



T.C.

VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İMMÜN TROMBOSİTOPENİK PURPURA TANILARIYLA
TAKİP EDİLEN HASTALARIN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Eser DOĞAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Kamuran KARAMAN

VAN - 2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve becerilerimin artması için bana sabırla emek gösteren, yetişmemde büyük katkılarını gördüğüm ve yanlarında çalışmaktan gurur duyduğum başta tez danışmanım Doç. Dr. Kamuran KARAMAN'a ve değerli hocalarım Prof.Dr. Oğuz TUNCER'e, Prof.Dr. Ahmet Fayik ÖNER'e, Doç.Dr. Mecnun Çetin'e, Öğretim Üyesi Dr. Murat BAŞARANOĞLU'na, Uzm.Dr. Eda ÇELEBİ BİTKİN'e, Uzm.Dr Hadi GEYLANI'ye ve Uzm.Dr. İbrahim DEĞER'e saygı ve şükranlarımı sunarım.

Uzmanlığa giden yolda, dört yıl boyunca sevgi, saygı ve uyum içinde çalıştığım asistan arkadaşlarıma, klinik hemşire ve personellerine; Beni bu günlere getirirken hiçbir fedakarlığı esirgemeyen sevgili anne ve babama, her zaman yanımda olan sevgili eşime ve kızıma sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Eser DOĞAN

VAN 2020

ÖZET

İmmün Trombositopenik Purpura tanılarıyla takip edilen hastaların retrospektif değerlendirilmesi, Dr. Eser Doğan, Uzmanlık Tezi, Van, 2020.

Amaç. Bu çalışmada İTP tanısı almış hastaların retrospektif olarak incelenmesi ve hastaların başvuru anındaki klinik özellikleri ve tedavi seçiminin etkinliklerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem. Çalışma Van Dursun Odabaşı Tıp Merkezi Hastanesi Pediatrik Hematoloji Polikliniği'nde 1 Ocak 2013- 31 Eylül 2019 tarihleri arasında İTP tanısı alan 503 olgunun dosyaları retrospektif olarak incelenmesi ile gerçekleştirilmiştir. Olguların sosyodemografik özellikleri ile tanı ve tedavi özellikleri kaydedilmiştir. Veriler SPSS 21.0 paket programında uygun istatistiksel yöntemler ile analiz edilmiş, $p < 0,05$ olması anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular. Çalışmaya Pediatrik Hematoloji Polikliniğinde İTP tanılı 503 çocuk alınmıştır. Olguların %52,3'ü ($n=263$) erkek, %47,7'si kızdır ($n=240$). Başvuru anında veya yakın zamanda %29,8'inde ($n=148$) üst solunum yolu enfeksiyonu, %7,6'sında ($n=38$) akut gastroenterit, %3,2'sinde ($n=16$) aşı hikâyesi vardı. Olguların tanı anındaki fizik muayenelerinde %54,9 ($n=273$) ekimoz, %21,7 ($n=108$) epistaksis, %20,3'ünde ($n=101$) peteşi saptandı. Olguların %69,6'sı ($n=346$) ilk üç ay içinde, %2,8'i ($n=14$) üç ayı geçen ancak bir yıllık süre içinde remisyona girmiş, %27,6'sı ($n=137$) bir yıllık süreçte remisyona girmeden kronikleşmiştir. Takiplerde kronik İTP tanılı olguların %65'i ($n=89$) remisyona girmiştir. Çalışmamızdaki tüm olguların %88,7'si ($n=446$) remisyona girmiştir. İlk bir yılda remisyona giren olguların tedavisinde %40,2'sine ($n=200$) İVİG, %9,1'ine ($n=45$) İVİG + pulse steroid, %7,2'sine ($n=36$) pulse steroid, %2,4'üne ($n=12$) İVİG + düşük doz steroid uygulanmış, %34,6'sı ($n=172$) tedavisiz takip edilmiştir. Kronik İTP'li olguların tedavisinde %6,6'sına ($n=33$) düşük doz steroid, %2,6'sına ($n=13$) İVİG + düşük doz steroid, %1,8'ine ($n=9$) pulse steroid, %1,8'ine ($n=9$) İVİG + düşük doz steroid + Eltrombopag, %1,4'üne ($n=7$) İVİG verilmiş, %6,2'sine ($n=31$) herhangi bir tedavi verilmemiştir. Çalışmamızda kronik İTP'li kız cinsiyeti olan olguların kronik İTP'li erkeklere göre istatistiksel olarak daha az remisyona girdikleri saptandı ($p < 0,05$). Tanı anında veya yakın zamanda ÜSYE geçiren olguların istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla remisyona girdikleri saptanmıştır ($p=0,024$). Tanı anında epistaksis bulgusu olmayan olguların istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla remisyona girdikleri saptanmıştır ($p=0,027$). Tanı anındaki kan tetkiklerinde MPV değeri düşük, platelet sayısı ve sedimantasyon değeri yüksek olan olguların istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla remisyona girdiği saptanmıştır ($p < 0,05$). Tanı anında verilen ilk tedavilerde pulse steroid, düşük doz steroid ve IVIG seçimlerinde benzer yanıt alındığı, istatistiki olarak birbirlerine üstünlüğü olmadığı belirlenmiştir ($p > 0,05$). Kronik İTP tanılı olgulardaki tedavi

seçiminde anti-D tedavisi verilen olguların istatistiksel olarak daha az remisyona girdiği, diğer tedavilerden pulse steroid(p=0,008), düşük doz steroid(p=0,021), eltrombopag(p=0,001), IVIG(p<0,001) ve splenektomi(p=0,007) yapılan olgularda alınan tedavi yanıtında istatistiksel bir fark olmadığı görüldü.

Sonuç. ITP tanılı olgulardan erkek cinsiyet, daha küçük yaşta tanı alan, başvuru anında epistaksis şikâyeti olmayan, ÜSYE hikâyesi olan olguların remisyon sıklığının daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Tanı anında trombosit sayısı ve sedimentasyon değeri yüksek olan, MPV değeri daha düşük olguların remisyon sıklığının daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Kronik ITP'li olgularda Anti-D tedavisi almayanların remisyon sıklığının daha fazla olduğu tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler. Çocuk sağlığı ve hastalıkları; Hematoloji; İmmün trombositopenik purpura



ABSTRACT

Retrospective evaluation of patients followed up with the diagnosis of Immune Thrombocytopenic Purpura, Eser Dogan, MD., Dissertation, Van, 2020.

Aim. In this study, it was aimed to examine the patients diagnosed with ITP retrospectively and to determine the clinical features of the patients at the time of admission and the effectiveness of the treatment selection.

Method. The study was carried out at the Van Dursun Odabaşı Medical Center Hospital Pediatric Hematology Outpatient Clinic between January 1, 2013 and September 31, 2019, by retrospectively examining the files of 503 patients diagnosed with ITP. Sociodemographic characteristics, diagnosis and treatment characteristics of the patients were recorded. The data were analyzed with appropriate statistical methods in SPSS 21.0 package program, and $p < 0.05$ was considered significant.

Results. There were 503 children diagnosed with ITP in the Pediatric Hematology Outpatient Clinic. 52.3% ($n = 263$) of the cases were male and 47.7% were female ($n = 240$). 29.8% ($n = 148$) had upper respiratory tract infection, 7.6% ($n = 38$) acute gastroenteritis, and 3.2% ($n = 16$) vaccination history. In the physical examinations at the time of diagnosis, 54.9% ($n = 273$) ecchymosis, 21.7% ($n = 108$) nosebleeds, and 20.3% ($n = 101$) petechia were detected. 69.6% ($n = 346$) of the cases were in remission within the first three months, 2.8% ($n = 14$) exceeded three months but within one year, 27.6% ($n = 137$) In a one-year period, it became chronic without going into remission. During follow-up, 65% ($n = 89$) of patients with chronic ITP were in remission. 88.7% ($n = 446$) of all cases in our study went into remission. 40.2% ($n = 200$) IVIG, 9.1% ($n = 45$) IVIG + pulse steroid, 7.2% ($n = 36$) pulse steroid, 2.4% ($n = 12$) IVIG + low dose steroid was applied, 34.6% ($n = 172$) of treatment is followed. The rate of patients with chronic ITP is low dose steroid to 6.6% ($n = 33$), IVIG + low dose steroid to 2.6% ($n = 13$), pulse to 1.8% ($n = 9$) steroid, 1.8% ($n = 9$) IVIG + low dose steroid + Eltrombopag, 1.4% ($n = 7$) IVIG, 6.2% ($n = 31$) no treatment. The study found that patients with chronic ITP sex had less remission than men with chronic ITP ($p < 0.05$). They were found in remission ($p = 0.024$). They were found to be in remission ($p = 0.027$). It was found that patients with low MPV value, platelet count and sedimentation value were significantly higher in remission ($p < 0.05$). To examine the advantage that you can use statistically in pulse steroid, low dose steroid, and IVIG options with a similar response ($p > 0.05$). In the selection of treatment in patients with chronic ITP, anti-D treatment received statistically less remission and rechargeable treatments pulse steroid ($p = 0.008$), low dose steroid ($p = 0.021$), eltrombopag ($p = 0.001$), IVIG ($p < 0.001$) and splenectomy ($p = 0.007$) were taken in response to treatment.

Conclusion. Of the cases diagnosed with ITP, men, younger, diagnosed with epistaxis at the time of application, with a URI story. At the time of diagnosis, it is determined that the frequency of remission is higher in patients with high platelet count and sedimentation value and lower MPV value. It is determined that the frequency of remission is higher in patients with chronic ITP who did not receive Anti-D treatment.

Keywords. Child Health and Diseases; Hematology; Immune Thrombocytopenic Purpura



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	İ
ÖZET.....	İİ
ABSTRACT	İV
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar	Vİİİ
KISALTMALAR VE SİMGELER	Xİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ	12
2. GENEL BİLGİLER.....	14
2.1. İMMÜN TROMBOSİTOPENİK PURPURA	14
2.1.1. Terminoloji	15
2.1.2. Tanım ve Tarihçe.....	16
2.1.3. Epidemiyoloji	17
2.1.4. Etiyoloji	17
2.1.5. Patofizyoloji.....	20
2.1.6. Klinik Özellikleri.....	26
2.1.7. Tanı	27
2.1.8. Tedavi	32
2.1.9. Prognoz.....	41
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	44
3.1. ARAŞTIRMA YERİ, ZAMANI.....	44
3.2. ARAŞTIRMANIN EVRENİ.....	44
3.3. VERİLERİN TOPLANMASI VE VERİ TOPLAMA ARACI	44
3.4. ETİK KURUL VE KURUM İZİNLERİ	45
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	45
4. BULGULAR.....	46
5. TARTIŞMA	75
6. SONUÇ.....	88

7. KAYNAKLAR91



TABLolar

Tablo 1. İmmün Trombositopenik Purpura tarihçesi (14).....	17
Tablo 2. Çocuklarda trombositopeninin patofizyolojik sınıflandırılması (37,38).....	21
Tablo 3. Pediatrik İTP’de kanama skoru.....	26
Tablo 4. Akut ve kronik immün trombositopenik purpuranın özellikleri (38).....	27
Tablo 5. Sekonder immün trombositopeniler (14)	28
Tablo 6. İTP’de öykü ve fizik muayenede önemli noktalar (38)	28
Tablo 7. İTP’nin konvansiyonel tedavilerinin özeti (82)	34
Tablo 8. İmmün Trombositopenik Purpura’da tedaviye cevabının tanımları (2,5).....	40
Tablo 9. İmmün Trombositopenik Purpura hastalarının cinsiyet ve tanı konulan mevsim özelliklerinin dağılımı (Van, 2020).....	46
Tablo 10. İmmün Trombositopenik Purpura hastalarının anamnez özellikleri ve eşlik eden semptomların dağılımı (Van, 2020).....	48
Tablo 11. İmmün Trombositopenik Purpura hastalarının bazı viral panel ve antikor pozitifliği özelliklerinin dağılımı (Van, 2020).....	50
Tablo 12. İmmün Trombositopenik Purpura tipi ve remisyon gösterme sıklığının dağılımı (Van, 2020)	53
Tablo 13. İmmün Trombositopenik Purpura hastalarının akut dönem tedavi özelliklerinin dağılımı (Van, 2020).....	55
Tablo 14. İmmün Trombositopenik Purpura hastalarının kronik dönem tedavi özelliklerinin dağılımı (Van, 2020).....	57
Tablo 15. İmmün Trombositopenik Purpura hastalarında tedavi reddi ve gelişen bazı durumların dağılımı (Van, 2020)	58
Tablo 16. İmmün Trombositopenik Purpura hastalarında tanı yaşı ve bazı kan değerlerinin dağılımı (Van, 2020).....	60
Tablo 17. İmmün Trombositopenik Purpura hastalarında cinsiyet, tanı mevsimi ve İTP tipine göre remisyon sağlanma durumunun dağılımı (Van, 2020).....	61
Tablo 18. İmmün Trombositopenik Purpura hastalarında aşı hikayesi, böcek ısırığı, ÜSYE, AGE, ASYE, suççuğu ve splenektomi hikayesine göre remisyon sağlanma durumunun dağılımı (Van, 2020).....	62
Tablo 19. İmmün Trombositopenik Purpura hastalarında görülen semptomlara göre remisyon sağlanma durumunun dağılımı (Van, 2020).....	64

Tablo 20. İmmün Trombositopenik Purpura hastalarında viral panel ve bazı antikorlarına göre remisyon sağlanma durumunun dağılımı (Van, 2020).....	66
Tablo 21. İmmün Trombositopenik Purpura hastalarının tanı yaşı ve bazı kan değerlerine göre remisyon sağlanma durumunun dağılımı (Van, 2020).....	67
Tablo 22. İmmün Trombositopenik Purpura başlangıç tedavilerine göre yanıt durumunun dağılımı (Van, 2020).....	68
Tablo 23. İmmün Trombositopenik Purpura başlangıç tedavilerine göre kronikleşme durumunun dağılımı (Van, 2020).....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
Tablo 24. Kronik İmmün Trombositopenik Purpura hastalarında tedaviye göre yanıt durumunun dağılımı (Van, 2020).....	71
Tablo 25. Splenektomi yapılan İmmün Trombositopenik Purpura hastalarının özellikleri (Van, 2020)	74

ŞEKİLLER

Şekil 1. İmmün Trombositopenik Purpura hastalarının cinsiyet dağılımı (Van, 2020)	47
Şekil 2. İmmün Trombositopenik Purpura hastalarına tanı konulan mevsimin dağılımı (Van, 2020)	47
Şekil 3. İmmün Trombositopenik Purpura hastalarının anamnez özellikleri ve eşlik eden semptomların dağılımı (Van, 2020).....	49
Şekil 4. İmmün Trombositopenik Purpura hastalarında eşlik eden semptomların dağılımı (Van, 2020)	49
Şekil 5. İmmün Trombositopenik Purpura hastalarının bazı viral panel pozitifliği özelliklerinin dağılımı (Van, 2020).....	51
Şekil 6. İmmün Trombositopenik Purpura hastalarının antikor pozitifliği özelliklerinin dağılımı (Van, 2020).....	51
Şekil 7. İmmün Trombositopenik Purpura hastalarının <i>H.pylori</i> antikor pozitifliği özelliklerinin dağılımı (Van, 2020).....	52
Şekil 8. İmmün Trombositopenik Purpura tipinin dağılımı (Van, 2020)	53
Şekil 9. İmmün Trombositopenik Purpura hastalarının remisyon gösterme sıklığının dağılımı (Van, 2020)	54
Şekil 10. İmmün Trombositopenik Purpura hastalarının akut dönem tedavi özelliklerinin dağılımı (Van, 2020).....	55
Şekil 11. İmmün Trombositopenik Purpura hastalarının başlangıç tedavilerinin dağılımı (Van, 2020)	70
Şekil 12. İmmün Trombositopenik Purpura başlangıç tedavilerine göre yanıt durumunun yüzdesel dağılımı (Van, 2020).....	70
Şekil 13. İmmün Trombositopenik Purpura başlangıç tedavilerine göre kronikleşme durumunun yüzdesel dağılımı (Van, 2020).....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
Şekil 14. İmmün Trombositopenik Purpura başlangıç tedavilerine göre kronikleşme durumunun sayısal dağılımı (Van, 2020).....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
Şekil 15. Kronik İmmün Trombositopenik Purpura hastalarında tedaviye göre yanıt durumunun sayısal dağılımı (Van, 2020).....	72
Şekil 16. Kronik İmmün Trombositopenik Purpura hastalarında tedaviye göre yanıt durumunun yüzdesel dağılımı (Van, 2020).....	73

KISALTMALAR ve SİMGELER

Anti-D	: Anti-Rh İmmünglobülin
ASH	: Amerikan Hematoloji Topluluğu
CMV	: Sitomegalovirüs
DİK	: Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma
EBV	: Epstein Barr Virüsü
GP	: Glikoprotein
H.pylori	: Helicobacter Pylori
HBV	: Hepatit B Virüsü
HCV	: Hepatit C Virüsü
HIV	: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
Ig	: İmmünglobülin A
IL	: İnterlökin
İVIG	: İntravenöz İmmünglobülin
İFN	: İnterferon
İKK	: İntrakranial Kanama
İTP	: İmmün Trombositopenik Purpura
Kİ	: Kemik İliği
MDS	: Miyelodisplastik Sendrom
MMR	: Kızamık, Kabakulak, Kızamıkçık
MPV	: Ortalama Trombosit Volümü
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör

1. GİRİŞ ve AMAÇ

“İmmün trombositopenik purpura” (İTP), eski adıyla “idiyopatik trombositopenik purpura” kemik iliğinde normal ya da artmış megakaryosit sayısı, artmış antikor ve T hücre aracılı trombosit hasarı, normal eritrosit ve lökosit değerleri ile birlikte trombositopeninin varlığı, splenomegali ve diğer sekonder trombositopeni nedenlerinin bulunmaması ile karakterize, sık rastlanan, kazanılmış otoimmün bir hastalıktır (1).

İmmün trombositopenik purpura genellikle 1-9 yaşlar arasında tanı almakta olup, bu yaş grubu içerisinde de 2-5 yaşında olan çocuklarda en fazla sıklıkta görülmektedir. İnsidansı 100.000’de 4 – 5,3’tür (2). İTP süresine göre akut, persistan ve kronik İTP olmak üzere üçe ayrılmaktadır. Akut İTP tanıdan itibaren ilk 3 ayı kapsar. Persistan (ısrarcı) İTP, tanıdan itibaren 3-12 aylarda olup, spontan remisyona girmeyen veya tedavi kesildiğinde remisyonda kalamayan olguları ifade etmektedir. Kronik İTP ise 12 ay veya daha fazla süren İTP olarak tanımlanır (2). Altı aylık izlemde, hastaların %85’inde trombosit sayıları normale dönerken, %15 hastada persistan trombositopeni olarak devam eder. Semptomatik olgularda, en sık görülen bulgu, kutanöz ve mukozal minör kanamalardan dolayı epistaksisdir. Ani başlayan ekimoz, peteşi ve purpura en sık hastaneye başvuru nedenidir (3). Öyküde yakın zamanda geçirilmiş bir hastalık, aşılanma ya da viral enfeksiyon çoğu zaman vardır. Vaka dağılımı mevsimsel özellik gösterir, kış ve sonbahar aylarında sıklığı artar (4). Tanı, sıklıkla öykü, fizik muayene, tam kan sayımı ve periferik yayma incelemesi ile konulur. Kemik iliği (Kİ) incelemesi yapılırsa megakaryosit sayısı normal veya artmış görülür (5).

Çocuklarda İTP’de tedavi verilmesinin amacı nadir görülmesine rağmen en korkulan komplikasyon olan intrakraniyal kanamanın önlenmesidir. Akut vakalarda spontan iyileşme görülebilse de fatal kanama riskinin yüksek olduğu durumlarda trombosit sayısını hızlı yükseltmek için kortikosteroid, intravenöz immunoglobulin (IVIG) veya anti Rh immunoglobulin (Anti-D) tedavileri kullanılmaktadır. Kronik vakalarda bu tedavilere cevap alınamazsa trombopoietin reseptör agonisti,

monoklonal antikorlar (rituximab), immünsupresifler (azotiopürin, siklofosfamid, siklosporin, vinkristin) danazol veya splenektomi uygulanmaktadır (6).

Literatürde çeşitli çalışmalarda İTP hastalarının tanı ve tedavi özellikleri incelenmiştir. Bu çalışmada da, hastanemizde İTP tanısı almış hastaların retrospektif olarak incelenmesi ve hastaların başvuru sırasındaki klinik özellikleri ve tedavi seçiminin etkinliklerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

Trombositler 2-3 µm çapında, çekirdeği bulunmayan, renksiz bir disk şeklinde olup mitokondri içermekte ve yüzeyindeki çeşitli yüzey reseptörleri ile sinyal iletimi ve intraselüler iletişimi sağlamaktadır. Trombositlerin inflamasyon, ateroskleroz, antimikrobiyal konak savunması, anjiogenez ve tümörigenez gibi önemli süreçlere katkısı olmasına rağmen, hemostazdaki rolleri çok iyi bilinmemektedir (1). Tüm yaş gruplarından sağlıklı bireylerde normal trombosit sayısı $150-450 \times 10^9/L$ 'dir (7). Trombositler genellikle üretimden 5-9 gün sonra, dalak ve karaciğerde fagositoz yoluyla Kupffer hücreleri tarafından hızlı bir şekilde yıkılırlar (1). Trombosit üreten ana hücreler megakaryoblastlardır. Trombopoez, kemik iliğindeki megakaryositlerden yeni trombositlerin oluştuğu süreç olup, dolaşımdaki trombosit sayısını korumak için ortalama olarak 1×10^{11} /günde trombosit oluşturulmaktadır. Tüm trombositlerin $2/3$ 'ü dolaşımda, $1/3$ 'ü dalakta bulunur. Ortalama trombosit hacmi (MPV) $8,9 \pm 1,5$ fl'dir. Trombositopeni hafif ($100-150.000/mm^3$), orta ($50-100.000/mm^3$) ve ağır ($<50.000/mm^3$) olmak üzere sınıflandırılabilir (8). EDTA'lı tüp örneklerinde trombositlerin in vitro aglütinasyonu sonucu psödötrombositopeni görülebilir. Kanama belirtileri olmadan laboratuvar testlerinde rastgele saptanmış trombositopeni, mutlaka periferik yayma ile teyit edilmelidir (9).

2.1. İMMÜN TROMBOSİTOPENİK PURPURA

İmmün Trombositopenik purpura yaş, cinsiyet ve ırk gözetmeksizin herkesi etkileyen hematolojik bir problemdir. Bu durum en sık karşılaşılan kan hastalığıdır. Hastalığın etiyolojisi halen net değildir. Başlangıçta "idiyopatik trombositopenik purpura" olarak tanımlansa da, İTP Uluslararası Çalışma Grubu tarafından hastalık "İmmün Trombositopeni" olarak tanımlanmış ve İTP kısaltması değiştirilmemiştir. Bu isimlendirme İTP'nin patogeneziindeki immün temeli yansıtırken, tüm İTP hastalarında purpura ya da kanama belirtilerinin benzer şekilde seyretmeyeceğini vurgulamaktadır (2).

Uluslararası Çalışma Grubu aynı zamanda hastalığın sınıflandırılması için bir standart oluşturmuştur. Bu taslağa göre, primer İTP, trombositopeniye neden olacak

diğer neden ya da hastalığın olmadığı durumlarda görülen izole trombositopeni (trombosit sayısı $< 100 \times 10^9/L$) olarak tanımlanır. Sekonder İTP ise, sistemik lupus eritematozus, hepatit C enfeksiyonu gibi enfeksiyonlar ya da lenfoproliferatif hastalıklara bağlı olarak gelişen, primer olmayan diğer tip trombositopenileri içerir.

2.1.1. Terminoloji

İTP kısaltması purpura hastaların büyük bir kısmında olmadığı için İTP immün trombositopeninin kısaltması olarak kabul edilmiştir. ‘İdyopatik’ terimi yerine ‘primer’ terimi kabul edilmiş olup İTP’de trombositopeni eşik değeri $100 \times 10^9/L$ olarak kabul edilmiştir. İTP evreleri yeniden tanımlanmıştır. Akut İTP, tanıdan itibaren ilk 3 ayı kapsar. Persistan (ısrarcı) İTP, tanıdan itibaren 3-12 aylarda olup spontan remisyona girmeyen veya tedavi kesildiğinde remisyonda kalamayan olguları kapsar. Kronik İTP ise 12 ay veya daha fazla süren hastalık için kullanılır. İTP şiddeti, klinik olarak anlamlı kanama bulguları olan olgular ağır İTP olarak sınıflanmaktadır (5).

Tedaviye yanıtın tanımlanması, yanıt için kanama bulgularının olmaması gereklidir. Tam yanıt, trombosit sayısının $>100 \times 10^9/L$ olması, kısmi yanıt trombosit sayısının $30-100 \times 10^9/L$ olan ve başlangıç trombosit sayısının en az 2 katına ulaşmış olması, yanıtız olgular ise trombosit sayısının $<30 \times 10^9/L$ olan ve başlangıç trombosit sayısının 2 katına ulaşamamış olgular olarak tanımlanır (5,10). Kortikosteroid bağımlı İTP, trombosit sayısının $>30 \times 10^9/L$ olması veya kanamanın önlenmesi için devamlı veya aralıklı olarak en az 2 ay kortikosteroid kullanması gereken olgular olarak ifade edilmektedir. Bu olgular yanıtız kabul edilir. Refrakter İTP tanımlaması için iki gereklilik mevcuttur: birincisi splenektomi uygulanmış olmalıdır; ikincisi splenektomi sonrası trombositopenik seyreden hastada kanama bulguları veya tedaviyi gerektirecek klinik koşullar olmalıdır. Bir veya daha fazla ilaca yanıtız İTP, splenektomi yapılmamış/yapılamamış bir İTP hastasında bir çok tedavi şekline (kortikosteroid, İVİG, immunosupresifler v.b.) yanıtız trombositopeni bulunması olarak tanımlanır (5).

Kronik seyir, tedaviye yanıtta zaman ve risk faktörlerini tahmin etmek için, klinik olarak varyant seyirlielerde klinik özellikleri ile ilgili hiçbir belirlenmiş ölçüt

bulunmamaktadır. Ayrıca, rekürren seyreden hastaların sınıflandırılmasına ilişkin bir tartışma vardır (11).

2.1.2. Tanım ve Tarihçe

Purpura, “mor” anlamına gelen Latince kökenli bir kelime olup cilt altına kanamanın neden olduğu kırmızımsı-morumsu lezyonları belirtmektedir. 1735’de Alman Şair ve Doktor Paul Gottlieb Werlhof (1699-1767) klasik İTP tanımını yapmıştır. Kutanoz ve mukozal kanaması olan 16 yaşındaki bir kız çocuğunda “morbus maculosus hemorrhagicus” olarak adlandırılan bir hastalığı tarif etmiş ve tablo daha sonra Werlhof Hastalığı olarak anılmıştır (12,13).

Daha sonra Werlhof Hastalığı “basit purpura (purpura simplex)” olarak tanımlanmıştır. Trombositlerin ve megakaryositlerin keşfi de dahil olmak üzere birçok önemli gelişme 19. yüzyılın sonuna kadar devam etmiştir. Prag’da tıp fakültesi öğrencisi olan Paul Kaznelson, 1916’da dalağın trombosit yıkımının gerçekleştiği organ olduğunu öne sürmüştür ve hocası Profesör Doktor Schloffer’ı, İTP’de ilk splenektomiyi 36 yaşındaki kronik İTP tanımına uyan bir bayan hastaya yapmaya ikna etmiştir. Yapılan splenektomi sonrası hastada trombosit sayılarında anlamlı artış olduğu görülmüştür. İTP’nin immün yönü ilk olarak 1951’de normal gönüllülere İTP hastalarından elde edilen kanın verilmesi sonrasında trombosit sayılarında ciddi anlamda azalma olduğu William J. Harrington tarafından gösterilmiştir. 1951’de Evans plazma faktörünü antitrombosit antikor olarak tanımladı. Yine bu yıllarda Wintrobe, İTP tedavisinde steroidleri ilk kullanan kişi olmuştur. Imbach 1981’de İTP tedavisinde intravenöz immünglobulin (IVIg) uygulamasını başarılı bir şekilde uygulamıştır. Takiben Salama ve arkadaşları İTP tedavisinde anti-D uygulamasını raporlamışlardır. 20. Yüzyılın sonlarında özellikle kronik ve refrakter İTP hastalarının tedavisinde bir monoklonal antikor olan rituximab kullanılmaya başlanmıştır. Trombopoetin (TPO) özellikle ağır refrakter kronik İTP hastalarında kullanılmaktadır (12,13).

Tablo 1. İmmün Trombositopenik Purpura tarihçesi (14)

1915 Frank	Dalak tarafından üretilen toksik faktör
1916 Kaznelson	Dalakta artmış trombosit yıkımı
1938 Troland and Lee	Dalakta “Trombositopenik” faktör
1946 Dameshek and Miller	Dalak anormalliği
1951 Harrington	Plasma faktör
1951 Evans	Antitrombosit otoantikolarlar
1965 Shulman	Otoantikolar izotipleri
1978 McMillan	Anti-megakaryosit otoantikolarlar
1982 Van Leeuwen	Anti-glikoprotein otoantikolarlar
1991 Semple	T hücre anormallikleri
1994 Bartley, Kuter, Lok	Trombopoietin
1996 Wright	Moleküler mimikri
2003 Olsson	Sitotoksik T hücre ilişkisi
2003 Chang	Anti-megakaryosit otoantikolarlar
2004 Houwezijl	Megakaryositik anormallikler
2005-2016	Bağışıklık sisteminin birden fazla bileşeninin karmaşık bir etkileşimde bulunması

2.1.3. Epidemiyoloji

Çocuklarda İTP insidansı ve prevalansı, erişkin İTP’den belirgin şekilde farklılık göstermektedir. Çocukluk çağı İTP’inde görülme sıklığı 100.000’de 4,0-5,3 erişkin İTP’inde görülme sıklığı 100.000’de 1.6-2.6 oranındadır (2,15,16). Çocuklarda İTP erkekleri ve kızları eşit derecede etkiler, ancak bebeklik döneminde erkekler kızlardan daha sık etkilenirler (17,18). Çocuklarda herhangi bir yaşta İTP gelişebilir, ancak 1-6 yaş arasındaki çocuklarda en sık görülür (15). Uluslararası Çocukluk Dönemi İTP Kayıt Merkezi (ICIS) tarafından yapılan çok merkezli bir çalışmada, İTP’li 2031 çocuğun verilerine göre İTP sıklığı ilkbaharda zirve yaparken, sonbaharda ise en düşük seviyeye ulaşır (19).

