



T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ELTROMBOPAG TEDAVİSİ ALAN PRİMER İMMUN
TROMBOSİTOPENİ HASTALARININ RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ**

Dr. FATMA ÖKTEM

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2021



T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ELTROMBOPAG TEDAVİSİ ALAN PRİMER İMMUN
TROMBOSİTOPENİ HASTALARININ RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ**

DR. FATMA ÖKTEM

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: Doç. Dr. ASU FERGÜN YILMAZ

HEMATOLOJİ ANA BİLİM DALI

İSTANBUL 2021

ÖNSÖZ

Tez çalışmamın her aşamasında değerli bilgilerini benimle paylaşan ve büyük bir sabırla bana yol gösterici olan tez danışman hocam Doç. Dr. Asu Fergün Yılmaz'a, Uzmanlık eğitimi aldığım zaman boyunca asistanı olmaktan gurur duyduğum Prof. Dr. Mehmet Koç, Prof. Dr. Rafi Haner Direskeneli, Prof. Dr. Tülin Fıratlı Tuğlular, Prof. Dr. Serhan Tuğlular, Prof. Dr. Sait Karakurt, Doç. Dr. Arzu Velioğlu, Prof. Dr. Hakkı Arıkan, Prof. Dr. Zekaver Odabaşı ve Uzm. Dr. Abidin Gündoğdu'ya, Zorlu asistanlık sürecini keyifli hale getiren, her türlü bilgi ve desteği sağlayan Uzm. Dr. Ahmet Başgöze, Uzm. Dr. Fuad Jafarov, Uzm. Dr. Çağlayan Keklikkırın, Uzm. Dr. Burcu Kaya, Dr. Zeynep Şahin, Dr. Çağla Eyüpler Akmercan, Dr. Kardelen Gökmen Yıldırım, Dr. Cem Armağan Turan, Dr. Harun Çoban, Dr. Dicle Kaya, Dr. Aynure Rüstemezade, Dr. Nihal Merve Çankaya ve tüm iç hastalıkları asistanlarına, Bugünlere gelmemde en büyük desteği olan canım annem Miyase Bolat ve tüm aileme, en büyük mutluluk kaynağım olan sevgili eşim Dr. Ferhat Öktem'e sonsuz kez teşekkür ederim.

Dr. Fatma ÖKTEM

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iii
TABLolar LİSTESİ.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	viii
ANAHTAR SÖZCÜKLER.....	ix
KEY WORDS.....	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. İmmun Trombositopeni.....	3
2.1.1. Tanımı.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	4
2.1.3. Patogenez.....	5
2.1.4. Klinik.....	6
2.1.5. Tanı.....	7
2.1.6. Tedavi.....	10
2.1.6.1. İlk basamak tedavi: yeni tanı alan hastanın başlangıç tedavisi.....	11
2.1.6.2. İkinci basamak tedavi.....	13
2.1.6.3. Diğer tedavi seçenekleri.....	18
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
4.BULGULAR.....	24
5.TARTIŞMA.....	33
6.KAYNAKLAR.....	39

SİMGELER VE KISALTMALAR

ITP: Primer immün trombositopeni

TPO: Trombopoietin

TPO-R: Trombopoietin reseptörü

TPO-RAs: Trombopoietin reseptör agonistleri

eTPO: endojen trombopoietin

JAK-STAT: Janus kinaz/sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörleri

SLE: Sistemik lupus eritematozus

APS: Antifosfolipid antikor sendromu

APLA: Antifosfolipid antikorları

HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü

HCV: Hepatit C virüsü

HP : Helicobacter pylori

CMV: Cytomegalovirus

VZV: Varicella zoster

Ig: İmmünglobulin

IL-2: İnterlökin -2

IFN-γ: İnterferon gama

IVIg: İntravenöz immünglobulin

ANA: Antinükleer antikor

TSH: Tiroid uyarıcı hormon

NSAID: Nonsteroid antiinflamatuvar

ASH: American Society of Hematology

CVID: Yaygın değişken immün yetmezlik

Hib: Haemophilus influenzae tip b

ALT: Alanin aminotransferaz

AST: Aspartat aminotransferaz

G6PD: Glukoz -6 fosfat dehidrogenaz

Hb: Hemoglobin

TY: Tam yanıt

KY: Kısmi yanıt

PFS: Progresyonsuz sağ kalım

LDH: Laktat dehidrogenaz



TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Tanımlar

Tablo 2. Sekonder ITP nedenleri

Tablo 3. ITP de tedavi hedefleri

Tablo 4. Eltrombopag doz ayarlaması

Tablo 5. Demografi ve laboratuvar verileri

Tablo 6. Eltrombopag öncesi tedavi seçenekleri

Tablo 7. Eltrombopag sonrası yanıt oranları

Tablo 8. Relaps olan ve olmayan gruplardaki parametrelerin karşılaştırılması 1

Tablo 9. Relaps olan ve olmayan gruplardaki parametrelerin karşılaştırılması 2

Tablo 10. PFS' yi etkileyen faktörlerin analizi

Tablo 11. Yan etki profili

Tablo 12. Çalışmamız ve literatürün karşılaştırılması

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Yetişkin ITP tedavisi yönetimi

Şekil 2. Çalışmaya dahil edilen hasta grubu

Şekil 3. Çalışmanın progresyonsuz sağ kalım grafiği



ÖZET

Amaç: Primer immün trombositopeni (ITP), periferik kan trombosit sayısının $100 \times 10^9/L$ 'den az olması ve trombositopeninin herhangi bir belirgin başlatıcı ve/veya altta yatan nedeninin olmaması olarak tanımlanan izole trombositopeni ile karakterize edinilmiş immün aracılı bir hastalıktır. Bu çalışmanın amacı, bir oral trombopoietin reseptör agonisti olan eltrombopag'ın kronik immün trombositopenili (İTP) hastalarda etkinlik ve güvenilirliğini değerlendirmektir.

Yöntem: Çalışmaya primer immün trombositopeni tanısı alan, en az bir ay eltrombopag tedavisi almış, 18 yaşından büyük 11'i erkek, 45'i kadın olmak üzere toplam 56 kişi dahil edildi. Bu hastalarda eltrombopag etkinliği ve güvenilirliği geriye dönük olarak incelendi.

Bulgular: Hastalarımızın medyan takip süresi 30(2-130) aydı. Bu süre boyunca toplam yanıt oranı %89.1 iken 16 hastada relaps gelişti. Toplam yanıt oranı ve relaps gelişiminde demografik verilerin (yaş,cinsiyet), önceki aldığı tedavilerin, tedaviye başlamadan önceki trombosit sayısının ilişkili olmadığı görüldü. Nadir olarak gözlenen kemik iliği fibrozu 2 hastamızda yan etki olarak gelişti.

Sonuç: Eltrombopag, uzun vadede bile İTP'li hastalarda etkili ve güvenlidir.

ABSTRACT

Aim: Primary immune thrombocytopenia (ITP) is an acquired immune-mediated disorder characterized by isolated thrombocytopenia, defined as a peripheral blood platelet count less than $100 \times 10^9/L$, and the absence of any obvious initiating and/or underlying cause of the thrombocytopenia. The aim of the present study was to evaluate the efficacy and safety of eltrombopag, an oral thrombopoietin receptor agonist, in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP).

Methods: A total of 56 people were included in the study who were diagnosed with primary immune thrombocytopenia, received eltrombopag therapy for at least a month, 11 men and 45 women, over the age of 18. The efficacy and reliability of eltrombopag were retrospectively evaluated in these patients.

Results: The median follow-up time of our patients was 30(2-130) months. During this period, the total response rate was 89.1%, while relapse developed in 16 patients. It was found that the demographic data (age,gender), previous treatments, and the number of platelets before starting treatment were not related to the total response rate and relapse development. Bone marrow fibrosis, which is rarely observed, developed as a side effect in 2 patients.

Conclusion: Eltrombopag is effective and safe in patients with ITP, even in the long term.

ANAHTAR SÖZCÜKLER

Primer İmmun Trombositopeni,eltrombopag,splenektomi

KEY WORDS

Primary immune thrombocytopenia,eltrombopag,splenectomy



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Primer immün trombositopeni (ITP),Vicenza Uzlaşma toplantısına kadar idiyopatik trombositopenik purpura olarak bilinen, izole trombositopeni ile seyreden otoimmün bir hastalıktır (1).

Toplam insidans oranı yüz bin kişide 3.9 iken kadınlarda yüz binde 4.4, erkeklerde yüz binde 3.4 olarak gösterilmiştir. Erkeklerde insidansın 18 yaş altı ve 75-84 yaş arasında daha fazla olduğu, ITP insidansının yaşa göre değiştiğini ve kadınlarda daha yüksek olduğu görülmüştür (2).

ITP'deki trombositopeni mekanizmalarını tanımlayan kavramlar, otoantikörlerin aracılık ettiği artan trombosit yıkımına ilişkin geleneksel görüşten, hem bozulmuş trombosit üretimi hem de T hücre aracılı etkilerin rol oynadığı daha karmaşık mekanizmalara kaymıştır (3).

ITP, süreye göre yeni tanı, persistan (3-12 aylık süre) ve kronik (≥ 12 aylık süre) olarak sınıflandırılır (4).

Bulgular ve semptomlar büyük ölçüde değişir. Birçok hastada ya semptom yoktur ya da minimal morarma görülürken, diğerlerinde gastrointestinal kanama, geniş cilt ve mukozal kanama veya intrakraniyal kanama gibi ciddi kanamalar görülür. En şiddetli kliniği; sıklığı yetişkinlerde ~ 1.4 ve çocuklarda 0.4 olduğu tahmin edilen ve özellikle trombosit sayısı $10 \times 10^9/L$ altına düştüğünde ortaya çıkan intrakraniyal kanamadır (5). Trombositopeninin şiddeti, kanama riski ile tamamen olmasa da bir dereceye kadar ilişkilidir (6).

Kronik ITP'li hastaların tedavisinin amacı, belirli bir trombosit sayısı elde etmekten ziyade şiddetli kanama riskini azaltmaktır (7). Yeni tanı hastalarda, kortikosteroid tedavisi hastaların yaklaşık $70-80$ 'inde trombosit sayısını artırır, ancak sık relaps gelişir ve yan etkileri fazladır (8). Sonuç olarak, ikinci basamak tedaviler sıklıkla gereklidir. Kronik ITP'de hastaların yaklaşık üçte ikisinde kalıcı bir yanıt elde etmesi nedeniyle ikinci basamak tedavi seçeneği olarak önerilen splenektomi, laparoskopik işlemlerden sonra 0.2 ve laparotomi işlemlerinden sonra yaklaşık 1 'lik

postoperatif mortalite riski ile ilişkilidir; ayrıca splenektomi, uzun vadede sırasıyla 2,7 ve 1,6–3,1'lik bir ayarlanmış tehlike oranı ile hem venöz tromboembolizm hem de sepsis riskini artırır (9-11). Splenektominin dezavantajları göz önüne alındığında, rituksimab ve trombopoietin reseptör agonistleri (TPO-RA) gibi ilaçların mevcudiyeti, ITP'nin ikinci basamak tedavisi olarak konumunu sorgulamıştır. TPO-RA'nın ITP'de kullanılmasının mantığı, ITP'nin trombositopenisinin sadece artan periferik trombosit yıkımından değil, aynı zamanda bozulmuş trombosit üretiminden de kaynaklandığı gözlemine dayanmaktadır (12). Oral, peptit olmayan bir trombopoetin reseptör agonisti olan eltrombopag, trombopoietin reseptörüne bağlanarak JAK/STAT dahil olmak üzere farklı yollardan sinyal iletimine yol açarak megakaryositlerin çoğalmasına, farklılaşmasına ve trombosit üretiminin artışına katkı sağlar (13).

Biz bu tez çalışmasında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda takip edilen en az bir veya daha fazla ITP tedavisi almış olan hastaları ele aldık. Bu hastalarda eltrombopag tedavisinin etkinliğini, güvenilirliğini ve son yıllarda neden splenektominin yerini aldığını inceleyerek literatüre katkı sunmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.İmmun Trombositopeni

2.1.1 Tanımı

İmmün trombositopeni (ITP), trombositlerin antikor ve hücre aracılı artmış yıkımını içeren ve kanamaya yatkınlık oluşturabilecek otoimmün bir hastalıktır (14). Yakın zamana kadar, ITP kısaltması idiyopatik trombositopenik purpura anlamına geliyordu fakat hastalığın immün aracılı doğası ve vakaların büyük bir kısmında kanamanın olmaması sebebiyle terminoloji revize edildi (15). Uluslararası bir çalışma grubunun son tavsiyeleri, ITP'nin klinik olarak belirgin başka bir bozukluğun veya ilaca maruz kalmanın bir bileşeni olarak (Sekonder ITP) veya açık bir predispozan etiyolojinin yokluğunda (Primer ITP) tüm immün aracılı trombositopeni vakalarını belirlemek için kullanılmasını önermektedir. Uluslararası çalışma grubu ayrıca tanı için $150 \times 10^9/L$ yerine $100 \times 10^9/L$ 'nin altında bir trombosit sayımının gerekli olmasını önermektedir. Bunun nedeni, 100 ile $150 \times 10^9/L$ arasında stabil trombosit sayısına sahip sağlıklı bireylerde %10'dan daha az oranda, 10 yıl içinde ITP geliştirdiği görülmüştür (14). Önerilen hastalık tanımlamaları Tablo 1'de gösterilmiştir.(1)

Tablo 1. Tanımlar

Primer ITP	Primer ITP, trombositopeni ile ilişkili olabilecek başka nedenler veya bozuklukların yokluğunda izole trombositopeni (periferik kan trombosit sayısı $<100 \times 10^9/L$) ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Primer ITP tanısı bir dışlama olarak kalır; teşhisini kesin olarak koyacak sağlam klinik veya laboratuvar parametreleri şu anda mevcut değildir. Primer ITP'nin ana klinik sorunu, kanama semptomlarının her zaman mevcut olmamasına rağmen, artan kanama riskidir.
Sekonder ITP	Primer ITP hariç tüm immün aracılı trombositopeni formlarıdır. İlaça bağlı veya sistemik hastalığa bağlı olarak altta yatan bir neden veya bozukluğa sahip ITP'dir (16).
ITP evreleri	Yeni tanı ITP :Tanıdan itibaren olan 3 aylık süreyi kapsar.
	Persistan ITP:Tanıdan itibaren 3-12 aylık süre içinde spontan remisyona girmeyen, veya tedavi kesildiğinde remisyon sağlanamayan hastaları kapsar
	Kronik ITP:12 aydan uzun süren ITP
	Ciddi ITP:Yeterli tedaviye rağmen kanama semptomlarının olması ya da ek tedavi ve doz yükseltilmesine karşılık yeni kanama semptomlarının oluşması

Primer ITP bir dışlama tanısıdır. Bu sebeple hem immun olmayan trombositopeni sebepleri hem de altta yatan diğer immun mekanizmalar (sekonder ITP) dışlanmalıdır. Sekonder ITP nedenlerinin patofizyolojisi ve tedavisi birbirinden ve primer ITP den farklıdır. Bu sebeple doğru tanı konulması çok önemlidir. İmmün trombositopeni; ilaçlara veya sistemik lupus eritematozus (SLE), evans sendromu, antifosfolipid antikor sendromu (APS), otoimmün tiroid hastalıkları gibi otoimmün bir hastalığa, lenfoproliferatif hastalıklara (örneğin; kronik lenfositik lösemi veya büyük granüler T-lenfosit lenfositik lösemi) veya kronik enfeksiyona (örneğin Helicobacter pylori(HP), insan immün yetmezlik virüsü (HIV), sitomegalovirüs(CMV) veya hepatit C virüsü (HCV)) sekonder ortaya çıkabilir (17). Tablo 2’ de sekonder ITP sebepleri özetlenmiştir (18).

