



T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK ARAŞTIRMA VE UYGULAMA HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İMMÜN TROMBOSİTOPENİ TANISIYLA İZLENEN
ÇOCUK VE ADÖLESANLARIN
KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Selçuk ERDOĞAN

Tez Danışmanı: Dr.Öğretim Üyesi Tuba KASAP

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TOKAT-2019

TEŐEKKÖRLER

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım sayın hocalarım Doç. Dr. Şahin TAKÇI, Dr. Öğretim Üyesi Ali GÖL, Dr. Öğretim Üyesi Erhan KARAASLAN, Dr. Öğretim Üyesi Ergün SÖNMEZGÖZ, Dr. Öğretim Üyesi Rüveyda GÖMÜŐER ve Prof. Dr. Resul YILMAZ'a;

Tez çalışmamın planlanmasında, yürütülmesinde, ihtiyaç duyduğum anlarda yol gösteren, bilimsel deneyimlerini paylaşan sayın tez hocam Dr. Öğretim Üyesi Tuba KASAP'a;

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 çocuklarıma sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Selçuk ERDOĞAN

ÖZET

Giriş ve Amaç: İmmün trombositopeni (İTP) çocukluk çağıının en sık görülen edinilmiş kanama bozukluğudur. Genelde iyi prognozlu bir hastalıktır ve spontan remisyon oranları yüksektir. Primer İTP, trombosit sayısının $<100.000 \text{ mm}^3$ olması, ciltte peteşi, purpura, ekimozlar ve mukozal kanamalar ile karakterize olup diğer trombositopeni nedenlerinin dışlanması ile tanı konulan bir hastalıktır. Bu çalışmada amacımız; merkezimizde tanı alıp takip edilen pediatrik İTP vakalarının demografik ve klinik özelliklerinin, tedavilerinin ve tedavi cevaplarının incelenmesi, bunların kronikleşmeye olan etkilerinin ve izlem sonuçlarının değerlendirilmesi idi.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde Ocak 2010 – Ocak 2019 tarihleri arasında tanı alan ve takip edilen, 1 ay - 18 yaş arası primer İTP hastaları geriye dönük olarak incelendi.

Bulgular: Bu çalışmada toplam 38 vaka değerlendirmeye alındı. Olgularda K/E:1, yaş ortalaması 94.3 ± 53.4 (14-199) aydı. Akut-kronik ayrımı yapılabilen 35 hasta arasından 20 hastada (%57.1) akut İTP, 15 hastada (%42.9) kronik İTP olduğu, persistan İTP düşünülen hasta olmadığı görüldü. Akut İTP ile kronik İTP arasında yaş, yaş grubu, cinsiyet, mevsimsel dağılım, kanama bulgusu, geçirilmiş enfeksiyon öyküsü, tanıdaki ortalama hemoglobin, hematokrit değerleri, trombosit sayıları, ortalama trombosit hacmi, trombosit dağılım genişliği, trombosit yüzdesi, verilen tedavi, İVİG tedavisine erken dönem cevap açısından anlamlı fark saptanmadı. İki grup arasında ilk 12 ayda trombosit sayısının $<20.000/\text{mm}^3$ olduğu başvuru sayısı ve tedavi gerektiren başvuru sayısı açısından anlamlı fark saptandı (p değerleri sırasıyla 0.01 ve 0.007). Ayrıca takipte tedavi verilme oranı kronik İTP’de (%80) akut İTP (%0) grubuna göre anlamlı şekilde yüksekti ($p<0.001$).

Sonuç: Çocuklarda primer İTP’de kronikleşme için risk faktörlerinin bilinmesi yüksek riskli hastaların tanımlanarak takip ve tedavilerin şekillenmesine, ayrıca diğer hastalarda gereksiz girişimlerin, hasta ve ailesinde meydana gelebilecek hastalık anksiyetesinin önüne geçilmesine sebep olacaktır. Çalışmamızda İTP tanısı aldıktan sonra ilk 1 yıl içinde trombosit değerlerinde düşme ve tedavi gereksinimi olması kronikleşme için risk faktörü olarak bulundu. Klinik ve laboratuvar risk faktörlerinin daha geniş şekilde belirlenmesi için ileriye dönük, büyük hasta serilerinde yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: çocuk, immün trombositopeni, intravenöz immünoglobulin, kronik immün trombositopeni, risk faktörleri

ABSTRACT

Background/Aim: Immune thrombocytopenia (ITP) is the most common acquired bleeding disorder of the childhood. Usually the prognosis is good and the rate of spontaneous remission is high. Primary ITP is characterized by thrombocytopenia- $<100.000 \text{ mm}^3$, petechiae, purpura and ecchymosis and mucosal bleeding without any other symptoms and is a diagnosis of exclusion. The aim of this study was to investigate demographic and clinical characteristics, drug therapies, treatment responses and to evaluate effects of these on chronicity of pediatric ITP cases diagnosed and followed up in our center.

Material and methods: Primary ITP patients between 1 month and 18 years of age diagnosed and followed up in our clinic between January 2010 and January 2019 were evaluated retrospectively.

Results: A total of 38 cases were included in this study. The female/male ratio was 1. The mean age was 94.3 ± 53.4 (14-199) months. Among the 35 patients who could be differentiated as acute/chronic, 20 patients (57.1%) had acute ITP, 15 patients (42.9%) had chronic ITP and there was no persistent ITP cases. There was no significant difference between acute ITP and chronic ITP groups in terms of age, age group, gender, seasonal distribution, signs of hemorrhage at presentation, history of previous infection, mean hemoglobin, hematocrit values, platelet count, mean platelet volume, platelet distribution width, plateletcrit, drug therapies at the beginning or early response to IVIG treatment. There was significant difference between the two groups in terms of the number of patients presenting with platelet counts $<20.000 / \text{mm}^3$ and the number of patients requiring treatment within the twelve months after the diagnosis of ITP (p values 0.01 and 0.007, respectively). In addition, the rate of treatment at follow-up was significantly higher in chronic ITP (80%) compared to acute ITP group (0%) ($p < 0.001$).

Conclusion: Recognition of the risk factors for chronic ITP in children will lead to the identification of high-risk patients, deciding about the frequency of follow-up and the treatment options. This also will prevent unnecessary interventions in other patients and by informing about good prognosis, prevent the anxiety of the patient and family. In our study, relapses and need for treatment in the first year after the diagnosis of ITP were found to be risk factors for chronicity. Further studies in larger patient series are needed to identify clinical and laboratory risk factors more clearly.

Key words: child, chronic immune thrombocytopenia, immune thrombocytopenia, intravenous immunoglobulin, risk factors



İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR	vi
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Trombositopeni	5
2.2. İmmün Trombositopeni	10
2.2.1 Tarihçe	10
2.2.2 Patofizyoloji	11
2.2.3 Genetik	13
2.2.4 İTP’de Sınıflandırma ve İsimlendirme	13
2.2.5 Klinik ve Fizik Muayene	14
2.2.6 Laboratuvar Testleri ve Tanı	15
2.2.7 Tedavi	17
2.2.7.1 Birinci Basamak Tedaviler	18
2.2.7.2 İkinci Basamak Tedaviler	20
2.2.7.3 Splenektomi	23
2.2.8 Prognoz	24
2.2.9 Hayatı Tehdit Eden Kanamalarda Tedavi Seçenekleri	25
2.2.10 Kronik Refrakter İTP	26
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	27
3.1 İstatiksel Analiz	29
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇLAR	44
7. KAYNAKLAR	46
8. EK-1 (Çocuklarda İmmün Trombositopeni Çalışması Veri Toplama Formu)	58

KISALTMALAR

ADP	: Adenozin difosfat
ALT	: Alanin Aminotransferaz
ANA	: Anti-Nükleer Antikor
AST	: Aspartat Aminotransferaz
CRP	: C-Reaktif Protein
EBV	: Epstein Barr Virus
EDTA	: Etilendiamin Tetraasetik Asit
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
GP	: Glikoprotein
HLA	: 'Human Leukocyte Antigen'- İnsan Lökosit Antijeni
HIV	: 'Human İmmune Deficiency Virüs'- İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
HBV	: Hepatit B virüsü
HB	: Hemoglobin
HTC	: Hematokrit
ICD-10	: 'International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems'-Uluslararası Hastalık Sınıflaması
Ig	: İmmüoglobulin
IL	: İnterlökin
İTP	: İmmün Trombositopeni
İV	: İntravenöz
İVİG	: İntravenöz İmmüoglobulin
İKK	: İntrakraniyal Kanama
Kg	: Kilogram
KİA	: Kemik İliği Aspirasyonu
MCHC	: Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu
MCV	: Ortalama Eritrosit Hacmi
MPV	: Ortalama Trombosit Hacmi
ml	: Mililitre
mm ³	: Milimetreküp
PDW	: Trombosit Dağılım Genişliği
PLT	: Trombosit Sayısı
PCT	: 'Plateletcrit'-Kandaki Trombosit Yüzdesi

PLCR Oranı	: 'Platelet Large Cell Ratio'-Büyük Trombositlerin Normal Olanlara Oranı
PMI	: 'Platelet Mass Index'-Trombosit Kitle İndeksi
RDW	: Eritrosit Dağılım Genişliği
RES	: Retiküloendotelyal Sistem
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
TPO	: Trombopoetin
ÜSYE	: Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu
VWF	: Von Willebrand Faktörü



TABLULAR DİZİNİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 1. Çocuklarda trombositopeni nedenleri	7
Tablo 2. İTP tanısında periferik yaymada dikkat edilmesi gereken bulgular.....	16
Tablo 3. Çalışmaya alınan hastaların (n= 38) genel özellikleri.....	31
Tablo 4. Çalışmaya alınan hastaların (n= 38) ilk başvuruındaki laboratuvar bulguları	32
Tablo 5. Akut ve kronik İTP hastalarının demografik ve başvuruındaki klinik özelliklerinin karşılaştırması.....	33
Tablo 6. Akut ve kronik İTP hastalarının tanı anındaki laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.....	34
Tablo 7. Akut ve kronik İTP hastalarının başlangıç tedavileri ve tedaviye yanıtları.....	36
Tablo 8. Akut ve kronik İTP tanısı alan hastaların başlangıç ve takipteki tedavileri ile çocuk hematoloji başvuru durumlarının karşılaştırılması.....	37
Tablo 9. Akut ve kronik İTP hastalarında değişkenler arasında yapılan korelasyon analizi sonuçları.....	37

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 1. Trombositin yapısı ve yüzey membran proteinleri	3
Şekil 2. Kemik iliğinde megakaryosit olgunlaşması ve trombosit oluşumu	4
Şekil 3. Trombosit adezyonu, agregasyonu ve hemostatik tıkaç oluşumu.....	4
Şekil 4. İTP’de immünopatogenez	12
Şekil 5. Çalışmaya alınan hastaların belirlenmesi.....	28
Şekil 6. Başlangıç tedavilerine göre akut ve kronikleşme sayıları.....	35

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İmmün trombositopeni (İTP), trombositlere karşı oluşan otoantikörlerle trombosit sayısının azalması ile karakterize, kanama riskinin artmasıyla neticelenen immün aracılı, edinilmiş, yaygın bir hematolojik hastalıktır [1]. Çocukluk çağında İTP; diğer iki seride anormallik yok iken, trombosit sayısının $100.000/\text{mm}^3$ 'ün altında olması ile karakterizedir. İTP'nin etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte viral enfeksiyonlar, immünolojik veya çevresel nedenlerin rol oynadığı düşünülmektedir [1-3]. Çocuklarda İTP büyük ölçüde geçici olduğundan sıklığı net olarak bilinmese de, yıllık insidansı 2.2-5.3/100.000 olarak bildirilmiştir [4]. İTP, ilkbahar ve kış aylarında viral enfeksiyon sıklığına bağlı olarak artsa da mevsimsel dağılım açısından yapılan çalışmalarda anlamlı fark saptanmamıştır [5, 6].

Çocukluk çağında İTP, altta yatan hastalığın varlığına göre primer ve sekonder, hastalığın süresine bağlı olarak da yeni tanı, persistan ve kronik olarak sınıflandırılmıştır [1]. Primer İTP, trombositopeniyle ilişkili olabilecek başka nedenlerin yokluğunda izole trombositopeni (trombosit sayısı $<100.000/\text{mm}^3$) ile karakterize otoimmün bir hastalık olup bir dışlama tanısıdır. Sekonder İTP, primer İTP dışındaki herhangi bir immün trombositopeni türü olarak tanımlanır ve sistemik lupus eritematosus (SLE), hepatit C enfeksiyonu veya lenfoproliferatif hastalıklara ikincil trombositopeniyi içerebilir [7].

İTP'de tanı sonrası ilk 3 ay içindeki vakalar yeni tanı İTP, 3-12 ay arasında bulguları devam eden vakalar persistan İTP, 12 ay sonrasında bulguları devam eden vakalar ise kronik İTP olarak tanımlanmıştır [7, 8].

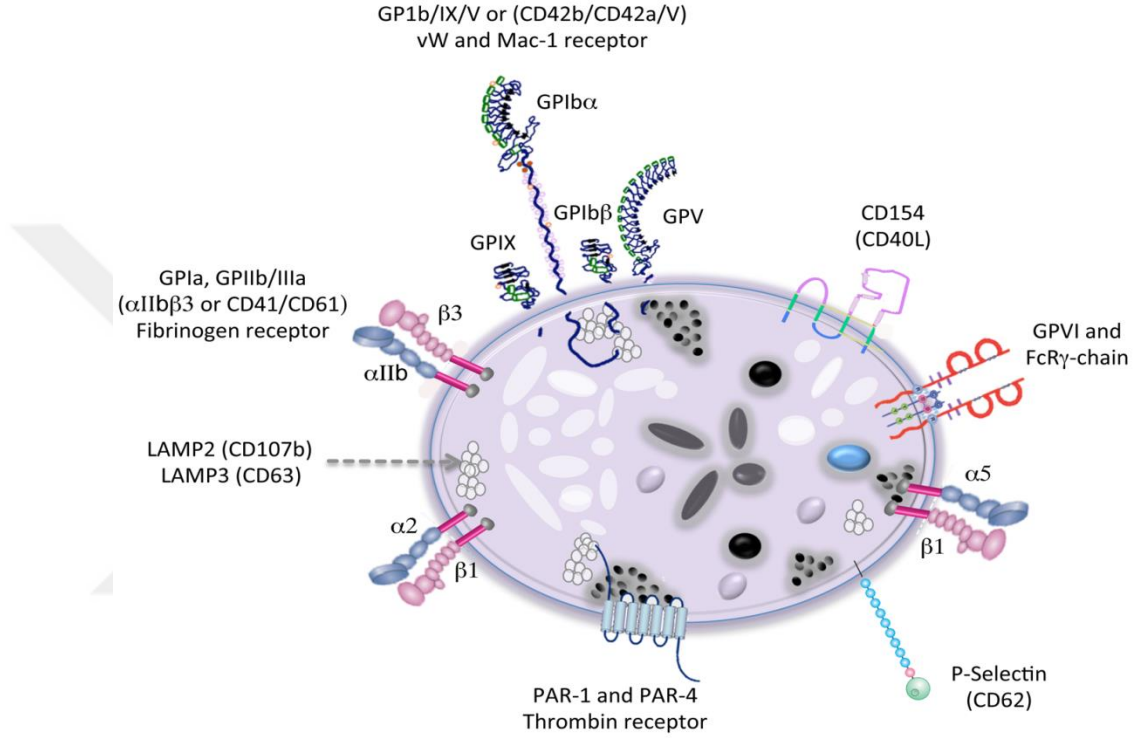
İTP vakalarının büyük kısmında kendiliğinden düzelme görülmekte iken tedavi gereksinimi olan ya da kronik İTP'ye dönüşen vakalar da mevcuttur. Akut İTP'den kronik İTP'ye dönüşüm için risk faktörleri her zaman merak konusu olmuş ve çeşitli çalışmalarda cinsiyet, hastalık başlangıç yaşı, başvurudaki trombositopeninin derecesi, öncesinde viral enfeksiyon ya da aşılama öyküsü olması, ani başlangıç gibi faktörlerin bu durum üzerinde etkili olabileceği bulunmuştur [9]. Bu risk faktörlerinin bilinmesi, hastalığın seyrinin öngörülebilmesine ve hastaların takip ve tedavilerinin bu öngörü ışığında şekillendirilmesine yardımcı olacaktır. Ayrıca kronikleşme açısından yüksek riskli hastaların tanımlanarak diğer hastalarda gereksiz girişimlerin, hasta ve ailesinde meydana gelebilecek hastalık anksiyetesinin önüne geçilmesine sebep olacaktır.

Çalışmamızda 2010-2019 yılları arasında Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü'nde tanı alıp takip edilen pediatrik İTP vakalarının geriye dönük incelenerek demografik ve klinik özelliklerinin değerlendirilmesi, yeni tanı, persistan ve kronik İTP'li çocukların özelliklerinin belirlenmesi, kronikleşme için risk faktörlerinin araştırılması, verilen tedavilerin ve tedavi yanıtlarının değerlendirilmesi amaçlandı.



2. GENEL BİLGİLER

Trombositler primer hemostazın önemli elemanlarıdır. Dalak ve periferik kanda bulunurlar, ortalama ömürleri 9-10 gündür. Çapları 1-4 mikron arasında olup, yüzeylerinde çok sayıda farklı molekül ve içeriklerinde granüller mevcuttur (Şekil 1) [10].

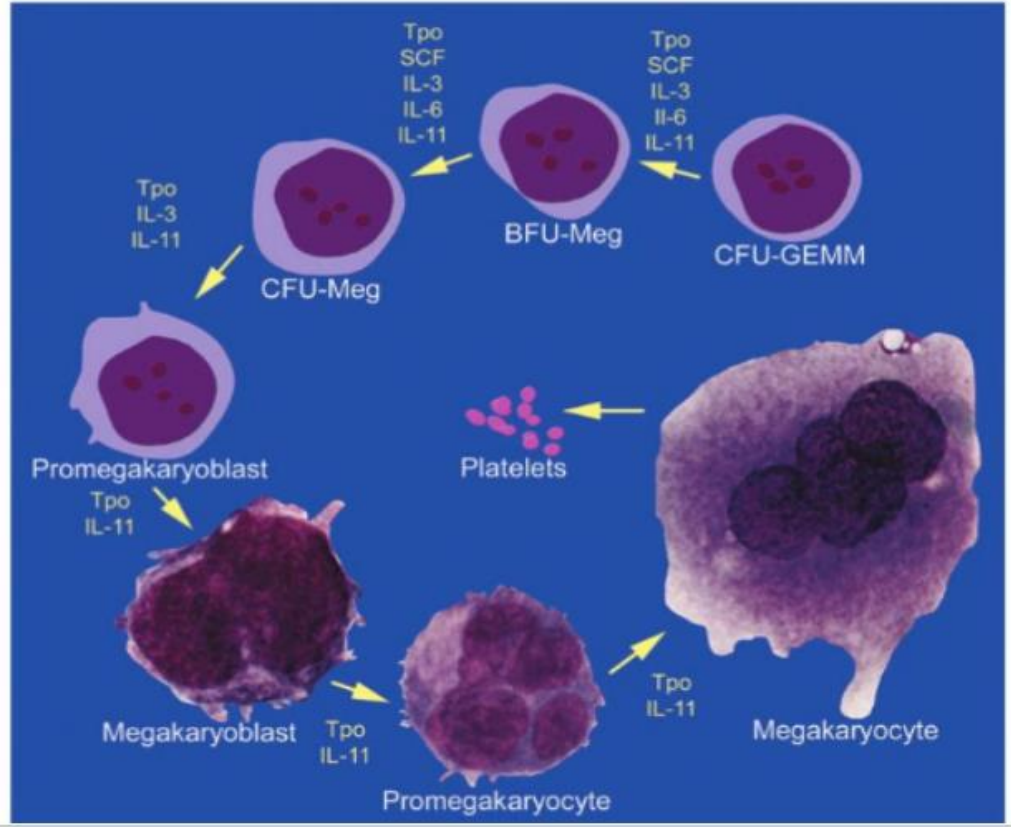


Şekil 1. Trombositin yapısı ve yüzey membran proteinleri [10].

