



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİNDE İMMÜN TROMBOSİTOPENİK
PURPURA (İTP) TANISI İLE TAKİP VE TEDAVİ EDİLEN
HASTALARIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Dr. Buşra SOYSAL

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Serap KARAMAN

İSTANBUL
(2021)



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İSTANBUL TIP FAKÜLTESİNDE İMMÜN TROMBOSİTOPENİK
PURPURA (İTP) TANISI İLE TAKİP VE TEDAVİ EDİLEN
HASTALARIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Dr. Buşra SOYSAL

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Serap KARAMAN

İSTANBUL
(2021)

ÖNSÖZ

Tıpta uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım başta Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Zeynep Karakaş olmak üzere, İTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ve Çocuk Sağlığı Enstitüsü'nün tüm saygıdeğer öğretim üyelerine,

Asistanlık eğitimim ve tez çalışmalarım boyunca beni görüşleriyle yönlendiren, tecrübelerini ve bilimsel birikimini benimle paylaşan ve hiçbir konuda desteğini eksik etmeyen değerli hocam Prof. Dr. Serap KARAMAN'a,

Bu onurlu meslekte en iyi şekilde yetişmemi sağlayan, yoluma ışık tutan, her şeye rağmen pes etmemesini öğreten, bana kattığı her şey için minnettar olduğum değerli hocam Prof. Dr. Demet DEMİRKOL'a,

Berber çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, yeri geldiğinde ailemden daha yakın hissettiğim, tüm bu süreçte birbirimize destek olduğumuz sevgili arkadaşlarım Meryem, Hilal, Serkan, Fatih, Ela'ya ve Emrullah abime,

Asistanlık eğitim sürecimde beraber çalıştığım ve her zaman desteğini hissettiğim İTF Çocuk Sağlığı ve Hastalığı bilim dalı ailesinin her bir ferdine ve beraber çalışma şansı bulduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Ve en önemlisi doğduğum günden geldiğim bugüne kadar üzerimde büyük emekleri olan, hayatımın her anında destek ve dualarını üzerimden hiç eksik etmeyen canım annem ve babama, en büyük şansım ablam, abim ve kardeşlerime, dünyaya gelmesiyle hayatımıza neşe katan biricğim Emre'me,

Sonsuz teşekkürler...

Dr. Buşra SOYSAL

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
KISALTMALAR	III
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	IV
TABLolar LİSTESİ	V
GRAFİKLER LİSTESİ	VI
ÖZET	1
1. GİRİŞ VE AMAÇ	5
2. GENEL BİLGİLER.....	7
2.1 Trombositopeni	8
2.2 İmmün Trombositopenik Purpura	12
2.2.1 Tarihçe.....	14
2.2.2 Epidemiyoloji	14
2.2.3 Patofizyoloji	15
2.2.4 Sekonder İTP’de Patofizyoloji	16
2.2.5 Genetik Faktörler.....	20
2.2.6 Klinik.....	20
2.2.7 Laboratuvar Bulguları	22
2.2.8 Tanı.....	24
2.2.9 Tedavi.....	25
3. MATERYAL VE METOD	38
4. BULGULAR	41
5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	61
EKLER	76
EK 1 : HASTA TAKİP FORMU	76
EK 2 : ETİK KURUL ONAYI.....	77
EK 3 : ÖZGEÇMİŞ	78

KISALTMALAR

ANA: Anti nükleer antikor

Anti-dsDNA: Çift zincirli DNA antikorunu

ASH: Amerikan Hematoloji Topluluğu

CMV: Sitomegalovirus

CVID: Common variable immun disease (Yaygın değişken immun yetmezlik)

DBT: Difteri, boğmaca, tetanoz

EBV: Epstein Barr virüs

EDTA: Etilen diamino tetra asetik asit

GP: Glikoprotein

Hb: Hemoglobin

HbsAg: Hepatit B yüzey antijeni

HBV: Hepatit B Virüsü

HCV: Hepatit C Virüsü

HIV: Human immune deficiency virüs (İnsan immun yetmezlik virüsü)

HSV: Herpes simplex virüs

HS: Hemolitik remik sendrom

İKK: İnrakranial kanama

İTP: İmmün trombositopenik purpura

İVİG: İnravenz immunglobulin

KİA: Kemik iliği aspirasyonu

KKK: Kızamık, kızamıkçık, kabakulak

KLL: Kronik lenfositik lösemi

MCV: Ortalama eritrosit hacmi

MPV: Ortalama trombosit hacmi

MK: Megakaryosit

RES: Retiklo endotelial sistem

SLE: Sistemik lupus eritematozus

TPO: Trombopoetin

TTP: Trombotik trombositopenik purpura

YDMP: Yüksek doz metilprednizolon

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Trombosit üretiminin şematik gösterimi.....	7
Şekil 2. İTP patogenezi ve tedavi seçenekleri.....	36
Şekil 3. Çalışmaya alınacak hastaların belirlenmesi	38

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Patogeneze göre trombositopeni nedenleri	10
Tablo 2. İmmün trombositopenik purpurada sınıflama ve genel tanımlamalar	13
Tablo 3. Sekonder İTP'ler ve etki mekanizmaları	17
Tablo 4. Çocuklarda sık olarak trombositopeniye neden olan ilaçlar	19
Tablo 5. Akut ve kronik İTP'lerin özellikleri	21
Tablo 6. İTP'de öykü ve fizik muayenede dikkat edilecek noktalar	24
Tablo 7. Hastalık ciddiyetine göre tedavi yaklaşımı	26
Tablo 8. İTP'de birinci basamak tedavi seçenekleri	29
Tablo 9. Kronik İTP'de Birinci ve İkinci Basamak Tedaviler	36
Tablo 10. Hastaların aldıkları tedaviler ve tedavi dozları	39
Tablo 11. Hastaların başvuru anındaki şikayetleri ve fizik muayene bulguları	42
Tablo 12. Hastaların enfeksiyon geçirme durumlarının değerlendirilmesi	43
Tablo 13. Hastaların seroloji testlerinin değerlendirmesi	44
Tablo 14. Hastaların otoantikör testlerinin değerlendirilmesi	45
Tablo 15. Hastaların kanama bulguları ve derecesine göre değerlendirilmesi	46
Tablo 16. Çalışmaya alınan hastaların ilk başvurularındaki laboratuvar verileri	47
Tablo 17. Başlangıç tedavisine göre kronikleşme oranlarının değerlendirilmesi	49
Tablo 18. YDMP tedavi süresinin kronikleşme üzerine etkisi	49
Tablo 19. Hastaların ikinci basamak olarak aldıkları tedavilere göre değerlendirilmesi	52
Tablo 20. Tedavilere bağlı görülen yan etkiler	52

GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 1. Vakaların akut ve kronik olarak dağılımı	41
Grafik 2. Yaşa göre kronikleşme dağılımı	41
Grafik 3. Cinsiyete göre kronikleşme oranı	42
Grafik 4. Seroloji pozitifliği saptanan hastaların akut-kronik olarak dağılımı	45
Grafik 5. Akut ve kronik vakaların trombosit sayısına göre dağılımı.....	48
Grafik 6. Akut ve kronik vakaların hemoglobin değerine göre dağılımı	48

ÖZET

İstanbul Tıp Fakültesinde İmmün Trombositopenik Purpura Tanısı ile Takip ve Tedavi Edilen Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi

Giriş ve Amaç: İmmün trombositopenik purpura (İTP), düşük trombosit sayısı ve kanama riskinin artmasıyla karakterize, çocuklarda en sık edinsel trombositopeni nedeni olan otoimmün bir hastalıktır. Çocukluk çağında İTP genellikle iyi prognozludur ve kendiliğinden düzelme oranı yüksektir. Bu çalışmada kliniğimizde İTP tanısı alan ve takip edilen çocukların demografik ve klinik özelliklerini, laboratuvar değerlerini, verilen tedavileri ve tedavi yanıtlarını inceleyip bunların kronikleşme üzerine etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

Hastalar ve Yöntem: İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı'nda Ocak 2002- Aralık 2020 tarihleri arasında İTP tanısı alan ve yaşları 1 ay ile 18 yaş arasında değişen hastaların dosyalarındaki kayıtlar retrospektif olarak incelendi. Hastalığın başlangıcından itibaren ilk 3 ay içinde olan vakalar akut, 3-12 ay içerisindekiler persistan, 12 ayın üzerinde olanlar ise kronik İTP olarak adlandırıldı. Hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri, enfeksiyon ve aşılama öyküleri, verilen tedaviler ve tedavi yanıtları ve bunların hastalığın kronikleşmesi üzerine etkileri araştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya 202 kız ve 207 erkek olmak üzere toplam 409 İTP tanılı hasta dahil edildi. Hastaların ortalama tanı yaşı 72.6 ± 57.1 (2-213) ay olarak bulundu. Çalışmadaki hastaların 240'ı (%59) akut, 169'u (%41) kronik İTP tanılıydı. Kronik grupta tanı yaşı akut gruptan anlamlı olarak daha yüksek iken, cinsiyet dağılımı anlamlı farklılık saptanmadı. Her iki grupta da en sık başvuru semptomu morarma ve döküntü gibi cilt bulgularıydı. Enfeksiyon öyküsü varlığı kronik grupta akut gruba göre anlamlı olarak daha azdı. Geçirilen enfeksiyonlara bakıldığında %87 oranı ile üst solunum yolu enfeksiyonu ilk sırada saptandı. Trombosit sayısı, hemoglobin değeri, ortalama eritrosit hacmi ve trombosit hacmi kronik grupta anlamlı olarak daha yüksekti. Hastaların 41'inde herhangi bir kanama bulgusu gelişmemiş, 247'sinde minör, 5'inde hafif, 110'unda orta ve 6'sında ağır derecede kanama görülmüştü. Hastaların 6'sında intrakraniyal kanama gelişmiş olup hiçbir hastada ölüm ile sonuçlanmamıştı. Hastaların 81'ine herhangi bir tedavi uygulanmamıştı. Bunlardan %58'i kendiliğinden düzelmiş olup, %42'si kronikleşmişti. Birinci basamak tedavisi olarak yüksek doz metilprednizolon (YDMP), İVİG ve anti D Ig; ikinci basamak tedavisi olarak bunlara ilave deksametazon, eltrombopag, rituksimab ve diğer immünsüpresif tedaviler uygulanmıştı. Yeni tanı almış hastalarda; hiç

tedavi almayanlar, steroid, İVİG ve anti D Ig tedavisi alanların kronikleşme oranları karşılaştırılmış, gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştı. Hastaların ortalama remisyon süresi 49.4 gün, başlangıç tedavisi olarak İVİG alanların 53.4 gün, steroid alanların ise 32.1 gün olarak saptandı. Hastalardan 13'üne splenektomi uygulanmış, bunlardan 2'sinde trombositopeni devam ettiği için refrakter olgu olarak kabul edilmiş, diğerlerinde remisyon sağlanabilmişti. Eltrombopag alanların %95'inde, rituksimab alanların %4,4'ünde tam remisyon sağlanmışken, siklosporin ve vinkristin alan az sayıdaki hastada tam remisyon sağlanamamıştı.

Sonuç: Hastalığın başlangıç yaşının 10'dan büyük olması, kız cinsiyet, tanı anındaki trombosit sayısının yüksek olması, viral enfeksiyon öyküsünün olmaması ve otoimmün hastalık varlığı İTP'nin kronikleşmesinde risk faktörleri için olarak gösterilmiştir. Çalışmamızda kronikleşen grupta akut gruba göre yaşın daha büyük olduğu, başlangıçtaki trombosit sayısı ve MPV değerinin daha yüksek olduğu, viral enfeksiyon geçirme öyküsünün daha az olduğu ve seçilen birinci basamak tedavinin kronikleşme üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir. Bu hastalıkta kronikleşme için risk faktörlerinin bilinmesi, yüksek riskli hastaların tespit edilmesi, etkili ve ekonomik tedavilerin tercih edilmesi ile morbidite ve mortalitenin önüne geçilmesi sağlanacaktır.

ABSTRACT

Retrospective Evaluation of the Patients Followed Up and Treated with the Diagnosis of Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP) in Istanbul Medical Faculty

Background and Aim: Immune thrombocytopenic purpura (ITP) is an autoimmune disease characterized by low platelet count and increased bleeding risk, and is the most common cause of acquired thrombocytopenia in children. ITP in childhood generally has a good prognosis and high spontaneous recovery rate. In this study, we aimed to examine the demographic and clinical characteristics, laboratory findings, treatments and treatment responses of children with ITP who are diagnosed and followed up in our clinic and to evaluate their effects on chronicity.

Patients and Method: All records of the patients aged between 1 month and 18 years, who were diagnosed with ITP between January 2002 and December 2020 in the Department of Pediatric Hematology Oncology, Istanbul Medical Faculty, were evaluated retrospectively. Cases within the first 3 months from the onset of the disease were defined as acute, those within 3-12 months as persistent, and those over 12 months as chronic ITP. Clinical and laboratory findings of the patients, the histories of infection and vaccination, the treatments given and treatment responses, and their effects on the chronicity of the disease were investigated.

Results: A total of 409 cases were included in this study. The female/male ratio was 1/1,02. The mean age was 72.6 ± 57.1 (2-213) months at the time of diagnosis. Among all patients, 240 (59%) of cases were diagnosed with acute and 169 (41%) chronic ITP. While the age at diagnosis was significantly higher in the chronic group than in the acute group, there was no significant difference on the gender distribution in the acute and chronic groups. The most common seen symptoms in both groups was skin related symptoms such as bruising and rash. The presence of a history of infection was significantly less in the chronic group than in the acute group. Considering the infections, upper respiratory tract infection was in the first place with a rate of 87%. Platelet count, hemoglobin value, mean erythrocyte volume and platelet volume were significantly higher in the chronic group. No signs of bleeding developed in 41 of the patients, minor bleeding was observed in 247, mild bleeding in 5, moderate bleeding in 110, and severe bleeding in 6 patients. Intracranial hemorrhage developed in 6 of the patients and it did not result in death in any of the patients. No treatment was given to 81 of the patients. Among these, 58% resolved spontaneously, and 42% became chronic. High-dose methylprednisolone, IVIG and anti-D Ig were given as first-line treatment; dexamethasone,

eltrombopag, rituximab and other immunosuppressive agents as a second-line treatment. No significant difference was found when compared to newly diagnosed patients, those who did not receive treatment and those who received steroid, IVIG and anti-D Ig treatment. The mean remission period of the patients was 49.4 days whereas for those who received IVIG as initial treatment was 53.4 days, and for those who received steroids was 32.1 days. Splenectomy was performed in 13 of the patients, 2 of them were considered as a refractory case because thrombocytopenia continued, and remission was achieved in the others. While complete remission was achieved in 95% of those who received eltrombopag and 4.4% of those who received rituximab, a small number of patients who received cyclosporine and vincristine did not achieve complete remission.

Conclusion: It has been found that the age of onset of the disease was greater than 10, female gender, high initial platelet count, no history of viral infection, and presence of autoimmune disease was admitted for risk factors in chronicization of ITP. In our study, it has been shown that the age of the was older, the initial platelet count and MPV value were higher, the history of viral infection was less in chronic group compared to acute group, and the chosen first-line treatment had no effect on chronicity. Knowing the factors for the risk of becoming chronic in immune thrombocytopenia, identifying high-risk patients and preferring effective and economical treatments will prevent morbidity and mortality.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İmmün trombositopenik purpura (İTP), dolaşımdaki trombositlerin otoantikörler aracılığıyla aşırı yıkımı ile ortaya çıkan ve kanama riskinde artışa neden olan, çocuklardaki en sık edinsel trombositopeni nedenidir [1]. Eritrosit ve lökosit sayısı genellikle normal iken, trombosit sayısı $100.000/mm^3$ 'ün altındadır. İmmün trombositopeni, düşük trombosit sayısı, trombosit yaşam süresinin kısalışı, plazmadaki antirombosit faktörlerin varlığı ve kemik iliğinde megakaryosit artışı ile belirlenir [2].

Çocukluk çağındaki İTP sıklığı net olarak bilinmemekle birlikte yıllık insidansı 1.6-5.3/100.000 olarak bildirilmiştir [3]. İTP, hastalığın süresine göre akut, persistan ve kronik; altta yatan hastalığın varlığına göre primer ve sekonder olarak sınıflandırılmaktadır [1].

Primer İTP izole trombositopeni ile seyreden, diğer nedenlerin dışlanması ile tanı konulan otoimmün bir hastalık iken; sekonder İTP, primer İTP dışındaki tüm immün trombositopenileri kapsar. Etiyoloji tam olarak bilinmemekle birlikte viral enfeksiyonların, çevresel ve immünolojik nedenlerin sebep olduğu düşünülmektedir [1].

Akut İTP tanıdan itibaren ilk 3 ayı kapsarken, persistan İTP tanıdan itibaren 3-12 aylar arasında olup spontan remisyona girmeyen, veya tedavi kesildiğinde remisyonda kalamayan olguları kapsar. Kronik İTP ise 12 ay ve daha uzun süren İTP olarak tanımlanır [4].

Çocuklarda İTP vakalarının birçoğunda kendiliğinden düzelme görülmekte iken tedavi gereksinimi olan veya kronik İTP'ye ilerleyen vakalar da görülmektedir. Kronik İTP için risk faktörleri her zaman içi merak konusu olmuş ve çeşitli çalışmalarda yaş, cinsiyet, başvuru anındaki trombositopeni derecesi, öncesinde viral enfeksiyon veya aşılama öyküsü olması, ani başlangıç gibi faktörlerin etkili olabileceği gösterilmiştir [5].

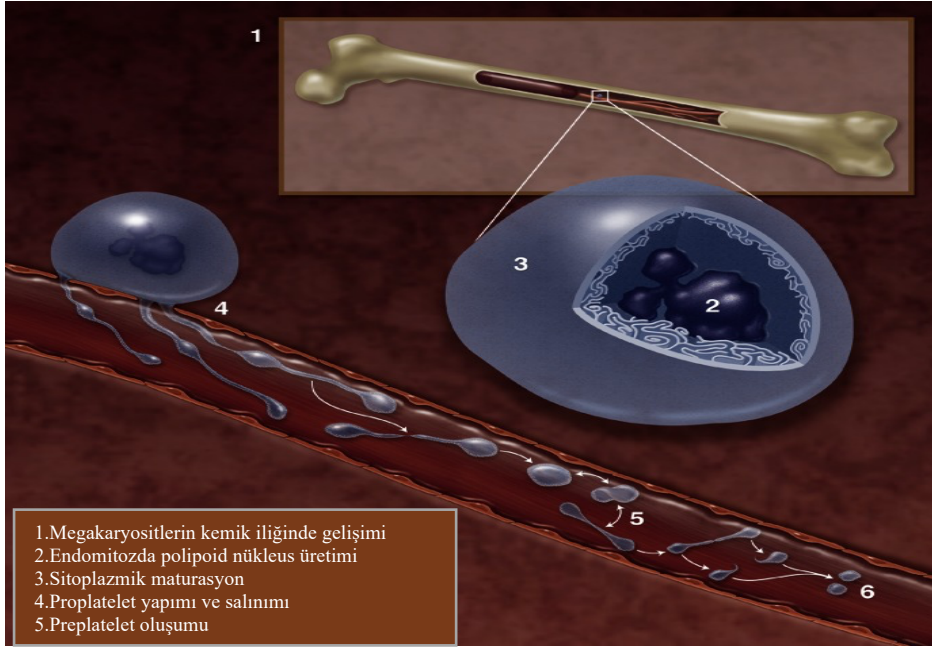
İmmün trombositopenik purpura genellikle hafif kanama semptomları ile seyreder. İntrakraniyal kanama (İKK) nadir görülse de en korkulan ve en ölümcül komplikasyondur. Tedavide hedef normal trombosit sayısına ulaşmaktan çok hemostazı sağlayabilecek trombosit düzeyini elde etmektir. Trombosit sayısı $<20,000/mm^3$ ve kanamalı hastalar tedavi edilmelidir. Tedavinin hedefi bağışıklık sistemini baskılayarak trombositlere karşı antikor gelişiminin

önlmesi ve dalakta trombositlerin parçalanmasının engellenmesidir. Birinci basamak tedaviler olarak intravenöz immünglobulin (İVİG), kortikosteroidler veya anti-D immünglobulin önerilmektedir [6, 7]. İkinci basamak tedavi olarak rituksimab, trombopoetin reseptör agonistleri (eltrombopag ve romiplostim), deksametazon ve diğer immünsüpresif ajanlar, hastanın durumuna göre tercih edilmektedir. Bu tedavilere yanıt alınmayan sık ve ciddi kanaması olan hastalarda splenektomi diğer bir seçenektir [7].

Çalışmamızda İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı'nda İTP tanısı ile takip ve tedavi edilen çocukların retrospektif değerlendirilmesi, demografik bulguların tespit edilmesi, akut ve kronik İTP'li hastaların özelliklerinin belirlenmesi ve karşılaştırılması, hastalığın viral enfeksiyonlar ile birlikteliği, kronikleşme için risk faktörlerinin araştırılması, tedavi yanıtlarının değerlendirilmesi, etkili ve ekonomik tedavilerin tercih edilmesi ve İTP'ye bağlı morbidite ve mortalitenin önüne geçilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Primer hemostazın önemli elemanı olan trombositler; kemik iliğinde megakaryositlerden meydana gelen ve ortalama yaşam süreleri 7-10 gün olan küçük çekirdeksiz hücre bileşenleridir. Megakaryositler kemik iliğinin en büyük hücreleridir. Çekirdeklerini kaybederek ve sitoplazmalarını yeniden şekillendirerek önce proplateletlere, daha sonra preplateletlere dönüşüp, en sonunda trombositleri oluştururlar [8]. Kemik iliğinde megakaryositlerden trombosit üretiminin şematik bir gösterimi Şekil 1’de verilmiştir.



Şekil 1. Trombosit üretiminin şematik gösterimi

Trombopoetin (TPO), trombosit üretimini sağlayan ana büyüme faktörüdür. Trombopoetin seviyesi ile trombosit sayısı ve megakaryosit kitlesi ters orantılıdır.

Trombositlerin 1/3’ü dalakta, 2/3’ü periferik dolaşımda olup periferdeki trombosit sayısı yaklaşık 150.000-400.000/mm³’dir. Trombosit çapı 1-4 mikron arasında, ortalama trombosit hacmi (MPV) ise $8,9 \pm 1,5 \mu\text{m}^3$ değerindedir. Yaşlanan trombositler parçalanmaya veya granül içeriklerini ve membran proteinlerini kaybetmeye bağlı olarak küçülürler [7].