Tablo 2. Sekonder ITP nedenleri

Sekonder ITP Nedenleri
Antifosfolipid antikor sendromu(APS)
Otoimmün trombositopeni (örn. Evans Sendromu)
İlaça sekonder immun trombositopeni
Yaygın değişken immun yetersizlik(CVID)
Enfeksiyona sekonder (CMV, HP, HIV, HCV, Varicella Zoster(VZV))
Lenfoproliferatif hastalıklar
Sistemik Lupus Eritematozus
Aşı yan etkisi
Kemik iliği nakli yan etkisine bağlı olarak gelişenler

2.1.2.Epidemiyoloji

ITP epidemiyolojisi genel popülasyonda iyi tanımlanamamıştır. Birleşik Krallık nüfusuna dayalı Genel Uygulama Araştırma Veritabanı (GPRD) kullanılarak yapılan bir çalışmada, 1990-2005 yıllarında 1145 ITP hastası tanımlanmış. Toplam insidans oranı yüz bin kişide 3.9 iken kadınlarda yüz binde 4.4, erkeklerde yüz binde 3.4 olarak gösterilmiştir. Erkeklerde insidansın 18 yaş altı ve 75-84 yaş arasında daha fazla

olduğu, ITP insidansının yaşıa göre değiştiiğini ve kadınlarda daha yúysek olduğu görúlmüştür (2).

Türkiye'den yapılan tek merkezli retrospektif bir çalışmada 2000-2012 yılları arasında 216 ITP hastası tanımlanmış ve çalışma süresi boyunca, ITP'nin yıllık ortalama insidansı, yüz binde 2.92 iken kadınlarda ortalama yıllık ITP insidansı yüz binde 4.42 ve erkeklerde yüz binde 1.5 olarak gösterilmiştir (19).

2.1.3.Patogenezi

ITP de temel patofizyoloji, otoantikokların aracılık ettiği trombosit yıkımına dayanmaktadır. 1951'de Harrington ve Hollingsworth, ilk olarak ITP'nin dolaşımdaki bir plazma faktöründen kaynaklandığını gösterdi (20) ve 1965'te Shulman ve ark.(21) bu faktörü trombositte özđü immúnoglobulin tip G (IgG) olarak tanımladı. İTP'de trombosit glikoproteinlere (GpIIb/IIIa, G1b/IX, GpIa/IIa, GpV, GpIV) karşı otoantikoklar gelişmekte ve antikoklarla kaplı trombositlerin Fc reseptörleri aracılığı ile dalakta yıkılması sonucu trombositopeni oluşmaktadır. Bu İTP'nin, patogeneziinde bilinen en önemli mekanizmalardan biridir (22, 23).

1994'te ise trombopoietin (TPO) keşfedildi (24). TPO, hematopoetik progenitör hücrelerde ve megakaryositlerde bulunan TPO reseptörü (TPO-R) yoluyla megakaryositlerin çoğalmasını ve trombosit salınımını uyararak, karaciğerde sentez edilen bir sitokin olarak tanımlandı (25). Yapılan bir çalışmada, ITP'li hastalarda, endojen TPO (eTPO)'da telafi edici bir artıştan ziyade, vakaların yaklaşık üçte ikisinde azalmış veya normal bir eTPO seviyesi gözlendi (26). Bu nedenle, bu hastalarda eTPO da fonksiyonel bir defisit olduğu düşünúldü. Ayrıca, megakaryositler sayıca artmış olsa da çoğunun olgunlaşmadığı veya otoantikoklar tarafından hasar gördüğu tespit edildi (27).

Bu bulgulara paralel olarak, birkaç alışma ITP hastalarında aktive trombosit-otoreaktif T hücrelerinin varlığını, interlökin (IL-2) ve interferon gama'ya (IFN-γ) karşı sitokin dengesizliği olduğunu ve anti-trombosit antikok yanıtını modüle etmedeki rollerini bildirmiştir (28).

Daha yakın zamanlarda, sitotoksik T lenfositlerin aracılık ettiği diğer immúnolojik mekanizmaların varlığı keşfedildi ve hücre aracılı toksisitenin ITP' nin patogeneziinde

de yer aldığına dair ilk kanıtlar orta çıktı. Bu lenfosit alt tiplerinin, karaciğer, böbrek, dalak ve kemik iliğinde megakaryosit maturasyon defektlerini indükleyerek hem trombositlerin doğrudan tahrip olmasına hem de oluşumlarının inhibisyonuna neden olduğu gösterildi (29).

2.1.4 Klinik

ITP sıklıkla sekonder olduğundan, yeni tanı konmuş trombositopenisi olan bir hasta SLE ile ilişkili döküntüler, artraljiler veya serozit gibi sekonder ITP'ye neden olan hastalıklarla ilişkili semptomlar açısından değerlendirilmelidir. Örneğin; HCV ile ilişkili hepatomegali ve artmış transaminaz seviyeleri, enfeksiyon veya lenfoid malignite ile ilişkili ateş ve lenfadenopati açısından dikkatli olunmalı, bitkisel ilaç, reçeteli ve reçetesiz ilaç alımı sorgulanmalıdır (30).

ITP'li birçok hasta asemptomatiktir (1). Kanama ihtimali en çok periferik trombosit sayısı $20 \times 10^9/L$ ile $30 \times 10^9/L$ den az olanlarda gözlenir. Kanama genellikle deride veya mukozada meydana gelip, peteşi, purpura, ekimoz, burun kanaması ve diş eti kanaması ile karakterizedir. Genellikle ağız boşluğunda bulunan mukozada ıslak purpura veya hemorajik kabarcıklar oluşması daha şiddetli kanamaların habercisi olarak kabul edilir (31). İntrakraniyal, gastrointestinal, genitoüriner kanama veya şiddetli adet kanaması gibi ciddi kanama belirtileri nispeten nadirdir, ancak ITP'nin tedavisini yönlendiren en önemli endişe kaynağıdır. İntrakraniyal kanama ITP'nin en korkulan komplikasyonudur. Genellikle periferik trombosit sayısı $10 \times 10^9/L$ 'den daha az olan olgularda ortaya çıkmaktadır. Neunert ve ark. tarafından yapılan ve 10.000'den fazla hastanın dahil edildiği bir sistematik çalışmada çocuklarda yılda %0.4'lük yetişkinlerde yılda %1.8 bir intrakranial kanama oranı olduğunu görülmüştür (5).

Yorgunluk, ITP'de yaygın olarak bildirilen bir semptomdur ve trombositopeni ile koreledir. ITP'li 1871 hastayla yapılan kesitsel bir ankette, Birleşik Krallık ve Amerika Birleşik Devletleri'ndeki hastaların sırasıyla %39 ve %22'si şiddetli yorgunluk bildirmiştir (32).

Kronik ITP de tromboembolizm orta derecede artmış bir risk ile ilişkilidir. Danimarka (33), Amerika Birleşik Devletleri(34), Birleşik Krallık'da (35) yapılan büyük popülasyona dayalı çalışmalar ITP hastalarında venöz tromboembolizm oranını 100

hasta yılı başına 0,40 ila 0,53 oranında bildirmektedir; bu genel popülasyonun neredeyse iki katıdır.

2.1.5 Tanı

ITP tanısı anamnez, fizik muayene, tam kan sayımı ve periferik yayma incelemesinde trombositopeni için başka etiyolojiler olası olmadığında konulur. Tanıyı güvenilir bir şekilde koyabilecek “altın standart” bir test yoktur. ITP'ye özgü tedavi örneğinin; intravenöz immüno globulin (IVIg) ve intravenöz anti-D'ye olan yanıt, tanıyı destekler fakat sekonder ITP'yi dışlamaz (15).

Aile Öyküsü

Trombositopeni, sistemik hastalık, enfeksiyon, ilaçlar ve birincil hematolojik bozukluklar dahil olmak üzere sayısız durumdan kaynaklanabilir. Pediatrik vakaların yaklaşık %60'ında önceden geçirilmiş bir enfeksiyon öyküsü vardır (36). Artmış ITP riski, kızamık-kabakulak-kızamıkçık aşısı ile de ilişkili olabilir (37). Kronik trombositopeninin olası başlama tarihini tahmin ederken, önceki cerrahi, diş çekimi ve travma sonrası durdurulamayan kanaması olup olmadığı sorulmalıdır. Tedavi ile düzelmeyen vakalarda, ailesinde trombositopeni veya kanama bozukluğu öyküsü olanlarda kalıtsal trombositopeni düşünülmelidir.

Fizik muayene

Fizik muayene, kanama bulguları dışında normal olmalıdır. Genç hastalarda hafif splenomegali bulunabilir, ancak orta veya masif splenomegali alternatif başka bir hastalığa işaret eder. Ateş, kilo kaybı, hepatomegali veya lenfadenopati gibi yapısal semptomlar, HIV, SLE veya lenfoproliferatif bir hastalık gibi altta yatan başka bir hastalığın göstergesi olabilir.

Periferik kan sayımı

ITP izole trombositopeni ile giden bir hastalıktır. Kronik kan kaybına bağlı oluşan demir eksikliğine sekonder anemi gelişebilir. Hastada anemi varsa; retikülosit sayısı eritrositlerin yetersiz üretildiğini ya da yıkımının arttığını bize söyleyebilir.

Periferik yayma

Periferik kan yaymasının değerlendirilmesi, ITP tanısı için çok önemlidir. Bu trombotik trombositopenik purpura-hemolitik üremik sendromlu hastalardaki şistositler veya MYH9(miyozin, ağır zincir 9, kas ile ilişkili olmayan) ile ilişkili hastalıkta lökosit inklüzyon cisimleri gibi ITP ile uyumlu olmayan anormallikleri gösterebilir. Aşırı sayıda dev veya küçük trombosit, kalıtsal bir trombositopeniye işaret edebilir. Trombosit aglütinasyonuna bağlı psödo-trombositopeni de dışlanmalıdır (38).

Kemik iliği değerlendirmesi

60 yaşından büyük hastalarda, sistemik semptomları veya anormal bulguları olanlarda veya splenektominin düşünöldüğü bazı durumlarda kemik iliği incelemesi bilgilendirici olabilir (39). Hem kemik iliği aspirasyonu hem de biyopsi yapılmalıdır. Morfolojik değerlendirmeye ek olarak, akış sitometrisi ve sitogenetik testler de düşünölmelidir. Akış sitometrisi, kronik lenfositik lösemiye sekonder ITP'li hastaları belirlemede özellikle yardımcı olabilir (40). Ancak tüm vakalarda rutin olarak önerilen bir tetkik değildir.

Helicobacter pylori enfeksiyonu

ITP hastalarında HP enfeksiyonunun üre nefes testi veya dışkıda antijen testi ile saptanmasının etiyoloji ve tedavi açısından önemli olduğuna dair literatürde bazı kanıtlar mevcuttur (41).

HIV ve HCV enfeksiyonu

HIV ve hepatit C virüsü enfeksiyonları ile ilişkili trombositopeni, primer ITP' den klinik olarak ayırt edilemez ve enfeksiyona bağlı gelişen diğer semptomlardan birkaç yıl önce ortaya çıkabilir. ITP şüphesi olan erişkin hastalarda HIV ve/veya HCV enfeksiyonu için rutin serolojik değerlendirme yapılmalıdır. Bu enfeksiyonların kontrolü tam hematolojik remisyonu sağlayabilir (42).

İmmünoglobulin Seviyesi

Başlangıçtaki immünoglobulin (Ig) seviyeleri (IgG, IgA ve IgM) ölçülmelidir. Düşük seviyeler, CVID veya seçici IgA eksikliği gibi durumları ortaya çıkarabilir. ITP'nin immünosupresif ajanlarla tedavisi CVID'de nispeten kontrendikedir.

Antiplatelet antikor tahlilleri

Trombosit ile ilişkili IgG (PaIgG) hem immün hem de immün olmayan trombositopenide (kanıt düzeyi IV) yüksek saptanabileceğinden, spesifik trombosit glikoproteinlerine karşı antikor testleri rutin olarak önerilmez (43).

Antifosfolipid antikorları tayini

Antikardiyolipin antikorları ve lupus antikoagülanı dahil olmak üzere antifosfolipid antikorları (APLA), ITP'li tipik yetişkin hastaların yaklaşık %40'ında bulunabilir. APLA'nın varlığı, ITP tedavisine yanıtı etkilemiyor gibi görünmektedir. APLA semptomlarının yokluğunda rutin test önerilmemektedir (44).

Antinükleer antikor testi

Antinükleer antikor (ANA) testinin pozitif olması çocukluk çağı ITP'sinde kronikliğin bir göstergesi olabilir (45).

Antitiroid antikor ve tiroid antikor testi ölçümü

ITP hastalarının %8 ile %14' ünde klinik hipertiroidizm izlenmiştir. Diğerleri tiroglobuline karşı antikorlar geliştirmiş olup hiper- veya hipotiroidizm gelişmesine sebep olabilmektedir. Hipertiroidi ve hipotiroidi olan hastalarda genellikle ötiroid hale geldiğinde düzelen hafif trombositopeni bildirilmiştir. Klinik tiroid hastalığı riski taşıyan hastaları belirlemek için tiroglobulin ve tiroid uyarıcı hormona (TSH) karşı antikorları ölçmek de faydalı olabilir (46).