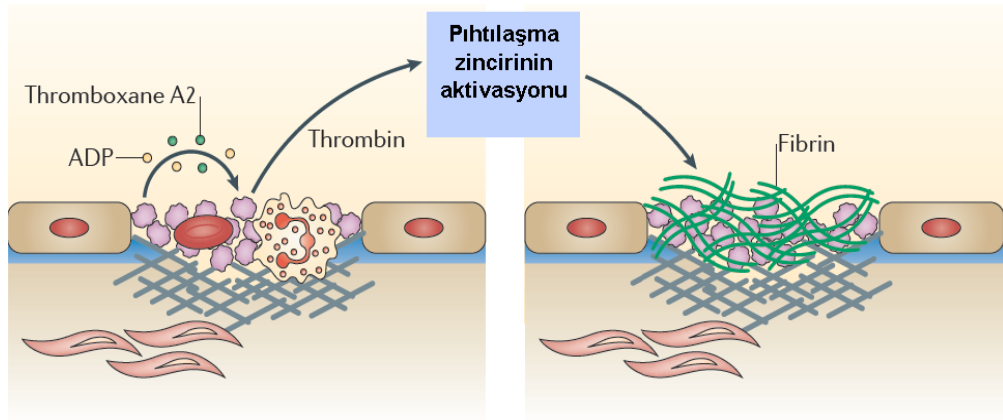
GP: Glikoprotein, vWF: von Willebrand faktörü, LAM: laminin, GPIa: kollajen reseptörü, GPIIb/IIIa (α IIb β 3): fibrinojen reseptörü; GPIb/IX/V: vWF ve Mac-1 reseptörü; GPVI: kollajen reseptörü; P-selectin: trombosit yüzey yerleşimli selektin; PAR-1 ve PAR-4 (thrombin); Proteazla aktive olan reseptör

Trombositler kemik iliğinde megakaryositlerden üretilmektedir. Kemik iliğinde megakaryosit olgunlaşması ve trombosit oluşumu Şekil 2’de gösterilmiştir [11].

Primer hemostazda trombositler, yaralanmayı takiben saniyeler içinde vasküler subendotelial kollajen fibrillere yapışır ve içeriklerini boşaltırlar. Salınan granüller daha fazla trombositin ortama gelmesine yol açar ve önce adezyon, sonrasında trombosit agregasyonu gelişir, sonuçta primer tıkaç oluşur (Şekil 3) [12].



Şekil 2. Kemik iliğinde megakaryosit olgunlaşması ve trombosit oluşumu [11].
 BFU-Meg: İlkel megakaryositik progenitör, CFU-GEMM: Granülosit-eritroid-makrofaj-
 megakaryosit koloni oluşturan birim, CFU-Meg: Megakaryositik koloni oluşturan birim, IL:
 İnterlökin, SCF: Kök hücre faktörü, Tpo: Trombopoetin



Şekil 3. Trombosit adezyonu, agregasyonu ve hemostatik tıkaç oluşumu [12].
 ADP: Adenozin difosfat

Kandaki trombosit sayısı normalde 150.000-450.000/mm³'tür. Genel olarak trombosit sayısı 75.000/mm³ altına düşmeden primer hemostaz mekanizması etkilenmez. Trombosit sayısı 50.000/mm³ altına düşmeden spontan kanama, 20.000/mm³ altına düşmeden de yaşamı tehdit eden kanama gelişmesi beklenmez. Ciddi kanaması olan hastaların çoğunda trombosit sayısı 10.000/mm³ altındadır. Hafif trombositopeni kanamaya neden olmayabilir, ancak ciddi bir hastalığın ön belirtisi olabilir [13-15].

2.1. Trombositopeni

Trombosit sayısının 150.000/mm³ den düşük olması durumuna trombositopeni denir [6]. Trombositopeni en sık görülen kanama sebebidir ve çok çeşitli nedenlere bağlı ortaya çıkabilir. Trombositopeninin klinik belirtileri tipik olarak; cilt veya mukozal membranlarda peteşi, purpura, ekimoz, insizyon bölgelerinde uzun süreli kanama, burun kanaması, gastrointestinal kanama, hematüri ve menorajidir. Nadir de olsa intrakraniyal kanama (İKK) görülebilir. Faktör VIII veya faktör IX eksikliği olan bireylerde görülen derin kas hematomları ve hemartrozlar, genellikle trombositopenik hastalarda ortaya çıkmaz [13].

Etiyolojik değerlendirmede hastadan detaylı öykü alınması, hastaya tam fizik muayene yapılması gerekir. Laboratuvar tetkiklerinden periferik yayma; trombositlerin ve diğer kan elemanlarının sayısal ve morfolojik değerlendirmesi, ayrıca trombositlerin küme oluşturma fonksiyonlarının incelenmesi için tanısal yaklaşımda altın standarttır [13]. Periferik yayma trombositopeni ile uyumlu değilse laboratuvar artefaktına bağlı bir trombositopeni düşünülmelidir. En sık görülen sebep kan numunesinin alındığı tüpte meydana gelen trombosit kümeleşmesidir (psödotalrombositopeni). Ayrıca megakaryositlerin sayılamaması ve trombositlerin bazı reseptörler aracılığıyla lökositlerin etrafına yapışması (trombosit satellitizmi) sonucunda da yalancı trombositopeni görülebilir [15, 16]. Periferik yayma bu durumları gerçek trombositopeniden ayırmada yol göstericidir.

Genel olarak trombositopeni sebepleri oluş mekanizmasına göre üç başlık altında toplanabilir [6]:

- 1) Trombosit üretiminin azalması
- 2) Trombosit yıkımının artması
- 3) Trombosit dağılım bozuklukları

1) Trombosit üretiminin azalması: Konjenital veya akkiz nedenlerle kemik iliğinde trombosit üretimi normalden daha düşük seviyede olabilir. Konjenital trombositopeniler heterojen bir grup hastalığı içeren ve genellikle doğumdan itibaren trombosit sayısının düşük olduğu durumlardır. Bazı durumlarda sadece sayı azlığı değil, trombosit fonksiyonlarında bozulma da eşlik edebilir. Konjenital trombositopeni düşündürülecek kriterler arasında trombositin çapı, aile öyküsü, tedaviye rağmen trombosit sayısında yeterli yükselme olmaması ve olgularda fizik anomalilerin olması (örneğin; radius yokluğu) sayılabilir [17, 18]. Trombosit üretiminde azalmanın en sık görülen akkiz nedenleri ise immünoşüpresif ve kemoterapötik ajanlar veya radyasyon tedavisinin neden olduğu kemik iliği baskılanmasıdır. Lösemi, lenfoma, nöroblastom, myelofibrozis, osteopetrozis ve depo hastalıkları da kemik iliği infiltrasyonu sonucu trombositopeniye yol açabilir [19, 20].

2) Trombosit yıkımının artması: Trombositlerin periferde artmış yıkımı genel olarak en sık trombositopeni sebebidir, immünolojik veya non-immünolojik mekanizmalarla olur. İmmün aracılı trombosit yıkımı antikor ile kaplı trombositlerin retiküloendotelial sistemde (RES) özellikle de dalakta makrofajlar tarafından yıkılmasıdır. Kemik iliğinde megakaryositlerin sayısı ve trombosit yapımı artmıştır, periferde görülen trombositler normal fonksiyonlu ve genç trombositlerdir [19]. Non-immünolojik yıkımda ise immünolojik aktivasyon olmadan trombosit tüketiminde artış söz konusudur. Hemolitik üremik sendrom, trombotik trombositopenik purpura, yaygın damar içi pıhtılaşma, Kasabach-Merritt Sendromu ve siyanotik kalp hastalıkları örnek olarak verilebilir [19, 21].

3) Trombosit dağılım bozuklukları: Bu grupta en sık görülen durum dalakta trombosit sekestrasyonudur. Trombositlerin büyümüş olan dalakta tutulmaları sonucunda trombositopeni görülür. Dalak, normalde vücuttaki trombositlerin üçte birini yapısında bulundurarak hemostatik stres durumlarında kullanılmak üzere depo görevi yapar [20]. Kronik karaciğer hastalığı veya depo hastalıklarına bağlı olarak gelişen splenomegali durumunda bazen dolaşımdaki trombositlerin büyük kısmı dalakta birikir ve yıkım artar, bu duruma hipersplenizm denir. Hipersplenizmde anemi ve/veya lökopeni ve artmış kemik iliği aktivitesi tablonun diğer bileşenleridir [22, 23].

Tablo 1’de çocuklarda görülen trombositopeni nedenleri verilmiştir.

Tablo 1. Çocuklarda trombositopeni nedenleri [24].

I. Artmış trombosit yıkımı (kemik iliğinde normal ya da artmış megakaryosit-megakaryositik trombositopeni)

A. İmmün trombositopeniler
1. İdiyopatik: İmmün trombositopenik purpura
2. Sekonder:
a. Bakteriyel, viral ve bazı paraziter enfeksiyonlar
b. İlaçlar (heparin, protamin sülfat)
c. Post transfüzyon purpurası
d. Evans sendromu (Otoimmün hemolitik anemi ve trombositopeni)
e. Antifosfolipid antikor sendromu
f. Hipertiroidizm
g. Lenfoproliferatif sendromlar
3. Neonatal immün trombositopeniler
a. Neonatal otoimmün trombositopeni
b. Neonatal alloimmün trombositopeni
c. Eritroblastosis fetalis – Rh uygunsuzluğu

B. İmmün olmayan trombositopeniler
1. Trombosit tüketimine bağlı
a. Mikroanjyopatik hemolitik anemi: Hemolitik üremik sendrom, trombotik trombositopenik purpura
b. Yaygın damar içi pıhtılaşma
c. Virüse bağlı hemofagositik sendrom
d. Kasabach-Merritt sendromu (dev hemanjiom)
e. Siyanotik kalp hastalıkları
2. Trombosit yıkımına bağlı
a. İlaçlar (örn; ristosetin, protamin sülfat, bleomisin)
b. Enfeksiyonlar
c. Kardiyak (intrakardiyak defektlerin tamiri, prostetik kalp kapakları, sol ventriküler çıkış obstrüksiyonu)
d. Malign hipertansiyon

II. Azalmış trombosit üretimi-etkisiz trombopoez (kemik iliğinde azalmış veya eksik megakaryosit -amegakaryositik trombositopeni)

A. Megakaryositlerin baskılanması ya da hipoplazi

1. İlaçlar (örn; klorotiazid, östrojenler, etanol, tolbutamid)

2. Konstitüsyonel

a. Radius yokluğu ile birlikte trombositopenik sendrom (TAR sendromu)

b. Konjenital amegakaryositik trombositopeni

c. Amegakaryositik trombositopeni ile radio-ulnar sinostosis

d. Trombositopeni-korpus kallosum agenezisi sendromu

e. Paris-Trousseau sendromu

f. Rubella sendromu

g. Trizomi 13 ve 18

3. İnefektif trombopoez

a. Megaloblastik anemiler (folat ve vitamin B12 eksikliği)

b. Ağır demir eksikliği anemisi

c. Ailesel trombositopeniler

d. Paroksizmal noktürnal hemoglobinüri

4. Kontrol mekanizması bozuklukları

a. Trombopoetin eksikliği

b. Tidal trombosit disgenezisi

c. Siklik trombositopeniler

5. Metabolik bozukluklar

a. Metilmalonik asidemi

b. Ketotik glisinemi

c. Holokarboksilaz sentetaz eksikliği

d. İsovalerik asidemi

e. İdiyopatik hiperglisinemi

f. Hipotiroidili anne bebeği

6. Herediter trombosit bozuklukları

a. Bernard-Soulier sendromu

b. May Hegglin anomalisi ve diğer MYH-9 geni ile ilişkili hastalıklar

c. Wiskott-Aldrich sendromu

d. Saf sex-linked trombositopeni

e. Mediterranean trombositopeni

7. Edinsel aplastik bozukluklar

a. İdiyopatik

b. İlaçların indüklediği (örn; doz ilişkili antineoplastik ajanlar, benzen, organik ve inorganik arsenik, mesantoin, tridion, antitiroidler, antidiabetikler, antihistaminikler, fenilbutazon, insektisidler, altın bileşikleri; idiyosenkrazi: kloramfenikol)

c. Radyasyonun indüklediği

d. Viral infeksiyonlara bağlı (HIV, EBV, HBV)

B. Kemik iliğini infiltre eden durumlar

1. Benign (osteopetrozis, depo hastalıkları)

2. Malign

a. De novo- lösemi, myelofibroz, Langerhans hücreli histiyositoz, histiyositik medüller retikülozis

b. Sekonder- lenfoma, nöroblastom, diğer solid tümör metastazlar

III. Trombosit dağılım bozuklukları ve göllenme

A. Hipersplenizm (örn; portal hipertansiyon, Gaucher, siyanotik konjenital kalp hastalıkları, infeksiyon, neoplazi)

B. Hipotermi

C. Yanıklar

IV. Psödotalrombositopeni

A. Trombositlerin kan alımı sırasında aktivasyonu

B. Megatrombositlerin sayılamaması

C. Trombositlerin in vitro EDTA ile aglütinasyonu

D. Trombosit glikoprotein reseptörlerine bağlı monoklonal antikorlar nedeniyle (abciximab, eptifibatide, tirofiban gibi)

EBV:Ebstein Barr virüs, EDTA: Etilendiamin tetra asetik asit, HBV: Hepatit B virüsü, HIV: İnsan (Human) İmmün yetmezlik virüsü, TAR: Trombositopeni absent radii.

2.2 İmmün Trombositopeni

Primer İTP, daha önce idiyopatik trombositopenik purpura olarak bilinen, trombositlere karşı oluşan otoantikörlerle artmış trombosit yıkımı ve trombosit yapımının inhibisyonu sonucu gelişen, klinikte trombosit sayısının $100.000/\text{mm}^3$ 'ten az olduğu bir hastalıktır [1, 2]. Çocukluk çağında en sık edinsel trombositopeni nedenidir. Yıllık insidansı 2.2-5.3/100.000 olarak bildirilmiştir [4]. İTP çocuklarda en sık 2-5 yaş arasında görülmektedir, 4 yaş altında erkeklerde daha sık iken 4 yaş üstünde cinsiyet farkı olmadığı bilinmektedir [25]. Primer İTP'de izole trombositopeni vardır ve trombosit sayısının düşmesine sebep olan diğer nedenlerin dışlanması ile tanı konulur.

Klinikte İTP kendini genellikle peteşi, purpura, ekimoz, diş eti kanaması ve epistaksisin oluşturduğu artmış kanamaya eğilimle gösterir. Bu belirtiler dışında hasta sağlıklı görünümündedir. Nadir olmakla birlikte İKK gibi hayatı tehdit edici kanamalar da gözlenebilir. Tedavideki ana hedef hayatı tehdit edici kanamaların önlenmesidir [26].

2.2.1 Tarihçe

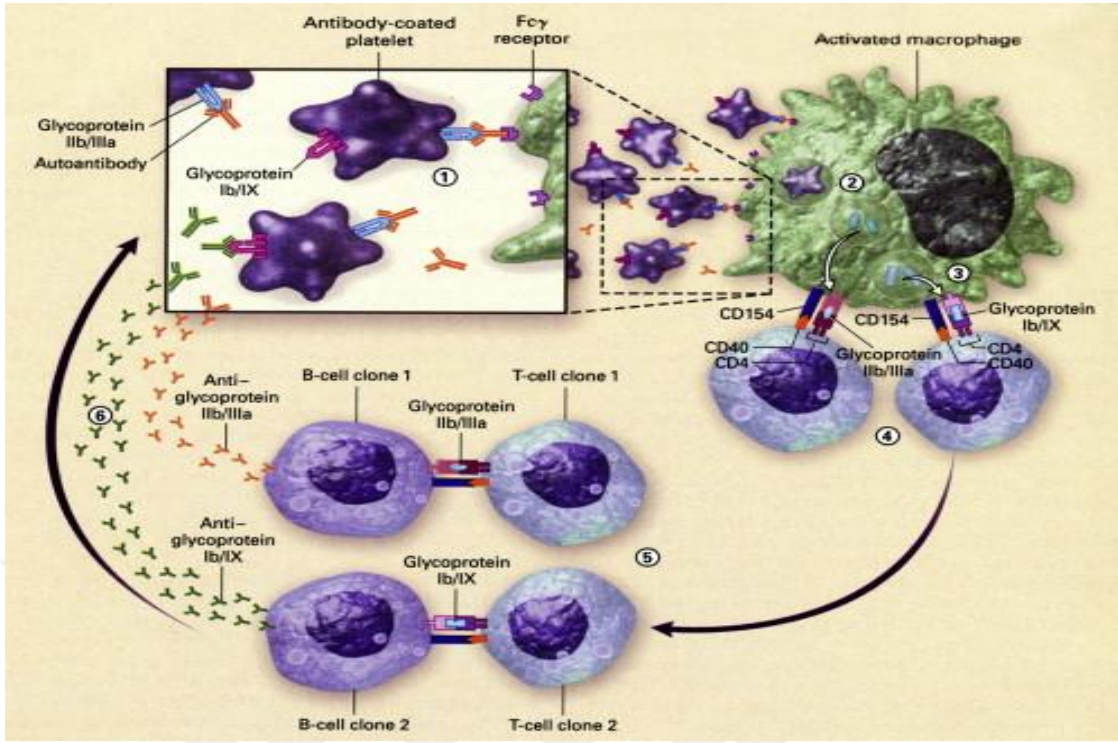
1881 yılında, “trombositin babası” olarak bilinen Giulio Bizzozero, trombositleri ayrıntılı bir şekilde açıklayarak işlevsel ve klinik önemlerini ortaya koymuştur. 1883'te Paris'te Georges Hayem ilk kez trombosit sayımını başarılarak İTP'de düşük trombosit seviyeleri olduğunu göstermiştir [14, 27]. 1905 yılında Marino tavşan trombositlerini kobaylara enjekte ederek antitrombosit antikörleri üretmeyi başarmış, böylece İTP'de immünopatolojik mekanizmalarla ilgili ilk klinik kanıtlar ortaya konulmuştur [28]. 1915'te Erich Frank İTP'yi 'esansiyel trombositopeni' olarak tanımlamış ve bu hastaların kemik iliğinde genellikle megakaryosit artışı olmasına karşın, etrafında trombositlerin bulunmadığının altını çizmiştir [29]. Dr. William Harrington ve arkadaşları 1950'li yıllarda, İTP'li hastaların kanını kendilerine ve gönüllülere enjekte etmişler ve geçici bir süre trombositopeni geliştiğini göstererek plazmada var olan bir faktörün trombosit yıkımına neden olduğunu ispatlamışlardır [29, 30]. 1965'te bu faktörün immünoglobulin G (IgG) grubu antikörler olduğu bulunmuştur [30]. 1982'de Leeuwen ve arkadaşları kronik İTP'li hastalardan elde ettikleri antikörleri, trombosit yüzeylerinde glikoprotein (Gp) IIb-IIIa taşımayan

hastalara verdiklerinde trombositopeni gelişmediğini göstermişlerdir. Bu durum İTP’de oluşan antikorların trombosit yüzeyindeki GpIIbIIIa’ya karşı oluştuğunu göstermesi açısından önemli kabul edilmiştir [31].

Kortikosteroidlerin 1960’larda otoimmün hastalıklarda kullanımına kadar, İTP’li hastalarda tek tedavi seçeneği splenektomi olmuş ve İTP’de ilk başarılı splenektomi 1916’da Amerika Birleşik Devletleri’nin (ABD) Prauge şehrinde uygulanmıştır [30]. 1981’de Imbach, İTP’de intravenöz immünoglobulin (İVİG) kullanımı hakkında rapor vermiş ve iki yıl sonra Salama, İTP’de anti-D kullanımını tarif etmiştir [14]. 1970’lerden 1990’lara kadar, esas olarak İTP’deki humoral faktörlerin keşfinin yanı sıra refrakter İTP için yeni tedavilerin geliştirilmesine çalışılmıştır. 1990’larda İTP’li hastalarda anormal T hücre cevabının oto-reaktif B hücrelerinde antikor yapımına neden olduğu ve yardımcı T hücrelerinin oligoklonal olarak çoğaldığı gösterilmiştir. Bu bulgular anti-CD20 (*cluster of differentiation*) monoklonal antikorların (rituksimab) İTP’de kullanılması fikrinin temelini oluşturmuştur [32]. Ayrıca hastalarda ağır trombositopeniye rağmen, kanda trombopoetin (TPO) düzeyinin nispeten düşük olduğu anlaşılmış ve bu gözlemin ardından 21. yüzyılda İTP tedavisine TPO-mimetik ilaçlar eklenmiştir [33].

2.2.2 Patofizyoloji

İTP’nin patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber tek bir hastalık modelinin olmadığı, İTP patogenezinde çeşitli faktörlerin rol aldığı düşünülmektedir [34]. Patogeneizde öne sürülen hastalık modellerinden birincisi; trombositlerin yüzeyindeki glikoproteinlerden GpIIb/IIIa, Ib/IX, Ia/IIa, IV ve V’e karşı IgG yapısında otoantikorlar oluşması ve antikorlarla kaplı trombositlerin dalakta mononükleer fagositler aracılığı ile yıkılmasıdır (Şekil 4) [35]. Trombositlere karşı oluşan antikorların aynı zamanda megakaryositlerin üzerinde bulunan GpIIb/IIIa ve GpIb gibi reseptörlere de bağlanarak megakaryosit üretimini de azalttığı gösterilmiştir [35]. Ancak hastaların yaklaşık %25’inde bu otoantikorların saptanamaması trombosit yıkımında başka patofizyolojik mekanizmaların da etkili olduğunu düşündürmüştür [36]. Hastaların klinik gidişleri arasındaki farklılıkların belli ölçüde bu antikorlar ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Örneğin; anti-GpIb antikoru saptanan hastalarda daha ağır trombositopeni olduğu görülmüş ve bu hastaların İVİG ve steroide daha az yanıt verdiği saptanmıştır [37].



Şekil 4. İTP’de immünopatogenez [35].

1. Trombosit yüzey antijenlerine karşı gelişen antikorların trombosit yüzeyine bağlanması 2. Antikor kaplı trombositlerin antijen sunan hücreye (makrofaj veya dendritik hücreler) Fc gama reseptörleri yoluyla bağlanarak, hücre içine alınıp parçalanması 3. Antijen sunucu hücreler tarafından membran glikoproteinlerinin kriptik epitop olarak yüzeye sunulması 4. T hücre aktivasyonu 5. Hücrel etkileşimi arttıracak yeni peptidlerin üretilmesi 6. B hücre reseptörleri tarafından ilave trombosit antijenlerinin tanımlanarak trombosit antikor sentezinin artırılması

Patogenez için ikinci model olarak; T hücre aracılı trombosit yıkımı öne sürülmüştür. Yardımcı T hücresi-1 (T helper-1) ilişkili sitokinlerin İTP’de arttığı net bir şekilde gösterilmiştir [24]. Olssen ve arkadaşları 2003 yılında ilk kez CD8(+) T hücre aracılıklı direkt platelet yıkımını göstermişlerdir [38]. Zhao ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise trombosit yıkımının olduğu İTP hastalarında CD8(+) sitotoksik T hücrelerinin rolü doğrulanmış ve bu mekanizmanın otoantikor negatif İTP hastalarının %80’inde, otoantikor pozitif İTP hastalarının ise %50’sinde var olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada T hücre aracılıklı trombosit yıkımının ön planda olduğu hastalarda trombositopeninin İVİG tedavisine dirençli olduğu öne sürülmüştür [39].

Patogenez için üçüncü model olarak; megakaryopoezde bozulma olması üzerinde durulmuştur. 1980’lerde, Ballem ve arkadaşları, İTP patogenezinde sadece periferik trombosit yıkımının etkili olmadığını, aynı zamanda kemik iliğindeki trombosit üretiminin de baskılandığını göstermiştir [40]. Antikor aracılı yıkım,

hücrel sitotoksiste ve/veya sitokinler mekaryositlerde bozukluklardan sorumlu tutulmaktadır. Megakaryosit proliferasyonunun ve trombosit üretiminin temel uyarıcısı olan TPO'nun karaciğerden üretiminde de sorun olduğu gösterilmiş ve İTP hastalarında TPO düzeyindeki artışın yeterli olmadığı ortaya konmuştur [3, 24].

Sonuç olarak İTP farklı patofizyolojik mekanizmalar sonucunda ortaya çıkabilen ve bu nedenle hastalar arasında farklı klinik seyir ve tedavi cevabının görülebildiği bir hastalıktır [41-43].

2.2.3 Genetik

İTP'nin etiyojisi, hem genetik hem de çevresel faktörlerle ilişkili olmakla birlikte, belirsizliğini de korumaktadır. Akut veya kronik İTP gelişmesinde veya tedaviye cevapta rol oynayan genetik faktörler konusunda çalışmalar yapılmıştır. Örneğin bazı çalışmalarda insan lökosit antijeni (*human leukocyte antigen*-HLA) sınıf I ve HLA-DR ile kronik İTP arasında ilişki saptanmıştır [44]. Belli etnik gruplarda İTP'li hastalarda HLA-DRW2 ve DRB1*0410 allelleri sıklığı yüksek bulunmuştur [45]. Japon hasta grubunda, HLA-DR4 ile anti-GpIIb/IIIa antikör birlikteliği saptanmış, steroide iyi yanıt veren hastalarda ise HLA-DR4 ve DRB1*0410 belirgin olarak düşük saptanmıştır [44]. HLA dışında insan trombosit antijenleri (*human platelet antigen*-HPA) ve immünoglobulin bağlayan reseptörlerden Fcγ reseptör ile İTP arasındaki ilişki de araştırılmıştır [45]. Çeşitli genetik polimorfizmlerin Fcγ reseptörlerin afinitesini değiştirdiği, bunun da İTP'de tedaviye yanıtı etkilediği saptanmıştır [37, 46]. Benzer şekilde HPA-2 ve HPA-5'in, İTP gelişiminde artmış risk faktörlerinden olduğu tarif edilmiştir [47]. Bu bulgular, İTP'de genetik faktörlerin rolünü vurgulamaktadır.

2.2.4 İTP'de Sınıflandırma ve İsimlendirme

İTP önceden idiopatik trombositopenik purpura veya immün trombositopenik purpura olarak biliniyordu. 2011'de Amerikan Hematoloji Derneği İTP isimlendirmesinde değişikliğe gitmiştir. Hastalığın 'immün' aracılı mekanizması isimlendirmede yerini korumuş, kanama belirtileri çok az veya hiç olmadığından 'purpura' terimi çıkarılmıştır. İmmün Trombositopeni teriminin kullanılması önerilmiş, yaygın olarak bilinen 'İTP' kısaltması korunmuştur [1, 8].

Etiyolojide rol oynayan etmenlere göre primer (birincil) ve sekonder (ikincil) İTP olarak iki gruba ayrılmıştır:

a. Primer İTP: Sadece trombositopeni ($100.000/\text{mm}^3$ altı) ile seyreden otoimmün bir hastalıktır. Primer İTP bir dışlama tanısıdır, klinik ve laboratuvar olarak kesin İTP tanısı konulamaz, trombositopeni yapan diğer sebeplerin bulunmadığı gösterilmelidir.

b. Sekonder İTP: Primer İTP dışındaki diğer tüm immün trombositopeniler bu gruptadır. Tanımlarken neden olan durumun parantez içine yazılması önerilmiştir: sekonder İTP (SLE ile ilişkili) gibi.

Trombositopeninin süresine göre de İTP şöyle sınıflandırılmıştır [8]:

a. Yeni tanı İTP: Akut İTP terimi yerine kabul edilmiştir. Tanıdan itibaren ilk üç ayı ifade eder.

b. Persistan (ısrarcı) İTP: Tanıdan itibaren 3-12 aylarda olup hala remisyona girmeyen veya tedavi kesildiğinde remisyonda kalamayan olguları tanımlamak için kullanılır.

c. Kronik İTP: 12 ay veya daha uzun süren İTP olguları bu gruptadır. Önceleri 6 ay ve daha uzun süren olgular kronik İTP olarak tanımlanırken bu hastaların önemli bir bölümünde trombosit sayısının bir yıl civarında normal değerlere ulaştığının gösterilmesi üzerine süre 12 aya uzatılmıştır [48]. Kronik İTP'de beş yılda %30, on yılda ise %44 oranında düzelme olasılığı vardır [8, 49].

Genellikle erişkinler için kullanılmakta olan refrakter İTP terimi ise splenektomi uygulanmış ve splenektomi sonrası trombositopenik seyreden, kanama bulguları veya tedaviyi gerektirecek klinik koşulları olan hastalar olarak açıklanmıştır [1].

2.2.5 Klinik ve Fizik Muayene

İTP hastalarında ilk başvuru ve ataklar sırasında peteşi, purpura, ekimoz ve mukozal kanamalar görülebilir. Peteşiler cilt, yanak mukozası, yumuşak damak ve subkonjunktivada, ekimozlar genellikle alt ekstremitelerin ön yüzlerinde ve kemik çıkıntılarının (kaburgalar, skapula, omuz ve bacak) üzerindedir. Ayrıca burun kanaması, diş eti kanaması, gastrointestinal sistem kanaması, hematüri, menoraji görülebilir [50]. Retinal kanama, orta kulakta işitme kaybına neden olabilen kanama ve

İKK oldukça nadirdir. İKK en korkulan komplikasyonlardan biridir ve insidansı %0.1-0.5 arasındadır [51]. Yapılan bir çalışmada İKK için risk faktörleri; trombosit sayısının $<20.000/mm^3$ olması, mukozal kanama mevcudiyeti, tanı sırasında hematürinin olması ve kafa travması olarak saptanmıştır [52]. İKK insidansı çocuklarda erişkine göre daha azdır ve kronik İTP'li vakalarda daha çok gözlenmektedir [53]. İTP'de mikroskobik hematüri, fekal gizli kanama, retinal kanama ve sessiz (subklinik) İKK dikkat edilmesi gereken gizli kanamalardır [54].

İTP'de mukokütanöz kanamalar dışında genellikle hastalar iyi görünür ve sistemik semptomlar yoktur. Bazen rutin kontrol amacıyla yapılan tam kan sayımında trombositopeni tespit edilebilir. Trombositopeni saptanan hastada öyküde ateş, iştahsızlık, gece terlemesi, kilo kaybı, kemik veya eklem ağrısı, eklem şişliği, döküntü, baş ağrısı gibi sistemik belirtiler, trombositopeniye neden olan ilaç kullanımı, önceki kanama öyküsü ve ailede kanama ile ilgili hastalık varlığı ayrıntılı sorgulanmalıdır. Primer İTP bir dışlama tanısı olduğundan eşlik eden sistemik semptomların sorgulanması özellikle enfeksiyöz hastalıklar, hematolojik maligniteler ve romatolojik hastalıklar ile ayırıcı tanı için önem arz eder. Bu hastalarda ayrıntılı fizik muayene de doğru tanı için çok önemlidir. Kanama bulguları dışında fizik muayenenin tamamen normal olması beklenir. Lenfadenopati, hepatomegali ve belirgin splenomegali görülmesi durumunda trombositopeni yapan diğer sebepler gözden geçirilmelidir. Dalak, vakaların yüzde 10'unda hafifçe büyümüş olarak saptanabilir, ancak belirgin splenomegali beklenmeyen bir bulgudur [55].

2.2.6 Laboratuvar Testleri ve Tanı

İTP'de kan sayımında tespit edilen tek anormallik trombositopenidir ($<100.000/mm^3$). Diğer tam kan sayımı parametreleri genellikle normaldir. Epistaksis, menometroraji, kronik gastrointestinal kanama gibi durumlar varsa mikrositer anemi görülebilir. Anemi mevcut ancak mikrositoz yoksa aplastik anemi ve lösemi açısından dikkat edilmelidir. İmmün trombositopeni ve otoimmün hemolitik aneminin birlikte görüldüğü Evans sendromu açısından direkt antiglobulin (Coombs) testi, retikülosit sayımı ve kan grubu tayini yapılmalıdır. İTP'de ortalama trombosit hacmi (*Mean platelet volume*-MPV) hafif artmıştır.

Primer İTP bir dışlama tanısıdır, klinik ve laboratuvar olarak kesin İTP tanısı konulamaz, trombositopeni yapan diğer sebeplerin bulunmadığı gösterilmelidir.

Trombositopeni saptanan hastada periferik yaymanın dikkatli değerlendirilmesi hem psödötrombositopeninin, hem de diğer hematolojik hastalıkların dışlanması için çok önemlidir (Tablo 2). İTP’de periferik yaymada atipik hücreler, şistositler, Döhle cisimciği, eritrosit ve lökositlerde displazi bulgusu olmamalıdır. Kemik iliğinden genç trombositlerin perifere çıkmış olması nedeniyle az miktarda dev trombositler görülebilir [50].

Tablo 2. İTP tanısında periferik yaymada dikkat edilmesi gereken bulgular [56].

İTP tanısı ile uyumlu bulgular
<ul style="list-style-type: none">• Trombositopeni (trombositler normal veya normalden biraz büyük hacimde)• Normal eritrosit morfolojisi• Normal retikülosit sayısı• Normal lökosit morfolojisi olmalı, lökositoz veya lökopeni olmamalı• Anemi kanama sonrası olabilir• Akut kanama nedeniyle nötrofil olabilir• Eozinofili ve nadiren lenfositoz saptanabilir
İTP tanısı ile uyumlu olmayan bulgular
<ul style="list-style-type: none">• Dev trombositlerin çoğunlukta olması• Eritrositlerde poikilositoz varlığı, şistositler, polikromazi, makrositler, normoblastlar izlenmesi• Lökositoz, lökopeni, immatür veya atipik hücrelerin bulunması

İTP’de koagülasyon profili bakılmasına gerek olmasa da kanama zamanının uzun, protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı ve fibrinojen düzeyinin normal olduğu görülür [57]. Kanama zamanı trombosit sayısını yansıtmaz, kullanılması önerilmez.

İTP tanısında rutin kemik iliği incelemesi önerilmemektedir [8, 56]. Kemik iliği aspirasyonu (KİA); tam kan sayımında ve periferik yaymada izole trombositopeni dışında anormallik saptanırsa veya sistemik belirtiler, özellikle lösemi düşündürecek kemik ağrısı veya splenomegali gibi bulgular varsa mutlaka yapılmalıdır. Steroid ve İVİG tedavisine yanıt vermeyen hastalarda da KİA istenmelidir. Steroid tedavisi başlanacak hastaya öncesinde KİA yapılması konusunda kesin görüş birlikteliği yoktur. Kemik iliğinde tipik olarak megakaryositler sayıca artmıştır, büyük veya

olgunlaşmamış olarak görülebilirler [52]. Amerikan Hematoloji Derneği 2011 rehberinde İTP'de KİA ile ilgili şu önerilerde bulunmuştur [58]:

1. KİA incelemesi, tipik İTP bulguları olan çocuk ve ergenlerde gerekli değildir.
2. KİA incelemesinin, İVİG tedavisine yanıt vermeyen hastalarda da mutlaka yapılması gerekli değildir.
3. KİA incelemesinin, steroid tedavisi ya da splenektomi öncesi de mutlaka yapılması gerekli değildir.

Klinik olarak gerekli ise kan grubu, direkt Coombs, antinükleer antikor (ANA), *anti-double stranded deoksiribonükleik asit* (anti-dsDNA), karaciğer enzim düzeyleri, üre ve kreatinin, Epstein-Barr virüs, sitomegalovirüs, insan immün yetmezlik virüsü (HIV), parvovirus tetkikleri de istenmelidir [59].

2.2.7 Tedavi

Pediyatrik hastalarda İTP hakkında veriler sınırlıdır ve tedavi endikasyonları standart değildir. Yeni tanı İTP'de tedavide amaç; trombosit sayısının normale dönmesinden çok yeterli hemostazı sağlayacak trombosit düzeyini elde etmek ve ciddi kanamaları önlemektir. Hastaların bireysel özelliklerine bağlı olarak, uygun başlangıç yönetimi "Bekle ve izle" veya farmakolojik tedavi olabilir [58, 60]. Tedavi kararı verirken hastanın kanama semptomlarının şiddeti, trombositopeninin derecesi, hastanın yaşı, fiziksel aktivite düzeyi, komorbid hastalıkları, ek ilaç kullanımı, seçilecek ilacın yan etkileri, tedavi rehberlerinin önerileri, sosyal ve ekonomik yönler göz önüne alınmalıdır. Şiddetli kanama yoksa, hastalık sadece hafif mukokütanöz bulgularla seyrediyorsa, İTP'li çocukların çoğunun trombosit sayısına bakmaksızın ayaktan takip edilebileceği bilinmektedir [50, 61]. Farmakolojik tedavi verilmeden de hastaların yaklaşık %80'inin genellikle 6 ay içinde spontan olarak düzelebildiği ve verilen tedavinin hastalık süresine ve prognozuna etkisi olmadığı gösterilmiştir [62, 63]. Farmakolojik tedavi seçeneği, belirgin kanaması olan veya trombosit sayısı $20.000/mm^3$ altında bulunan riskli olgular için düşünülmelidir [56, 64].

İTP tanılı çocuklar travmatik yaralanma riski taşıyan sporlardan kaçınmalıdır, özellikle kafa travmasından korunmalıdır. Trombosit sayısı $<30.000/mm^3$ olan çocukların temas ve çarpışma sporlarından kaçınması önerilir [63]. Bu hastalara trombosit fonksiyonunu etkileyen aspirin, ibuprofen, nonsteroidal anti inflamatuvar

ilaçlar, antikoagülanlar (enoksaparin, varfarin) gibi ilaçları kullanmamaları gerektiği söylenmelidir. Hastalarda ateş, ağrı veya artrit durumlarında asetaminofen ile kontrol sağlanamazsa selekoksib veya kolin magnezyum trisalisilat gibi ajanlar denenebilir [56, 64].

İTP'de kullanılan farmakolojik tedaviler birinci ve ikinci basamak tedaviler olarak sınıflandırılmaktadır. Birinci basamak tedavi seçenekleri kortikosteroidler, İVİG ve Anti-D Ig'dir. İkinci basamak tedaviler ise rituksimab, TPO reseptör agonistleri ve splenektomidir.

2.2.7.1 Birinci Basamak Tedaviler

A) Kortikosteroidler

Kortikosteroidler erken etkileriyle antikor kaplı trombositlerin RES'te fagositoza uğramasını azaltır, vasküler bütünlüğü iyileştirir ve damar geçirgenliğinde azalmaya sebep olur. Gecikmiş etkileriyle de anti-trombosit antikorların üretimini azaltır ve antijen-antikor bağlanmasını engellerler [65-67]. Steroidlerin en önemli yan etkileri hiperglisemi, hipertansiyon, dispepsi, ruh hali değişiklikleri ve uyku bozuklukları, uzun süreli kullanımda Cushing sendromu, osteoporoz, büyüme geriliği ve immünosüpresyondur [56].

Çocuklarda İTP tedavisinde çeşitli steroid rejimleri kullanılmaktadır [64]:

1. Standart doz prednizolon: 1-2 mg/kg/gün (en fazla 60 mg/gün) 2 hafta süre ile verildikten sonra azaltarak kesilmeli (toplam süre 3 hafta)

2. Yüksek doz metilprednizolon (*High dose methylprednisolone-HDMP*):

a. 30 mg/kg/gün 3 gün ve 20 mg/kg 4 gün toplam 7 gün (Ülkemizde en sık bu rejim kullanılmaktadır)

b. 30 mg/kg/gün veya 500 mg/m² dozunda en fazla 1g/gün, 3 gün

c. 7,5 mg/kg/gün - 4 gün

d. 15 mg/kg/gün - 4 gün

3. Steroid bolus: Metilprednizolon 30 mg/kg/gün, günlük maksimum 1g, 3 gün boyunca, 2 saat intravenöz (i.v) infüzyon. Kan şekeri, idrarda glukoz ve kan basıncı izlemi gerekir.

4. Oral prednizon veya i.v. metilprednizolon: 4 gün boyunca 4 mg/kg/gün (en fazla 180 mg/gün) 3 dozda, ardından 3 gün boyunca 2 mg/kg/doz verilir ve kesilir.

5. Oral deksametazon: 0.6 mg/kg/gün, maksimum 40 mg/gün, 4 gün boyunca tek bir dozda genellikle aylık döngülerde verilir.

B) İntravenöz İmmüoglobulin (İVİG)

İTP'de birinci basamak tedavi seçeneklerinden olan İVİG'in etki mekanizması tam olarak anlaşılammıştır ve muhtemelen multifaktöriyeldir. İlk olarak 1981'de Imbach tarafından İTP'de kullanımından bahsedilen İVİG, RES'te fagositer hücreler üzerindeki Fc reseptörlerini bloke ederek fagositik aktiviteyi azaltır [14, 68].

Farmakolojik tedavi uygulanacaksa, özellikle trombosit sayısında hızlı bir artış isteniyorsa İVİG ilk seçenek tedavidir. Toplam 2 g/kg olan dozu iki veya beş güne bölerek vermek uygundur. Bu durumda tedaviye yanıt alındığında tedavi kesilir. Tek doz 0.8 mg/kg ile de aynı yanıtın alınabileceğini gösteren, ayrıca 0.25-0.5 mg/kg ile de yapılan çalışmalar vardır [50, 61]. Trombosit sayısındaki artış genellikle uygulamadan sonraki 24 saat içinde gözlenir ve 2-4 hafta süreli bir yanıt görülebilir. En önemli dezavantajı maliyetinin oldukça yüksek olmasıdır.

Trombosit sayısını 20.000/mm³ üzerine çıkarmada İVİG ve steroid tedavileri arasında fark saptanmamış, 50.000/mm³ üzerine çıkarmada ise İVİG'in daha etkin olduğu bulunmuştur [35].

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda İVİG ile erken tedavinin, hastanın daha erken remisyona girmesine sebep olduğu gösterilse de genel kabul gören fikir; kronik İTP gelişmesinde verilen tedavilerin herhangi bir etkisi olmadığı yönündedir [69].

İVİG tedavisinin farklı sistemler üzerinde yan etkileri görülebilmektedir. Alerji, ateş, titreme, yorgunluk, karın ağrısı ve miyalji görülebilir potansiyel olarak ciddi reaksiyonlardan olan anafilaksi, transfüzyon reaksiyonları, tromboembolik olaylar, ciddi hemoliz ve böbrek yetmezliği %2-6 oranında görülebilir [70]. Yan etkilerin çoğu İVİG dozu ve infüzyon hızı ile ilişkilidir. Baş ağrısı %30-%70 arasında değişmekle beraber en sık görülen yan etkidir [71]. Şiddetli baş ağrısı durumunda aseptik menenjit düşünülmelidir. Meninkslerde immün kompleks birikimine bağlı gelişen aseptik menenjit oranının %10-25 olduğu gösterilmiştir [72]. Migren öyküsü olan hastalarda İVİG sonrası baş ağrısı ve aseptik menenjit daha sık görülür. Hidrasyon tedavisi baş ağrısını azaltabilir. Ağır vakalarda infüzyon sonrası 0.15-0.3 mg/kg deksametazon verilebilir. Geçici nötropeni hastaların %30'unda gelişir, ancak bu etki kısa süreli ve klinik olarak önemsizdir [73]. İçerisinde kan grubu antikorlarının varlığı nedeni ile

Coombs (+) hemolitik anemi görülebilir. Ayrıca İVİG tedavisi verilirken plazma kaynaklı ürün olduğu ve çok düşük de olsa viral transmisyon riski taşıdığı unutulmamalıdır. Özellikle son yıllarda üretilen preparatlarda bu riskin Hepatit B virüsü (HBV), Hepatit C virüsü ve HIV için yok denecek kadar olduğu bilinmektedir [56, 74].

IgA eksikliği olan çocuklarda İVİG anafilaktik reaksiyonlara neden olabilir. Kısmi IgA eksikliği veya X'e bağlı (Bruton) agammoglobulinemi tanısı olan hastalarda anafilaksi sık değildir [75].

C) Anti-D

Anti-D immünoglobulin, spesifik olarak eritrositlerdeki D antijenine bağlanan poliklonal bir immünoglobulindir. İlk kez 1983 yılında Salama ve arkadaşları tarafından kullanılmıştır [14]. İTP'de, antikorla kaplı eritrositlerin, antikor kaplı trombositlerle yarışarak dalak tarafından öncelikle tutulması, trombositlerin klirensini azaltmakta ve trombosit sayısının yükselmesine neden olmaktadır. Anti-D, Rh pozitif ve splenektomi olmamış hastalarda kullanılabilir [76]. Çalışmalar etkisinin İVİG kadar hızlı olmadığını, hastaların %80'inde trombosit seviyesini yükselttiğini, etkisinin 1-5 hafta kadar sürebildiğini ve kronik İTP'li çocuklarda splenektomiye geciktirdiğini göstermiştir. 50-75 mg/kg i.v. infüzyon olarak verilir [77, 78].

Anti-D tedavisi sonrası direk antiglobulin testi pozitifleşir, ekstravasküler hemoliz oluşur ve anemi gelişebilir, hemoglobin (hb) düzeyini 0.5-1 gr/dl düşürebilir [79, 80]. Bu yüzden tedavi sırasında hastalar hemoglobinüri için tetkik edilmeli, tedavi bitiminde de hb kontrolü yapılmalıdır. Renal anormallikler, siroz veya akut ateşli hastalık durumlarında Anti-D tedavisinden kaçınılmalıdır [80]. Baş ağrısı ve grip benzeri yan etkiler İVİG tedavisine göre daha az görülür [81]. İVİG tedavisinin aksine dakikalar içinde hızlı bir şekilde verilebilir. Hastalar infüzyondan sonra 8 saat izlenmelidir.

2.2.7.2 İkinci Basamak Tedaviler

Çocuk ve ergen İTP'li olgularda birinci basamak tedavilere yanıt alınmadığında ve devam eden kanama varlığında ikinci basamak tedaviler denenebilir.

A) Rituksimab

Rituksimab; B hücreli lenfomanın tedavisinde kullanım için onaylanmış pre-B ve olgun B lenfositlerinde eksprese edilen CD20 antijenine karşı yönlendirilen bir monoklonal antikordur [82, 83]. Rituksimab, dolaşımdaki çoğu B hücrelerini hızlı bir şekilde ortadan kaldırır (tedaviden 6 ila 12 ay sonra B-hücre sayısı normale döner). Dolaşımdaki B hücrelerinin azaltılması, otoantikör üretiminde azalma ile sonuçlanarak İTP gibi otoimmün hastalıkların tedavisinde etkili olur [84, 85]. Yeni tanı İTP’de birinci basamak tedavilere yanıt alınmadığında ve ciddi kanamalar varlığında, ayrıca kronik İTP’de splenektomiye alternatif olarak ya da splenektomiye cevapsız olgularda kullanılabilir. Kronik İTP’li hastalarda rituksimab tedavisine başlangıçtaki yanıt oranı %40-%50 gibi olsa da 2-5 yıllık takipte %25’e düştüğü görülmektedir, parsiyel ya da tam remisyon oranı %25-%50 dir [86, 87]. Pediatrik hastalarda optimal doz tanımlanmasa da 375 mg/m² i.v., haftada bir gün, 4 hafta boyunca kullanılması önerilir [88].

İlk infüzyonda ürtikeryal döküntü, baş ağrısı, ateş, boğaz ağrısı ve titreme gibi hafif, geçici yan etkiler ortaya çıkabilir. Serum hastalığı, rituksimab ile tedavi edilen çocukların yaklaşık %5-10’unda görülür. İlerlemiş multifokal lökoensefalopati ise çok nadir fakat çok ciddi bir tedavi komplikasyonu olarak bildirilmiştir [89]. HBV taşıyıcıları rituksimab tedavisiyle aktivasyon gösterebilir, bu nedenle hastalar tedavi öncesi HBV taşıyıcılığı açısından tetkik edilmelidir. Ayrıca rituksimab etkisiyle B hücreler dolaşımdan uzaklaştığı için hipogammaglobulinemi görülebilir tedavi öncesi Ig düzeyleri gözden geçirilmelidir.

B) Trombopoetin Reseptör Agonistleri

1994 yılında TPO’nun başarılı bir şekilde klonlanması, rekombinant TPO reseptör agonistlerinin geliştirilmesinde önemli ilerlemeler sağlamıştır. Bu ilaçlar, TPO reseptörü yoluyla trombopoezi uyarır. ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA), pediatrik İTP vakalarında kullanılmak üzere iki ajanı onaylamıştır: Romiplostim ve Eltrombopag. Her iki ajan için de splenektomi yapılmış olması ilacın etkinliğini etkilemez [56, 90].

Romiplostim, İTP’li erişkinlerde trombosit sayısını artıran, kanamayı ve eş zamanlı ilaç kullanımını azaltan haftada bir kez cilt altına 1-10 µg/kg dozunda yapılan TPO reseptör agonistidir. Aralık 2018’de FDA, benzer klinik deney verilerine

dayanarak >6 ay süreli İTP'si olan ve 1 yaş üstü pediatrik hastalarda diğer tedavilere yanıtızsız ise Romiplostim'i onaylamıştır [90].

Eltrombopag, diğer tedavilere dirençli olan kronik İTP'li 1 yaş üzeri hastalarda FDA ve Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından onaylanmıştır. Eltrombopag'ın avantajı oral yoldan verilmesidir. Bununla birlikte, emiliminin iyi olabilmesi için çocuğun ilacı almadan önce ve ilaçtan sonra iki saat aç olması ve dört saat öncesi veya sonrasında da süt içermeyen besinler alması gereklidir [91]. Eltrombopag için optimal doz belirsizdir. İlk doz çocuğun yaşına göre yapılır. 1-5 yaş arası çocuklarda ilk doz günde bir kez oral yoldan 25 mg'dır. 6 yaş ve üstü çocuklarda başlangıç dozu günde bir kez 50 mg'dır. Daha sonra doz, iki haftada bir 12.5 mg'lık artırılarak (maksimum doz günde 75 mg/gün) yanıtı göre ayarlanır. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz azaltımı gerekir. Karaciğer fonksiyon testleri, tedavi sırasında en az ayda bir izlenmelidir [92].

TPO agonistleri ile ilgili klinik çalışmalarda, baş ağrısı ve hafif gastrointestinal şikayetler en sık bildirilen yan etkiler olmuştur. Her iki ajanla tromboz, kemik iliği retikülün fibrozu ve artan miyelodisplazi, ayrıca eltrombopag ile hepatik toksisite ve katarakt bildirilmiştir. İlacın kesilmesi ile tekrar (rebound) trombositopeni gelişmesi ciddi yan etkilerdendir [92-94].

C) Diğer Ajanlar

Bazı immünosüpresif ajanlar geç persistan veya kronik İTP olan çocuklarda sıklıkla kullanılır [59].

- Azatiyoprin: 50-150 mg/gün
- Siklofosomid: 1-2 mg/kg/gün ağızdan veya 0,3-1 g/m², 2-4 haftada bir, toplam 1-3 doz
- Siklosporin A: 2,5-3 mg/kg/gün
- Danazol: 10-15 mg/kg/gün (Maksimum 200 mg, günde 2-4 kez)
- Dapson: 75-100 mg/gün (Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzim eksikliğinde hemoliz yapar)
- Mikofenolat mofetil: 250-1000 mg/gün 2x1, 1-3 hafta

D) Yardımcı Tedaviler

Ağır menoraji durumunda kanamaları azaltmak için hormonal tedavi yardımcı olabilir. Genellikle progesteron bazlı bir tedavi (5-10 mg/gün medroksiprogesteron asetat) veya düşük östrojen içeren preparatlar kullanılır. Progesteronun İTP’de trombosit sayıları üzerinde olumlu etkileri olduğu, östrojenin ise otoimmüniteyi arttırdığı düşünülmektedir [95]. Antifibrinolitik ajanlar da (örneğin epsilon aminokaproik asit veya traneksamik asit) ağır menoraji durumunda, oral kanama ve burun kanaması dahil olmak üzere önemli mukozal kanaması olan çocuklarda kullanılabilir [49]. Sadece böbrek ve böbrek ilişkili kanamalarda kullanılmamalıdır [59]. *Helicobacter pylori* (H. pylori) gastriti, immün trombositopeni (İTP) de dahil olmak üzere otoimmün hastalıklarla ilişkilendirilmiştir [96, 97]. Kronik İTP olgularında H. pylori’nin yok edilmesinin trombosit sayısını yükselttiğini gösteren çalışmalar vardır [98, 99]. Ancak çocuklarda trombositopeni gelişimindeki mekanizmalar yetişkinlerden farklı olduğundan bu görüşe katılmayan araştırmacılar da vardır [100, 101]. Rutin eradikasyon tedavisi kılavuzlarda yer almamıştır [102].

2.2.7.3 Splenektomi

Dalak hem antikor üretiminin yapıldığı hem de antikorla kaplı trombositlerin yıkıldığı bir organ ve RES’in bir parçasıdır. Bu nedenle İTP tedavisinde splenektomi düşünülmüş, ilk kez 1916 yılında yapılmış, steroidlerin tedavide kullanılmaya başlandığı 1960 yılına kadar da tek tedavi seçeneği olmuştur [29].

Günümüzde splenektomi, birinci ve ikinci basamak tedavilere yanıt alınamayan, klinik olarak anlamlı tekrarlayan trombositopeni ve hemorajik semptomların eşlik ettiği kronik İTP hastalarının küçük bir yüzdesi için uygundur. Çoğu hastada etkili olmasına rağmen, sepsis gibi risklerinden dolayı küçük çocuklarda (<5 yaş) mümkün olduğunca kaçınmak gerekir [103]. Splenektomi oranları, 2000’li yılların başından bu yana, özellikle 5 yaş altı çocuklar arasında ikinci basamak tedavilerin etkinliğinin artmasıyla önemli ölçüde azalmıştır [104]. Kronik İTP’de splenektominin zamanlaması için kabul edilmiş standartlar yoktur, ancak hem uluslararası hem de ulusal kılavuzlarda, İTP tanısından sonra en azından 12 ay beklenilmesi önerilmektedir [58]. Ayrıca, splenektominin çok düşük trombosit sayısı,

kanama komplikasyonları ve standart ilaçlarla yeterli cevap alınmadığı durumlarda yapılması önerilir. Mümkün olduğunda, laparoskopik cerrahi yapılmalıdır [105].

Splenektominin trombosit sayısı ve hemostaz mekanizması üzerinde faydalı etkileri olur. Buna karşın sonrasında hastalarda %1-2 oranında *Streptococcus pneumonia*, *Haemophilus influenza* ve *Neisseria meningitidis* gibi kapsüllü mikroorganizmaların neden olduğu bakteriyel sepsis görülebilir. Splenektomiden 3-4 hafta öncesi veya splenektomiden 2 hafta sonra bu mikroorganizmalar için aşılama ve operasyonun hemen öncesinde de penisilin profilaksisi yapılması gerekir. Splenektomi sonrası aşılar 5 yılda bir, penisilin profilaksisi de 21 günde bir tekrarlanmalıdır. Sepsis gelişme riski splenektomi sonrası ilk 2 yılda sık olduğu için penisilin özellikle bu dönemde önerilmektedir [103].

Splenektomi sonrası dikkat edilmesi gereken durumlardan biri de artmış tromboz riskidir. Trombosit sayısı $>800.000-1000.000/mm^3$ olduğunda salisilik asitle tedavi edilmelidir. Yapılan bir çalışmada, splenektomi olmuş hastalarda (çoğunlukla yetişkinlerde), splenektomi olmamış İTP hastalarına kıyasla 1.5 kat inme riskinde artış saptanmıştır [106].

Trombosit sayıları, splenektomiyi takiben stabilize olduktan sonra en az yılda bir kez izlenmelidir. Splenektomi sonrası devam eden İTP durumunda kronik refrakter İTP düşünülmelidir. Nadiren, splenektomiyi takiben aksesuar dalak da trombositopeniye neden olur. Bu gibi durumlarda abdominal ultrason veya bilgisayarlı tomografi ile batın içi araştırılmalıdır. Bir çalışmada, kronik refrakter İTP'li erişkin hastaların yüzde 10'unda aksesuar dalak olduğu gösterilmiştir [107].

2.2.8 Prognoz

Çocukluk yaş grubundaki İTP'li vakaların yaklaşık %65-80'i tedavi edilmese bile spontan düzelmektedir [8]. Kronikleşme oranı farklı çalışmalarda %11-34 oranında bildirilmiştir [108]. 3 ay-12 ay arasında %23, 12 ay-120 ay arasında %28 ve 120 ay üstü çocuklarda %47 oranında kronikleşme olabildiği gösterilmiştir [56]. Spontan remisyon kronik İTP gelişiminden sonraki yıllarda çocukların yüzde 50'sinde görülebilir; trombosit sayısı çok düşük değilse bu daha yaygındır. Neunert ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 1 yıldır İTP tanılı olan hastaların %25 den fazlası 2 yıl sonra remisyona girmiştir [52].

Danimarka kökenli bir kohort çalışmasında da benzer sonuçlar bildirilmiştir. Kronik İTP tanısı alan hastaların iki yıl sonunda %35'inin tamamen iyileştiği, beş yıllık sürenin sonunda da hastaların %52'sinin tamamen iyileştiği görülmüştür [109]. Grace ve arkadaşlarının 500 hasta üzerinden yaptığı bir çalışmada ise %25 hasta kronikleşmiş, bunların %60'ı 3 ay içinde iyileşmiştir [34].

10 yaşından küçük çocukların remisyona girme olasılığı daha yüksektir. Ergenliğin hormonal ve diğer fizyolojik değişikliklerinin bu süreçte oynadığı düşünülmektedir [110]. Semptomların başlangıcının 11 yaşından sonra ortaya çıkması, kız cinsiyet, enfeksiyon veya aşı öyküsünün olmaması, sinsi başlangıç, ilk tanı anında trombosit sayısının $20.000/mm^3$ den fazla olması, mukozal kanama semptomlarının yokluğu, yüksek enflamatuar sitokin (IL-6) düzeyleri ve ANA pozitifliği genellikle kronik İTP için risk faktörleri olarak bildirilmiştir [9, 111].

2.2.9 Hayatı Tehdit Eden Kanamalarda Tedavi Seçenekleri

Çocuklarda İTP'de hayatı tehdit eden kanama nadirdir; yaklaşık %1 oranında görülür[112]. Hayatı tehdit edici kanama meydana gelirse (İKK, gastrointestinal kanama, pulmoner kanama) aşağıdaki tedavi kombinasyonları verilebilir [2]:

- Trombosit transfüzyonu: İTP'li hastalara, hızlı yıkım nedeniyle normalden çok daha yüksek dozlarda trombosit verilmesi gerekir. Normalin 2-3 katı dozda trombosit süspansiyonu verilir (10-30 mL/kg dozunda, ardından sürekli infüzyon 1 ünite/saat).
- Metilprednizolon: 3-4 gün boyunca 30 mg/kg/gün (maksimum 1000 mg/gün) i.v. verilir.
- İVİG: 1-3 gün boyunca günde 1 g/kg dozunda verilir.
- Anti-D: Rh(+), direkt antiglobulin testi negatif hastalarda tedaviye Anti-D tedavisi eklenebilir. Anti-D, tek bir doz olarak 75 mikrogram/kg dozunda i.v. uygulanır.
- TPO reseptör agonisti uygulanacaksa romiplostim verilebilir.
- Splenektomi: Acil splenektomi, tıbbi tedaviye dirençli ancak ciddi kanaması olan hastalar için hayat kurtarıcı olabilir, ancak son çare olarak düşünülmelidir.

Kombinasyon tedavisi, trombosit sayısının hızlı yükseltilmesinde tek başına bu tedavilerden herhangi birine göre daha etkilidir [113]. Bunların dışında yapılabilecek

tedaviler arasında rekombinant insan faktörü VIIa, vinkristin, aminokaproik asit veya traneksamik asit yer almaktadır.

2.2.10 Kronik Refrakter İTP

Kronik refrakter İTP; splenektomiye rağmen klinik bulguların devam ettiği, kortikosteroid, İVİG ve/veya rituksimab gibi standart farmakolojik tedavilere yanıt alınmadığı durumda kullanılan terimdir. Splenektomi yapılmamış hastalarda refrakter İTP'den söz edilemez. Pediatrik hastalarda kronik refrakter İTP nadirdir ve tedavisinde standart bir yaklaşım yoktur. Kronik refrakter İTP, genellikle altta yatan immün yetmezlik durumlarına sekonder görülmektedir [1, 114].

Çocukluk çağındaki kronik refrakter İTP vakalarının tedavisi için sınırlı veriler olsa da TPO reseptör agonistleri (romiplostim ve eltrombopag), azatiyoprin, 6-merkaptopurin, danazol, interferon, siklosporin, dapson, mikofenolat mofetil, rapamisin, siklofosamid ve kombine kemoterapi protokolleri kullanılabilir [114].

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmaya Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü'nde 01.01.2010 - 15.01.2019 tarihleri arasında primer İTP tanısı almış olan 1 ay-18 yaş arası hastalar dahil edildi. Çalışma retrospektif olarak planlanmış olup İTP tanısı olan hastaların kayıtlarına ulaşmak için hastane otomasyon sisteminden tanı kodları aracılığıyla hasta listesi temin edildi. Bu liste için belirtilen tarih aralığında ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) tanı kodlarından içerisinde primer İTP kodu (D69.3) da olan 'purpura ve diğer hemorajik durumlar' ı kapsayan tanı kodu aralığı (D69.0 - D69.9) tarandı ve bu listedeki hastaların dosyaları incelenerek primer İTP tanısı olan hastalar çalışmaya alındı (Şekil 3). Bu hastalara ait demografik ve klinik bilgiler; hasta dosyaları incelenerek, standart bir veri toplama formu (Ek-1) aracılığıyla toplandı. Bu formda; hastaların cinsiyet, tanı yaşı, başvuru tarihi, başvuru şikayeti (mukozal kanama, cilt bulguları, intrakraniyal kanama, diğer), şikayetlerinin süresi, başvuru öncesi enfeksiyon ve aşılama öyküsü, başvuru mevsimi, laboratuvar testlerinden başvurudaki hb, hematokrit (htc), trombosit değerleri ve trombosit indisleri, C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) değerleri, verilen tedaviler ve dozları, ilk tedavi sonrası 24., 48., 72. saatteki trombosit değerleri, ilk 12 ayda trombosit sayısının $20.000/mm^3$ 'ün altında olduğu başvuru sayısı ve sonuç tanısı (akut - persistan - kronik İTP), çocuk hematoloji bölümüne başvurma durumu kaydedildi. Trombosit indislerinden MPV, kandaki platelet yüzdesi (*plateletcrit*-PCT), platelet dağılım genişliği (*platelet distribution width*-PDW), büyük trombositlerin normal olanlara oranı (*platelet large cell ratio*-PLCR) ve ayrıca trombosit sayısı ile MPV'nin çarpımı sonucu elde edilen trombosit kitle indeksi (*platelet mass index*-PMI) değerlendirildi. Sonuç tanıda yeni tanı (akut) - persistan - kronik İTP ayrımının yapılabilmesi için takibiyle ilgili eksik bilgileri olan hastalara telefonla ulaşılarak eksiklikler tamamlandı. Akut İTP ile kronik İTP vakaları arasında demografik ve klinik özellikler ile ilk tanı anındaki laboratuvar değerler karşılaştırıldı. Çalışmadaki dışlama kriterleri;

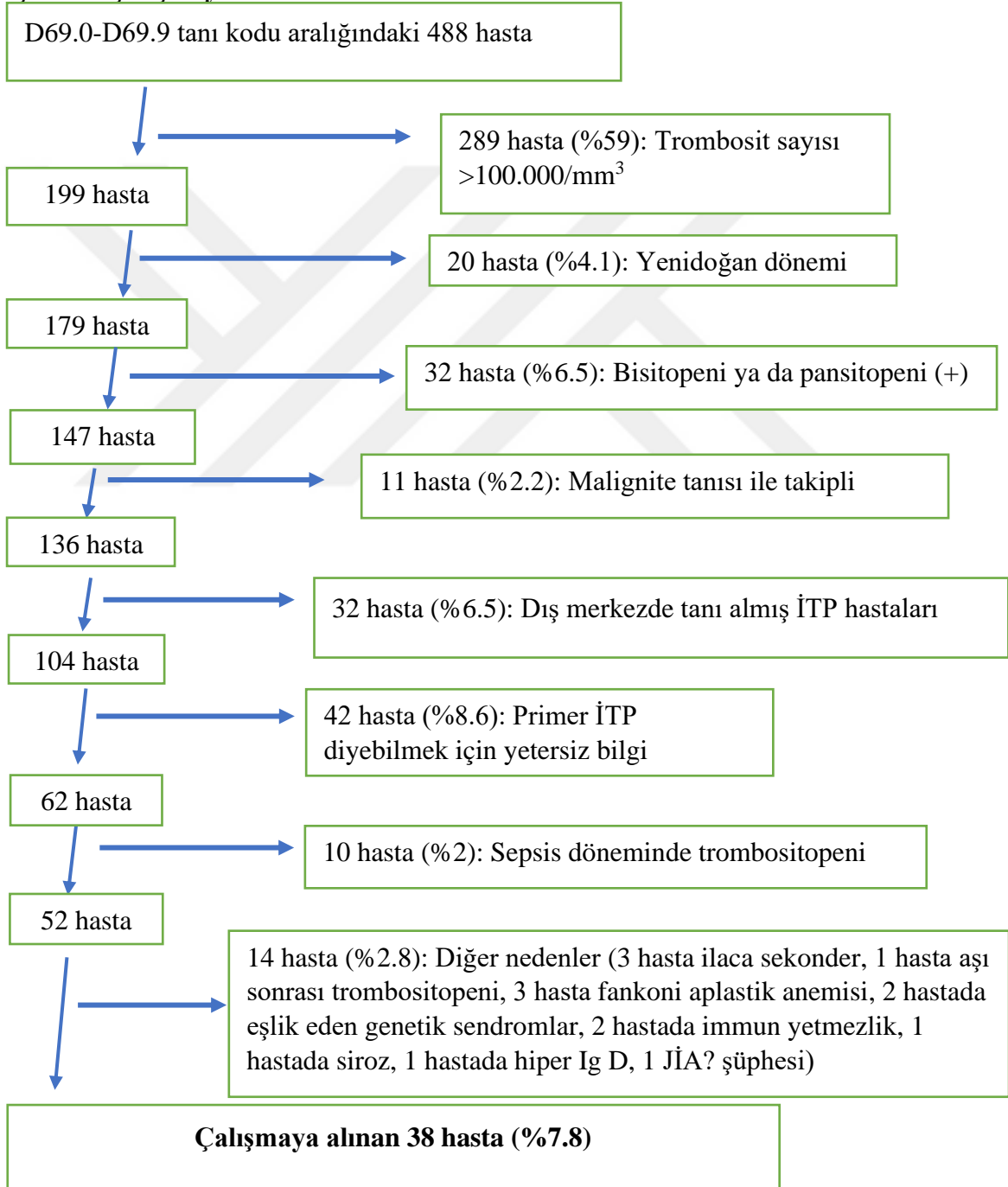
1. Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Hastanesi dışında bir merkezde tanı almış olmak,
2. Çalışmanın kapsadığı tarihler dışında İTP tanısı almış olmak,

3. Sekonder trombositopeni düşünülmesi idi.

Hastanemizde primer İTP tanısı almış olan ancak akut-kronik İTP ayrımı yapılamayan ve telefonla da ulaşılamayan hastalar çalışmaya alındı ancak akut İTP ile kronik İTP karşılaştırmasına dahil edilmedi.

Çalışma için Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (18-KAEK-276).

Şekil 5. Çalışmaya Alınan Hastaların Belirlenmesi



Ig: İmmüoglobulin, İTP: İmmün trombositopeni, JİA: Juvenil İdiopatik Artrit

3.1 İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen veriler değerlendirilirken, istatistiksel analiz için Excel 2016 ve hazır istatistik yazılımı kullanıldı (IBM Statistical Package for the Social Sciences for Windows-SPSS Statistics 19, SPSS inc., an IBM Co., Somers, NY). Tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, frekans) yanı sıra gruplar arasındaki karşılaştırmalarda niteliksel veriler için Ki-Kare testi kullanıldı. Gruplar arası homojenliği belirlemek için Levene's homojenlik testi kullanıldı. Nicel değişkenlerin gruplar arasındaki ortalamalarını karşılaştırırken İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik testi ve Tek Yönlü Varyans Analizinden yararlanıldı. Değişkenler arasındaki doğrusal ilişkinin kuvveti ve yönü için Pearson korelasyon katsayısı kullanıldı. $P < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmamıza 01.01.2010 - 15.01.2019 tarihleri arasında Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü'ne başvuran ve primer İTP tanısı konulan toplam 38 hasta alındı. Hastaların 19'u (%50) erkek, 19'u (%50) kızdı. Yaş ortalaması 94.3 ± 53.4 (14-199) aydı. Yaş dağılımına bakıldığında <24 ay 5 hasta (%13.1), 24-72 ay arası 9 hasta (%23.6), >72 ay ise 24 hasta (%63.1) olduğu görüldü. Hastaların %86'sı (33 hasta) sevkli olarak başvuran hastalardı. 34 hastada (%89.4) kanama bulgusu vardı, ciddi kanama ile başvuran 1 hasta vardı, menoraji ile başvurmuştu. Ciltte ekimoz 18 hastada (%47.3) mevcuttu ve en sık görülen kanama bulgusu idi. 21 hastada (%55.2) başvuru öncesinde geçirilmiş enfeksiyon öyküsü saptandı. %42.1 (16 hasta) oranı ile en sık görülen enfeksiyon üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) idi. 11 hasta (%28.6) yaz mevsiminde, 10 hasta (%26.3) da kış mevsiminde tanı almıştı. Çalışmaya alınan hastaların genel özellikleri Tablo 3'te verilmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların ilk başvurudaki laboratuvar kayıtlarında tüm hastaların hb, hematokrit ve trombosit değerlerine ulaşılabılırken diğer bazı parametreler ölçülemediğinden daha az sayıda hastada mevcuttu (Tablo 5). Hastaların başvurudaki ortalama trombosit sayısı $14.490 \pm 12.350/\text{mm}^3$ (100-41.000) idi. Belirgin hb ve hematokrit düşüklüğü olan 2 hasta (%5.2) mevcuttu. Bu hastaların ilki adölesan dönemde şiddetli menoraji ile başvuran bir hastaydı (Hb: 5.1 gr/dl), diğeri ise 14 aylık demir eksikliği anemisi düşünülen bir hastaydı (Hb: 9.6 gr/dl). İki hastada da primer İTP tanısının izlemde dış merkez Çocuk Hematoloji Bölümü tarafından doğrulandığı görüldü. CRP yüksekliği 6 hastada (6/36, %16.6), ESH yüksekliği 5 hastada (5/15, %33), ALT yüksekliği 2 hastada (2/37, %5.4), AST yüksekliği 2 hastada (2/34, %5.8) saptandı. Çalışmaya alınan hastaların ilk başvurudaki laboratuvar parametrelerinin ortalama değerleri Tablo 4'te verildi.

Tablo 3. Çalışmaya alınan hastaların (n= 38) genel özellikleri

	n (%)
Yaş ortalaması*(ay) Ort±SS (min-maks)	94.37±53.44 (14-199)
Yaş grupları <24 ay 24-72 ay >72 ay	5 (13.1) 9 (23.7) 24 (63.2)
Cinsiyet (E)	19 (50)
Başvuru şekli Sevкли Ayaktan Bilinmiyor	33 (86.8) 3 (7.9) 2 (5.3)
Kanama bulgusu (+)	34 (89.4)
Kanama tipleri Ciltte peteşi, purpura Ciltte ekimoz Epistaksis Menoraji Kanama bulgusu yok Trombositopeni Halsizlik Karın ağrısı	9 (23.7) 18 (47.4) 6 (15.8) 1 (2.6) 4 (10.5) 2 (5.3) 1 (2.6) 1 (2.6)
Enfeksiyon öyküsü Yok Var	17 (44.7) 21 (55.3)
Enfeksiyon tipi ÜSYE AGE Pnömoni	17 (44.8) 3 (7.9) 1 (2.6)
Mevsimsel dağılım İlkbahar Yaz Sonbahar Kış	8 (21) 11 (28.9) 9 (23.7) 10 (26.4)

* Ort±SS: Ortalama değer±standart sapma, ÜSYE: Üst solunum yolu enfeksiyonu, AGE: Akut gastroenterit

Tablo 4. Çalışmaya alınan hastaların (n= 38) ilk başvurudaki laboratuvar bulguları

Parametre	n (%)	Ort±SS (min-maks)
HB (g/dl)	38 (100)	12.3±1.7 (5.1-16.2)
HTC (%)	38 (100)	36±5 (15-48)
PLT (mm ³)	38 (100)	14. 490±12.350 (100-41.000)
PMI	10 (26.3)	330±159 (68-567)
MPV (fL)	10 (26.3)	11±2 (8-14)
PCT (%)	14 (36.8)	0.03±0.01 (0-0.06)
PDW (fL)	9 (23.6)	19±4 (14-24)
PLCR (%)	4 (10.5)	44±7 (39-55)
CRP (mg/L)	36 (94.7)	6±10 (0.1-54)
ESH (mm/saat)	15 (39.4)	16±15 (2-50)
ALT (u/L)	37 (97.3)	17±11 (5-68)
AST (u/L)	34 (89.4)	30±17 (8-115)

ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, CRP: C-reaktif protein, ESH: eritrosit sedimentasyon hızı HB: Hemoglobin, HTC: Hematokrit, Min: Minimum, Maks: Maksimum, MPV: Ortalama trombosit volümü, PCT: Trombosit platekriti, PDW: Trombosit dağılım genişliği, PLT: Trombosit sayısı, PLCR: Büyük hücreli trombosit oranı, PMI: Trombosit kitle indeksi (plt sayısı/(mm³) x MPV(fl)). CRP için üst sınır 5mg/L, ESH için ise 20 mm/saat kabul edildi.

Hastaların viral seroloji ve otoantikolar yönünden yeterli veri girişi olmadığından değerlendirmeye alınamadı.

4 hastaya KİA yapıldığı tespit edildi. 1 hastaya belirgin halsizliği olması nedeniyle malignite ekartasyonu için, 1 hastanın İVİG tedavisi sonrası tedavi cevabının yetersiz görülmesi nedeniyle, 2 hastaya İVİG tedavisine yetersiz yanıtının olması ve steroid tedavisi başlanacak olması nedeniyle yapıldığı tespit edildi.

İlk başvuru sonrası İTP düşünülen 38 hastadan 35'ine (%92) İVİG tedavisi verildiği görüldü.

Çalışmaya alınan hastalar akut (yeni tanı), persistan ve kronik İTP ayrımı açısından değerlendirildi; 3 hastada akut-kronik ayrımı yapılamadığı için bu hastalar değerlendirmeye alınmadı. 20 hastada (%57.1) akut İTP, 15 hastada (%42.9) kronik İTP olduğu, persistan İTP düşünülen hasta olmadığı görüldü. Akut ve kronik İTP vakaları arasında demografik, klinik özellikler ve başvurudaki laboratuvar değerleri açısından karşılaştırma yapıldı. İki grup arasında ortalama yaş, cinsiyet, mevsimsel

dağılım, başvuru şekli, kanama bulgusunun varlığı, kanama bulgusu tipi, geçirilmiş enfeksiyon varlığı ve enfeksiyon tipi açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 5).

Tablo 5. Akut ve kronik İTP hastalarının demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırması

		Akut İTP N=20 n (%)	Kronik İTP N=15 n (%)	Ki-kare	P
Cinsiyet					
	Erkek	8 (40)	8 (53.3)	0.614	0.43
	Kız	12 (60)	7 (46.7)		
Yaş (ay) Ort±SS (min-maks)		81.7±47.3 (17-158)	101±51.9 (14-175)	-	0.26*
Yaş grupları					
	<24 ay	4 (20)	1 (7)	-	0.52
	24-72 ay	4 (20)	4 (26)		
	>72 ay	12 (60)	10 (67)		
Mevsim					
	İlkbahar	4 (20)	2 (13.3)	0.453	0.92
	Yaz	6 (30)	5 (33.3)		
	Sonbahar	4 (20)	4 (26.7)		
	Kış	6 (30)	4 (26.7)		
Başvuru şekli					
	Ayaktan	1 (5.3)	2 (14.3)	0.794	0.37
	Sevкли	18 (94.7)	12 (85.7)		
Kanama bulgusu					
	Yok	1 (5)	3 (20)	5.389	0.25
	Var	19 (95)	12 (80)		
Kanama tipleri					
	Peteşi,Purpura	6 (30)	1 (6.7)	1.905	0.16
	Ekimoz	10 (50)	8 (53.3)		
	Epistaksis	2 (10)	3 (20)		
	Menoraji	1 (5)	0		
Enfeksiyon öyküsü					
	Yok	7 (35)	9 (60)	2.159	0.14
	Var	13 (65)	6 (40)		
Enfeksiyon tipi					
	ÜSYE	10 (50)	5 (33.3)	6.144	0.29
	AGE	2(10)	1 (6.6)		
	Pnömoni	1(5)	-		

AGE: Akut gastroenterit, İTP: İmmün trombositopeni, Ort±SS: Ortalama değer±standart sapma, ÜSYE: Üst solunum yolu enfeksiyonu.

*t değeri 1.145, iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi kullanıldı.

Akut ve kronik İTP hasta gruplarının tanı anındaki laboratuvar değerleri karşılaştırıldı. İki grup arasında tanı anındaki Hb, htc, trombosit sayısı, PMI, MPV, PCT, PDW, CRP, ESH, ALT ve AST değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 6). PLCR değeri kronik İTP grubundaki hiçbir hastada elde edilemediğinden bu parametre ile ilgili bir karşılaştırma yapılamadı.

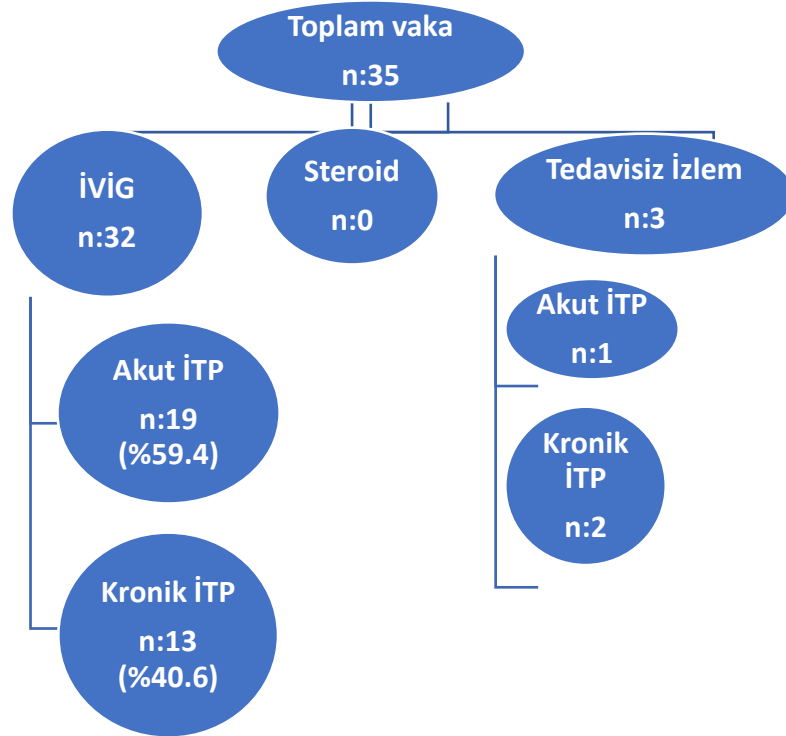
Tablo 6. Akut ve Kronik İTP hastalarının tanı anındaki laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Parametre	Akut İTP		Kronik İTP		t	p
	n	Ort±SS (min-maks)	n	Ort±SS (min-maks)		
HB (g/dl)	20	11.9±1.9 (5.1-15.2)	15	12.5±1.2 (9.6-14.7)	1	0.32
HTC (%)	20	35±5 (15-43)	15	37±3 (29-43)	1.407	0.16
PLT (/mm ³)	20	14.130±12.740 (100-41.000)	15	14.180±11.730 (3.000-39.000)	0.010	0.99
PMI	8	290± 148 (68-488)	1	567	1.752	0.12
MPV (fL)	8	11±2 (8-13)	1	14	1.976	0.89
PCT (%)	10	0.03±0.01 (0.01-0.05)	2	0.03±0.04 (0-0.06)	0.000	1
PDW (fL)	6	19±4 (14-24)	2	21±2 (19-22)	0.321	0.75
CRP (mg/L)	19	4±5 (0.1-22)	15	7±14 (0.1-54)	0.926	0.36
ESH (mm/saat)	6	15 ±12 (2-33)	8	13±14 (2-45)	0.174	0.86
ALT (u/L)	20	20±15 (5-68)	14	15±4 (8-23)	1.310	0.203
AST (u/L)	19	31± 22 (8-115)	12	28±6 (19-39)	0.530	0.6

ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, CRP: C-reaktif protein, ESH: eritrosit sedimentasyon hızı, HB: Hemoglobin, HTC: Hematokrit, İTP: İmmün trombositopeni, Min: Minimum, Maks: Maksimum, MPV: Ortalama trombosit volümü, Ort:Ortalama, PCT: Trombosit platekriti, PDW: Trombosit dağılım genişliği, PLT: Trombosit sayısı, PLCR: Büyük hücreli trombosit oranı, PMI: Trombosit kitle indeksi (plt sayısı(/mm³) x MPV(fl)) SS: Standart sapma, t: Bağımsız Örneklem T Testi

Başlangıç tedavisi olarak İVİG alan 32 hastanın 19'unun (%59.4) izlemde akut İTP, 13'ünün (%40.6) ise kronik İTP tanısı aldığı saptandı. İlk tanı anında tedavisiz izlenen 3 hastanın 2'sinin kronik İTP'ye dönüştüğü, 1 vakanın akut İTP olarak kaldığı tespit edildi (Şekil 4). Gruplara bakıldığında ise akut İTP grubunda 20 hastadan 19'unun (%95) başlangıç tedavisi olarak İVİG aldığı, başvuruındaki trombosit sayısı $41.000/mm^3$ olan 1 hastanın tedavisiz izlendiği saptandı. Kronik İTP grubundan 13 hastanın (%86.6) İVİG tedavisi aldığı, 2 hastanın tedavisiz izlendiği görüldü. Her iki hasta grubunda da başlangıçta steroid tedavisi alan hasta mevcut değildi. Gruplar arasında başlangıç tedavileri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0.38$) İlk tedavi olarak İVİG alan akut İTP ve kronik İTP grubundaki hastalar arasında İVİG dozu açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0.85$). İVİG tedavisinden sonra 24, 48 ve 72. saatte bakılan trombosit sayılarına göre akut ve kronik İTP karşılaştırıldığında da anlamlı fark saptanmadı (p değerleri sırasıyla 0.13; 0.61; 0.49). Kronik İTP grubunda akut İTP grubuna göre ilk 12 ayda trombosit sayısının $<20.000/mm^3$ 'ün altında olduğu ve tedavi gerektiren başvuru sayısı anlamlı şekilde yüksekti (p değerleri sırasıyla 0.01 ve 0.007) (Tablo7).

Şekil 6. Başlangıç tedavilerine göre akut ve kronikleşme sayıları



İTP: İmmün trombositopeni, İVİG: intravenöz immünoglobulin

Tablo 7. Akut ve kronik İTP hastalarının başlangıç tedavileri ve tedaviye yanıtları

	Akut İTP N=20	Kronik İTP N=15	Ki- kare	p
Başlangıç tedavisi	n (%)		0.76	0.38
Tedavisiz	1 (5)	2 (13.5)		
İVİG	19 (95)	13 (86.5)		
	Ort±SS (min-maks)		t	p
Başlangıç İVİG dozu (g/kg)	0.88±0.15 (0.6-1.2)	0.87±0.2 (0.4-1)	0.188	0.85
İVİG sonrası 24. saat trombosit sayısı (/mm³)	32.000±16.700 (5.000-61.000)	47.580±26.450 (5.000-78.000)	1.595	0.13
İVİG sonrası 48. saat trombosit sayısı (/mm³)	75.830±45.340 (23.000-185.000)	91.600±81.450 (13.000-205.000)	0.524	0.61
İVİG sonrası 72. saat trombosit sayısı (/mm³)	145.690±82.300 (63.000-382.000)	119.650±75.890 (56.600-246.000)	0.692	0.49
İlk 12 ayda trombosit sayısının <20.000/mm³ olduğu başvuru sayısı	0	3.1±4.1 (0-14)	2.957	0.01
İlk 12 ayda tedavi gerektiren başvuru sayısı	0	2.4±2.9 (0-10)	3.18	0.007

Ort:Ortalama, SS:Standart Sapma, min-maks:Minimum-Maksimum t:Bağımsız Örneklem T Testi, p değeri <0,05 düzeyinde anlamlı kabul edilmiştir.

Gruplar arasında Çocuk Hematoloji Bölümü'ne başvuru açısından anlamlı fark saptanmazken kronik İTP grubunda takipte tedavi alma oranı (%80) akut İTP grubuna göre (%0) anlamlı şekilde yüksekti (p <0.001). Kronik İTP grubunda 4 hasta (%26.7) takipte İVİG tedavisi alırken, 8 hasta (%53.3) İVİG+steroid tedavisi almıştı (Tablo 8).

Kronik İTP grubundan 3 hastada splenektomi yapıldığı tespit edildi. Bu hastaların hepsi splenektomi sonrası tam remisyona girmişti. Bir hasta tanıdan 2.5 yıl sonra 6 yaşında iken opere olmuştu, diğer hastaların bilgilerine sistemden ulaşamadı.

Tablo 8. Akut ve kronik İTP tanısı alan hastaların başlangıç ve takipteki tedavileri ile çocuk hematoloji başvuru durumlarının karşılaştırılması

		Akut İTP	Kronik İTP	Ki-kare	p
		n (%)	n (%)		
Çocuk Hematoloji Bölümü'ne başvuru durumu	Başvuru yok	9 (45)	3 (20)	6.5	0.38
	Başvuru var	6 (30)	11 (73.3)		
	Bilinmiyor	5(25)	1 (6.7)		
Takipteki tedavi	Tedavisiz	20 (100)	3 (20)	24.3	<0.001
	İVİG	0 (0)	4 (26.7)		
	Steroid	0 (0)	0 (0)		
	İVİG+Steroid	0 (0)	8 (53.3)		
	Diğer	0 (0)	0 (0)		

İTP: İmmün trombositopeni, İVİG: intravenöz immünoglobulin

Akut ve kronik İTP hastalarında değişkenler arasında yapılan korelasyon analizinde akut İTP hastalarının tanı anında bakılan ESH değeri ile İVİG sonrası 72. saatte bakılan trombosit sayısı arasında negatif yönde korelasyon saptandı ($r = -1$, $p = 0.012$). Akut İTP hastalarının ilk tanı anında bakılan PCT değeri ile İVİG sonrası 24. saatte bakılan trombosit değeri arasında pozitif korelasyon saptandı ($r = 0.925$, $p = 0.008$). Kronik İTP hastalarında ilk tanı anında bakılan trombosit değeri ile İVİG sonrası 24. ve 48. saatlerde bakılan trombosit değerleri arasında pozitif korelasyon saptandı (r ve p değerleri sırasıyla $r = 0.789$, $p = 0.011$ ve $r = 0.743$, $p = 0.022$)

Tablo 9. Akut ve kronik İTP hastalarında değişkenler arasında yapılan korelasyon analizi sonuçları

Değişken	N	r*	p
Akut İTP grubunda başvurudaki ESH ile İVİG sonrası 72. saat trombosit değeri	3	-1.000	0.012
Akut İTP grubunda İVİG sonrası 24.saat ile başvurudaki PCT değeri	6	0.925	0.008
Kronik İTP grubunda başvurudaki trombosit değeri ile İVİG sonrası 24.saat trombosit değeri	9	0.789	0.011
Kronik İTP grubunda başvurudaki trombosit değeri ile İVİG sonrası 48.saat trombosit değeri	9	0.743	0.022

ESH: Eritrosit sedimantasyon hızı, İTP: İmmün trombositopeni, İVİG: intravenöz immünoglobulin

*0.00-0.19: İlişki yok ya da önemsenmeyecek düzeyde düşük ilişki, 0.0-0.39: Zayıf ilişki, 0.40-0.69: Orta düzeyde ilişki, 0.70-0.89: Kuvvetli ilişki, 0.90-1.00: Çok kuvvetli ilişki

5.TARTIŞMA

İTP, çocukluk döneminin en sık edinsel trombositopeni nedenidir ve RES'te immün aracılıklı trombosit yıkımı nedeniyle kısalmış trombosit ömrü, izole trombositopeni ve kemik iliğinde megakaryositlerde artma ile karakterize bir hastalıktır. Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte viral enfeksiyonlar, immünolojik veya çevresel nedenlerin rol oynadığı düşünülmektedir [1-3]. Çocuklarda primer İTP %65-80 oranında gerileme gösteren iyi seyirli bir hastalık olmakla beraber %25-30 oranında kronikleşme olabileceği bilinmektedir [8]. Yapılan çalışmalarda Akut İTP'den kronik İTP'ye dönüşüm için risk faktörleri sıkça araştırılmış ve çeşitli çalışmalarda cinsiyet, hastalık başlangıç yaşı, başvurudaki trombositopeninin derecesi, öncesinde viral enfeksiyon ya da aşılama öyküsü olması, ani başlangıç, tedavi tipi gibi faktörlerin bu durum üzerinde etkili olabileceği bulunmuştur [115-119]. Biz de bu çalışmada, son 10 yılda hastanemizde İTP tanısı alan hastaların demografik özellikleri ile klinik ve laboratuvar bulgularını, verilen tedaviler ve hastaların tedaviye yanıtlarını, kronikleşme oranlarını ve kronikleşme ile ilişkili faktörleri değerlendirmeyi amaçladık.

Literatürde, çocukluk çağında akut İTP'de cinsiyet dağılımında fark olmadığı, kronik İTP'nin ise kızlarda daha sık olduğu birçok yayında bildirilmiştir [35, 112, 120, 121]. Kronikleşmeyi etkileyen faktörlerin araştırıldığı çalışmaların bazılarında kız cinsiyet risk faktörü olarak bulunmuştur [117, 118]. Çalışmamızdaki hastaların erkek/kız oranı 1 olup cinsiyet dağılımında herhangi bir fark saptamadık. Gruplara bakıldığında da kronikleşme için cinsiyet açısından anlamlı bir fark bulunmadı.

İTP her yaş grubunda görülebilen otoimmün bir hastalık olmakla beraber çocukluk çağında en sık 2-5 yaş arasında görüldüğü bilinmektedir [35, 122-127]. Birçok çalışmada akut İTP'de yaş ortalaması kronik İTP'den düşük bulunmuş, tanı anındaki yaşın kronikleşme ile ilişkili olduğu, erken yaşta tanı alanlarda kronikleşme riskinin daha düşük olduğu saptanmıştır [116-118, 128, 129]. Çalışmamızda hastaların ilk başvurudaki ortalama yaşını 94.3 ± 53.4 ay (14-199) olarak bulduk. Akut İTP grubunda ortalama tanı yaşı 81.7 ± 47.3 ay, kronik İTP'de ise literatür bilgisi ile uyumlu olarak daha yüksek ve 101 ± 51.9 ay idi. Ancak iki grup arasında ortalama tanı yaşı açısından anlamlı fark saptanmadı, bu durumun vaka sayısının nispeten az olmasına bağlı olabileceğini düşündük.

Çelik ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada başvuru bulguları arasında en sık cilt bulgularının saptandığı ve ilk sırada %78 oranında ekimoz olduğu görülmüştür [130]. Canatan ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada da en sık başvuru şikayeti ekimoz iken, Chotsampancharoen ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise dişeti kanaması ve oral mukozal kanamayı sık olduğu bulunmuştur [116, 131]. Çalışmamızda hastalarımızın %89'unun kanama bulguları nedeniyle başvurduğunu ve en sık cilt bulguları olduğunu tespit ettik. Bunlar arasında ekimoz %47.3 oranıyla ilk sırada yer alırken, peteşi-purpura ve epistaksis bunu takip eden diğer bulgularıdır. İKK saptanan hastamız yoktu.

Erişkin dönemdekine göre çocukluk çağında İTP'de özellikle de akut formunda daha yüksek oranda geçirilmiş enfeksiyon öyküsü olduğu bilinmektedir [56]. Geçirilmiş enfeksiyonların otoimmüniteyi tetikleyerek otoantikör üretimi gibi farklı mekanizmalarla İTP'ye sebep olabileceği düşünülmektedir [132, 133]. Hastalarımızın %55.2'sinde başvurudan 1-4 hafta önce geçirilmiş enfeksiyon hikayesi mevcut olup en sık olarak da ÜSYE geçirdiklerini tespit ettik ve bu durum literatürle uyumlu idi. Çalışmalarda İTP tanılı çocuklarda ilk başvuru öncesinde geçirilmiş enfeksiyon oranı %48 ile %70 arasında bildirilmiş ve en sık ÜSYE görüldüğü belirtilmiştir [112]. Literatürdeki bazı çalışmalarda tanı öncesi enfeksiyon öyküsü olanlarda kronikleşme riskinin daha düşük olduğu gösterilmiştir [134]. Çalışmamızda geçirilmiş enfeksiyon ile kronikleşme arasında ilişkiyi saptamak için akut ve kronik İTP grupları bu açıdan karşılaştırıldı. Akut İTP grubunda oran %65, kronik İTP grubunda %40 olmakla beraber iki grup arasında geçirilmiş enfeksiyon açısından anlamlı bir fark saptamadık.

İTP'nin mevsimsel dağılımı ile ilgili çalışmalarda çok farklı sonuçlar elde edilmiştir. Özellikle akut İTP'nin sıcaklığın düşük seyrettiği ve viral enfeksiyonların daha yaygın olduğu kış ve ilkbahar aylarında daha sık görüldüğü bildirilmekle birlikte mevsimsel fark olmadığını gösteren yayınlar da vardır [124, 135]. Okutan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada vakaların %89.5'ine sonbahar, kış ve ilkbahar mevsiminde tanı almıştır [136]. Yapılan başka bir çalışmada akut İTP ilkbaharda daha sık görülmekte iken, kronik İTP'de mevsimsel farklılığın görülmediği bildirilmiştir [137]. Akbayram ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada İTP'nin en fazla yaz mevsiminde (%38) görüldüğü saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da en sık başvuru yaz mevsiminde idi ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi. Kronikleşme ile tanı mevsimi arasında da anlamlı ilişki tespit etmedik.

İTP tedavisinde birinci basamakta kullanılan ilaçlar KS, İVİG ve Anti-D'dir. İTP'de ilaç tedavisi verilmesindeki amaç trombosit sayısının normale dönmesinden çok hayati tehlikesi olan kanamaları önlemektir. Tedavi verilmese de yaklaşık %60 vakanın kendiliğinden düzeldiği gösterilmiştir [138]. Çalışmamızda 35 vakanın 3'ünün tedavisiz izlendiğini, diğer 32 hastanın başlangıç tedavilerinin İVİG olduğunu, tedavisiz izlenen 3 hastanın 2'sinin kronik İTP tanısı aldığını, 1 hastanın takipte hiç trombositopeni geliştirmeyerek akut İTP tanısı aldığını saptadık. İTP'de birinci basamak tedavilerin birbirine üstünlüklerini araştıran çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Rosthoj ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, İTP'li iki hasta grubunun birine İVİG birine yüksek doz metilprednizolon verilerek karşılaştırma yapılmış, İVİG'in erken dönemde trombosit sayısını yükseltmede daha etkili olduğu, relaps açısından gruplar arasında fark olmadığı saptanmıştır [139]. Benzer şekilde Sutor ve arkadaşları ile Saxon ve arkadaşlarının yaptığı iki çalışmada erken dönem trombosit sayısı artışında İVİG'in daha etkili olduğu gösterilmiştir [120, 140]. Yıldız ve arkadaşlarının tedavi ile kronikleşme arasındaki ilişkiyi incelemek amaçlı yaptığı çalışmada; tedavi almayan grupta relaps oranı tedavi alan çocuklara göre daha düşük bulunmuştur [141]. Akarsu ve arkadaşlarının farklı dozlarda steroid ile İVİG tedavilerinin etkinlik ve maliyetlerini karşılaştırdığı çalışmada, İVİG tedavisinin etkinlik açısından herhangi bir üstünlüğünün olmadığı ancak maliyetinin yüksek olduğu, oral yüksek doz metilprednizolon tedavisinin en etkin tedavi olduğu görülmüştür [108]. Kombine tedavinin (İVİG+steroid) tek başına İVİG tedavisinden daha etkili olduğunu gösteren çalışmalar da vardır [142].

Çalışmamızda tedavisiz izlenen hasta oranı oldukça düşüktü. Çalışmamız retrospektif olup hastalarımızı tanı kodu taraması aracılığıyla saptamıştık. Her ne kadar İTP tanı kodunu da içerecek şekilde geniş bir aralığı tarayarak hasta listesi oluştursak da sadece trombositopeni ile başvurmuş olan ancak dosyadaki bilgi yetersizliği nedeniyle primer İTP diyemediğimiz için dahil edemediğimiz hastalar içinde tedavisiz izlenen ve spontan düzelen İTP hastaları olabileceğini düşünmekteyiz.

Çocukluk çağında İTP'nin kronikleşmesi ile ilgili birçok faktörün etkisi araştırılmıştır. Norveç'te yeni tanı İTP'li çocuklarda yapılan prospektif bir çalışmada 6 parametrenin ilk 12 ayda düzelme ile ilişkili olduğu bulunmuş ve bunlar; başlangıç semptomlarının 2 haftadan kısa sürmesi, tanı yaşının <10 olması, öncesinde enfeksiyon öyküsü olması, tanı anındaki trombosit sayısının <5.000/mm³ olması, mukozalarda purpura olması ve erkek cinsiyet olarak belirtilmiştir [117]. Başka bir

çalışmada tanıdan itibaren 1 yıl içinde düzelme için semptomların ani başlaması ve tanı yaşının <5 olması prediktör olarak bulunmuştur [116]. Heitink-Polle ve arkadaşlarının yaptığı bir sistematik derleme ve metaanalizde ise; tanı yaşının ≥ 11 olması, öncesinde enfeksiyon ya da aşı öyküsü olmaması, kız cinsiyet, tanı anındaki trombosit sayısının $\geq 20.000/\text{mm}^3$ olması, sinsi başlangıç, ANA pozitifliği ve metilprednizolon ve İVİG kombinasyonu ile tedavi kronikleşme ile ilişkili bulunurken; tanı anında mukozal kanama olması ve yalnız İVİG tedavisi verilmiş olması kronikleşmeyi azaltan faktörler olarak bulunmuştur [118]. Genel olarak İTP’de tedavi rejimi ile kronikleşme arasında ilişki olmadığı kabul edilse de son yıllarda yapılan bazı çalışmalar bunun aksini ortaya koymaktadır. Tayland’dan yapılan bir çalışmada tedavisiz izlenen veya tek başına steroid alan hastalarda İVİG ve metilprednizolon kombine tedavisini alanlara göre daha az kronikleşme görüldüğü bulunmuştur [116]. Bazı çalışmalarda da başlangıçta verilen İVİG tedavisinin kronikleşmeyi azalttığı yönünde sonuçlar ortaya konulmuştur [115, 119]. Bizim merkezimizde yeni tanı almış İTP hastalarında farmakolojik tedavide İVİG ilk tercih olarak kullanılmaktadır. Akut ve kronik İTP tanısı olan hastalarımız arasında yapılan karşılaştırmada başvuru şikayetleri, klinik bulgular, laboratuvar değerler ve aldıkları tedaviler arasında anlamlı fark bulunmadı, bu iki grup arasındaki en önemli fark kronik İTP hastalarının ilk 12 ayda trombosit sayısının $<20.000 \text{ mm}^3$ olduğu ve tedavi gerektiren başvuru sayısının daha fazla olması idi. Buna göre ilk tedavi sonrası sık relapsları olan hastalarda trombositopeninin 12 aydan daha uzun süreceği söylenebilir.

Literatürde birçok çalışmada trombosit indislerinin İTP ile diğer trombositopeni yapan sebeplerin özellikle de hematolojik malignitelerin ayırımında yardımcı parametreler olduğu belirtilmiştir [143-147]. Örneğin bir çalışmada İTP’de tanı anındaki MPV, PLCR, PDW’nin aplastik anemiye göre belirgin yüksek, PCT’nin ise düşük olduğu ifade edilmiştir [144]. Ayrıca bu parametrelerin İTP’de kronikleşme açısından prognostik önemine dair de araştırmalar yapılmıştır. 2004 yılında yapılan bir çalışmada çocuklarda İTP’de tanı anında MPV’nin 8 fL altında olması durumunda relaps ve kronikleşme oranının daha düşük olduğu bulunmuştur [148]. O tarihten bu yana, çocukluk çağındaki İTP hastalarında trombosit indisleri ile hastalık ilişkisi ve bunların kronikleşme ile olan ilişkisi çok az sayıda çalışmada araştırılmıştır [145]. Adly ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada immatür platelet fraksiyonunun (İPF-bizim hemogram parametrelerimizde olmadığından çalışılmadı) kronik İTP hastalarında akut İTP’ye göre daha yüksek olduğu, bu parametrenin kronikleşme için belirteç

olabileceği belirtilmiştir. Yine bazı erişkin İTP çalışmalarında MPV'nin İTP relapsı için bir belirteç olabileceği belirtilmiştir [149, 150]. Çalışmamızda başvurudaki trombosit indislerinden PDW, PCT, MPV, PMI ile kronikleşme arasında anlamlı ilişki saptamadık. Bu parametrelerin bazı hastalarda çalışılmamış olması nedeniyle örneklem sayısı oldukça düşüktü, ilişki saptamayışımızın buna bağlı olabileceğini düşündük. Bunlar maliyeti düşük ve kolay çalışılabilen parametreler olması nedeniyle bu parametrelerin başvurudaki değerleri ile kronikleşme arasındaki ilişkiye dair yapılacak çalışmaların kıymetli olacağını, geniş hasta gruplarıyla çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda Akut İTP hastalarının tanı anında bakılan PCT değeri ile İVİG sonrası 24. saatte bakılan trombosit değeri arasında pozitif korelasyon saptanması, bu hastalarda başvuruda kandaki trombosit yüzdesi ne kadar yüksek ise İVİG'e erken dönem cevabın o kadar iyi olacağını düşündürmektedir. Benzer şekilde kronik İTP grubunda başvurudaki trombosit sayısı ile İVİG sonrası 24. ve 48. saatteki trombosit sayısı arasındaki pozitif korelasyon ilk trombosit sayısı ne kadar yüksek ise İVİG cevabının o kadar iyi olacağını düşündürmektedir. Ayrıca çalışmamızda başvurudaki ESH ile akut İTP grubunda İVİG sonrası 72. saatteki trombosit sayısı arasında negatif yönde kuvvetli korelasyon saptadık. Her ne kadar ilk başvuruda hastaların akut - kronik seyirleri bilinmese de bu parametrelerin hastalarda erken dönem İVİG cevabını öngörmeye yardımcı olabileceğini düşündük. Literatürde başvurudaki PCT, ESH ve trombosit sayısı ile İVİG tedavisine erken dönem cevap arasındaki ilişkiye dair herhangi bir bilgiye rastlanmadı.

Dört hastamıza KİA yapılmıştı. İTP düşünülen bir hastada KİA yapılmasındaki asıl amaç trombositopeni yapan diğer nedenleri özellikle de lösemi gibi hematolojik maligniteleri ekarte etmektir. Genel olarak kemik iliği incelemesi tipik İTP vakalarında gerekli görülmemektedir [8]. Akut lösemnin izole trombositopeni ile birlikteliği %1'in altındadır, genellikle eşlik eden başka bir anormallik bulunur. Steroid tedavisi öncesi kemik iliği incelemesi ise tartışmalı olup gereksiz olduğunu savunanlar olduğu gibi bu tedavi lösemi tanısını geciktirdiği için steroid verilmeden önce KİA yapılması gerektiğini düşünenler de vardır [151]. İngiliz Hematoloji Birliği steroid tedavisi öncesinde KİA yapılmasını önermektedir [152]. Dikkatli bir öykü ve fizik muayene ile organomegali, lenfadenopati, kemik ve eklem ağrısı gibi atipik bulgular saptanır ya da tedaviye yanıt alınmazsa kemik iliği incelemesi yapılmalıdır.

Çalışmamızda tedaviye yanıtız 3 vakada splenektomi yapıldığını saptadık. Çocuklarda erişkinlere göre splenektomiden sonra sepsis riski daha yüksek (5 yaş altındaki çocuklarda mortalite %3-11) ve İTP'nin spontan remisyon ihtimali daha fazla olduğu için, splenektomi genel olarak tanıdan en az 12 ay sonrasına kadar ertelenmelidir [153]. 6 aydan daha uzun süre kronik İTP tanısıyla izlenen 270 vakanın olduğu bir çalışmada; beş yılda spontan remisyon oranı %30, on yılda %44 bulunmuştur. Splenektomi yapılmayan 8 yaşından küçük çocuklarda (onuncu yılda %51.2) ve kızlarda (beşinci yılda %39.6) remisyon olasılığı daha fazla bulunmuştur [154].

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı retrospektif bir çalışma olmasıydı. Özellikle tedavi verilen hasta yüzdesinin ve kronikleşme oranının yüksek ve literatür bilgileriyle uyumsuz olmasının bu duruma bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Tedavi alan ve sık relapsla fazla sayıda başvurusu olan hastaların az sayıda başvurusu olan ve spontan düzelme gösteren hastalara göre tanı kodunun doğru kaydedilme ve geriye dönük taramada saptanma oranı daha yüksek olmaktadır. Dosya bilgileri primer İTP diyebilmek için yeterli olmayan bazı hastaların gerçekte İTP olan, tedavisiz izlenen ve spontan düzelen İTP hastaları olabileceğini düşünmekteyiz. Çocuk hastalarda primer İTP vakalarını doğru saptayabilmek için prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çocuklarda primer İTP'de kronikleşme için risk faktörlerinin bilinmesi yüksek riskli hastaların tanımlanarak takip ve tedavilerin şekillenmesine, ayrıca diğer hastalarda gereksiz girişimlerin, hasta ve ailesinde meydana gelebilecek hastalık anksiyetesinin önüne geçilmesine sebep olacaktır. Çalışmamızda İTP tanısı aldıktan sonra ilk 1 yıl içinde sık relapsın olması kronikleşme için risk faktörü olarak bulundu. Klinik ve laboratuvar risk faktörlerinin daha geniş şekilde belirlenebilmesi için ileriye dönük, büyük hasta serilerinde yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

Yaptığımız bu çalışmada 1 ay- 18 yaş arasında primer İTP tanısı alan olgularda demografik özellikler, klinik bulgular, laboratuvar sonuçları, uygulanan tedavi, tedaviye yanıt oranları ve kronikleşme üzerine etkili olan faktörler değerlendirildi ve aşağıdaki sonuçlar elde edildi:

1. Hasta listesinin taranması sonucunda primer İTP tanısı olan 38 hasta tespit edildi.
2. 38 İTP'li çocuk hastanın 19'u erkek (%50), 19'u (%50) kız idi. E/K oranı 1 idi.
3. İTP hastalarımızın yaş ortalaması 94.3 ± 53.4 (14-199) ay idi.
4. Vakalarımızda başvurudaki en sık bulgu ciltte ekimozdu (%47).
5. Başvurudan 1-4 hafta öncesinde geçirilmiş enfeksiyon öyküsü %55.2 hastada mevcuttu ve en sık enfeksiyon ÜSYE (%44.7) idi.
6. İlk başvuru sonrası 35 hastaya (%92) İVİG tedavisi verildiği, 3 hastanın tedavisiz izlendiği tespit edildi. Takipte bu hastaların 2'si kronik İTP, 1'i akut İTP tanısı aldı.
7. Akut-kronik ayrımı yapılabilen 35 hasta arasında 20 hastanın (%57.1) akut İTP, 15 hastanın (%42.9) kronik İTP tanısı aldığı görüldü.
8. Akut İTP'de yaş ortalaması 81 ± 47 ay, kronik İTP'de 101 ± 52 ay idi.
9. Akut İTP ve kronik İTP grupları arasında ortalama yaş, cinsiyet, mevsimsel dağılım, başvuru şekli, kanama bulgusunun varlığı, kanama bulgusu tipi, geçirilmiş enfeksiyon varlığı ve enfeksiyon tipi açısından anlamlı fark saptanmadı.
10. Akut İTP'li hastaların başvurudaki trombosit sayısı ortalaması $14.000 \pm 12.000/\text{mm}^3$, kronik İTP de ise $14.000 \pm 11.000/\text{mm}^3$ olarak bulundu. Tanı anındaki trombosit sayılarıyla kronikleşme arasında anlamlı ilişki saptanmadı.
11. MPV, PCT, PDW ve PMI değerlerine göre hasta grupları karşılaştırıldığında kronikleşme ile istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunmadı.
12. Hastaların tanı anındaki ESH ve CRP değerleriyle kronikleşme arasındaki ilişki saptanmadı.
13. Kronik İTP grubunda takipte tedavi alma oranı (%80) akut İTP grubuna göre (%0) anlamlı şekilde yüksekti.
14. Kronik İTP grubunda akut İTP grubuna göre ilk 12 ayda trombosit sayısının $<20.000/\text{mm}^3$ 'ün altında olduğu ve tedavi gerektiren başvuru sayısı anlamlı şekilde yüksekti.

15. Kronik İTP grubunda 4 hastanın (%26.7) takipte İVİG tedavisi aldığı, 8 hastanın (%53.3) İVİG+steroid tedavisi aldığı saptandı.
16. Akut İTP hastalarının tanı anında bakılan ESH değeri ile İVİG sonrası 72. saatte bakılan trombosit sayısı arasında negatif yönde korelasyon saptandı.
17. Akut İTP hastalarının ilk tanı anında bakılan PCT değeri ile İVİG sonrası 24. saatte bakılan trombosit değeri arasında pozitif korelasyon saptandı.
18. Kronik İTP hastalarında ilk tanı anında bakılan trombosit değeri ile İVİG sonrası 24. ve 48. saatlerde bakılan trombosit değerleri arasında pozitif korelasyon saptandı.
19. Hastalarımızdan 3'üne splenektomi yapıldığı takiplerinde remisyon gözlendiği tespit edildi.
20. İKK geçiren hastamız olmadı.

7. KAYNAKLAR

1. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*, 2009; 113: 2386-93.
2. Provan D, Stasi R, Newland A et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*, 2010; 115: 168-86.
3. D'Orazio JA, Neely J, Farhoudi N. ITP in children: pathophysiology and current treatment approaches. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2013; 35: 1-13.
4. Terrell DR, Williams LA, Vesely SK et al. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: a critical review of published reports. *Am J Hematol*, 2010; 85: 174-80.
5. Nugent DJ. Childhood immune thrombocytopenic purpura. *Blood Rev*, 2002;16: 27-9.
6. Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatric (3. Baskı) Nobel Tıp Kitabevi*. İstanbul, 2002;18: 1203-8.
7. Kistangari G, McCrae KR. Immune thrombocytopenia. *Hematology/Oncology Clinics*, 2013; 27: 495-520.
8. Neunert C, Lim W, Crowther M et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*, 2011; 117: 4190-207.
9. Glanz J, France E, Xu S et al. A population-based, multisite cohort study of the predictors of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Pediatrics*, 2008; 121: 506-12.
10. Zapata JC, Cox D, Salvato MS et al. The role of platelets in the pathogenesis of viral hemorrhagic fevers. *PLoS neglected tropical diseases*, 2014; 8: e2858.
11. Italiano JE, Hartwig JH. Megakaryocyte Development and Platelet Formation, in *Platelets*, A.D. Michelson, Editor. 2007: 23-44.
12. Semple JW, Italiano JE, Freedman J et al. Platelets and the immune continuum. *Nat Rev Immunol*, 2011; 11: 264.
13. Aydoğdu S, Karaman S, Karakaş Z. Çocuklarda Trombositopeniye Yaklaşım. *Çocuk Dergisi*, 2016; 16: 67-73.
14. Freedman J. ITP: An overview of the conference and future directions with an abbreviated ITP history. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2003; 25: 77-84.

15. Bizzaro N. EDTA-dependent pseudothrombocytopenia: a clinical and epidemiological study of 112 cases, with 10-year follow-up. *Am J Hematol*, 1995; 50: 103-9.
16. Bizzaro N. Platelet satellitosis to polymorphonuclears: cytochemical, immunological, and ultrastructural characterization of eight cases. *Am J Hematol*, 1991; 36: 235-42.
17. Ünüvar A. Normal Megakaryopoez ve Trombopoez, in *Trombosit Hastalıkları*, T.T.C. Hale Ören, Özcan Bör, Adalet Meral Güneş, Editor. 2017: 1-16.
18. Güneş AM. Konjenital Trombositopeniler, in *Trombosit Hastalıkları*, T.T.C. Hale Ören, Özcan Bör, Adalet Meral Güneş, Editor. : *Türk Pediatrik Hematoloji Derneği* 2017; 47-64.
19. Osborn LM, DeWitt TG, First LR et al. *Trombosit Hastalıkları*. *Pediatric Cilt I*. Ed. Yurdakök M. Güneş Kitapevi. 2007: 698-704.
20. Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D et al. *Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood*, E-Book. 2014: Elsevier Health Sciences.
21. Erkurt MA. Thrombocytopenia in adults. *Haematologica*, 2012; 1: 44-53.
22. Hill Z, Robin L, McCandless et al., Organ distribution and fate of human platelets: studies of asplenic and splenomegalic patients. *Am J Hematol*, 1986; 23: 231-8.
23. Rodgers GM. Thrombocytopenia, pathophysiology and classification. *Wintrobe's Clinical Hematology*, 2009: 1289-91.
24. McGuinn C, Bussel JB. Disorders of Platelets, in *Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. Elsevier. 2016: 239-78.
25. Kurata Y, Hayashi S, Aochi H et al. Epidemiology of primary immune thrombocytopenia in children and adults in Japan: a population-based study and literature review. *Int J Hematol*. 2011; 93: 329-35.
26. Medeiros D, Buchanan GR. Current controversies in the management of idiopathic thrombocytopenic purpura during childhood. *Pediatric Clinics*, 1996; 43: 757-72.
27. Kasnelson P. Verschwinden der hämorrhagischen diathese bei einem fälle von essentieller thrombopenie nach milzexstirpation. *Wein Klin Wochenschr*, 1916; 29: 1451.
28. Harrington WJ, James W, Carl V et al. Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura. *J Lab Clin Med*, 1951; 38: 1-10.
29. İmbach P, Kühne T, Signer E et al. Historical aspects and present knowledge of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*, 2002; 119: 894-900.
30. Stasi R, Newland AC. ITP: a historical perspective. *Br J Haematol*, 2011; 153: 437-50.

31. Van Leeuwen E, Van der Ven JT, Engelfriet CP et al. Specificity of autoantibodies in autoimmune thrombocytopenia. *Blood*, 1982; 59: 23-6.
32. Stasi R, Adrian C. Idiopathic thrombocytopenic purpura: current concepts in pathophysiology and management. *Thromb Haemost*, 2008; 99: 4-13.
33. Imbach P, Crowther M. Thrombopoietin-receptor agonists for primary immune thrombocytopenia. *N Engl J Med*, 2011; 365: 734-41.
34. Grace RF, Bennett CM, Ritchey AK et al. Applicability of 2009 international consensus terminology and criteria for immune thrombocytopenia to a clinical pediatric population. *Pediatr Blood Cancer*, 2012; 58: 216-20.
35. Blanchette V, Bolton-Maggs P. Childhood immune thrombocytopenic purpura: diagnosis and management. *Pediatr Clin North Am*, 2008; 55: 393-420.
36. Berchtold P, Muller D, Beardsley D et al. International study to compare antigen-specific methods used for the measurement of antiplatelet autoantibodies. *Br J Haematol*, 1997; 96: 477-83.
37. Atabay B, Özbakkaloğlu M, Demirci C et al. İmmune (Idiopathic) thrombocytopenic purpura: Pathophysiology, diagnosis and treatment. *SSK Tepecik Hast Derg*, 2003; 13: 63-74.
38. Wang JD, Chang TK, Lin TK et al. Reduced expression of transforming growth factor- β 1 and correlated elevation of interleukin-17 and interferon- γ in pediatric patients with chronic primary immune thrombocytopenia (ITP). *Pediatr Blood Cancer*, 2011; 57: 636-40.
39. Zhou B, Zhou H, Yang RC et al. Multi-dysfunctional pathophysiology in ITP. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2005; 54: 107-16.
40. Ballem PJ, Segal GM, Stratton JR et al. Mechanisms of thrombocytopenia in chronic autoimmune thrombocytopenic purpura. Evidence of both impaired platelet production and increased platelet clearance. *J Clin Invest*, 1987; 80: 33-40.
41. Kühne T. Update on the intercontinental cooperative ITP study group (ICIS) and on the pediatric and adult registry on chronic ITP (PARC ITP). *Pediatr Blood Cancer*, 2013; 60: 15-8.
42. Ünüvar A. Çocukluk Çağında Primer İmmün Trombositopeni. *Türkiye Klinikleri Hematology-Special Topics*, 2014; 7: 46-59.
43. Ünüvar A. Trombositlerin sayısal ve işlevsel yetersizliği, in Yurdakök Pediatri, M. Yurdakök, Editor. *Güneş Tıp Ankara*. 2017; 3397-408.

44. Nomura S, Matsuzaki T, Özaki Y et al. Clinical significance of HLA-DRB1*0410 in Japanese patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 1998; 91: 3616-22.
45. Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*, 2002; 346: 995-1008.
46. Foster CB, Zhu S, Erichsen HC et al. Polymorphisms in inflammatory cytokines and Fcγ receptors in childhood chronic immune thrombocytopenic purpura: a pilot study. *Br J Haematol*, 2001; 113: 596-9.
47. Castro V. Human platelet antigens and primary immune thrombocytopenia. *Rev Bras Hematol Hemoter*, 2017; 39: 95-7.
48. Bansal D, Rajendran A, Singhi S. Newly diagnosed immune thrombocytopenia: update on diagnosis and management. *Indian J Pediatr*, 2014; 81: 1033-41.
49. Bansal D, Bhamare TA, Trehan A et al. Outcome of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Pediatr Blood Cancer*, 2010; 54: 403-7.
50. Bussel J. Disorders of platelets. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*, 5th ed. San Diego, CA: Elsevier, 2011: 321-77.
51. Woerner SJ, Abildgaard CF, French BN. Intracranial hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatrics*, 1981; 67: 453-60.
52. Neunert CE, Buchanan GR, İmbach PB et al. Bleeding manifestations and management of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia: data from the Intercontinental Cooperative ITP Study Group (ICIS). *Blood*, 2013; 121: 4457-62.
53. Neunert C, Noroozi N, Norman G et al. Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: a systematic review. *J Thromb Haemost*, 2015; 13: 457-64.
54. Flores A, Buchanan GR. Bleeding severity as an important outcome in childhood immune thrombocytopenia. *Pediatr Blood Cancer*, 2013; 60: 8-11.
55. Labarque V, Van Geet C. Clinical practice: immune thrombocytopenia in paediatrics. *Eur J Pediatr*, 2014; 173: 163-72.
56. Türk Hematoloji Derneği, İmmun Trombositopeni Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2011: 27-59.
57. Buchanan GR. ITP: How much treatment is enough? *Contemporary Pediatrics*, 2000; 17: 112.

58. Neunert C, Lim W, Crowther M et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*, 2011; 117: 4190-207.
59. Celkan T. Changes in childhood ITP treatment and follow-up in 2011. *Turk Pediatri Ars*, 2012; 47: 8-16.
60. Bekker E, Rosthoj S. Successful implementation of a watchful waiting strategy for children with immune thrombocytopenia. *Dan Med Bull*, 2011; 58:1-5.
61. Cuker A, Cines DB, Immune thrombocytopenia. *ASH Education Program Book*. 2010: 377-84.
62. Cooper N. A review of the management of childhood immune thrombocytopenia: how can we provide an evidence-based approach? *Br J Haematol*, 2014; 165: 756-67.
63. D'Orazio JA, Neely J, Farhoudi N. ITP in children: pathophysiology and current treatment approaches. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2013; 35: 1-13.
64. Monteagudo E, Astigarraga I, Cervera A et al. Protocol for the study and treatment of primary immune thrombocytopenia: ITP-2018. *Anales de Pediatría (English Edition)*, 2019; 91: 1-127.
65. Handin RI, Stossel TP. Effect of corticosteroid therapy on the phagocytosis of antibody-coated platelets by human leukocytes. *Blood*, 1978; 51: 771-9.
66. Handin RI, Stossel TP. Phagocytosis of antibody-coated platelets by human granulocytes. *N Engl J Med*, 1974; 290: 989-93.
67. Kitchens CS, Pendergast JF. Human thrombocytopenia is associated with structural abnormalities of the endothelium that are ameliorated by glucocorticosteroid administration. *Blood*, 1986; 67: 203-6.
68. Fehr J, Hofmann V, Kappeler U. Transient reversal of thrombocytopenia in idiopathic thrombocytopenic purpura by high-dose intravenous gamma globulin. *N Engl J Med*, 1982; 306: 1254-8.
69. Heitink-Polle KMJ, Uiterwaal CSPM, Porceljin L et al. Intravenous immunoglobulin vs observation in childhood immune thrombocytopenia: a randomized controlled trial. *Blood*, 2018; 132: 883-91.
70. Perez EE, Orange JS, Bonilla F et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol*, 2017; 139: 1-46.
71. Palabrica FR, Kwong SL, Padua FR. Adverse events of intravenous immunoglobulin infusions: a ten-year retrospective study. *Asia Pac Allergy*, 2013; 3: 249-56.

72. Morís G, Garcia-Monco JC. The challenge of drug-induced aseptic meningitis revisited. *JAMA Internal Medicine*, 2014; 174: 1511-12.
73. Niebanck AE, Kwiatkowski JL, Raffini LJ. Neutropenia following IVIG therapy in pediatric patients with immune-mediated thrombocytopenia. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2005; 27: 145-7.
74. Schneider L, Geha R. Outbreak of hepatitis C associated with intravenous immunoglobulin administration-United States, October 1993-June 1994. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 1994; 43: 505-9.
75. Rachid R, Bonilla FA. The role of anti-IgA antibodies in causing adverse reactions to gamma globulin infusion in immunodeficient patients: a comprehensive review of the literature. *J Allergy Clin Immunol*, 2012; 129: 628-34.
76. Freiberg A, Mauger D. Efficacy, safety, and dose response of intravenous anti-D immune globulin (WinRho SDF) for the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Semin Hematol*, 1998; 35 (1): 23-7.
77. 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: 522-27.
78. Bussel JB, Kaufmann CP, Ware RE et al. Do the acute platelet responses of patients with immune thrombocytopenic purpura (ITP) to IV anti-D and to IV gammaglobulin predict response to subsequent splenectomy? *Am J Hematol*, 2001; 67: 27-33.
79. Gaines AR. Acute onset hemoglobinemia and/or hemoglobinuria and sequelae following Rho (D) immune globulin intravenous administration in immune thrombocytopenic purpura patients. *Blood*, 2000; 95: 2523-29.
80. Despotovic JM, Lambert MP, Herman JH et al. RhIG for the treatment of immune thrombocytopenia: consensus and controversy (CME). *Transfusion*, 2012; 52: 1126-36.
81. Blanchette V, Ímbach P, Andrew M et al. Randomised trial of intravenous immunoglobulin G, intravenous anti-D, and oral prednisone in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *Lancet*, 1994; 344: 703-7.
82. Maloney DG, Liles TM, Czerwinski DK et al. Phase I clinical trial using escalating single-dose infusion of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (IDEC-C2B8) in patients with recurrent B-cell lymphoma. *Blood*, 1994; 84: 2457-66.

83. McLaughlin P, Grillo-Lopez AJ, Link BK et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol*, 1998; 16: 2825-33.
84. Bennett CM, Rogers ZR, Kinnamon DD et al. Prospective phase 1/2 study of rituximab in childhood and adolescent chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood*, 2006; 107: 2639-42.
85. Bengtson KL, Skinner MA, Ware RE. Successful use of anti-CD20 (rituximab) in severe, life-threatening childhood immune thrombocytopenic purpura. *J Pediatr*, 2003; 143: 670-3.
86. Wang J, Wiley JM, Luddy R et al. Chronic immune thrombocytopenic purpura in children: assessment of rituximab treatment. *J Pediatr*, 2005; 146: 217-21.
87. Parodi E, Rivetti E, Amendola G et al. Long-term follow-up analysis after rituximab therapy in children with refractory symptomatic ITP: identification of factors predictive of a sustained response. *Br J Haematol*, 2009; 144: 552-8.
88. Brah S, Chicke L, Fanciullino R et al. Efficacy of rituximab in immune thrombocytopenic purpura: a retrospective survey. *Ann Hematol*, 2012; 91: 279-85.
89. Carson KR, Evens AM, Richey EA et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Blood*, 2009; 113: 4834-40.
90. Neunert CE, Rose MJ. Romiplostim for the management of pediatric immune thrombocytopenia: drug development and current practice. *Blood Adv*, 2019; 3: 1907-15.
91. Kim TO, Despotovic J, Lambert MP. Eltrombopag for use in children with immune thrombocytopenia. *Blood Adv*, 2018; 2: 454-61.
92. Grainger JD, Locatelli F, Chotsampancharoen T et al. Eltrombopag for children with chronic immune thrombocytopenia (PETIT2): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2015; 386: 1649-58.
93. Neunert C, Despotovic J, Haley K et al. Thrombopoietin Receptor Agonist Use in Children: Data From the Pediatric ITP Consortium of North America ICON2 Study. *Pediatr Blood Cancer*, 2016; 63: 1407-13.
94. Tarantino MD, Bussel JB, Blanchette VS et al. Romiplostim in children with immune thrombocytopenia: a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*, 2016; 388: 45-54.

95. Onel K, Bussel JB. Adverse effects of estrogen therapy in a subset of women with ITP. *J Thromb Haemost*, 2004; 2: 670-1.
96. Gasbarrini A, Franceschi F, Tartaglione R et al. Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet*, 1998; 352: 878.
97. Emilia G, Longo G, Luppi M et al., *Helicobacter pylori* eradication can induce platelet recovery in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 2001; 97: 812-4.
98. Russo G, Cannizzo M, Ghetti G et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* in children with chronic immune thrombocytopenia: a prospective, controlled, multicenter study. *Pediatr Blood Cancer*, 2011; 56: 273-8.
99. Rajantie J, Klemola T. *Helicobacter pylori* and idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Blood*, 2003; 101: 1660.
100. Jaing TH, Yang CP, Hung IJ et al. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication on platelet recovery in children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Acta Paediatr*, 2003; 92: 1153-7.
101. Treepongkaruna, S, Sirachainan N, Kanjanapongkul S et al. Absence of platelet recovery following *Helicobacter pylori* eradication in childhood chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a multi-center randomized controlled trial. *Pediatr Blood Cancer*, 2009; 53: 72-7.
102. Stasi R, Provan D. *Helicobacter pylori* and Chronic ITP. *ASH Education Program Book*, 2008; 2008: 206-11.
103. Lilleyman JS. Management of childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*, 1999; 105: 871-5.
104. Bhatt NS, Bhatt P, Donda K et al. Temporal trends of splenectomy in pediatric hospitalizations with immune thrombocytopenia. *Pediatr Blood Cancer*, 2018; 65: e27072.
105. Katkhouda N, Mavor E. Laparoscopic splenectomy. *Surg Clin North Am*, 2000; 80: 1285-97.
106. Rorholt M, Ghanima W, Farkas DK et al. Risk of cardiovascular events and pulmonary hypertension following splenectomy - a Danish population-based cohort study from 1996-2012. *Haematologica*, 2017; 102: 1333-41.
107. Schwartz J, Leber MD, Gillis S et al. Long term follow-up after splenectomy performed for immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Am J Hematol*, 2003; 72: 94-8.

108. Akarsu S, Kılıç M, Taşkın E et al. Akut immün trombositopenik purpura tedavisinde farklı dozlarda steroid ile intravenöz immünoglobülin tedavilerinin etkinlik ve fiyatlarının karşılaştırılması. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 2005; 48: 209-214.
109. Rosthoj S, Rajantie J, Treutiger I et al. Duration and morbidity of chronic immune thrombocytopenic purpura in children: five-year follow-up of a Nordic cohort. *Acta Paediatr*, 2012; 101: 761-6.
110. Medeiros D, Buchanan GR. Current controversies in the management of idiopathic thrombocytopenic purpura during childhood. *Pediatr Clin North Am*, 1996; 43: 757-72.
111. Jernas M, Hou Y, Celind FS et al. Differences in gene expression and cytokine levels between newly diagnosed and chronic pediatric ITP. *Blood*, 2013; 122: 1789-92.
112. McGuinn C, Bussel JB. Disorders of Platelets, in *Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. Elsevier. 2016: 254-61.
113. Boruchov DM, Gururangan S, Driscoll M et al. Multiagent induction and maintenance therapy for patients with refractory immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood*, 2007; 110: 3526-31.
114. McCrae KR, Bussel JB, Mannucci PM et al. Platelets: an update on diagnosis and management of thrombocytopenic disorders. *ASH Education Program Book*, 2001; 2001: 282-305.
115. Tamminga R, Berchtold W, Bruin M et al. 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: 180-4.
116. Chotsampancharoen T, Sripornsawan P, Duangchoo S et al. Predictive factors for resolution of childhood immune thrombocytopenia: Experience from a single tertiary center in Thailand. *Pediatr Blood Cancer*, 2017; 64: 128-34.
117. Edslev PW, Rosthoj S, Treutiger I et al. A clinical score predicting a brief and uneventful course of newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Br J Haematol*, 2007; 138: 513-6.
118. Heitink-Polle KMJ, Uiterwaal CSPM, Porcelijn L et al. Clinical and laboratory predictors of chronic immune thrombocytopenia in children: a systematic review and meta-analysis. *Blood*, 2014; 124: 3295-307.
119. Beck CE, Nathan PC, Parkin PC et al. Corticosteroids versus intravenous immune globulin for the treatment of acute immune thrombocytopenic purpura in children: a

- systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr*, 2005; 147: 521-7.
120. Sutor AH, Harms A, Kaufmehl K. Acute immune thrombocytopenia (ITP) in childhood: retrospective and prospective survey in Germany. *Semin Thromb Hemost*, 2001; 27: 253-68.
 121. Beardsley DS. ITP in the 21st century. *ASH Education Program Book*, 2006; 2006: 402-7.
 122. Kühne, T, İmbach P, Paulo HB et al. Newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood: an observational study. *Lancet*, 2001; 358: 2122-5.
 123. Fogarty PF, Segal SB. The epidemiology of immune thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Hematol*, 2007; 14: 515-9.
 124. Watts RG. İdiopathic thrombocytopenic purpura: a 10-year natural history study at the childrens hospital of alabama. *Clin Pediatr (Phila)*, 2004; 43: 691-702.
 125. Kühne T, Buchanan GR, Zimmerman S et al. A prospective comparative study of 2540 infants and children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) from the Intercontinental Childhood ITP Study Group. *J Pediatr*, 2003; 143: 605-8.
 126. Zeller B, Rajantie J, Hedlund-Treutiger I et al. Childhood idiopathic thrombocytopenic purpura in the Nordic countries: epidemiology and predictors of chronic disease. *Acta Paediatrica*, 2005; 94: 178-84.
 127. Rosthoj S, Hedlund-Trutiger I, Rajantie J et al. Duration and morbidity of newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in children: a prospective Nordic study of an unselected cohort. *J Pediatr*, 2003; 143: 302-7.
 128. Panepinto JA, Brousseau DC. Acute idiopathic thrombocytopenic purpura of childhood-diagnosis and therapy. *Pediatric Emergency Care*, 2005; 21: 691-5.
 129. Çamtosun E. Çocukluk Çağı İdiopatik (İmmün) Trombositopenik Purpura Hastalarında Klinik, Laboratuvar Bulguları ve Tedavisinin Değerlendirilmesi Uzmanlık Tezi. 2009.
 130. Çelik M. Akut İmmün Trombositopenik Purpura Tanılı Çocuklarda Anti-D, İntravenöz İmmünglobulin ve Kortikosteroid Tedavilerinin Karşılaştırılması Uzmanlık Tezi. 2009.
 131. Canatan D, Dağdemir A, Kemahli S. Therapeutic Results In Childhood Immune Thrombocytopenic Purpura. *Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrics*, 1992; 1:54.

132. Shad AT, Gonzalez CE, Sandler S. Treatment of immune thrombocytopenic purpura in children. *Pediatric Drugs*, 2005; 7: 325-36.
133. Di JP, Buchanan GR. Immune thrombocytopenic purpura. *Pediatr Clin North Am*, 2002; 49: 911-28.
134. Bruin M, Bierings M, Uiterwaal C et al. Platelet count, previous infection and FCGR2B genotype predict development of chronic disease in newly diagnosed idiopathic thrombocytopenia in childhood: results of a prospective study. *Br J Haematol*, 2004; 127: 561-7.
135. Atay AA, Kesik V, Candemir G et al. Akut immün trombositopenik purpuralı olgularımızın retrospektif analizi. *Gülhane Tıp Dergisi*, 2005; 47: 272-4.
136. Okutan V, Akın R, Atay A et al. Akut idiyopatik trombositopenik purpuralı olgularımızın retrospektif değerlendirilmesi. *Klinik Bilimler ve Doktor*, 1998; 4: 92-195.
137. Nathan DG, Orkin HS, Ginsburg D et al. Acquired platelet defects. *Haematology of Infancy and Childhood*, Sixth Edition. Saunders Co, Philadelphia, 2003: 1597-609.
138. Kurtzberg J. Idiopathic autoimmune thrombocytopenic purpura. *Adv Pediatr*, 1994; 41: 111-134.
139. Rosthoj S, Nielsen S, Pedersen FK. Randomized trial comparing intravenous immunoglobulin with methylprednisolone pulse therapy in acute idiopathic thrombocytopenic purpura. Danish I.T.P. Study Group. *Acta Paediatr*, 1996; 85: 910-5.
140. Saxon BR, Mody M, Blanchette VS et al. Reticulated platelet counts in the assessment of thrombocytopenic disorders. *Acta Paediatr*, 1998; 87: 65-70.
141. Yıldız I, Özdemir N, Celkan T et al. Initial Management of Childhood Acute Immune Thrombocytopenia: Single-Center Experience of 32 Years. *Pediatr Hematol Oncol*, 2015; 32: 406-14.
142. Gereige RS, Barrios NJ. Treatment of Childhood Acute Immune Thrombocytopenic Purpura with High Dose Methylprednisolone, Intravenous Immunoglobulin, or the Combination of Both. *P R Health Sci J*, 2014; 19: 15-8.
143. Strauß G, Vollert C, Von Stackelberg A et al. Immature platelet count: a simple parameter for distinguishing thrombocytopenia in pediatric acute lymphocytic leukemia from immune thrombocytopenia. *Pediatr Blood Cancer*, 2011; 57: 641-7.

144. Kaito K, Otsubo H, Usui N et al. Platelet size deviation width, platelet large cell ratio, and mean platelet volume have sufficient sensitivity and specificity in the diagnosis of immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*, 2005; 128: 698-702.
145. Adly AAM, Ragab IA, Ísmaíl E et al. Evaluation of the immature platelet fraction in the diagnosis and prognosis of childhood immune thrombocytopenia. *Platelets*, 2015; 26: 645-50.
146. Noris P, Klersy C, Zecca M et al. Platelet size distinguishes between inherited macrothrombocytopenias and immune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost*, 2009; 7: 2131-6.
147. Negash M, Tsegaye A. Diagnostic predictive value of platelet indices for discriminating hypo productive versus immune thrombocytopenia purpura in patients attending a tertiary care teaching hospital in Addis Ababa, Ethiopia. *BMC Hematol*, 2016; 16: 18.
148. Ahmed S, Siddiqui AK, Shahid RK et al. Prognostic variables in newly diagnosed childhood immune thrombocytopenia. *Am J Hematol*, 2004; 77: 358-62.
149. Chen C, Song J, Wang Q et al. Mean platelet volume at baseline and immune thrombocytopenia relapse in Chinese newly-diagnosed patients: a retrospective cohort study. *Hematology*, 2018; 23: 646-52.
150. Korkmaz S, Uslu A, Aydın B et al. Pre-treatment and post-treatment changes in platelet indices in patients with immune thrombocytopenia. *Saudi Med J*, 2013; 34: 591-596.
151. Vesely S, Buchanan GR, Adix L et al. Self-reported diagnostic and management strategies in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura: results of a survey of practicing pediatric hematology/oncology specialists. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2000; 22: 55-61.
152. Bolton-Maggs P, Moon I. Assessment of UK practice for management of acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura against published guidelines. *Lancet*, 1997; 350: 620-3.
153. Schifferli A, Kühne T. Chronic immune thrombocytopenia in children: who needs splenectomy? *Semin Hematol*, 2013; 50(1): 58-62.
154. Donato H, Picon A, Rapetti M et al. Splenectomy and spontaneous remission in children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Blood Cancer*, 2006; 47: 737-9.

EK-1

ÇOCUKLARDA İMMÜN TROMBOSİTOPENİ ÇALIŞMASI VERİ TOPLAMA FORMU

1. Adı-soyadı:
2. Dosya no:
3. Doğum tarihi:
4. Cinsiyet :
5. Kan grubu:
6. Tanı tarihi, ay ve mevsim:
7. Tanı anındaki yaşı (ay):
8. Şu andaki takip durumu:
9. Başvuru semptomu:
10. Başvuru şekli:
11. Başvurudaki klinik kanama bulguları:
12. İlaç kullanım öyküsü:
13. Enfeksiyon öyküsü ve tipi:
14. Tanı öncesi yakın dönem aşılama öyküsü:
15. Aile bireylerinde trombositopeni öyküsü:
16. Başvurudaki laboratuvar tetkikleri:

Hb:	MPV:
Htc:	PCT:
Plt:	PDW:
CRP	PLCR:
ESH	MPI:
ALT/AST	

Tedavi

17. Başlangıç tedavileri ve dozu: IVIG Steroid

18. İlk tedavi sonrası trombosit değeri (24./48./72. Saat):

19. Viral seroloji pozitifliği (cmv, rubella, ebv, parvovirüs, hıv, hepatit):

20. Otoantikorlar:

21. Hematolojiye başvurma durumu:

22. İlk 12 ayda trombosit sayısının 20.000 altında olduğu başvuru sayısı:

23. İlk 12 aydaki tedavi gerektiren başvuru sayısı ve o anda tanıdan itibaren geğen süre:

24. Takipteki tedaviler (IVIG, steroid, vs):

25. Sonuç Tanı:

Akut (ilk 3 ay)

Persistan İTP

Kronik İTP