2.1.4. Etiyoloji

2.1.4.1. Sınıflandırma

İmmün trombositopeni etiyojisine, hastalık seyrine ve başlangıç yaşına göre sınıflandırılmaktadır. Hastalığın seyrine göre İTP akut, persistan ve kronik olmak üzere üç kategoride incelenmektedir (2)(20). Küçük çocukları etkileyen İTP genellikle akut ve kendi kendine düzelmekte olup primer formları bu yaşta en yaygın olanıdır. Adölesanlardaki İTP daha yüksek kronikleşme oranı ve daha yüksek

sekonder İTP yüzdesi gösterir ve çocukluk ile erişkin formlar arasında ara fenotipte yer alır (21).

Etiyolojik sınıflandırma İTP'yi iki kategoriye ayırır, primer İTP ve sekonder İTP. İTP'nin primer formu klasik olarak "idiyopatik" olarak tanımlanan çocukluk çağında sıklıkla görülür ve non-spesifik viral enfeksiyonlarla (üst solunum yolu veya gastrointestinal enfeksiyonlar) tetiklenir. Bazı vakalarda Epstein-Barr virüsü, sitomegalovirüs, parvovirüs, kızamıkçık, kabakulak ve varisella İTP tetikleyicileri olarak tanımlanmıştır (4).

Sekonder İTP'nin etiyojisi, spesifik enfeksiyonlar, ilaçlar, aşular ve immün yetmezlikler de dahil olmak üzere immünolojik anormallikler patogenezinde rol oynayabileceğinden karmaşıktır. HIV, HCV, Helikobakter pylori ve Dang virüsü gibi enfeksiyöz etkenler, moleküler mimikri, immün sistem aktivitesinin modülasyonu veya kemik iliği üretiminin baskılanması gibi farklı mekanizmalar yoluyla genellikle kronik seyirli sekonder İTP'yi tetikleyebilir (22–24).

Refrakter İTP'ye %50 primer, %10 sekonder, %15 kalıtsal , %10 MDS , %5 ilaç kullanımı neden olmaktadır (172).

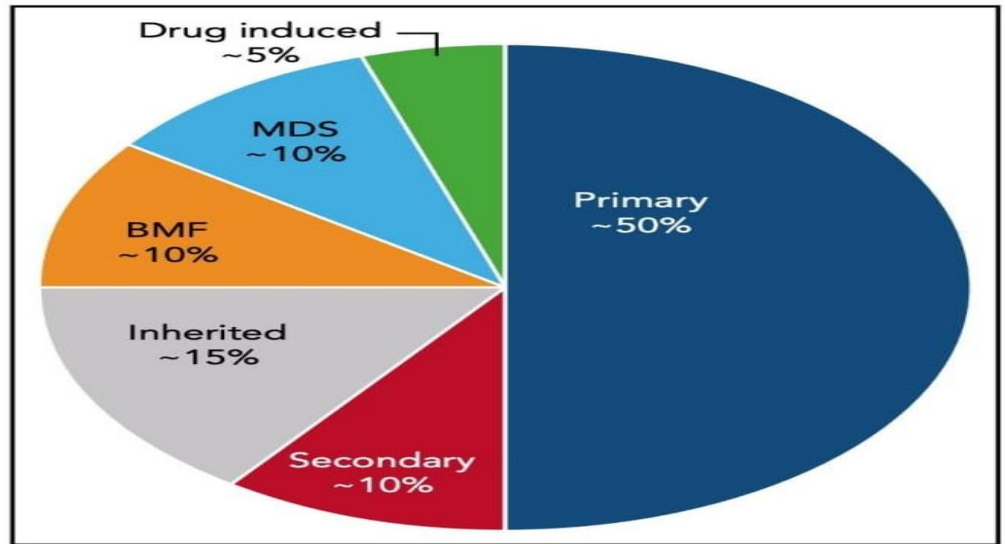


Figure 1. An estimate of the incidence of primary ITP vs other diagnoses in patients defined as having "refractory ITP." These percentages may vary considerably depending on the clinical setting and geographical location. BMF, bone marrow failure syndromes.

2.1.4.1.1. İlaçlar ve aşılar:

İlaçlar ve aşılar sekonder İTP'ye neden olabilmektedir: çoğu antibiyotik, non-steroid anti-inflamatuar ilaç ve antiviraller, tekrarlayan ve açıklanmayan trombositopeni epizotlarıyla sonuçlanır. Bu durum genellikle ilacın kesilmesinden sonra tamamen düzelme gösterir (25).

Yapılan çalışmalarda, küçük çocuklarda kızamık-kızamıkçık-kabakulak, hepatit A, suçiçeği, tetanoz-difteri-boğmaca aşıları ile artmış İTP riski rapor edilmiştir. Aşılarda gözlenen bu durum moleküler mimikri teorisiyle ve/veya duyarlı kişilerde özgül antijenlere maruziyet ile immün stimülasyon başlaması ve trombositlere karşı var olan toleransın ortadan kalkmasıyla açıklanabilir (26).

2.1.4.1.2. İmmün yetmezlik:

İmmün trombositopeni özellikle yaygın değişken immün yetersizlik (common variable immunodeficiency), selektif IgA eksikliği ve Di-George sendromu gibi immün yetmezliklerin manifestasyonu şeklinde olabilmektedir. Hümorale immün defektlerde trombosit sayısının azalmasının hipogammaglobulinemiden yıllar önce ortaya çıkabilir (27).

2.1.4.1.3. Otoimmün hastalıklar:

Sistemik lupus eritematozus (SLE), Sjögren sendromu ve antifosfolipid sendromu gibi sistemik otoimmün hastalıklar İTP gelişimi ile ilişkilidir. Tanı konmadan yıllar öncesine kadar izole trombositopeni, SLE'nin başlangıç manifestasyonunu olabilir (28). Ayrıca İTP ile otoimmün klinik ve subklinik tiroid hastalıklar (Hashimoto ve Basedow-Graves Hastalığı) arasında bir ilişki olduğu rapor edilmiştir (29). Dahası, birçok lenfoproliferatif bozukluk sekonder İTP'ye neden olabilir. Bu kategoride en sık görülen hastalık çoğunlukla 3 yaşın altındaki çocuklarda görülen otoimmün lenfoproliferatif sendromdur (30). Lenfatik maligniteler, özellikle de non-Hodgkin lenfoma immün trombositopeninin bir nedeni olabilmektedir (31).

2.1.4.1.4. Diğer trombositopeni nedenleri:

Çocukluk ve ergenlik döneminde ortaya çıkan ve özellikle trombosit düşüklüğü tek laboratuvar bulgusu olduğunda, diğer trombositopeni formları İTP ve sekonder İTP'yi taklit edebilir. Genellikle İTP olarak yanlış tanı konan kalıtsal trombositopeni, magakaryopoezde bozulma ile karakterizedir ve sıklıkla değişmiş trombosit boyutu ile ortaya çıkan, X'e bağlı ve otozomal hastalıktır (32).

X kromozomunda WAS geninin mutasyonu ile oluşan Wiskott-Aldrich sendromu, genellikle küçük trombositlerle karakterize trombositopeni, egzema ve immün yetmezlikle tanımlanır (33). Trombositopeni akut lösemi ve Fanconi anemisi gibi primer kemik iliği yetmezliği sendromlarında da görülür, ancak bu vakalarda diğer sitopenilerle olan ilişki ayırıcı tanıya yardımcı olur (34). Ayrıca, Gaucher ve Niemann Pick Hastalığı gibi lizozomal depo bozuklukları, trombositopeni ve genellikle büyük bir splenomegalinin eşlik ettiği klinik başlangıç gösterebilir (35,36).

2.1.5. Patofizyoloji

İTP'deki immün bozuklukların hastalığın nedeni ya da hastalıktaki inflamasyon sonucu ortaya çıkan sekonder olaylar olup olmadıkları henüz tam anlaşılamamıştır. İTP'nin temelinde azalmış trombosit üretimi ve artmış trombosit yıkımı olmak üzere 2 temel süreç yatar. Bu süreçler çoklu patogenetik değişiklikler tarafından kontrol edilir ve her hastada farklı derecelerde seyreden, tedavi yanıtı heterojen olan İTP formuna neden olur (9).

Tablo 2. Çocuklarda trombositopeninin patofizyolojik sınıflandırılması (37,38)

I. Artmış Trombosit yıkımı (Kemik iliğinde normal ya da artmış megakaryositler, megakaryositik trombositopeni)
A. İmmün trombositopeniler
1. idiyopatik a. immün (idiyopatik) trombositopenik purpura 2. Sekonder a. Enfeksiyona sekonder (HIV, CMV, EBV, su çiçeği, kızamık, kızamıkçık, tifo, hepatit, parvovirüs B19, tüberküloz, kabakulak, boğmaca) b. İlaç kullanımı ile tetiklenen c. Transfüzyon sonrası purpura d. Otoimmün hemolitik anemi e. Sistemik lupus eritematozus f. Hipertiroidizm g. Lenfoproliferatif hastalıklar 3. Neonatal immün trombositopeniler a. Neonatal otoimmün trombositopeni b. Neonatal alloimmün trombositopeni c. Eritroblastosis fetalis
B. İmmün olmayan trombositopeni nedenleri
1. Trombosit tüketimine bağlı a. Mikroanjyopatik hemolitik anemi: Hemolitik üremik sendrom, trombotik trombositopenik purpura b. Dissemine intravasküler koagülasyon c. Virüse bağlı hemofagositik sendrom d. Kasabach-Merritt sendromu e. Siyanotik kalp hastalıkları 2. Trombosit yıkımına bağlı a. İlaç kullanımı (ristotetin, protamin sülfat, bleomisin, vs.) b. Sol ventrikül çıkış obstrüksiyonu c. Enfeksiyonlar d. Kardiyak (prostetik kalp kapağı, intrakardiyak defekt tamiri, sol ventrikül çıkış obstrüksiyonu) e. Malign hipertansiyon
II. Trombosit dağılım bozuklukları ya da periferde göllenme:
A. Hipersplenizm (Portal hipertansiyon, Gaucher hastalığı., konjenital siyanotik kalp hastalığı, neoplazi, enfeksiyon)
B. Hipotermi
III. Azalmış trombosit üretimi- Yetersiz trombopoez (kemik iliğinde azalmış megakaryositler, amegakaryositik trombositopeni)
A. Hipoplazi/Megakaryositlerin baskılanması
1. İlaçlar (klorotiazid, östrojen deriveleri, etanol, tolbutamid, vb.) 2. Konstitüsyonel a. Trombositopeni-radius yokluğu/TAR sendromu b. Konjenital amegakaryositik trombositopeni c. Radio-ulnar sinostoz ile görülen amegakaryositik trombositopeni d. Trombositopeni-korpus kallozum agenezisi sendromu e. Paris-Trousseau sendromu f. Konjenital Rubella sendromu g. Trizomi 13-18

<p>3. Etkisiz trombopoez</p> <p>a. Megaloblastik anemiler (folat ve vitamin B12 eksikliği)</p> <p>b. Ağır demir eksikliği anemisi</p> <p>c. Ailesel trombositopeniler</p> <p>d. Paroksizmal noktürnal hemoglobinüri</p> <p>4. Kontrol mekanizması bozuklukları</p> <p>a. Trombopoietin eksikliği</p> <p>b. Tidal trombosit disgenezisi</p> <p>c. Siklik trombositopeniler</p> <p>5. Metabolik bozukluklar</p> <p>a. Metilmalonik asidemi</p> <p>b. Ketotik glisinemi</p> <p>c. Holokarboksilaz sentetaz eksikliği</p> <p>d. İsovalerik asidemi</p> <p>e. İdiyopatik hiperglisinemi</p> <p>f. Hipotiroidili annelerden doğan çocuklar</p> <p>6. Hereditör trombosit bozuklukları</p> <p>a. Bernard-Soulier sendromu</p> <p>b. May Hegglin anomalisi ve diğer <i>MYH-9</i> gen defekti hastalıkları</p> <p>c. Wiskott-Aldrich sendromu</p> <p>d. Saf cinsiyete bağlı trombositopeni</p> <p>e. Akdeniz trombositopeni</p> <p>7. Edinsel aplastik bozukluklar</p> <p>a. İdiyopatik</p> <p>b. İlaçların indüklediği (antineoplastik ajanlar, benzen, organik ve inorganik arsenik, mesantoin, tridion, antitiroidler, antidiabetikler, antihistamikler, fenil-butazon, insektisidler, altın bileşikleri; idiyosenkrazi: kloramfenikol)</p> <p>c. Radyasyonun indüklediği</p> <p>d. Viral enfeksiyonlara bağlı (HIV, EBV, hepatit)</p>
<p>B. Kemik iliğini infiltre eden durumlar</p>
<p>1. Benign</p> <p>a. Osteopetrozis</p> <p>b. Depo hastalıkları</p> <p>2. Malign</p> <p>a. Primer: Lösemiler, myelofibrozis, langerhans hücre histiyositozu, histiositik meduller retikülozis)</p> <p>b. Sekonder: Lenfoma, nöroblastom, diğer solid tümör metastazları</p>
<p>IV. Psödötrombositopeni:</p>
<p>A. Kan alınırken trombosit aktivasyonu</p>
<p>B. Megatrombositlerin sayılamaması</p>
<p>C. EDTA ile trombositlerin <i>in vitro</i> aglütinasyonu</p>
<p>D. Trombosit glikoprotein reseptörlerini bağlayan monoklonal antikorlar (abciximab, eptifibatid, trobifan)</p>

2.1.5.1. Trombosit ve megakaryositlerdeki otoantikorların etkisi

İTP’de gerçekleşen ilk olay, oto-antikorların trombositlere opsonizasyonu sonucu trombositlerdeki Fc reseptörü artışı ve buna bağlı olarak dalak ve karaciğerdeki monositik-fagositik sistem hücreleri (makrofajlar ve dendritik hücreler) tarafından trombosit yıkımının artışıdır (39). Hem trombosit yıkımı hem de trombosit üretimindeki bozukluklar, trombosit membranındaki GPIIb/IIIa, GPIb/IX

ve GP (Ia-IIa, IV ve V) gibi membran glikoproteinlerini hedef alan, çoğunlukla IgG olmakla birlikte IgM ve IgA oto-antikörleri aracılığıyla yürütülür (40). Trombosit membran glikoproteinlerinden GPIIb heterodimeri ve GPIb/IX kompleksinin, farklılaşmalarının erken evrelerinde megakaryositler tarafından da eksprese edildiği bilinmektedir (41). Ayrıca, otoantikör-antijen hedeflerinden Mpl TPO reseptörünün (myeloproliferatif lösemi virüs onkojeninin hücre homoloğu) bulunmasından sonra trombositopenik İTP hastalarından alınan serumun, serumdaki anti-Mpl otoantikörleri ile MK koloni oluşum deneylerinde MK koloni oluşumunu baskıladığı gösterilmiştir (42).

2.1.5.2. Kompleman sisteminin rolü:

İTP hastalarının dolaşım sistemindeki trombositlerin kompleman sistemin aktivasyonu sonucu yok olduğu açık bir şekilde bilinse de, kompleman sistemin hangi reseptörünün İTP patogenezinde rol aldığı henüz bilinmemektedir (43). Trombositlere bağlanan otoantikörler, kompleman C3'ü trombosit ve megakaryosit membranına bağlayarak kompleman sistem aracılı hücre yıkımını başlatırlar. Yapılan araştırmalar trombositlerin hem klasik hem de alternatif kompleman yollarını aktive etme yeteneği olduğunu göstermiştir (44).

2.1.5.3. Antijen sunan hücrelerin rolü:

Kırılan antijenlerin hücre yüzeyinde sunulmasıyla ortaya çıkan birçok peptid 'otonom kazanılmış bağışıklığa' neden olabilir. Antijen sunan hücrelerce (ASH) ortaya çıkarılan bu tablo İTP'nin gelişimine neden oluşturmaya da hastalığın ilerleyişi açısından önemlidir (14). Bu hücreler normal şartlar altında protein yapıları antijenlerin hücre içine alınıp degrade edilmesinden sorumludur. Yıkılan bu peptidler MHC molekülleriyle kompleks oluşturduktan sonra T hücrelere sunulur, ASH ve T hücreler arasındaki CD28/B7 ve CD80/86 gibi ko-stimulatörler ve uygun sitokinlerin varlığında T hücreler aktive olur (14). Mikroçevre ve dış uyaranlar ASH fenotip ve işlevini etkileyebilir ve inflamasyon gibi durumlarda ASH sayısı ve işlevinde ortaya çıkan bozukluklar otoantijenlerin işlenmesi ve sunumunda ve buna bağlı olarak T hücre aktivasyonunda bozukluklara yol açar (45). Dendritik hücreler antijen sunan hücrelerin en iyi bilinenleridir. Periferik kandaki dendritik hücreler köken aldıkları hücre tipine göre myeloid (mDH) ve plazmasitoid (pDH) dendritik hücreler olarak

iki gruba ayrılır (46). mDH'ler efektör T hücrelerin aktivasyonu ve naif CD4+ T hücrelerin Th1 hücrelerine farklılaşmasında görev yaparak kazanılmış immün cevabın başlatılmasında kritik bir rol üstlenirler. pDH'ler ise yüksek miktarda tip I interferon (IFN- $\alpha/\beta/\omega$) üreterek antiviral immün yanıtta işlev yaparlar (47,48). Tip 1 IFN antiviral özelliklerinin yanında, pDH yaşamı, mDH farklılaşması, mDH aracılı sitotoksik T hücre yanıtı, çapraz antijen sunumu, ko-stimülator MHC moleküllerinin üretimi ve doğal öldürücü (NK) hücreler ile B hücrelerin aktivasyonundan sorumlu pleiotrofik bir sitokindir (49,50). Güncel bir çalışmada tedavi uygulanmamış İTP hastalarında dolaşımdaki pDH'lerinin sayısının düşük olduğu gösterilmiştir (48). pDH'lerin dağılımındaki bu anormallik, pDH'lerin dalak gibi inflamasyonun arttığı dokularda immobilize olması ile açıklanmıştır. pDH sayısındaki değişimle birlikte DH'lerdeki işlev bozukluğu da İTP'nin ilerleyişine katkıda bulunur (51). ASH-T hücre çapraz sunumundaki bozukluğun İTP progresyonundaki önemi Zhong ve ark. tarafından gösterilmiştir (52).

2.1.5.4. Sitotoksik hücrelerin rolü:

Sitotoksik T lenfositler neoplastik ya da enfekte hücreleri programlanmış apoptoz mekanizmalarını uyararak yok edebilir. Bilinen bir anti-trombosit otoantikorun olmadığı İTP hastalarında sitotoksik T hücre'lerin trombosit ve MK lizisini arttırarak trombositopeniye neden olduğu gösterilmiştir. Sitotoksik T hücreler otolog trombositlerin yıkımında apoptoz ve perforin/granzim aracılı yolları kullanırlar (53). İTP hastalarında gözlenen T hücre ve sitokin bozuklukları, trombositopeninin patogenik temelinde T hücre aracılı periferik trombosit yıkımı ve MK yıkımı/inhibisyonu gibi mekanizmaların yer alabileceğini düşündürmektedir (54,55). İnterlökin-27 (IL-27) hem proinflamatuvar hem de anti-inflamatuvar özellik gösteren immünmodulator bir sitokindir (56). Benzer bir çalışmada IL-27'nin İTP'li hastalarda Sitotoksik T hücre (STH)'leri negatif yönde etkileyerek trombosit yıkımını önleyebileceği gösterilmiştir (56). Bu negatif regülasyon, granzim B ekspresyonunun azaltılması ile sağlanırken, granzim A ekspresyonunun değişmediği görülmüştür (56). Bu çalışmalar, İTP'nin tedavisinde IL-27'nin tedavi edici etkisi olabileceğini vurgulamaktadır. Trombosit özgü oto-antikorlar dışında İTP

patogenezindeki trombosit yıkımında STH'ler ve bozulmuş sitokin profilleri de etkili olabilir (9).

2.1.5.5. Foliküler T hücreleri:

Foliküler T hücreleri B hücrelerinin destekleyicisi olup aynı zamanda germinal merkezlerin (GM) ve immün belleğin oluşumunda görevli hücrelerdir. Foliküler T yardımcı (Tfh) hücreleri otoimmün, enfeksiyöz ya da tümörlere karşı geliştirilen humoral bağışıklığın oluşumunda önemli rol oynarlar (14). Tfh sırasıyla Th1, Th2 ve Th17'ye özgü olan IFN- γ , IL-4, ve IL-17'nin düşük ekspresyonu ve kemokin reseptörü 5 (CXCR5), indüklenebilir ko-stimülatör (ICOS), programlanmış hücre ölümü (PD-1), yüzey reseptörleri IL-21, IL-6, CD40 ve transkripsiyon faktörleri Bcl-6 ve c-Maf ekspresyonu ile tanımlanırlar (22).

İTP'li hastalarda Tfh oranı sağlıklı kontrollere göre daha yüksektir. Artmış Tfh oranı, artmış germinal merkez ve plazma hücresi oranıyla bağlantılıdır (40). İnflamasyonun Tfh oranındaki artışla bağlantısı bilinmekle birlikte, Audia ve ark. Tfh sayısındaki artışın İTP'li hastalarda B hücre farklılaşmasıyla bağlantılı olabileceğini öne sürmüştür (40). İTP'li hastalarda Tfh'lar CD154 ve CD40 bağlantısı sonucu IL-21 salgılayarak plazma hücrelerinin trombositlere karşı oto-antikor üretmesine neden olur. Bu nedenle, Tfh ve IL-21, CD40 gibi Tfh ilişkili moleküllerin İTP tedavisinde kullanılabilecek aday moleküller olduğu düşünülmektedir (14).

2.1.5.6. Genetik yatkınlık:

Yalnızca çok az sayıda hastada enfeksiyona bağlı İTP görülür. Bu durumun inflamatuvar ajanlara karşı salgılanan sitokinleri düzenleyen gen gruplarında görülen genetik farklılıklardan kaynaklanıyor olabileceği düşünülmektedir (57). Son yıllarda İTP'nin kronikleşmesine neden olan genetik faktörler belirlenmiş ve birçok inflamatuvar sitokin geninde görülen anormal polimorfizmler tespit edilmiştir. Satoh ve ark. çalışmalarında bu sitokinlerden TNF β (+252 GG)'daki çeşitli polimorfizmleri tanımlamıştır (58). TNF β (+252) T ve B hücrelerinin TNF β üretim kapasitesini etkilemektedir. Satoh ve ark. otoreaktif T ve B hücrelerin trombosit hücre membranı antijenlerine yanıtlarını inceleyerek, TNF β (+252) polimorfizmlerinin kişinin İTP'ye

yatkınlığını etkileyebileceğini öne sürmüştür (58). Yine son dönemdeki başka bir çalışmada, TNFβ'nin heterozigot varyantının (AG) persistan İTP ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (59). Buna karşılık TNF-α-308 gen polimorfizminin pediatrik İTP'li hastalardaki etkilerini gösteren çalışmalar çelişkilidir (60). Güncel çalışmalar, stres-kaynaklı sinyal yollarının İTP'nin patogeneziyle ilişkili olabileceğini göstermektedir. Özellikle, oksidatif stres sensörü vanin (VNN-1)'in aşırı ekspresyonunun pediatrik ve yetişkin hastalarda kronik İTP'ye geçişle ilgili olduğu gösterilmiştir (61).

2.1.6. Klinik Özellikleri

İTP genellikle asemptomatik olarak rutin laboratuvar değerlendirmesi sırasında gözlemlenir. Semptomatik olgularda, en sık görülen bulgu, kutanöz ve mukozal minör kanamalardan dolayı epistaksisdir. Ani başlayan ekimoz, peteşi ve purpura en sık hastaneye başvuru nedenidir (56).

Tablo 3. Pediatrik İTP'de kanama skoru

Bolton Maggs ve Moon (3)	Buchanan ve Adix (62)	Edslev ve ark. (63)
Asemptomatik Belirti yok Hafif Morarma ve peteşi; arada sırada minör epistaksis, günlük yaşama çok az ya da hiç engeli yok Orta Mukozal lezyonlarla berabere daha ağır deri manifestasyonu ; Daha sıkıntılı epistaksis ve Menoraji Ağır Kanama epizotları (epistaksis, melena ve/veya menoraji olmalı) Hastaneye başvuru ve/veya Kan transfüzyonu; hayat kalitesini ciddi anlamda engellenme	İTP'li çocuklarda 24 saat önceki hikaye ve fizik muayeneye göre hemoraji derecelendirmesi Grade 0-5 0 hiç 1 minör 2 hafif 3 orta 4 ağır 5 hayatı tehdit eden veya Ölümcül Deride kanama (0-4) Epistaksis (0-4) Oral kanama (0-4) Genel kanama (0-5)	6 klinik özelliğe göre skorlama sistemi Ani Başlangıç (5) Yaş <10 yıl (3) Önceki enfeksiyon (2) Trombosit sayısı <5 x 10 ⁹ /L (1) Yaş purpura (1) Erkek cinsiyet (1) Yüksek puan (10-14) düşük riskli hastaları tespit eder

Deri altı hematomlar, müköz membran dışı peteşiler kuru hemoraji olarak; epistaksis, gingival kanama, hematüri, menoraji ve gastrointestinal sistem kanamaları ıslak hemoraji olarak ifade edilir (64).

Çocukluk çağında şiddetli kanama daha sık olup, şiddetli kanama çocukların %20'sinde meydana gelmektedir (65). En şiddetli kanama olayı, İTP ile ilişkili intrakranial kanama (İKK) olup çocukluk çağı inmelerinin nadir görülen bir nedenidir (69). İTP'li çocukların yalnızca %0,4'ünü etkilemektedir (65).

Tablo 4. Akut ve kronik immün trombositopenik purpuranın özellikleri (38)

	Akut	Kronik
Yaş	2-6 yaş arası çocuklar	Erişkin
Cinsiyet	Yok	Kadın/erkek=2:1
Enfeksiyon öyküsü	%80 olguda var	Nadir
Mevsimsel özellik	İlkbaharda sık	Yok
Otoimmünite varlığı	Nadir	Yaygın
Başlangıç şekli	Akut	Sinsi
Trombosit sayısı	<20.000/mm ³	20.000-80.000/mm ³
Eosinofili/lenfositoz	Nadir	Nadir
IgG/IgA düzeyi	Normal	Düşük
Süre	2-8 hafta	>1 yıl
Prognoz	Olguların %70-80'nde spontan remisyon	Remisyonlarla seyreden kronik trombositopeni

2.1.7. Tanı

İTP'de tanı sekonder trombositopeni yapan nedenlerin dışlanması ile konur. Hastanın kanama dışında yakınması olmamalıdır. Anamnezde immün trombositopeniden sorumlu olabilecek aşılama, yakın zamanda geçirilmiş enfeksiyonlar, tekrarlayan enfeksiyon atakları (immün yetersizlik sendromları açısından), kronik hepatit öyküsü, gebelik morbiditesi, otoimmün hastalıklara ait öykü bulunmamalıdır. Aile öyküsünde trombositopeni ve buna eşlik edecek anomaliler sorgulanmalıdır. Fizik muayene kanama bulguları dışında normal olmalıdır. Tam kan sayımında izole trombositopeni olmalıdır. Periferik yaymada atipik hücre, şistositler, Döhle cisimciği, eritrosit ve lökositlerde displazi bulgusu olmamalıdır. Tedavi kararı, trombosit sayısının periferik yayma ile değerlendirilmesinden sonra verilmelidir. Protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı, biyokimyasal analizler açıklanabilir nedenler dışında normal olmalıdır. HIV, hepatit virusleri (HCV, HBV) serolojisi bakılmalıdır. Kan grubu tayini yapılmalıdır. Helicobacter pylori testi için üre- nefes testi veya dışkıda antijen bakılması önerilebilir. Tanı sırasında veya izleminde primer İTP ile ilişkilendirilemeyen, başka hematolojik hastalık düşündürecek bulguları olanlarda, mutlaka kemik iliği incelemesi yapılmalıdır (5).

İTP'nin tanısı dışlama tanısı olup, sekonder formların ayırıcı tanısı kritik öneme sahiptir. Çünkü bu vakalarda trombositopeni konvansiyonel tedaviye daha az yanıt verir. Bu nedenle çocukluk çağında İTP tanısı sekonder trombositopeni yapan nedenlerin dışlanması ile konulur. Sekonder nedenler için kilo kaybı, kronik enfeksiyonlar (HIV, HCV) ve diğer immün aracılı hastalığın varlığı gibi risk faktörleri ve İTP'nin potansiyel tetikleyicilerine (ilaçlar, aşılar ve transfüzyon) odaklanılmalıdır. Ayrıca kalıtsal trombositopeni düşündüren unsurları, önceki kanamalar ve pozitif aile öyküsü olması durumunda araştırılması önerilir (66).

Tablo 5. Sekonder immün trombositopeniler (14)

1) Otoimmün hastalıklar: Sistemik lupus eritematozus, antifosfolipid sendromu v.b.
2) Enfeksiyonlar: Hepatit virüsleri (HCV, HBV), HIV, Parvovirüs, CMV, H.pylori enfeksiyonu, sistemik enfeksiyonlar (tüberküloz, bruselloz)
3) İlaçlar
4) Aşılar
5) İmmün yetmezlik sendromları: 'Common variable immune deficiency' ve diğer immün yetersizlikler
6) Lenfoproliferatif hastalıklar: kronik lenfositik lösemi, lenfoma
7) Solid tümörler
8) Transfüzyon (post-transfüzyon purpura)

Fizik muayenede kutanöz ve mukozal kanama varlığı araştırılmalı ve sekonder nedenleri düşündürecek durumlar için hepatosplenomegali, batında kitle, lenfadenopati ve kemik ağrısı gibi bulgular değerlendirilmelidir (66).

Tablo 6. İTP'de öykü ve fizik muayenede önemli noktalar (38)

Hastanın öyküsü	Fizik muayene bulguları
Kanama semptomları	Kanama bulguları
Kanamamanın tipi	Kanamamanın tipi (retinal)
Kanamamanın şiddeti	Kanama dahil)
Kanamamanın süresi	Kanamamanın şiddeti
Daha önceki kanamaların hikayesi	Karaciğer, dalak ve lenf nodu palpasyonu
Sistemik semptomlar	Kemik hassasiyeti
Son dört hafta içinde geçirilmiş enfeksiyon veya aşılama hikayesi	İnfeksiyon bulguları
İmmün yetersizliği düşündürecek tekrarlayan enfeksiyon hikayesi	Konjenital hastalığı destekleyen dismorfik bulguların bulunması ve spesifik konjenital sendromların dışlanması
Otoimmün hastalık semptomları	İskelet sistemi muayenesi
İlaçlar	(Fanconi aplastik anemisi, TAR sendromu, vb)
Heparin, sulfanamidler, karbamazepin, sodyum	
valproat, digoksin, kinidin/kinin, v.b. ilaç	
trombositopeniye sebep olabilir; ASA	
kanamayı artırabilir.	
Maternal HIV dahil HIV enfeksiyonu riski	
Trombositopeni veya kanama hastalıklarına yönelik aile hikayesi	

Altı aydan küçük bebeklerde perinatal ve maternal öykü Kanama riskini arttıracabilecek diğer durumlar Yaşam şekli (travmatik aktiviteler, vb)	
---	--

2.1.8.1. Amerika Hematoloji Derneği 2011 kılavuzunda İTP tanısında önerilen tetkikler (5):

2.1.8.1.1. Yapılması gerekli tetkikler:

Hasta öyküsü, aile öyküsü, fizik muayene, tam kan ve retikülosit sayımı, periferik yayma, İmmünglobulin ölçümü, kemik iliği aspirasyon (belli olgularda), kan grubu, direkt Coombs testi, H. pylori, HIV, HCV (5).

