



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANTALYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**İMMUN TROMBOSİTOPENİK PURPURA HASTALARINDA
TANI ANI PARAMETRELERİ, NÜKS VE TEDAVİ
YANITININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. İrem Piyan Uludağ

(UZMANLIK TEZİ)

ANTALYA, 2020



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANTALYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**İMMUN TROMBOSİTOPENİK PURPURA HASTALARINDA
TANI ANI PARAMETRELERİ, NÜKS VE TEDAVİ
YANITININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. İrem Piyan Uludağ

TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. Erdal Kurtoğlu

(UZMANLIK TEZİ)

ANTALYA, 2020

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yetişmemde emeği geçen ve çalışmaktan onur duyduğum tez hocam Prof. Dr. Erdal KURTOĞLU'na;

Asistanlık sürem boyunca değerli katkılarından dolayı başta S.B.Ü Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Klinik Şefi Prof. Dr. Ayhan Hilmi ÇEKİN olmak üzere tüm hocalarıma;

Eğitim sürem boyunca her türlü sıkıntıda desteğini esirgemeyen Doç. Dr. Ayşe AYAN'a

Bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Doç. Dr. Seyit UYAR, Doç. Dr. Yasin ŞAHİNTÜRK ve Başasistan Uzm. Dr. Feyzi BOSTAN'a;

Bu tezin hazırlanmasında ve yazımında destekleri için Uzm Dr. Fatma AYKAŞ ve Uzm. Dr. Mesut GÖÇER'e;

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım tüm uzmanlarımıza, tüm asistanlığı devam eden ve uzman olmuş arkadaşlarıma, servis ve polikliniklerde görevli tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma;

Hayatım ve mesleğim süresince yanımda olan, bana her türlü desteği veren aileme ve sevgili eşim İLKER'e tüm kalbimle ve içtenlikle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR.....	iv
TABLolar	v
ŞEKİLLER.....	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Epidemiyoloji.....	3
2.2. Patofizyoloji.....	4
2.3. Terminoloji	7
2.4. Klinik Bulgular	8
2.5. Tanı.....	9
2.6. Tedavi.....	12
2.6.1 Kortikosteroidler	14
2.6.2 İntravenöz Immunoglobulin (IVIG).....	15
2.6.3 Anti-D	16
2.6.4 Splenektomi	16
2.6.5 Rituksimab.....	17
2.6.6 TPO Reseptör Agonistleri	18
2.6.7 Fostamatinib	20
2.6.8 Danazol.....	20
2.6.9 Diğer Tedavi Seçenekleri	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. Araştırmanın Yeri	23
3.2. Hastalar İçin Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri	23
3.3. Araştırmanın Tipi.....	23
3.4. Araştırmanın Veri Toplama Aracı	23
3.5. Verilerin Toplanması	24
3.6. Araştırmanın Etik Yönü	24
3.7. Bakılan Parametreler	24
3.8. Verilerin Analizi	24

4. BULGULAR.....	26
5.TARTIŞMA	60
6. SONUÇ	69
KAYNAKLAR	71
EK-1	80
EK-2	80
EK-3.....	80



KISALTMALAR

ASH	American Society of Hematology
CMV	Sitomegalovirus
Fc	Fagositik hücre
GP	Glikoprotein
<i>H. pylori</i>	Helikobakter pylori
Hb	Hemoglobin
HCV	Hepatit C Virüsü
HIV	İnsan immün yetmezlik virüsü
Ig	İmmünglobulin
IL	İnterlökin
IVIG	İntravenöz immunoglobulin
İKK	İntrakranial kanama
İTP	İmmun trombositopenik purpura
İV	İntravenöz
LDH	Laktat Dehidrogenaz
MMF	Mikofenolat mofetil
Plt	Trombosit
SLE	Sistemik lupus eritematozus
Th	T helper / yardımcı T hücreleri
TPO	Trombopoietin
Treg	Düzenleyici T lenfosit
WBC	White Blood Cell (Beyaz kan hücresi)

TABLÖLAR

Tablo 1: İTP Terminoloji	7
Tablo 2: Hastaların cinsiyetlerine ait sayı ve yüzde dağılımı	26
Tablo 3: Cinsiyet Gruplarında Ortalama Yaş Değerleri	27
Tablo 4: Hb değişkenine ait özet istatistikler	29
Tablo 5: WBC ve trombosit değişkenlerine ait özet istatistikler	29
Tablo 6: Hb değerlerinin cinsiyetlere göre karşılaştırması	30
Tablo 7: WBC ve trombosit değerlerinin cinsiyetlere göre karşılaştırması	31
Tablo 8: Hastalığın ilk tanı aldığı aylara göre dağılımı	34
Tablo 9: Hastalığın ilk tanı aldığı mevsimlere göre dağılımı	36
Tablo 10: Nüks sayı dağılımı	38
Tablo 11: Nüks görülen mevsimlerin dağılımı	38
Tablo 12: Mevsimler arasındaki nüks farklılığı p değeri tablosu	39
Tablo 13: Nüks görülen ayların dağılımı	40
Tablo 14: Hastaların aldığı ilk tedaviye ait sayı ve yüzdeler	42
Tablo 15: Hastaların aldığı ilk tedaviye verdikleri yanıtlar	43
Tablo 16: İlk tedavide hastaların İV steroid tedavisine verdiği yanıtlar	46
Tablo 17: Steroid tedavi şekli ve alınan yanıtlara ait çapraz tablo	47
Tablo 18: Steroid tedavisine yanıtsız hastaların IVIG tedavisine yanıtları.....	49
Tablo 19: Steroid tedavisine yanıtsız hastaların trombosit gruplarına göre IVIG tedavisine yanıtları	51
Tablo 20: Hastaların tanı anı trombosit grupları ile steroid tedavisine verdikleri yanıtların çapraz tablosu	52
Tablo 21: Nüks olan ve olmayan grupların trombosit değerleri	53
Tablo 22: Spearman'ın rho Korelasyon Katsayısı	54
Tablo 23: Nüks varlığı ile trombosit grupları arasındaki ilişki	55
Tablo 24: Nüks ile cinsiyete ait çapraz tablo	56
Tablo 25: Hastaların splenektomiye verdikleri yanıtlar.....	57
Tablo 26: Hastaların eltrombopag tedavisine verdikleri yanıtlar.....	58

Tablo 27: Hastaların talidomid tedavisine verdikleri yanıtlar.....	58
Tablo 28: Hastaların danazol tedavisine verdikleri yanıtlar	59
Tablo 29: Hastaların siklosporin tedavisine verdikleri yanıtlar	59



ŞEKİLLER

Şekil 1: İmmün trombositopenide hücrel immün disfonksiyon.	6
Şekil 2: İTP patogenezi ve tedavi mekanizmaları.....	22
Şekil 3: Hastaların cinsiyetlerine ait sayı ve yüzde dağılımı	26
Şekil 4: Cinsiyet gruplarında yaş dağılımı	28
Şekil 5: Hb değerlerinin cinsiyetlere göre karşılaştırması	31
Şekil 6: WBC değerlerinin cinsiyetlere göre dağılımı	32
Şekil 7: Trombosit değerlerinin cinsiyetlere göre dağılımı.....	33
Şekil 8: Hastalığın ilk tanı aldığı aylara göre dağılımı	35
Şekil 9: Hastalığın ilk tanı aldığı aylara ve mevsimlere göre dağılımı	37
Şekil 10: Nükslerin aylara göre dağılımı	41

ÖZET

İMMUN TROMBOSİTOPENİK PURPURA HASTALARINDA TANI ANI PARAMETRELERİ, NÜKS VE TEDAVİ YANITININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: İmmun trombositopenik purpura (İTP), izole trombositopeni ile kendini gösteren otoantikör ilişkili bir kanama bozukluğudur. İTP, yetişkinlerde asemptomatik trombositopeninin en sık nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Birinci basamak tedavide kortikosteroid ve intravenöz immunoglobulin (IVIG), ikinci basamak tedavide, splenektomi, rituksimab ve diğer immunsupresif ajanlar, trombopoetin (TPO) reseptör agonistleri bulunmaktadır. Bu çalışmada, hastalık açısından riskli yaş aralığı ve cinsiyetin belirlenmesi, tedavilere verilen yanıtların değerlendirilmesi, tanı anı ve nüks zamanlarında mevsimsel ve aylık dağılımın incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmamızda, tedavi ve takibi yapılan 273 hastanın laboratuvar verileri, demografik özellikleri, tedavileri ve tedavi yanıtları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamız 2005-2018 yılları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde takip edilmiş 18 yaş üstü, primer İTP tanılı hastaları içermektedir.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 273 hastanın 180'i (%65,9) kadın, 93'ü (%34,1) erkektir. Tanı anında ortalama yaşları $40,31 \pm 15,70$ yıl olarak bulunmuştur. Kadın hastalarda yaş ortalaması $39,94 \pm 15,12$; erkek hastalarda yaş ortalaması $41,02 \pm 16,84$ yıldır. Kadın hastalarda hemoglobin ortalaması $11,95 \pm 1,98$ g/dl; erkek hastalarda hemoglobin ortalaması $13,87 \pm 1,88$ g/dl saptanmıştır. Kadın ve erkek hastalar arasında hemoglobin değerleri arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,05$). Hastaların 55'ine (%21,7) ilkbahar, 63'üne (%24,9) yaz, 76'sına (%30,0) sonbahar, 59'una (%23,3) kış aylarında tanı koyulmuştur. Hastalığın %32,8 ($n=41$) oranında

ilkbahar, %19.2 (n=24) oranında yaz, %17.6 (n=22) oranında sonbahar, %30.4 (n=38) oranında kış ayında nüks yaptığı saptanmıştır. Kış ve ilkbahar mevsimlerinde, yaz ve sonbahar mevsimlerine göre daha yoğun nüks ile karşılaşmıştır ($p<0,05$). Hastaların %26'sı (n=70) tanı anında ilaçsız olarak izlenmiştir. 31 hastanın (%11,4) oral steroid aldığı, 124 hastanın (%45,4) ise sadece intravenöz (İV) steroid tedavisi aldığı bulunmuştur. İV steroid tedavisi alan hastaların %22,6'sı (n=28) tedaviye yanıtızsız iken %9,7'si (n=12) yanıtı, %67,7'si (n=84) tam yanıtı olarak bulunmuştur. Oral steroid tedavisi alan hastaların %3,2'si (n=1) yanıtızsız, %12,9'u (n=4) yanıtı, %83,9' u (n=26) tam yanıtı saptanmıştır. Elde edilen sonuca göre, steroid tedavisine yanıt almayan hastaların (%22,6) oral steroidten çok (%3,2) İV steroid tedavisi aldığı görülmüştür ($p<0,05$). 273 hastanın 50'sine (%18,3) tedavinin herhangi bir basamağında splenektomi yapılmıştır. 50 hastanın 43'ü (%86) splenektomiye tam yanıtı, 4'ü (%8) yanıtı, 3'ü (%6) yanıtızsız bulunmuştur. Eltrombopag tedavisi alan hasta sayısı 23 olup 16 (%69,5) hasta tam yanıt, 4 (%17,5) hasta yanıt vermiştir. 3 (%13) hasta tedaviye yanıt vermemiştir. Trombosit sayıları $10-30 \times 10^9/L$ olan hastaların nüks sayılarının diğer gruplardaki hastalara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. ($p<0,05$).

Sonuç: Kadınlarda daha sık görülmekte olan primer İTP'de kadın hastalara ait hemoglobin değerleri erkek hastalardan daha düşük olarak bulunmuştur. Tanı sırasında belirgin bir ay ve mevsim dağılım olmayan erişkin tip İTP'de; nüks en sık kış ve ilkbaharda görülmüştür. Steroid tedavisi hala ilk basamak tedavide yerini korumaktadır ve tedavi yanıtları iyidir. Hastaların oral steroid yanıt oranları İV steroid yanıt oranlarından daha iyi olarak bulunmuştur. Hastaların tanı anı trombosit değeri, verilen ilk basamak tedaviye olan yanıtlarını etkilememektedir ancak nüks varlığı ve nüks sayısı açısından önemli bir parametredir.

Anahtar kelimeler: Immuntrombositopeni, yetişkin, nüks, splenektomi, steroid, eltrombopag

ABSTRACT

EVALUATION OF DIAGNOSTIC PARAMETERS, RELAPSES AND TREATMENT RESPONSE IN IMMUNE THROMBOCYTOPENIC PURPURA PATIENTS

Aim: Immune thrombocytopenic purpura (ITP) is an autoantibody related bleeding disorder that emerges itself with isolated thrombocytopenia. ITP is the most common cause of asymptomatic thrombocytopenia in adults. Corticosteroids and intravenous immunoglobulin (IVIG) are used in first-line treatment however splenectomy, rituximab, and other immunosuppressive agents, thrombopoietin (TPO) receptor agonists are used in second-line treatment. In this study, we aim to determine the risky age and gender to evaluate the responses to treatment and it's also aimed to examine the seasonal and monthly distribution at the time of diagnosis and relapse.

Method: In our study, laboratory data, demographic characteristics, treatments, and treatment responses of 273 patients were evaluated retrospectively. Our study includes patients over 18 years of age with diagnosis of primary ITP, followed up between 2005 and 2018 in Antalya Education and Research Hospital of Health Science University.

Results: One hundred and eighty (65.9%) of 273 patients included in this study were female and 93 (34.1%) were male. The average age at the time of diagnosis was found 40.31 ± 15.70 years. The average age of female patients was 39.94 ± 15.12 . The average age in male patients was 41.02 ± 16.84 years. The average hemoglobin in female patients was 11.95 ± 1.98 g/dl; the average hemoglobin in male patients was 13.87 ± 1.88 g/dl. There was a significant difference in hemoglobin values between male and female patients ($p < 0.05$). Fifty five (21.7%), 63 (24.9%), 76 (30.0%), 59 (23.3%) patients were diagnosed in spring, summer, autumn and winter respectively. It was found that the disease relapsed in 41 patients (32.8%) in spring, 24 patients (19.2%) in summer, 22 patients (17.6%) in autumn, and 38 patients (30.4%) in winter. More intense relapses were seen in winter and spring compared to summer and autumn ($p < 0.05$). Seventy patients (26%) were followed up without

medication at the time of diagnosis. It was found out that 31 (11.4%) patients received oral steroids, and 124 (45.4%) received only intravenous (IV) steroid therapy. While 28 patients (22.6%) who received IV steroid were unresponsive to the treatment, 12 (9.7%) patients were responsive and 84 patients (67.7%) had a complete response. 1 patient (3.2%) who received oral steroid treatment was unresponsive. Four patients (12.9%) were responsive, and 26 patients (83.9%) were responded to treatment completely. According to the results, it was seen that patients who did not respond to steroid (22.6%) received IV steroid more than oral steroid (3.2%). ($p<0.05$). Splenectomy was performed in 50 (18.3%) patients at different steps of the treatment. Forty three of the splenectomized patients (86%) had a complete response to splenectomy, 4 (8%) had a response, and 3 (6%) were unresponsive. The number of patients who received eltrombopag treatment was 23. While 69.5% (16) of the patients had complete response, 4 (17.5%) patients had response. However 3 patients (13%) were unresponsive to the treatment. Patients with a platelet count of $10-30 \times 10^9/L$ were found to have higher recurrence rates than patients in other groups ($p<0.05$).

Conclusion: In primary ITP, which is more common in women, hemoglobin values of female patients were found to be lower than male patients. No significant difference was seen in monthly and seasonal distribution at the time of diagnosis in adults. Recurrence was most common in winter and spring. Steroid therapy still maintains its place in first-line therapy and treatment responses were good. Oral steroid response rates of the patients were found to be better than IV steroid response rates. The platelet value of the patients at the time of diagnosis did not affect their response to the first-line treatment, but it was an important parameter in terms of the presence of recurrence and the number of relapses.

Keywords: Immuntrombocytopenia, relapse, splenectomy, steroid, eltrombopag

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İmmün trombositopenik purpura, trombositlere karşı gelişmiş olan otoantikörlerin etkisi ile ortaya çıkan, izole trombositopeni ile seyreden bir hastalıktır. İTP, yetişkinlerde asemptomatik trombositopeninin en sık sebebidir. İTP tanısı için eşik trombosit değeri $100 \times 10^9/L$ olarak belirlenmiştir (1). Çocuklarda akut ve kendini sınırlayan bir hastalık olan İTP, erişkin hastalarda sıklıkla kronik seyretmektedir. Hastalığın tanısı, trombositopeni yapabilecek olan diğer nedenlerin dışlanması ile konulur (2).

İTP tanılı hastaların kliniği çok değişken olabilmektedir. Çoğunlukla asemptomatik seyretmektedir. Genellikle spontan kanamalar, trombosit sayısı $30 \times 10^9/L$ 'nin altında olduğunda ortaya çıkar. Trombosit sayısı $10 \times 10^9/L$ 'nin altındaki olgularda ağız içinde hemorajik büller, hayatı tehdit eden kafa içi kanamalar ve gastrointestinal kanamaların olma riski artar (3). Genelde kanama bozukluğu ile karşımıza çıkan İTP'nin tromboza eğilim yarattığı da bilinmektedir (4).

Semptomatik hastaların kanama bulgularıyla gelmesi sebebi ile hastaların doğru tedavi planının yapılması önemlidir. Trombosit sayısı $< 30 \times 10^9/L$ olan yeni tanı İTP hastalarında asemptomatik olanlar veya küçük mukokutanöz kanaması olanların kortikosteroidler ile tedavisi önerilmektedir (5). Yeni tanı konulmuş ve $30 \times 10^9/L$ 'nin üzerinde trombosit sayısına sahip asemptomatik veya küçük mukokutanöz kanaması olan hastalarda American Society of Hematology (ASH) tedavisiz izlemi önermektedir. Ancak 60 yaşın üstünde olan, ek hastalıkları bulunan ve antiagregan/antikoagulan tedavi alan hastalarda kanama riski artacağından bu hastalara tedavi verilmesi önerilmektedir. Birinci basamak tedaviler; kortikosteroid, intravenöz immunoglobulin (IVIG) ve anti-D'dir (6). İkinci basamak tedaviler; splenektomi, anti-CD20 antikoru rituximab gibi immün baskılayıcı ajanlardan, romiplostim ve eltrombopag gibi TPO - reseptör agonistlerinden oluşur (5).

Çalışmamızda 2005-2018 yılları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği'nde takip ve tedavi edilen

İTP tanılı hastalar retrospektif olarak değeriendirildi. Hastalık açıısından riskli yaş aralığı ve cinsiyetin belirlenmesi ile birlikte, hastaların aldıkları tedaviler ve tedavilere yanıtlarının literatür ile karşılaştırılması amaçlandı. Ayrıca hastaların tanı ve nüks sırasındaki ay ve mevsim dağılımlarının belirlenmesi hedeflendi.



2. GENEL BİLGİLER

İTP, izole trombositopeni ile kendini gösteren otoantikör ilişkili bir kanama bozukluğudur. Trombosit sayısı $100 \times 10^9/L$ 'nin altındadır. İTP, trombositopeniyi açıklayacak herhangi bir sistemik hastalığın olmaması ile karakterizedir (1). İlk olarak 1735 yılında P.G.Werlhof tarafından tanımlanmıştır. Trombositopeninin nedeni; trombositlere karşı oluşan otoantikörlerle artan trombosit yıkımının, kemik iliğinde artan trombosit üretimi ile karşılanamamasıdır (7). Otoantikörler, trombositlerin hücre yüzeyindeki glikoprotein (GP) yapılarına bağlanarak; trombositlerin retiküloendotelyal sistemde yıkılmasına neden olur. Aynı zamanda bu otoantikörler, megakaryopoezi de etkilemektedir. Bu mekanizmadaki bozukluğun şiddeti; trombositopenin ciddiyetini, dolayısıyla hastanın kliniğini etkilemektedir. Sıklıkla asemptomatik seyreden bu hastalık; minor mukozal kanamalardan hayatı tehdit eden iç organ kanamalarına kadar farklı kliniklerle karşımıza çıkmaktadır (2).

İTP erişkinlerde olduğu kadar çocuklarda da sıklıkla karşımıza çıkar. Çocukluk çağında genellikle enfeksiyon sonrası oluşan, akut başlangıçlı, kendini sınırlayan bir hastalıktır. Tam remisyon genelde 6-12 haftada, en geç 6. ayda meydana gelir. Sadece %20-30 oranında kronikleşmektedir. Buna karşın erişkinlerde sıklıkla kronik seyreden İTP'nin tedavi yaklaşımı çocuklardan farklıdır. İTP'nin tanısını netleştirecek kesin bir laboratuvar tetkiki bulunmamaktadır. Hastalığın tanısı, trombositopeni yapabilecek olan diğer tüm nedenlerin dışlanması ile konulur. Aslında bir ekartasyon tanısıdır (2).

