

Bölüm 2

ERİŞKİNDE İMMUN TROMBOSİTOPENİ

Gülsüm AKGÜN ÇAĞLIYAN¹

GİRİŞ

İmmun trombositopeni (İTP), trombosit yıkımının artması veya yapımının azalması ile ortaya çıkan otoimmün bir hastalıktır. Trombositlere karşı oluşan otoantikorlar sonucu trombositler dalakta yıkılmaktadır. Trombositopeninin sık görülen nedenlerinden biri İTP'dir. İTP tanısı için kesin bir klinik bulgu ya da laboratuvar bulgusu bulunmamaktadır. İTP'de trombosit sayısı $100 \times 10^9/L$ değerinin altındadır. Tanı için, trombositopeniye neden olan diğer nedenlerin dışlanması gereklidir. Çocuklarda İTP genellikle enfeksiyon sonrası, akut seyirli ve kendiliğinden düzelmektedir. Erişkinlerde İTP daha sinsi başlangıçlı ve kronik seyirlidir.¹

EPİDEMİYOLOJİ

İTP görülme sıklığı 100000'de 1-3 olgu şeklindedir, son çalışmalarda ise yaklaşık olarak 1/20000 civarında olduğu görülmüştür.² Ortalama tanı yaşı 56 yaştır. Yaş ile birlikte İTP sıklığı artmaktadır. Kadınlarda erkeklerden 2-3 kat daha sık görülmektedir. Altmış yaş üstünde ise görülme sıklığı kadın ve erkekte eşittir.³

ETİYOLOJİ

İTP üzerinde en çok çalışılan enfeksiyon ajanları *Helicobacter pylori* (H.py-*lori*), hepatit C (HCV) ve insan immün yetmezlik (HIV) virüsüdür. İTP ile ilişkisi gösterilmiş olan diğer virüsler sitomegalovirus (CMV) ve varisella zoster (VZV) virüsüdür. Nadir olmakla birlikte aşılama (kızamık,kızamıkçık, rubella) sonrası bireysel İTP olguları bildirilmiştir. İTP'nin ilişkili olduğu hematolojik maligniteler kronik lenfositik lösemi (KLL), Hodgkin ve Non Hodgkin Lenfoma (NHL), large granülositik lösemidir.¹ İTP ile ilişkili diğer durumlar maligniteler, otoimmün hastalıklar, sistemik lupus eritamosus (SLE), hepatit ve diğer tiroid hastalıkları-

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Pamukkale Üniversitesi İç Hastalıkları ABD, Hematoloji Bilim Dalı gcagliyan@pau.edu.tr,

lar şeklinde kullanılabilir. Yine de belirgin kemik iliği toksisitesi ve gonadotoksik etkileri nedeniyle kullanımı sınırlıdır. Androjenik bir ajan olan danazol, erkeklerde ve post menapozal kadınlarda kullanılabilir. En önemli yan etkisi hirsutizm-virilizmdir. Danazol ile trombosit yanıtı 14-90 gün içinde ortaya çıkar.

Dapson 75-100 mg /gün ve mikofenolat mofetil 250-1000 mg 7gün dozunda refrakter İTP'de kullanılan diğer tedavilerdir. Dapson ile glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliğinde hemoliz yapabileceği unutulmamalıdır. Refrakter İTP'li bazı olgularda, birden fazla ilaca cevapsızlık durumunda kombine kemoterapiler literatürde bildirilmiştir.^{20,21}

Yeni Tedaviler

Klasik kompleman yolağı aktivasyonu yapan sutimlimab, TPO mimetik bir ajan olan avatrombopag, ve oral bruton tirozin kinaz inhibitörü olan rilzabrutinib ile kronik İTP'deki çalışmalar devam etmektedir.

Son olarak erişkin hastalarda İTP kronik ve sinsi gidişli bir hastalıktır. Primer İTP için sekonder nedenlerin dışlanması gerektiği unutulmamalıdır. Son dönemlerde İTP hastalarında tedavi seçenekleri artmıştır, yine de uzun vadedeki sonuçlar için daha fazla deneyime ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

1. Kistangari G, McCrae KR. Immune thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2013 Jun;27(3):495-520. doi: 10.1016/j.hoc.2013.03.001.
2. Al-Samkari H, Kuter DJ. Immune Thrombocytopenia in Adults: Modern Approaches to Diagnosis and Treatment. *Semin Thromb Hemost.* 2020 Apr;46(3):275-288.
3. Stasi R, Evangelista ML, Stipa E, Buccisano F, Venditti A, Amadori S. Idiopathic thrombocytopenic purpura: current concepts in pathophysiology and management. *Thromb Haemost.* 2008; 99:4-13.
4. Swinkels M, Rijkers M, Voorberg J, Vidarsson G, Leebeek FWG, Jansen AJG. Emerging Concepts in Immune Thrombocytopenia. *Front Immunol.* 2018;9:880. Published 2018 Apr 30. doi:10.3389/fimmu.2018.00880.
5. Neunert CE, Cooper N. Evidence-based management of immune thrombocytopenia: ASH guideline update. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2018 Nov 30;2018(1):568-575. doi: 10.1182/asheducation-2018.1.568.
6. Cuker A, Neunert CE. How I treat refractory immune thrombocytopenia. *Blood.* 2016 Sep 22;128(12):1547-54. doi: 10.1182/blood-2016-03-603365. Epub 2016 Apr 6. PMID: 27053529.
7. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood.* 2010;115:168-86.
8. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood.* 2009; 113:2386-93.
9. Stevens W, Koene H, Zwaginga JJ, Vreugdenhil G. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: present strategy, guidelines and new insights. *Neth J Med.* 2006; 64: 356-63.
10. Keidar A, Feldman M, Szold A. Analysis of outcome of laparoscopic splenectomy for Idiopathic

- thrombocytopenic purpura by platelet count. *Am J Hematol.* 2005; 80:95-100.
11. Thomsen RW, Schoonen WM, Farkas DK, Riis A, Jacobsen J, Fryzek JP, et al. Risk for mhosptal contact with infection in patients with splenectomy: a population-based cohort study. *Ann Intern Med.* 2009; 151:546-55.
 12. Stasi R. Immune thrombocytopenia: pathophysiologic and clinical update. *Semin Thromb Hemost.* 2012 Jul;38(5):454-62. doi: 10.1055/s-0032-1305780.
 13. Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, Meyer RM, Cook RJ, Sigouin C, Fraser GA, Lim W, Kelton JG. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med.* 2007 Jan 2;146(1):25-33. doi: 10.7326/0003-4819-146-1-200701020.
 14. Zaja F, Baccarani M, Mazza P, Bocchia M, Gugliotta L, Zaccaria A, et. AlDexamethasone plus rituximab yields higher sustained response rates than dexamethasone monotherapy in adults with primary immune thrombocytopenia. *Blood.* 2010;8:115(14): 2755-62.
 15. Zeng Y, Duan X, Xu J, Ni X. TPO receptor agonist for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Jul 6;(7):CD008235. doi: 10.1002/14651858.
 16. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, Vasey S, Mayer B, Aivado M, Arning M, Stone NL, Bussel JB. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet.* 2011 Jan 29;377(9763):393-402. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60959.
 17. Wong RSM, Saleh MN, Khelif A, Salama A, Portella MSO, Burgess P, Bussel JB. Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study. *Blood.* 2017 Dec 7;130(23):2527-2536. doi: 10.1182/blood-2017-04-748707.
 18. Tarantino MD, Bussel JB, Blanchette VS, Despotovic J, Bennett C, Raj A, Williams B, Beam D, Morales J, Rose MJ, Carpenter N, Nie K, Eisen M. Romiplostim in children with immune thrombocytopenia: a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet.* 2016 Jul 2;388(10039):45-54. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00279-8.
 19. Connell NT, Berliner N. Fostamatinib for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. *Blood.* 2019 May 9;133(19):2027-2030. doi: 10.1182/blood-2018-11-852491.
 20. Maloisel F, Andrès E, Zimmer J, Noel E, Zamfir A, Koumariou A, Dufour P. Danazol therapy in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: long-term results. *Am J Med.* 2004 May 1;116(9):590-4. doi:10.1016/j.amjmed.2003.12.024.
 21. Boruchov DM, Gururangan S, Driscoll MC, Bussel JB. Multiagent induction and maintenance therapy for patients with refractory immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood.* 2007 Nov 15;110(10):3526-31. doi: 10.1182/blood-2007-01-065763.