Akut ve kronik enfeksiyonların test edilmesi

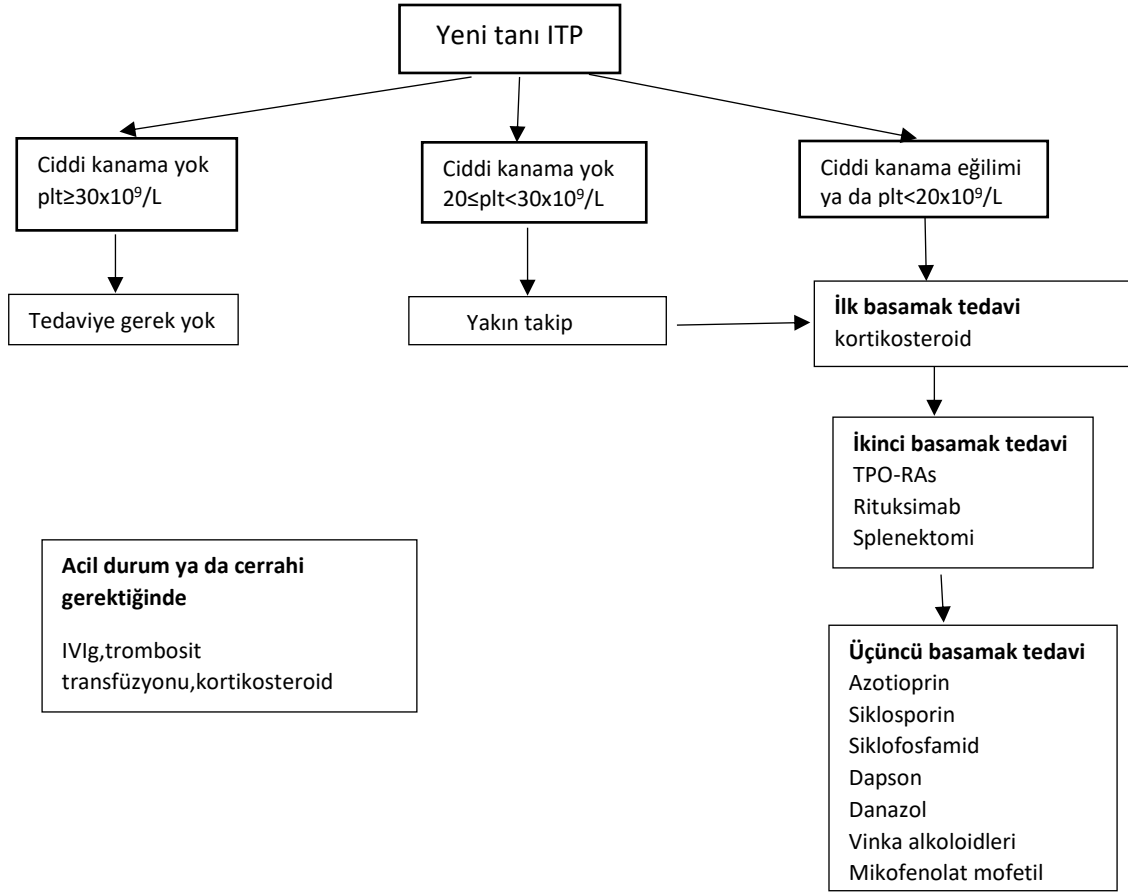
Akut viral enfeksiyonlar ve bazı aşular (canlı zayıflatılmış virüs ile), genellikle geçici trombositopeni ile ilişkilendirilmiştir. Parvovirüs ve sitomegalovirüs (CMV) gibi bazı kronik enfeksiyonlar da trombositopeniye sebep olabilir.

2.1.6 Tedavi

Tedavi kararı her zaman hastaya özel olarak uygulanmalıdır. Tedavi kararının verilmesinde kanamanın ciddiyeti, yaş, komorbidite, spesifik tedavilerde oluşabilecek yan etkiler, yaşam standartları, sosyoekonomik kültür, yorgunluk, yan etkilere tolerans, sağlık hizmetine erişim, hasta beklenti ve kaygıları ve hastanın kullandığı diğer ilaçlarla etkileşim göz önünde bulundurulmalıdır. Kadın cinsiyet, nonsteroid antiinflamatuvar (NSAID) ve antikoagülan ilaç kullanma, trombosit sayısı $<20 \times 10^9/L$ olan hastalar kanama ile tanı alabilirler (47). ITP de kanama ve enfeksiyonun mortaliteye eşit sebep olduğu gözlenmiştir (48). Hastada trombosit disfonksiyonu, hemostatik defekt, travma, cerrahi, kanamaya yatkınlık oluşturabilecek komorbiditeler, antiplatelet ve antikoagülan kullanımı, mevcut değilse; trombosit sayısı $>20 \times 10^9/L$ olan hastalarda tedavi endikasyonu yoktur (47). Tedavi hedefleri ve tedavi algoritması tablo 3 ve şekil 1’ de gösterilmiştir.

Tablo 3 . ITP’de tedavi hedefleri

1. Tedavi hedefleri hastaya ve hastalığın evresine özel olmalıdır.
2. Tedavi, şiddetli kanama ataklarını engellemelidir.
3. Tedavi, semptomatik hastalar için trombosit seviyesini $>20-30 \times 10^9/L$ korumalıdır (çünkü bu seviyenin altında majör kanama riski artar).
4. Tedavinin yan etkisi en az olmalıdır
5. Tedavi, sağlık ilişkili yaşam kalitesini optimize etmelidir.



Şekil 1. Yetişkin ITP tedavisi yönetimi (49)

2.1.6.1 İlk basamak tedavi: yeni tanı alan hastanın başlangıç tedavisi

Kortikosteroid tedavisi

Kortikosteroidler standart başlangıç tedavisidir. Aynı zamanda kan damarları üzerinde trombosit sayısı artışından bağımsız olarak doğrudan bir etki yoluyla kanamayı da azaltabilirler (50, 51). Kortikosteroidlerin yan etkileri hızla ortaya çıkmakta ve önemli komplikasyonlara neden olmaktadır.

Prednizon, ITP hastaları için standart birinci basamak tedavidir (52, 53). Prednizon genellikle 0,5 ila 2 mg/kg/gün olarak trombosit sayısı artana kadar verilmeli ve uygun olan en kısa sürede azaltılmalı, yanıt verenlerde ve özellikle yanıt vermeyenlerde 3-4 hafta sonra kesilmelidir. Tedavinin etkili olmasına rağmen, hastalar doz ve süreye göre değişen komplikasyon geliştirebilirler (54, 55). Bu komplikasyonlardan kaçınmak için tedaviyi mümkün olan en kısa süre ve dozla uygulamak gerekir.

Deksametazon tedavisi

Kronik refrakter ITP hastalarının tedavisinde terk edilmiş olmasına rağmen, deksametazon ile yapılan iki büyük birinci basamak çalışma; hem yüksek bir başlangıç yanıt oranı hem de önemli bir sürekli yanıt oranı göstermektedir (56, 57). 4 gün süreyle 40 mg/gün deksametazon uygulaması (günde ~ 400 mg prednizona eşdeğer), yeni tanı konmuş ITP'li yetişkinlerin %50'sinde sürekli olan bir yanıt sağlamaktadır. Başka bir çalışmada ise, her 14 günde bir verilen 4 siklus deksametazon (4 gün boyunca 40 mg/gün) tedavisi ile %86'lık bir yanıt oranı elde edildiği ve %74'ünde medyan 8 ay elde edilen yanıtların devam ettiği görüldü (58).

Metilprednizolon tedavisi

Yüksek doz metilprednizolonun parenteral uygulaması, birinci basamak tedavilerde başarısız olan hastaları tedavi etmek için çeşitli rejimlerde %80 yanıt oranıyla kullanılmıştır. Metilprednizolona kısa süreli yanıtlar nedeniyle, oral kortikosteroidlerle idame tedavisi gerekebilir (59, 60).

İntravenöz anti-D tedavisi

IV anti-D, Rh(D) pozitif, splenektomi yapılmamış ITP hastaları için uygundur. Otoimmün hemolitik anemisi olanlarda, hemolizin alevlenmesini önlemek için kaçınılmalıdır. IV anti-D ile tedaviden önce kan grubu, direkt coombs testi ve retikülosit sayımı gereklidir (61).

IVIg tedavisi

Yaklaşık 20 yıl önce ilk kullanımından bu yana yüksek doz IVIg ile çok sayıda kontrollü çalışma yapılmıştır (62) ve başlangıç yanıt oranları kortikosteroidlerle karşılaştırılabilir ancak yanıt verme süresi daha kısadır. CVID'li ITP hastaları yüksek doz IVIg ve ardından her 3 ila 4 haftada bir 0,3 ila 0,4 g/kg idame dozu ile tedavi edilebilir (63). Tedavi rejimi olan 0,4 g/kg/gün yerine 1 g/kg dozunda (1- 2 gün boyunca 2 infüzyon) 24 saat içinde verilmesi daha fazla trombosit artışı sağlamıştır (64). Nadir fakat ciddi toksisiteler arasında böbrek yetmezliği ve tromboz bulunur (65). Bu nedenle vakaların bu tanıları için takip edilmesi gerekir.

Yeni tanı ITP hastalarında American Society of Hematology (ASH) klavuzu önerileri aşağıda özetlenmiştir(66);

- Yeni tanı ITP hastası, asemptomatik ya da hafif mukokutanöz kanaması mevcut ve trombosit sayısı $<30 \times 10^9/L$ ise American Society of Hematology (ASH) kılavuz paneli hastayı gözlemek yerine kortikosteroid önermektedir. Gözlemin uygun olabileceği hastalarda trombositopeninin ciddiyeti, ek komorbiditeler, antikoagülan veya antiplatelet ilaç kullanımı ve hastanın yaşı dikkate alınmalıdır.
- Bu hastalarda trombosit sayısı $\geq 30 \times 10^9/L$ ise medikal tedavi yerine yakın gözlem önerilir. Trombosit sayısı bu eşğin alt ucunda olan, ek komorbiditeleri olan, antikoagülan veya antiplatelet ilaç kullanan ve yaşlı hastalar (>60 yaş) için kortikosteroid tedavisi uygun olabilir.
- Yeni tanı konmuş ITP'li erişkinlerde, prednizonun uzun süreli tedavisi (tedavi ve doz azaltımı dahil >6 hafta) yerine kısa süreli (≤ 6 hafta) olması önerilir. Tedaviyi yapan doktor, seçilen kortikosteroidin türü veya süresi ne olursa olsun, hastanın olası kortikosteroid yan etkileri için hastayı izlemelidir. Buna hipertansiyon, hiperglisemi, uyku ve duygudurum bozuklukları, dispepsi veya ülser oluşumu, glokom, miyopati ve osteoporoz, depresyon ve yorgunluk dahildir.
- Başlangıç tedavisi için kortikosteroid tipi olarak prednizon (günde 0.5-2.0 mg/kg) veya deksametazon (4 gün boyunca günde 40 mg) önerilmektedir.

2.1.6.2 İkinci basamak tedavi

Kronik ITP'de ikinci basamak veya idame tedavisi, güvenli, tolere edilebilir, kalıcı bir trombosit yanıtı oluşturmayı ve kanama olaylarını en aza indirmeyi amaçlar. Splenektomi, trombopoietin reseptör agonistleri (TPO-RA'lar) ve rituksimab, mevcut kullanımda standart ikinci basamak tedavi seçenekleridir (18).

Klinik duruma bağlı olarak, çoğu hastada splenektomi en az 6 ay ertelenir. Bunun nedeni tanıdan 6 ila 12 ay sonra spontan iyileşme veya geç remisyon ihtimalinin varlığıdır. Bazı hastalar tanıdan yıllar sonra bile kendiliğinden iyileşebilir.

Rituksimab tedavisi

Rituksimab, B hücrelerinin yüzeyinde eksprese edilen bir membran glikoproteini olan CD20'ye karşı bir monoklonal antikor olup 1980'lerin sonlarına doğru B hücreli lenfomaların tedavisinde yerini almıştır (67). Sadece matür B hücrelerinde eksprese edilen bir antijene bağlanan rituksimab, hızlı fakat geri dönüşümlü bir B hücresi azalmasına sebep olur (68). B-hücre azalmasının geçici olması ve düşük toksisite profili, B-hücre aktivitesinin ana patojenik mekanizma olarak kabul edildiği ITP gibi otoimmün hastalıklarda rituksimabın kullanılmasını sağlamıştır.

2001 yılında Stasi ve ark. kronik ITP'li 25 hastanın rituksimab (375 mg/m² haftada bir, toplam 4 doz) infüzyonu ile tedavi edildiği ilk prospektif çalışmanın sonuçlarını bildirdi. Genel yanıt oranı %52, sürekli yanıt ise %28 idi. Tedavi yanıtını öngörecekle klinik veya laboratuvar parametrelerine rastlanmadı, ancak kadınların ve genç hastaların yanıt verme şansının daha yüksek olduğunu ve nükseden bazı hastalarda tedavide etkili olduğunu bildirdiler (69). Kronik ITP'li 313 yetişkin hastayı içeren sistematik bir çalışmada medyan yanıt süresi 10.5 ay, %62.5'lik bir yanıt oranı ve %46.3'lük bir tam yanıt oranı bulundu. Sonuç olarak rituksimab ile üç farklı yanıt modeli tanımlanabilir: birinci grup hasta, ilk ay içinde hızla yanıt verir; ikinci grupta trombosit sayısı 3-4 hafta sonra artmaya başlar ve tedaviden 8 hafta sonra tam yanıt elde edilir; üçüncü hasta grubunda ise trombosit sayısı çok yavaş artar ve tedaviden 3 ay sonra normal değerlere ulaşır (70). Ancak literatürde farklı sonuçlar elde edilen yayınlar da mevcuttur. 2015 yılında yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, rituksimab veya plasebo verilen hastalar arasında, rituksimab grubunda genel yanıt oranı %81, plasebo grubunda bu oran %73 olarak gözlemlendi. Bu çalışmada, rituksimab kolunda 72. haftaya kadar trombosit sayısında iyileşme olabileceği dikkat çekmektedir (71)

Rituximab, aktif hepatit B enfeksiyonu kanıtı olan hastalarda kontrendikedir (72). Rituksimab genellikle iyi tolere edilen bir tedavidir ve yan etkiler genellikle hafiftir ve kolayca yönetilebilir. Hipogamaglobulinemiye neden olup bazı enfeksiyonların riskinde artışa yol açabilir. Rituksimaba sekonder immünsupresyon, ikinci primer malignite riskini artırabilir (70).

Splenektomi tedavisi

Uzun yıllar boyunca splenektomi, steroide dirençli ITP hastaları için standart tedaviydi. Rituksimabın ve TPO-RA'ların tedaviye girmesiyle, splenektomi kararı artık hastalık seyrinin sonlarına kadar ertelenmektedir (73). ITP'li hastaların yaklaşık %80'inde, trombosit sayıları splenektomiden hemen sonra artar ve hastaların %50 ila %70'inde kalıcı remisyon sağlanır (74-76). Splenektomi sonrası relaps hastaların %20 ila %30'unda, genellikle ilk 24 ay içinde meydana gelir. Splenektomi sonrası nüks olan hastalar, sonraki tıbbi tedavilere yanıt verebilir ve birçoğunda stabil trombosit sayılarına ulaşılabilir (77).

Splenektomi komplikasyonları arasında kanama, enfeksiyon, tromboz, uzun süreli hastane yatışı yer alır. Bildirilen komplikasyon oranları değişkendir ve 65 yaş üzerindeki hastalarda daha yüksek oranlar bildirilmiştir (78). 2004 yılında yapılan bir sistematik analizde, splenektomi komplikasyon oranları laparotomi ile %12.9 , laparoskopi ile %9.6; mortalite laparotomi ile %1.0 ve laparoskopi ile %0.2 olarak görülmüştür (76). Hem ITP (79) hem de splenektomi (77) tromboembolik risklerle ilişkili olduğundan, ITP hastaları uygun postoperatif tromboprofilaksi almalıdır. Hastalara genellikle splenektomiden en az 4 hafta önce veya 2 hafta sonra profilaktik polivalan pnömokok, meningokok C konjugatı ve Haemophilus influenzae b (Hib) aşılırları ülkeye özgü önerilerle yapılmalıdır.