Trombositlerin hemostazda, yara iyileşmesinde, anjiyogeneizde, inflamasyonda ve doğal bağışıklıkta önemli rol oynadığı bilinmektedir. Damar endoteli zedelendiğinde plazma proteini olan von Willebrand faktör (vWF), açığa çıkan subendotelyal kollajene tutunur ve trombosit reseptörü olan glikoprotein Ib (GPIb) ile trombositlere bağlanır (adhezyon). Bu olay

trombositleri aktive ederek adenosin difosfat (ADP), adenosin trifosfat (ATP), kalsiyum (Ca), serotonin gibi maddelerin salınımına, tromboksan A₂ üretimine ve GPIIb/IIIa reseptörünün aktivasyonuna sebep olur. Dolaşımında bulunun fibrinojen trombositlerdeki GPIIb/IIIa reseptör kompleksine bağlanıp trombositleri birbirine bağlar ve trombosit tıkaçını oluşturur (agregasyon). Trombosit sayısında azalma ya da fonksiyon bozukluğu kanamalara sebep olur. Genellikle mukokutanöz kanamalara sebep olan bu bozukluklar, primer hemostaz hastalıkları için ayırt edicidir [7, 9].

2.1 Trombositopeni

Trombositopeni, trombosit sayısının 150.000/mm³'den düşük olmasıdır. Trombositopenik hasta değerlendirirken öykü ve fizik muayene ile birlikte trombositlerin sayı ve morfolojisi, küme oluşturması, diğer kan elemanlarının sayısal ve morfolojik değerlendirilmesi için parmak ucundan yapılan periferik kan yayması mutlaka değerlendirilmelidir.

Eşlik eden trombosit fonksiyon bozukluğu yoksa, genellikle trombosit sayısı 50.000/mm³'ün altına inmedikçe spontan kanamalara, 20.000/mm³'ün altına inmedikçe hayatı tehdit eden kanamalara sebep olmaz. Ciddi kanaması olan hastaların çoğunda trombosit sayısı 10.000/mm³'ün altındadır [10]. 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 İKK görülebilir. Bununla birlikte hafif trombositopeni ciddi kanamaya sebep olmasa da, altta yatan ciddi bir hastalığın belirtisi olabilir.

Trombositopeni nedenleri oluş mekanizmalarına göre 3 ana başlıkta toplanabilir;

- 1.Trombosit yapımının bozulması
- 2.Trombosit yıkımının artması
- 3.Trombosit dağılım bozuklukları

Trombosit yapımının bozulması: Konjenital ya da edinsel nedenlerle olabilir. En sık sebebi immünsüpresif ve kemoterapötiklerin kullanımı ya da radyasyon tedavisine bağlı kemik iliğinin baskılanmasıdır. Bunun yanında lösemi, lenfoma, nöroblastom gibi kemik iliğini infiltre eden hastalıklar, miyelodisplastik sendrom, aplastik anemi, bazı metabolik ve enfeksiyon hastalıkları ile B12 eksikliği gibi durumlar trombosit yapımının bozulmasına neden olarak

trombositopeniye yol açar [7, 11]. Konjenital trombositopeniler ise daha nadir görülen ve genellikle doğumdan itibaren trombosit sayısının düşük olduğu durumlardır. Konjenital trombositopeni düşündürecek durumlar; aile öyküsünün olması, tedaviye rağmen trombosit sayısında yeterli yükselme olmaması ve olgularda fiziksel anomalilerin olması sayılabilir [11].

Trombosit yıkımının artması: Trombositlerin periferde yıkımı trombositopeninin en sık oluşum mekanizmasıdır ve immünolojik veya non-immünolojik nedenlerle olabilir. İmmün aracılı trombositopeni, antikorlarla kaplı olan trombositlerin retiküloendotelial sistem (RES) tarafından, özellikle dalaktaki makrofajlar ile yıkılmasıyla oluşur. İmmünolojik olmayan yıkım nedenleri ise trombotik trombositopenik purpura (TTP), hemolitik üremik sendrom (HÜS), yaygın damar içi pıhtılaşma (DİK), Kasabach- Merritt Sendromu ve siyanotik kalp hastalıkları gibi hastalıklarda genellikle artmış trombosit tüketiminden kaynaklanır [7, 11, 12].

Trombosit dağılım bozuklukları: Bu grupta trombositlerin büyümüş olan dalakta sekestrasyonu sonucu oluşan trombositopeni görülür. Kronik karaciğer hastalığı veya dalağı tutan bazı depo hastalıklarında splenomegali gelişerek trombositlerin büyük kısmı dalakta birikir ve yıkım artar, bu duruma hipersplenizm denir. Hipersplenizmde trombositopeniye ek olarak; anemi ve/veya lökopeni ve artmış kemik iliği aktivitesi de görülür [12].

Trombositopeni nedenlerinin patogeneze göre sınıflandırılması Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1. Patogeneze göre trombositopeni nedenleri

<p>I. Artmış trombosit yıkımı</p> <p>A. İmmün trombositopeniler</p> <p>1. İdiyopatik: İmmün trombositopenik purpura</p> <p>2. Sekonder:</p> <p>a. Bakteriyel, viral ve bazı paraziter enfeksiyonlar</p> <p>b. İlaçlar (heparin, protamin sülfat)</p> <p>c. Post transfüzyon purpurası</p> <p>d. Evans sendromu (Otoimmün hemolitik anemi ve trombositopeni)</p> <p>e. Antifosfolipid antikor sendromu</p> <p>f. Hipertiroidizm</p> <p>g. Lenfoproliferatif sendromlar</p> <p>3. Neonatal immün trombositopeniler</p> <p>a. Neonatal otoimmün trombositopeni</p> <p>b. Neonatal alloimmün trombositopeni</p> <p>c. Eritroblastozis fetalis – Rh uygunsuzluğu</p> <p>B. İmmün olmayan trombositopeniler</p> <p>1. Trombosit tüketimine bağlı</p> <p>a. Mikroanjyopatik hemolitik anemi: Hemolitik üremik sendrom, Trombotik trombositopenik purpura</p> <p>b. Yaygın damar içi pıhtılaşma</p> <p>c. Virüse bağlı hemofagositik sendrom</p> <p>d. Kasabach-Merritt sendromu (dev hemanjiom)</p> <p>e. Siyanotik kalp hastalıkları</p> <p>2. Trombosit yıkımına bağlı</p> <p>a. İlaçlar (örn; ristosetin, protamin sülfat, bleomisin)</p> <p>b. Enfeksiyonlar</p> <p>c. Kardiyak (intrakardiyak defektlerin tamiri, prostetik kalp kapakları, sol ventriküler çıkış obstrüksiyonu)</p> <p>d. Malign hipertansiyon</p>
<p>II. Azalmış trombosit üretimi-etkisiz trombopoiez</p> <p>A. Megakaryositlerin baskılanması ya da hipoplazi</p> <p>1. İlaçlar (örn; klorotiazid, östrojenler, etanol, tolbutamid)</p> <p>2. Konstitüsyonel</p> <p>a. Radius yokluğu ile birlikte trombositopenik sendrom (TAR sendromu)</p> <p>b. Konjenital amegakaryositik trombositopeni</p> <p>c. Amegakaryositik trombositopeni ile radio-ulnar sinostoz</p>

- 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 disgenезisi
- c. Siklik trombositopeniler

5. Metabolik bozukluklar

- a. Metilmalonik asidemi
- b. Ketotik glisinemi
- c. Holokarboksilaz sentetaz eksikliği
- d. İsovalerik asidemi
- f. Hipotiroidili anne bebeği

6. Hereditör 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. İlaçlarla ilişkili durumlar (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. Lösemi, miyelofibrozis, langerhans hücreli histiyositoz, histiyositik medüller retiküloz
- b. Lenfoma, nöroblastom ve diğer solid tümörler

III. Trombosit dağılım bozuklukları ve göllenme
A. Hipersplenizm (örn; portal hipertansiyon, Gaucher, siyanotik konjenital kalp hastalıkları, infeksiyon, neoplazi) B. Hipotermi C. Yanıklar
IV. Psödötrombositopeni
A. Trombositlerin kan alımı sırasında aktivasyonu B. Dev trombositlerin 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 Trombositopenik Purpura

İmmün trombositopenik purpura (İTP), dolaşımdaki otoantikorlar ile kaplı trombositlerin doku makrofajları aracılığıyla aşırı yıkımı ile ortaya çıkan, trombositopeni yapan diğer hastalıkların dışlanması ile tanı konulabilen, çocuk ve erişkinlerde en sık görülen edinsel trombositopeni nedenidir. İzole trombositopeni mevcuttur ve trombosit sayısı $100.000/mm^3$ 'ün altındadır [1].

İmmün trombositopenik purpura klinik olarak akut, persistan ve kronik olmak üzere üç formda görülür. Akut İTP tanıdan itibaren ilk 3 ayda görülen, persistan İTP tanıdan itibaren 3-12 aylarda olup spontan remisyona girmeyen veya tedavi kesildiğinde remisyonunda kalamayan, kronik İTP ise 12 ay ve daha uzun süren İTP olarak tanımlanır [4, 13].

Klinikte İTP asemptomatik olabileceği gibi peteşi, ekimoz, burun kanaması, diş eti kanaması gibi bulgular verebilir. İntrakraniyal kanama ise nadiren görülmesine rağmen en korkulan komplikasyondur. Tedavide esas amaç, hayatı tehdit edici kanamaların önlenmesidir [14, 15]. Hastalık ile ilgili genel tanımlamalar Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. İmmün trombositopenik purpurada sınıflama ve genel tanımlamalar

Etiyolojiye göre	Primer İTP; Altta yatan neden ve ilişkili bir hastalık olmadan izole trombositopeni ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Trombositopeni yapan diğer nedenlerin dışlanması ile tanı konulur.
	Sekonder İTP; Primer İTP dışındaki immün aracılı tüm trombositopeni formlarıdır. İlişkili olan hastalıkla beraber isimlendirilir (örn; lupus ilişkili İTP, EBV ilişkili İTP).
Hastalığın fazlarına göre	Yeni tanı İTP; tanıdan sonraki ilk 3 ay içindeki olguları kapsar.
	Persistan İTP; tanıdan sonraki 3 ile 12 ay arasını kapsar. Henüz spontan remisyona girmemiş veya süregelen tedaviye yanıt alınmamış hastaları kapsar.
	Kronik İTP; 12 aydan uzun süren İTP için kullanılır.
Tedavi yanıtına göre	Tam yanıt; Trombosit sayısının tedavi sonrası $100.000/mm^3$ 'ün üzerinde olduğu olguları kapsar.
	Kısmi Yanıt; Trombosit sayısı $30-100.000/mm^3$ arasında veya başlangıç trombosit sayısı en az 2 katına ulaşmış olguları kapsar.
	Cevapsız; Trombosit sayısı $30.000/mm^3$ 'ün altında olan veya başlangıç trombosit sayısının 2 katına ulaşmamış olguları kapsar.
	Steroid bağımlı İTP; Trombosit sayısı $30.000/mm^3$ 'ün üzerinde olan veya kanamanın önlenmesi için devamlı ya da aralıklı olarak en az 2 ay kortikosteroid kullanması gereken olguları kapsar. Bu olgular cevapsız kabul edilir.
	Refrakter İTP; Splenektomi uygulanmış ve splenektomi sonrası trombositopenik seyreden, kanama bulguları olan veya tedaviyi gerektiren İTP'li olguları kapsar.

2.2.1 Tarihçe

Purpura ilk olarak Hipokrat ve Galen tarafından kırmızı kabarıklıklar olarak tanımlanmış, 10. Yüzyılda İbni Sina purpuranın kronik bir formunu tanımlamıştır [16, 17] .

İmmün trombositopenik purpura (İTP) ilk olarak 1700'lü yıllarda Werholf tarafından izole trombositopeni ile peteşi ve mukokütanöz kanamaları olan bir hastada tanımlanmış ve ilk olarak 1735'te 'Morbus Maculosus Hemorrhagicus' olarak adlandırılmıştır. Hayem 1890'da ilk kez trombosit sayımını başararak bu hastalıkta düşük trombosit seviyeleri olduğunu göstermiştir [18].

Dalağın İTP'nin fizyopatolojisindeki rolü tam olarak netleştirilememesine rağmen 1916'da İTP'li hastaya ilk başarılı splenektomi, Amerika Birleşik Devletlerinde uygulanmıştır. 1960'larda kortikosteroidlerin otoimmün hastalıklarda kullanımına kadar splenektomi tek tedavi seçeneği olmuştur [18, 19].

William J Harrington, 1951'de trombositopenik hastaların plazmasını sağlıklı kişilere transfüze ederek; bu kişilerde hızlı trombosit düşüşünü göstermiştir. Böylece "trombositopenik faktör"ün varlığını kanıtlanmıştır. Bu bulgularla İTP'nin ilk kez immün mekanizması tanımlanmıştır. Aynı yıl Evans, bu plazma faktörünün 'antitrombosit antikor' olduğunu saptamıştır. Daha sonra Shulman ve ark.ları [17, 20] serolojik yöntemlerle tanımlanan bu faktörün IgG olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmalardan sonra İTP tedavisinin etki mekanizması ve temel tedavisi antitrombosit antikorları azaltmaya yönelik olmuştur.

2.2.2 Epidemiyoloji

İmmün trombositopenik purpura, çocuklarda en sık görülen edinsel trombositopeni nedenidir. Hastalık çoğunlukla geçici olduğundan sıklığı net olarak bilinmemekle birlikte, yıllık insidansı 1.6-5.3/100.000 olarak bildirilmiştir [3]. En sık 2-5 yaş arasında ortaya çıkar ve her iki cinsiyette eşit oranda görülür. Kuhne ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada [21], akut İTP'li çocukların %60,2'si 10 yaşın altında saptanmıştır. Vakaların %75-80'i akut, % 20-25'i kronik formda görülür [3, 6]. Ayrıca %50-65'inde viral hastalık öyküsü bulunmaktadır [3, 7].

2.2.3 Patofizyoloji

İmmün trombositopenik purpurada trombositopeni gelişimindeki asıl olay trombositlerin periferde yıkımının artmış olması, bazı hastalarda ise kemik iliğinde megakaryopoezin bozulmasıdır. Hastalığın patofizyolojisinde esas olarak self tolerasyon kaybı sonucunda trombosit yüzey antijenlerine karşı otoantikör üretimi rol oynar. Çalışmalar T hücrelerinin de dahil olduğu ve trombosit üretiminde de bozulmanın olduğu daha kompleks mekanizmaları ortaya çıkarmıştır [22]. Patolojik olaylar immün sistemin elemanları olan B hücreleri, T hücreleri ve antijen sunan hücreler yanında, kompleman sistemi ve sitokinler aracılığıyla gerçekleşir [19]. Normalde bir hafta olan trombositlerin yaşam süresi, İTP'li hastalarda birkaç dakika ile 1-4 saat arasında değişmektedir [11, 23].

Günümüzde İTP'nin patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber tek bir hastalık modeli olmadığı ve çeşitli faktörlerin rol aldığı düşünülmektedir. Patofizyolojide temel olarak 3 mekanizma öne sürülmektedir [11, 20].

Otoantikör aracılı trombosit yıkımı: Dalakta bulunan foliküler B hücreleri tarafından üretilen antikörlerin, trombositlerin yüzeyinde bulunan membran glikoproteinlerinden GPIIb-IIIa kompleksi, GPIb-IX kompleksi ve GPIa-IIa komplekslerini hedef almasıyla oluşur. Bu antikörler genellikle IgG yapısında görülmekle birlikte, IgA ve IgM tipinde de olabilir. Antikora bağlı olan trombositler, retikuloendotelial sistemde (RES) bulunan makrofajlar tarafından yıkıma uğramaktadır. Ancak glikoprotein spesifik antikörler vakaların sadece bir kısmında gösterilebilmiştir. Bu antikörlerin trombosit fonksiyonlarını etkilemediği düşünülmektedir [20]. Trombosit sayısı çok düşük olmasına rağmen, İTP'li çocuklarda ağır kanamanın olmaması bununla açıklanabilir [24].

Çalışmalarda İTP'de antitrombosit antikör tayininin duyarlılığı %49-66, özgüllüğü %78-93 bulunmuştur. Antikör testinin duyarlılığının düşük olması; testin zor olmasından, tespit edilemeyen antijenlerin olmasından ya da İTP'nin patogenezinde farklı mekanizmaların da olmasından kaynaklanabilir [25]. Testin negatif saptanması hastalığı dışlatmaz. Ayrıca hematoloji laboratuvarlarında rutin kullanılabilir bir test olmaması nedeniyle hastalığın kesin tanısında antikör tayini rutin olarak önerilmemektedir [26, 27].

T hücre aktivitesi: Hücresel immün mekanizmaların da İTP'de önemli rol oynadığı giderek netleşmektedir. T hücre aktivitesindeki disregülasyon ve anormal sitokin salınımları İTP gibi

birçok otoimmün hastalığın patogenezinin sorumludur. CD4+ T helper hücreleri salgıladıkları sitokinlerle B hücrelerini uyarıp antikor üretimine sebep olurlar [7, 20].

Patogenezinde savunulan bir diğer hipotez ise immünoregülatör olan CD4+CD25+ T hücrelerinin (Treg) azalmasıdır. Bu hücreler periferik self-toleransın oluşması ve korunmasında rol oynar ve normal şartlar altında timusta parçalanan; ancak bir şekilde timustan kaçan otoreaktif T hücrelerinin aktive olmasını ve çoğalmasını engeller. Dolayısıyla Treg hücrelerindeki bozukluk ya da azalmanın otoimmün hastalıklarda rol oynadığı düşünülür. İmmünoregülatör hücreler azalınca, otoreaktif T hücreleri otolog trombosit antijenlerine karşı aktive olup, B hücrelerinin trombositlere özgül otoantikorlar oluşturmalarını sağlar [28, 29].

Megakaryopoezin bozulması: Antikorlar, hücrelerel sitotoksinite ve sitokinler, kemik iliğinde megakaryosit sentezini bozmaktadır. Trombosit glikoproteinlerine bağlanan otoantikorların, aynı zamanda kemik iliğindeki megakaryositlerin yüzeylerine bağlanarak, megakaryosit üretimini azalttığı gösterilmiştir. Hastaların kemik iliği aspirasyon örnekleri incelendiğinde megakaryositlerin normal ya da hafif artmış olduğu gözlemlense de, elektron mikroskopuyla değerlendirildiğinde otoantikora bağlı programlı hücre ölümü nedeniyle çoğu megakaryositin hasarlı olduğu görülür. Bu da inefektif trombopoeze ve dolaşıma salınan sağlıklı trombositlerde azalmaya yol açar. Dolayısıyla hızlanmış yıkımın yanı sıra, sağlıklı hücre üretimi de azalır. Ayrıca trombopoetin seviyesi minimal olarak artmıştır [11, 19, 30, 31].

Trombosit yıkımının primer mekanizması otoantikor bağımlı fagositozudur. Yapılan klinik ve in vitro çalışmalarda antikor üretiminde ve IgG bağı trombositlerin yıkımında asıl sorumlu organın dalak olduğu gösterilmiştir. Nadiren karaciğerde de yıkım gerçekleşmektedir. [29, 32]

Sonuç olarak İTP; antitrombosit otoantikorları, T hücre aracılı trombosit yıkımı ve kemik iliğinde bozulmuş megakaryopoez gibi farklı fizyopatolojik mekanizmalarla ortaya çıkabilen ve bu nedenle hastalar arasında farklı klinik seyir ve tedavi cevabının görülebildiği otoimmün bir hastalıktır [33].

2.2.4 Sekonder İTP’de Patofizyoloji

Hasta çocukların yaklaşık %50-65’inde viral enfeksiyon ya da yakın zamanda aşılama öyküsü gibi tetikleyici bir faktör mevcuttur [22, 34]. En sık neden nonspesifik üst solunum yolu enfeksiyonlarıdır. Bazı İTP’li hastalarda Epstein Barr Virüs (EBV), İnsan İmmün yetmezlik Virüsü (HIV), Sitomegalovirüs (CMV), Parvovirüs B19 gibi özellikli bir ajan ya da

sistemik lupus eritematozus (SLE), Evans Sendromu gibi İTP'ye eşlik eden başka bir hastalık saptanabilmektedir. Viral ya da bakteriyel antijenler ile hastanın trombosit antijenleri arasında moleküler benzerliğin otoantikör üretimini başlattığı düşünülmektedir [4, 7, 33, 34]. Sekonder İTP'ye sebep olan bazı hastalıklar etki mekanizmaları ile birlikte Tablo 3'te, çocuklarda sık olarak trombositopeniye neden olan ilaçlar Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 3. Sekonder İTP'ler ve etki mekanizmaları

Sekonder İTP Nedeni	Etki Mekanizması
Sistemik Lupus Eritematozis (SLE)	Antinükleer antikör (ANA) pozitifliği, İTP'li hastaların büyük bir kısmında mevcut olmasına rağmen bunların çok az bir kısmında SLE gelişir. SLE'de trombositopeni patogenezi karmaşık ve multifaktöriyeldir. Antitrombosit antikörler, trombopoetin reseptör antikoru, megokaryositlere karşı oluşan antikörler, immunkompleksler ve kemik iliği stromasındaki değişiklikler bilinen etkili faktörlerdir [35, 36].
Evans sendromu	Evans sendromu İTP'lerin %5'inden azında görülen immün trombositopeni ve otoimmün hemolitik anemi ile karakterize olan nadir bir hastalıktır. Bazen immün nötropeni de eşlik edebilir. IgG yapısındaki otoantikörlerin eritrosit yüzey antijenlerin ve trombosit yüzeyindeki GPIIb/IIIa antijenlerine yapışarak yıkıma sebep olmasıyla oluşur. Hemoliz, trombositopeniden önce ya da sonra gelişebilir ve genellikle daha dirençlidir [37].
Tiroid Hastalıkları	Hafif-orta derecede trombositopeni hipertirodi olan hastalarda sık olarak görülmektedir. Trombosit yaşam süresinin hipertirodi durumunda kısaldığı ve ötiroid durumunda tekrar uzadığı gösterilmiştir. Benzer şekilde hipotirodide de, trombosit yapımının bozulmasına bağlı hafif trombositopeni görülebilmektedir [38]. Bunun yanında İTP'li erişkin ve çocuk hastalarda sıklıkla anti-tiroid otoantikörleri görülmektedir [39].