2.1 Epidemiyoloji

İTP, yetişkinlerde sık görülen bir trombositopeni nedeni olmasına rağmen epidemiyolojisi net değildir. İnsidansı 2-5/100.000'dir. Tanı anında ortalama yaş 55-60'tır (8). 60 yaş altı kadın hasta sayısı daha fazladır. İlerleyen yaş ile birlikte hastaların cinsiyetler arası yaş farklılıkları azalmaktadır (5). 70 yaş üzerinde erkek predominansı gözlenmiştir. Ayrıca pek çok çalışmada genç bayan hastalarda daha sık görüldüğü belirtilmiştir (9).

Tombak ve arkadaşlarının 165 hasta ile yapmış olduğu çalışmada, hastaların ilk tanı aldıkları aylar ve mevsimler değerlendirilmiştir. Hastaların en sık tanı aldığı ay Mayıs, mevsim ise ilkbahar olarak saptanmıştır (10). Fransa’da yapılmış olan başka bir epidemiyolojik çalışmaya göre hastalık, kış aylarında pik yapmaktadır ve yaz aylarında görülme sıklığı azdır (11). Genellikle erkek çocuklarda görülen İTP, yaz ve ilkbahar aylarında daha sık görülmekle birlikte enfeksiyonların tetiklemesi sebebi ile kış aylarında da tanı almaktadır (12).

2.2. Patofizyoloji

Her ne kadar İTP’deki tolerans kaybının tetikleyici mekanizması anlaşılamamış olsa da, patofizyolojiye ait bilgiler son dönemlerde oldukça artmıştır. İTP’nin sadece trombosit otoantikörleri tarafından belirlenen ve artmış trombosit yıkımı ile karakterize bir bozukluk olarak görülmesi, hem klinik hem de deneysel verilerle sıkça sorgulanmıştır (9).

İTP’de rol oynayan patofizyolojik mekanizmalar aşağıdaki şekilde sıralanmıştır:

1. Platelet otoantikörleri

1.1. Antikör kaplı trombositler, karaciğer ve dalaktaki makrofajlar üzerindeki fagositik hücre (Fc) reseptörlerine bağlanır ve yıkılır.

1.2. Hasarlı trombositler karaciğerdeki Ashwell-Morell reseptörlerine bağlanır ve yıkılır.

1.3. Otoantikörler trombositlere doğrudan zarar verir.

1.4. Otoantikörler trombosit fonksiyonunu bozar.

2. T lenfositler

2.1. Azalmış düzenleyici T lenfositler (Treg’ler) immüdisregülasyona yol açar.

2.2. T lenfositler trombositlere doğrudan zarar verir.

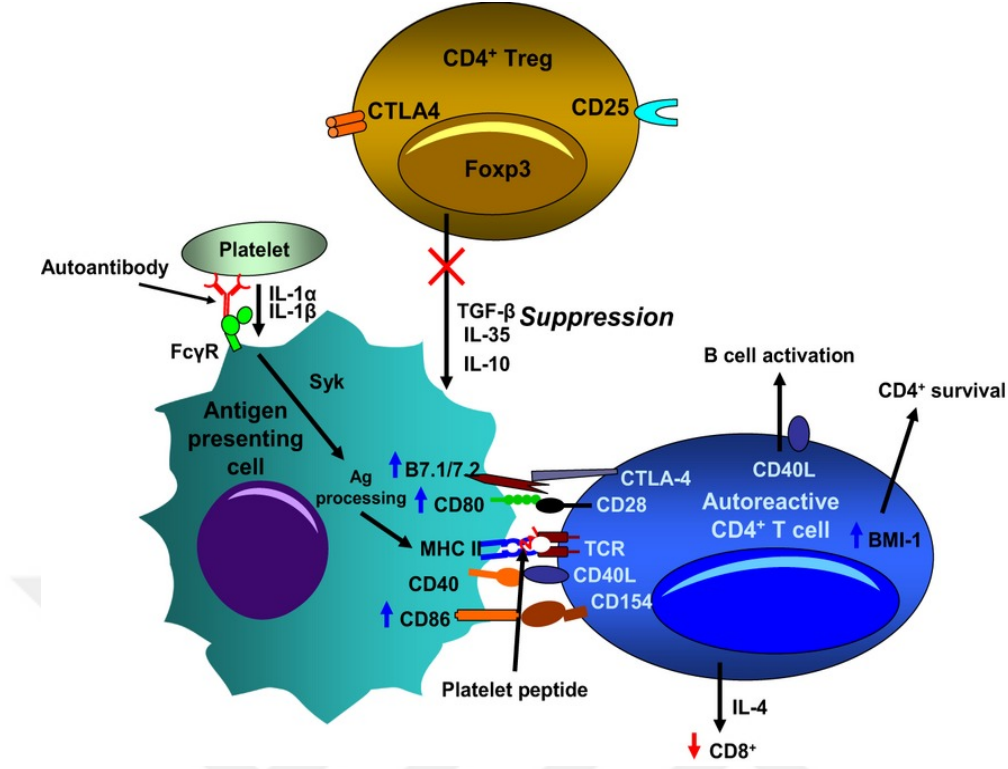
3. Bozulmuş trombopoiez

3.1. Otoantikoklar megakaryositlere zarar verir.

3.2. TPO eksikliği mevcuttur.

3.3. Bozulmuş TPO üretimi vardır (13).

Immünoglobulin (Ig) G sınıfı olan otoantikokların hedefleri, trombositlerde ve kemik iliğinde yer alan megakaryositlerde bulunan spesifik GP reseptörleridir. İTP'de ana antijenik reseptör hedefleri GPIb-IX-V (esas olarak GPIb α aynı zamanda GPV) ve α IIb β 3 'dir, ancak GPVI ve α 2 β 1'e karşı antikoklar da rapor edilmiştir. Bu otoantikokların trombositlere bağlanması; makrofajlar üzerindeki Fc reseptörlerinin aracılık ettiği trombosit yıkımını tetikler. Ayrıca megakaryositler tarafından trombosit fonksiyonunun ve trombosit üretiminin inhibisyonunu sağlar. Megakaryosit maturasyonunu ve trombosit üretimini sağlayan karaciğer kaynaklı bir hormon olan TPO düzeyleri, İTP hastalarında sağlıklı kişilerle benzerdir. İTP'nin ortaya çıkmasında altta yatan net bir neden yoktur. Çeşitli mekanizmalar yoluyla B ve T hücresi bağışıklık toleransının bozulması ile geliştiği bilinmektedir. Dalaktaki foliküler T helper hücreler tarafından oluşturulan anormal bir T hücresi yanıtı, otoreaktif B hücrelerinin çoğalmasını ve farklılaşmasını uyarır. Değişmiş T helper hücre oranları ve interlökin (IL) -17 gibi sitokinlerin de İTP patolojisine katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Sitotoksik T hücrelerinin, periferdeki trombositleri hedeflediği ve kemik iliğindeki megakaryosit proplatelet oluşumunu etkilediği gösterilmiştir (14). İTP'deki antikok üretimi, trombosit yüzey GP'lerine reaksiyon gösteren, CD40-CD40L ko-stimülasyonunu içeren CD4 pozitif yardımcı T hücreleri tarafından yönetilmektedir. Dalak makrofajlarının ana antijen sunan hücreler olduğu görülmektedir. Bu olası mekanizmaya rağmen, antitrombosit antikoklar İTP'li hastaların yaklaşık % 50'sinde görülmez. Bu nedenle, İTP tanı ve tedavisinde, duyarlılığı düşük olan antiplatelet antikok testleri kullanılmamaktadır (5).



Şekil 1: İmmün trombositopenide hücresel immün disfonksiyon.

Christopher G. J. McKenzie, British Journal of Haematology, 2013

Erişkin tip İTP sıklıkla primer İTP şeklindedir. Sekonder İTP tedavisi ve mekanizması var olan hastalık ile ilişkilidir (15). Sekonder İTP; enfeksiyonlar (insan immün yetmezlik virüsü (HIV)), maligniteler (adenokarsinom ve lenfoma), yaygın değişken immün yetmezlik ve otoimmün hastalıklar (sistemik lupus eritematozus (SLE), otoimmün hepatit, tiroid hastalığı) ile ortaya çıkabilir. Bu hastalıklarda, trombosit yıkımına yol açan bir antitrombosit antikör oluşumu vardır. Ayrıca ilaçlar (asetazolamid, aspirin, aminosalisilik asit, karbamazepin, sefalotin, digitoksin, fenitoin, meprobamat, metildopa, kinidin, rifampin ve sülfametazin) otoimmün trombositopeniye neden olabilir (16). HIV ile ilişkili İTP' de trombositopeni, meydana gelen hızlanmış trombosit klirensi ile ilişkilidir. Hepatit C virüsü (HCV) ile enfekte hastalarda; portal hipertansiyona bağlı trombositlerin dalak sekestrasyonu, TPO üretiminin azalması ve immunitenin bozulması trombositopeniye neden olmaktadır. Hem HIV hem de HCV ile enfekte hastalarda antitrombosit GP antikörlerinin ve viral antikörlerin çapraz reaktivitesi immuntrombositopenide rol oynamaktadır (17). Helikobakter pylori (*H. pylori*) ile ilişkili İTP' nin patogenezi

birkaç faktörü içerir. Monositler ve makrofajlardaki Fc reseptör dengesi, CagA ile trombosit yüzey antijenleri arasındaki moleküler benzerlik bu faktörlerden bazılarıdır. Ayrıca; bazı *H. pylori* suşları, von Willebrand faktör ve IgG aracılığıyla trombosit agregasyonunu indükler (18). Otoimmün hastalıklar ise; lenfositlerin periferik tolerans kaybını tetikler ve self-reaktif otoantikor gelişiminine sebep olabilir (3).

2.3. Terminoloji

İTP uzun yıllar idiopatik (immün) trombositopenik purpuranın kısaltması olarak kullanılmış olsa da hastaların bir kısmında purpura görülmemesi sebebi ile ‘immün trombositopeni’nin kısaltması olarak değiştirilmiştir. Trombosit sayısı $100-150 \times 10^9/L$ arasında olan erişkinlerde herhangi bir klinik bulgu beklenmemesi sebebi ile sınır $100 \times 10^9/L$ olarak kabul edilmiştir.

Tablo 1: İTP Terminoloji

Primer İTP	Primer İTP, trombositopeni ile ilişkili olabilecek ek patolojiler olmadığında izole trombositopeni (periferik kan trombosit sayısı $<100 \times 10^9/L$) ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Birincil İTP tanısı hala bir dışlama tanısıdır.
Sekonder İTP	Primer İTP hariç tüm immün aracılı trombositopeni formları
Yeni tanı İTP	Tanıdan sonraki ilk 3 ay
Persistan (ısrarcı) İTP	Tanıdan itibaren 3-12 aylarda olup spontan remisyona girmeyen, veya tedavi kesildiğinde remisyonda kalamayan olgular
Kronik İTP	12 ay veya daha fazla süren İTP olguları
Ciddi İTP	Tedaviyi zorunlu kılmak için yeterli sayıda kanama semptomlarının varlığı veya farklı bir trombosit arttırıcı ajan veya artmış bir dozla ek terapötik müdahale gerektiren yeni kanama semptomlarının ortaya çıkması

Sekonder immün trombositopenik purpura nedenleri;

- 1) Otoimmün Hastalıklar
SLE, antifosfolipid sendromu vb.
- 2) İnfeksiyonlar
Hepatit virüslerine bağlı akut ve kronik infeksiyonlar, HIV, parvovirüs, sitomegalovirüs (CMV), *H.pylori* infeksiyonu, diğer sistemik infeksiyonlar (tüberküloz, bruselloz)
- 3) İlaçlar
Digoksin, heparin, beta laktam antibiyotik, sülfonamid, furosemid, kaptopril vb.
- 4) Aşılar
- 5) İmmün Yetersizlik Sendromları
- 6) Lenfoproliferatif Hastalıklar
- 7) Solid Tümörler
Prostat, akciğer, meme, gastrointestinal kanserler
- 8) Transfüzyon (PostTransfüzyon Purpura) (3)

2.4. Klinik Bulgular

İTP sıklıkla asemptomatik seyreder. Semptomatik olgularda ise genellikle trombositopeniye bağlı kanama bulguları görülür. Deri ve mukozalarda görülen kanamalar, hastaların üçte ikisinde mevcuttur. Kanamaların şiddeti değişkendir. Sıklıkla peteşiyal tarzda kanamalar görülür. Peteşiler basmakla solmayan, kırmızı lezyonlardır. Purpuralar ise, peteşilerin birleşmesinden meydana gelir. Vaskülitik purpura ve peteşinin ayrımı önemlidir. Trombositopeniye bağlı purpura palpe edilemez ve kaşıntı izlenmez. Aksine, vaskülitik purpura palpe edilebilir ve genellikle kaşıntılıdır (19).

Mukozal kanamalar, ciltteki kanamalara göre genellikle daha ciddi olarak değerlendirilir ve tedavi açısından öncelikli davranılması gerektiğine işaret eder (19). Burun kanaması, diş eti kanaması, hipermenore, melena, hematemez, hematüri görülebilir. Trombosit sayısı ne kadar düşük ise, kanama bulguları da o kadar ağırdır. Genellikle spontan kanamalar trombosit sayısı $30 \times 10^9/L$ 'nin altında ortaya çıkar.

Trombosit sayısının $10 \times 10^9/L$ 'nin altında olduğu hastalarda ağız içinde hemorajik büllerin, kafa içi kanamaların ve gastrointestinal kanamaların görülme ihtimali artar (3). Yaşam kalitesini etkileyen ve hayatı tehdit eden kanamalar (intrakranial, gastrointestinal, menometrorajiler) peteşi ve purpura ile seyreden hafif kanamalara göre daha seyrek gözlenir. Daha önceki çalışmalar, ciddi kanama riskinin erkeklerde yüksek iken; total kanama riskinin kadınlarda daha yüksek olduğunu ileri sürmüştür (15). Her iki cinsiyet için düşük trombosit sayısı ve ilaç kullanım öyküsü, artmış kanama riski ile ilişkili bulunmuştur (20).

Melboucy-Belkhir ve arkadaşları; intrakraniyal kanaması (İKK) olan İTP hastalarında risk faktörlerini incelemişler ve hastaların % 37' sinin tanıdan sonraki ilk 3 ay içinde İKK ile başvurduğunu bulmuşlardır. İKK'lı hastaların, diğer İTP hastalarına oranla daha fazla kanama öyküsü olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca bu hastalarda kafa travması geçirme olasılığının daha yüksek olduğu bulunmuştur. Hastaların % 74' ü İKK'dan önce tedavi almıştır. Bu sebeple kanama riskini ve kanamanın altta yatan belirleyicilerini anlamak, daha yüksek trombosit sayısında bile tedavi gerektiren hastaların tanınmasına yardımcı olacaktır (15).

İTP öncelikle bir kanama bozukluğu olmasına rağmen, paradoksal olarak tromboz ile de ilişkilidir. Sarpatwari ve arkadaşlarının çalışmasında, İTP hastalarının 4 yıllık tromboembolik olay insidansının yaklaşık 1.3 kat daha yüksek olduğu bulunmuştur. Artmış tromboz riskinin nedeni net değildir. Bazı hastalarda, antifosfolipid antikorlarının tromboz gelişimine katkıda bulunması mümkündür, ancak bu tüm çalışmalarda doğrulanmamıştır (4).

2.5. Tanı

Erişkin İTP'de tanı için sekonder trombositopeni yapan nedenlerin ekarte edilmesi gerekmektedir. Kanama dışındaki diğer bulgular (ateş, kilo kaybı, bölgesel ağrı, ağız yaraları, karın şişliği, purpura dışındaki cilt döküntüleri, sarılık) primer İTP ile uyumlu değildir. İmmün trombositopeniden sorumlu olabilecek yakın zamanda geçirilmiş enfeksiyonlar, tekrarlayan enfeksiyon atakları, immün yetersizlik

sendromlarını düşündüren bulgular, hepatit öyküsü, gebelik ve düşükler, otoimmün hastalıklar ve aile öyküsü mutlaka sorgulanmalıdır. Fizik muayenede özellikle cilt ve oral mukozalarda, daha acil değerlendirme ve tedaviye ihtiyaç olduğunu düşündürecek kanama belirtilerine dikkat edilmelidir. Trombositopeniden sorumlu olabilecek sekonder nedenler; lenfadenopati veya hepatosplenomegali gibi sekonder nedenler açısından dikkatli olunmalıdır. Primer İTP’de, kanama dışında fizik muayene bulgusu olmaması gerekmektedir (19).

Tam kan sayımında izole trombositopeni dışında bulgu beklenmez. Kanamaya bağlı anemi görülebilir. Trombositopeni için periferik yayma ile değerlendirme önemlidir. Periferik yaymada atipik hücreler, şistositler, Döhle cisimciği, eritrosit ve lökositlerde displazi bulgusu olmamalıdır. Dev trombositler görülebilir. Evans Sendromu (immün trombositopeni ve immün hemolitik anemi) varlığını göstermesi açısından direkt antiglobulin (Coomb’s) testi ve retikülosit sayımı yapılmalıdır (3).

Biyokimyasal incelemelerde karaciğer enzimleri, laktat dehidrogenaz (LDH), kreatinin, protein elektroforezinde gama globulin, serum immünoglobulin düzeyleri, bilirubinler bakılmalı ve normal olduğu gösterilmelidir. Koagülasyon testleri (protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı, fibrinojen, D-Dimer) İTP’li hastalarda normaldir. Bu hastalarda kanama zamanı trombosit sayısını yansıtmaz, bu nedenle kullanılması önerilmez (3).

Hepatit virüsleri (HCV, HBV) ve HIV açısından serolojik olarak değerlendirilme yapılmalıdır (3). Patofizyolojide temel mekanizmalardan olmasına rağmen, trombosit otoantikor testi çalışmaları daha önce İTP tanısı için zayıf sensitivite ve spesifite göstermiştir. Sonuç olarak, ASH rutin trombosit otoantikor testlerinin kullanımını önermemektedir (21).

İtalya, Japonya ve Kore’de yapılan araştırmalar, İTP’li birçok kişinin *H. pylori* enfeksiyonuna sahip olduğunu ve *H. pylori*’nin ortadan kaldırılmasının trombosit sayısında artışa neden olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, Amerika Birleşik Devletleri ve İspanya’da, İTP’li kişilerde *H. pylori* enfeksiyonlarının prevalansı artmış gibi görünmemektedir ve *H. pylori*’nin ortadan kaldırılması

trombosit sayısını arttırmamıştır (22). Kurtoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada *H. pylori* pozitif ITP hastalarının trombosit sayısı *H. pylori* negatif ITP hastalarından daha düşük olarak bulunmuş, tedavi sonrası *H. pylori* pozitif grubun trombosit geri kazanımının *H. pylori* negatif gruba göre daha az olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada tüm ITP hastalarında *H. pylori* enfeksiyonu araştırılması ve *H. pylori* pozitif ITP hastalarında *H. pylori*'nin ortadan kaldırılması önerilmiştir (23). Ayrıca, son kılavuzlarda eradikasyon tedavisinin uygulanmasında sakınca görülmemiştir. *H. pylori* tanısında üre-nefes testi veya dışkıda antijen bakılması ve kronik olgularda eradikasyonun yapılması önerilmektedir (24).

İTP tanısında kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi tartışmalı olup kan sayımında ve yaymada anormal bulguların olması ileri araştırma yapılmasını gerektirmektedir (24). Anamnez, fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile ek hematolojik hastalık düşünülmesi halinde, 60 yaşın üstündeki hastalarda veya splenektomi yapılacak olan olgularda kemik iliği incelemesi yapılmalıdır (3).

SLE vakalarının %15-20'sinde, hastalarda otoimmünite ilişkili trombositopeni gelişir (25). SLE ya da AFAS (Antifosfolipid Antikor Sendromu) düşünülen hastalarda veya aktive parsiyel tromboplastin zamanı uzamış hastalarda; antifosfolipid antikorları, antinükleer antikor (ANA), anti dsDNA, serum kompleman testleri istenmelidir. Tiroid fonksiyon testleri, doğurganlık çağındaki kadınlarda ise gebelik testi bakılmalıdır. Sitomegalovirus, parvovirüs testleri akut ve ısrarcı enfeksiyonların taranmasında önemlidir (3).

Fizik muayenede kanama bulguları, organomegali, palpabl lenf nodları ve ikter açısından dikkatli olunmalıdır. Enfeksiyon, otoimmün hastalık ve vaskulit açısından hasta değerlendirilmelidir. Tromboz eğiliminin de hastalarda mevcut olduğu unutulmamalıdır. Nörolojik muayene olası intrakranial kanamalar açısından dikkatle yapılmalıdır (17).

