T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Elif Gülsüm ÜMİT

İMMÜN TROMBOSİTOPENİ TANILI HASTALARIN KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Erge KARADAĞ

EDİRNE-2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle yoluma ışık tutan Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki saygıdeğer hocalarıma, tıbbi-tıbbi olmayan her konuda bana daima destek olan tez danışman hocam sayın Doç. Dr. Elif Gülsüm Ümit'e, hematoloji biliminden keyif almamı sağlayan sayın Prof. Dr. Ahmet Muzaffer Demir'e, bizlere kendimizi değerli hissettiren anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Sedat Üstündağ'a, kendisi de hematoloji uzmanı olan, iyi hekimliği kendisinden öğrendiğim ve daima örnek aldığım babam Dr. Vahap Aslan'a, tüm öğrenim sürecimde öğretmen kimliği ile başarılı olmam adına çabalayan, tıp fakültesindeyken uyumayıp benimle sabaha kadar ders çalışan annem Nermin Aslan'a, hayatımı mutlulukla dolduran sevgili eşim Dr. Görkem Karadağ'a, bir anne edasıyla bizi kollayan Nalan Pirnel'e, birlikte eğlenip birlikte yorulduğum asistan arkadaşlarıma ve tüm iç hastalıkları kliniği çalışanlarına teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ **1**

GENEL BİLGİLER **3**

- **İMMÜN TROMBOSİTOPENİ** **3**
- **EPİDEMİYOLOJİ** **4**
- **PATOFİZYOLOJİ** **4**
- **TERMİNOLOJİ** **5**
- **KLİNİK BULGULAR** **7**
- **TANI** **7**
- **TEDAVİ** **9**
- **GEBELİK VE İMMÜN TROMBOSİTOPENİ** **12**

GEREÇ VE YÖNTEMLER **13**

BULGULAR **15**

TARTIŞMA **33**

SONUÇLAR **37**

ÖZET **39**

SUMMARY **41**

KAYNAKLAR **43**

EKLER

SİMGE VE KISALTMALAR

HCV : Hepatit C Virüsü

HIV : İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü

İTP : İmmün Trombositopeni

İVİg : İntravenöz İmmünglobulin

TPO-RA : Trombopoietin Reseptör Agonistleri

GİRİŞ VE AMAÇ

İmmün trombositopeni (İTP), immün sistem aracılı trombosit yıkımı ve/veya trombosit yapımındaki kusurlardan kaynaklanan edinsel bir trombositopeni tablosudur. Trombositopeniye yol açabilecek diğer nedenlerin dışlanması yürütülmesi gereken temel yöntem olup, İTP'ye özgü herhangi bir tanısal test bulunmamaktadır. Çocukluk çağı ve erişkinlerde İTP'nin tanısal süreci ve yönetimi farklılıklar göstermektedir. Erişkin bir hastada İTP tanısına yönelik özgün ve duyarlı bir test yönteminin bulunmaması ve trombositopeniye yol açabilecek birçok neden bulunması nedeni ile birincil İTP tanısı güç bir süreç haline gelmektedir (1).

Birincil İTP, terim olarak herhangi bir tetikleyicinin gösterilemediği ya da şüphe edilmeyen, otoimmün trombosit yıkımı ya da yetersiz üretimine bağlı olduğu düşünülen edinsel trombositopeni tablosudur. İkincil İTP ise, otoimmün diğer sendromların ya da viral infeksiyonların eşlik ettiği ve trombositopenin tek başına bulunmadığı durumlarda kullanılan bir terimdir. İlaca bağlı trombositopeni, ikincil İTP olarak adlandırılmamak ile birlikte çok sayıda ilaca bağlı görülebilir ve gerek birincil gerek ise de ikincil İTP ile karışabilmektedir (2).

Tanı konulduktan sonraki ilk üç ay içerisinde yeni tanı birincil İTP, bir yıla kadarki süreçte inatçı ve bir yıldan sonraki süreçte kronik İTP terimleri kullanılmaktadır. Sık görülen bir edinsel kanama bozukluğu olan birincil İTP'nin yıllık insidansı 100.000 erişkinde 1-6 arasında değişmektedir. Erişkin dönemde genç kadınların ağırlıkta izlendiği birincil İTP sıklığının yaş ile arttığı düşünülmektedir (3).

Çalışmamızda, Trakya bölgesinde özellikle Edirne, Kırklareli ve Çanakkale illerine hizmet veren tek Hematoloji kliniği olan kliniğimizde 2012-2022 yılları arasındaki on yıllık sürede tanı ve tedavi süreçlerini yürüttüğümüz birincil İTP tanılı hastalarımızın gerek

epidemiyolojik verilerini gerek ise de klinik ve laboratuvar özelliklerini değerlendirmeyi, ülkemiz ve dünya genelindeki tedavi ve takip değişimleri ile ilişkiyi gözlemlemeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

İMMÜN TROMBOSİTOPENİ

İmmün trombositopeni, izole trombositopeni ile karakterize ve kanamaya eğilim oluşturan otoimmün bir hastalıktır. İTP, trombosit glikoproteinlerine karşı antikorlar aracılığıyla trombositlerin otoimmün yıkımından kaynaklanır. Anti-trombosit antikorları hastaların yaklaşık %60'ında tespit edilir ve en yaygın olarak glikoprotein IIb/IIIa'ya yöneliktir; ancak glikoprotein Ib/IX'a ve diğer trombosit antijenlerine karşı antikorlar da tarif edilmiştir (4). Anti-trombosit otoantikorları hem trombositlere hem de megakaryositlere bağlanabilir ve yalnızca trombosit hasarına neden olmakla kalmayıp aynı zamanda megakaryosit olgunlaşmasına müdahale ederek trombosit üretimini de azaltmaktadırlar (5). İTP, ilaçlara sekonder trombositopeni (heparine bağlı trombositopeni dahil), yaygın intravasküler pıhtılaşma, B9 ve B12 vitaminleri eksikliği, konjenital trombositopeni, dalak sekestrasyonu, portal hipertansiyon ve miyelodisplastik sendromlar gibi kemik iliği bozukluklarını dışlanması gereken bir tanıdır. İkincil İTP, başta enfeksiyonlar (İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV), Hepatit C Virüsü (HCV), Epstein Barr virüsü (EBV), Sitomegalovirüs (CMV), *Helicobacter pylori*, Lupus, Evans sendromu, Sjögren sendromu, antifosfolipid sendromu, hematolojik maligniteler (temel olarak Hodgkin olmayan lenfoma, kronik lenfositik lösemi) veya primer immün yetmezlik tabloları olmak üzere diğer hastalıkların seyrinde ortaya çıkan otoimmün trombositopeniyi ifade eder (2).

Trombositopeni ayırıcı tanıları aşağıdaki Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Trombositopeni ayırıcı tanıları (6)

Yalancı Trombositopeni
Konjenital Trombositopeni
Edinilmiş Trombositopeni a) Trombosit Sekestrasyonu -Hipersplenizm b) Azalmış Üretim -Neoplazi (kemik iliği infiltrasyonu veya sitotoksik ilaçlar) -Virüsler (EBV, CMV, Parvovirüs, Rubella, Varicella) -Megaloblastik anemi c) Artmış Yıkım -Bağışıklık aracılı (İTP, neonatal alloimmün trombositopeni, ilaç ilişkili trombositopeni, transfüzyon sonrası, otoimmün hastalıklar, lenfoproliferatif hastalık, HIV, HCV, *Helicobacter pylori* enfeksiyonu, HİT) -Bağışıklık aracılı olmayan (DİC, HÜS/TTP, HELLP, eklampsi)

EBV: Epstein-Barr Virüsü, **CMV:** Sitomegalovirüs, **İTP:** İmmün Trombositopeni, **HIV:** İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü, **HCV:** Hepatit C Virüsü, **HİT:** Heparin İlişkili Trombositopeni, **DIC:** Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma, **HÜS:** Hemolitik Üremik Sendrom, **TTP:** Trombotik Trombositopenik Purpura

EPİDEMİYOLOJİ

Hastalığın görülme sıklığı her yıl 100.000 yetişkinde 2-10, prevalansı ise 100.000 yetişkinde 9-20'dir. Aynı yaş grubundaki erkeklerle karşılaştırıldığında doğurganlık çağındaki kadınlarda daha sık görülür ve eşit cinsiyet dağılımına sahip erişkinlerde görülme sıklığı 60 yaş sonrasında zirveye ulaşır. Birçok hasta asemptomatiktir veya sadece hafif mukokutanöz kanama ile başvurur; ancak hastaların %5-6'sında şiddetli kanama görülür (7).

PATOFİZYOLOJİ

İmmün trombositopeninin patolojik anti-trombosit antikorlardan, bozulmuş megakaryositopoezden, trombositlerin T hücresi aracılı yıkımından kaynaklandığı ve her patolojik mekanizmanın her hastada farklı roller oynadığı edinilmiş bir bağışıklık bozukluğu olduğu bilinmektedir. İkincil İTP, otoimmün hastalık (sistemik lupus eritematozus veya romatoid artrit), HIV, *Helicobacter pylori* veya yaygın değişken immün yetmezlik gibi altta yatan diğer bozukluklarla ilişkilidir. İTP'li yetişkinlerin çoğunluğunda (%80) birincil İTP vardır. İkincil İTP'nin tedavisi ve patofizyolojisi genellikle altta yatan bozukluğa dayanır ancak

ikincil İTP ve ciddi hastalığı olan bazı hastalar, diğer tedavi süresince trombosit sayısını dengede tutumak için İTP benzeri tedaviye ihtiyaç duyabilir. İTP'li hastaların %60 ila %70 kadarında trombosit spesifik immünoglobulin G antikorları bulunur. Bunlar genellikle en sık bulunan trombosit yüzey glikoproteinleri olan GPIIb/IIIa ve GP1b/IX'a yöneliktir (3). Glikoprotein antijenlerine karşı yaygın antikor oluşumu, klinik hastalık olasılığını artırabilir. Bununla birlikte, daha az yaygın olan veya henüz tanımlanamayan antijenlere karşı oluşan antikorlar da, antikor saptanamayan hastaların %30-40'ında İTP'ye neden olabilir (8). Otoantikorla opsonize edilmiş trombositler, Fcy reseptörlerine bağımlı bir mekanizma ile dalak makrofajları tarafından fagosite edilir (9).

Otoantikor aracılı trombosit yıkımı, İTP'de trombosit yıkımının kabul edilen en önemli mekanizmasıdır. Anti-glikoprotein otoantikorları ile kaplanmış trombositler, retiküloendotelyal sistemdeki Fcy reseptörleri yoluyla makrofajlar tarafından erken yok edilir. Otoantikorlar ayrıca kompleman bağımlı sitotoksisite ve trombosit apoptozunun indüksiyonu yoluyla trombosit yıkımını hızlandırır (7).

Megakaryositler ayrıca İTP patogenezinde doğrudan bir rol oynayabilir. Trombositler uzun zamandır lökosit ve endotel aktivasyonunu destekleme, patojenleri tespit etme, temizleme ve inflamasyonu destekleme yeteneğine sahip bağışıklık hücreleri olarak bilinmektedir. Ancak, megakaryositlerin bağışıklık hücreleri olduğu kavramı yeni ortaya çıkmaya başlamıştır. Megakaryositler, mediatörlerin salınımı yoluyla diğer kemik iliği hematopoietik hücrelerini uyarabilirler. Megakaryositler Th17 salgılanmasını uyarabilir ve ayrıca IL-1 açısından zengin mikropartiküllerin salınımı yoluyla inflamasyonu destekleyebilir. Megakaryositlerin ayrıca endojen CD61 (trombosit GPIIIa) antijeni sunduğu ve bunun da kemik iliğinde CD8+ T hücresi aracılı bağışıklık tepkisine yol açtığı ve bunun da trombositopeniye neden olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, megakaryositler İTP'de antijen sunumunda ve CD8+ T hücrelerinin aktivasyonunda rol oynayabilir (10).

TERMİNOLOJİ

İmmün trombositopenide, trombositopeni eşik değeri 100 $x10^9$/L olarak kabul edilmiştir. Etiyolojide rol oynayan faktörlere göre birincil ve ikincil İTP olarak iki gruba ayrılmıştır. İTP evreleri ve yanıt kriterleri Tablo 2 ve Tablo 3'te anlatılmıştır.

Tablo 2. İmmün Trombositopeni Evreleri (3)

Evre	Tanım
Yeni Tanı İTP	Tanıdan itibaren ilk 3 ayı kapsar.
Persistan (Israrcı) İTP	Tanıdan itibaren 3-12 aylar arasında olup spontan remisyona girmeyen veya tedavi kesildiğinde remisyonda kalamayan olguları kapsar.
Kronik İTP	12 ay veya daha uzun süreli olguları kapsar.

İTP: İmmün Trombositopeni

Tablo 3. İmmün Trombositopeni Yanıt Kriterleri (3)

Tedavi Yanıtı	Tanım
Tam Yanıt	Trombosit sayısının >100 $x10^9$/L olması
Yanıt	Trombosit sayısı 30 $x10^9$/L-100 $x10^9$/L olan ve başlangıç trombosit sayısının en az 2 katına ulaşmış olgular
Yanıtsız	Trombosit sayısı <30 $x10^9$/L olan ve başlangıç trombosit sayısının 2 katına ulaşamamış olgular
Kortikosteroid Bağımlılığı	Trombosit sayısının >30 $x10^9$/L olması veya kanamanın önlenebilmesi için devamlı veya aralıklı olarak en az 2 ay kortikosteroid kullanması gereken olgular. Bu olgular yanıtsız kabul edilir.
Refrakter İTP	Splenektomi uygulanmasına rağmen trombositopenik seyreden veya tedavi gerektiren klinik bulguları olan olgular
Bir veya Daha Fazla İlaca Yanıtsız İTP	Splenektomi yapılmamış/yapılamamış bir İTP hastasında birçok tedavi şekline (kortikosteroid, İVİg, immünosupresifler vb.) yanıtsız trombositopeni bulunması olarak tanımlanır.

İTP: İmmün Trombositopeni, **İVİg:** İntravenöz İmmünglobulin

KLİNİK BULGULAR

Kanama

Kanama, İTP'nin en yaygın klinik belirtisi olup cilt, ağız boşluğu ve gastrointestinal sistemi içeren mukokutanöz kanama olarak ortaya çıkar. Genellikle ekstremitelerde görülen purpura sıklıkla tetikleyici bir olay olmadan ortaya çıkabilir. Mukozal kanamalar arasında burun kanaması, menoraji, diş eti ve gastrointestinal kanama bulunur. Kafa içi kanama, İTP'nin en çok korkulan komplikasyonudur. Kanama, trombosit sayısı 30.0 $x10^9$/L üzerinde olduğunda nadiren beklenir (11).

Yorgunluk

Yorgunluk, İTP hastalarında yeterince önemsenmeyen bir semptomdur ve yetişkinlerin %22 ila %39'unda görülür (12). Başarıyla tedavi edilen hastalarda yaşam kalitesinde belirgin iyileşmeler gözlemlenmiştir (13).

Tromboz

İmmün trombositopeni tanılı hastalarda tromboz gelişiminin mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte antifosfolipid antikoru insidansı İTP'li hastalarda artmıştır ve antifosfolipid antikoruna sahip İTP hastalarında tromboz daha sık gelişmektedir (14). Özellikle, splenektomi ve trombopoietin reseptör agonistleri (TPO-RA) gibi ikinci basamak tedavi seçenekleri yaşlı bireylerde, çoklu trombotik risk faktörleri veya daha önce trombozu olanlarda artmış tromboz riski sergilemekte ve tedavi seçiminden önce dikkatli risk değerlendirmesinin önemini vurgulamaktadır (15).

