune thrombocytopenia in elderly patients. *Eur J Intern Med* [Internet]. 2018;58(June):70–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.09.005>
2. Matzdorff A, Meyer O, Ostermann H, Kiefel V, Eberl W, Kühne T, et al. Immune Thrombocytopenia - Current Diagnostics and Therapy: Recommendations of a Joint Working Group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI. *Oncol Res Treat*. 2018;41(Suppl 5):1–30.
3. Stasi R, Newland AC. ITP: A historical perspective. *Br J Haematol*. 2011;153(4):437–50.
4. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: Report from an international working group. *Blood*. 2009;113(11):2386–93.
5. Kühne T, Berchtold W, Michaels LA, Wu R, Donato H, Espina B, et al. Newly diagnosed immune thrombocytopenia in children and adults: A comparative prospective observational registry of the intercontinental cooperative immune thrombocytopenia study group. *Haematologica*. 2011;96(12):1831–7.
6. Abrahamson PE, Hall SA, Feudjo-Tepie M, Mitrani-Gold FS, Logie J. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura among adults: A population-based study and literature review. *Eur J Haematol*. 2009;83(2):83–9.

7. Terrell DR, Beebe LA, Neas BR, Vesely SK, Segal JB, George JN. Prevalence of primary immune thrombocytopenia in Oklahoma. *Am J Hematol*. 2012;87(9):848–52.
8. Frederiksen BH, Schmidt K. The Incidence of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in Adults Increases With Age. *Blood* [Internet]. 1999;94(3):909–13. Available from: http://dx.doi.org/10.1182/blood.V94.3.909.415k02_909_913
9. Marieke Schoonen W, Kucera G, Coalson J, Li L, Rutstein M, Mowat F, et al. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the general practice research database. *Br J Haematol*. 2009;145(2):235–44.
10. Provan D, Newland AC. Current Management of Primary Immune Thrombocytopenia. *Adv Ther*. 2015;32(10):875–87.
11. Emmerich F, Bal G, Barakat A, Milz J, Mühle C, Martinez-Gamboa L, et al. High-level serum B-cell activating factor and promoter polymorphisms in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2007;136(2):309–14.
12. Moulis G, Germain J, Comont T, Brun N, Dingremont C, Castel B, et al. Newly diagnosed immune thrombocytopenia adults : Clinical epidemiology , exposure to treatments , and evolution . Results of the CARMEN multicenter prospective cohort. 2017;(December 2016):493–500.
13. Hoffmeister KM. mechanisms and biological significance. 2017;141(Suppl 2):1–10.
14. Moulis G, Germain J, Comont T, Brun N, Dingremont C, Castel B, et al. Newly diagnosed immune thrombocytopenia adults: Clinical epidemiology, exposure to treatments, and evolution. Results of the CARMEN multicenter prospective cohort. *Am J Hematol*. 2017;92(6):493–500.
15. Olsson B, Andersson PO, Jernås M, Jacobsson S, Carlsson B, Carlsson LMS, et al. T-cell-mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Nat Med*. 2003;9(9):1123–4.