2.6. Tedavi

İTP sıklıkla asemptomatik seyretmektedir. Semptomatik hastalarda kanama bulguları ile gelmesi sebebi ile hastaların doğru tedavi planının yapılması önem arz etmektedir. Tedavi yönetimini ve tedaviye başlama kararını etkileyen faktörler; yaş, kanama, kanamaya yatkınlık yaratan ek hastalıklar ve kanama riski oluşturabilecek ilaç kullanım öyküsüdür. Ayrıca tedavilerin komplikasyonları, operasyon planı, yaşam tarzı, hasta beklentileri tedaviyi etkileyen diğer faktörlerdir (26).

Kanamaya bağlı ölüm önemli bir endişe kaynağı olsa da, yetişkin hastaları içeren 17 vaka çalışmasından elde edilen verilere göre, ölümcül kanama oranının risk altındaki yetişkin hasta başına yılda 0.0162-0.0389 olduğu belirtilmektedir (27).

60 yaş üstü ve daha önce kanama öyküsü olan hastalar daha yüksek kanama riskine sahiptir. Kanama ve enfeksiyon mortaliteye eşit katkıda bulunur (26). Kanama riski için net bir trombosit değeri tanımlanmasa da $30 \times 10^9/L$ 'nin altında trombosit sayısı olan hastaların kanama risklerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. (27, 28)

Trombosit sayısı $30 \times 10^9/L$ 'nin altında olan yeni tanı İTP hastalarında asemptomatik veya küçük mukokutanöz kanaması olanların tedavisinde izlem yerine kortikosteroidler önerilmektedir (5).

Yeni tanı konmuş ve $30 \times 10^9/L$ 'nin üstünde trombosit sayısına sahip asemptomatik olan veya küçük mukokutanöz kanaması olan hastalarda ASH tedavisiz izlemi önermektedir. Ancak hastanın 60 yaş üstü olması, komorbiditeleri olması ve antiagregan/antikoagulan tedavi alıyor olması kanama riskini arttıracığından bu durumlarda hastalara tedavi verilmesi önerilmektedir (5).

Yeni teşhis edilen, trombosit sayısı $20 \times 10^9/L$ 'nin altında olan asemptomatik veya minör mukokutanöz kanaması olan erişkinlerde; ASH hastanın ayaktan tedavisi yerine, hastaneye yatırılmasını önermektedir. Asemptomatik veya küçük mukokutanöz kanaması olan trombosit sayısı $20 \times 10^9/L$ 'nin üstünde olan yetişkinlerde, ASH hastaneye yatıştan ziyade ayaktan tedavi önermektedir. Hastanın

tanıyı takiben 24-72 saat içinde bir hematolog tarafından takip edilmesi önerilmektedir (5).

Birinci basamak tedaviler; kortikosteroidler, intravenöz immunoglobulin (IVIG) ve anti-D dir (6). İkinci basamak tedaviler; splenektomi ve anti - CD20 ajanı rituximab gibi immün baskılayıcı ajanlardan, romiplostim ve eltrombopag gibi TPO - reseptör agonistlerinden oluşur (5).

Son zamanlarda yapılmış birkaç çalışma kronik İTP'nin erken agresif tedavisinin hastaların uzun dönem sonuçlarını iyileştirebileceğini düşündürmektedir (29).

İTP'de tedavi yanıt değerlendirilmesinde tedaviye tam yanıt, yanıt, yanıtız terimleri kullanılmaktadır. Tam yanıt denebilmesi için tedavi sonrası trombosit sayısının $>100 \times 10^9/L$ olması gereklidir. Trombosit sayısı $30-100 \times 10^9/L$ olan veya başlangıç trombosit sayısının en az 2 katına ulaşmış olgular yanıt olarak kabul edilmektedir. Trombosit sayısı $<30 \times 10^9/L$ olan ve başlangıç trombosit sayısının 2 katına ulaşamamış hastalar yanıtız olarak tanımlanmaktadır.

Trombosit sayısı $>30 \times 10^9/L$ olması veya kanamanın önlenmesi için devamlı yada aralıklı olarak en az 2 ay kortikosteroid kullanması gereken hastalar kortikosteroid bağımlı olarak tanımlanmaktadır.

Refrakter İTP splenektomi sonrası trombositopenik seyreden hastada kanama bulguları veya tedaviyi gerektirecek klinik koşulların varlığında kullanılan bir terimdir. Splenektomi yapılmamış hastalarda refrakter İTP'den söz edilemez. Eğer splenektomi yapılmamış/yapılamamış bir İTP hastasında bir çok tedavi şekline (kortikosteroid, intravenöz immunoglobulin, immüsupresifler vb.) yanıtızlık söz konusu ise 'bir veya daha fazla ajana (hangileri olduğu belirtilerek) cevapsız yeni başlangıçlı/ ısrarcı/ kronik İTP olarak belirtilmelidir (3).

2.6.1 Kortikosteroidler

İlk basamakta tercih edilen ilaçlardır. Kortikosteroidler, glukokortikoid steroid hormonlarının farmakolojik türevleridir ve sitozolik reseptörlere bağlanırlar. Etkileri Fc reseptörleri aracılığıyla otoantikör ilişkili trombosit klerensini azaltmaktır (30). Bir diğer etki mekanizmasının ise makrofaj aktivitesinin düzenlenmesi ve otoantikör üreten lenfosit aktivitesinde azalma olduğu düşünülmektedir (31).

Oral kortikosteroidler, yaşamı tehdit eden kanama gibi trombosit sayısında daha hızlı bir artışa ihtiyaç duyulmadığı sürece ve kortikosteroide kontrendikasyonun bulunmadığı durumlarda birinci basamak tedavidir. Yetişkinler için prednizolon dozu 1-2 mg/kg/gün'dür. Yanıt oranları %70-80 olarak saptanmıştır. Uzun dönem remisyon oranları düşük saptanan bu tedavide nüks sık olarak izlenmektedir (32).

ASH 2019 rehberinde, kortikosteroid tedavisinin süresi ile ilgili net bir karar olmasa da 6 haftanın altındaki tedavilerin yan etkilerin azaltılması açısından daha uygun olduğu belirtilmiştir. Hedef trombosit değeri $30-50 \times 10^9/L$ 'dir. Yanıt sıklıkla ilk iki hafta içinde görülür (5). Bir diğer yaklaşım yüksek doz kortikosteroid tedavisidir. Bu tedavide yüksek doz metilprednizolon 500 mg-1 g/gün veya yüksek doz deksametazon 40 mg/gün 4 gün ayda bir kez; 40 mg/gün 4 gün 14 günde bir toplam 4 kez kullanılır. Yapılmış çalışmaların bir kısmında yüksek doz deksametazon tedavisinin prednizolona üstünlüğü gösterilememiş olmakla birlikte bu tedavinin kısa süreli yüksek doz metilprednizolon tedavisi veya IVIG'e kıyasla daha uzun süreli yanıt oluşturduğu bilinmektedir (33-36). Başka bir çalışmada ise, yüksek doz deksametazon, İTP tedavisinde günlük prednizondan önemli ölçüde daha uzun süreli remisyona neden olmuştur (37). Bir başka çalışmada ise, yeni İTP tanısı konmuş yetişkinlerde, hızlı hedef değere ulaşmak için yüksek doz deksametazonun tercih edilebileceği belirtilmiştir (5).

Seçilen tedavi rejimine ve süreye bağlı olarak hastanın potansiyel kortikosteroid yan etkileri açısından izlenmesi gerekmektedir. Bu yan etkiler hipertansiyon, hiperglisemi, uyku ve duygu durum bozuklukları, dispepsi, ülser oluşumu, glokom, miyopati ve osteoporozdur. Kortikosteroidlerin ruh sağlığı

üzerindeki etkisi göz önüne alındığında, tedavi eden doktor tarafından, hastanın yorgunluk, zihinsel durum değerlendirmesi yapılmalıdır (5).

2.6.2 İntravenöz Immunoglobulin (IVIG)

IVIG, pek çok immün mekanizmanın etkili olduğu hastalıkta kullanıldığı gibi İTP’de de kullanılmaktadır. IVIG’ in çalışma mekanizması tam olarak anlaşılamamasına rağmen, birkaç mekanizmanın üzerinde durulmaktadır. Bunlar; makrofajlar üzerindeki Fc reseptörlerini doyurarak antikör aracılı trombosit klerensinin bloke edilmesi, sialillenmiş IgG Fc fragmanları yoluyla inhibitör Fc reseptör IIb ekspresyonunun teşvik edilmesi ve otoreaktif antikörlerin klerensinin artırılmasıdır. Ayrıca T hücresi alt gruplarının daha yüksek bir Treg oranına ve daha düşük bir Th17 oranına doğru modülasyonu vardır (38-40).

IVIG, kortikosteroid yanıtı olmayan hastalarda ya da kortikosteroidin olası komplikasyonlarından kaçınılmak istendiğinde öncelikli tedavi olarak düşünülebilir. Günlük 1 g/kg iki gün veya 400 mg/kg beş gün kullanılması önerilmektedir. IVIG hızlı yanıt oluşturur ancak etki süresi kısadır. Bu sebeple acil bir cerrahi girişim öncesi veya hayatı tehdit eden kanama varlığında ya da ikinci basamak tedavi öncesi kullanılabilecek bir tedavi olarak görülmektedir. IVIG tedavisinin daha etkin olduğuna dair çalışmalar olsa da remisyon açısından başlangıç tedavisinin farklılık yaratmadığını destekleyen çalışmalar da mevcuttur (41, 42). Son kılavuzlarda düşük doz steroid tedavisinin (3 haftalık tedavi ardından yavaş yavaş azaltarak kesme yöntemi) kısa süreli yüksek doz tedavi veya IVIG’e kıyasla daha uzun süreli cevap oluşturduğu belirtilmektedir (24).

IVIG’ in olumsuz etkileri genellikle hafiftir. Hastaların yaklaşık yarısında, genellikle ilk infüzyon sırasında baş ağrısı görülür. Bazen baş ağrısı şiddetlidir ve bulantı ve kusma ile ilişkilidir. Bu semptomlar intrakraniyal kanamayı taklit edebilir, bilgisayarlı tomografi görüntülemesi gerekebilir. Ayrıca uyuşukluk, ateş, taşikardi, fotofobi ve menenjit benzeri klinik görülebilir. Bazı vakalarda böbrek yetmezliği bildirilmiştir (43). Aynı zamanda konjenital IgA eksikliği olanlarda anafilaktik reaksiyona neden olabilir, bu olgulara IgA içermeyen IVIG verilmelidir (44).

2.6.3 Anti-D

İTP tanılı ve RhD antijen pozitif olan ve dalağı intakt olan hastalar poliklonal anti-D ile tedavi edilebilir. Bu tedavi, D antijenine karşı aşılardan RhD negatif kişilerin plazmasından hazırlanır. Anti-D kaplı eritrositler, splenik makrofajlar tarafından antikorla opsonize trombositlerle yarışır. Bununla birlikte, anti-D' nin B hücreleri üzerinde ek bir etkisi olduğu ve kronik İTP'li hastalarda otoreaktif antikor üretiminde azalmaya sebep olduğu bilinmektedir. Bazı hastalarda ciddi hemolitik olaylar olmasına rağmen, IVIG gibi bu tedavi de, trombosit sayılarını geçici olarak yükseltmede çok etkilidir (45).

Otoimmün hemolitik anemi (Evans sendromu) saptanmamış ise Anti-D tedavisi kullanılabilir (2). Tedavi dozu 50 mcg/kg'dır, yaklaşık 72 saat içinde yanıt izlenir. Etkisinin 21 güne kadar uzadığı gösterilmiştir. İnfüzyon süresinin kısa olması, etki süresinin uzun olması (3-4 hafta, bazı hastalarda birkaç aya uzayabilir) IVIG'e kıyasla üstünlükleridir. 75 mcg/kg uygulamada ise etki başlangıç süresi kısadır ve trombositler daha uzun süre yüksek kalır [44].

İlaça bağlı olan ateş ve titreme şikayeti yüksek doz uygulamada daha fazla olur. Bu nedenle hastalara infüzyon öncesi premedikasyon (parasetamol, asetaminofen, kortikosteroid) verilmesi önerilmiştir (46). Hastalarda hemoliz tedavinin mekanizması gereği görülmekte olup dissemine intravasküler koagülasyon, hemoglobinüri ve akut böbrek yetmezliği de olası komplikasyonlar arasındadır (47).

2.6.4 Splenektomi

İlk basamak tedaviye yanıtsız veya tekrarlayan nöks görülen hastalarda, ikinci basamak tedaviler gereklidir. Dalak, trombositlere karşı oluşan reaktif T ve B hücresi aktivasyonu ve trombosit yıkımında esas organ olduğu için, splenektomi İTP hastalarında trombosit sayılarını düzeltmek için hala altın standarttır. Bu tedavi yöntemi % 60 oranında tam remisyon sağlar. Ancak cerrahi bir prosedür olduğu için vakaların yaklaşık % 25' inde ameliyatla ilgili komplikasyonlar bildirildiği unutulmamalıdır. Operasyona bağlı mortalite % 1'dir. Splenektomi artmış sepsis riski ve artmış vasküler komplikasyon insidansı ile ilişkilidir. Bu risklere rağmen

splenektomi, İTP'li hastalarda trombosit sayısındaki uzun süreli artış için en iyi tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir (45).

Birden fazla ilaca yanıtız ve ağır kanama bulguları olan yeni başlangıçlı veya persistan İTP dışında hastanın kliniğı uygunsa splenektomi altı ay sonraya bırakılmalıdır. Bu dönemde spontan remisyon izlenebilmektedir (2).

Splenektomi yapılacak hastanın operasyon öncesi aksesuar dalak açısından değerlendirilmesi önem taşımaktadır. Splenektomi sonrası trombositopeninin tekrarlamaşı sintigrafi endikasyonudur. Gigot ve ark. splenektomili 9 (%50) İTP hastasında sintigrafi ile aksesuar dalak dokusunun varlığını ortaya çıkarmıştır. İlginç bir şekilde, bilgisayarlı tomografi aksesuar dalak dokusunun varlığını sadece %5 oranında tespit edebilmiştir. Aksesuar dalak taraması için belirlenmiş kesin bir tanı yöntemi bulunmamaktadır (48). Operasyon öncesi dikkat edilecek noktalardan biri de hastanın splenektomiden en az 4 hafta öncesinde veya 2 hafta sonrasında *Haemophilus influenzae*, pnömokok ve meningokok aşılarının yapılmasıdır. Splenektomi sonrası beş yılda bir pnömokok ve meningokok aşıları tekrarlanmalıdır. Son 6 ayda rituksimab tedavisi almış olan hastaların B hücre disfonksiyonu nedeni ile aşı yanıtlarının yeterli olmayacağı bilinmelidir (49).

Postsplenektomi; fırsatçı enfeksiyonlarda, kardiyovasküler olaylarda ve venöz tromboembolik olaylarda artış izlenir. Splenektominin malignite ile ilişkisi hala tartışmalıdır (50).

2.6.5 Rituksimab

Rituksimab, B hücreleri üzerindeki CD20 antijenine etkili olan kimerik bir antikordur. Kompleman ilişkili sitotoksisite veya antikora bağılı hücresele sitotoksisite yoluyla B hücresi apoptozunu ve dalakta yıkımı indüklediğı düşünölmektedir. B hücrelerinin tükenmesi, antitrombosit antikor titrelerinin azalmasına ve kronik İTP hastalarında gözlenen T hücresi bozukluklarının düzelmesine yol açar. Ancak, bu tedavinin gerçek yararı tartışmalıdır. Gerçekten de, dirençli kronik İTP hastalarının yaklaşık % 50' si rituximaba kısa süreli bir yanıt verir ve bu trombosit artışı vakaların yaklaşık % 30' unda 6 ay veya daha fazla sürer. Cinsiyet, hastalığın süresi ve eşlik eden tedaviler gibi değişkenler ilacın kısa dönem etkinliğini değiştirmektedir. Son

çalışmalar, hastaların sadece beşte birinin tedaviden 5 yıl sonra fizyolojik trombosit sayısını koruduğunu ve 100' den fazla hastanın kohortunda kortikosteroid ilaçlara kıyasla uzun süreli iyileşme gözlenmediğini ortaya çıkarmıştır (45). 375 mg/m² veya 100 mg/m² haftada bir, toplam 4 doz uygulanabilmektedir. Düşük doz tedavide yanıt ulaşma süresi daha uzundur. 4 hafta boyunca 100 mg/hafta rituksimab dozu ile yüksek doz rituksimab dozu karşılaştırıldığında yanıtın benzer olduğu saptanmıştır. Yüksek doz deksametazon ile kombine edilmesi cevap oranlarını arttırmaktadır (51). Kronik İTP'li 313 erişkin hastayı içeren sistematik bir derlemede, yanıt oranı % 62.5 ve tam yanıt oranı % 46.3 olup, ortalama yanıt süresi 10.5 aydır (52).

Serum hastalığı, ateş, döküntü, poliartralji veya artrit, proteinüri, hematüri, artmış inflamatuvar belirteçler, düşük kompleman düzeyleri 10-14 gün sonra ortaya çıkan yan etkilerdendir (53). Rituksimab önceden var olan uzun ömürlü plazma hücrelerini etkilemediğinden, tek doz ile tedavi edilen hastalarda IgG veya IgM düzeylerinde önemli değişiklikler yoktur, ancak çoklu tedavi alan hastalarda hipogamaglobulinemi gelişme olasılığı daha yüksektir, genellikle birkaç ay içinde kendiliğinden iyileşir. Dekametazon da plazma hücrelerini etkilediğinden, kombinasyonla tedavi edilen hastaların % 10-20' si, genellikle 1 yıl içinde iyileşen belirgin bir hipogamaglobulinemi yaşayabilir (53).

En ciddi yan etkileri progresif multifokal lökoensefalopati, serum hastalığı ve anafilaktik reaksiyonlardır (3). HBV'nin reaktivasyonu, immünosüpresif tedavinin iyi bilinen bir komplikasyonudur (52). Rituksimab sonrası 6 ay aşılara yeterli immün yanıt olmadığı bilinmektedir.(3).

2.6.6 TPO Reseptör Agonistleri

Üç aydan uzun süredir tedavi alan kortikosteroid bağımlı veya kortikosteroidlere yanıt vermeyen hastalarda romiplostim ve eltrombopag tedavisi önerilir (5). Hem eltrombopag hem de romiplostim, megakaryositlerdeki TPO reseptörlerini aktive eder ve trombosit üretimini indükler. Megakaryosit proliferasyonunun arttırılmasındaki rolüne ek olarak, romiplostimin aktif hastalık sırasında gözlenen Treg eksikliğini de düzeltebildiği görülmüştür (45).

Romiplostim

Romiplostimin TPO reseptörüne bağlanması, trombosit üretiminin artmasına yol açan hücre içi sinyal kaskadlarının (JAK-STAT ve MAP kinaz yolları) aktivasyonu ile sonuçlanır. Tek bir intravenöz veya subkutan dozun ardından, 5-8 gün içinde trombosit sayısında doza bağımlı bir artış olur (54). 1-10 mcg/kg dozlarında, haftada bir uygulanır. Başlangıç dozu genellikle haftada 2-3 mcg/kg'dir. Özellikle duyarlı olan bir kişide potansiyel trombositoz riskinden kaçınmak için, genellikle ilk dozdan sonraki 3-4 gün içinde trombosit sayısı kontrol edilmelidir. Trombosit sayısını normalleştirmek yerine kanama riskini azaltmak için trombosit sayısı $50 \times 10^9/L$ 'nin üzerinde olacak şekilde doz titre edilir. Tipik idame dozları 3-8 mcg/kg arasındadır. Trombosit sayıları, başlangıçta ve stabil bir doz elde edilene kadar haftalık olarak ölçülmeli ve daha sonra sayımlar aylık olarak yapılmalıdır (55).

Romiplostim üzerine yapılmış olan çalışmalarda splenektomi oranının ve majör kanamaların daha az olduğu görülmüştür (56). Potansiyel kısa süreli yan etkileri trombositoz, tromboz, baş ağrısı ve gastrointestinal yakınmalardır (55).

Eltrombopag

25, 50, 75 mg/gün dozlarında uygulanabilen bu TPO reseptör agonistinin dozu hepatik yetmezlik ve etnik kökene göre farklılık göstermektedir. Normal dozu 50 mg/gün şeklinde olup eltrombopagin trombosit sayısını artırmadaki etkinliği yaklaşık %80 civarındadır. Geçici yanıtlar da bu orana dahil edildiğinde daha yüksek yanıt oranları mevcuttur (57).