TANI

Anamnez ve Fizik Muayene

İmmün trombositopeni tanısı esas olarak hasta öyküsü, fizik muayene, tam kan sayımı ve çevrsel kan yayması kullanılarak trombositopeninin diğer nedenlerinin dışlanmasıyla konur. Tanıyı doğru bir şekilde belirlemek için altın standart bir test yoktur. Hasta öyküsü, uyuşturucu ve etanol kötüye kullanımı, diyet, enfeksiyon, karaciğer hastalıkları (siroz veya portal hipertansiyon), otoimmün hastalıklar ve miyelodisplastik sendrom, lösemi, lenfoma, miyelofibroz, aplastik anemi vb. gibi birincil hematolojik bozukluklar gibi trombositopeninin

ayırıcı tanısına ilişkin olarak değerlendirilmelidir. Kanama dışında fizik muayene genellikle normaldir, splenomegali beklenmemektedir (16).

Laboratuvar

Tam kan sayımı genellikle izole trombositopeni dışında normaldir. Anemi durumunda, aneminin nedeni olarak trombotik mikroanjiyopatiyi dışlamak ve hemolizi tanımlamak için retikülosit sayımı kullanılabilir. Mikrositik anemi, trombositopeni nedeniyle görülebilen kan kaybından (gastrointestinal veya uterin kanama gibi) kaynaklanan demir eksikliğini gösterebilir (17). Trombositopeniye eşlik eden makrositer anemi, B12 vitamini ve folat eksikliğini düşündürebilir (18).

EDTA'ya bağlı trombosit aglütinasyonu nedenli psödotrombositopeni ve trombotik mikroanjiyopatiyi düşündüren anormallikleri (şistositler) dışlamak için çevresel kan yayması değerlendirilmelidir. Biyokimya testleri İTP'yi dışlamada yardımcıdır. Yüksek laktat dehidrogenaz, bilirubin ve kreatinin trombotik mikroanjiyopati gibi diğer nedenleri düşündürebilir (19).

Kronik yaygın damar içi pıhtılaşma veya diğer koagülopatilerin dışlanmasında parsiyel tromboplastin zamanı ve fibrinojen düzeyi yararlı olabilir (20).

İmmün trombositopeni şüphesi olan erişkin hastalarda HIV ve HCV enfeksiyonu açısından rutin serolojik değerlendirme yapılması önerilir; çünkü bu durumlarda trombositopeni sık görülen bir bulgudur ve altta yatan enfeksiyonun tedavisi trombosit sayısını iyileştirebilir. Bazal immünglobulin düzeyleri (IgG, IgA ve IgM) ölçülmelidir, çünkü düşük düzeyler yaygın değişken immün yetmezlik gibi durumları ortaya çıkarabilir (21).

Tipik İTP'li ve gastrointestinal semptomları olan yetişkinlerde, İTP ile *Helicobacter pylori* enfeksiyonu arasında bildirilen bir ilişki nedeniyle, üre nefes testi veya dışkı antijen testi ile *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun tespiti düşünülmelidir (22).

Günümüzde kemik iliği incelemesi rutin olarak gerekli olmamakla birlikte sistemik semptomları (ateş, gece terlemeleri, kilo kaybı), anormal bulguları (splenomegali gibi), çevresel kan yaymasında anormal bulguları olan veya farklı bir tanıyı düşündüren diğer açıklanamayan sitopenileri olan hastalarda yararlı olabilir (23).

İmmün trombositopeninin tiroid bozukluklarıyla ilişkili olduğu bildirildiğinden, hipertiroidi veya hipotiroidi semptomları olan hastalarda tiroid fonksiyon testi düşünülebilir (24).

Antinükleer antikor İTP'li yetişkinlerin %33'ünde pozitif bulunmuş olup kronikleşmenin bir göstergesi olabileceği düşünülmektedir (25).

Günümüzde İTP tanısı için anti-trombosit otoantikor testleri gibi yeni teknikler geliştirilmektedir (26).

TEDAVİ

Tedavi kararı yalnızca trombosit sayısına göre belirlenmemelidir. Her hastanın bireysel kanama olasılığı, yaşam tarzı, eşlik eden hastalıklar, hemostazı etkileyen ilaçlar, eş zamanlı antitrombotik tedaviye duyulan ihtiyaç ve girişimsel bir prosedür veya cerrahiye duyulan ihtiyaç gibi diğer önemli faktörler de göz önünde bulundurulmalıdır (27).

Yetişkinlerde yeni tanı İTP'de, kanama olmasa bile trombosit sayısının 30 $x10^9$/L altında olduğu durumlarda tedavi önerilir (28).

Birinci Basamak Tedaviler

Kortikosteroid: Kortikosteroid tedavisi birinci basamak tedavinin temel taşı olmaya devam etmektedir ancak bu sınırlı bir süre için kullanılmalıdır. Yaygın olarak kullanılan iki seçenek; yüksek doz deksametazon ve oral prednizon/metilprednizolondur.

Yeni tanı almış hastaların ilk tedavisine yönelik önerilerde kortikosteroidler, tedaviye ihtiyaç duyan ve kortikosteroid kontrendikasyonu bulunmayan İTP tanılı erişkinler için standart başlangıç tedavisidir. 2 hafta boyunca 1 mg/kg metilprednizolon (maksimum doz 80 mg, 80 kg üzeri ağırlıktaki hastalarda bile) ve en fazla 3 hafta veya 4 gün boyunca 40 mg/gün deksametazon, 3 defaya kadar tekrarlanabilir.

Trombosit sayısı 50 $x10^9$/L üzerine çıktığında metilprednizolon azaltılarak, trombosit sayısı azaltma sırasında düşse bile, metilprednizolonun 6. haftada (en fazla 8 hafta) kesilmesi hedeflenmelidir. Başlangıç dozuna 2 hafta içinde yanıt alınamazsa metilprednizolon 1 hafta içinde hızla azaltılarak kesilmelidir. Daha uzun süreli kortikosteroid tedavisinden kaçınılmalıdır ancak ara sıra hastalar sürekli düşük doz kortikosteroidlerden (örneğin, ≤5 mg/gün) fayda görebilir. Bu tür devam eden düşük doz kortikosteroid tedavisi, hastanın bireysel ihtiyaçlarına göre değerlendirilmelidir (21).

Kortikosteroid tedavisinin en önemli komplikasyonları; hiperglisemi, hipertansiyon, kilo alımı, sıvı retansiyonu, glokom, psikoz, dispeptik yakınmalar, ülser oluşumu, myopati ve osteopenidir. Bu komplikasyonları engellemek amacıyla trombosit sayısı 100.0 $x10^9$/L olunca kortikosteroid dozu yarıya indirilerek, bu şekilde 3 haftaya tamamlanması önerilmektedir.

Tercih edilen tedavi dozu ve süresine bağlı olarak hastalar bu olası yan etkiler açısından takip edilmelidir (29).

İntravenöz immünglobulin: Yüksek doz İVİg ile çok sayıda kontrollü çalışma yapılmış ve kortikosteroidlere benzer başlangıç yanıt oranları olduğu ancak yanıt süresinin daha kısa olduğu gösterilmiştir. İVİg ve kortikosteroidlerin birlikte kullanımının kortikosteroidlerin tek başına kullanılmasına göre yanıt süresi ve trombosit sayısında yükselme açısından daha etkili olduğu bulunmuştur (30). Önerilen doz 1 g/kg/gün olup yaşamı tehdit eden şiddetli kanama durumunda 2. günde, daha az şiddetli kanama durumunda ve ilk infüzyondan sonra yanıt alınamaması durumunda 3. günde tekrarlanabilir (31). Yaygın değişken immün yetmezlik tanılı İTP hastaları, yüksek doz İVİg ile tedavi edildikten sonra her 3 ila 4 haftada bir 0,3 ila 0,4 g/kg'lık idame doz ile takip edilebilir (32).

İntravenöz İmmünglobulin tedavisinin yan etkileri arasında anafilaksi, baş ağrısı, kas ağrıları, halsizlik, aseptik menenjit, cilt döküntüleri, tromboembolik olaylar, böbrek fonksiyon bozukluklarının bulunduğu bilinmektedir ve bu yan etkiler açısından dikkatli olunmalıdır (33).

İntravenöz Anti-Rho(D): İntravenöz anti-Rho(D) Avrupa'da lisanslı değildir ancak splenektomi geçirmemiş Rho(D) pozitif hastaların tedavisinde kullanılması önerilmiştir ve yüksek yanıt oranları ile birlikte nadir görülen ancak yaşamı tehdit eden yan etkileri bulunmaktadır (34). Özellikle yaşlı hastalarda, anti-Rho(D) intravenöz uygulamasından sonra böbrek yetmezliği, ölümcül yaygın damar içi pıhtılaşma ve nadir de olsa şiddetli intravasküler hemoliz izlenmiştir (35).

İkinci Basamak Tedaviler

Trombopoietin reseptör agonistleri (TPO-RA): TPO-RA'lar, bağışıklık sistemini baskılamadan trombosit üretimini artıran, iyi bir etkinlik ve güvenlik düzeyine sahip ilaçlardır ve bu da çoğu grup ve kılavuz tarafından İTP'li yaşlı hastalarda tercih edilen ikinci basamak tedavi haline gelmesini açıklamaktadır (36). Eltrombopag ve romiplostim adlı iki TPO-RA şu anda kullanılmaktadır. Her ne kadar birebir karşılaştırma mevcut olmasa da her iki ilaç arasındaki yanıt oranları benzer görünmektedir (37).

Molekül seçimi çoğunlukla uygulama yolu tercihine dayanır. Romiplostim haftalık cilt altı enjeksiyon gerektirirken, eltrombopag oral yoldan uygulanır. Bir TPO-RA'ya yanıt vermeme veya intolerans durumunda, diğer ilaca geçiş daha iyi bir klinik sonuç sağlayabilir (38). Yanıt alındıktan sonra trombosit sayısını koruyacak en düşük doz ile tedaviye devam edilir veya tedavi azaltılarak kesilir (21).

Rituksimab: Rituksimab genellikle haftada bir kez, dört hafta boyunca 375 mg/m² infüzyon şeklinde uygulanır. Rituksimab tedavisi esnasında yan etki az görülmesine rağmen özellikle yaşlı hastalarda infeksiyon riski artmış bulunmakta olup genelde eş zamanlı uzun süreli kortikosteroid ve/veya immünosupresif ilaçların bu tabloya neden olabildiği bilinmektedir (39). Rituksimab tedavisi sonrasında nadir de olsa hipogamaglobulinemi görülebilir (40). Rituksimab, hepatit B virüsü reaktivasyon riski ile ilişkilidir ve antiviral profilaksi ile önlenebilir (41).

Splenektomi: Splenektomi, İTP tedavisinde uzun zamandır uygulanmakta olup, yüksek oranda yanıt sağlamakta ve genel olarak %60-70 oranında uzun dönem remisyon sağlamaktadır (42). Artık İTP hastalarında kendiliğinden remisyona izin vermek için splenektominin en az 12 ay ertelenmesi gerektiği kabul edilmektedir (21). Yeni İTP tedavilerinin bulunmasıyla birlikte özellikle yaşlı hastalarda splenektomi oranı azalmaktadır (43).

Splenektomi aynı zamanda tromboz riskini de artırır ve bu risk işlemden hemen sonra profilaktik antikoagülan kullanımıyla önlenebilir (44).

Ek olarak splenektomi, kapsüllü bakteriler ile gelişebilecek infeksiyon olasılığını artırdığından dolayı elektif splenektomilerde cerrahi öncesi kapsüllü bakterilere karşı aşılama yapılmalıdır (45).

Fostamatinib: Fostamatinib, önceki rejimlerden en az birine yanıtsız olan İTP hastaları için onaylanmış bir oral dalak tirozin kinaz inhibitörüdür. Dalak tirozin kinaz inhibitörü ayrıca B hücre reseptörünün sinyalizasyonuyla bağlantılıdır ve otoantikor üretiminde rol oynadığı gösterilmiştir. Fostamatinib kullanılarak dalak tirozin kinaz inhibisyonu, bir çalışmada trombosit yıkımını azaltmış ve dalak tirozin kinazın antikor kaplı trombositlerin fagositozundaki rolünü vurgulamıştır (46).

En sık görülen yan etkiler, hafif-orta şiddette ishal, hipertansiyon, bulantı ve transaminaz yükselmesi olmuştur (47).

Danazol: Danazol, İTP için ikinci basamak tedavi olarak yıllardır kullanılmaktadır ve yaşlı hastalarda bile %40 ila %70 yanıt oranlarıyla etkili kabul edilmektedir. Kullanımı, yanıt verme süresinin uzun olması ve toksik etkileri (kadınlarda androjenik etkiler, erkeklerde artmış prostat kanseri riski, karaciğer toksisitesi ve artmış trombotik risk) nedeniyle ve İTP için alternatif ikinci basamak tedavi seçeneklerinin mevcut olması nedeniyle sınırlıdır (45).

İmmünosupresif tedaviler: İmmün trombositopeni tedavisinde en yaygın kullanılan immünosupresif ilaçlar mikofenolat mofetil ve azatioprindir ancak siklosporin, rapamisin veya siklofosfamid de kullanılmaktadır.

Tedavi yanıtı genellikle birkaç ay içinde alınır ve tedavi sonlandığında nüks riski bulunmaktadır. Ek olarak uzun süreli kullanım özellikle yaşlı hastalarda infeksiyon riskini artırmaktadır (45).

GEBELİK VE İMMÜN TROMBOSİTOPENİ

Gebelikte trombositopeninin en sık görülen nedeni genellikle gebeliğin sonlarında hafif bir trombositopeniye neden olan ve herhangi bir özel müdahale gerektirmeyen gebelik trombositopenisidir. Obstetrik nedenler vakaların yaklaşık %20'sini oluşturur. Preeklampsi, trombositopeninin en yaygın obstetrik nedenidir. 20 haftalık gebelikten sonra 140/90 mmHg üzerinde yeni başlangıçlı hipertansiyonla karakterizedir ve proteinüri, böbrek yetmezliği, bozulmuş karaciğer fonksiyonu, trombositopeni, akciğer ödemi ve/veya basit analjeziye yanıt vermeyen yeni başlangıçlı baş ağrısı gibi en az bir ek özellik ile birlikte görülür. Yüksek karaciğer enzimleri ve düşük trombositlerle hemoliz (HELLP) sendromu, mikroanjiyopatik hemoliz ve yükselmiş karaciğer enzimleri eşliğinde hızla düşen trombosit sayısıyla karakterize daha şiddetli bir preeklampsi türüdür.

Gebeliğin akut yağlı karaciğeri genellikle gebeliğin sonlarında karın ağrısı, halsizlik ve kusma ile ortaya çıkan nadir bir durumdur. Bu durum transaminaz ve bilirubin yüksekliğine eşlik eden koagülopati ile trombositopeninin birlikte görüldüğü karaciğer yetmezliği tablosudur (48).

Gebelikte trombosit sayısının 50 $x10^9$/L altında olduğu belirgin İTP'nin görülme sıklığı 100.000'de yalnızca 0,85'tir. Gebelikte İTP tedavisinde kortikosteroidler ve İVİg kullanılabilmektedir. Mevcut kanıtlar bir ajanın diğerine göre belirgin bir avantajı olmadığını göstermektedir. Tedavi seçimi yan etki olasılıkları, maliyet, doğum eylemine kalan zaman ve hasta tercihine göre şekillendirilmelidir. İVİg ve kortikosteroidlerin kombinasyonu, dirençli hastalarda etkili olabilir ancak bir çalışmada yan etki riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. (49). Yapılan bir anket çalışmasında gebelikte trombosit değerinin 30 $x10^9$/L altına inmesi ile tedavi başlanması gerektiği konusunda görüş birliğine varılmıştır (50). Genel olarak normal doğum ve genel anestezi altında doğum için trombosit değerinin 50 $x10^9$/L üzerinde, epidural anestezik uygulaması için 70-80 $x10^9$/L üzerinde olması yeterli kabul edilir (51).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

01.01.2012 ile 31.12.2022 tarihleri arasında İç Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından İTP tanısı ile takip edilen hastalar, hastanemiz bilgi yönetim sistemi üzerinden ICD kodu ile taranarak (D69.3, D69.4, D69.6) toplam 2067 hasta ve 10256 başvuru ile değerlendirildi.

Çalışmamız 01/04/2024 tarihinde Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından TÜTF-GOBAEK 2024/128 protokol kodu ve 06/13 karar numarası ile onaylanmıştır.

ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

1. 18 yaş ve üzerinde olmak
2. Primer İmmün Trombositopeni tanı ölçütlerine uymak

ÇALIŞMADAN DIŞLAMA KRİTERLERİ

1. 18 yaş altı olmak
2. Gebelik ve ilişkili trombositopeni ile seyreden tablolar
3. İkincil trombositopeni sebeplerinin varlığı [ilaca bağlı trombositopeniler (heparin, antiagregan ve trombolitik), romatizmal hastalıklar (sistemik lupus eritematozus, antifosfolipid sendromu vb), kronik viral infeksiyonların seyrinde izlenen trombositopeniler (HIV infeksiyonu gibi), kronik karaciğer hastalığı seyrinde izlenen trombositopeniler]
4. Solid ya da hematolojik malignite varlığı

Tespit edilen hastaların elektronik dosyalarından dahil etme ve dışlama kriterlerimiz ele alınarak ve tüm dosya verilerine ulaşılabilen 278 hasta çalışmamıza dahil edildi. Çalışmaya alınan tüm hastalara çalışmanın amacı hakkında ayrıntılı bilgi verilerek bilgilendirilmiş gönüllü onam formu imzalatıldı.

Trakya bölgesi (Çanakkale, Edirne, Kırklareli ve Tekirdağ illeri) için nüfus verileri Türkiye İstatistik Kurumu'nun 6 Şubat 2024 tarihli adrese bağlı nüfus kayıt sisteminin halka açık veri sisteminden 1 Eylül 2024 tarihinde kaydedildi.

Çalışmamızda yaş, cinsiyet, kan sayımı, kullanılan tedaviler (reçeteler, raporlar, epikrizler temel alınarak), kullanılan ek ilaçlar, ek kronik hastalıklar, tedavi yanıtı hasta bazlı tarih sırası ile değerlendirildi ve kaydedildi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Edirne ili içerisinde bulunan Üniversite Hastanemiz, komşu illerden Kırklareli, Tekirdağ ve Çanakkale'den sevk yolu ile hasta kabul etmektedir. Hastanemizin yıllık yatan ve poliklinik hasta sayıları, çalışmamızın kapsamındaki 2012-2022 yılları arasında olmak üzere hastanenin web sayfasından tespit edilmiş ve kaydedilmiştir. İnsidans oranları 18 yaş ve üzeri 100.000 kişide bir olarak hesaplanmıştır. Poisson dağılımı kullanılarak %95 güven aralığı belirlenmiş Poisson dağılımı e Poisson standart hatası dağıtım payının kikaresine dayandırıldı.

İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 20.0 for Windows (Lisans No: 10240642) programı kullanılarak yapıldı. Normal dağılıma uyan sürekli değişkenlerin iki grupta karşılaştırılması için Student t testi, ikiden fazla grupta karşılaştırılması için ANOVA ve sonrasında Tukey çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan sürekli değişkenlerin iki grupta karşılaştırılması için Mann Whitney U testi, ikiden fazla grupta karşılaştırma için ise Kruskal wallis testi uygulandı. Kategorik değişkenlerin ilişkisini ortaya koymak için Chi Square testi ve gerekli durumlarda Fischer Exact testi uygulandı. Tüm değerlendirmelerde $p<0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

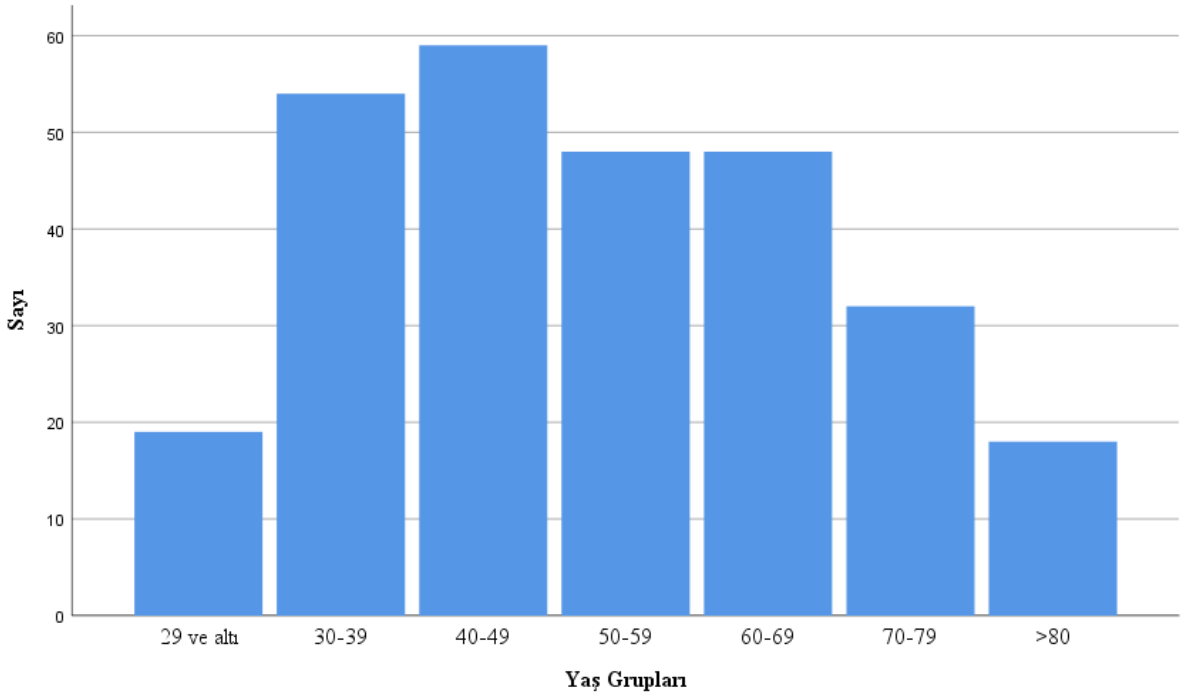
Çalışmamıza 01.01.2012 ile 31.12.2022 tarihleri arasında Hematoloji Servisi'nde ve Hematoloji Polikliniği'nde takip edilen toplam 278 İTP tanılı hasta dahil edildi. Hastaların 85'i erkek (%30,6), 193'ü kadındı (%69,4). Yaş ortanca değeri 52 yıl idi (minimum 19, maksimum 94). 278 hastanın 19'u (%6,8) 29 yaş ve altı, 54'ü (%19,4) 30-39 yaş arası, 59'u (%21,2) 40-49 yaş arası, 48'i (%17,3) 50-59 yaş arası, 48'i (%17,3) 60-69 yaş arası, 32'si (%11,5) 70-79 yaş arası, 18'i (%6,5) 80 yaş üzeri idi.

Hastaların yaşları gruplarına göre dağılımı Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4. İmmün trombositopeni tanılı hastaların yaş grubuna göre dağılımı

	Sıklık	**Yüzde**
29 ve altı	19	6,8
30-39	54	19,4
40-49	59	21,2
50-59	48	17,3
60-69	48	17,3
70-79	32	11,5
>80	18	6,5
Toplam	278	100

Hastaların, onluk yaş gruplarına göre dağılımı Şekil 1'de grafik olarak gösterilmiştir.



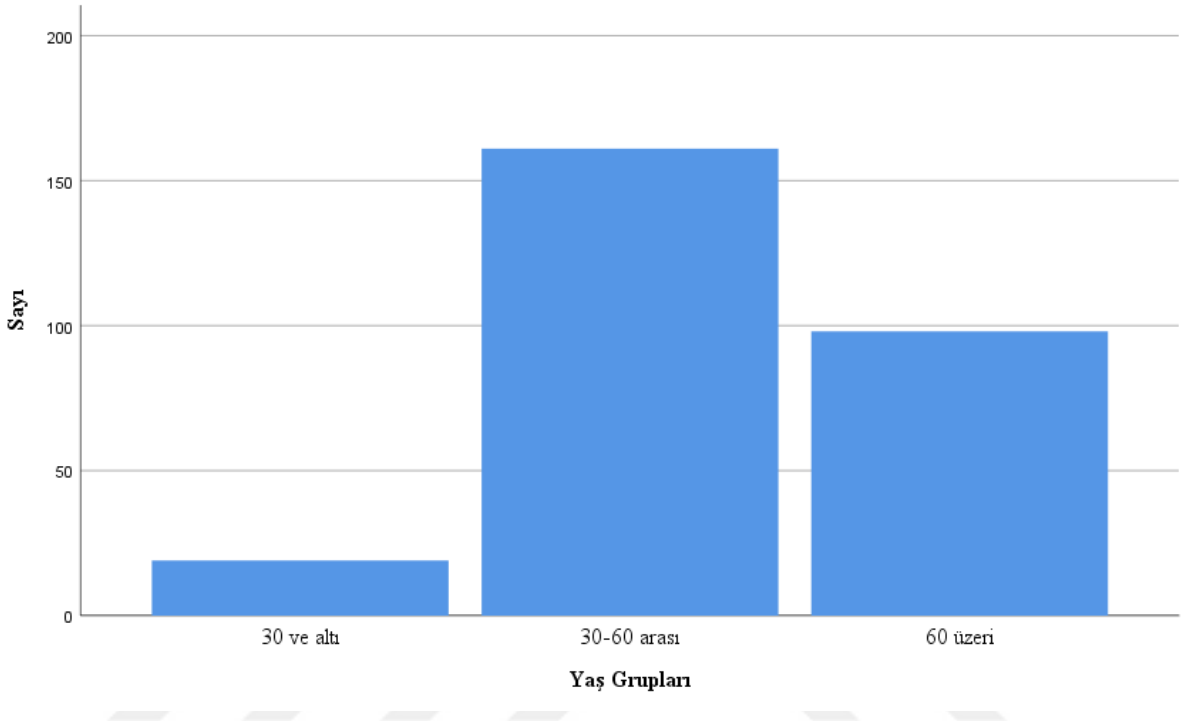
Şekil 1. İmmün trombositopeni tanılı hastaların yaş grubuna göre dağılım grafiği

İmmün trombositopeni ile takibimizdeki 278 hastanın 30 yıllık yaş gruplarına göre dağılıma bakıldığında ise hastaların 19'unun (%6,8) 30 yaş altı, 161'inin (%57,9) 30-60 yaş arası, 98'inin (%35,3) 60 yaş ve üzeri olduğu izlendi. İmmün trombositopeni tanılı hastaların 30 yıllık yaş gruplarına göre dağılımı Tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5. İmmün trombositopenili hastaların 30 yıllık yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş	**Sıklık**	**Yüzde**
30 altı	19	6,8
30-60 arası	161	57,9
60 ve üzeri	98	35,3
Toplam	278	100

Onluk yaş dilimleri yanında, toplum genelinde genç erişkin, erişkin ve yaşlı olarak hastaları sınıfladığımızda hastaların büyük çoğunluğunun erişkin grupta (30-59 yaş arası) olduğu gözlendi ve Şekil 2'de gösterildi.



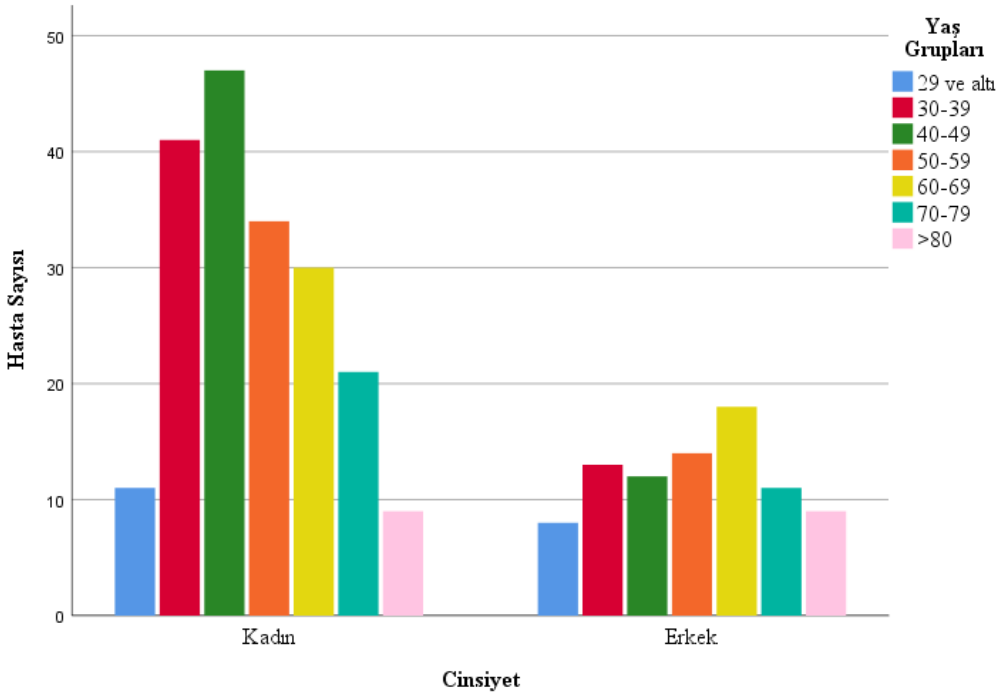
Şekil 2. İmmün trombositopeni tanılı hastaların 30 yıllık yaş gruplarına göre dağılım grafiği

Cinsiyet ve yaş arasındaki ilişki çerçevesinde cinsiyet ve yaş gruplarını ayrı ayrı ele aldığımızda ise 29 yaş ve altı 19 hastanın 11'inin kadın ve 8'inin erkek olduğu, 30-39 yaş aralığındaki 54 hastanın 41'inin kadın ve 13'ünün erkek olduğu, 40-49 yaş aralığındaki 59 hastanın 47'sinin kadın ve 12'sinin erkek olduğu, 50-59 yaş aralığındaki 48 hastanın 34'ünün kadın ve 14'ünün erkek olduğu, 60-69 yaş aralığındaki 48 hastanın 30'unun kadın ve 18'inin erkek olduğu, 70-79 yaş aralığındaki 32 hastanın 21'inin kadın ve 11'inin erkek olduğu, 80 yaş ve üzerindeki 18 hastanın 9'unun erkek ve 9'unun kadın olduğu görüldü.
Cinsiyet ve yaş arasındaki ilişki çerçevesinde cinsiyet ve yaş gruplarını ayrı ayrı ele aldığımızda elde ettiğimiz veriler Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. İmmün trombositopeni tanılı hastalarda yaş ve cinsiyet dağılımı

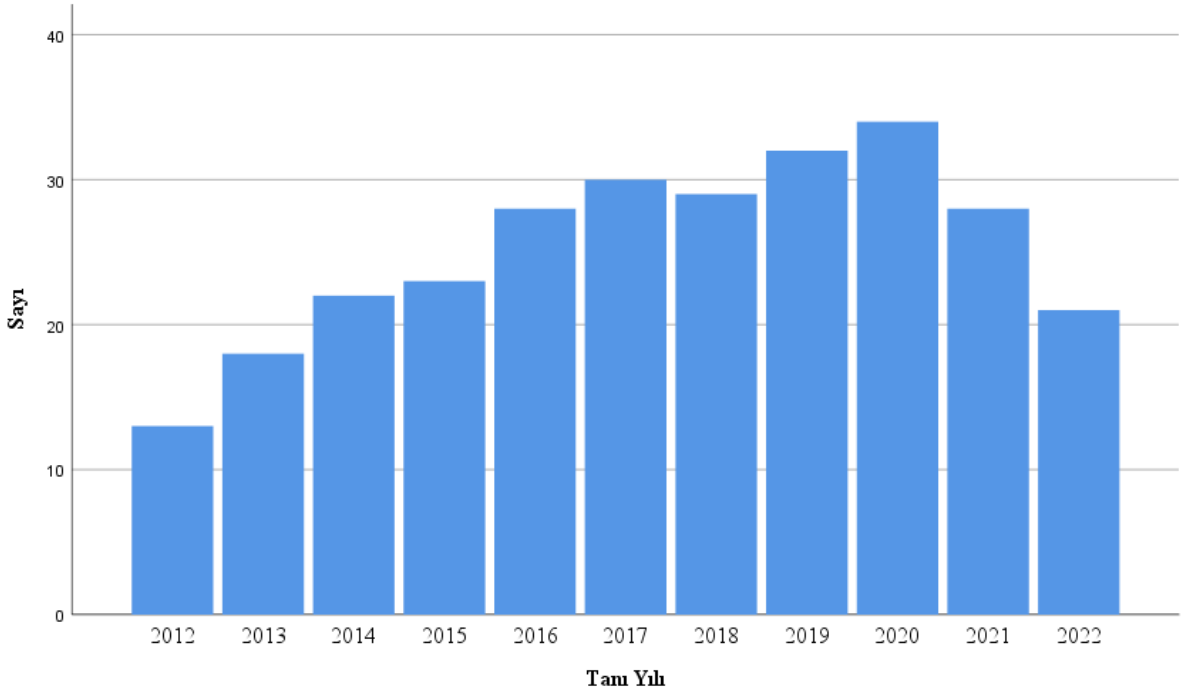
Yaş Grupları	Cinsiyet		Toplam
	Kadın	Erkek	
29 ve altı	11	8	19
30-39	41	13	54
40-49	47	12	59
50-59	34	14	48
60-69	30	18	48
70-79	21	11	32
>80	9	9	18
Toplam	193	85	278

İmmün trombositopeni tanılı hastalarımızın yaş ve cinsiyet dağılımına bakıldığında 80 yaş altı tüm gruplarda kadınlarda İTP'nin daha fazla görüldüğü ancak 80 yaş üzeri grupta kadın ve erkek sayısının eşit olduğunu gözlemledik. İmmün trombositopeni tanılı hastalarda yaş ve cinsiyet dağılımını gösteren grafik Şekil 3'te verilmiştir.



Şekil 3. İmmün trombositopeni tanılı hastaların yaş ve cinsiyete göre dağılım grafiği

Yıllara göre yeni tanı birincil İTP olgularımız ele alındığında, 2012 yılında 13, 2013 yılında 18, 2014 yılında 22, 2015 yılında 23, 2016 yılında 28, 2017 yılında 30, 2018 yılında 29, 2019 yılında 32, 2020 yılında 34, 2021 yılında 28 ve 2022 yılında 21 vaka olduğu tespit edildi. Yıllara göre hasta sayısı dağıtımı Şekil 4'te gösterilmiştir.



Şekil 4. Yıllara göre İTP tanısı alan hastaların sayısı

Yıllık İTP insidansı yeni tanı konulmuş birincil İTP hastaları ve nüfus sayımı bilgileri ile hesaplanmış iken, yıllık birincil İTP prevalansı ise belirlenen yıl içerisinde birincil İTP tanısı ile tanı ve takibi yapılmış hastalar yıllık nüfus miktarı bilgisi kullanılarak kullanılarak yapılmıştır. Çalışma süresi olan 2012-2022 yılları arasında bölgemizdeki İTP genel prevalansı 37.4/100.000(P5% CI:34.2-41.6) olarak tespit edildi. Kadınlar arasında (42/100.000, %95 CI:36.1-41,6) prevalans erkeklerden daha yüksek idi (31,9/100.000, %95 CI:34,4-37,1).
Çalışma dönemi içerisinde ortalama yıllık birincil İTP insidans oranı 3,12/100.000 (95% CI:1,68-4,93) olarak hesaplandı. Kadınlarda ortalama yıllık birincil İTP insidansı 5,11/100.000 (95%CI:2,89-6,16) ve erkeklerde ortalama yıllık birincil İTP insidansı ise 2,89/100.000 (95%CI: 1,13-3,96) olarak hesaplanmıştır.

Tanı sırasında ortalama trombosit değeri 26.57 $x10^9$/L (minimum 1 $x10^9$/L, maksimum 109 $x10^9$/L) idi. Tanı anındaki lenfosit sayıları ele alındığında ortalama lenfosit sayısı 1.9 $x10^9$/L (minimum 0.24-maksimum 8.7 $x10^9$/L) idi. Hastaların tanı sırasındaki trombosit sayıları gruplandığında %65,5 hastada 30 $x10^9$/L altında değerler olduğu gözlendi.

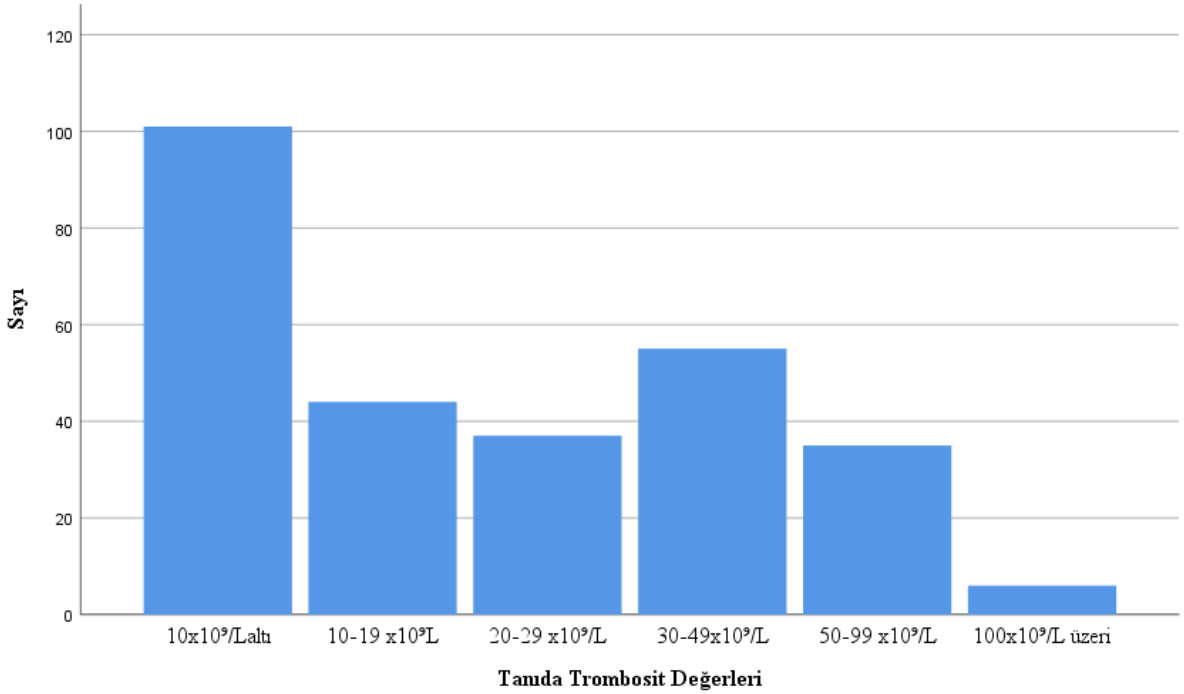
İmmün trombositopeni tanısı ile takip ettiğimiz hastaların tanı anındaki trombosit değerlerini ayrı ayrı ele aldığımızda başvuru anında 278 hastadan 101'inin (%36,3) tanı anındaki trombosit değerinin 10 $x10^9$/L altında olduğu, 44'ünün (%15,8) tanı anındaki trombosit değerinin 10-19 $x10^9$/L aralığında olduğu, 37'sinin (%13,3) tanı anındaki trombosit değerinin 20-29 $x10^9$/L aralığında olduğu, 55'inin (%19,8) tanı anındaki trombosit değerinin 30-49 $x10^9$/L aralığında olduğu, 35'inin (%12,6) tanı anındaki trombosit değerinin 50-99 $x10^9$/L aralığında olduğu ve 6'sının (%2,2) tanı anı trombosit değerinin 100 $x10^9$/L üzerinde olduğu görülmüştür.

İmmün trombositopeni tanılı hastaların tanı sırasındaki trombosit değerlerine ilişkin veriler Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7. İmmün trombositopeni tanılı hastaların tanı sırasındaki trombosit değerleri

Trombosit değerleri (hücre $x10^9$/L)	**Sıklık**	**Yüzde**
10 $x10^9$/L ve altı	101	36,3
10 $x10^9$/L -19 $x10^9$/L	44	15,8
20 $x10^9$/L -29 $x10^9$/L	37	13,3
30 $x10^9$/L -49 $x10^9$/L	55	19,8
50 $x10^9$/L -99 $x10^9$/L	35	12,6
100 $x10^9$/L ve üzeri	6	2,2
Toplam	278	100

İmmün trombositopeni tanılı hastaların tanı anındaki trombosit değerlerinin dağılım grafiği Şekil 5'te verilmiştir.



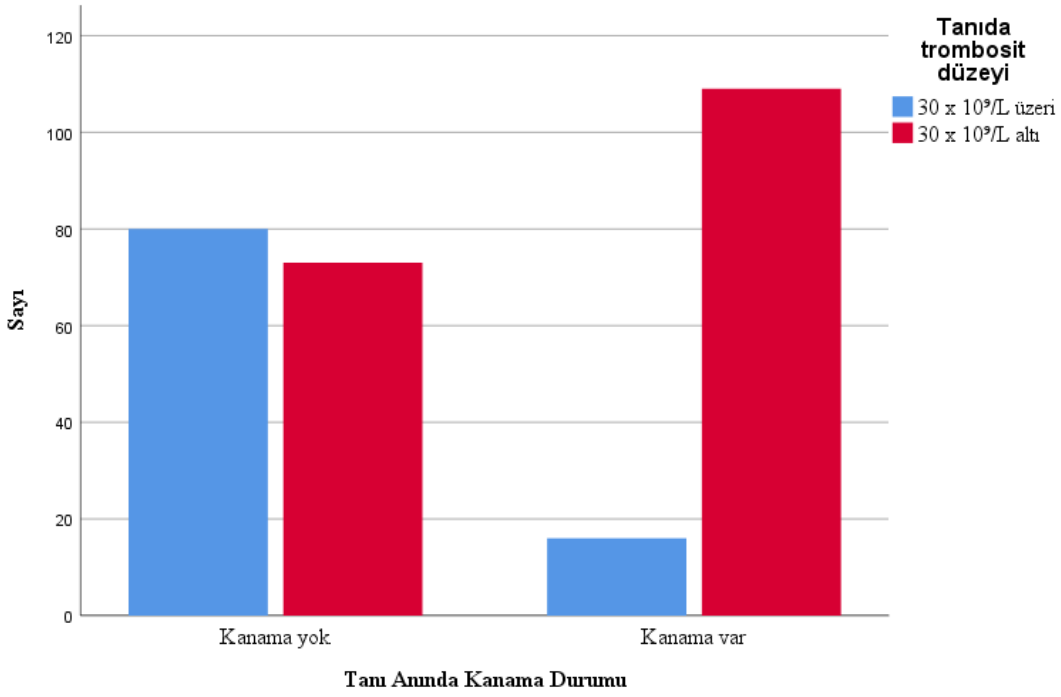
Şekil 5. İmmün trombositopeni tanılı hastaların tanı anındaki trombosit değerlerinin grafiği

Trombosit sayısının yanında kanama varlığı da sayıdan bağımsız bir tedavi endikasyonu olabildiğinden yaptığımız değerlendirmede tanı sırasında 278 hastadan 125'inin kanaması olduğu gözlendi. Kanama varlığı ve trombosit sayısı ele alındığında, tanı sırasında kanaması olan 125 hastanın 109'unun tanı anı trombosit değerinin 30 x10^9/L altında olduğu, 16'sının tanı anındaki trombosit sayısının 30 x10^9/L üzerinde olduğu görüldü. Kanaması olmayan 153 hastanın ise 80'inin tanı anı trombosit sayısının 30 x10^9/L üzerinde olduğu, 73'ünün tanı anı trombosit sayısının 30 x10^9/L altında olduğu izlendi. İmmün trombositopeni tanılı hastalarımızın tanı anındaki trombosit değerleri ve kanama varlığı olup olmadığına ilişkin veriler Tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8. İmmün trombositopeni tanılı hastaların tanı anı trombosit değerleri ve kanama varlığı

Tanı anındaki trombosit sayısı (hücre x10^9/L)	Tanı anında kanama		Toplam
	Yok	Var	
30 x10^9/L üzeri	80	16	96
30 x10^9/L altı	73	109	182
Toplam	153	125	278

İmmün trombositopeni tanılı hastaların tanı anındaki trombosit değerleri ve kanama varlığına ait verilerin grafiği Şekil 6'da verilmiştir.



Şekil 6. İmmün trombositopeni tanılı hastaların tanı anındaki trombosit sayıları ve kanama varlığı ilişkisini gösteren grafik

Daha düşük trombosit sayılarının kanama açısından riskini değerlendirmek amacı ile yaptığımız alt grup analizinde ise tanı anında kanaması olan 125 hastadan 68'inin trombosit sayısının 10 x10^9/L altı olduğu, 26'sının trombosit sayısının 10-19 x10^9/L aralığında olduğu, 15'inin trombosit sayısının 20-29 x10^9/L aralığında olduğu, 13'ünün trombosit sayısının 30-49 x10^9/L aralığında olduğu, 2'sinin trombosit sayısının 50-99 x10^9/L aralığında olduğu ve 1'inin

trombosit sayısının 100 x10^9/L üzerinde olduğu ve kanaması bulunan hastaların büyük çoğunluğunun trombosit sayısının 10 x10^9/L altında olduğu gözlendi. İTP tanılı hastaların tanı anındaki trombosit sayısı ve kanama varlığını gösteren alt grup analizi verileri Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. İmmün trombositopeni tanılı hastaların tanı anındaki trombosit sayıları ve kanama varlığı ile ilgili alt grup analizi

Tanı anındaki trombosit sayısı (hücre x10^9/L)	**Tanı anında kanama**		**Toplam**
	Yok	**Var**	
10 x10^9/L altı	33	68	101
10 x10^9/L -19 x10^9/L	18	26	44
20 x10^9/L -29 x10^9/L	22	15	37
30 x10^9/L -49 x10^9/L	42	13	55
50 x10^9/L -99 x10^9/L	33	2	35
100 x10^9/L ve üzeri	5	1	6
Toplam	153	125	278

Antinükleer antikor varlığı 58 hastada (%20,9) izlenmiş olmak ile birlikte sistemik lupus eritematozis tanı kriterlerini karşılayan hasta bulunmuyordu.

Viral infeksiyon klinik bulguları ise 30 hastada (%10,8) izlenmiş olup tamamı üst solunum yolu infeksiyonları şeklinde ve tedavi gerektirmeyen düzeydeydi.

Tüm hastaların tedavi endikasyonu varlığında ilk basamakta kortikosteroid kullandığı bilinmekte. Hangi kortikosteroid tipinin merkezimizde tercih edildiği incelendiğinde 278 hastadan 15'inin (%,4) kortikosteroid almadığı, 248'inin (%89,2) metilprednizolon tedavisi aldığı, 15'inin (%5,4) ise deksametazon tedavisi aldığı ve merkezimizde tedavi endikasyonu olması halinde tedavi olarak ilk basamak kortikosteroid tedavisi olarak metilprednizolonun dekzametazona tercih edildiği gözlendi. Hastaların kortikosteroid kullanıp kullanmadığı, kullandı ise hangi kortikosteroid tipinin tercih edildiğine ait sayısal veriler Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10. İmmün trombositopeni tanılı hastalarda kortikosteroid tercihleri

Kortikosteroid	Sıklık	Yüzde
Almamış	15	5,4
Metilprednizolon	248	89,2
Deksametazon	15	5,4
Toplam	278	100

Uluslararası rehberler ve ülkemizdeki uzlaşı raporuna göre, ikinci basamak tedavide TPO-RA'lar, splenektomi ya da rituksimab kullanılabilmektedir. İmmün trombositopeni tanısı ile takip ettiğimiz 278 hastamızda ikinci basamak tedavide 241'i (%86,7) için eltrombopag, 28'i (%10,1) için splenektomi, 9'u (%3,2) için splenektominin tercih edildiği tespit edilmiştir. Merkezimizde kortikosteroide dirençli ya da sonrasında nüks etmiş hastalarda ikinci basamakta tercih edilen tedaviler ve buna ilişkin sayısal veriler Tablo 11'de verilmiştir.

Tablo.11 İmmün trombositopeni tanılı hastalarda kortikosteroide dirençli veya nüks etmiş haslalarda ikinci basamak tedavi tercihleri

İkinci basamak tedavi seçeneği	Sıklık	Yüzde
Eltrombopag	241	86,7
Splenektomi	28	10,1
Rituksimab	9	3,2
Toplam	278	100

Tanı sırasında veya sonraki takibinde hayatı tehdit edici kabul edilen kanama geçirerek İVİg kullanılan hasta sayısı 125 (%45), İVİg kullanılmayan hasta sayısı 153 (%55) idi. İTP tanılı hastalarda İVİg kullanankullanımına ilişkin sayısal veriler Tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 12. İmmün trombositopeni tanılı hastalarda İVİg kullanımı

İVİg kullanımı	Sıklık	Yüzde
Yok	153	55
Var	125	45
Toplam	278	100

İVİg: İntravenöz İmmünglobulin

İmmün trombositopeni tanısı ile takip edilen ve İVİg kullanılan 125 hastadan 62'sinin tanı anında kanaması olduğu ve 63'ünün tanı anında kanaması olmadığı görüldü. Toplam kullanım yanında tanı anındaki İVİg kullanımı ile takipte hayatı tehdit edici kanamanın daha az olduğu görüldü.

Tanı anında kanama varlığı ve İVİg kullanımına ilişkin sayısal veriler Tablo 13'te verilmiştir.

Tablo 13. Tanı anında İVİg kullanımı ve hayatı tehdit edici kanama ile ilgili sayısal veriler

İVİg kullanımı	**Tanı anında kanama**		**Toplam**
	Yok	**Var**	
Yok	90	63	153
Var	63	62	125
Toplam	153	125	278

İVİg: İntravenöz İmmünglobulin

İntravenöz immünglobulin kullanımının hangi trombosit sayısı varlığında daha çok tercih edildiği ele alındığında ise tanı anındaki trombosit sayısı 10 x10^9/L altında olan 101 hastadan 62'sinin İVİg kullandığı ve 39'unun İVİg kullanmadığı, tanı anındaki trombosit sayısı 10-19 x10^9/L aralığında olan 44 hastadan 22'sinin İVİg kullandığı ve 22'sinin İVİg kullanmadığı, tanı anı trombosit sayısı 20-29 x10^9/L olan 37 hastadan 9'unun İVİg kullandığı ve 28'inin İVİg kullanmadığı, tanı anı trombosit sayısı 30-49 x10^9/L olan 55 hastadan 22'sinin İVİg kullandığı ve 33'ünün İVİg kullanmadığı, tanı anı trombosit sayısı 50-99 x10^9/L olan 35 hastanın 10'unun İVİg kullandığı ve 25'inin İVİg kullanmadığı, tanı anı trombosit sayısının 100 x10^9/L üzerinde olan 6 hastadan hiçbirinin İVİg kullanmadığı izlendi. Bu sonuçlara göre İVİg kullanımının kanamanın daha sık olduğu grupta (10 x10^9/L ve altı) daha fazla olduğu gözlendi. Tanı anındaki trombosit sayılarına göre İVİg kullanılan hastaların sayıları ve trombosit değerine göre dağılımları Tablo 14'te verilmiştir.

Tablo 14. İVİg kullanımı ile trombosit sayısı arasındaki ilişkiye ait veriler

İVİg kullanımı	Tanı anındaki trombosit sayısı					
	10 x10^9/L altı	**10 x10^9/L 19 x10^9/L**	**20 x10^9/L -29 x10^9/L**	**30 x10^9/L -49 x10^9/L**	**50 x10^9/L -99 x10^9/L**	**100 x10^9/L ve üzeri**
Yok	39	22	28	33	25	6
Var	62	22	9	22	10	0
Toplam	101	44	37	55	35	6

Vinka alkaloidleri, mikofenolat mofetil ve siklosporin gibi immünsupresiflerin kullanımı 25 hastada (%9) gözlenmiş olup, hepsi kortikosteroid, TPO-RA, splenektomi ve rituksimab tedavilerine dirençli olgulardı.

İmmün trombositopenide yanıt, sürdürülebilir ve kanamanın görülmediği ≥ 30 x 10^9/L trombosit değeri olarak ele alındığında; 6 hastada (%2,2) mevcut tüm tedavilere ve tedavi kombinasyonlarına dirençli hastalık gözlenmiştir. Dirençli bu 6 hastanın splenektomi sonrasında da hastalığının dirençli/nüks durumda olduğu gözlenmiştir.

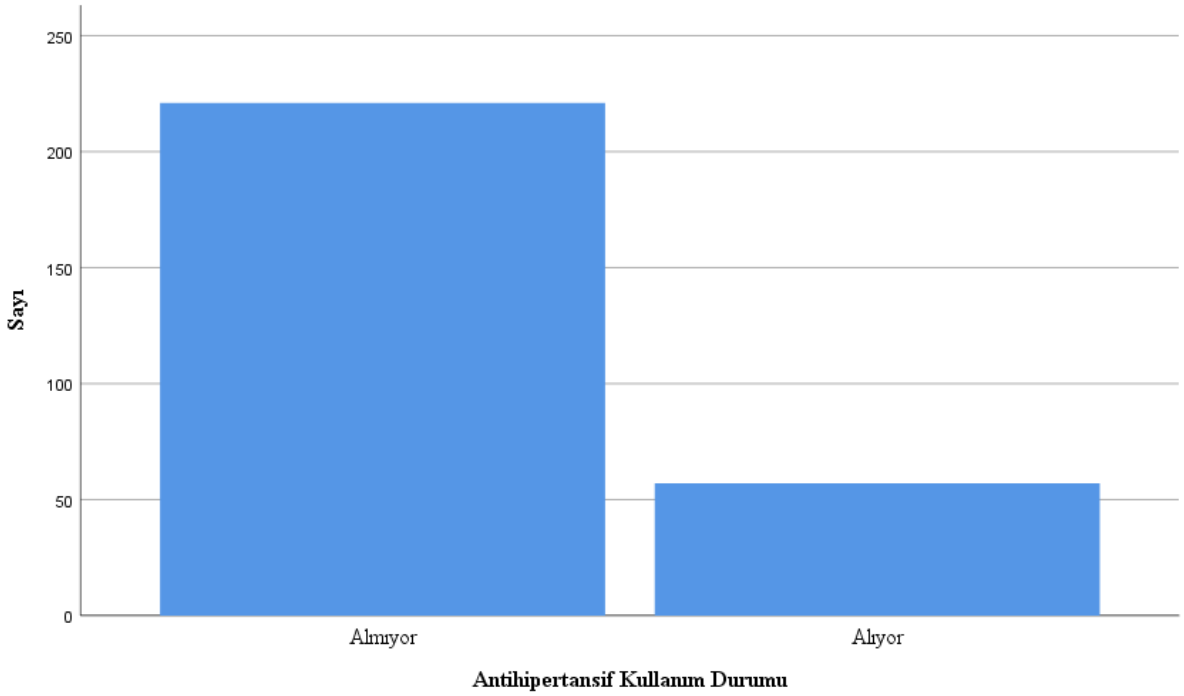
Hiç tedavi almaksızın izlenen 6 hasta dışında, 14 hastada (%5) yalnızca kortikosteroidler ile tedavinin yeterli olduğu, 241 hastada 50 mg eltrombopag tedavisinin yeterli olduğu (%86,7%), 17 hastada (%6,1) eltrombopag tedavisinin 75 mg dozuna yükseltildiği gözlendi.

Takipte 23 hastada eltrombopag tedavisinin dozunun azaltılarak kesildiği (%8,3) gözlendi.

Tedavinin bireyselleşmesi ve hatta kişinin zaman içerisindeki değişimine göre sürekli bir değişim halinde olması gerektiği artık kılavuzlarda yer almakta iken, çalışmamızda hastaların eşlik eden ilaçlarını ve gereksinimlerini ele aldığımızda, toplam 278 birincil İTP tanılı hastanın 57'sinde hipertansiyon tanısı (%20,5), 18'inde tip iki diyabet tanısı (%6.5) olduğu ve buna yönelik tedavi kullanıldığı, 17 hastada koroner arter hastalığı tanısı ile antiagregan kullanıldığı (%6,1) ve 2 hastada ise atriyal fibrilasyon tanısı ile (%0,7) antikoagulan kullanıldığı gözlendi. İTP tanılı hastaların antihipertansif kullanımı Tablo 15'te ve Şekil 7'de gösterilmiştir.

Tablo 15. Antihipertansif tedavi kullanım durumu

Antihipertansif	Sıklık	Yüzde
Almıyor	221	79,5
Alıyor	57	20,5
Toplam	278	100

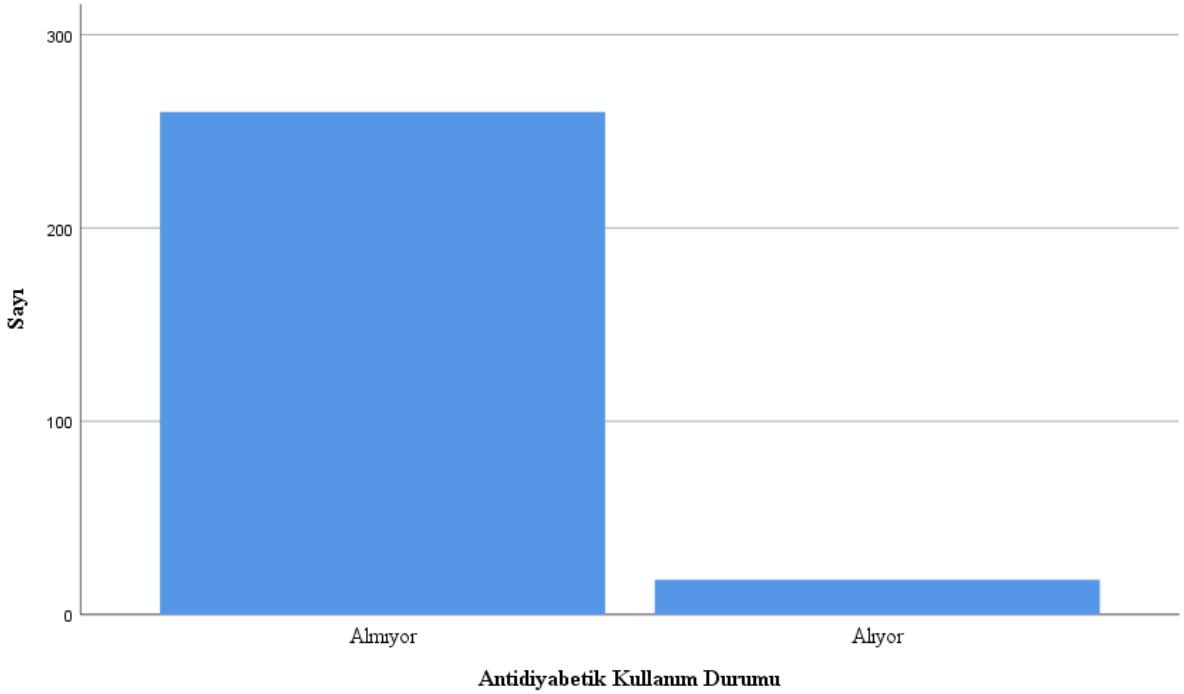


Şekil 7. Antihipertansif tedavi alan İTP hastalarının oranını gösteren grafik

İmmün trombositopeni tanılı hastalarda antidiyabetik kullanım durumu Tablo 16 ve Şekil 8'de gösterilmiştir.

Tablo 16. Antidiyabetik tedavi kullanım durumu

Antidiyabetik	Sıklık	Yüzde
Almıyor	260	93,5
Alıyor	18	6,5
Toplam	278	100

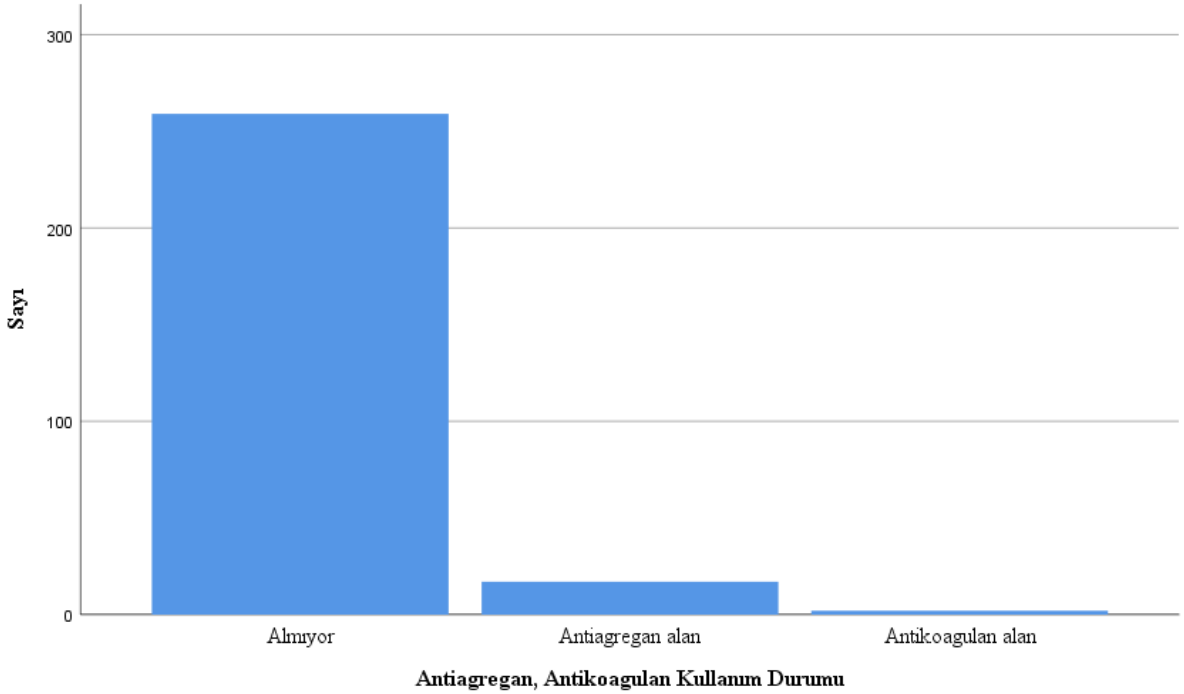


Şekil 8. Antidiyabetik tedavi alan İTP hastalarının oranını gösteren grafik

İmmün trombositopeni tanılı hastalarda antiagregan ve/veya antikoagulan kullanım durumu Tablo 17 ve Şekil 9'da verilmiştir.

Tablo 17. Antiagregan ve/veya antikoagulan kullanım durumu

Antiagregan ve/veya antikoagulan	**Sıklık**	**Yüzdelik**
Almıyor	259	93,2
Antiagregan	17	6,1
Antikoagulan	2	0,7
Toplam	278	100,0



Şekil 9. Antiagregan ve/veya antikoagulan tedavi alan İTP hastalarının oranını gösteren grafik

287 hastanın birincil İTP tanısı öncesinde venöz tromboemboli atağı geçirme öyküsü ele alındığında hiçbir hastanın tanı öncesinde bir venöz tromboemboli atağı geçirmediği gözlendi. Birincil İTP tanısı konulduktan sonraki takip süresince geçirilen olaylar ele alındığında hastaların 262'sinin (%94,2) tromboembolik olay yaşamadığı, 8 hastanın (%2,9) venöz tromboemboli atağı geçirdiği, 8 hastanın (%2,9) arteriyel tromboemboli atağı geçirdiği izlendi. İTP tanılı hastaların tanı anından itibaren yaşadığı tromboembolik olaylara ait sayısal veriler Tablo 18'de verilmiştir.

Tablo 18. İmmün trombositopeni tanılı hastaların tanı sonrasında yaşadığı tromboembolik olaylar

Venöz tromboemboli veya arteriyel tromboemboli	**Sıklık**	**Yüzde**
Geçirmemiş	262	94,2
Derin ven trombozu ve/veya pulmoner tromboemboli	8	2,9
Serebrovasküler olay ve/veya myokard enfarktüsü	8	2,9
Toplam	278	100

Bu hastalar geçirdikleri tromboemboli atağı açısından tek tek ele alındığında venöz tromboz atağı geçiren 8 hastadan birinin 43 yaşında kadın olduğu, İTP tanısının 13.ayında, eltrombopag 50 mg altında 7.ayında ve trombosit sayısının 81 $x10^9$/L olduğu, risk faktörü olarak 2 aydır oral kontraseptif kullandığı görüldü. Hastalardan diğerinin 70 yaşında erkek olduğu, İTP tanısının 31.ayında, eltrombopag 75 mg altında 17.ayında ve trombosit sayısının 112 $x10^9$/L olduğu, risk faktörü olarak immobilizasyon tespit edildiği görüldü. Hastalardan bir diğerinin 32 yaşında erkek olduğu, İTP tanısının 31.ayında eltrombopag, 50 mg tedavisi altında 8.ayında ve trombosit sayısının 61 $x10^9$/L olduğu, tespit edilebilen bir risk faktörü olmadığı görüldü. Hastalardan bir diğerinin 45 yaşında erkek olduğu, İTP tanısının 21.ayında, eltrombopag 75 mg tedavisi altında 11.ayında ve trombosit sayısının 77 $x10^9$/L olduğu, tespit edilebilen bir risk faktörü olmadığı görüldü. Hastalardan bir diğerinin 60 yaşında erkek olduğu, İTP tanısının 41.ayında ilaçsız takip edilmekte iken trombosit sayısının 108 $x10^9$/L olduğu ve risk faktörü olarak akciğer kanseri tanısı olduğu görüldü. Hastalardan bir diğerinin 53 yaşında kadın olduğu, İTP tanısının 15.ayında, eltrombopag 50 mg tedavisi altında 17.ayında trombosit sayısının 78 $x10^9$/L olduğu ve risk faktörü olarak over kanseri tanısı olduğu izlendi. Hastalardan bir diğerinin 92 yaşında erkek olduğu, İTP tanısının 33.ayında ilaçsız takip edilmekte iken trombosit sayısının 144 $x10^9$/L olduğu ve tespit edilebilen bir risk faktörü olmadığı görüldü. Hastalardan bir diğerinin ise 87 yaşında kadın olduğu, İTP tanısının 41.ayında, eltrombopag 50 mg tedavisinin 15.ayında trombosit sayısının 171 $x10^9$/L olduğu ve tespit edilebilen bir risk faktörünün olmadığı görüldü.

Ateriyel tromboz geçiren 8 hastadan birinin 64 yaşında erkek olduğu, İTP tanısının 16.ayında, eltrombopag 50 mg tedavisinin 11.ayında trombosit sayısının 112 $x10^9$/L olduğu ve tespit edilebilen bir risk faktörü olmadığı görüldü. Hastalardan birinin 71 yaşında erkek olduğu, İTP tanısının 21.ayında, ilaçsız takip edilmekte iken trombosit sayısının 181 $x10^9$/L olduğu ve tespit edilebilen bir risk faktörü olmadığı görüldü. Hastalardan birinin 51 yaşında erkek olduğu, İTP tanısının 11.ayında, eltrombopag 50 mg tedavisinin 8.ayında trombosit sayısının 314 $x10^9$/L olduğu ve risk faktörü olarak tütün ürünleri kullanımı ve hipertansiyon tanısı olduğu görüldü. Hastalardan birinin 63 yaşında erkek olduğu, İTP tanısının 13.ayında, eltrombopag 75 mg tedavisi altında 1.ayında trombosit sayısının 21 $x10^9$/L olduğu ve risk faktörü olarak renal hücreli karsinom tanısı olduğu görüldü. Hastalardan birinin 75 yaşında kadın olduğu, İTP tanısının 21.ayında, eltrombopag 50 mg tedavisi altında 13.ayında trombosit sayısının 124 $x10^9$/L olduğu ve tespit edilebilen bir risk faktörü olmadığı görüldü. Hastalardan birinin 71 yaşında kadın olduğu, İTP tanısının 23.ayında ilaçsız takip edilmekte iken trombosit sayısının

131 x10^9/L olduğu ve risk faktörü olarak hipertansiyon tanısı olduğu görüldü. Hastalardan birinin 78 yaşında kadın olduğu, İTP tanısının 31.ayında, eltrombopag 50 mg tedavisi altında 16.ayında trombosit sayısının 81 x10^9/L olduğu ve risk faktörü olarak hipertansiyon tanısı olduğu görüldü. Hastalardan birinin ise 67 yaşında erkek olduğu, İTP tanısının 47.ayında, kortikosteroide ek olarak eltrombopag 50 mg tedavisi altında 1.ayında trombosit sayısının 11 x10^9/L olduğu ve risk faktörü olarak tütün ürünleri kullanımı ve rektum kanseri tanısı olduğu görüldü.

İmmün trombositopeni tanısı ile takip edilmekte iken venöz tromboz atağı geçiren hastalara ilişkin veriler Tablo 19'da ve arteriyel tromboz atağı geçiren hastalara ilişkin veriler Tablo 20'de verilmiştir.

Tablo 19. Venöz tromboz geçiren hastaların risk faktörleri ile değerlendirilmesi

Hasta numarası	**Cinsiyet ve Yaş**	**Atak Geçirdiği sırada İTP Süresi ve Trombosit Sayısı**	**Atak Geçirdiği Sırada İTP Tedavisi ve tedavinin kaçıncı ayında olduğu**	**Venöz Tromboz Risk Faktörü Varlığı**
1	K/43	13 ay – 81 x 10^9/L	Eltrombopag 50 mg, 7. ayı	Oral Kontraseptif 2.ayı
2	E/70	31 ay – 112 x 10^9/L	Eltrombopag 75 mg, 17. ayı	İmmobilizasyon
3	E/32	37 ay – 61 x 10^9/L	Eltrombopag 50 mg, 8. Ayı	Tespit edilemedi
4	E/45	21 ay – 77 x 10^9/L	Eltrombopag 75 mg, 11. ayı	Tespit edilemedi
5	E/60	41 ay – 108 x 10^9/L	İlaçsız	Akciğer kanseri
6	K/53	15 ay – 78 x 10^9/L	Eltrombopag 50 mg, 17. ayı	Over kanseri tanısı
7	E/92	33 ay – 145 x 10^9/L	İlaçsız	Tespit edilemedi
8	K/87	41 ay – 171 x 10^9/L	Eltrombopag 50 mg, 15. ayı	Tespit edilemedi

İTP: İmmün trombositopeni.

Tablo 20. Arteriyel Tromboz Geçiren Hastaların Risk Faktörleri ile Değerlendirilmesi

Hasta numarası	Cinsiyet ve Yaş	Atak Geçirdiği sırada İTP Süresi ve Trombosit Sayısı	Atak Geçirdiği Sırada İTP Tedavisi ve tedavinin kaçıncı ayında olduğu	Ek Ateroskleroz Risk Faktörü Varlığı
1	64/E	16 ay – 112 x 10^9/L	Eltrombopag 50 mg 11.ayı	Tespit edilemedi
2	71/E	21 ay – 181 x 10^9/L	İlaçsız	Tespit edilemedi
3	51/E	11 ay – 314 x 10^9/L	Eltrombopag 50 mg, 8. Ayı	Sigara, Hipertansiyon
4	63/E	13 ay – 21 x 10^9/L	Eltrombopag 75 mg 1.ayı	Renal hücreli karsinom
5	75/K	21 ay – 124 x 10^9/L	Eltrombopag 50 mg 13. Ayı	Tespit edilemedi
6	71/K	23 ay – 131 x 10^9/L	İlaçsız	Tespit edilemedi
7	78/K	31 ay – 81 x 10^9/L	Eltrombopag 50 mg 16. Ayı	Hipertansiyon
8	67/E	47 ay – 11 x 10^9/L	Steroid + Eltrombopag 50 mg 1.ayı	Sigara, Rektum Kanseri

İTP: İmmün trombositopeni

TARTIŞMA

Edinsel bir kanama bozukluğu olan birincil İTP'nin sıklığı 1970'lerden itibaren otomatize kan sayımının geliştirilmesi ile birlikte artmıştır. Ancak ilk 20 yıla ait bu bilginin gerçek birincil İTP insidansından ziyade rastlantısal trombositopeni ile ilişkili olduğu yorumu yapılmaktadır. Avrupa ve Asya temelli çalışmalarda dünya genelinde yıllık birincil İTP insidansının 100.000 erişkinde 1 ila 6 arasında olduğu belirtilmekte ve prevalans, insidansı geçmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde prevalans erişkinlerde 100.000'de 12'dir (52, 53).

Çalışmalar birincil İTP hastalarının beşte birinin tanı sırasında asemptomatik olduğu ve tesadüfi trombositopeni tespiti ile tanı aldıkları ve gerçek semptomatik hastalığın daha az olduğu düşünülmektedir. Fransa'ya ait ulusal sağlık otoritesi verilerine göre tedavi gerektiren vakalar ele alındığında insidans 100.000'de 2.9 bulunmuş, hastaların en sıklıkla 60 yaş üzeri olduğu ve insidansın 75 yaş üzeri bireylerde ise 100.000'de 9'u bulduğu gösterilmiştir (54, 55).

Bu bakış açısı ile, yaşın birincil İTP patogenezinde önemli olduğu düşünülmüş ve çalışmalar bu yönde değerlendirilmiştir. Ek olarak yaş ile birlikte birincil İTP hastalarının trombosit sayılarının genç hastalara göre daha düşük seyrettiği yorumu yapılmıştır. Genel olarak, genç kadınları etkileyen bir hastalık olarak düşünülen birincil İTP için, genç erişkinlerde kadın cinsiyet hakimiyeti belirgindir ancak 60 yaş ve üzerinde erkek cinsiyet daha sık gözlenmektedir. Bu farklılık ve yaş ilerledikçe cinsiyet faktörünün daha az belirgin hale gelmesine ilişkin yorumda, cinsiyet hormonlarının bağışıklık sistemi üzerindeki ve immün fark ediş üzerindeki etkisinin önemi vurgulanmıştır. Yaş ilerledikçe ise her iki cinsiyet açısından otoimmünite ve otoinflamasyon artmaktadır (52).

Bizim çalışmamızda 10 yıllık bir dilim ele alınmış, ikincil tüm nedenler dışlanmış ve toplam hasta havuzumuzdaki hastaların 30-60 yaş arasında daha ağırlıklı olduğu, kadın cinsiyetin özellikle 30-60 yaş arasındaki hastalarda daha belirgin olduğu, sonraki yaşlarda bu hakimiyetin azaldığı ve 80 yaş ve üzerinde her iki cinsiyetin benzer seyrettiği gözlenmiştir. Bu bakış açısı ile gözlemlerimiz dünya geneli ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

İnsidans ve prevalansa ilişkin verilerimiz ele alındığınca, kliniğimizin 2000-2012 yılına ait verileri ve dünya geneli verilerini değerlendirmek mümkün olmuştur (56). Türkiye İstatistik Kurumu verilerine göre Üniversitemizin ilgi alanını teşkil eden Edirne, Kırklareli ve Çanakkale bölgesine ait son güncel veri Temmuz 2024'te yayımlanmış olup (Kontrolü 15 Kasım 2024 tek gerçekleştirilmiştir) 2022 yılında 18 yaş üzeri vatandaşlarımız için Çanakkale'de 439.312, Edirne 329.116, Kırklareli nüfusu ise 292.324 olarak hesaplanmıştır. Bu rakamlar, kliniğimizin 2000-2012 yıllarına ilişkin verileri ile değerlendirildiğinde il nüfusunun arttığı gözlenmektedir (toplam nüfus, o dönem için 616.000 kişi belirtilmekte iken, günümüzde 1.060.000 bulunmuştur). Hesaplanan birincil İTP insidansı, 2000-2012 yılları arasında yapılan çalışmada yıllık 2.92/100.000 kişi iken, bizim çalışmamızda 2012-2022 yılları arasında 3.12/100.000 olarak hesaplanmıştır. Kadın ve erkek cinsiyet için ayrı ayrı değerlendirildiğinde, 2000-2012 yılları arasında kadınlarda yıllık insidans 4.42/100.000, erkekler için ise 1.5/100.000 bildirilmiştir. Bizim güncel çalışmamızda ise 2012-2022 yılları arasında kadınlar için yıllık insidans 5,11/100.000 iken erkekler için ise 2.89/100.000 bulunmuştur. Görüldüğü gibi, genel yıllık insidans son on yıl içerisinde hem bölgesel olarak hem de dünya genelinde benzerdir. Cinsiyet ele alındığında bölgemizdeki güncel yıllık insidansta hafif artış olduğu gözlenmiştir.

Prevalans, insidansa göre daha genel bir veri olmak ile birlikte, yıl boyunca bakılan hem yeni hem de eski takipteki hastaları da kapsadığından hizmet sağlanması konusunda önemli bir bilgi vermektedir. 2000-2012 yılları arasındaki birincil İTP prevalansı yıllık 35.1/100.000 iken, çalışmamızda bu oran 2012-2022 yılları için yıllık 37.4/100.000 olarak hesaplanmıştır. Yine cinsiyet ayrı ayrı ele alındığında 2000-2012 yılına ait verilerde kadınlar için yıllık prevalans 53/100.000, erkekler için ise 18/100.000 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda ise 2012-2022 yıllarına ilişkin kadınlarda yıllık prevalans 42/100.000, erkeklerde ise 31.9/100.000 olarak hesaplanmıştır (56). Değişim, son on yılda erkeklerde birincil İTP prevalansının arttığı ve dünya ortalamasına yaklaştığı yönünde değerlendirilebilir.

Tanı konulduğu sırada en sıklıkla gözlenen klinik bulgu kanamadır. Kanamanın sıklığına ilişkin çeşitli hasta dizilerinde birbiri ile çelişecek kadar farklı veriler sunulmaktadır. Kanama, özelleşmiş kliniklere ait yayınlarda daha fazla olarak bildirilirken, rastlantısal kan

sayımında trombositopeni tespiti ile tanı konulan ve bu nedenle tedavi başlanmayan hastaların da kapsandığı toplum temelli çalışmalarda daha düşük sıklıkla bildirilmektedir (55). Bu nedenle kanamanın bildirimi, özelleşmiş kliniklerde daha titiz ve dolayısı ile daha şiddetli olarak bildirilmektedir. Dünya genelinde, birincil İTP hastalarında trombositopeni ile ilişkilendirilen kanama, herhangi bir ağırlık derecesindeki kanama için 2/3 hasta olarak vurgulanmaktadır. Kanamalar sıklıkla cilt ya da mukozal bölgelerde olup birincil hemostaz ilişkili kanama olarak değerlendirilmektedir. Kanamanın şiddeti değişken olabilir. 5000 üzerindeki erişkin hastaya ait kanama değerlendirme verilerinde kafa içi kanama sıklığı %1,4, merkezi sinir sistemi dışı ciddi kanama %9,6 olarak belirlenmiştir (55). Çalışmamızda 278 hastanın 125'inde herhangi bir ciddiyette kanama gözlenmiştir. Bu kanamaların hiçbirinin merkezi sinir sistemi kanaması olmadığı, 6 hastada gastrointestinal sistemde hastane yatışı gerektiren kanama olduğu ancak hayatı tehdit edici olmadığı gözlenmiştir. Kanamaların trombosit sayısı ile ilişkisi beklenildiği üzere vardır ve çalışmamızda 125 kanamanın 109'unda trombosit sayısının 30 x 10^9/L altında olduğu, 68 hastada ise trombosit sayısının 10 x 10^9/L altında olduğu gözlenmiştir. Literatürde olduğu gibi trombosit sayısının 20 x 10^9/L hatta 10 x 10^9/L altında olmasının klinik olarak önemli kanama riskini arttıran bir faktör olduğu belirtilmiştir (54). Her ne kadar trombosit sayısı ve klinik olarak anlamlı kanama arasındaki ilişki tam olarak ortada olmasa da farklı trombosit sayılarında kanama bulgularının farklı seyretmesi, bireysel farklılıkların önemini ortaya koymaktadır. Yaş, ek kronik hastalıklar, kullanılan ek tedaviler kanamanın belirleyicilerinden olmaktadır.

Birinci basamakta erişkin hastalarda tüm yaş grupları için kortikosteroidler önerilmektedir (29). Kortikosteroid tipi metilprednizolon ya da dekzametazon olabilir. Randomize kontrollü çalışmada dekzametazonun birinci hafta trombosit yanıtında daha üstün olduğu ancak genel yanıt oranlarının benzer olduğu gösterilmiştir (57). Ülkemizde yapılan bir çalışmada metilprednizolonun daha çok kullanıldığı, dekzametazon kullanım alışkanlığının daha geri planda olduğu gözlenmiştir. Çalışmamızda da 248 hastada metilprednizolon tercih edilmiş iken (%89,2), dekzametazon yalnızca 15 hastada kullanılmıştır (%5,4). Bu bulgu, ülkemiz geneli için benzerdir.

Uluslararası rehberler ve ülkemiz uzlaşı raporuna göre ikinci basamak tedavide TPO-RA, rituksimab ya da splenektomi önerilmektedir (29, 50). İkinci basamak tedavide dünya genelinde TPO-RA'lar splenektomiye tercih edilmekte, rituksimab da benzer şekilde splenektomiye göre tercih edilmektedir. Çalışmamızda %86,7 hastada TPO-RA, %10,1 hastada splenektomi, %3,2 hastada ise rituksimabın tercih edilmiş olduğunu gözlemledik.

Çalışmamızdaki splenektomi oranı, 2012-2022 yılları arasında yürütülmesi itibari ile ilk beş yıl içerisinde tercih edildiği, sonraki dönemlerde ise ikinci basamaktan ziyade çoklu tedavi direnci varlığında gündeme alındığı gözlemini de beraberinde getirmiştir. Dünya genelinde de 12. ayı dolduran kronik birincil İTP hastalarında splenektomi bir alternatif olarak ele alınmakta, ilk 12 ay içerisinde spontan remisyon olasılığı nedeni ile önerilmemektedir. TPO-RA'ların kullanımına ilişkin, %8 hastada tedavinin doz azaltımı ile sonlandığı gözlenmiştir. Bu oranın önümüzdeki yıllarda artması beklenmektedir. Bunun esas nedeni doz azaltımı ve kesme çalışma verilerinin geçtiğimiz yıl yayımlanması ve bundan önceki dönemlerde kesme ile ilgili literatürde yeterli verinin bulunmamasıdır (58).

Trombositopeni, birincil İTP için trombozdan koruyan bir faktör değildir. Birçok çalışmada birincil İTP hastalarının aynı yaş ve cinsiyetteki kontrollere göre tromboz açısından daha yüksek riskte olduğu belirtilmektedir (59, 60). Tromboz patogenezinde, inflamasyon, ikincil İTP hastalarında var olabilecek antifosfolipid antikorlarının varlığı, kullanılan tedaviler (kortikosteroidler, splenektomi, İVİg ve TPO-RA) gerek arteriyel gerek ise venöz tromboemboliye katkıda bulunabilir. Çalışmamızda arteriyel tromboembolik olayın geliştiği 8 hastamız mevcuttu. Bu hastaların hepsi 50 yaş üzeri, 5'i erkek, 3'ü ise kadındı. Trombosit sayılarının normal aralığın üzerinde olmadığı, hatta 3 hastada 100 x 10^9/L altında olduğu gözlendi. İki hasta ilaçsız izlenir iken, 6 hasta eltrombopag tedavisi altında idi. Kardiyovasküler riskler açısından 4 hastada ek risk faktörü tespit edilememiştir.

Venöz tromboemboli açısından hastalarımız değerlendirildiğinde, hastalarımızın arasında 32, 43, 45 yaş gibi genç hastalar bulunduğu ama 92 ve 87 yaş gibi ileri yaşlı hastaların da bulunduğu gözlendi. Hastaların trombosit sayıları normal ya da düşük, hepsinin tanıdan itibaren bir yılı geçmiş olduğu ve 2 hastanın ilaçsız izlemde, 6 hastanın eltrombopag altında olduğu gözlendi. Ek risk faktörleri açısından bir hastada oral kontraseptif, iki hastada ise aktif tedavi sürecinde solid kanser bulunduğu gözlendi. Bir hastada ise ortopedik neden ile immobilizasyon sırasında embolik atağın geliştiği tespit edildi. Bu anlamda ileri yaşın venöz tromboemboli için özellikle riskli olması, kanser gibi ya da staz gibi ek risk faktörlerinin olasılığı akla getirilmelidir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında en önemlisi geriye dönük olmasıdır. Bu nedenle hastaların performans değerlendirmeleri ve yaşadıkları bu kronik hastalığın hayat kalitesine etkisinin değerlendirilmesini yetersiz bırakmıştır.

SONUÇLAR

1. İmmün trombositopeni tanılı hastaların 30 yıllık yaş gruplarına göre dağılımına bakıldığında en fazla 30-60 yaş arasında, 10 yıllık yaş gruplarına göre dağılımına bakıldığında en fazla 40-49 yaş arasında tanı aldığı görülmüştür.
2. Tanı anındaki yaş ve cinsiyet ile ilişkili olarak ise 80 yaş üzeri grupta kadın ve erkek sayısı eşit iken 80 yaş altı tüm yaş gruplarında kadın hastaların sayısının erkek hastalardan fazla olduğu tespit edilmiştir.
3. Yıllara göre yeni tanı İTP hastalarımızla ilgili olarak ise çalışmamızın kapsadığı 2012-2022 yılları arasında en fazla hastanın tanı aldığı yıl 34 hasta ile 2020 olarak belirlenmiştir.
4. Çalışma süresi olan 2012-2022 yılları arasında bölgemizdeki İTP genel prevalansı 37,4/100.000 olarak tespit edildi. Kadınlar arasında (42/100.000) prevalans erkeklerden daha yüksek idi (31,9/100.000).
5. Çalışma dönemi içerisinde ortalama yıllık İTP insidans oranı 3,12/100.000 olarak hesaplandı. Kadınlarda ortalama yıllık İTP insidansı 5,11/100.000 ve erkeklerde ortalama yıllık İTP insidansı ise 2,89/100.000 olarak hesaplanmıştır.
6. Hastalarımızın tanı anındaki trombosit değerlerine bakıldığında ise hastaların büyük çoğunluğunun tanı anında trombosit değerlerinin 10×10^9/L altında olduğu görüldü.
7. İmmün trombositopeni tanısı alan hastalarımızın tanı anında kanaması olanlarda büyük çoğunluğunun tanı anındaki trombosit değerlerinin 30×10^9/L altında olduğu görüldü.
8. Tedavi endikasyonu bulunan hastalarımız için ilk basamakta kortikosteroid tipi olarak büyük çoğunlukla metilprednizolon tercih edildiği tespit edildi.

9. İkinci basamak tedavi ihtiyacı bulunan hastaların ise büyük çoğunluğunda eltrombopag tedavisinin tercih edildiği görüldü.
10. Tanı anındaki İVİG kullanımının daha çok tanıda trombosit değerinin 10 x 10^9/L altında olduğu grupta kullanıldığı ve bu hastaların takip sürecinde hayatı tehdit edici kanamanın daha az olduğu görüldü.
11. Vinka alkaloidleri, mikofenolat mofetil ve siklosporin gibi immünsupresiflerin kullanıldığı hastaların hepsinin kortikosteroid, TPO-RA, splenektomi ve rituksimab tedavilerine dirençli olgular olduğu görüldü.
12. İmmün trombositopeni ile takipli hastalarımızın çok az bir kısmında tüm tedavilere ve tedavi kombinasyonlarına dirençli hastalık gözlenmiştir. Dirençli bu hastaların da splenektomi sonrasında da hastalığının dirençli olduğu veya nüks ettiği gözlenmiştir.
13. Hastalarımızın büyük çoğunluğunda ikinci basamakta kullanılan 50 mg eltrombopag tedavisinin hastalığı kontrol altında tutma açısından yeterli olduğu görüldü.
14. Hastalarımızın birincil İTP tanısı öncesinde tromboemboli atağı geçirme öyküsü ele alındığında hiçbir hastanın tanı öncesinde tromboemboli atağı geçirmediği gözlendi. Birincil İTP tanısı konulduktan sonraki takip süresince geçirilen olaylar ele alındığında 278 hastadan 8'inin venöz tromboemboli atağı ve 8'inin arteriyel tromboemboli atağı geçirdiği görüldü.

ÖZET

Bu çalışmada 2012-2022 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı tarafından birincil immün trombositopeni tanısı konulan erişkin hastaların temel bilgilerini değerlendirmeyi amaçladık. Hastaların yaş, cinsiyet, başvurularında kanama olup olmaması, kullanmakta oldukları yandaş tedavileri ve kronik hastalıkları, başvuru anındaki kan sayımları, kullanılan birinci basamak tedavi, tedaviye yanıtları, ikinci basamak tedavide kullanılan ilaçlar, splenektomi yapılıp yapılmadığı gibi tedavi ilişkili parametreler ele alındı. Çalışmamızdaki 278 hastanın ağırlıklı olarak kadın olduğu, 30-60 yaş arasında daha sıklıkla gözlendiği, yıllar içerisinde benzer insidans gözlendiği ancak 2020-2021 yıllarında önceki yıllara göre bir miktar daha fazla yeni tanı vaka olduğu gözlendi. Kanama ele alındığında trombosit sayısı düşük olup tedavi ihtiyacı olanların daha sıklıkla kanama yaşadığı ancak bu kanamaların hayatı tehdit edici kanama olmadığı gözlendi. Sıklıkla 10 x 10^9/L altında kanamaların daha sıklıkla geliştiği gözlendi. Tedavide tüm dünyada uygulandığı gibi birinci basamakta kortikosteroidlerin ve özellikle metilprednizolonun kullanıldığı gözlendi. İkinci ve sonraki basamaklardaki tedavilere yönelik splenektominin tüm hastalarda %10,1 sıklıkta gerektiği, ağırlıklı olarak trombopoietin reseptör aganistlerinin daha sıklıkla kullanıldığı ve yeterli yanıtların alındığı gözlendi. Kurtarma ve acil durum tedavilerinde %45 hastada en az bir kez intravenöz immünglobulin tedavisinin gerektiği gözlendi. Trombopoietin tedavisinin kesilebildiği vaka sayısının %8,3 olduğu ve 2021-2022 yıllarında bu vakaların kesilme işlemlerinin gerçekleştiği gözlendi. Eşlik eden ilaçlar ve tedaviler ele alındığında hipertansiyon %20,5, diyabet ise %6,5 sıklıkta görülmekle birlikte gerek hastalık gerekse de tedavi komplikasyonu olarak görülebilecek tromboz ile ilgili olarak; arteriyel trombozların %2,9,

venöz trombozların da %2,9 sıklıkta geliştiği gözlendi. Venöz ve arteriyel tromboembolik olaylarda ek risk faktörlerinin daha ön planda olduğu gözlenmiştir. Bu perspektifte tüm hastalarda koroner arter hastalığı risk skorlaması ve venöz tromboemboli risk faktörlerinin bireysel olarak ve tekrarlayan vizitlerde gözden geçirilmesinin önemli olacağı düşüncesindeyiz.

Anahtar kelimeler: İmmün trombositopeni, epidemiyoloji, splenektomi, trombopoietin reseptör agonistleri

ASSESSMENT OF CLINICAL AND LABORATORY PARAMETERS OF ADULT PATIENTS WİTH IMMUNE THROMBOCYTOPENIA

SUMMARY

In this study, we aimed to evaluate the basic information of adult patients diagnosed with primary immune thrombocytopenia by the Hematology Department of Trakya University Faculty of Medicine between 2012 and 2022. Treatment-related parameters such as patients' age, gender, whether there was bleeding at presentation, concomitant treatments and chronic diseases they were using, blood counts at presentation, first-line treatment used, response to treatment, drugs used in second-line treatment, and whether splenectomy was performed were evaluated. It was observed that the 278 patients in our study were predominantly female, more frequently observed between the ages of 30-60, a similar incidence was observed over the years, but there were slightly more newly diagnosed cases in 2020-2021 compared to previous years. When bleeding was considered, it was observed that those with low platelet counts and in need of treatment experienced bleeding more frequently, but these bleedings were not life-threatening. It was observed that bleeding occurred more frequently below 10 x 10^9/L. It was observed that corticosteroids and especially methylprednisolone were used in the first step of treatment, as is the case all over the world. For second and subsequent stage treatments, splenectomy was required at a rate of 10,1% in all patients, thrombopoietin receptor agonists were used more frequently, and adequate responses were obtained. It was determined that 45% of patients required intravenous immunoglobulin treatment at least once in rescue and emergency treatments. It was observed that the number of cases in which thrombopoietin

treatment completely discontinued was 8,3% and these cases were discontinued in 2021-2022. When considering accompanying medications and treatments, hypertension was observed at a frequency of 20,5% and diabetes at a frequency of 6,5%, and regarding thrombosis, which can be seen as a complication of both disease and treatment, arterial thrombosis was observed at a frequency of 2,9% and venous thrombosis at a frequency of 2,9%.It has been noticed that additional risk factors are more prominent in venous and arterial thromboembolic events. In this perspective, we think that it would be important to review coronary artery disease risk scores and venous thromboembolism risk factors in all patients individually and in repeated visits.

Keywords: Immune thrombocytopenia, epidemiology, splenectomy, thrombopoietin receptor agonists

KAYNAKLAR

1. Cooper N, Ghanima W. Immune Thrombocytopenia. N Engl J Med 2019;381(10):945-55.

2. Audia S, Mahévas M, Samson M, Godeau B, Bonnotte B. Pathogenesis of immune thrombocytopenia. Autoimmun Rev 2017;16(6):620-32.

3. Lambert MP, Gernsheimer TB. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. Blood 2017;129(21):2829-35.

4. Kohli R, Chaturvedi S. Epidemiology and Clinical Manifestations of Immune Thrombocytopenia. Hamostaseologie 2019;39(3):238-49.

5. McMillan R. Autoantibodies and autoantigens in chronic immune thrombocytopenic purpura. Semin Hematol 2000;37(3):239-48.

6. Veneri D, Franchini M, Randon F, Nichele I, Pizzolo G, Ambrosetti A. Thrombocytopenias: a clinical point of view. Blood Transfus 2009;7(2):75-85.

7. Liu X-g, Hou Y, Hou M. How we treat primary immune thrombocytopenia in adults. J Hematol Oncol 2023;16(1):4.

8. Cines DB, Cuker A, Semple JW. Pathogenesis of immune thrombocytopenia. Presse Med 2014;43(4 Pt 2):e49-59.

9. Audia S, Santegoets K, Laarhoven AG, Vidarsson G, Facy O, Ortega-Deballon P, et al. Fcγ receptor expression on splenic macrophages in adult immune thrombocytopenia. Clin Exp Immunol 2017;188(2):275-82.

10. LeVine DN, Brooks MB. Immune thrombocytopenia (ITP): Pathophysiology update and diagnostic dilemmas. Vet Clin Pathol 2019;48(1):17-28.

11. Kistangari G, McCrae KR. Immune thrombocytopenia. Hematol Oncol Clin North Am 2013;27(3):495-520.

12. Newton JL, Reese JA, Watson SI, Vesely SK, Bolton-Maggs PH, George JN, et al. Fatigue in adult patients with primary immune thrombocytopenia. Eur J Haematol 2011;86(5):420-9.

13. Kuter DJ, Mathias SD, Rummel M, Mandanas R, Giagounidis AA, Wang X, et al. Health-related quality of life in nonsplenectomized immune thrombocytopenia patients receiving romiplostim or medical standard of care. Am J Hematol 2012;87(5):558-61.

14. Diz-Küçükkaya R, Hacihanefioğlu A, Yenerel M, Turgut M, Keskin H, Nalçaci M, et al. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in patients presenting with immune thrombocytopenic purpura: a prospective cohort study. Blood 2001;98(6):1760-4.

15. Saldanha A, Colella MP, Villaça PR, Thachil J, Orsi FA. The immune thrombocytopenia paradox: Should we be concerned about thrombosis in ITP? Thromb Res 2024;241:109109.

16. Gafter-Gvili A. Current approaches for the diagnosis and management of immune thrombocytopenia. Eur J Intern Med 2023;108:18-24.

17. Ibrahim R, Alhilli JA, Cooper TT, Dashkova I, Guy J, Gandhi A, et al. Idiopathic thrombocytopenia with iron deficiency anemia. Clin Med Insights Blood Disord 2013;6:1-5.

18. Mant MJ, Connolly T, Gordon PA, King EG. Severe thrombocytopenia probably due to acute folic acid deficiency. Crit Care Med 1979;7(7):297-300.

19. Braester A. Pseudothrombocytopenia as a pitfall in the treatment of essential thrombocythemia. Eur J Haematol 2003;70(4):251-2.

20. Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol 2009;145(1):24-33.

21. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood Adv 2019;3(22):3780-817.

22. Stasi R, Sarpatwari A, Segal JB, Osborn J, Evangelista ML, Cooper N, et al. Effects of eradication of Helicobacter pylori infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. Blood 2009;113(6):1231-40.

23. Jubelirer SJ, Harpold R. The role of the bone marrow examination in the diagnosis of immune thrombocytopenic purpura: case series and literature review. Clin Appl Thromb Hemost 2002;8(1):73-6.

24. Cheung E, Liebman HA. Thyroid disease in patients with immune thrombocytopenia. Hematol Oncol Clin North Am 2009;23(6):1251-60.

25. Moulis G, Germain J, Comont T, Brun N, Dingremont C, Castel B, et al. Newly diagnosed immune thrombocytopenia adults: Clinical epidemiology, exposure to treatments, and evolution. Results of the CARMEN multicenter prospective cohort. Am J Hematol 2017;92(6):493-500.

26. Kelton JG, Vrbensky JR, Arnold DM. How do we diagnose immune thrombocytopenia in 2018? Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2018;2018(1):561-7.

27. Ghanima W, Gernsheimer T, Kuter DJ. How I treat primary ITP in adult patients who are unresponsive to or dependent on corticosteroid treatment. Blood 2021;137(20):2736-44.

28. Kochhar M, Neunert C. Immune thrombocytopenia: A review of upfront treatment strategies. Blood Rev 2021;49:100822.

29. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. Blood Adv 2019;3(23):3829-66.

30. Godeau B, Chevret S, Varet B, Lefrère F, Zini JM, Bassompierre F, et al. Intravenous immunoglobulin or high-dose methylprednisolone, with or without oral prednisone, for adults with untreated severe autoimmune thrombocytopenic purpura: a randomised, multicentre trial. Lancet 2002;359(9300):23-9.

31. Godeau B, Caulier MT, Decuypere L, Rose C, Schaeffer A, Bierling P. Intravenous immunoglobulin for adults with autoimmune thrombocytopenic purpura: results of a randomized trial comparing 0.5 and 1 g/kg b.w. Br J Haematol 1999;107(4):716-9.

32. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood 2010;115(2):168-86.

33. Caress JB, Kennedy BL, Eickman KD. Safety of intravenous immunoglobulin treatment. Expert Opin Drug Saf 2010;9(6):971-9.

34. Gaines AR. Acute onset hemoglobinemia and/or hemoglobinuria and sequelae following Rh(o)(D) immune globulin intravenous administration in immune thrombocytopenic purpura patients. Blood 2000;95(8):2523-9.

35. Gaines AR. Disseminated intravascular coagulation associated with acute hemoglobinemia or hemoglobinuria following Rh(0)(D) immune globulin intravenous administration for immune thrombocytopenic purpura. Blood 2005;106(5):1532-7.

36. Lucchini E, Fanin R, Cooper N, Zaja F. Management of immune thrombocytopenia in elderly patients. Eur J Intern Med 2018;58:70-6.

37. Zhang J, Liang Y, Ai Y, Li X, Xie J, Li Y, et al. Eltrombopag versus romiplostim in treatment of children with persistent or chronic immune thrombocytopenia: a systematic review incorporating an indirect-comparison meta-analysis. Sci Rep 2018;8(1):576.

38. Kuter DJ, Macahilig C, Grotzinger KM, Poston SA, Wang PF, Dawson KL, et al. Treatment patterns and clinical outcomes in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP) switched to eltrombopag or romiplostim. Int J Hematol 2015;101(3):255-63.

39. Khellaf M, Charles-Nelson A, Fain O, Terriou L, Viallard JF, Cheze S, et al. Safety and efficacy of rituximab in adult immune thrombocytopenia: results from a prospective registry including 248 patients. Blood 2014;124(22):3228-36.

40. van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO, 3rd, Keystone EC, Fleischmann RM, Furst DE, et al. Long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis: 9.5-year follow-up of the global clinical trial programme with a focus on adverse events of interest in RA patients. Ann Rheum Dis 2013;72(9):1496-502.

41. Cho CH, Hwang WL, Cheng SB, Lee TY, Teng CL. Hepatitis B reactivation induced by Rituximab maintenance therapy for lymphoma. Ann Hematol 2011;90(1):111-2.

42. Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, George JN. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. Blood 2004;104(9):2623-34.

43. Mageau A, Terriou L, Ebbo M, Souchaud-Debouverie O, Orvain C, Graveleau J, et al. Splenectomy for primary immune thrombocytopenia revisited in the era of thrombopoietin receptor agonists: New insights for an old treatment. Am J Hematol 2022;97(1):10-7.

44. Thai LH, Mahévas M, Roudot-Thoraval F, Limal N, Languille L, Dumas G, et al. Long-term complications of splenectomy in adult immune thrombocytopenia. Medicine (Baltimore). 2016;95(48):e5098.

45. Crickx E, Mahévas M, Michel M, Godeau B. Older Adults and Immune Thrombocytopenia: Considerations for the Clinician. Clin Interv Aging 2023;18:115-30.

46. Bussel J, Arnold DM, Grossbard E, Mayer J, Treliński J, Homenda W, et al. Fostamatinib for the treatment of adult persistent and chronic immune thrombocytopenia: Results of two phase 3, randomized, placebo-controlled trials. Am J Hematol 2018;93(7):921-30.

47. Kim DS. Recent advances in treatments of adult immune thrombocytopenia. Blood Res 2022;57(1):112-9.

48. Eslick R, McLintock C. Managing ITP and thrombocytopenia in pregnancy. Platelets 2020;31(3):300-6.

49. Care A, Pavord S, Knight M, Alfirevic Z. Severe primary autoimmune thrombocytopenia in pregnancy: a national cohort study. BJOG 2018;125(5):604-12.

50. Ümit EG, Demir AM, Ar MC, Ayer M, Aylı M, Karakuş V, et al. Management of Primary Immune Thrombocytopenia: Turkish Modified Delphi-Based Consensus Statement for Special Considerations. Turk J Haematol 2024;41(3):141-5.

51. ACOG Practice Bulletin No. 207: Thrombocytopenia in Pregnancy. Obstet Gynecol 2019;133(3):e181-e93.

52. Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, Neas BR, Segal JB, George JN. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: A critical review of published reports. Am J Hematol 2010;85(3):174-80.

53. Terrell DR, Beebe LA, Neas BR, Vesely SK, Segal JB, George JN. Prevalence of primary immune thrombocytopenia in Oklahoma. Am J Hematol 2012;87(9):848-52.

54. Moulis G, Palmaro A, Montastruc JL, Godeau B, Lapeyre-Mestre M, Sailler L. Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. Blood 2014;124(22):3308-15.

55. Piel-Julian ML, Mahévas M, Germain J, Languille L, Comont T, Lapeyre-Mestre M, et al. Risk factors for bleeding, including platelet count threshold, in newly diagnosed immune thrombocytopenia adults. J Thromb Haemost 2018;16(9):1830-42.

56. Koylu A, Pamuk GE, Uyanik MS, Demir M, Pamuk ON. Immune thrombocytopenia: epidemiological and clinical features of 216 patients in northwestern Turkey. Ann Hematol 2015;94(3):459-66.

57. Mazzucconi MG, Rodeghiero F, Avvisati G, De Stefano V, Gugliotta L, Ruggeri M, et al. Prednisone vs high-dose dexamethasone in newly diagnosed adult primary immune thrombocytopenia: a randomized trial. Blood Adv 2024;8(6):1529-40.

58. Cooper N, Ghanima W, Vianelli N, Valcárcel D, Yavaşoğlu İ, Melikyan A, et al. Sustained response off-treatment in eltrombopag-treated adult patients with ITP who are refractory or relapsed after first-line steroids: Primary, final, and ad-hoc analyses of the Phase II TAPER trial. Am J Hematol 2024;99(1):57-67.

59. Nørgaard M, Severinsen MT, Lund Maegbaek M, Jensen A, Cha S, Sørensen HT. Risk of arterial thrombosis in patients with primary chronic immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study. Br J Haematol 2012;159(1):109-11.

60. Nørgaard M, Cetin K, Maegbaek ML, Kristensen NR, Ghanima W, Bahmanyar S, et al. Risk of arterial thrombotic and venous thromboembolic events in patients with primary chronic immune thrombocytopenia: a Scandinavian population-based cohort study. Br J Haematol 2016;174(4):639-42.

EKLER

Ek 1

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
GİRİŞİMSEL OLMAYAN BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TUTF-GOBAEK 2024/128	
	PROTOKOL ADI	İmmün Trombositopeni Tanılı Hastaların Klinik ve Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Doç. Dr. Elif Gülsüm ÜMİT	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası
KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:06/13**	**Tarih:01.04.2024**	
	Fakültemiz İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Elif Gülsüm ÜMİT'in sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Erge KARADAĞ'ın tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş; araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.		
ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TUTF-GOBAEK Yönergesi		

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Doç. Dr. Fatma Gülsüm ÖNAL Başkan	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Hakan GÜRKAN Başkan Yardımcısı	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E H	E H	
Doç. Dr. Selçuk KORKMAZ Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. BiyoistatistikA.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Mehmet Erdal VARDAR Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Sernaz TOPALOĞLU Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Sezgi SARIKAYA SOLAK Üye	Deri ve Zührevi Hastalıklar	T.Ü.T.F. Deri ve Zührevi Hastalıklar A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Oktay KAYA Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Galip EKUKLU Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Rıdvan DURAN Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D	E	E H	E H	
Dr. Öğr. Üyesi Sinan ATEŞ Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Doğan ALBAYRAK Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	
Doç. Dr. Ayşegül KURT Üye	Protetik Diş	T.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	K	E H	E H	
Doç. Dr. Hilal KEKLİCEK Üye	Protez-Ortez ve Biyomekani	T.Ü. Sağlık Bilimleri Fakültesi	K	E H	E H	
Avukat Emine NURLU Üye		T.Ü. Rektörlüğü	K	E H	E H	
Emekli Öğretmen Sinan SEÇKİN Üye	Emekli Öğretmen	Serbest Üye	E	E H	E H	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma