

PAPER DETAILS

TITLE: Primary antiphospholipid syndrome patient associated with refractory thrombocytopenia and Factor V Leiden mutation treated with eltrombopag

AUTHORS: Sinem Namdaroglu, Serife Solmaz Medeni, Tugba Çetintepe, Ozan Baris
Namdaroglu, Oktay Bilgir

PAGES: 67-72

ORIGINAL PDF URL: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/423418>

Refrakter trombositopeni ile seyreden Faktör V Leiden mutasyonu olan primer antifosfolipid sendromlu olguda eltrombopag deneyimi

Primary antiphospholipid syndrome patient associated with refractory thrombocytopenia and Factor V Leiden mutation treated with eltrombopag

Sinem Namdaroğlu*, Şerife Solmaz Medeni*, Tuğba Çetintepe*, Ozan Barış Namdaroğlu**, Oktay Bilgir*

* İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İzmir

** İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İzmir

Özet

Antifosfolipid antikor sendromu (AFS), tekrarlayan arteriyel veya venöz trombozlar, fetal kayıplar, trombositopeni, nörolojik semptomlar ve serumda antifosfolipid antikor (AFA) varlığı ile karakterize sistemik otoimmün bir bozukluktur. Bu yazıda steroid, intravenöz immünglobulin ve splenektomi tedavilerine refrakter, eltrombopag tedavisine tam yanıtı trombositopenisi olan, FV Leiden heterozigot mutant saptanan ve geçirilmiş sinüs ven trombozu olması nedeniyle ömür boyu oral antikoagulan tedavi alması gerekli primer AFS tanısı koyduğumuz genç bir erkek olgu sunulacaktır.

Pam Tıp Derg 2017;10(1):67-72

Anahtar sözcükler: Eltrombopag, Antifosfolipid antikor sendromu, Trombositopeni, Faktör V Leiden.

Abstract

Antiphospholipid antibody syndrome (APS) is a systemic autoimmune disorder characterized by recurrent arterial or venous thrombosis, fetal loss, thrombocytopenia, neurological symptoms and presence of serum antiphospholipid antibodies (AFA).

In this report, we present a young male patient with thrombocytopenia who was refractory to steroids, intravenous immunoglobulin and splenectomy but had complete response to eltrombopag treatment, FV Leiden heterozygous mutant positive, also had a history of sinus thrombosis taking oral anticoagulant treatment has been diagnosed primary APS.

Eltrombopag treatment primary antiphospholipid syndrome patient associated with refractory thrombocytopenia.

Pam Med J 2017;10(1):67-72

Key words: Eltrombopag, Primary antiphospholipid syndrome, Thrombocytopenia, Factor V Leiden.

Giriş

Trombosit sayısının 150.000/mm³'den az olması trombositopeni olarak tanımlanır. Trombositopeni trombosit sayısının normal trombosit sayısı dağılımından 2,5 persentilden daha az olması olarak tanımlanabilir [1]. Trombositopeni bir hastalık değil, bir bulgudur. Trombositopeni nedenleri çok basit bir hastalıktan hayati tehdit eden ciddi bir multisistemik hastalığa dek geniş bir yelpazede karşımıza çıkabilmektedir. Trombositopenide diğer sitopeniler gibi kemik iliğinde yapımın azalması veya periferde yıkımın artması

sonucu oluşur. Yıkım immün mekanizmalarla olabileceği gibi non-immün mekanizmalarla da meydana gelebilir.

İmmün trombositopeni (İTP) trombosit membranındaki glikoprotein komplekslerine karşı oluşan otoantikorlar sonucu, retiküloendotelial sistemde artmış trombosit yıkımı ve bozulmuş trombosit üretimi sonucu ortaya çıkan izole trombositopeni ile karakterize otoimmün bir hastalıktır [2]. İTP, primer (idiyopatik trombositopenik purpura) veya altta yatan bir hastalığa sekonder olabilir. Sekonder İTP, sıklıkla lenfoproliferatif hastalıklar, kollajen

Sinem Namdaroğlu

Yazışma Adresi: İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İzmir

e-mail: drsinemnamdaroglu@gmail.com

Gönderilme tarihi: 09.02.2016

Kabul tarihi: 05.08.2016

vasküler hastalıklar, sistemik lupus eritematozus (SLE), antifosfolipid antikor sendromu (AFAS), insan immün yetmezlik virüsü (HIV), hepatit C virüsü (HCV), Helikobakter pilori gibi hastalıklara sekonder ortaya çıkabilir.

Antifosfolipid antikor sendromu (AFAS), serumda yükselmiş antifosfolipid antikorlarının (AFA) varlığı ile tekrarlayan arteriyel yada venöz trombozlar, trombositopeni ve tekrarlayan fetal kayıplar ile karakterize sistemik otoimmün bir hastalıktır [3]. İki formu tanımlanmıştır: altta yatan başka bir hastalık yok ise "primer AFAS" ve sıklıkla SLE gibi otoimmün hastalıklarla birlikte görülebilen "sekonder AFAS". 1998 yılında Sappora'da Uluslararası Uzmanlar Görüşü panelinde AFAS tanı kriterleri belirlenmiştir (Tablo 1) [3,4].

AFAS, lupus antikoagülanı (LA) ve/veya antikardiyolipin (aCL) antikorlarının serumda 8-12 hafta arayla en az 2 defa pozitif saptanması ile tanı almaktadır [3,4]. Hughes Sendromu olarak bilinen, AFAS akkiz 'antikor-bağımlı tromboza eğilim (trombofili)' ile karakterize otoimmün multisistemik bir hastalık olup üç temel antikor ile ilişkilidir [4]. 1. Antikardiyolipin Antikoru (AKA) 2. Lupus Antikoagülanı (LA) 3. Beta-2-Glikoprotein I Antikoru.

AFAS' da tromboz riskinde artış mevcut olup bu hastalarda tromboz geçirme riski yılda % 2,5 iken sağlıklı popülasyonda % 0.1 dir [5]. Bu antifosfolipid antikorlar aracılı hiperkoagülabilité, kendisini sadece koagülasyon testlerinde bozukluk şeklinde gösterebileceği gibi serebrovasküler olay,

Tablo 1. Antifosfolipid Sendromun'un tanısında kullanılan kriterler.

Klinik Kriterler

- Vasküler tromboz
- Herhangi bir doku ya da organda, bir ya da daha çok kez klinik arteriyel, venöz veya küçük-damar tromboz epizodu
- Gebelik komplikasyonları
- Gestasyonun 10. haftasından bir veya daha çok kez morfolojik olarak normal fetüs kaybı
- Gestasyonun 34. Haftası ve öncesinde bir ya da daha çok kez morfolojik olarak normal prematür doğum
- Gestasyonun 10. haftasından önce üç veya daha çok kez, ardışık, açıklanamayan spontan düşük

Laboratuvar Kriterler

- Antikardiyolipin antikorlar
- Kanda en az 6 hafta arayla iki ya da daha çok kez, orta veya yüksek düzeylerde antikardiyolipin IgG veya IgM antikorlarının gösterilmesi
- Lupus antikoagülan antikorları
- Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Birliği kurallarına göre kanda en az 6 hafta arayla iki ya da daha çok kez lupus antikoagülan antikorlarının saptanması

venöz tromboz, arteriyel tromboz veya obstetrik komplikasyon şeklinde de karşımıza çıkabilir [6].

AFAS' da en sık görülen bulgu venöz trombozdur, olguların %30'unda rastlanmaktadır [6]. Trombozların yaklaşık %70'i venöz, %30'u arteriyel tromboz olarak karşımıza çıkar. Tromboz gelişen olgularda yüksek rekürrens riski nedeniyle uzun süreli antikoagülan tedavi önerilir. Tedavi edilmeyen hastalarda %10-29 oranında nüks görülmektedir [7].

AFAS 'da trombositopeni hastaların %22-42'sinde ve immün mekanizmalar sonucu ortaya çıkar. AFAS'daki trombositopeni genellikle hemorajiye neden olmaz. Genellikle hafif düzeyde olup nadiren trombosit sayısı

50x 10⁹/mm³ altındadır [8]. Antifosfolipid sendromunda trombositopeninin patogenezi net değildir. Bu hastaların serumlarında bulunan anti-Beta-2 glikoprotein-I antikorunun aktive trombositlerin yüzeyindeki Beta-2 glikoprotein I/fosfatidil serin kompleksine bağlanarak trombositlerin dalakta patolojik yıkımına neden olması sonucu trombositopeni geliştiği düşünülmektedir. AFAS ile ilişkili trombositopenide İTP gibi tedavi edilmelidir [9].

Faktör V Leiden mutasyonu en sık görülen hereditör trombofili nedenidir. Tüm nedenlerin %20-50' sini oluşturmaktadır [10]. Türkiye'de FV Leiden mutasyonunun heterozigot oranı %7-8 iken homozigot oranı %0,025 dir [11]. Heterozigot faktör V Leiden mutasyonu taşıyanların yaşam boyu venöz tromboz

gelişme riski 5-10 kat artarken, homozigot taşıyıcılarda bu oran 80 kat artmaktadır [12]. Yapılan çalışmalarda; AFAS' lu hastalarda eşlik eden Faktör V Leiden mutasyonu varlığının bu hastalarda venöz tromboz riski gelişimini artırmadığı gözlenmiştir [13].

Bizde yazımızda, Faktör V Leiden heterozigot muasyonu taşıyan , geçirilmiş sinüs ven trombozu olması nedeniyle ömür boyu oral antikoagulan (OAK) tedavi alması gereken ,steroid ,intravenöz immunglobulin ve splenektomi tedavilerine refrakter AFAS ilişkili immün trombositopenili hastamızdaki eltrombopag deneyimimizi paylaştık.

Olgu

23 yaşında erkek hasta, Ocak 2015 'de hematoloji polikliniğimize asemptomatik izole trombositopeni nedeniyle yönlendirildi. Özgeçmiş ve soy geçmişinde bir özellik yoktu. Fizik muayenesinde patolojik bulgu ve kanama bulgusu saptanmadı. Laboratuvar incelemelerinde; hemoglobin 14.2 g/dL, hematokrit %42.5, beyaz küre sayısı 6600/mm³, trombosit 10.000/mm³ olarak saptandı. Periferik yaymada; normokrom-normositer eritrositler, her alanda 1-2'li iri trombositler mevcut olup displazi bulgusu ve atipik hücre izlenmedi. Protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı normal bulundu. Rutin biyokimyasal incelemeleri normaldi. Kan grubu O Rh (+), direkt coombs testi negatif saptandı. Hastanın trombositopeni etyolojisine yönelik kılavuzların önerdiği tetkikler açısından HIV, Hepatit B, C serolojisi ve gaytada helicobacter pylori antijen testleri negatifti. ANA, anti- ds DNA negatif (-) bulundu. Tüm vücut tomografisinde organomegali dahil patolojik bulgu saptanmadı. Kemik iliği biyopsisinde megakaryosit seride artış dışında patolojik bulgu saptanmadı. Hastaya İTP tanısı konarak 1 mg/kg/gün dozunda steroid tedavisi başlandı. Tedavinin 7. gününde kontrol trombosit değeri 151.000/mm³ olan hastada tam yanıt alınması üzerine 3.haftadan sonra steroid dozu azaltılarak tedavi 6 haftaya tamamlanıp kesildi. Hasta steroid tedavisine tam yanıtı Immün trombositopeni tanısı ile takipe alındı. Takiplerinde steroid tedavisi bittikten sonra birinci ayda trombosit değeri 6000/mm³ 'e düşen hastaya steroid sonrası nüks İTP tanısıyla splenektomi planlandı. Splenektomiden 3 hafta öncesinde Hemofilus influenza, Pnömonokok ve Meningokok

aşılı yapıldı. Splenektomi öncesi; intravenöz immunglobulin tedavisi ile trombosit değeri 171000/mm³ 'e yükseltildi ve laparoskopik splenektomi yapıldı. Splenektomi sonrası birinci ayda trombosit değeri 151000/mm³ saptanan hastanın, birkaç gündür enseden başlayıp başa yayılan ve analjezik kullanımı ile gerilemeyen baş ağrısı yakınması nedeniyle çekilen kranial MR ve MR venografisinde sinüs ven trombozu tespit edildi .Genç yaşta atipik lokalizasyonda gelişen tromboz nedeniyle hastada genetik risk faktörleri araştırıldı. Bu amaçla Protein C, Protein S, antitrombin III, faktör V Leiden mutasyonu ve homosistein düzeyi araştırıldı. Faktör V Leiden heterozigot mutasyonu saptandı. Hastaya düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi başlandı. Trombositopeni gelişmiş hastada tromboz gelişmesi nedeni ile ELISA yöntemiyle bakılan Antikardiyolipin Ig M (44.1 U/mL) pozitif bulundu. Altı hafta arayla tekrarlanan ölçümlerde Antikardiyolipin Ig M iki kez daha pozitif saptandı. Hastaya Antifosfolipid sendromu (AFS) , hereditör trombofil tanısı kondu. Ömür boyu oral antikoagulan (OAK) tedavisi alması planlandı. Takiplerinde splenektomi sonrası 2.ayında trombosit değeri 6000/mm³ e düştü ve OAK tedavisi kesildi. Refakter İTP tanısıyla eltrombopag 50 mg/gün başlandı. Eltrombopag tedavisinin ilk haftasından itibaren trombosit değeri 200.000/mm³ ulaştı ve tam yanıt alınması üzerine tekrar OAK tedavisi başlandı. Hasta halen eltrombopag 50 mg/gün tedavisi altında tam yanıtı olarak takip edilmektedir ve herhangi bir komplikasyon gelişmemiştir.

Tartışma

İTP antitrombosit antikorlar aracılı trombositlerin retiküloendotelial sistem içinde yıkımı ile meydana gelir . Trombositlerin membran glikoproteinlerine karşı oluşmuş olan bu antikorlar hastaların %80'inde saptanabilir. Kemik iliğinde megakaryositler normal veya artmış olabilir ancak başka bir anormallik yoktur [14].

İTP bir dışlama anısıdır. Tanı sekonder trombositopeni yapan nedenlerin dışlanması ile konur. İTP tanısı koyduran spesifik bir test yoktur. Tanı hikaye, fizik muayene, tam kan sayımı, periferik yaymanın incelenmesi, diğer trombositopeni nedenlerinin dışlanması ve gerekli olduğu durumlarda kemik iliğinin değerlendirilmesiyle konulur. İTP uluslararası

çalışma grubu(International ITP Working Group) izole trombositopeni ile başvuran hastada hikaye, fizik muayene, tam kan sayımı, periferik yaymanın incelenmesi ile allta yatan başka bir hastalığı düşündüren bulgu mevcut değil ise birkaç tanısıl test dışında diğer ek incelemelerin yapılmasının faydalı olmadığı görüşünü bildirmiş ve primer İTP tanısı için ilk basamakta yapılması gerekenleri belirtmiştir. (Tablo 2) [15].

İTP hastalarının ilk değerlendirmelerinde eğer SLE ve antifosfolipid sendromu düşündüren bulgular varsa veya aktive parsiyel tromboplastin testi uzamışsa antifosfolipid antikorları ve sistemik lupus eritematozus açısından serolojik değerlendirme (ANA, anti-ds DNA, serum kompleman düzeyleri testleri) istenmelidir. Ayrıca trombosit glikoproteinlerine özgü anti-trombosit antikorları, tiroid fonksiyon testleri ve enfeksiyonlar (CMV, parvovirüs gibi) açısından testler ancak klinik şüphe varlığında yapılmalıdır. Ancak TPO, retiküle trombosit, trombosit yaşam süresi analizleri ve anti-trombosit antikorları testlerine bakılması önerilmez [15,16].

Yeni tanı konmuş erişkin İTP hastalarında birinci basamakta ilk tercih kortikosteroid tedavidir ve hastaların %60'ı yanıt verir. İlk basamakta kullanılan steroid tedavisine yanıt alınamazsa, ikinci basamakta splenektomi önerilir. Splenektomiye yanıt %80 olup, %66'sında cevap kalıcıdır ve en az 5 yıl boyunca ek tedavi gerekmez. Splenektomiye refrakter veya splenektomi uygun olmayan olgularda başka kür sağlayabilecek tedavi seçeneği rituksimab (Anti-CD20 monoklonal antikor) uygulamasıdır [16,17].

Rituksimab ile yanıt oranları %60 olup , bunların %40'ı tam cevap şeklindedir. Başlangıçta cevaplı olguların %15-20'sinde 5 yıl ve daha fazla süre kalıcı yanıt izlenir. Hastaların çoğunda yanıt 1 yıldan uzun devam eder [16,17]. Son yıllarda refrakter İTP tedavisinde kullanılan yeni bir ilaç grubu TPO (trombopoetin) reseptör agonistleridir. Bu grupta yer alan ve şu anda dünyada ruhsatlı olarak kullanılan iki ilaç Romiplostim ve Eltrombopag, TPO reseptörünü aktive ederek trombosit yapımını artırır [18]. İTP tedavisinde eltrombopag tedavisine yanıt oranları %80 civarındadır [19-21].

Ancak TPO reseptör agonistlerinin en

önemli istenmeyen etkileri ilacın kesilmesi ile trombositopeninin başlangıç değere göre %10 daha azalması (rebound trombositopeni), kemik iliğinde retikülin lif artışı yapmaları ve trombotik komplikasyonlara neden olmalarıdır. Eltrombopag kullanan hastaların %13'ünde karaciğer testlerinde bozulma görülebilir [16,17,18].

Ancak TPO reseptör agonistleri ile ilgili son yapılan çalışmalarda; İTP hastalarında TPO reseptör agonistleri kullanımı sonucu venöz tromboemboli gelişimi açısından plasebo grubuna göre anlamlı fark saptanmamıştır [19,21,22,23].

AFAS ilişkili trombositopenideki tedavisi yaklaşımda İTP hastalarındaki gibidir. AFAS ilişkili trombositopeni tedavisi için henüz mevcut bir tedavi kılavuzu bulunmamaktadır ve İTP'ye benzer yönetilmektedir. İlk basamakta steroid tedavisi uygulanır [15,17]. Steroid refrakter olgularda ikinci basamakta rituksimab önerilmektedir. Rituksimabın etkinliği ile ilgili veriler sınırlıdır. İspanyol grubunun yaptığı çok merkezli bir çalışmada; 196 otoimmün hastalığı olan olguda rituksimab tedavisinin etkinliği araştırılmış. Bu hastaların sadece 12'si AFAS ilişkili trombositopeni nedeniyle rituksimab kullanmış ve bu grupta rituksimab tedavisine yanıt oranı %92 bulunmuştur [24].

Diğer az sayıda hastanın dahil edildiği bir çalışmada;4 AFAS ilişkili trombositopenili olguya 1. ve 15.günlerde 1000 mg/gün rituksimab tedavisi uygulanmış ve 1 hasta tam yanıtlı, 1 hasta parsiyel yanıtlı , 2 olgu yanıtızsız bulunmuştur [25].

AFAS ilişkili trombositopeni tedavisinde splenektomi mümkün olduğunca ertelenebilir, sıklıkla steroid ve immunsupresif tedaviye refrakter hastalarda tercih edilmelidir.

55 AFAS tanılı hastanın alındığı bir retrospektif çalışmada;hastaların 11'ine steroid ve immunsüpresif tedaviye refrakter trombositopeni nedeniyle splenektomi uygulanmış ve 9 hastada tam yanıt elde edilmiş ve hiçbir hastada relaps izlenmemiş [26]. Yapılan başka bir çalışmada; 35 primer AFAS tanılı hastanın 4 'üne trombositopeni nedeni ile splenektomi yapılmış ve 3 hastada tam yanıt alınmış [27].

AFAS ilişkili trombositopeni nedeniyle

splenektomi yapılmış 20 hastanın **dahil edildiği** retrospektif bir çalışmada; splenektomi yapılmış hastalar tromboz gelişimi açısından değerlendirilmiş ve splenektomiye bağlı tromboz insidansında artış saptanmamış [28].

Refrakter İTP tedavisinde kullanılan TPO reseptör agonistlerinin AFAS ilişkili trombositopenide kullanımına dair veri yoktur. AFAS ilişkili trombositopeni tedavisi için henüz mevcut standart bir tedavi kılavuzu bulunmamaktadır. Rituximab ve splenektomi tedavileriyle ilgili yayınlarda az sayıda hastaların dahil edildiği çalışma verileri ile sınırlıdır.

Bu yazıda , kortikosteroid, intravenöz immunglobulin ve splenektomiye dirençli immün trombositopeni tanısı konan ve takipinde gelişen sinüs ven trombozu nedeniyle yapılan tetkikleri sonucu FV Leiden heterozigot mutasyonu ve Primer AFAS tanısı alan olgumuzda eltrombopag deneyimimizi paylaştık. Her ne kadar İTP Uluslararası Çalışma Grubu(International ITP Working Group) İTP tanısı koyarken ilk değerlendirmede eğer semptom ve bulgular yoksa veya aktive parsiyel tromboplastin testi normal ise antifosfolipid antikorları ve sistemik lupus eritematozus açısından serolojik değerlendirme (ANA, anti-ds DNA, serum kompleman düzeyleri testleri) istenmesinin gerekli ve faydalı olmadığı şeklinde öneride bulunmuş olsada bu olgu eşliğinde İTP tanısı koyarken klinik olmasa dahi SLE, AFAS gibi hastalıkların ayırıcı tanıda değerlendirmesi kanaatindeyiz. İmmün trombositopenili olgularda sekonder nedenlerin saptanması tedavi planı açısından önemlidir. Eğer biz olgumuzda başlangıçta AFAS ilişkili trombositopeni tanısı koymuş olsaydık, muhtemelen splenektomiyi daha ileri basamaklarda bir tedavi seçeneği olarak değerlendirebilirdik ve rituximab tedavisini ön basamaklara çekebilirdik. Ancak bizim olgumuzda postsplenektomi sonrası erken dönemde relaps olması ,postsplenektomi sepsisi için yüksek olan bu dönemde rituximab tedavisini tercih etmememize neden olmuştur. Ayrıca AFAS ilişkili trombositopenide rituximab tedavisi ile ilgili veriler yetersiz olup sıklıkla İTP verilerine dayanmaktadır. İTP 'de rituximab tedavisi ile hastaların sadece %15-20'sinde kalıcı yanıt elde edilebilmeside bizim olgumuz gibi ömür boyu OAK tedavisi alması gereken olgularda diğer bir sorundur.

Bu olguda; FV Leiden heterozigot

mutasyonu ve primer AFAS ve serebral ven trombozu geçirmiş olması nedeniyle ömür boyu OAK tedavisi planladık. Ancak kortikosteroid, intravenöz immunglobulin ve splenektomiye dirençli immün trombositopeni olması eş zamanlı tromboz riski yüksek bu olguda antikoagülan tedavi verme zorunluluğu nedeniyle yönetimi zorlaştırmıştır. Bu olguda,eltrombopag tedavisi ile tam yanıt alınması, OAK tedavi verilebilmesine imkan sağlamıştır. Eltrombopag tedavisi sırasında normal popülasyondada tromboembolik olaylar açısından artmış risk ile ilgili veriler çelişkilidir. Bu hasta için kâr-zarar hesabı ile yakın takip altında eltrombopag tedavisi verilmesini uygun bulduk. Bu olguyu sunmadaki amacımız, tromboz rekürrensi açısından yüksek riskli bu hastada diğer tedavilere dirençli trombositopenide , kâr-zarar dengesi göz önüne alınarak, yakın takip altında eltrombopag tedavisinde alternatifler arasında olabileceğine dikkat çekmek ve literatürde daha önce bildirilmiş böyle bir olgunun mevcut olmamasıdır. Böyle olguların yönetiminin güçlüğü ve karmaşık olması nedeniyle , günlük pratikte hasta bazlı tedavi modellerine bir örnek olması amacıyla bu olguyu sunmayı uygun bulduk.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Cheng CK, Chan J, Cembrowski GS, van Assendelft OW. Complete blood count reference interval diagrams derived from NHANES III: stratification by age, sex, and race. Lab Hematol 2004;10:42-53.
2. Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 2002;346:995.
3. Levine JS, Branch DW, Rauch J. Antiphospholipid syndrome. N Engl J Med 2002;346:752-63.
4. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. Report of an international workshop. Arthritis Rheum 1999;42:1309-1311.
5. Finazzi G, Brancaccio V, Moia M, et al. Am J Med 1996;100:530-536.
6. Galli M, Barbui T. Antiprotrombin antibodies: Detection and clinical significance in the antiphospholipid syndrome. Blood 1999;93:2149-2157.
7. Petri, M. Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. Journal of autoimmunity 2000;15:145-151.
8. Uthman I, Godeau B, Taher A, Khamashta M. The hematologic manifestations of the antiphospholipid syndrome. Blood Rev 2008; 22:187.
9. Galli M, Finazzi G, Barbui T Thrombocytopenia in the

- antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol* 1996; 93:1-5
10. Atahan E, Çağlar E, Şarkış C, Uğurlu S. Venöz trombo-emboli ve kalıtsal trombofili. *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;17:302-311.
 11. Dicle K, Ulusoy A, Çınar R, Demir M, Şeren D, Kesicioğlu T. *Journal of experimental and clinical medicine* 2009;26:196-198.
 12. Khan S, Dickerman JD. Hereditary thrombophilia. *Thromb J* 2006;12:4:15.
 13. Pablos JL, Caliz RA, Carreira PE, et al. Risk of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies and factor V Leiden mutation. *J Rheumatol* 1999;26:588-590.
 14. 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.
 15. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010;115:168-186.
 16. İmmun Trombositopeni Tanı Ve Tedavi Kılavuzu. İTP Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Türk Hematoloji Derneği 2011. <http://www.thd.org.tr/thdData/Books/130/bolum-iii-immun-trombositopeni-tani-ve-tedavi-kilavuzu.pdf>. Erişim tarihi: Temmuz 2011
 17. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011;117:4190-4207.
 18. Stasi R, Bosworth J, Rhodes E, Shannon MS, Willis F, Gordon-Smith EC. Thrombopoietic agents. *Blood Reviews*. 2010;24:179-190.
 19. 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.
 20. 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;373:641.
 21. 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;377:393.
 22. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:395.
 23. Kuter DJ, Bussel JB, Newland A, et al. Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: safety and efficacy. *Br J Haematol* 2013;161:411.
 24. Ramos-Casals M, Garcia-Hernandez FJ, de Ramon E, et al. Off-label use of rituximab in 196 patients with severe, refractory systemic autoimmune diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28:468-476.
 25. Erkan D, Aguiar CL, Andrade D, et al. International congress on antiphospholipid antibodies: task force report on antiphospholipid syndrome treatment trends. *Autoimmun Rev* 2014;13:685-696.
 26. Galindo M, Khamashta MA, Hughes GR. Splenectomy for refractory thrombocytopenia in the antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38:848-853.
 27. Hakim AJ, Machin SJ, Isenberg DA. Autoimmune thrombocytopenia in primary antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus: the response to splenectomy. *Semin Arthritis Rheum* 1998;28:20-25.
 28. Delgado Alves J, Inanc M, Diz-Kucukkaya R, et al. Thrombotic risk in patients submitted to splenectomy for systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibody syndrome-related thrombocytopenia. *Eur J Intern Med* 2004;15:162-167.