2.1.8.1.2. Hasta yönetiminde yararlı olabilecek testler:

Trombosit glikoproteinine karşı oluşan antikorlar, Antifosfolipid antikorlar, Anti-tiroid antikorlar ve tiroid fonksiyon testleri, Antinükleer antikorlar, PCR ile Parvovirüs ve CMV tespiti (5,172).

Diagnostic tests	Possible diagnosis to be identified
CBC with differential	Leukemia, Evans syndrome
Reticulocytes	FA, DC, SDS, MDS
Smear review	WAS, XLT, BSS, X-linked gray plt syndrome, gray plt syndrome, MYH9-RD, RUNX1 heterozygous, leukemia
Immunoglobulins (IgM, IgG, IgA)	CVID, WAS
Liver Function Tests	Hepatitis C
Infectious work-up: CMV, HIV PCR	Infectious-associated thrombocytopenia
H pylori stool antigen/urea breath test	H pylori-associated thrombocytopenia
Flow cytometry for lymphocyte subsets	ALPS, WAS, CLL, HIV
ESR, CRP	SLE, other inflammatory causes
ANA, dsDNA	SLE, other inflammatory causes
Bone marrow aspirate/biopsy/cytogenetics	MDS, FA, CAMT, DC, SDS, CLL
Genetic testing: whole-genome sequencing vs specific panels	WAS, XLT, BSS, TAR, X-linked gray plt syndrome, disorders of filamin A, MYH9-RD, vWF type IIb, plt-type vWD, RUNX1 heterozygous, FA, CAMT, DC, SDS, MDS, ALPS
Telomere length	DC
DEB, MMC	FA
Stool elastase, trypsinogen	SDS
Serum trypsinogen, isoamylase	SDS
Plt aggregation	BSS, vWF type IIb, plt-type vWD, RUNX1 heterozygous
vWD panel	vWF type IIb, plt-type vWD

ANA, anti-nuclear antibody; BSS, CAMT, congenital amegakaryotic thrombocytopenia; CRP, C-reactive protein; DEB, diepoxybutane test; dsDNA, double-stranded DNA; ESR, erythrocyte sedimentation rate; MMC, mitomycin C; PCR, polymerase chain reaction; Plt/plt, platelets; RUNX1, RUNT-related transcription factor 1; SDS, Shwachman-Diamond syndrome; SLE, systemic lupus erythematosus; TAR, thrombocytopenia absent radii syndrome; vWD, von Willebrand disease; vWF, von Willebrand factor; WAS, Wiskott-Aldrich syndrome; XLT, X-linked thrombocytopenia

2.1.8.1.3. Faydası bilinmeyen ya da kanıtlanmamış testler:

Trombopoetin düzeyi, retiküle trombosit sayısı, PaIgG, trombosit ömrü çalışmaları, kanama zamanı, serum kompleman seviyesi (5).

Retikülosit tayini ve tam kan sayımı

Laboratuvar çalışmalarında ilk basamak EDTA ile ilişkili psödo-trombositopeniyi ve diğer sitopenilerin varlığını dışlamaktır (67). Ağır kanaması olan hastalarda, kan kaybına bağlı olarak anemi gösterebilir. Birden fazla sitopeni durumunda, İTP tanısı olası değildir ve akut lösemi, lenfomalar, kemik iliği yetmezliği (aplastik anemi) ve kemik iliği neoplastik infiltrasyonun araştırılması gerekmektedir (66).

Ortalama trombosit hacmi (MPV)

Ortalama trombosit hacmi, ilk laboratuvar değerlendirmesinde yararlıdır ve İTP'li hastalarda normalden biraz yüksektir. Ancak kalıtsal trombositopenisi olan hemen hemen tüm hastalarda makro veya mikrotrombositemi gibi değişiklikler görülebilir. Belirlenmiş eşik değerlerin olmaması nedeniyle, bu test, trombosit hacminin normal değerlerden %50-100 daha yüksek olabildiği kalıtsal trombositopenide olduğu gibi, MPV'de büyük bir fark varlığında önemlidir (68).

Periferik yayma

Kırmızı kan hücrelerindeki (örneğin, Hemolitik Üremik Sendrom / Trombotik Trombositopenik Purpura'daki şistosit) ve beyaz kan hücrelerindeki (lösemilerdeki blast hücreleri) değişiklikler İTP tanısını dışlama adına gösterilebilir (69). Ayrıca, periferik yayma, trombosit boyutundaki değişiklikleri ve çaplarını doğru olarak ölçmede yararlı olabilmektedir (70).

Retiküle trombosit sayımı (RPLT)

Retiküle plateletler, kanda dolaşan ve rezidüel RNA içeren olgunlaşmamış trombositler olup flow Sitometri ile analiz edilebilirler ve trombopoietik hızın dolaylı olarak tespitini sağlarlar (71). Yöntem standardizasyonu ve eşik değerlerinin

tanımlanmaması, RPLT değerinin yorumlanmasını zorlaştırmakla birlikte trombosit yıkımı sonucu kemik iliğinden yetersiz üretiminin neden olduğu trombositopeniyi ayırt etmede faydalıdır (72).

Rh (D) tiplendirme

Bu test, anti-D immünoglobülin tedavisi alacak hastalarda yapılabilir (77). şu anda, Anti-D tedavisi tüm ölkelerde bulunamayabilir ve artık Avrupada lisanslandırılmamaktadır (73).

Otoantikolar

Antiplatelet antikolar İTP için spesifisite göstermediğinden rutin olarak önerilmemektedir. Diğer otoantikolar, özellikle antinökleer (ANA) ve antitiroid antikolar, sekonder İTP'yi veya sırasıyla kronik trombositopeni ve tiroid hastalığı gelişme riski taşıyan hastaları tanımada tanılayıcı bir role sahip olabilmektedirler. Bu antikoların test edilmesi, persistant veya kronik İTP'li hastalarda özellikle yararlıdır (74).

Kemik iliği analizi

İTP'li bir hastanın kemik iliği analizi, megakaryosit sayısında bir artışa ve diğer hücre tiplerinde değişikliğin olmadığını gösterecektir. İzole trombositopeni olan hastalarda akut lösemi veya lenfoma tanısı olası değildir ve kemik iliği biyopsisi ve aspiratı nadiren yararlıdır. Birçokları, kemik iliği biyopsisi ve aspiratının İTP için atipik bulguları olan çocuk ve ergenlerde uygulanması gerektiğini kabul etmiştir (75,76). Ayrıca standart tedavilere yanıt alınamayan hastalarda, ikinci basamak tedavilerin başlamasından ve splenektominin uygulanmasından önce kemik iliği analizi yapılmalıdır (77).

ASH 2011 İTP kılavuzunda kemik iliği aspirasyonu ile ilgili aşağıdaki öneriler getirilmiştir (5):

- ✓ Kemik iliği aspirasyonu incelemesi, tipik İTP bulguları olan çocuk ve ergenlerde gerekli değildir.
- ✓ Kemik iliği aspirasyonu incelemesinin, İVİG tedavisine yanıt vermeyen hastalarda yapılması mutlaka gerekli değildir.

- ✓ Kemik iliği aspirasyonu incelemesinin, steroid tedavisi ya da splenektomi öncesi mutlaka yapılması gerekli değildir.

Söz konusu kılavuzda ayrıca aşağıdaki öneriler sunulmaktadır:

- ✓ ANA testinin şüpheli İTP tanılı çocuk ve ergenlerde istenmesi gerekli değildir.
- ✓ Persistan ya da kronik İTP’de H. pylori testinin rutin olarak istenmesi önerilmemektedir.
- ✓ İTP öyküsü olan, Kızamık, Kabakulak, Kızamıkçık (MMR) aşısı yapılmamış çocuklara ilk MMR aşısı planlanan zamanda uygulanmalıdır.

2.1.8. Tedavi

İTP’li pediatrik hastadan üçte ikisi tıbbi tedaviye gerek duymadan 6 ayda trombosit sayısında kendiliğinden düzelme göstermekte ve bu remisyonlar genellikle devam ettirilmektedir. Yeni tanı konan İTP’li hastaların çoğunda kanama belirtisi görülmez ve “izle ve gör” stratejisi uygulanabilir (78–80). İTP’de tedaviye başlamak için gerekli trombosit eşik değerlerine dair mutlak bir fikir birliği yoktur. Amerika Hematoloji Derneği’nin 1996 kılavuzları, trombosit sayısı 10.000/ μ l’den düşük ve minör purpuralı hastaların ya da trombosit sayısı 20.000/ μ l’den düşük ve ciddi kanaması olan hastaların tedavisini tavsiye etmiştir (81). 2011’de yayınlanan bir güncelleme, kanamayan veya hafif kanamalı çocukların trombosit sayısından bağımsız olarak sadece gözlem altında tutularak takip edilmesi gerektiği ileri sürmüştür (5). Bu önerilere rağmen, düşük kanama riski olan hastaların çoğu halen tedavi edilmektedir (6).

İTP’de tedavi seçenekleri kortikosteroidler, IVIG veya anti-D IgG ve kanamanın durdurulamadığı veya acil cerrahi girişim durumunda trombosit suspansiyonu transfüzyonudur. Son yıllarda interferon, monoklonal antikolar ve helikobakter (H.pylori) tedavisi de denenmektedir. Pediyatrik hastalar ile ilgili veriler kısıtlı olup standart bir tedavi endikasyonu bulunmamaktadır. Tedavi kararlarında hastanın muayene sırasındaki durumu, özellikle kanama derecesi ve trombosit sayısı, komorbid durumlar, hastanın yaşam tarzı, günlük aktiviteleri, doktorun çeşitli farmakolojik tedavi seçeneği ilgili deneyimi dahil olmak üzere birçok faktör bir arada değerlendirilir (5).

Hastaların ilk tedavi planında birincil tedavide tek doz IVIG (0.8-1 g/kg) ya da kısa süreli kortikosteroidlerin kullanılması önerilmektedir. Hastada hızlı trombosit değeri yükselmesi istendiğinde IVIG tercih edilmelidir. Otohemoliz veya kanamaya bağlı anemi gelişen durumlarda ilk seçenek olarak Anti-D önerilmemektedir. Anti-D ilk tedavi seçeneği olarak splenektomi yapılmayan ve Rh + olan hastalarda tek doz olarak kullanılabilir (10). Bu tedavilere cevap vermeyen olgularda ikincil tedavi seçenekleri uygulanır. Çocuk ve adolesan İTP'li olgularda birincil tedavilere yanıt alınmadığında ve devam eden kanama varsa rituksimab denenebilir. Kronik İTP olgularında olduğu gibi rituksimab, splenektomiye alternatif olarak ya da splenektomiye yanıt alınamayan olgularda denenebilir. Çocuk ve adolesan İTP'li olgularda birincil tedavilere yanıt alınmadığında ve devam eden kanama varsa yüksek doz deksametazon yapılabilir. Yüksek doz deksametazon splenektomiye alternatif olarak ya da splenektomiye yanıt alınamayan olgularda uygulanabilir (10).

Tablo 7. İTP'nin konvansiyonel tedavilerinin özeti (82)

Tedavi	İTP'de tipik kullanımı	Avantajları	Dezavantajları
Trombosit Transfüzyonu	Düşüktrombosit-acil durum, kurtarma tedavisi	Hemen yanıt	<input type="checkbox"/> Yanıtlar geçici <input type="checkbox"/> Komplikasyonlar nispeten yaygındır <input type="checkbox"/> Alloimmünizasyon riski <input type="checkbox"/> Maliyetli
Kortikosteroidler	Birinci basamak tedavi, kurtarma tedavisi	Hızlı yanıt Düşük Maliyet	Uzun dönem tedavide yan etki
IVIG	Birinci basamak tedavi, kurtarma tedavisi	Hızlı yanıt	Risk faktörü olanlarda ciddi yan etki
Anti-D	IVIG'e alternatif	Hızlı yanıt	<input type="checkbox"/> Önerilen başlangıç dozu ve etkinliği ile ilgili IVIG ile karşılaştırıldığında kesin olmayan kanıt <input type="checkbox"/> Ölümcül intravasküler hemoliz vakaları bildirilmiş
Rituximab	2.basamak tedavide	Kısa ve orta sürede etki Sınırlı süreli tedavi	Uzun süre etkili Tüm hastalarda etkili olmayabilir
Splenektomi	Refraktör/kronik hastalarda uzun süreli tedavi	Hastaların çoğunda kalıcı uzun süreli remisyon sağlar	<input type="checkbox"/> Invaziv ve irreversibl <input type="checkbox"/> Artan enfeksiyon riski de dahil olmak üzere uzun süreli yan eti potansiyel riski <input type="checkbox"/> Hastalar ya da ebeveynler tarafından çoğunlukla tercih edilmez

İTP: İmmün Trombositopenik Purpura, İVİG: İntravenöz immünglobülin

2.1.8.1. Birinci basamak tedavi:

2.1.8.1.1. Glukokortikoid:

Steroidler antikor yapımını ve antikor-antijen bağlanmasını engellemenin yanında, fagositozu ve damar geçirgenliğini azaltarak etki gösterir. Kortikosteroidlerin etki mekanizması, antikor kaplı trombositlerin fagositozunu inhibe ederek trombosit yaşam süresini uzatmak, B lenfositlerin anti-trombosit antikor yapımını inhibe etmek, trombosit üretimini arttırmak, mikrovasküler endotelial stabiliteyi artırarak kanamayı azaltmaktır (83).

Tüm kılavuzlar İTP'nin birinci basamak tedavisinde kortikosteroid kullanımını desteklemektedir (82). Ağır kanama riski olan ve trombosit sayısı 20,000/mm³ ve altında olan hastalarda kullanılır. Oral prednizon, çocuk hastalarda genellikle 7-14 gün 1-2 mg / kg dozlarda verildiğinde yanıt alınmakta ve 3 veya 4 gün boyunca daha yüksek dozlarda (4 mg/kg/gün) etkinliği koruyup hastaların yaklaşık %75'inde ilk 72 saatte trombosit sayısını 50.000 /µl'in üzerine çıkartmaktadır (84,85).Yüksek doz metil prednizolon ülkemizde sıklıkla 30 mg/kg/gün 3 gün ve 20mg/kg 4 gün toplam 7 gün şeklinde verilmektedir (86).

Bazı hastalarda tedavi sonrası trombositopeni tekrarlayabilir ve tekrar tedavi ihtiyacı oluşabilir. Relapsta gözlem ve aktivite kısıtlanması yeterli olmazsa, aralıklı IVIG ve/veya pulse steroid kullanılabilir. Dirençli trombositopenisi olan bu hastalarda dexametazon kullanılabilir. Deksametazon (28-40 mg/m²/gün) ile İTP'li pediatrik hastalarda %80'den fazla yanıt oranı elde edilebilmektedir (87).

Glukokortikoid tedavisinin cushingoid yüz, kilo artışı, sıvı retansiyonu, akne, ruh halinde değişiklikler, hiperglisemi, hipertansiyon, psödötümör serebri, katarakt, büyüme geriliği, avasküler nekroz ve osteoporoz gibi yan etkileri kronik ya da tekrarlayan tedavilerde görülebilir (88).

2.1.8.1.2. İntravenöz İmmunglobulin:

IVIG retikuloendotelial sistem makrofajlarındaki Fc reseptörlerini bloke ederek antikor kaplı trombositlerin yıkımını inhibe eder. Fc reseptör ekspresyonunu veya affinitesini düzenler. Sitokinler üzerindeki etkisi terapötik etkide önemlidir. Monositik hücrelerden proinflatuvar sitokin salınımını azaltır. Treg hücrelerin fonksiyonunu değiştirerek hücrel immunitiyi etkiler. Komplemanın trombositlere bağlanmasını inhibe eder. IVIG tedavisinin uzun dönem etkileri anti-idiotipik antikorlar ile ilişkilendirilmiştir. Anti-idiyopatik antikorlar aracılığı ile otoantikorları yapan B hücrelerini baskılayarak otoantikor üretiminde azalma ve otoantikorları bağlayarak otoantikorları etkisiz hale getirme şeklindedir (51).

İntravenöz immunglobulin tedavisinde farklı rejimler kullanılmıştır. 400 mg/kg/gün 5 gün ve 1 g/kg/gün 2 gün olmak üzere 2g/kg toplam dozda kullanıldığı gibi, daha düşük dozlarda da (800 mg/kg tek doz ya da 250 mg/kg/gün 2 gün) kullanılabilir. IVIG tedavisi ile vakaların %95'inde 48 saat içinde trombosit sayısında artış saptanır. Etki süresi yaklaşık 2-4 hafta kadardır (72). Tedavi pediatrik hastaların %80'inde trombosit sayısında artışa neden olur ve etkisi ilk 48 saatte ortaya çıkar (89).

IgA eksikliği görülen çocuklarda IVIG uygulaması içeriğindeki düşük dozda IgA'dan dolayı anafilaksiye yol açabilir. IgA eksik olanlarda IgA karşı antikorlar bulunur ve anafilaktik reaksiyon gelişir. Baş ağrısı ve ateş yan etkileri olup ardışık günlerde kullanılan doz 1 g/kg'dan fazla olduğunda daha sık görülür (85). İntravenöz immunglobulin tedavisi ile %15-75 oranında yan etki görülür. Diğer yan etkiler

titreme, bulantı, kusma, hipotansiyon gibi geçici hafif yan etkiler görülürken, meninklerde immun kompleks birikimine bağlı aseptik menenjit, IVIG preparatlarında bulunan anti-A, anti-B ve anti-D gibi eritrosit alloantikorlarına bağlı coombs (+) hemolitik anemi, viral bulaş (hepatit C), böbrek yetersizliği ve hemipleji gibi nadir komplikasyonlar da görülebilmektedir. IVIG tedavisinin, steroid ve anti-D tedavilerine göre daha pahalı olması ve ortalama 4-6 saat gibi daha uzun sürede uygulanması dezavantajlarıdır (90).

2.1.8.1.3. İntravenöz Anti-D İmmunoglobulin:

İTP tedavisinde ilk kez 1983'te kullanılmıştır. Anti-D eritrosit Rh antijenlerine karşı yüksek miktarda antikör içeren bir gamaglobulindir. Anti-D immunglobulin, spesifik olarak eritrositlerdeki D antijenine bağlanarak antikör ile kaplı eritrositlerin, retiküloendotelyal sistemde Fc reseptör blokajı yapmasına ve trombosit yıkımının azalmasına yol açar. Rh pozitif ve splenektomi yapılmamış hastalarda kullanılabilir. Rh-pozitif çocuklar 50-75 µg/kg önerilen dozda anti-D immünoglobülin kısa süreli infüzyon şeklinde alabilir (74). Splenektomi olmuş, klinik belirgin anemisi olan, retikülositoz ve pozitif direk antiglobulin (DAT) olan hastalarda kullanılmamalıdır (51). Bu tedavi, %50'den daha yüksek bir yanıt oranına sahiptir ve IVIG'den daha hızlı etki eder (91).

Despotovic ve ark. tarafından ek hastalığa sahip hastalarda tedavi ciddi hemoliz, akut böbrek yetmezliği ve dissemine intravasküler koagülasyon (DİK, Yaygın damar içi pıhtılaşması) ile ilişkilendirilmiştir ve bu nedenle anti-D immünoglobulin uygulaması alacak hastaların dikkatle seçilmesini ve tedaviden sonra izlem önerilmiştir (91).

2.1.8.2. İkinci basamak tedavi:

2.1.8.2.1. Trombopoietin Reseptör Agonistleri (TPO-RA'lar):

İTP'de trombopoietin (TPO) rolünün keşfinden bu yana birçok trombopoietik ilaç test edilmiştir (92). Amerikan İlaç ve Gıda Kurumu, 2008 yılında yetişkinlerde tedaviye yanıt vermeyen İTP'de kullanılmak üzere iki TPO reseptör agonisti onayladı; romiplostim ve eltrombopag (93,94). Romiplostim reseptörün TPO bağlayıcı alt birimi üzerinde etki yapar (95). Trombopoezi uyarıcı bir proteindir, haftalık subkutan olarak uygulanır. Birçok çalışmada ağır yan etkiler olmaksızın

%50-80 yanıt oranı göstermesine rağmen henüz pediatrik İTP için onaylanmamıştır.(96). Eltrombopag, TPO reseptörünün transmembran domainine bağlanarak etki eder (95). Randomize çalışmalarda Eltrombopag'ın iyi tolere edildiği ve tedaviye yanıt oranlarının %60'ın üzerinde olduğu bildirilmiştir (97–99). 2015'te FDA pediatrik İTP tedavisinde kullanılmak üzere onaylamıştır. Eltrombopag tedavisinin belirlenmiş bir pediatrik dozu yoktur, 25-75 mg/gün, 25-50 mg tabletler şeklinde oral olarak kullanılır Eltrombopag ile ilgili bildirilen yan etkiler, karaciğer hasarı ve katarakt riskinin artışıdır (88).

Yeni bir TPO-RA olan avtrombopag, eltrombopag-benzeri bir etki mekanizması olan ilacın klinik denemeleri başlamış ve ciddi yan etkilerinin olmadığı, diğer TPO-RA'lara benzer yanıt oranı gösterdiği bildirmiştir (99). TPO-RA'lar, çocukluk çağı refrakter İTP'de de son derece güvenli ve etkili gibi gözükmektedir (66). Bununla birlikte, refrakter hastalarda eğer TPO ajanlarına yetersiz yanıt içeriyorsa, daha şiddetli ve tedavisi zor hastalığı olan bir grubu tanımlar(172).

2.1.8.2.2. Rituximab:

Rituximab monoklonal bir antikordur. CD20 antijenine karşı oluşturulmuştur. B hücre etkinliği nedeniyle otoimmün hastalıklarda potansiyel tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır. Antijen bağlayıcı bölgesi ile B hücreleri üzerindeki CD20 antijenine bağlanır, Fc bölgesi ile immün efektör hücreler aracılığıyla B hücre lizisi sağlar (98).

Rituximab standart tedavisi; 375 mg/m² haftalık dozun dört hafta süreyle intravenöz verilmesi şeklindedir. Bazı çalışmalarda daha düşük dozlarda da benzer etkinin görüldüğü yayınlanmıştır. Standart doz henüz tespit edilmemiştir (100).

Ürtikeryal döküntü, baş ağrısı, ateş, boğaz ağrısı, titreme, serum hastalığı, hipotansiyon ve anafilaktik reaksiyon ilk infüzyonla birlikte ortaya çıkabilen yan etkilerdir. Özellikle tekrarlayan tedavilerde hipogamaglobulinemiden endişe duyulur. Hipogamaglobulinemi riski nedeniyle; rituximab infüzyonu öncesinde ve infüzyondan sonra yıllık olarak immünoglobulin düzeylerinin kontrol edilmesi önerilmektedir. Immünoglobulin düzeyleri düşükse IVIG verilebilir (101).

2.1.8.2.3. Danazol:

Atenüe androjen olan danazol, İTP'li yetişkin hastaların ikinci basamak tedavisinde özellikle yaşlı hastalarda başarıyla kullanılmaktadır (102). Pediatrik hastalarda kullanımı ile ilgili çok az sayıda çalışmada yan etki olmaksızın olumlu etki gösterdiği bildirilmiştir. Danazol retiküloendotelial makrofajlardaki Fc reseptör sayısını azaltır. 300-400 mg/m²/gün dozunda oral verilir. Tedaviye yanıt genellikle 2 aylık kullanımdan sonra izlenir, trombosit sayısını korumak için tedaviye devam edilmelidir. Danazol, kemik büyümesini hızlandırdığı için preuberal hastalarda uygulanabilirliği sınırlı olmaktadır (103,104).

2.1.8.2.4. Splenektomi:

Splenektomi farmakolojik tedaviye yanıtız akut hayatı tehdit eden kanaması olan ciddi İTP'de ve/veya kanaması olan ve farmakolojik tedaviye yanıtız kronik İTP'de endikedir (105). Birçok çalışmada, splenektomi sonrası hastalarda yaklaşık %85 tedaviye cevap oranı olduğunu göstermiş olup %25' e yakın bir relaps oranı bildirilmiştir. Relaps sıklıkla splenektomiden sonraki ilk iki yıl içinde görülür. Eğer trombositopeni devam ediyorsa aksesuar dalak düşünölmelidir. Persistan trombositopenisi olan hastaların %40'nda aksesuar dalak vardır. Tc 99m sülfür kolloid taraması ile görüntölenebilir. Aksesuar dalak yoksa rituximab ve TPO reseptör agonistleri gibi alternatif tedaviler düşünölmelidir. Çocuklarda splenektomiye cevapta pozitif prognostik belirleyicilerin (kız cinsiyet, genç yaş, steroide yanıt ve yüksek trombosit sayısı) rolünün olabileceği bildirilmiştir (106).

Splenektomi uygulanan hastalar, özellikle enfeksiyon ve kapsüllü bakteriler tarafından sepsis riski altında olup mortalite oranı %3 olarak bildirilmiştir (107). Bu nedenle çocuklarda splenektomi nadiren önerilmekte ve seçilmiş vakalarda uygulanmaktadır (74). Bu hastalara operasyondan en az 2-4 hafta önce pnömokok, meningokok ve H. influenza tip B aşıları uygulanmalı ve splenektomi sonrası 5 yılda bir pnömokok ve meningokok aşıları tekrarlanmalıdır. Splenektomili hastada sepsis ilk 2 yılda sık olduğu için koruma amaçlı penisilin proflaksisi verilmelidir. Tedavinin başarısı açısından operasyon öncesi aksesuar dalak ekarte edilmelidir (105).

2.1.8.2.5. İmmünosüpresörlerin kullanımı:

İmmün baskılayıcı ajanların refrakter İTP'li hastalarda tekli veya kombinasyon halinde kullanımını araştıran az sayıdaki çalışmada, refraktör İTP ve pediatrik hastalardaki deneyim kullanımını kısıtlamaktadır (66). Azotiopurin, pürin analogudur. Antijenik stimülasyonu takiben başlayan hücre proliferasyonunda nükleik asit metabolizması üzerinden etki gösteren bir ajandır. Halsizlik, terleme, transaminaz yüksekliği, pankreatit, ciddi nötropeniye eşlik eden enfeksiyonlar yan etkileri arasında sayılabilir. Özellikle kronik İTP'de bir seçenek olup splenektominin kontrendike veya etkisiz olduğunda sınırlı da olsa kullanılabilir (108).

Siklosporin A, CD4+ T lenfositlerin antijen bağımlı aktivasyonunu inhibe ederek, sitokinlerin salınımını engelleyen immünosüpresif bir ajandır. B lenfositlere indirekt etki ile gelişme ve diferansiasyonu inhibe eder. Pediatrik grupta siklosporin, organ nakilleri, otoimmün hepatit, edinilmiş aplastik anemi, juvenil dermatomyozit ve nefrotik sendrom gibi çeşitli durumlarda kullanılırken, İTP'deki uygulanabilirliği tam olarak tanımlanmamıştır ve kısıtlıdır (109,110). Çocukluk çağı İTP'de siklosporin kullanımına dair kısıtlı bilgi bulunmasına ve daha ileri araştırmaların gerekliliğine rağmen, bu veriler refraktör İTP'de ikinci basamak tedavide immünosüpresif ajanların potansiyel kullanımını desteklemektedir. Hipertansiyon, geçici olabilen yorgunluk, renal yetersizlik, gingival hiperplazi, dispepsi, hipertrikoz, tremor ve nöropati, görülebilen yan etkilerdir (66).

Vinka alkaloidleri (vinkristin, vinblastin) trombositlerin mikrotubullerine bağlanır ve oluşan kompleksin makrofajlar tarafından fagositozu inhibe edilir. Vinkristin 1.5 mg/m² intravenöz (maksimum 2 mg), vinblastin ise 6 mg/m² iv (maksimum 10 mg) 1 ay boyunca haftada tek doz verilir, yanıt yoksa kesilir, yanıt varsa güvenli trombosit sayısını devam ettirmek için 2-3 haftada bir doz tekrarı gerekir. Periferik nöropati, konstipasyon, alopesi, vinblastin ile doz bağımlı myelosüpresyon, flebit gibi yan etkiler görülebilir (63).

Siklofosfamid immünosüpresif bir ajan olup 1-2 mg/kg/gün oral kullanılır. Tedavi başladıktan 2-10 hafta sonra yanıt gelişir. Myelosüpresyon, alopesi, hemorajik sistit, hepatotoksisite görülebilen yan etkilerdir (63).

2.1.8.2.6. Hayatı tehdit eden kanamalarda acil tedavi:

Hayatı tehdit eden kanama olursa (intrakraniyal kanama, hemodinamik instabilite ile birlikte gastrointestinal kanama, kardiyopulmoner riske sahip pulmoner hemoraji) acil müdahale gerekmektedir. Bu tür hastalara şu şekilde tedavi önerilmektedir (74).

1. Trombosit transfüzyonları genellikle 10 ila 30 mL / kg dozunda, ardından sürekli infüzyon). Trombosit sayısı, bolusun hemen ardından (10 ila 20 dakika sonra) değerlendirilmelidir. Bundan sonra sık aralıklı test, hastanın hemostatik bir trombosit sayısını muhafaza etmesini ve ek terapiyi yönlendirmesini sağlamak için önemlidir. ITP'li hastalar hızlı yıkım nedeniyle transfüzyonda normalden fazla trombosit dozları gerekmektedir (72).

2. Metilprednizolon, üç ila dört gün boyunca günde 30 mg/kg (1 g'ye kadar) intravenöz dozda verilmektedir (88).

3. İVİG 1-3 gün arasında 1 g / kg dozunda verilmektedir. Anti-D, tek doz olarak 75 mikrogram/kg IV dozunda uygulanır. IV anti-D'nin, splenektomili hastalarda bile, tek ajan olarak kullanıldığında kombinasyon tedavisinin yararlı bir parçası olabileceğine inanılmaktadır. Hastanın DAT durumu bilinmiyorsa Anti-D verilmemelidir, bu genellikle acil durumlarda geçerlidir. Bununla birlikte, DAT testi genellikle hızlı bir şekilde sonuçlanır, böylece DAT durumu negatif olduğu teyit edildiğinde, IVIG infüzyonunun sonunda anti-D verilebilir (111).

Kombinasyon tedavisi, trombosit sayısını arttırmada tek başına bu tedavilerin herhangi birinden daha etkilidir (72).

Acil splenektomi, medikal tedaviye refrakter olan aktif kanaması olan hastalar için hayat kurtarıcı olabilir, ancak son çare olarak kabul edilmelidir (101).