Kuter ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 135 hastanın 17'si (%13) yan etkiler nedeniyle tedaviyi bırakmıştır; bunlardan en yaygın olanı karaciğer enzim anormallikleri (4 hasta) ve tromboembolik olaylar (2 hasta) olarak saptanmıştır. Eltrombopag ile tedavi edilen antifosfolipid sendromlu 2 hastada böbrek fonksiyonlarında kötüleşme tanımlanmıştır. 5.5 yıla kadar takip edilen eltrombopag alan 117 hastanın 2'sinde (% 1.7) kemik iliğinde retikülin fibrozu görülmüştür (56).

Avatrombopag

Avatrombopag, günde 20 mg tedavi dozu ile başlanır. Trombosit sayısına göre doz ayarlanır. Avatrombopag tedavisinin yan etkileri genellikle tolere edilmiş ve ilaca bağlı ölüm bildirilmemiştir. Ancak iki çalışmada pulmoner emboli ve miyokard enfarktüsü saptanmıştır. ADAPT-1 ve ADAPT-2 çalışmalarında, avatrombopag alan hastalarda trombotik olay riskinde artış bulunamamıştır (58).

2.6.7 Fostamatinib

Fostamatinib, diğer ikinci basamak tedavilere dirençli olan hastalar için başka bir tedavi seçeneğidir. Dalakta yer alan tirozin kinazların inhibe edilmesinde görevli bir ön metabolittir. Fc reseptörleri ve makrofajların aktivitesini baskılayarak hastalarda antikor kaplı olan trombositlerin yıkımını ortadan kaldırır. Yan etkileri; çoğunlukla gastrointestinal sistem ilişkilidir. İshal, bulantı, kusma ve bozulmuş karaciğer fonksiyon testleri bunlardan bazılarıdır. Fostamatinib için başlangıç dozu günde iki kez oral yoldan 100 mg'dır ve trombosit sayısı bir ay sonra $50 \times 10^9/L$ 'ye yükselmediyse günde iki kez 150 mg'a çıkarılabilir. Tam kan sayımı stabil olana kadar trombosit sayısı ve karaciğer fonksiyon testleri aylık olarak izlenir. Dozun azaltılması, ilacın kesilmesi veya diğer tedavilerin (antihipertansifler, antiemetikler) eklenmesi gerekebilir (55).

2.6.8 Danazol

Başlangıçta endometriosis tedavisinde kullanılan zayıf androjen olan danazolun trombosit yükseltici etkilerinin saptanması üzerine bu ilaç ilk olarak 1983 yılında İTP tedavisinde kullanılmaya başlandı (59).

Günde 2-4 kez 200 mg (bölünmüş dozlarda 10-15 mg/kg/gün) olarak alınması önerilir. İlk yanıt 14-90 günde gözlenir; en yüksek yanıt 6 aya kadar uzayabilir (2).

Papillödem, baş ağrısı, bulantı-kusma ve görme bozuklukları olur. Uzun süreli kullanımda peliosis hepatis ve benign hepatik adenom gözlenmiştir. Memede hassasiyet, döküntü, kilo alma, miyalji, alopesi, amenore diğer yan etkileridir (2).

2.6.9 Diğer Tedavi Seçenekleri

Tek başına veya kombinasyon halinde azatiopürin, siklosporin ve mikofenolat mofetil dahil olmak üzere diğer immünosüpresif ajanlar da etkili olabilir (60).

Azatiopürin 1-2 mg/kg/gün dozunda kullanılmaktadır. Maximum doz 150 mg/gün şeklindedir. Hepatotoksisite, pankreatit, nötropeni ve enfeksiyon yan etkilerinden başlıcalarıdır (60).

Siklosporinin toplam dozu 5-6 mg/kg/gündür ve 2 doza bölünerek oral olarak alınır. Yanıt oranları % 50-60 arasında olmuştur. Hipertansiyon, tremor, parastezi, nefrotoksisiteyi içeren yan etkiler, hastalarda % 30 oranında tedavinin kesilmesine yol açmıştır (60).

Dapson, ilk olarak 1988'de İTP için potansiyel bir ajan olarak keşfedilmiştir. Günde bir kez 75-100 mg dozunda oral olarak alınır (60). Dapsonun bir literatür derlemesinde, genel yanıt oranları % 40-75 arasında değişmiştir (61). Dapson toksisiteleri arasında methemoglobinemi, agranülositoz, aplastik anemi, aşırı duyarlılık, gastrointestinal komplikasyonlar mevcuttur (60). Glikoz 6-fosfat dehidrojenaz eksikliği olan hastalarda hemoliz izlenir (61).

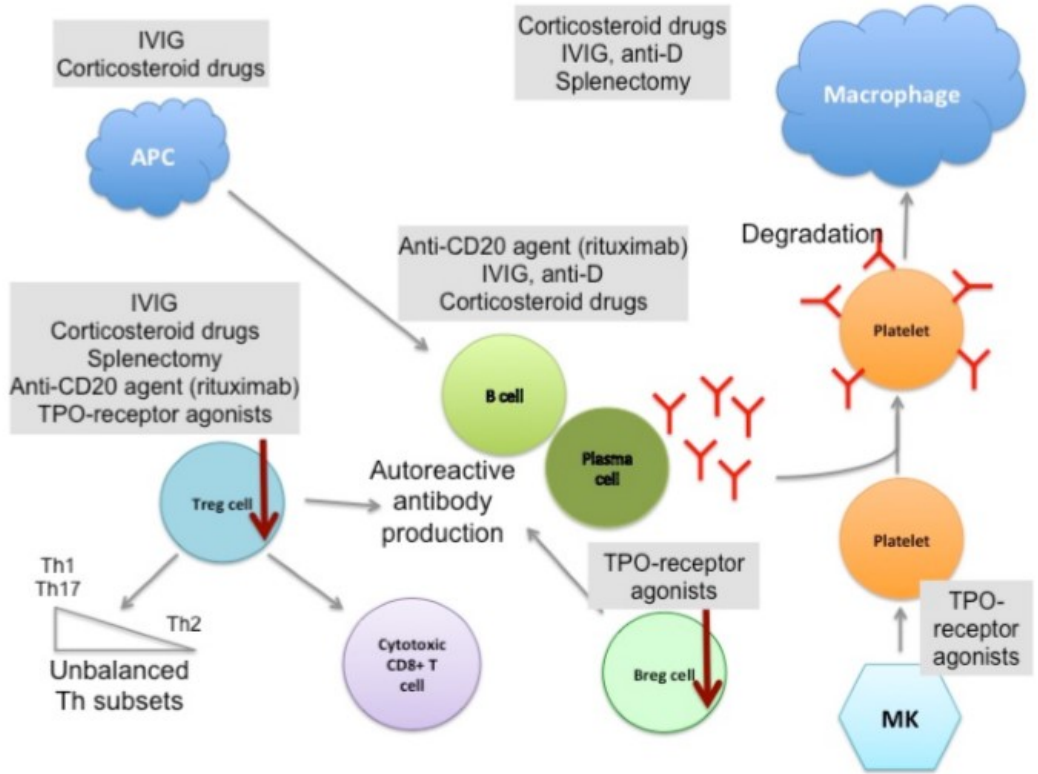
Siklofosfamid intravenöz olarak 0.3-1.0 g/m², 2-4 haftada bir 1-3 dozda bir tekrarlanır. Günde bir kez ağızdan 50-200 mg başlanan tedaviye yanıt alındıktan sonra, doz 50 mg'a azaltılabilir (60). Yapılan bir çalışmada hastaların % 50'sinde tam yanıt ve hastaların % 20'sinde kısmi yanıt izlenmiştir (62). Siklofosfamid alan hastalar, hemorajik sistiti önlemek için günde en az 2 L sıvı tüketmelidir ve kan sayımları haftada bir kez izlenmelidir. Veri azlığı, malignite ve infertilite gibi ciddi sekel potansiyeli nedeniyle siklofosfamid seyrek kullanılan tedaviler arasında yer almaktadır (60).

6-merkaptopurin günde 1 kere 50-75 mg/m² dozunda oral olarak alınır. Başlıca toksisiteleri arasında miyelosupresyon, hepatotoksisite ve pankreatit bulunur (60).

Mikofenolat mofetil günde iki kez 500 mg oral yoldan başlanır ve 2 hafta sonra günde iki kez 1000-1500 mg dozuna artırılır. Bu yaklaşımı kullanan

protokoller, % 50-60 genel yanıt oranları göstermiştir (60). Tedavinin kesilmesinden sonra yanıtın devamlılığı değişkendir (63, 64).

Vinca alkaloidlerinden vinkristin; 1-2 mg IV haftada 1 kere 3 hafta, vinblastin; 10 mg haftada 1 kere 3 hafta süre ile uygulanır. Periferik nöropati, konstipasyon, infüzyon alanında vezikül, ateş ve nötropeni, görülen yan etkilerdendir (60).



Şekil 2: İTP patogenezi ve tedavi mekanizmaları (45)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Yeri

Araştırma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği'nde yapıldı. Hastaların mevcut tetkiklerine ek bir tetkik yapılmadı ve rutin tedavilerine müdahale edilmedi. Tanı, tedavi ve takip sürecindeki yapılan rutin testler hasta dosyalarından taranıp bilgileri kayıt edildi. Çalışma için 2005-2018 yılları arasında hastanemizde İTP tanısı almış olan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi.

3.2. Hastalar İçin Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri

2005-2018 yılları arasında Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği'nde takip edilmiş olan İTP tanılı hastalar araştırmaya dahil edilmiştir. Trombosit sayısı $100 \times 10^9/L$ altında olan, 18 yaş üstü hastalar çalışmaya alınmıştır. Trombositopeniyi açıklayacak otoimmün hastalık, enfeksiyon, ilaç, aşı, gebelik, immün yetersizlik sendromları, lenfoproliferatif hastalık, solid tümör ve transfüzyon (post-transfüzyon purpura) olması hariç tutma kriterleri olarak kabul edilmiştir.

3.3. Araştırmanın Tipi

Retrospektif Gözlemsel Araştırma

3.4. Araştırmanın Veri Toplama Aracı

Araştırma süresince hastaların verileri hasta dosyalarından ve hastane kayıt sisteminden elde edilmiştir.

3.5. Verilerin Toplanması

Hastalara çalışmaya yönelik herhangi bir ek tetkik istenmemiştir. Hastaların rutin hastane işleyişi içerisinde yapılmış olan biyokimyasal test sonuçları hasta dosyalarından taranarak veriler oluşturulmuştur. Rutin kan tetkikleri haricinde herhangi bir ek biyokimyasal test yapılmamıştır.

3.6. Araştırmanın Etik Yönü

Çalışma retrospektif olarak yapıldı. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi Etik kurulundan onay alındı.

3.7. Bakılan Parametreler

Hastaların ilk tanı anındaki hemoglobin (Hb) , lökosit (WBC), trombosit değerlerine bakıldı. Hastaların yaş ve cinsiyet dağılımları incelendi. Aldıkları ilk tedaviler ve tedavi yanıtlarının değerlendirilmesi yapıldı. İlk tanı konulan ve nüks görülen mevsim ve aylar karşılaştırıldı. Trombosit sayıları gruplandırıldı.

GrupA: $\leq 10 \times 10^9/L$

GrupB: $10,001-30 \times 10^9/L$

GrupC: $30,001-50 \times 10^9/L$

GrupD: $50,001-99,999 \times 10^9/L$

Grupların tedavi yanıtı ve nüks ile ilişkisi olup olmadığına bakıldı. Tedavi yanıtları değerlendirildi. Bu değerlendirme sırasında tam yanıt, yanıt ve yanıt kavramları kullanıldı. Oral steroid ve IV steroid tedavi yanıtlarına bakıldı. Steroid yanıt hastaların IVIG tedavisine verdikleri yanıt değerlendirildi.

3.8. Verilerin Analizi

Dosya incelemeleri ile veri toplanması aşaması sonrasında SPSS 22.0 programı kullanılarak tüm verilerin istatistiksel analizi yapılmıştır.

Hastalardan elde edilen sayısal değişkenlerin normal dağılıma uyumlu olup olmadığı Kolmogrov Smirnov ve Shapiro Wilk normallik testleri ile kontrol edildi. Normal dağılıma uyumlu olan değişkenlerin özet istatistikleri (ortalama±standart sapma) ve minimum-maksimum olarak verilmiştir. Normal dağılıma uyumlu olmayan sayısal değişkenler ise medyan-yüzdelikler ve minimum-maksimum istatistikleri ile özetlenmiştir. Kategorik değişkenler için tanımlayıcı istatistikler sayı ve yüzde cinsinden verilmiştir.

Sayısal değişkenlerin grafiklerle özetlenmesinde hata çubuk grafiği ve box-plot grafiği tercih edilirken, kategorik değişkenlerin özetlenmesinde pasta grafiği ve sınıflandırılmış bar grafiği kullanıldı.

Hb, WBC ve trombosit değerleri bu çalışmadaki birincil önem düzeyinde değişkenlerdir. Bu değişkenler bakımından yapılan grup karşılaştırmalarında parametrik bağımsız iki grup t testi ve parametrik olmayan bağımsız iki grup Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Parametrik bağımsız iki grup t testi değerlendirilirken, varyans homojenliği Levene testi ile kontrol edildi.

Kategorik değişkenlerin kendi grupları arasındaki frekans farkının istatistiksel anlamlılığı ki-kare homojenlik kontrolü ile değerlendirildi.

Kategorik değişkenler arasındaki ilişkinin analizinde Pearson Ki-kare, Yates düzeltmesi ve Likelihood Ratio testi sonuçları kullanılmıştır. Farklılık elde edilen çapraz tablolarda ilişkinin hangi kategoriler arasında olduğunun kontrolü için iki oran testi kullanılmıştır.

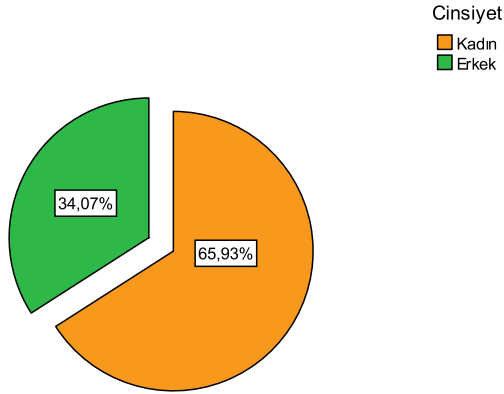
Sayısal iki değişken arasındaki ilişki kontrolü normal dağılım koşulu sağlanmadığı durumda Spearman Korelasyon katsayısı kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak belirlenmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 273 hastanın 180'i (%65,9) kadın, 93'ü (%34,1) erkektir.

Tablo 2: Hastaların cinsiyetlerine ait sayı ve yüzde dağılımı

Cinsiyet	n (%)
Kadın	180 (65,9)
Erkek	93 (34,1)



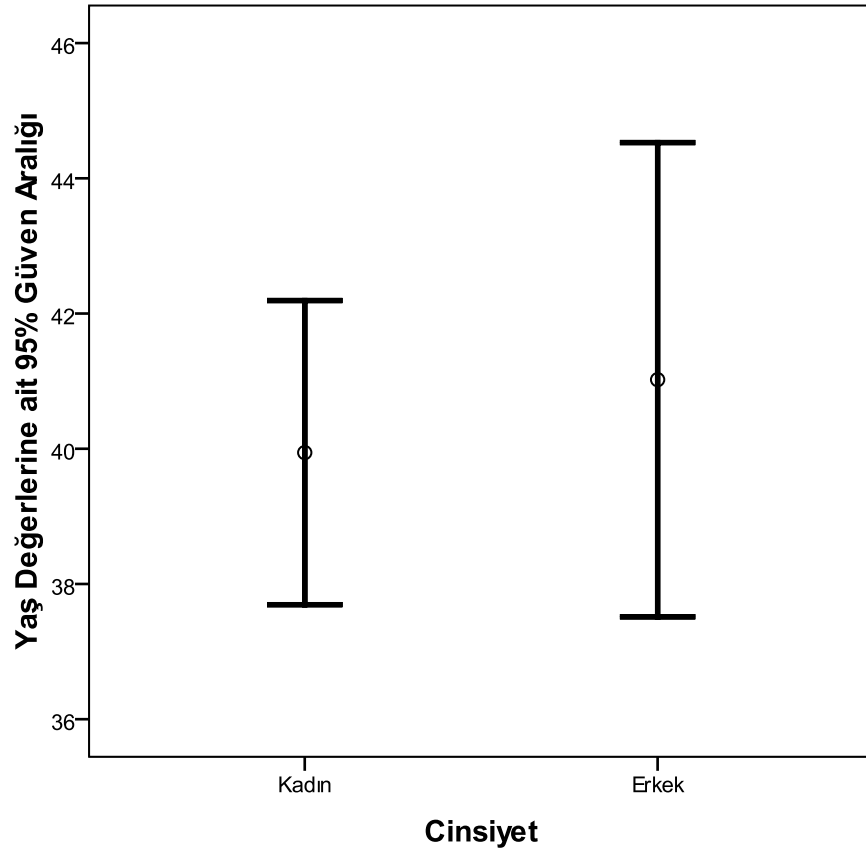
Şekil 3: Hastaların cinsiyetlerine ait sayı ve yüzde dağılımı

Tablo 3: Cinsiyet Gruplarında Ortalama Yaş Değerleri

Cinsiyet	Yaş (ort ± std.sp)	P
Erkek (n=91)	41,02±16,84	0,596
Kadın (n=176)	39,94±15,12	
Toplam (n=267)	40,31±15,70	

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşı 18-89 aralığındadır. Yaş bilgisi bulunan 267 hastadan 91'i erkek ve 176'sı kadındır. Erkeklerin yaş ortalaması 41,02±16,84, kadınların yaş ortalaması 39,94±15,12 olarak bulunmuştur.

Bağımsız 2 grubun t testine göre elde edilen bu yaş ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktur.



Şekil 4: Cinsiyet gruplarında yaş dağılımı

İTP tanısı olan hastalardan elde edilen Hb, WBC ve trombosit değerlerine ait özet istatistikler normal dağılıma uyum durumlarına göre minimum-maksimum, ortalama ve standart sapma veya ortanca ve yüzdelikler şeklinde verilmiştir.

Tablo 4: Hb değişkenine ait zet istatistikler

Değişken	Minimum	Maximum	Ortalama	Standart Sapma
Hb (gr/dl) (n=255)	5,1	17,1	12,60	2,15
WBC (/mm ³) (n=254)	1040	32300	8671,02	4292,11
Trombosit (x10 ⁹ /L) (n=256)	2	98	30,117	25,875

Çalışmaya dahil edilen ve hemoglobin sonucuna ulaşılan 255 hastanın minimum hemoglobin değeri 5,1 gr/dl maximum hemoglobin değeri 17,1 gr/dl dir. Hastaların ortalama hemoglobin değeri 12,6 gr/dl olarak bulunmuştur.

Tablo 5: WBC ve trombosit değişkenlerine ait zet istatistikler

Değişken	Minimum	Maximum	Medyan	Yüzdelikler
WBC (/mm ³) (n=254)	1040	32300	7540	6290-10230
Trombosit (x10 ⁹ /L) (n=256)	2	98	21	9-46,5
Nüks Sayısı (n=125)	1	12	2	1-3

Çalışmaya dahil edilen ve WBC sonucuna ulaşılan 254 hastanın minimum WBC değeri 1040/mm³, maximum WBC değeri 32300/mm³dir. Hastaların ortalama WBC değeri 8671,02/mm³ olarak bulunmuştur.

Çalışmaya dahil edilen ve trombosit sonucuna ulaşılan 256 hastanın minimum trombosit değeri 2x10⁹/L maximum trombosit değeri 98x10⁹/L'dir. Hastaların ortalama trombosit değeri 30,117 x10⁹/L olarak bulunmuştur.

