



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KRONİK İDİYOPATİK TROMBOSİTOPENİK PURPURA TANILI
HASTALARDA ELTROMBOPAG KULLANIMI: RETROSPEKTİF ANALİZ**

Dr. Emre HAFIZOĞLU

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2014



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KRONİK İDİYOPATİK TROMBOSİTOPENİK PURPURA TANILI
HASTALARDA ELTROMBOPAG KULLANIMI: RETROSPEKTİF ANALİZ**

Dr. Emre HAFIZOĞLU

Danışman: Prof. Dr. Fahir Özkalemkaş

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2014

İÇİNDEKİLER

İçindekiler		i
Türkçe Özet		ii
İngilizce Özet		iv
Giriş		1
Gereç ve Yöntem		31
Bulgular		35
Tartışma ve Sonuç		45
Kaynaklar		54
Teşekkürler		62
Özgeçmiş		63

ÖZET

İmmun (idiopatik) trombositopenik purpura (İTP), trombositlere karşı oluşan otoantikörlerin trombositlerin yaşam sürelerini kısaltması sonucu gelişen ve trombositopeni ile seyreden edinsel bir hastalıktır. Son yıllarda terminolojide revizyon yapılmış, İTP immün trombositopeninin kısaltması olarak kabul edilmiştir.

İTP hastalarının çoğu trombosit sayısının $50.000/\text{mm}^3$ 'den fazla olması durumunda asemptomatiktir. Erişkin İTP'de tedavinin ana hedefi hastada majör kanamayı önleyebilecek güvenli bir trombosit sayısına ulaşmaktır, trombosit değerini tamamen normale getirmek değildir. Erişkinde tedaviye başlamayı gerektirecek eşik trombosit değeri tartışmalıdır, önemli olan hastanın kanama bulgularıdır.

Birinci basamak tedaviler ve splenektomi ile bazı hastalarda yüz güldürücü sonuçlar elde edilmesine karşın, refrakter hastalarda istenilen sonuçlar elde edilememektedir.

Eltrombopag (*Revolade®*) 2008 yılında FDA (Food Drug Administration) ve 2010 yılında EMA (European Medicines Agency) onayı almış, kronik ve refrakter İTP'de oral yolla kullanılan, peptid olmayan, megakaryosit farklılaşmasını ve proliferasyonunu uyararak trombosit üretimini arttıran bir ajandır. İTP tedavisinde kullanılan diğer ilaçlar kadar eski bir geçmişi olmadığından ilacın klinik yansımalarını aydınlatmak amaçlı uluslararası pek çok çalışma yapılmaktadır.

Biz de Ocak 2011 - Mart 2014 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı Polikliniğinde kronik immün trombositopeni tanılı, refrakter ve eltrombopag kullanan toplam 25 hastanın demografik özelliklerini, eltrombopag tedavi yanıtını ve yan etki profilini değerlendirerek literatüre katkıda bulunmayı amaçladık. Yanıt olarak herhangi bir anda trombosit $\geq 30.000/\text{mm}^3$ düzeyleri alındığında 21 (%84) hastanın, trombosit $\geq 50.000/\text{mm}^3$ düzeyleri alındığında 18 (%72) hastanın yanıtı olduğu gözlemlendi. Hastaların 13'ünün (%52) median takip süresi 18 ay ile devam eden cevaplılık haline sahip olduğu tespit edildi. Uzamış cevaplı

hasta sayısının 5 olduğu, bu oranın tüm hastaların %20'sini, devam eden cevaplılık haline sahip hastaların ise %38,5'ini oluşturduğu tespit edildi. Çalışmamızdaki yanıt oranı literatür ile benzer olup uzamış cevap oranı nispeten daha yüksekti. Sonuç olarak; eltrombopag kronik İTP'li hastalarda trombosit değerlerini arttırmada ve kanama semptomlarını azaltmada %60-80 yanıt oranı ile etkin bir seçenektir. Bugüne kadar kısa ve uzun vadede iyi tolare edilmiş olup uzun dönem etkinlik ve güvenlik çalışmaları halen devam etmektedir.

Anahtar kelimeler: Kronik immun trombositopeni, refrakter hastalık, eltrombopag.

SUMMARY

Use of Elthrombopag in Patients Diagnosed with Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: A Single Center Experience

Immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura (ITP) is an acquired disease occurred due to reduction of the life span of the thrombocytes by auto-antibodies against thrombocytes and it is accompanied by thrombocytopenia. In recent years, terminology has been revised and ITP was defined as abbreviation of immune thrombocytopenia.

ITP patients are mostly asymptomatic when their thrombocyte count are more than $50.000/\text{mm}^3$. In treatment of adult ITP, main objective is acquiring a thrombocyte count enough for avoiding major bleedings, not restoring it to the completely normal values. Although there are still debates about cut-off thrombocyte count for initiating treatment in adults, bleeding signs of the patient are more important.

Although there are favourable results with first step treatments and splenectomy, same results cannot be obtained in refractory patients.

Eltrombopag (*Revolade®*) was approved by FDA (Food Drug Administration) in 2008 and EMA (European Medicines Agency) in 2010. It is an non-peptic agent used orally in treatment of chronic and refractory ITP, it improves thrombocyte production by stimulating megacaryocyte differentiation and proliferation. Due to the short history of this drug than other drugs used for ITP treatment, there are many studies aimed for evaluating its clinical effects.

We aimed to improving the literature by evaluating demographics, treatment response of elthrombopag and side-effect profile of the 25 patients who were diagnosed as chronic immune thrombocytopenia and being refractory and using elthrombopag in Uludağ University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Field of Haemathology Outpatient Clinics

between January 2011-March 2014. When response was defined as a $\geq 30.000/\text{mm}^3$ or $\geq 50.000/\text{mm}^3$ random thrombocyte count, 21 (84%) and 18 (72%) patients were responsive, respectively. 13 (52%) of the patients were continuously responsive for a 18 months of median follow-ups. There were 5 prolonged responsive patients and it was found that it accounted %20 of the all patients and 38,5% of the continuously responsive patients. Responsiveness rate of our study was similar to the literature and prolonged responsiveness was relatively higher than literature. In conclusion, elthrombopag is an effective option with a 60-80% response rate for improving thrombocyte counts and reducing bleeding symptoms in patients with chronic ITP. For now, elthrombopag has been tolerated well through short and long-term, but studies related with effectiveness and safety are still ongoing.

Key words: Chronic immune thrombocytopenia, refractory disease, elthrombopag.

GİRİŞ

İmmun (idyopatik) trombositopenik purpura (İTP), trombositlere karşı oluşan otoantikörlerin trombositlerin yaşam sürelerini kısaltması sonucu gelişen ve trombositopeni ile seyreden edinsel bir hastalıktır. Enfeksiyon, diğer otoimmün bozukluklar, ilaçlar vb gibi trombositopeniye neden olduğu bilinen durumların yokluğundaki izole trombositopeni ile karakterizedir (1). Hastalığın immün ilişkili doğasının anlaşılması ve olguların çoğunda kanama bulguları görülmemesi nedeniyle terminolojide revizyon yapılmıştır. İTP immün trombositopeninin kısaltması olarak kabul edilmiş olup, 'İdiopatik' terimi yerine 'primer' terimi kabul edilmiştir (2-5).

İTP'de periferik trombosit yıkımı, kemik iliğinde megakaryosit artışı ile karşılanmaya çalışılır. Ancak antitrombosit antikörler megakaryopoezi de etkileyebilir, kemik iliğinde megakaryosit sayısı azalmış veya trombosit yapımı bozulmuş olabilir (3,6,7).

İTP'nin belirtileri genellikle çok az ya da hiç bir klinik sonuca yol açmayan deri ve müköz membranların içine lokalize kanama (peteşi, purpura, ekimoz, epistaksis) şeklinde olabilir. Çoğu İTP hastası trombosit sayısının $50.000/\text{mm}^3$ 'den fazla olması durumunda asemptomatiktir (8).

Erişkin İTP'de tedavinin ana hedefi hastada majör kanamayı önleyebilecek güvenli bir trombosit sayısına ulaşmaktır, trombosit değerini tamamen normale getirmek değildir. Erişkinde tedaviye başlamayı gerektirecek eşik trombosit değeri tartışmalıdır, önemli olan hastanın kanama bulgularıdır. Trombosit sayısı $<30.000/\text{mm}^3$ olanlarda veya trombosit sayısı $>30.000/\text{mm}^3$ olup anlamlı kanama bulgusu olan hastalarda tedaviye başlanmalıdır (2).

Birinci basamak tedaviler ve splenektomi ile bazı hastalarda yüz güldürücü sonuçlar elde edilmesine karşın, tedaviye dirençli hastalarda istenilen sonuçlar elde edilememektedir. Rituksimab, azatiyoprin, vinka alkaloidleri, siklofosamid, danazol, siklosporin, dapson, mikofenolat mofetil gibi ajanlar bu hastalarda tercih edilebilmek ile birlikte yeni keşfedilen TPO

mimetikler (trombopoietin reseptör agonistleri) FDA (Food drug administration) onayı almış ve ülkemizde de kullanılmaya başlanmıştır (2-5). Uluslararası klinik deneyimlerde başarılı sonuçlar elde etmiş olan TPO mimetikler grubunda günümüzde romiplostim ve eltrombopag isimli 2 ajan bulunmaktadır.

Eltrombopag (*Revolade®*) kronik ve refrakter İTP’de oral yolla kullanılan, peptid olmayan, megakaryosit farklılaşmasını ve profilerasyonunu uyarak trombosit üretimini arttıran bir ajandır. Uluslararası düzeyde halen devam eden uzun süreli açık uçlu çalışmalar mevcuttur (2-5). Yanıt olarak hangi trombosit düzeyinin kabul edilmesi gerektiği, ilaç kullanımına ne kadar devam edileceği konusunda farklı görüş ve yaklaşımlar olup ilacın kronik dönemdeki yan etki profili ilerleyen yıllar içerisinde kullanım oranının ve geri bildirimlerinin artması ile netlik kazanacaktır.

Bu tez çalışmasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı polikliniğinde ayaktan izlediğimiz ilk basamak tedavilere dirençli, ikinci basamak tedavide eltrombopag kullandığımız olguları retrospektif olarak değerlendirerek ilaç etkinliği ve yanıt oranları ile literatüre katkıda bulunmayı amaçladık.

1. İmmun Trombositopenik Purpura

İmmun (idyopatik) trombositopenik purpura (İTP), trombositlere karşı oluşan otoantikörlerin trombositlerin yaşam sürelerini kısaltması sonucu gelişen ve trombositopeni ile seyreden edinsel bir hastalıktır. İTP’de periferik trombosit yıkımı, kemik iliğinde megakaryosit artışı ile karşılanmaya çalışılır. Ancak, antitrombosit antikorlar megakaryopoiezi de etkileyebilir: kemik iliğinde megakaryosit sayısı azalmış veya trombosit yapımı bozulmuş olabilir (2).

1.1. Tarihçe

Latince “purpur”, Yunanca “porphyra” kelimesi mor salyangozdan sekrete edilen bir boyayı simgeler (9).

Purpura; ilk olarak Hipokrat ve Galen tarafından ateş ile ilişkili klinik sendromun bir parçası olarak düşünülmüş olup 1580 yılında Lusitanus tarafından ateş ile ilişkisiz olabileceği anlaşılmıştır. 1735'de Werlhof peteşi, ekimoz ve mukoza kanaması olan genç bir kadında "Morbus maculosus hemorrhagicus" adında bir kanama bozukluğu olarak tanımlamıştır (10,11). Bu hastada tam iyileşme gözlenmiş ve "Werlhof'un hastalığı" olarak adlandırılmıştır (9). 1865'de Vipar purpura'nın ilaç ilişkili olabileceğini saptamıştır. 1881, 1883 ve 1889 yıllarında sırasıyla Bizzozero, Krauss ve Hayem trombositleri, fonksiyonlarını, koagülasyondaki rollerini, purpura'nın düşük trombosit sayısına bağlı olduğunu saptamışlardır. 1890 yılında Howell tarafından megakartositler tanımlanmıştır (10,11). 1916 yılında tıp öğrencisi Kaznelson'un trombosit yıkımının dalakla olduğunu iddia etmesi ve hocası Prof. Dr. Schloffer'e hastalarından birisine splenektomi yapılması için baskı yapması üzerine bir hastaya splenektomi uygulanmıştır. Bu tarihten itibaren dirençli İTP'nin asıl tedavisini splenektomi oluşturduysa da dalağın İTP'deki rolü henüz tam olarak anlaşılamamıştır (9).

1951'de Harrington trombositopenik hastaların plazmasını sağlıklı kişilere transfüze ederek bu kişilerde geçici İTP oluturmuş ve plazma içindeki trombositopenik faktör olduğunu kanıtlamıştır. Aynı yıl Evans, bu faktörün antitrombosit faktör olduğunu ortaya koymuştur (11-13). Yine aynı yıl kortikosteroidlerin trombosit sayısını artırdığı anlaşılmaya rağmen tedavinin uzun sürmesi ve yan etkileri nedeniyle ilk tercih olamamışlardır (7,8). 1965 yılında Shulman ve ark. serolojik yöntemlerle bu antitrombosit faktörün otolog ve homolog trombositlerle bağlanan 7S IgG fraksiyonu olduğunu ispat etmişlerdir (14,15).

1972'de Joerg Sartorius tarafından akut İTP'de ilk kez çift kör randomize çalışma yapılmış ve kortizol ile plasebo karşılaştırılmıştır (9). 1975'de Dixon trombosit ilişkili IgG'nin (trombosit-associated immunoglobulin G, PAIgG) İTP'li hastaların çoğunda arttığını saptamıştır (16). 1982'de Leeuwen ve ark. trombosit yüzeyindeki Gp IIb/IIIa'ya karşı oluşan otoantikörleri saptamışlardır (17).

Daha sonraki yıllarda laboratuvar tekniklerinin gelişmesiyle hastalarda genellikle birden fazla glikoproteine karşı antikor olduğu belirlenmiştir (17, 18).

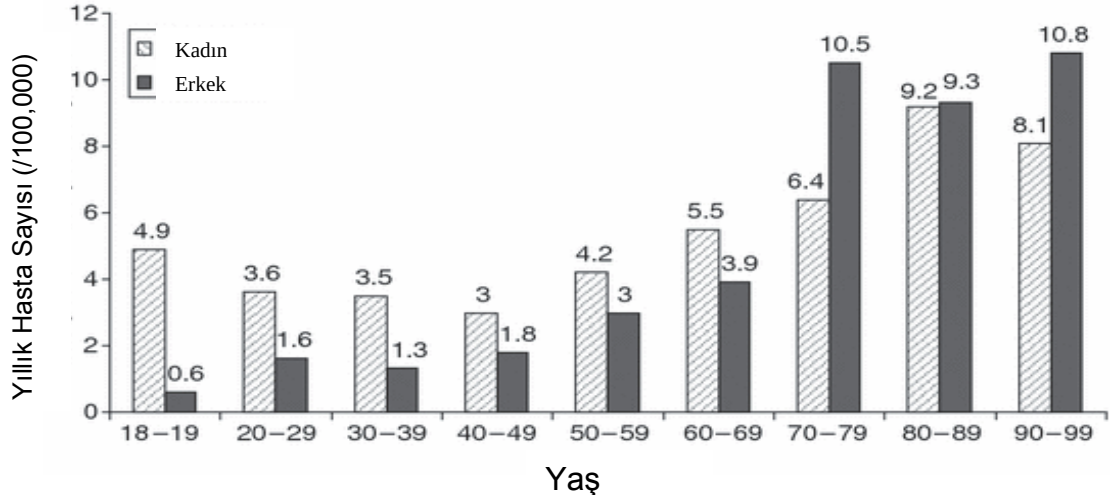
1.2 İnsidans

İTP oldukça sık rastlanan bir hastalık gibi gözükmeyle beraber prevalansı ve insidansı hakkında kesin bilgi bulunmamaktadır (19). Bunun nedeni İTP epidemiyolojisi hakkında yayınlanan verilerin çok sınırlı olmasıdır. Farklı çalışmalarda farklı yaş, cinsiyet dağılımlarının olması ve trombosit sayısı için farklı sınır değerlerin belirlenmesi nedeniyle geniş bir insidans aralığı mevcuttur (20).

Daha önce yayınlanmış literatürün sistematik incelemesi yetişkinler arasında İTP sıklığının 1,6-2,6/100.000, yaygınlığının ise 9,5-23,6/100.000 arasında değiştiğini göstermiştir (21).

1999 yılında Henrik Frederiksen ve ark. (22) yaptığı bir çalışmada İTP insidansı, trombositopeni için eşik değer 100.000/mm³ kabul edildiğinde 5,5/100.000, eşik değer 50.000/mm³ alındığında ise 3,2/100.000 olarak saptanmıştır. Kadın/erkek oranı ise 1,7 olarak tespit edilmiştir. Pizzuto ve ark. (24) kadın/erkek oranını 3,3 olarak saptamıştır.

Birleşik Krallık'da, 1992-2005 yılları arasında, 840 İTP hastası dahil edilerek yapılan bir çalışmada ortalama yıllık insidans 3,9/100.000 kişi olarak hesaplanmıştır (kadınlarda 4,5/100.000, erkeklerde 3,2/100.000). Hem kadınlar hem erkekler arasında görülme sıklığı ileri yaşlarda ve daha sonraki çalışma yıllarında daha yüksek bulunmuştur (Şekil 1).



Şekil 1: 840 hastanın yaş ve cinsiyete göre insidans oranları (23).

Erkeklerde ortalama 40, kadınlarda ortalama 50 yaşından sonra insidans artmıştır. Yaş ortalaması kadınlarda 56, erkeklerde 64 olarak saptanmıştır (23).

1.3 Patogenez

İTP kompleks bir immün disregülasyon bozukluğudur. Final yolağı trombositlerin ve megakaryositlerin yüzeyinde bulunan self-antijenlere immün sistemin tolerans kaybı şeklindedir. Tablo-1 İTP gelişiminde hem T hem de B hücrelerinin yer aldığı öne sürülen farklı rollerin altını çizmektedir (25,26).

Tablo-1: İTP İmmünitesinin patogenezi üzerine yeni görüşler (25,26)

İmmün Kompartman	İTP’de öne sürülen rolü
B hücreleri	Antitrombosit antikorların üretimi (primer trombosit glikoproteinlerini hedef alan)
	Enfeksiyona cevap olarak çapraz reaktif antitrombosit antikorların üretimi
	İnhibitör Fc reseptörlerinin bozulmuş ekspresyonu
T hücreleri	Bozulmuş apoptozis
	Düzenleyici T hücrelerinin disregülasyonu
	Artmış Th1/Th2 oranı
	Trombositlere karşı sitotoksik T hücrelerin varlığı

Harrington-Hollingsworth idiyopatik trombositopenik purpurada hümmoral bir faktörün etkin olduğunu göstermiştir (27,28). Hastalık patogeneğinde antikorların önemi artık yaygın şekilde anlaşılmıştır. Ticari antitrombosit antikor analizleri mevcuttur, ancak ne yazık ki İTP tanısında çok az bir kullanışlılık göstermiştir (4).

Otoantikor repertuarının spesifitesi İTP'de heterojen olabilir ve genellikle, çoklu trombosit antijenlerine yönelik otoantikorlar saptanabilir (30). Olgularda, İTP'deki otoantikorların immünolojisi bakteriyel süperantijenlerin bir analoguna benzer şekilde klasik B hücre aktivasyonunu modelinden sapmaktadır. B hücrelerinin T helper hücreler tarafından eş zamanlı stimülasyonu hümmoral immün yanıtın oluşturulmasının merkezindedir ve İTP de bu kural için bir istisna oluşturmaz (31). Yine de, bazı hastalardaki trombositler B hücrelerini doğrudan stimüle etmeye yetecek kadar CD154 eksprese ederek yeterli trombosit-B hücresi etkileşimi ve dolaşımdaki T hücre aracılıklı tolerans kaybını sağlamaktadır (32).

Esasen, İTP B hücreler tarafından üretilen ve sıklıkla GP IIb/IIIa gibi primer trombosit glikoproteinleri hedef alan antitrombosit antikordardan köken alır. Dolaşımdaki trombositlerin üzerindeki etkilerinin ötesinde, bu antikorlar megakaryositlerin yüzeyindeki trombosit glikoproteinlerine karşı da yöneliktir ve apopitozis benzeri programlı hücre ölümü ve azalmış trombosit üretimini indüklerler (33,34). Bir kere dolaşımdaki trombositlere bağlandıktan sonra, antikorlar opsoninler gibi işlev görür ve yüzey Fc reseptörleri aracılığıyla fagositik klirens aracılığıyla eder. Dalak bu işlemde merkezdedir ve splenektomi kronik hastalığı olanların yönetiminde esastır (29,31,35). Sorun yaratacak şekilde, karaciğer bazı olgularda splenektomi sonrasında sekestrasyon kapasitesin kompanse edebilmektedir ve bu da refrakter hastalıkla sonuçlanmaktadır (35). Dahası, bazı hastalarda antitrombosit antikorlar selektif olarak trombosit fonksiyonu bozarak trombosit sayısı ile uyumsuz kanamalara neden olabilir (36).

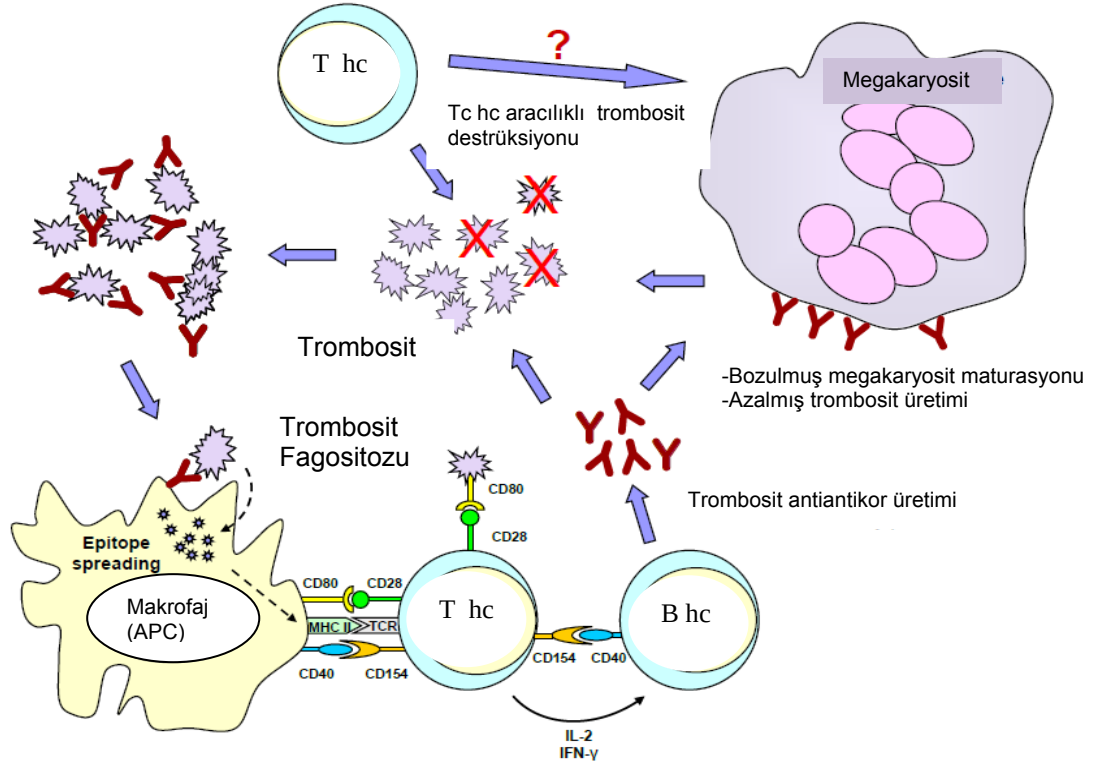
Antikorlarla olduğu gibi, Fc reseptörlerindeki genetik faktörler de farklı tedavi sonuçlarıyla ilişkili olabilir (37). Çoğu diğer Fc reseptör tipinin sitozolik alanıyla ilişkili immünreseptör tirozin aktivasyon motiflerinin (ITAM'lar) aksine,

FcγRIIb aksi durumda proenflamatuar olan Fc sinyali üzerinde bir fren etkisi gösterebilen sitozolik bir immünreseptör tirozin inhibitör motifi (ITIM) ile ilişkilidir (38). Otoantikorlar komplemanı fikse ederek ya hücre lizisiyle ya da kompleman aracılıklı opsonizasyonla sonuçlanır (39). Kompleman düzenleyici proteinlerin edinilmiş defektleri de İTP patogenezinde katkıda bulunuyor olabilir (40).

İTP için öne sürülen bir model, primer fonksiyonu antijenik proteinleri internalize edip daha küçük peptidlere yıkmak olan antijen sunan hücreleri (APC'ler) içerir. Bu peptidler daha sonra T hücrelerine sunulur ve sinyal olaylarından sonra T hücreleri aktive olur (12,26). Enflamasyon gibi bazı koşullarda APC'ler negatif seleksiyondan kaçabilme kabiliyeti olan kriptik epitoplar yaratıyor olabilir (26).

Aktivasyonu takiben, T hücrelerinin İTP'li hastalarda bozulmalar gösterdiği ortaya konmuştur. Erken çalışmalar İTP'li hastaların kontrolsüz bir şekilde otolog trombosit ile stimülasyon sırasında IL-2 sekrete eden otoreaktif T hücrelerine sahip olduğuna işaret etmektedir (41). Dahası, gözlenen T hücreleri primer olarak doğal epitoplardan ziyade kriptiklere karşıydı (42), bu da APC'lerin İTP gelişiminde kritik hücreler olarak rolünü desteklemektedir. Ek olarak, İTP'li hastalar otoreaktif B-hücre gelişiminin lehine olacak şekilde artmış bir Th1/Th2 oranı göstermektedir (43). Ortaya çıkan veriler yeni bir Th hücresi olan Th17'nin bir rolünü de desteklemektedir. Th17 hücreleri Th1 ve Th2 hücreleri arasındaki dengesizliği daha da artırarak otoimmünite eğilimini güçlendiren IL-17 gibi sitokinleri üretir (41). Son olarak, T-regülatör hücreler (Treg) İTP'de azalmış ve bozulmuştur. Bu hücreler hücre aracılıklı ve antikor aracılıklı immün cevapları azaltarak self-tolerans sağlamada önemlidir (26,41,44).

Yukarıda vurgulandığı gibi, İTP'nin patofizyolojisi komplekstir ve pek çok ilişki belirlenmeyi beklemektedir. İTP ile ilişkili hücre ve sitokinlere ilişkin artmış bilgi yeni terapötik seçeneklerin keşfedilmesini sağlayacaktır.



Şekil-2: İTP patogenezinde hücresel immünite

1.4 Tanımlamalar

A) İTP kısaltması: Purpura hastaların büyük bir kısmında olmadığı için İTP immün trombositopeninin kısaltması olarak kabul edilmiştir. 'İdiopatik' terimi yerine 'primer' terimi kabul edilmiştir.

B) Trombositopeni sınırı: Eşik değer $100.000/\text{mm}^3$ olarak kabul edilmiştir. Çünkü trombosit sayısı $100.000-150.000/\text{mm}^3$ arasında olan erişkinlerde herhangi bir klinik bulgu beklenmemektedir, tedavi endikasyonu yoktur. Üstelik, bu grupta takipte ağır trombositopeni gelişme riski düşüktür. Bu üst sınır, gebeliğe bağlı trombositopeniyi dışlamak için daha uygun bulunmuştur.

C) İTP'de etyolojik değerlendirme: İTP etyolojide rol oynayan faktörlere göre primer ve sekonder İTP olarak iki gruba ayrılmıştır:

a. Primer İTP: Primer İTP tek başına trombositopeni ($100.000/\text{mm}^3$) ile seyreden otoimmün bir hastalıktır. Primer İTP teşhisi bir dışlama tanısıdır, trombositopeni yapan diğer sebeplerin bulunmadığının gösterilmesi gerekir. Klinik ve laboratuvar olarak kesin İTP tanısını koymak mümkün değildir.

b. Sekonder İTP: Primer İTP dışındaki bütün immün trombositopeniler bu gruptadır (Tablo-2). Tanımlarken neden olan durum parantez içinde yazılır: 'sekonder İTP (SLE ile ilişkili)' gibi.

c. Fetal-neonatal alloimmün trombositopeni, posttransfüzyon purpura, heparine bağlı trombositopeni kavramları aynı şekilde kullanılır.

D) İTP evreleri: Hastalık tanıdan itibaren geçen süreye göre değerlendirilir:

a. Yeni tanı konmuş İTP: Tanıdan itibaren ilk 3 ayı kapsar.

b. Persistan (ısrarcı) İTP: Tanıdan itibaren 3-12 aylar arasında devam eden spontan remisyona girmeyen, veya tedavi kesildiğinde remisyonda kalamayan olguları kapsar. Bu dönemde hala spontan remisyona girme ihtimali mevcuttur.

c. Kronik İTP: 12 ay veya daha fazla süren İTP olguları bu grupta yer alır.

E) İTP'nin şiddeti: Basit purpurik lezyonlar dışında anlamlı mukozal kanamaları olan, hemorajik büller görülen, organ kanama bulguları olan olgular ağır İTP olarak adlandırılmıştır (2).

Tablo-2: Sekonder immün trombositopeniler (2).

1) Otoimmün hastalıklar: Sistemik lupus eritematozus, antifosfolipid sendromu vb.
2) Enfeksiyonlar: Hepatit virüslerine bağlı akut ve kronik enfeksiyonlar (HCV, HBV), HIV, Parvovirüs, CMV, H. pylori enfeksiyonu, diğer sistemik enfeksiyonlar (tüberküloz, bruselloz)
3) İlaçlar
4) Aşılar
5) İmmün yetersizlik sendromları: 'Common variable immunodeficiency' (CVID) ve diğer immün yetersizlikler
6) Lenfoproliferatif hastalıklar: Kronik lenfositik lösemi, lenfomalar
7) Solid tümörler
8) Transfüzyon (post-transfüzyon purpura)

1.5 Tanı

İTP tanısını kesinleştirecek bir laboratuvar testi mevcut değildir. İTP tanısı için anamnez, fizik muayene ve periferik kan bulguları ile diğer trombositopeni nedenleri ekarte edilmelidir. Miyelodisplazi, lenfoma, akut lösemi, aplastik anemi ve metastatik hastalığın ekartasyonu için kemik iliği aspirasyonu, otoimmün hemoliz açısından coombs testi, HIV enfeksiyonu açısından serolojik testler yapılmalıdır. Kollajen doku hastalıkları ekarte edilmelidir (7,45). Özetle immuntrombositopeni tanısı öncelikle trombositopeni yapan diğer nedenlerin dışlanması ile konmaktadır (Tablo-3) (2).

Tablo-3: Trombositopeni nedenleri (2).

1) Yalancı trombositopeni: Kanda dev trombositlerin olması, EDTA'ya bağlı aglütinasyon, trombosit satellitizmi ve GPIIb-IIIa antagonistlerinin kullanılması.
2) Trombosit yapımının bozulması a. Konjenital Nedenler: Amegakaryositik trombositopeni, MYH9-ile ilişkili trombositopeniler (May Hegglin anomalisi, Fechtner sendromu, Ebstein sendromu ve Sebastian sendromu), Bernard Soulier sendromu, ailevi akdeniz makrotrombositopenisi, gri trombosit sendromu, TAR sendromu, Tip IIb-von Willebrand hastalığı. b. Edinsel nedenler: Kemik iliğini infiltre eden hastalıklar, miyelodisplastik sendrom, aplastik anemi, kemoterapi, radyoterapi, infeksiyon hastalıkları (HIV, parvovirüs, CMV, tüberküloz, bruselloz ve diğerleri), B12 vitamini ve folik asit eksiklikleri, paroksizmal nokturnal hemoglobinüri.
3) Trombosit yıkımının artması a. İmmün yıkıma bağlı trombositopeni: i. Otoimmün trombositopeni: İmmün trombositopeni (İTP), sekonder (gebelik, infeksiyonlar, kollajen doku hastalıkları, lenfoproliferatif hastalıklar ile birlikte gelişen) immuntrombositopeni. ii. Alloimmün trombositopeni: Neonatal trombositopeni ve posttransfüzyon purpura iii. İlaça bağlı trombositopeni b. İmmün olmayan trombosit yıkımı: i. Trombotik mikroanjiyopatiler: Trombotik trombositopenik purpura, hemolitik üremik sendrom, gebelikle ilişkili trombotik mikroanjiyopati ii. Dev hemanjiyomlarda trombosit yıkımı (Kasabach-Merritt fenomeni) iii. Tüketim koagülopatisi iv. Yabancı yüzeylerin trombositleri parçalaması v. Hemofagositozis
4) Trombositlerin anormal dağılımı a. Hipersplenizm b. Hipotermi c. Masif transfüzyon

Uluslararası çalışma gurubu 2010 yılında İTP tanısı için bir takım öneriler sunmuştur (Tablo-4) (5).

Tablo-4: İTP tanısına ilişkin öneriler (5).

Temel Değerlendirme	Fayda sağlayabilecek testler	Kanıtlanmamış yada faydası belirsiz testler
-Anamnez -Aile öyküsü -İlaç kullanım öyküsü -Fizik muayene -Periferik kan sayımı ve retikülosit sayımı -Periferik yayma -Kantitatif immunoglobulin -Kemik iliği incelemesi (seçilmiş hastalarda) -Kan grubu (Rh) -Direk antiglobulin testi -H.pylori -HIV	-Glikoprotein spesifik antikor -Antifosfolipid antikorlar (trombozis ve fetal kayıp öyküsü olanlar) -Antitiroid antikorlar ve TSH -Kadınlarda gebelik testi -Çocuklarda ANA -Viral PCR (parvovirus ve CMV)	-Trombopoetin düzeyi -Retiküler trombositler -PalgG (trombosit ilişkili immunoglobulin) -Trombosit survival study -Kanama zamanı -Serum komplemanları

1.5.1 Anamnez

Öyküde kanama semptomlarının ne zaman başladığı, İTP'nin akut veya kronik olduğu hakkında fikir verir. Önceden yapılan cerrahi, hastalığın olası süresini tahmin etmek için değerlendirilir (5). Kanamanın yeri ve şiddeti İTP'nin klinik tipini belirler. İTP klinik olarak asemptomatik, hafif (az sayıda peteşi veya ekimoz, hafif epistaksis), orta (peteşi, ekimoz ve mukozal kanamalar, uzun süreli epistaksis ve menorajiler) ve ağır (ağır kütanöz ve mukozal kanamalar, retinal hemoraji, intrakranial hemoraji, diğer sistem kanamaları, hemorajik şok) olarak seyredebilir. Hastada kanama riskini artıracak diğer durumların ve yaşam şeklinin sorgulanması hastanın takip ve tedavisinde önemlidir (46-49).

1.5.2 Fizik Muayene

İTP'de spontan olarak ortaya çıkan, deriden kabarık olmayan, basmakla solmayan ve 1-2 mm çapındaki peteşi ve biraz daha büyük olan purpuralar karakteristiktir. Özellikle ekstremiteler, sırt, kalçalar ve vasküler stazın olduğu

yerlerde lokalizedirler. İTP'de kanamalar subkutan hematoma, travmatik kan alan yerlerde sirküler geniş ekimozlar, mukozal yüzeylerde hemorajik vezikül ve büller, gingival kanama, menoraji, retinal ve konjunktival kanamalar ve intrakranial kanama şeklinde de olabilmektedir. Kanama bulguları sıklıkla trombositopeninin derecesine bağlıdır. Trombosit sayısı $<20,000/\text{mm}^3$ ise genellikle peteşi, purpura ve hafif mukozal kanamalar, $<10,000/\text{mm}^3$ ise ağır mukozal kanamalar, hematüri, intrakranial kanama ve menorajiler gözlenmektedir. Akut kanamaları ve boyundan yukarı alanlarda peteşileri olan olgularda izlem sırasında kanama riskinin daha yüksek olduğu bildirilmektedir (36,46,48).

Tanı sırasında mutlaka değerlendirilmesi gereken basamaklar Tablo-5'de belirtilmiştir: (2)

Tablo-5: Tanı sırasında değerlendirme (2)

1) Hastanın kanama dışında yakınması olmamalıdır: Ateş, kilo kaybı, terleme, bölgesel ağrı, eklem ağrısı, ağızda yaralar, karın şişliği, purpura dışında cilt döküntüleri, sarılık yakınmaları primer İTP ile uyumlu değildir.
2) Anamnezde immün trombositopeniden sorumlu olabilecek aşılama, yakın zamanda geçirilmiş enfeksiyonlar, tekrarlayan enfeksiyon atakları (immün yetersizlik sendromları açısından), kronik hepatit öyküsü, gebelik morbiditesi, otoimmün hastalıklara ait öykü bulunmamalıdır.
3) Aile öyküsünde trombositopeni ve buna eşlik edecek anomaliler (kalıtsal trombositopeni yapabilecek hastalıklara ait bulgular: işitme sorunları, böbrek yetersizliği, iskelet anomalileri vb sorgulanmalıdır).
4) Fizik muayene kanama bulguları dışında normal olmalıdır. Palpabl organomegali varlığında sekonder nedenler mutlaka dışlanmalıdır.
5) Tam kan sayımında izole trombositopeni olmalıdır. Anemi varsa bu demir eksikliği anemisi gibi açıklanabilir bir nedene dayanmalıdır. Direkt antiglobulin (Coombs) testi ve retikülosit sayımı (Evans sendromu açısından) yapılmalıdır.
6) Periferik yaymada atipik hücre, şistositler, Döhle cisimciği, eritrosit ve lökositlerde displazi bulgusu olmamalıdır. Dev trombositler görülebilir, trombosit sayısının otomatik kan sayım cihazından çıkan sonuç ile uyumluluğu mutlaka kontrol edilmelidir, yalnız trombositopeni dışlanmalıdır. Tedavi kararı, trombosit sayısının periferik yayma ile değerlendirilmesinden sonra verilmelidir.
7) Protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı normal olmalıdır.
8) Biyokimyasal analizde eritrosit sedimentasyon hızı, karaciğer enzimleri, LDH, kreatinin, protein elektroforezinde gama globulin miktarı, serum immunoglobulin düzeyleri ve bilirubinler açıklanabilir nedenler dışında normal olmalıdır.
9) HIV, hepatit virüsleri (HCV, HBV) serolojisi bakılmalıdır.
10) Kan grubu tayini yapılmalıdır.
11) Helicobacter pylori testi: Üre-nefes testi veya dışkıda antijen bakılması önerilmektedir.
12) Kemik iliği incelemesi (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. İTP hastalarının ilk değerlendirmelerinde eğer SLE ve antifosfolipid sendromu düşündüren bulgular varsa veya aPTZ testi uzamışsa antifosfolipid antikorları, ANA, anti-ds-DNA, serum kompleman düzeyleri testleri istenmelidir. Ayrıca trombosit glikoproteinlerine özgü anti-trombosit antikorları, antitiroid antikorları ve tiroid fonksiyon testleri, doğurganlık yaşındaki kadınlarda gebelik testi, diğer akut veya ısrarcı enfeksiyonlar (CMV, parvovirüs gibi) açısından testler yapılabilir. Ancak TPO, retikule trombosit, trombosit yaşam süresi analizleri, kanama zamanı ve anti-trombosit antikorları testlerine bakılması gerekli değildir.

1.6 Tedavi

Erişkinlerde İTP; çocuklarda görüldüğü gibi bir infeksiyon veya aşılama sonrası akut olarak ortaya çıkıp kısa zamanda kendiliğinden düzelme eğiliminde değil, genellikle kronik bir hastalık şeklindedir. Bu nedenle erişkin ve çocuk olgularda tedavi yaklaşımı bazı farklılıklar gösterir (2).

1.6.1 Tedavide Genel Prensipler

Erişkin İTP'de tedavinin ana hedefi hastada majör kanamayı önleyebilecek güvenli bir trombosit sayısına ulaşmaktır, trombosit değerini tamamen normale getirmek değildir (2). Fatal kanama riski oldukça düşüktür, daha çok yaşlı ve kanamaya neden olabilecekek hastalığı (Tablo-6) olanlarda veya ilaç kullanımında (aspirin, kumadin, NSAİİ vb.) ağır kanama riski yükselmektedir (2). Kanama riskini belirlemede yaş önemli olup 40 yaş altı ve 60 yaş üstü hastalarda ciddi kanama riski %0,4 ve %13'tür (6,7).

Tablo-6: İTP hastalarında kanama riskini artıran durumlar (2)

1) İleri yaş (>60-65)
2) Daha önce geçirilmiş kanama öyküsü
3) Gastrointestinal sorunlar: aktif peptik ülser hastalığı, inflamatuvar barsak hastalığı vb.
4) İlaçlar: Antikoagulan ilaçlar, antiagregan ilaçlar, NSAİİ'ler, kemoterapötikler, kinin vb.
5) Hemostazı bozacak başka sorunların olması: Karaciğer sirozu, üremi, koagülasyon bozuklukları vb.
6) Kontrolsüz hipertansiyon
7) Kafa travması ve diğer travmatik olaylar, cerrahi girişim, doğum
8) Yaşam biçimi, meslek koşulları
9) Gıdalar ve gıda ekleri: bitki çayları, tonik, tahin

Kanamaya bağlı ölüm trombositopenik olgularda ana kaygıdır. Ancak 17 olgu serisine dayanan yeni veriler gözden geçirildiğinde ölümcül kanama riski olgu başına 0,016-0,038/yıl'dır (risk zamanı trombosit sayısı <30.000/mm³ olduğu zaman olarak tanımlanmıştır) (52). Portielje ve ark. (53) tarafından yayınlanan makalede ise olguların kanamadan çok enfeksiyondan öldüğü bulunmuştur.

Erişkinde tedaviye başlamayı gerektirecek eşik trombosit değeri tartışmalıdır, önemli olan hastanın kanama bulgularıdır. Trombosit sayısı $>30,000/\text{mm}^3$ olan ve herhangi bir kanama bulgusu olmayan hastalar kanama riskini artıracak durumlar açısından (Tablo-4) değerlendirilmelidir. Eğer bir kontrendikasyon yok ise tedavisiz takip edilmelidir. Trombosit sayısı $<30.000/\text{mm}^3$ olanlarda veya trombosit sayısı $>30.000/\text{mm}^3$ olup anlamlı kanama bulgusu olan hastalarda tedaviye başlanmalıdır (2-5).

Tablo-7: British Committee for Standards in Haematology tarafından belirlenen invazif prosedürlerde gereken en az trombosit sayısı sunulmuştur (19).

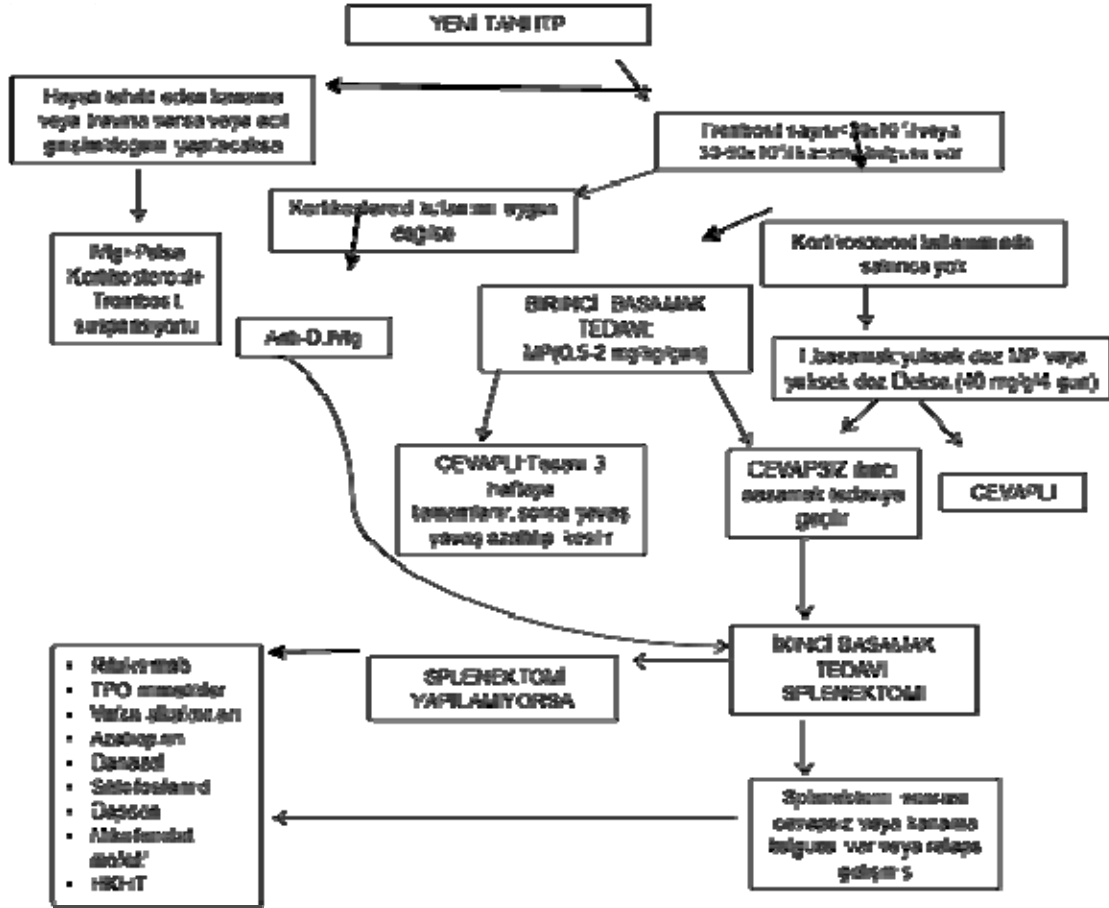
İşlem Trombosit sayısı ($\times 1000/\text{mm}^3$)
1. Minör diş işlemleri >10
2. Diş çekimi >30
3. Rejyonel dental blok >30
4. Minör cerrahi >50
5. Vajinal doğum >50
6. Majör cerrahi >80
7. Sectio ile doğum >80
8. Spinal veya epidural anestezi >80

Tablo-8: İTP' de hastaneye yatırma kriterleri (54)

1. Major kanama, derin mukokutanöz kanamaların olması
2. Trombosit sayısının $10,000/\text{mm}^3$ 'nin altında olması ile birlikte önemli kanama veya uyumsuzluk öyküsü olması
3. $10,000-20,000/\text{mm}^3$ arasında trombosit sayısına sahip olup tedaviye yanıt vermeme (özellikle acil takipde zorluk öngörülüyorsa)

Bunların dışında çoğu İTP hastası ayaktan tedavi edilebilir.

Erişkinlerde görülen İTP için önerilen tedavi algoritması şekil-3'de görülmüyor (2).



Şekil-3: Erişkin hastada kronik İTP tedavi algoritmi. **IVIg:** İntravenöz immünglobin g; **MP:** Metilprednizolon; **Deksa:** Deksametazon; **TPO:** Trombopoietin; **HKHT:** Hematopoetik kök hücre transferi

1.6.2 Tedaviye Yanıtın Tanımlanması

Cevap için mutlaka klinik bulguların da düzelmesi gereklidir. Parsiyel veya minimal cevap kriterlere alınmamıştır.

- Tam yanıt:** Tedavi sonrası trombosit sayısının $>100.000/\text{mm}^3$ olması
- Yanıt:** Trombosit sayısının $30.000-100.000/\text{mm}^3$ olması ve başlangıç trombosit sayısının en az 2 katına ulaşılması
- Yanıtızsız:** Trombosit sayısı $<30.000/\text{mm}^3$ olan ve başlangıç trombosit sayısının 2 katına ulaşamamış olgular.

d. Kortikosteroid bağımlılığı: Trombosit sayısı $>30.000/\text{mm}^3$ olması veya kanamanın önlenmesi için devamlı veya aralıklı olarak en az 2 ay kortikosteroid kullanması gereken olgular. Bu durum diğer ilaçlar (azatiyoprine bağımlı vb.) için de geçerli olabilir. Bu olgular cevapsız kabul edilmelidir.

e. Refrakter İTP: Bu tanımlama için iki gereklilik mevcuttur: Birincisi splenektomi uygulanmış olmalıdır. İkincisi splenektomi sonrası trombositopenik seyreden hastada kanama bulguları veya tedaviyi gerektirecek klinik koşullar olmalıdır. Splenektomi yapılmamış olgularda refrakter İTP'den söz edilemez.

f. Bir veya daha fazla ilaca yanıtız İTP: Splenektomi yapılmamış/yapılamamış bir İTP hastasında bir çok tedavi şekline (kortikosteroid, İVİg, immunosupresifler vb.) yanıtız trombositopeni bulunması olarak tanımlanır (2).

1.6.3 Erişkin İTP' de Acil Tedavi

Trombositopenik gastrointestinal sistem kanaması, kafa içikanama veya masif üriner sistem kanaması gibi yaşamı tehdit eden durumlarda, travma sonrası masif kanamalarda, operasyon veya doğum öncesinde acil olarak trombosit sayısını yükseltmek gerektiğinde hızlı etkili ilaçlar kullanılır: İVİg (1 g/kg tek veya gerekirse 2 doz) + kortikosteroid (pulse veya orta-yüksek doz) ardından trombosit süspansiyonu desteği en çok tercih edilen kombinasyondur. Acil, yaşamı tehdit eden kanama olması dışında İTP hastalarında trombosit süspansiyonları ile trombositopeniyi düzeltmeye çalışmak trombositlerin hızla parçalanmasına neden olacağından doğru değildir. Eğer trombosit süspansiyonu verilmesi gerekiyorsa İVİg ve/veya pulse kortikosteroid uygulamasından sonra yapılması, transfüze edilen trombositlerin yaşam süresini arttırabilir. 40 hasta ile yapılan bir retrospektif analizde, trombosit transfüzyonu ve İVİg' nin birlikte uygulanması kanamanın durmasıyla, yeterli trombosit sayısının restorasyonu ve minimal yan etkiyle neticelenmiştir (55). Anti-D'nin etkisi 4-5 günde başladığı için, acil olgularda tek başına ilk seçenek olarak düşünülemez. Acil splenektomi ciddi kanama riski nedeniyle ancak çok deneyimli merkezlerde uygulanabilir.

Plazmaferez tedavisinin bu hastalarda yeri yoktur. Antifibrinolitik ilaçlar kanama miktarını azaltabilir (2). Traneksamik asit (1 gr, günde 3 kez oral) ve epsilon amino kaproik asit (1-4 g her 4-6 saatte bir maksimum doz 24 g/gün) belirli dental veya cerrahi prosedürlerde özel bir önem taşıyabilir (5).

1.6.4 Yeni Tanı Konmuş İTP' de Birinci Basamak Tedavi

1) Kortikosteroid tedavisi: Birinci basamakta erişkinde ilk tercih edilen ilaçtır (2). Kortikosteroidlerin etki mekanizması tam olarak aydınlatılmamıştır. Kortikosteroidler doku makrofaj klirensini zayıflatarak antikorla kaplı trombositlerin kemik iliğindeki fagositozunu engelleyip trombosit üretimi artırır; öte yandan otoantikor yapımını azaltırlar. Ayrıca, kan damarlarına olan direkt etkileri sayesinde trombosit sayısından bağımsız olarak kanamayı azaltırlar (5-7,46). Prednizolon, deksametazon kullanımı ile ilgili yapılmış çalışmalar da bulunmakla birlikte (7,41-46) ülkemiz koşullarında metilprednizolon (MP) 0.5-2 mg/kg önerilir (2). Bu tedavi 3 hafta sürmeli, sonra yavaş yavaş azaltılarak kesilmelidir. Bu tedavinin kısa süreli yüksek doz tedavi veya İVİg'e kıyasla daha uzun süreli yanıt oluşturduğu bilinmektedir. Ancak en önemli komplikasyonları cushingoid görünüm, hipertansiyon, kan şekerinde yükselme, psikoz, peptik yakınmalar ve osteopenidir. Bu komplikasyonlardan kaçınmak için trombosit sayısı $100.000/\text{mm}^3$ 'ü bulunca steroid dozu yarıya inilerek, tedavi yarı dozda 3 haftaya tamamlanabilir. Bir diğer yaklaşım yüksek doz kısa süreli kortikosteroid tedavisidir: yüksek doz MP (500 mg/gün - 1 g/gün), yüksek doz deksametazon (40 mg/gün/4 gün ayda bir kez; 40 mg/gün/4 gün 14 günde bir toplam 4 kez) kullanılmasıdır. Eğer 4 hafta kullanılan kortikosteroid tedavisine yanıt alınamamış ise ilaç kesilmelidir (2).

2) Anti-D: Eğer İTP hastasında birinci basamakta kortikosteroid kullanımına kontrendikasyon varsa, hasta Rh-pozitif ise, hastada otoimmün hemolitik anemi (Evans sendromu) yok ise ve daha önce splenektomi yapılmamış ise Anti-D tedavisi kullanılabilir. Rutin dozu 50 mg/kg'dır, 75 mg/kg uygulandığında İVİg ile aynı düzeyde yanıt alındığını gösteren çalışmalar vardır. İnfüzyon süresinin kısa olması, etki süresinin uzun olması (3-4 hafta, bazı hastalarda bir kaç aya uzayabilir) İVİg'e kıyasla üstünlükleridir. Ateş,

titreme gibi infüzyon reaksiyonları nedeniyle mutlaka premedikasyon gereklidir. Hemoliz bu tedavinin kaçınılmaz sonucudur, ancak bazen çok ağır hatta fatal hemoliz gerçekleşebilir. Anti-D kullanımına bağlı gelişen YDP (yaygın damar içi pıhtılaşma) ve akut böbrek yetersizliği bildirilmiştir (2,62).

3) İVİg (İntravenöz immunglobin g): Yaklaşık 20 yıldır kullanılır, hızlı yanıt oluşturur ve kortikosteroidlere eş yanıt oranları vardır, ancak yanıt kısa sürelidir (5). Kritik kanaması olan ve kortikosteroidlere yanıt vermeyen ya da kortikostereoidlerin kontrendike olduğu hastalara genelde tavsiye edilir (62). İTP'deki etki mekanizması net olmamakla birlikte immünsupresyon aracılığı ile etki ettiğine inanılmaktadır (7,9,45). Doz 1 g/kg/1-2 gündür (2). Trombosit sayıları tedaviden 1 gün sonra artmaya başlar ve 1 hafta içinde pik yapar. Tedavi yanıtları genelde geçicidir, 3-4 hafta içinde tedavi öncesi değerlere düşer (62). Tedavi pahalıdır. Yan etkileri baş ağrısı, ateş, titreme, halsizlik, bulantı, ishal, taşikardi, aritmi, böbrek yetersizliği, tromboz ve aseptik menenjit olarak sayılabilir. IgA içeren İVİg preparatları konjenital IgA eksikliği olanlarda anafilaktik reaksiyona neden olabilir, bu olgulara IgA içermeyen İVİg verilmelidir (2).

1.6.5 Erişkin İTP 'de İkinci Basamak Tedavi

İkinci basamak tedavinin hedefi hastanın bireysel özelliklerine göre hemostatik durumu sağlayacak düzeyde trombosit sayısı elde etmektir (5). İkinci basamak tedavide eğer bir engel yok ise, splenektomi yapılmalıdır. Eğer hastada splenektomi yapılmasına engel bir durum söz konusuysa, alternatif tedaviler gündeme gelebilir (2).

1) Splenektomi: İTP'de otoimmün cevabın primer yeri olarak dalak görülmektedir. Dalak, T ve B lenfositlerinin otoreaktif hareketinin aktivasyonun merkezi ve antitrombosit otoantikörlerinin yapım yeridir. Ayrıca trombosit yıkımının da başlıca merkezi dalak mononükleer makrofaj sistemi hücreleridir (63-65). Mc Millan ve ark. (66) megakaryositle birlikte reaktif olmuş dalak hücresinden alınan kültürlerde otoantikör üretmişlerdir. Olasılıkla megakaryositlere bağlanmış antikörler kemik iliğinden trombosit salınımını engellemektedir. Trombositopeni derecesi ile plazma antikör düzeyleri arasındaki doza bağımlı ilişki normal insanlarda gösterilmiştir. Yapılan

çalışmalarda prednizolon tedavisi ile otoantikör seviyesinde belirgin azalma görüldüğünü, fakat antikörlerin mutlak yok oluşunun sadece splenektomiyle başariılabileceğı gösterilmiştir (64,65).

Splenektomi klinik tabloya bağılı olarak, mümkünse altıncı aydan sonraya bırakılmalıdır, çünkü bu dönemde hala spontan remisyon olasılığı mevcuttur. Ancak birden fazla ilaca yanıtız ve ağır kanama bulguları olan yeni başlangıçlı veya persistan (ısrarcı) İTP'de daha erken gündeme gelebilir. Splenektomiye %80 hasta yanıt verir, %66'sında yanıt kalıcıdır ve en az 5 yıl boyunca ek tedavi gerekmez. Tam yanıt olmayanlarda da kısmi veya geçici yanıt gözlenir; %14 hasta yanıtızdır; yanıtlı %20 hastada da yanıt zaman içinde kaybolur (5). Hem kortikosteroid hem splenektomi trombosit üretimini artırırsa da klinik yanıtta asıl etken ortalama trombosit yaşam süresi (MPL) olup splenektomi MPL'yi artırmaktadır. Dolayısıyla splenektomi normal trombosit, trombosit üretimi ve MPL'nin artmasını sağlamaktadır (67). Splenektomi açık veya laparoskopik yapılabilir. Aksesuar dalak operasyon öncesinde mutlaka araştırılmalıdır. Splenektomi komplikasyonları kanama, infeksiyon ve trombozdu. Mortalite oranları açık operasyonda %1, laparoskopikte %0.2 olarak bildirilmektedir. Komplikasyon oranları 65 yaş üstü hastalarda ve ek hastalıkları olanlarda daha fazladır. Splenektomiden en az 4 hafta öncesinde Hemofilus İnfluenza, pnömokok ve meningokok aşılarının yapılması gereklidir. Splenektomi sonrası beş yılda bir pnömokok ve meningokok aşıları tekrarlanmalıdır (2).

2) Rituksimab: B lenfositleri üzerindeki CD20 antijenine karşı üretilen bir human monoklonal antikördür. Başlangıçta lenfoma tedavisi için geliştirilmiştir (68-70). Rituksimaba yanıt %60 civarındadır; bunların %40'ı tam yanıt şeklindedir. Yanıt 1-2. veya 6-8. haftalarda ortaya çıkabilir. Başlangıçta yanıtlı olguların %15-20'sinde 5 yıl ve daha fazla süre yanıt devam eder. Hastaların çoğunda yanıt bir yıldan uzun süreyle devam eder, hastalığı nüks edenlerde tekrar rituksimab uygulamakla yeniden yanıt oluşturulabilir (2). Günümüzde İTP'de standart ritüksimab dozları bilinmemektedir ve ajanın potansiyel toksisitesine ve fiyatına bağılı olarak gelecekteki çalışmalarda optimal dozun belirlenmesi gerekmektedir (71). Optimal dozu belli olmamakla birlikte 375

mg/m² veya 100 mg/m² haftada bir, toplam 4 doz uygulanabilmektedir. Düşük dozda yanıt ulaşma süresi daha uzundur (2). Yüksek doz deksametazon ile kombine edildiğinde cevap oranlarının yüksek olduğu bildirilmiştir (72). Rituksimab aktif hepatit B olan olgularda kullanılmaz. En ciddi yan etkileri progresif multifokal lökoensefalopati, serum hastalığı ve anafilaktik reaksiyonlardır. İTP’de rituksimab kullanımının uzun dönem yan etkileri konusunda yeterli veri yoktur. Rituksimab kullanılmış 313 İTP hastasını değerlendiren bir analizde, 19 hastada majör istenmeyen olay olduğu (10 hastada yaşamı tehdit eden komplikasyon, 9 hastada ölüm) bildirilmiştir, mortalite oranı %2,9 olarak belirtilmektedir, bu oran splenektomide görülen mortalite oranlarından çok daha yüksektir (2).

3) TPO-reseptör agonistleri: Romiplostim ve Eltrombopag TPO reseptörünü aktive ederek trombosit yapımını artırır. Romiplostim 1-10 mg/kg dozlarında, haftada bir, cilt altı enjeksiyon şeklinde kullanılır. Yanıt 1-4 haftada ortaya çıkar, ilaç devam edildiği sürece yanıt korunur. Eltrombopag 25, 50, 75 mg/gün dozlarında oral olarak kullanılmaktadır. Bu ilaçlarla hastaların %20’sinde baş ağrısı, halsizlik, burun kanaması, artralji gibi kolay yönetilebilir yan etkiler görülür. Ancak TPO reseptör agonistlerinin en önemli istenmeyen etkileri, ilacın kesilmesi ile ortaya çıkan rebound trombositopeni (trombosit değerinin başlangıç değerine göre %10 daha azalması), kemik iliğinde retikülin lif artışı ve trombotik komplikasyonlardır. Eltrombopag kullanan hastaların %13’ünde karaciğer testlerinde bozulma görülebilir. Bu ilaçların uzun süreli kullanımına ait güvenlik verileri henüz yeterli değildir (2).

4) Diğer tedaviler: Tablo-9’ de erişkin İTP’de ikinci basamak ve sonrasında kullanılabilecek diğer tedaviler verilmiştir.

Tablo-9: Diğer tedavi seçenekleri (2).

İlaç	Doz	Yanıtın başlama süresi (gün)	Tepe yanıt süresi (gün)
Azatiyoprin	50-150 mg/gün	30-90	30-180
Siklofosfamid	1-2 mg/kg/gün		
Vinka alkaloidleri	1-2 mg/haftada bir 4 doz	7-14	7-42
Siklosporin	2.5-3 mg/kg/gün		
Danazol*	10-15 mg/kg/gün	14-90	28-180
Dapson**	75-100 mg/gün		
Mikofenolat mofetil	250-1000 mg/gün		

* Danazol post menopozal kadınlarda kullanılabilir, ancak hirsutizm-virilizm yan etkisi özellikle genç kadınlarda rahatsız edicidir

** Dapson: İTP tedavisinde az sayıda hastada başarılı sonuç bildirilmiştir. Glukoz-6 fosfat dehidrogenaz eksikliğinde hemoliz yapacağı unutulmamalıdır.

a) Azatiopürin: Bazı yeni verilere rağmen, bu ajanın hala faydalı olduğu konusunda görüş birliği vardır. 18 ay 150 mg azotiopürin alan 53 hastanın %45'inde tamamen yanıt alındığını bildiriren bir çalışma bulunmaktadır. Devamlı tedavi genellikle gerekse de, sıklıkla azalmış dozlar yeterli olmaktadır (73).

b) Siklosporin A: Özellikle yaşlı hastalar ve renal yetersizliği olan hastalarda yan etki profil nedeni ile kullanımı sınırlıdır (74,75).

c) Siklofosfamid: Cevap oranları %24-85 arasında ve toksisite hafif-orta arasında değişkenlik göstermekle birlikte, İTP ve SLE hastalarının siklofosfamid tedavisinden sonra AML geliştirdikleri konusunda yayınlar bildirilmektedir (5).

d) Danazol: Danazol hafifletilmiş bir androjendir. Günde 2-4 kez (10-15 mg/kg/gün) 200 mg dozunda kullanılır. Yaşlı kadınlarda ve splenektomize hastalarda en yüksek yanıt oranlarına ulaşılmıştır (76).

e) **Dapson:** Genellikle 75-100 mg/gün dozunda oral olarak uygulanır. Dapson 1. basamak steroid tedavisine yanıt vermeyen hastalarda splenektomiye geciktirebilir (77).

f) **Mikofenolat Mofetil (MMF):** Oral olarak kullanılan antiproliferatif immünsupresan bir ajandır. İTP’de kullanımı ile ilgili yapılmış çalışmalar bulunmaktadır (78,79).

1.6.6 Refrakter İTP’ de Tedavi

Splenektomi sonrasında %20 olguda hemostazı sağlamaya yetecek kadar trombosit düzeyine ulaşamayabilir. Bu hastaların bir kısmı trombosit sayısının 10.000/mm³’ün altında olmasını tolere edebilir. Ancak bazı hastalarda ciddi kanama bulguları, ölüm riski, yaşam kalitesinde belirgin azalma gözlenir. Bu hastalarda tedavi yaklaşımı belirlenirken hastanın medikal ve sosyal koşulları, ilaçların yan etkileri, maliyetleri gibi bir çok faktör göz önüne alınarak tedavinin kişiselleştirilmesi önerilir. Refrakter İTP’de kullanılabilecek tedavi seçenekleri Tablo 10’da sıralanmıştır (2,5).

Tablo-10: Refrakter İTP’de tedavi seçenekleri (2,5).

Rituksimab
TPO mimetikler
Azatiyoprin
Vinka alkaloidleri
Siklofosamid
Danazol
Siklosporin
Dapson
Mikofenolat mofetil

Refrakter, kanama bulguları olan ve birden fazla ilaca yanıtız hastalarda kombine kemoterapi (Siklofosamid, prednizon, vinkristin, azatiyoprin veya etoposid), Campath-1H (immunsupresif etkisi çok şiddetlidir, yaşamı tehdit eden infeksiyonlara neden olabilir) ve hematopoietik kök hücre nakli (otolog ve allojeneik kök hücre nakli) uygulamaları bildirilmiştir. Ancak

bu tedaviler oldukça toksiktir, pahalıdır ve uzun dönem yan etkileri bilinmemektedir. Kolşisin, C vitamini, interferon-alfa, protein A immunadsorbsiyon kolonu, plazmaferez, rekombinant faktör VIIa kullanımının erişkin İTP hastalarında yararı olmadığı gösterilmiştir.

Destek Tedavileri: İTP hastalarında kanama bulgularını azaltarak yaşam kalitesini artıran destek tedavilerinden mutlaka yararlanılmalıdır. Antifibrinolitikler (traneksamik asit), menstruel kanamaları engellemek için hormon tedavisi veya hormonlu rahim içi araç uygulamaları destek tedavilere örnektir (2).

1.6.7 Gebelik ve İTP

Gebelikte trombositopeni yapan pek çok neden mevcuttur (Tablo 18). Gebelerin yaklaşık %5-7'sinde herhangi bir patolojik durum olmadığı halde trombosit değeri ikinci trimesterden itibaren azalabilir. Gestasyonel trombositopeni olarak adlandırılan bu durumda trombosit değeri genellikle $70.000/\text{mm}^3$ değerinin üzerindedir, kanama riski yoktur, bebekte trombositopeniye yol açmaz.

Etyopatogeneizde hemodilüsyon, endotel hasarı, plasentanın trombositleri tüketmesi, gebelik sırasında megakaryopoezin baskılanması sayılabilir. Trombosit sayısı doğumdan hemen sonra normale döner. Gebelikte eğer birinci trimesterden itibaren izole trombositopeni varsa ve trombosit değeri herhangi bir trimesterde $<50.000/\text{mm}^3$ oluyorsa, öncelikle İTP düşünülmelidir. Daha önce İTP tedavisi görmüş olgularda gebelik sırasında İTP tekrarlayabilir, bilinen kronik İTP'li hastalarda trombosit sayısı daha da düşebilir veya ilk atak gebelikte ortaya çıkabilir (2).

Tablo-11: Gebelikte trombositopeni nedenleri (2).

1) Gestasyonel trombositopeni
2) Otoimmün trombositopenik purpura
3) Pre-eklampsi, eklampsi
4) Sistemik lupus eritematozus, antifosfolipid sendromu
5) HELLP sendromu
6) Trombotik trombositopenik purpura
7) Gebeliğin akut yağlı karaciğeri
8) Folat eksikliği
9) Kemik iliği yetersizliği

HELLP: “Hemolysis Elevated Liver Enzymes Low Platelet”

Gebelerde İTP tanısı için diğer tüm trombositopeni sebeplerinin dışlanması gereklidir (Tablo 11). Tanıda erişkin İTP hastalarının tanı algoritması kullanılır. Atipik belirti ve bulgu yoksa kemik iliği incelemesine gerek yoktur. Maternal anti-trombosit antikor ölçümünün tanıda yeri yoktur. Gebe İTP takibinde deneyimli kadın doğum hekimi, hematoloji, anestezi ve neonatoloji uzmanları birlikte çalışmalıdır. Trombosit sayısı gebeliğin son trimesterinde daha düşük olacağından sık ölçümlerle tedavi ve takibe karar verilmelidir. Amaç peripartum dönemde güvenli bir trombosit sayısı sağlamaktır. Birinci ve ikinci trimesterde semptomatik hastalara, trombosit sayısı $<20.000-30.000/\text{mm}^3$ olanlara, amniyosentez vb. işlem gerekenlere trombosit sayısını yükseltecek tedaviler yapılabilir. Doğum, spinal ve epidural anestezi için trombosit değerleri tartışmalıdır; genel olarak $70.000/\text{mm}^3$ üzerinde olması hedeflenmektedir.

1.6.7.1 Gebe İTP’de tedavi seçenekleri

Kortikosteroidler ve/veya İVİg ilk basamakta tercih edilir. Anti-D ve splenektomi az sayıda olguda uygulanmıştır. Azatiyoprin ve rituksimab yanıtız olgularda seçilebilir. Danazol, vinka alkaloidleri, TPO-reseptör agonistleri ve azatiyoprin dışındaki immunosüpresiflerin kullanımı önerilmez (2).

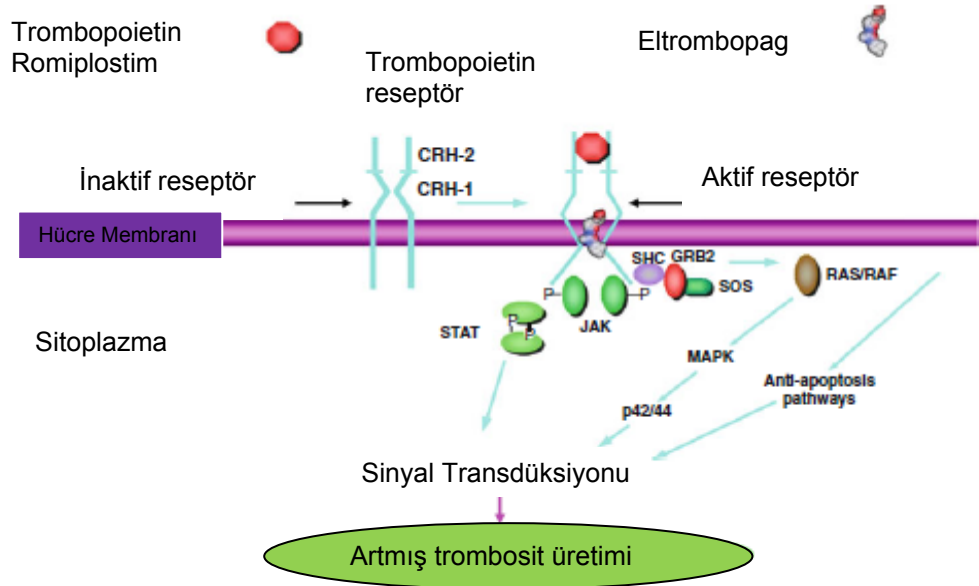
2. Trombopoietin (TPO) ve Eltrombopag

İTP'ye yönelik tedaviler önceden steroidler, splenektomi, immünglobülinler ve immünsüpresif ajanlardı (5,80). Bu tedavilerin çoğu enfeksiyon ve kanama gibi yan etkilerle ilişkili olup, hastalığın morbidite ve mortalitesinde de öngörülemeyen sonuçlara yol açabilmektedir. Bu yüzden immünsüpresyon içermeyen yeni tedavi stratejilerine ihtiyaç duyulmuştur.

Megakaryositlerin İTP'nin patogenezindeki rolünün anlaşılmasından ve İTP hastalarında düşük trombosit üretim düzeyinin farkedilmesinden sonra İTP'de trombopoetik etkisi olan ajanların potansiyel kullanımı keşfedilmiştir (5,80).

2.1 TPO ve biyolojisi

Trombopoietin (TPO) özel bir sitokin öncülüdür (81). TPO tek bir 333 aminoasitlik prekürsör protein şeklinde primer olarak karaciğerden sentezlenen büyük bir moleküldür (95 KDa). TPO'nun reseptör bağlanma alanı 153 amino-terminal rezidüyü içerir. Her TPO molekülü 2 TPO reseptörüne bağlanır, birine yüksek afiniteli bir bağlanma alanından (13 amino asit) ve diğerine de düşük afiniteli bir bağlanma alanından (11 amino asit) bağlanır (82). TPO'nun reseptörüne bağlanması sitoplazmik tirözin kinaz janus kinaz (JAK) 2 ve ardından sinyal ileticisi ve aktivatörleri (STAT) 5, fosfoinositid-3 kinaz ve Ras-mitojen-aktive protein kinaz (MAPK) aktivasyonunu tetikler. Bu yolların aktivasyonu megakaryotik yolak boyunca progresyonu tetikleyerek nihai olarak trombositlerin periferel dolaşıma salınımına neden olan gen ekspresyonunda değişikliklere yol açar (83). TPO reseptörü megakaryosit prekürsör hücrelerinde, megakaryositlerde ve trombositlerde bulunduğu gibi kök hücrelerde ve bütün bağlantılardaki erken kemik iliği progenitör hücrelerinde de bulunur (83).



Şekil-4: Trombopoietin, romiplostim ve eltrombopag'ın reseptörde bağlanma yerleri ve sinyal etki mekanizması (84).

2.2 TPO üretiminin fizyolojik kontrolü

Trombosit sayı ve kütesinin bilinen herhangi bir fizyolojik sensörü bulunmamaktadır ve çalışmalar TPO geninin hepatik transkripsiyonunun ve translasyonunun anlık olduğuna işaret etmektedir (85,86). TPO trombositlerde ve muhtemelen megakaryositlerde bulunan yüksek afiniteli TPO reseptörleri tarafından temizlenir. İTP'li hastalarda trombopoietin düzeyleri tipik olarak normal olsa da, azalmış trombosit üretimi ve dolayısıyla azalmış TPO klirensine neden olan hastalıklarda anlamlı derecede artmış endojen TPO düzeyleri gözlenmiştir. Normal ya da artmış trombosit kitlesi olan zamanlarda TPO düzeylerinin normalizasyonuna neden olacak şekilde artmış TPO klirensi olur (87,88).

2.3 TPO reseptör agonistleri

Rekombinan trombopoietinlerle klinik çalışmaların genellikle cesaretlendirici sonuçları immünojenik olmayan ve oral uygulanım gibi uygun özellikleri olan yeni trombopoetik ajanların gelişimine önayak olmuştur. Bu çabalardan romiplostim ve eltrombopag isimli 2 yeni TPO agonisti ortaya çıkmıştır (89-91). Romiplostim iv ya da sc, eltrombopag ise oral uygulanır.

2.4 Eltrombopag

Eltrombopag ilk olarak TPO reseptör bağı transdüksiyon yollarını stimüle eden yapıları tanımlamak için bir analiz kullanarak küçük moleküllerin boyutlarını tarayan Duffy ve ark. tarafından geliştirilmiştir. Küçük bileşenler klinik çalışmalara girmeden önce sülfonil grupları bifenil bir karboksilat bileşeni ile yer değiştirilerek daha yüksek bir oral biyoyararlanım sağlama amacıyla ileri biyolojik modifikasyondan geçirilmiştir (92-94). Trombosit üretimini stimüle etmek için TPO reseptörünün transmembran kısmına bağlanan yeni bir küçük moleküldür ancak yapısal olarak hem endojen TPO'dan hem de romiplostimden farklıdır (93,94). Eltrombopag STAT ve MAPK sinyal yollarının aktivasyonu için in vitro analizlerde yüksek potense sahip görünmektedir. TPO reseptörlerini TPO-bağımlı hücre hattında proliferasyonla sonuçlanan rhTPO'ya benzer kinetikle aktive etmekte ve kemik iliği prekürsör hücrelerinde farklılaşmayı indüklemektedir. Eltrombopagın bu aktivitelerinin TPO reseptörlerinin ekspresyonuna bağlı olduğu gösterilmiştir. Eltrombopag TPO gibi TPO reseptöründe aynı alana bağlanmadığından (Şekil-4) bu durum yarışmalı bağlanmayı önlemekte ve eltrombopag ve TPO'nun birbirlerini destekleyici hücre sinyali etkilerine sahip olmasına olanak sağlamaktadır (92-94).

Tablo-12: Eltrombopag: farmakolojik özellikleri (95).

Oral uygulama
Pik konsantrasyon: 2-6 saatte
Metabolizma: %60 hepatik, %31 renal
Plazma düzeyleri hepatik fonksiyondaki kaybın derecesine göre yükselir
Renal yetmezliğin etkileri çalışılmamıştır
Karaciğer fonksiyon testlerini izle

2.4.1 Eltrombopag Uygulama Şekli

Tabletler oral yolla alınmalıdır. Eltrombopag antiasidler, süt ürünleri (veya kalsiyum içeren diğer gıda ürünleri) veya polivalan katyonlar (Örn; demir, kalsiyum, magnezyum, alüminyum, selenyum ve çinko) içeren mineral

takviyeleri gibi ürünlerden önce veya sonra en az dört saat beklenerek alınmalıdır (95-101).

2.4.2 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye olarak gebelik kategorisi C'dir. Kontrasepsiyon kullanmayan doğurganlık çağındaki kadınlarda önerilmemektedir. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar. Gebe kadınlarda eltrombopag kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlarda yapılan çalışmalar üreme toksisitesi göstermiştir. İnsanlar için potansiyel risk bilinmemektedir. Gebelik sırasında açıkça gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır (95-101).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Ocak 2011 - Mart 2014 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı Polikliniğinde kronik immün trombositopeni tanılı ve eltrombopag kullanan toplam 25 hastanın tedavi yanıtları ve demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, tanı tarihi, aldığı diğer tedaviler, başlangıç trombosit değeri, eltrombopag başlangıç tarihi, tedavi yanıt durumu, yan etkiler, vb.) geriye yönelik olarak elektronik dosyadan tarandı.

Çalışmamız Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'nun 18 Mart 2014 tarih ve 2014-6/13 no'lu kararı ile usul ve esas yönünden uygun görüldü.

Çalışma grubu seçiminde aşağıdaki kriterler kullanıldı.

Araştırmaya alınma (kabul edilme) kriterleri:

1. 18 yaşından büyük olmak
2. İTP tanısına sahip olmak
3. Splenektomi yapılmış ya da kontrendikasyon bulunmasından dolayı yapılamamış olmak
4. Birinci seçim İTP tedavisine yanıt alınamamış olmak
5. Tedavi endikasyonu bulundurmak
6. İkinci veya üçüncü seçim tedavide eltrombopag kullanmak

Araştırmaya alınmama (hariç tutulma) kriterleri:

1. Hamile olmak
2. Emziriyor olmak
3. Ciddi karaciğer hastalığına sahip olmak
4. Tedaviyi kabul etmemek

Çalışmada hastaların ad, soyad, yaş, cinsiyet, primer hastalığın süresi, eltrombopag başlama yaşı, splenektomi durumu, almış olduğu tedaviler gibi demografik özellikler ile eltrombopag başlandığı andaki trombosit düzeyi, başlangıç trombosit düzeyinin $<15,000/\text{mm}^3$ altında olup olmadığı, birlikte eşzamanlı başka tedavi alıp almadığı, ilaç kullanım süresi, hastaların izlem süresi, tedavi altında 2. hafta, 4. hafta, 6. hafta, 8. hafta, 12. hafta, 6. ay, 9. ay, 12. ay, 15. ay, 18. ay, 21. ay ve 24. ay trombosit düzeyleri, tedavi yanıt durumları ve yan etki profili kaydedildi. Daha sonra arşiv bilgileri eksik kalan bazı hastalar veya yakınları ile yüz yüze veya telefonla iletişim kurularak bilgi alındı.

Yanıtın Tanımı

Literatürdeki çalışmalar ve kılavuzlarda farklı görüşler olduğundan çalışmamızda yanıt olarak hem trombosit $\geq 30,000/\text{mm}^3$, hem de trombosit $\geq 50,000/\text{mm}^3$ değerleri alındı. İki değere göre de istatistiksel analizler yapıldı. Uzamış cevap olarak herhangi bir tedavi gereksinimi olmadan 12 hafta ve daha uzun süre ile trombosit $\geq 50,000/\text{mm}^3$ değerlerinin korunması; devam eden cevap olarak ise mevcut tedavisine ilave tedavi ihtiyacı olmadan trombosit $\geq 50,000/\text{mm}^3$ ve başlangıç değerlerinin en az 2 katı düzeylerini korunması kabul edildi.

Hasta İzlem Süreci

Hastalar için 32 sayfalık kullanım kılavuzu mevcuttur. Tedavi başlanması planlanan tüm hastalara bu kılavuz çıktı şeklinde verilip, okuyup anlaması sağlandıktan ve rızaları alındıktan sonra tedaviye geçilmiştir. Tablo-13'de kılavuzun içinde yer alan başlıklar verilmiştir.

Tablo-13: Hastalar için eltrombopag kılavuzundaki başlıklar

Revolade nedir ? Ne içindir ?

Nasıl etki gösterir ?

Nasıl kullanılır ?

Kişisel günlük Revolade dozunuz

Revolade için öğün planlayıcısı

Revolade alırken farkında olmanız gereken noktalar

Yan etkilerin üstesinden gelmek

- Baş ağrısı
- Bulantı
- İshal
- Kanama (Tedavi kesildikten sonra)
- Yüksek trombosit sayısı
- Kanda pıhtılaşma riski
- Karaciğer sorunları
- Kemik iliği sorunları
- Kan kanserinde kötüleşme

Revolade nasıl saklanır ve atılır ?

Eltrombopag dozu hastanın trombosit sayımına göre bireysel olarak ayarlandı. Eltrombopag tedavisinde trombosit sayılarının normale çekilmesi değil, trombosit sayımlarının hemoraji riski düzeyinin üstünde tutulması amaçlandı.

Tedaviye günde bir kez alınan 50 mg dozunda başlandı. Dozda başka bir ayarlama yapılmadan önce, hastanın trombosit düzeyinde önceki doz ayarlamasının etkisinin görülmesi için en az 2 hafta beklendi. Öncelikle ek tedavi olmadan eltrombopag yanıtları gözlemlenmeye çalışıldı. Klinik durumlarına göre hastaların ek tedavi almalarına izin verildi, ek tedaviler kaydedildi.

Tablo-14: Eltrombopag dozunun ayarlanması

Trombosit Sayımı	Dozun ayarlanması veya yanıt
En az 2 haftalık tedaviyi takiben $<50.000/\text{mm}^3$	Günlük doz 25 mg basamaklarla maksimum 75 mg/gün'e çıkarıldı.
$\geq 50.000/\text{mm}^3$ ila $\leq 150.000/\text{mm}^3$	Kanamanın önlenmesi veya azaltılması için gerekli trombosit sayımlarının sağlanması için en düşük dozda eltrombopag ve/veya eşzamanlı İTP tedavisi kullanıldı.
$>150.000/\text{mm}^3$ ila $\leq 250.000/\text{mm}^3$	Günlük doz 25 mg basamaklarla azaltıldı. Bu değişiklik ve sonraki herhangi bir doz ayarlamasının etkisinin değerlendirilmesi için 2 hafta beklendi.
$> 250.000/\text{mm}^3$	Eltrombopag tedavisini kesildi; trombosit izlem sıklığını haftada iki kereye çıkarıldı. Trombosit sayımı $\leq 100.000/\text{mm}^3$ düzeyinde olduğunda tedaviyi günlük dozu 25 mg azaltarak yeniden başlatıldı

Tedavinin Kesilmesi

Trombosit sayımları, günde bir kez 75 mg dozunda eltrombopag tedavisi ile 4 haftanın ardından klinik açıdan önemli kanamanın önlenmesi için yeterli düzeye çıkmazsa eltrombopag tedavisi kesildi.

İstatistiksel Analiz

Verinin istatistiksel analizi için SPSS 22.0 istatistik paket programı kullanılmıştır. Çalışmamızdaki verilerin tanımlayıcı (ortalama, ortanca, standart sapma) istatistikleri ve frekans dağılımları hesaplanmıştır. Shapiro-Wilk testiyle sürekli değişkenlerin normallik varsayımlarını sağlayıp sağlamadığı incelenmiştir. Normal dağılmayan veriler için iki grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik verilerin incelenmesinde Pearson Ki-kare testi, Fisher'in Kesin Ki-kare testi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi $\alpha=0.05$ olarak belirlenmiştir.

BULGULAR

1 Ocak 2011 – 15 Mart 2014 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı Polikliniğinde kronik İTP tanılı ve eltrombopag kullanan toplam 25 hasta değerlendirildi.

Tablo 15’de hastaların demografik özellikleri, Tablo 16’da demografik özelliklerin cinsiyete göre dağılımı görülmektedir.

Tablo-15: Hastaların Demografik Özellikleri

	n=25(%)
Median Yaş	41
Cinsiyet	
Kadın	16(64)
Erkek	9(36)
Başlangıç Trombosit Değeri	
< 15,000/mm³	10(40)
≥ 15,000/mm³	15(60)
Öncesinde Aldığı Tedaviler	
1	1(4)
2	7(28)
3	8(32)
≥4	9(36)
Splenektomi	
Yapılan	19(76)
Öncesinde Aldıkları Tedaviler	
Steroid	25(100)
IVIg	21(84)
Kolşisin	15(60)
Danazol	8 (32)
Azatioprin	3(12)
Vinkristin	1 (4)
Rituksimab	5 (20)

Tablo-16: Hastaların demografik özelliklerinin cinsiyete göre dağılımı

	Kadın (n=16)	Erkek (n=9)	P
Yaş	44,7±17	38,2±11	0,315
Hastalık Yaşı	9,8±7,4	16,8±13,5	0,179
Eltrombopag başlama yaşı	43,3±17,2	36,3±10,8	0,283
Splenektomi	12	7	1,0
IVIG	14	7	0,602
Kolşisin	8	7	0,229
Danazol	4	4	0,394
Azatioprin	3	0	0,280
Vinkristin	1	0	1,0
Rituksimab	2	3	0,312

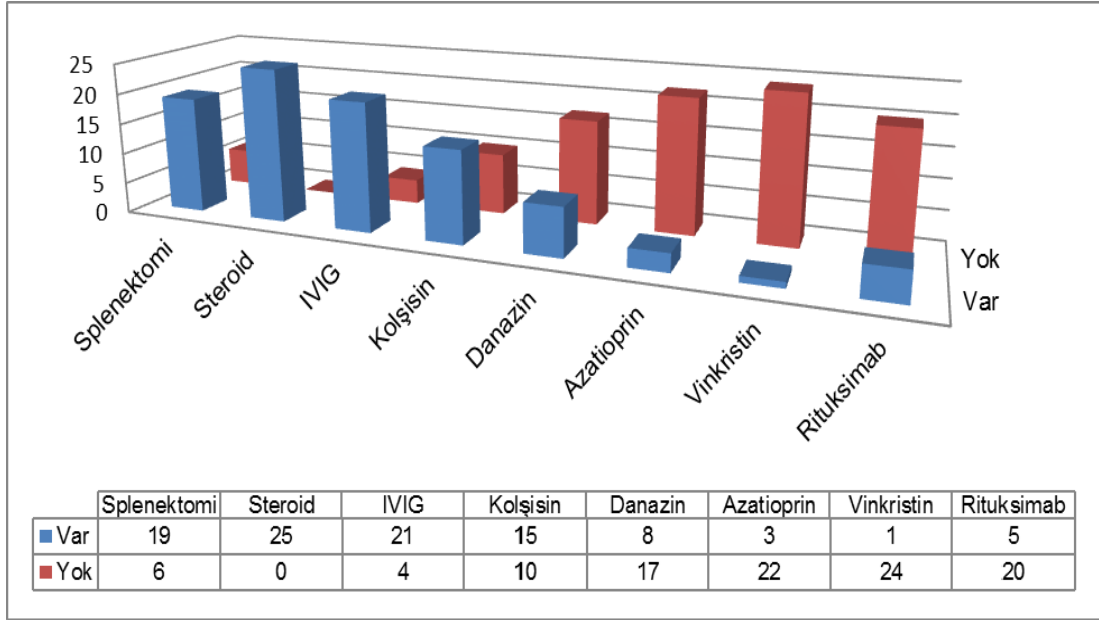
IVİg: İntravenöz immunglobin g

Hastaların 9'u erkek (%36), 16'sı kadın (%64) cinsiyet idi. Hastaların yaş ortalaması $41\pm15,2$ olup, bu ortalama kadınlarda $44,7\pm17$, erkeklerde $38,2\pm11$ olarak saptandı. Cinsiyet grupları arasında yaş ortalaması bakımından fark görülmedi ($p=0,315$).

Hastalık yaşı tüm popülasyonda ortalama $11\pm10,3$ yıl olarak tespit edilmiş olup, cinsiyet grupları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,179$).

Eltrombopag başlama yaşı ortalama $39\pm15,4$ idi (kadınlarda $43,3\pm17,2$ iken erkeklerde $36,3\pm10,8$). Cinsiyet grupları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,283$).

Hastaların 10'unun (%40) tedavi başlangıç trombosit değerinin $<15.000/\text{mm}^3$, 15'inin (%60) $\geq15.000/\text{mm}^3$ olduğu gözlemlendi. Başlangıç median trombosit değeri $15.700/\text{mm}^3$ olarak hesaplandı.



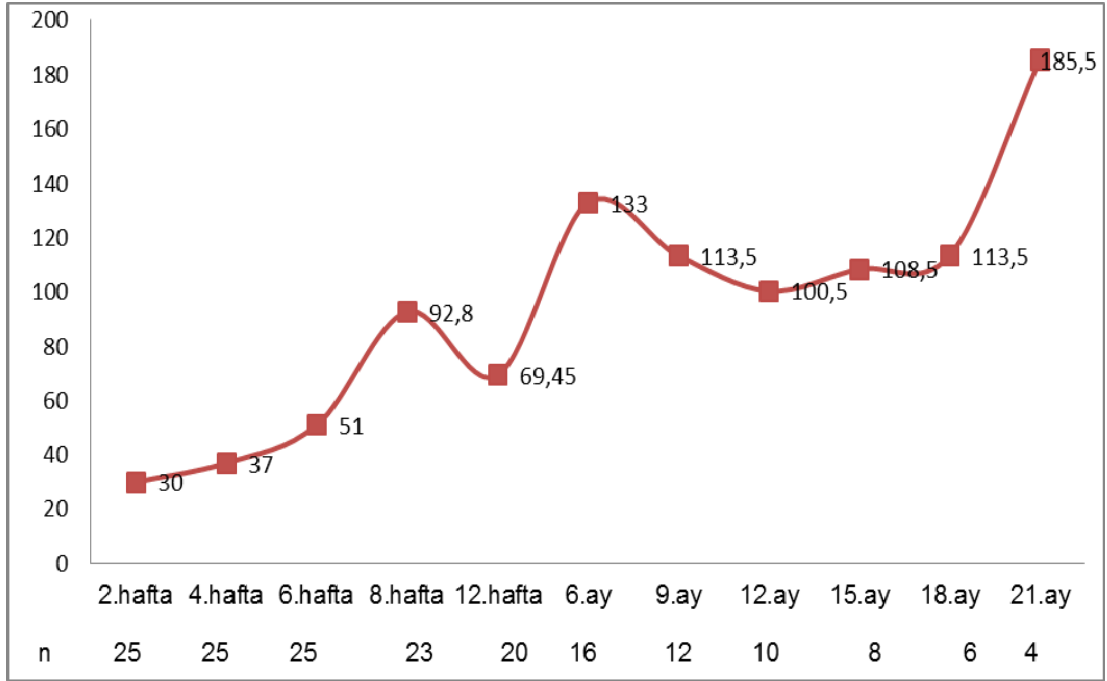
Şekil-5: Eltrombopag öncesi kullanılan tedaviler. **IVlg:** İntravenöz immunglobin g

Tüm hastaların 1. basamak tedavide kortikosteroid kullandığı (25/25, %100), 21'inin (%84) IVIG tedavisi aldığı belirlendi. Anti D ya da plazmaferezin hiçbir hastada uygulanmadığı görüldü.

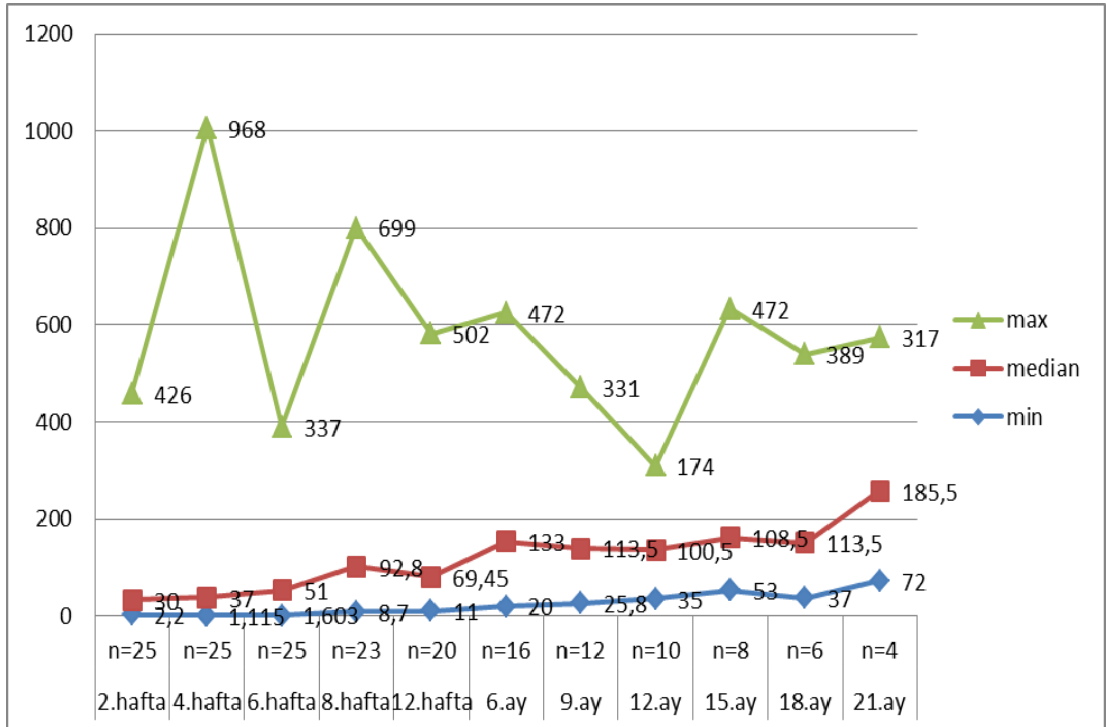
Hastalardan 12'si kadın, 7'si erkek olmak üzere toplam 19'una (%76) splenektomi yapıldığı tespit edildi (Kadın %75, erkek %77,8). Kontrendikasyon nedeniyle splenektomi uygulanamayan 4' ü kadın, 2'si erkek toplam 6 hastada diğer 2. ve/veya 3. basamak tedavi seçeneklerine geçildiği saptandı.

Eltrombopag öncesi hastaların 15'inin (%60) kolşisin kullandığı, 8'inin (%32) danazol, 3'ünün (%12) azatioprin, 5'inin (%20) rituksimab ve 1'inin (%4) de vinkristin tedavisi aldığı belirlendi.

Eltrombopag öncesinde kullanılan ve yanıt alınamayan medikal tedavi sayıları (splenektomi dahil edilmedi) incelendi. Hastaların 1'inin (%4) 1, 7'sinin (%28) 2, 8'inin (%32) 3, 9'nun (%36) ≥ 4 tedavi aldığı saptandı.



Şekil-6: Eltrombopag tedavisi sırasında median trombosit değerleri

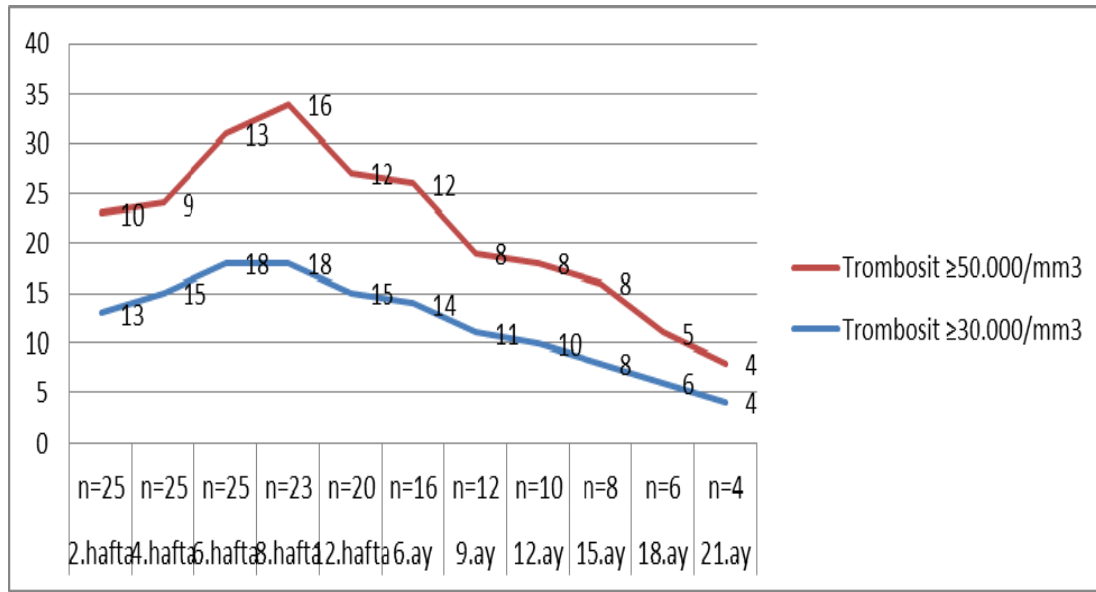


Şekil-7: Eltrombopag tedavisi sırasında median, minimum, maksimum trombosit değerleri

Median eltrombopag tedavi süresi 6 ay (min: 1,5, max: 22), median takip süresi 9 ay (min: 1,5, max: 22) olarak saptandı.

Başlangıç median trombosit değerinin 15.700 /mm³'den 2. haftada 30.000/mm³'e, 6. haftada 51.000/mm³'e yükseldiği ve 85 haftalık gözlem periyodu süresince bu düzeyi korunduğu görüldü.

Eltrombopag ile eşzamanlı tedavi alıp almadıkları irdelendi. Hastaların 14'ü (%56) ek tedavi almamış olup 6'sı (%24) eş zamanlı 1,1'i (%4) eş zamanlı 2, 5'i (%25) ise eşzamanlı 3 tedavi almıştı.



Şekil-8: Trombosit $\geq 30.000/\text{mm}^3$ ve $\geq 50.000/\text{mm}^3$ değerlerine göre yanıt durumu

Herhangi bir anda trombosit $\geq 30.000/\text{mm}^3$ olan 21 (%84) hastanın 13'ü (%61,9) kadın, 8'i (%38,1) erkek olarak saptandı. Cinsiyet grupları arasında anlamlı fark olmadığı görüldü ($p=1$) (Tablo-17).

Herhangi bir anda trombosit $\geq 50.000/\text{mm}^3$ olan 18 (%72) hastanın 12'si (%66,7) kadın, 6'sı (%33,3) erkek olarak tespit edildi. Cinsiyet grupları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,673$) (Tablo-17).

Tablo-17 : Cinsiyete göre yanıt durumu

	Kadın	Erkek	P
Devam eden cevap	10	3	0,226
Trombosit $\geq 30.000/\text{mm}^3$	13	8	1,0
Trombosit $\geq 50.000/\text{mm}^3$	12	6	0,673

Hastaların 13'ünün (%52) devam eden cevaplılık haline sahip olduğu tespit edildi. Bu hastaların 3'ü (%23,1) erkek, 10'u (%76,9) kadın idi. Cinsiyet grupları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,226$). Median izlem sürelerinin 18 ay, eltrombopag kullanım sürelerinin ise 11 ay olduğu görüldü.

Uzamış cevaplı hasta sayısının 5 olduğu tespit edildi. Bu hastaların median 10 aylık (3-19 ay) izlem süresince hiçbir tedavi gereksinimi olmadan güvenilir trombosit değerlerini korudukları görüldü. Tüm hastaların %20'sini, devam eden cevaplılık haline sahip hastaların %38,5'ini oluşturduğu gözlemlendi.

Trombosit $\geq 30.000/\text{mm}^3$ ve trombosit $\geq 50.000/\text{mm}^3$ değerleri yanıt olarak kabul edildiğinde Splenektomi durumuna göre yanıtlılık hali Tablo-18 ve Tablo-19'da görülmektedir.

Tablo-18: Splenektomi durumuna göre yanıt-1

		Herhangi bir anda trombosit $\geq 30.000/\text{mm}^3$		
		Yok	Var	P
Splenektomi	Yok	2	4	0,234
	Var	2	17	

Tablo-19: Splenektomi durumuna göre yanıt-2

		Herhangi bir anda trombosit $\geq 50.000/\text{mm}^3$		
		Yok	Var	P
Splenektomi	Yok	2	4	1,0
	Var	5	14	

Trombosit $\geq 30.000/\text{mm}^3$ ve trombosit $\geq 50.000/\text{mm}^3$ değerleri yanıt olarak kabul edildiğinde başlangıç trombosit düzeyine göre yanıtlılık hali Tablo-20 ve Tablo-21’de görülmektedir.

Tablo-20: Başlangıç trombosit değerine göre yanıt-1

Herhangi bir anda trombosit $\geq 30.000/\text{mm}^3$			
	Yok	Var	P
Başlangıç Trombosit $\geq 15.000/\text{mm}^3$	1	14	0,267
Başlangıç Trombosit $< 15.000/\text{mm}^3$	3	7	

Tablo-21: Başlangıç trombosit değerine göre yanıt-2

Herhangi bir anda trombosit $\geq 50.000/\text{mm}^3$			
	Yok	Var	P
Başlangıç trombosit $\geq 15.000/\text{mm}^3$	2	13	0,075
Başlangıç trombosit $< 15.000/\text{mm}^3$	5	5	

Çalışmada hastalar splenektomi durumuna, trombosit $< 15.000/\text{mm}^3$ olup olmamasına ve cinsiyete göre gruplandırıldı ve yanıt açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü.

Tablo-21: Görülen yan etki profili

Yan Etki	%
Tedavi esnasında kanama	%28
Tedavi esnasında ciddi kanama	%0
Tedavi sonrası kanama	%0
Tromboembolik olay	%8
Hepatobiliyer olay	%0
Katarakt	%0
Malignite	%0
Baş Ağrısı	%60
Diare-Bulantı	%16
Nazofarenjit	%0
Halsizlik	%40
Üsye	%12
Motor Güçsüzlük	%4
Ağrı	%8
Epistaksis	%8
Baş Dönmesi	%4
Periferik Ödem	%0

Hastaların 15'inde (%60) baş ağrısı, 4'ünde (%16) diare-bulantı, 10'unda (%40) halsizlik, 3'ünde (%12) üst solunum yolu enfeksiyonu, 1'inde (%4) motor güçsüzlük, 2'sinde (%8) ağrı, 2'sinde (%8) epistaksis, 1'inde (%4) baş dönmesi görüldü.

Hastaların 7'sinde (%28) tedavi esnasında kanama geliştiği saptandı. Kanamaların dişeti kanaması şeklinde olduğu görüldü. Hastaların 2'sinde (%8) tromboembolik olay geliştiği, her 2 olgunun da derin ven trombozu şeklinde prezente olduğu tespit edildi. Tedavi esnasında ciddi kanama ve tedavi sonrası kanama izlenmedi.

Yan etki olarak hepatobiliyer olay, katarakt, malignite gözlenmedi (%0). Yan etki profilinde cinsiyet grupları arasında anlamlı fark saptanmadı.

Olguları tek tek irdelediğimizde bir hastada eltrombopag kullanımı sırasında gebelik gelişmişti. Gebelik durumu öğrenilene kadar 6 hafta eltrombopag kullanan hastada trombosit değerleri $\geq 100.000/\text{mm}^3$ iken 8. haftada düşük meydana gelmişti. Sonrasında tekrardan ilaç kullanımına başlanılmıştı. İlaç yanıtı bu hastanın gebelik istemi olunca ilaç kesilmiş ve 21. izlem ayında halen yanıtı bir şekilde ilaçsız izleme devam edilmekteydi.

Bir kadın hastada ilaç kullanımı sırasında 4.haftada trombosit $>1.000.000/\text{mm}^3$ değerinin üzerine çıkması ve ilaç kesilmesine rağmen değerlerde düşme olmaması üzerine geçici bir süre hidroksiüre tedavisi uygulanmıştı. Bu hasta halen yanıtı olup 18. izlem ayında ilaçsız izlemlere devam edilmekteydi.

İki hastada ilaç yanıtı olmasına rağmen (maksimum trombosit değerleri $58.000/\text{mm}^3$ ve $190.000/\text{mm}^3$) derin ven trombozu gelişmesi üzerine tedavi kesilmek zorunda kalınmıştı.

Bir hastada ilaç yanıtı durumda iken 18. aydan sonra trombosit $<30.000/\text{mm}^3$ olması fakat periferik yayma değerlendirmesinde $110.000-120.000/\text{mm}^3$ ile uyumlu olması üzerine, hasta yanıtı kabul edilip eltrombopag kullanımına devam edilmesi kararlaştırmış fakat ilaç onayı alınamadığı ve tedavinin kesilmek zorunda kalındığı görüldü. Bu hasta istatistiksel değerlendirmede yanıtı sınıfa dahil edildi.

TARTIŞMA

Eltrombopag, oral yolla kullanılan, peptid olmayan, trombopoetin reseptör agonistidir. Megakaryosit farklılaşmasını ve proliferasyonunu uyararak trombosit üretimini artırır; 2008 yılında kronik İTP tedavisinde kullanılmak üzere FDA'den, 2010 yılında da splenektomi sonrası kronik İTP tedavisinde kullanılmak üzere EMA'dan onay almıştır. İTP tedavisinde kullanılan diğer ilaçlar kadar eski bir geçmişi olmadığından ilacın klinik yansımalarını aydınlatmak amaçlı uluslararası pek çok çalışma yapılmaktadır.

Bussel JB. ve ark. (103) 118 hasta ile gerçekleştirdiği, faz II, randomize, çift-kör ve plasebo-kontrol tasarımlı, çok merkezli, 6 hafta süren bir çalışmada hastaların 29'una plasebo, 30'una eltrombopag 25 mg, 30'una eltrombopag 50 mg, 28'ine eltrombopag 75 mg verilmiştir. Yanıt olarak 6. haftada (43. gün) trombosit $\geq 50.000/\text{mm}^3$ olması kabul edilmiştir. Plasebo kolunda yanıt oranı %11 olup diğer kollarda sırası ile %28, %70, %81 olarak saptanmıştır. Eltrombopag 50 mg ve 75 mg grubu ile diğer iki grup arasında anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,001$). Yan etki profili, sıklık ve şiddeti açısından gruplar arasında farklılık olmamasına rağmen eltrombopag tedavisinin trombosit değerlerini arttırmadaki etkisinin doz bağımlı olduğu kanaatine varılmıştır.

Cheng G. ve ark. (104) gerçekleştirdiği faz III, çift-kör, plasebo-kontrollü RAISE çalışmasına trombosit $< 30.000/\text{mm}^3$ değerine sahip, önceki tedavilere yanıtızsız, 18 yaşından büyük ve 6 aydan uzun süreli İTP ile takipli 197 hasta dahil edilmiş olup 135'ine 50 mg eltrombopag tedavisi verilmiştir. Haftalık ve aylık periyotlar ile değerlendirilen hastalarda yanıt olarak herhangi bir zamanda trombosit değerinin $50.000/\text{mm}^3$ - $400.000/\text{mm}^3$ olması kabul edilmiştir. Başlangıç median trombosit değeri $16.000/\text{mm}^3$ 'den (8.000 - $22.000/\text{mm}^3$) 2. haftada $73.500/\text{mm}^3$ 'e (32.000 - $131.000/\text{mm}^3$) yükselmiştir. Eltrombopag ve plasebo kollarının yanıt oranı sırası ile %79 ve %28 olup anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,0001$). Yine eltrombopag kullanan hastalar

splenektomi durumuna, eşzamanlı tedavi alma durumuna ve trombosit $<15.000/\text{mm}^3$ olup olmamasına göre gruplandırılmış ve yanıt açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı gözlenmiştir.

Bussel JB. ve ark. (105) eltrombopagin kısa dönem ve tekrarlayan kullanımının etkinlik, güvenlik, farmakodinamik etki ve sürekliliğini değerlendirme amacıyla 9 ülkede, 25 merkezde, 66 hasta ile faz II tek kollu, açık uçlu REPEAT çalışmasını yapmışlardır. Hastalara 3 siklus halinde 6 hafta eltrombopag verilmiş, diğer siklusa kadar 4 hafta ara verilmiştir. Diğer dahil edilme kriterleri aynı olmak ile birlikte trombosit değeri $20.000/\text{mm}^3$ - $50.000/\text{mm}^3$ olan hastalar seçilmiştir. Yanıt tanımı 6 haftalık tedavi siklusun sonunda (43. gün) trombosit $\geq 50.000/\text{mm}^3$ olması ve başlangıç değerlerinin en az 2 katına çıkması veya herhangi bir zamanda trombosit $\geq 200.000/\text{mm}^3$ düzeylerine ulaşması nedeniyle tedavinin kesilmek zorunda kalması şeklinde yapılmıştır. Diğer siklusa başlama zamanı geldiğinde trombosit değeri $\geq 50.000/\text{mm}^3$ olan hastalar o siklusa dahil edilmemiştir. Bu tasarım tarzı ile çalışmaya sırası ile 66, 55, 51 kişi katılmış, 48 kişi her 3 siklusunu tamamlamayı başarmıştır. Çalışma 1. siklusta yanıtı olan 52 katılımcının 45'inin (%87) 2.ve 3. siklularda da yanıtıllık halini devam ettiğini göstermiştir. Farklı populasyonlar ile analizler yapılmış olup yaklaşık olarak her siklusun kendi içinde yanıtıllık oranı sırası ile %80, %80, %76 bulunmuştur. Her üç siklus için median trombosit değerleri benzer olup, 15. günde median pik değerine (range, $118.000/\text{mm}^3$ - $126.000/\text{mm}^3$) ulaştığı tespit edilmiştir. Bu çalışmada hastalar splenektomi durumuna, eşzamanlı tedavi alma durumuna ve trombosit $<15.000/\text{mm}^3$ olup olmamasına göre gruplandırılmış ve yanıt açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir. Trombosit değerlerinin genellikle tedavi kesilmesinden 2 hafta sonra başlangıç düzeylere gerilediği gözlemlenmiştir. Sonuç olarak; sürekli günlük kullanım gerektirmeyen ılımlı kronik İTP'li hastalarda tekrarlayan araklı kullanımların etkili ve güvenli olabileceği kanaatine varılmıştır.