Trombopoietin reseptör agonisti ile tedavi

TPO-RA, rekombinant insan trombopoietin uygulanmasından sonra gözlenen, trombositopeni ve pansitopeniye neden olan anti-TPO antikörlerinin oluşumunu indüklemeyen, trombopoietin etkisini simüle ederek kemik iliği tarafından trombosit üretimini uyarır (80).TPO-RA'nın ITP'de kullanılmasının gerekçesi, ITP'nin trombositopenisinin sadece artan periferik trombosit yıkımından değil, aynı zamanda bozulmuş trombosit üretiminden de kaynaklandığı gözlemine dayanmaktadır (12).Romiplostim (81), eltrombopag (82) ve daha yakın zamanda geliştirilen ilaç avatrombopag (83) trombosit sayısını artırarak kanama belirtilerinin insidansını azaltır.

Eltrombopag

Eltrombopag oral biyoyararlanımı olan, düşük molekül ağırlıklı, sentetik, peptid olmayan trombopoietin reseptör agonistidir. Eltrombopag, trombositlerin, megakaryositlerin ve megakaryosit öncü hücrelerinin yüzeyinde bulunan trombopoietin reseptörünün transmembran alanına seçici olarak bağlanır ve JAK/STAT sinyal yolağını aktive eder. Eltrombopag'a verilen yanıtlar endojen trombopoietin ile gözlenenlere benzerdir. Böylece megakaryositlerin kemik iliği progenitör hücrelerinden proliferasyonu ve farklılaşması üzerinde olumlu etkisi vardır (84). Hastanın etnik kökeni eltrombopag'ın farmakokinetiğini etkileyebilir. Doğu Asya kökenli bireylerde ilaca sistemik maruziyet artabilir; bu sebepten bu hastalarda başlangıç dozunun 25 mg/gün'e düşürülmesi önerilir (85).

2009 yılında James Bussel ve ark. yaptığı randomize kontrollü çift kör faz III klinik çalışmada, kronik ITP'li 170 (trombosit sayısı $<30.000/\mu\text{L}$ ve en az bir tedavi alan) hasta 6 hafta boyunca eltrombopag (50 mg/gün başlangıç dozu) veya plasebo alacak şekilde gözlemlendi. Eltrombopag grubundaki hastaların daha büyük bir kısmı, plaseboya kıyasla 6 haftada $\geq 50.000/\mu\text{L}$ trombosit sayısına ulaştı (%59'a karşı %16; OR 9.61, %95 GA 3.3 – 28). Eltrombopag grubundaki hastalarda plasebo grubuna kıyasla daha az kanama olduğu gözlemlendi (OR 0.49, %95 GA 0.26-0.89) (82). 2011 yılında Gregory Cheng ve arkadaşlarının yaptığı randomize kontrollü çift kör faz III çalışmasında (RAISE); kronik ITP'li ve başlangıç trombosit sayısı $<30.000/\mu\text{L}$ olan hastalar, 6 ay boyunca eltrombopag (50 mg/gün) veya plasebo ile gözlemlendi. Eltrombopag ile tedavi edilen hastalarda tedaviye yanıt (trombosit sayısı 50.000-400.000/ μL) olasılığı plasebo ile tedavi edilen hastalara kıyasla daha yüksekti (OR 9.2, %99 GA 3.59 – 18.73). Eltrombopag alan hastaların plasebo alan hastalara kıyasla eşlik eden tedaviyi azaltma olasılıkları (%59'a karşılık %32) daha yüksek iken kurtarma tedavisine ihtiyaç duyma olasılıkları (%18'e karşılık %40) daha düşüktü. Eltrombopag ile tedavi edilen hastalarda plaseboya kıyasla kanama daha az gözlemlendi (OR 0.35, %95 CI 0.19-0.64) (86).

Eltrombopag için önerilen başlangıç dozu oral yolla günde 50 mg dir ve trombosit sayısını $\geq 50.000/\mu\text{L}$ 'de tutmak için günde maksimum 75 mg'a arttırılabilir. Hepatik disfonksiyonu olan ve Doğu Asya kökenli hastalarda azaltılmış dozda 25 mg/gün

şeklinde başlanmalıdır. Eltrombopag yemeklerden sonraki 1-2 saat, süt ürünleri tüketiminden sonraki 4 saat içinde uygulanmamalıdır.

TPO reseptör agonistleri plasentayı geçer ve gebelikte güvenirliliği gösterilememiştir. Trombosit sayısı, 4 hafta boyunca ilaç dozunda değişiklik yapılmadan, kanama semptomlarının yokluğu ve stabil bir trombosit sayısı elde edilene kadar haftalık olarak ölçülmeli ve daha sonra aylık olarak ölçülmelidir. Eltrombopag tedavisi hepatik disfonksiyona neden olabileceğinden, serum aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz ve bilirubin seviyeleri doz ayarlama aşamasında 2 haftada bir ve daha sonra ayda bir izlenmelidir (87).

TPO reseptör agonistleri baş ağrısı, yorgunluk, artralji, mide bulantısı ve nazofarenjit gibi en yaygın yan etkilerle genellikle iyi tolere edilir (82). Alanin aminotransferaz seviyeleri normalin üst sınırının 3 katına ulaşırsa ve semptom gelişirse, artan ve 4 haftayı geçen direkt bilirubin seviyesi karaciğer hasarıyla ilişkiliyse tedavi kesilmelidir. Özellikle çoğunluğu önceden bilinen kardiyovasküler veya tromboembolik risk faktörleri olan hastalarda ,TPO reseptör agonistleri ile tedavi edildiklerinde tromboembolik olaylar bildirilmiştir (86). TPO reseptör agonistlerinin kullanımı ile kemik iliği fibrozu da rapor edilmiştir.

İkinci basamak tedaviye ihtiyaç duyan hastalarda 2019 yılı American Society of Hematology önerileri aşağıda özetlenmiştir;

- ITP 'de 3 ay ve üzeri sürede kortikosteroidlere yanıt alınamayan ya da kortikosteroid kesildiğinde tedavi yanıtının sürdürülebilirliği olmayan kortikosteroid bağımlı hastalarda ,ASH kılavuz paneli splenektomi veya TPO-RA önermektedir.
- Kortikosteroide bağımlı olan veya kortikosteroidlere yanıt vermeyen ITP'si olan erişkinlerde, ASH kılavuz paneli splenektomi yerine rituksimabı önermektedir.
- Kortikosteroide bağımlı olan veya kortikosteroidlere yanıt vermeyen ITP'li erişkinlerde, ASH kılavuz paneli rituksimab yerine bir TPO-RA önermektedir
- Şunu da eklemiştir ki; bu ikinci basamak tedavilerin her biri etkili tedavi olabilir ve bu nedenle tedavi seçimi, hastalığın süresi, hastaneye yatış, kanama ataklarının sıklığı, komorbiditeler, hastanın yaşı, ilaç uyumu, hasta değerleri

ve tercihleri, maliyet ve kullanılabilirlik ,tıbbi ve sosyal desteğe göre bireyselleştirilmelidir. Mümkünse splenektomi, ilk yıl spontan remisyon potansiyeli nedeniyle tanıdan sonra en az 1 yıl ertelenmelidir. Uzun süreli ilaçlardan kaçınmaya değer veren hastalar splenektomi veya rituksimab'ı tercih edebilir. Ameliyattan kaçınmak isteyen hastalar bir TPO-RA veya rituximab'ı tercih edebilir. Kalıcı bir yanıt elde etmeye yüksek değer veren hastalar splenektomi veya TPO-RA'ları tercih edebilir (66).

2.1.6.3 Diğer tedavi seçenekleri

Azatioprin, otoimmün hastalıklarda ve solid organ transplant reddinin önlenmesinde 1957'den beri kullanılan immünosupresif bir ilaçtır. Ön ilaçtan, özellikle bağışıklık hücrelerinde pürin sentezini ve daha sonra DNA sentezini inhibe eden aktif form olan 6-merkaptopurine hızla dönüştürülür. Genellikle yetişkinlerde günde 50 ila 200 mg oral dozda uygulanır ve bazen danazol ile uygulanır, ancak kombinasyon için daha yüksek bir yanıtı desteklemek için çok az veri bulunur. ITP'de tam etkisinin görülmesi genellikle birkaç ay sürer ve 2 çalışmada bildirilen kalıcı yanıt %51,2 ve %64,2'dir. Kalıcı yanıtı olan hastaların yaklaşık yarısının yanıtı sürdürmek için sürekli tedaviye ihtiyaç duyduğunu belirtmek önemlidir. Azatioprin, gebelikte "güvenli" kabul edilen, fetal malformasyon oranında artış olmayan ve emzirme döneminde güvenli olduğu düşünülen birkaç ITP ilacından biridir. Başlıca yan etkileri bulantı, enfeksiyon (%9,9), karaciğer fonksiyon anormallikleri, nötropeni ve anemidir.

Siklofosamid, 1959'dan beri malign hastalıklarda ve otoimmün bozukluklarda kullanılan immünosüpresif bir kemoterapi ajanıdır. Yetişkinler için rutin oral doz günde 50 ila 200 mg ve çocuklar için günde 1.5 ila 3 mg/kg'dır. Yavaş bir etki başlangıcına sahip olduğu için ITP hastalarında 7 güne kadar yanıt beklenmez. Bir aydaki yanıt oranları oldukça değişkendir ve 2 çalışma %10 ve %70 olduğunu bildirmiştir (88, 89). Başlıca yan etkileri kemik iliği baskılanması, enfeksiyon (%9,9), kısırlık, ikincil maligniteler ve hemorajik sistittir. Hamilelik ve emzirme döneminde kullanımı kontrendikedir. 2005'ten beri ITP'de bu ajanla ilgili rapor edilmiş bir çalışma bulunmamaktadır.

Siklosporin A, başlangıçta 1983'ten beri güçlü bir immünosupresif ajan olarak kullanılan *Tolypocladium inflatum* mantarında tanımlanan doğal bir üründür. T hücreleri aktivitesini azaltarak organ nakli ve otoimmün bozukluklarda immünosupresan tedavi olarak yaygın olarak kullanılır. Rutin başlangıç dozu günde 3 ila 6 mg/kg'dır. Hem yetişkinler hem de çocuklar için maksimum 200 mg dozda kullanılabilir. Bir aylık yanıt oranı %37.8 ile %56.7 arasında değişmektedir (90, 91). Siklosporin A'nın başlıca yan etkileri arasında dişeti hiperplazisi (%6.6), hipertansiyon (%11.6), nefrotoksisite (%6.7) ve bulantı yer alır. Hamilelik veya emzirme döneminde kullanımı önerilmez.

Danazol, 1971'den beri endometriozis, anjiyoödem ve ITP tedavisinde kullanılan modifiye edilmiş bir steroid molekülüdür. Danazol, androjen ve glukokortikoid reseptörleri de dahil olmak üzere birçok steroid reseptörüne bağlanarak androjenik ve glukokortikoid etkileri artırır. Rutin oral doz yetişkinler için günde 200 ila 800 mg ve çocuklarda günde 400 ila 600 mg veya günde 15 mg/kg'dır. ITP'deki klinik çalışmalarda, danazol yanıtı 1 ayda %23.8 ila %57.9 arasında değişmektedir (92, 93). Androjenik etkileri başlıca olumsuz özellikleri olmakla birlikte (özellikle kadınlarda), yüksek karaciğer fonksiyon testleri (%16.5), kilo alımı (%8.4), akne (%4.2), döküntü ve duygudurum değişiklikleri de yaygındır. Hamilelikte ve emzirme döneminde kontrendikedir.

Dapson, 1937'den beri enfeksiyonları (örneğin; cüzzam), cilt hastalıklarını ve otoimmün hastalıkları tedavi etmek için kullanılan bir antibiyotiktir. Sülfonamidler gibi, bakteriyel dihidrofolik asidi inhibe eder ve bakterileri öldürür. Nötrofil miyeloperoksidazın inhibisyonu, anti-enflamatuar etkisini açıklayabilir. Hem yetişkinler hem de çocuklar için günde 50 ile 100 mg'lık bir dozda oral olarak uygulanır. ITP' deki yanıt oldukça değişkendir, bir ayda %36 ile %63 arasında bir yanıt bildirilmiştir (94). Tedavi genellikle iyi tolere edilir, bulantı ve kusma hastaların %11'inde görülür. Hafif hemoliz çoğu hastada görülebilir. G6PD(glukoz 6 fosfat dehidrogenaz) eksikliği olan hastalar özellikle risk altındadır.

Mikofenolat mofetil, antibakteriyel özelliklerine dayanarak 1893'te keşfedilen *Penicillium* mantarlarının bir ürünüdür, ancak 1995'ten beri solid organ nakillerinde reddi önlemek ve bazı otoimmün bozuklukları tedavi etmek için öncelikle immünosupresan bir ilaç olarak kullanılmıştır. Mikofenolat mofetil aktif formuna

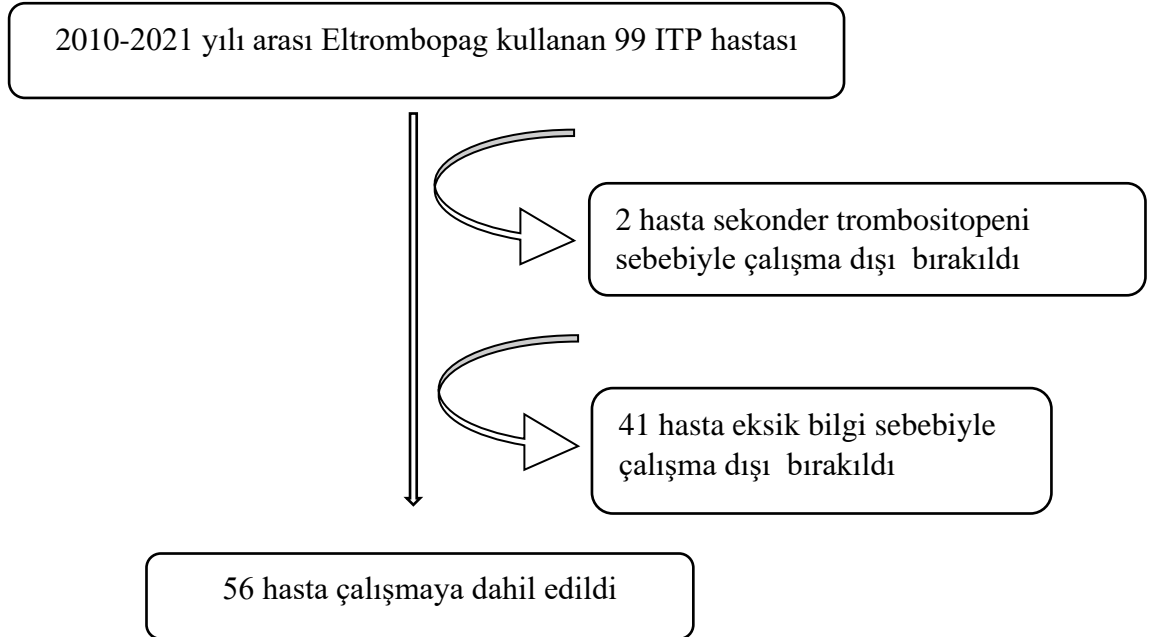
dönüştürülerek, T ve B hücrelerinin DNA sentezini inhibe eder. Yetişkinlerde günde 500 ila 2000 mg'lık bir dozda oral olarak uygulanır. ITP'deki etkisi nispeten yavaş olup 1 haftada ~%15'lik yanıt, tedavi edilen hastaların bir ayda kabaca yarısı, kalıcı yanıt olarak %56,7 ila %61,9'luk yanıt oranları gözlenmiştir (95, 96). İshal, azatiopürine göre daha sık görülen bir yan etkidir (%6,8). Diğer önemli yan etkiler arasında nötropeni, anemi ve viral enfeksiyonlar yer alır; uzun süreli kullanımda malignite ve progresif multifokal lökoensefalopati riskinde küçük bir artış vardır. Hamilelik veya emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Vinca alkaloidleri, en iyi tanımlanmış 2 üyesi olan vinkristin ve vinblastin, 1993'ten beri başta lösemi ve lenfoma tedavisinde kullanılmaktadır. Vinka alkaloidleri tübülini bağlar, mikrotübül oluşumunu önler ve mitozu inhibe ederek apoptoza yol açar. ITP'deki birincil mekanizmaları makrofaj fonksiyonunu inhibe etme ve dolayısıyla trombosit fagositozunu azaltma yetenekleridir. Rutin haftalık IV vinkristin dozu yetişkinlerde 2-4 hafta boyunca doz başına 1-2 mg ve doz başına 1.5 mg/m², vinblastin yetişkinlerde 1-3 hafta boyunca doz başına 10 mg uygulanabilir ve 7 günde hızlı yanıt sağlanabilir. Bir ayda rapor edilen yanıt oranı oldukça değişkendir ; %18 kadar düşük olabilir. Uzun süreli yanıt oranı %0 ile %42 arasında değişmektedir (97). Hemen hemen tüm hastalarda yan etkiler görülür; vinkristin nöropatisi (%27.8), vinblastine bağlı kemik iliği baskılanması, kabızlık (%3.5), hiponatremi en yaygın olanlarıdır.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Hastalar:

Çalışmamız Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 02.10.2020 tarihinde 09.2020.1079 protokol kodu ile onaylandı. Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniğinde 2010-2021 yılları arasında takip edilen, Amerikan Hematoloji Derneği kılavuzuna uygun olarak tanı alan ITP hastaları dahil edildi. Hastaların bilgileri, hastanenin elektronik sisteminden ve hasta dosyalarından geriye dönük olarak tarandı. Onsekiz yaşından büyük, steroid dahil olmak üzere en az iki sıra tedavi almış hastalar retrospektif olarak tarandı ve en az bir ay eltrombopag tedavisi almayan hastalar dışlandı. Hastaların demografik verileri, komorbidite bilgileri, eltrombopag başlama tarihi, yanıtı kadar geçen süre, relaps durumu, yan etki profili, aldığı diğer tedaviler, splenektomi olup olmaması kaydedildi. Eksik bilgileri olan, 18 yaşından küçük ve eltrombopag tedavisini bir aydan kısa süre kullanmış hastalar çalışma dışı bırakıldı (Şekil-2). Toplam 99 hasta hastanemiz Hematoloji Kliniği hasta dosya arşivinden tarandı. İki hasta dosya taraması sırasında sekonder trombositopeni nedeni ile, 41 hasta ise yeterli verilerinin olmaması ve yeterli süre eltrombopag kullanılmaması nedeni ile çalışma dışı bırakıldı. Dahil edilme kriterlerine uyan ve dosya ve hastane arşivinden yeterli veri elde edilen toplam 56 hasta çalışmaya alındı.



Şekil 2. Çalışmaya dahil edilen hasta grubu

Tedavi:

Eltrombopag günlük başlangıç dozu 50 mg ve sabah aç karnına olacak şekilde uygulandı. Hastalar ilacın emilimi ile etkileşebilecek yiyecekler konusunda uyarıldı. İlacı aldıktan sonra 4 saat süt, süt ürünleri ve kalsiyum içeren ürünleri tüketmemeleri konusunda bilgilendirildi. 2 haftalık tedaviden sonra, hastalardan karaciğer enzimleri dahil olmak üzere biyokimya testleri ve hemogram tahlilleri istendi. Takiplerdeki trombosit sayılarına göre yeterli yanıt alınamayan hastalarda tedavi 25 mg / gün olacak şekilde artırılarak tolere edebilen hastalarda günlük maksimum 75 mg / gün dozuna kadar çıkarıldı. Takip sırasında trombosit sayılarına göre yapılan doz ayarı preparatın kısa ürün bilgisinde yer alan öneriler doğrultusunda yapıldı.

Tablo 4. Eltrombopag doz ayarlaması

Trombosit sayımı	Dozun ayarlanması ve yanıt
En az 2 haftalık tedaviyi takiben < 50,000/ μ L	Günlük doz 25 mg basamaklarla maksimum 75 mg/gün'e çıkarılmalıdır.
$\geq 50,000/\mu$ L ila $\leq 150,000/\mu$ L	Kanamamanın önlenmesi veya azaltılması için gerekli trombosit sayımlarının sağlanması için en düşük dozda eltrombopag ve/veya eşzamanlı ITP tedavisi kullanılmalıdır.
> 150,000/ μ L ila $\leq 250,000/\mu$ L	Günlük doz 25 mg basamaklarla azaltılmalıdır. Bu değişiklik ve sonraki herhangi bir doz ayarlamasının etkisinin değerlendirilmesi için 2 hafta bekleyiniz.
> 250,000/ μ L	Eltrombopag tedavisini kesiniz; trombosit izlem sıklığını haftada iki kereye çıkarınız. Trombosit sayımı $\leq 100,000/\mu$ L düzeyinde olduğunda tedaviyi günlük dozu 25 mg azaltarak yeniden başlatınız.

Trombosit seviyeleri <50.000/ μ L ise, doz 25 mg'lık artışlarla en yüksek doz 75 mg/gün olacak şekilde düzenlendi. 150.000/ μ L ile 250.000/ μ L arasındaki trombosit seviyelerinde, doz 25 mg / gün azaltıldı. Trombosit seviyeleri 250.000/ μ L'nin üzerine çıktığında tedaviye ara verilerek haftada 2 kez olacak şekilde hemogram takibi yapıldı

ve trombosit sayısı $<100.000/\mu\text{L}$ bulunduktan sonra günlük doz 25 mg/ gün azaltılarak tedaviye yeniden başlandı.

Tanımlar:

Tam yanıt: trombosit sayısı $n>100.000/\mu\text{L}$ 'lik ve aktif kanama belirtisi yok

Kısmi yanıt: trombosit sayısı $>30.000/\mu\text{L}$ veya başlangıca göre iki kat trombosit sayısı olup aktif kanama belirtisi olmaması

Relaps: yeni basamak tedavi başlanmış veya splenektomi yapılmış hastalarda, trombosit sayısı $<30.000/\mu\text{L}$ ya da tedavi gerektiren kanama olmuş olması

Yanıt süresi: Eltrombopag başlama zamanından relapsa kadar geçen süre.

İstatistik analiz:

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 17.0 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir.

Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-

Smirnov testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart

sapma, medyan, range değerleri kullanılmıştır. Kategorik değişkenler Pearson Ki

Kare Testi ile karşılaştırıldı. Verilerin normal dağılım göstermediği durumlarda 2'li

gruplar Mann Whitney U testi ile 2'den fazla gruplar ise Kruskal Wallis testi ile

Ölçümsel verilerin birbirleri ile analizinde Spearman Korelasyon Testi'nden

faydalanılmıştır. Hastaların sağ kalımları için Kaplan Meier analizi kullanılmıştır.

PSF'yi etkileyen faktörler için Regresyon analizi yapılmıştır. P-değerinin 0.05'in

altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya 11 erkek, 45 kadın olmak üzere toplam 56 kişi dahil edildi. Hastaların tanı anındaki medyan yaşı 34 (aralık, 6-81) idi. Hastaların 19 tanesinde eşlik eden komorbidite mevcuttu. En sık komorbiditeler hipertansiyon (10 hasta), diyabet (8 hasta) ve hipotiroidizm (5 hasta) idi. Tanı anında 3 hastanın sırasıyla 8, 5 ve 12 haftalık gebeliği mevcuttu.

Hastaların eltrombopag öncesi verileri incelendiğinde medyan yaşın 37 (18- 83) olduğu görüldü. Hastaların %50'si (28 hasta) tedavi başlangıcında 40 yaşın üzerindeydi.

Hastaların tedavi öncesi medyan hemoglobin (hb), lökosit, nötrofil ve trombosit değerleri sırasıyla, 12.5 (10.5- 16.1) gr/dl, 9100 /microl (3500- 20300), 6200 (2300- 15000)/ microl ve 16000/microl (2000-96000) idi. Anemisi olan toplam 14 (%25) hasta değerlendirildiğinde hastalarda demir eksikliği ve diğer nutrisyonel anemiler (vitamin B12 ve folik asit eksikliği) olduğu görüldü. Hastaların %51'inde ise lökositoz mevcuttu. Lökositoz nedeninin ön planda steroid tedavisi ve splenektomi operasyonu olduğu düşünüldü.

Hastalarda eltrombopag başlama endikasyonu; trombosit sayısının <30.000/microl olması ve tedaviye refrakterlikti. Trombosit sayısı 30.000 /microl ve üzeri olan grupta (8 hasta, % 14,2) ise tedavi endikasyonunu; steroid bağımlılığı, tekrarlayan mukokütenöz kanamaları. Hastaların eltrombopag tedavisi öncesi demografik ve laboratuvar verileri tablo 5'de özetlenmiştir.

Tablo 5. Demografi ve laboratuvar verileri

Cinsiyet (%) Kadın Erkek	45(% 80,4) 11(% 19,6)
Tam anında yaş (medyan,aralık)	34(14-81)
Eltrombopag tedavisi öncesi yaş (medyan, aralık)	73(18-83)
Ko-morbidite (medyan,yüzde) Hipertansiyon Diyabet Hipotiroidi	10(% 17,8) 8 (% 14,2) 5(% 8,9)
Hemoglobin (gr/dl) (medyan, aralık)	12.5(10.5-16.1)
Lökosit (microl) (medyan, aralık)	9100(3500- 20300)
Nötrofil (microl) (medyan,aralık)	6200(2300-15000)
Trombosit (microl) (medyan, aralık)	16000(2000-96000)

Hastaların eltrombopag öncesi aldığı tedaviler incelendiğinde; tüm hastalara birinci basamak olarak metilprednisolon tedavisinin 1 mg/kg/gün dozunda ortalama 90 gün (32-120) verildiği görüldü. Steroide bağlı yan etkiler 24 hastada (%42.8) izlendi. Gözlenen yan etkiler; diyabet ve metabolik sendrom (13 hasta, %23.3), iyatrojenik cushing sendromu (6 hasta % 10.7), miyopati (5 hasta, %8.9), osteoporoz ve osteopeni (5 hasta, %8.9), enfeksiyon (pnömoni, PCP enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu, selülit, herpes ve zona zoster) (6 hasta % 10.7), aseptik femur nekrozu ve katarakt (1 hasta) ve depresyon (1 hasta) idi. Steroid tedavisi alan hastalarda sırasıyla kısmi yanıt (KY), tam yanıt (TY) ve refrakterlik sırasıyla 11(% 19.6), 38(%67.8) ve 7(% 12.5) hastada izlendi. KY ve TY elde edilen hastalarda medyan 9(1-48) ay içinde relaps gelişti. Hastalarda 2.basamak olarak en sık eltrombopag kullanılmıştı. İkinci basamak olarak kullanılan diğer tedaviler; splenektomi ve rituksimab idi.

46 hasta (%82.4) en az bir kere intravenöz immunglobulin (IVIg) ile 1 gr/kg, 2 gün (%71.4) veya 400 mg/kg, 5 gün (%28.6) olacak şekilde tedavi aldı. IVIG endikasyonları kanama (29 hasta), girişimsel işlem öncesi (5 hasta), trombosit sayısı <5000/microl olması (8 hasta) iken, 14(%25) hastada ise IVIg endikasyonuna ulaşamadı.

Hastaların eltrombopag öncesi medyan 2 sıra (aralık, 1- 6) tedavi aldığı görüldü. 21 (%37.5 hasta) steroid sonrası 2. sıra olarak eltrombopag tedavisi almışken, 4 hasta (%7.1) 5 ve daha fazla sıra tedavi sonrası eltrombopag ile tedavi edildi. Eltrombopag öncesi tedavi bilgileri tablo 6’de özetlenmiştir.

Tablo 6. Eltrombopag öncesi tedavi seçenekleri

Eltrombopag öncesi tedavi sayısı (medyan, aralık)	2 (1-6)
Tanıdan eltrombopag tedavisine kadar geçen süre (ay, medyan , aralık)	25 (2- 420)
1.relapstan eltrombopag tedavisine kadar geçen süre (ay, medyan , aralık)	12 (0- 170)
Eltrombopag öncesi verilen tedaviler (sayı, %)	
Steroid	56 (%100)
Splenektomi	24(%42)
Rituksimab	13(%23.2)
Azotiyoprin	19(%17.8)
Vinkristin	6(%10.7)
Danazol	5(%8.9)
Siklosporin	3(%5.3)
Mikofenolat mofetil	2(%3.5)
Siklofosfomid	2(%3.5)

Hastaların yanıt oranları değerlendirildiğinde, toplam yanıt oranı %89.1 idi.

Hastaların %71’inde TY; %18.1’inde ise PY mevcuttu. Eltrombopag başlamasından sonra en iyi yanıt kadar geçen süre medyan 21 (10-84) gündü. Hastaların 1.hafta, 1. , 2. ve 3. ay yanıt oranları ve medyan trombosit sayıları tablo 7’de özetlenmiştir.

Tablo 7. Eltrombopag sonrası yanıt oranları

En iyi yanıt (%) TY KY	%71 %18.1
En iyi yanıtı kadar geçen süre (ay, medyan, aralık)	21 (10-84) gün
1.hafta trombosit sayısı(microl, medyan , aralık)	36.000(3-350.000)
1.ay trombosit sayısı (microl, medyan , aralık)	85000(7-337000)
3.ay trombosit sayısı (microl, medyan, aralık)	110(5-550000)
6.ay trombosit sayısı (microl, medyan, aralık)	190(10-426)
1.ay yanıt oranı TY KY	%48.2 %35.7
3.ay yanıt oranı TY KY	%57 %25
6.ay yanıt oranı TY KY	%42.8 %38.9

Eltrombopag tedavisinden itibaren değerlendirildiğinde, hastalar medyan 95(2-1330) ay takip edildi. Bu takip süresi boyunca toplam 16 hastada relaps gelişti. Relapsa kadar geçen süre medyan 360 (57- 3116) gündü. Relaps olan hastalarda rituksimab, azotiyoprin ve splenektomi yapılmamış ise splenektominin tercih edildiği görüldü.

Hastalar eltrombopag sonrası relaps olup olmama durumlarına göre iki ayrı alt gruba ayrıldı. İki grup arasında, cinsiyet, komorbidite, tanı anında yaş ve eltrombopag tedavisi başlama anındaki yaş, eltrombopag tedavisini hangi basamak olarak aldığı, eltrombopag öncesinde splenektomi uygulanıp uygulanmadığı, eltrombopag ile TY elde edilip edilmemesi, yan etki varlığı arasında fark olup olmadığına bakıldı. Belirtilen değişkenler açısından relaps olan ve olmayan grupta anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0.05$). Ancak istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasına rağmen eltrombopag tedavisini 2.basamak olarak alan grupta relaps oranı %19 iken, %81 vakada relaps tespit edilmedi. Bununla birlikte, üçüncü basamak ve daha

sonrası eltrombopag tedavisi alan grupta ise relaps olan (%46,15) ve olmayan hasta (%53,85) oranları benzerdi. Relapsa kadar geçen süre açısından iki grup değerlendirildiğinde 2. sıra olarak eltrombopag alan grupta relapsa kadar geçen süre 381 günken, 3.sıra ve sonrasında eltrombopag alan grupta bu süre 181 olarak tespit edildi (p: 0.7). Benzer şekilde, eltrombopag öncesi splenektomi yapılan hastalarda relaps olup olmama oranları benzerken (%45,45 ‘e %54,55), splenektomi yapılmayan grupta bu oranlar sırası ile %24’e %76 olarak tespit edildi. P değeri istatistiksel olarak anlamlı değere ulaşmamakla birlikte iki grup arasında fark mevcuttu. Bu bulgulara ek olarak istatistiksel anlamlı p değeri elde edilememekle birlikte (p=0.37) TY elde edilen grupta relaps %31,71 iken TY elde edilmeyen grupta bu oran %68.29 idi. Eltrombopag sonrası relaps olan ve olmayan grupların karşılaştırılması tablo 8’ de verilmiştir.

Tablo 8. Relaps olan ve olmayan gruplardaki parametrelerin karşılaştırılması 1

		Eltrombopag sonrası relaps				P
		Var		Yok		
		N	%	N	%	
Cinsiyet	Erkek	3	(33,33)	6	(66,67)	0,960
	Kız	13	(34,21)	25	(65,79)	
Komorbidite	Var	6	(33,33)	12	(66,67)	0,914
	Yok	7	(35,00)	13	(65,00)	
Eltrombopag tedavi basamağı	İkinci basamak alan hasta	4	(19,05)	17	(80,95)	0,051
	Üçüncü basamak ve sonrası alan hasta	12	(46,15)	14	(53,85)	
Eltrombopag öncesi splenektomi durumu	Splenektomi sonrası alan hasta	10	(45,45)	12	(54,55)	0,121
	Splenektomi olmadan alan hasta	6	(24,00)	19	(76,00)	
Eltrombopag yan etki	Var	5	(62,50)	3	(37,50)	0,062
	Yok	11	(28,21)	28	(71,79)	
Tam yanıt	Var	13	(31,71)	28	(68,29)	0,377
	Yok	3	(50,00)	3	(50,00)	

Hastalarda eltrombopag sonrası relaps olup olmaması, hastalardaki eltrombopag tedavisi başlangıcındaki hemoglobin, anemi varlığı, lökosit sayısı, lökositöz varlığı, trombosit sayısı ve <15000/microl trombositopeni varlığına göre değerlendirildiğinde, iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi (Tablo 9). Hastaların 1. hafta, 1. ay ve 3.ay yanıt oranlarına göre bakıldığında, eltrombopag sonrası relaps olanlarda üçüncü ayda KY yanıt oranı daha yüksek iken, TY yanıt oranı eltrombopag sonrası relaps olmayanlarda daha yüksekti. Eltrombopag sonrası relaps olanlarda splenektomi olma oranı, eltrombopag sonrası relaps olmayanlara göre daha yüksekti. Bu veriler, eltrombopag ile tedavi edilen hastalarda relaps gerçekleşirse splenektominin sık başvurulan bir tedavi yöntemi olduğu gerçeğini göstermiştir.

Tablo 9. Relaps olan ve olmayan gruplardaki parametrelerin karşılaştırılması 2

		Eltrombopag sonrası relaps				P
		Var		Yok		
		N	%	N	%	
HGB (gr/dl)	<12.5	9	(56,25)	17	(54,84)	0,927
	>12.5	7	(43,75)	14	(45,16)	
WBC (microl)	<10.000	8	(50,00)	20	(64,52)	0,337
	>10.000	8	(50,00)	11	(35,48)	
PLT (microl)	>15.000	6	(37,50)	18	(58,06)	0,181
	<15.000	10	(62,50)	13	(41,94)	
Birinci hafta yanıt oranları	KY	6	(37,50)	10	(33,33)	0,193
	TY	3	(18,75)	13	(43,33)	
	Yanıt yok	7	(43,75)	7	(23,33)	
Birinci ay yanıt oranları	KY	6	(40,00)	11	(35,48)	0,364
	TY	7	(46,67)	19	(61,29)	
	Yanıt yok	2	(13,33)	1	(3,23)	
Üçüncü ayda yanıt	KY	5	(35,71)	8	(27,59)	0,021
	TY	6	(42,86)	21	(72,41)	
	Yanıt yok	3	(21,43)	0	(,00)	

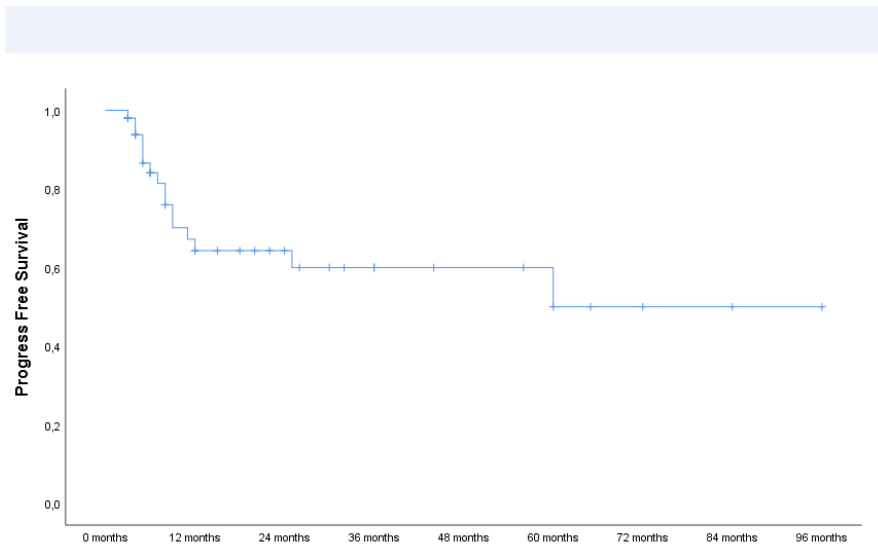
Eltrombopag sonrası relaps olan grupta, tanı tarihi ile eltrombopag başlama tarihi arasındaki süre farkı, eltrombopag sonrası relaps olmayan gruba göre istatistiksel olarak daha yüksekti (medyan 63 ay'a karşın 23 ay, p: 0.01). Benzer şekilde, eltrombopag sonrası relaps olanlarda, eltrombopag öncesi verilen tedavi sayısı eltrombopag sonrası relaps olmayanlara göre daha yüksek bulundu (medyan 2 sıra tedavi'ye karşın medyan 1 sıra tedavi, p:0.047). En iyi yanıt kadar geçen süre açısından da her iki grup arasında (eltrombopag sonrası relaps olan ve olmayan grup) istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (relaps olmayan grupta medyan 30 aya karşın relaps olan grupta medyan 15 ay, p:0.043).

Hastalarımız, elde edilen en iyi yanıt dikkate alınarak gruplandırıldığında, TY veya KY elde edilen hasta grupları arasında cinsiyet, komorbidite varlığı, yaş, eltrombopag tedavisinin verildiği sıra, splenektomi varlığı, eltrombopag başlangıcındaki hemogram değerleri arasında fark tespit edilmedi.

Hasta yaşı, cinsiyeti, tedavi öncesi hemogram parametrelerinin, en iyi yanıt/ yanıt kadar geçen süre ve relaps/ relapsa kadar geçen süre üzerine etkisi yoktu (p>0.05)

Medyan takip süresi 95 (2-1330) ay olan kohortumuzda progresyonsuz sağ kalım medyan (PFS) 60 ay idi. Altmışıncı ay PFS oranı ise %50 olarak bulundu.

Eltrombopag tedavi basamağı, splenektomi varlığı, birinci ve üçüncü ay yanıtları da dikkate alındığında PFS 'yi etkileyen bir faktör tespit edilmedi (tablo 10, şekil 3).



Şekil 3. Çalışmanın progresyonsuz sağ kalım grafiği

Tablo 10. PFS'yi etkileyen faktörlerin analizi

	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	T	Sig.	95,0% Confidence Interval for B	
	B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
(Constant)	159,029	122,654		1,297	,204	-90,512	408,570
İkinci basamak tedavi	6,027	13,947	,098	,432	,668	-22,348	34,402
İkinci basamak tedavi sonrası relaps	-15,881	19,595	-,221	-,810	,423	-55,746	23,985
İkinci / üçüncü basamak durumu	-42,731	63,846	-,412	-,669	,508	-172,626	87,164
Splenektomi +/-	6,224	41,368	,060	,150	,881	-77,939	90,388
Steroid sonrası	19,560	27,361	,345	,715	,480	-36,106	75,227
Eltrombopag sonrası relaps	-,844	18,551	-,010	-,045	,964	-38,587	36,899
Birinci ay yanıt oranları	-7,332	12,711	-,095	-,577	,568	-33,193	18,528
Splenektomi	-51,283	27,300	-,496	-1,878	,069	-106,825	4,260

Hastalardaki yan etki profili incelendiğinde, 12(%21) hastada yan etki izlendiği görüldü. İzlenen yan etkiler; 2 hastada pulmoner emboli,1 hastada geçici iskemik atak,1 hastada trombositoz ve baş ağrısı, 1 hastada sık üst solunum yolu enfeksiyonu ve baş ağrısı, 1 hastada üriner sistem enfeksiyonu, 2 hastada anemi, 1 hastada çenede abse, 1 hastada katarakt görüldü (tablo 11).

Tablo 11. Yan etki profili

Gözlenen yan etki	Hasta sayısı
Pulmoner emboli	2
Geçici iskemik atak	1
Trombositoz (>400x10 ⁹ /L)	2
Enfeksiyon;	
o Çenede abse	1
o Sık tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonu	1
o Üriner sistem enfeksiyonu	1
Anemi	2
Miyelofibroz	2
Katarakt	1
Baş ağrısı	2

Çok nadir olduğu bilinmesine rağmen 2 hastamızda myelofibrozu izlendi. Miyelofibrozu izlenen hastaların özelliklerine baktığımızda hastalar sırası ile 5 ve 3 sıra tedavi sonrası eltrombopag almışlardı. Eltrombopag tedavisi ile bir hastada KY bir hastada ise TY elde edildikten sonra eltrombopag tedavisinin 3. ayında hastalarda LDH (laktat dehidrogenaz) yüksekliği, açıklanamayan anemi ve periferik yaymada göz yaşı hücreleri gözlemlendi. Yapılan kemik iliği biyopsisi bir hastada 3/3 diğer hastada ise 2 / 3 fibrozis şeklinde raporlandı. Her iki hastada da eltrombopag tedavisi kesildi. Takiplerinde kemik iliği aspirasyon biyopsisi tekrarı hasta reddi nedeni ile yapılamadı ancak periferik yayma bulgularında ve LDH değerlerinde gerileme izlendi. Takip süresince 2 hastanın vefat ettiği görüldü. Bir hasta sepsis nedeni ile vefat etmişken, tüm tedavilere refrakter olan bir hastanın vefat sebebine ulaşılamadı.

5.TARTIŞMA

İmmün trombositopeni (ITP), trombositlerin antikor ve hücre aracılı artmış yıkımını içeren ve kanamaya yatkınlık oluşturabilecek otoimmün bir hastalıktır. Hastalığın tanısı için kesin bir laboratuvar tetkiki olmamasından dolayı tanı diğer nedenlerin ekartasyonu ile konulmaktadır. Tedavi için birinci basamak olarak steroid önerilmektedir. Relaps ve refrakter vakalarda ise değişik tedavi seçenekleri mevcuttur. Bunlar içinde immunsupresif tedaviler, monoklonal antikorlar ve splenektomi sayılabilir. Eltrombopag ise oral biyoyararlanımı olan, düşük molekül ağırlıklı, sentetik nonpeptid trombopoietin reseptör agonistidir ve ITP hastalarının tedavisinde önerilen bir ajandır (66). Klinik çalışmalar ve klinisyenlerin deneyimleri, eltrombopag tedavisinin ITP’de etkinliğini ve uzun vadeli güvenilirliğini göstermiştir. Bununla birlikte, gelişmekte olan ülkelerde kaynak kısıtlaması, yüksek maliyet sebebiyle geniş kullanım olmadığı için veri eksikliği mevcuttur (98). Biz çalışmamız da; Türk popülasyonunda, eltrombopag etkinliğini, güvenilirliğini tek merkez olarak incelemek ve eltrombopag tedavisinin ITP hastalarında en uygun hangi sırada kullanılabileceğini bulmayı amaçladık.

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi hematoloji kliniğinde yürütülen, tek merkezli, geriye dönük çalışmamıza ITP tanısı alıp merkezimizde takip /tedavi edilen ve en az 1 ay eltrombopag tedavisi alan hastalar dahil edildi. Hastaların demografik verilerine baktığımızda; eltrombopag öncesi medyan yaşları 37 (18- 83) idi. 2017 yılında yayınlanan, 302 hastanın yer aldığı randomize, çift kör EXTEND (99) çalışması ile 2012 yılında yayınlanan Bussel ve ark. (100)’nın yaptığı çok merkezli, tek kollu, 66 hastanın incelendiği çalışmada ortalama yaşın 50 olduğu görüldü. Bununla birlikte, literatürdeki eltrombopag tedavisini inceleyen, Mishra ve arkadaşlarının yaptığı (101) çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde medyan yaş 35, (aralık 17-78) idi. Yine Türkiye’den Cekdemir ve ark. (102) tarafından yapılan retrospektif çok merkezli bir çalışmada, medyan yaşın 43 olduğu tespit edildi. Bizim çalışmamızdaki hasta popülasyonunun medyan yaşı gerçek yaşam verilerine benzerdi. ITP bilindiği gibi daha çok kadınları etkileyen bir hastalıktır. Kadın cinsiyet durumu irdelendiğinde EXTEND (99) çalışmasında ve Bussel ve ark. (100) yaptığı çalışmada

da (sırasıyla %67, %68) bizim çalışmamıza benzer şekilde hasta popülasyonunun çoğunluğunu kadınlar oluşturmaktaydı.

Eltrombopag öncesi laboratuvar değerleri incelendiğinde, hastaların tedavi öncesi medyan hemoglobin (hb), lökosit, nötrofil ve trombosit değerleri sırasıyla, 12.5 (10.5-16.1) gr/dl, 9100/microl, (3500- 20300), 6200 (2300- 15000)/ microl ve 16000/microl (2000-96000) idi. % 85.8 hastanın tedavi öncesi trombosit değeri <30.000 microl idi. Trombosit sayısı >30.000 / microl olup tedavi verilen grupta ise tedavi endikasyonunu steroid bağımlılığı, tekrarlayan mukokutenöz kanamalar oluşturmaktaydı. Literatürde ise, EXTEND (99) çalışmasında %70, Bussel ve ark. (100) yaptığı çalışmada ise %50 oranında trombosit sayısı <30.000/ mmicrol olan grupta tedavi başlandığı görüldü. Bizim çalışmamızda ise daha az oranda trombosit sayısı >30.000 / microl olan hastaya tedavi başlanmıştı. Bu oran kılavuzlardaki tedavi başlama endikasyonu ile uyumlu olarak bulundu.

Çalışmamız 2010-2021 arasında, merkezimizde takip edilen hastaları içerdiği için, eltrombopag öncesi hastaların aldığı tedavi sayısına baktığımızda oldukça yoğun tedavi sonrası eltrombopag alan hasta grubunun da olduğu görüldü. Hastalar eltrombopag öncesi medyan 2 sıra (aralık, 1- 6) tedavi almıştı. 21 (%37.5 hasta) steroid sonrası 2. sıra olarak eltrombopag tedavisi almışken 4 hastaya ise (%7.1) 5 ve daha fazla sıra tedavi sonrası eltrombopag verilmişti. Eltrombopag öncesi en çok kullanılan tedavi seçenekleri, steroid ve splenektomiydi. EXTEND (103) çalışmasında ve Bussel ve ark. (100) yaptığı çalışmada eltrombopag öncesi splenektomi oranları sırası ile %38 ve %30 iken bizim çalışmamızda bu oranın daha yüksek olduğu görüldü. Benzer şekilde, Özdemirkıran ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (104), splenektomi oranının %70'e ulaştığı görüldü. Bunun nedeninin ülkemizde geçmiş yıllarda splenektomi öncesi eltrombopag kullanımının Sosyal Güvenlik Kurumu tarafından kısıtlandırılmış olması olabileceği düşünüldü. Literatürde ülkelerin tedavi seçeneklerine ulaşabilmelerine göre eltrombopag öncesi kullanılan tedavi seçeneklerinin değişebildiği görülmüştür (101).

Hastaların yanıt oranları değerlendirildiğinde, toplam yanıt oranı %89.1 idi.

Hastaların %71 inde TY, %18.1'inde ise KY gözlendi. Bu yanıt oranlarının yapılan büyük ölçekli araştırmalarla benzer olduğu görüldü.2006-2007 yılları arasında ,197 ITP'li hasta ile yapılan,faz 3, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada (RAISE),

gözlemlenen genel yanıt oranı %79'du (86). Çalışmamıza benzer şekilde gerçek yaşam verilerini inceleyen ve Hindistan'dan yapılan başka bir retrospektif çalışmada 53 hastanın verileri incelenmiştir. Bu çalışmada da 90 günlük genel yanıt oranlarının çalışmamıza benzer şekilde %81.1 olduğu görülmüştür (101). Türkiye'den yapılan çok merkezli Çekdemir ve arkadaşlarının gerçek yaşam verilerini retrospektif olarak değerlendirildiği ve 285 hastayı içeren çalışmalarında ise yanıt oranının %86.7 olduğu; TY ve KY oranlarının ise sırasıyla %63 ve %22.8 olarak hesaplandığı bildirilmiştir (102). Literatürde, İspanya'dan (%88) ve İtalya'dan yapılan (%94) retrospektif çalışma gibi çeşitli ülkelerden yapılan çalışmalarda da benzer yanıt oranlarına ulaşılmıştır (105, 106).

Tablo 12. Çalışmamız ve literatürün karşılaştırılması

	Wonk ve ark. (2017) EXTEND(N:302)	Bussel ve ark. (2012),(N:66)	Mishra ve ark. (2020),(N:53)	MÜTF (2021),(N:56)
Ortama yaş (minimum ve maksimum)	50(18 -86)	50,5(20-79)	35(17-78)	37(18-83)
Kadın cinsiyet	201(%67)	45(%68)	23 (%43.4)	45(%80)
Öncesinde Splenektomi	115(%38)	20(%30)	8(%15)	24(%42)
Tedavi öncesi trombosit sayısı (x103 / microl)				
<30	211(%70)	33(%50)		49(%87,5)
30-50	52(%17)	31(%47)		4(%8)
≥50	39(%13)	2(%3)		2(%4)

Çalışmamızda, elde edilen en iyi yanıt dikkate alınarak gruplandırıldığında, TY veya KY elde edilen hasta grupları arasında cinsiyet, komorbidite varlığı, yaş, eltrombopag tedavisinin verildiği sıra, splenektomi varlığı, eltrombopag başlangıcındaki hemogram değerleri arasında fark tespit edilmedi. Hasta yaşı, cinsiyeti, tedavi öncesi hemogram parametrelerinin, en iyi yanıt/ yanıt kadar geçen süre ve relaps/ relapsa kadar geçen süre üzerine etkisi yoktu ($p>0.05$). Tomas ve ark.'nın 2015 yılında yayınladıkları ve 164 hastayı içeren çalışmada, demografik veriler (yaş ve cinsiyet),

önceden splenektomi olma durumu, önceki aldığı tedaviler, trombosit sayısının başlangıçta $\leq 20 \times 10^9/L$ olması gibi parametrelerin eltrombopag yanıtı açısından anlamlı bir fark yaratmadığı görüldü (105). Bussel ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada ise , 66 hasta değerlendirilmiş ve yaş, cinsiyet ve önceki trombosit sayısı ve splenektomi durumunun eltrombopag yanıtına etkisi olmadığı gösterilmiştir (100).

Çalışmamızda, eltrombopag tedavisinden itibaren değerlendirildiğinde, hastalar medyan 95 (2-1330) ay takip edildi. Bu takip süresi boyunca toplam 16 hastada relaps gelişti. Relapsa kadar geçen süre medyan 360(57- 3116) gündü. Hastalar eltrombopag sonrası relaps olup olmama durumlarına göre iki ayrı alt gruba ayrıldı. İki grup arasında, cinsiyet, komorbidite, tanı anında yaş ve eltrombopag tedavisi başlama anındaki yaş, eltrombopag tedavisini hangi basamak olarak aldığı, eltrombopag öncesinde splenektomi uygulanıp uygulanmadığı, eltrombopag ile TY elde edilip edilmemesi açısından fark tespit edilmedi ($p>0.05$). Ancak istatistiksel olarak fark tespit edilmemesine rağmen 2. basamak olarak eltrombopag alan grupta sonraki basamaklarda alan gruba oranla relaps oranı daha düşüktü (%19'a karşın %46). Benzer şekilde erken eltrombopag ile tedavi edilen grupta relapsa kadar geçen süre daha uzun olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmadı (381' e karşın 181 gün, $p= 0.7$). Mishra ve ark. tarafından 2020 yılında yayınlanan ve 53 hastanın incelendiği geriye dönük çalışmada medyan 633 günlük (65 gün-2347 gün) takipten sonra, eltrombopag kullanan toplam 10 hastanın relaps olduğu gözlemlendi. Çalışmada, bizim çalışmamıza benzer şekilde; yaş, cinsiyet, hastalık süresi, önceki tedaviler, splenektomi veya başlangıç trombosit sayısı açısından fark tespit edilmedi (101). Bizim çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak, eltrombopag sonrası relaps olan grupta, tanı tarihi ile eltrombopag başlama tarihi arasındaki süre farkı, eltrombopag sonrası relaps olmayan gruba göre istatistiksel olarak daha yüksekti (medyan 63 ay'a karşın 23 ay, $p: 0.01$). Benzer şekilde, eltrombopag sonrası relaps olanlarda eltrombopag öncesi verilen tedavi sayısı eltrombopag sonrası relaps olmayanlara göre daha yüksek bulundu (medyan 2 sıra tedavi'ye karşın medyan 1 sıra tedavi, $p:0.047$). Tüm bu bulgular eltrombopag tedavisinin ITP hastalarında erken dönemde verilmesinin yanıt ve relaps oranlarını olumlu yönde etkileyebileceği şeklinde yorumlanabilir. Ancak eltrombopag tedavisi alan hasta grubunda yanıt oranları ve

relaps üzerine etki eden faktörlerin değerlendirilebilmesi ve tanımlanabilmesi için prospektif, çok merkezli büyük hasta grupları içeren çalışmalara halen ihtiyaç duyulmaktadır. Hastalardaki yan etki profiline bakacak olursak bizim çalışmamızda 10 ayrı yan etki 12(%21) hastada gözlemlendi. Gözlenen yan etkiler; 2 hastada pulmoner emboli, 1 hastada geçici iskemik atak, 1 hastada trombositoz ve baş ağrısı, 1 hastada sık üst solunum yolu enfeksiyonu ve baş ağrısı, 1 hastada üriner sistem enfeksiyonu, 2 hastada anemi, 1 hastada çenede abse, 1 hastada katarakt ve 2 hastada miyelofibrozu. Çalışmamızda yan etki profilinde karaciğer enzim yüksekliği tespit edilmedi. Bunun nedeninin çalışmamızın retrospektif özelliğinden dolayı kaynaklanmış olabilir. %5.3 hastada ise tromboz tespit edildi. Literatürde tromboz oranı %3-6 arasında değişmekteydi (99, 101, 102). Bir hastamızda ise katarakt geliştiği gözlemlendi. EXTEND (99) çalışmasında tespit edilen yan etkiler arasında %9 hastada katarakt bildirilmiştir. Ancak bizim hastamızda eltrombopag öncesi uzun süreli steroid kullanımı da mevcut olduğu için bu yan etkinin sadece eltrombopag ile ilişkilendirilemeyeceğini düşündük.

Çalışmamızda belirli kısıtlamalar mevcuttu. Öncelikle çalışmamız retrospektif olarak tasarlanmıştı. Bu nedenle veri kayıpları ve takipten çıkan hastalar mevcuttu. Bu durum, önceden belirlenen verilere ulaşılamayan hastaların çalışmadan çıkarılmasına ve hasta sayısının azalmasına neden oldu. Ancak medyan takip süresi açısından baktığımızda eltrombopag tedavisinin etkinlik ve güvenilirliğini belirlemeye yeterli bir süre olabileceği görülmüştür. Bunun yanında çoklu sıra tedavi alan hastaların yanında steroid sonrası 2.basamak olarak eltrombopag tedavisi alan yeterli sayıda hasta olması nedeni ile bu iki grup arasında karşılaştırma yapılabilme olanağı sağladı. Sayının kısıtlı olması ve tek merkez deneyimi olması çalışmamızdaki diğer kısıtlılıklar olarak sayılabilir.

Sonuç olarak, çalışmamızda 56 ITP hastası medyan 95(2-1330) ay takip edildi. Eltrombopag tedavisi ile hastalarda %89.1 oranında yanıt elde edildi. Toplam 16 hastanın takip süresince relaps olduğu gözlemlendi. Hastalarda relaps riskini belirleyebilecek istatistiksel anlamlı bir risk faktörü belirlenemedi. Tedavi edilen hastaların %21 'inde yan etki izlendi. Bu bulgular ile eltrombopag tedavisi, ITP hastalarında etkin ve güvenilir bir tedavi seçeneğidir. Özellikle ilk basamaklarda

kullanıldığında etkinliğin daha yüksek ve relaps oranının daha düşük olabileceği akılda tutulmalıdır.



7.KAYNAKLAR

1. 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.
2. Schoonen WM, Kucera G, Coalson J, Li L, Rutstein M, Mowat F, et al. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. *British journal of haematology*. 2009;145(2):235-44.
3. Olsson B, Andersson P-O, Jernås M, Jacobsson S, Carlsson B, Carlsson LM, et al. T-cell-mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Nature medicine*. 2003;9(9):1123-4.
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, The Journal of the American Society of Hematology*. 2009;113(11):2386-93.
5. Neunert C, Noroozi N, Norman G, Buchanan GR, Goy J, Nazi I, et al. Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: a systematic review. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2015;13(3):457-64.
6. Neylon AJ, Saunders PW, Howard MR, Proctor SJ, Taylor PR, Group NRH. Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population-based cohort of 245 patients. *British journal of haematology*. 2003;122(6):966-74.
7. 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, The Journal of the American Society of Hematology*. 2010;115(2):168-86.
8. Cheng Y, Wong RS, Soo YO, Chui CH, Lau FY, Chan NP, et al. Initial treatment of immune thrombocytopenic purpura with high-dose dexamethasone. *New England Journal of Medicine*. 2003;349(9):831-6.
9. 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.
10. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood advances*. 2019;3(23):3829-66.

11. Boyle S, White RH, Brunson A, Wun T. Splenectomy and the incidence of venous thromboembolism and sepsis in patients with immune thrombocytopenia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2013;121(23):4782-90.
12. Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, Luning Prak ET. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2009;113(26):6511-21.
13. Erickson-Miller CL, DeLorme E, Tian SS, Hopson CB, Stark K, Giampa L, et al. Discovery and characterization of a selective, nonpeptidyl thrombopoietin receptor agonist. *Experimental hematology*. 2005;33(1):85-93.
14. Cuker A, Cines DB. Immune thrombocytopenia. *Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2010;2010:377-84.
15. 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.
16. Pietras NM, Pearson-Shaver AL. Immune Thrombocytopenic Purpura. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.
17. Cines DB, Liebman H, Stasi R. Pathobiology of secondary immune thrombocytopenia. *Seminars in hematology*. 2009;46(1 Suppl 2):S2-14.
18. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L, Jr., Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011;117(16):4190-207.
19. Koylu A, Pamuk GE, Uyanik MS, Demir M, Pamuk ON. Immune thrombocytopenia: epidemiological and clinical features of 216 patients in northwestern Turkey. *Annals of hematology*. 2015;94(3):459-66.
20. Harrington WJ, Minnich V, Hollingsworth JW, Moore CV. Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura. *The Journal of laboratory and clinical medicine*. 1951;38(1):1-10.
21. Shulman NR, Marder VJ, Weinrach RS. Similarities between known antiplatelet antibodies and the factor responsible for thrombocytopenia in idiopathic purpura. Physiologic, serologic and isotopic studies. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1965;124(2):499-542.
22. Cooper N, Bussel J. The pathogenesis of immune thrombocytopaenic purpura. *British journal of haematology*. 2006;133(4):364-74.
23. Blanchette V, Carcao M. Approach to the investigation and management of immune thrombocytopenic purpura in children. *Seminars in hematology*. 2000;37(3):299-314.

24. Kuwana M, Kaburaki J, Ikeda Y. Autoreactive T cells to platelet GPIIb-IIIa in immune thrombocytopenic purpura. Role in production of anti-platelet autoantibody. *The Journal of clinical investigation*. 1998;102(7):1393-402.
25. Kaushansky K, Drachman JG. The molecular and cellular biology of thrombopoietin: the primary regulator of platelet production. *Oncogene*. 2002;21(21):3359-67.
26. Ballem PJ, Segal GM, Stratton JR, Gernsheimer T, Adamson JW, Slichter SJ. Mechanisms of thrombocytopenia in chronic autoimmune thrombocytopenic purpura. Evidence of both impaired platelet production and increased platelet clearance. *The Journal of clinical investigation*. 1987;80(1):33-40.
27. Houwerzijl EJ, Blom NR, van der Want JJ, Esselink MT, Koornstra JJ, Smit JW, et al. Ultrastructural study shows morphologic features of apoptosis and para-apoptosis in megakaryocytes from patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2004;103(2):500-6.
28. Semple JW, Freedman J. Increased antiplatelet T helper lymphocyte reactivity in patients with autoimmune thrombocytopenia. *Blood*. 1991;78(10):2619-25.
29. Stasi R. Immune thrombocytopenia: pathophysiologic and clinical update. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2012;38(5):454-62.
30. Kistangari G, McCrae KR. Immune thrombocytopenia. *Hematology/oncology clinics of North America*. 2013;27(3):495-520.
31. Praituan W, Rojnuckarin P. Faster platelet recovery by high-dose dexamethasone compared with standard-dose prednisolone in adult immune thrombocytopenia: a prospective randomized trial. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2009;7(6):1036-8.
32. Newton JL, Reese JA, Watson SI, Vesely SK, Bolton-Maggs PH, George JN, et al. Fatigue in adult patients with primary immune thrombocytopenia. *European journal of haematology*. 2011;86(5):420-9.
33. Nørgaard M, Severinsen MT, Lund Maegbaek M, Jensen A, Cha S, Sørensen HT. Risk of arterial thrombosis in patients with primary chronic immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study. *British journal of haematology*. 2012;159(1):109-11.
34. Enger C, Bennett D, Forssen U, Fogarty PF, McAfee AT. Comorbidities in patients with persistent or chronic immune thrombocytopenia. *International journal of hematology*. 2010;92(2):289-95.
35. Sarpatwari A, Bennett D, Logie JW, Shukla A, Beach KJ, Newland AC, et al. Thromboembolic events among adult patients with primary immune thrombocytopenia in the United Kingdom General Practice Research Database. *Haematologica*. 2010;95(7):1167-75.
36. Kühne T, Buchanan GR, Zimmerman S, Michaels LA, Kohan R, Berchtold W, et al. A prospective comparative study of 2540 infants and children with newly diagnosed

idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) from the Intercontinental Childhood ITP Study Group. *The Journal of pediatrics*. 2003;143(5):605-8.

37. Miller E, Waight P, Farrington CP, Andrews N, Stowe J, Taylor B. Idiopathic thrombocytopenic purpura and MMR vaccine. *Archives of disease in childhood*. 2001;84(3):227-9.
38. Braester A. Pseudothrombocytopenia as a pitfall in the treatment of essential thrombocythemia. *European journal of haematology*. 2003;70(4):251-2.
39. George JN, Woolf SH, Raskob GE, Wasser JS, Aledort LM, Ballem PJ, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood*. 1996;88(1):3-40.
40. Mittal S, Blaylock MG, Culligan DJ, Barker RN, Vickers MA. A high rate of CLL phenotype lymphocytes in autoimmune hemolytic anemia and immune thrombocytopenic purpura. *Haematologica*. 2008;93(1):151-2.
41. Stasi R, Sarpatwari A, Segal JB, Osborn J, Evangelista ML, Cooper N, et al. Effects of eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. *Blood*. 2009;113(6):1231-40.
42. Liebman HA, Stasi R. Secondary immune thrombocytopenic purpura. *Current opinion in hematology*. 2007;14(5):557-73.
43. Brighton TA, Evans S, Castaldi PA, Chesterman CN, Chong BH. Prospective evaluation of the clinical usefulness of an antigen-specific assay (MAIPA) in idiopathic thrombocytopenic purpura and other immune thrombocytopenias. *Blood*. 1996;88(1):194-201.
44. Stasi R, Stipa E, Masi M, Oliva F, Sciarra A, Perrotti A, et al. Prevalence and clinical significance of elevated antiphospholipid antibodies in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 1994;84(12):4203-8.
45. Altintas A, Ozel A, Okur N, Okur N, Cil T, Pasa S, et al. Prevalence and clinical significance of elevated antinuclear antibody test in children and adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2007;24(2):163-8.
46. Liebman H. Other immune thrombocytopenias. *Seminars in hematology*. 2007;44(4 Suppl 5):S24-34.
47. Piel-Julian ML, Mahévas M, Germain J, Languille L, Comont T, Lapeyre-Mestre M, et al. Risk factors for bleeding, including platelet count threshold, in newly diagnosed immune thrombocytopenia adults. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2018;16(9):1830-42.
48. Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2001;97(9):2549-54.

49. 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. *International journal of hematology*. 2020;111(3):329-51.
50. Kitchens CS, Weiss L. Ultrastructural changes of endothelium associated with thrombocytopenia. *Blood*. 1975;46(4):567-78.
51. Kitchens CS. Amelioration of endothelial abnormalities by prednisone in experimental thrombocytopenia in the rabbit. *The Journal of clinical investigation*. 1977;60(5):1129-34.
52. Bussel JB. Autoimmune thrombocytopenic purpura. *Hematology/oncology clinics of North America*. 1990;4(1):179-91.
53. McMillan R. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *The New England journal of medicine*. 1981;304(19):1135-47.
54. 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*. 1984;64(6):1179-83.
55. Ben-Yehuda D, Gillis S, Eldor A. Clinical and therapeutic experience in 712 Israeli patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Israeli ITP Study Group. *Acta haematologica*. 1994;91(1):1-6.
56. Andersen JC. Response of resistant idiopathic thrombocytopenic purpura to pulsed high-dose dexamethasone therapy. *The New England journal of medicine*. 1994;330(22):1560-4.
57. Stasi R, Brunetti M, Pagano A, Stipa E, Masi M, Amadori S. Pulsed intravenous high-dose dexamethasone in adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood cells, molecules & diseases*. 2000;26(6):582-6.
58. Mazzucconi MG, Fazi P, Bernasconi S, De Rossi G, Leone G, Gugliotta L, et al. Therapy with high-dose dexamethasone (HD-DXM) in previously untreated patients affected by idiopathic thrombocytopenic purpura: a GIMEMA experience. *Blood*. 2007;109(4):1401-7.
59. von dem Borne AE, Vos JJ, Pegels JG, Thomas LL, van der L. High dose intravenous methylprednisolone or high dose intravenous gammaglobulin for autoimmune thrombocytopenia. *British medical journal (Clinical research ed)*. 1988;296(6617):249-50.
60. Alpdogan O, Budak-Alpdogan T, Ratip S, Firatli-Tuglular T, Tanriverdi S, Karti S, et al. Efficacy of high-dose methylprednisolone as a first-line therapy in adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *British journal of haematology*. 1998;103(4):1061-3.
61. Gaines AR. Acute onset hemoglobinemia and/or hemoglobinuria and sequelae following Rh(o)(D) immune globulin intravenous administration in immune thrombocytopenic purpura patients. *Blood*. 2000;95(8):2523-9.

62. Newland AC, Treleaven JG, Minchinton RM, Waters AH. High-dose intravenous IgG in adults with autoimmune thrombocytopenia. *Lancet (London, England)*. 1983;1(8316):84-7.
63. Cunningham-Rundles C, Knight AK. Common variable immune deficiency: reviews, continued puzzles, and a new registry. *Immunologic research*. 2007;38(1-3):78-86.
64. Bussel J. Intravenous immune serum globulin in immune thrombocytopenia: clinical results and biochemical evaluation. *Vox sanguinis*. 1985;49 Suppl 1:44-50.
65. Schiavotto C, Ruggeri M, Rodeghiero F. Adverse reactions after high-dose intravenous immunoglobulin: incidence in 83 patients treated for idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) and review of the literature. *Haematologica*. 1993;78(6 Suppl 2):35-40.
66. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood advances*. 2019;3(23):3829-66.
67. Press OW, Appelbaum F, Ledbetter JA, Martin PJ, Zarling J, Kidd P, et al. Monoclonal antibody 1F5 (anti-CD20) serotherapy of human B cell lymphomas. *Blood*. 1987;69(2):584-91.
68. Roll P, Palanichamy A, Kneitz C, Dorner T, Tony HP. Regeneration of B cell subsets after transient B cell depletion using anti-CD20 antibodies in rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2006;54(8):2377-86.
69. Stasi R, Pagano A, Stipa E, Amadori S. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2001;98(4):952-7.
70. Cooper N, Stasi R, Cunningham-Rundles S, Feuerstein MA, Leonard JP, Amadori S, et al. The efficacy and safety of B-cell depletion with anti-CD20 monoclonal antibody in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *British journal of haematology*. 2004;125(2):232-9.
71. Ghanima W, Khelif A, Waage A, Michel M, Tjønnfjord GE, Romdhan NB, et al. Rituximab as second-line treatment for adult immune thrombocytopenia (the RITP trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2015;385(9978):1653-61.
72. Fianchi L, Rossi E, Murri R, De Stefano V, Pagano L, Leone G. Severe infectious complications in a patient treated with rituximab for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Annals of hematology*. 2007;86(3):225-6.
73. Palandri F, Polverelli N, Sollazzo D, Romano M, Catani L, Cavo M, et al. Have splenectomy rate and main outcomes of ITP changed after the introduction of new treatments? A monocentric study in the outpatient setting during 35 years. *American journal of hematology*. 2016;91(4):E267-72.

74. Stasi R, Stipa E, Masi M, Cecconi M, Scimò MT, Oliva F, et al. Long-term observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *The American journal of medicine*. 1995;98(5):436-42.
75. Kumar S, Diehn FE, Gertz MA, Tefferi A. Splenectomy for immune thrombocytopenic purpura: long-term results and treatment of postsplenectomy relapses. *Annals of hematology*. 2002;81(6):312-9.
76. 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.
77. McMillan R, Durette C. Long-term outcomes in adults with chronic ITP after splenectomy failure. *Blood*. 2004;104(4):956-60.
78. Cortelazzo S, Finazzi G, Buelli M, Molteni A, Viero P, Barbui T. High risk of severe bleeding in aged patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 1991;77(1):31-3.
79. Aledort LM, Hayward CP, Chen MG, Nichol JL, Bussel J. Prospective screening of 205 patients with ITP, including diagnosis, serological markers, and the relationship between platelet counts, endogenous thrombopoietin, and circulating antithrombopoietin antibodies. *American journal of hematology*. 2004;76(3):205-13.
80. Li J, Yang C, Xia Y, Bertino A, Glaspy J, Roberts M, et al. Thrombocytopenia caused by the development of antibodies to thrombopoietin. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2001;98(12):3241-8.
81. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, Pullarkat V, Gernsheimer TB, Senecal FM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *The Lancet*. 2008;371(9610):395-403.
82. Bussel JB, Provan D, Shamsi T, Cheng G, Psaila B, Kovaleva L, et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2009;373(9664):641-8.
83. Bussel JB, Kuter DJ, Aledort LM, Kessler CM, Cuker A, Pendergrass KB, et al. A randomized trial of avatrombopag, an investigational thrombopoietin-receptor agonist, in persistent and chronic immune thrombocytopenia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2014;123(25):3887-94.
84. Jenkins JM, Williams D, Deng Y, Uhl J, Kitchen V, Collins D, et al. Phase 1 clinical study of eltrombopag, an oral, nonpeptide thrombopoietin receptor agonist. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2007;109(11):4739-41.
85. Garnock-Jones KP, Keam SJ. Eltrombopag. *Drugs*. 2009;69(5):567-76.

86. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, Vasey S, Mayer B, Aivado M, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *The Lancet*. 2011;377(9763):393-402.
87. Imbach P, Crowther M. Thrombopoietin-receptor agonists for primary immune thrombocytopenia. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(8):734-41.
88. Verlin M, Laros Jr RK, Penner JA. Treatment of refractory thrombocytopenic purpura with cyclophosphamide. *American journal of hematology*. 1976;1(1):97-104.
89. 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. 1984.
90. Choudhary D, Naithani R, Mahapatra M, Kumar R, Mishra P, Saxena R. Efficacy of cyclosporine as a single agent therapy in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologica*. 2008;93(10):e61-e2.
91. Kappers-Klunne M, Van't Veer M. Cyclosporin A for the treatment of patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura refractory to corticosteroids or splenectomy. *British journal of haematology*. 2001;114(1):121-5.
92. Ambriz R, Pizzuto J, Morales M, Chavez G, Guillen C, Aviles A. Therapeutic effect of danazol on metrorrhagia in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Nouvelle revue française d'hématologie*. 1986;28(5):275-9.
93. Fenaux P, Quiquandon I, Huart J, Caulier M, Bauters F. The role of danazol in the treatment of refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. A report of 22 cases. *Nouvelle revue française d'hématologie*. 1990;32(2):143-6.
94. Damodar S, Viswabandya A, George B, Mathews V, Chandy M, Srivastava A. Dapsone for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children and adults—a report on 90 patients. *European journal of haematology*. 2005;75(4):328-31.
95. Hou M, Peng J, Shi Y, Zhang C, Qin P, Zhao C, et al. Mycophenolate mofetil (MMF) for the treatment of steroid-resistant idiopathic thrombocytopenic purpura. *European journal of haematology*. 2003;70(6):353-7.
96. Taylor A, Neave L, Solanki S, Westwood JP, Terrinonive I, McGuckin S, et al. Mycophenolate mofetil therapy for severe immune thrombocytopenia. *British journal of haematology*. 2015;171(4):625-30.
97. Facon T, Caulier M, Wattel E, Jouet J, Bauters F, Fenaux P. A randomized trial comparing vinblastine in slow infusion and by bolus iv injection in idiopathic thrombocytopenic purpura: a report on 42 patients. *British journal of haematology*. 1994;86(3):678-80.
98. Tremblay G, Dolph M, Roy AN, Said Q, Forsythe A. The cost-effectiveness of eltrombopag for the treatment of immune thrombocytopenia in the United States. *Clinical therapeutics*. 2020;42(5):860-72. e8.

99. Wong RS, 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, The Journal of the American Society of Hematology*. 2017;130(23):2527-36.
100. Bussel JB, Saleh MN, Vasey SY, Mayer B, Arning M, Stone NL. Repeated short-term use of eltrombopag in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP). *British journal of haematology*. 2013;160(4):538-46.
101. Mishra K, Pramanik S, Jandial A, Sahu KK, Sandal R, Ahuja A, et al. Real-world experience of eltrombopag in immune thrombocytopenia. *American journal of blood research*. 2020;10(5):240-51.
102. Cekdemir D, Güvenç S, Özdemirkıran F, Eser A, Toptaş T, Özkocaman V, et al. A multi-center study on the efficacy of eltrombopag in management of refractory chronic immune thrombocytopenia: a real-life experience. *Turkish Journal of Hematology*. 2019;36(4):230.
103. 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*. 2017;130(23):2527-36.
104. Özdemirkıran F, Payzın B, Kiper HD, Kabukçu S, Akgün Çağlıyan G, Kahraman S, et al. Eltrombopag for the Treatment of Immune Thrombocytopenia: The Aegean Region of Turkey Experience. *Turkish journal of haematology : official journal of Turkish Society of Haematology*. 2015;32(4):323-8.
105. 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. *European journal of haematology*. 2016;97(3):297-302.
106. Mazza P, Minoia C, Melpignano A, Polimeno G, Cascavilla N, Di Renzo N, et al. The use of thrombopoietin-receptor agonists (TPO-RAs) in immune thrombocytopenia (ITP): a “real life” retrospective multicenter experience of the Rete Ematologica Pugliese (REP). *Annals of hematology*. 2016;95(2):239-44.