Tablo 6: Hb değerlerinin cinsiyetlere göre karşılaştırması

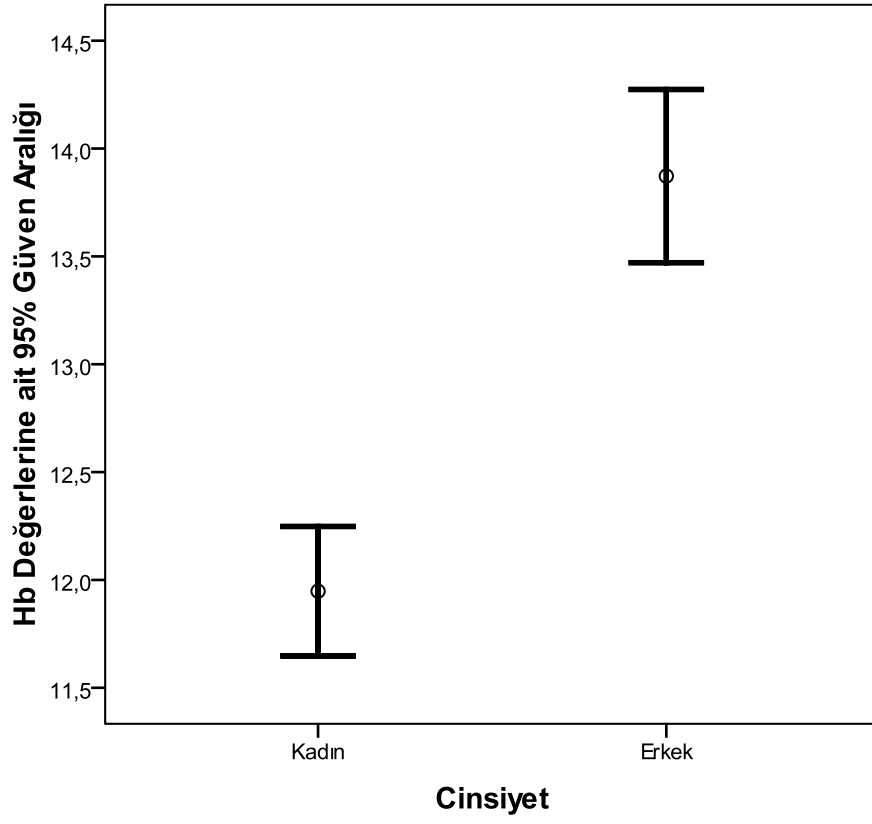
Grup Değişken	Kadın Ortalama ± Standart Sapma	Erkek Ortalama ± Standart Sapma	P
Hb (gr/dl) (n=255)	11,95±1,98	13,87±1,88	<0,001

Hb değerleri ölçülüp kaydedilen hasta sayısı 256 iken bunların 169'u kadın, 87'si erkektir.

Karşılaştırma yapmak için bağımsız iki grup t testi yapıldı. Varyans homojenliği kontrolü Levene testi ile yapıldı.

Kadınların ortalama Hb değeri 11,95 gr/dl, erkeklerin ortalama Hb değeri ise 13,87 gr/dl olarak bulundu.

Kadın ve erkek hastalara ait Hb değerlerinde istatistiksel anlamlı farklılık vardır (p<0,001). Erkek hastalara ait Hb değerleri kadınlara göre daha yüksektir. Anemi %37.2 oranında saptanmış olup anemisi olan hasta sayısı 95 olarak bulundu. Bu hastaların %14.7'si (n=14) erkek ,%85.3'ü (n=81) kadın hastadır.



Şekil 5: Hb değerlerinin cinsiyetlere göre karşılaştırması

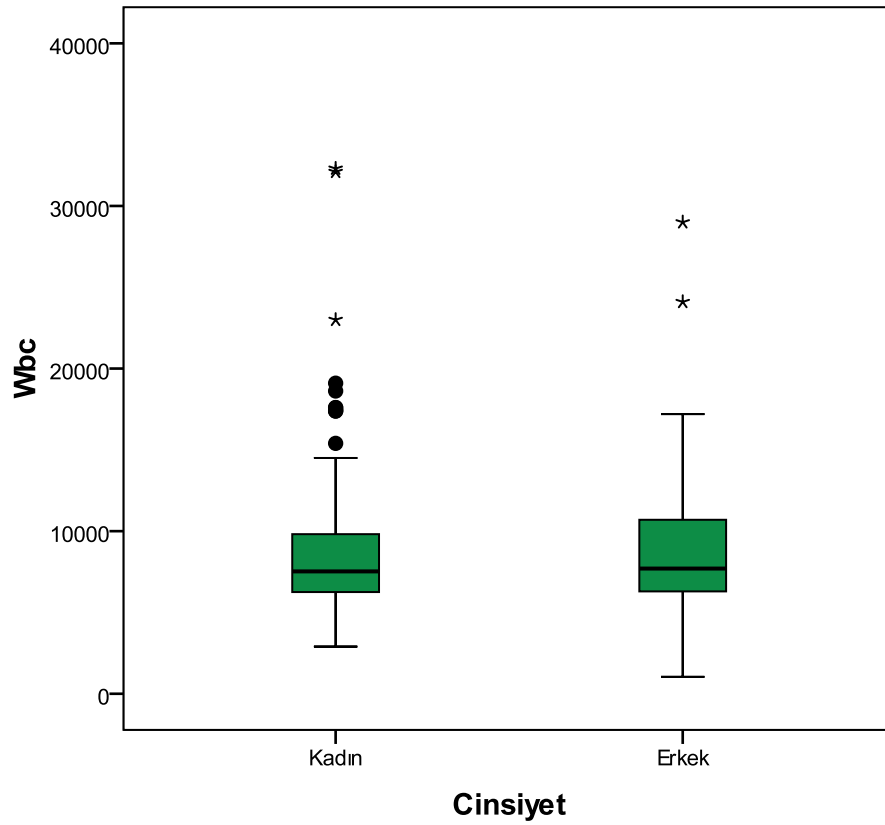
Tablo 7: WBC ve trombosit değerlerinin cinsiyetlere göre karşılaştırması

Grup Değişken	Kadın Medyan (Yüzdelikler)	Erkek Medyan (Yüzdelikler)	p
WBC (/mm ³)	7540,0 (6210,0-9830,0)	7700 (6290-10700)	0,607
Trombosit (x10 ⁹ /L)	24 (10-48,5)	17 (6-44)	0,094

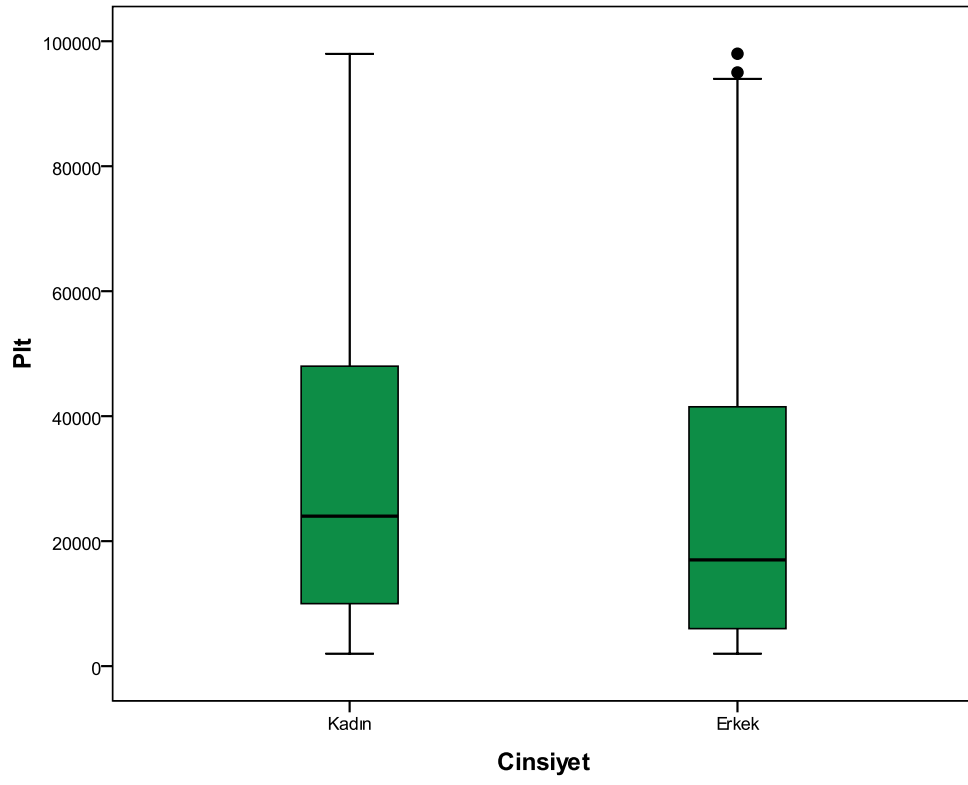
İTP tanılı olan hastalarda trombosit ve WBC değerleri arasında cinsiyetlere göre değişkenlik olup olmadığına bakıldı.

İTP tanılı olan kadın ve erkek hastaların arasında trombosit sayıları bakımından istatistiksel anlamlı fark yoktur.

Kadın ve erkek hastaların arasında WBC sayıları bakımından istatistiksel anlamlı fark yoktur.



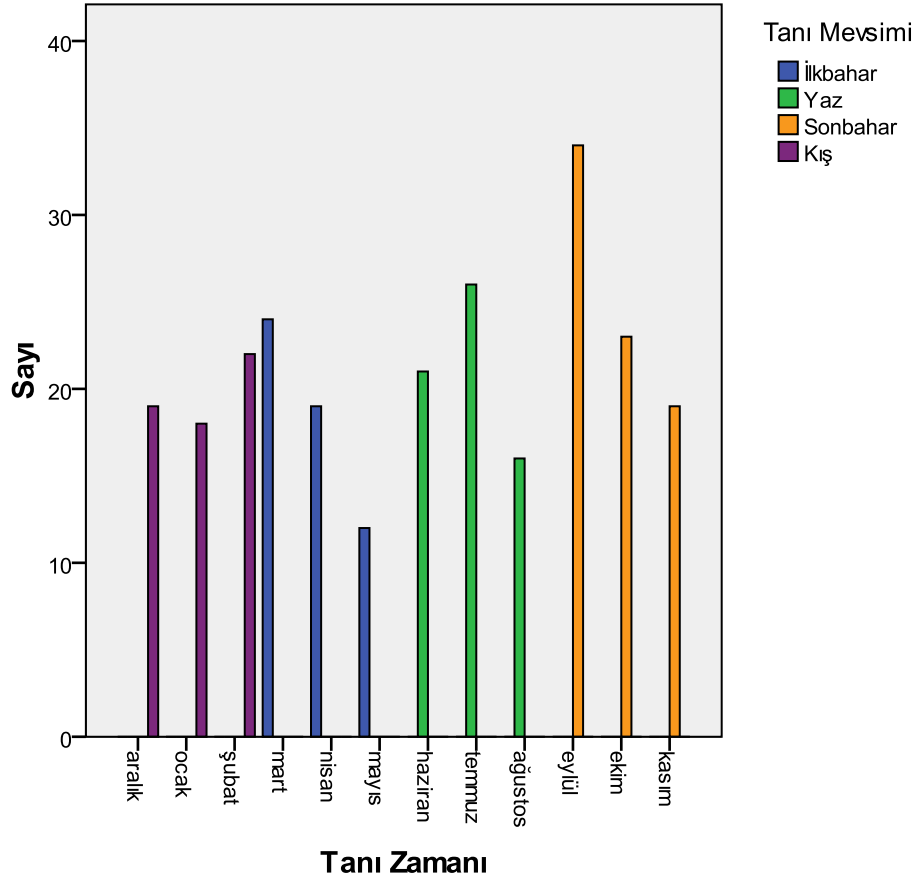
Şekil 6: WBC değerlerinin cinsiyetlere göre dağılımı



Şekil 7: Trombosit değerlerinin cinsiyetlere göre dağılımı

Tablo 8: Hastalığın ilk tanı aldığı aylara göre dağılımı

Tanı zamanı	Sayı (n)	Yüzde (%)
Ocak	18	7,1
Şubat	22	8,7
Mart	24	9,5
Nisan	19	7,5
Mayıs	12	4,7
Haziran	21	8,3
Temmuz	26	10,3
Ağustos	16	6,3
Eylül	34	13,4
Ekim	23	9,1
Kasım	19	7,5
Aralık	19	7,5
Toplam	253	100,0



Şekil 8: Hastalığın ilk tanı aldığı aylara göre dağılımı

Tablo 9: Hastalığın ilk tanı aldığı mevsimlere göre dağılımı

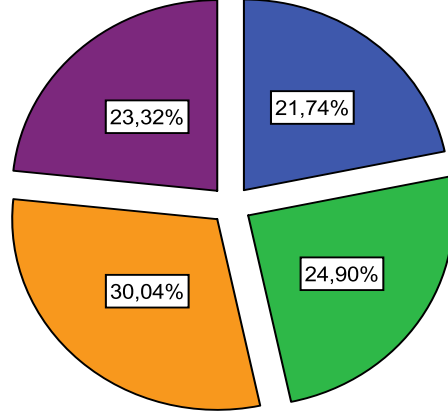
İlk Tanı Mevsimi	Sayı (n)	Yüzde (%)
İlkbahar	55	21,7
Yaz	63	24,9
Sonbahar	76	30,0
Kış	59	23,3
Toplam	253	100,0

Hastaların 55'i (%21,7) ilkbahar, 63'ü (%24,9) yaz, 76'sı (%30.0) sonbahar, 59'u (%23.3) kış ayında ilk kez tanı almıştır.

Yapılan Ki-kare homojenlik kontrolü sonrasında hastaların tanı aldıkları mevsimler arasında istatistiksel anlamlı farklılık görülmedi.

Tanı Mevsimi

- İlkbahar
- Yaz
- Sonbahar
- Kış



Şekil 9: Hastalığın ilk tanı aldığı aylara ve mevsimlere göre dağılımı

Tablo 10: Nüks sayı dağılımı

Değişken	Minimum	Maximum	Medyan	Yüzdelikler
Nüks Sayısı (n=125)	1	12	2	1-3

273 hastada toplam 125 hastada nüks görülmüş olup minimum nüks sayısı 1 maksimum nüks sayısı ise 12 olarak izlenmiştir.

Tablo 11: Nüks görülen mevsimlerin dağılımı

Nüks Mevsimi	Sayı (n)	Yüzde (%)
İlkbahar	41	32,8
Yaz	24	19,2
Sonbahar	22	17,6
Kış	38	30,4
Total	125	100,0

Hastalığın %32.8 (n=41) oranında ilkbahar, %19.2 (n=24) oranında yaz, %17.6 oranında (n=22) sonbahar, %30.4 (n=38) oranında kış ayında nüks yaptığı

saptandı. Yapılan Ki-kare homojenlik kontrolü sonrasında hastalığın nüks olduğu mevsimler arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulundu ($p<0,05$). Farklılık, ilkbahar mevsimi ile sonbahar arasında, ilkbahar mevsimi ile yaz arasında, kış mevsimi ile yaz arasında ve kış mevsimi ile sonbahar arasındadır.

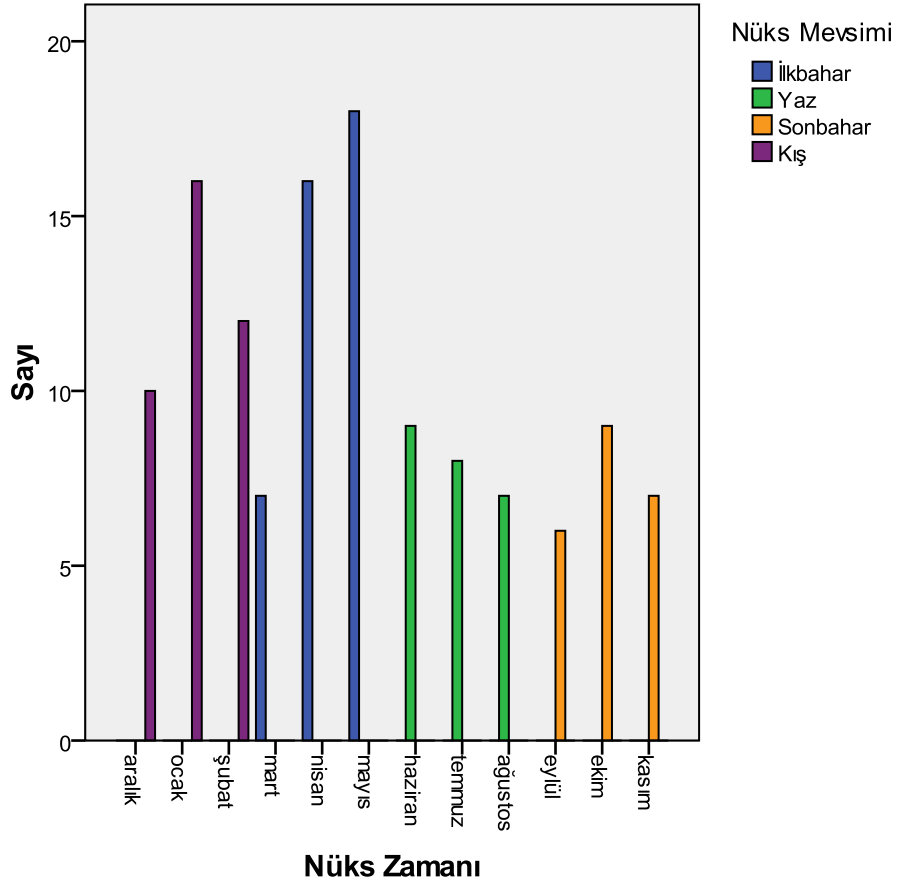
Tablo 12: Mevsimler arasındaki nüks farklılığı p değeri tablosu

Mevsimler Arası Farklılık	p
İlkbahar- Sonbahar	$p=0,006$
İlkbahar- Yaz	$p=0,014$
Kış-Yaz	$p=0,041$
Kış- Sonbahar	$p=0,018$

Kış ve ilkbahar mevsimlerinde, yaz ve sonbahar mevsimlerine göre daha yoğun nüks görölmektedir.

Tablo 13: Nüks görülen ayların dağılımı

Nüks Zamanı (ay)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Ocak	16	12,8
Şubat	12	9,6
Mart	7	5,6
Nisan	16	12,8
Mayıs	18	14,4
Haziran	9	7,2
Temmuz	8	6,4
Ağustos	7	5,6
Eylül	6	4,8
Ekim	9	7,2
Kasım	7	5,6
Aralık	10	8,0
Toplam	125	100,0



Şekil 10: Nükslerin aylara göre dağılımı

Tablo 14: Hastaların aldığı ilk tedaviye ait sayı ve yüzdelere

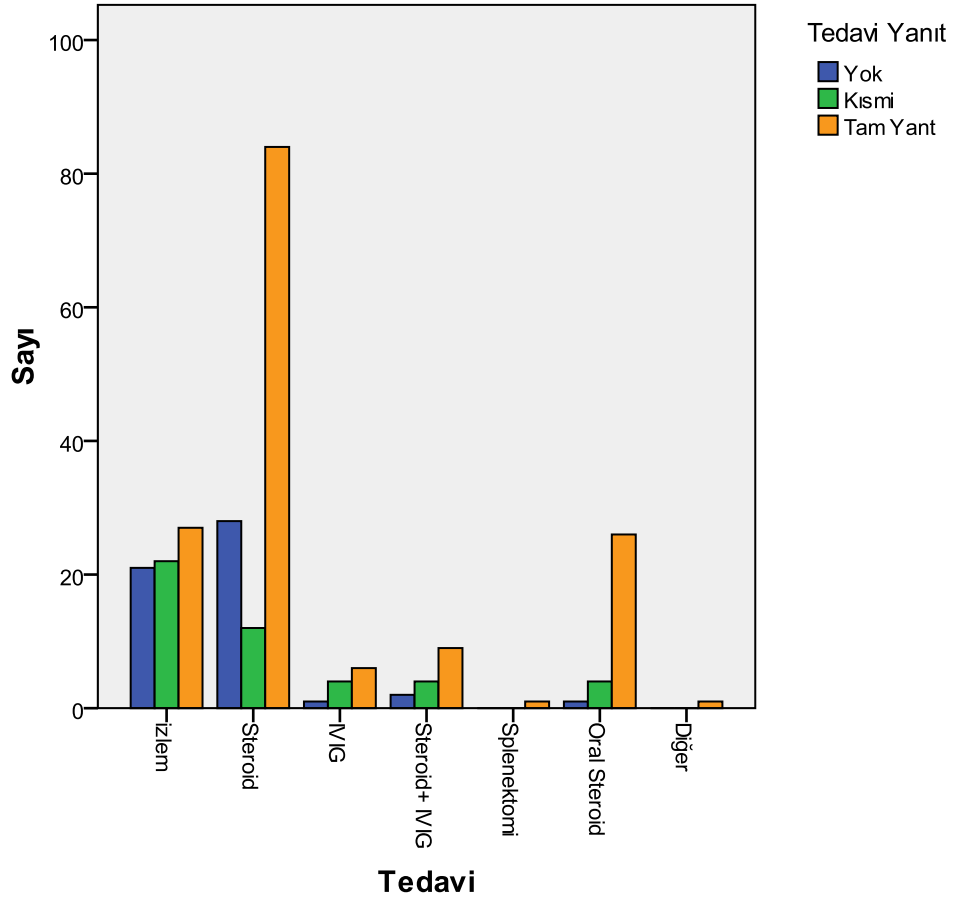
Verilen Tedavi	Sayı (n)	Yüzde (%)
İzlem	70	26,0
İV Steroid	124	45,4
IVIG	12	4,4
İV steroid+ IVIG	15	5,5
Splenektomi	1	0,4
Oral Steroid	31	11,4
Diğer	20	7,0
Toplam	273	100,0

Hastaların %26'sı (n=70) tanı anında ilaçsız olarak izlenmiştir. Hastaların %11,4'üne (n=31) oral steroid, %45,4'üne (n=124) ise sadece intravenöz steroid tedavisi uygulanmıştır. Oral steroid tedavisi 1 mg/kg dozunda metilprednizolon şeklinde verilmiştir. İV steroid tedavisi ise 1 gr /gün metilprednizolon şeklinde uygulanmıştır. IVIG tedavisi 400 mg/kg/gün şeklinde verilmiştir. İlk tedavide İV steroid ve IVIG kombinasyonu uygulanan hastalar ise toplam hasta sayısının %5,5'ini oluşturmaktadır. Sadece 1 hastaya ilk tanıda splenektomi uygulanmıştır.