Bussel JB. ve ark. (106) eltrombopagin etkinlik, güvenlik ve tolerabilitesini değerlendirmek amacıyla faz III, randomize, çift-kör ve plasebo-kontrol tasarımı, 23 ülke, 63 merkezde gerçekleştirilen, 6 hafta

süren, trombosit $<30.000/\text{mm}^3$ değerine sahip 114 katılımcının 76'üne eltrombopag, 38'ine placebo verdikleri bir çalışma gerçekleştirmişler. Yanıt tanımı 6 haftalık tedavinin sonunda (43. gün) trombosit $\geq 50.000/\text{mm}^3$ olması ve başlangıç değerlerinin en az 2 katına çıkması veya herhangi bir zamanda trombosit $\geq 200.000/\text{mm}^3$ seviyelerine ulaşması nedeniyle tedavinin kesilmek zorunda kalması şeklinde yapılmıştır. Eltrombopag kolunda %59 olan yanıt oranı placebo kolunda %16 olarak tespit edilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,0001$). Eltrombopag kolunda $28.000/\text{mm}^3$ olan başlangıç median trombosit değeri 15. günde $53.000/\text{mm}^3$ 'e, 43. günde $144.000/\text{mm}^3$ 'e yükselmiştir. Bu çalışmada da hastalar splenektomi durumuna, eşzamanlı tedavi alma durumuna ve trombosit $<15.000/\text{mm}^3$ olup olmamasına göre gruplandırılmış ve yanıt açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir. Ayrıca yaşlı hastaların gençler kadar iyi yanıt verdiği ve ilacı tolere edebildiği saptanmıştır. Yine trombosit değerlerinin genellikle tedavi kesilmesinden 2 hafta sonra başlangıç düzeylere gerilediği gösterilmiştir. Eltrombopag kullananların placebo kullananlara göre herhangi bir zamanda daha az kanama geçirdikleri belirtilmiştir ($p=0,021$). Sonuç olarak; Eltrombopag'ın iyi tolere edildiği ve yan etki profilinin placebo ile benzer olduğu, genel olarak kanama olaylarını anlamlı şekilde azalttığı sonucuna varılmıştır.

Saleh MN. ve ark. (102) 299 katılımcı ile gerçekleştirdiği EXTEND çalışmasında splenektomi uygulanan ve uygulanmayan hastaların sırasıyla %80 ve %88'i en az bir kez trombosit $\geq 50.000/\text{mm}^3$ değerine ulaştığı, tüm hasta popülasyonunda ise bu oranın %85 olduğu tespit edilmiştir. Median eltrombopag tedavi süresi 100 hafta (698,5 gün; range, 2-1267) olarak belirlenmiştir. Median trombosit $\geq 50.000/\text{mm}^3$ değerlerine 2. haftada ulaşıldığı ve 164 haftalık gözlem periyodu süresince bu düzeyin korunabildiği gösterilmiştir. Uzamış cevaplı hasta sayısının 13 (%4) olduğu saptanmıştır. Hastaların %47'sinin en az 6 ay ve %26'sının ise en az 12 ay süre ile devam eden cevaplılık halini koruduğu tespit edilmiştir. Devam eden cevaplılık haline sahip hastaların cevaplı olduğu süre 104 haftalık takipte ($n=147$) 73, 156 haftalık takipte ($n=32$) 109 hafta olarak saptanmıştır. Sonuç olarak; uzun

dönem eltrombopag kullanımının iyi tolare edildiği, güvenilir olduğu ve istenilen trombosit değerlerine ulaştırdığı ve bu seviyeyi koruduğu kaanatine varılmıştır.

Khalafallah A. ve ark. (107) tüm literatürden farklı olarak splenektomi yapılmamış, diğer medikal tedavilere dirençli 4 hastaya eltrombopag vermişlerdir. Dahil edilen 4 hasta 9, 16, 11, 12 ay tedavi almış ve tedavi bitiminden sonra sırası ile 34, 27, 13, 11 ay izlenmişlerdir. Tüm hastalarda trombosit $\geq 50.000/\text{mm}^3$ değerlerine ulaşılmış, kanama bulgusu gelişmemiş ve hiçbir hasta splenektomiye yönlendirilmek zorunda kalınmamıştır. Sonuç olarak; literatürdeki splenektomi komplikasyon oranları da göz önüne alındığında, splenektomi öncesi eltrombopag kullanım sonuçlarının yüzgüldürücü olduğu ve ilacın splenektomi ihtiyacını azalttığı ileri sürülmüştür.

Noronha V. ve ark. (108) da takip ettikleri 45 yaş kadın bir hasta ile literatüre katkıda bulunmuşlardır. Hastaya eltrombopag tedavisi başlanmış, trombosit $>500.000/\text{mm}^3$ olunca kesilmiş, $<30.000/\text{mm}^3$ 'e gerileyince tekrar başlanmış, yine trombosit $>500.000/\text{mm}^3$ 'e ulaşınca kesilmek zorunda kalınmıştır. Daha sonra haftada 2, haftada 1, 2 haftada 1 şeklinde bir süre daha tedavi verilmiş ve sonrasında tedavi kesilmiştir. Hastanın trombosit sayısının 9 ay sonra halen trombosit $>200.000/\text{mm}^3$ olduğu tespit edilmiştir.

Bizim çalışmamız ise 25 katılımcı ile gerçekleştirilmiş olup hastaların yaş ortalaması $41 \pm 15,2$, eltrombopag başlama yaş ortalaması ise $39 \pm 15,4$ olarak hesaplanmıştır. Hastaların yaş ortalaması EXTEND (102) çalışmasında 50, RAISE (104) çalışmasında 47, REPEAT (105) çalışmasında 50,5, Bussel JB. ve ark.'nın (106) yaptığı çalışmada 47 olarak saptanmıştır.

Kadın cinsiyet oranı EXTEND (102) çalışmasında %66, RAISE (104) çalışmasında %69, REPEAT (105) çalışmasında %68, Bussel JB. ve ark.'nın (106) yaptığı çalışmada %57 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda bu oran %64 olup literatür ile benzerdir.

Splenektomili hasta oranı EXTEND (102) çalışmasında %38, RAISE (104) çalışmasında %37, REPEAT (105) çalışmasında %30, Bussel JB. ve

ark.'nın (106) yaptığı çalışmada %41 oranında iken bizim çalışmamızda hastaların %76'sının splenektomili olduğu görülmüştür. Bu farklılığın ülkemizdeki ilaç kullanım koşulları arasında splenektomili olmak ya da splenektomi kontrendikasyonuna sahip olmak zorunluluğuna bağlı olduğu düşünüldü.

Hastaların 10'unun (%40) tedavi başlangıç trombosit değerinin $<15,000/\text{mm}^3$ olduğu saptanmıştır. Bu oran EXTEND (102) çalışmasında %43, RAISE (104) çalışmasında %50, Bussel JB. ve ark.'nın (106) yaptığı bir çalışmada %50 oranında olup çalışmamız ile benzerdir.

Çalışmamızda başlangıç median trombosit değeri $15.700/\text{mm}^3$ olarak saptanmıştır. Başlangıç median trombosit değerinin $15.700/\text{mm}^3$ 'den 2. haftada $30.000/\text{mm}^3$ 'e, 6.haftada $51.000/\text{mm}^3$ 'e yükseldiği ve 85 haftalık gözlem periyodu süresince bu düzeyin korunduğu görülmüştür. Literatüre baktığımızda genellikle 2. haftada trombosit $\geq 50.000/\text{mm}^3$ değerlerine ulaştığı görülürken bizim çalışmamızda daha geç ulaşılmış olmasının nedeni olarak yanıtın genetik yapı, çevresel etkiler gibi faktörlerin yanısıra ilacın düzenli alınmamasının ve trombosit $>30.000/\text{mm}^3$ değerlerinin bizim çalışmamıza dahil edilmemiş olmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda yanıt olarak herhangi bir anda trombosit $\geq 30.000/\text{mm}^3$ düzeyleri alındığında 21 (%84) hastanın, trombosit $\geq 50.000/\text{mm}^3$ düzeyleri alındığında 18 (%72) hastanın yanıtı olduğu gözlemlenmiştir. Tomiyama Y. ve ark. (109) Japonya'da 23 hasta ile gerçekleştirdiği çalışmada 6 hafta süresince 15 hastaya eltrombopag, 8 katılımcıya plasebo verilmiştir. 6. haftanın sonunda eltrombopag kolunda trombosit $\geq 50.000/\text{mm}^3$ değerine göre yanıt oranı %60 olarak saptanmıştır. Yoshida M. ve ark. (110) Japonya'da 22 hasta ile yaptığı çalışmada yanıt olarak takip süresinin %75' inden daha uzun sürede trombosit düzeylerinin $50.000-400.000/\text{mm}^3$ olması kararlaştırılmış, buna göre yanıt %65 olarak saptanmıştır. Yine Japonya'da Katsutani S. ve ark. (111) nın yaptığı çalışmada da literatür ile benzer sonuçlar elde edilmiştir. Tripathi AK. ve ark. (112) ise yeni tanı İTP ve 2 haftalık steroid tedavisine yanıtızsız dahil edilme kriterleri ile bir çalışma gerçekleştirmişlerdir; 1. ayda trombosit $\geq 50.000/\text{mm}^3$ değerine göre yanıt

oranı %80, median trombosit değeri 150.000/mm³, 3. ay sonunda yanıt oranı %76, median trombosit değeri 126.000/mm³ olarak saptamışlardır; 3. ayın sonunda rebound trombositopeni gelişme riskine karşılık tedavi kesilmemiştir. Ülkemizde yapılmış çalışmalara bakıldığında Eser A. ve ark. (115) Marmara Üniversitesi'nde 16 hasta ile yaptığı çalışmada herhangi bir zamanda trombosit $\geq 50.000/\text{mm}^3$ değerine göre yanıt oranını %93,5 olarak saptamışlardır. Özdemirkıran F. ve ark. (116) Ege bölgesinde, 7 ayrı merkezde, 32 hasta ile yaptığı çalışmada 1. ayın sonunda hastaların %75'inin trombosit değerlerinin $\geq 100.000/\text{mm}^3$, %6,25'inin trombosit değerlerinin ise 30,000-100,000/mm³ olduğu tespit edilmiştir. Çekdemir D. ve ark. (117) 11 ayrı merkezde, 35 hasta ile yaptığı çalışmada 2. haftada trombosit $\geq 30.000/\text{mm}^3$ değerine göre yanıt oranını %74 olarak saptamıştır. Sonuç olarak çalışmamızda yanıt oranı literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamızda hastaların 13'ünün (%52) median takip süresi 18 ay ile devam eden cevaplılık haline sahip olduğu tespit edilmiştir. Uzamış cevaplı hasta sayısının 5 olduğu, bu oranın tüm hastaların %20'sini, devam eden cevaplılık haline sahip hastaların ise %38,5'ini oluşturduğu saptanmıştır. Gonzalez Lopez TJ. ve ark. (113) yaptığı bir çalışmada eltrombopag kullanan ve izlemde olan hastalarda elde ettikleri sürdürülebilir, uzamış yanıt durumunu bildirmişlerdir. Median 7 aylık (6-20 ay) izlem süresince 12 hasta hiçbir tedavi gereksinimi olmadan güvenilir trombosit değerlerini korumuştur (Hastaların median hastalık yaşı 24, öncesinde aldığı tedavi sayısı ortalama 5, median eltrombopag kullanım süresi 5 ay). Mahevas M. ve ark. (114) benzer şekilde elde ettikleri sürdürülebilir, uzamış yanıt durumunu paylaşmışlardır; median 13,5 aylık (5-27 ay) takip süresince 8 hasta hiçbir tedavi gereksinimi olmadan güvenilir trombosit değerlerini korumuştur. Araştırmacılar (114) sonuç olarak; uzamış cevap açısından öngöründe bulunamadıklarını fakat hastaların önemli bir kısmında TPO-R agonistleri kesildikten sonra da yanıt durumunu koruyabileceklerini düşünmüşlerdir. Saleh MN. ve ark. (102) uzamış cevaplı hasta sayısının 13 (%4) olduğu saptamışlardır. Çalışmamızdaki uzamış cevaplı ve devam eden cevaplılık haline sahip hasta oranlarının literatüre oranla daha yüksek

bulunması İTP’de ki bireysel farklılıklar, genetik yapı, planlananın dışında kontrolsüz ilaç kullanımından veya değerlendirdiğimiz hasta sayısının nispeten az oluşundan kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda katılımcılar splenektomi durumuna, trombosit $<15.000/\text{mm}^3$ olup olmamasına ve cinsiyete göre gruplandırılmış ve yanıt açısından literatür ile uyumlu olarak istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görülmüştür.

Yan etki profili irdelendiğinde hastaların 15’inde (%60) baş ağrısı, 4’ünde (%16) diare-bulantı, 10’unda (%40) halsizlik, 3’ünde (%12) üst solunum yolu enfeksiyonu, 1’inde (%4) motor güçsüzlük, 2’sinde (%8) ağrı, 2’sinde (%8) epistaksis, 1’inde (%4) baş dönmesi olduğu görülmüştür. Yine hastaların 7’sinde (%28) tedavi esnasında dişeti kanaması şeklinde kanama geliştiği saptanmıştır. Hastaların 2’sinde (%8) tromboembolik olay geliştiği, her 2 olgunun da derin ven trombozu şeklinde prezente olduğu tespit edilmiş olup tedavi esnasında ciddi kanama ve tedavi sonrası kanama izlenmemiştir. Hepatobiliyer olay, katarak, malignite (%0) gözlenmemiş olup; yan etki profilinde cinsiyet grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. EXTEND (102) ve RAISE (104) çalışmasındaki yan etki profili ile Tablo-22’ de gösterilmiştir. Mevcut farklılıkların çalışmamızdaki katılımcı sayısının nispeten az oluşundan, izlem süresinin henüz yeteri kadar uzun olmamasından, veri kayıtlarımızdaki yetersizliklerden, yanıt ve etkinin genetik yapı, etnik köken, çevresel etkiler gibi bir çok faktörlerden etkilenmesinden ve bazı yan etkilerin değerlendirilmesinin objektif bir methodu olmamasından kaynaklanıyor olabileceği düşünüldü.

Tablo-22: Yan etki profilleri

	UUTF	EXTEND	RAISE
Tedavi esnasında kanama	%28	%23	%19
Tedavi esnasında ciddi kanama	%0	%3	<%1
Tedavi sonrası kanama	%0	%3	%4
Tromboembolik olay	%8	%5	%2
Hepatobiliyer olay	%0	%10	%12
Katarakt	%0	%1	%4
Malignite	%0	<%1	<%1
Baş Ağrısı	%60	%26	%30
Diare-Bulantı	%16	%14	%13
Nazofarenjit	%0	%23	%10
Halsizlik	%40	%15	%10
Üsye	%12	%21	%10
Motor Güçsüzlük	%4		%1
Ağrı	%8	%10	%7
Epistaksis	%8		%5
Baş Dönmesi	%4		%4
Periferik Ödem	%0		%1

UUTF: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

Sonuç olarak; çalışmamızdaki veriler genel olarak literatürdeki oranlarla benzerlik göstermektedir.

Tüm bu veriler üzerinden eltrombopag ile ilgili çıkarım yapacak olursak;

- Eltrombopag kısa ve uzun vadede genel olarak iyi tolare edilmiştir.
- Eltrombopag diğer tedavilere dirençli ve kanama riski artmış kronik İTP'li hastalarda etkili bir tedavidir.
- Aksini gösterir çalışmalar olsa da etkisinin geçici olduğu, trombosit değerlerinin genellikle tedavi kesilmesinden 2 hafta sonra başlangıç düzeylere gerilediği gözlenmektedir.
- Tromboembolik olay, katarakt, miyelofibrozis ve geri dönüşümsüz hepatik hasar insidansında 4 yılı aşkın takip süresince anlamlı bir artış yaşanmadıysa da hastaların yan etki profili açısından takip ve kayıtlarının devam etmesinde yarar vardır.
- Yanıtlılık hali splenektomi, eşzamanlı tedavi alma ya da başlangıç trombosit değerlerinden bağımsızdır.
- 5 yıllık tecrübe ve veri birimiki olan eltrombopag hakkında uzun dönem etkinlik ve güvenlik çalışmalarına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Stasi R, Evangelista ML, Stipa E, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: current concepts in pathophysiology and management. *Thromb Haemost* 2008; 99: 4-13.
2. Türk Hematoloji Derneği ulusal tedavi klavuzu, immun trombositopeni tanı ve tedavi klavuzu 2011; 27-44.
3. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, 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: 2386-93.
4. Neunert C, Lim W, Crowther M, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011; 117: 4190-207.
5. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115: 168-86.
6. Provan D, Newland AC, Norfolk D, et al. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol* 2003; 20: 574-96.
7. Stasi R, Provan D. Management of immune thrombocytopenic purpura in adults. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 504-22.
8. Black C, Kaye JA, Jick H. MMR vaccine and idiopathic thrombocytopaenic purpura. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 55: 107-11.
9. Imbach P, Kühne T, Signer E. Historical aspects and present knowledge of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2002; 119: 894-900.
10. Freedman J. ITP: An overview of the Conference and Future Directions With an Abbreviated ITP History. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25: 77-84.
11. Blancette M, Freedman J. The history of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Transfus Sci* 1998; 19: 231-6.
12. Harrington W, Minnich V. Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura. *J Lab Clin Med* 1951; 38: 1-10.
13. Harrington W, Sprague C, Minnich V. Immunologic mechanisms in idiopathic and neonatal thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 1953; 38: 453-65.
14. Shulman NR, Marder VJ, Weinrach RS. Similarities between known antiplatelet antibodies and the factor responsible for thrombocytopenia in idiopathic purpura: physiologic, serologic and isotopic studies. *Ann NY Acad Sci* 1965; 124: 499-542.
15. Shulman NR, Weinrach RS, Libre EP, Andrews HL. The role of the reticuloendothelial system in the pathogenesis of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Trans Assoc Am Physicians* 1965; 78: 374-90.
16. Dixon RH, Rosse WF. Platelet antibody in immune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 1975; 31: 129-34.

17. Van Leeuwen EF, Van der Von JTH, Engelfriet CP, Von dem Borne AEG. Specificity of autoantibodies in autoimmune thrombocytopenia. *Blood* 1982; 59: 23-26.
18. Koemer TA, Weinfeld HM, Bullard LS, Williams LC. Antibodies against platelet glycosphingolipids: detection in serum by quantitative HPTLC autoradiography and association with autoimmune and alloimmune processes. *Blood* 1989; 74: 274-84.
19. Stevens W, Koene H, Zwazinga JJ, Vreugdenhil G. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: present strategy, guidelines and new insights. *Neth J Med* 2006; 64(10): 356-63.
20. Diz-Küçükkaya R, Junmei C, Amy G, Lopez JA. Thrombocytopenia, Chapter 119. In: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligson U, Kaushansky K, Prchal JT (eds.). *Williams Hematology*. 8th Edition. USA: McGraw Hill Company; 2010: 2344-53.
21. Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR, Graham NMH. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. *Clin Immunol Immunopathol* 1997; 84: 222-43.
22. Frederiksen H, Schmidt K. The Incidence of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in Adults Increases. *Blood* 1999; 94: 909-13.
23. Abrahamson PE, Hall SA, Feudjo-Tepie M, Mitrani-Gold S, Logie J. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura among adults: a population-based study and literature review. *Eur J Haematol* 2009; 83(2): 83-9.
24. Pizzuto J, Ambriz R. Therapeutic experience on 934 adults with idiopathic thrombocytopenic purpura: Multicentric trial of the Cooperative Latin American Group on Hemostasis and Thrombosis. *Blood* 1984; 64: 1179-83.
25. Wei A, Jackson SP. Boosting platelet production. *Nat Med* 2008; 14(9): 917-18.
26. Stasi R. Pathophysiology and therapeutic options in primary immune thrombocytopenia. *Blood Transfus* 2011; 9(3): 262-73.
27. Harrington WJ, Minnich V, Hollingsworth JW, Moore CV. Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura. *J Lab Clin Med* 1951; 38(1): 1-10.
28. Harrington WJ, Sprague CC, Minnich V, et al. Immunologic mechanisms in idiopathic and neonatal thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 1953; 38(3): 433-69.
29. Palandri F, Polverelli N, Sollazzo D, et al. The choice of second-line therapy in steroid-resistant immune thrombocytopenia: Role of platelet kinetics in a single-centre long-term study. *Am J Hematol* 2014; 89(11): 1047-50.
30. He R, Reid DM, Jones CE, Shulman NR. Spectrum of Ig classes, specificities, and titers of serum antiglycoproteins in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1994; 83(4): 1024-32.
31. 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.

32. Solanilla A, Pasquet JM, Viallard JF, et al. Platelet-associated CD154 in immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 2005; 105(1): 215–8.
33. Houwerzijl EJ, Blom NR, van der Want JJ, et al. Ultrastructural study shows morphologic features of apoptosis and paraapoptosis in megakaryocytes from patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2004; 103(2): 500-6.
34. 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.
35. Stratton JR, Ballem PJ, Gernsheimer T, Cerqueira M, Slichter SJ. Platelet destruction in autoimmune thrombocytopenic purpura: kinetics and clearance of indium-111 labeled autologous platelets. *J Nucl Med* 1989; 30(5): 629–37.
36. McMillan R, Bowditch RD, Tani P, Anderson H, Goodnight S. A non thrombocytopenic bleeding disorder due to an IgG4 kappa anti GPIIb/IIIa autoantibody. *Br J Haematol* 1996; 95(4): 747–9.
37. Fujimoto TT, Inoue M, Shimomura T, Fujimura K. Involvement of Fc gamma receptor polymorphism in the therapeutic response of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2001; 115(1): 125–30.
38. Samuelsson A, Towers TL, Ravetch JV. Antiinflammatory activity of IVIG mediated through the inhibitory Fc receptor. *Science* 2001; 291(5503): 484-6.
39. McMillan R, Martin M. Fixation of C3 to platelets in vitro by antiplatelet antibody from patients with immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1981; 47(2): 251–6.
40. Ruiz-Argüelles A, Llorente L. The role of complement regulatory proteins (CD55 and CD59) in the pathogenesis of autoimmune hemocytopenias. *Autoimmun Rev* 2007; 6(3): 155–61.
41. McKenzie CG, Guo L, Freedman J, Semple JW. Cellular immune dysfunction in immune thrombocytopenia (ITP). *Br J Haematol* 2013; 163(1): 10-23.
42. Kuwana M, Kaburaki J, Ikeda Y. Autoreactive T cells to platelet GPIIb-IIIa in immune thrombocytopenic purpura: role in production of anti-platelet autoantibody. *J Clin Invest* 1998; 102(7): 1393-402.
43. Panitsas FP, Theodoropoulou M, Kouraklis A, et al. Adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) is the manifestation of a type-1 polarized immune response. *Blood* 2004; 103(7): 2645-7.
44. Kashiwagi H, Tomiyama Y. Pathophysiology and management of primary immune thrombocytopenia. *Int J Hematol* 2013; 98(1): 24-33.
45. George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996; 88: 3-40.
46. H Ören: İdiyopatik trombositopenik purpura: Tanı ve tedavi. XXIX. Ulusal Hematoloji Kongre Kitapçığı 2002; 98-110.
47. De Mattia D, Del Principe D, Del Vecchio GC, et al. Acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura: AIEOP consensus guidelines for diagnosis and treatment. *Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica. Haematologica* 2000; 85: 420-4.

48. George JN, Rizvi MA. Thrombocytopenia. In: Beutler E, Lichtman MA, Goller BS, Kipps TJ, Seligsohn U (eds). Williams Hematology 6th edition. New York: Mc Graw-Hill Co; 2001. 1495-539.
49. Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 2002; 346: 995-1008.
50. Sutor AH, Harms A, Kaufmehl K. Acute immune thrombocytopenia (ITP) in childhood: retrospective and prospective survey in Germany. Sernin Thromb Haemost 2001; 27: 253-67.
51. Blanchette V, Carcao M. Approach to the investigation and management of immune thrombocytopenic purpura in children. Sernin Hematol 2000; 37: 299-314.
52. Cohen YC, Djulbegovic B, Shamai-Lubovitz O, et al. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. Arch Intern Med 2000; 160: 1630-8.
53. Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, et al. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. Blood 2001; 97: 2549-54.
54. Cuker A, Cines DB. Immune thrombocytopenia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2010; 377-84.
55. Spahr JE, Rodgers GM. Treatment of immune-mediated thrombocytopenia purpura with concurrent intravenous immunoglobulin and platelet transfusion: a retrospective review of 40 patients. Am J Hematol 2008; 83: 122-5.
56. Cheng Y, Wong RS, Soo YO, et al. Initial treatment of immune thrombocytopenic purpura with high dose dexamethasone. N Engl J Med 2003; 349: 831-6.
57. Mazzucconi MG, Fazi P, Bernasconi S, et al. Therapy with high-dose dexamethasone (HD-DXM) in previously untreated patients affected by idiopathic thrombocytopenic purpura: a GIMEMA experience. Blood 2007; 109: 1401-7.
58. Stasi R, Brunetti M, Pagano A, et al. Pulsed intravenous high dose dexamethasone in adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Blood Cells Mol Dis 2000; 26: 582-6.
59. Andersen JC. Response of resistant idiopathic thrombocytopenic purpura to pulsed high-dose dexamethasone therapy. N Engl J Med 1994; 330: 1560-4.
60. Von dem Borne AE, Vos JJ, Pegels JG, et al. High dose intravenous methylprednisolone or high dose intravenous gammaglobulin for autoimmune thrombocytopenia. Br Med J (Clin Res Ed) 1988; 296: 249-50.
61. Alpdogan O, Budak-Alpdogan T, Ratip S, et al. Efficacy of high dose methylprednisolone as a first line therapy in adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Br J Haematol 1998; 103: 1061-3.
62. Stasi R. Pathophysiology and therapeutic options in primary immune thrombocytopenia. Blood Transfus 2011; 9: 262-73.
63. Gadenstatter M, Lamprecht B, Klingler A, et al. Splenectomy versus medical treatment for idiopathic thrombocytopenic purpura. Am J Surg 2002; 184: 606-10.

64. Panitsas FP, Mouzaki A. Effect of splenectomy on type-1/type-2 cytokine gene expression in a patient with adult idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *BMC Blood Disord* 2004; 4: 4.
65. Vianelli N, Galli M, De Vivo A, et al. Efficacy and safety of splenectomy in immune thrombocytopenic purpura: long term results of 402 cases. *Haematologica* 2005; 90: 72-7.
66. McMillan R, Luiken GA, Levy R, et al. Antibody against megakaryocytes in idiopathic thrombocytopenic purpura. *JAMA* 1978; 239: 2460-2.
67. Louwes H, Vellenga E, Houwerzijl EJ, et al. Effect of prednisone and splenectomy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: only splenectomy induces a complete remission. *Ann hematol* 2001; 80: 728-32.
68. Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 2007; 146: 25-33.
69. Stasi R, Stipa E, Forte V, et al. Variable patterns of response to rituximab treatment in adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2002; 99: 3872-3.
70. Cooper N, Stasi R, Cunningham Rundles S, et al. The efficacy and safety of B-cell depletion with anti-CD20 monoclonal antibody in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2004; 125: 232-9.
71. Provan D, Butler T, Evangelista ML, et al. Activity and safety profile of low-dose rituximab for the treatment of autoimmune cytopenias in adults. *Haematologica* 2007; 92: 1695-8.
72. Zaja F, Battista ML, Pirrotta MT, et al. Lower dose rituximab is active in adults patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 2008; 93: 930-3.
73. Quikquandon I, Fenaux P, Caulier MT, et al. Re-evaluation of the role of azathioprine in the treatment of adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a report on 53 cases. *Br J Haematol* 1990; 74: 223-8.
74. Emilia G, Morselli M, Luppi M, et al. Long-term salvage therapy with cyclosporin A in refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2002; 99: 1482-5.
75. Kappers-Klunne MC, vant Veer MB. Cyclosporin A for the treatment of patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura refractory to corticosteroids or splenectomy. *Br J Haematol* 2001; 114: 121-5.
76. Maloisel F, Andres E, Zimmer J, et al. Danazol therapy in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: long-term results. *Am J Med* 2004; 116: 590-4.
77. Vancine-Califani SM, De Paula EV, Ozelo MC, et al. Efficacy and safety of dapsone as a secondline treatment in non-splenectomized adults with immune thrombocytopenic purpura. *Platelets* 2008; 19: 489-95.
78. Provan D, Moss AJ, Newland AC, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil as single-agent therapy for refractory immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 2006; 81: 19-25.
79. Kotb R, Pinganaud C, Trichet C, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in adult refractory auto-immune cytopenias: a single center preliminary study. *Eur J Haematol* 2005; 75: 60-4.

80. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol* 2003; 120(4): 574–96.
81. Gernsheimer T. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: mechanisms of pathogenesis. *Oncologist* 2009; 14: 12–21.
82. Kuter DJ. Thrombopoietin and thrombopoietin mimetics in the treatment of thrombocytopenia. *Annu Rev Med* 2009; 60: 193–206.
83. Rojnuckarin P, Drachman JG, Kaushansky K. Thrombopoietin-induced activation of the mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway in normal megakaryocytes: role in endomitosis. *Blood* 1999; 94(4): 1273–82.
84. Feese MD, Tamada T, Kato Y, et al. Structure of the receptor binding domain of human thrombopoietin determined by complexation with a neutralizing antibody fragment. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 1816–21.
85. Yang C, Li YC, Kuter DJ. The physiological response of thrombopoietin (c-Mpl ligand) to thrombocytopenia in the rat. *Br J Haematol* 1999; 105(2): 478–85.
86. Stoffel R, Wiestner A, Skoda RC. Thrombopoietin in thrombocytopenic mice: evidence against regulation at the mRNA level and for a direct regulatory role of platelets. *Blood* 1996; 87(2): 567–73.
87. Emmons RV, Reid DM, Cohen RL, et al. Human thrombopoietin levels are high when thrombocytopenia is due to megakaryocyte deficiency and low when due to increased platelet destruction. *Blood* 1996; 87(10): 4068–71.
88. Kosugi S, Kurata Y, Tomiyama Y, et al. Circulating thrombopoietin level in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1996; 93(3): 704–6.
89. Kuter DJ. New thrombopoietic growth factors. *Blood* 2007; 109: 4607–16.
90. Kuter DJ. Thrombopoietin and thrombopoietin mimetics in the treatment of thrombocytopenia. *Annu Rev Med* 2009; 60: 193–206
91. Kuter DJ. New drugs for familiar therapeutic targets: thrombopoietin receptor agonists and immune thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol Suppl* 2008; 69: 9–18
92. Duffy KJ, Darcy MG, Delorme E, et al. Hydrazinonaphthalene and azonaphthalene thrombopoietin mimics are nonpeptidyl promoters of megakaryocytopoiesis. *J Med Chem* 2001; 44(22): 3730–45.
93. Duffy KJ, Price AT, Delorme E, et al. Identification of a pharmacophore for thrombopoietic activity of small, non-peptidyl molecules. 2. Rational design of naphtho 1,2-d imidazole thrombopoietin mimics. *J Med Chem* 2002; 45(17): 3573–8.
94. Erickson-Miller CL, DeLorme E, Tian SS, et al. Discovery and characterization of a selective, nonpeptidyl thrombopoietin receptor agonist. *Exp Hematol* 2005; 33(1): 85–93.
95. Promacta prescribing information: GlaxoSmithKline, Inc; 2008.
96. Paul A, Basciano, James B. Bussel. Thrombopoietin-receptor agonists, *Curr Opin Hematol* 2012; 19: 392–8.
97. Kuter DJ. The biology of thrombopoietin and thrombopoietin receptor agonists. *Int J Hematol* 2013; 98: 10–23.

98. Cook L, Cooper N. Eltrombopag – a novel approach for the treatment of chronic immune thrombocytopenic purpura: review and safety considerations. *Drug Design, Development and Therapy* 2010; 4: 139–45.
99. <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/22949/SPC/Revolade/#PRODU>
CTINFO ERIŞİM 10.10.14
100. [http://www.betterhealth.vic.gov.au/bhcv2/bhcmcd.nsf/pages/gwcrevod/\\$File/gwcrevod.pdf](http://www.betterhealth.vic.gov.au/bhcv2/bhcmcd.nsf/pages/gwcrevod/$File/gwcrevod.pdf) ERIŞİM 10.10.14
101. <http://hcp.gsk.co.uk/products/revolade/prescribing-information.html>
ERIŞİM 10.10.14
102. Saleh MN, Bussel JB, Cheng G, et al. Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: results of the long-term, open-label EXTEND study. *Blood* 2013; 121: 537–45.
103. Bussel JB, Cheng G, Saleh MN et al. Eltrombopag for the Treatment of Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med* 2007; 357: 2237-47.
104. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet* 2011; 377(9763): 393-402.
105. Bussel JB, Saleh MN, Vasey SY, et al. Repeated short-term use of eltrombopag in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP). *Br J Haematol* 2013; 160(4): 538-46.
106. Bussel JB, Provan D, Shamsi T, et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009 ; 373(9664): 641-8.
107. Khalafallah A, Rahman Z, Ogden K, et al. Successful treatment with thrombopoietin receptor agonist in avoiding splenectomy for patients with chronic refractory immune thrombocytopenia. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2012; 4(1): open journal system
108. Noronha V, Philip SD, Joshi A, et al. Prolonged remission from eltrombopag in chronic refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol* 2012; 96(3): 380-2.
109. Tomiyama Y, Miyakawa Y, Okamoto S, et al. A lower starting dose of eltrombopag is efficacious in Japanese patients with previously treated chronic immune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2012; 10(5): 799-806.
110. Yoshida M, Kanashima H, Nakao T, et al. Retrospective analysis of eltrombopag for the treatment of refractory primary immune thrombocytopenia in Japan. *Rinsho Ketsueki* 2013; 54(5): 444-50.
111. Katsutani S, Tomiyama Y, Kimura A, et al. Oral eltrombopag for up to three years is safe and well-tolerated in Japanese patients with previously treated chronic immune thrombocytopenia: an open-label, extension study. *Int J Hematol* 2013; 98(3): 323-30.
112. Tripathi AK, Shukla A, Mishra S, et al. Eltrombopag therapy in newly diagnosed steroid non-responsive ITP patients. *Int J Hematol* 2014 ; 99(4): 413-7.

113. González-López TJ, Sánchez-González B, Pascual C, et al. Sustained response after discontinuation of short-and medium-term treatment with eltrombopag in patients with immune thrombocytopenia. *Platelets* 2014; 5. [Epub ahead of print]
114. Mahévas M, Fain O, Ebbo M, et al. The temporary use of thrombopoietin-receptor agonists may induce a prolonged remission in adult chronic immune thrombocytopenia. Results of a French observational study. *Br J Haematol* 2014;165(6): 865-9.
115. Eser A, Toptaş T, Tanrıkulu F, ve ark. Kronik İTP hastalarında Marmara Üniversitesi eltrombopag deneyimi. XXXIX. Ulusal Hematoloji Kongresi Bildiri Özetleri Kitabı 2013; 271-2.
116. Özdemirkıran F, Payzın B, Kiper H, ve ark. Dirençli kronik immun trombositopenik purpura olgularının tedavisinde eltrombopag: Ege bölgesi deneyimi. XXXIX. Ulusal Hematoloji Kongresi Bildiri Özetleri Kitabı 2013; 67-8.
117. Çekdemir D, Hindilerden F, Güvenç S, ve ark. Ülkemizde immun trombositopenide eltrombopag kullanımı: On bir merkezin deneyimi. XXXIX. Ulusal Hematoloji Kongresi Bildiri Özetleri Kitabı 2013; 9.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime destek olan, hekimlik sanatını ve iç hastalıklarını sevdiren, mesleki bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım tüm değerli bölüm hocalarıma,

Kardiyoloji AD, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz AD, Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları AD, Radyoloji AD, Acil Tıp AD öğretim üyelerine,

Birlikte çalışma imkanı bulduğum tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma,

Hayatımın her aşamasında daima yanımda olan, varlıklarını her zaman yanımda hissettiğim ve minnettar olduğum sevgili anneme ve babama,

Hayatımda yeri doldurulamayacak olan rahmetli babaanneme,

Kokusunda cenneti, gülen gözlerinde sonsuz huzuru bulduğum canım kızıma,

Hayatımın anlamı, yaşam sevincim olan sevgili eşime

Teşekkür ederim.

Dr. Emre HAFIZOĞLU

ÖZGEÇMİŞ

1985 yılında Kırcaali’de doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Bursa’da tamamladım. 2003 yılında başladığım İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi’nden 2009 yılında mezun oldum. Haziran 2010 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda araştırma görevlisi olarak ihtisasa başladım. Halen aynı bölümde göreve devam etmekteyim.