Tablo 8. İmmün Trombositopenik Purpura'da tedaviye cevabının tanımları (2,5)

Tam Yanıt	İki kez ölçülen trombosit sayısı $100 \times 10^9/L$, 7 gün arayla ve kanamanın olmaması
Kısmi Yanıt	Trombosit sayısı $30 \times 10^9/L$ ve iki kez ölçülen trombosit sayısının bazalden 2 kattan daha fazla artması, 7 gün arayla ve kanamanın olmaması
Yanıt Yok	Trombosit sayısı $30 \times 10^9/L$ ya da başlangıçtaki trombosit sayısından 2 kattan az bir artış ya da kanamanın varlığı, Trombosit sayısı birgünden fazla arayla 2 kez ölçülmelidir
Tam yanıt kaybı	Bir günden fazla arayla iki ölçümde trombosit sayısı $100 \times 10^9/L$ olması ve/veya kanamanın varlığı

Yanıt Kaybı	Trombosit sayısı $30 \times 10^9 / L$ veya başlangıçtaki trombosit sayımından 2 kat daha düşük bir artış veya kanamanın varlığı, Trombosit sayısı birgünden fazla arayla 2 kez ölçülmelidir.
--------------------	--

2.1.9. Prognoz

Akut İTP, çocuklarda trombositopeninin en sık nedeni olup 2-5 yaş arasında pik yapmaktadır. Genel olarak çocuklarda immün trombositopeninin seyri iyidir. Sadece az sayıda çocuk kronik faza geçiş göstermektedir. Ancak ilk tanı konulduğunda hastalığın gidişatını tahmin etmek zordur. İTP tanısı, erkek cinsiyet, 1-5 arası yaş grubu ve şehirlerde yaşayan çocuklar arasında daha yaygındır. Genellikle ilkbahar ve kış mevsiminde öncesinde viral hastalık geçirme öyküsü olanlarda yaygın görülür. İTP'li çocukların çoğunluğu birden ortaya çıkan peteşi ve/veya morarma ile başlangıç trombosit sayısı $20 \times 10^9/L$ 'nin altında olan olgular şeklinde ortaya çıkar. İTP, ilaç tedavisi alan veya almayan çocukların çoğunda 6 ay içinde geriler. Çoğu akut İTP'li çocukta hastalık kendiliğinden sınırlanırken ve hastaların %80'inde tanıdan itibaren 6 ay ile 12 ay arasında düzelme olur (112). İTP'li çocukların yalnızca küçük bir alt grubunda klinik olarak ciddi trombositopeni ve müdahale gerektiren kanama ile seyretmektedir (113).

Persistent trombositopeni, akut İTP'li çocukların %20-30'unda devam ederken, İTP'li çocukların yaklaşık %25'i tanı tarihinden itibaren 12 ay içerisinde iyileşir (114). Kronik refrakter İTP'li hastalar klinik olarak heterojen görünümde olup bazılarında ciddi tekrarlayıcı kanama varken, çoğunluğunda aralıklı hafif kanamalar görülür. Bazı hastalar, hastalığın seyri sırasında bir süre spontan kalıcı remisyonda kalırken; çoğu hastada trombositopeni devam etmektedir (115,116). Çocuklarda kronik İTP nedeni arasında Helikobakter pilori (H.pylori) enfeksiyonunun rolü belirlenmemiştir. Bir çalışmada, kronik İTP'li çocuklarda H.pilori prevalansı genel popülasyona benzer olduğu görülmüş ve H.pilori'nin kronik İTP'li çocuklardan eradike edilmesi H.pilori eradike edilmeyen çocuklara kıyasla iyileşme katkı sağlamadığı rapor edilmiştir (117). Bu nedenle, kronik İTP'li çocuklarda H.pilori için rutin olarak test yapılması önerilmemektedir (5). Kronik İTP'nin spontan remisyonu ile ilgili bir çalışmada bu oranların sırasıyla 5 yılda %43, 10 yılda %60 ve 20 yılda ise %75'e ulaştığı bildirilmiştir. Kronik İTP'de yüksek

trombosit düzeyi ve tedavi şekli tam remisyona elde etmede istatistiksel olarak anlamlı göstergeler olduğu bildirilmiştir (118).

Uluslararası İşbirlikli İTP Çalışma Grubu (ICIS) Registry II'deki İTP'li çocukların geniş bir prospektif kohort çalışmasından alınan veriler analiz edilerek İTP'de remisyona öngörebilecek faktörler analiz edilmiştir (119). Genç yaş, tanı anında kanama şiddeti ve kortikosteroid ve IVIG'nin kombinasyonu ile yapılan başlangıç tedavisi, ICIS Kayıt II'de 12 ayda remisyona ile ilişkilidir. Özellikle <1 yaşın altındaki hastaların remisyona girmeleri daha yüksektir (119). Kanama ve tanı anındaki tedavi arasındaki ilişkinin, remisyona öngörmede bağımsız faktörler olup olmadığının açıklığa kavuşturulması için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir (119).

Çocukluk çağında İTP, kendiliğinden düzelerken, viral enfeksiyonlar ve diğer tetikleyiciler hastalığı yeniden nüksettirebilir. Akut epizotların majör sekelleri, İKH'nin akut olayından sonra hayatta kalan hastalarda saptanan epilepsi, parezi, kognitif ve öğrenme bozukluğu olarak tanımlanan kalıcı nörolojik hasarlar olmaktadır (120). Adölesanlarda kronik hastalığa yakalanma olasılıkları daha yüksek olup kız cinsiyet, yaş > 11, sinsi başlangıç, tetikleyici durumun yokluğu (enfeksiyon veya aşılama) ve ANA pozitifliğinin kronik İTP'ye gidişi tahmin etmede kullanılabileceği belirtilmiştir (121).

2011'de yayınlanan yeni uluslararası öneriler ve ASH kılavuzlarına rağmen yakın tarihli bir Kuzey Amerika incelemesi, çoğu çocuğun tedavi almaya devam ettiğini göstermiştir (122). Buna karşılık, Birleşik Krallık'ta 2011 yılında yapılan analizler, %16 çocukta tedaviden kaçınıldığı görülmüştür (123). 2017 yılında yapılan araştırmada İngiltere'deki yeni tanı konan İTP'li çocukların oranını, kanama şiddetini ve verilen tedaviyi değerlendirmiştir. Bu araştırma, kanama alanlarının sayısının trombosit yükseltme tedavisine ihtiyaç duyulması için en iyi belirleyici olduğunu ileri sürmektedir (124). 2017 yılında yapılan araştırmada İngiltere'deki yeni tanı konan İTP'li çocukların oranını, kanama şiddetini ve verilen tedaviyi değerlendirmiş ve bu veriler, önceki İngiltere bulguları ile karşılaştırılmıştır. Müdahale gerekliliği en belirsiz grup olan orta derecede kanamalı çocuklar üzerinde daha detaylı bir analiz yapılmıştır. Birleşik Krallık'ta İTP yönetim trendinde önceki

analizlerden veya yeni kılavuzlardan bu yana herhangi bir değişiklik olmamıştır (124).

Sistemik gözden geçirme ve meta-analiz çalışmaları çocuklarda İTP'nin kronik hale gelmesinde yüksek risk ile ilişkili aşağıdaki faktörleri tanımlamıştır (121):

- 1) Kız cinsiyet
- 2) ≥ 11 yaşta ortaya çıkması
- 3) Öncesinde enfeksiyon veya aşılama olmaması
- 4) Sinsi başlangıç
- 5) Başlangıç Trombosit sayısı $\geq 20 \times 10^9 / L$ olması
- 6) Antinükleer antikorların varlığı
- 7) Metilprednizolon artı intravenöz immünoglobulin ile tedavi

Kronik İTP gelişme olasılığının düşük olması ile ilişkili faktörler:

- 1) Tanıda mukozal kanama olması
- 2) Tek başına intravenöz immünoglobülin tedavisi

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Yeri, Zamanı

Çalışma Van Dursun Odabaşı Tıp Merkezi Hastanesi Pediatrik Hematoloji Polikliniği'nde 1 Ocak 2013- 31 Eylül 2019 tarihleri arasında ITP tanısı alan hastaların dosyalarının retrospektif olarak incelenmesi ile gerçekleştirilmiştir.

3.2. Araştırmanın evreni

Araştırmanın evrenini, Van Dursun Odabaşı Tıp Merkezi Hastanesi Pediatrik Hematoloji Polikliniği'nde 1 Ocak 2013- 31 Eylül 2019 tarihleri arasında ITP tanısı alan 0-18 yaş arası 503 hasta oluşturmuştur.

Dahil etme kriterleri

- ✓ Belirlenen tarihlerde başvuran 0-18 yaş arası ITP hastaları çalışmaya dahil edilmiştir.

Dışlama kriterleri

- ✓ Daha önce bilinen herhangi bir kronik hastalığı olan,
- ✓ Karaciğer ve böbrek fonksiyonlarını, trombosit sayı ve fonksiyonlarını etkileyen ilaç kullanımı olan,
- ✓ Tedaviyi reddeden hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

3.3. Verilerin Toplanması ve Veri Toplama Aracı

Veriler hastaların dosyalarının retrospektif olarak incelenmesi ile veri toplama formuna kaydedilmiştir. İlgili araştırma görevlisi ve tez danışmanı tarafından literatür doğrultusunda hazırlanan veri toplama formunda hastaların;

- ✓ Bazı sosyodemografik özellikleri (cinsiyet, yaş),
- ✓ Bazı laboratuvar sonuçları (Plt, CRP, sedim, MPV, viral panel, antikor düzeyleri),
- ✓ Şikayet ve semptomları,
- ✓ Tedavi özellikleri sorgulanmıştır.

3.4. Etik Kurul ve Kurum İzinleri

Çalışmanın yapılabilmesi için Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu ve hastane başhekimliğinden sözlü ve yazılı izin alınmıştır.

3.5. İstatistiksel Analiz

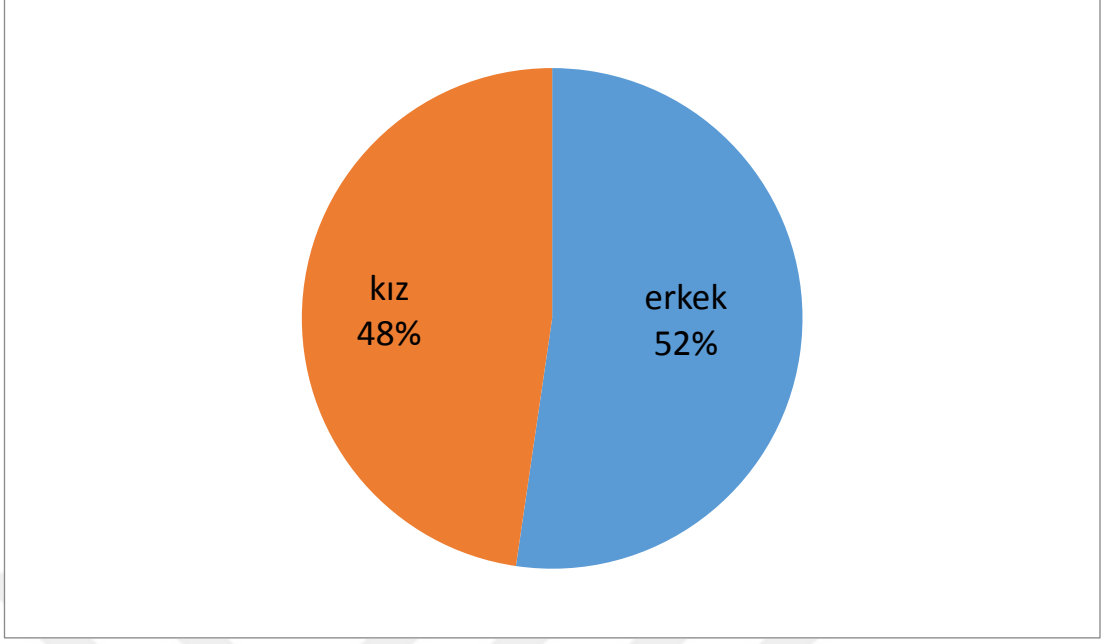
Kategorik veriler sayı ve yüzde, sürekli sayısal değişkenler ortalama, standart sapma, ortanca, en küçük ve en büyük değerler ile sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin karşılaştırmasında Pearson's Ki-kare testi ve Fisher Exakt testi kullanılmıştır. Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile ve histogram ile değerlendirilmiştir. Normal dağılıma uymayan değişkenlerin ikili gruplarda karşılaştırmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Veriler SPSS 21.0 paket programı ile analiz edilmiş, p değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

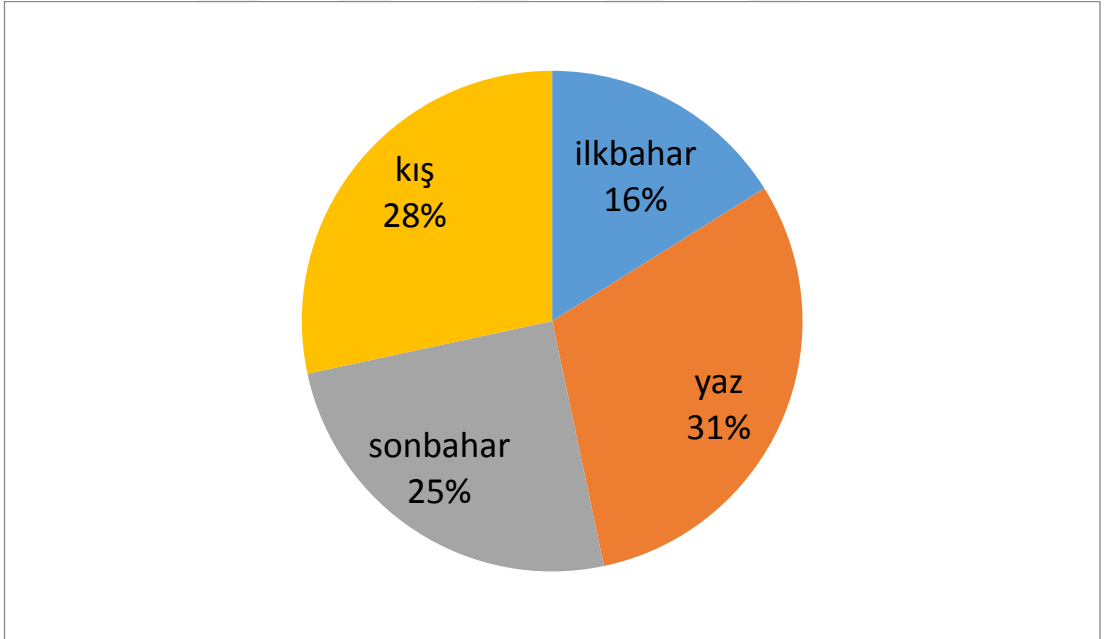
Van Dursun Odabaşı Tıp Merkezi Hastanesi Pediatrik Hematoloji Polikliniği'nde 1 Ocak 2013- 31 Eylül 2019 tarihleri arasında ITP tanısı alan 503 olgunun retrospektif olarak değerlendirildiği bu çalışmada kişilerin %52,3'ü(n=263) erkek, %47,7'si kızdır(n=240). ITP tanısı sıklık sırasına göre %30,6(n=153) yaz, %28,4(n=142) kış, %24,9(n=125) sonbahar, %16,1(n=82) ilkbahar mevsiminde konmuştur.

Tablo 9. İmmün Trombositopenik Purpura olgularının cinsiyet ve tanı konulan mevsim özelliklerinin dağılımı (Van, 2020)

Değişkenler	Sayı	Yüzde
Cinsiyet		
Erkek	263	52,3
Kız	240	47,7
Tanı Mevsimi		
Sonbahar	125	24,8
Kış	142	28,2
İlkbahar	82	16,3
Yaz	153	30,7



Şekil 1. İmmün Trombositopenik Purpura olgularının cinsiyet dağılımı (Van, 2020)

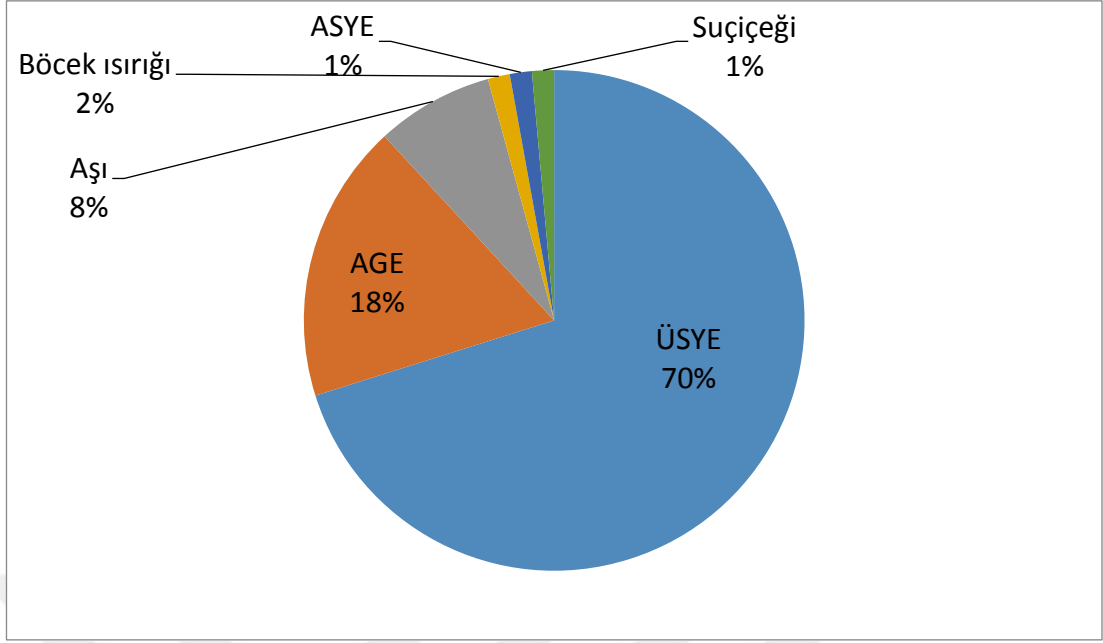


Şekil 2. İmmün Trombositopenik Purpura olgularına tanı konulan mevsiminin dağılımı (Van, 2020)

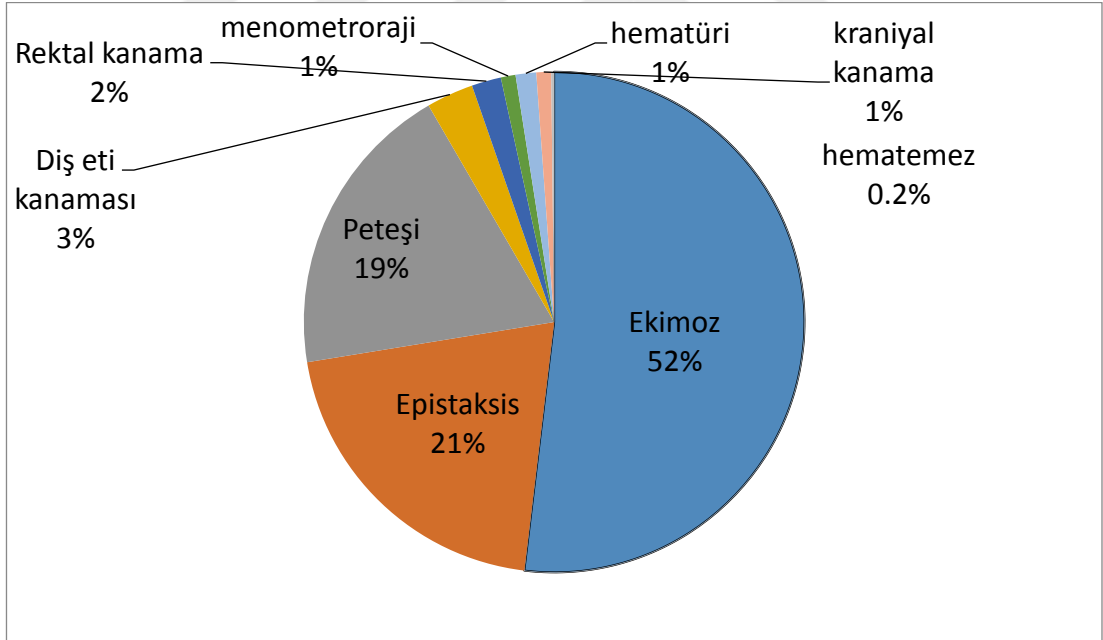
Tablo 10. İmmün Trombositopenik Purpura olgularının anamnez özellikleri ve eşlik eden fizik muayene bulguları dağılımı (Van, 2020)

Değişkenler	Sayı	Yüzde
Anamnez özellikleri		
ÜSYE	148	29,8
AGE	38	7,6
Aşı	16	3,2
Böcek ısırığı	3	0,6
ASYE	3	0,6
Suçiçeği	3	0,6
Semptom		
Ekimoz	273	54,9
Epistaksis	108	21,7
Peteşi	101	20,3
Diş eti ve oral mukoza kanaması	16	3,2
Rektal kanama	10	2,0
Menometroraji	5	1,8*
Hematüri	7	1,4
Hematemez	1	0,2

*Menometroraji yüzdesi sadece kadın olgular üzerinden hesaplanmıştır.
AGE: Akut gastroenterit, ASYE: Alt solunum yolu enfeksiyonu, ÜSYE: Üst solunum yolu enfeksiyonu



Şekil 3. İmmün Trombositopenik Purpura olgularının anamnez özelliklerinin dağılımı (Van, 2020)



Şekil 4. İmmün Trombositopenik Purpura olgularında fizik muayene bulgularının dağılımı (Van, 2020)

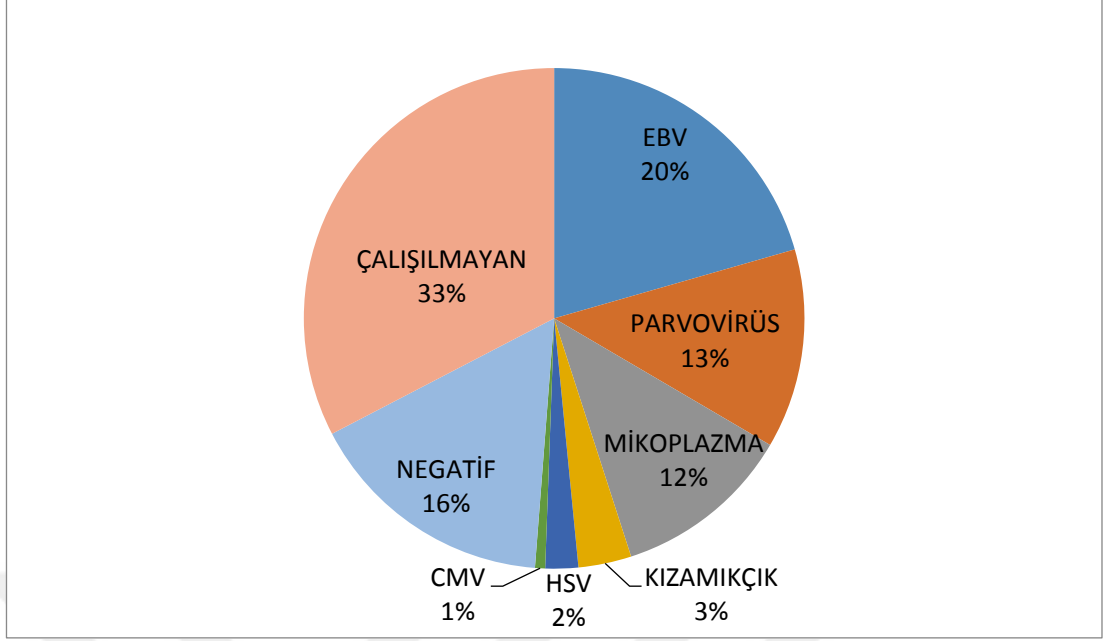
Olguların %29,8'inde(n=148) ÜSYE, %7,6'sında(n=38) AGE, %3,2'sinde (n=16) aşı ve her biri %0,6 olmak üzere (n=3) böcek ısırığı, ASYE ve suçiçeği hikayesi vardır. Fizik muayenesinde olguların %54,9'unda (n=273) ekimoz,

%21,7'sinde (n=108) epistaksis, %20,3'ünde (n=101) peteşi, %3,2'sinde (n=16) diş eti ve ağız mukozası kanaması, %2,0'ında rektal kanama, %1,4'ünde (n=7) hematüri bulunmaktadır. Kemik iliği aspirasyonu incelenen 167 kişinin (%33,6) sonucunda megakaryositer seride artış olup İTP ile uyumluydu.

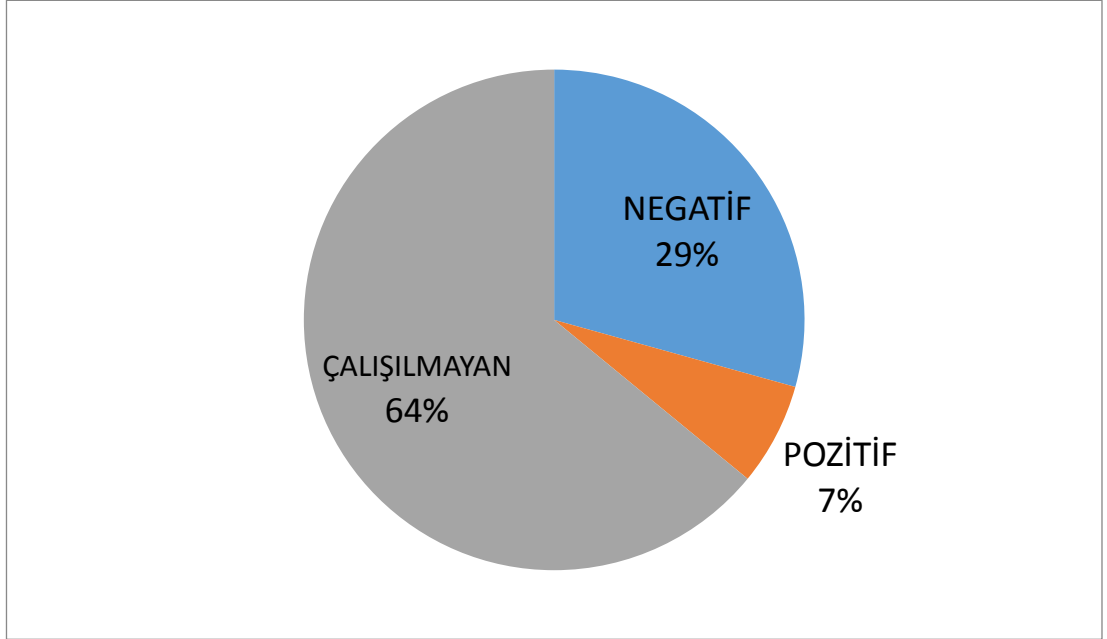
Tablo 11. İmmün Trombositopenik Purpura olgularının bazı viral seroloji ve antikor pozitifliği özelliklerinin dağılımı (Van, 2020)

Değişkenler	Sayı	Yüzde
Viral panel		
EBV (+)	126	25,4
Parvovirüs (+)	79	15,9
Mikoplazma (+)	71	14,3
Kızamıkçık (+)	21	4,2
HSV (+)	13	2,6
CMV (+)	4	0,8
Negatif (-)	99	19,9
Diğer antikor paneli		
Çölyak antikorları		
Negatif	146	29,4
Pozitif	33	6,6
ANA-DsDNA		
Negatif	172	34,0
Pozitif	2	0,4
Helicobacter Pylori antijeni		
Negatif	72	14,5
Pozitif	71	14,3

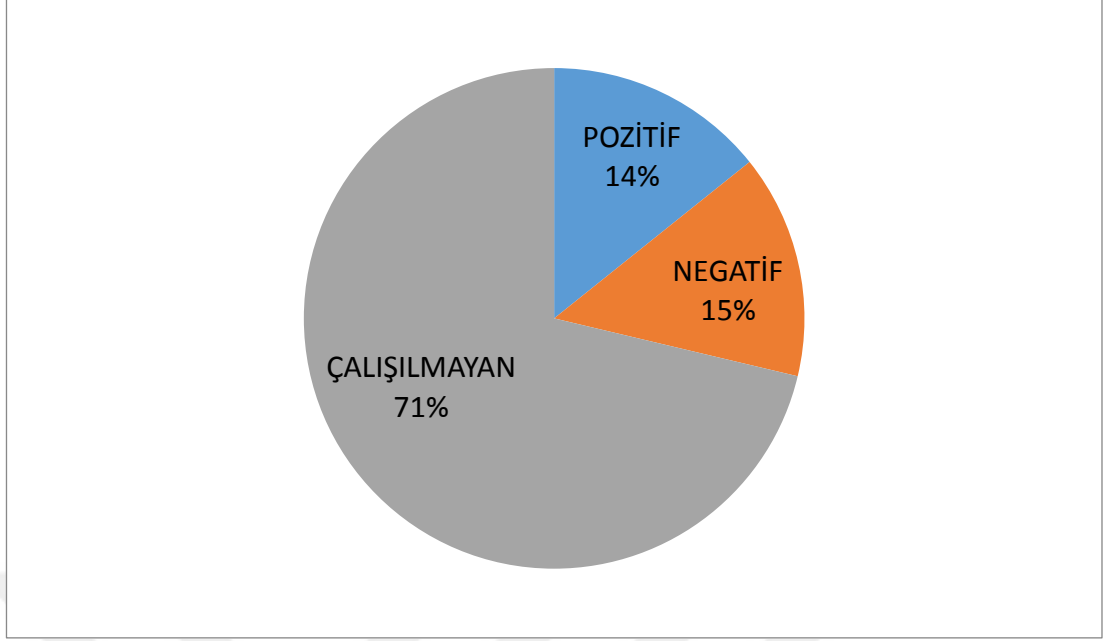
ANA: Antinükleer antikor, CMV: Sitomegalovirüs, dsDNA: Çift sarmallı DNA, EBV: Epstein Barr Virüs, HSV: Herpes Simplex Virüs, Çölyak antikorları(Doku transglutaminaz İgG, Doku transglutaminaz İgA), Negatif: EBV, Parvovirüs, Mikoplazma, Kızamıkçık, HSV ,CMV



Şekil 5. İmmün Trombositopenik Purpura olgularının bazı viral panel pozitifliği özelliklerinin dağılımı (Van, 2020)



Şekil 6. İmmün Trombositopenik Purpura olgularının çölyak antikor pozitifliği (Doku transglutaminaz İgG, Doku transglutaminaz İgA) özelliklerinin dağılımı (Van, 2020)



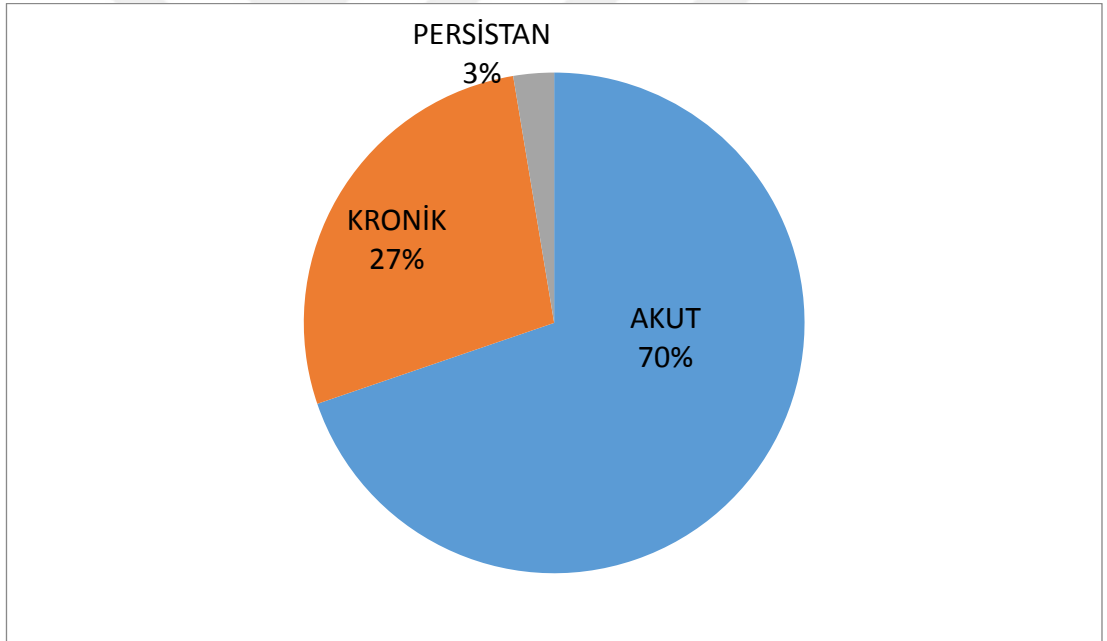
Şekil 7. İmmün Trombositopenik Purpura olgularının *H.pylori* antijen pozitifliği özelliklerinin dağılımı (Van, 2020)

Olguların %25,4'ü (n=126) EBV, %15,9'u (n=79) parvovirüs, %14,3'ü (n=71) mikoplazma, %4,2'si (n=21) kızamıkçık, %2,6'sı (n=13) HSV ve %0,8'i (n=4) CMV pozitif, %40,2'sinde (n=200) viral seroloji çalışılmamış, %19,9'unun (n=99) viral paneli (EBV, parvovirüs, mikoplazma, kızamıkçık, HSV, CMV) negatiftir. Olguların %6,6'sının (n=33) çölyak antikoru (25 olguda IgG, 8 olguda IgA, ve 7 olguda hem IgG hem IgA pozitif), %14,3'ünün (n=71) *H.pylori* antijeni pozitif. Ana ve anti-dsDNA %88,9 (n=172) olgunun negatif, iki kişide %1,1 pozitif.

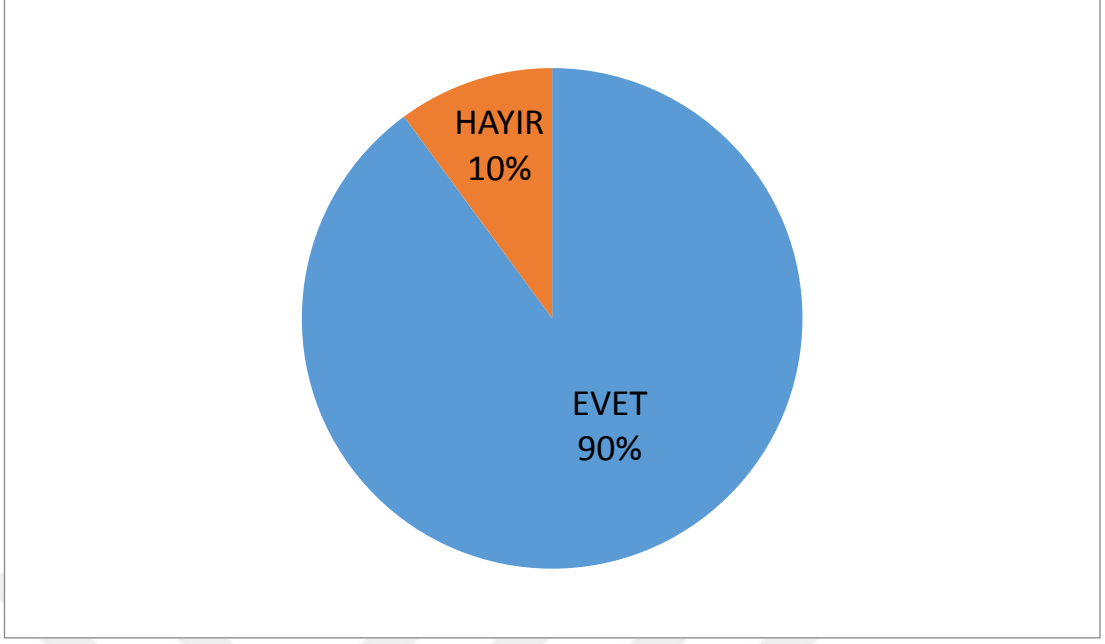
Tablo 12. İmmün Trombositopenik Purpura tipi ve remisyon gösterme sıklığının dağılımı (Van, 2020)

Değişkenler	Sayı	Yüzde	Remisyon	Yüzde
ITP tipi	n	%	n	%
Akut	353	70,1	353	100
Kronik	137	27,3	89	65
Persistan	13	2,6	13	100
Remisyon				
Evet	455	90,4		
Hayır	48	9,6		

ITP: İmmün Trombositopenik Purpura



Şekil 8. İmmün Trombositopenik Purpura tipinin dağılımı (Van, 2020)



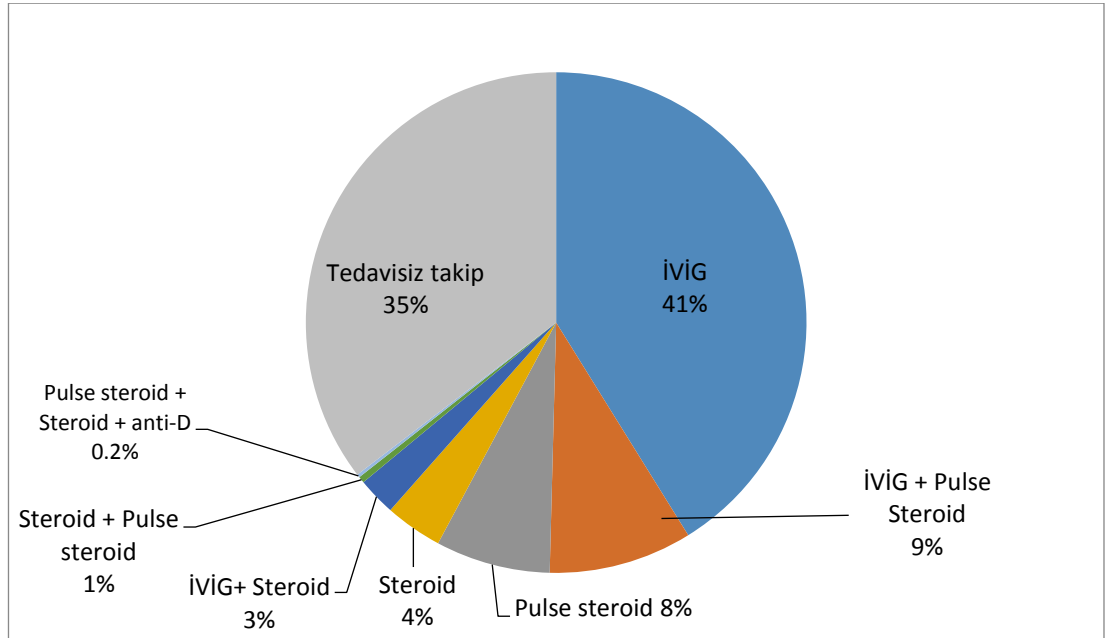
Şekil 9. İmmün Trombositopenik Purpura olgularının remisyon gösterme sıklığının dağılımı (Van, 2020)

İmmün Trombositopenik Purpura tanıli olguların %70,1'i (n=353) akut, %27,3'ü (n=137) kronik, %2,6'sı (n=13) persistan ITP'dir. Takiplerde olguların %90,4'ü (n=455) remisyona girmiştir.

Tablo 13. Akut İmmün Trombositopenik Purpura olgularının tedavi özelliklerinin dağılımı (Van, 2020)

Değişkenler	Sayı	Yüzde
Akut tedavi		
İViG	204	40,5
İViG + Pulse steroid	48	9,5
Pulse steroid	39	7,8
Düşük doz steroid	21	4,1
İViG + Düşük doz steroid	13	2,5
Düşük doz Steroid+ Pulse steroid	3	0,6
Pulse steroid +Düşük doz Steroid + Anti D	2	0,4
Tedavisiz takip edilen	172	34,6

İViG: İntravenöz İmmünglobülin



Şekil 10. Akut immün Trombositopenik Purpura olgularının tedavi özelliklerinin dağılımı (Van, 2020)

Akut ITP'li olguların tedavisinde %40,2'sine (n=204) İVİG, %9,5'ine (n=48) İVİG + pulse steroid, %7,8'sine (n=39) pulse steroid, %2,5'üne (n=13) İVİG +düşük doz steroid uygulanmış, %34,6'sına (n=172) herhangi bir tedavi verilmeden takip edilmiştir.

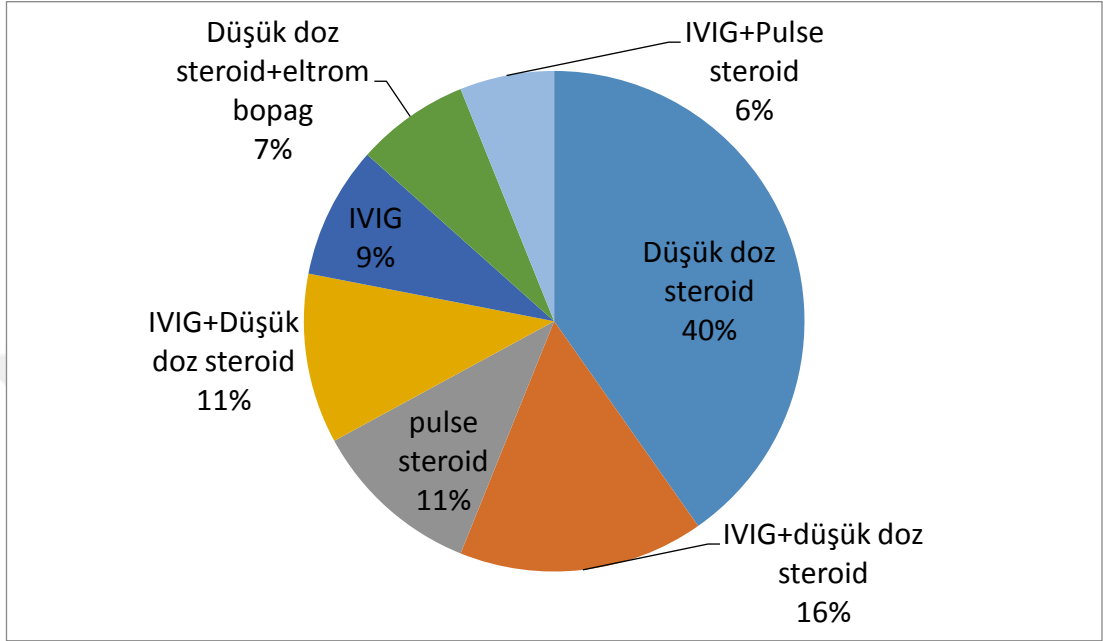


Tablo 14. Kronik İmmün Trombositopenik Purpura olgularının tedavi özelliklerinin dağılımı (Van, 2020)

Değişkenler	Sayı	Yüzde
Kronik tedavi		
Düşük doz steroid	33	6,6
İVİG + Düşük doz steroid	13	2,6
Pulse steroid	9	1,8
İVİG + Düşük doz steroid + Eltrombopag	9	1,8
İVİG	7	1,4
Düşük doz steroid + Eltrombopag	6	1,2
İVİG + Pulse steroid	5	1,0
Düşük doz steroid + Anti D	2	0,4
İVİG + Pulse steroid + Eltrombopag	2	0,4
İVİG + Pulse steroid + Düşük doz steroid	2	0,4
İVİG + Pulse steroid + Düşük doz steroid + Eltrombopag	2	0,4
İVİG + Düşük doz steroid + Anti D	2	0,4
İVİG + Düşük doz steroid + Anti D + Eltrombopag	2	0,4
Pulse steroid + Anti D + Rituksimab	2	0,4
Anti D	1	0,2
Pulse steroid + Anti D	1	0,2
Anti D + Mikofenolat mofetil	1	0,2
Anti D + Eltrombopag	1	0,2
İVİG + Pulse steroid + Anti D + Eltrombopag	1	0,2
İVİG + Pulse steroid + Anti D + Rituksimab	1	0,2
İVİG + Pulse steroid + Siklosporin + Eltrombopag	1	0,2
İVİG + Düşük doz steroid + Rituksimab	1	0,2
Ritüksimab	1	0,2
Tedavisiz takip edilen	31	6,2

İVİG: İntravenöz İmmünglobülin

Kronik ITP'li olguların tedavisinde %6,6'sına (n=33) düşük doz steroid, %2,6'sına (n=13) İVİG + Düşük doz steroid, %1,8'ine (n=9) pulse steroid, %1,8'ine (n=9) İVİG + düşük doz steroid + Eltrombopag, %1,4'üne (n=7) İVİG verilmiş, %6,2'sine (n=31) herhangi bir tedavi verilmemiştir.



Tablo 15. İmmün Trombositopenik Purpura olgularında tedavi reddi ve gelişen bazı durumların dağılımı (Van, 2020)

Değişkenler	Sayı	Yüzde
Ek bilgi		
Tedavi reddi	2	0,4
Sol hemipleji gelişen	1	0,2
3 yıl sonra osteosarkom gelişen	1	0,2
İntrakranial kanama nedeniyle ex	1	0,2
Rituksimab allerjisi gelişen	1	0,2
Brusella tanısı alan	1	0,2
Wiskot aldrich tanısı alan	1	0,2
Kraniyal kanama	4	0,8

Olguların %0,4'ü (n=2) tedaviyi reddetmiştir. Tedavi sırasında 1'er olguda (%0,2); sol hemipleji, 3 yıl sonra osteosarkom, rituksimab alerjisi, brusella ve Wiskot Aldrich tanısı konulmuş ve 1 olgu intrakranial kanama nedeniyle ex olmuştur.



Tablo 16. İmmün Trombositopenik Purpura olgularında tanı yaşı ve bazı kan değerlerinin dağılımı (Van, 2020)

Değişkenler	Ortalama	SS	Ortanca	Minimum	Maksimum
Tanı yaşı	6,18	4,30	5,25	0,30	17,33
Platelet ($\times 10^3$)	26,66	26,47	15,00	0,00	96,00
CRP	7,19	12,37	3,00	2,97	109,00
Sedimentasyon	15,41	12,97	11,00	2,00	82,00
MPV	9,21	2,60	8,90	5,00	30,00
PDW	16,21	3,05	16,80	1,10	30,00
Vitamin B12	340,59	139,55	309,00	157,00	978,00
Anti-troglobulin	12,65	20,47	3,46	0,00	140,75
Anti-TPO	21,91	66,57	2,17	0,00	487,06

CRP: C-reaktif protein, MPV: Mean platelet volume, PDW: Platelet distribution width, TPO: Tirozin peroksidaz

Olguların Tanı anındaki yaş ortalaması $6,18 \pm 4,30$ 'dur. Ortalama trombosit değeri $26,66 \pm 26,47$, CRP $7,19 \pm 12,37$, sedimentasyon $15,41 \pm 12,97$, MPV $9,21 \pm 2,60$, PDW $16,21 \pm 3,05$ 'tir.

Tablo 17. İmmün Trombositopenik Purpura olgularında cinsiyet, tanı mevsimi ve ITP tipine göre remisyon sağlanma durumunun dağılımı (Van, 2020)

Değişkenler	Remisyon var		Remisyon yok		p
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Cinsiyet					
Erkek	243	92,7	19	7,3	0,034
Kadın	208	86,9	32	13,1	
Tanı Mevsimi					
Sonbahar	113	90,3	12	9,7	0,952
Kış	129	90,8	13	9,2	
İlkbahar	74	90,1	8	9,9	
Yaz	135	88,8	17	11,2	
ITP Tipi					
Akut	353	100,0			<0,001
Kronik	89	65,0	48	35,0	
Persistan	13	100,0	-	-	

ITP: İmmün Trombositopenik Purpura

Pearson's Ki-kare testi kullanılmıştır. $p < 0,05$ olması anlamlı kabul edilmiş, anlamlı değerler **kalın** olarak belirtilmiştir.

Erkek ITP olgularının %92,7'sinde (n=243), kadınların %86,9'unda (n=208) remisyon gelişmiştir. Erkek olgularda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla remisyon sağlanmıştır (p=0,034). Akut ITP'li olguların (n=353) ve Persistan ITP'li olguların(n=13) %100'ünde, kronik ITP'li olgularının %65'inde (n=89) remisyon sağlanmıştır. Tanı konulan mevsim remisyon sağlanma durumunu etkilememektedir (p=0,952).

Tablo 18. İmmün Trombositopenik Purpura olgularında aşı hikayesi, böcek ısırığı, ÜS YE, AGE, ASYE ve suç içe ğ i hikayesine göre remisyon sa ğ lanma durumunun da ğ ılımını (Van, 2020)

De ğ işkenler	Remisyon var		Remisyon yok		p
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Aşı hikayesi					
Var	16	100,0	-	-	0,390
Yok	430	89,6	50	10,4	
Böcek ısırığı					
Var	1	33,3	2	66,7	-
Yok	445	90,3	48	9,7	
ÜS YE					
Var	140	94,6	8	5,4	0,024*
Yok	306	87,9	42	12,1	
AGE					
Var	36	94,7	2	5,3	0,409
Yok	410	89,5	48	10,5	
ASYE					
Var	3	100,0	-	-	1,00*
Yok	443	89,9	50	10,1	
Suç içe ğ i					
Var	3	100,0	-	-	1,00*
Yok	443	89,9	50	10,1	

*Pearson's Ki-kare testi kullanılmıştır, di ğ er analizlerde Fisher Exact test kullanılmıştır. $p < 0,05$ olması anlamlı kabul edilmiş, anlamlı de ğ erler **kalın** olarak belirtilmiştir.

AGE: Akut gastroenterit, ASYE: Alt solunum yolu enfeksiyonu, ÜS YE: Üst solunum yolu enfeksiyonu

Hikâyesinde yakın zamanda böcek ısırığı olan olguların %33,3'ünde (n=1), böcek ısırığı olmayan olguların %90,3'ünde (n=445) remisyon sağlanmıştır (p=0,028). ÜSYE hikâyesi olan kişilerin %94,6'sında (n=140), olmayanların %87,9'unda (p=0,024) remisyon sağlanmıştır. Tanı anında veya yakın zamanda ÜSYE geçiren olgularda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla sıklıkta remisyon sağlanmıştır. Aşı hikâyesi olan 16 kişi, ASYE ve suçiçeği geçiren 3 kişinin tamamında remisyon sağlanmıştır.



Tablo 19. İmmün Trombositopenik Purpura olgularında görülen semptomlara göre remisyon sağlanma durumunun dağılımı (Van, 2020)

Değişkenler	Remisyon var		Remisyon yok		p
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Ekimoz					
Var	239	87,5	34	12,5	0,052
Yok	207	92,8	16	7,2	
Peteşi					
Var	92	92,0	8	8,0	0,439
Yok	354	89,4	42	10,6	
Epistaksis					
Var	91	84,3	17	15,7	0,027
Yok	355	91,5	33	8,5	
Diş eti kanaması					
Var	14	87,5	2	12,5	0,670*
Yok	432	90,0	48	10,0	
Hematüri					
Var	6	85,7	1	14,3	0,527*
Yok	440	90,0	49	10,0	
Rektal kanama					
Var	9	90,0	1	10,0	1,00*
Yok	437	89,9	49	10,1	
Hematemez					
Var	1	100,0	-	-	1,00*
Yok	445	89,9	50	10,1	
Menometroraji**					
Var	4	80,0	1	20,0	0,507*
Yok	202	87,1	30	12,9	
Kraniyal kanama					
Var	4	80,0	1	20,0	0,413*
Yok	442	90,0	49	10,0	

*Fisher Exact test kullanılmıştır, diğer analizlerde Pearson'ın Ki-kare testi kullanılmıştır. p<0,05 olması anlamlı kabul edilmiş, anlamlı değerler **kalin** olarak belirtilmiştir.**Menometroraji yüzdeleri sadece kadın olgular üzerinden hesaplanmıştır.

Tanı anındaki fizik muayenesinde epistaksis olan olguların %84,3'ünde (n=91), epistaksis olmayan olguların %91,5'inde (n=355) remisyon sağlanmıştır. Epistaksis bulgusu olmayan olgularda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla remisyon sağlanmıştır (p=0,027). Olgularda ekimoz, peteşi, diş eti kanaması, rektal kanama, menometroraji, hematüri, hematemez ve kraniyal kanama olması remisyon sağlanmasını etkilememektedir (p>0,05).



Tablo 20. İmmün Trombositopenik Purpura olgularında viral panel ve bazı antikorlara göre remisyon sağlanma durumunun dağılımı (Van, 2020)

Değişkenler	Remisyon var		Remisyon yok		p
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Parvovirüs					
Var	72	91,1	7	8,9	0,934
Yok	198	90,8	20	9,2	
Mikoplazma					
Var	62	87,3	9	12,7	0,228
Yok	208	92,0	18	8,0	
Kızamıkçık					
Var	19	90,5	2	9,5	1,00*
Yok	251	90,9	25	9,1	
EBV					
Var	113	89,7	13	10,3	0,528
Yok	157	91,8	14	8,2	
CMV					
Var	4	100,0	-	-	1,00*
Yok	266	90,8	27	9,2	
HSV					
Var	12	92,3	1	7,7	1,00*
Yok	258	90,8	26	9,2	
Çölyak antikorları					
Negatif	122	83,6	24	16,4	0,173*
Pozitif	31	93,9	2	6,1	
H. Pylori antijeni					
Negatif	55	76,4	17	23,6	0,221
Pozitif	60	84,5	11	15,5	

*Fisher Exact test kullanılmıştır, diğer analizlerde Pearson's Ki-kare testi kullanılmıştır.
CMV: Sitomegalovirü, EBV: Ebstein Barr Virüs, HSV: Herpes Simplex Virüs

Parvovirüs, mikoplazma, kızamıkçık, EBV, CMV, HSV, çölyak antikor ve H.pylori antijeni pozitifliği remisyon sağlanmasını etkilememiştir ($p>0,05$).

Tablo 21. İmmün Trombositopenik Purpura olgularının tanı yaşı ve bazı kan değerlerine göre remisyon sağlanma durumunun dağılımı (Van, 2020)

Değişkenler	Remisyon var		Remisyon yok		p
	Ortanca	Min-max	Ortanca	Min-max	
Tanı yaşı	4,67	0,00-17,25	7,58	2,00-17,75	<0,001
Platelet ($\times 10^3$)	18,0	0,0-96,0	9,0	0,0-64,0	<0,001
CRP	4,00	3,04-109,00	4,01	3,04-24,40	0,508
Sedimantasyon	12,00	2,00-82,00	9,00	3,00-40,00	0,012
MPV	8,70	5,00-30,00	9,90	5,00-26,00	<0,001
PDW	16,80	1,10-30,00	16,45	5,00-19,50	0,484
Vitamin B12	310,0	157,0-978,0	291,0	187,0-715,0	0,389
Anti-troglobulin	3,46	0,00-140,75	2,99	0,48-37,69	0,343
Anti-TPO	2,04	0,00-487,06	4,74	0,06-37,34	0,241

*Mann Whitney-U testi kullanılmıştır. $p < 0,05$ olması anlamlı kabul edilmiş, anlamlı değerler **kalin** olarak belirtilmiştir.

CRP: C-reaktif protein, MPV: Mean platelet volume, PDW: Platelet distribution width, TPO: Tirozin peroksidaz

Remisyon sağlanan olguların tanı anındaki yaş ortancası 4,67 (0,0-17,3), remisyon sağlanmayanların 7,58 (2,0-17,75)'dir ($p < 0,001$). Tanı anındaki kan parametrelerinden Platelet sayısı ortancası remisyon sağlanan olgularda 18,0 (0,0-96,0) $\times 10^3$, sağlanmayanlarda 9,0 (0,0-34,0) $\times 10^3$ ($p < 0,001$), sedimantasyon değer ortancası remisyon sağlananlarda 12,0 (2,0-82,0), sağlanmayanlarda 9,0 (3,0-40,0) ($p = 0,012$), MPV değer ortancası remisyon sağlananlarda 8,70 (5,0-30,0), sağlanmayanlarda 9,9 (5,0-26,0)'dir. Tanı yaşı ve MPV değeri daha düşük olan, platelet sayısı ve sedimantasyon değeri daha yüksek olan olguların istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla remisyona girdiği saptandı ($p < 0,05$). Olguların CRP, PDW, vitamin B12, Anti-troglobulin, Anti-TPO değerleri remisyon durumunu etkilememektedir ($p > 0,05$).

Tablo 22. İmmün Trombositopenik Purpura başlangıç tedavilerine göre yanıt durumunun dağılımı (Van, 2020)

Değişkenler	Yanıtlı		Yanıtız		Toplam		p
	n	%*	n	%*	n	%**	
Pulse steroid	34	79,1	9	20,9	43	8,6	0.026
Düşük doz steroid	20	83,3	4	16,7	24	4,8	0.027
IVIG	190	83,4	38	16,6	228	45,8	0.01
IVIG + Düşük doz steroid	7	58,3	5	42,7	12	2,4	
IVIG + Pulse steroid	25	56,8	19	43,2	44	8,8	
Anti-D	-	-	1	100,0	1	0,2	

*Satır yüzdesi verilmiştir

**Sütun yüzdesi verilmiştir

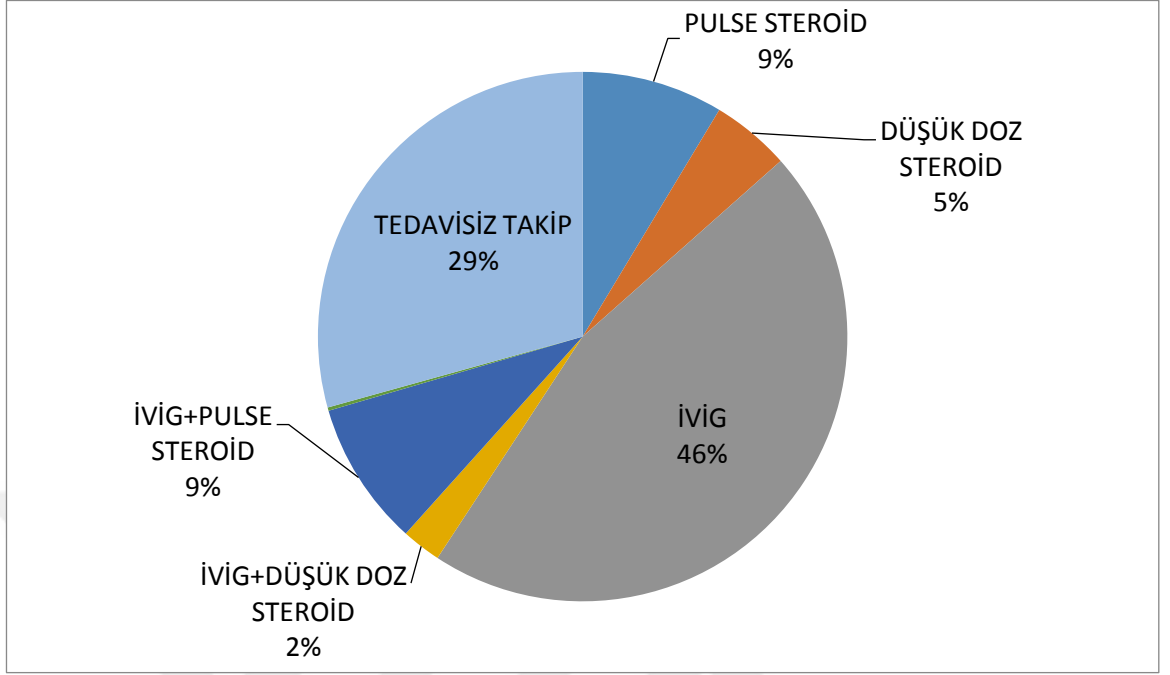
İTP’li 498 olgudan ilk tedavide pulse steroid verilen olgu sayısı 43 (%8,6), düşük doz steroid verilen olgu sayısı 20 (%4,8), İVİG verilen olgu sayısı 228 (%45,8), whin-ro verilen olgu sayısı bir (%0,2), düşük doz steroid + İVİG verilen olgu sayısı 12 (%2,4), pulse steroid + ivig verilen olgu sayısı 44 (%8,8) idi (Şekil 11).

Başlangıç tedavisinde pulse steroid verilen 43 olgudan 34’ü (%79,1) tam yanıtlı ve 9’u (%20,9) yanıtız idi. Düşük doz steroid verilen 24 olgudan 20’si (%83,3) yanıtlı, dördü (%16,7) yanıtız idi. İVİG verilen 228 olgudan 190’ı (%83,4) yanıtlı, 38’i (%16,6) yanıtızdı. Whin-ro verilen bir olgu (%100,0) yanıtızdı. Düşük doz Steroid + İVİG alan 12 olgudan yedisi(%58,3) yanıtlı, beşi (%42,7) yanıtızdı. pulse Steroid + İVİG alan 44 olgudan 25’i (%56,8) yanıtlı, 19’u (%43,2) yanıtızdı (Şekil 12) (tablo 22).

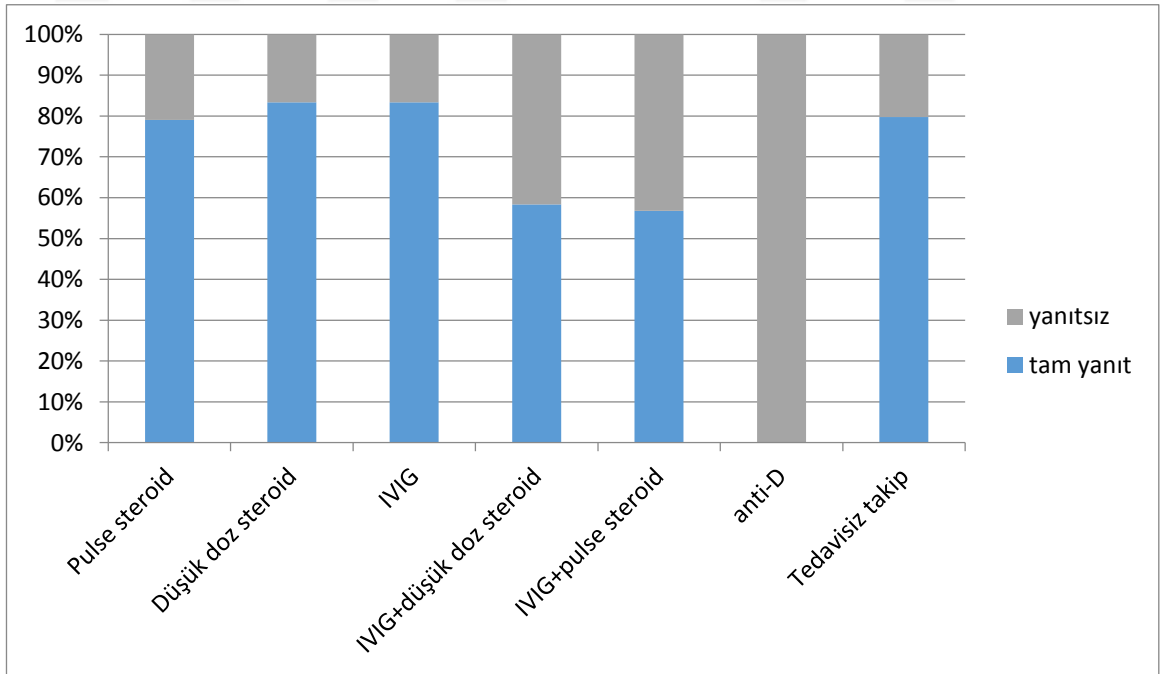
Başlangıç tedavilerine yanıt değerlendirildiğinde pulse steroid, düşük doz steroid ve ivig tedavilerinin birbirine benzer yanıt değerleri olduğu belirlenmiştir ($p>0,05$). IVIG+pulse steroid tedavisine yanıt, pulse steroid ($p=0,026$), düşük doz steroid ($p=0,027$), IVIG ($p=0,01$) verilen olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı

düzyde daha azdır. Ek olarak IVIG+standart doz steroid tedavisi, IVIG tedavisine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha az yanıt alınmıştır ($p=0,028$). anti-D tedavisi verilen gruptaki olgu sayısı yeterli olmadığı için istatistiksel analiz gerçekleştirilememiştir.