Tablo 15: Hastaların aldığı ilk tedaviye verdikleri yanıtlar

Verilen Tedavi	Tedaviye Yanıt	Sayı (n)	Yüzde (%)
Tedavisiz İzlem	Yok	21	30,0
	Yanıtlı	22	31,4
	Tam Yanıtlı	27	38,6
	Toplam	70	100,0
İV Steroid	Yok	28	22,6
	Yanıtlı	12	9,7
	Tam Yanıtlı	84	67,7
	Toplam	124	100,0
IVIG	Yok	1	9,1
	Yanıtlı	4	36,4
	Tam Yanıtlı	6	54,5
	Toplam	11	100,0
İV Steroid + IVIG	Yok	2	13,3
	Yanıtlı	4	26,7
	Tam Yanıtlı	9	60,0
	Toplam	15	100,0
Splenektomi	Tam Yanıtlı	1	100,0
Oral Steroid	Yok	1	3,2
	Yanıtlı	4	12,9
	Tam Yanıtlı	26	83,9
	Toplam	31	100,0
Diğer	Tam Yanıtlı	1	100,0

İlk tedavi sonrası hastalar tedavi yanıtı açısından değerlendirildiğinde 203 hastanın 127'si (%62,5) tam yanıtı (trombosit değeri $100 \times 10^9/L$ üzerinde), 24'ü (%11,8) yanıtı (trombosit değeri $30 \times 10^9/L$), 32'si (%15,7) yanıtı (trombosit değeri $30 \times 10^9/L$ altında) olarak saptandı. Sadece İV steroid tedavisi alan hastaların 28'i (%22,6) yanıtı, 12'si (%9,7) yanıtı, 84'ü (%67,7) tam yanıtı olarak bulunmuştur. Sadece IVIG tedavisi alan hastaların 1'i (%9,1) yanıtı, 4'ü (%36,4) yanıtı, 6'sı (%54,5) tam yanıtı olarak izlendi. Tedavi olarak İV steroid ve IVIG kombinasyonu alan 15 hastanın 2'si (%13,3) yanıtı, 4'ü (%26,7) yanıtı, 9'u (%60,0) tam yanıtı olarak saptandı. Oral steroid tedavisi alan 31 hastanın 1'i (%3,2) yanıtı, 4'ü (%12,9) yanıtı, 26'sı (%83,9) tam yanıtı olarak izlendi. Splenektomi yapılan 1 (%100) hasta ise tam yanıtıdır.



Şekil 11: Hastaların aldığı ilk tedaviye verdikleri yanıtlar

Tablo 16: İlk tedavide hastaların iv steroid tedavisine verdiği yanıtlar

Verilen Tedavi	Sayı (n)	Yüzde (%)
İV Steroid	124	72,9
İV Steroid + IVIG	15	8,8
Oral Steroid	31	18,2
Toplam	170	100,0

Steroid içerikli tedavi alan hasta sayısı 170'dir. Bunlardan 155'ine (%91,2) steroid tek başına verilmiştir.

Tablo 17: Steroid tedavi şekli ve alınan yanıtlara ait çapraz tablo

Tedavi Tedaviye Yanıt		İV Steroid	Oral Steroid	Toplam	P
Yok	Sayı	28	1	29	0,047
	Yüzde	22,6%	3,2%	18,7%	
Yanıtlı	Sayı	12	4	16	
	Yüzde (%)	9,7	12,9	10,3	
Tam Yanıtlı	Sayı (n)	84	26	110	
	Yüzde (%)	67,7	83,9	71,0	
Toplam	Sayı (n)	124	31	155	
	Yüzde (%)	100,0	100,0	100,0	

*Pearson ki kare

İV steroid tedavisi alan hastaların %22,6'sı (n=28) yanıtsız iken %9,7'si (n=12) yanıtlı, %67,7'si (n=84) tam yanıtlıdır. Oral steroid tedavisi alan hastaların %3,2'si (n=1) yanıtsız, %12,9'u (n=4) yanıtlı, %83,9'u (n=26) tam yanıtlıdır.

Verilen tedavi ile yanıt arasında istatistiksel anlamlı ilişki vardır ($p<0,05$).

İlişkinin hangi gruplarda olduğunu tespit etmek için “iki oran karşılaştırması” yapıldı. Elde edilen sonuca göre, tedaviye yanıt almayan hastaların (%22,6) oral steroidten çok (%3,2) İV steroid tedavisi aldığı görüldü ($p<0,05$).



Tablo 18: Steroid tedavisine yanıtı olmayan hastaların IVIG tedavisine yanıtları

Tedavi 2 Tedaviye Yanıt 2		IVIG	Steroid + IVIG	Toplam	p
Yok	Sayı (n)	1	0	1	0,158
	Yüzde (%)	20,0%	,0%	4,3%	
Yanıtlı	Sayı (n)	1	2	3	
	Yüzde (%)	20,0%	11,1%	13,0%	
Tam Yanıtlı	Sayı (n)	3	16	19	
	Yüzde (%)	60,0%	88,9%	82,6%	
Toplam	Sayı (n)	5	18	23	
	Yüzde (%)	100,0%	100,0%	100,0%	

*Likelihood ratio

İlk tedavisi steroid olan hastalardan 29'u (%18,7) tedaviye yanıt vermemiştir. Bu hastaların 23 tanesine daha sonra IVIG ya da IVIG+steroid tedavisi verilmiş ve bu tedaviye verdikleri yanıtlar değerlendirilmiştir. 18 (%78,2) hastaya steroid ve IVIG tedavisi birlikte uygulanmış , 5 (%21,7) hasta ise yalnızca IVIG tedavisi almıştır.

Yalnızca IVIG tedavisi alan hastaların %20'si (n=1) yanıtı, %20'si (n=1) yanıtı, %60'ı (n=3) tam yanıtı olarak izlenmiştir. Steroid + IVIG tedavisi uygulanan 18 hastanın %88,9'u (n=16) tam yanıtı, %11,1'i (n=2) kısmi yanıtı olarak izlenmiştir.

Yapılan ki-kare analiz sonucunda, hastaların aldığı ikinci tedavinin steroid kombine IVIG ya da yalnız IVIG olmasının tedaviye verilen yanıt ile arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı.

Hastaların trombosit sayıları gruplara ayrılarak tüm tedavilere ve steroid tedavisine yanıtları karşılaştırıldı. Trombosit grupları;

Grup A: $\leq 10 \times 10^9/L$

Grup B: 10,001- $30 \times 10^9/L$

Grup C: 30,001 – $50 \times 10^9/L$

Grup D: 50,001-99,999 $\times 10^9/L$

Tablo 19: Steroid tedavisine yanıtı olmayan hastaların trombosit gruplarına göre IVIG tedavisine yanıtları

Tedavi yanıt	Trombosit Grup				Toplam	p
	A	B	C	D		
Yok						0,123
n	14	10	3	13	40	
%	28,6	19,2	11,1	28,3	23,0	
Yanıtlı						
n	7	8	10	11	36	
%	14,3	15,4	37,0	23,9	20,7	
Tam Yanıtlı						
n	28	34	14	22	98	
%	57,1	65,4	51,9	47,8	56,3	
Toplam						
n	49	52	27	46	174	
%	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	

*Pearsonkikare

Hastaların uygulanan tedaviye verdikleri yanıtlar ile bulundukları trombosit grupları arasında istatistiksel anlamlı ilişki yoktur.

Tablo 20: Hastaların tanı anı trombosit grupları ile steroid tedavisine verdikleri yanıtların çapraz tablosu

Trombosit Grup Tedavi Yanıt		A	B	C	D	Toplam	p
Yok	n	12	7	0	1	20	0,280
	%	27,9	15,6	,0	10,0	18,5	
Yanıtlı	n	5	6	2	1	14	
	%	11,6	13,3	20,0	10,0	13,0	
Tam Yanıtlı	n	26	32	8	8	74	
	%	60,5	71,1	80,0	80,0	68,5	
Toplam	n	43	45	10	10	108	
	%	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	

*Likelihood ratio

Steroid tedavisi verilen hastaların tedaviye verdikleri yanıt ile yer aldıkları trombosit grupları arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı.

Tablo 21: Nüks olan ve olmayan grupların trombosit değerleri

Nüks Değişken	Var		Yok		P
	Min-Maks	Medyan (%25-%75)	Min-Maks	Medyan (%25-%75)	
Trombosit	2-98	20 (9-35)	2-98	25 (8-58)	0,067

*Mann Whitney U

Tablo 22: Spearman'ın rho Korelasyon Katsayısı

Değişken		Toplam Nüks Sayısı
Trombosit	r	0,001
	p	0,995
	n	120

r: korelasyon katsayısı

Hastaların takip sürecindeki nüks sayıları ile trombosit değerleri arasında istatistiksel anlamlı doğrusal bir ilişki bulunmadı.

Tablo 23: Nüks varlığı ile trombosit grupları arasındaki ilişki

Trombosit grupları Nüks		A	B	C	D	Toplam	p
Yok	n	23	21	19	30	93	0,030
	%	46,9	38,2	65,5	62,5	51,4	
Var	n	26	34	10	18	88	
	%	53,1	61,8	34,5	37,5	48,6	
Toplam	n	49	55	29	48	182	
	%	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	

*Pearsonkikare

Hastalar trombosit gruplarına ayrılarak bu gruplar arasında nüks varlığı arasında ilişki açısından değerlendirme yapıldı. A grubunda %53,1 , B grubunda %61,8 , C grubunda %34,5 , D grubunda %37,5 nüks izlemiştir.

Takip edilen hastalarda nüks gelişme durumu ile trombosit grupları arasında istatistiksel anlamlı ilişki vardır (p=0,030).

B grubundaki hastaların C grubundaki hastalara göre daha çok kez nüks olduğu görülmüştür (p=0,018).

B grubundaki hastaların D grubundaki hastalara göre daha çok kez nüks olduğu görülmüştür (p=0,014).

A grubunda diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı nüks artışı izlenmemiştir.

Tablo 24: Nüks ile cinsiyete ait çapraz tablo

Cinsiyet Nüks		Kadın	Erkek	Toplam	p
Yok	n	94	52	146	0,685
	%	52,5	55,9	53,7	
Var	n	85	40	125	
	%	47,5	44,1	46,3	
Toplam	n	179	92	271	
	%	100,0	100,0	100,0	

*Continuity Correction

Hastaların cinsiyetlere göre nüks değerlendirmesi yapıldı. Kadın hastaların %52,5 inde (n=94) nüks görülmemiştir. Bu oran erkeklerde %55,9 (n=52) olarak

izlenmiştir. İTP ile takipli olan hastalarda 85 i (%47,5) kadın ,40 ı (%44,1) erkek olmak üzere 125 hastada nüks görülmüştür.

Takip edilen hastalarda nüks gelişme durumu ile cinsiyetleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı.

Hastaların herhangi bir basamakta aldıkları tedavilere göre yanıtları değerlendirildi.

Tablo 25: Hastaların splenektomiye verdikleri yanıtlar

Splenektomiye Yanıt	n (%)
Yok	3 (6)
Yanıtlı	4 (8)
Tam Yanıtlı	43 (86)
Toplam	50 (100)

Tablo 26: Hastaların eltrombopag tedavisine verdikleri yanıtlar

Eltrombopag Tedavisine Yanıt	n (%)
Yok	3 (13)
Yanıtlı	4(17.5)
Tam Yanıtlı	16(69.5)
Toplam	23 (100)

Tablo 27: Hastaların talidomid tedavisine verdikleri yanıtlar

Talidomid Tedavisine Yanıt	n (%)
Yok	2 (25)
Yanıtlı	1 (12,5)
Tam Yanıtlı	5 (67,5)
Toplam	8 (100)

Tablo 28: Hastaların danazol tedavisine verdikleri yanıtlar

Danazol Tedavisine Yanıt	n (%)
Yok	2 (100)
Yanıtlı	0 (0)
Tam Yanıtlı	0 (0)
Toplam	2 (100)

Tablo 29: Hastaların siklosporin tedavisine verdikleri yanıtlar

Siklosporin Tedavisine Yanıt	n (%)
Yok	0 (0)
Yanıtlı	0 (0)
Tam Yanıtlı	1 (100)
Toplam	1 (%100)

5.TARTIŞMA

İTP, otoantikör ilişkili mekanizmaların rol aldığı genelde asemptomatik seyreden edinsel bir trombositopenidir. Tanı anında ortalama yaş 55-60'tır (8). 60 yaş altı kadın hasta sayısı daha fazladır. İlerleyen yaş ile birlikte hastaların kadın erkek dağılımı arasında fark azalır. 70 yaş üzerinde erkek predominansı olduğu izlenmekle beraber pek çok çalışmada genç bayan hastalarda daha sık olarak görüldüğü belirtilmiştir (9).

Ecirli ve arkadaşlarının yaptığı 73 olguluk seride kadın/erkek oranı 1.8/1 olup yaş ortalaması 42.6 ± 20.9 (17-99) yıl ve median yaş 44 olarak bulunmuştur (65). Yenerel ve arkadaşları tarafından yapılan 162 vakalık retrospektif çalışmada, hastaların 122'si kadın, 40'ı erkek olarak saptanmış ve kadın erkek oranı 3/0, hastaların ortanca yaşı 35 bulunmuştur (66). 840 hastalık bir başka çalışmada ise kadın erkek oranı 1.4/1 olarak bulunmuş ve ortalama yaş 57, median yaş 59 olarak saptanmıştır (67). Çalışmamızdaki 273 hastanın 180'i (%65,9) kadın, 93'ü (%34,1) erkektir. Hastaların yaşı 18-89 aralığındadır. Erkeklerin yaş ortalaması $41,02 \pm 16,84$, kadınların yaş ortalaması $39,94 \pm 15,12$ olarak bulunmuştur. Hastalığın kadınlarda daha sık olması literatür ile benzerlik göstermektedir. İTP tanılı olan hastaların yaş ortalaması, Türkiye'de yapılmış olan çalışmalarla benzer olup diğer ülkelerde yapılmış çalışmalardaki hastaların yaş ortalamasının altında saptanmıştır. Stasi ve arkadaşları İTP tanısının 60 yaş altı kadın hastalarda daha fazla olduğunu ve 70 yaş üzerinde ise erkek predominansı olduğunu bulmuşlardır (9). Bizim çalışmamızda ise kadın ve erkek cinsiyetin yaş ortalamaları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

İTP'li hastalarda trombositopeni dışındaki hemogram parametrelerinin normal olması beklenir. Ancak olası kanama sebebi ile hastalarda demir eksikliği anemisi saptanabilir. Kaya ve arkadaşlarının yaptığı 110 erişkin İTP'li hastaya ait çalışmada kadınlarda Hb değeri 11.7 ± 2.3 gr/dl, erkeklerde ise 13.3 ± 3.1 gr/dl bulunmuştur (68). Pamuk ve arkadaşlarının yaptığı 321 hastalık çalışmada hastaların %23,3'ünde anemi saptanmıştır (69). Çalışmamızda ise kadınların ortalama Hb değeri 11,95 gr/dl, erkeklerin ortalama Hb değeri ise 13,87 gr/dl olarak bulunmuştur. Sonuçlarına ulaşılabilen 255 hastanın %37.2'sinde (n=95) anemi izlendi. Bu

hastaların %14.7'sinin (n=14) erkek ,%85.3'ünün (n=81) kadın olduğu saptandı. Literatür ile karşılaştırıldığında ortalama Hb değerleri benzerlik göstermektedir. Ancak anemisi olan hasta oranı daha fazla bulunmuştur. Kadınlarda anemi daha yüksek oranlarda görülmekte olup menstrüel kanamaların bunda etkili olabileceği düşünülmüştür.

İTP'de hasta kliniğini belirleyen en önemli faktör trombosit değeridir. Tüm İTP hastalarının, birincil kaygısı şiddetli kanamadır, kafa içi kanama en korkulan komplikasyondur. Trombosit sayısı, kanama riski için bir belirteç olarak yaygın olarak kullanılmaktadır, trombosit sayısı $10 \times 10^9/L$ 'nin altına düştüğünde şiddetli kanama riski artar (70). Bir kohort çalışmasında İKK insidansı % 2.67'dir (71). Çalışmamızdaki hastalarda İKK görülmemiştir.

Kaya ve arkadaşları ortalama trombosit değerini kadınlarda $22,220 \times 10^9/L$ erkeklerde ise $16,590 \times 10^9/L$ bulmuştur (68). 278 hastayı içeren başka bir çalışmada ise ortalama trombosit sayısı $11,800 \pm 10,400 \times 10^9/L$ olarak bulunmuştur (72). Çalışmamızda hastaların ortalama trombosit değeri $30,117 \times 10^9/L$ olarak saptanmıştır. Hastalarımızın ortalama trombosit sayısı literatürdeki çalışmalardan daha yüksek olarak saptanmıştır. Çalışmaya $100 \times 10^9/L$ altı tedavi alan veya almayan tüm hastalar dahil edilmiştir. Ortalama trombosit değerlerine bu hastaların katkısı nedeni ile ortalama değerin daha yüksek bulunduğu düşünülmüştür. Kadın erkek arasında trombosit ortalamaları kıyaslandığında iki cinsiyet arasında anlamlı fark görülmemiştir.

Çocuklarda viral enfeksiyon, aşılama sebebi ile mevsimsel dağılım mevcutken erişkinlerde böyle bir dağılım izlenmemektedir (73). ABD'de yapılan 69.981 yatışın incelendiği bir çalışmada aylık periyotlar arasında fark saptanmamıştır(74). Tombak ve arkadaşlarının 165 hasta ile yapmış olduğu çalışmada, tanının en sık Mayıs ayında ve ilkbahar mevsiminde konulduğu saptanmıştır. (75). Fransa'da yapılmış olan epidemiyolojik başka bir çalışmaya göre kış aylarında pik yapan tanı sayısı yaz aylarında oldukça az izlenmiştir (11). Bizim çalışmamızda ise hastaların 55'inin (%21,7) ilkbahar , 63'ünün (%24,9) yaz, 76'sının

(%30.0) sonbahar, 59'unun (%23.3) kış ayında ilk kez tanı aldığı görüldü. Hastalığın mevsimsel dağılımı ile ilgili anlamlı fark saptanmadı.

İTP'li çocuklar mükemmel bir prognoza sahiptir, hastaların % 80'i 6 ay içinde tamamen iyileşir. (76). İTP'li yetişkinlerde de spontan remisyonlar görülür, ancak çocuklara kıyasla çok daha azdır. Gerçek remisyon oranı bilinmemektedir, çünkü yetişkin hastaların çoğu hızla kortikosteroidlerle tedavi edilmektedir. İTP'li yetişkinlerinin büyük bir bölümünde splenektomi yapılmadan remisyon sağladığına dair kanıtlar vardır. İlk 6 ay içinde % 30'u tanıdan üç yıl sonra ise % 53'ü remisyon girmektedir (77). Boulware ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise pediatrik hastaların %70'i ilk 6 ayda, %71'i ise 12-24 ayda remisyon girmişlerdir. Yetişkinlerin ise % 45'i 6. ayda, %49'u 12.ayda , %56'sı 24. ayda remisyon girmişlerdir (78).

Bizzoni ve arkadaşlarının yaptığı 178 İTP tanılı hastanın bulunduğu çalışmada, hastaların 112'si (%62,9) ilk tanıda tedavi almamıştır. Bu 112 hastanın 90'nın (%80,3) takiplerde tedavi gereksinimi olmamıştır. %5,5'inde spontan remisyon izlenmiştir (79). Kaya ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 110 hastanın 99'unda (%90) tedavi endikasyonu olup 11'inde (%10) ise tedavi ihtiyacı olmamıştır (68). Çalışmamızdaki 273 hastanın 70'inde (%26) İTP tanısı sırasında tedavisiz izlem yapılmıştır. 203 (%74) hastaya tedavi verilmiştir. Tedavisiz izlenen 70 hastanın çalışma süresince 50'sinde (%71,4) tedavi gereksinimi olmamıştır. Literatürdeki çalışmalar değerlendirildiğinde ilk tanıda tedavi verilen ve tedavisiz izlem önerilen hastaların oranları arasında farklılık görülmektedir. Çalışmamızda tedavi alan hasta oranı literatürdeki tedavi alan hasta oranından yüksek bulunmuştur. Ancak Kaya ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmaya göre daha yüksek oranda tedavisiz izlem yapılmıştır. Bu durum çalışmamızda daha yüksek ortalama trombosit sayısı bulunmuş olmasının bir sonucu olarak düşünülmektedir.

Tedavisiz izlemin yanı sıra kortikosteroidler, IVIG, anti-RhD gibi birinci basamak tedaviler de kullanılmaktadır. Kortikosteroid tedavisi birinci basamakta erişkinde ilk tercih edilen ilaçtır (33). Kortikosteroidler arasında prednizon, prednizolon, metilprednizolon ve deksametazon bulunur (80). Kortikosteroidlere kısa

sürelî yanıt hastaların yaklaşık % 65-85' inde görülür, ancak sadece % 10-30' unda bu yanıt uzun sürelidir (33). Çalışmamızda hastaların %11,4'ü (n=31) oral steroid almış, %45,4'ü (n=124) ise sadece İV steroid tedavisi almıştır. Oral steroid tedavisi 1mg/kg dozunda metilprednizolon şeklinde uygulanmıştır. İV steroid tedavisi ise 1 gr /gün metilprednizolon şeklinde uygulanmıştır. IVIG tedavisi 400 mg/kg/gün şeklinde verilmiştir. İlk tedavide İV steroid ve IVIG kombinasyonu uygulanan hastalar ise toplam hasta sayısının %5,5 ini oluşturmaktadır.

Pamuk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 150 hastanın 129'u ilk basamak tedavide steroid tedavisi almıştır. Bu hastalardan standart doz steroid alan hastaların 25'i (%21.8) tedavi yanıtı, 29'u (%25.2) tedavi yanıtı ve 61'i (%53) tedaviye tam yanıtı olarak saptanmıştır. Yüksek doz steroid alanların 4'ü (%28.6) tedavi yanıtı, 4'ü (%28.6) tedavi yanıtı, 6'sı (%42.8) tedaviye tam yanıtı olarak saptanmıştır (69). Çalışmamızda sadece İV steroid tedavisi alan hastaların 28'i (%22,6) yanıtı, 12'si (%9,7) yanıtı, 84'ü (%67,7) tam yanıtı olarak bulunmuştur. Oral steroid tedavisi alan 31 hastanın 1'i (%3,2) yanıtı, 4'ü (%12,9) yanıtı, 26'sı (%83,9) tam yanıtı olarak izlendi.

Başka çalışmalarda 1. basamak steroid yanıt değerlendirmelerinde hastalarda tam yanıt oranı %20,8-69 arasında, yanıt oranı %18.2-42.8 arasında ve yanıt oranı ise %17-36.4 arasında değişmektedir (68, 81, 82). Ancak bu çalışmalarda yanıt kriterleri değişkenlik göstermiş ve tam yanıt için $150 \times 10^9/L$ sınırı kabul edilmiştir. Pamuk ve arkadaşlarının çalışması yanıt kriterleri açısından çalışmamızla benzerlik göstermekte olup çalışmamızda tedavi yanıt oranları daha yüksek bulunmuştur.

İTP de kortikosteroidlerin tedavideki yeri oldukça önemli olsa da hala seçilecek kortikosteroid, tedavi uygulama yolu ve süresi hakkında kesin bir bilgi yoktur. 2004 ve 2015 yılları arasında yayınlanan dokuz randomize çalışmanın bir meta-analizinde, sürekli trombosit yanıt oranları deksametazon ve prednizon arasında benzer bulunmuş ve her biri İTP yönetiminde birinci basamak ajan olarak düşünülmüştür (80). Oral kortikosteroidler ile ilk yanıt oranları %70-80 olarak saptanmıştır ve uzun dönemde bu tedavide nüks sık olarak izlenmektedir (32) .

Yüksek doz metilprednizolon ya da deksametazonun, oral kortikosteroid tedavisine üstünlüğü net olarak gösterilememiş olsa da yüksek doz deksametazon, İTP tedavisinde daha uzun süreli remisyon ve daha hızlı yanıt oluşturmıştır (5,36, 37). Çalışmamızda ise literatürün tersine tedaviye yanıt alınamayan hastaların (%22,6) oral steroidten çok (%3,2) İV steroid tedavisi aldığı görüldü. İV steroid tedavisinin daha düşük trombosit değerlerinde olan hastalara hızlı yanıt alınmak üzere verildiği bu sebeple yanıt oranının daha düşük olduğu düşünülmektedir.

IVIG, kortikosteroid yanıtsızlığında ya da kortikosteroidin olası komplikasyonlarından kaçınılmak istendiğinde tedavi olarak düşünülebilir. IVIG tedavisinin kortikosteroid tedavisinden daha etkin olduğunu belirten çalışmalar yanında, etkinlik farkı gözlenmeyen pek çok çalışma da vardır (42, 83). Bazı kılavuzlarda ise düşük doz 3 haftalık tedavi ardından yavaş yavaş azaltarak kesme yönteminin kısa süreli yüksek doz steroid tedavisine veya IVIG'e kıyasla daha uzun süreli cevap oluşturduğu belirtilmektedir (24). Çalışmamızda ilk basamakta steroid tedavisi alan hastalardan 29'u (%18,7) tedaviye yanıt vermemiştir. Bu hastaların 23'üne daha sonra IVIG ya da IVIG+steroid tedavisi verilmiş ve bu tedaviye verdikleri yanıtlar değerlendirilmiştir. 18 (%78,2) hastaya steroid ve IVIG tedavisi birlikte uygulanmış, 5 (%21,7) hasta ise yalnızca IVIG tedavisi almıştır. Yalnızca IVIG tedavisi alan hastaların %20'si (n=1) yanıtsız, %20'si (n=1) yanıtlı, %60'ı (n=3) tam yanıtlı olarak izlenmiştir. Steroid + IVIG tedavisi uygulanan 18 hastanın %88,9'u (n=16) tam yanıtlı, %11,1'i (n=2) yanıtlı olarak izlenmiştir. Hastaların aldığı ikinci tedavinin steroid kombine IVIG ya da yalnız IVIG olmasının tedaviye verilen yanıt ile arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Literatürde ise IVIG ve steroid kombine IVIG tedavisine ilişkin veri bulunamamıştır. Ancak steroid tedavisi yanıtsız 23 hastanın 22'si (%95,8) IVIG+steroid ya da sadece IVIG tedavisine yanıtlı ve tam yanıtlı izlenmiştir. Ayrıca çalışmamızda ilk basamakta sadece IVIG alan hastaların 1'i (%9,1) yanıtsız, 4'ü (%36,4) yanıtlı, 6'sı (%54,5) tam yanıtlı olarak izlendi. Tedavi olarak İV steroid ve IVIG kombinasyonu alan 15 hastanın 2'si (%13,3) yanıtsız, 4'ü (%26,7) yanıtlı, 9'u (%60,0) tam yanıtlı olarak saptandı.

Trombositopeninin ciddiyeti artmış kanama ve yüksek nüks oranları için risk faktörleri olarak görülmektedir. Çalışmamızda ise hastaların ilk trombosit değerleri

hastaların majör kanama riski açısından trombosit sayılarına göre gruplandırıldı. GrupA: $\leq 10 \times 10^9/L$, GrupB:10,001- $30 \times 10^9/L$, GrupC:30,001- $50 \times 10^9/L$, GrupD:50,001-99,999 $\times 10^9/L$ şeklinde düzenlendi. Gruplar arasında tüm tedavilere yanıt ve steroid tedavisine yanıt açısından farklılık izlenmedi. Bir başka çalışmada trombosit değerleri ciddi (trombosit $<30 \times 10^9/L$), orta (trombosit 30-50 $\times 10^9/L$), hafif ($>50 \times 10^9/L$) şeklinde sınıflandırılmıştır. Bu çalışmada tedavi yanıtı olmayan hasta sayısı ciddi trombositopenide %85.8, orta trombositopenide %7.1, hafif trombositopenide ise %7.1 olarak bulunmuştur. Ancak gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (84).

Bir diğer tedavi seçeneği de splenektomidir. İTP, splenektomi için en önemli klinik endikasyonlardan biridir. Splenektomi, 60 yıldan uzun bir süre önce steroidler kullanılmazken ciddi kronik İTP için altın standart tedaviydi. İTP anlayışında son on yılda daha fazla tedavi rejiminin ortaya çıkmasına yol açan gelişmeler, o zamandan beri klinik uygulamada splenektomiye ikinci basamak tedavi seçeneği haline getirmiştir (80). İTP tanısı 3 ayı geçen ve kortikosteroid bağımlı olan veya kortikosteroidlere yanıt vermeyen erişkinlerde ASH splenektomi veya TPO reseptör agonistlerini önermektedir (5). Splenektomi ile % 60-80 oranında yanıt alınmaktadır, bu hastaların yaklaşık üçte ikisinde remisyon sağlanmaktadır (80).

2016 yılında yayınlanan bir çalışmada, preoperatif trombosit sayısı daha yüksek olan genç hastaların splenektomiye yanıt verme olasılığının daha yüksek olduğunu bildirmiştir (85). İTP'li hastalarda splenektomiye karar vermede önemli bir sınırlayıcı faktör cerrahi prosedürle ilişkili kanamadır. Laparoskopi ve açık laparotomi ile sırasıyla % 0.2 ve % 1.0 mortalite oranları bildirilmiş ve postoperatif kanama komplikasyonları ile ilişkili bulunmuştur. Bu tedavi seçeneğini sınırlayan ek cerrahi komplikasyonlar arasında venöz tromboembolizm, pnömoni ve diğer enfeksiyonlar bulunur (86). Yapılmış bir çalışmada splenektomi uygulanan 82 hastanın 58'inde (%70.7) tam yanıt, 20'sinde (%24.3) yanıt izlenmiş olup 3'ünde (%3.7) tedavi yanıtı olmamıştır (87).

Malgir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise splenektomi 37 hastaya yapılmıştır. 8 hastaya steroid sonrası 2. sırada, 19 hastaya IVIG sonrası 3. sırada, 10 hastaya da nüks sonrası yeniden kullanılan steroid tedavisi sonrası 3. sıra olarak bu

tedavi uygulanmıştır. Splenektomi sonrası 33 (%89,1) hastada tam yanıt, 2 (%5,45) hastada yanıt elde edilmiştir. 2 (%5,45) hastada ise yanıt alınamamıştır (88). Çalışmamızda hastaların büyük bir kısmı splenektomiye kabul etmemiş ve tekrarlayan kortikosteroid tedavileri ve diğer tedavi ajanlarını almışlardır. Literatürdeki çalışmalar ve kılavuzlarda önerildiği gibi splenektomi kontrendikasyonu yoksa ve hastalar birinci basamak tedaviye dirençli ise splenektomi yapılmalıdır. 273 hastamızın 50' sine (%18,3) tedavinin herhangi bir basamağında splenektomi yapıldı. 50 hastanın 43'ü (%86) tam yanıt, 4'ü (%8) yanıt, 3'ü (%6) yanıtı olarak değerlendirildi. Splenektomi yapılan hasta sayıları ve oranları az olmakla birlikte splenektomi sonrası yanıtlar literatürdeki çalışmalar ile benzerlik göstermektedir. Splenektomi yapılan hastaların 48'ine takip ve tedavinin kaçınıcı ayında splenektomi yapıldığı incelendi. En geç splenektomi 144. ayda yapılmış ve hastalardan 1 tanesine ilk tanı alındığında splenektomi uygulanmıştır. Hastaların splenektomi yapılana kadar geçen ortalama takip süresi 21.18 ay olarak saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada ilk başvuru ile splenektomi arasındaki zaman aralığı steroid yanıt vermeyenlerde 3.2 ± 1.9 ay, nüks durumunda ise 6.9 ± 3.1 ay olarak saptanmıştır.(89) Splenektomi için geçen ortalama süre literature göre oldukça yüksek bulundu. Bunun sebebi hastalarının splenektomi önerilmesine rağmen bu tedaviyi reddetmesi vecerrahi komplikasyon korkusu sebebi ile hastaların splenektomiyi son çare olarak görmesidir.

Steroid ve splenektomiye yanıtızsız hastalarda anti-D, TPO reseptör agonistleri, danazol talidomid, rituksimab, siklosporin, azatiopürin ve vinkristin tedavileri denenmektedir (90). 302 hastanın dahil olduğu bir çalışmada hastaların 259'u (% 86) en az $50 \times 10^9/L$ trombosit sayısına ulaşmıştır ve 302 hastanın 276'sı (% 91) en az bir kez kurtarma tedavisi olmadan $30 \times 10^9/L$ trombosit sayısına ulaşmıştır. Başlangıçta trombosit sayısı düşük olan hastalarda yanıt oranları biraz daha düşüktür. Başlangıç trombosit sayısı $<30 \times 10^9/L$ olan hastalarda yanıt oranı % 81.5; $30-50 \times 10^9/L$ olanlarda, % 98.1; $> 50 \times 10^9/L$ olanlarda, % 92.3, olarak bulunmuştur (91). Kliniğimizde yapmış olduğumuz çalışmada ise herhangi bir basamakta eltrombopag tedavisi alan hasta sayısı 23 olup 16 (% 69.5) hastada tam yanıt, 4 (% 17.5) hastada yanıt izlendi. 3 (% 13) hasta ise yanıtızsız olarak izlenmiştir. Literatür ile çalışmamız karşılaştırıldığında yanıt oranları daha düşük görülmektedir. Bu farkın tam yanıt için

seçilen kriter trombosit sayısının $100 \times 10^9/L$ olmasından kaynakladığı düşünülmektedir. Diğer tedavi seçeneklerinden danazol 2 hastaya uygulanmış ve bu 2 hastada tedavi yanıtı alınamamıştır. Siklosporin tedavisi yalnızca 1 hastaya uygulanmış ve tedavi yanıtı alınamamıştır. 8 hastaya talidomid uygulanmış ve 5 (%67,5) hastada tam yanıt, 1 (%12,5) hastada yanıt alınmıştır. 2 (%25) hastada ise tedavi yanıtı alınamamıştır.

İTP nökslerle seyredebilen bir hastalıktır. Hastaların yaklaşık % 50'sinde ilk 6 ay içinde nöks görülür ve hastalık geri kalan hastaların % 25'inde bir yıl içinde tekrarlar. Tanı sırasında nöks riskini tahmin etmek için sınırlı bilgi vardır. Çalışmalar, *H. pylori* tedavisinden sonra nöks riskinin azaldığını, yaştan potansiyel bir risk faktörü olabileceğini ve ortalama trombosit hacmi ile nöks riskinin ilişkisi olduğunu göstermektedir (92). 171 hasta ile yapılan bir çalışmada nötrofil/lenfosit oranı, ortalama trombosit hacmi, yaş, cinsiyet gibi pek çok parametreye bakılarak nöks açısından prediktif unsurlar araştırılmış ve nötrofil/lenfosit oranının yüksek olması nöks açısından riskin yüksek olduğunu göstermiştir (93). Çalışmamızda ise hastaların takip sürecindeki nöks sayıları ile ilk trombosit değerleri arasında ilişki bulunamadı. Trombosit sayıları Grup A: $\leq 10 \times 10^9/L$, Grup B: 10,001- $30 \times 10^9/L$, Grup C: 30,001- $50 \times 10^9/L$, Grup D: 50,001- $99,999 \times 10^9/L$ şeklinde gruplara ayrıldı. B grubundaki hastalarda C grubundaki ve D grubundaki hastalara göre daha çok nöks görüldü. Hastaların cinsiyetlere göre nöks değerlendirmesi yapıldı. Kadın hastaların %52,5'inde (n=94) nöks görülmedi. Bu oran erkeklerde %55,9 (n=52) olarak izlendi. İTP ile takipli olan hastalarda 85'i (%47,5) kadın, 40'ı (%44,1) erkek olmak üzere 125 hastada nöks görüldü. Kadın ve erkek cinsiyet arasında nöks açısından anlamlı fark saptanmadı. Takipler sırasında görülen toplam 125 nöksün yapılan mevsimsel değerlendirmesinde hastalığın %32,8 (n=41) oranında ilkbahar, %19,2 (n=24) oranında yaz, %17,6 oranında (n=22) sonbahar, %30,4 (n=38) oranında kış ayında nöks ettiği saptandı. İlkbahar ve kış aylarında hastalarda nöks sayısının anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü.

Çalışmamızın retrospektif olması sebebi ile hastaların bir kısmının anamnezine, laboratuvar değerlerine ulaşılamamıştır. Hastaların takip sürelerinin değişken olması, hastaların düzenli takibe gelmemeleri çalışmamızın diğer kısıtlayıcı

öğeleridir. Daha fazla hasta sayısı ile prospektif olarak yapılacak bir çalışma bu dezavantajları ortadan kaldırabilir.



6. SONUÇ

1. Çalışmamızda 273 hastanın 93'ü erkek (%34,1) ve 180'i kadın (%65,9) dı.
2. Teşhis anında ortalama tanı yaşları $40,31 \pm 15,70$ (18-89) yıl idi. Kadın ve erkek cinsiyete ait yaş ortalamaları açısından anlamlı fark bulunmadı.
3. Kadınların ortalama Hb değeri 11,95 gr/dl, erkeklerin ortalama Hb değeri ise 13,87 gr/dl idi. Sonuçlarına ulaşılabilen 255 hastanın 95'inde (%37,2) anemi izlendi. Bu hastaların 14'ünün (%14,7) erkek, 81'inin (%85,3) kadın olduğu saptandı. Kadın ve erkek hastalarının hemoglobin değerleri arasında anlamlı fark olduğu bulundu.
4. Çalışmaya dahil edilen ve trombosit sonucuna ulaşılan 256 hastanın minimum Trombosit değeri $2 \times 10^9/L$ maximum trombosit değeri $98 \times 10^9/L$ dir. Hastaların ortalama trombosit değeri $30,117 \times 10^9/L$ olarak bulunmuştur. Kadın ve erkek hastaların arasında WBC sayıları bakımından istatistiksel anlamlı fark yoktur.
5. Hastaların tanı sırasındaki mevsimlere göre dağılımı incelendiğinde, 55'inin (%21,7) ilkbahar, 63'ünün (%24,9) yaz, 76'sının (%30) sonbahar, 59'unun (%23,3) kış mevsiminde tanı aldıkları saptandı.
6. Nüks sırasındaki mevsimlere göre dağılımı incelendiğinde, hastalarının 41'inin (%32,8) ilkbahar, 24'ünün (%19,2) yaz, 22'sinin (%17,6) sonbahar, 38'inin (%30,4) kış ayında nüks ettiği saptandı. Kış ve ilkbahar mevsimlerinde, yaz ve sonbahar mevsimlerine göre daha yoğun nüks görülmektedir
7. İlk tanıdan itibaren takip edilen 273 hastanın 70'i (%26) tanı anında ilaçsız olarak izlenmiş. Hastaların 31'i (%11,4) oral steroid almış, 124'ü (%45,4) ise sadece intravenöz steroid tedavisi almış.
8. İlk tedavi sonrası hastalar tedavi yanıtı açısından değerlendirildiğinde 203 hastanın 127'si (%62,5) tam yanıt (trombosit değeri $100 \times 10^9/L$ üzerinde), 24'ü (%11,8) yanıtlı (trombosit değeri $30 \times 10^9/L$), 32'si (%15,7) yanıtız (trombosit değeri $30 \times 10^9/L$ altında) olarak saptandı. Sadece İV steroid tedavisi alan hastaların 28'i (%22,6) yanıtız, 12'si (%9,7) yanıtlı, 84'ü (%67,7) tam yanıtlı olarak bulunmuştur. Sadece IVIG tedavisi alan hastaların 1'i (%9,1) yanıtız, 4'ü (%36,4) yanıtlı, 6'sı (%54,5) tam yanıtlı olarak izlendi. Tedavi olarak İV steroid ve IVIG kombinasyonu alan 15 hastanın 2'si (%13,3) yanıtız, 4'ü (%26,7)

yanıtlı, 9'u (%60.0) tam yanıtlı olarak saptandı. Oral steroid tedavisi alan 31 hastanın 1 (%3,2) i yanıtı, 4'ü (%12,9) yanıtlı, 26'sı (%83,9) tam yanıtlı olarak izlendi. Splenektomi yapılan 1 (%100) hasta ise tam yanıtlıdır.

9. İlk basamakta steroid tedavisi alan hastaların 28'i (%22,6) yanıtı, 84'ü (%67,7) tam yanıtlıdır. Oral steroid tedavisi alan hastalardan 1'i (%3,2) yanıtı, 4'ü (%12,9) yanıtlı, 26'sı (%83,9) tam yanıtlıdır. Steroid tedavisinin oral ya da İV olarak uygulanmasının tedaviye yanıt ilişkisi incelendi. Tedaviye yanıt almayan hastaların (%22,6) oral steroidten çok (%3,2) İV steroid tedavisi aldığı görüldü ($p<0,05$).

10. Hastalar trombositopeni ciddiyetine göre gruplara ayrıldı. Nüks olup olmaması ve tedavi yanıtlarının bu gruplarla ilişkisi araştırıldı. Gruplar:

- Grup A: $\leq 10 \times 10^9/L$
- Grup B: 10,001- $30 \times 10^9/L$
- Grup C: 30,001 - $50 \times 10^9/L$
- Grup D: 50,001-99,999 $\times 10^9/L$ şeklinde düzenlendi.

Tedavi yanıtı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Ancak B grubunda diğer tüm gruplardan daha sık nüks ile geldiği görüldü.

11. 50 (%18,3) hastaya splenektomi yapıldı. 50 hastanın 43'ü (%86) tam yanıtlı, 4'ü (%8) yanıtlı, 3'ü (%6) yanıtı, 2'si (%4) yanıtı, 1'i (%2) yanıtı olarak değerlendirildi. Splenektomi yapılan hastaların 48'inin takip ve tedavinin kaçınıcı ayında splenektomi olduğu incelendi. Splenektomi yapılan hastalardan en geç splenektominin 144. ayda yapıldığı görüldü. Hastalardan 1 tanesine ilk tanı aldığında splenektomi uygulandı. Hastaların splenektomi yapılanı kadar geçen ortalama takip süresi 21.18 ay olarak saptandı

12. Eltrombopag tedavisi alan hasta sayısı 23 olup 16 (%69.5) hastada tam yanıt, 4 (%17.5) hastada yanıt izlendi. 3 (%13) hasta ise yanıtı, 2'si (%9) yanıtı olarak izlendi.

13. Danazol 2 hastaya uygulandı ve bu 2 (%100) hastanın tedavi yanıtı olmadı.

14. Siklosporin tedavisi yalnızca 1 hastaya uygulandı ve tedavi yanıtı alınamadı.

15. 8 hastaya talidomid uygulandı. 5 (%62,5) hastanın tam yanıtlı olduğu, 1 (%12,5) hastanın yanıtlı olduğu saptandı. 2 (%25) hastanın tedavi yanıtı, 1'i (%5) yanıtı olarak izlendi.

KAYNAKLAR

1. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 2009;113(11):2386-93.
2. İmmun trombositopeni tanı ve tedavi kılavuzu 2011 s27-59 p.
3. Erişkinde İmmün Trombositopeni: Tanı ve Tedavide Yenilikler [Internet]. 2012.
4. McCRAE K. Immune thrombocytopenia: No longer 'idiopathic'. *Cleve Clin J Med*. 2011 June;78(6):358-73.
5. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood advances*. 2019;3(23):3829-66.
6. Bussel JB, Lee CS, Seery C, Imahiyerobo AA, Thompson MV, Catellier D, et al. Rituximab and three dexamethasone cycles provide responses similar to splenectomy in women and those with immune thrombocytopenia of less than two years duration. *Haematologica*. 2014;99(7):1264-71.
7. McMillan R. Autoantibodies and autoantigens in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Seminars in hematology*. 2000;37(3):239-48.
8. Segal JB, Powe NR. Prevalence of immune thrombocytopenia: analyses of administrative data. *J Thromb Haemost*. 2006;4:2377-83.
9. Stasi R, Evangelista ML, Stipa E, Buccisano F, Venditti A, Amadori S. Idiopathic thrombocytopenic purpura: current concepts in pathophysiology and management. *Thromb Haemost*. 2008;99:4-13.
10. Tombak A, Boztepe B, Tiftik N. Association of Immune Thrombocytopenia in Adults. *Balkan Med J* 2015;32(4):347-51.
11. 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.
12. Kuhne T, Imbach P, Bolton-Maggs PH, Berchtold W, Blanchette V, Buchanan GR, et al. Newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood: an observational study. *Lancet*. 2001;358(9299):2122-5.

13. Matzdorff A, Meyer O, Ostermann H, Kiefel V, Eberl W, Kuhne T, et al. Immune Thrombocytopenia - Current Diagnostics and Therapy: Recommendations of a Joint Working Group of DGHO, OGHO, SGH, GPOH, and DGTI. *Oncology research and treatment*. 2018;41 Suppl 5:1-30.
14. Hicks SM, Coupland LA, Jahangiri A, Choi PY, Gardiner EE. Novel scientific approaches and future research directions in understanding ITP. *Platelets*. 2020;31(3):315-21.
15. Lambert MP, Gernsheimer TB. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. *Blood*. 2017;129(21):2829-35.
16. Justiz Vaillant AA, Gupta N. Thrombocytopenic Purpura Immune. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2020.
17. Cheung EM, Liebman HA. Viral Causes of Secondary Immune Thrombocytopenic Purpura. *US Hematology*. 2007;1(1):62-4.
18. Kuwana M. Helicobacter pylori-associated immune thrombocytopenia: clinical features and pathogenic mechanisms. *World journal of gastroenterology*. 2014;20(3):714-23.
19. Arnold DM, Cuker A. Immune thrombocytopenia (ITP) in adults: Clinical manifestations and diagnosis <https://www.uptodate.com/contents/immune-thrombocytopenia-ity-in-adults-clinical-manifestations-and-diagnosis> May 2020. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/immune-thrombocytopenia-ity-in-adults-clinical-manifestations-and-diagnosis>.
20. Piel-Julian ML, Mahevas M, Germain J, Languille L, Comont T, Lapeyre-Mestre M, et al. Risk factors for bleeding, including platelet count threshold, in newly diagnosed immune thrombocytopenia adults. *J Thromb Haemost*. 2018;16(9):1830-42.
21. Al-Samkari H, Rosovsky RP, Karp Leaf RS, Smith DB, Goodarzi K, Fogerty AE, et al. A modern reassessment of glycoprotein-specific direct platelet autoantibody testing in immune thrombocytopenia. *Blood advances*. 2020;4(1):9-18.
22. Immune Thrombocytopenia (ITP) Workup [Internet].
23. Kurtoglu E, Kayacetin E, Ugur A. Helicobacter pylori infection in patients with autoimmune thrombocytopenic purpura. *World journal of gastroenterology*. 2004;10(14):2113-5.

24. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L, Jr., Crowther MA, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011;117(16):4190-207.
25. Lazarus AH, Ellis J, Semple JW, Mody M, Crow AR, Freedman J. Comparison of platelet immunity in patients with SLE and with ITP. *Transfusion science*. 2000;22(1-2):19-27.
26. 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 advances*. 2019;3(22):3780-817.
27. Cohen YC, Djulbegovic B, Shama-Lubovitz O, Mozes B. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. *Archives of internal medicine*. 2000;160(11):1630-8.
28. Page LK, Psaila B, Provan D, Michael Hamilton J, Jenkins JM, Elish AS, et al. The immune thrombocytopenic purpura (ITP) bleeding score: assessment of bleeding in patients with ITP. *British journal of haematology*. 2007;138(2):245-8.
29. Cuker A, Prak ET, Cines DB. Can immune thrombocytopenia be cured with medical therapy? *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2015;41(4):395-404.
30. Cines DB, Cuker A, Semple JW. Pathogenesis of immune thrombocytopenia. *Presse medicale (Paris, France : 1983)*. 2014;43(4 Pt 2):e49-59.
31. Mizutani H, Furubayashi T, Imai Y, Kashiwagi H, Honda S, Take H, et al. Mechanisms of corticosteroid action in immune thrombocytopenic purpura (ITP): experimental studies using ITP-prone mice, (NZW x BXSB) F1. *Blood*. 1992;79(4):942-7.
32. Neunert CE. Management of newly diagnosed immune thrombocytopenia: can we change outcomes? *Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2017;2017(1):400-5.
33. Rodeghiero F. First-line therapies for immune thrombocytopenic purpura: re-evaluating the need to treat. *European journal of haematology Supplementum*. 2008(69):19-26.
34. Bae SH, Ryoo H-M, Lee WS, Joo YD, Lee KH, Lee J-H, et al. High Dose Dexamethasone Vs. Conventional Dose Prednisolone for Adults with Immune

Thrombocytopenia: a Prospective Multicenter Phase III Trial. *Blood*. 2010;116(21):3687-.

35. Nakazaki K, Hosoi M, Hangaishi A, Ichikawa M, Nannya Y, Kurokawa M. Comparison between pulsed high-dose dexamethasone and daily corticosteroid therapy for adult primary immune thrombocytopenia: a retrospective study. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*. 2012;51(8):859-63.

36. Din B, Wang X, Shi Y, Li Y. Long-term effect of high-dose dexamethasone with or without low-dose dexamethasone maintenance in untreated immune thrombocytopenia. *Acta haematologica*. 2015;133(1):124-8.

37. Matschke J, Müller-Beissenhertz H, Novotny J, Vester I, Hertenstein B, Eisele L, et al. A Randomized Trial of Daily Prednisone versus Pulsed Dexamethasone in Treatment-Naïve Adult Patients with Immune Thrombocytopenia: EIS 2002 Study. *Acta haematologica*. 2016;136(2):101-7.

38. Clynes R. Immune complexes as therapy for autoimmunity. *The Journal of clinical investigation*. 2005;115(1):25-7.

39. Nagelkerke SQ, Kuijpers TW. Immunomodulation by IVIg and the Role of Fc-Gamma Receptors: Classic Mechanisms of Action after all? *Frontiers in immunology*. 2014;5:674.

40. Gilardin L, Bayry J, Kaveri SV. Intravenous immunoglobulin as clinical immune-modulating therapy. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2015;187(4):257-64.

41. 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.

42. Huang AM, Winer E, Castillo JJ, Foderaro A. Corticosteroids Plus Intravenous Immune Globulin (IVIg) Versus Corticosteroids Alone In The Treatment Of Newly Diagnosed Primary Immune Thrombocytopenia In Adults: A Retrospective Study. *Blood*. 2013;122(21):4748-.

43. Stasi R, Provan D. Management of immune thrombocytopenic purpura in adults. *Mayo Clinic proceedings*. 2004;79(4):504-22.

44. Taş D, İnal A. Humoral Immunodeficiency and Infection. *Respir Case Rep*. 2019;8(2):78-85.
45. Zufferey A, Kapur R, Semple JW. Pathogenesis and Therapeutic Mechanisms in Immune Thrombocytopenia (ITP). *Journal of clinical medicine*. 2017;6(2).
46. Erkurt MA, Kaya E, Berber I, Koroglu M, Kuku I. Thrombocytopenia in Adults: Review Article 2012.
47. Cheung E, Liebman HA. Anti-RhD immunoglobulin in the treatment of immune thrombocytopenia. *Biologics : targets & therapy*. 2009;3:57-62.
48. Leo CA, Pravisani R, Bidinost S, Baccarani U, Bresadola V, Risaliti A, et al. Postsplenectomy recurrence of idiopathic thrombocytopenic purpura: role of laparoscopic splenectomy in the treatment of accessory spleen. *Il Giornale di chirurgia*. 2015;36(4):153-7.
49. Nazi I, Kelton JG, Larché M, Snider DP, Heddle NM, Crowther MA, et al. The effect of rituximab on vaccine responses in patients with immune thrombocytopenia. *Blood*. 2013;122(11):1946-53.
50. 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*. 2016;95(48):e5098.
51. Zaja F, Volpetti S, Chiozzotto M, Puglisi S, Isola M, Buttignol S, et al. Long-term follow-up analysis after rituximab salvage therapy in adult patients with immune thrombocytopenia. *American journal of hematology*. 2012;87(9):886-9.
52. Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, Meyer RM, Cook RJ, Sigouin C, et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Annals of internal medicine*. 2007;146(1):25-33.
53. Lucchini E, Zaja F, Bussel J. Rituximab in the treatment of immune thrombocytopenia: what is the role of this agent in 2019? *Haematologica*. 2019;104(6):1124-35.
54. Siegal D, Crowther M, Cuker A. Thrombopoietin receptor agonists in primary immune thrombocytopenia. *Seminars in hematology*. 2013;50 Suppl 1(0 1):S18-21.
55. Immune thrombocytopenia (ITP) in adults: Second-line and subsequent therapies [Internet]. May 2020.

56. Kuter DJ, Rummel M, Boccia R, Macik BG, Pabinger I, Selleslag D, et al. Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. *The New England journal of medicine*. 2010;363(20):1889-99.
57. Gonzalez-Porras JR, Bastida JM. Eltrombopag in immune thrombocytopenia: efficacy review and update on drug safety. *Therapeutic advances in drug safety*. 2018;9(6):263-85.
58. Cheloff AZ, Al-Samkari H. Avatrombopag for the treatment of immune thrombocytopenia and thrombocytopenia of chronic liver disease. *Journal of blood medicine*. 2019;10:313-21.
59. Liu W, Gu X, Fu R, Li Y, Lv M, Sun T, et al. The Effect of Danazol in Primary Immune Thrombocytopenia: An Analysis of a Large Cohort From a Single Center in China. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2016;22(8):727-33.
60. Cuker A, Neunert CE. How I treat refractory immune thrombocytopenia. *Blood*. 2016;128(12):1547-54.
61. Rodrigo C, Gooneratne L. Dapsone for primary immune thrombocytopenia in adults and children: an evidence-based review. *J Thromb Haemost*. 2013;11(11):1946-53.
62. Reiner A, Gernsheimer T, Slichter SJ. Pulse cyclophosphamide therapy for refractory autoimmune thrombocytopenic purpura. *Blood*. 1995;85(2):351-8.
63. Hou M, Peng J, Shi Y, Zhang C, Qin P, Zhao C, et al. Mycophenolate mofetil (MMF) for the treatment of steroid-resistant idiopathic thrombocytopenic purpura. *European journal of haematology*. 2003;70(6):353-7.
64. Colović M, Suvajdzic N, Colović N, Tomin D, Vidović A, Palibrk V. Mycophenolate mophetil therapy for chronic immune thrombocytopenic purpura resistant to steroids, immunosuppressants, and/or splenectomy in adults. *Platelets*. 2011;22(2):153-6.
65. Ecirli Ş, Borazan A, Tek B, Polat H. İdiyopatik Trombositopenik Purpura Tanısı Alan Olguların Klinik Değerlendirilmesi: 73 Olgu. 1. 2003:21-4.

66. Yenerel MN, Atamer T, Ayer M. Yüz altmış iki kronik idiyopatiktrombositopenikpurpura olgusunun klinik seyir ve tedavi cevabı yönünden değerlendirilmesi. . İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi. 2007;70:6-10.
67. Abrahamson PE, Hall SA, Feudjo-Tepie M, Mitrani-Gold FS, Logie J. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura among adults: a population-based study and literature review. European journal of haematology. 2009;83(2):83-9.
68. Kaya M, Demir C, Esen R, Atay AE. Our Patients with Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. Van Med J. 2011;18(3):141-6.
69. Pamuk GE, Pamuk ON, Başlar Z, Ongören S, Soysal T, Ferhanoğlu B, et al. Overview of 321 patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Retrospective analysis of the clinical features and response to therapy. Annals of hematology. 2002;81(8):436-40.
70. Lacey JV, Penner JA. Management of idiopathic thrombocytopenic purpura in the adult. Seminars in thrombosis and hemostasis. 1977;3(3):160-74.
71. Brunson A, White RH, Wun T. Incidence and Risk Factors for Intracranial Hemorrhage in Californians with Immune Thrombocytopenia. Blood. 2011;118(21):1161-.
72. Qu M, Liu Q, Zhao HG, Peng J, Ni H, Hou M, et al. Low platelet count as risk factor for infections in patients with primary immune thrombocytopenia: a retrospective evaluation. 2018;97(9):1701-6.
73. Liu X, Hou Y, Peng J. Advances in immunopathogenesis of adult immune thrombocytopenia. Frontiers of medicine. 2013;7(4):418-24.
74. Giri S, Pathak R, Aryal MR, Karmacharya P, Bhatt VR, Martin MG. Seasonal variation of immune thrombocytopenic purpura related hospitalizations among adults in the USA: analysis of the nationwide inpatient sample database. Therapeutic advances in hematology. 2015;6(4):217-8.
75. Tombak A, Boztepe B, Tiftik N, Cömert M, Salim O, Aydın K, et al. Seasonal Association of Immune Thrombocytopenia in Adults. Balkan medical journal. 2015;32(4):347-51.
76. Edslev PW, Rosthøj S, Treutiger I, Rajantie J, Zeller B, Jonsson OG. A clinical score predicting a brief and uneventful course of newly diagnosed idiopathic

thrombocytopenic purpura in children. *British journal of haematology*. 2007;138(4):513-6.

77. Sailer T, Lechner K, Panzer S, Kyrle PA, Pabinger I. The course of severe autoimmune thrombocytopenia in patients not undergoing splenectomy. *Haematologica*. 2006;91(8):1041-5.

78. Boulware R, Refaai MA. Why do patients with immune thrombocytopenia (ITP) experience lower bleeding events despite thrombocytopenia? *Thromb Res*. 2020;187:154-8.

79. Bizzoni L, Mazzucconi MG, Gentile M, Santoro C, Bernasconi S, Chiarotti F, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in the elderly: clinical course in 178 patients. *European journal of haematology*. 2006;76(3):210-6.

80. Khan AM, Mydra H, Nevarez A. Clinical Practice Updates in the Management Of Immune Thrombocytopenia. *P & T : a peer-reviewed journal for formulary management*. 2017;42(12):756-63.

81. Yazıcı P, Aydın Ü, Sözbilen M, Ersin S, Kaplan H. İmmün Trombositopenik Purpura Hastalarında Splenektomi. *The Eurasian Journal of Medicine*. Aralık 2007;39:161-3.

82. Kaya E, Erkurt MA, Aydogdu I, Kuku I, Ozhan O, Oner RI, et al. Retrospective analysis of patients with idiopathic thrombocytopenic purpura from Eastern Anatolia. *Medical principles and practice : international journal of the Kuwait University, Health Science Centre*. 2007;16(2):100-6.

83. Godeau B, Chevret S, Varet B, Lefrère F, Group FS. Intravenous immunoglobulin or high-dose methylprednisolone, with or without oral prednisone, for adults with untreated severe autoimmune thrombocytopenic purpura: a randomised, multicentre trial. *The Lancet*. 2002;359:23-9.

84. Pavkovic M, Trpkovska-Terzieva S, Sotirova T, Latifi A, Cevreska L, Stojanovic A. Immune thrombocytopenic purpura in adults in the last 10 years: single-centre experience. *Prilozi*. 2012;33(1):121-33.

85. Guan Y, Wang S, Xue F, Liu X, Zhang L, Li H, et al. Long-term results of splenectomy in adult chronic immune thrombocytopenia. *European journal of haematology*. 2017;98(3):235-41.

86. 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.
87. Navez J, Hubert C, Gigot J-F, Navez B, Lambert C, Jamar F, et al. Does the site of platelet sequestration predict the response to splenectomy in adult patients with immune thrombocytopenic purpura? *Platelets*. 2015;26(6):573-6.
88. Malgir O, Kahraman S, Katgı A, Pişkin Ö, Sevindik ÖG, Özcan MA, et al. Evaluation of Clinical Progress and Therapy Response of Patients With Immune Thrombocytopenic Purpura; Single Center Experience. *Deu Med J*. 2012;26(3):159-64.
89. Supe A, Parikh M, Prabhu R, Kantharia C, Farah J. Post-splenectomy response in adult patients with immune thrombocytopenic purpura. *Asian journal of transfusion science*. 2009;3(1):6-9.
90. Vesely SK, Perdue JJ, Rizvi MA, Terrell DR, George JN. Management of adult patients with persistent idiopathic thrombocytopenic purpura following splenectomy: a systematic review. *Annals of internal medicine*. 2004;140(2):112-20.
91. Wong RSM, Saleh MN, Khelif A, Salama A, Portella MSO, Burgess P, et al. Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study. *Blood*. 2017;130(23):2527-36.
92. Chen C, Song J, Wang Q, Wang LH, Guo PX. Mean platelet volume at baseline and immune thrombocytopenia relapse in Chinese newly-diagnosed patients: a retrospective cohort study. 2018;23(9):646-52.
93. Demircioğlu S, Gürbüz AF, editors. Determinants of recurrence in ITP treatment2020.

EK-1

ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ

I-Bireysel Bilgiler

Adı Soyadı: İrem PİYAN ULUDAĞ

Doğum Yeri ve Tarihi: Akhisar/MANİSA, 07/10/1991

Uyruğu: Türk

Medeni Durumu: Evli

Yabancı Dil Bilgisi: İngilizce

Görev Yeri: SUAM Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi Dahiliye Kliniği

E-Posta: piyanirem@gmail.com

Telefon: 0507 066 66 33

II- Eğitim Bilgileri

Mezun Olduğu İlköğretim: Özel AKEV İlköğretim Okulu

Mezun Olduğu Ortaöğretim: Antalya Anadolu Lisesi

Mezun Olduğu Üniversite/Fakülte: Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi