

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI  
İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ  
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

İMMÜN TROMBOSİTOPENİ HASTALARINDA  
TANI PARAMETRELERİ, NÜKS VE TEDAVİ  
YANITININ DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Volkan BAŞARAN

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Hatice Demet KİPER ÜNAL

İZMİR

ŞUBAT – 2023

**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI  
İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ  
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**İMMÜN TROMBOSİTOPENİ HASTALARINDA  
TANI PARAMETRELERİ, NÜKS VE TEDAVİ  
YANITININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Volkan BAŞARAN**

**TEZ DANIŞMANI  
Dr. Öğr. Üyesi Hatice Demet KİPER ÜNAL**

**İZMİR  
ŞUBAT – 2023**

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca; engin tecrübesi, bilgisi ve sevgisi ile daima yanımda olan, iç hastalıkları eğitimim boyunca teorik bilgiyle pratik bilginin birlikteğinin ne kadar önemli olduğunu her daim aklımda tutmam gerektiğini öğrenmemi sağlayan, zor anlarımda bir anne kadar samimi davranan değerli hocam Prof. Dr. Servet AKAR'a

Tez sürecinin ilk gününden itibaren bilgi ve tecrübesi kadar anlayışı ile desteğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli tez hocam Dr. Öğr. Üyesi Hatice Demet KİPER ÜNAL'a

Uzmanlık eğitim sürecinde bilgi ve tecrübeleri ile gelişmemde büyük pay sahibi olan değerli hocalarıma, uzmanlarıma

Tez süreci başta olmak üzere İzmir'de geçirdiğim bütün süre boyunca hayatı güzel kılan desteğini hep arkamda hissettiğim ve hayatımın geri kalanını birlikte yaşamak istediğim biricik eşim Elif ÇETİN BAŞARAN'a

Tıp fakültesine girdiğim günden itibaren yaşadığım her zorlukta neredeyse kendi aynı zorluğu yaşıyormuşcasına içtenlikle yanımda olan canım annem Gülnur BAŞARAN'a; zorlandığım anlarda akılcı ve gerçekçi duruşu ile bana her zaman güç veren, zorluklarla başa çıkmak konusunda başlıca rol modelim olan canım babam Bülent BAŞARAN'a ve desteğiyle hep yanımda olan canım kardeşim Umut BAŞARAN'a

Başta iç hastalıkları olmak üzere; zorlu nöbet koşullarında zorluklarla beraber başa çıkmayı başardığımız diğer tüm branşlarda çalışan Ast. Doktor arkadaşlarıma

Zorlu mesai ve nöbet koşullarını paylaştığım tüm hemşire, personel ve tıbbi sekreter arkadaşlarıma

Sadece hastanede geçirdiğim zamanı değil, arda kalan sosyal zamanı da güzelleştiren, en zor zamanlarımda yanımda olan değerli arkadaşlarım Ast. Dr. Göker ÇAKIR ve Ast. Dr. Ozan ALTINTAS'a

Hayata karşı duruşu, bakış açısı ve paylaştığımız sayısız sohbet ile dünyaya bakış açımın olgunlaşmasında büyük payı olan, birçok konuda fikir ortağı olduğumuz değerli arkadaşım Ömer Can GÖKDERE'ye

Hatırlayabildiğim en eski anılarımdan beri hep yanımda olan ve ne zaman dara düşsem yanı başımda beliren can dostum Özgün ÖZDEMİR'e

Daha hatırlayamadığım hayatı paylaştığım tüm yakınlarıma en içten saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Volkan BAŞARAN

ŞUBAT 2023

İZMİR



# İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ .....	iii
İÇİNDEKİLER .....	v
KISALTMALAR .....	vii
TABLO LİSTESİ .....	viii
ŞEKİL LİSTESİ .....	ix
GRAFİK LİSTESİ .....	ix
ÖZET .....	x
ABSTRACT .....	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. İMMÜN TROMBOSİTOPENİ .....	3
2.1.1. Tanım .....	3
2.1.2. Epidemiyoloji ve Prognoz .....	3
2.1.3. Patofizyoloji .....	4
2.1.4. Terminoloji .....	7
2.1.5. Klinik bulgular.....	8
2.1.6. Tanı ve prognoz.....	9
2.1.7. Tedavi.....	13
2.1.7.1. Kortikosteroidler.....	19
2.1.7.2. İVİG.....	21
2.1.7.3. Anıt-D.....	22
2.1.7.4. Splenektomi.....	22
2.1.7.5. Rituksimab.....	23
2.1.7.6. TPO Reseptör Agonistleri.....	24
2.1.7.7. Fostamatinib.....	27
2.1.7.8. Danazol.....	27

2.1.7.9. Diğer tedavi seçenekleri.....	28
2.1.8. Gebelikte İTP.....	30
2.1.9. İTP ve Covid-19 Pandemisi.....	31
3.YÖNTEM.....	32
3.1. Evren ve Örneklem.....	32
3.2. Verilerin toplanması ve değerlendirilmesi.....	32
3.3. Çalışmaya Alınma ve Çalışmadan Dışlanma Kriterleri.....	32
3.4. Lokal etik kurul onayı.....	32
3.5. Verilerin İstatistiksel Analizi.....	33
4.BULGULAR.....	34
5.TARTIŞMA.....	45
6.SONUÇ.....	52
7.KAYNAKÇA.....	55

## KISALTMALAR

- İTP:** İmmün trombositopeni  
**MP:** Metilprednizolon  
**DM:** Deksametazon  
**TPO:** Trombopoetin  
**TPO-RA:** Trombopoetin reseptör agonisti  
**PLT:** Platelet  
**PLR:** Platelet lenfocyte ratio  
**LDH:** Laktat dehidrogenaz  
**ASH:** American society of hematology  
**IWG:** Uluslararası çalışma grubu  
**CRP:** C-reaktif protein  
**ANA:** Anti-nükleer antikor  
**CVID:** Common variable immune deficiency  
**EBV:** Ebstein barr virüs  
**GP:** Glikoprotein  
**GP IIB/IIIA:** Glikoprotein IIb/IIIa  
**GPIB:** Glikoprotein Ib  
**HCV:** Hepatit C virüs  
**HBV:** Hepatit B virüs  
**HIV:** Human immunodeficiency virüs  
**CMV:** Sitomegalovirüs  
**HLA:** Human leukocyte antigen  
**İGG:** İmmünglobulin G  
**İVİG:** İntravenöz immünglobulin  
**MPV:** Mean platelet volume  
**MDS:** Myelodisplastik sendrom  
**HD-DXM:** High dose dexamethazone  
**NSAİİ:** Non-steroid antiinflamatuvar ilaç  
**APLA:** Anti-fosfolipid antikor  
**DC:** Dendritic cell  
**CTL:** Cytotoxic T lenfocyte

## TABLO LİSTESİ

- Tablo 1.** İTP Hastalarında Kanama Riskini Arttıracak Durumlar
- Tablo 2.** Tedaviye Yanıtın Değerlendirmesinde Bakılan Kriterler
- Tablo 3.** Demografik ve Klinik Ölçümlerin Betimsel İstatistikleri ve Normalliğinin Sınanması
- Tablo 4.** Hastaların Demografik ve Klinik Özelliklerine Göre Dağılımı
- Tablo 5.** Tanı ve Nüks Zamanlarının Dağılımı
- Tablo 6.** 1. Basamak Tedavi Özelliklerinin Dağılımı
- Tablo 7.** 2. 3. 4. Basamak Tedavi Özelliklerinin Dağılımı
- Tablo 8.** Demografik ve Klinik Özellikler ile PLT Grubun İlişkisi
- Tablo 9.** Tedavi Özellikleri ile PLT Grubun İlişkisi
- Tablo 10.** Demografik, Klinik Özellikler ile Nüks Durumunun İlişkisi
- Tablo 11.** Demografik, Klinik Özellikler ile Nüks Sayısının İlişkisi
- Tablo 12.** Demografik, Klinik Özellikler ile Steroid Yanıtı İlişkisi
- Tablo 13.** Ölçümlerin Nüks Durumuna göre Karşılaştırılması
- Tablo 14.** Ölçümlerin Nüks Sayısına göre Karşılaştırılması
- Tablo 15.** Ölçümlerin Steroid Yanıtına göre Karşılaştırılması

## ŞEKİL LİSTESİ

**Şekil 1.** İTP patofizyolojisi

**Şekil 2.** İTP tedavi algoritması

## GRAFİK LİSTESİ

**Grafik 1.** Demografik ve Klinik Özelliklerin Dağılımı

**Grafik 2.** Kanama presentasyonunun dağılımı

**Grafik 3.** Tanı ve Nüks Zamanlarının Dağılımı



## ÖZET

**Giriş ve amaç:** İmmun trombositopeni (İTP), trombosit sayısında düşüklük ile seyreden, kanamaya yatkınlık oluşturan otoantikör ilişkili bir hastalıktır. İTP tanısı için eşik trombosit değeri  $100 \times 10^3 / \text{mm}^3$  olarak belirlenmiştir. Erişkin İTP’de tanı sekonder trombositopeni yapan nedenlerin dışlanması ile konur. Erişkin İTP’de tedaviye başlamayı gerektirecek eşik trombosit değeri tartışmalı olmakla birlikte genel olarak  $30 \times 10^3 / \text{mm}^3$  kabul edilir; ancak ana belirleyici klinik bulgulardır. Birinci basamak tedavide kortikosteroid ve intravenöz immunoglobulin (İVİG), ikinci basamak tedavide, splenektomi, rituksimab ve diğer immunsupresif ajanlar, trombopoetin (TPO) reseptör agonistleri bulunmaktadır. Bu çalışmada hastanemiz hematoloji kliniğine, Ocak 2016-Aralık 2020 tarihleri arasında trombositopeni nedeniyle başvuran hastalar taranmış olup; İTP tanısı almış olanlarının tanı anı parametreleri, tedaviye yanıt ve nüks oranlarının araştırılması, tedaviye yanıt ve nüks olasılığını etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi ve bu sonuçların literatür ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve yöntem:** Çalışmamızda Ocak 2016-Aralık 2020 tarihleri arasında, İ.K.Ç.Ü Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji kliniğine başvuran İTP tanısı almış hastalardan dahil etme kriterlerimizi sağlayan 121 hasta çalışmaya alındı. Dahil edilme kriterlerini karşılayan hastaların başvuru klinikleri, tanı anındaki laboratuvar değerleri, hangi tedavileri aldıkları, takiplerinde tedaviye yanıt ve nüks oranları incelendi. Elde edilen veriler SPSS 26.0 programı ile analiz edildi.

**Bulgular:** İTP tanılı 121 hasta (75 kadın ve 46 erkek) çalışmaya dahil edildi. Hastaların %64,5’i 60 yaş altında idi. Medyan tanı yaşı 47 olup; tanı anında hastaların büyük çoğunluğunun (%75,2) yaşı 60’ın altında görüldü. Akut atak dışında başvuran hastalar da olduğundan başvuru anında hastalara tedavi başlanma oranı %81’di. 1. Basamak tedavide hastaların %98’ine steroid tedavisi başlanmış olup; steroid alanlarda metil prednizolon (MP) uygulanma oranı %83,7, deksametazon (DM) uygulanma oranı %16,3 bulundu. Başvuru tedavisi olarak tek başına ya da steroidle kombine olarak İVİG kullanılma oranı %25,5 idi. Ancak sonraki nükslerde kullanım da değerlendirildiğinde 1. Basamak

tedavi dahilinde toplam IVIG kullanma oranı %44,8 bulundu. Hastalarda steroid tedavisine yanıt oranı %73,6, sonrasında nüks görülme oranı %70,2'ydi. Hastaların steroid yanıtı ile cinsiyet, tanı yaşı ve tanı mevsimi arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı. Steroid yanıtı olanlarda kadın hasta oranı daha yüksek (%70,8) olup, steroidde yanıtı olmayan hastaların büyük çoğunluğu (%71,4) >60 yaş olarak izlendi. Steroid yanıtı olanlarda daha çok kış aylarında tanı konulduğu (%31,5), nükslerin ise daha çok ilkbahar aylarında görüldüğü (%30) gözlemlendi ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Steroidlere yanıt ile LDH düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuş olup, tanı anı LDH değerinin yüksek olmasının daha iyi steroid yanıtı ile ilişkili olduğu görüldü. Hastalarda 1. basamakta herhangi bir zamanda İVİG alanlarda İVİG tedavisine yanıt oranı %88,6, sonrasında nüks görülme oranı %56,8'di. 2. basamak tedavi alan hastalarda en sık tedavi tercihinin %52,6 ile splenektomi, 3. Basamak tedavi alan hastalarda en sık tedavi tercihinin %36,4 ile rituksimab olduğu görüldü. 4. Basamak tedavi gereksinimi olan 3 hastada ise azatioprin, eltrombopag ve splenektomi 1'er hasta olarak tercih edilmişti. Takipte nüks görülen 61 Hastanın 31'inde (%.51) nüks sayısının 3 ve üzerinde olduğu saptandı. Takip sürecinde nüks izlenmeyen hastalarda tanı yaşının daha yüksek olduğu (57,1) izlendi. Nüks sayısı farklı hastalar arasında tanı anındaki nötrofil düzeyi ve tanı yaşı bakımından istatistiksel anlamlı fark gözlemlendi. Nüks sayısı yüksek olan hastalarda nötrofil sayısı ( $6160/\text{mm}^3$ ) daha yüksek olup, nüks sayısı düşük olanlarda ise tanı yaşı daha yüksekti (51,23). Bu bulgularla birlikte tanı yaşı daha yüksek olan hastalarda hem nüks oranının hem de nüks sayısının daha düşük olduğu sonucu çıkarıldı. Hastaların steroid sonrası nüks durumu ile cinsiyet, yaş, tanı yaşı, tanı mevsimi, kanama prezentasyonu arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı. PLR ve MPV değerleri ile steroid yanıtı ve nüks durumu / sayısı arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

**Sonuç:** Primer İTP tanılı hastaların retrospektif değerlendirildiği çalışmamızda, literatürle ve hastalığın otoimmün karakteriyle uyumlu olarak kadınlarda daha sık izlendiği görüldü. Medyan tanı yaşı 47 olup, literatürde yer alan verilere kıyasla daha genç bir hasta popülasyonu olduğu gözlemlendi. Başvuru anında kanama prezentasyonu ve hayatı tehdit edici kanama varlığı literatürdekine benzer oranlarda izlendi. Patofizyolojisinde viral infeksiyonlarla indüklenen

immün aktivasyonun da olası olduğu İTP tanısının, hastalarımızda daha çok kış aylarında konulduğu, nükslerin de daha çok ilkbahar aylarında geliştiği gözlenmekle birlikte, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak ilk basamak tedavide hastaların hemen hemen tamamında tek başına ya da IVIG ile kombine olarak steroid tedavisi kullanılmış olup; hastalarımızın steroid yanıtı (%73,6) literatürdeki verilerle karşılaştırıldığında benzer bulundu. İlk tedavide steroidle kombine olarak IVIG uygulanmasının yanıt oranlarını arttırdığı görüldü. Hasta grubumuzda 2. basamak tedavi olarak en sık splenektominin tercih edildiği görülmüş olup, bu tercihin nedenleri olarak; görece daha genç ve komorbiditesi az bir hasta popülasyonumuz olması, splenektomi ile kalıcı yanıt oluşma ihtimali nedeniyle hasta ve hekim tercihlerinin bu yöne kayması düşünülebilir. 2. Basamakta splenektomi seçeneğini Rituksimab tedavisi izlemekte olup, Rituksimab 3. Basamakta en sık tercih edilen tedavi modalitesi olmuş (%36,4) ve literatürle kıyaslandığında tedavi cevabının daha iyi ve nüks oranının daha düşük olduğu görülmüştür. TPO-RA olan Eltrombopag, hastalarımızda 2. , 3. ve 4. basamaklarda sırasıyla %10,5, %18,2 ve %33,3 oranında kullanılmış olup, yanıt ve nüks oranları literatürdekine benzerdir. Çalışmamızda tanı anı nötrofil sayısı yüksek olan hastaların daha fazla sayıda nüks etme eğiliminde olduğu görülmüş olup, bu hastaların daha yakın takip edilmesi gerekebileceği düşünülmüştür. Tanı anı LDH değerinin referans aralıkları dahilinde de olsa görece yüksek olmasının daha iyi steroid yanıtı ile ilişkili olduğu görüldü. İTP hastalarında steroid yanıtı ve nüks riski ile ilişkili faktörlerin belirlenmesi yüksek riskli hasta grubunu ayırt etmek ve bu hastaların takip-tedavi planlarını oluşturmada yardımcı olacaktır. Mevcut verilerin çok daha geniş hasta gruplarında yapılacak prospektif çalışmalarla desteklenmesi gereklidir.

**Anahtar Kelimeler:** İmmün trombositopeni, steroid yanıtı, nüks sayısı, LDH

## ABSTRACT

**Purpose:** Immune thrombocytopenia (ITP) is an autoantibody-related disease characterized by low platelet count and predisposing to bleeding. Threshold platelet value for the diagnosis of ITP was determined as  $100 \times 10^3/\text{mm}^3$ . In adult ITP, the diagnosis is made by excluding causes of secondary thrombocytopenia. Threshold platelet value to start treatment in adult ITP is controversial, but it is generally accepted as  $30 \times 10^3/\text{mm}^3$ ; however, the main determinant is clinical findings. First-line therapy includes corticosteroids and intravenous immunoglobulin (IVIG), second-line therapy includes splenectomy, rituximab and other immunosuppressive agents, and thrombopoietin (TPO) receptor agonists. In this study, patients who applied to the hematology clinic of our hospital between January 2016 and December 2020 due to thrombocytopenia were screened; It was aimed to investigate the parameters at the time of diagnosis, response to treatment and recurrence rates, to evaluate the factors affecting the response to treatment and the probability of recurrence, and to compare these results with the literature in those diagnosed with ITP.

**Materials and Methods:** In our study, 121 patients who met our inclusion criteria from patients diagnosed with ITP who applied to the Hematology Clinic of İ.K.Ç.Ü Atatürk Training and Research Hospital between January 2016 and December 2020 were included in the study. Application clinics, laboratory values at the time of diagnosis, which treatments they received, response to treatment and relapse rates were examined in patients who met the inclusion criteria. The obtained data were analyzed with SPSS 26.0 program.

**Results:** 121 patients (75 women and 46 men) diagnosed with ITP were included in the study. 64.5% of the patients were under the age of 60. The median age at diagnosis was 47; The majority of the patients (75.2%) were under 60 years of age at the time of diagnosis. Since there were also patients who applied outside of the acute attack, the rate of initiation of treatment at the time of admission was 81%. Steroid treatment was started in 98% of the patients in the first-line treatment; The rate of methyl prednisolone (MP) administration was 83.7%, and the rate of dexamethasone (DM) administration was 16.3% in steroid patients. The rate of using IVIG alone or in combination with steroids was 25.5%.

However, when the use in subsequent recurrences was also evaluated, the rate of using IVIG within the first line treatment was found to be 44.8%. The response rate to steroid treatment was 73.6%, and the rate of recurrence afterward was 70.2%. A statistically significant correlation was found between the steroid response of the patients and their gender, age at diagnosis, and season of diagnosis. The proportion of female patients who responded to steroids was higher (70.8%), and the majority of patients (71.4%) who did not respond to steroids were >60 years old. It was observed that patients who responded to steroids were mostly diagnosed in winter months (31.5%), and recurrences were more common in spring months (30%), but it was not found to be statistically significant. A statistically significant correlation was found between response to steroids and LDH level, and it was seen that higher LDH value at the time of diagnosis was associated with better steroid response. The response rate to IVIG treatment was 88.6%, and the rate of recurrence after IVIG was 56.8% in patients who received IVIG at any time in the first step. Splenectomy was the most common treatment choice with 52.6% in patients receiving second-line treatment, and rituximab was the most common treatment choice in patients receiving third-line treatment, with 36.4%. Azathioprine, eltrombopag and splenectomy were preferred as 1 patient in 3 patients who needed 4th line treatment. It was found that the number of recurrences was 3 or more in 31 (.51%) of the 61 patients who relapsed during the follow-up. It was observed that the age at diagnosis was higher (57.1) in patients without recurrence during the follow-up period. A statistically significant difference was observed in terms of neutrophil level at the time of diagnosis and age at diagnosis between patients with different number of recurrences. The neutrophil count (6160/mm<sup>3</sup>) was higher in patients with high recurrence rate, and the age at diagnosis was higher in patients with low recurrence rate (51,23). With these findings, it was concluded that both the recurrence rate and the number of recurrences were lower in patients with a higher age at diagnosis. There was no statistically significant relationship between the patients' post-steroid relapse status and gender, age, age at diagnosis, season of diagnosis, and bleeding presentation. There was no significant correlation between PLR and MPV values and steroid response and relapse status/number.

**Conclusion:** In our study, in which patients with a diagnosis of primary ITP were evaluated retrospectively, it was observed that it was observed more frequently in women, consistent with the literature and the autoimmune character of the disease. The median age at diagnosis was 47 years, and a younger patient population was observed compared to the data in the literature. Bleeding presentation and life-threatening bleeding at the time of admission were observed at rates similar to those in the literature. Although it was observed that the diagnosis of ITP, in which immune activation induced by viral infections is possible in its pathophysiology, was mostly made in the winter months and the recurrences mostly developed in the spring months, it was not found to be statistically significant. In our study, in accordance with the literature, steroid therapy was used alone or in combination with IVIG in almost all patients in the first-line treatment; Steroid response of our patients (73.6%) was found to be similar when compared with the data in the literature. It was observed that the administration of IVIG in combination with steroid in the first treatment increased the response rates. In our patient group, it was seen that splenectomy was most frequently preferred as the second-line treatment, and as the reasons for this preference; Because of our relatively younger patient population with low comorbidity, and the possibility of a permanent response with splenectomy, a shift in patient and physician preferences in this direction can be considered. Rituximab treatment followed the splenectomy option in the 2nd step. Eltrombopag was used in our patients with TPO-RA at a rate of 10.5%, 18.2% and 33.3% in the 2nd, 3rd and 4th steps, respectively, and the response and recurrence rates were similar to those in the literature. In our study, it was observed that patients with high neutrophil count at the time of diagnosis tended to relapse more, and it was thought that these patients might need to be followed up more closely. It was observed that a relatively high LDH value at the time of diagnosis, even within reference ranges, was associated with a better steroid response. Determining the factors associated with steroid response and recurrence risk in ITP patients will help to distinguish the high-risk patient group and to establish follow-up-treatment plans for these patients. Existing data need to be supported by prospective studies in much larger patient groups.

**Keywords:** Immune thrombocytopenia, steroid response, number of recurrences, L



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

İmmün trombositopeni (İTP), trombosit sayısında düşüklük ile seyreden, kanamaya yatkınlık oluşturan otoantikör ilişkili bir hastalıktır. İTP tanısı için eşik trombosit değeri  $100 \times 10^3 / \text{mm}^3$  olarak belirlenmiştir. İTP, yetişkinlerde asemptomatik trombositopeninin en sık sebebidir (1). Erişkin İTP’de tanı sekonder trombositopeni yapan nedenlerin dışlanması ile konur. İTP hastalarında morbidite ve mortaliteye neden olan bulgu kanamadır. Tanı sırasında hastanın kanama dışında yakınması olmamalıdır (2). Hastalığın görülme sıklığı bölgesel olarak değişmekle birlikte insidansı 2-5/100.000 arasında tahmin edilmektedir. Tanı anında ortalama yaş 55- 60’tır. 60 yaş altı tanı alan hastalarda kadın cinsiyet hakimiyeti mevcut iken ilerleyen yaş ile her iki cinsiyette benzer sıklıkta görülmektedir (3).

Trombositopeninin nedeni; trombositlere karşı oluşan otoantikörler nedeni ile trombositlerin retiküloendotelial sistemde yıkılması ve kemik iliğinde trombosit üretimindeki artış ile karşılanamamasından kaynaklanmaktadır (4). Yeni tanı konmuş İTP fazı tanıdan itibaren ilk 3 aylık dönemi ifade eder. Persistan (ısrarcı) İTP tanımı tanıdan itibaren 3-12 aylarda olup spontan remisyona girmeyen veya tedavi kesildiğinde remisyonda kalmayan olguları kapsar. Kronik İTP 12 ay veya daha fazla süren İTP olguları için kullanılmaktadır (5). Cevap için mutlaka klinik bulguların düzelmesi gereklidir. Tam cevap denebilmesi için trombosit sayısının  $>100 \times 10^3 / \text{mm}^3$  olması gereklidir. Trombosit sayısı  $30-100 \times 10^3 / \text{mm}^3$  arasında olan veya başlangıç trombosit sayısının en az 2 katına ulaşmış olgular cevaplı olarak kabul edilmektedir. Trombosit sayısı  $<30 \times 10^3 / \text{mm}^3$  olan ve başlangıç trombosit sayısının 2 katına ulaşmamış olgular cevapsız olgular olarak tanımlanmaktadır. Erişkin İTP’de tedaviye başlamayı gerektirecek eşik trombosit değeri tartışmalıdır, ana belirleyici klinik bulgulardır. Trombosit sayısı  $<30 \times 10^3 / \text{mm}^3$  olanlarda veya trombosit sayısı  $>30 \times 10^3 / \text{mm}^3$  olup kanama bulgusu/riski olan hastalarda tedavi başlanmalıdır (5). Birinci basamak tedavide kortikosteroid ve intravenöz immunoglobulin (İVİG), ikinci basamak tedavide splenektomi, rituksimab ve diğer immunsupresif ajanlar, trombopoetin (TPO) reseptör agonistleri bulunmaktadır (5).

Çalışmamızda 2016-2020 yılları arasında İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği’nde takip edilmiş 18 yaş

üstü, primer İTP tanılı hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Tanı parametreleri, tedaviye yanıt ve nüks oranlarının araştırılması, tedaviye yanıt ve nüks olasılığını etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi ve bu sonuçların literatür ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.



## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1. İMMUN TROMBOSİTOPENİ**

#### **2.1.1. Tanım**

İmmün trombositopeni (İTP), trombosit sayısında düşüklük ile seyreden, kanamaya yatkınlık oluşturan otoantikör ilişkili bir hastalıktır. İTP ilk olarak P.G. Werlhof tarafından 1735 yılında tanımlanmıştır.

İTP'de trombosit yıkımında artış ön plandadır. Trombositlerin ve kemik iliğinde megakaryositlerin hücre yüzeyinde yer alan membran glikoproteinlerine (GP) karşı oluşan otoantikörler nedeni ile trombositlerin retiküloendotelyal sistemde yıkılması ve bu durumun kemik iliğinde megakaryosit üretiminde artış ile karşılanamamasından kaynaklı trombositopeni meydana gelir (6-8).

Trombositlere karşı gelişen otoantikörler aynı zamanda megakaryopoezi de etkileyebilmekte, kemik iliğinde megakaryosit sayısında azalma veya trombosit yapımında bozulmaya neden olabilmektedir (4,9). Bu mekanizmadaki bozukluğun şiddeti; trombositopenin ciddiyetini, dolayısıyla hastanın kliniğini etkilemektedir.

Sıklıkla asemptomatik seyreden bu hastalık; minor mukozal kanamalardan hayatı tehdit eden iç organ kanamalarına kadar farklı kliniklerle karşımıza çıkmaktadır (5). Hastaların ancak %5-6'sında şiddetli kanama görülmektedir (10).

#### **2.1.2. Epidemiyoloji ve Prognoz**

Yetişkinlerde sık görülen bir trombositopeni nedeni olmasına rağmen epidemiyolojisi net değildir. Hastalığın görülme sıklığı bölgesel olarak değişmekle birlikte insidansı 2-5/100.000 arasında, prevalansı da 9-10/100.000 arasında tahmin edilmektedir. Tanı anında ortalama yaş 55-60'tır. Doğurganlık çağındaki kadınlarda aynı yaş grubu erkeklere göre daha sık görüldüğü, 60 yaş üzerinde ise cinsiyet dağılımının benzer olduğu görülmektedir. Ayrıca pek çok çalışmada genç kadın hastalarda daha sık görüldüğü belirtilmiştir (11-14).

Danimarka popülasyonuna dayalı bir çalışmada, yetişkin İTP hastalarında kanama epizotları, enfeksiyon ve kardiyovasküler olaylar nedeniyle genel nüfusa kıyasla ölüm oranında 1,3-2,2 kat artış olduğu ortaya koyulmuştur (2).

### 2.1.3. Patofizyoloji

İTP'de periferik kandaki trombosit sayısındaki azalma, hızlanmış trombosit klirensinden ve bozulmuş trombosit üretiminden kaynaklanmaktadır. Trombosit otoantijenlerine karşı immün toleransın kaybı, İTP patofizyolojisinde trombosit otoantijenlerinin anormal tanınmasına, ardından T ve B hücrelerinin aktivasyonuna yol açan kritik bir basamaktır (15).

Otoantikör aracılı trombosit yıkımı, İTP'de trombosit yıkımının kanonik mekanizmasıdır. Anti-glikoprotein (GP) otoantikörleri ile kaplanan trombositler, retikuloendotelial sistemdeki Fcy reseptörleri (FcyR) aracılığıyla makrofajlar tarafından zamanından önce yok edilmektedir (16).

Otoantikörler ayrıca kompleman bağımlı sitotoksiste ve trombosit apoptozunu indükleyerek trombosit yıkımını hızlandırmaktadır (17-20).

Trombosit otoantikör üretimi, makrofajlar/dendritik hücreler (DC), T ve B hücreleri arasındaki karmaşık etkileşimleri içerir. Yükseltilmiş yüzey CD86 ekspresyonu, azalan indoleamin 2,3-dioksijenaz (IDO) seviyeleri ve azalan plazmasitoid DC sayıları gibi DC'lerdeki kusurlar, otoreaktif T hücrelerinin uyarılmasının artmasına ve düzenleyici T hücrelerinin (Treg) indüksiyonunun bozulmasına neden olmaktadır (21-23).

Makrofajlar, fagosite edilmiş trombositleri işleyerek, otoantijenleri T-helper hücrelerine sunmaktadır (24). Aktif İTP'li hastalarda makrofajlar üzerinde inhibitör FcyR ekspresyonunda azalma, M1 makrofaj polarizasyonunda artış ve enflamatuvar CD16+ monosit sayısında artış gözlenmiştir. Bunların opsonize trombositlerin artmış fagositozu ve otoreaktif T hücresi hazırlığı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (25,26).

Bir çalışmada, İTP hastalarından alınan dalak makrofajlarında CD86 ve insan lökosit antijeni (HLA-DR) düzeylerinin arttığını, ancak FcyR dengesinin değişmediğini göstermiştir (16).

CD4+ T hücreleri, aktivasyonları ve plazma hücrelerine dönüşmeleri için B hücrelerine kritik ikincil sinyaller sağlamaktadır. Proinflamatuvar T1, T17 ve T22 soylarına (27,28), doğru aşırı polarizasyon gelişimi, aktivasyon kaynaklı hücre ölümüne (AICD) direnç (29) ve GP-'nin oligoklonal genişlemesi dahil olmak üzere düzensiz CD4+ T hücre yanıtlarına sebep olarak, İTP'nin gelişiminde rol oynamaktadır (30).

İTP hastalarında periferik kanda, dalak ve kemik iliğinde foliküler T (TFH) hücre sayıları da artmaktadır, bu da B hücre yardım aktiviteslerinin artış yönünde düzenlendiğini göstermektedir (31,32).

Buna karşılık, İTP'de dolaşımdaki ve dalaktaki Treg'lerin sayısal olarak azaldığı ve işlevsel olarak bozulduğu, bunun da İTP'nin devamına büyük ölçüde katkısı olduğu bulunmuştur (33-35). Makrofajlar, DC'ler ve T hücrelerinin yanı sıra, kusurlu düzenleyici B hücreleri (Breg'ler), bellek B hücrelerinin genişlemesi ve uzun ömürlü plazma hücreleri gibi B hücresi alt kümelerindeki anormallikler de İTP'de otoantikör üretiminde önemli rol oynamaktadır (36,37).

İTP hastalarının yaklaşık %20-40'ında saptanabilir anti-GP otoantikörleri yoktur, bu da trombosit yıkımında alternatif mekanizmaların olduğunu düşündürmektedir. Birçok çalışma, İTP hastalarının periferik kanından veya dalağından CD8+ sitotoksik T lenfositlerinin (CTL'ler), hedef trombosit MHC sınıf I peptitlerinin CD8+ tarafından tanınmasına rağmen, doğrudan trombositleri parçalayabildiğini veya granzim-B ve perforin (38-41) yoluyla trombosit apoptozu indükleyebildiğini göstermiştir. Karaciğerdeki hepatosit Ashwell-Morell reseptörleri yoluyla desialilasyon aracılı trombosit fagositozu, İTP'de FcγR'den bağımsız trombosit eradikasyonunun başka bir mekanizmasıdır (42,43).

CTL'ler ve anti-GP otoantikörleri, trombosit yüzey glikanlarının desialilasyonunu indükleyerek erken trombosit klirensine yol açabilmektedir (44).

Son yapılan araştırmalarda, desialize edilmiş trombositlerin Makrofaj galaktoz lektin (MGL) veya Kupfer hücre reseptörünün (KCR), trombositler üzerindeki N-asetilgalaktozamin (GalNAc), galaktoz ile etkileşimi yoluyla karaciğer Kupfer hücreleri tarafından temizlendiği öne sürülmüştür (45,46). Ancak, İTP'de desialile edilmiş trombositlerin temizlendiği kesin mekanizmayı açıklayabilmek için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

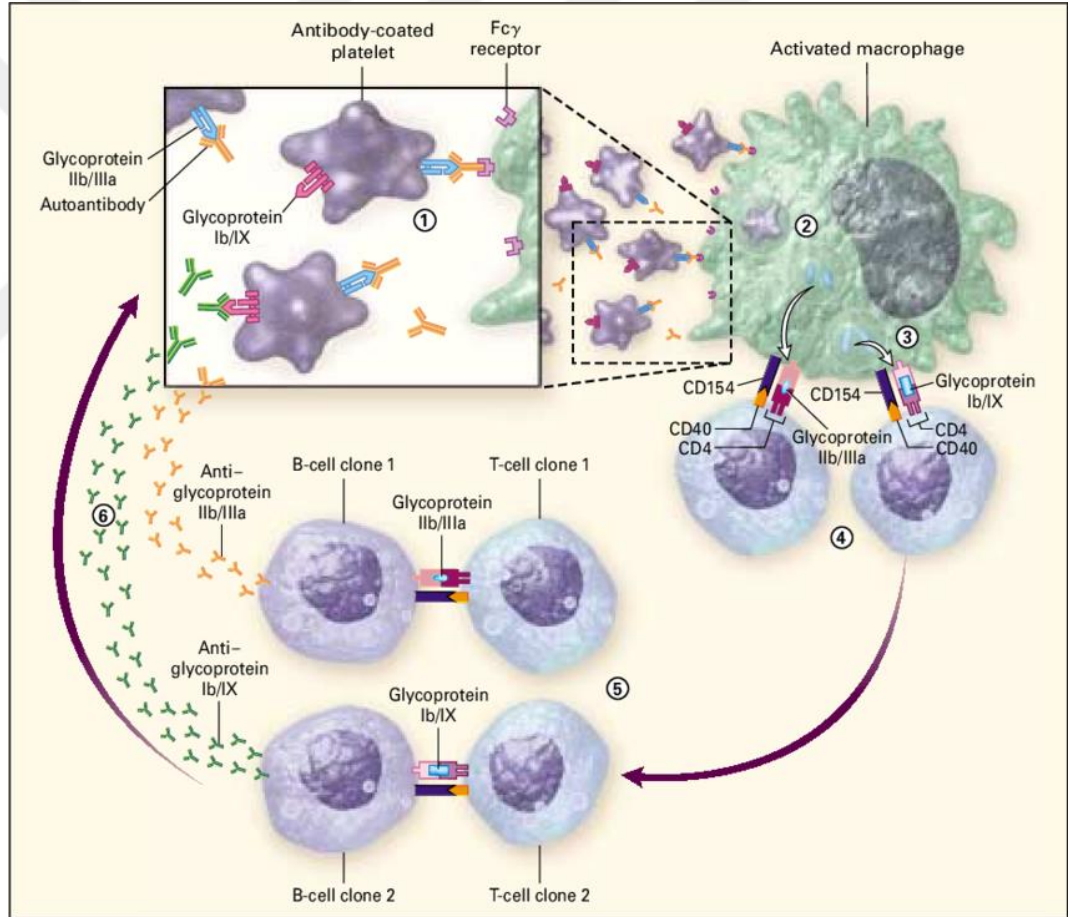
Trombosit döngüsü ile ilgili yapılan çalışmaların çoğu, İTP hastasında trombopoezin azaldığını veya normal olduğunu ve mutlak retiküle trombosit sayılarının azaldığını ortaya çıkarmıştır (47,48), bu da kemik iliğinde nispeten yetersiz trombosit üretimi olduğunu düşündürmektedir. Megakaryositlere bağlandıktan sonra, anti-GP otoantikörleri, megakaryositlerin farklılaşmasına, olgunlaşmasına ve apoptozuna müdahale edebilmektedir (49-51).

Kemik iliğindeki trombosit otoreaktif CTL'leri, Fas'ın aşağı regülasyonu ve Bcl-xl'in yukarı regülasyonu yoluyla megakaryosit apoptozunu da bozabilmektedir

(52). VLA-4 ve CX3CR1 ekspresyonunun artması nedeniyle İTP hastalarında CTL'lerin kemik iliğine alınımının arttığı bulunmuştur (53).

Ek olarak, mezenkimal kök hücreler ve endotelial progenitör hücreler (54-56), düzensiz T ve B hücre alt kümeleri (57) ve nispeten yetersiz trombopoetin seviyelerindeki kusurlarla gösterilen anormal kemik iliği mikro ortamının tümü, bozulmuş trombosit üretimi ile ilişkilidir (58). Dikkat edilmesi gereken nokta, belirtilen bu patolojik mekanizmalar, hastalığın heterojenitesi nedeniyle farklı hastalarda değişen roller oynayabilmektedir. Hangi mekanizmanın baskın olduğunu tespit edebilmek, patogenez odaklı bireyselleştirilmiş tedavinin uygulanması için kritik öneme sahiptir.

İTP'nin varsayılan patofizyolojisi Şekil-1'de özetlemiştir.



Şekil 1. İTP patofizyolojisi

Kaynak: [https://www.researchgate.net/figure/Pathogenesis-of-Epitope-Spread-in-Immune-Thrombocytopenic-Purpura-The-factors-that\\_fig1\\_11445998](https://www.researchgate.net/figure/Pathogenesis-of-Epitope-Spread-in-Immune-Thrombocytopenic-Purpura-The-factors-that_fig1_11445998)

#### 2.1.4. Terminoloji

**İTP Kısaltması:** Uzun yıllar idiopatik (immün) trombositopenik purpuranın kısaltması olarak kullanılmış olmasına rağmen hastaların bir kısmında purpura görülmemesi sebebi ile İTP İmmün trombositopeni'nin kısaltması olarak, 'İdiopatik' terimi yerine de 'primer' terimi kabul edilmiştir.

**Trombositopeni sınırı:** Trombosit sayısı  $100-150 \times 10^3/\text{mm}^3$  arasında olan erişkinlerde herhangi bir klinik bulgu beklenmemesi ve takipte ağır trombositopeni gelişme riskinin düşük olması nedeni ile erişkin İTP hastalarında trombositopeni için alt sınır  $100 \times 10^3/\text{mm}^3$  olarak kabul edilmiştir. Bu üst sınır, gebeliğe bağlı trombositopeniyi dışlamak için daha uygun bulunmuştur.

**Primer İTP:** İzole trombositopeni ( $100 \times 10^3/\text{mm}^3$ ) ile seyreden bir otoimmün hastalıktır. Primer İTP bir dışlama tanısı olup, trombositopeni yapan diğer sebeplerin ekarte edilmesi gerekmektedir.

**Sekonder İTP:** Primer İTP dışındaki bütün immün trombositopeniler bu grupta yer alır.

- 1) Otoimmün hastalıklar: Sistemik lupus eritematozus, antifosfolipid sendromu, otoimmün tiroidit
- 2) Enfeksiyonlar: Hepatit virüslerine bağlı akut ve kronik enfeksiyonlar (HCV, HBV), HIV, Parvovirüs, CMV, H. pylori enfeksiyonu, diğer sistemik enfeksiyonlar (tüberküloz, bruselloz)
- 3) İlaçlar: Digoksin, heparin, beta laktam antibiyotik, sülfonamid, furosemid, kaptopril vb.
- 4) Aşılar
- 5) İmmün yetersizlik sendromları: 'Common variable immune deficiency' (CVID) ve diğer immün yetersizlikler
- 6) Lenfoproliferatif hastalıklar: kronik lenfositik lösemi, lenfomalar
- 7) Solid tümörler: Prostat, akciğer, meme, gastrointestinal kanserler

8) Transfüzyon (post-transfüzyon purpura)

**Yeni tanı İTP:** Tanıdan itibaren ilk 3 aylık dönemi ifade eder.

**Persistan (ısrarcı) İTP:** Tanıdan itibaren 3-12 aylarda olup spontan remisyona girmeyen veya tedavi kesildiğinde remisyonda kalamayan olguları kapsar.

**Kronik İTP:** 12 ay veya daha fazla süren İTP olguları için kullanılmaktadır.

**Ciddi İTP:** Tedaviyi zorunlu kılmak için yeterli sayıda kanama semptomlarının varlığı veya farklı bir trombosit arttırıcı ajan veya artmış bir dozla ek terapötik müdahale gerektiren yeni kanama semptomlarının ortaya çıkması (1,5).

### 2.1.5. Klinik bulgular

Kanamanın ciddiyeti trombosit sayısına bağlı olmaksızın, sadece semptom ve bulgulara dayanarak sınıflandırılabilir. Bu sınıflandırmaya göre:

1. Semptom yoktur.
2. Hafif semptomlar: Çok az sayıda peteşi ve ekimoz, nadiren minör epistaksis vardır. Günlük yaşam çok az etkilenir.
3. Orta derecede semptomlar: Daha ciddi cilt ve mukoza lezyonları, daha problemleri epistaksis ve menoraji vardır.
4. Ağır semptomlar: Transfüzyon ya da hospitalizasyon gerektiren kanama (menoraji, epistaksis, melena) epizodları mevcuttur, yaşam kalitesi ciddi şekilde etkilenir.

### 2.1.6. Tanı ve Prognoz

Amerikan Hematoloji Derneği (ASH) ve İTP üzerine uluslararası çalışma grubu (IWG), 2019'da İTP'nin teşhisi ve yönetimi için kılavuzlarını güncelledi. İTP, bir “altın standart” tanı testinin bulunmaması nedeniyle bir dışlama tanısı olmaya devam etmektedir (59).

Erişkin İTP’de tanı koymak için öncelikle sekonder trombositopeni yapan nedenler dışlanmalıdır (60).

Tanı sırasında değerlendirilmesi gereken basamaklar aşağıda belirtilmiştir:

- Hastanın kanama dışında yakınması olmamalıdır: Konstitüsyonel semptomlar (Ateş, kilo kaybı, terleme...), eklem ağrısı, ağızda yaralar, karın şişliği, purpura dışında cilt döküntüleri, sarılık gibi yakınmaların primer İTP’de görülmesi beklenmez.
- İmmün trombositopeniye neden olabilecek olabilecek aşılama, yakın zamanda geçirilmiş infeksiyonlar, tekrarlayan infeksiyon atakları, kronik hepatit öyküsü, gebelik morbiditesi, otoimmün hastalıklara ait öykü anamnezde bulunmamalıdır.
- Soygeçmişte trombositopeni ve buna eşlik edecek anomaliler (kalıtsal trombositopeni yapabilecek hastalıklara ait bulgular: işitme sorunları, böbrek yetersizliği, iskelet anomalileri vb sorgulanmalıdır).
- Fizik muayenede kanama bulguları dışında patolojik bulguya rastlanmamalıdır. Özellikle lenfadenopati veya hepatosplenomegali varlığında sekonder nedenler akla gelmelidir.

- Laboratuvar bulgusu olarak tam kan sayımında izole trombositopeni olmalıdır. Anemi varsa bu demir eksikliği anemisi gibi açıklanabilir bir nedene dayanmalıdır. Direkt antiglobulin (Coomb's) testi ve retikülosit sayımı (Evan's sendromu açısından) yapılmalıdır.
- Periferik yaymada atipik hücre, şistositler, Döhle cisimciği, eritrosit ve lökositlerde displazi bulgusu olmamalıdır. Dev trombositler görülebilir, yalancı trombositopeni dışlanmalıdır. Tedavi kararı, trombosit sayısının periferik yayma ile değerlendirilmesinden sonra verilmelidir.
- Protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanının normal olması beklenir.
- Biyokimyasal analizde eritrosit sedimentasyon hızı, karaciğer enzimleri, LDH, kreatinin, protein elektroforezinde gama globulin miktarı, serum immünglobulin miktarları ve bilirubinler açıklanabilir nedenler dışında normal olmalıdır
- HIV, hepatit virüsleri (HCV, HBV) serolojisi bakılmalıdır (60)
- Kan grubu tayini yapılmalıdır
- Helicobacter pylori testi: Dispeptik semptomları olan hastalarda, özellikle Helicobacter pylori enfeksiyonu prevalansının yüksek olduğu bölgelerde, üre nefes testi veya dışkı antijen testi kullanılarak Helicobacter pylori enfeksiyonunun tespiti yapılabilir. Dışkı antijen testi klinik veya laboratuvar hemoliz kanıtı olan İTP hastaları için uygundur.

- Kemik İliği İncelemesi (kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi): Erişkin hastalarda anamnez, fizik muayene, periferik kan incelemesi ve biyokimyasal incelemelerde bir anormallik saptanmadıysa kemik iliği incelemesine gerek yoktur. Ancak tanı sırasında veya izleminde primer İTP ile ilişkilendirilemeyen, başka hematolojik hastalık düşündürecek bulguları olanlarda mutlaka kemik iliği incelemesi yapılmalıdır. 60 yaşın üstündeki hastalarda veya splenektomi yapılacak olan olgularda kemik iliği incelemesi yapılabilir.

Çin İTP kılavuzları yanlış teşhis oranını en aza indirmek için, ayrıca kemik iliği muayenesi ve antinükleer antikorlar (ANA'lar), anti-fosfolipid antikorlar, anti-tiroid antikorları, tiroid fonksiyonu ve pıhtılaşma parametreleri için testleri temel değerlendirme olarak önermektedir (61,62).

Çin'de Batı ülkelerine göre aplastik anemi (AA) insidansının daha yüksek ve MDS'nin ortalama başlangıç yaşının ise daha düşük olması bu farklı yaklaşımları yansıtabilmektedir. Bu nedenle kemik iliği incelemesi yanlış tanı oranını azaltmaya ve tanı süresini kısaltmaya yardımcı olabilmektedir (63,64).

Çin İTP rehberi ayrıca trombosit antijeninin (MAIPA) monoklonal antikora özgü immobilizasyonu veya akış sitometrik immüno bead dizisi, serum trombopoietin seviyeleri, Helicobacter pylori enfeksiyonu, doğrudan antiglobulin testi ile anti-GP otoantikorlarının saptanmasını içeren özel laboratuvar testlerini ve Parvovirüs, EBV ve CMV DNA miktarının tayini de listelemektedir (65). Bu testlerin İTP tanısı için rutin olarak yapılmasına gerek yoktur; ancak hedefe yönelik testler, özel semptom, fizik muayene ve laboratuvar bulguları olan bazı durumlarda yararlı olabilmektedir. Anti-GP otoantikor, İTP tanısı için oldukça spesifiktir, ancak duyarlılık nispeten düşüktür. Anti-GP otoantikorlarının varlığı, primeri sekonder İTP'den ayırt edemese de immün trombositopeni tanısını doğrulamada yardımcı olabilmektedir (66).

MDS, kemik iliği yetmezliği sendromu ve kalıtsal trombositopenileri dışlamak için, son dönemde yeni nesil dizilemenin maliyetindeki düşüş

sayesinde, tam ekzom dizileme (WES), tüm genom dizileme veya hedef gen dizileme gibi genomik tahliller, multirefrakter hastalar veya splenektomi planlanan durumlarda değerli bilgiler sağlayabilmektedir (67,68).

Tedavilere yanıtın, özellikle intravenöz immünoglobulin (İVİG) tedavisine yanıtın İTP tanısının doğrulanmasında büyük değer taşıdığı da vurgulanmaktadır. Bu nedenle, özellikle tedaviye iyi yanıt alınamayan hastalarda ve yeni semptom, bulgu ve yeni laboratuvar bulguları olan olgularda, hastalığın seyri sırasında tanının yeniden değerlendirilmesi önem taşımaktadır.

İTP hastalık süresine göre yeni tanı (<3 ay), persistan (3-12 ay) ve kronik (>12 ay) fazlara ayrılmaktadır. Erişkin hastalarda kronikleşme olasılığı çocuklar hastalardan daha fazladır. Ayrıca, tanı anında daha yüksek trombosit sayısı ve ANA'ların ve anti-tiroid antikorların varlığı, hastalığın kronikleşmesi konusunda öngörü sağladığı düşünülmektedir (69,70).

Yeni tanı konan hastalarda kanamayla ilgili olayların görülme oranı, kronik vakalara göre önemli ölçüde daha yüksektir (71).

Erişkin İTP hastalarının %1,5-1,8'inde kafa içi kanama (ICH) görülebilmektedir (72).

Çin'de yapılan ülke çapındaki çok merkezli bir çalışmada, yetişkin İTP'de kafa içi kanamanın mortalitesi %33,8 olarak saptanmış ve risk faktörlerinin intraparenkimal kanama, trombosit sayısı  $\leq 10 \times 10^3 / \text{mm}^3$  olması, ciddi enfeksiyonlar ve geçmişte şiddetli kanama olayları geçirmesi olduğunu bildirmiştir (73). Okkült serebral mikro kanamalar, trombosit sayısı  $< 30 \times 10^3 / \text{mm}^3$  olan İTP hastalarının neredeyse %50'sinde görüldüğü düşünülmektedir (74).

Çoğu çalışma İTP hastalarında tromboembolizm riskinin hafif düzeyde arttığını göstermektedir (75,76). Ayrıca, İTP'li yetişkin hastalarda yaşam kalitesinde bozulma olduğu bildirilmiştir (77).

### 2.1.7. Tedavi

İTP çoğunlukla asemptomatik seyretmektedir. Erişkin İTP’de tedaviye başlamayı gerektirecek eşik trombosit değeri tartışmalıdır, ana belirleyici klinik bulgulardır. Tedaviye başlama kararında ve tedavi yönetiminde önem arz eden faktörler; yaş, kanama, kanamaya meğil yaratan ek hastalıklar ve kanama riskini artıran ilaç kullanım öyküsüdür. Ek olarak hastaların yaşam tarzı, planlanan tedavilerin komplikasyonları, operasyon planı, hasta beklentileri tedaviyi etkileyen diğer faktörlerdir.

Güncel uluslararası uzlaşma raporuna göre, İTP tedavisi genel olarak başlangıç/acil tedavi, devam tedavi ve çoklu tedaviye yanıtız hastalar için rejimler olarak ayrılmaktadır (60).

Trombosit sayısı  $>30 \times 10^3/\text{mm}^3$  olan asemptomatik hastalarda değerlendirilmesi gereken kanama riskini arttıracak durumlar Tablo-1’de belirtilmiştir. Bu tabloda belirtilen özelliklerden herhangi birine sahip olmayan hastaların, eğer bir kontrendikasyon yok ise tedavisiz takip edilmesi önerilmektedir (5).

**Tablo 1.** İTP hastalarında kanama riskini arttıracak durumlar

İleri yaş (>60-65)
Daha önce geçirilmiş kanama öyküsü
Gastrointestinal sorunlar: aktif peptik ülser hastalığı, inflamatuvar barsak hastalığı vb.
İlaçlar: Antikoagülan ilaçlar, antiagregan ilaçlar, NSAİİ'lar, kemoterapötikler, kinin...
Hemostazı bozacak başka sorunların olması: Karaciğer sirozu, üremi, koagülasyon anormallikleri gibi...
Kontrolsüz hipertansiyon
Kafa travması ve diğer travmatik olaylar, cerrahi girişim, doğum
Yaşam biçimi, meslek koşulları
Gıdalar ve gıda ekleri: bitki çayları, tonik, tahin

Özellikle 60 yaş üstü ve daha önce kanama öyküsü olan hastaların daha yüksek kanama riskine sahip olduğu görülmüştür. Kanama riskini artıran faktörler arasında için net bir trombosit değeri tanımlanmasa da  $30 \times 10^3/\text{mm}^3$ 'ün altında trombosit sayısı olan hastaların kanama risklerinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir (78).

İTP hastalarında kanama şiddeti, tedaviye başlama ve yanıt değerlendirmesinin temel belirleyicilerinden biri olması nedeni ile, İTP'ye özgü kanama değerlendirme aracı (ITP-BAT) kullanılarak derecelendirilebilmektedir (79). Şiddetli kanama riski yüksek olan hastaların belirlenmesi, trombosit sayısı yüksek olan hastalarda bile yaşamı tehdit eden kanamaları önlemek için tedavinin zamanında başlatılmasına yardımcı olabilmektedir (80,81).

CARMEN-France kayıtlarından elde edilen veriler, antikoagulan tedavi kullanan, 80 yaş ve üstü çok yaşlı İTP hastalarında ciddi kanama için ana risk faktörü olduğunu ve bu nedenle daha yakından izlemenin gerekli olduğunu göstermiştir (82).

Amerikan hematoloji derneği (ASH) trombosit sayısı  $30 \times 10^3/\text{mm}^3$ 'ün üstünde yeni tanı almış asemptomatik olan veya küçük mukokutanöz kanaması olan hastalarda tedavisiz izlem önermektedir. Ancak kanama riskini artıran faktörler mevcutsa özellikle; hastanın 60 yaş üzerinde olması, ek hastalıkları olması ve antiagregan/antikoagulan tedavi alıyor olması gibi durumlarda tedavi verilmesi önerilmektedir. Yeni tanı ve trombosit sayısı  $30 \times 10^3/\text{mm}^3$ 'ün altında, asemptomatik veya küçük mukokutanöz kanaması olan hastaların tedavisinde ise izlem yerine kortikosteroidler önerilmektedir (59).

**Başlangıç tedavisi:** Pulse yüksek doz deksametazon (HD-DXM, 40 mg/gün, 4 gün, maksimum 3 kür) veya prednizo (lo)ne (2 hafta süreyle 1 mg/kg/gün, 80 mg/gün'ü aşmayan, kademeli azaltma ve 6-8 haftada sonlandırma), %60-80'lik bir ilk yanıt oranıyla en sık kullanılan rejimdir. İVİG, yeni teşhis edilmiş İTP hastalarının %80'inden fazlasında trombosit sayısını hızla yükseltebilen, yaygın olarak kullanılan başka bir başlangıç tedavisidir; ancak nispeten pahalıdır ve yanıt genellikle geçicidir (83). İVİG genellikle 1 g/kg/gün dozunda 1-2 gün süreyle veya 0,4 g/kg/gün dozunda 5 gün süreyle uygulanır. İntravenöz anti-RhD Ig, dalağı intakt Rh-pozitif hastalarda İVİG'e bir alternatif olarak önerilmiştir. Ne kortikosteroidler, İVİG, ne de anti-RhD Ig, İTP'nin kronik gelişimini önleyerek doğal seyrini değiştirememektedir. Bu nedenle, ilk yanıtı iyileştirmek ve sürekli yanıtı sürdürmek halen zordur. Bu koşullar altında, başlangıç tedavisinin etkisini yoğunlaştırmak için erken kombinasyon stratejileri geliştirilmiştir.

İki büyük randomize kontrollü çalışmada, daha önce tedavi görmemiş İTP hastalarında önceden yüksek doz deksametazon ile Rituksimab'ın birlikte kullanımı araştırılmıştır. Bu çalışmaların sonucunda yüksek doz deksametazona Rituximab eklenmesinin erken yanıt oranlarını yükseltmediğini, buna karşın 6. ve 12. ayda SRR'yi (sürekli yanıt oranı) önemli ölçüde iyileştirdiği saptanmıştır.

Bununla birlikte takip süresi uzatıldığında, rituksimabın dahil edilmesinin, 1 yılı aşan sürede genel bir yanıt yararı göstermediği ortaya koyulmuştur (84,85).

Ayrıca başka bir meta analizde; kombinasyon tedavisinin 1 yıl içinde SRR'de benzer bir iyileşme sağladığını, ancak zaman içinde nüks oranında hiçbir üstünlüğü olmadığını göstermiştir (86). Eklenen toksisite ve maliyetler dikkate alındığında, mevcut kılavuzlara göre yeni tanı almış İTP hastalarında kortikosteroidlere Rituksimab eklenmesi rutin olarak önerilmemektedir ve bu kombinasyon rejimini değerlendirmek için daha sağlam verilere ihtiyaç duyulmaktadır.

**Acil tedavi:** Hayatı tehdit eden kanaması olan veya acil ameliyat gerektiren hastalarda, trombosit sayısını hızla artırmak için sıklıkla kombinasyon tedavilerine ihtiyaç duyulmaktadır. Şimdiye kadar, İTP'nin acil tedavisini karşılaştıran geniş bir randomize kontrollü çalışma eksikliği vardır ve önerilerin çoğu gözlemsel çalışmalara veya uzman görüşlerine dayanmaktadır. İTP üzerine uluslararası çalışma grubu (IWG), İVİG, intravenöz kortikosteroidler ve trombosit transfüzyonunun genel destekleyici bakımla birlikte kullanılmasını önermektedir. TPO-RA'lar ayrıca, özellikle acil bir kanama durumunda refrakter İTP'si olan hastalarda yanıt oranını artırmak ve erken nüksü azaltmak için nispeten daha agresif dozlarda eşzamanlı olarak uygulanabilmektedir (87).

Vinca alkaloidleri de düşünülebilir, ancak periferik nöropati riski dikkate alınmalıdır. Antifibrinolitikler, rekombinant aktive faktör-VII ve oral kontraseptifler (menorajili kadın hastalar için) gibi İTP patogenezi hedeflemeyen diğer ajanlar, belirli koşullar altında aktif kanamayı durdurmada yardımcı olabildiği bilinmektedir.

**Devam tedavisi:** Yeni tanı İTP hastalarının başlangıç tedavilerine nispeten yüksek yanıt oranlarına sahip olmalarına rağmen, bunların büyük çoğunluğu hastalık nüksetmekte ve hastaların yaklaşık %60-70'i kalıcı veya kronik İTP'ye ilerleyeceği bilinmektedir. İlk basamak tedavide yanıt alınamayan hastalarda, sonraki tedaviler tıbbi ve cerrahi tedaviler olarak sınıflandırılabilir ve terapötik seçimler öncelikle kaynakların mevcudiyetine, başlangıç süresine, yan etkilere ve hasta veya hekim tercihinine bağlı olmaktadır. Bunun nedeni, sonraki tedavi

seçeneklerini doğrudan karşılaştıran randomize kontrollü çalışmaların olmaması ve tedavi kararlarına yon verecek biyobelirteçlerin olmamasıdır. Sađlam kanıtlara sahip mteakip tıbbi seçenekler arasında trombopoetik ajanlar, Rituksimab ve Fostamatiniib yer almaktadır. Bir sonraki tedaviyi karar verirken, hastalar farklı seçeneklerin etkinlikleri ve sınırlamaları hakkında bilgilendirilmeli ve tedavi karar verme sūrecine katılmaya teşvik edilmelidir (88).

Birinci basamak tedaviler; kortikosteroidler, intravenoz immunoglobulin (İVİG) ve anti-D dir (89).

İkinci basamak tedaviler; splenektomi ve anti - CD20 ajanı Rituksimab gibi immūn baskılayıcı ajanlardan, Romiplostim ve Eltrombopag gibi TPO - reseptor agonistlerinden oluşur (59).

Son yıllarda, çeşitli altta yatan mekanizmaları hedefleyen yeni terapötik ajanların geliştirilmesinde ilerleme olmuştur. Son dōnemde, yeni ajanlar veya mevcut ilaçların yeni kombinasyonları ile tedavilerin optimize edilmesinde būyuk ilerlemeler kaydedilmiştir (90).

Yeni terapötik ajanlar ve ortaya çıkan kanıtlar, özellikle persistan ve kronik hastalar için, immūnsupresyondan kademeli olarak uzaklaşmayı kolaylaştırmıştır.

**Tablo 2.** Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde bakılan kriterler

<b>Yanıtın Niteliği</b>
<b>Tam Yanıt:</b> trombosit sayısı 100.000/mm <sup>3</sup> ve üstünde olup kanamanın olmaması
<b>Yanıt:</b> trombosit sayısı 30.000/ mm <sup>3</sup> ve üstünde olup, başlangıçtaki değerlerin en az 2 katına çıkmış olması ve kanamanın olmaması
<b>Yanıt zamanı:</b> Tedaviye başlandıktan, tam yanıt ya da yanıt elde edilene kadar geçen süre
<b>Yanıtızsız:</b> trombosit sayısı <30.000/ mm <sup>3</sup> ya da başlangıçtaki değerlerin 2 katından az artmış olması ya da kanama varlığı
<b>Tam yanıt ya da yanıt'ın kaybı:</b> Tam yanıt alınmış hastada trombosit sayısının <100.000/mm <sup>3</sup> inmesi veya kanama gelişmesi; yanıt alınmış hastada ise trombosit sayısının <30.000/ mm <sup>3</sup> ya da başlangıçtaki değerlerin 2 katından az hale gelmesi veya kanama olması

İTP hastalarında verilen tedavilerin yanıt değerlendirilmesinde bazı kriterlere göre tanımlamalar yapılmıştır (1). Tedaviye yanıtın niteliğini belirlemek amacıyla standardize edilen kriterler Tablo 2’de gösterilmiştir.

Trombosit sayısı  $30 \times 10^3/\text{mm}^3$  olması veya kanamanın önlenmesi için devamlı ya da aralıklı olarak en az 2 ay kortikosteroid kullanması gereken hastalar kortikosteroid bağımlı olarak tanımlanmaktadır.

Refrakter İTP tanımlaması için iki gereklilik mevcuttur. İlki splenektomi yapılmış olması, ikincisi ise splenektomi sonrası trombositopenik seyreden hastada kanama bulguları veya tedaviyi gerektirecek klinik koşulların varlığıdır. Eğer splenektomi yapılmamış/yapılamamış bir İTP hastasında birçok tedavi şekline (kortikosteroid, intravenöz immunoglobulin, immüsupresifler vb.)

yanıtsızlık söz konusu ise ‘bir veya daha fazla ajana (hangileri olduğu belirtilerek) cevapsız yeni başlangıçlı/ısrarcı/ kronik İTP olarak belirtilmelidir (5).

İTP üzerine uluslararası çalışma grubu (IWG), azalan splenektomi oranı nedeniyle artık “refrakter” terimini kullanmamaktadır. Bununla birlikte, "refrakter İTP" tanımı genellikle, özellikle trombopoetik ajanlar ve Rituksimab veya splenektomi olmak üzere çoklu tedavi basamağının başarısız olduğu hastalar için ayrılmıştır (61,62,91).

### **2.1.7.1. Kortikosteroidler**

Erişkin İTP’de birinci basamakta tercih edilen ilaçlardır. Glukokortikoid steroid hormonlarının farmakolojik türevleridir ve sitozolik reseptörlere bağlanırlar. Kortikosteroidler üç farklı mekanizma ile etki göstermektedir; vasküler stabiliteyi arttır, antikor üretimini azaltır, Fc reseptörleri aracılığıyla antikor ile kaplı trombositlerin klirensini azaltır (92,93).

Kortikosteroidlerin İTP’nin süresi üzerinde etkisinin olmadığı, trombosit sayısının daha hızlı biçimde, daha güvenli bir düzeye yükseltebildiği bilinmektedir.

Trombosit sayısında artışın ivedilik gerekmediği ve kortikosteroide kontrendikasyonun bulunmadığı durumlarda oral kortikosteroidler birinci basamak tedavide tercih edilir. Bu tedavinin süresi ile ilgili kesin bir karar olmasa da ASH 2019 rehberinde, 6 haftanın altındaki tedavilerin kortikosteroidlerin yaratabileceği yan etkilerden kaçınmak açısından daha uygun olduğunu belirtmiştir. Sıklıkla ilk iki hafta içerisinde yanıt görülmesi beklenir. Trombosit değerinin  $30-50 \times 10^3 / \text{mm}^3$  olması hedeflenir. Erişkin İTP’de prednizolon dozu 1-2 mg/kg/gün’dür. Bu tedavinin uzun dönem remisyon oranlarının düşük olduğu görülmüştür. Diğer bir yaklaşım ise yüksek doz kortikosteroid tedavisidir. Ülkemiz şartlarında metil prednizolon veya deksametazon tercih edilmektedir. Bu tedavide yüksek doz metilprednizolon 500 mg-1 g/gün veya yüksek doz deksametazon 40 mg/gün 4 gün ayda bir kez; 40 mg/gün 4 gün 14 günde bir toplam 4 kez kullanılır (59).

Kortikosteroid kesildikten sonra hastaların yaklaşık %20-40'ı tedavi yanıtını sürdürebilmiştir (94).

Yüksek doz deksametazon tedavisinin, kısa süreli yüksek doz metilprednizolon tedavisi veya İVİG'e kıyasla daha uzun süreli yanıt oluşturduğu bildiren çalışmalar mevcuttur (95-97).

Matschke J ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da İTP tedavisinde yüksek doz deksametazonun günlük prednizondan önemli ölçüde daha uzun süreli remisyon sağladığı gösterilmiştir (98).

Bazı sporadik çalışmalar, yüksek doz deksametazon tedavisinin prednizolondan daha yüksek sürekli yanıt oranı (SRR) oluşturduğunu bildirmiş olsa da (98,99), çoğu randomize klinik çalışma ve yapılan bir meta analiz, yüksek doz deksametazon ile prednizolon arasındaki sürekli yanıt oranında herhangi bir fark bulunmadığını desteklemektedir. Ancak yüksek doz deksametazonun prednizolondan daha hızlı bir yanıt elde edebilmesi ve daha iyi bir güvenlik profiline (steroidle ilişkili komorbiditelerin daha düşük insidansı) sahip gibi görünmesi dikkate değerdir (100,101).

ASH 2019 rehberinde de yeni İTP tanısı konmuş yetişkin hastalarda, hedef değere hızlı ulaşmak için yüksek doz deksametazonun tercih edilebileceği belirtilmiştir (59). Ancak yüksek doz deksametazon çok yaşlı hastalarda ve psikiyatrik hastalık öyküsü olanlarda nöropsikiyatrik komplikasyonların ortaya çıkmasına neden olabilmektedir (102) ve bundan kaçınılmalıdır. Bu gibi durumlarda, daha kısa süreli (örn. 4 hafta) prednizon ve daha hızlı azaltma daha çok tercih edilir.

Kortikosteroid tedavisinin en önemli komplikasyonları; hiperglisemi, hipertansiyon, kilo alımı, sıvı retansiyonu, glokom, psikoz, dispeptik yakınmalar, ülser oluşumu, myopati ve osteopenidir. Bu komplikasyonların olmasını engellemek amacıyla trombosit sayısı  $100 \times 10^3/\text{mm}^3$  olunca steroid dozu yarıya indirilerek, bu şekilde 3 haftaya tamamlanması önerilebilmektedir. Tercih edilen tedavi dozu ve süresine bağlı olarak hastalar bu olası yan etkiler açısından takip edilmesi gerekmektedir (59).

### 2.1.7.2. İVİG

İVİG' in etki mekanizması net olarak anlaşılamamıştır ancak birkaç mekanizmanın üzerinde durulmaktadır. Bunlar; makrofajlar üzerindeki Fc reseptörleri üzerinde antikor aracılı trombositlerin klerensinin bloke edilmesi, inhibitör Fc reseptör IIb ekspresyonunu uyarması ve otoreaktif antikorların klerensinin artırılmasıdır. Ayrıca T hücresi alt gruplarının daha yüksek bir Treg oranına ve daha düşük bir Th17 oranına doğru modülasyonu vardır (103,104).

İVİG, kortikosteroid tedavisine yanıt alınamadığı durumlarda ya da kortikosteroidin olası komplikasyonlarından kaçınılmak istendiğinde öncelikli tedavi olarak düşünülebilmektedir. Günlük 1 g/kg iki gün veya 400 mg/kg beş gün kullanılması önerilmektedir.

Etki süresi yaklaşık 2-4 hafta kadardır. Etki süresinin kısa olması nedeni ile ve hızlı yanıt oluşturması sayesinde acil cerrahi girişim öncesi veya hayatı tehdit eden kanama durumlarında ya da ikinci basamak tedavi öncesi kullanılabilir bir tedavi olarak görülmektedir. Ancak böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ve tromboz riski yüksek olgularda dikkatli kullanılmalıdır. Anti-GPIIb/IX otoantikorlarının varlığı, İVİG'e zayıf yanıtın bir göstergesi olabilmektedir (105), ancak bu bulgu birkaç rapor arasında tutarsızlık göstermekte olup, doğrulanma ihtiyacı devam etmektedir (106).

İVİG tedavisinin yan etki profili genellikle hafiftir. Sık görülen yan etkilerinden baş ağrısı genellikle ilk infüzyon sırasında meydana gelebilmektedir. Bulantı, ateş, aseptik menenjit, anafilaksi, hemolitik anemi, viral enfeksiyon bulaşma riski diğer olabilecek yan etkilerdendir.

Etkinliğinin üstün olduğunu destekleyen çalışmalar olsa da remisyon açısından başlangıç tedavisinde farklılık görülmediğini destekleyen çalışmalar da mevcuttur (107).

Aslan ve ark. nın çalışmasında da akut İTP tedavisinde, yüksek doz metilprednizolon ve İVİG tedavileri verilen iki grup arasında anlamlı fark saptanmadığı bildirilmiştir (108).

Kısa süreli yüksek doz tedavi veya İVİG'e kıyasla düşük doz steroid tedavisinin (3 haftalık tedavi ardından yavaş yavaş azaltarak kesme yöntemi) daha uzun süreli yanıt oluşturduğu ASH kılavuzunda belirtilmektedir.

### **2.1.7.3. Anti-D**

İntravenöz anti-RhD Ig, dalağı intakt Rh-pozitif hastalarda İVİG'e bir alternatif olarak önerilmiştir. Anti-RhD kaplı eritrositler, makrofaj FcγR'leri doyurabilir ve otoantikör aracılı plak yıkımını inhibe edebilmektedir. 50 µg/kg'lık bir dozda tek bir anti-RhD Ig infüzyonu, yeni tanı konmuş İTP hastalarında ortalama yanıt süresi 3-4 hafta olmak üzere %65'lik bir genel yanıt oranı sağlayabilmektedir (109).

Anti-RhD Ig tedavisi ile ilgili en büyük endişe, akut böbrek yetmezliği ve yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) ile nadir fakat hayatı tehdit eden şiddetli intravasküler hemoliz epizotlarının ortaya çıkmasıdır. Anti-RhD Ig pek çok ülkede bulunmadığından yaygın olarak kullanılmamaktadır.

### **2.1.7.4. Splenektomi**

Kortikosteroide dirençli veya tekrarlayan İTP hastalarında en etkili tedavilerden olmaya devam etmektedir. Splenektomi ile trombosit yıkımının ana bölgesi ve otoantikör üretimi ortadan kaldırılmış olmaktadır.

Günümüzde ortaya çıkan cerrahi olmayan ilaçların mevcudiyeti nedeniyle splenektomi daha az tercih edilmekle birlikte, uzun süreli remisyon için hala en iyi şansı sunmaktadır. Ayrıca, splenektomiden sonra tam yanıtı ulaşılamamasına rağmen, çoğu hastada hastalığın daha hafif seyrini gösterdiğine ve tıbbi tedaviye daha iyi yanıt verdiğine dair kanıtlar mevcuttur (110,111).

Splenektomi, %60 oranında tam remisyon sağlayabilmektedir. Ancak cerrahi bir prosedür olduğu için vakaların yaklaşık %25' inde ameliyatla ilgili komplikasyonlar gelişebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Cerrahi komplikasyon insidansı ve mortalite oranları 60 yaş üstü hastalarda nispeten daha yüksektir (112).

Çoğu kılavuz, splenektomiye tanıdan sonraki 12-24 ay boyunca önermektedir, çünkü bazı hastalarda spontan remisyon veya trombosit sayısında hemostatik düzeyde stabilizasyon ihtimali mevcuttur (59,60).

Splenektomiden önce hastalık tanısının yeniden doğrulanması gereklidir ve bu gibi durumlarda kemik iliği değerlendirmesi, anti-GP otoantikör testleri ve serum TPO seviyeleri gibi testler yardımcı olabilmektedir (66).

Splenektomi, İTP hastalarında venöz tromboembolizm riskinde kalıcı artışa neden olabilmektedir (113,114). Bu nedenle postoperatif tromboprofilaksi yüksek riskli vakalarda uygulanmalıdır. Ayrıca splenektomi yapılan İTP hastalarında artmış bir enfeksiyon riski bulunmaktadır (115). Splenektomize erişkin hastalarda antibiyotik profilaksisinin gerekliliği hala belirlenmemiştir ve bağışıklığı baskılanmış vakalar veya aşılama zayıf yanıt verenler gibi yüksek riskli hastalarda antibiyotik profilaksisi önerilmektedir. Ayrıca, hastalar enfeksiyonun ilk belirtisinde ampirik olarak antibiyotiklerle tedavi edilmelidir. Kapsüllü organizmalara (*Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* ve *Haemophilus influenzae*) karşı aşılar splenektomiden en az 4 hafta öncesinde veya 2 hafta sonrasında yapılmalıdır (116).

#### **2.1.7.5. Rituksimab**

Ritüksimab, CD20 ekspresye eden B hücrelerini hedef alan kimerik bir monoklonal antikördür. Yaklaşık 2 yıldır İTP için endikasyon dışı bir tedavi olarak yaygın kullanılmaktadır. Kısa vadeli yanıt oranları, standart 4 haftalık 375 mg/m<sup>2</sup> Ritüksimab dozları ile tedavi edilen hastalarda %60 ila %70 arasında değişmektedir ve yanıt genellikle 4-8 hafta içinde elde edilmektedir (117). Alternatif Ritüksimab doz şemalarında (4 hafta boyunca 100 mg/hafta, 1. ve 15. günde 1000 mg veya 375 mg/m<sup>2</sup>'lik tek bir doz gibi) kısa vadeli etkinlikte benzer sonuçlar olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (118).

Ritüksimab'ın vücuttan atılması ve B hücrelerinin kademeli olarak iyileşmesi ile çoğu hastada 6 ay sonra nüks görülmektedir. Çeşitli gözlemsel çalışmaların birleştirilmiş analizine göre, 1, 2 ve 5. yılda SRR'ler sırasıyla %38, %31 ve %21'dir. Yüksek nüks oranına rağmen, nüks eden hastaların çoğu Ritüksimab ile yeniden tedaviye yanıt vermiştir. Birkaç çalışma, nispeten kısa

hastalık süresi olan genç kadın hastaların genellikle diğer demografik özelliklere sahip hastalardan daha iyi yanıt verdiğini ileri sürmüştür (117,119).

Anti-GP otoantikörleri ve ANA'lar (120) gibi önerilen diğer öngörü faktörleri, hala doğrulama gerektirmektedir.

Yan etki profilinde akut infüzyon reaksiyonları yaygındır ve kolayca çözülebilmektedir, ancak Rituksimab ile ilgili başlıca endişeler, kronik B hücreleri tükenmesi, hipogamaglobulinemi, geç başlangıçlı nötropeni ve son derece nadir progresif multifokal lökoensefalopati nedeniyle artan enfeksiyon riskini içermektedir. Daha da önemlisi, Rituksimab, HBV reaktivasyonu riskinde artış yaratabilmesi nedeni ile aktif HBV enfeksiyonu kanıtı olan hastalar için uygun değildir (60).

İTP için başka etkili terapötik seçenekleri olmayan bazı kronik HBV hastalarda, eş zamanlı antiviral tedavilerle ve HBV-DNA yükü ve hastalık seyrinin yakından izlenmesi şartıyla rituksimab verilebilmektedir. Ek olarak, Rituksimab, COVID-19 aşılı dahil olmak üzere farklı aşılarla karşı bağışıklık tepkilerini köreltebilmektedir; bu nedenle COVID-19 salgını sırasında Rituksimab kullanımında sıkıntı yaşanmıştır.

#### **2.1.7.6. TPO Reseptör Agonistleri**

TPO-RA'lar, İTP'nin tedavi yöntemini önemli ölçüde değiştirerek, hastalık yönetiminde immünsüpresif ajanlardan kaçınabilmeyi mümkün kılmıştır. Esas olarak trombosit yıkımını azaltarak işlev gören geleneksel tedavilerin aksine, trombosit üretimini uyararak işlev gören trombopoietik ajanlar, İTP'nin yönetimini önemli ölçüde değiştirmiştir. İmmünsüpresif olmayan karakterlerinden dolayı, trombopoietik ajanlar, yeni teşhis edilmiş İTP hastaları için önemlidir.

Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) ve Avrupa İlaç Ajansı (EMA), kalıcı veya kronik İTP'nin yönetimi için 3 TPO-RA'yı onayladı: eltrombopag, romiplostim ve avatrombopag. Ek olarak, rhTPO ve hetrombopag da Çin'de İTP için ikinci basamak tedaviler olarak ruhsatlandırılmıştır (121).

Bu trombopoetik ajanların bildirilen genel yanıt oranları, önceden tedavi edilmiş kronik hastalar için, randomize kontrollü çalışmalarda %70 ila %90 arasında değişmektedir ve bunların %50-60'ı, uzatılmış tedavi süresi ile yanıtı sürdürebilmiştir (121). Birkaç çalışma, başlangıçtaki TPO seviyesinde dikkate değer bir artış olan hastaların, nispeten normal bir TPO seviyesine sahip olanlardan daha kötü yanıt verdiğini (122,123) öne sürerken, TPO için kesme değerinin açıklığa kavuşturulması gerekmektedir. On üç randomize kontrollü çalışmayı içeren sistematik bir incelemede, Eltrombopag ve Romiplostim'in önemli ölçüde daha yüksek tedavi yanıtı (risk oranı [RR]=2.77) oluşturduğu ve kalıcı yanıt oranları (RR=7.52), daha düşük kanama olayı insidansı (RR=0.8) ve plaseboya kıyasla kurtarma tedavisine ihtiyaç duyan hasta oranının daha az (RR=0.5) olduğunu bildirmiştir (124).

Daha fazla randomize kontrollü çalışma içeren yeni bir meta analiz, TPO-RA'ların plaseboya göre daha düşük oranda tedavi başarısızlığının (RR=0.42) olduğunu ve daha düşük tüm nedenlere bağlı ölüm oranlarına (RR=0.21) sahip olduğunu ortaya koymuştur (121).

Mei ve ark. yakın zamanda yaptığı bir randomize kontrollü çalışmada rhTPO'nun (2 hafta boyunca 300 Ü/kg/gün), Eltrombopag'a (2 hafta boyunca 25 mg/gün) kıyasla, persistan İTP hastalarında 15 gün içinde daha hızlı yanıt ve daha yüksek ilk yanıt oranı elde ettiğini göstermiştir; ancak gözlem süresi daha fazla sonuç ortaya koyabilmek için çok kısa tutulmuştur (125). Bu çalışma dışında, trombopoetik ajanların etkililiğini ve güvenliğini bire bir karşılaştırmamıştır. Persistan İTP'de Eltrombopag, Romiplostim ve rhTPO artı Rituksimab'ı karşılaştıran bir meta analiz, Romiplostim ve Eltrombopag'ın trombosit yanıtı ve tedavi güvenliği açısından rhTPO artı Rituksimab'a göre üstünlüğünü göstermiştir (126), ancak dahil edilen çalışmalar heterojendir.

Eltrombopag, Avatrombopag ve Hetrombopag, dirençli veya kronik hastalarda yaklaşık %70-80'lik benzer etkilere sahip, küçük moleküllü, peptit olmayan TPO-RA'lardır. Eltrombopag genellikle 50 mg/gün dozunda oral olarak başlatılır ve hedef trombosit sayısını  $50-200 \times 10^3/\text{mm}^3$  tutmak için günde 12,5 ile 75 mg arasında titre edilir. Benzer şekilde, h-Hetrombopag tipik olarak hedef trombosit sayısını korumak için günde 2,5 ve 7,5 mg arasında ayarlanan 2,5

mg/gün'lük bir dozda başlatılmaktadır. Avatrombopag, 20 mg/gün başlangıç dozunda uygulanır ve İTP tedavisinde maksimum 40 mg/gün doza titre edilebilmektedir (127).

Romiplostim, bir IgG1-Fc bileşenine bağlı 4 TPO reseptörü bağlama bölgesine sahip bir peptittir. Hedef trombosit sayılarına ulaşmak için haftada 1 µg/kg başlangıç dozuyla deri altına enjekte edilir, bu doz maksimum 10 µg/kg/hafta'ya çıkarılabilir. Hastaların çoğu yanıt vermek için  $\geq 3$  µg/kg/hafta dozlara ihtiyaç duyduğundan, 3 µg/kg/haftalık agresif bir başlangıç dozu da kabul edilebilmektedir (128).

RhTPO, yalnızca birkaç ülkede bulunan glikosile tam uzunlukta bir TPO'dur. Kortikosteroid dirençli veya tekrarlayan İTP hastalarında %60-70'lik bir yanıt oranıyla, 2 hafta boyunca 300 Ü/kg/gün dozunda deri altından uygulanılabilmektedir [130]. RhTPO ile idame tedavisi, 3 aylık takipte İTP hastalarının %85'ini remisyonda tutabilmektedir (129).

Bu trombopoetik ajanların seçimi esas olarak ilacın mevcudiyetine, hastanın tercih ettiği uygulama şekline ve beklenen uyuma bağlıdır. Ayrıca, bir trombopoetik ajanın başarısız olması, diğerinin kullanımını engellememektedir, çünkü tedavi başarısızlığı nedeniyle TPO-RA ajanının değiştirilmesini destekleyen kanıtlar mevcuttur (130,131).

Trombopoetik ajanlar genellikle iyi tolere edilebilmektedir. Bazı çalışmalar, TPO-RA ile tedavi edilen hastalarda trombotik olayların ortaya çıkma oranında 2-3 kat artış olduğunu göstermiştir; bu nedenle, özellikle yüksek tromboembolik olay riski taşıyan hastalarda dikkat edilmelidir (132,133).

Potansiyel hepatotoksisite nedeniyle Eltrombopag veya Hetrombopag ile tedavi edilen hastalarda karaciğer fonksiyonu düzenli olarak izlenmelidir. Bu ajanların yaygın olarak görülen diğer yan etkileri arasında, genellikle ek tedavi gerektirmeyen baş ağrısı, artralji, miyalji ve baş dönmesi sayılabilmektedir.

Birkaç tek kollu çalışma, Eltrombopag ile kombinasyon halinde yüksek doz deksametazonun 6 ayda olumlu SRR'ye (%56,5-75) ve yeni teşhis edilmiş

daha önce tedavi görmemiş İTP hastalarında iyi tolere edilebilirliğe sahip olduğunu bildirmiştir (134,135).

Ek olarak, Eltrombopag veya Romiplostim, düşük doz Rituksimab ve yüksek doz deksametazon kombinasyonunu kullanan daha yoğun stratejiler önerilmiş ve küçük pilot çalışmalarda test edilmiştir (136); ancak, üç ilaçlı kombinasyonun sağladığı nüksüz sağkalımdaki iyileşmenin hala validasyon ihtiyacı vardır.

#### **2.1.7.7. Fostamatinib**

Fostamatinib, önceki rejimlerden en az birinde başarısız olan İTP hastaları için onaylanmış bir oral, dalak tirozin kinaz (Syk) inhibitörüdür. Otoantikör aracılı trombosit fagositozunun iyileştirilmesine yol açan FcγR'leri ve B hücre reseptörlerini (BCR'ler) aktive ederek başlatılan aşağı akış sinyal iletimini bloke etmektedir.

Fostamatinibin başlangıç dozu günde iki kez 100 mg'dır ve yetersiz yanıt alınan hastalarda günde iki kez 150 mg'a yükseltilebilmektedir. Kalıcı/kronik İTP'li daha önce ağır tedavi görmüş hastaların yer aldığı bir faz III randomize kontrollü çalışmada, genel yanıt (tedaviden sonraki 12 hafta içinde trombosit sayısı  $\geq 50 \times 10^9/L$ ) oranı Fostamatinib ile tedavi edilen hastalarda %43 bulunmuştur (137).

Bir çalışmada, medyan  $\geq 28$  ay boyunca Fostamatinib idame tedavisi alan hastalarda %44'lük kalıcı bir yanıt oranı gösterilmiş (138). En sık gözlenen yan etkiler, genellikle hafif ila orta şiddette olan ve hastaların %30'unda görülebilen diyare, hipertansiyon, bulantı ve transaminaz yükselmesi olmuştur (139).

#### **2.1.7.8 Danazol**

Zayıf bir androjen olarak bilinen danazolun trombosit sayısında artış etkisinin saptanması üzerine bu ilaç ilk olarak 1983 yılında İTP tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Papillödem, baş ağrısı, bulantı-kusma ve görme bozuklukları meydana gelebilmektedir. Döküntü, kilo alma, miyalji, amenore diğer yan etkileridir (5).

### 2.1.7.9 Diğer tedavi seçenekleri

Azatiyoprin, Siklosporin A, Dapson, Hidroksiklorokin, MMF ve Vinka alkaloidleri gibi diğer birçok immunosupresif veya immunomodülatör ajanlar da İTP tedavisinde kullanılabilir. Kullanımlarını destekleyen kanıtlar genellikle küçük retrospektif çalışmalardan elde edilmiştir. Popülasyona ve kullanılan ajanlara bağlı olarak, İTP hastalarının yaklaşık %30-60'ının yanıt verdiği görülmüştür.

Azatiopürin tedavisi, 1-2 mg/kg/gün dozunda kullanılmakta olup maximum dozu 150 mg/gün şeklindedir. Başlıca yan etkileri; hepatotoksisite, pankreatit, nötropeni ve enfeksiyon riskinde artıştır (140).

Siklosporinin toplam dozu 5-6 mg/kg/gün şeklinde olup, 2 doza bölünerek oral olarak verilmektedir. Hipertansiyon, renal disfonksiyon, hipertrikoz, ginigival hiperplazi, tremor gibi yan etkileri mevcuttur (140).

Dapson, günde bir kez 75-100 mg dozunda oral olarak alınır. Bulantı, döküntü, methemoglobinemi, agranülositoz, gastrointestinal komplikasyonlar yan etkileri içerisinde yer almaktadır. Glikoz 6-fosfat dehidrojenaz eksikliği olan hastalarda verildiğinde hemolitik anemi izlenmektedir (141).

Siklofosamid intravenöz olarak 0.3-1.0 g/m<sup>2</sup>, 2-4 haftada bir 1-3 dozda bir tekrarlanmaktadır. Günde bir kez oral 50-200 mg başlanan tedaviye yanıtı görüldükten sonra, doz 50 mg'a azaltılabilir. Bulantı, kusma, hematüri, nötropeni yapabilmektedir (140).

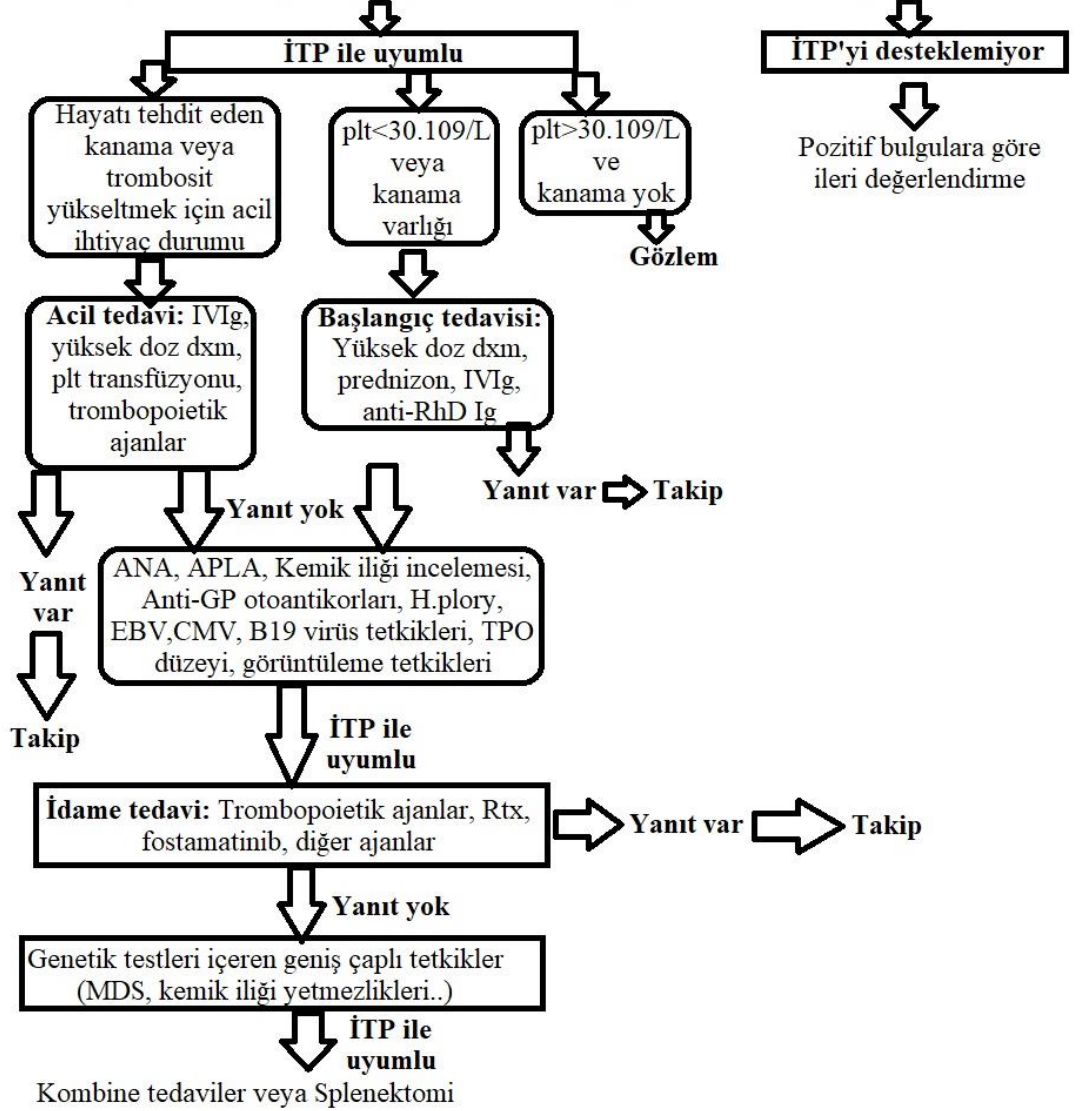
Mikofenolat mofetil günde iki kez 500 mg oral başlanmaktadır ve 2 hafta sonra günde iki kez 1000-1500 mg dozuna artırılmaktadır. Baş ağrısı, enfeksiyon ve kanser riskinde artış, gastrointestinal yakınmalar olası yan etkileridir (142,143).

Vinka alkaloidlerinden vinkristin; 1-2 mg iv haftada 1 kere 3 hafta, vinblastin; 10 mg haftada 1 kere 3 hafta süre ile uygulanır. Nöropati, nötropeni, konstipasyon, hepatotoksisite görülen yan etkilerdendir (140). Etkisi umut verici yeni ilaçların ortaya çıkışı göz önüne alındığında, bu immunosupresif ajanlar

daha az sıklıkla kullanılmaktadır ve genellikle çoklu tedavi seçeneklerine yanıtız kalan hastalar için kurtarma terapileri olarak verilebilmektedir.

### İZOLE TROMBOSİTOPENİ

Anamnez, Fizik muayene, Hemogram, Periferik yayma, Ig düzeyleri, Kan grubu, Seroloji, Koagulasyon testleri, Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri



Şekil 1. İTTP tedavi algoritması

## Gebelikte İTP

Gebelikte İTP tanısı da diğer trombositopenik bozuklukların dışlanmasına ile konulmaktadır. Ayırıcı tanılar gestasyonel trombositopeni, preeklampsi ve HELLP sendromu gibi gebelikle ilişkili hipertansif hastalıkları ve gebeliğe özgü olmayan diğer trombositopenik bozuklukları içermektedir (5). Önerilen tarama testleri arasında tam kan sayımı, kan yayması, retikülosit sayısı, karaciğer fonksiyonu, pıhtılaşma, tiroid fonksiyonu, ANA'lar ve APLA'lar yer almaktadır.

Trombosit sayısı  $\geq 20-30 \times 10^3/\text{mm}^3$  olan ve kanama semptomu olmayan gebe İTP hastaları, yalnızca terme yakın olana kadar yakın gözlemlerle yönetilebilmektedir.

Normal doğum için trombosit sayısı  $\geq 50 \times 10^3/\text{mm}^3$  ve güvenli spinal veya epidural anestezi için  $\geq 80 \times 10^3/\text{mm}^3$  olmalıdır.

Hamile olmayan hastalara kıyasla hamile İTP hastaları için daha az tedavi seçeneği vardır. Prednizon 20 mg/gün olarak başlangıçta verilebilir ve daha sonra gerekli olan minimum doza kadar azaltılarak azaltılabilir. İVİG infüzyonu (1-2 g/kg), acil olarak trombosit sayısını artırma ihtiyacı olan gebe hastalarda yararlıdır. Tek bir başlangıç tedavisinde başarısız olan hastalar, yüksek doz metilprednizolone ve İVİG kombinasyonu alabilir. Ayrıca, rhTPO plasentayı geçemez ve dirençli vakalar için uygundur (144).

Azatiyoprin ve Siklosporin A, İTP'li gebe hastalarda sonraki basamak tedavilerinde de kullanılabilir. Diğer TPO-RA'lar ve rituximab, endikasyon dışı kullanımları bildirilmiş olmasına rağmen hamile hastalarda önerilmemektedir (145,146).

Splenektomi gebelikte İTP için uygun bir tedavi olarak kabul edilmez. Gerekirse, splenektomi en iyi ikinci trimesterde laparoskopik olarak yapılabilir. Vinca alkaloidleri ve MMF gebelikte kontraendikedir.

## İTP ve Covid-19 pandemisi

COVID-19 enfeksiyonu, yalnızca İTP insidansını artırmakla kalmayıp, aynı zamanda önceden teşhis edilmiş İTP hastalarında trombositopeninin alevlenmesine de yol açmıştır [169, 170]. Yakın tarihli bir meta-analize göre, COVID-19'a ikincil İTP, klasik İTP ile karşılaştırıldığında; genellikle şiddetli SARS-CoV-2 enfeksiyonundan 2-3 hafta sonra ortaya çıkmakta ve 1 hafta içinde iyileşmektedir, bu da farklı bir patofizyolojik süreç olduğunu düşündürmektedir (147-149).

COVID-19 pandemisi sırasında İTP hastaları için en uygun tedavi hakkında yüksek düzeyli kanıt azdır ve yakın zamanda yayınlanan kılavuzlardaki öneriler öncelikle mevcut vaka serilerine ve uzman görüşlerine dayanmaktadır (149,150).

Genel olarak, SARS-CoV-2 ile enfekte olmayan yeni/nüks İTP hastalarında başlangıç tedavisi olarak TPO-RA'lar tercih edilirken, düşük başlangıç dozu (genellikle 20 mg/gün) ve kısa süreli prednizon önerilmektedir. İVİG (1 g/kg) genellikle acil olarak trombosit sayısını yükseltme ihtiyacı olan hastalarda veya kortikosteroid tedavisinin başarısız olduğu hastalarda kurtarma tedavisi olarak kullanılır. Mümkünse, yeni veya nükseden hastalarda rituximab ve immünsuppresan ajanlardan kaçınılmalıdır. Kronik stabil İTP'li hastalar için mevcut ilaçları sürdürülmelidir. COVID-19 enfeksiyonu, yüksek trombotik komplikasyon riski ile ilişkilidir (151,152) ve enfekte İTP hastaları, hastalık seyri boyunca hem kanama hem de trombotik riskler açısından düzenli olarak değerlendirilmelidir. Trombosit sayısı  $\geq 30 \times 10^3/\text{mm}^3$  olan ve artmış trombotik riski olan hastalar, hastanede yatmış olsun ya da olmasın uygun tromboprofilaksi almalıdır. COVID-19 aşılması ile ilgili olarak, birkaç çalışma, İTP hastalarında şu anda mevcut olan aşılardan güvenliğini desteklemiştir, ancak bunların yaklaşık %10'u klinik alevlenmeye maruz kalabilmektedir (153,154).

### **3. YÖNTEM**

#### **3.1. Evren ve Örneklem**

Çalışmamız retrospektif vasıfta olup; İzmir Katip Çelebi Üniversitesi (İ.K.Ç.Ü.) Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Fakültesi Hematoloji kliniğine başvuran olguların değerlendirilmesi ile kurgulanmıştır.

#### **3.2. Verilerin toplanması ve değerlendirilmesi**

Çalışmamızda Ocak 2016-Aralık 2020 tarihleri arasında, İ.K.Ç.Ü Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji kliniğine başvuran İTP tanısı almış hastalardan dahil etme kriterlerini sağlayan 121 hasta dahil edildi. Dahil edilme kriterlerini karşılayan hastaların başvuru klinikleri (kanama prezentasyonları), tanı anındaki laboratuvar değerleri, hangi tedavileri aldıkları, takiplerinde tedaviye yanıt ve nüks oranları incelendi. Elde edilen veriler istatistiksel olarak analiz edildi ve elde edilen sonuçlar literatür ile karşılaştırıldı.

İ.K.Ç.Ü Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji Polikliniğine başvuran, İTP tanısı almış hastaların tanı anında hemogram değerlerinden hemoglobin, lökosit, trombosit, nötrofil, MPV, trombosit/lenfosit oranını ifade eden PLR değerleri, biyokimyasal testlerinden CRP, LDH düzeyleri değerlendirildi. Tedavi yanıtları, tedavi sonrası nüks durumu ve sayısı yanı sıra ilk tanı konulan ve nüks görülen mevsim ve aylar karşılaştırıldı.

#### **3.3. Çalışmaya Alınma ve Çalışmadan Dışlanma Kriterleri**

İ.K.Ç.Ü Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji Polikliniğine başvuran 18 yaş üzeri çalışma kriterlerimizi sağlayan hastalar seçildi.

#### **3.4. Lokal etik kurul onayı**

Çalışma öncesi oluşturulan çalışma protokolü İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Yerel Etik Kurulu'na sunulularak 26.01.2023 tarihli 0643 sayılı etik kurulu onayı alındı.

### 3.5. Verilerin İstatistiksel Analizi

Çalışma kapsamında toplanan verilerin analizi SPSS 26.0 programı ile yapılmış ve %95 güven düzeyi ile çalışılmıştır. Kategorik (nitel) değişkenler için frekans ve yüzde (n(%)), sayısal (nicel) değişkenler için ortalama, standart sapma ( $Ort \pm ss$ ), minimum, maksimum ve medyan (M) istatistikleri verilmiştir.

Ölçümlerin, sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğunun incelenmesi için yapılan bir işlem çarpıklık ve basıklık değerlerinin hesaplanmasıdır. Ölçek puanlarından elde edilen basıklık ve çarpıklık değerlerinin +3 ile -3 arasında olması normal dağılım için yeterli görülmektedir (Hopkins ve Weeks, 1990, 717-729). Normal dağılım izlenen parametrelerde ortalama, normal dağılım izlenmeyen parametrelerde ortanca düzeyler değerlendirilmiştir. Normal dağılımı sağlayan ölçümler için parametrik testler, sağlamayan ölçümler için ise parametrik olmayan yöntemler kullanılması uygundur.

Çalışmada ölçümlerin gruplara göre karşılaştırılmasında bağımsız gruplar t/Mann Whitney ve tek yönlü ANOVA/Kruskal Wallis testi, gruplu değişkenler arasındaki ilişkilerde Kikare testi kullanılmıştır. Kikare testi; gruplu değişkenler arasındaki ilişkilerin belirlenmesinde kullanılan test tekniğidir. Bağımsız gruplar t/Mann Whitney; bağımsız iki grubun nicel bir değişken açısından karşılaştırılmasında kullanılan test tekniğidir. Tek yönlü ANOVA/Kruskal Wallis; bağımsız ikiden fazla ( $k=grup>2$ ) grubun nicel bir değişken açısından karşılaştırılmasında kullanılan test tekniğidir.

Sonuçlar, p değerinin 0,05'ten küçük olduğu durumlarda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Hastaların demografik ve klinik ölçümlerinin betimsel istatistikleri verilmiştir. Sonuçlara göre Nötrofil, PLR, LDH, nükse kadar geçen süre, sağ kalım (nüks için), nüks sayısı ölçümlerinde normal dağılım sağlanamamış (katsayılar sınırların dışında) iken diğer ölçümlerde normal dağılım sağlanmıştır.

**Tablo 3.** Demografik ve Klinik Ölçümlerin Betimsel İstatistikleri ve Normalliğinin Sınanması

	Min-Max (Medyan)	Ort±ss	Çarpıklık	Basıklık
PLT	1000-129000 (19000)	31,91±32,91	0,96	-0,23
<b>Nötrofil</b>	500-17200 (4400)	5110,16±2785,14	2,10	<b>5,89</b>
Lenfosit	200-4800 (1890)	1926,72±805,71	0,64	0,87
Hemoglobin	4-17 (13)	12,78±2,31	-1,02	1,42
<b>PLR</b>	0,5-139 (10)	18,81±21,87	2,10	<b>6,96</b>
MPV	8-16 (11)	11,75±1,66	0,41	0,06
<b>LDH</b>	94-1142 (201)	218,15±110,5	<b>5,63</b>	<b>42,82</b>
Takip süresi	0-181 (37)	51,12±47,09	0,91	-0,03
<b>Nükse kadar geçen süre</b>	0-151 (2)	8,09±20,32	<b>6,16</b>	<b>42,70</b>
<b>Sağ kalım (nüks)</b>	0-151 (6)	20,15±30,96	2,32	<b>5,41</b>
<b>Nüks sayısı</b>	1-14 (3)	3,26±2,71	2,38	<b>5,81</b>
Yaş	20-101 (54)	52,65±18,9	0,27	-0,67
Tanı yaş	16-99 (47)	48,38±19,72	0,40	-0,60

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların yaş ortalaması 52,65±18,9 yıl, tanı anı yaş ortalaması ise 48,38±19,72 yıldır.

Hastaların ilk başvurularındaki kan değerleri incelendiğinde (normal dağılım izlenen parametrelerde ortalama, normal dağılım izlenmeyen parametrelerde ortanca düzeyler değerlendirilmiştir) ; ortalama platelet düzeyi 31,91±32,91x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>, ortanca hemoglobin değeri 13 (4-17) g/dL, ortanca MPV değeri 11 (8-16) fl, ortanca lenfosit değeri ise 200-4800 (1890) µl olarak tespit edildi (Tablo 3).

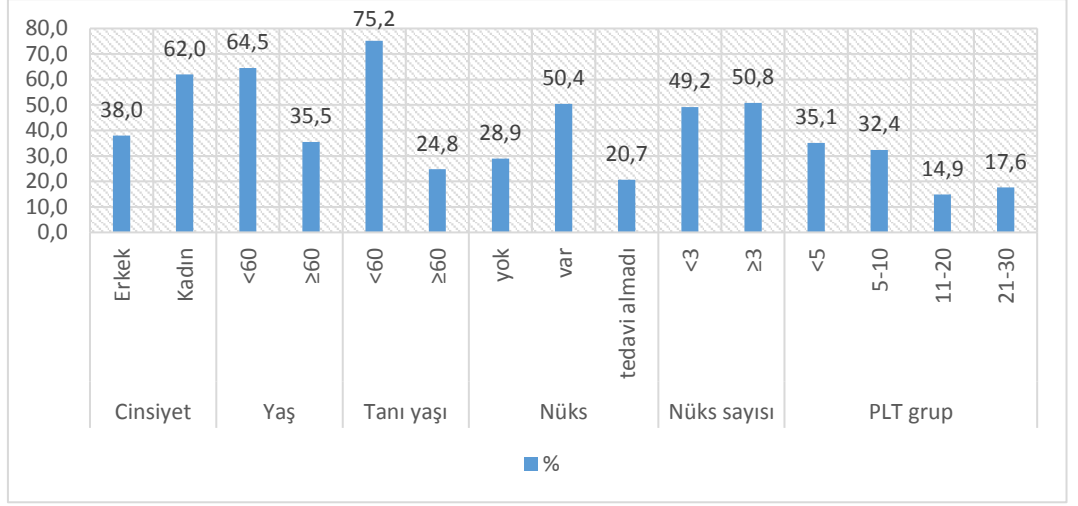
**Tablo 4.** Hastaların demografik ve klinik özelliklerine göre dağılımı

		n (%)
Cinsiyet	Erkek	46 (38)
	Kadın	75 (62)
Yaş	<60	78 (64,5)
	≥60	43 (35,5)
Tanı yaşı	<60	91 (75,2)
	≥60	30 (24,8)
Nüks	Yok	35 (36,4)
	Var	61 (63,6)
Nüks sayısı	<3	30 (49,2)
	≥3	31 (50,8)
PLT grup	<5	26 (35,1)
	5-10	24 (32,4)
	11-20	11 (14,9)
	21-30	13 (17,6)
Kanama prezentasyonu	Yok	66 (54,5)
	Var	55 (45,5)
Kanama prezentasyonu	Burun	10 (18,2)
	Diş eti	2 (3,6)
	Gis	4 (7,3)
	İkk	1 (1,8)
	Mukozal	1 (1,8)
	Vajinal	5 (9,1)
	Purpura, ekimoz, peteşi	32 (58,2)

İTP tanılı 121 hasta (75 kadın ve 46 erkek) çalışmaya dahil edildi. Hastaların %64,5'i 60 yaş altında idi. Çoğunluğunun (%75,2) tanı anı yaşı 60'ın altında görüldü. Takipte 61 (%63,6) hastada nüks görüldüğü, bu hastaların %50,8'inde ise nüks sayısının 3 ve üzerinde olduğu saptandı.

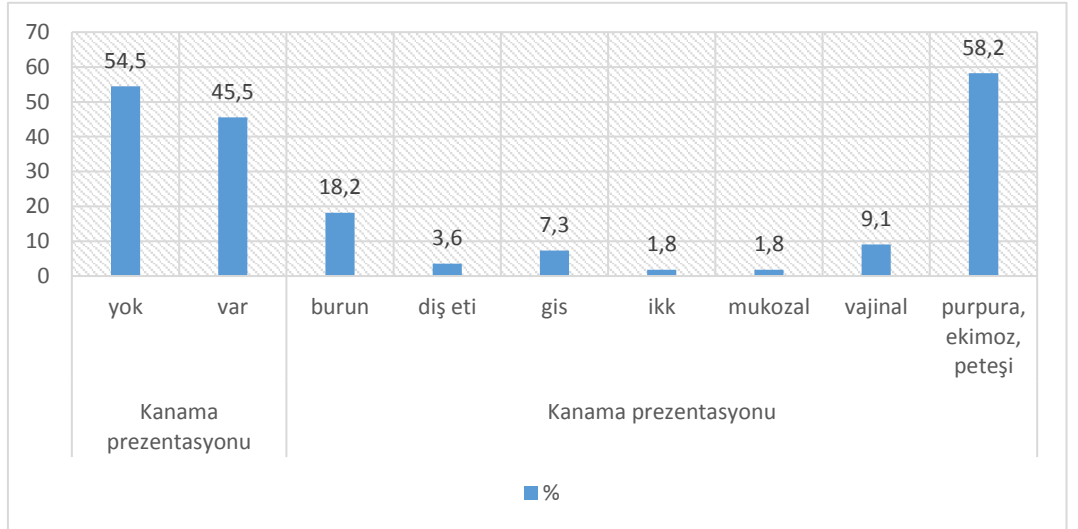
Hastaların %60'nın tanı anında PLT düzeyinin  $0-30 \times 10^3/\text{mm}^3$  arasında olduğu görüldü. Bu hastaların %35,1'inin PLT düzeyi  $<5 \times 10^3/\text{mm}^3$ , %32,4'ünün  $5-10 \times 10^3/\text{mm}^3$  aralığında, %14,9'unun  $11-20 \times 10^3/\text{mm}^3$  aralığında, %17,6'sının ise  $21-30 \times 10^3/\text{mm}^3$  aralığında olduğu bulundu.

Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 4'te gösterilmiştir.



**Grafik 1.** Demografik ve Klinik Özelliklerin Dağılımı

Tanı anında kanama bulgusu olan hastaların sayısı 55 (%45,5) idi. Kanama bulgusu olarak; 32 hastada purpura, ekimoz, peteşi, 10'unda burun kanaması, 5'inde vajinal kanama, 4'ünde gastrointestinal kanama, 2'sinde diş eti kanaması, 1'inde mukozal kanama ve yine 1 kişi de intrakranial kanama olduğu tespit edildi.



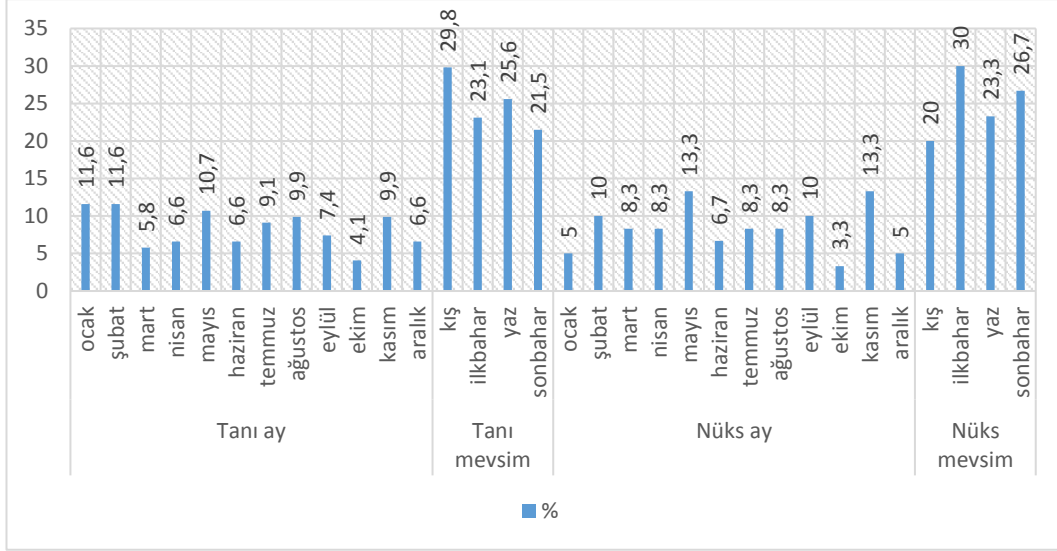
**Grafik 2.** Kanama prezentasyonunun dağılımı

**Tablo 5.** Tanı ve Nüks Zamanlarının Dağılımı

		n (%)
Tanı ay	Ocak	14 (11,6)
	Şubat	14 (11,6)
	Mart	7 (5,8)
	Nisan	8 (6,6)
	Mayıs	13 (10,7)
	Haziran	8 (6,6)
	Temmuz	11 (9,1)
	Ağustos	12 (9,9)
	Eylül	9 (7,4)
	Ekim	5 (4,1)
	Kasım	12 (9,9)
	Aralık	8 (6,6)
Tanı mevsim	Kış	36 (29,8)
	İlkbahar	28 (23,1)
	Yaz	31 (25,6)
	Sonbahar	26 (21,5)
Nüks ay	Ocak	3 (5)
	Şubat	6 (10)
	Mart	5 (8,3)
	Nisan	5 (8,3)
	Mayıs	8 (13,3)
	Haziran	4 (6,7)
	Temmuz	5 (8,3)
	Ağustos	5 (8,3)
	Eylül	6 (10)
	Ekim	2 (3,3)
	Kasım	8 (13,3)
	Aralık	3 (5)
Nüks mevsim	Kış	12 (20)
	İlkbahar	18 (30)
	Yaz	14 (23,3)
	Sonbahar	16 (26,7)

Hastaların 28'i (%23,1) ilkbahar, 31'i (%25,6) yaz, 26'sı (%21,5) sonbahar, 36'sı (%29,8) kış mevsiminde tanı almıştır.

Hastaların 18'inde (%30) ilkbahar, 14'ünde (%23,3) yaz, 16'sında (%26,7) sonbahar, 12'sinde (%20) kış mevsiminde nüks görülmüştür.



**Grafik 3.** Tanı ve Nüks Zamanlarının Dağılımı

**Tablo 6.** 1. Basamak Tedavi Özelliklerinin Dağılımı

		İstatistik
1. basamak tedavi (ilk tedavi)	Dm	11 (11,2)
	Dm/İvig	3 (3)
	İvig	2 (2)
	Mp	60 (61,2)
	Mp/dm	2 (2)
	Mp/ıvig	20 (20,4)
1. basamak tedavi	Tedavisiz izlem	23 (19,0)
	Tedavi var	98 (81,0)
MP	Tedavi	82 (83,7)
DM	Tedavi	16 (16,3)
Steroid	Tedavi	96 (98)
	Yanıt	89 (73,6)
	Sonrasında nüks	66 (70,2)
IVIG (1. Basamakta toplam)	Tedavi	44 (44,8)
	Yanıt	39 (88,6)
	Sonrasında nüks	25 (56,8)

Başvuru anında hastalara tedavi başlanma oranı %81'di. Hastaların %61'ine MP, %20,4üne MP/İVİG birlikte uygulanmış, hastalar ayrı ayrı değerlendirildiğinde tüm steroid alanlarda MP uygulanma oranı %83,7, DM uygulanma oranı %16,3, steroid

uygulanma oranı tüm hastalar arasında %98, İVİG uygulanma oranı ilk tedavide %25,5, ancak sonraki nüksler de değerlendirildiğinde 1. Basamak tedavi dahilinde toplam %44,8 idi. Hastalarda steroid tedavisine yanıt oranı %73,6, sonrasında nüks görülme oranı %70,2'ydi. Hastalarda 1. Basamakta herhangi bir zamanda İVİG alanlarda İVİG tedavisine yanıt oranı %88,6, sonrasında nüks görülme oranı %56,8'di.

**Tablo 7. 2. 3. 4. Basamak Tedavi Özelliklerinin Dağılımı**

		<b>İstatistik</b>
2. Basamak tedavi	Eltrombopag	4 (10,5)
	Ritüksimab	10 (26,3)
	Siklosporin	1 (2,6)
	Splenektomi	20 (52,6)
	Vinkristin	3 (7,8)
3. Basamak tedavi	Azatioprin	1 (9,1)
	Eltrombopag	2 (18,2)
	Ritüksimab	4 (36,4)
	Splenektomi	3 (27,3)
	Vinkristin	1 (9,1)
4. Basamak tedavi	Azatioprin	1 (33,3)
	Eltrombopag	1 (33,3)
	Splenektomi	1 (33,3)
Splenektomi	Önerilme oranı	34 (65,4)
	Hastanın kabulü	25 (73,6)
	Tedavi	24 (41,8)
	Sonrasında nüks	7 (33)
Splenektomi öncesi tedavi	Dm	8 (32)
	Eltrombopag	1 (4)
	İvig	2 (8)
	İvig/eltrombopag	1 (4)
	Mp	11 (44)
	Siklosporin	1 (4)
	Vinkristin	1 (4)
Ritüksimab	Tedavi	14 (25)
	Yanıt	13 (92,9)
	Sonrasında nüks	4 (36,4)
Eltrombopag	Tedavi	9 (16,4)
	Yanıt	8 (88,9)
	Sonrasında nüks	4 (57,1)
	Yan etki	1 (7,1)
Diğer tedavileri alma	Azatioprin	2 (28,6)
Azatioprin yanıtı	Yok	0 (0)
	Var	2 (100)
Azatioprin yanıt süresi	90 gün	1 (50)
	Tam	1 (50)

2. basamak tedavi alan hastalarda en sık tedavi tercihi %52,6 ile splenektomi, 3. Basamak tedavi alan hastalarda en sık tedavi tercihi %36,4 ile

rituksimab olarak görülmüştür. 4. Basamak tedavi gereksinimi olan 3 hastada ise tedavi tercihi olarak azatioprin, eltrombopag ve splenektomi 1'er hasta olarak tercih edilmiştir. 1. Basamak tedaviye yanıtız olun hastalarda, Splenektomi önerilme oranı %65,4, bu hastalar arasında kabul oranı %73,6 , yanıt oranı %87,5 , sonrasında nüks görülme oranı %33'dür. Hastaların %44'üne splenektomi öncesi, MP uygulanmıştır. Steroid sonrası nüks olan hastalarda Ritiksumab tedavi oranı %25, yanıt oranı %92,9, sonrasında nüks görülme oranı %36,4'tür. 1. basamak tedaviye yanıtız olan hastalarda diğer tüm basamaklarda total olarak Eltrombopag ile tedavi oranı %16,4, yanıt oranı %88,9, sonrasında nüks görülme oranı %57,1, yan etki görülen hasta sayısı 1 olup, oranı %7,1'dir. Eltrombopag yan etkisi görülen 1 hastada myokard infarktüsü görülmüştür. 1. basamak tedaviye yanıtız hastalardan 2 hastaya diğer tedavi seçeneklerinden azatioprin uygulanmış, her 2 hastada da tedaviye yanıt alınmış, hastalardan 1'inde nüks görülmüştür.

**Tablo 8.** Demografik ve Klinik Özellikler ile PLT Grubun İlişkisi

		PLT				P
		<5	5-10	11-20	21-30	
Cinsiyet	Erkek	11 (42,3)	8 (33,3)	3 (27,3)	6 (46,2)	<b>0,737</b>
	Kadın	15 (57,7)	16 (66,7)	8 (72,7)	7 (53,8)	
Yaş	<60	10 (38,5)	14 (58,3)	10 (90,9)	7 (53,8)	<b>0,029*</b>
	≥60	16 (61,5)	10 (41,7)	1 (9,1)	6 (46,2)	
Tanı yaş	<60	16 (61,5)	17 (70,8)	10 (90,9)	9 (69,2)	<b>0,367</b>
	≥60	10 (38,5)	7 (29,2)	1 (9,1)	4 (30,8)	
Tanı mevsim	Kış	7 (26,9)	11 (45,8)	3 (27,3)	4 (30,8)	<b>0,500</b>
	İlkbahar	9 (34,6)	3 (12,5)	4 (36,4)	1 (7,7)	
	Yaz	5 (19,2)	4 (16,7)	2 (18,2)	5 (38,5)	
	Sonbahar	5 (19,2)	6 (25)	2 (18,2)	3 (23,1)	
Nüks	Yok	11 (42,3)	8 (33,3)	5 (45,5)	4 (30,8)	<b>0,834</b>
	Var	15 (57,7)	16 (66,7)	6 (54,5)	9 (69,2)	
Nüks sayısı grup	<3	9 (60)	9 (56,3)	1 (16,7)	4 (44,4)	<b>0,118</b>
	≥3	6 (40)	7 (43,8)	5 (83,3)	5 (55,6)	
Nüks mevsim	Kış	3 (20)	5 (33,3)	1 (16,7)	1 (11,1)	<b>0,360</b>
	İlkbahar	6 (40)	3 (20)	2 (33,3)	4 (44,4)	
	Yaz	6 (40)	1 (6,7)	1 (16,7)	2 (22,2)	
	Sonbahar	0 (0)	6 (40)	2 (33,3)	2 (22,2)	
<b>Kanama prezentasyonu</b>	Yok	6 (23,1)	9 (37,5)	7 (63,6)	9 (69,2)	<b>0,018*</b>
	Var	20 (76,9)	15 (62,5)	4 (36,4)	4 (30,8)	

Hastaların PLT grupları ile yaş ( $p=0,029<0,05$ ), kanama prezentasyonu ( $p=0,018<0,05$ ) arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmaktadır. Ancak hastanın klinik olarak daha anlamlı olabilecek tanı yaşı göz önünde bulundurulduğunda PLT grupları ile arada anlamlı ilişki saptanmamıştır. PLT  $<5 \times 10^3/\text{mm}^3$  olanlarda 60 yaş ve üstü hasta oranı en yüksek (%61,5), 11-20 olanlarda en düşüktür (%9,1). PLT

<5x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup> olanlarda beklendiği üzere kanama prezentasyonu görülme oranı en yüksek (%76,9), 21-30 olanlarda en düşüktür (%30,8). Diğer demografik ve klinik özelliklerde PLT grupları ilişkili değildir (p>0,05).

**Tablo 9.** Tedavi Özellikleri ile PLT Grubun İlişkisi

		PLT grup				P
		<5	5-10	11-20	21-30	
MP	Tedavi	22 (84,6)	21 (87,5)	8 (66,7)	11 (84,6)	<b>0,493</b>
DM	Tedavi	3 (11,5)	4 (16,7)	4 (33,3)	2 (15,4)	<b>0,439</b>
Steroid	Tedavi	26 (100)	24 (100)	12 (100)	13 (100)	<b>x</b>
	Yanıt	22 (84,6)	23 (95,8)	10 (90,9)	13 (100)	<b>0,348</b>
	Sonrasında nüks	17 (65,4)	17 (73,9)	8 (72,7)	9 (69,2)	<b>0,924</b>
IVIĞ	Tedavi	15 (57,7)	4 (16,7)	1 (8,3)	2 (15,4)	<b>0,002*</b>
	Yanıt	14 (87,5)	6 (75)	6 (85,7)	4 (100)	<b>0,821</b>
	Sonrasında nüks	7 (43,8)	5 (62,5)	5 (71,4)	2 (50)	<b>0,658</b>
Splenektomi önerisi	Önerilen	6 (46,2)	11 (78,6)	5 (100)	4 (57,1)	<b>0,113</b>
	Tedavi	3 (21,4)	7 (50)	3 (42,9)	4 (50)	<b>0,539</b>
	Sonrasında nüks	0 (0)	3 (33,3)	0 (0)	2 (50)	<b>0,962</b>
	Hasta kabulü	3 (50)	9 (81,8)	3 (60)	4 (100)	<b>0,367</b>
Ritiksumab	Tedavi	4 (28,6)	3 (20)	2 (28,6)	2 (25)	<b>0,999</b>
	Yanıt	3 (75)	3 (100)	2 (100)	2 (100)	<b>0,999</b>
	Sonrasında nüks	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (50)	0 (0)	<b>0,257</b>
Eltrombobag	Tedavi	4 (28,6)	2 (14,3)	0 (0)	0 (0)	<b>0,999</b>
	Yanıt	3 (75)	2 (100)	0 (0)	0 (0)	<b>0,999</b>
	Sonrasında nüks	1 (33,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	<b>x</b>

Hastaların PLT grupları ile İVİĞ tedavi uygulanma durumu (p=0,002<0,05) arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmaktadır. PLT <5x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup> olan hastalarda yine beklendiği üzere İVİĞ uygulanma oranı en yüksek (%57,7), 11-20 olanlarda en düşüktür (%8,3). Diğer tedavi özelliklerinde PLT grupları ilişkili değildir (p>0,05).

**Tablo 10.** Demografik, Klinik Özellikler ile Nüks Durumunun İlişkisi

		Nüks		P
		Yok	Var	
Cinsiyet	Erkek	13 (37,1)	20 (32,8)	<b>0,834</b>
	Kadın	22 (62,9)	41 (67,2)	
Yaş	<60	20 (57,1)	38 (62,3)	<b>0,779</b>
	≥60	15 (42,9)	23 (37,7)	
Tanı yaş	<60	21 (60)	48 (78,7)	<b>0,085</b>
	≥60	14 (40)	13 (21,3)	
Tanı mevsim	Kış	7 (20)	22 (36,1)	<b>0,102</b>
	İlkbahar	12 (34,3)	9 (14,8)	
	Yaz	7 (20)	16 (26,2)	
	Sonbahar	9 (25,7)	14 (23)	
Kanama prezentasyonu	Yok	17 (48,6)	29 (47,5)	<b>0,999</b>
	Var	18 (51,4)	32 (52,5)	

Hastaların nüks durumu ile cinsiyet, yaş, tanı yaşı, tanı mevsimi, kanama prezentasyonu arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 11.** Demografik, Klinik Özellikler ile Nüks Sayısının İlişkisi

		Nüks sayısı		p
		<3	≥3	
Cinsiyet	Erkek	10 (33,3)	10 (32,3)	<b>0,999</b>
	Kadın	20 (66,7)	21 (67,7)	
Yaş	<60	16 (53,3)	22 (71)	<b>0,247</b>
	≥60	14 (46,7)	9 (29)	
Tanı yaşı	<60	22 (73,3)	26 (83,9)	<b>0,489</b>
	≥60	8 (26,7)	5 (16,1)	
Tanı mevsim	Kış	11 (36,7)	11 (35,5)	<b>0,705</b>
	İlkbahar	5 (16,7)	4 (12,9)	
	Yaz	9 (30)	7 (22,6)	
	Sonbahar	5 (16,7)	9 (29)	
Kanama prezentasyonu	Yok	12 (40)	17 (54,8)	<b>0,366</b>
	Var	18 (60)	14 (45,2)	

Hastaların nüks sayısı ile cinsiyet, yaş, tanı yaşı, tanı mevsimi, kanama prezentasyonu arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 12.** Demografik, Klinik Özellikler ile Steroid Yanıtı İlişkisi

		Steroid yanıtı		p
		Yok	Var	
Cinsiyet	Erkek	7 (100)	26 (29,2)	<b>0,000*</b>
	Kadın	0 (0)	63 (70,8)	
Tanı yaşı	<60	2 (28,6)	67 (75,3)	<b>0,018*</b>
	≥60	5 (71,4)	22 (24,7)	
Tanı mevsim	Kış	1 (14,3)	28 (31,5)	<b>0,016*</b>
	İlkbahar	5 (71,4)	16 (18)	
	Yaz	0 (0)	23 (25,8)	
	Sonbahar	1 (14,3)	22 (24,7)	
Kanama prezentasyonu	Yok	4 (57,1)	42 (47,2)	<b>0,707</b>
	Var	3 (42,9)	47 (52,8)	

Hastaların steroid yanıtı ile cinsiyet ( $p=0,000<0,05$ ), tanı yaşı ( $p=0,018<0,05$ ), tanı mevsimi ( $p=0,016<0,05$ ) arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmaktadır. Steroid yanıtı olanlarda kadın hasta oranı daha yüksektir (%70,8). Steroid yanıtı olmayanlarda yaş daha yüksektir (%71,4). Steroid yanıtı olanlarda daha çok kış aylarında tanı konulmuş (%31,5), yanıtı olmayanlarda daha çok

ilkbaharda tanı konulmuştur (%71,4). Steroide yanıt kanama prezentasyonu ise ilişkili değildir ( $p>0,05$ ).

**Tablo 13.** Ölçümlerin Nüks Durumuna göre Karşılaştırılması

	Nüks				p
	Yok		Var		
	Ort±ss	M	Ort±ss	M	
<b>PLT</b>	17285,71±20458,81	7000	19508,2±20788,32	9000	<b>0,613</b>
Nötrofil	5172,29±3163,71	4610	5321,64±2868,15	4900	<b>0,653</b>
Lenfosit	1745,43±917,98	1620	1979,18±832,9	1910	<b>0,205</b>
Hemoglobin	11,99±2,45	12	12,78±2,25	13	<b>0,116</b>
PLR	13,73±24,37	5	11,6±14,27	6	<b>0,819</b>
MPV	11,4±1,27	11	11,59±1,68	11	<b>0,567</b>
LDH	255,65±184,02	221	215,56±58,13	205	<b>0,451</b>
Takip süresi	25,36±30,27	13	69,65±50,12	66	<b>0,000*</b>
Tanı yaşı	55,54±22,6	56	46,59±18,07	47	<b>0,036*</b>

Nüks olan hastalar ile olmayan hastalar arasında takip süresi ( $p=0,000<0,05$ ), tanı yaşı ( $p=0,036<0,05$ ) ölçümleri bakımından istatistiksel anlamlı fark bulunmaktadır. Nüks olan hastalarda beklenildiği üzere takip süresi (69,65) daha uzun, nüks olmayanlarda tanı yaşı daha yüksektir (55,54). Diğer ölçümler için ise fark anlamlı değildir ( $p>0,05$ ). Tanı anı ortalama PLT düzeyinin nüks varlığı ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır.

**Tablo 14.** Ölçümlerin Nüks Sayısına göre Karşılaştırılması

	Nüks sayısı				p
	<3		≥3		
	Ort±ss	M	Ort±ss	M	
<b>PLT</b>	15500±15915,18	6000	23387,1±24245,52	15000	<b>0,140</b>
Nötrofil	4455,67±2008,48	4050	6159,68±3328,27	5130	<b>0,028*</b>
Lenfosit	1950,33±960,11	1825	2007,1±703,37	2000	<b>0,793</b>
Hemoglobin	12,24±2,61	12	13,29±1,73	14	<b>0,070</b>
PLR	10,23±13,48	5	12,92±15,1	6	<b>0,375</b>
MPV	11,59±1,57	11	11,59±1,8	12	<b>0,999</b>
LDH	213,83±66,6	194	217,23±49,64	217	<b>0,391</b>
Takip süresi	45,35±41,81	27	93,17±46,62	83	<b>0,000*</b>
Yaş	55,31±17,78	58	49,8±16,03	54	<b>0,209</b>
Tanı yaşı	51,23±18,59	55	42,1±16,64	43	<b>0,047*</b>

Nüks sayısı farklı hastalar arasında nötrofil ( $p=0,028<0,05$ ), takip süresi ( $p=0,000<0,05$ ), tanı yaşı ( $p=0,047<0,05$ ) ölçümleri bakımından istatistiksel anlamlı fark bulunmaktadır. Nüks sayısı yüksek olan hastalarda nötrofil sayısı

(6159,68), takip süresi (93,17) ile daha yüksek, düşük olanlarda ise tanı yaşı daha yüksektir (51,23). Önceki sonuçlarla birlikte tanı yaşı daha yüksek olan hastalarda hem nüks oranının hem de nüks sayısının daha düşük olduğu sonucu saptanmıştır. Diğer ölçümler için ise fark anlamlı değildir ( $p>0,05$ ). PLR ve MPV değerleri ile nüks sayısı arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

**Tablo 15.** Ölçümlerin Steroid Yanıtına göre Karşılaştırılması

	Steroid yanıtı				p
	Yok		Var		
	Ort±ss	M	Ort±ss	M	
PLT	8000±10661,46	3000	19539,33±20977,29	10000	<b>0,154</b>
Nötrofil	3808,57±1359,67	3390	5381,91±3028,7	4680	<b>0,137</b>
Lenfosit	1644,29±1365	1620	1913,6±824,62	1890	<b>0,432</b>
Hemoglobin	9,83±3,79	10	12,7±2,08	13	<b>0,093</b>
PLR	5,8±5,34	4	12,89±19,08	6	<b>0,447</b>
MPV	11,14±1,34	11	11,56±1,56	11	<b>0,498</b>
<b>LDH</b>	172,29±40,91	176	234,49±123,18	217	<b>0,029*</b>

Steroid yanıtı hastalar ile yanıtı olmayan hastalar arasında laboratuvar verileri arasından sadece LDH ( $p=0,029<0,05$ ) ölçümleri bakımından istatistiksel anlamlı fark bulunmaktadır. Steroid yanıtı hastalarda LDH (234,46) daha yüksek bulunmuş olup, diğer ölçümler için ise anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

## 5.TARTIŞMA

İmmun trombositopenik purpura (İTP), trombosit sayısında düşüklük ile seyreden, kanamaya yatkınlık oluşturan otoantikör ilişkili bir hastalıktır. Tanı anında ortalama yaş 55-60'tır. Doğurganlık çağındaki kadınlarda aynı yaş grubu erkeklere göre daha sık görüldüğü, 60 yaş üzerinde ise cinsiyet dağılımının benzer olduğu görülmektedir. Ayrıca pek çok çalışmada genç kadın hastalarda daha sık görüldüğü belirtilmiştir (11-13). Bizim çalışmamızda tanı anında ortalama yaş  $48,38 \pm 19,72$  olarak görülmüş olup literatürde yer alan verilere kıyasla daha genç olduğu gözlenmiştir. Çalışmaya dahil edilen 121 hastadan 75'inin (%62) kadın cinsiyette olduğu görülmüş olup, hastalığın kadınlarda daha sık olması literatür ile benzerlik göstermektedir.

İTP hastalarında kliniği belirleyen en önemli parametre PLT değeridir. İTP hastalarında başlıca komplikasyon kanamadır. Kanama prezentasyonu peteşi, purpura ve ekimoz gibi hayati tehlike yaratmayan cilt altı kanamalar şekilde olabileceği gibi, İKK ve GİS kanama gibi hayati tehdit eden ciddi bulgularla seyredebilmektedir. Piel-Julian ML ve arkadaşlarının yaptığı 302 hastanın dahil edildiği çalışmada hastaların %57,9'unda kanama bulgusu gözlenmiş, %30'unda peteşi, purpura veya ekimoz saptanmışken ciddi kanama görülme oranı %5-6 olarak görülmüştür (10). Çalışmamıza dahil edilen 121 hastanın 55'inde (%45,5) tanı anında kanama bulgusu mevcut olup, çalışmamızda kanama prezentasyonun daha düşük yüzde ile görülüyor olması, peteşi-purpura-ekimoz gibi hafif kanama bulgularının kayıt edilmesindeki olası eksiklik, sosyokültürel nedenlerle hasta beyanı eksikliği ya da hastaların daha yüksek trombosit değerlerindeyken yakalanıp erken olarak hematoloji bölümüne yönlendirilmesiyle ilişkili olabilir.

Kanada'da 2015 yılında yapılan 118 prospektif İTP çalışmasının dahil edildiği derlemede, kanama bulgusu saptanan 10902 hastanın %1,8'inde İKK saptandığı bildirilmiştir (72). Benzer şekilde çalışmamızda kanama bulgusu gösteren hastaların 4'ünde (%7,3) GİS kanama ve sadece 1'inde (%1,8) İKK gözlenmiştir.

Tombak ve arkadaşlarının 165 ile yaptığı bir çalışmada, tanının en sık mayıs ayında ve ilkbahar mevsiminde konulduğu saptanmıştır (14). Çalışmamıza dahil edilen hastalara en sık kış ayında (%29,8) tanı konulmuştur. Guillaume Moulis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kış aylarında tanı konulan hasta sayısı, yaz aylarında tanı konulan hasta sayısına göre belirgin fazla bulunmuştur (155). Çalışmamızda tanı anının mevsimlere ve aylara göre dağılımında tanıda kış ayları, nükste ilkbahar ayları daha yüksek yüzdede bulunmalkla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

İTP hastalarında tanı anında hastalara tedavi verilme yüzdesi çalışmalar arasında farklılık göstermektedir. Genel olarak trombosit sayısı  $<30 \times 10^3/\text{mm}^3$  olan ya da  $>30 \times 10^3/\text{mm}^3$  olup klinik kanama bulgusu olanlara tedavi planlanması beklenir. Fransa'da yapılan bir çalışmada tanı anından itibaren ilk 1 hafta içinde tedavi alma gereksinimi olan hastalar, tüm hastaların %60,2'sini oluştururken (88), Malezya'da 2022 yılında yapılan bir çalışmada ise bu oran %80,6 olarak bulunmuştur (156). Çalışmamızda ise tanı anında tedavi gereksinimi olan hastaların oranı benzer olarak %81 olarak görülmüştür. Akut atak dışında başvuran hastaların da dahil olması nedeniyle her hastada başvuruda tedavi ihtiyacı olmadığı düşünülmüştür. Tedavi gerektirecek düzeyde trombositopenisi olan ya da klinik kanama sorunu olan hastalarda kontrendikasyon yoksa ilk basamak tedavi steroidlerdir (5). Çalışmamızda da benzer şekilde tedavi verilen hastalardan, 98 hastanın 96'sına (%98) 1. basamak tedavi olarak tek başına yahut İVİG ile birlikte steroid tedavisi verilmiştir. Sadece 2 hastada kontrol edilemeyen kan şekeri yüksekliği nedeniyle etkin doz ve sürede steroid uygulanmamıştır. 221 hastada yapılan bir çalışmada tanı anı ve takip eden 1 hafta içerisinde steroid tedavisi alan hastalar arasında steroide yanıt oranı %71,9 olarak bulunmuştur (94) Çalışmamızda da benzer şekilde 1. basamaka tedavide steroid tedavisine yanıt oranı %73,6 olarak saptanmıştır.

Avrupa İç Hastalıkları IWG'de yayınlanan bir çalışmada, 1. Basamak tedavide steroid alan hastaların %70'inde nüks görülmüştür (94). Çalışmamızda da benzer şekilde 1. basamak tedavide steroid alan hastaların %70,2'sinde tedavi sonrasında nüks tespit edilmiştir.

Godeau B ve arkadaşlarının yaptığı 122 hastanın dahil edildiği bir çalışmada 1. basamak tedavide sadece metilprednisolon alan hastalar, İVİG alan hastalar ile karşılaştırıldığında İVİG alan hastaların yanıt yüzdesinin daha yüksek olduğu görülmüştür (107). Çalışmamızda da benzer şekilde 1. basamak tedavi olarak steroid alan hastaların tedavi yanıt oranı %73,6 iken, steroidle kombine ya da tek başına İVİG alan hastaların tedavi yanıt oranı %88,6 olarak bulunmuştur.

American Hematoloji Derneğinin 2019 yılında güncellediği İTP tedavi kılavuzunda 1. basamak tedaviye yanıt vermeyen İTP hastalarında önde gelen 2. basamak tedavi seçenekleri splenektomi, rituksimab ve TPO reseptör agonistleri olarak gösterilmiştir (59). Çalışmamızda bununla uyumlu şekilde 2. Basamak tedavide daha fazla tercih edilen tedaviler sırasıyla splenektomi (%52,6) ve rituksimab (%26,3) olarak görülmüştür. 2. Basamak tedavi modalitesi olarak splenektomi önerilme oranının çalışmamızda literatürden daha yüksek olmasının nedenleri arasında; hasta popülasyonumuzdaki genç hasta oranının daha yüksek olması, splenektomin beklenen kalıcı yanıt oranının daha yüksek olması nedeniyle ve diğer basamak tedavilere hasta uyumunun daha düşük olabileceği endişesiyle hastalar ve hekimler tarafından daha çok tercih ediliyor olması sayılabilir.

Splenektomi %60 oranında tam remisyon ve nüks görülmeden takip sağlayabilmektedir. Ancak cerrahi bir prosedür olduğu ameliyatla ilgili komplikasyonlar gelişebileceği göz önünde bulundurulmalıdır (112). Splenektomi mortalitesini bildiren çalışmaların çoğu eskidir, bu yayınlarda mortalite oranları açık operasyonda %1, laparoskopikte %0.2 olarak bildirilmektedir. Ancak günümüzde bu oranların daha düşük olduğu bilinmektedir. 2019 yılında Amerikan Hemtoloji Derneği'nin yayınladığı tedavi kılavuzuna göre splenektomi %86,7 tedavi yanıtı ile İTP hastaların geçerli bir tedavi olma durumunu korumaktadır (59). Çalışmamıza dahil edilen 24 hastaya splenektomi uygulanmış, literatür ile benzer şekilde, 21'inde(% 87,5) tedavi yanıtı görülmüştür. Bu hastaların 7'sinde(%33) takip sürecinde nüks görülmüştür. Çalışmamızda 2. ve 3. basamak tedavide 34 hastaya splenektomi önerildiği görülmüştür. Ancak bu hastalardan 9'u (%26,4) tarafından

splenektomi kabul edilmemiştir. Hastaların yaklaşık 4'te 1'inin olası cerrahi ve sonrası komplikasyonlar nedeniyle splenektomi seçeneğine olumlu bakmadığı gözlenmiştir. Splenektomi ihtiyacı olan 1 hastada ileri yaş ve komorbiditeler nedeniyle splenektominin kontraendike olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda ikinci basamak tedavide Rituksimab %26,3 oranında uygulanmış olup, 3. Basamakta %36,4 hastada tercih edilmiştir. Lucchini ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Rituksimab tedavisi alan hastaların ilk tedavi yanıtının %60, nüks oranının ise %79 olduğu görülmüştür. Çalışmamıza dahil olan hastalara bakıldığında rituksimab tedavisi alan 14 hastadan 13'ünün (%92,9) tedaviye yanıt verdiği ve sadece 4'ünde (%36,4) nüks saptanmıştır. Literatürle karşılaştırıldığında rituksimab tedavisine yanıt oranının daha yüksek, tedavi sonrasında nüks oranının ise daha düşük olduğu görülmüştür.

TPO reseptör agonist tedavisine bildirilen genel yanıt oranları, önceden tedavi edilmiş kronik hastalar için, randomize kontrollü çalışmalarda %70 ila %90 arasında değişmektedir. Bu hastaların %50-60'ı, uzatılmış tedavi süresi ile yanıtı sürdürebilirken, %40-50'sinde nüks görülmüştür (121). TPO-RA olan Eltrombopag, hastalarımızda 2., 3. ve 4. basamaklarda sırasıyla %10,5, %18,2 ve %33,3 oranında kullanılmış olup, yanıt (%88) ve nüks (%57) oranları literatürdekine benzerdir.

İTP hakkında yayınlanan geçmiş çalışmalara bakıldığında, tedaviye başlama ve olası komplikasyonlar ile ilgili eşik PLT değerinde bir konsensusa varılamamakla birlikte genel eşik değer olarak  $30 \times 10^3/\text{mm}^3$  kullanılmaktadır. Çalışmamıza dahil edilen hastaların 74'ünde (%60) tanı anında PLT düzeyi  $0-30 \times 10^3/\text{mm}^3$  arasında olduğu görüldü. Bu hastaların %35,1'inin PLT düzeyi  $<5 \times 10^3/\text{mm}^3$ , %32,4'ünün  $5-10 \times 10^3/\text{mm}^3$  aralığında, %14,9'unun  $11-20 \times 10^3/\text{mm}^3$  aralığında, %17,6'sının ise  $21-30 \times 10^3/\text{mm}^3$  aralığında olduğu bulundu. Bu 4 grup karşılaştırıldığında tedavi yanıt ve nüks oranları arasında anlamlı fark bulunmazken, kanama prezentasyonunun PLT düzeyi  $<5 \times 10^3/\text{mm}^3$  olan hastalarda (%76,9), PLT düzeyi  $21-30 \times 10^3/\text{mm}^3$  olan hastalara göre (%30,8) belirgin yüksek olduğu görüldü. Bu nedenle nüks ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde  $30 \times 10^3/\text{mm}^3$  sınırının kullanılması mümkün görünürken, olası kanama prezentasyonun belirlenmesinde beklenen şekilde daha düşük

PLT değerleri daha büyük risk teşkil etmektedir. Eş zamanlı olarak 4 grup incelendiğinde PLT düzeyi  $<5 \times 10^3/\text{mm}^3$  olan hastaların diğer 3 gruba oranla daha fazla 60 yaş ve üzeri hasta (%60-%41,%9,%46) popülasyonuna sahip olduğu gözlenmiştir. Ancak klinik olarak daha anlamlı olan tanı yaşları değerlendirildiğinde bu farklılık ortadan kalkmıştır. 60 yaş ve üzeri popülasyonun olası komorbiditeleri, olası antiagregan-antikoagülanlar dahil çoklu ilaç kullanımı göz önüne alındığında ve bu yaş grubunun daha düşük bir PLT sayısıyla prezente olma eğilimin daha yüksek olması; 60 yaş ve üzeri popülasyonun tedavi kararı ve takibinde daha dikkatli olmayı gerektirebilir.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların tanı anı PLT değeri  $0-30 \times 10^3/\text{mm}^3$  arasında olduğu görülen 74 hastanın eşik PLT değerlerine göre tercih edilen 1. basamak tedavinin, PLT düzeyi  $<5 \times 10^3/\text{mm}^3$  olan hasta gurubunda diğerlerine kıyasla daha yüksek oranda İVİG içerdiği görülmektedir (%57-%16,%8,%15). Bu bulgular klinisyenin, özellikle kanama prezentasyonunun daha yüksek olduğu düşünülen PLT düzeyi  $<5 \times 10^3/\text{mm}^3$  olan hasta grubunda 1. basamakta tek başına steroid tedavisi yerine daha hızlı ve yüksek etkinlik için steroid ve İVİG tedavisini kombine olarak vermeye eğilimli olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. PLT değeri  $21-30 \times 10^3/\text{mm}^3$  arası olan hastalarda İVİG tedavisinin tercih edilme oranının yüksek olması, çalışmadaki bu gruptaki hasta sayısının az olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Literatüre bakıldığında İTP'de olası nüks ihtimalinin değerlendirilmesi ile tanı anı parametrelerinin ve PLR'nin ilişkisinin incelendiği birçok çalışma bulunmakla birlikte nüks ihtimalini n gören bir tanı anı parametresi konusunda konsensusa varılamamıştır. Çalışmamızda hemogram değerlerinden hemoglobin, lökosit, trombosit, nötrofil, MPV, kan biyokimyası testlerinden CRP, LDH ve PLR'nin nüks oranları ile karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmamış olup bu alanda hastaların nüks ihtimalinin n görülmesinde olası diğer parametrelerin araştırılması gerektiğini düşündürmektedir.

Tanı anındaki en önemli parametrelerden olan ortalama PLT düzeyi ile nüks varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Tanı yaşı daha yüksek olan hastalarda hem nüks oranının hem de nüks sayısının daha düşük olduğu sonucu saptanmıştır. İTP hastalığının otoimmün bir hastalık olduğu göz önüne alındığında bu sonucun ilerleyen yaşla birlikte immün sistemin etkinliğinin azalıyor olmasına bağlı olduğu düşünülebilir.

Nüks görülen hastalar, nüks görülme sayısının  $\geq 3$  ve  $< 3$  olarak alındığı iki gruba ayrılarak, tanı anı laboratuvar değerlerine göre kıyaslandığında nötrofil sayısı daha yüksek olan hastaların daha fazla sayıda nüksetme eğiliminde olduğu görülmüştür. Bu durumun İTP'nin şu ana kadar bilinen temel patofizyolojisinin immün sistemde upregülasyon yapan birçok sitokin artma eğiliminde olmasının nötrofil hücrelerinde de upregülasyon yapıyor olmasından kaynaklanıyor olabileceğini düşündürmüştür. Bu noktada İTP tanısının konulduğu anda nötrofil sayısı; hastanın daha yakın takip edilmesi, splenektomi ve rituksimab gibi 2. basamak tedavi seçenekleri açısından daha erken değerlendirilmesi konusunda bir belirleyici olabilir.

Tanı anı laboratuvar parametreleri incelendiğinde, en sık tercih edilen 1. basamak tedavi metodu olan steroidlere yanıt ile yüksek LDH düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmuştur. Steroide yanıt veren hastalarda ortalama LDH düzeyi ( $234,49 \pm 123,18$  U/L), yanıtız hastaların ortalama LDH düzeyine ( $172,29 \pm 40,91$  U/L) göre yüksek bulunmuştur. LDH hücre yıkımı ilişkili bir biyomarker olduğundan, patolojik sınırlara yükselmese de tanı anında aktif trombosit yıkımı düzeyinin bir göstergesi olarak artış gösterebileceği speküle edilebilir. Ancak LDH düzeyinin artmış bulunması İTP tanı ve takibinde beklenen tipik bir bulgu değildir. Bu çalışmadan çıkan sonuçla tanı anında LDH düzeyi daha yüksek olan hastalarda steroid yanıtının daha iyi olabileceği ön görülmekte olup, çok daha geniş hasta gruplarında yapılacak analizlerle desteklenmesi gereklidir.

Çalışmamızın retrospektif olması nedeniyle bazı hastaların laboratuvar verilerine ve anamnezlerine ulaşılmasında zorluklarla karşılaşmıştır. Belirtilen tarih aralığında hematoloji kliniğimize trombositopeni nedeniyle tetkik ve tedavi edilen hasta sayısı, çalışmaya dahil edilen hastalardan çok daha fazla olup, tanı anından itibaren tüm klinik ve laboratuvar verileri elde edilebilen hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Bu nedenle kliniğimizde Rituksimab, Eltrombopag

gibi 2. ve sonraki basamak tedavi almış olan total İTP hasta sayısı daha fazla olsada, kayıtlarına ulaşılamayacak tarihlerde ve dış merkezlerde tanı alanlar dahil edilmediği için bu tedavileri kullanan hasta sayıları beklenenden daha düşük sayıda görülmektedir. Hastaların takiplerine ve önerilen tedavilere uyumundaki eksiklikler çalışmanın diğer kısıtlayıcı yönleridir. Daha geniş hasta gruplarında yapılacak prospektif çalışmaların bu dezavantajları ortadan kaldırarak literatüre katkıda bulunacağı düşünülmüştür.



## 6. SONUÇ

- 1) İTP tanılı 121 hasta (75 kadın ve 46 erkek) çalışmaya dahil edildi. Hastaların %64,5'i 60 yaş altında idi. Çoğunluğunun (%75,2) tanı anı yaşı 60'ın altında olduğu görüldü.
- 2) Takipte 61 (%50,4) hastada nüks görüldüğü, bu hastaların %50,8'inde ise nüks sayısının 3 ve üzerinde olduğu saptandı.
- 3) Başvuru anında hastalara tedavi başlanma oranı %81'di. Hastaların %61'ine MP, %20,4üne MP/İVİG birlikte uygulanmış, hastalar ayrı ayrı değerlendirildiğinde tüm steroid alanlarda MP uygulanma oranı %83,7, DM uygulanma oranı %16,3, steroid uygulanma oranı tüm hastalar arasında %98, İVİG uygulanma oranı ilk tedavide %25,5, ancak sonraki nüksler de değerlendirildiğinde 1. Basamak tedavi dahilinde toplam %44,8 idi.
- 4) 2. basamak tedavi alan hastalarda en sık tedavi tercihi %52,6 ile splenektomi, 3. Basamak tedavi alan hastalarda en sık tedavi tercihi %36,4 ile rituksimab olarak görülmüştür. 4. Basamak tedavi gereksinimi olan 3 hastada ise tedavi tercihi olarak azatioprin, eltrombopag ve splenektomi 1'er hasta olarak tercih edilmiştir.
- 5) Hastaların PLT grupları ile yaş ( $p=0,029<0,05$ ), kanama prezentasyonu ( $p=0,018<0,05$ ) arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmaktadır.  $PLT <5 \times 10^3/mm^3$  olanlarda beklenildiği üzere kanama prezentasyonu görülme oranı en yüksek (%76,9),  $21-30 \times 10^3/mm^3$  olanlarda en düşüktür (%30,8).
- 6) Hastaların steroid sonrası nüks durumu ile cinsiyet, yaş, tanı yaşı, tanı mevsimi, kanama prezentasyonu arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamaktadır.
- 7) Hastaların nüks sayısı ile cinsiyet, yaş, tanı yaşı, tanı mevsimi, kanama prezentasyonu arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamaktadır.
- 8) Nüks sayısı yüksek olan hastalarda tanı anı ortalama nötrofil sayısı (6159,68) daha yüksek bulunmuş olup, bu noktada Bu noktada İTP tanısının konulduğu anda nötrofil sayısı; hastanın daha yakın takip edilmesi, splenektomi ve rituksimab gibi

2. basamak tedavi seçenekleri açısından daha erken değerlendirilmesi konusunda bir belirleyici olabilir.

9) PLR ve MPV değerleri ile nüks sayısı arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

10) Çalışmamıza dahil edilen 121 hastanın 55'inde (%45,5) tanı anında kanama bulgusu mevcut olup, çalışmamızda kanama prezentasyonun daha düşük yüzde ile görülüyor olması, peteşi-purpura-ekimoz gibi hafif kanama bulgularının kayıt edilmesindeki olası eksiklik, sosyokültürel nedenlerle hasta beyanı eksikliği ya da hastaların daha yüksek trombosit değerlerindeyken yakalanıp erken olarak hematoloji bölümüne yönlendirilmesiyle ilişkili olabilir.

11) 1. basamak tedavinin, PLT düzeyi  $<5 \times 10^3/\text{mm}^3$  olan hasta grubunda beklenildiği üzere diğerlerine kıyasla daha yüksek oranda İVİG içerdiği görülmektedir (%57-%16,%8,%15). Bu bulgular klinisyenin, özellikle kanama prezentasyonunun daha yüksek olduğu düşünülen PLT düzeyi  $<5 \times 10^3/\text{mm}^3$  olan hasta grubunda 1. basamakta tek başına steroid tedavisi yerine steroid ve İVİG tedavisi vermeye eğilimli olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

12) Çalışmamıza dahil edilen 24 hastaya splenektomi uygulanmış, literatür ile benzer şekilde, 21'inde(% 87,5) tedavi yanıtı görülmüştür. Bu hastaların 7'sinde(%33) takip sürecinde nüks görülmüştür.

13)1. basamak tedaviye yanıtı olmayan hastalarda diğer tüm basamaklarda total olarak Eltrombopag ile tedavi oranı %16,4, yanıt oranı %88,9, sonrasında nüks görülme oranı %57,1, yan etki görülen hasta sayısı 1 olup, oranı %7,1'dir. Eltrombopag yan etkisi görülen 1 hastada myokard infarktüsü görülmüştür.

14) Çalışmamıza dahil olan hastalara bakıldığında rituksimab tedavisi alan 14 hastadan 13'ünün (%92.9) tedaviye yanıt verdiği ve sadece 4'ünde (%36,3) nüks saptanmıştır. Literatürle karşılaştırıldığında rituksimab tedavisine yanıt oranının daha yüksek, tedavi sonrasında nüks oranının ise daha düşük olduğu görülmüştür.

15) Çalışmamızda hemogram değerlerinden hemoglobin, lökosit, trombosit, nötrofil, MPV, kan biyokimyası testlerinden CRP, LDH ve PLR'nin nüks oranları ile karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmamış olup bu alanda hastaların nüks ihtimalinin ön görülmesinde olası diğer parametrelerin araştırılması gerektiğini düşündürmektedir.

16) Tanı anı labaratuvar parametreleri incelendiğinde, en sık tercih edilen 1. basamak tedavi metodu olan steroidlere yanıt ile LDH düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur Ancak LDH düzeyinin artmış bulunması İTP tanı ve takibinde beklenen tipik bir bulgu değildir. Bu çalışmadan çıkan sonuçla tanı anında LDH düzeyi referans aralıkları dahilinde olsa da görece daha yüksek olan hastalarda steroid yanıtının daha iyi olabileceği ön görülebilecek olup, çok daha geniş hasta gruplarında yapılacak analizlerle desteklenmesi gereklidir.



## 7. KAYNAKÇA

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. Frederiksen H, Maegbaek ML, Nørgaard M. Twenty-year mortality of adult patients with primary immune thrombocytopenia: a Danish population based cohort study. *Br J Haematol*. 2014;166(2):260–267.
3. Segal JB, Powe NR. Prevalence of immune thrombocytopenia: analyses of administrative data. *J Thromb Haemost*. 2006;4:2377-83.
4. McMillan R. Autoantibodies and autoantigens in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol*. 2000 Jul;37(3):239-48.
5. İmmun trombositopeni tanı ve tedavi kılavuzu 2011 s27-59 p.
6. Imbach P. Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. In: Arceci RJ, Hann IM, Smith OP, editors. *Pediatric Hematology*. 3th ed. Oxford: Blackwell Publishing; 2006. p. 526-547.
7. Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2002; 346(13): 995-1008.
8. Provan D, Newland AC. Primary immune thrombocytopenia. In: Hoffbrand AV, Catovsky D, Tuddenham E, Green AR, editors. *Postgraduate Haematology*. 6th ed. London: Wiley-Blackell; 2011. p. 928-939.
9. Ruggeri M, Fortuna S, Rodeghiero F. Heterogeneity of terminology and clinical definitions in adult idiopathic thrombocytopenic purpura: a critical appraisal from a systematic review of the literature. *Haematologica*. 2008 Jan;93(1):98-103.

10. Piel-Julian ML, Mahevas 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. *J Thromb Haemost.* 2018;16(9):1830–42.
11. Stasi R, Evangelista ML, Stipa E, Buccisano F, Venditti A, Amadori S. Idiopathic thrombocytopenic purpura: current concepts in pathophysiology and management. *Thromb Haemost.* 2008;99:4-13.
12. Weycker D, Hanau A, Hatfeld M, Wu H, Sharma A, Bensink ME, et al. Primary immune thrombocytopenia in US clinical practice: incidence and healthcare burden in first 12 months following diagnosis. *J Med Econ.* 2020;23(2):184–92
13. Moulis G, Comont T, Adoue D. New insights into the epidemiology of immune thrombocytopenia in adult patients: impact for clinical practice. *Rev Med Interne.* 2021;42(1):11–5.
14. Tombak A, Boztepe B, Tiftik N. Association of Immune Thrombocytopenia in Adults. *Balkan Med J* 2015;32(4):347-51.
15. Cooper N, Ghanima W. Immune thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2019;381(10):945–55.
16. Audia S, Santegoets K, Laarhoven AG, Vidarsson G, Facy O, Ortega-Deballon P, et al. Fcγ receptor expression on splenic macrophages in adult immune thrombocytopenia. *Clin Exp Immunol.* 2017;188(2):275–82.
17. Najaoui A, Bakchoul T, Stoy J, Bein G, Rummel MJ, Santoso S, et al. Autoantibody-mediated complement activation on platelets is a common finding in patients with immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Eur J Haematol.* 2012;88(2):167–74.
18. Chelof AZ, Kuter DJ, Al-Samkari H. Serum complement levels in immune thrombocytopenia: characterization and relation to clinical features. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020;4(5):807–12.

19. Goette NP, Glembotsky AC, Lev PR, Grodzielski M, Contrufo G, Pierdominici MS, et al. Platelet apoptosis in adult immune thrombocytopenia: insights into the mechanism of damage triggered by auto-antibodies. *PLoS ONE*. 2016;11(8): e0160563.
20. Chen M, Yan R, Zhou K, Li X, Zhang Y, Liu C, et al. Akt-mediated platelet apoptosis and its therapeutic implications in immune thrombocytopenia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018;115(45):E10682–91.
21. Xu SQ, Wang CY, Zhu XJ, Dong XY, Shi Y, Peng J, et al. Decreased indoleamine 2,3-dioxygenase expression in dendritic cells and role of indoleamine 2,3-dioxygenase-expressing dendritic cells in immune thrombocytopenia. *Ann Hematol*. 2012;91(10):1623–31.
22. Saito A, Yokohama A, Osaki Y, Ogawa Y, Nakahashi H, Toyama K, et al. Circulating plasmacytoid dendritic cells in patients with primary and *Helicobacter pylori*-associated immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol*. 2012;88(4):340–9.
23. Catani L, Fagioli ME, Tazzari PL, Ricci F, Curti A, Rovito M, et al. Dendritic cells of immune thrombocytopenic purpura (ITP) show increased capacity to present apoptotic platelets to T lymphocytes. *Exp Hematol*. 2006;34(7):879–87.
24. Kuwana M, Okazaki Y, Ikeda Y. Splenic macrophages maintain the anti-platelet autoimmune response via uptake of opsonized platelets in patients with immune thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*. 2009;7(2):322–9.
25. Feng Q, Xu M, Yu YY, Hou Y, Mi X, Sun YX, et al. High-dose dexamethasone or all-trans-retinoic acid restores the balance of macrophages towards M2 in immune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost*. 2017;15(9):1845–58.
26. Zhao Y, Xu P, Guo L, Wang H, Min Y, Feng Q, et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  blockade corrects monocyte/macrophage imbalance in primary immune thrombocytopenia. *Thromb Haemost*. 2021;121(6):767–81.

27. Zhang J, Ma D, Zhu X, Qu X, Ji C, Hou M. Elevated profile of Th17, Th1 and Tc1 cells in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Haematologica*. 2009;94(9):1326–9.
28. Hu Y, Li H, Zhang L, Shan B, Xu X, Li H, et al. Elevated profiles of Th22 cells and correlations with Th17 cells in patients with immune thrombocytopenia. *Hum Immunol*. 2012;73(6):629–35.
29. Olsson B, Andersson PO, Jacobsson S, Carlsson L, Wadenvik H. Disturbed apoptosis of T-cells in patients with active idiopathic thrombocytopenic purpura. *Thromb Haemost*. 2005;93(1):139–44.
30. Fogarty PF, Rick ME, Zeng W, Risitano AM, Dunbar CE, Bussel JB. T cell receptor VB repertoire diversity in patients with immune thrombocytopenia following splenectomy. *Clin Exp Immunol*. 2003;133(3):461–6.
31. Xie J, Cui D, Liu Y, Jin J, Tong H, Wang L, et al. Changes in follicular helper T cells in idiopathic thrombocytopenic purpura patients. *Int J Biol Sci*. 2015;11(2):220–9.
32. Audia S, Rossato M, Santegoets K, Spijkers S, Wichers C, Bekker C, et al. Splenic TFH expansion participates in B-cell differentiation and antiplatelet-antibody production during immune thrombocytopenia. *Blood*. 2014;124(18):2858–66.
33. Yu J, Heck S, Patel V, Levan J, Yu Y, Bussel JB, et al. Defective circulating CD25 regulatory T cells in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2008;112(4):1325–8.
34. Stasi R, Cooper N, Del Poeta G, Stipa E, Laura Evangelista M, Abruzzese E, et al. Analysis of regulatory T-cell changes in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura receiving B cell-depleting therapy with rituximab. *Blood*. 2008;112(4):1147–50.
35. Audia S, Samson M, Guy J, Janikashvili N, Fraszczak J, Trad M, et al. Immunologic effects of rituximab on the human spleen in immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011;118(16):4394–400.

36. Yu TS, Wang HY, Zhao YJ, Yu YF, Hou Y, Liu S, et al. Abnormalities of bone marrow B cells and plasma cells in primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2021;5(20):4087–101.
37. Mahevas M, Patin P, Huetz F, Descatoire M, Cagnard N, Bole-Feysot C, et al. B cell depletion in immune thrombocytopenia reveals splenic long-lived plasma cells. *J Clin Investig.* 2013;123(1):432–42.
38. Olsson B, Andersson PO, Jernas M, Jacobsson S, Carlsson B, Carlsson LM, et al. T-cell-mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Nat Med.* 2003;9(9):1123–4.
39. Zhao C, Li X, Zhang F, Wang L, Peng J, Hou M. Increased cytotoxic T-lymphocyte-mediated cytotoxicity predominant in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura without platelet autoantibodies. *Haematologica.* 2008;93(9):1428–30.
40. Zhou H, Qiu JH, Wang T, Yu YY, Liu XN, Li X, et al. Interleukin 27 inhibits cytotoxic T-lymphocyte-mediated platelet destruction in primary immune thrombocytopenia. *Blood.* 2014;124(22):3316–9.
41. Audia S, Samson M, Mahevas M, Ferrand C, Trad M, Ciudad M, et al. Preferential splenic CD8(+) T-cell activation in rituximab-nonresponder patients with immune thrombocytopenia. *Blood.* 2013;122(14):2477–86.
42. Li J, van der Wal DE, Zhu G, Xu M, Yougbare I, Ma L, et al. Desialylation is a mechanism of Fc-independent platelet clearance and a therapeutic target in immune thrombocytopenia. *Nat Commun.* 2015;6:7737.
43. Qiu J, Liu X, Li X, Zhang X, Han P, Zhou H, et al. CD8(+) T cells induce platelet clearance in the liver via platelet desialylation in immune thrombocytopenia. *Sci Rep.* 2016;6:27445.
44. Zheng SS, Ahmadi Z, Leung HHL, Wong R, Yan F, Perdomo JS, et al. Antiplatelet antibody predicts platelet desialylation and apoptosis in immune thrombocytopenia. *Haematologica.* 2022;107(9):2195–205.

45. Deppermann C, Kratochl RM, Peiseler M, David BA, Zindel J, Castanheira F et al. Macrophage galactose lectin is critical for Kupfer cells to clear aged platelets. *J Exp Med.* 2020;217(4).
46. Jiang Y, Tang Y, Hoover C, Kondo Y, Huang D, Restagno D, et al. Kupfer cell receptor CLEC4E is important for the destruction of desialylated platelets in mice. *Cell Death Differ.* 2021;28(11):3009–21.
47. Sakuragi M, Hayashi S, Maruyama M, Kabutomori O, Kiyokawa T, Nagamine K, et al. Clinical significance of IPF% or RP% measurement in distinguishing primary immune thrombocytopenia from aplastic thrombocytopenic disorders. *Int J Hematol.* 2015;101(4):369–75.
48. Cybulska A, Meintker L, Ringwald J, Krause SW. Measurements of immature platelets with haematology analysers are of limited value to separate immune thrombocytopenia from bone marrow failure. *Br J Haematol.* 2017;177(4):612–9.
49. Chang M, Nakagawa PA, Williams SA, Schwartz MR, Imfeld KL, Buzby JS, et al. Immune thrombocytopenic purpura (ITP) plasma and purified ITP monoclonal autoantibodies inhibit megakaryocytopoiesis in vitro. *Blood.* 2003;102(3):887–95.
50. McMillan R, Wang L, Tomer A, Nichol J, Pistillo J. Suppression of in vitro megakaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult patients with chronic ITP. *Blood.* 2004;103(4):1364–9.
51. Yang L, Wang L, Zhao CH, Zhu XJ, Hou Y, Jun P, et al. Contributions of TRAIL-mediated megakaryocyte apoptosis to impaired megakaryocyte and platelet production in immune thrombocytopenia. *Blood.* 2010;116(20):4307–16.
52. Li S, Wang L, Zhao C, Li L, Peng J, Hou M. CD8<sup>+</sup> T cells suppress autologous megakaryocyte apoptosis in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 2007;139(4):605–11.

53. Olsson B, Ridell B, Carlsson L, Jacobsson S, Wadenvik H. Recruitment of T cells into bone marrow of ITP patients possibly due to elevated expression of VLA-4 and CX3CR1. *Blood*. 2008;112(4):1078–84.
54. Wang M, Feng R, Zhang JM, Xu LL, Feng FE, Wang CC, et al. Dysregulated megakaryocyte distribution associated with nestin (+) mesenchymal stem cells in immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019;3(9):1416–28.
55. Li H, Guan Y, Sun B, Dou X, Liu X, Xue F, et al. Role of bone marrow-derived mesenchymal stem cell defects in CD8(+) CD28(-) suppressor T-lymphocyte induction in patients with immune thrombocytopenia and associated mechanisms. *Br J Haematol*. 2020;191(5):852–62.
56. Kong Y, Cao XN, Zhang XH, Shi MM, Lai YY, Wang Y, et al. Atorvastatin enhances bone marrow endothelial cell function in corticosteroid-resistant immune thrombocytopenia patients. *Blood*. 2018;131(11):1219–33.
57. Wang Q, Li J, Yu TS, Liu Y, Li K, Liu S, et al. Disrupted balance of CD4(+) T-cell subsets in bone marrow of patients with primary immune thrombocytopenia. *Int J Biol Sci*. 2019;15(13):2798–814.
58. Kosugi S, Kurata Y, Tomiyama Y, Tahara T, Kato T, Tadokoro S, et al. Circulating thrombopoietin level in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 1996;93(3):704–6.
59. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019;3(23):3829–66.
60. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019;3(22):3780–817.
61. Liu XG, Bai XC, Chen FP, Cheng YF, Dai KS, Fang MY, et al. Chinese guidelines for treatment of adult primary immune thrombocytopenia. *Int J Hematol*. 2018;107(6):615–23.

62. Thrombosis and Hemostasis Group, Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association. Chinese guideline on the diagnosis and management of adult primary immune thrombocytopenia (version 2020). *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2020;41(8):617–23.
63. Kuendgen A, Matsuda A, Germing U. Differences in epidemiology of MDS between Western and Eastern countries: ethnic differences or environmental influence? *Leuk Res*. 2007;31(1):103–4.
64. Red Blood Cell Disease Group, Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association. Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of aplastic anemia. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2017;38(1):1–5.
65. Porcelijn L, Huiskes E, Oldert G, Schipperus M, Zwaginga JJ, de Haas M. Detection of platelet autoantibodies to identify immune thrombocytopenia: state of the art. *Br J Haematol*. 2018;182(3):423–6.
66. Al-Samkari H, Rosovsky RP, Karp Leaf RS, Smith DB, Goodarzi K, Fogerty AE, et al. A modern reassessment of glycoprotein-specific direct platelet autoantibody testing in immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2020;4(1):9–18.
67. Johnson B, Doak R, Allsup D, Astwood E, Evans G, Grimley C, et al. A comprehensive targeted next-generation sequencing panel for genetic diagnosis of patients with suspected inherited thrombocytopenia. *Res Pract Thromb Haemost*. 2018;2(4):640–52.
68. Wang Y, Yu T, Dong Q, Liu S, Yu Y, Zhao HY, et al. Clonal hematopoiesis in primary immune thrombocytopenia. *Blood Cancer J*. 2022;12(3):40.
69. Jaime-Perez JC, Aguilar-Calderon P, Jimenez-Castillo RA, Ramos-Davila EM, Salazar-Cavazos L, Gomez-Almaguer D. Treatment outcomes and chronicity predictors for primary immune thrombocytopenia: 10-year data from an academic center. *Ann Hematol*. 2020;99(11):2513–20.
70. Giordano P, Urbano F, Lassandro G, Bianchi FP, Tolva A, Saracco P, et al. Role of antithyroid autoimmunity as a predictive biomarker of chronic immune thrombocytopenia. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66(1): e27452.

71. Altomare I, Cetin K, Wetten S, Wasser JS. Rate of bleeding-related episodes in adult patients with primary immune thrombocytopenia: a retrospective cohort study using a large administrative medical claims database in the US. *Clin Epidemiol.* 2016;8:231–9.
72. 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. *J Thromb Haemost.* 2015;13(3):457–64.
73. Chong S, Zhao P, Huang RB, Zhou H, Zhang JN, Hou M, et al. Developing and validating a mortality prediction model for ICH in ITP: a nationwide representative multicenter study. *Blood Adv.* 2022;6(14):4320–9.
74. Cooper N, Morrison MA, Vladescu C, Hart ACJ, Paul D, Malik A, et al. Identification of occult cerebral microbleeds in adults with immune thrombocytopenia. *Blood.* 2020;136(25):2875–80.
75. Swan D, Newland A, Rodeghiero F, Thachil J. Thrombosis in immune thrombocytopenia: current status and future perspectives. *Br J Haematol.* 2021;194(5):822–34.
76. Rodeghiero F. ITP and thrombosis: an intriguing association. *Blood Adv.* 2017;1(24):2280.
77. Cooper N, Kruse A, Kruse C, Watson S, Morgan M, Provan D, et al. Immune thrombocytopenia (ITP) World Impact Survey (I-WISh): impact of ITP on health-related quality of life. *Am J Hematol.* 2021;96(2):199–207.
78. Page LK, Psaila B, Provan D, Michael Hamilton J, Jenkins JM, Elish AS, et al. The immune thrombocytopenic purpura (ITP) bleeding score: assessment of bleeding in patients with ITP. *British journal of haematology.* 2007;138(2):245–8.
79. Rodeghiero F, Michel M, Gernsheimer T, Ruggeri M, Blanchette V, Bussel JB, et al. Standardization of bleeding assessment in immune thrombocytopenia: report from the International Working Group. *Blood.* 2013;121(14):2596–606.

80. Hato T, Shimada N, Kurata Y, Kuwana M, Fujimura K, Kashiwagi H, et al. Risk factors for skin, mucosal, and organ bleeding in adults with primary ITP: a nationwide study in Japan. *Blood Adv.* 2020;4(8):1648–55
81. Wang M, Liu W, Xu Y, Wang H, Guo X, Ding X, et al. Predicting bleeding risk in a Chinese immune thrombocytopenia (ITP) population: development and assessment of a new predictive nomogram. *Sci Rep.* 2020;10(1):15337.
82. Sokal A, de Nadai T, Maquet J, Comont T, Limal N, Michel M, et al. Primary immune thrombocytopenia in very elderly patients: particularities in presentation and management: results from the prospective CARMEN-France Registry. *Br J Haematol.* 2022;196(5):1262–70.
83. Qin YH, Zhou TB, Su LN, Lei FY, Zhao YJ, Huang WF. The efficacy of different dose intravenous immunoglobulin in treating acute idiopathic thrombocytopenic purpura: a meta-analysis of 13 randomized controlled trials. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2010;21(8):713–21.
84. Gudbrandsdottir S, Birgens HS, Frederiksen H, Jensen BA, Jensen MK, Kjeldsen L, et al. Rituximab and dexamethasone vs dexamethasone monotherapy in newly diagnosed patients with primary immune thrombocytopenia. *Blood.* 2013;121(11):1976–81.
85. Zaja F, Baccarani M, Mazza P, Bocchia M, Gugliotta L, Zaccaria A, et al. Dexamethasone plus rituximab yields higher sustained response rates than dexamethasone monotherapy in adults with primary immune thrombocytopenia. *Blood.* 2010;115(14):2755–62.
86. Wang J, Li Y, Wang C, Zhang Y, Gao C, Lang H, et al. Efficacy and safety of the combination treatment of rituximab and dexamethasone for adults with primary immune thrombocytopenia (ITP): a meta-analysis. *Biomed Res Int.* 2018;2018:1316096.
87. Roumier M, Le Burel S, Audia S, Chauchet A, Goussef M, Hamidou M, et al. High dose romiplostim as a rescue therapy for adults with severe bleeding and refractory immune thrombocytopenia. *Am J Hematol.* 2021;96(2):E43–6.

88. Moulis G, Germain J, Comont T, Brun N, Dingremont C, Castel B, et al. Newly diagnosed immune thrombocytopenia adults: clinical epidemiology, exposure to treatments, and evolution. Results of the CARMEN multicenter prospective cohort. *Am J Hematol*. 2017;92(6):493–500.
89. Bussel JB, Lee CS, Seery C, Imahiyerobo AA, Thompson MV, Catellier D, et al. Rituximab and three dexamethasone cycles provide responses similar to splenectomy in women and those with immune thrombocytopenia of less than two years duration. *Haematologica*. 2014;99(7):1264-71.
90. Audia S, Mahevas M, Nivet M, Ouandji S, Ciudad M, Bonnotte B. Immune thrombocytopenia: recent advances in pathogenesis and treatments. *Hemasphere*. 2021;5(6): e574.
91. Miltiados O, Hou M, Bussel JB. Identifying and treating refractory ITP: difficulty in diagnosis and role of combination treatment. *Blood*. 2020;135(7):472–90.
92. Cines DB, Cuker A, Semple JW. Pathogenesis of immune thrombocytopenia. *Presse medicale (Paris, France: 1983)*. 2014;43(4 Pt 2):e49-59
93. Mizutani H, Furubayashi T, Imai Y, Kashiwagi H, Honda S, Take H, et al. Mechanisms of corticosteroid action in immune thrombocytopenic purpura (ITP): experimental studies using ITP-prone mice, (NZW x BXSB) F1. *Blood*. 1992;79(4):942-7
94. Frederiksen H, Ghanima W. Response of first line treatment with corticosteroids in a population-based cohort of adults with primary immune thrombocytopenia. *Eur J Intern Med*. 2017;37:e23–5.
95. Nakazaki K, Hosoi M, Hangaishi A, Ichikawa M, Nannya Y, Kurokawa M. Comparison between pulsed high-dose dexamethasone and daily corticosteroid therapy for adult primary immune thrombocytopenia: a retrospective study. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*. 2012;51(8):859-63.

96. Din B, Wang X, Shi Y, Li Y. Long-term effect of high-dose dexamethasone with or without low-dose dexamethasone maintenance in untreated immune thrombocytopenia. *Acta haematologica*. 2015;133(1):124-8.
97. Bae SH, Ryoo H-M, Lee WS, Joo YD, Lee KH, Lee J-H, et al. High Dose Dexamethasone Vs. Conventional Dose Prednisolone for Adults with Immune Thrombocytopenia: a Prospective Multicenter Phase III Trial. *Blood*. 2010;116(21):3687-.
98. Matschke J, Müller-Beissenhertz H, Novotny J, Vester I, Hertenstein B, Eisele L, et al. A Randomized Trial of Daily Prednisone versus Pulsed Dexamethasone in Treatment-Naïve Adult Patients with Immune Thrombocytopenia: EIS 2002 Study. *Acta haematologica*. 2016;136(2):101-7.
99. Sakamoto K, Nakasone H, Tsurumi S, Sasaki K, Mitani K, Kida M, et al. Prednisone versus high-dose dexamethasone for untreated primary immune thrombocytopenia. A retrospective study of the Japan Hematology & Oncology Clinical Study Group. *J Thromb Thrombolysis*. 2014;37(3):279–86.
100. Wei Y, Ji XB, Wang YW, Wang JX, Yang EQ, Wang ZC, et al. High-dose dexamethasone vs prednisone for treatment of adult immune thrombocytopenia: a prospective multicenter randomized trial. *Blood*. 2016;127(3):296–302.
101. Mithoowani S, Gregory-Miller K, Goy J, Miller MC, Wang G, Noroozi N, et al. High-dose dexamethasone compared with prednisone for previously untreated primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol*. 2016;3(10):e489–96.
102. Palandri F, Santoro C, Carpenedo M, Cantoni S, Barcellini W, Carli G, et al. Management of elderly patients with immune thrombocytopenia: real-world evidence from 451 patients older than 60 years. *Thromb Res*. 2020;185:88–95.
103. Nagelkerke SQ, Kuijpers TW. Immunomodulation by IVIg and the Role of Fc-Gamma Receptors: Classic Mechanisms of Action after all? *Frontiers in immunology*. 2014;5:674.

104. Gilardin L, Bayry J, Kaveri SV. Intravenous immunoglobulin as clinical immune-modulating therapy. *CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2015;187(4):257-64.
105. Peng J, Ma SH, Liu J, Hou Y, Liu XM, Niu T, et al. Association of autoantibody specificity and response to intravenous immunoglobulin G therapy in immune thrombocytopenia: a multicenter cohort study. *J Thromb Haemost*. 2014;12(4):497–504.
106. Rogier T, Samson M, Mourey G, Falvo N, Magy-Bertrand N, Ouandji S et al. Antiplatelet antibodies do not predict the response to intravenous immunoglobulins during immune thrombocytopenia. *J Clin Med*. 2020;9(6).
107. Godeau B, Chevret S, Varet B, Lefrère F, Zini JM, Bassompierre F, et al. Intravenous immunoglobulin or high-dose methylprednisolone, with or without oral prednisone, for adults with untreated severe autoimmune thrombocytopenic purpura: a randomised, multicentre trial. *Lancet*. 2002;359(9300):23-9.
108. Aslan, M., Özgen, Ü., & Aslan, N. (2019). Akut immün trombositopenik purpura tanısı alan hastaların retrospektif değerlendirilmesi ve yüksek doz metilprednizolon ile intravenöz immunglobulin tedavilerinin karşılaştırılması. *Ortadoğu Tıp Dergisi*, 11(3), 303-308.
109. Newman GC, Novoa MV, Fodero EM, Lesser ML, Woloski BM, Bussel JB. A dose of 75 microg/kg/d of i.v. anti-D increases the platelet count more rapidly and for a longer period of time than 50 microg/kg/d in adults with immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2001;112(4):1076–8.
110. Mageau A, Terriou L, Ebbo M, Souchaud-Debouverie O, Orvain C, Graveleau J, et al. Splenectomy for primary immune thrombocytopenia revisited in the era of thrombopoietin receptor agonists: new insights for an old treatment. *Am J Hematol*. 2022;97(1):10–7.
111. Finianos A, Mujadzic H, Peluso H, Mujadzic T, Taher A, Abougergi MS. Temporal trends and outcome of splenectomy in adults with immune thrombocytopenia in the USA. *Ann Hematol*. 2021;100(4):941–52.

112. Zufferey A, Kapur R, Semple JW. Pathogenesis and Therapeutic Mechanisms in Immune Thrombocytopenia (ITP). *Journal of clinical medicine*. 2017;6(2).
113. Chaturvedi S, Arnold DM, McCrae KR. Splenectomy for immune thrombocytopenia: down but not out. *Blood*. 2018;131(11):1172–82.
114. Thai LH, Mahevas M, Roudot-Thoraval F, Limal N, Languille L, Dumas G, et al. Long-term complications of splenectomy in adult immune thrombocytopenia. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(48): e5098.
115. Edgren G, Almqvist R, Hartman M, Utter GH. Splenectomy and the risk of sepsis: a population-based cohort study. *Ann Surg*. 2014;260(6):1081–7.
116. Nazi I, Kelton JG, Larché M, Snider DP, Heddle NM, Crowther MA, et al. The effect of rituximab on vaccine responses in patients with immune thrombocytopenia. *Blood*. 2013;122(11):1946-53.
117. Lucchini E, Zaja F, Bussel J. Rituximab in the treatment of immune thrombocytopenia: what is the role of this agent in 2019? *Haematologica*. 2019;104(6):1124–35.
118. Dong Y, Yue M, Hu M. The efficacy and safety of different dosages of rituximab for adults with immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int*. 2021;2021:9992086.
119. Deshayes S, Khellaf M, Zarour A, Layese R, Fain O, Terriou L, et al. Long-term safety and efficacy of rituximab in 248 adults with immune thrombocytopenia: results at 5 years from the French prospective registry ITP-ritux. *Am J Hematol*. 2019;94(12):1314–24.
120. Wang YM, Yu YF, Liu Y, Liu S, Hou M, Liu XG. The association between antinuclear antibody and response to rituximab treatment in adult patients with primary immune thrombocytopenia. *Hematology*. 2020;25(1):139–44.
121. Biocchi S, Podda GM, Manzoni M, Casazza G, Cattaneo M. Thrombopoietin receptor agonists for the treatment of primary immune

thrombocytopenia: a meta-analysis and systematic review. *Platelets*. 2021;32(2):216–26.

122. Al-Samkari H, Kuter DJ. Thrombopoietin level predicts response to treatment with eltrombopag and romiplostim in immune thrombocytopenia. *Am J Hematol*. 2018;93(12):1501–8

123. Makar RS, Zhukov OS, Sahud MA, Kuter DJ. Thrombopoietin levels in patients with disorders of platelet production: diagnostic potential and utility in predicting response to TPO receptor agonists. *Am J Hematol*. 2013;88(12):1041–4.)

124. Wang L, Gao Z, Chen XP, Zhang HY, Yang N, Wang FY, et al. Efficacy and safety of thrombopoietin receptor agonists in patients with primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2016;6:39003.

125. Mei H, Xu M, Yuan G, Zhu F, Guo J, Huang R, et al. A multicentre double-blind, double-dummy, randomised study of recombinant human thrombopoietin versus eltrombopag in the treatment of immune thrombocytopenia in Chinese adult patients. *Br J Haematol*. 2021;195(5):781–9.

126. Puavilai T, Thadanipon K, Rattanasiri S, Ingsathit A, McEvoy M, Attia J, et al. Treatment efficacy for adult persistent immune thrombocytopenia: a systematic review and network meta-analysis. *Br J Haematol*. 2020;188(3):450–9

127. Jurczak W, Chojnowski K, Mayer J, Krawczyk K, Jamieson BD, Tian W, et al. Phase 3 randomised study of avatrombopag, a novel thrombopoietin receptor agonist for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2018;183(3):479–90.

128. Snell Taylor SJ, Nielson CM, Breskin A, Saul B, Yu Y, Alam N, et al. Effectiveness and safety of romiplostim among patients with newly diagnosed, persistent and chronic immune thrombocytopenia in European clinical practice. *Adv Ther*. 2021;38(5):2673–88.

129. Cai HC, Wang SJ, Fu L, Wang XM, Hou M, Qin P, et al. A prospective study of the efficacy and safety of maintenance therapy with recombinant human thrombopoietin in patients with primary immune thrombocytopenia: a multicenter study. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2017;38(5):379–83.
130. Al-Samkari H, Jiang D, Gernsheimer T, Liebman H, Lee S, Wojdyla M, et al. Adults with immune thrombocytopenia who switched to avatrombopag following prior treatment with eltrombopag or romiplostim: a multicentre US study. *Br J Haematol*. 2022;197(3):359–66.
131. Gonzalez-Porras JR, Godeau B, Carpenedo M. Switching thrombopoietin receptor agonist treatments in patients with primary immune thrombocytopenia. *Ther Adv Hematol*. 2019;10:2040620719837906.
132. Tjepkema M, Amini S, Schipperus M. Risk of thrombosis with thrombopoietin receptor agonists for ITP patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2022;171: 103581.
133. van Dijk WEM, Brandwijk ON, Heitink-Polle KMJ, Schutgens REG, van Galen KPM, Urbanus RT. Hemostatic changes by thrombopoietin-receptor agonists in immune thrombocytopenia patients. *Blood Rev*. 2021;47: 100774.
134. Gomez-Almaguer D, Herrera-Rojas MA, Jaime-Perez JC, Gomez-De Leon A, Cantu-Rodriguez OG, Gutierrez-Aguirre CH, et al. Eltrombopag and high-dose dexamethasone as frontline treatment of newly diagnosed immune thrombocytopenia in adults. *Blood*. 2014;123(25):3906–8.
135. Zhang L, Zhang M, Du X, Cheng Y, Cheng G. Safety and efficacy of eltrombopag plus pulsed dexamethasone as first-line therapy for immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2020;189(2):369–78.
136. Colunga-Pedraza PRR, Bustillos Muñoz M, De La Garza F, Gomez-De Leon A, Coronado-Alejandro EU, Gomez Gomez ET, et al. Romiplostim, low-dose rituximab and high-dose dexamethasone combination in newly diagnosed immune thrombocytopenia: another “total therapy” pilot study. *Blood*. 2021;138(Supplement 1):1014.

137. Bussel J, Arnold DM, Grossbard E, Mayer J, Trelinski J, Homenda W, et al. Fostamatinib for the treatment of adult persistent and chronic immune thrombocytopenia: results of two phase 3, randomized, placebo-controlled trials. *Am J Hematol.* 2018;93(7):921–30.
138. Bussel JB, Arnold DM, Boxer MA, Cooper N, Mayer J, Zayed H, et al. Long-term fostamatinib treatment of adults with immune thrombocytopenia during the phase 3 clinical trial program. *Am J Hematol.* 2019;94(5):546–53.
139. Immune thrombocytopenia (ITP) in adults: Second-line and subsequent therapies [Internet]. May 2020.
140. Cuker A, Neunert CE. How I treat refractory immune thrombocytopenia. *Blood.* 2016;128(12):1547-54.
141. Rodrigo C, Gooneratne L. Dapsone for primary immune thrombocytopenia in adults and children: an evidence-based review. *J Thromb Haemost.* 2013;11(11):1946-53.
142. 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.
143. Colović M, Suvajdzic N, Colović N, Tomin D, Vidović A, Palibrk V. Mycophenolate mophetil therapy for chronic immune thrombocytopenic purpura resistant to steroids, immunosuppressants, and/or splenectomy in adults. *Platelets.* 2011;22(2):153-6.
144. Kong Z, Qin P, Xiao S, Zhou H, Li H, Yang R, et al. A novel recombinant human thrombopoietin therapy for the management of immune thrombocytopenia in pregnancy. *Blood.* 2017;130(9):1097–103.
145. Michel M, Ruggeri M, Gonzalez-Lopez TJ, Alkindi S, Cheze S, Ghanima W, et al. Use of thrombopoietin receptor agonists for immune thrombocytopenia in pregnancy: results from a multicenter study. *Blood.* 2020;136(26):3056–61.

146. Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, Farmer P. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood*. 2011;117(5):1499–506.
147. Mahevas M, Moulis G, Andres E, Riviere E, Garzaro M, Crickx E, et al. Clinical characteristics, management and outcome of COVID-19-associated immune thrombocytopenia: a French multicentre series. *Br J Haematol*. 2020;190(4):e224–9.
148. Alharbi MG, Alanazi N, Yousef A, Alanazi N, Alotaibi B, Aljurf M, et al. COVID-19 associated with immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Hematol*. 2022;15(2):157–66.
149. Pavord S, Thachil J, Hunt BJ, Murphy M, Lowe G, Lafan M, et al. Practical guidance for the management of adults with immune thrombocytopenia during the COVID-19 pandemic. *Br J Haematol*. 2020;189(6):1038–43.
150. Rodeghiero F, Cantoni S, Carli G, Carpenedo M, Carrai V, Chiurazzi F, et al. Practical recommendations for the management of patients with ITP during the COVID-19 pandemic. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2021;13(1): e2021032.
151. Wichmann D, Sperhake JP, Lutgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study. *Ann Intern Med*. 2020;173(4):268–77.
152. Nopp S, Moik F, Jilma B, Pabinger I, Ay C. Risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020;4(7):1178–91.
153. Lee EJ, Beltrami-Moreira M, Al-Samkari H, Cuker A, DiRaimo J, Gernsheimer T, et al. SARS-CoV-2 vaccination and ITP in patients with de novo or preexisting ITP. *Blood*. 2022;139(10):1564–74.
154. Visser C, Swinkels M, van Werkhoven ED, Croles FN, Noordzij-Nooteboom HS, Eefting M, et al. COVID-19 vaccination in patients with immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2022;6(6):1637–44.

155. Moulis G, Palmaro A, Montastruc JL, Godeau B, Lapeyre-Mestre M, Sailler L. Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. *Blood*. 2014 Nov 20;124(22):3308-15. doi: 10.1182/blood-2014-05-578336. Epub 2014 Oct 10. PMID: 25305203.

156. Hamzah R, Yusof N Hamzah R, Yusof N, Tumian NR, Abdul Aziz S, Mohammad Basri NS, Leong TS, Ho KW, Selvaratnam V, Tan SM, Muhamad Jamil SA. Clinical Epidemiology, Treatment Outcome and Mortality Rate of Newly Diagnosed Immune Thrombocytopenia in Adult Multicentre Study in Malaysia. *J Blood Med*. 2022 Jun 21;13:337-349.