Şekil 11. İmmün Trombositopenik Purpura olgularının başlangıç tedavilerinin dağılımı (Van, 2020)



Şekil 12. İmmün Trombositopenik Purpura başlangıç tedavilerine göre yanıt durumunun yüzdesel dağılımı (Van, 2020)

Tablo 23. Kronik İmmün Trombositopenik Purpura olgularında tedaviye göre yanıt durumunun dağılımı (Van, 2020)

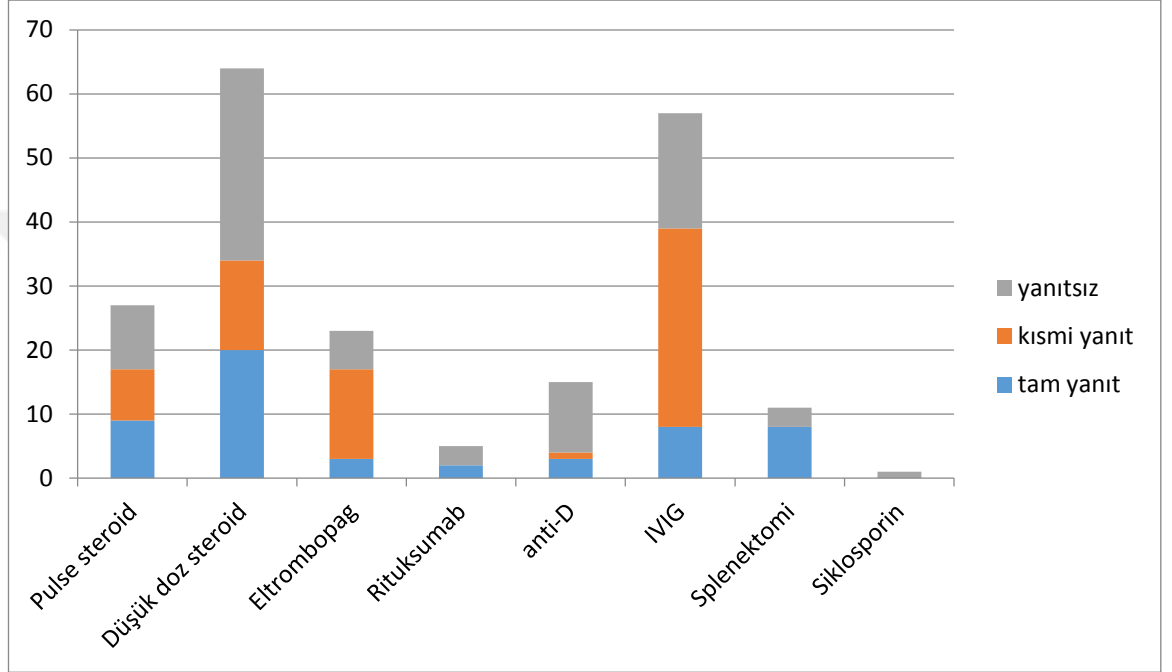
Kronik olgularda tedavi cevabı	Tam yanıt		Yanıtız		Kısmi yanıt		Toplam
	n	%	n	%	n	%	
Pulse steroid	9	33,3	10	37,0	8	29,6	27
Düşük doz steroid	20	31,3	30	46,9	14	21,9	64
Eltrombopag	3	13,0	6	26,1	14	60,9	23
Ritüksimab	2	40,0	3	60,0	-	-	5
Anti-D	3	20,0	11	74	1	6	15
IVIG	8	14,0	18	31,6	31	54,4	57
Splenektomi	8	72,7	3	27,8	-	-	11
Siklosporin	-	-	1	100,0	-	-	1

Kısmi yanıt Plt: 30.000-50.000 mm³ Tam yanıt plt:100.000 üzeri yanıtız plt:30.000 altı

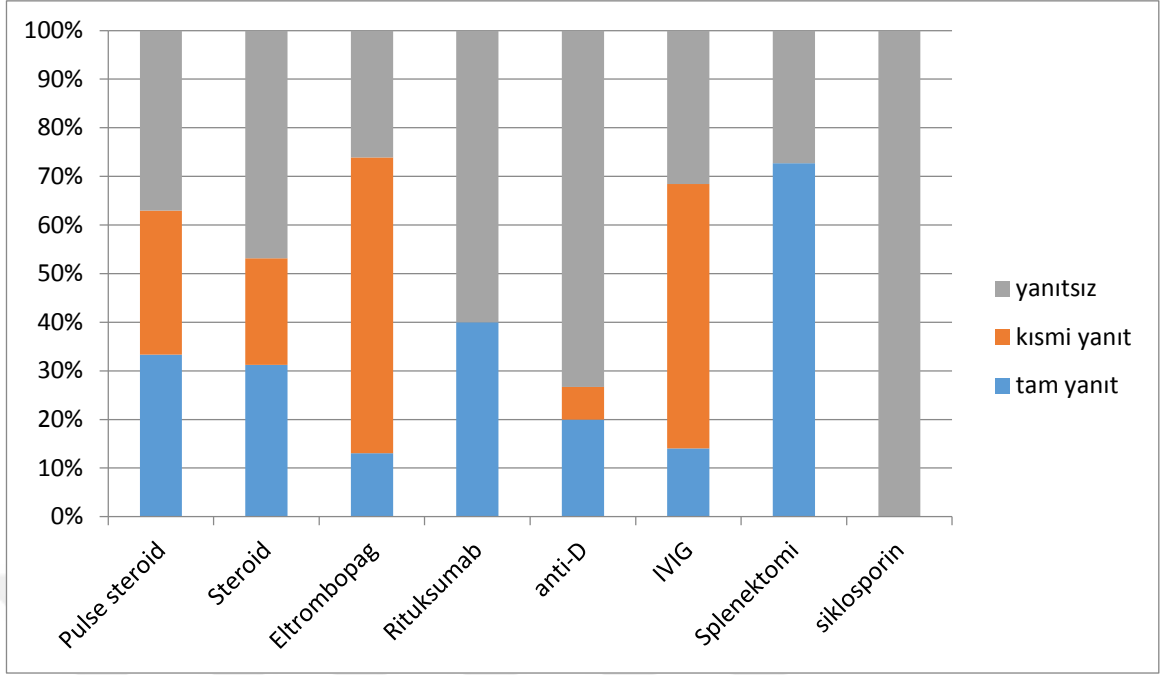
İTP'li 503 olgudan 137'si (%27,2) kronikleşti. Kronik İTP'li olgulardan takiplerde remisyona 88(%17,4) olgu girdi. 88 olgudan 9'u(%10) pulse steroid, 20 (%22) olgu düşük doz steroid, 3 (%3,4) olgu eltrombopag, 2 (%2,2) olgu ritüksimab, 2 (%2,2) olgu anti-D, 8 (%9) olgu ivig ve 8(%9) olgu ise splenektomi ile tam remisyona girdi.

Kronik İTP'li olgulardan 49'u (35,8) ise tam remisyona girmedi. Takiplerde kısmi yanıt alınan 68(%7,3) olgudan 33'ünde(%48) platelet değerleri tekrar 30.000 mm³ altına düştü. Pulse steroid verilen 27 olgudan 8'inde (%29) kısmi yanıt, 10'unda(%37) yanıtızdı. Düşük doz steroid verilen 64 olgudan 30'unda(%46) yanıtız, 14'ünde(%21) kısmi yanıt vardı. Eltrombopag verilen 23 olgudan 3'ünde (%13) tam, 14'ünde(%60)kısmi, 6'sında(%26) ise yanıtızdı. Ritüksimab verilen 5 olgudan 2'sinde(%40) tam, 3'ünde(%60) yanıtızdı. Anti-D verilen 15 olgudan 3'ünde(%20) tam yanıt, birinde(%6) kısmi yanıt, 11'inde(%74) yanıt alınamadı. IVIG verilen 57 olgudan 8'inde(%14) tam yanıt, 31'inde(%54) kısmi yanıt, 18'inde(%31) yanıtızdı. Siklosporin verilen bir olguda yanıt alınamadı. Kronik İTP'li olgularda alınan tedavi ve tedaviye yanıt oranları Tablo 24'te verilmiştir.

Anti-D uygulanan kronik ITP olgularında tedavi sonrası alınan yanıt, pulse steroid ($p=0,008$), steroid ($p=0,021$), eltrombopag ($p=0,01$), ivig ($p<0,01$) ve splenektomi ($p=0,007$) uygulanan olgulardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha az olmuştur. Kronik ITP’de Anti D ile rituksimab tedavileri arasında anlamlı fark yoktur ($p=0,371$). Diğer tedavilerin birbirine üstünlüğü bulunmamaktadır ($p>0,005$).



Şekil 13. Kronik İmmün Trombositopenik Purpura olgularında tedaviye göre yanıt durumunun sayısal dağılımı (Van, 2020)



Şekil 14. Kronik İmmün Trombositopenik Purpura olgularında tedaviye göre yanıt durumunun yüzdesel dağılımı (Van, 2020)

Tedaviye yanıtız 11 olguda splenektomi yapıldı. Bu olgulardan yedisinde (%63,6) splenektomi sonrası tam yanıt alındı ve nüks gelişmedi. 4 olguda yanıt alınmadı. Splenektomi olan olguların üçü (%27,3) erkek, sekizi (%72,7) kız idi. Ortalama yaşları 12.3 yıl (9-17 yıl) idi. Splenektomi yapılan tüm olgulara en az bir ay öncesinde pnömokok, meningokok, *H. influenza* aşıları yapıldı. Splenektomi sonrası sepsis ve başka bir komplikasyon saptanmadı. Tüm vakalar penisilin profilaksisine alındı, aşuların 5 yılda bir tekrarlanması planlandı ve bu konuda ailelere bilgi verildi.

Splenektomiye yanıtızlık değerlendirildiğinde; olguların ikisi erkek, ikisi kızdı. İlk tedavi olarak ik olguya steroid +ivig, bir olguya steroid, bir olguya steroid + pulse steroid verilmişti. Başvuru anındaki trombosit sayıları 16.000, 8.000, 4.000 ve 3.000 /mm³ idi. Yaşları 10, 11, 13, ve 17 yıl idi. İki olgu ilkbahar, iki olgu sonbaharda tanı almıştı.

Tablo 24. Splenektomi yapılan İmmün Trombositopenik Purpura olgularının özellikleri (Van, 2020)

OLGU	Cinsiyet	Yaş	Mevsim	Tanı anında Plt sayısı	CRP	sedim	Mpv	Viral seroloji	Çölyak antikorları	H.pylori antijeni	başlangıç tedavisi	Kronik dönem tedavi	Splenktomi sonrası remisyon
1	Erkek	17	İlkbahar	16.000	3	3	12,6	Negatif	Negatif	Negatif	İvig +steroid	Steroid	Yok
2	Kadın	10	İlkbahar	8.000	3	5	11,6	Negatif	Negatif	Pozitif	Steroid	Steroid	Yok
3	Kadın	13	Sonbahar	4000	3	5	10,1	Negatif	Negatif	Pozitif	İvig+ steroid	İvig+pulse steroid+eltrombopag	Yok
4	Erkek	11	İlkbahar	3000	3	5	10,5	Negatif		Negatif	Pulse steroid+steroid	Steroid+ıvig+eltrombopag	Yok
5	Kadın	12	Sonbahar	9	3	4	8	Negatif	Negatif	Negatif	İvig	İvig+steroid+pulse steroid	Var
6	Kadın	12	Kış	8	3	5	13	Negatif	Negatif	Pozitif	İvig	Steroid	Var
7	Kadın	9	Yaz	8	3	5	11,6	Negatif	Negatif	Negatif	Pulse steroid	Steroid	Var
8	Kadın	16	Sonbahar	13	3	17	9,2	Negatif	Negatif	Negatif	İvig	Steroid	Var
9	Erkek	13	Kış	12	19	30	10,8	Negatif	Negatif	Negatif	İvig	İvig+pulse steroid	Var
10	Erkek	9	İlkbahar	66	.	.	7,9	Negatif	Negatif	Negatif	Steroid	İvig+eltrombopag	Var
11	Kadın	12	Sonbahar	9	3	4	8			Negatif	İvig+steroid	İvig+pulse steroid+eltrombopag+anti d	Var

5. TARTIŞMA

En sık karşılaşılan kan hastalıklarından biri olan İTP'nin klinikte görülen özelliklerinin saptanması, tanısı konulduktan sonra hastaların doğru şekilde tedavi edilmesi ve yönetilmesi önemlidir. Belirlenen semptomlar ve prognostik faktörlere göre prognozun tahmin edilebilmesi ile tedavi şekillendirilebilir ve uygun tedavi sonrasında daha iyi sonuçlar alınabilir. Bir üniversite hastanesinin pediyatrik hematoloji bölümünde İTP tanısı konulan çocukların retrospektif olarak incelendiği bu çalışmada; İTP tanısı konulan çocuklar arasında erkeklerin, daha küçük yaşta tanı alanların, akut ya da persistan İTP'lerin, epistaksisi olmayanların, ÜSYE hikayesi olanların, tanı anında trombosit sayısı ve sedim değeri daha yüksek ve MPV değeri daha düşük olanların remisyon sıklığının daha fazla olduğu tespit edilmiştir.

Daha önce yapılan birçok çalışmada İTP tanı ve tedavisini etkileyen değişkenler incelenmiştir. Bu çalışmalarda İTP tanılı çocuklar için bildirilen olumsuz prognostik faktörlerden birisi kadın cinsiyettir. Çalışmamızda İTP hastaları arasında erkek/kız oranı birbirine yakındır (%52/48). Remisyon değerlendirildiğinde ise, erkeklerin %93'ünde, kızların %87'sinde; sonuç olarak, kızlarda anlamlı düzeyde daha az sıklıkta remisyon sağlandığı belirlenmiştir. Literatürde yapılan birçok çalışmanın sonuçları da benzerdir. Zeller ve arkadaşları çok merkezli olarak gerçekleştirdikleri gözlemsel prospektif çalışmalarında 506 İTP hastasını incelemiş, kızlarda özellikle de 7 yaşından büyük olanlarda daha az sıklıkta remisyon sağlandığını, bu hastaların kronikleşme durumlarının anlamlı düzeyde daha fazla olduğunu bildirmiştir (125). Yakın zamanda yapılan bir sistematik derleme ve meta-analizde, Heitink-Polle ve ark. ileri yaşın (> 11 yaş), daha yüksek trombosit sayısının ($\geq 20 \times 10^9 / L$), sinsi başlangıçlı semptomların, önceki enfeksiyon veya aşı öyküsünün bulunmamasının yanısıra kadın cinsiyetin kronik İTP gelişmesini öngördüğünü bildirmiştir (126). Yapılan birçok çalışmada çalışmamızla uyumlu olarak kadın cinsiyette daha olumsuz sonuçları bildirdiği gösterilse de, cinsiyetler arası farklılığın saptanmadığı çalışmalarda vardır (127). Farhangi H ve ark. yapmış olduğu 2 yaş altında İTP tanısı almış 187 çocuğu içeren retrospektif çalışmada İTP prognozu ileri yaş ve aşı hikayesi ile anlamlı bulunmuş, kız ve erkek çocuklarda akut, persistan ve kronik vakalarda anlamlı fark saptanmamıştır (128). Sonuçlara

genel olarak bakıldığında ise kadın ITP olgularında remisyonun ve kronik ITP gelişmesinin erkeklere göre daha olumsuz olduğu söylenebilir.

Çocukluk çağı ITP'si üzerine yapılan çalışmaların hemen hepsinde hastaların yaşının tedavi sonuçlarına etkisi incelenmiştir. Çalışmamızda da bu amaçla yapılan analizlerde remisyon gelişen hastaların ITP tanı yaşının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha küçük olduğu belirlendi. Kıtalararası Çocukluk ITP Çalışma Grubu araştırmacıları, kronik ITP'nin 10 yaşın üzerindeki çocuklarda (%47,3) bebeklerden (%23,1) anlamlı düzeyde daha fazla sıklıkta geliştiğini gözlemlemişlerdir (19). Bir başka büyük, çok merkezli çalışmada, Glanz ve arkadaşları 10 yaşındaki çocukların kronik ITP geliştirme riskinin 2 yaşındaki hastalara göre daha yüksek olduğunu saptamıştır (129). Makis ve ark. Yunanistan'da yaptıkları retrospektif tek merkezli çalışmalarında yeni tanı konmuş akut / persistan ITP tanısı alan çocukların genel olarak 10 yaşın altında olduğunu ve kronik hastalığı olan çocuklarda 10 yaşın altında tanı oranının anlamlı derecede düşük olduğunu bildirmiştir. Bu nedenle, artan yaşın, özellikle ergenliğin kroniklik ile ilişkili olduğunu ileri sürmüş, daha yüksek yaşın olumsuz bir prognostik faktör olduğunu tespit etmiştir (130). Donato ve arkadaşları, Arjantin'de yaptıkları çalışmada 275 ITP olgusunu değerlendirmişler ve bebeklerde %90 gibi yüksek bir remisyon sıklığının olduğunu, daha büyük çocukların ise %69'unda remisyonun sağlandığını bildirmişlerdir. Buna karşılık, ergenlik çağındaki olguların yalnızca yarısında remisyon sağlandığının, bunun da daha genç çocuklarla karşılaştırıldığında kötü prognoz göstergesi olarak değerlendirilebileceğini ileri sürmüşlerdir (18). Çalışmamızın ve yapılan diğer birçok çalışmanın sonuçları göz önünde bulundurulduğunda, ITP tanısı alan hastaların tanı yaşı arttıkça hastaların remisyon girme sıklığı azalmakta ve hastalığın kronik seyretme sıklığının arttığı söylenebilir.

Geçirilmiş enfeksiyon hastalıkları ve tanı anında eşlik eden enfeksiyonlar ITP prognozuna ve remisyonuna etki etmektedir. Çalışmamızda da bu amaçla hastaların birçok hastalık açısından serum antikor değerleri incelenmiştir. Ayrıca tanı anında hastalarda enfektif hastalık hikayesi ve ilgili kan değerleri de kaydedilmiştir. Bu değerlendirmeler sonucunda ÜSYE hikayesi olan ve sedimanasyon değeri daha fazla olan hastaların anlamlı düzeyde daha fazla sıklıkta remisyon girdiği belirlenmiştir. ITP tanısı öncesinde geçirilen çeşitli enfeksiyonlar çocukluk çağı ITP'sinde sık

rastlanan bir bulgu olarak bildirilmiştir. Elfafy ve arkadaşlarının ITP hastalığının prediktörlerini saptamak amacıyla yaptıkları geniş kapsamlı ve tek merkezli çalışmada, yeni tanı konmuş akut ve persistan ITP olgularının yarısından fazlasında yakın zamanda enfeksiyon hikayesi olduğunu, buna karşın kronik ITP olgularının yaklaşık 4'te 1'inde yakın zamanda enfeksiyon hikayesi olduğunu saptamışlardır. Sonuç olarak hastalığın prognozunda yakın zamanda geçirilen enfeksiyon hastalıklarının bulunmasının olumlu bir etkisi olduğunu ileri sürmüşlerdir (131). Glanz ve ark. kronik ITP belirleyicilerini araştırdıkları toplum tabanlı kohort çalışmasında, yakın zamanda tanı konmuş enfeksiyon öyküsü olan hastaların, ilgili öyküsü olmayan hastalara göre kronik ITP gelişme olasılıklarının daha düşük olduğunu rapor etmiştir (Rölatif risk: 0,44) (129). Yapılan birçok farklı çalışmada da benzer şekilde yakın zamanda geçirilen enfeksiyonların prognozu olumlu şekilde etkilediği bildirilmiştir (130). Çocukluk çağıında bulaşıcı hastalıklara neden olan ve yaygın olarak görülen viral ajanlar potansiyel olarak akut ve kendini sınırlayan özelliklere sahip antiplatelet antikörlara ve ITP'ye yol açan geçici bir immünolojik deregölasyona neden olabilir. Bu durumun olası bir nedeni olarak ileri sürülen "moleküler taklit teorisi", patojen antijenler ve trombositler arasındaki benzerlikler nedeniyle, hastanın lenfositlerinden geçici antiplatelet antikör üretimi temeline dayanmaktadır. Üretilen bu antiplatelet antikörlar sınırlı bir süre içerisinde hastaların trombositlerine saldırmakta ve ITP tablosu oluşmaktadır. Bu durumun "sınırlı bir süre içerisinde" gerçekleşmesi bu sonuçları açıklamaktadır (132). Genel olarak viral ajanlar ITP olgularında olumlu sonuçlarla ilişkili bulunsa da, bağışıklık sistemi üzerinde daha kronik ve kalıcı etkiye sahip olabilen sitomegalovirüs olgularında bu durumdan bahsedilemeyeceğini bildiren çalışmalar da mevcuttur (133). Bu çalışmalar haricinde yapılan birçok çalışmada da benzer sonuçlar bildirilmiştir (134). Çalışmamızda görülen eritrosit sedimentasyon hızındaki artışın da geçirilen enfeksiyona sekonder ortaya çıktığı ve bu nedenle, hem sedimentasyon artışının hem de geçirilen ÜSYE öyküsünün daha fazla sıklıkta remisyon ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Immün trombositopenik purpura olgularında tanı anındaki trombosit sayısının remisyon ve kronikleşmeyi öngörebileceğini bildiren birçok çalışma bulunmaktadır. Bu amaçla çalışmamızda da ITP olgularının başlangıç trombosit değerleri incelenmiş

ve remisyona sağlanan hastaların anlamlı düzeyde daha yüksek platelet sayısına sahip olduğu saptanmıştır. Tanıda trombosit sayısı ITP seyrinin önemli bir laboratuvar öngörücüsüdür. Lowe ve Buchanan'ın çalışmasında, tanıdaki ortalama trombosit sayısı kronik ITP olgularında $21 \times 10^9/L$, yeni teşhis edilen akut ITP'de $5,5 \times 10^9/L$ olarak saptanmıştır. Çalışmada trombosit sayısının artışı ile kronikleşmenin pozitif yönde ilişki gösterdiği bildirilmiştir (21). Glanz ve ark. 10 yaşın üzerinde olan olguların tanı anında trombosit sayısının artmasının ($>20 \times 10^9/L$) kronikleşmeyi 4 kat arttırdığını bildirmiştir. Ayrıca, $30 \times 10^9/L$ 'nin üzerindeki trombosit kesim noktasında, aynı riskin 11 kat olduğunu saptamıştır (129). Bruin ve arkadaşları çok merkezli prospektif gözlemsel çalışmalarında 63 ITP hastasını incelemiş, $10 \times 10^9/L$ üzerinde platelete sahip olan ve enfeksiyon hikayesi olmayan hastaların anlamlı düzeyde daha az sıklıkta remisyona girdiğini bildirmiştir (135). Makis ve ark.'da çalışmasında, kronik ITP tanısı olan hastaların çoğunun tanı sırasında $10 \times 10^9/L$ 'nin üzerinde trombosit sayısına sahip olduğunu tespit etmiştir (130). Bu çalışmalara karşın geniş kapsamlı bir çalışmada Bennett ve ark. trombosit sayısının ITP prognozu ile ilişkili olmadığını bildirmiştir (119). Çalışmamızda ise literatürden farklı olarak remisyona giren olguların tanı anındaki trombosit sayısı anlamlı düzeyde daha fazla çıkmıştır.

Trombosit sayısındaki azalma ile ilişkili olan mukozal kanama ITP'nin önemli bir komplikasyonudur ve ciddi olgularda trombosit sayısını arttırmak için tedavi gerekebilir. Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı bir sonuç olarak belirlenen trombosit sayısı/remisyon ilişkisinde olduğu gibi, trombosit sayısından etkilenen epistaksis görülme durumu/remisyon ilişkisi de diğer çalışmalardan farklı sonuçlar elde edilmiştir. Epistaksis görülen olguların %88'inde, epistaksis görülmeyen olguların %93'ünde remisyona sağlanmıştır. Diğer mukozal kanama bulgularında ise remisyona ile anlamlı ilişki saptanmamıştır. Birçok çalışma, akut dönemde hastalığın ciddiyeti ile ilişkili olduğu düşünülse de, mukozal kanamanın kısa bir hastalık süresi ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Elalfy ve ark. tanıda mukozal kanama öyküsünün en sık akut hastalık ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Çalışmalarında akut ITP tanılı 224 çocuktan %31'inde mukozal kanama saptanırken, kronik ITP tanılı 120 çocuğun sadece %7'sinde mukozal membran kanaması olduğunu belirlemişlerdir (131). Yapılan birçok farklı çalışmada da benzer ilişki gösterilmiştir (129).

Yapılan çalışmalarda diğer laboratuvar bulguları daha az sıklıkta çalışılmıştır, ancak gelecekteki çalışmalarda İTP ile diğer laboratuvar bulgularının kapsamlı ve detaylı incelemesi tanı ve tedavi açısından önemli olabilir. Deel ve ark. ve Ahmed ve ark. iki farklı çalışmada, kronik İTP hastalarının tanı anındaki lenfosit sayılarının akut ve persistan İTP hastalarına göre anlamlı derecede düşük olduğunu bildirmiştir (136,137). Biz bu durumun tanı anında geçirilen enfeksiyon hikayesi ile paralel görüldüğü kanaatindeyiz. Enfeksiyon geçirmeyen İTP hastalarının lenfosit sayısı daha düşük olduğu için kötü prognozla ilişkilendirilmiş olabilir. Yapılan diğer araştırmalarda farklı antikorlar ile İTP ilişkisi nadiren incelenmiştir. Heinke-Polle'nin meta-analiz ve sistemik derlemesinde, tanı anında ANA'yı inceleyen 3 farklı araştırmada ANA pozitifliği ile prognoz arasında ilişki saptandığı bildirilmiştir (126). Ek olarak yapılan birçok farklı çalışmada ise Hb, trombosit antikorları, kemik iliği aspirasyon sonuçları ve MPV gibi diğer değişkenlerinde prognoz ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (126). Bizim çalışmamızda ilgili antikor bütün olgularda çalışılmasa da, kayıtları olan olgularda antikor pozitiflikleri ile remisyon arasında herhangi ilişki tespit edilmemiştir. Sadece MPV ile remisyon arasında bir ilişki olduğu gözlenmiştir.

İTP, aşı uygulamasını takiben ortaya çıkabilen ve aşı kullanımını sınırlayabilen bir yan etki olarak görülebilmektedir. Aşı karıştırlarını belirttiği en önemli nedenler, aşı güvenliğiyle ilgili endişelerdir. Hangi aşı sonrası takip yapılması gerektiği, gerçek insidansı ve şiddeti, kronik hastalık riski veya aynı aşıya ait yeni dozlardan sonra rekürrens olasılığı hakkında bilgiler sınırlıdır. Elde edilen veriler, aşılama sonrası İTP'nin çok nadir olduğunu ve kanıtlanmış bir neden-sonuç ilişkisinin olduğu tek aşının, her 100.000 aşı dozunda 1 ila 3 çocukta ortaya çıkabilecek kızamık, kabakulak ve kızamıkçık (MMR) aşısı olduğunu açıkça göstermektedir. DSÖ yaptığı aşı araştırmasında kızamık-kabakulak içeren aşılardan sonra farklılıklarının İTP'nin görülme sıklığı oranını belirlediği görülmüştür. Suş spesifik analizlerde Schwarz, Edmonston-Zagreb, ve Enders'Edmonston suşları içeren kızamık aşılarında anlamlı oranda artmış İTP riski rapor edilmiştir (138). Literatürde bu çalışmayı destekleyen, kızamık içeren aşılama sonrası artmış İTP riskini gösteren farklı çalışmalar da bulunmaktadır. O'Leary ve ark. kızamık içeren aşının ilk dozunun uygulanmasının ardından İTP görülme insidans hızı milyonda 5

olarak bildirmiştir, ek olarak MMR ve kızamık-rubella aşılarının da bu çerçevede düşünülmesi gerektiği belirtilmiştir (139). Bununla birlikte birkaç çalışmada da Rubella enfeksiyonu ve İTP arasındaki ilişki gösterilmiştir (140). Pediatrik yaş grubunda bildirilen bir olgu raporunda mevsimsel trivalent inaktif influenza aşısı uygulanan hastada, 3 yıl boyunca her seferinde aşı uygulaması sonrası 1 hafta içinde İTP geliştiği bildirilmiştir. Bu çalışma influenza aşısının pediatrik hastalarda İTP gelişmesine neden olduğu bildiren ilk çalışmadır (141). Çalışmamızda olguların %59,8'inde viral seroloji incelenmiştir. Pozitif olduğu belirlenen serolojik değişkenler ile remisyon arasındaki ilişki incelendiğinde hiçbir değişken için anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu çalışmada bütün olgularda seroloji çalışılmamış olması bir kısıtlılık olarak söylenebilir. Yapılan çalışmalarda aşı ile İTP ilişkisi gösterilse de çalışmamızda aşı hikayesi incelenmiş ve bu iki değişken arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Bununla birlikte İTP insidansı, aşının önlediği doğal hastalıklardan önemli ölçüde daha düşüktür. Kronik İTP'li çocuklarda, aşının risk-yarar oranının toplumdaki kızamık riskine göre değerlendirilerek aşı yapılmasına karar verilmesi önerilmektedir (26).

İmmün trombositopenik purpura, trombosit yüzeyine otoantikor bağlanması ve sonrasında trombosit yıkımı ile giden otoimmün kanama bozukluğu olduğu düşünüldüğünde çeşitli organizmalar insan antijenlerinin özelliklerini taklit edebilir ve otoantikor üretimini tetikleyebilir. Bu organizmalardan biri H.pylori'dir. Çocuklarda H.pylori enfeksiyonunun İTP ile prevalansı ve ilişkisini değerlendiren bir çalışmada İTP tanılı çocukların gaitası incelenmiştir. İTP'li grupta sağlıklı kontrollere göre gaita HP-Ag antijeni anlamlı oranda farklı bulunmuş ve İTP'li çocuklara üre-nefes testi ve dışkıda HP antijeni tetkiklerinin yapılması önerilmiştir (23). Yine başka bir çalışmada, İTP'li çocukların, daha yüksek bir H.pylori enfeksiyon oranına sahip oldukları ve İTP'nin patogenezinde yer alabileceği sonucuna varılmıştır. Bu çalışmada H.pylori tedavisinin, İTP tedavisinin etkinliğinin artmasına ve İTP'de nükslerin azaltılmasına yardımcı olabileceği iddia edilmektedir (142). Çalışmamızda H.pylori antijeni bakılan olguların yaklaşık yarısında negatif sonuç geldiği belirlenmiş, remisyon sağlanması ile H.pylori varlığı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

İTP’de ilk tedavi kronikleşme ile ilişkili olabilmektedir. Tamminga ve ark. çalışmasında İVİG alan olguların daha az sıklıkta kronikleştiğini bildirmiştir (143). Beck ve ark. yaptığı 576 vakalık bir çalışmada kronikleşme oranı İVİG sonrası %18 iken, kortikosteroid sonrası % 25 bulunmuştur (89). Farklı bir çalışmada ilk tedavide yüksek doz steroid verilen 139 olgunun 48’i (%34.5), İVİG verilen 10 olgunun biri (%10) ve tedavisiz izlemdeki 33 olgunun 17’sinin (%51.5) kronikleştiği bildirilmiştir (144). Çalışmamızda ise yüksek doz steroid verilen 43 olgunun 9’u (%20,9), düşük doz steroid verilen 24 olgunun 4’ü, (%20,8), İVİG verilen 228 olgunun 38’i (%16,3) kronikleşti. Ayrıca anti-D verilen bir olgu, standart doz steroid + İVİG alan 12 olgunun beşi (%42,3), pulse steroid + İVİG alan 44 olgunun 19’u (%56,8), tedavisiz izlenen 146 olgunun 34’ü (%23,3) kronikleşti.

Çalışmamızda başlangıç tedavisine göre İTP olgularında yanıt durumu incelenmiştir. Literatürde bu konuda yapılan çalışmalar arasında, Özsoylu’unun yaptığı bir çalışmada yüksek doz steroid ile 6 ay sonunda %90 tam yanıt alındığını bildirilmiştir (145). Farklı bir çalışmada yüksek doz steroid tedavisi alan 91 hastanın 73’ü (%80.2) tam yanıtlı, yedisi (%20.8) yanıtız bulunmuş (144). Çalışmamızda ise İTP’li hastalarda ilk tedavide yüksek doz steroid verilen 43 hastadan 34’ü (%79,1) tam yanıtlı, 9’u (%20,9) yanıtız idi. Yapılan çalışmalarda standart doz steroid kullanımı da incelenmiştir. Buchanan ve ark. 27 vakalık çalışmasında (2 mg/kg/gün 14-21 gün) steroid kullanımının 7. gün sonunda plesebodan daha etkili olduğu saptanmıştır (146). Imbach ve arkadaşlarının 94 vakalık çalışmasında (60 mg/m²/gün 21 gün) steroid kullanımına tam remisyon % 77 bulunmuştur (147). Mazzucconi ve arkadaşlarının 61 vakalık çalışmasında (1.5 mg/kg/gün 1 ay veya trombosit normal seviyeye gelene kadar) steroid kullanımı sonucu % 83 tam yanıt elde edilmiştir (148). Çalışmamızda da standart doz steroid verilen 24 olgudan 20’si (%83,3) tam yanıtlı, 4’ü (%16,7) yanıtız idi.

Çalışmamızda kronik İTP olgularında tedavi yanıtı da incelenmiştir. Literatürde bu konuda yapılan araştırmalar arasında, Yıldırım ve ark.’ın çalışmasında kronik İTP’li hastalarda yüksek doz metilprednizolon uygulanan 17 hastanın yedisinde (%41,1) geçici yanıt görülmüştür (149). Yetgin ve ark.’ın yaptığı retrospektif bir çalışmada kronik İTP’li hastalarda yüksek doz metilprednizolon tedavisine erken cevap % 69.3 bulunmuştur (150). Kıraç’ın çalışmasında kronik

İTP'li hastalarda 166 yüksek doz steroid kür tedavisinden % 19,8'i tam yanıtli, % 57,8'i kısmi yanıtli ve %22,4'ü yanıtısız olduğu bildirilmiş (144). Çalışmamızda ise kronik İTP'li olgularda yüksek doz steroid alan 27 olgudan u'u (%33,8) tam yanıtli, 8'i (%29,6) kısmi yanıtli, 10'u (%37,0) yanıtısızdı. Kronik ITP hastalarında standart doz steroid ile yanıt ilişkisi de incelenmiştir. Bu konuda Yıldırım ve ark.'ın çalışmasında standart dozda steroid tedavisi uygulanan kronik İTP'li 43 hastanın sekizinde (%18,6) geçici yanıt grlmştir (149). Khalifa ve ark.'nın çalışmasında kronik İTP'li hastalara düşük doz steroid verildiğinde, tam yanıt %30, kısmi yanıt % 20 ve yanıtısızlık % 50 oranında bulunmuştur (151). Geriye dönük bir çalışmada kronik İTP'li hastalarda düşük dozda steroid yanıtı % 48,3 bulunmuştur (150). Çalışmamızda ise standart doz steroid verilen 64 olgudan 30 (%46,8) olgu yanıtısız, 14 (%21,9) olgu kısmi yanıtli, 20 (%31,3) olgu tam yanıtliydi.

Kronik ITP'de diğer bir tedavi IVIG verilmesidir. Bu konuda yapılan Kır'ın çalışmasında 21 kronik İTP'li hastanın beşi (%12) tam yanıtli, 23' (%56) kısmi yanıtli ve 13' (%32) yanıtısız bulunmuştur (144). Yıldırım ve ark.'ın çalışmasında İVİG verilen kronik İTP'li 16 hastadan beşinde (%31) geçici yanıt alınmıştır (149). Bussel ve ark.'ın yaptığı çalışmada İVİG alan 12 vakanın beşinde (%42) takipte tam yanıt alındığı grlmştir (152). Farklı bir çalışmada kronik İTP'li sekiz hastaya İVİG verilmiş ve ikisinde (%25) tam yanıt, ikisinde (%25) kısmi yanıt görülmüş (151). Çalışmamızda ise kronik İTP'li hastalarda İVİG tedavisi alan 57 hastadan 8'inde(%14,0) tam yanıt, 31'inde (%54,4) kısmi yanıt, 18'inde (%31,6) yanıtısızdı. IVIG ile kronik ITP tedavisinde elde edilen yanıt sıklıklarının literatürde yapılan çalışmalara benzer olduğu grlmştir.

Daha önce yapılan çalışmalar incelendiğinde, düşük doz steroid + İVİG kombinasyonunun ITP tedavisinde sonuçlarını değerlendiren çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. Gereiğe ve ark. İTP'li 148 hastayı e ayırarak bir gruba yüksek doz metil prednizolon, bir gruba İVİG ve diğer gruba steroid + İVİG verilmiştir. İlk 24 saatteki yanıtlar karşılaştırıldığında kombine tedavi daha etkin, İVİG en az etkin bulunmuştur (153). Farklı bir çalışmada steroid + İVİG tedavisi alan kronik İTP'li hastalarda dokuz kr tedaviden  (%34) tam yanıtli ve altısının (%66) yanıtısız olduğu bildirilmiştir (144). Çalışmamızda ise pulse steroid + İVİG alan 44 hastadan 23' (%52,3) tam yanıtli, 2'si (%4,5) kısmi yanıtli ve 19' (%43,2) yanıtısızdı. Ayrıca

standart doz steroid + İVİG alan 12 hastadan altısı (%50,0) tam yanıt, biri (%8,3) kısmi yanıt ve beşi (%42,7) yanıtızdı.

ITP tedavisinde kullanılan tedaviler arasında Anti-D'de bulunmaktadır. Andrew ve ark.'ın çok merkezli kohort çalışmasında Rh(+) kronik İTP'li hastalarda 25-55 ug/kg dozunda anti-D uygulanmış, 7 gün içinde 25 hastadan 18'inde (%72) tam yanıt alındığı bildirilmiştir (154,155). Bussel ve ark. anti-D ile başarı oranını % 51 olarak rapor etmişlerdir (156). Türkiye'de Ünsal ve ark. diğer tedavi yöntemlerine cevap vermeyen 11 kronik İTP li hastaya whin-ro vermişler ve % 18 oranında başarı elde ettiklerini bildirmişlerdir (157). Kıracı'nın çalışmasında ise kronik İTP'li hastalarda 20 kür tedaviden sonra üçünde (%15) tam yanıt, yedisinde (%35) kısmi yanıt ve 10'unda yanıt alınmadığı bildirilmiştir (144). Çalışmamızda ise başlangıç tedavisi olarak Whin-ro verilen bir hasta (%100,0) yanıtızdı.

Blanchete ve Carcao tarafından yayınlanan bir çalışmada akut İTP'li çocuklarda hiçbir trombosit yükseltici tedaviye gerek duyulmaksızın 2/3 vakanın spontan remisyona girdiği bildirilmiştir (158). Çocuklarda 1948 yılından 1987 yılına kadar yapılan tüm çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde, 1693 vakanın % 83'ünün tedavisiz tam remisyona girdiği görülmüştür (159,160). Künhe ve ark.'ın yayınladığı prospektif çalışmada tedavisiz izlem, İVİG, kortikosteroid verilen hastalarda tam remisyon oranları değerlendirilmiş ve tedavisiz izlem hastalarında spontan remisyon oranı % 68 olarak bildirilmiştir (19). Literatürdeki çalışmalara benzer olarak çalışmamızda da tedavisiz izlemdeki 146 hastadan 109'u (%74,7) remisyona grimiş ve 37'si (%25,3) remisyona girmemişti.

Kronik ITP olgularında ritüksimab kullanımı da olumlu sonuçlar göstermektedir. Çocuk ve ergenlerde ritüksimabın prospektif çalışmalarının erken sonuçları önceki tedavilere dirençli İTP'li hastalarda %30'un üzerinde ümit verici cevap oranları olduğunu göstermiştir (161,162). Ancak literatürdeki yanıt oranları birbirinden farklıdır. Taube ve ark. 22 vakalık çalışmasında tek doz ritüksimab sonrası tam cevap %32, kısmi cevap %27 ve cevapsızlık %41 olarak saptanmıştır (163). Wang ve ark. tarafından 24 kronik İTP'li vakada ritüksimabın etkinlik ve güvenilirliğini araştırdıkları bir çalışmada tam cevap % 63, kısmi cevap % 8, hafif

cevap % 8 ve cevapsızlık %3 olarak saptanmıştır (100). Çalışmamızda ise ritüksimab tedavisi verilen kronik 5 hastadan 2 (%40) hasta tam, 3 (%60) hasta yanıtızsıdı.

Splenektomi ITP tedavisinde kullanılan bir yöntemdir. Bu tedavinin tercih edilmesinin nedeni, dalağın anti-trombosit antikorlarının yapıldığı ve retikuloendoteliyal sistem tarafından trombositlerin yıkıldığı organ olmasıdır. Splenektomi sonrası yanıt konusunda çeşitli çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir (164). Genel olarak İTP'li hastaların splenektomi ile %70-80 oranında remisyona girdiği görülmüştür (81,165–167). Şayet daha önce steroid ve İVİG tedavisine iyi yanıt alınmışsa splenektomiye yanıt oranı %80-90'lara çıkmaktadır (165). Çalışmamızda ise tedaviye yanıtızsız ve splenektomi yapılan 11 hastadan yedisinde (%63,6) splenektomi sonrası tam yanıt alındı ve nüks gelişmedi. Dört (%36,4) hastada yanıt alınmadı.

Genel olarak ITP için risk faktörleri değerlendiren çalışmalar incelendiğinde çalışmamıza benzer risk faktörlerinin remisyon ve kronikleşme açısından önemli olduğu vurgulanmıştır. Bu konuda birçok çalışma bulunmaktadır. İskandinav Pediatrik Hematoloji ve Onkoloji Derneği ITP Çalışma Grubu, ITP hastalarında remisyon gelişimini öngörmek için bazı prognostik faktörler belirlemiştir. Bu faktörler arasında hastaların tanı yaşı, başlangıç semptomları, önceki enfeksiyon geçmişi, başlangıç trombosit sayısı ve cinsiyet değişkenlerini kullanarak bir prognoz tahmin sistemi önermeye çalışmışlardır (63). Jung ve arkadaşları 2016 yılında tek merkezde 10 yıllık deneyimlerini yayınladıkları çalışmalarında çocuklarda ITP olgularında prognostik faktörleri incelemiştir. Çalışma sonucunda, hastaların %86'sının tedavi sonrası ilk yıl içerisinde remisyona girdiğini, daha yaşlı olanların, öncesinde enfeksiyon hikayesi olmayanların, daha ciddi semptomları olanların, trombosit sayısı daha fazla olanların daha kötü prognoza sahip olduğunu bildirmiştir (168). Makis ve ark. 2017 yılında, çalışmamıza benzer bir çalışmada 10 yaşından büyük olan çocukların ve başlangıçta sinsi semptomlara sahip olanların daha fazla sıklıkta kronik ITP'ye ilerlediğini bildirmiştir (130). Chotsampancharoen ve arkadaşları 2017 yılında yaptıkları tek merkezli retrospektif çalışmada çocuklardan oluşan 417 ITP hastasının sonuçlarını değerlendirmiştir. Yaş için kesim noktasını 5 aldıkları çalışmada, 5 yaş ve üzerinde olan, sinsi semptomlarla başlayan, tanı sonrası 4.haftada kaydedilen trombosit sayısı 100.000 ve üzerinde olan hastaların 12 ay

içerisindeki remisyon sıklığının daha düşük olduğunu bildirmiştir (118). Heitink-Polle ve arkadaşları, 2009-2015 yılları arasında 100 IVIG verilen ve 100 IVIG verilmeyen ITP hastasını dahil ederek gerçekleştirdikleri randomize kontrollü çalışmalarında 10 yaşın üzerinde olan, sinsi başlangıçlı, mukozal kanamanın görülmediği, daha düşük lökosit ve lenfosit sayısına sahip olan ve IVIG tedavisine 1 hafta içinde yanıt vermediği değerlendirilen hastaların daha fazla kronikleştiğini bildirmiştir. Ek olarak IVIG tedavisinin kronikleşmeye etki etmediğini ileri sürmüştür (126). Bennet ve arkadaşları 2017 yılında 1239 ITP hastasının sonuçlarını değerlendirdikleri prospektif gözlemsel çalışmalarında, 10 yaş üzerinde olan hastaların, ilk 12 ay içerisinde daha az sıklıkta kanama görülen hastaların daha kötü prognoz gösterdiği ve kronikleşme eğiliminde olduğunu bildirmiştir. Ayrıca IVIG + steroid kombinasyonunun kronikleşme açısından koruyucu olduğunu tespit etmişlerdir (119,169). Revel-Vilk 2013 yılında 312 ITP hastasının sonuçlarını retrospektif olarak değerlendirdikleri çalışmalarında birçok değişkeni incelemiş ve sadece yaşı 10 ve üzerinde olan kişilerin ve sinsi başlangıçlı olguların daha kötü prognoza sahip olduğunu bildirmiştir (170). Akbayram ve ark. 2011 yılında yaptıkları tek merkezli retrospektif çalışmada 260 ITP hastasını değerlendirmiş ve 10 yaşından büyük, enfeksiyon hikayesi olmayan ve daha fazla platelet sayısına sahip hastaların anlamlı düzeyde daha fazla kronikleşme eğiliminde olduğunu bildirmiştir (171). Çok merkezli olarak gerçekleştirilen retrospektif bir çalışmada Bansal ve arkadaşları 675 ITP hastasını değerlendirmişler ve 8 yaşından daha büyük olma ve erkek cinsiyette olmanın daha kötü prognoz ile ilişkili olduğunu saptamışlardır (120). Elfafy ve arkadaşları 2010 yılında yayınlanan çok merkezli retrospektif çalışmalarında 409 ITP hastasını değerlendirmiş, 10 yaş üzeri, $20 \times 10^9/L$ 'den yüksek platelet sayısı, sinsi başlangıç, mukozal kanamanın olmaması ve enfeksiyon hikayesinin olmamasının kronikleşmede etkili olduğunu bildirmiştir (131). Donato ve ark. 2009 yılında yaptıkları çok merkezli retrospektif çalışmada 1683 ITP hastasını incelemiş ve 9 yaş üzerinde olmak, $10 \times 10^9/L$ üzerinde platelet, geçirilmiş enfeksiyon hikayesi bulunmamasını kötü prognoz ile ilişkilendirmişlerdir. Ek olarak infantların kronik hastalık açısından en düşük riske sahip olduğunu tespit etmişlerdir (18). Tamminga ve arkadaşları 2009 yılında yayınlanan çok merkezli prospektif çalışmada 2605 hastayı değerlendirmiş, yaşın artması, $20 \times 10^9/L$ üzerinde platelet

sayısı, enfeksiyon hikayesi bulunmamasını kronik hastalık ile ilişkilendirirmiş, ek olarak IVIG tedavisi verilen çocuklarda, daha düşük olasılıkla kronik ITP geliştiğini ileri sürmüştür (143). Sonuç olarak hemen bütün çalışmalarda benzer faktörler incelenmiş ve birbirine yakın sonuçlar bildirilmiştir.

Bu çalışmada hasta verileri retrospektif olarak toplanmıştır. Retrospektif çalışmaların doğası gereği bazı kısıtlılıkları olabilmektedir. Yeterli güce sahip prospektif bir klinik araştırmanın tasarımı ise fazla sayıda hasta gerektirmektedir. Özellikle kronik ITP nadir görülen bir hastalık olduğundan, tek bir merkezde prospektif klinik araştırma için gerekli sayıları oluşturmak zordur. Bununla birlikte, geniş ve çok merkezli çalışmaları tamamlamak insan gücü, zaman ve maddi açıdan oldukça zordur (169). Bu nedenle, ITP'de prognostik faktörleri araştıran çalışmaların çoğu prospektif gözlemsel çalışmalardan veya retrospektif çalışmalardan oluşmaktadır. Sınırlı sayıda hastanın değerlendirildiği tek merkezli çalışmalarda, bulgular tüm hastalar için genellenememektedir. Son on yılda yayınlanan birçok ITP çalışmasında, hasta özelliklerini değerlendirmek, kronik hastalığı tanımlamak, yanıtları ölçmek ve sonuçları rapor etmek için genellikle birbirinden farklı ölçütler ve kesim noktaları kullanılmıştır (169). Bu nedenle ortaya çıkan heterojenlik nedeniyle sonuçların yorumlanması ve klinik pratikte uygulanması zorlaşmaktadır. ITP Uluslararası Çalışma Grubu, ITP araştırmasına uyum getirmek amacıyla ITP'nin tanı ve yönetimi için terminolojinin standartlaştırılmasını tavsiye etmiştir (2). Getirilen bu standardizasyon gelecekteki çalışma tasarımlarında ve sonuçların yorumlanmasında yararlı olabilir, ancak çocuklarda görülen ITP olgularını içerek daha eski çalışmalar ile karşılaştırma konusunda hala sınırlı kalmaktadır. Bazı çalışmalarda incelenen değişkenler ve sonuçlarına, bir diğer çalışmada farklı özellikleri ile yer verilmesi ya da hiç yer verilmemesi nedeniyle çalışmalar arası karşılaştırmalar yapılamamaktadır (169). Bu duruma örnek olarak, Heitink-Polle ve ark. 1975'ten 2013'e kadar çocukluk çağı ITP'si konusunda yayınlanmış 54 makalenin sistemik derleme ve meta-analizini yaptıkları çalışmalarında, ANA titresi gibi ITP hastalığında potansiyel prediktör olabilecek değişkenlerin sadece birkaç çalışmada rapor edildiğini ve ortalama trombosit sayısı gibi yaygın temel ölçümlerin bile sadece 54 makaleden 18'inde bildirildiğini, ek olarak makaleler arası çok farklı kesim noktaları olduğunu saptamıştır (121). Gelecek yapılacak çalışmalarda yeni

geliştirilen standardizasyonların kullanılması ve daha detaylı karşılaştırmaların yapılabilmesiyle, çalışmaların sonuçları klinik pratikte daha rahat uygulanabilir olacaktır. Çalışmaların gerçekleştirilmesi ve yorumlanmasındaki bu kısıtlılıklara rağmen, ITP’de progresyonun tahmin edilebilmesi açısından tanımlanan mevcut kanıtlar hastalık yönetimi ve hasta yaşam kalitesi için değerlidir (169).

Kısıtlılıklar

Bu çalışmanın çeşitli kısıtlı yönleri bulunmaktadır. Araştırma tek merkezde belirli bir zaman aralığında takip edilen hastaların katılımıyla gerçekleştirildiği için genellenebilirliği sınırlıdır. Çalışmanın retrospektif dizaynı nedeniyle eksik verileri olan hastaların sonuçları değerlendirilememiştir. Özellikle viral seroloji, antikor verileri ve bazı kan değerleri gibi eksik değerlerin varlığı eksik ve yanlış çıkarımlara neden olmuş olabilir. Hastalara verilen tedaviler genellikle çoklu ilaçları içerdiği için, ilaçlara spesifik analizler gerçekleştirilememiştir. Hastaların tanı tarihlerinin farklı olması nedeniyle, tanı anından çalışmanın yapıldığı zamana kadar geçen süre her hasta için farklıdır. Bu nedenle hastaların ilaç kullanma ve takip süreleri belirli gruplar arasında birbirinden farklı olmuş ve sonuçları etkilemiş olabilir.

6. SONUÇ

Van Dursun Odabaşı Tıp Merkezi Hastanesi Pediatrik Hematoloji Polikliniği'nde 1 Ocak 2013- 31 Eylül 2019 tarihleri arasında ITP tanısı alan 503 hastanın verilerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi amacıyla yapılan bu çalışmanın sonuçları şu şekildedir:

- ✓ Olguların %52,3'ü (n=263) erkek, %47,7'si kızdır (n=240). ITP tanısı sıklık sırasına göre %30,7 (n=153) yaz, %28,2 (n=142) kış, %24,8 (n=125) sonbahar, %16,3 (n=82) ilkbahar mevsiminde konmuştur.
- ✓ Olguların tanı anında veya yakın zamanda %29,8'inde (n=148) ÜSYE, %7,6'sında (n=38) AGE, %3,2'sinde (n=16) aşı hikayesi vardır. Semptomlar incelendiğinde %54,9'unda (n=273) ekimoz, %21,7'sinde (n=108) epistaksis, %20,3'ünde (n=101) peteşi bulunmaktadır. Kemik iliği aspirasyonu incelenen 167 kişinin de (%33,6) sonucu normaldir.
- ✓ Olguların %25,4'ü (n=126) EBV, %15,9'u (n=79) parvovirüs, %14,3'ü (n=71) mikoplazma, %4,2'si (n=21) kızamıkçık, %2,6'sı (n=13) HSV ve %0,8'i (n=4) CMV pozitif, %40,2'sinin (n=200) viral seroloji çalışılmamış, %19,9'unun (n=99) viral paneli negatifti. Olguların %6,6'sında (n=33) çölyak antikorları (doku transglutaminaz IgA, doku transglutaminaz IgG) %14,3'ünde (n=71) H.pylori antijeni pozitifdir. Ana ve anti-dsDNA bakılan 174 hastanın ikisinde pozitifdir.
- ✓ İmmün Trombositopenik Purpura tanılı hastaların %70,1'i (n=353) akut, %27,6'sı (n=137) kronik, %2,6'sı (n=13) persistan ITP'dir. Takiplerde olguların %90,4'si (n=455) remisyona girmiştir.
- ✓ Başlangıç tedavisinde olguların %40,5'sine (n=204) İVİG, %9,5'ine (n=48) İVİG + pulse steroid, %7,8'sine (n=39) pulse steroid, %2,5'ine (n=13) İVİG + steroid uygulanmış, %34,6'sına (n=172) herhangi tedavi verilmemiştir.
- ✓ Kronik ITP'li hastaların tedavisinde olguların %6,6'sına (n=33) düşük doz steroid, %2,6'sına (n=13) İVİG +düşük doz steroid, %1,8'ine (n=9) pulse steroid, %1,8'ine (n=9) İVİG + düşük doz steroid + Eltrombopag, %1,4'üne (n=7) İVİG verilmiş, %34,6'sine (n=172) herhangi tedavi verilmemiştir.

- ✓ Hastaların %0,4'ü (n=2) tedaviyi reddetmiştir. Tedavi sırasında birer hastada (%0,2); sol hemipleji, 3 yıl sonra osteosarkom, rituksimab alerjisi, brusella ve Wiskot Aldrich tanısı konulmuş ve 1 hasta intrakranial kanama nedeniyle ex olmuştur.
- ✓ Tanı yaşı ortalama $6,18 \pm 4,30$ 'dur. Ortalama trombosit değeri $26,66 \pm 26,47$, CRP $7,19 \pm 12,37$, sedim $15,41 \pm 12,97$, MPV $9,21 \pm 2,60$, PDW $16,21 \pm 3,05$ 'tir.
- ✓ Kız cinsiyeti olan olguların istatistiksel olarak daha sık kronikleştiği ve daha az remisyona girdikleri saptandı ($p < 0,05$).
- ✓ Tanı anında veya yakın zamanda ÜSYE geçiren olgularda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla remisyona girdikleri saptanmıştır ($p = 0,024$).
- ✓ Tanı anında fizik muayenesinde epistaksis olmayan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla remisyon sağlanmıştır ($p = 0,027$). Hastalarda ekimoz, peteşi, diş eti kanaması, rektal kanama, menometroraji, hematüri, hematemez ve kraniyal kanama olması remisyon sağlanmasını etkilememektedir ($p > 0,05$).
- ✓ Tanı anında bakılan kan tetkiklerinde MPV değeri düşük, platelet sayısı ve sedimentasyon değeri yüksek olan hastaların istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla remisyona girdiği saptanmıştır ($p < 0,05$).
- ✓ Başlangıç tedavisine yanıt açısından pulse steroid, standart doz steroid ve IVIG tedavilerinde birbirine benzer yanıt alındığı belirlenmiştir ($p > 0,05$). Başlangıç tedavisinde IVIG+pulse steroid tedavisi sonrasında alınan yanıt, pulse steroid ($p = 0,026$), düşük doz steroid ($p = 0,027$), IVIG ($p < 0,001$) verilen hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha azdır. Ek olarak IVIG+standart doz steroid tedavisi alan olgular, IVIG tedavisine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha az remisyona girmiştir ($p = 0,028$). Anti-D grubunda hasta sayısı yeterli olmadığı için istatistiksel analiz gerçekleştirilememiştir.
- ✓ Anti-D uygulanan kronik ITP hastalarında yanıt, pulse steroid ($p = 0,008$), düşük doz steroid ($p = 0,021$), eltrombopag ($p = 0,001$), IVIG ($p < 0,001$) ve splenektomi ($p = 0,007$) uygulanan hastalardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha azdır. Kronik ITP'de Anti-D ile rituksimab tedavileri arasında

anlamli fark yoktur ($p=0,371$). Diğer tedavilerin birbirine üstünlüğü bulunmamaktadır ($p>0,005$).

- ✓ Tedaviye yanıtıız 11 hastada splenektomi yapıldı. Bu hastalardan yedisinde (%63,6) splenektomi sonrası tam yanıt alındı ve nüks gelişmedi. 4 hastada yanıt alınmadı.

Gelecekte bu konuda yapılacak prospektif çalışmalarda, çalışmamızın sonuçları göz önünde bulundurularak, remisyon olasılığının daha az olduğu grupların detaylı incelenmesi ile tedaviye yanıtı etkileyen durumların belirlenmesi sağlanabilir ve ITP tanısı konulan çocuklar arasında riskli gruplarda yer alanlar için farklı tedavi prosedürleri tercih edilebilir.

7. KAYNAKLAR

1. Ghoshal K, Bhattacharyya M. Overview of platelet physiology: its hemostatic and nonhemostatic role in disease pathogenesis. *Scientific World Journal* 2014; 781-857.
2. 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;
3. Bolton-Maggs PH, Moon I. Assessment of UK practice for management of acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura against published guidelines. *Lancet* 1997; 350(9078):620-3.
4. Smalisz-Skrzypczyk K, Romiszewski M, Matysiak M, Demkow U, Pawelec K. The influence of primary cytomegalovirus or Epstein-Barr virus infection on the course of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Advances in Clinical Science: Springer* 2015; 83-8.
5. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011; 117(16):4190-207.
6. Witmer CM, Lambert MP, O'Brien SH, Neunert C. Multicenter Cohort Study Comparing U.S. Management of Inpatient Pediatric Immune Thrombocytopenia to Current Treatment Guidelines. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63(7):1227-31.
7. Zaninetti C, Biino G, Noris P, Melazzini F, Civaschi E, Balduini CL. Personalized reference intervals for platelet count reduce the number of subjects with unexplained thrombocytopenia. *Haematologica* 2015; 100(9):338-40.
8. Stasi R. Pathophysiology and therapeutic options in primary immune thrombocytopenia. *Blood Transfus* 2011; 9(3):262-73.
9. Tan GC, Stalling M, Dennis G, Nunez M, Kahwash SB.

Pseudothrombocytopenia due to Platelet Clumping: A Case Report and Brief Review of the Literature. *Case Rep Hematol* 2016; 303-6476.

10. Derneği TH. İmmün Trombositopeni Tanı ve Tedavi Klavuzu. 2011; 3:51-2.
11. Yaprak I, Atabay B, Durak I, Turker M, Oniz H, Arun Ozer E. Variant clinical courses in children with immune thrombocytopenic purpura: Sixteen year experience of a single medical center. *Turk J Haematol* 2010; 27(3):147-55.
12. Stasi R, Newland AC. ITP: a historical perspective. *Br J Haematol* 2011; 153(4):437-50.
13. Freedman J. ITP: an overview of the conference and future directions with an abbreviated ITP history. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25(1):77-84.
14. Consolini R, Legitimo A, Caparello MC. The Centenary of Immune Thrombocytopenia - Part 1: Revising Nomenclature and Pathogenesis. *Front Pediatr* 2016; 4:102.
15. Kuhne T, Imbach P, Bolton-Maggs PH, Berchtold W, Blanchette V, Buchanan GR. Newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood: an observational study. *Lancet* 2001; 358(9299):2122-5.
16. Okubo Y, Handa A. Nationwide Trend Analysis of Pediatric Inpatients With Immune Thrombocytopenia in the United States. *J Pediatr Hematol Oncol* 2018.
17. Sutor AH, Harms A, Kaufmehl K. Acute immune thrombocytopenia (ITP) in childhood: retrospective and prospective survey in Germany. *Semin Thromb Hemost* 2001; 27(3):253-67.
18. Donato H, Picon A, Martinez M, Rapetti MC, Rosso A, Gomez S, et al. Demographic data, natural history, and prognostic factors of idiopathic thrombocytopenic purpura in children: a multicentered study from Argentina. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52(4):491-6.
19. Kuhne T, Buchanan GR, Zimmerman S, Michaels LA, Kohan R, Berchtold W, et al. A prospective comparative study of 2540 infants and children with newly diagnosed ITP from the Intercontinental Childhood ITP Study Group. *J*

- Pediatr 2003; 143(5):605-8.
20. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol* 2003; 574-96.
 21. Lowe EJ, Buchanan GR. Idiopathic thrombocytopenic purpura diagnosed during the second decade of life. *J Pediatr* 2002; 141(2):253-8.
 22. Pacifico L, Osborn JF, Tromba V, Romaggioli S, Bascetta S, Chiesa C. *Helicobacter pylori* infection and extragastric disorders in children: a critical update. *World J Gastroenterol* 2014; 20(6):1379-401.
 23. Abdollahi A, Shoar S, Ghasemi S, Zohreh OY. Is *Helicobacter pylori* infection a risk factor for idiopathic thrombocytopenic purpura in children? *Ann Afr Med* 2015; 14(4):177-81.
 24. Shah I. Immune thrombocytopenic purpura: a presentation of HIV infection. *J Int Assoc Provid AIDS Care* 2013; 12(2):95-7.
 25. Reese JA, Nguyen LP, Buchanan GR, Curtis BR, Terrell DR, Vesely SK, et al. Drug-induced thrombocytopenia in children. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60(12):1975-81.
 26. Cecinati V, Principi N, Brescia L, Giordano P, Esposito S. Vaccine administration and the development of immune thrombocytopenic purpura in children. *Hum Vaccin Immunother* 2013; 9(5):1158-62.
 27. Patuzzo G, Barbieri A, Tinazzi E, Veneri D, Argentino G, Moretta F, et al. Autoimmunity and infection in common variable immunodeficiency (CVID). *Autoimmun Rev* 2016; 15(9):877-82.
 28. Liu Y, Chen S, Sun Y, Lin Q, Liao X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of immune thrombocytopenia associated with autoimmune disease: a retrospective study. *Medicine* 2016; 95(50).
 29. Marta GN, de Campos FPF. Immune thrombocytopenia and autoimmune thyroid disease: a controversial overlap. *Autops Case Rep* 2015; 5(2):45.
 30. Li P, Huang P, Yang Y, Hao M, Peng H, Li F. Updated understanding of

- autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS). *Clin Rev Allergy Immunol* 2016; 50(1):55-63.
31. Stern M, Buser AS, Lohri A, Tichelli A, Nissen-Druey C. Autoimmunity and malignancy in hematology--more than an association. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007; 63(2):100-10.
 32. Balduini CL, Savoia A. Genetics of familial forms of thrombocytopenia. *Hum Genet* 2012; 131(12):1821-32.
 33. Buchbinder D, Nugent DJ, Fillipovich AH. Wiskott-Aldrich syndrome: diagnosis, current management, and emerging treatments. *Appl Clin Genet* 2014; 7:55.
 34. Wegman- Ostrosky T, Savage SA. The genomics of inherited bone marrow failure: from mechanism to the clinic. *Br J Haematol* 2017.
 35. Thomas AS, Mehta AB, Hughes DA. Diagnosing Gaucher disease: an on-going need for increased awareness amongst haematologists. *Blood Cells, Mol Dis.* 2013; 50(3):212-7.
 36. Wasserstein MP, Desnick RJ, Schuchman EH, Hossain S, Wallenstein S, Lamm C, et al. The natural history of type B Niemann-Pick disease: results from a 10-year longitudinal study. *Pediatr* 2004; 114(6):672-7.
 37. Price V. Auto-immune lymphoproliferative disorder and other secondary immune thrombocytopenias in childhood. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60(1):12-4.
 38. Bussel J RT. Disorders of platelets. 5th ed. London: Elsevier Inc; 2011.
 39. Johnsen J. Pathogenesis in immune thrombocytopenia: new insights. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012; 306-12.
 40. Audia S, Rossato M, Santegoets K, Spijkers S, Wichers C, Bekker C, et al. Splenic TFH expansion participates in B-cell differentiation and antiplatelet-antibody production during immune thrombocytopenia. *Blood* 2014; 124(18):2858-66.
 41. Nugent D, McMillan R, Nichol JL, Slichter SJ. Pathogenesis of chronic

- immune thrombocytopenia: increased platelet destruction and/or decreased platelet production. *Br J Haematol* 2009; 146(6):585-96.
42. Kuwana M, Okazaki Y, Kajihara M, Kaburaki J, Miyazaki H, Kawakami Y, et al. Autoantibody to c-Mpl in systemic lupus erythematosus: relationship to thrombocytopenia with megakaryocytic hypoplasia. *Arthritis Rheum* 2002; 46(8):2148-59.
 43. Verschoor A, Langer HF. Crosstalk between platelets and the complement system in immune protection and disease. *Thromb Haemost* 2013; 110(5):910-9.
 44. Peerschke EI, Yin W, Alpert DR, Roubey RA, Salmon JE, Ghebrehiwet B. Serum complement activation on heterologous platelets is associated with arterial thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies. *Lupus* 2009; 18.
 45. McKenzie CG, Guo L, Freedman J, Semple JW. Cellular immune dysfunction in immune thrombocytopenia (ITP). *Br J Haematol* 2013; 163(1):10-23.
 46. Legitimo A, Consolini R, Failli A, Orsini G, Spisni R. Dendritic cell defects in the colorectal cancer. *Hum Vaccin Immunother* 2014; 10(11):3224-35.
 47. Gilliet M, Cao W, Liu YJ. Plasmacytoid dendritic cells: sensing nucleic acids in viral infection and autoimmune diseases. *Nat Rev Immunol* 2008; 8(8):594-606.
 48. Saito A, Yokohama A, Osaki Y, Ogawa Y, Nakahashi H, Toyama K, et al. Circulating plasmacytoid dendritic cells in patients with primary and *Helicobacter pylori*-associated immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol* 2012; 88(4):340-9.
 49. Montoya M, Schiavoni G, Mattei F, Gresser I, Belardelli F, Borrow P, et al. Type I interferons produced by dendritic cells promote their phenotypic and functional activation. *Blood* 2002; 99(9):3263-71.
 50. Mathan TS, Figdor CG, Buschow SI. Human plasmacytoid dendritic cells: from molecules to intercellular communication network. *Front Immunol* 2013; 4:372.

51. Catani L, Fagioli ME, Tazzari PL, Ricci F, Curti A, Rovito M, et al. Dendritic cells of immune thrombocytopenic purpura (ITP) show increased capacity to present apoptotic platelets to T lymphocytes. *Exp Hematol* 2006; 34(7):879-87.
52. Zhong H, Bao W, Li X, Miller A, Seery C, Haq N, et al. CD16+ monocytes control T-cell subset development in immune thrombocytopenia. *Blood* 2012; 120(16):3326-35.
53. Zhang F, Chu X, Wang L, Zhu Y, Li L, Ma D, et al. Cell-mediated lysis of autologous platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Eur J Of Haematol* 2006; 76(5):427-31.
54. Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, Luning Prak ET. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood* 2009; 113(26):6511-21.
55. Chow L, Aslam R, Speck ER, Kim M, Cridland N, Webster ML, et al. A murine model of severe immune thrombocytopenia is induced by antibody- and CD8+ T cell-mediated responses that are differentially sensitive to therapy. *Blood* 2010; 115(6):1247-53.
56. Zhou H, Qiu JH, Wang T, Yu YY, Liu XN, Li X, et al. Interleukin 27 inhibits cytotoxic T-lymphocyte-mediated platelet destruction in primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2014; 124(22):3316-9.
57. Yacobovich J, Revel-Vilk S, Tamary H. Childhood immune thrombocytopenia--who will spontaneously recover? *Semin Hematol* 2013; 50(1):71-4.
58. Satoh T, Pandey JP, Okazaki Y, Yasuoka H, Kawakami Y, Ikeda Y, et al. Single nucleotide polymorphisms of the inflammatory cytokine genes in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2004; 124(6):796-801.
59. Yadav DK, Tripathi AK, Kumar A, Agarwal J, Prasad KN, Gupta D, et al. Association of TNF-alpha -308G>A and TNF-beta +252A>G genes polymorphisms with primary immune thrombocytopenia: a North Indian study. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2016; 27(7):791-6.

60. El Sissy MH, El Sissy AH, Elanwary S. Tumor necrosis factor- α -308G/A gene polymorphism in Egyptian children with immune thrombocytopenic purpura. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2014; 25(5):458-63.
61. Zhang B, Lo C, Shen L, Sood R, Jones C, Cusmano-Ozog K, et al. The role of vanin-1 and oxidative stress-related pathways in distinguishing acute and chronic pediatric ITP. *Blood* 2011; 117(17):4569-79.
62. Buchanan GR, Adix L. Grading of hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr* 2002; 141(5):683-8.
63. Edslev PW, Rosthoj 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. *Br J Haematol* 2007; 138(4):513-6.
64. Kuhne T, Imbach P. Management of children and adolescents with primary immune thrombocytopenia: controversies and solutions. *Vox Sang* 2013; 104(1):55-66.
65. Neunert C, Arnold DM. Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: a systematic review: reply. *J Thromb Haemost* 2015; 13(8):1522-3.
66. Consolini R, Costagliola G, Spatafora D. The Centenary of Immune Thrombocytopenia-Part 2: Revising Diagnostic and Therapeutic Approach. *Front Pediatr* 2017; 5:179.
67. Dumont P, Goussot V, David A, Lizard S, Riedinger JM. Identification and validation of a factor of commutability between platelet counts performed on EDTA and citrate. *Ann Biol Clin (Paris)* 2017; 75(1):61-6.
68. Balduini CL, Noris P. Mean platelet volume for distinguishing between inherited thrombocytopenias and immune thrombocytopenia--response to Began. *Br J Haematol* 2013; 163(3):413-4.
69. Adewoyin AS, Nwogoh B. Peripheral blood film - a review. *Ann Ib Postgrad Med* 2014; 12(2):71-9.

70. Drachman JG. Inherited thrombocytopenia: when a low platelet count does not mean ITP. *Blood* 2004; 103(2):390-8.
71. Jimenez MM, Guedan MJ, Martin LM, Campos JA, Martinez IR, Vilella CT. Measurement of reticulated platelets by simple flow cytometry: An indirect thrombocytopoietic marker. *Eur J Intern Med* 2006; 17(8):541-4.
72. Hoffmann JJ. Reticulated platelets: analytical aspects and clinical utility. *Clin Chem Lab Med* 2014; 52(8):1107-17.
73. Labarque V, Van Geet C. Clinical practice: immune thrombocytopenia in paediatrics. *Eur J Pediatr* 2014; 173(2):163-72.
74. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115(2):168-86.
75. Cooper N. A review of the management of childhood immune thrombocytopenia: how can we provide an evidence-based approach? *Br J Haematol* 2014; 165(6):756-67.
76. Ahmad Z, Durrani NU, Hazir T. Bone marrow examination in ITP in children: is it mandatory? *J Coll Physicians Surg Pak.* 2007; 17(6):347-9.
77. Geddis AE, Balduini CL. Diagnosis of immune thrombocytopenic purpura in children. *Curr Opin Hematol* 2007; 14(5):520-5.
78. Neunert CE, Buchanan GR, Imbach P, Bolton-Maggs PH, Bennett CM, Neufeld EJ, et al. Severe hemorrhage in children with newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 2008; 112(10):4003-8.
79. Bolton-Maggs PH, Dickerhoff R, Vora AJ. The nontreatment of childhood ITP (or “the art of medicine consists of amusing the patient until nature cures the disease”). *Semin Thromb Hemost* 2001; 27(3):269-75.
80. Buchanan GR, de Alarcon PA, Feig SA, Gilchrist GS, Lukens JN, Moertel CL, et al. Acute idiopathic thrombocytopenic purpura--management in childhood. *Blood* 1997; 89(4):1464-5.
81. George JN, Woolf SH, Raskob GE, Wasser JS, Aledort LM, Ballem PJ, et al.

- Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996; 88(1):3-40.
82. AB R. Immune Thrombocytopenia: Pathogenesis and Treatment Approaches. *J Hematol Transfus* 2017; 5(1):1056.
 83. Pang SJ, Lazarus AH. Mechanisms of platelet recovery in ITP associated with therapy. *Ann Hematol* 2010; 89(1):31-5.
 84. Carcao MD, Zipursky A, Butchart S, Leaker M, Blanchette VS. Short-course oral prednisone therapy in children presenting with acute immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Acta Paediatr Suppl* 1998; 424:71-4.
 85. Blanchette VS, Luke B, Andrew M, Sommerville-Nielsen S, Barnard D, de Veber B, et al. A prospective, randomized trial of high-dose intravenous immune globulin G therapy in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *J Pediatr* 1993; 123(6):989-95.
 86. Özer EA, Yaprak I, Atabay B, Türker M, Akşit S, Sarıoğlu B. Oral cyclic megadose methylprednisolone therapy for chronic immune thrombocytopenic purpura in childhood. *Eur J Haematol* 2000; 64(6):411-5.
 87. Ben-Yehuda D, Gillis S, Eldor A. Clinical and therapeutic experience in 712 Israeli patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Israeli ITP Study Group. *Acta Haematol* 1994; 91(1):1-6.
 88. Hastings CA, Torkildson JC, Agrawal AK. *Handbook of Pediatric Hematology and Oncology: Children's Hospital and Research Center Oakland*: J Wil Son 2012.
 89. Beck CE, Nathan PC, Parkin PC, Blanchette VS, Macarthur C. Corticosteroids versus intravenous immune globulin for the treatment of acute immune thrombocytopenic purpura in children. *J Pediatr* 2005; 147(4):521-7.
 90. Tsiouris J, Tsiouris N. Hemiplegia as a complication of treatment of childhood immune thrombocytopenic purpura with intravenously administered immunoglobulin. *J Pediatr* 1998; 133(5):717.

91. Despotovic JM, Lambert MP, Herman JH, Gernsheimer TB, McCrae KR, Tarantino MD, et al. RhIG for the treatment of immune thrombocytopenia: consensus and controversy (CME). *Transfus*. 2012; 52(5):1126-36.
92. Ikeda Y, Miyakawa Y. Development of thrombopoietin receptor agonists for clinical use. *J Thromb Haemost* 2009; 7(1):239-44.
93. Dmytrijuk A, Robie-Suh K, Rieves D, Pazdur R. Eltrombopag for the treatment of chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. *Oncology (Williston Park)* 2009; 23(13):1171-7.
94. Jamali F, Lemery S, Ayalew K, Robottom S, Robie-Suh K, Rieves D, et al. Romiplostim for the treatment of chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. *Oncology (Williston Park)* 2009; 23(8):704-9.
95. Garzon AM, Mitchell WB. Use of Thrombopoietin Receptor Agonists in Childhood Immune Thrombocytopenia. *Front Pediatr* 2015; 3:70.
96. Tarantino MD, Bussel JB, Blanchette VS, Despotovic J, Bennett C, Raj A, et al. Romiplostim in children with immune thrombocytopenia: a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2016; 388(10039):45-54.
97. Grainger JD. Eltrombopag for chronic immune thrombocytopenia - Authors' reply. *Lancet* 2016; 387(10016):336-7.
98. Bussel JB, Hsieh L, Buchanan GR, Stine K, Kalpatthi R, Gnarr DJ, et al. Long-term use of the thrombopoietin-mimetic romiplostim in children with severe chronic immune thrombocytopenia (ITP). *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62(2):208-13.
99. Bussel JB, Kuter DJ, Aledort LM, Kessler CM, Cuker A, Pendergrass KB, et al. A randomized trial of avatrombopag, an investigational thrombopoietin-receptor agonist, in persistent and chronic immune thrombocytopenia. *Blood* 2014; 123(25):3887-94.
100. Wang J, Wiley JM, Luddy R, Greenberg J, Feuerstein MA, Bussel JB. Chronic immune thrombocytopenic purpura in children: assessment of rituximab treatment. *J Pediatr* 2005; 146(2):217-21.

101. Patel VL, Mahevas M, Lee SY, Stasi R, Cunningham-Rundles S, Godeau B, et al. Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia. *Blood* 2012; 119(25):5989-95.
102. Audia S, Godeau B, Bonnotte B. Is there still a place for “old therapies” in the management of immune thrombocytopenia? *Rev Med Interne* 2016; 37(1):43-9.
103. Weinblatt ME, Kochen J, Ortega J. Danazol for children with immune thrombocytopenic purpura. *Am J Dis Child* 1988; 142(12):1317-9.
104. Szmydki-Baran A, Adamowicz-Salach A, Golebiowska-Staroszczyk S. [Danazol - effective second line therapy in idiopathic thrombocytopenic purpura in children. Three case reports]. *Med Wieku Rozwoj* 2008; 12(4):1130-4.
105. Wu Z, Zhou J, Pankaj P, Peng B. Laparoscopic splenectomy for immune thrombocytopenia (ITP) patients with platelet counts lower than $1 \times 10^9/L$. *International. J Hematolog* 2011; 94(6):533-8.
106. Ahmed R, Devasia AJ, Viswabandya A, Lakshmi KM, Abraham A, Karl S, et al. Long-term outcome following splenectomy for chronic and persistent immune thrombocytopenia (ITP) in adults and children. *Ann Hematol* 2016; 95(9):1429-34.
107. Aronis S, Platokouki H, Avgeri M, Pergantou H, Keramidas D. Retrospective evaluation of long-term efficacy and safety of splenectomy in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Acta Paediatr* 2004; 93(5):638-42.
108. Quiquandon I, Fenaux P, Caulier MT, Pagniez D, Huart JJ, Bauters F. Re-evaluation of the role of azathioprine in the treatment of adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a report on 53 cases. *Br J Haematol* 1990; 74(2):223-8.
109. Emilia G, Morselli M, Luppi M, Longo G, Marasca R, Gandini G, et al. Long-term salvage therapy with cyclosporin A in refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2002; 99(4):1482-5.

110. Kappers-Klunne MC, van't Veer MB. Cyclosporin A for the treatment of patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura refractory to corticosteroids or splenectomy. *Br J Haematol* 2001; 114(1):121-5.
111. Boruchov DM, Gururangan S, Driscoll MC, Bussel JB. Multiagent induction and maintenance therapy for patients with refractory immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood* 2007; 110(10):3526-31.
112. Bennett CM, Tarantino M. Chronic immune thrombocytopenia in children: epidemiology and clinical presentation. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009; 23(6):1223-38.
113. 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(1):4-13.
114. Imbach P, Kuhne T, Muller D, Berchtold W, Zimmerman S, Elalfy M, et al. Childhood ITP: 12 months follow-up data from the prospective registry I of the Intercontinental Childhood ITP Study Group (ICIS). *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46(3):351-6.
115. George JN, el-Harake MA, Raskob GE. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 1994; 331(18):1207-11.
116. Belletrutti M, Ali K, Barnard D, Blanchette V, Chan A, David M, et al. Chronic immune thrombocytopenic purpura in children: a survey of the canadian experience. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007; 29(2):95-100.
117. Treepongkaruna S, Sirachainan N, Kanjanapongkul S, Winaichatsak A, Sirithorn S. Absence of platelet recovery following *Helicobacter pylori* eradication in childhood chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53(1):72-7.
118. Chotsampancharoen T, Sripornsawan P, Duangchoo S, Wongchanchailert M, McNeil E. Clinical outcome of childhood chronic immune thrombocytopenia: A 38-year experience from a single tertiary center in Thailand. *Pediatr Blood Cancer*. 2017; 64(11).
119. Bennett CM, Neunert C, Grace RF, Buchanan G, Imbach P, Vesely SK, et al.

- Predictors of remission in children with newly diagnosed immune thrombocytopenia. *Pediatr Blood Cancer* 2018; 65(1).
120. Bansal D, Bhamare TA, Trehan A, Ahluwalia J, Varma N, Marwaha RK. Outcome of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 54(3):403-7.
 121. Heitink-Polle KM, Nijsten J, Boonacker CW, de Haas M, Bruin MC. Clinical and laboratory predictors of chronic immune thrombocytopenia in children: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2014; 124(22):3295-307.
 122. Jones L, Koch T, Stanek J, O'Brien SH. Patterns of Emergency Department Care for Newly Diagnosed Immune Thrombocytopenia in United States Children's Hospitals. *J Pediatr* 2017; 190:265-7.
 123. Grainger JD, Rees JL, Reeves M, Bolton-Maggs PH. Changing trends in the UK management of childhood ITP. *Arch Dis Child* 2012; 97(1):8-11.
 124. Cooper N. State of the art - how I manage immune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2017; 177(1):39-54.
 125. Zeller B, Rajantie J, Hedlund-Treutiger I, Tedgard U, Wesenberg F, Jonsson AG, et al. Childhood idiopathic thrombocytopenic purpura in the Nordic countries: epidemiology and predictors of chronic disease. *Acta Paediatr.* 2005;94(2):178-84.
 126. Heitink-Polle KMJ, Uiterwaal CSPM, Porcelijn L, Tamminga RYJ, Smiers FJ, van Woerden NL, Wesseling J, Laarhoven AG, de Haas M, Bruin MCA. Treatment with Intravenous Immunoglobulin Does Not Prevent Chronic ITP in Children. *Blood.* 2016;128(22):866.
 127. Evim MS, Baytan B, Gunes AM. Childhood Immune Thrombocytopenia: Long-term Follow-up Data Evaluated by the Criteria of the International Working Group on Immune Thrombocytopenic Purpura. *Turk J Haematol* 2014; 31(1):32-9.
 128. Farhangi H, Ghasemi A, Banihashem A, Badiei Z, Jarahi L, Eslami G, et al. Clinical Features and Treatment Outcomes of Primary Immune Thrombocytopenic Purpura in Hospitalized Children Under 2-Years Old. *Iran*

J Ped Hematol Oncol 2016; 6(1):24-31.

129. Glanz J, France E, Xu S, Hayes T, Hambidge S, A population-based, multisite cohort study of the predictors of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children, *Pediatrics*, vol. 121, no. 3, pp. e506–e512, 2008.
130. Makis A, Gkoutzias A, Palianopoulos T, Pappa E, Papapetrou E, Tsaousi C, et al. Prognostic Factors for Immune Thrombocytopenia Outcome in Greek Children: A Retrospective Single-Centered Analysis. *Adv Hematol*. 2017;2017:7878605.
131. Elalfy M, Farid S, Maksoud AA. Predictors of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatric Blood & Cancer*, vol. 54, no. 7, pp. 959–962, 2010.
132. Rand ML, Wright JF. Virus-associated Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *Transfusion Science*, vol. 19, no. 3, pp. 253–259, 1998.
133. Shimanovsky A, Patel D, Wasser J, Refractory immune thrombocytopenic purpura and cytomegalovirus infection: A call for a change in the current guidelines. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, vol. 8, no. 1, 2016.
134. Roganovic J, Letica-Crepulja M. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a 15-year natural history study at the Children’s Hospital Rijeka, Croatia. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;47(5 Suppl):662–4.
135. Bruin M, Bierings M, Uiterwaal C, Revesz T, Bode L, Wiesman ME, et al. Platelet count, previous infection and FCGR2B genotype predict development of chronic disease in newly diagnosed idiopathic thrombocytopenia in childhood. *Br J Haematol*. 2004;127(5):56.
136. Deel MD, Kong M, Cross KP, Bertolone SJ. Absolute lymphocyte counts as prognostic indicators for immune thrombocytopenia outcomes in children. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(12):1967–74.
137. Ahmed I, Rajpurkar M, Thomas R, Chitlur M. Initial lymphocyte count and the development of persistent/chronic immune thrombocytopenic purpura. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;55(3):508–11.

138. Perez-Vilar S, Weibel D, Sturkenboom M, Black S, Maure C, Castro JL, et al. Enhancing global vaccine pharmacovigilance: Proof-of-concept study on aseptic meningitis and ITP following measles-mumps containing vaccination. *Vaccine* 2018; 36(3):347-54.
139. O’Leary ST, Glanz JM, McClure DL, Akhtar A, Daley MF, Nakasato C, et al. The risk of immune thrombocytopenic purpura after vaccination in children and adolescents. *Pediatrics* 2012; 129(2):248-55.
140. Toltzis P. 50 Years Ago in The Journal of Pediatrics: Some Recently Recognized Manifestations of the Rubella Syndrome. *J Pediatr* 2015; 167(2):441.
141. Hamiel U, Kventsel I, Youngster I. Recurrent Immune Thrombocytopenia After Influenza Vaccination: A Case Report. *Pediatrics* 2016; 138(6).
142. Tang Y, Wang SC, Wang LJ, Liu Y, Wang HY, Wang ZJ. [Clinical significance of *Helicobacter pylori* in children with idiopathic thrombocytopenic purpura]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi* 2013; 21(2):419-21.
143. Tamminga R, Berchtold W, Bruin M, Buchanan GR, Kuhne T. Possible lower rate of chronic ITP after IVIG for acute childhood ITP an analysis from registry I of the Intercontinental Cooperative ITP Study Group (ICIS). *Br J Haematol.* 2009;146(2):180–4.
144. Kıraç M. Çocuk hematoloji kliniğinde tanı alan idiopatik trombositopenik purpuralı hastaların retrospektif değerlendirilmesi. Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları kliniği, Uzmanlık tezi, Konya, 2008.
145. Ozsoylu S. Treatment of chronic İTP. *Pediatr Hematol Oncol* 1995; 12: 407–10.
146. Buchanan GR, Holtkamp CA. Prednisone therapy for children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura. A randomized clinical trial. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1984; 6: 355-61.
147. Imbach P, Wagner HP, Berchtold W et al. Intravenous immunoglobulin versus

- oral corticosteroids in acute immune thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet* 1985; 23: 464-8.
148. Mazzucconi MG, Francesconi M, Fidani P, et al. Treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura: results of a multicentric protocol. *Haematologica* 1985; 70: 329-36.
149. Yıldırım Y, Uysal Z, Arcasoy A. Çocukta kronik immün trombositopenik purpura: 63 hastada tedavi sonuçları. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 1998; 51: 9-15.
150. Yetgin S, Olcay L, Ozsoylu S, et al. Retrospective analysis of 78 children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: follow-up from 1976 to 1996. *Pediatr Hematol Oncol* 1997; 14: 399-412.
151. Khalifa AS, Tolba KA, El-Alfy MS, Gadallah M, İbrahim FH. İdiopathic thrombocytopenic purpura in Egyptian children. *Acta Haematol* 1993; 90: 125-9.
152. Bussel JB, Schulman I, Hilgartner MW, Barandun S. Intravenous use of gammaglobulin in the treatment of chronic immune thrombocytopenic purpura as a means to defer splenectomy. *J Pediatr* 1983; 103: 651-4.
153. Gereige RS, Barrios NJ. Treatment of childhood acute immune thrombocytopenic purpura with highdose methylprednisolone, intravenous immünglobulin, or the combination of both. *P R Health Sci J* 2000; 19: 15-8.
154. Cheung E, Liebman HA. Anti-Rh(D) immunoglobulin in the treatment of immune thrombocytopenia. *Biologics* 2009; 3: 57-62.
155. Andrew M, Blanchette VS, Adams M, et al. A multicenter study of the treatment of childhood chronic idiopathic thrombocytopenic purpura with anti-D. *J Pediatr* 1992; 120: 522-7.
156. Bussel JB, Kaufmann CP, Ware RE, Woloski BMR. Do the acute platelet responses of patients with immune thrombocytopenic purpura to IV anti-D and to IV gammaglobulin predict response to subsequent splenectomy? *Am J Hematol* 2000; 67: 27-33.

157. Ünsal Ç, Gürkan E, Güvenç B ve ark. Kronik idiyopatik trombositopenik purpurada Anti-D ve intravenöz immünglobulin tedavisi. *Turk J Haematol* 2004; 21: 27-32.
158. Blanchette VS, Carcao M. Childhood acute immune thrombocytopenic purpura: 20 years later. *Semin Thromb Hemost* 2003; 29: 605-17.
159. Komrower GM, Watson GH. Prognosis in idiopathic thrombocytopenic purpura of childhood. *Arch Dis Child* 1954; 29: 502-5.
160. Robb LG, Tiedeman K. Idiopathic thrombocytopenic purpura: predictors of chronic disease. *Arch Dis Child* 1990; 65: 502-6.
161. Bennett CM, Rogers ZR, Kinnamon DD et al. Prospective phase I/II study of rituximab in childhood and adolescent chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 2006; 107: 2639-42.
162. Mueller BU, Bennett CM, Feldman HA, et al. One year follow-up of children and adolescents with chronic immune thrombocytopenic purpura treated with rituximab. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52: 259-62.
163. Taube T, Schmid H, Reinhard H et al. Effect of a single dose of rituximab in chronic immune thrombocytopenic purpura in childhood. *Haematologica* 2005; 90: 281-3.
164. Blanchette V, Bolton-Maggs P. Childhood immune thrombocytopenic purpura: diagnosis and management. *Pediatr Clin N Am* 2008; 55: 393-420.
165. Lanzkowsky P. Leukemias. In: P. Lanzkowsky (ed). *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*, 5th ed. Churchill Livingstone: New York. 2011;17: 518-66.
166. Wilson BD. Acquired platelet defects. In: Nathan DG and Oski FA (eds). *Haematology of Infancy and Childhood* (6th eds). Philadelphia, WB Saunders, 2003; pp: 1597-1609.
167. Medeiros D, Buchanan GR. Current controversies in the management of idiopathic thrombocytopenic purpura during childhood. *Pediatr Clin N Am* 1996; 43: 757-72.

168. Jung JY, O AR, Kim JK, Park M. Clinical course and prognostic factors of childhood immune thrombocytopenia: single center experience of 10 years. *Korean J Pediatr.* 2016 Aug; 59(8): 335–340.
169. Bennett CM. ITP in Childhood: Predictors of Disease Duration. In: *Antibody Therapy.* Springer, Cham, 2018. p. 223-239.
170. Revel-Vilk S, Yacobovich J, Frank S, Ben-Ami T, Yechieli M, Shkalim V, et al. Age and duration of bleeding symptoms at diagnosis best predict resolution of childhood ITP at 3, 6, and 12 months. *J Pediatr.* 2013;163(5):1335– 1339 e1331–1332.
171. Akbayram S, Dogan M, Ustyol L, Akgun C, Peker E, Bilici S, Caksen H, Oner AF. The clinical outcome of 260 pediatric ITP patients in one center. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2011;17(6):E30–5.
172. Oriana Miltiados, Ming Hou and James b.Bussel. Division of Hematology /Oncology, department of pediatrics, weill comel medicine, Newyork ny;departement of pediatrics memorial sloan kettering cancer center, Newyork and; dDepartment of hematology ,Qilu Hospital Shandong University Jinan ,China (blood , 2020;135(7): 472-490.

EK-1: Etik Kurul Onayı