16. Emmons RVB, Reid DM, Cohen RL, Meng G, Young NS, Dunbar CE, et al. Human thrombopoietin levels are high when thrombocytopenia is due to megakaryocyte deficiency and low when due to increased platelet destruction. *Blood*. 1996;87(10):4068–71.
17. Grozovsky R, Begonja AJ, Liu K, Visner G, Hartwig JH, Falet H, et al. The Ashwell-Morell receptor regulates hepatic thrombopoietin production via JAK2-STAT3 signaling. *Nat Med*. 2015;21(1):47–54.
18. Fielder BPJ, Gurney AL, Stefanich E, Marian M, Moore MW, Carver-moore K, et al. to Platelets. *In Vitro*. 2011;87(6):2154–61.
19. Portielje JEA, Westendorp RGJ, Kluin-Nelemans HC, Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* [Internet]. 2001;97(9):2549–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1182/blood.V97.9.2549>
20. Mithoowani S, Cervi A, Shah N, Ejaz R, Sirotych E, Barty R, et al. Management of major bleeds in patients with immune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(7):1783–90.
21. Kashiwagi H, Kuwana M, Hato T, Takafuta T, Fujimura K, Kurata Y, et al. Reference guide for management of adult immune thrombocytopenia in Japan: 2019 Revision. *Int J Hematol* [Internet]. 2020;111(3):329–51. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12185-019-02790-z>
22. Frith J, Watson S, Bolton Maggs PHB, Newton JL. Cognitive symptoms are common in immune thrombocytopenia and associate with autonomic symptom burden. *Eur J Haematol*. 2012 Mar;88(3):224–8.
23. Breiding MJ. 肌肉作为内分泌和旁分泌器官 HHS Public Access. *Physiol Behav*. 2014;63(8):1–18.
24. Neunert CE, Buchanan GR, Imbach P, Bolton-Maggs PHB, Bennett CM, Neufeld EJ, et al. Severe hemorrhage in children with newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2008;112(10):4003–8.

25. Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. *Br J Haematol.* 2009;145(1):24–33.
26. Blanchi V, Robles R, Alberio L, Furlan M, Lämmle B. Von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) in thrombocytopenic disorders: A severely deficient activity is specific for thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2002;100(2):710–3.
27. Rizvi H, Butler T, Calaminici M, Doobaree IU, Nandigam RC, Bennett D, et al. United Kingdom immune thrombocytopenia registry: Retrospective evaluation of bone marrow fibrosis in adult patients with primary immune thrombocytopenia and correlation with clinical findings. *Br J Haematol.* 2015;169(4):590–4.
28. The FOR, Investigators C. Risk factors for bleeding , including platelet count threshold , in newly diagnosed immune thrombocytopenia adults. 2018;(June):1830–42.
29. Brentano C, Jaillon P, Beaune P, Becquemont L, Wang Y, Zhang W, et al. Faster platelet recovery by high-dose dexamethasone compared with standard-dose prednisolone in adult immune thrombocytopenia: a prospective randomized trial. 2009;1036–8.
30. Pizzuto J, Ambriz R. Therapeutic experience on 934 adults with idiopathic thrombocytopenic purpura: Multicentric trial of the Cooperative Latin American Group on Hemostasis and Thrombosis. *Blood [Internet].* 1984;64(6):1179–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1182/blood.V64.6.1179.1179>
31. Bowman JM, Friesen AD, Sc M, Pollock JM, Taylor WE. WinRho: Rh immune globulin prepared by ion exchange for intravenous use. 1980;123.
32. Coopamah MD, Freedman J, Semple JW. Anti-D initially stimulates an Fc-dependent leukocyte oxidative burst and subsequently suppresses erythrophagocytosis via interleukin-1 receptor antagonist. *Blood.* 2003;102(8):2862–7.

33. Chun NS, Savani B, Seder RH, Taplin ME. Acute Renal Failure after Intravenous Anti-D Immune Globulin in an Adult with Immune Thrombocytopenic Purpura. *Am J Hematol.* 2003;74(4):276–9.
34. Garcia-Chavez J, Majluf-Cruz A, Montiel-Cervantes L, Esparza MGR, Vela-Ojeda J. Rituximab therapy for chronic and refractory immune thrombocytopenic purpura: A long-term follow-up analysis. *Ann Hematol.* 2007;86(12):871–7.
35. To the editor : Response : Equivalence of mouse and human erythropoietin / erythropoietin receptor signaling. 2002;99(10):3873–5.
36. Patel VL, Mahévas M, Lee SY, Stasi R, Cunningham-Rundles S, Godeau B, et al. Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia. *Blood.* 2012;119(25):5989–95.
37. Brunecký Z, Hosková A, Sabacký J, Bělusa M. Advances in hematology. *Ces Pediatr.* 1967;22(10):924–9.
38. Khellaf M, Charles-Nelson A, Fain O, Terriou L, Viallard JF, Cheze S, et al. Safety and efficacy of rituximab in adult immune thrombocytopenia: Results from a prospective registry including 248 patients. *Blood.* 2014;124(22):3228–36.
39. Carson KR, Evens AM, Richey EA, Habermann TM, Focosi D, Seymour JF, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: A report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Blood [Internet].* 2009;113(20):4834–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2008-10-186999>
40. Mastroianni CM, Lichtner M, Citton R, del Borgo C, Rago A, Martini H, et al. Current trends in management of hepatitis B virus reactivation in the biologic therapy era. *World J Gastroenterol.* 2011;17(34):3881–7.
41. Arnold DM, Vrbensky JR, Karim N, Smith JW, Liu Y, Ivetic N, et al. The effect of rituximab on anti-platelet autoantibody levels in patients with immune thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2017;178(2):302–7.

42. Focus IN. Splenic macrophages maintain the anti-platelet autoimmune response via uptake of opsonized platelets in patients with immune thrombocytopenic purpura. 2009;(May 2008):322–9.
43. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2019;3(22):3780–817.
44. Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, George JN. Review article 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 [Internet]*. 2004;104(9):2623–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2004-03-1168>
45. Chaturvedi S, Arnold DM, McCrae KR. Splenectomy for immune thrombocytopenia : down but not out. 2018;131(11):1172–82.
46. Choi YU, Dominguez EP, Sherman V, Sweeney JF. Laparoscopic Accessory Splenectomy for Recurrent Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. 2008;314–7.
47. Davies JM, Lewis MPN, Wimperis J, Rafi I, Ladhani S, Bolton-maggs PHB. Review of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen : Prepared on behalf of the British Committee for Standards in Haematology by a Working Party of the Haemato-Oncology Task Force. 2011;(C):308–17.
48. Boyle S, White RH, Brunson A, Wun T. Splenectomy and the incidence of venous thromboembolism and sepsis in patients with immune thrombocytopenia. *Blood [Internet]*. 2013;121(23):4782–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2012-12-467068>
49. Cuker A, Prak ETL, Cines DB. Can Immune Thrombocytopenia Be Cured with Medical Therapy ? 2015;1(212).

50. Fain O, Mahe M, Limal N, Khellaf M, Schleinitz N, Bierling P, et al. The temporary use of thrombopoietin-receptor agonists may induce a prolonged remission in adult chronic immune thrombocytopenia . Results of a French observational study. 2014;(April).
51. Cines DB, Wasser J, Rodeghiero F, Chong H, Steurer M, Provan D, et al. Safety and efficacy of romiplostim in splenectomized and nonsplenectomized Correspondence : 2017;102(8).
52. Stasi R, Murali M, Michel M, Danese MD. Evaluation of bleeding-related episodes in patients with immune thrombocytopenia (ITP) receiving romiplostim or medical standard of care. 2012;26–33.
53. Shirasugi Y, Ando K, Miyazaki K, Tomiyama Y, Okamoto S. Romiplostim for the treatment of chronic immune thrombocytopenia in adult Japanese patients : a double-blind , randomized Phase III clinical trial. 2011;71–80.
54. Kuter DJ, Bussel JB, Newland A, Baker RI, Lyons M, Wasser J, et al. Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia : safety and efficacy. 2013;(February).
55. Michel M, Wasser J, Godeau B, Aledort L, Cooper N, Tomiyama Y, et al. Efficacy and safety of the thrombopoietin receptor agonist romiplostim in patients aged ≥ 65 years with immune thrombocytopenia. 2015;1973–80.
56. Wong RSM, Saleh MN, Khelif A, Salama A, Portella MSO, Burgess P, et al. Safety and efficacy of long-term treatment of chronic / persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study. Blood [Internet]. 2017;130(23):2527–36. Available from: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2017-04-748707>
57. Kuter DJ, Newland A, Chong H, Romero MT, Pabinger I, Chen Y, et al. Romiplostim in adult patients with newly diagnosed or persistent immune thrombocytopenia (ITP) for up to 1 year and in those with chronic ITP for more than 1 year : a subgroup analysis of integrated data from completed romiplostim studies. 2019;(February):503–13.

58. Cheng G. Eltrombopag , a thrombopoietin- receptor agonist in the treatment of adult chronic immune thrombocytopenia : a review of the efficacy and safety profile. 2012;155–64.
59. Burgess P, Orazi A. A 2-Year , Longitudinal , Prospective Study of the Effects of Eltrombopag on Bone Marrow in Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia. 2017;90033:66–72.
60. Nomura S. Advances in diagnosis and treatments for immune thrombocytopenia. Clin Med Insights Blood Disord. 2016;9:15–22.
61. Janssens A, Rodeghiero F, Anderson D, Chong H, Boda Z, Pabinger I, et al. Changes in bone marrow morphology in adults receiving romiplostim for the treatment of thrombocytopenia associated with primary immune thrombocytopenia. 2016;1077–87.
62. Annex i. :1–133.
63. FDA. Tavalisse Calquence. Full prescribing information. US Prescr informations [Internet]. 2018;(April 2017):1–19. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/209299lbl.pdf
64. Zhou Z, Feng T, Xie Y, Huang P, Xie H, Tian R, et al. The effect of recombinant human thrombopoietin (rhTPO) on sepsis patients with acute severe thrombocytopenia: A study protocol for a multicentre randomised controlled trial (RESCUE trial). BMC Infect Dis. 2019;19(1):1–7.
65. Kong Z, Qin P, Xiao S, Zhou H, Li H, Yang R, et al. A novel recombinant human thrombopoietin therapy for the management of immune thrombocytopenia in pregnancy. Blood [Internet]. 2017;130(9):1097–103. Available from: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2017-01-761262>
66. Kessler CM. Highlights in nonmalignant hematology from the 2019 American Society of Hematology meeting. Clin Adv Hematol Oncol. 2020;18(2):86–8.
67. Saeidi S, Jaseb K, Asnafi AA, Rahim F, Pourmotahari F, Mardaniyan S, et al. Immune thrombocytopenic purpura in children and adults: A comparative retrospective study in IRAN. Int J Hematol Stem Cell Res. 2014;8(3):30–6.

68. Grimaldi-Bensouda L, Nordon C, Michel M, Viallard JF, Adoue D, Magy-Bertrand N, et al. Immune thrombocytopenia in adults: A prospective cohort study of clinical features and predictors of outcome. *Haematologica*. 2016;101(9):1039–45.
69. Zhou H, Fu R, Wang H, Zhou F, Li H, Zhou Z, et al. Immune thrombocytopenia in the elderly: Clinical course in 525 patients from a single center in China. *Ann Hematol*. 2013;92(1):79–87.
70. Grace RF, Neunert C. Second-line therapies in immune thrombocytopenia. *Ann Hematol*. 2013;92(1):698–706.
71. Moulis G, Palmaro A, Montastruc J, Godeau B, Lapeyre-mestre M, Sailler L. Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. *Ann Hematol*. 2014;124(22):3308–15.
72. Gonzalez-Porras JR, Escalante F, Pardal E, Sierra M, Garcia-Frade LJ, Redondo S, et al. Safety and efficacy of splenectomy in over 65-yrs-old patients with immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol*. 2013 Sep;91(3):236–41.
73. González-López TJ, Alvarez-Román MT, Pascual C, Sánchez-González B, Fernández-Fuentes F, Jarque I, et al. Eltrombopag safety and efficacy for primary chronic immune thrombocytopenia in clinical practice. *Eur J Haematol*. 2016 Sep;97(3):297–302.