<p>Lenfoproliferatif Hastalıklar</p>	<p>Kronik lenfositik lösemi (KLL) , CD8+ T-lenfosit geniş granüler lenfositik lösemi ve Hodgkin hastalığında İTP insidansında artış görülmektedir. KLL’de gelişen immün trombositopeniyi, kemik iliği infiltrasyonu ve splenomegali sonucu gelişen trombositopeniden ayırt etmek güç olabilir [40, 41].</p>
<p>İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV) enfeksiyonu</p>	<p>HIV’e ikincil gelişen İTP’de trombositopeni, başlangıçta klasik İTP’dekine benzer bir immün süreç nedeniyle gelişirken, hastalık ilerledikçe megakaryosit enfeksiyonu ve kemik iliği infiltrasyonuna bağlı progresif inefektif trombopoez ve üretimde azalmayla ilişkilidir. Patogenezin immün bileşeni, moleküler taklit yoluyla gerçekleşir; anti HIV antikorlar trombosit yüzey antijenleriyle çapraz reaksiyona girer ve bu süreçte oluşan anti GPIIIa antikorları trombositlerde yıkıma neden olur [42, 43]. HIV enfeksiyonunda ayrıca fırsatçı enfeksiyonlar, maligniteler ve kullanılan ilaçlara bağlı olarak da trombositopeni gelişebilmektedir [41].</p>
<p>Hepatit C Virüs (HCV) enfeksiyonu</p>	<p>HCV enfeksiyonu olan hastaların %30’unda trombositopeni gelişmektedir. HCV’ye ikincil gelişen İTP’de olası mekanizmalar; anti HCV antikorlarının trombosit yüzey antijenleriyle reaksiyonu, dolaşan immün kompleksler ve megakaryositlerin direkt enfeksiyonu olarak düşünülmektedir. Ayrıca hepatite ikincil gelişen hipersplenizm de trombositopeninin diğer nedenidir [41, 44, 45].</p>
<p>Helikobakter Piloni enfeksiyonu</p>	<p>H.Pylori ilişkili İTP’nin patogenezinde bakterinin yüzeyinde bulunan CagA antijeni ile trombosit yüzeyindeki glikoprotein yapısındaki antijenlerin benzer yapıda olması düşünülmektedir. Patogenezde düşünülen diğer etkenler; H.Pyloride bulunan sitotoksin A ile trombosit yüzey antijeninin çapraz reaksiyonu, altta yatan olası genetik yatkınlık sonucu trombositlerdeki Lewis antijenine karşı oluşan anti-Lewis antikorları, bakterinin direkt olarak trombosit yıkımına neden olmasıdır [46]. H.Pylori eradikasyonu ile İTP’li hastalarda remisyon oranının arttığı gösterilmiştir [47, 48]. Ancak tüm hastaları taramanın ya da bu hastalarda eradikasyon tedavisinin gerekip gerekmediği konusunda net bir fikir birliği yoktur [41].</p>

Aşılar	Kızamık, kızamıkçık ve kabakulak (KKK) aşıları sonrası insidansı 2.6/100.000 olarak görülmektedir [49, 50]. Bu oran pnömokok, H. influenza B, su çiçeği ve Hepatit B aşısı sonrası daha azdır. Hastaların %80'i 2-3 hafta içerisinde tipik olarak düzelirler; ancak %10'unda kronik İTP gelişir ve tedaviye yanıt verir [49]. Trombositopeni; moleküler benzerlik, megakaryosit ve/veya diğer progenitörlerin enfeksiyonu, periferde trombosit yıkımı sonucu oluşabilmektedir [41, 51].
İlaçlar	İlaç ilişkili trombositopeni (İİT); trombositlerin immünolojik olarak yıkımı ya da kemik iliği toksisitesi sonucu gelişebilir. İİT tanısı için; 1) herhangi bir ilaçla uygulanan tedavi sonrası, antikor gelişmesi için yeterli olan belirli bir süre sonunda trombositopeni gözlemlenmesi 2) diğer tüm nedenlerin dışlanması 3) ilacın kesilmesiyle trombositopeninin düzelmesi 4) ilaca yeniden maruziyetin yeniden trombositopeniye yol açması gereklidir [41].

Tablo 4. Çocuklarda sık olarak trombositopeniye neden olan ilaçlar

Anti İnflamatuvar ilaçlar	Asetaminofen, asetil salisilik asit, diklofenak, ibuprofen, indometazin, meklofenat, mefenamik asit, naproksen, oksifenbutazon, fenilbutazon, piroksikam, sulfosalazin
Antibiyotikler	Penisilin, trimetoprim-sülfometoksazol, rifampisin, kloramfenikol, pentamidin, paraaminosalisilat
Antikonvülzanlar	Fenitoin, Karbamazepin, Valproik asit, Klonazepam, Primidon
Kardiyovasküler sistemi etkileyen ilaçlar	Asetazolamid, amiodaron, kaptopril, α -metildopa, hidroklorotiazid, klorotiazid, digoksin, digitoksin, furosemid, klortalidon, prokainamid, spiranolakton
H2 reseptör antagonistler	Simetidin, ranitidin
Diğer	Kemoterapötik ilaçlar, heparin, kinidin, kinin, sülfonilüre, penisilamin
Yiyecekler	Baklagiller

2.2.5 Genetik Faktörler

İmmün trombositopenik purpuranın etyolojisi halen belirsizliğini korumakla birlikte genetik ve çevresel faktörlerin etkili olduğu bilinmektedir. Hastalığın akut veya kronik olarak gelişmesinde ve tedaviye cevapta rol oynayan genetik faktörler konusunda çalışmalar yapılmaktadır.

Hastalığın gelişiminde fagositler üzerindeki immünglobulin bağlayan Fc γ reseptör polimorfizmi etkili olabilir. Üç tip Fc reseptörü vardır. FcRII grubu üç gen (IIA, IIB, IIC) ve FcRIII grubu ise iki gen (IIIA, IIIB) tarafından kodlanır. Fc γ RIIIA genetik polimorfizminin İTP'li hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre daha yaygın olduğu gösterilmiştir [52]. Çeşitli genetik polimorfizmlerin Fc γ reseptörlerinin afinitesini ve tedavi yanıtını değiştirdiği saptanmıştır. Cooper ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, Fc γ RIIIA genetik polimorfizmine sahip hastaların anti-D Ig ve İVİG tedavisine yanıtlarının daha iyi olduğu gösterilmiştir [53].

Çeşitli otoimmün hastalıkların HLA antijenleri ile ilişkisi gösterilmiş olduğundan, İTP gelişimi ve/veya tedaviye yanıtının HLA Class 1 ve DR antijenleriyle ilişkisi üzerine pek çok araştırma yapılmış, fakat çoğunda net bir ilişki saptanamamıştır. Nomura ve arkadaşlarının 100 hastada yaptığı bir çalışmada HLA DRB1*0410 allelinin, İTP'li hastalarda anlamlı derece artmış olduğu gösterilmiştir. Yine bu çalışmada HLA DRB1*0410 alleli taşımayan bireylerin prednizolona yanıtının daha iyi olduğu belirtilmiştir [54]. Stanworth ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise HLA A2 taşıyıcılığının splenektomi gerektiren kronik İTP'li hastalarda arttığı gösterilmiştir [55].

2.2.6 Klinik

Çocukluk çağında İTP, diğer iki seri normal iken, trombosit sayısının 100.000/mm³'ün altında olması ile karakterize genellikle kendini sınırlayan selim seyirli bir hastalıktır [1]. Hastaların çoğunda 2-3 hafta öncesinde viral enfeksiyon veya aşılama öyküsü mevcuttur [22]. Ayrıca %80'inden fazlası verilen tedaviden bağımsız olarak birkaç hafta ile birkaç ay arasında tam remisyona girmektedir [29, 56].

Hastalık başlangıç zamanına göre akut, persistan ve kronik olmak üzere 3 gruba ayrılmaktadır. Akut İTP, erkek ve kızlarda eşit oranda görülmektedir. Blanchette tarafından yapılan bir çalışmada İTP tanısı almış çocukların 2/3'ünün herhangi bir tedavi vermeksizin

remisyona girdiği bildirilmiştir [57]. Başlangıç semptomları sinsisi olan ve mukozal kanaması olmayan, tanı yaşı daha büyük (>10 yaş) olan, öncesinde enfeksiyon hikayesi vermeyen, geliş trombosit sayısı daha yüksek (>10.000/mm³) olan hastalarda kronikleşmenin daha sık olduğu bildirilmektedir [21, 58]. Kronik İTP, adölesan ve erişkin çağında kadınlarda erkeklerden daha sık görülür. Diğer otoimmün hastalıklarla veya otoimmün bozukluklara eğilim yaratan, altta yatan bir hastalıkla birlikte olabilir [7]. Akut İTP kış ve ilkbahar aylarında sık görülürken, kronik İTP mevsimsel değişiklik göstermez [59]. Akut ve kronik İTP'lerin karşılaştırılması Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 5. Akut ve kronik İTP'lerin özellikleri

Özellik	Akut İTP	Kronik İTP
Yaş	2-6 yaş	Adölesan, erişkin
Kız/Erkek oranı	1/1	3/1
Mevsimlere göre dağılımı	İlkbahar-kış	Yok
Geçirilmiş enfeksiyon	Vakaların %50-80'i	Nadir
Başlangıç şekli	Ani	Sinsisi
Tanıdaki trombosit sayısı	< 20.000/mm ³	40.000-80.000/mm ³
Prognoz	%80 spontan iyileşme	Kronik, değişken seyir

Hastaların ilk başvuru anındaki şikayetleri genellikle peteşi, purpura, ekimoz ve mukozal kanamalar olmakla beraber, bazılarında herhangi bir şikayet olmayıp rastlantısal olarak saptanabilmektedir [60]. Peteşiler cilt, yanak mukozası, yumuşak damak ve subkonjunktivada, ekimozlar ise genellikle alt ekstremitelerin ön yüzlerinde ve kemik çıkıntılarının üzerindedir. Olguların %50'sinde semptomlar hafiftir, bacak veya gövdede birkaç ekimoz bulunabilir. Bu bulgular, genellikle trombosit sayısı 20.000/mm³'ün altında olduğunda görülmektedir. Belirgin hematüri, hematokezya veya melena ise %10'dan az vakada ve genellikle trombositler 10.000/mm³'ün altında olduğu zaman görülür. Adölesan çağındaki kızlar menoraji ile başvurabilirler. Ayrıca hastalarda burun, diş eti, gastrointestinal sistem kanaması, hematüri ve nadiren hayatı tehdit eden organ kanamaları görülebilir [7, 11].

İntrakraniyal kanama (İKK) nadir görülmesine rağmen en korkulan komplikasyonlardandır. İnsidansı %0.1- 0.5 arasındadır. Gelişme olasılığı trombositopenin

ortaya çıktığı ilk günlerde daha yüksek olmakla birlikte, herhangi bir zamanda da görülebilir. Risk faktörleri; trombosit sayısının $10.000/\text{mm}^3$ 'ün altında olması, mukozal kanama, aspirin veya dipridamol gibi antiagregan ilaçların kullanımı, kafa travması ve intrakranial arteriyovenöz malformasyonlardır [61, 62]. Erişkin İTP'lerde İKK, çocuklara göre daha çok görülmektedir. Mikroskopik hematüri, dışkıda gizli kanama, retinal kanama ve sessiz (subklinik) İKK dikkat edilmesi gereken gizli kanamalardır [14].

Buchanan ve ark. [63], hastaların semptom ve bulgularına dayanarak hastalık ciddiyet sınıflandırması yapmışlardır. Bu çalışma aynı zamanda çoğu hastanın çok düşük trombosit sayısına rağmen, ciddi kanama semptomları olmadığını göstermiştir. Bu sınıflandırmaya göre:

0 –Yok: Herhangi bir yeni kanama bulgusu yok

1 – Minör: Az sayıda peteşi (≤ 100) ve/veya ≤ 5 küçük ekimoz (≤ 3 cm), mukoza kanaması yok

2 – Hafif: Çok sayıda peteşi (> 100) ve/veya >5 büyük ekimoz (>3 cm), mukoza kanaması yok

3 – Orta: Tıbbi müdahale gerektirmeyen mukozal kanama (epistaksis, diş eti kanaması, orofaringeal kanama, menoraji, gastrointestinal kanama vs.)

4 – Ağır: Tıbbi müdahale gerektiren mukozal kanama ya da şüpheli iç kanama (beyin, akciğer, kas, eklem vs .)

5 – Fatal: İntrakraniyal kanama ya da herhangi bir bölgedeki fatal kanama

Hastaların çoğunda fizik muayene bulguları peteşi, purpura ve ekimoz dışında normaldir. Viral enfeksiyon sonrası İTP gelişen hastaların yaklaşık %10'unda hafif splenomegali saptanabilir, ancak hepatomegali ve lenfadenomegali İTP'de beklenmez. Splenomegalinin olması lösemi, SLE, enfeksiyöz mononükleoz ya da hipersplenizm gibi durumları akla getirmelidir. Hemartroz bulguları ile başvuranlar için İTP'den ziyade pıhtılaşma faktör eksiklikleri araştırılmalıdır [2, 64].

2.2.7 Laboratuvar Bulguları

Tam Kan Sayımı: İTP'de trombosit sayısı için eşik değer daha önceleri $150.000/\text{mm}^3$ iken artık $100.000/\text{mm}^3$ olarak kabul edilmiştir [1, 60]. Çünkü trombosit sayısı $100-150.000/\text{mm}^3$ arasında olan hastalarda herhangi bir klinik bulgu beklenmemektedir ve tedavi endikasyonu yoktur. Yaygın kanama bulguları ise sıklıkla trombosit sayısı $20.000/\text{mm}^3$ 'ün altında olan hastalarda görülmektedir. Ortalama trombosit hacmi (MPV) artmıştır. Tam kan sayımında izole trombositopeni görülmektedir. Lökosit sayısı ve hemoglobin değeri normal olması beklenir

fakat kanaması çok olan hastalarda anemi de görülebilmektedir [6, 16]. Bazı hastalarda hafif eozinofili görülebilir [64, 65].

Periferik Yayma: Trombositopeni saptanan tüm hastalarda parmak ucundan alınan kan ile hazırlanmış periferik yayma değerlendirilmelidir. Öncelikle trombositopeni doğrulanmalı, psödotalbositopeni ve diğer hematolojik nedenler dışlanmalıdır. Periferik yaymada trombosit sayısı, morfolojisi, küme oluşumu ve bunun yanında eritrosit ve lökosit serileri de değerlendirilir. Trombosit hacmi normal ya da büyük olabilir fakat dev trombositlerin varlığı daha çok konjenital trombositopeni sendromlarını düşündürmektedir [64, 65]. Trombositopeni dışında anormal bulgu beklenmez.

Kemik İliği Aspirasyonu: Kemik iliğinde megakaryosit ve megakaryoblastlar artmış ya da normaldir. Megakaryositler genellikle olgunlaşmamıştır ve tomurcuklanma görülmez. Myeloid ve eritroid seriler normaldir. Tipik bulguları olan İTP tanılı çocuk ve adölesanlarda kemik iliği aspirasyonu yapılması rutin olarak önerilmemektedir. Fakat kemik ağrısı, lenfadenopati, hepatosplenomegali gibi sistemik belirtisi olan hastalarda, kanama ile açıklanamayan anemi, lökopeni/lökositoz varlığında ve tedaviye yanıt vermeyen hastalarda kemik iliği aspirasyonu incelemesi yapılmalıdır [16, 65, 66]. Kemik iliği aspirasyon bulguları klinik uyumlu olan hastalarda İTP tanısını destekler. Asıl amaç lösemi gibi maligniteler ve diğer hematolojik hastalıklar ile ayırıcı tanı yapmaktır [67].

ASH ve Türk Hematoloji Derneği kılavuzlarının önerilerine göre [68, 69];

- Kemik iliği aspirasyonu (KİA) incelemesi, tipik İTP bulguları olan çocuk ve ergenlerde gerekli değildir .
- Kemik iliği aspirasyonu incelemesinin, İVİG tedavisine yanıt vermeyen hastalarda da mutlaka yapılması gerekli değildir.
- Kemik iliği aspirasyonu incelemesinin, steroid tedavisi ya da splenektomi öncesi de mutlaka yapılması gerekli değildir.

Koagülasyon Profili: Kanama zamanı uzamıştır. Kanama zamanı trombosit sayısını yansıtmaz ve İTP tanısında bakılması önerilmez. Protrombin zamanı (PZ), parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ) ve fibrinojen değerleri normaldir. Rutin olarak bakılması önerilmemekle beraber koagülopati düşünülen hastalarda bakılmalıdır [16, 65].

Antitrombosit Antikor ve Glikoprotein Spesifik Antikor : Bu testlerin özgülüğü yüksek, duyarlılığı düşük olduğu için rutin olarak bakılması önerilmemektedir. Bazı zor vakalarda bakılması tanıda yardımcı olabilmektedir. Trombosit spesifik immunglobulin testi ise diğer immun hastalıklarda ve non immun trombositopenide de pozitif çıkabileceği için İTP tanısında önerilmemektedir [70, 71].

Diğer tetkikler: Coombs testi, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, monospot ve/veya EBV, CMV ve parvovirüs titreleri klinik olarak gerekli ise yapılmalıdır [72]. Amerikan Hematoloji Derneği kılavuzuna göre Anti nükleer antikor (ANA) ve H.Pylori antijen testi İTP tanısında rutin olarak önerilmemektedir. Yaygın değişken immun yetmezlik (CVID) hastalığı ve HBV, HCV ve HIV enfeksiyonları taramasının gerekliliği ise hala belirsizdir [73].

2.2.8 Tanı

Günümüzde İTP tanısını kesinleştirecek bir laboratuvar testi yoktur. Tanı sekonder trombositopeni yapan nedenlerin dışlanmasıyla konur. Tüm testler belirleyici olmaktan çok, ayırıcı tanı yapmaya yöneliktir. Öykü, fizik muayene ve laboratuvar bir bütün olarak değerlendirilmelidir [22]. Tanıda öykü, fizik muayene ve periferik yaymada dikkat edilecek noktalar Tablo 6’da verilmiştir.

Tablo 6. İTP’de öykü ve fizik muayenede dikkat edilecek noktalar

Öykü	Fizik Muayene
- Kanama semptomları (kanamanın tipi, şiddeti, süresi, daha önceki kanama öyküsü) - Sistemik semptomlar - Trombositopeni veya trombosit fonksiyon bozukluğu yapan ilaç kullanımı - Ailede trombositopeni veya kan hastalığı öyküsü - Altı aydan küçük çocuklarda perinatal veya maternal öykü - Kanama riskini artırabilecek eşlik eden durumlar - Yaşam şekli	- Kanama bulguları (kanamanın tipi, şiddeti) - Karaciğer, dalak, lenf nodu palpasyonu - Enfeksiyon bulguları - Konjenital hastalık düşündüren dismorfik bulgular (iskelet anomalisi, işitme azlığı)

2.2.9 Tedavi

Çocukluk çağında İTP genellikle tedavi gereksinimi olmadan kendini sınırlayan selim seyirli bir hastalıktır. Günümüzde kullanılan medikal tedavilerin hastalığın doğal seyrini değiştirdiğine dair bir kanıt yoktur [75]. Farmakolojik tedaviler genellikle altta yatan patolojiyi tedavi etmez ve tam remisyon için garanti vermez. Tedavide amaç, normal trombosit sayısını sağlamaktan çok, yeterli hemostazı sağlayacak trombosit düzeyini elde etmek ve hayati kanamaları önlemektir.

Hastalar bireysel özelliklerine göre dikkatli bir şekilde tedavisiz izlenebilir ya da farmakolojik tedaviler gerekebilir [6, 75, 76]. Trombosit sayısının $<10.000/mm^3$ olması ciddi kanama olasılığını arttırsa da, tek başına bir faktör değildir. Tedavi kararı hastanın kanama riski, kanama derecesi, kliniğe ulaşım imkanı, eşlik eden hastalıkları, tanı anındaki yaşı ve hastalığın süresi gibi birden fazla faktöre göre verilmelidir. ASH 2019 kılavuzuna göre yeni tanı İTP'li hastalarda kanama semptomu yoksa ya da hafif kanama varsa, trombosit sayısından bağımsız olarak hastalar tedavisiz izlenebilir fakat tedavisiz izlem kararı verilen hastaların 24-72 saat içinde bir hematolog tarafından görülmesi tercih edilir [6]. Ciddi kanaması olmayan vakalar önce haftalık daha sonra daha seyrek aralarla yapılan kontrollerle evden izlenebilir. Sadece cilt döküntüleri olan hastalarda sık aralıklarla kan sayımı yapılmasına gerek yoktur, ancak trombosit sayısının $20.000/mm^3$ 'ün altında olduğu durumlarda ilk 7-10 gün yakın takip uygundur [6, 72,77].

Çocukluk çağında İTP olgularının sadece % 4 ünde ciddi ya da yaşamı tehdit edici kanama bildirilmiştir. İntrakraniyal kanama insidansı ise %1 den azdır [78]. İntrakraniyal kanama gibi hayatı tehdit edici kanama ya da belirgin kan kaybına neden olan kanamalarda (hematüri, gastrointestinal kanama, menoraji, uzamış burun kanaması gibi) trombositopeni seviyesinden bağımsız olarak hastalar hastaneye yatırılarak tedavi edilmelidir [79].

Yeni tanı almış İTP'li çocukların büyük bir kısmı minör kanama semptomları gösterdiğinden ve trombosit sayısı genellikle tedavisiz yükselme eğiliminde olduğundan günümüzde pediatrik ve hemotologların çoğu ASH'nin de önerdiği gibi 'bekle ve izle' politikasına uymaktadır [6, 22, 80].

Hastalık haftalar-aylar sürebileceği için çocuk okulundan ve günlük etkinliklerinden geri kalmamalıdır. Fakat travmatik yaralanma riski taşıyan sporlardan kaçınılmalıdır, özellikle

kafa travmasına karşı dikkatli olunmalıdır. Özellikle trombosit sayısı 30.000/ mm³'ün altında olan çocukların temas ve çarpışma sporlarından kaçınması önerilir [81]. Hastalığın genellikle iyi seyirli bir hastalık olduğu ve çoğu çocukta sorunsuz ve sekelsiz iyileştiği bilgisi aile ve çocukla paylaşılmalıdır. Hastaların çoğu evden izlenebildiği için, olası kanama durumlarında yapacakları konusunda aileler bilgilendirilmelidir [72]. Ayrıca bu hastaların trombosit fonksiyonunu etkileyen ve kanamaya meyili arttıran; aspirin, ibuprofen gibi nonsteroidal antiinflamatuvar ve antikoagülanlar (enoksaparin, varfarin) gibi ilaçlardan kaçınmaları gerektiği bildirilmelidir. İntramüsküler enjeksiyonlardan kaçınılmalıdır [22]. Hastalık ciddiyetine göre hastaya tedavi yaklaşım önerileri Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7. Hastalık ciddiyetine göre tedavi yaklaşımı

Kanama Şiddeti	Tedavi yaklaşımı
0 – Yok	İzlem
1 – Minör	İzlem
2 – Hafif	İzlem ya da riskli olanları tedavi etmeyi düşün
3 – Orta	Farmakolojik tedavi
4 – Ağır	Farmakolojik tedavi
5 – Fatal	Farmakolojik tedavi

2.2.9.1 Akut İTP Tedavisi

Akut İTP'de birinci basamak tedavi olarak kortikosteroidler, İVİG veya anti-D Ig kullanılmaktadır. Hayatı tehdit eden kanama veya acil cerrahi girişim durumunda trombosit süspansiyonu transfüzyonu yapılmaktadır. Bu tedavilerden hiçbirinin kronikleşmeyi önleyici etkisi gösterilememiştir [6].

1. Kortikosteroidler

Kortikosteroidlerin İTP tedavisinde kullanımı ilk olarak 1950'lerde başlamış ve günümüzde hala en sık kullanılan tedaviler arasındadır [16]. ASH 2019 kılavuzuna göre; kortikosteroidler daha uygun maliyet, erişim kolaylığı, hastanede yatış gerektirmemesi, kan donörü ihtiyacının olmaması gibi nedenlerden dolayı İVİG ve Anti D Ig'e göre daha üstün bulunmuş ve yaşamı tehdit etmeyen kanaması olan çocuklarda birinci seçenek olarak önerilmiştir. İTP'li çocukların %75'i steroid tedavisine 2-7 günde yanıt vermektedir [6].

Kortikosteroidlerin İTP'deki bilinen etki mekanizmaları şu şekilde özetlenebilir [7, 11] ;

- Antikor kaplı trombositlerin fagositozunu engelleyerek trombosit ömrünü uzatır
- Trombosit yapımını indükler.
- Antikor oluşumunu inhibe eder.
- T hücre cevabını baskılar.
- Kapiller stabiliteyi artırarak trombositopeniye bağlı endotel bozukluğunu ve kanamayı azaltır.

Çalışmalarda steroid tedavisi farklı doz ve rejimlerde uygulanmış olup bu rejimlerin birbirlerine üstünlüğü gösterilememiştir [22, 83-85]. Bu rejimler aşağıda sıralanmıştır:

I. Standart doz prednizolon: Birçok ülkede standart doz rejimi en sık tercih edilen rejimdir. 1-2 mg/kg/gün (en fazla 60 mg/gün) 2 hafta süre ile verildikten sonra azaltarak kesilir. (Toplam sürenin 3 haftayı geçmemesi önerilir).

II. Yüksek doz metilprednizolon (YDMP): Bu rejim genel olarak acil durumlarda uygulanmaktadır. Kan şekeri, idrarda glukoz ve kan basıncı izlemi gerekir.

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, toplam 3 gün

c. 7,5 mg/kg/gün – toplam 4 gün

d. 15 mg/kg/gün – toplam 4 gün

III. Oral prednizon veya İ.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.

IV. Oral deksametazon: 16-24 mg/m²/gün ya da 0,6 mg/kg/gün, 4 gün boyunca tek dozda, genellikle 28 günlük döngülerde, ortalama 4-6 kür oral olarak verilir.

Hızlı etki istendiği durumlarda oral prednizolon yerine İV metilprednizolon tedavisi tercih edilir. Yapılan çalışmalarda anti D Ig ile metilprednizolon ve deksametazon ile metilprednizolon karşılaştırılmış ve yanıt oranlarında belirgin bir farklılık görülmemiştir [86, 87].

Kortikosteroidlerin yan etkileri özellikle yüksek dozda ve uzun süre kullanan hastalarda görülmektedir. Bu nedenle steroid tedavisi mümkün olduğunca kısa sürede kesilmelidir. Steroidlerin yaygın görülen yan etkileri; hipertansiyon, hiperglisemi, cushingoid görünüm (aydede yüzü) ciltte incelme, strialar, kilo alımı, enfeksiyona yatkınlık (özellikle Varicella

reaktivasyonu), katarakt, gastrik yakınmalar, müsküler atrofi, osteoporoz, akne, uyku bozukluğu ve duygu durumunda değişiklikler olarak sayılabilir [60].

2. İntrevenz İmmünglobulin (İVİG)

İntrevenz immünglobulin preparatları, 1000'den fazla donörün plazmasından elde edilir. İmmün trombositopenik purpura tedavisinde ilk olarak 1981'de Imbach ve arkadaşları tarafından küçük bir grup hastada kullanılmıştır [86]. Etki mekanizması RES'te Fc reseptör blokajı yaparak fagositik hücrelerin aktivitesini inhibe eder ve antikör bağlı trombositlerin yıkımını engeller. Çok ağır kanamalı olguların tedavilerinde İVİG tercih edilmelidir, çünkü İVİG tek başına steroid kullanımına göre trombosit sayısını daha hızlı yükseltir [60, 88]. Ancak etkisi kısa sürelidir. Hastalığın erken fazında İVİG tedavisi daha etkili bulunsa da, relaps açısından metilprednizolon ile arasında bir fark olmadığı bildirilmiştir. Tedaviden 2-4 hafta sonra değerler başlangıç seviyesine ulaşmaktadır [68, 89] .

Tedavi dozu 0,8-1 gr/kg'dır. Başlangıçta daha yavaş verilmek üzere 6-8 saatte infüzyon olarak verilmesi, klinik durum ve trombosit sayısı takibine göre doz tekrarına karar verilmesi önerilmektedir [64].

Tedaviye bağlı yan etkiler hastaların yaklaşık %5'inde görülmektedir [64, 78, 85, 90]. Bunlardan bazıları şöyle sıralanabilir;

- Aseptik menenjit; İVİG verilen hastaların yaklaşık %10'unda aseptik menenjit gelişir, uzun süren şiddetli baş ağrısı ve fotofobi ile kendini gösterir. Bu durumda infüzyon hızının azaltılması önerilir.
- Anafilaksi; zellikle IgA eksikliği olan hastalarda sıklığı artmıştır. Çünkü oğu İVİG preparatı az miktarda IgA ve IgE antikrları içermektedir.
- Ateş
- Alloimmn hemolitik hastalık
- Renal yetmezlik
- Tromboz

3. Anti-D İmmünglobulin (Anti-D Ig)

Anti-D Ig, spesifik olarak eritrositlerdeki D antijenine bağlanan poliklonal bir immnoglobulindir. Antikra bağlanmış olan eritrositleri dalakta Fc reseptörleri tutar ve

trombosit klirensini azaltırlar. Anti D Ig, ayrıca makrofaj aktivasyonunu engeller ve antikor bağılı trombositleri nötralize eder. Rh pozitif ve splenektomi olmamış hastalarda alternatif olarak kullanılır [60]. Anti D Ig'nin İVİG'e göre avantajları; daha uygun maliyet, daha hızlı bir şekilde verilebilmesi ve daha az donör maruziyetidir. Çocukların %50-77'sinde trombosit sayısını 24-48 saatte yükseltmektedir. Etkisi 1-5 hafta kadar sürer [65, 91].

Anti D Ig'de İVİG gibi, fakat daha nadir olarak ateş, döküntü ve baş ağrısına sebep olabilmektedir. Anti D Ig geçici hafif hemolitik anemiye neden olabilir. Tedavi sonrası genellikle 0.5-1 g/dl hemoglobin düşüşü olmaktadır. Hemoglobin seviyesi düşük olan hastalara önerilmemektedir. Nadir görülmesine rağmen asıl korkulan komplikasyon ise; ciddi anemiye, multi organ yetmezliğine, akut solunum sıkıntısı hatta ölüme sebep olabilen intravasküler hemolizdir [78, 92]. Anti D Ig 50-75 µg/kg/gün, İV olarak, tek doz verilir. İnfüzyondan sonraki ilk 8 saat hemoliz açısından idrar takibi önerilir [16]. Ayrıca daha sonraki takiplerde; hemoglobin, direkt coombs, retikülosit ve indirekt bilirubin testleri önerilir [85, 93].

İmmun trombositopenide birinci basamak tedavi seçenekleri Tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8. İTP'de birinci basamak tedavi seçenekleri

Önerilen tedavi stratejisi	Ortalama yanıt oranı	Ortalama yanıt zamanı	İstenmeyen etki	Uzun süredeki etkisi
Bekle ve izle	Hastaların 2/3'ü	Genellikle 6 ay içinde	Kanama riski, artmış endişe, aktivite kısıtlaması	Genellikle spontan remisyon beklenir.
Kortikosteroidler	%75	2-7 gün	Gastrit, kilo alımı, GİS kanaması, infeksiyon riski	Bilinen küratif etkisi yok
İVİG	>%80	1-2 gün	Baş ağrısı, ateş	Bilinen küratif etkisi yok
Anti D Ig	%50-77	%50'den fazla hastada 24 saat içinde yanıt beklenir	Baş ağrısı, ateş, titreme, hemoliz	Bilinen küratif etkisi yok

4. Diğer Destek Tedaviler

Trombosit Transfüzyonu

Trombosit transfüzyonu; trombosit yarı ömrünü kısaltması ve immün cevabı artırması nedeniyle İTP tedavisinde sıklıkla etkisizdir. Fakat trombosit sayısının çok düşük olduğu olgularda hayati, organı ya da ekstremiteleri tehdit edici kanama durumunda trombosit sayısı 50.000/mm³'ün üzerine çıkana kadar kullanılmalıdır. Normal dozlarda yapılan transfüzyon yetersiz kalabilir, genellikle normalin 2-3 katı dozda trombosit süspansiyonu gerekir. Bu dönemde ek olarak kortikosteroid ve/veya İVİG tedavileri de verilmelidir [93, 94].

Antifibrinolitik Tedavi

Traneksamik asit; plazminojen aktivasyonunu yarışmalı olarak inhibe eden sentetik bir antifibrinolitik ilaç olup, fibrin stabilitesine destek olmaktadır. Hafif oral mukozal kanamalarda, menorajide ve diş ile ilgili işlemler öncesinde hemostazı desteklemek amacıyla kullanılmaktadır. Fakat göz içi , intrakraniyal ve iç organ kanamalarında etkinliği yoktur. Oral olarak 15-25 mg/kg, intravenöz olarak 10 mg/kg, 8 saatte bir verilebilir [60, 95, 96].

2.2.9.2 Kronik İTP Tedavisi

Kronik İTP'li çocukların tedavisinde temel amaç, kanama ataklarını önlemek veya başlamış olan atağı durdurmaktır. Akut İTP tedavisinde olduğu gibi trombosit sayısından çok hastanın klinik durumuna göre tedavi kararı verilmelidir. Tedavide hedef, hemostazı sağlayacak trombosit sayısına ulaşmaktır. Kronik İTP tanılı çocukların birçoğunda yaralanma ya da operasyon ihtiyacı olmadıkça tedaviye gerek duyulmamaktadır [97]. Trombosit sayısı 30.000/mm³'ün üzerinde olan, riski olmayan asemptomatik ya da minimal semptomu olan hastalarda en uygun yaklaşım, hastayı tedavisiz olarak yakından izlemektir.

Birinci basamak tedavisi olan kortikosteroidler, İVİG veya anti-D Ig kronik İTP'li hastalarda splenektomiyi geciktirmek için idame tedavisi ve atak tedavileri olarak uygulanabilir. Kortikosteroidler ve İVİG, aynı zamanda splenektomi sonrası semptomatik trombositopenisi olan kronik İTP'li hastaların yönetiminde de faydalı olabilirler. Israrlı hafif hemorajileri olan hastalarda düşük doz steroid kullanımı faydalı olabilmektedir. Fakat uzun dönem kullanımında katarakt, enfeksiyona yatkınlık gibi istenmeyen yan etkiler gelişebilmektedir. Birinci basamak tedavilere cevap vermeyen ya da relaps gelişen hastalarda ikinci basamak tedaviler düşünülmelidir.

Kronik İTP’de tercih edilen tedavinin sadece etkinliği değil, aynı zamanda güvenli olması, tolere edilebilir olması ve uzun süreli kullanıma uygun olması da önemlidir [98].

İmmün trombositopenik purpurada ikinci basamak tedaviler şunlardır;

1. Trombopoetin reseptör agonistleri (TRA)

1990’ların erken dönemine kadar İTP gibi trombosit yıkımı ile seyreden hastalıklarda trombopoezin uyarımının faydalı olmadığı düşünülmekteydi. Sonrasında trombopoetin (TPO) düzeyinin İTP hastalarında sağlıklı popülasyona göre daha fazla olmasının tespit edilmesiyle rölatif TPO eksikliği olabileceği düşünülmüştür. Bu durum TPO’nun başarılı bir şekilde klonlanması ve rekombinant TPO reseptör agonistlerinin geliştirilmesinde önemli ilerlemeler sağlamıştır [31, 60]. Eltrombopag ve romiplastim, pediatrik İTP vakaları için ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanan iki ajandır. Romiplastim hastalığın başlangıcı üzerinden 6 ay geçmiş ve 1 yaşın üzerindeki hastalar için onay almıştır [99-102]. Bu ajanlar kemik iliğinde megakaryositleri c-Mpl reseptörleri üzerinden uyararak trombopoezi tetiklemektedir. ASH 2019 kılavuzunda birinci basamak tedavilerine yanıt vermeyen hastalarda TRA’ların kullanımı, rituksimab ve splenektomi öncesinde önerilmektedir [6]. Eltrombopag/romiplastim seçimi ise doktorun tercihinine ve ilacın ulaşılabilirliğine göre karar verilmektedir.

Eltrombopag; başlangıçta 50 mg/gün oral olarak alınması, daha sonraki dozları trombosit sayısı ve kliniğe göre ayarlanması önerilir (minimum 25 mg/gün, maksimum 75 mg/gün). Etkisi tedaviden 2 hafta sonra başlamaktadır. Kalsiyum emilimini azalttığı için yemeklerden 2 saat önce ya da 4 saat sonra alınması önerilmektedir. Eltrombopag hepatik hasara neden olabildiğinden stabil doz sağlanana kadar haftalık olarak, daha sonrasında ise aylık olarak serum AST, ALT ve bilirubin seviyeleri kontrol edilmelidir. Eltrombopag kullanımı sırasında demir eksikliği anemisi gelişebileceği belirtildiğinden tedavi sırasında hastaların anemi açısından değerlendirilmesi önerilmiştir [72, 101, 103] .

Romiplastim; başlangıçta 1 µ/kg haftada 1 kez subkutan olarak yapılmaktadır. Daha sonraki doz ayarlaması trombosit sayısına göre yapılmaktadır. Ortalama doz 3-4 µ/kg, maksimum doz ise 10 µ/kg’dır. Tedavi yanıtı 1-4 hafta içinde gelişmektedir [72, 101].

Eltrombopag ve romiplastim tedavisi başlandığında trombosit sayısı hedefe ulaşana kadar (>50.000/mm³) haftalık trombosit düzeyi kontrol edilmeli, daha sonrasında aylık takip yapılmalıdır. Trombosit sayısı 200-400.000/mm³ olduğunda ise doz azaltılmalıdır. Trombosit reseptör agonistlerinin kanamanın öngörüldüğü dönemlerde aralıklı olarak (örn; menstruasyon dönemlerinde, operasyon gerektiği durumlarda) kullanılmasını öneren görüşler vardır, fakat

etkinliği tam olarak kanıtlanamamıştır. Etkilerinin başlaması uzun sürdüğünden dolayı acil kanamalarda yerleri yoktur [101, 104].

Trombosit reseptör agonistlerinin en sık görülen yan etkileri; baş ağrısı, bulantı, kusma, iştahsızlık, ishal, artralji ve nazofarenjitir. Trombositoz gelişebilir ve bu durum tromboembolik olaylara yatkınlığı arttırır [94]. Kemik iliğinde fibroz, hem eltrombopag hem romiplastim tedavisine bağlı olarak görülebilmektedir. Bir çalışmada eltrombopag kullanan 83 hastaya, tedavilerinin 12 ve 24. aylarında kemik iliği biyopsi incelemesi yapılmış; 3 hastada kollajen fibroz, 30 hastada artmış retikülin fibrilleri saptanmıştır. Artmış retikülin fibrilleri tedavinin sonlandırılması durumunda geri dönüşümlü olan bir bulgudur. Bu açıdan izlemde miyelofibroz bulguları açısından aralıklı olarak periferik yayma yapılmalıdır [101, 105].

2. Monoklonal Antikorlar

Rituksimab; ilk olarak 1999 yılında kronik refrakter İTP'li bir hastada kullanılmış olup, pre-B ve matür B hücrelerinin yüzeyinde bulunan CD20 antijenine karşı geliştirilmiş monoklonal antikordur [106]. B hücrelerine bağlandıktan sonra kompleman ya da Fc reseptörler aracılığıyla B hücrelerinin yıkımını hızlı bir şekilde tetikleyip B hücreleri tarafından trombositlere karşı antikor oluşumunu engellemektedir [107].

Rituksimab tedavisinin kısa dönemdeki başarı oranı %60 iken, uzun dönemdeki remisyon oranı %10 ile 40 arasında değişmektedir [60]. Bazı hastalarda tedavi yanıtı erken dönemde görülse de genel olarak haftaları bulmaktadır. Rituksimab tedavisi, diğer tedavilere yanıt vermeyen hastalarda, splenektomi öncesi ya da sonrasında faydalı olabilmektedir.

Rituksimabın pediatrik hastalarda optimal dozu tanımlanmasa da, 375 mg/m² veya 100 mg/m² haftada bir olarak 4 hafta üst üste verilmesi önerilmektedir. Düşük dozda cevap süresi daha uzundur [108].

Sekonder İTP vakalarında altta yatan neden, rituksimab kullanım planlamasında önemlidir. Örneğin lupusa sekonder gelişen İTP'lerde rituksimaba yanıt, primer İTP'lerden daha iyidir. Bunun yanında otoimmün lenfoproliferatif sendrom (ALPS) vakalarında rituksimab tedavisi ile B hücrelerinin yıkım süresi artar ve hipogamaglobulinemi durumu daha da ağırlaşır. Bazı çalışmalarda ALPS ve diğer bazı immün yetmezlik vakalarında rituksimab kullanımı ile nötropenin uzadığı bildirilmiştir [78, 109-111].

Rituksimab kullanımına bağlı olası yan etkiler; ateş, myalji, ürtikeryal döküntü, baş ağrısı ve hipertansiyondur. Çok nadir görülmesine rağmen ciddi olan yan etkiler ise serum hastalığı ve progresif multifokal lökoensefalopatidir. Rituksimab tedavisi öncesinde

immunglobulin düzeylerine bakılması önerilmektedir. Tedaviye bağı olarak hipogamaglobulinemi ve enfeksiyona yatkınlık gelişebilmektedir. Rituksimab, hepatit B enfeksiyonunu reaktif edip fulminan hepatite sebep olabilmektedir. Bu nedenle tedavi öncesinde hastalar HBV taşıyıcılığı açısından tetkik edilmelidir [78].

Alemtuzumab; B ve T hücre yüzeylerinde bulunan CD52'ye karşı geliştirilmiş insan monoklonal antikorudur. B ve T hücrelerinin yıkımına sebep olarak hem hücresel hem humoral immün sistemi baskılar. Erişkin ve çocuklardaki hemolitik anemi, saf eritrosit aplazi, İTP veya Evans sendromunda etkilidir. Tedaviye bağı görülen yan etkiler lenfopeni, fırsatçı enfeksiyonlar ve intravasküler hemoliz olarak sayılabilir [112, 113].

3. Splenektomi

Dalak hem antikor sentez yeri olarak hem de antikora bağlanmış olan trombositlerin yıkıma uğradığı organ olarak İTP fizyopatolojisinde önemli yere sahiptir. Dolayısıyla splenektomi ile hem antikor sentezi, hem de trombosit fagositozu azalmakta, buna bağı olarak da trombosit sayısı artmaktadır [64].

Splenektomi, çocuk olgularda daha az tercih edilir. Çünkü erişkinlere oranla, spontan remisyon olasılığı daha fazla ve komplikasyon riski daha yüksektir. Splenektomi sonrası fulminan sepsis riski, özellikle 5 yaşın altındaki çocuklar için, İKK riskinden daha fazladır. Bunun yanında operasyon sırasında kanama, anestezi ilişkili komplikasyonlar, postoperatif enfeksiyonlar splenektomiyi riskli kılan diğer faktörlerdir [66]. Beş yaşın üzerindeki çocuklarda, hastalığın başlangıcından itibaren en az 12 ay geçmiş ve kombine tedaviler dahil diğer tedavilere yanıt alınamamışsa splenektomi düşünülebilir. Hayatı tehdit eden ve kontrol altına alınamayan kanamalarda, splenektomi yapılması gerekebilir. Bunların dışında acil splenektomiden kaçınılmalıdır. Pediatrik İTP vakalarında splenektomi başarıları %80'e ulaşmaktadır [78].

Splenektomi yapılacak vakalarda işlem öncesinde yapılması gereken durumlar aşağıda sıralanmıştır [6, 60, 78, 109] ;

- Cerrahi riski azaltmak için trombosit sayısının $30.000/mm^3$ ve üzerinde olması önerilir. Bazı acil durumlarda trombosit süspansiyonu da verilmesi gerekebilir.

- Elektif cerrahi yapılacaksa; cerrahi öncesinde aksesuar dalak varlığı araştırılması için batin ultrasonu yapılmalıdır.
- Splenektominin en önemli riski pnömokok, meningokok ve hemofilus influenza gibi kapsüllü bakterilere bağlı görülen sepsistir. Bu nedenle elektif cerrahi yapılacak olan hastalara operasyondan en az 2 hafta önce hemofilus influenza tip B aşısı, 2 yaşın üzerindeki hastalara ise ayrıca polivalan pnömokok ve kuadrivalan meningokok aşıları uygulanmalıdır.

Splenektomi sonrasında proflaktik antibakteriyel tedavi gerekliliği ve proflaksinin ne kadar devam edeceği tartışmalı bir konu olup, yetişkinlik çağına kadar devam edilmesi gerektiğini savunan çalışmalar mevcuttur [114].

Splenektominin tromboemboli ve pulmoner hipertansiyon gibi vasküler komplikasyonları da mevcuttur [115].

Splenektominin İTP'de uzun dönem etkileri hala bilinmemektedir. Hastaların %20-25'i splenektomiye yanıtızsızdır. Bu hastalarda alternatif tedaviler düşünülmelidir.

4. Diğer Tedavi Seçenekleri

Danazol; etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, İTP tedavisinde trombosit sayısını arttırdığı gösterilmiştir. Çocuklarda önerilen tedavi dozu 15 mg/gün'dür. Androjenik steroid olan danazol kilo alımına, virilizasyona, akneye, anomereye sebep olmaktadır. Ayrıca, döküntüye, duygu durum değişikliklerine, karaciğer fonksiyon bozukluklarına neden olabilir. Karaciğer fonksiyon testleri, ayda 1 kontrol edilmelidir [6].

Vinka alkaloidleri (Vinkristin, Vinblastin); tubuline bağlanıp mikrotubul formasyonunu engelleyerek makrofaj fonksiyonunu bozar ve trombosit fagositozunu inhibe ederler. Vinkristinin haftalık dozu 1.5 mg/m², vinblastinin haftalık dozu ise 6 mg/m²'dir. Dozlar 1 ay boyunca haftada bir tekrarlanır. Cevap alınamazsa ek doz verilmez. Vinka alkaloidlerinin ciddi yan etkileri olduğundan günümüzde pek kullanılmamaktadır. Vinkristinin nörotoksik etkileri; vinblastinin ise kemik iliği süpresyonu, kabızlık ve hiponatremi gibi yan etkileri mevcuttur [6, 60, 116].

Azatioprin; purin sentezini ve dolayısıyla DNA sentezini inhibe ederek immünsüpresif etki yapar. Solid organ transplantasyonu sonrasında ve otoimmün hastalıklarda kullanılır. Standart

dozu oral olarak 1-3 mg/kg/gün'dür. Başlangıçta sıklıkla steroidlerle kombine ederek verilir, daha sonrasında steroidin dozu azaltılarak kesilir. Hastaların %30'unda nötropeni görüldüğünden, 2-4 hafta aralıklarla kan sayımı kontrolü önerilir. Tedavi yanıtı yavaştır [60]. Diğer yan etkileri ise; bulantı, enfeksiyona yatkınlık, karaciğer fonksiyon bozuklukları ve anemidir [6].

Siklofosfamid; Dirençli İTP'lerde kullanılan alkilleyici ajandır. 1,5-3 mg/kg/gün oral olarak verilir; dozu total lökosit sayımına göre belirlenir. Sitotoksik ajan olan siklofosfomid kemik iliği supresyonu yapar. Siklofosfomide sekonder gelişen lösemiler bildirilmiştir. Diğer yan etkileri; enfeksiyona yatkınlık, hemorajik sistit ve infertilitedir [6, 108].

Siklosporin A; T hücre aktivitesini inhibe eder. Tedavide monoterapi olarak ya da steroidlerle kombine olarak kullanılır. 3-6 mg/kg/gün (maksimum 200 mg/gün) oral olarak başlanıp, daha sonraki dozları ilaç düzeyine göre ayarlanır. Kandaki hedef siklosporin düzeyi 150–400 ng/ml'dir. Yan etkileri; halsizlik, diş eti hiperplazisi, böbrek yetmezliği, hipertansiyon, nefrotoksisite ve nötropenidir. Tedavi yanıtı yavaştır, etkinlik için en az 2-3 ay beklenmelidir [6, 60].

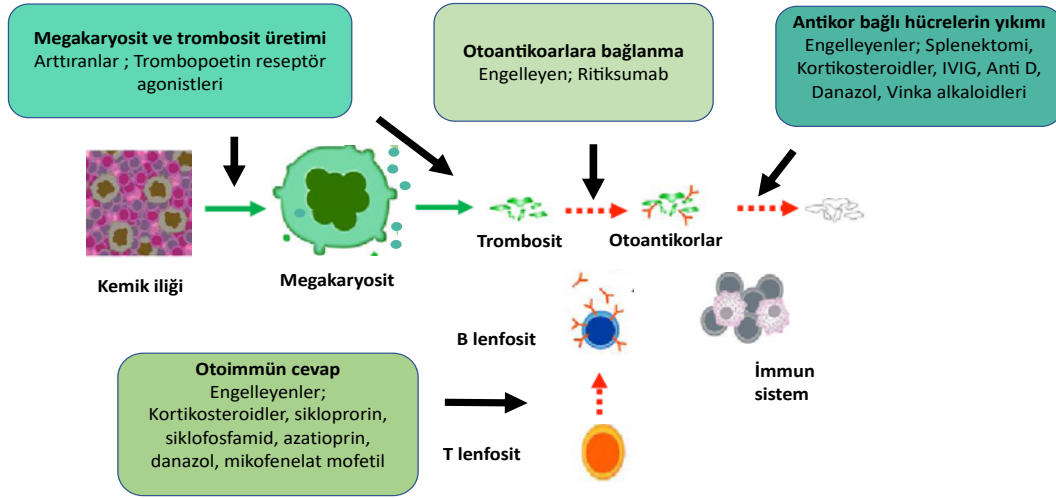
Mikofenolat Mofetil; B ve T lenfositlerinin sentezini inhibe eden immünsupresif ajandır. Çocuklarda önerilen dozu 1300 mg/m²/gün (maksimum 2000 mg/gün)'dür. Yan etkileri; ishal, nötropeni, anemi ve viral enfeksiyonlara yatkınlıktır. Nadir de olsa uzun süreli kullanımında malignite ve progresif multifokal lökoensefalopati riskinin arttığı bildirilmiştir [6, 117, 118].

Kronik İTP'deki birinci ve ikinci basamak tedavi seçenekleri Tablo 9'da yer almaktadır

Tablo 9. Kronik İTP’de Birinci ve İkinci Basamak Tedaviler

Birinci Basamak Medikal Tedaviler
- Kortikosteroidler - İVİG - Anti-D Ig
İkinci Basamak Tedaviler
- Monoklonal antikolar: Rituksimab, alemtuzumab - Trombopoetin Reseptör Agonistleri: Romiplostim, eltrombopag - İmmünsupresif tedaviler: Azatioprin, siklofosamid, siklosporin, mikofenolat mofetil, vinka alkaloidleri - Splenektomi

İTP’de kullanılan bazı ilaçlar ve etki mekanizmaları Şekil 2’de gösterilmiştir.



Şekil 2. İTP’de kullanılan bazı ilaçlar ve etki mekanizmaları

- Trombosit üretimine sebep olur
→ Trombosit yıkımına sebep olur

2.2.9.3 Hayatı Tehdit Eden Kanamalarda Acil Tedavi

Çocukluk çağı İTP'lerinde İKK, ciddi gastrointestinal kanama ve invazif operasyon sonrası ciddi kanamalar gibi hayati tehdit eden kanamalar çok nadir görülse de, İTP'nin en korkulan komplikasyonlarıdır [115]. Böyle bir durum geliştiğinde aşağıdaki tedaviler uygulanabilir;

1. Metil prednizolon ; 30 mg/kg/gün, İV olarak, 20-30 dakikada, 3 gün süreyle verilir.

2. İVİG; 0,8-1 gr/kg/doz, 6-8 saatte verilir.

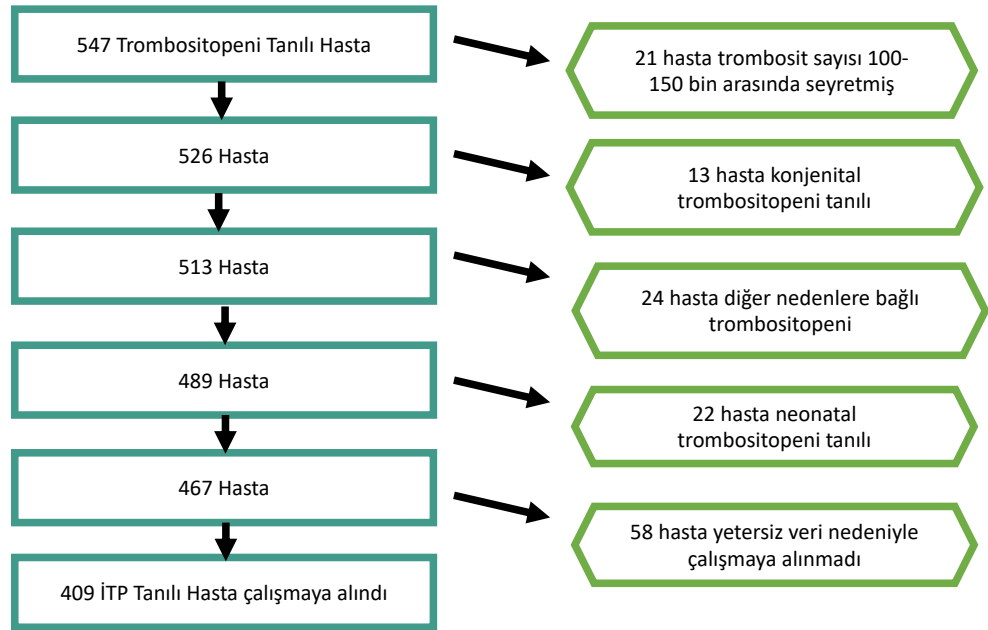
3. Trombosit transfüzyonu; normal dozlarda yapılan transfüzyon yetersiz kalabilir, genellikle normalin 2-3 katı dozda trombosit süspansiyonu gerekir. Ağır ve sebat eden kanamalarda sürekli infüzyon (1 ünite/saat) şeklinde de verilebilir.

4. Anti-D; 50-75µg/kg, 3-5 dakikada, İV olarak, tek dozda verilir.

5. Acil splenektomi; Medikal tedaviye yanıt yoksa ya da İKK'da kraniyotomi yapılacaksa birlikte splenektomi de yapılabilir. Bu tedavi seçenekleri tedaviye yanıt ve klinik duruma göre tekrarlanabilir veya kombine tedaviler kullanılabilir. Splenektomi sonrası trombosit artışı, İVİG, anti-D Ig, steroid ve trombosit transfüzyonu sonrasında görülen kadar hızlı olmamaktadır. İntrakranial kanaması olan hastalar yoğun bakım koşullarında destek tedavileri ile takip edilmelidir [11, 85, 88].

3. MATERYAL VE METOD

Bu tez çalışmasına Ocak 2002-Aralık 2020 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı'nda İTP tanısı ile takip ve tedavi edilen 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 ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) tanı kodlarından içerisinde trombositopeni kodu (D69.6) olan hastalar tarandı ve bu listedeki hastaların dosyaları incelendi. Trombositopeni tanılı 547 hastanın 80'i İTP dışı nedenlere sahip olduğu için çalışmaya dahil edilmedi. Tanısı İTP olan hastalardan 58'i ise yeterli veriye ulaşılamadığı için çalışmaya alınmadı. Kalan 409 hastanın demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar özellikleri, tedavileri ve tedaviye verdikleri yanıtlar, kronikleşme oranları ve bununla ilişkili faktörler değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların şeması Şekil 3'te verilmiştir.



Şekil 3. Çalışmaya alınacak hastaların belirlenmesi

Çalışmaya alınan hastaların yaş, cinsiyet, akraba evliliği, aile öyküsü, başvuru şikayetleri, başvuru öncesinde enfeksiyon, aşılama ve ilaç öyküleri, muayene bulguları, kanama dereceleri incelendi. Hastaların trombosit, MPV, hemoglobin, MCV, lökosit, lenfosit, nötrofil, eozinofil, bazofil, viral seroloji testleri (EBV IgM, CMV IgM, parvovirüs IgM mikoplazma IgM, anti HIV, anti HCV ve HbsAg antijeni), otoimmünite testleri (direkt coombs,

ANA, anti ds-DNA, anti kardiyolipin ve antifosfolipit antikorlar) ve immünglobulin, B12, folat, ferritin, demir değerleri kaydedildi. Ayrıca kemik iliği aspirasyon incelemesi yapılan hastaların bulguları kaydedildi. Elde ettiğimiz verilerin kronikleşme üzerine etkisi araştırıldı.

Hastalığın başlangıcından itibaren ilk 3 ay içinde olan vakalar akut, 3-12 ay içerisindekiler persistan, 12 ayın üzerinde olanlar ise kronik İTP olarak adlandırıldı. Persistan vakaların azlığı (15 hasta) ve kronik seyire eğilimleri nedeniyle bu vakalar da kronik İTP grubuna dahil edildi.

Trombosit sayısının tedavi sonrası $100.000/mm^3$ 'ün üzerinde olan olgular tam yanıtı, $30-100.000/mm^3$ arasında veya başlangıç trombosit sayısının en az 2 katına ulaşmış olgular kısmi yanıtı, $30.000/mm^3$ 'ün altında olan veya başlangıç trombosit sayısının 2 katına ulaşamamış olgular ise tedaviye cevapsız olgular olarak kabul edildi. Akut dönemde remisyona girdikten en az 3 ay sonra tekrar trombositopenisi gelişen vakalar rekürren İTP olarak tanımlandı. Splenektomi uygulanmış ve splenektomi sonrası trombositopenik seyreden, kanama bulguları olan veya tedaviyi gerektiren hastalar ise refrakter İTP olarak tanımlandı.

Hastaların klinik durumlarına göre aldıkları tedaviler ve dozları Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10. Hastaların aldıkları tedaviler ve tedavi dozları

Birinci Basamak Tedaviler	Tedavi Dozları
Kortikosteroidler -YDMP (İV) -Oral prednizolon	30 mg/kg/doz, 3 gün ± 20 mg/kg/doz, 4 gün 1-2 mg/kg/gün (14-21 gün)
İVİG (İV)	0,8-1 g/kg/doz, 1-2 gün
Anti-D Ig (İV)	50-75 µg/kg/gün
İkinci Basamak Tedaviler	
Deksametazon (oral)	4-24 mg/m ² /gün, 28 günde bir, 4 gün, 4-6 kür
Rituksimab (İV)	375 mg/m ² /gün, haftada 1, 4 hafta
Siklosporin (oral)	3-6 mg/kg/gün, her gün
Vinkristin (İV)	1,5 mg/m ² /gün, haftada 1, 4 hafta
Elltrombopag (oral)	25-75 mg/gün, her gün

Hastaların tedavi şekilleri ve yanıtları ile birlikte gelişen yan etkiler kaydedildi. Birinci basamak tedavilerin hastalığın kronikleşme üzerine etkisi değerlendirildi.

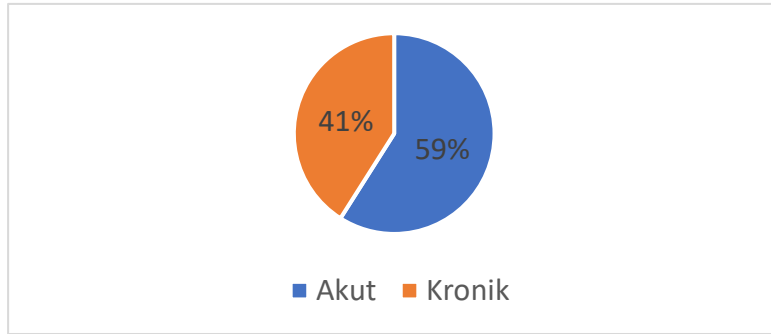
Etik kurul: Bu tez çalışması, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Etik Komitesi 07.05.2021 tarih 199229 numaralı kararı ile tıbbi etik açıdan uygun bulunmuştur.

İstatistiksel yöntem: Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanıldı. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t test, , mann-whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer test kullanıldı. Analizlerde SPSS 27.0 programı kullanıldı.

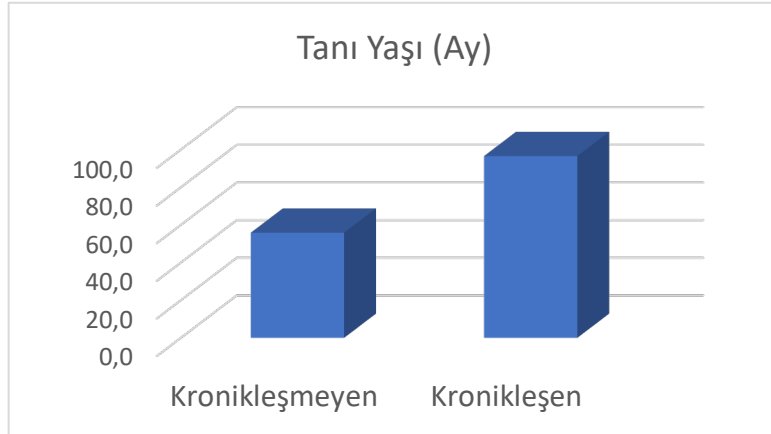
4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 409 İTP tanılı hastanın 202'si kız (%49,4), 207'si erkekti (%50,6); kız/erkek oranı 1/1,02 idi. Hastalarımızın 240'ı (%59) akut, 169'u (%41) kronik İTP tanılıydı. Kız çocukların %52,4'ü, erkek çocukların %47,6'sı kronik İTP tanılıydı. Hastaların ortalama tanı yaşı 72.6 ± 57.1 (2-213) ay, akut grupta ortalama tanı yaşı 55.9 ± 48.4 ay, kronik grupta ise 96.6 ± 60.1 ay idi. Kronik grupta tanı yaşı, akut gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p : 0.00$). Cinsiyete göre ise kronikleşme açısından gruplar arasında anlamlı farklılık görülmedi ($p > 0.05$). Bu bulguların özeti Grafik 1, 2 ve 3'te gösterilmiştir.

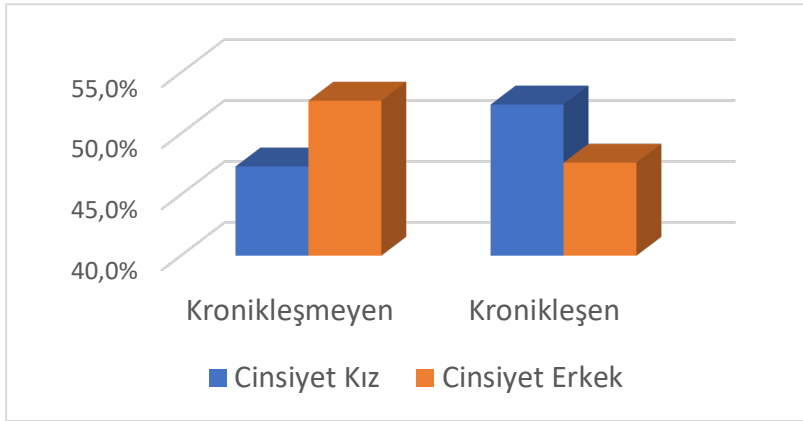
Grafik 1. Vakaların akut ve kronik olarak dağılımı



Grafik 2. Yaşa göre kronikleşme dağılımı



Grafik 3. Cinsiyete göre kronikleşme oranı



Hastaların 19'unda (%4,6) aile öyküsü, 36'sında (%8,8) akraba evliliği mevcuttu.

Hastaların çoğunluğu vücutta morarma ve/veya döküntü gibi cilt bulguları başvurmuştu. Çalışmaya alınan hastaların hiçbirinde anlamlı hepatomegali, splenomegali ve lenfadenopati yoktu. Hastaların 31'inde (%7,6) herhangi bir semptom yokken, rastlantısal olarak trombositopeni saptandı ve İTP tanısı aldı. Bunun dışında başvuru anında 27 hastada (%7,1) diş eti, ağız içi kanaması, 21 hastada (%5,6) burun kanaması, 15 hastada (%3,6) adet kanamasının uzun ve/veya çok olması, 2 hastada (%0,5) dışkıda kanama ve 29 hastada (%7,7) ateş, halsizlik gibi kanama dışı şikayetler mevcuttu. Hastaların demografik özellikleri, başvuru anındaki şikayetleri ve fizik muayene bulguları Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11. Hastaların başvuru anındaki şikayetleri ve fizik muayene bulguları

		n	%
Başvuru Şikayeti	Yok	31	7,6
	Var	378	92,4
Vücutta morarma		241	63,8
Vücutta döküntü		139	36,8
Diş eti ve ağız içi kanaması		27	7,1
Burun kanaması		21	5,6
Adet kanamasının uzun ve/veya çok olması		15	4,0
Dışkıda kanama		2	0,5
Kanama dışı şikayetler		29	7,7
Fizik Muayene Bulgusu	Yok	62	15,2
	Var	347	84,8
Peteşi		180	51,9
Ekimoz		266	76,7

Hastaların 15'inde (%3,6) son 1 ay içerisinde aşılama öyküsü olup bunların 5'i KKK, 2'si suçiçeği , 3'ü karma (difteri-aselüler boğmaca-tetanoz, inaktif polio, hemofilus influenza tip b aşısı), 1'i rota ve 1'i hepatit B aşısı olmuştur. Diğerlerinin olduğu aşı türü bilinmemektedir. Akut ve kronik grupta aşılama öyküsü açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Hastaların 293'ünde (% 71,1) son 1 ay içerisinde geçirilmiş enfeksiyon hikayesi vardı. Geçirilmiş hastalık öyküsü olan hastalarda enfeksiyon türüne bakıldığında, bunların 101'inde üst solunum yolu enfeksiyonu, 9'unda akut gastroenterit, 5'inde idrar yolu enfeksiyonu, 1'inde alt solunum yolu enfeksiyonu, 2'sinde otit, 2'sinde su çiçeği, 1'inde aktif tüberküloz ve diğerlerinde nonspesifik enfeksiyon mevcuttu. Enfeksiyon öyküsü varlığı akut grupta kronik gruba göre anlamlı olarak daha fazlaydı ($p:0.00$). Bu bulguların özeti Tablo 12'de verilmiştir.

Tablo 12. Hastaların enfeksiyon geçirme durumlarının değerlendirilmesi

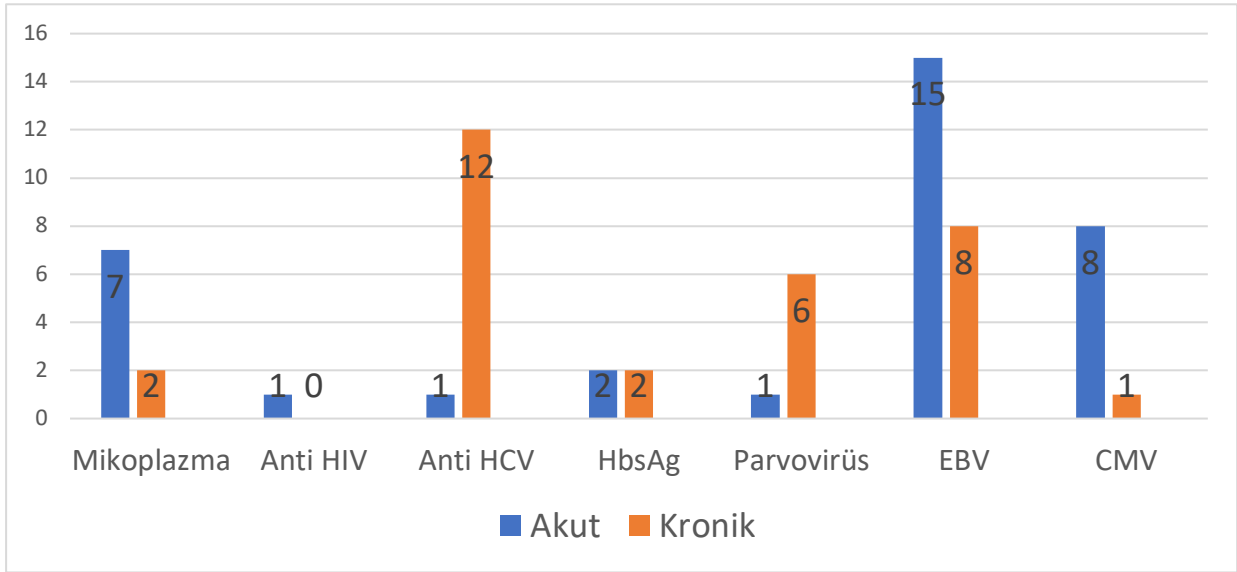
		n	%
Enfeksiyon Öyküsü	Var	293	71,7
	Yok	116	28,6
Enfeksiyon Türü	Üst solunum yolu enfeksiyonu	101	87,1
	Akut gastroenterit	9	7,8
	İdrar yolu enfeksiyonu	5	4,5
	Otit	2	1,7
	Suçiçeği	2	1,7
	Tüberküloz	1	0,9
	Alt solunum yolu enfeksiyonu	1	0,9

Hastalar serolojik testlere göre değerlendirildiğinde; 23 hastada (%5,6) EBV IgM, 9 hastada (%2,2) mikoplazma IgM, 9 hastada (%2,2) CMV IgM, 7 hastada (%1,7) parvovirüs IgM, 4 hastada (%0,9) HbsAg, 1'er hastada da anti HIV ve anti HCV pozitif saptanmıştı. Kronik grupta anti CMV IgM pozitifliği anlamlı olarak daha azdı ($p : 0.029$). Diğer testler açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Hastaların 21'inde helikobakter pilori antijeni pozitif saptanmıştı. Bu bulguların özeti Tablo 13 ve Grafik 4'te verilmiştir.

Tablo 13. Hastaların seroloji testlerinin değerlendirilmesi

		Akut İTP		Kronik İTP		P
		n	%	n	%	
Mikoplazma IgM	(-)	75	91,5	71	97,3	0,123
	(+)	7	8,5	2	2,7	
Anti HIV	(-)	67	98,5	100	100,0	0,405
	(+)	1	1,5	0	0,0	
Anti HCV	(-)	60	98,4	103	100,0	0,372
	(+)	1	1,6	0	0,0	
HbsAg	(-)	68	97,1	87	97,8	1,000
	(+)	2	2,9	2	2,2	
Parvovirüs IgM	(-)	103	99,0	99	94,3	0,056
	(+)	1	1,0	6	5,7	
EBV IgM	(-)	106	87,6	102	92,7	0,194
	(+)	15	12,4	8	7,3	
CMV IgM	(-)	118	93,7	109	99,1	0,029
	(+)	8	6,3	1	0,9	

Grafik 4. Seroloji pozitifliği saptanan hastaların akut-kronik olarak dağılımı



Çalışmamıza alınan hastalardan 178'ine ANA testi yapılmış ve bunlardan 27'sinde (%15,1) pozitif saptanmıştır. Fakat hastalığın diğer kriterlerini karşılamadığından dolayı hiçbir hasta SLE tanısı almamıştır. ANA, anti dsDNA, anti fosfolipid antikoruna açısından yapılan değerlendirmede gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). Anti kardiyolipin antikor pozitifliği kronik grupta akut gruptan anlamlı olarak daha düşüktü ($p : 0.006$). Bu bulguların özeti Tablo 14'te gösterilmiştir.

Tablo 14. Hastaların otoantikor testlerinin değerlendirilmesi

		Akut		Kronik		p
		n	%	n	%	
ANA	(-)	63	82,9	115	89,1	0,201
	(+)	13	17,1	14	10,9	
Anti dsDNA	(-)	67	100,0	130	98,5	0,551
	(+)	0	0,0	2	1,5	
Antifosfolipid antikoruna	(-)	13	86,7	66	94,3	0,285
	(+)	2	13,3	4	5,7	
Antikardiyolipin antikoruna	(-)	20	76,9	99	94,3	0,006
	(+)	6	23,1	6	5,7	

Takip süreleri boyunca hastaların 41'inde kanama bulgusu gelişmemiş olup, geri kalan 368 hastanın 247'sinde minör, 5'inde hafif , 110'unda orta ve 6'sında ağır derecede kanama görülmüştü. Hastaların 6'sında İKK gelişmiş olup hiçbir hastada ölüm ile sonuçlanmamıştır. Hastaların kanama bulguları ve dereceleri Tablo 15'te verilmiştir.

Tablo 15. Hastaların kanama bulguları ve derecesine göre değerlendirilmesi

		n	%
Kanama Varlığı	Yok	41	10,0
	Var	368	90,0
Kanama Yeri	Cilt	330	95,1
	Mukoza	140	34,2
	Ağız içi	64	17,4
	Epistaksis	51	13,9
	Menoraji	21	5,7
Hematüri	4	1,1	
	İntrakraniyal	6	1,6
Kanama Derecesi	Yok	41	10,0
	Minör	247	60,4
	Hafif	5	1,2
	Orta	110	27
	Ağır	6	1,46
	Fatal	0	0

Hastaların laboratuvar bulgularında; ortalama trombosit sayısı $19.000 \pm 22.200/\text{mm}^3$ (0–123.000/ mm^3), ortalama lökosit değeri $9.028 \pm 2.889/\text{mm}^3$ (3.000–21.450/ mm^3), ortalama hemoglobin değeri $11,9 \pm 1,4$ g/dl (5,3–16,7), ortalama MPV değeri $9,6 \pm 1,7$ fL (6-15,4) olarak saptanmıştır. Akut vakaların ortalama trombosit sayısı $17.200/\text{mm}^3$, kronik vakalarınki ise $24.200/\text{mm}^3$ saptanmıştır. Kronik grupta hemoglobin ve MCV değeri, trombosit sayısı ve MPV

değeri, akut gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.05$). Lökosit, lenfosit ve folat düzeyi ise kronik grupta anlamlı olarak daha düşüktü ($p < 0.05$).

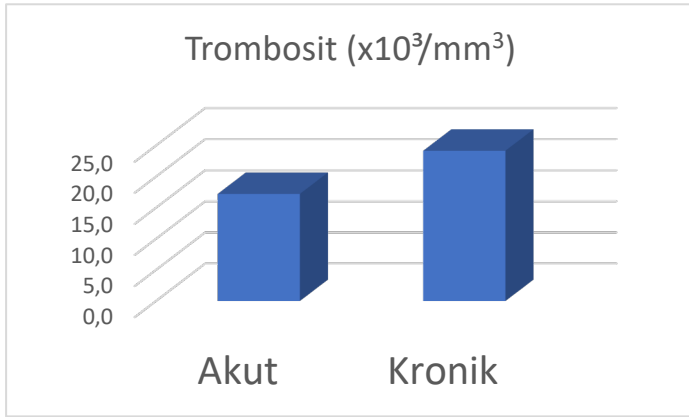
Hastaların ilk başvuruındaki laboratuvar değerleri Tablo 16’da, trombosit sayısına göre akut ve kronik vakaların dağılımı Grafik 5’te, hemoglobin değerine göre akut ve kronik vakaların dağılımı ise Grafik 6’da verilmiştir.

Tablo 16. Çalışmaya alınan hastaların ilk başvurularındaki laboratuvar verileri

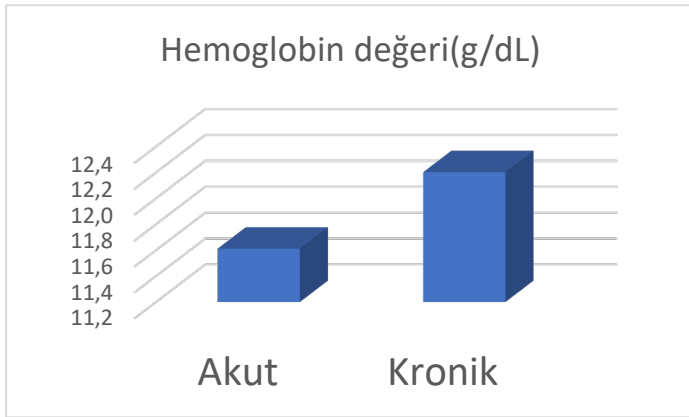
Laboratuvar Değerleri	Min-Maks	Medyan	Ort. \pm SS
Hemoglobin (g/dL)	5,3 - 6,7	11,9	11,9 \pm 1,4
MCV (fL)	56 -98	78,0	77,8 \pm 6,0
Trombosit sayısı (mm ³)	0 -123000	12000	19,000 \pm 22200
MPV (fL)	6,0-15,4	9,5	9,6 \pm 1,7
Lökosit (mm ³)	3000 - 21450	8630	9028 \pm 2889
Nötrofil mm ³)	1010-14500	3855	4201 \pm 2041
Lenfosit (mm ³)	1000-12400	3300	3665 \pm 1767
Bazofil (mm ³)	0,00-1980	0,0	69,5 \pm 193,5
Eozinofil (mm ³)	0,00-1970	200,0	223,6 \pm 229,4
B12 (pg/mL)	0,00-2000	401,0	438,8 \pm 240,1
Folat (ng/mL)	2,1-20	9,0	10,0 \pm 4,6
Demir (ng/mL)	8-189	58,0	63,1 \pm 34,6
TDBK (ug/dL)	56-629	378,0	374,8 \pm 66,6
Ferritin (ng/mL)	1,7-299	27,0	38,3 \pm 40,9

TDBK: Total demir bağlama kapasitesi, Min: Minimum, Maks: Maksimum MCV: Ortalama eritrosit hacmi MPV: Ortalama trombosit hacmi

Grafik 5. Akut ve kronik vakaların trombosit sayısına göre dağılımı



Grafik 6. Akut ve kronik vakaların hemoglobin değerine göre dağılımı



Direkt coombs testi hastaların 235'inde (%94) negatif, 15'inde (%6) pozitif saptandı. Gruplar arasında direkt coombs değeri açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$).

Hastaların 259'una (%63,8) tanı sırasında kemik iliği incelemesi yapılmıştı. Megakaryositler 252 hastada (%92,3) artmış, 21 hastada normal ya da azalmış olarak bulundu. Hiçbir olguda kemik iliği bulguları İTP tanısını değiştirmedir.

Hastalardan 115'inin Ig değerlerine bakılmış olup, 2 hastada IgA, 1 hastada IgM alt sınırdan saptanmıştır. Diğer hastaların Ig değerleri normal aralıktaydı. Hiçbir hasta immün yetmezliği tanısı almadı.

Batın ultrasonu yapılan 123 hastanın 1'inde aksesuar dalak, 1'inde karaciğerde basit kist, 1'inde reaktif lenf nodları saptanmış olup diğer hastaların ultrason bulguları normal idi.

Hastaların başlangıç tedavi protokollerine göre kronikleşme oranları incelendi. Tedavi sonrası trombosit değerinin 100.000/mm³'ün üzerine çıkması tam yanıt olarak değerlendirildi.

Hastaların 81'ine herhangi bir tedavi uygulanmamıştı. Bunlardan 47'si (%58) kendiliğinden düzelmiş olup, 34'ü (%42) kronikleşmişti. Birinci basamak tedavide YDMP, İVİG, oral steroid ve anti D Ig alan hastalarda izlemde kronikleşme oranı sırasıyla 50/127 (%39,3), 76/192 (%39,5), 7/8 (%97,5), 1/1 (%100) idi. Bu tedaviler karşılaştırıldığında kronikleşme açısından aralarında anlamlı bir fark bulunmadı (p > 0.05). Birinci basamak tedavisine göre kronikleşme oranları Tablo 17'de verilmiştir.

Tablo 17. Başlangıç tedavisine göre kronikleşme oranlarının değerlendirilmesi

		Kronikleşmeyen		Kronikleşen		p
		n	%	n	%	
İzlem		47	19,5	34	20,2	0,854
Kortikosteroid	YDMP	77	32	50	29,8	
	Oral prednizolon	1	0,4	7	4,2	
İVİG		116	48,1	76	45,2	
Anti D Ig		0	0	1	0,6	

YDMP tedavisini 3 gün alan 128 hastadan 65'i (%50,7), 3 günden fazla alan 62 hastadan 30'u (%48,3) kronikleşmiştir. Bu iki grup, kronikleşme oranları açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark bulunmadı (p > 0.05). Bu bulguların özeti Tablo 18'de verilmiştir.

Tablo 18. YDMP tedavi süresinin kronikleşme üzerine etkisi

	Kronikleşmeyen	Kronikleşen	p değeri
YDMP 3 gün alanlar	63	65	0,877
YDMP 3 günden fazla alanlar	32	30	

Hastaların 65'i (%15,8) takipleri sırasında oral steroid tedavisi 1-2 mg/kg/gün ortalama 2 hafta boyunca almıştır. Steroid tedavisine bağlı olarak; 61 hastada sekonder adrenal yetmezlik, 12 hastada kuşingoid görünüm, 7 hastada hipertansiyon, 2 hastada gastrointestinal yakınmalar ve 1 hastada katarakt gelişmiştir. Sekonder adrenal yetmezlik görülen 61 hastaya hidrokortizon tedavisi başlanmış olup bu hastalar Çocuk Endokrin kliniği ile ortak olarak takip edilmiştir.

Başlangıç tedavisi olarak İVİG alan 192 hastanın 116'sının (%60,5) ilk 3 ay içinde remisyona girdiği, 76'sının (%39,5) ise izlemde kronikleştiği saptandı. İVİG tedavisine bağlı olarak; 7 hastada anaflaksi, 10 hastada baş ağrısı, bulantı ve kusma gelişmişti.

Anti D Ig tedavisi hastaların 10'una (%2,4) verilmişti. Bu hastalardan birine birinci basamak tedavi olarak verilmiş, diğerlerine ise kronik dönemde verilmişti. Bu tedaviye bağlı olarak hastalardan istenmeyen bir etki görülmemiştir.

Hastalardan 1'i akut, 12'si kronik olmak üzere toplam 13 hastaya (%3,1) splenektomi uygulanmıştı. Akut olan vakaya İKK geçirmesi sebebiyle tanı anında splenektomi uygulanmıştır. Splenektomi uygulanan diğer hastalardan 2'si splenektomi sonrası trombositopeni devam ettiği için refrakter İTP olarak kabul edilmişti. Diğer hastaların splenektomi sonrası trombosit düşüklüğü devam etmemiştir. Akut vaka haricindeki tüm hastaların operasyon öncesi pnömokok, meningokok, hemofilus influenza aşuları yapılmıştı. Splenektomi yapılan tüm hastalara penisilin profilaksisi başlanmış olup hiçbir hastada operasyon sırasında ve sonrasında komplikasyon gelişmemiştir.

Kronik İTP'li hastalarımızın 44'üne (%10,6), 16-24 mg/m²/gün, 28 günde bir, ortalama 4-6 kür olmak üzere oral deksametazon tedavisi uygulanmış olup, trombositler istenen değerlere ulaşmış, fakat hiçbir hastada 6 aydan uzun süren remisyona sağlanamadığı için tedaviye diğer farmakolojik ajanlar ile devam edilmiştir.

Hastalarımızdan eltrombopag tedavisi alan 22 kişi (%5,3) vardı. Bu hastalardan 21'inde ortalama 3 ay içinde remisyona sağlanmış olup, sadece 1 hastada trombosit seviyeleri istenilen düzeye ulaşmamıştı. İki hasta hariç hepsinde eltrombopag kullanımı devam ediyordu. Bu tedaviyi alanlara rutin olarak göz muayenesi yapılmıştı. Hastalardan ikisinde görmede bulanıklık gelişmiş, göz muayenesinde tedaviye bağlı olarak retina epitel tabakasında ilaç depositleriyle uyumlu birikim saptanmıştı. İki hastada demir eksikliği anemisi gelişmişti.

Hastalarımızın 2'sinde trombositoz gelişmesi üzerine eltrombopag tedavisi kesilmişti. Bu hastalardan biri eltrombopag tedavisinin 1. yılında kusma, halsizlik şikayetleri ile acil servise başvurmuş, fizik muayenesinde genel durumu düşkün, taşikardik, hipotansif olan hastanın tetkiklerinde trombosit değeri 3.191.000/mm³ saptanmıştı. Çoklu organ yetmezliği gelişen hasta 6 gün yoğun bakım yatışı sonrasında şifa ile taburcu edilmişti.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan 18'ine (%4,4) rituksimab tedavisi uygulanmıştı. Bu hastaların 7'sinde (%38,8) tedaviye tam yanıt alınmıştı. Bunlardan 2'sine splenektomi sonrası bu tedavi uygulanmıştı. Rituksimab tedavisi uyguladığımız hastalarda herhangi bir yan etki görülmemişti.

Hastalardan 5'ine (%1,2) siklosporin tedavisi uygulanmış olup uzun süreli yanıt sağlanamamıştı. Bir hastaya siklosporin ile eş zamanlı olarak steroid tedavisi verilmiş ve hastada hipertansiyon gelişmişti. Diğer hastalarda siklosporine bağlı herhangi bir yan etki izlenmemişti.

Vinkristin tedavisi, refrakter olan 1 hastaya uygulanmış olup tedaviye yanıt alınamamıştı.

Hastalar remisyon sürelerine göre değerlendirildiğinde, 200 hastanın dosyasından düzenli takibe gelmediği ya da takip dışı kaldığı görüldü. Kalan 209 hastanın verileri değerlendirildiğinde, ortalama remisyon süresi 49,4 gün (en az 1 gün, en çok 6 yıl), başlangıç tedavisi olarak İVİG alanların 53,4 gün (en az 1 gün, en çok 6 yıl), steroid alanların ise 32,1 gün (en az 1 gün, en çok 2 yıl) idi.

Traneksamik asit tedavisi 28 hastaya uygulanmış olup birinci ve ikinci basamak tedavilerine eklenmişti. Bu hastaların 8'inde yoğun adet kanamaları, diğerlerine ise burun kanaması ve diş eti kanaması gibi mukozal kanama durumları için bu tedavi verilmişti. Hematürisi olan hastalarda kontrendike olduğu için kullanılmamıştı.

Hastalarımızın 3'üne yoğun adet kanamaları, 2'sine şiddetli burun kanaması, 1'ine intrakraniyal kanama nedeniyle trombosit süspansiyonu verilmişti. Bir hastada ise dış merkezde trombositopeni saptanmış ve ilk tedavi olarak trombosit süspansiyonu verilmiş, hasta daha sonra trombositopeninin devam etmesi üzerine tarafımıza başvurmuştu. Dört hastaya menometrorajiye bağlı ağır anemi gelişmesi nedeniyle, eritrosit süspansiyonu verilmişti.

Hastaların ikinci basamak olarak aldıkları tedavilere göre değerlendirilmesi Tablo 19’da tedavilere bağlı görülen yan etkiler Tablo 20’de verilmiştir.

Tablo 19. Hastaların ikinci basamak olarak aldıkları tedavilere göre değerlendirilmesi

Uygulanan tedavi	n	%
Deksametazon	44	10,6
Eltrombopag	22	5,3
Ritüksimab	18	4,4
Siklosporin	5	1,2
Vinkristin	1	0,2

Tablo 20. Tedavilere bağlı görülen yan etkiler

Verilen tedavi	Yan etki	n	%
Steroid	Sekonder adrenal yetmezlik	61	71,4
	Kuşingoid görünüm	13	15,5
	Hipertansiyon	7	8,3
	Gastrointestinal yakınmalar	2	2,4
	Katarakt	1	1,2
İVİG	Anafilaksi	7	8,3
	Baş ağrısı, bulantı, kusma	10	11,9
Eltrombopag	Katarakt	2	2,4
	Demir eksikliği anemisi	2	2,4
	Trombositoz	2	2,4

5. TARTIŞMA

İmmün trombositopenik purpura, çocukluk çağının 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 faktörlerin rol oynadığı düşünölmektedir [1]. Birçok çalışmada hastalığın kronikleşmesinde risk faktörleri araştırılmış ve yaş, cinsiyet, başvuru anındaki trombositopeninin derecesi, öncesinde viral enfeksiyon ya da aşılama öyküsü ve tedavi şekli gibi faktörlerin bu durum üzerinde etkili olabileceği bulunmuştur [119]. Bu çalışmada kliniğimizde İTP tanısı alan ve dosyalarında yeterli veri kaydı olan 409 hastanın demografik özellikleri ile klinik ve laboratuvar bulgularının, verilen tedaviler ve hastaların tedaviye yanıtlarının, kronikleşme oranlarının ve kronikleşme ile ilişkili faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların 202'si kız (%49,4), 207'si erkekti (%50,6). Kız çocukların %52,4'ü, erkek çocukların %47,6'sı kronik İTP tanılıydı. Literatürde, çocukluk çağı İTP olgularında kız cinsiyette kronikleşme oranının erkeklere göre daha sık olduğu bildirilmiştir [119, 120]. Çalışmamızda kızlarda kronikleşme oranı daha yüksek olmakla birlikte, cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Hastalık her yaşta görölebilmekle beraber çocukluk çağında en sık 2-5 yaş arasında görölmektedir [4, 11]. Birçok çalışmada tanı anındaki yaşın kronikleşme ile ilişkili olduğu ve akut İTP'de yaş ortalamasının kronik İTP'den daha düşük olduğu gösterilmiştir [119, 121]. Çalışmamızda hastalardaki ortalama tanı yaşı 72.6 ± 57.1 (2-213) ay, akut grupta ortalama tanı yaşı 55.9 ± 48.4 ay, kronik grupta ise 96.6 ± 60.1 ay idi. Literatürdeki çalışmalara benzer olarak çalışmamızda kronik gruptaki tanı yaşı, akut gruptan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p : 0.00$).

Hastalığın tipik klinik belirtileri peteşi, purpura ve ekimoz gibi cilt bulguları ve mukozal kanamalardır [11]. Çalışmamızdaki hastaların 31'i (%7,6) herhangi bir semptom yokken rastlantısal olarak İTP tanısı almıştır. Semptomatik olan hastaların 241'i (%63,8) vücutta morarma, 139'u (%36,8) vücutta döküntü, 27'si (%6,6) diş eti ve ağız içi kanaması, 21'i (%5,6) burun kanaması, 15'i (%4) adet kanamasının uzun ve/veya çok olması, 2'si (% 0,5) dışkıda kanama ve 29'u (%7,7) ateş, halsizlik gibi kanama dışı şikayetler ile başvurmuştur.

Neunert ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada [79], İTP'li hastaların %2,5'inde hastaneye yatış gerektiren ve/veya kan transfüzyonu gerektiren ciddi kanama tespit edilmiştir. Çalışmamızdaki hastaların takip süreleri boyunca 41'inde (%10) herhangi bir kanama bulgusu gelişmemiş olup, geri kalan 368 hastanın 247'sinde (%60) minör, 5'inde (%1,2) hafif derecede, 111'inde (%27) orta derecede, 6'sında (%1,4) ağır derecede kanama görülmüştür. Hastalığın nadir de olsa asıl korkulan komplikasyon İKK'dır. Yapılan çalışmalar İTP tanılı çocukların %1'inde İKK geliştiğini göstermiştir [22, 79]. Çalışmamızda da literatürdekine benzer olarak İKK oranı %1,4 bulunmuş ve hiçbir hastada ölüm gözlenmemiştir.

Çocukluk çağı İTP olgularında tanı öncesi geçirilmiş enfeksiyon öyküsü olabileceği bilinmektedir. Olguların yaklaşık 2/3'ünde özellikle üst solunum yolu enfeksiyonu gibi viral enfeksiyon geçirme öyküsü bulunmaktadır [2, 7, 11]. Geçirilmiş enfeksiyonların otoimmüniteyi tetikleyerek otoantikor üretimi gibi farklı mekanizmalarla İTP'ye sebep olabileceği düşünülmektedir [3]. Hastalarımızın 293'ünde (%71,1) son 1 ay içerisinde geçirilmiş enfeksiyon hikayesi vardı. Enfeksiyon türüne bakıldığında, bunların 101'inde üst solunum yolu enfeksiyonu, 9'unda akut gastroenterit, 5'inde idrar yolu enfeksiyonu, 1'inde alt solunum yolu enfeksiyonu, 2'sinde otit, 2'sinde su çiçeği ve 1'inde aktif tüberküloz enfeksiyonu mevcuttu. Literatürdeki bazı çalışmalarda tanı öncesi enfeksiyon öyküsü olanlarda kronikleşme riskinin daha düşük olduğu gösterilmiştir [122]. Çalışmamızda da literatürdekine benzer olarak geçirilmiş enfeksiyon öyküsü varlığı, kronik grupta akut gruptan anlamlı olarak daha az bulunmuştur (p : 0.00).

İmmün trombositopenik purpura EBV, HIV, CMV, Parvovirüs B19 enfeksiyonu gibi hastalıkların seyri sırasında veya sonrasında görülebilmektedir. Viral ya da bakteriyel antijenler ile hastanın trombosit antijenleri arasında moleküler benzerliğin otoantikor üretimini başlattığı ve etyolojide rol oynayabileceği düşünülmektedir [4, 7, 33, 34]. Çalışmamızdaki hastalar serolojik testlere göre değerlendirildiğinde; 23 hastada (%5,6) EBV IgM, 9 hastada (%2,2) mikoplazma IgM, 1'er hastada (%0,2) anti HIV ve anti HCV , 4 hastada (%0,9) HbsAg, 7 hastada (%1,7) parvovirüs IgM ve 9 hastada (%2,2) CMV IgM pozitif saptanmıştır. Akut ve kronik İTP'li hastalar, anti mikoplazma IgM, anti HIV, anti HCV, HbsAg antijeni, anti parvovirüs IgM ve anti EBV IgM pozitifliği açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p > 0.05). Kronik grupta anti CMV IgM pozitifliği, akut gruptan anlamlı olarak daha düşüktü (p : 0.029). Seroloji pozitifliği saptanan hastaların çoğunda spesifik enfeksiyonun klinik bulguları yoktu.

Kızamık, kızamıkçık ve kabakulak (KKK) aşıları sonrasında İTP insidansı 2.6/100.000 olarak bildirilmiştir. Bu oran pnömokok, H. influenza B, su çiçeği ve Hepatit B aşısı sonrası daha azdır [49, 50, 123]. Çalışmamızda hastaların 15'inde (%3,6) son 1 ay içerisinde aşılanma öyküsü olup bunların 5'i KKK , 2'si suçiçeği, 3'ü karma, 1'i rota virüs ve 1'i de hepatit B aşısı olmuştu. Diğerlerinin olduğu aşı türü bilinmemektedir. Akut ve kronik gruptaki hastalar aşı öyküsü açısından değerlendirildiğinde, her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p > 0.05).

Hastalık için tipik öykü, klinik ve laboratuvar bulguları olan olgularda rutin kemik iliği aspirasyon incelemesi önerilmemektedir [68, 69, 124]. Calpin ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada tipik İTP kliniği olan 484 hastanın kemik iliği aspirasyon incelemesinin hiçbirinde akut lösemi bulgusu saptanmamış, fakat atipik bulgulara sahip olan 3 hasta akut lösemi, 7 hasta ise aplastik anemi tanısı almıştır [125]. Akut lösemnin izole trombositopeni ile ortaya çıkma ihtimali % 0,1 den azdır. ASH kılavuzuna göre steroid tedavisi öncesi her vakada kemik iliği aspirasyon incelemesi gerekli değildir [68]. Ancak merkezimizde steroid tedavisi öncesi kemik iliği aspirasyon incelemesi rutin olarak yapılmaktadır. Çalışmamızda hastaların 259'una (%63,8) tanı sırasında kemik iliği incelemesi yapılmıştı. Kemik iliği aspirasyon sonucunda 252 hastada (%92,3) megakaryositler artmıştı. Hiçbir hastada kemik iliği bulguları İTP tanısını değiştirmemiştir. Bu sonuçlar, literatürde de bildirildiği gibi kemik iliği aspirasyonunun her vakaya yapılmasının gerekli olmadığı, fizik muayane ve laboratuvar değerlerinde şüpheli olan vakalara yapılması gerektiği görüşünü desteklemektedir. Çalışmamızda başlangıç tedavisi olarak İVİG tedavisi alan 192 hastanın 107'sine (%60), YDMP tedavisi alan 126 hastanın 110'una (%87) tedavi öncesinde kemik iliği aspirasyon incelemesi yapılmıştır.

Hastalığın sekonder nedenlerini dışlamak için şüpheli vakalarda otoantikolar bakılabilmektedir. Bunlardan en bilineni ANA testidir. ASH kılavuzuna göre ANA testinin yapılması rutin olarak önerilmemektedir [68]. Çalışmamıza alınan hastalardan 178'ine ANA testi yapılmış ve bunlardan 27'sinde (%15,1) pozitif saptanmıştır. Fakat hastalığın diğer kriterlerini karşılamadığından hiçbir hasta SLE tanısı almamıştır. Akut ve kronik hasta grubu; ANA, anti dsDNA ve antifosfolipid antikor pozitifliği açısından değerlendirildiğinde 2 grup arasında anlamlı farklılık gözlenmezken, kronik grupta anti kardiyolipin IgM pozitifliği, akut gruptan anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (p : 0.006).

Literatürde kronik İTP olgularında trombosit sayısının ve MPV değerinin akut olgulara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir [121, 126]. Çalışmamızda akut vakaların ortalama trombosit sayısı 17.200/mm³, ortalama MPV değeri ise 9,1 fL iken, kronik vakaların ortalama trombosit sayısı 24.200/mm³, ortalama MPV değeri 10,1 fL saptanmıştır. Kronik grupta trombosit sayısı ve MPV değeri, akut gruptan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p : 0.00).

Hastalık çoğunlukla tedavi gereksinimi olmadan kendini sınırlayan selim seyirli bir hastalıktır. Günümüzde birinci basamakta kullanılan medikal tedavilerin hastalığın doğal seyrini değiştirdiğine dair herhangi bir kanıt yoktur. Tedaviler çoğunlukla altta yatan patolojiyi tedavi etmediği gibi tam remisyona için garanti vermez, üstelik yan etkileri de vardır [75]. Tedavideki temel amaç trombosit sayısını normale getirmekten çok hayati tehlikesi olan kanamaları önlemektir. ASH kılavuzu, kanama semptomu olmayan ya da minör kanaması olan hastaların tedavisiz izlemine önermektedir [6]. Çalışmamızdaki 81 hastaya herhangi bir tedavi uygulanmamıştır. Bu hastalardan 47'si (%58) kendiliğinden düzelmiş olup, 34'ü ise (%42) kronik seyretmiştir. Verilen birinci basamak tedavisine göre sırasıyla steroid, İVİG ve anti D Ig alan hastalarda kronikleşme oranı 57/135 (%42,2), 76/192 (%39,5), 1/1 (%100) idi. Çalışmamızda birinci basamakta verilen tedavilere göre hastaların kronikleşme oranlarında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p > 0.05).

Birinci basamak tedavilerin kronikleşme konusunda birbirlerine üstünlükleri gösterilmemiş olmasına rağmen ASH 2019 kılavuzuna göre; kortikosteroidler daha uygun maliyet, erişim kolaylığı, hastanede yatış gerektirmemesi, kan donörü ihtiyacının olmaması gibi nedenlerden dolayı İVİG ve Anti D Ig'e göre daha üstün bulunmuş ve yaşamı tehdit etmeyen kanaması olan çocuklarda birinci seçenek olarak önerilmektedir. İTP'li çocukların %75'i steroid tedavisine 2-7 günde yanıt vermektedir [6, 22, 78]. Merkezimizde yeni tanı almış İTP hastalarında farmakolojik tedavide en çok İVİG tercih edilmiş olup bunun nedeni YDMP tedavisi öncesi olası maligniteleri dışlamak amacı ile kemik iliği aspirasyon incelemesinin rutin olarak yapılması olabilir. Çalışmamızda başlangıç tedavisi olarak YDMP tedavisi alan 127 hastanın 77'sinin (%60,7) tedavi sonrası ilk 3 ayda remisyona girdiği, diğerlerinin ise kronik seyir gösterdiği saptandı.

Birçok çalışmada steroid tedavisi farklı doz ve rejimlerde uygulanmış olup bu rejimlerin birbirlerine üstünlüğü gösterilememiştir [22, 83-85]. Çalışmamızda YDMP'yi 3 gün alan 128

hastadan 65'i (%50,7), 3 günden fazla alan 62 hastadan 30'u (%48,3) kronikleşmiştir. Tedavi sürelerine göre karşılaştırıldığında YDMP tedavisini 3 gün alanlar ile 3 günden fazla alanlar arasında kronikleşme oranları açısından anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Çocukluk çağı İTP olgularında deksametazon ile prednizon tedavisini kıyaslayan yeterli çalışma olmamasına rağmen, ASH 2019 kılavuzu yan etki profilini göz önünde bulundurarak, yeni tanı almış minör kanaması olan çocuklarda prednizonu deksametazona göre öncelikli olarak önermiştir [6]. Youssef ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, kanaması kontrol altına alınamayan 20 İTP'li hastaya deksametazon verilmiş, bunlardan %90'ında kanama kontrol altına alınmış, %50'sinde ise tam remisyona gözlenmiştir [131]. Çalışmamızda kronik İTP'li hastaların 44'üne (%10,6) deksametazon tedavisi uygulanmış olup bu tedavi sonrası hiçbir hastada uzun süre remisyona sağlanamadığı için tedaviye diğer farmakolojik ajanlar ile devam edilmişti.

Yapılan bazı çalışmalarda İVİG ile erken tedavinin, hastalığın daha erken remisyona girmesine sebep olduğu gösterilse de genel kabul gören fikir; kronik İTP gelişmesinde verilen tedavilerin birbirlerine üstünlüğünün olmadığı yönündedir [86]. Heitink-Polle ve arkadaşlarının yaptıkları randomize kontrollü bir çalışmada tedavisiz izlenen hastalar ile İVİG tedavisi almış hastalar karşılaştırılmış, 12 aylık izlem sonrasında kronikleşme oranında bir fark gösterilememiştir [127]. Yıldız ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada [13], başlangıç tedavisi olarak İVİG, düşük doz steroid ve yüksek doz steroid alan hastalar karşılaştırılmış, tedavi yanıtlarında anlamlı bir fark olmadığı, fakat tedaviye yanıt süresinin İVİG ve yüksek doz steroid alanlarda daha kısa olduğu gösterilmiştir. Merkezimizde yeni tanı almış İTP hastalarında farmakolojik tedavide birinci basamak olarak en çok tercih edilen ilaç İVİG idi. Başlangıç tedavisi olarak İVİG alan 192 hastanın 116'sı (%60,5) tedavi sonrası remisyona girmiş olduğu, geri kalan hastaların ise kronik olarak seyrettiği saptandı. İVİG tedavisine bağlı görülen olası yan etkiler; baş ağrısı, bulantı, kusma, anafaksi, ateş, alloimmün hemolitik hastalık, aseptik menenjit, renal yetmezlik, tromboz olarak sayılabilir [22]. Çalışmamızdaki İVİG tedavisi alan hastalardan; 7'sinde anafaksi, 10'unda baş ağrısı, bulantı ve kusma gelişmiş ve medikal tedaviler ile bu yan etkiler kontrol altına alınabilmiştir.

İmmün trombositopenik purpurada birinci basamak tedavilerden biri olan anti D Ig sadece Rh (+) olan ve splenektomize olmamış hastalarda kullanılmaktadır [22]. Çalışmamıza dahil olan hastaların 10'una (%2,4) intravenöz olarak anti D Ig tedavisi verilmişti. Hastalardan

birine ilk tedavi olarak verilmiş olup tedaviden sonraki 3 ay içinde trombosit sayısı 100.000/mm³'ün üzerine çıkmış fakat sonrasında relaps gelişmiş ve hastalık kronik olarak seyretmişti. Bu tedavi sonrası hiçbir hastamızda tam remisyona sağlanamamıştı. Tarantino ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada [128], İVİG ve anti D Ig tedavisi alan İTP'li hastaların tedaviye yanıtları karşılaştırılmış, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştı. Anti D Ig tedavisinde hemolitik anemi, ateş ve döküntü beklenen yan etkilerdir. İntravasküler hemoliz, dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) ve böbrek yetmezliği ise nadir görülse de korkulan yan etkilerdir [22]. Long ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada [91] anti D Ig tedavisi alan 172 hastanın %64'ü tedaviye yanıt vermiş, fakat hastaların %36'sında istenmeyen etkiler gelişmiştir. Çalışmamızda ise hastaların hiçbirinde bu tedaviye bağlı olarak istenmeyen bir etki görülmemiştir.

Splenektomi, çocuk olgularda daha az tercih edilir. Çünkü erişkinlere oranla, spontan remisyona olasılığı daha fazla ve komplikasyon riski daha yüksektir. Donato ve arkadaşlarının 230 kronik İTP'li hastada yaptığı çalışmada 30 hastaya (%13) splenektomi uygulanmış, bunlardan 22'sinde (%73) remisyona sağlanmıştır. Splenektomi yapılmayan 200 hastanın ise 53'ünde (26.5), 10 yıl içinde remisyona sağlanabilmiştir [132]. Benzer olarak Blanchette ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da splenektomi sonrası remisyona oranı %72,5 saptanmıştır [132]. Çalışmamızdaki hastalardan 1'i akut, 12'si kronik olmak üzere toplam 13 hastaya (%3,1) splenektomi uygulanmıştır. Akut olan vakaya İKK geçirmesi sebebiyle tanı anında splenektomi uygulanmıştır. Splenektomi uygulanan hastalardan 2'si (%15) splenektomi sonrası trombositopeni devam ettiği için refrakter İTP olarak kabul edilmiş, diğer 11 hastada (%85) splenektomi sonrası remisyona sağlanmıştır.

Trombopoetin reseptör agonistleri olan eltrombopag ve romiplostimin kronik İTP tedavisinde kullanıma girmesi immünesupresif tedavilere bağlı morbidite ve mortalite oranını azaltmıştır [22, 98]. Yozgat ve arkadaşlarının eltrombopag tedavisi alan 105 hastada yaptıkları çok merkezli bir çalışmada, 75 hastada (%74) tedaviye tam yanıt gözlenmiştir. Bu çalışmada aynı zamanda eltrombopag kullanımı ile demir eksikliği anemisinin ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür [103]. Hastalarımızdan eltrombopag tedavisi alan 22 kişi (%5,3) vardı. Bu hastalardan 21'inde (%95) tedaviden sonraki 3 ay içinde remisyona sağlanmış olup, 1 kişide trombosit seviyeleri istenilen düzeye ulaşmamıştır. Bu tedaviyi alanlara rutin olarak göz muayenesi yapılmıştır. Hastalardan ikisinde görmede bulanıklık gelişmiş, göz muayenesinde tedaviye bağlı olarak retina epitel tabakasında ilaç depositleriyle uyumlu birikim saptanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan 2'sinde trombositoz gelişmesi üzerine eltrombopag tedavisi kesilmiştir Hastalarımızdan 2'sinde demir eksikliği anemisi gelişmiştir. Cheng ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada [129] eltrombopag tedavisi alan 189 hastanın %13'ünde transaminaz artışı saptanmıştır. Yozgat ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise %1,9 hastada hepatotoksisite saptandığı için tedavi kesilmiştir [103]. Çalışmamızdaki hastalardan hiçbirinde transaminaz artışı tespit edilmemişti. Hastalarımızdan hiçbirine romiplastim tedavisi verilmemişti.

Çocukluk çağı İTP'sinde rituksimabın etkinliğini bildiren sınırlı klinik veri olmasına karşın, günümüzde kronik İTP tedavisinde kullanılmaktadır [7]. Erişkin İTP olgularında yapılan bir metaanaliz çalışmasında rituksimab kullanan hastalarda tam yanıt oranının %43,6, kısmi yanıt oranının ise %62,5 olduğu bildirilmiştir [108]. Başka bir çalışmada ise tedaviye tam yanıt oranının %39 olduğu gösterilmiştir [134]. Çalışmaya dahil edilen hastalarımızdan 18'ine (%4,4) rituksimab tedavisi uygulanmıştır. Bu hastaların 7'sinde (%38,8) tedaviye tam yanıt alınmıştır. Tedavi süresinde ve sonrasında hastalarımızda herhangi bir yan etki görülmemiştir.

İmmün trombositopenik purpurada birinci ve ikinci basamak tedavilere yanıt vermeyen hasta gruplarında bazı immünsüpresif ajanlar kullanılmaktadır. Fakat uzun dönemde kanıta dayalı çalışmaların yetersiz olması ve ciddi yan etkilerinin olması nedeniyle kullanımları kısıtlıdır [16]. Güçlü bir immünsüpresif ajan olan siklosporin, İTP tedavisinde monoterapi olarak ya da streoidlerle kombine olarak kullanılabilir. Liu ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada [135], siklosporin tedavisi alan çocukların %7'sinde remisyon sağlandığını göstermişlerdir. Çalışmamızda ise hastalarımızın 5'ine (%1,2) siklosporin tedavisi uygulanmış olduğu, fakat belirgin fayda gören hastanın olmadığı saptanmıştır. Siklosporin kullanımına bağlı olarak hipertansiyon, böbrek yetmezliği, hirsutizm, immünsüpresyon ve karaciğer disfonksiyonu gelişebilmektedir [6]. Hastalarımızdan birine siklosporin ile eş zamanlı olarak steroid tedavisi verilmiş ve hastada hipertansiyon gelişmişti. Diğer hastalarda tedaviye bağlı herhangi bir yan etki izlenmemiştir. Diğer bir immünsüpresif ajan olan vinkristinin İTP tedavisinde başarı oranının %60'a kadar olduğu bazı çalışmalarda gösterilmesine rağmen, yan etki potansiyelinden dolayı çok sık kullanılmamaktadır [136]. Hastalarımızdan birine vinkristin tedavisi uygulanmış, fakat remisyon sağlanamamıştır. Tedavide nadir de olsa kullanılan diğer immünsüpresif ajanlardan vinblastin, siklofosfamid, azatiopurin, mikofenelat mofetil, alfa interferon, dapson ve benzeri ilaçlar çalışmaya dahil edilen hastalarımıza verilmemiştir.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı retrospektif bir çalışma olmasıydı. Bazı dosyalarda yeterli bilgi olmaması, tedaviye yanıt sürelerinin net olarak değerlendirilememesi ve bazı hastaların takiplerine düzenli bir şekilde gelmemesi çalışmamızı kısıtlayan durumlardı. Hastaların tanı tarihlerinin farklı olması nedeniyle, tanı anından çalışmanın yapıldığı zamana kadar geçen süre her hasta için farklıdır. Bu nedenle hastaların ilaç kullanma ve takip süreleri belirli gruplar arasında birbirinden farklı olmuş ve sonuçları etkilemiş olabilir. Araştırma tek merkezde belirli bir zaman aralığında takip edilen hastaların katılımıyla gerçekleştirildiği için genellenebilirliği sınırlıdır.

İmmün trombositopenik purpura kliniği ile başvuran hastalarda öykü, fizik muayene ve laboratuvar ile diğer trombositopeni nedenlerinin dışlanması mümkündür. Etkili ve ekonomik tedavilerin tercih edilmesi ile İTP'ye bağlı morbidite ve mortalitenin önüne geçilmesi sağlanmış olacaktır. Kronikleşme için risk faktörlerinin saptanması amacıyla prospektif planlanmış geniş vaka çalışmalarına ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında kliniğimizde takip edilen 1 ay-18 yaş arasında İTP tanısı alan çocuklarda demografik özellikler, klinik bulgular, laboratuvar sonuçları, uygulanan tedavi, tedaviye yanıt oranları ve kronikleşme üzerine etkili olan faktörler değerlendirildi ve aşağıdaki sonuçlar elde edildi:

1. İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı'nda İTP tanısı ile takip edilen 409 hasta çalışmaya alındı.
2. Hastaların 240'ı (%59) akut, 169'u (%41) kronik İTP tanılıydı.
3. Kız çocukların %52,4'ü, erkek çocukların %47,6'sı kronik İTP tanılıydı. Cinsiyete göre kronikleşme oranında anlamlı farklılık görülmedi ($p > 0.05$).
4. Hastaların ortalama tanı yaşı 72.6 ± 57.1 (2-213) ay idi. Kronik grupta tanı yaşı, akut gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p : 0.00$).
5. Her iki grupta da en sık başvuru semptomu morarma ve döküntü gibi cilt bulgularıydı.
6. Akut İTP'li hastalarda enfeksiyon geçirme öyküsü %38, kronik İTP'li hastalarda ise %14,3 idi. Enfeksiyon öyküsü varlığı, kronik grupta akut gruba göre anlamlı olarak daha azdı ($p : 0.00$).
7. Geçirilen enfeksiyonlara bakıldığında %87 oranı ile ÜSVE ilk sırada bulundu.
8. Hastaların 15'inde (%3,6) son 1 ay içerisinde aşılama öyküsü olup bunların 5'i KKK, 2'si suçiçeği, 3'ü karma, 1'i rota ve 1'i hepatit B aşısı olmuştu. Diğerlerinin olduğu aşı türü bilinmemekte idi. Akut ve kronik grupta aşı öyküsü açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).
9. Akut vakaların ortalama trombosit sayısı $17.200/\text{mm}^3$, kronik vakaların ise $24.200/\text{mm}^3$ saptandı. Kronik grupta trombosit sayısı, akut gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p : 0.00$).
10. Akut vakaların ortalama MPV değeri 9,1 fL, kronik vakaların ise 10,1 fL saptandı. Kronik grupta MPV değeri akut gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p : 0.00$).
11. Toplamda 40 hastada (%9,7) viral seroloji pozitifliği bulundu. Bunların içinde 15 hastada saptanan EBV enfeksiyonu birinci sırada idi. Serolojik testlerden; mikoplazma IgM, anti HIV, anti HCV, HbsAg, parvovirüs IgM ve EBV IgM pozitifliği açısından yapılan değerlendirilmede akut ve kronik grupta anlamlı farklılık göstermemişti ($p>0.05$). Kronik grupta anti CMV IgM pozitifliği anlamlı olarak daha azdı ($p : 0.029$).

12. Akut ve kronik gruplar arasında; ANA , anti dsDNA, antifosfolipid antikoru açısından yapılan değerlendirmede anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Kronik grupta antikardiyolipin antikor pozitifliği akut gruptan anlamlı olarak daha düşüktü ($p : 0.006$).
13. Çalışmamızda hastaların 259'una (%63,8) tanı sırasında kemik iliği incelemesi yapılmıştı. Kemik iliği aspirasyon sonucunda 252 hastada (%92,3) megakaryositler artmıştı. Kemik iliği bulguları hiçbir hastada İTP tanısını değiştirmemişti.
14. Takip süreleri boyunca hastaların 41'inde kanama bulgusu gelişmemiş olup geri kalan 368 hastanın 247'sinde minör, 5'inde hafif, 110'unda orta ve 6'sında ağır derecede kanama görülmüştü. Hastaların 6'sında İKK gelişmiş olup hiçbir hastada ölüm ile sonuçlanmamıştı.
15. Hastaların 81'ine herhangi bir tedavi uygulanmamıştı. Bunlardan 47'si (%58) kendiliğinden düzelmiş olup, 34'ü (%42) kronikleşmişti.
16. Çalışmamızda birinci basamakta verilen tedavilere (steroid, İVİG, anti D Ig) göre hastaların kronikleşme oranlarında anlamlı bir fark bulunmamıştı ($p > 0.05$).
17. Ortalama remisyon süresi 49.4 gün (en az 1 gün, en çok 6 yıl), başlangıç tedavisi olarak İVİG alanların 53.4 gün (en az 1 gün, en çok 6 yıl), steroid alanların ise 32.1 gün (en az 1 gün, en çok 2 yıl) idi.
18. Çalışmamızdaki hastalardan 1'i akut, 12'si kronik olmak üzere toplam 13 hastaya (%3,1) splenektomi uygulanmıştı. Akut olan vakaya İKK geçirmesi sebebiyle tanı anında splenektomi uygulanmıştı. Splenektomi uygulanan hastalardan 2'si (%15) splenektomi sonrası trombositopeni devam ettiği için refrakter İTP olarak kabul edilmiş, diğer 11 hastada (%85) splenektomi sonrası remisyon sağlanmıştı.
19. Hastalardan eltrombopag tedavisi alan 22 kişi (%5,3) vardı. Bu hastalardan 21'inde (%95) tedaviye tam yanıt alınmış, 1 kişide trombosit seviyeleri istenilen düzeye ulaşmamıştı. Eltrombopag kullanan 2 hastada demir eksikliği anemisi, 2 hastada trombositoz ve 2 hastada katarakt gelişmişti.
20. Çalışmaya dahil edilen hastalardan 18'ine (%4,4) rituksimab tedavisi uygulanmıştır. Bu hastaların 7'sinde (%38,8) tedaviye yanıt alınmıştı.
21. Çalışmamızda hastaların 5'ine (%1,2) siklosporin tedavisi uygulanmıştı. Belirgin fayda gören hasta olmamıştı.
22. Bir hastaya vinkristin tedavisi uygulanmış, fakat tedaviye yanıt alınamamıştı.

Sonuç olarak literatürde İTP'nin kronikleşmesinde risk faktörleri için; hastalığın başlangıç yaşının 10'dan büyük olması, kız cinsiyet, başlangıçtaki trombosit sayısının

yüksek olması, viral enfeksiyon öyküsünün olmaması ve otoimmün hastalık varlığı olarak gösterilmiştir [5]. Çalışmamızda kronikleşen grupta akut gruba göre yaşın daha büyük olduğu, başlangıçtaki trombosit sayısı ve MPV değerinin daha yüksek olduğu, viral enfeksiyon geçirme öyküsünün daha az olduğu gösterilmiştir.

İmmün trombositopenik purpura, çocukluk çağında sık karşılaşılan bir hastalık olduğundan çocuk hekimleri tarafından iyi bilinmesi gereken bir durumdur. Genellikle selim seyirli olup kendiliğinden iyileşme şansı yüksektir. Biz bu çalışmada kliniğimizde İTP tanısı almış olan vakalarımızın verilerini retrospektif olarak sunduk. Ancak çocukluk çağı İTP hastalarının klinik ve laboratuvar özelliklerinin daha iyi ortaya konulması, ülke genelinde ortak bir tanı, tedavi ve izlem protokollerinin oluşturulabilmesi için, çok merkezli prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısındayız.

KAYNAKÇA

1. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold D, 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; 113:2386-2393.
2. Devecioğlu Ö. İdiopatik trombositopenik purpura. In Neyzi O, Ertuğrul T, Pediatri, Nobel . 4. Baskı; pp:1327-1332
3. Lim JH, Kim TK , Min SH, Kim SW, Lee YH, Lee JM. Epidemiology and Viral Etiology of Pediatric Immune Thrombocytopenia through Korean Public Health Data Analysis. *J Clin Med* 2021; 10:1356.
4. Kistangari G, McCrae KR. Immune thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin* 2013. 27: 495-520.
5. ElAlfy M, Farid S, Maksoud AA. Predictors of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 54: 959-962.
6. Neunert C, Terrell DR , Arnold DM, Buchanan G , Cines DB , Cooper N, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Advances* 2019; 3: 3829-3866.
7. Behrman RE, Kliegman RM. Platelet and Blood Vessel Disorders. In: Nelson Essentials of Pediatrics. Elsevier. 17th Ed, 2004:1670-1671.
8. Machlus KR, Italiano JE. The incredible journey: From megakaryocyte development to platelet formation. *J Cell Biol* 2013; 201:785-796.
9. Periyah MH, Halim AS, Saad AZM. Mechanism action of platelets and crucial blood coagulation pathways in hemostasis. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res* 2017; 11: 319.
10. Aydoğdu S, Karaman S, Karakaş Z. Çocuklarda trombositopeniye yaklaşım. *Çocuk Dergisi* 2016; 16: 67-73.
11. McGuinn C, Bussel JB. Disorders of platelets, in Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology. Elsevier. 2016; pp. 239-278.
12. Smock K, Perkins S. Thrombocytopenia: an update. *Int J Lab Hematol* 2014. 36: 269-278.
13. Yildiz I, Ozdemir N, Celkan T, Soylu S, Karaman S, Canbolat A, et al. Initial management of childhood acute immune thrombocytopenia: single-center experience of 32 years. *Pediatr Hematol Oncol* 2015. 32: 406-414.

14. Arnold DM. Bleeding complications in immune thrombocytopenia. *Hematology, Am Soc Hematol Educ Program* 2015; 237-242.
15. Grace RF, Shimano KA, Bhat R, Neunert C, Bussel JB, Klaassen RJ et al. Second-line treatments in children with immune thrombocytopenia: effect on platelet count and patient-centered outcomes. *Am J Hematol* 2019. 94: 741-750.
16. Osman MEF. Childhood immune thrombocytopenia: clinical presentation and management. *Sudan J Paediatr* 2012;12: 27.
17. Freedman J, ITP: an overview of the conference and future directions with an abbreviated ITP history. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25: 77-84.
18. Imbach P, Kühne T. Historical aspects and present knowledge of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2002; 119, 894–900
19. Adly AAM. Pathophysiology of immune thrombocytopenic purpura: a bird's-eye view. *Egyptian J Pediatr Allergy Immunol* 2014; 12: 49-61.
20. Consolini R, Legitimo A, Caparello MC. The centenary of immune thrombocytopenia—part 1: revising nomenclature and pathogenesis. *Front Pediatr* 2016. 4: 102.
21. Kühne T, Buchanan GR, Zimmerman S, Michaels LA, Kohan R, Berchtold W, et al. A prospective comparative study of 2540 infants and children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) from the Intercontinental Childhood ITP Study Group. *J Pediatr* 2003; 143: 605-608.
22. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blachette VS, Bolton-maggs P, Bussel JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115: 168-186.
23. McMillan R. The pathogenesis of chronic immune thrombocytopenic purpura. *Semin hematology*. Elsevier, 2007;44: 3-11.
24. Taub JW, Warriar I, Holtkamp C, Beardsley DS, Lusher JM. Characterization of autoantibodies against the platelet glycoprotein antigens IIb/IIIa in childhood idiopathic thrombocytopenia purpura. *Am J Hematol* 1995; 48:104-107.
25. Ho WL, Lu MY, Hu FC, Lee CC, Huang LM, Jou ST, et al. Clinical features and major histocompatibility complex genes as potential susceptibility factors in pediatric immune thrombocytopenia. *J Formos Med Assoc* 2012; 111: 370-379.
26. Berchtold P, Müller D, Beardsley D, Fujisawa K, Kaplan C, Kekomaki R, et al. International study to compare antigen-specific methods used for the measurement of antiplatelet autoantibodies. *Br J Haematol* 1997. 96: 477-483.

27. Boshkov LK, Kelton JG, Halloran PF. HLA-DR expression by platelets in acute idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1992; 81: 552-557.
28. Ling Y, Cao XS, Yu ZQ, Luo GH, Bai X, Su J, et al. Alterations of CD4+ CD25+ regulatory T cells in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi* 2007; 28: 184-188.
29. Stasi R, Evangelista ML, Stipa E, Buccisano F, Venditti A, Amadori S. Idiopathic thrombocytopenic purpura: current concepts in pathophysiology and management. *Thromb Haemos* 2008; 99: 4-13.
30. Houwerzijl EJ, Blom NR, Want JL, Esselink MT, Koornstra JJ, Smit JW, et al. Ultrastructural study shows morphologic features of apoptosis and para-apoptosis in megakaryocytes from patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2004; 103:500-506.
31. Emmons R, Reid DM, Cohen RL, Meng G, Young NS, Dunbar CE, et al. Human thrombopoietin levels are high when thrombocytopenia is due to megakaryocyte deficiency and low when due to increased platelet destruction. *Blood* 1996;87:4068-71.
32. Kuwana M, Okazaki Y, Kaburaki J, Kawakami Y, Ikeda Y. Spleen is a primary site for activation of platelet-reactive T and B cells in patients with immune thrombocytopenic purpura. *J Immunol* 2002; 168: 3675-3682.
33. Zufferey A, Kapur R, Semple JW. Pathogenesis and therapeutic mechanisms in immune thrombocytopenia (ITP). *J Clin. Med* 2017; 6: 16.
34. Güngör T, Bilir Ö, Çulha V, Güngör A, Kara A, Azık FM. Retrospective evaluation of children with immune thrombocytopenic purpura and factors contributing to chronicity. *Pediatr Neonatol* 2019; 60: 411-416.
35. Ziakas P, Routsias JG, Giannouli S, Tasidou A, Tzioufas, Voulgarelis M. Suspects in the tale of lupus-associated thrombocytopenia. *Clin Exp Immunol* 2006; 145: 71-80.
36. Liu Y, Chen S, Sun Y, Lin Q, Liao X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of immune thrombocytopenia associated with autoimmune disease: a retrospective study. *Medicine* 2016; 95: e5565.doi: 10.1097/MD.0000000000005565
37. Shaikh H, Mewawalla P. Evans syndrome. *StatPearls Publishing* 2021.
38. Stiegler G, Stohlawetz, Brugger S, Jilma B, Vierhapper H, Höcker P, et al. Elevated numbers of reticulated platelets in hyperthyroidism: direct evidence for an increase of thrombopoiesis. *Br J Haematol* 1998; 101:656-658.

39. Ioachimescu AG, Makdissi A, Lichtin A, Zimmermen RS. Thyroid disease in patients with idiopathic thrombocytopenia: a cohort study. *Thyroid* 2007; 17: 1137-1142.
40. Hamblin TJ, Autoimmune complications of chronic lymphocytic leukemia. *Semin Oncol* 2006;33:230-239.
41. Cines DB, Liebman H, Stasi R. Pathobiology of secondary immune thrombocytopenia. *Semin Hematol* 2009;46:2-14.
42. Zucker-Franklin D, Termin CS, Cooper M. Structural changes in the megakaryocytes of patients infected with the human immune deficiency virus (HIV-1). *Am J Pathol* 1989;134: 1295.
43. Li Z, Nardi MA, Karpatkin S. Role of molecular mimicry to HIV-1 peptides in HIV-1–related immunologic thrombocytopenia. *Blood* 2005; 106: 572-576.
44. Rajan SK, Espina BM, Liebman HA. Hepatitis C virus-related thrombocytopenia: clinical and laboratory characteristics compared with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2005; 129: 818-824.
45. Aster R. Pooling of platelets in the spleen: role in the pathogenesis of. *J Clin Invest* 1966; 45: 645-657.
46. Gerhard M, Sugiyama T, Touati E. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2002; 7: 17-23.
47. Franchini M, Veneri D. *Helicobacter pylori*-associated immune thrombocytopenia. *Platelets* 2006; 17: 71-77.
48. Ikuse T, Toda M, Kashiwagi K, Maruyama K, Nagata M, Tokushima K, et al. Efficacy of *Helicobacter pylori* Eradication Therapy on Platelet Recovery in Pediatric Immune Thrombocytopenic Purpura-Case Series and a Systematic Review. *Microorganisms* 2020; 8:1457.
49. Cecinati V, Principi N, Brescia L, Giordano P, Esposito S. Vaccine administration and the development of immune thrombocytopenic purpura in children. *Hum Vaccin Immunother* 2013; 9:1158-1162.
50. Miller E, Waight P, Farrington CP, Andrews N, Stowe J, Taylor B. Idiopathic thrombocytopenic purpura and MMR vaccine. *Arch Dis Child* 2001; 84: 227-229.
51. Beeler J, Varricchio F, Wise R. Thrombocytopenia after immunization with measles vaccines: review of the vaccine adverse events reporting system (1990 to 1994). *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 88-90.

52. Amorim DM, Silveira V, Scrideli CA, Queiroz RG, Tone LG. Fcγ receptor gene polymorphisms in childhood immune thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol* 2012; 34: 349-352.
53. Cooper N, Heddle NM, Haas M, Reid ME, Lesser ML, Fleit HB, et al. Intravenous (IV) anti-D and IV immunoglobulin achieve acute platelet increases by different mechanisms: modulation of cytokine and platelet responses to IV anti-D by FcγRIIa and FcγRIIIa polymorphisms. *Br J Haematol* 2004; 124: 511-518.
54. Nomura S, Matsuzaki T, Ozaki Y, Yamaoka M, Yoshimura C, Katsura K, et al. Clinical significance of HLA-DRB1* 0410 in Japanese patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1998; 91: 3616-3622.
55. Stanworth S, Turner DM, Brown J, McCloskey D, Brown C, Provan D, et al. Major histocompatibility complex susceptibility genes and immune thrombocytopenic purpura in Caucasian adults. *Hematol* 2002; 7: 119-121.
56. Blanchette V, Carcao M. Approach to the investigation and management of immune thrombocytopenic purpura in children. *Semin Hematol* 2000;37:299-314.
57. Blanchette VS, Carcao M. Childhood acute immune thrombocytopenic purpura: 20 years later. *Semin Thromb Hemost* 2003;29:605-17.
58. Donato H, Picon A, Martinez M, Rapetti MC, Rosso A, Gomez S, et al. Demographic data, natural history, and prognostic factors of idiopathic thrombocytopenic purpura in children: a multicentered study from Argentina. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52: 491-496.
59. Yolbaş İ, Güneş A. Türkiye'nin Güneydoğu'sundaki İTP olgularının özellikleri. *Göztepe Tıp Dergisi* 2013; 28:71-78.
60. Matzdorff A, Meyer O, Ostermann H, Kiefel V, Eberl W, Kühne T, et al. Immune thrombocytopenia-current diagnostics and therapy: recommendations of a joint working group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI. *Oncol Res Treat* 2018; 41: 1-30.
61. Woerner SJ, Abildgaard CF, French BN. Intracranial hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Blood Cancer* 1981; 67: 453-460.
62. Neunert CE, Buchanan GR, Imbach P, Bolton-Maggs PH, Bennet CM, Neufeld E, 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: 4457-4462.

63. Buchanan GR, Adix L. Grading of hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr* 2002;141: 683-688.
64. Blanchette V, Bolton-Maggs P. Childhood immune thrombocytopenic purpura: diagnosis and management. *Pediatr Clin North Am* 2008; 55: 393-420.
65. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Advances* 2019; 3: 3780-3817.
66. Di Paola JA, Buchanan GR. Immune thrombocytopenic purpura. *Pediatr Clin* 2002; 49: 911-928.
67. Jubelirer SJ, Harpold R. The role of the bone marrow examination in the diagnosis of immune thrombocytopenic purpura: case series and literature review. *Clin Appl Thromb Hemost* 2002; 8:73-76.
68. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011; 117: 4190-4207.
69. Türk Hematoloji Derneği, İmmun Trombositopeni Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2011: 27-59.
70. Brighton T, Evans S, Castaldi PA, Chesterman C N, Chong BH. Prospective evaluation of the clinical usefulness of an antigen-specific assay (MAIPA) in idiopathic thrombocytopenic purpura and other immune thrombocytopenias. *Blood* 1996;88:194-201.
71. McMillan R, Wang L, Tani P. Prospective evaluation of the immunobead assay for the diagnosis of adult chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP). *J Thromb Haemost* 2003; 1: 485-491.
72. Celkan T. Changes in childhood ITP treatment and follow-up in 2011. *Turk Pediatr Arc* 2012;1 8-17.
73. Sahi PK, Chandra J. Immune Thrombocytopenia: American Society of Hematology Guidelines, 2019. *Ind Pediatr* 2020; 57: 854-856.
74. Higashigawa M, Yamamoto T, Yoshino A, et al. Evaluation of Japanese practice guidelines for newly diagnosed childhood ITP. *Pediatr Int.* 2011; doi: 10.1111/j.1442-200X.2011.03327.
75. Treutiger I, Rajantie J, Zeller B, Henter JI, Elinder G, Rosthøj S. Does treatment of newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura reduce morbidity? *Arch Dis Child* 2007; 92: 704-707.

76. Bekker E, Rosthøj S. Successful implementation of a watchful waiting strategy for children with immune thrombocytopenia. *Dan Med Bull* 2011; 58: A4252.
77. Lu KH, George JN, Vesely SK, Terrell DR. Management of primary immune thrombocytopenia, 2012: a survey of oklahoma hematologists-oncologists. *Am J Med Sci* 2014; 347:190-194.
78. Kim TO, Despotovic JM. Pediatric immune thrombocytopenia (ITP) treatment. *Annals of Blood* 2021;6:4. doi: 10.21037/aob-20-96
79. Neunert C, Noroozi N, Norman G, Buchanan G R, Goy J, Nazi I, et al. Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: a systematic review. *J Thromb Haemost.* 2015; 13: 457-464.
80. Bolton-Maggs PH, Dickerhoff R, Vora AJ. The Nontreatment of Childhood ITP (or "The Art of Medicine Consists of Amusing the Patient until Nature Cures the Disease"). *Semin Thromb Hemos* 2001; 27:269-75.
81. D'Orazio JA , Neely J, Farhoudi N, ITP in children: pathophysiology and current treatment approaches. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013; 35: 1-13.
82. Bolton-Maggs P, Moon I. Assessment of UK practice for management of acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura against published guidelines. *The Lancet* 1997; 350: 620-623.
83. Blanchette V S, Luke B, Andrew M, Sommerville-Nielsen S, Barnard D, Veber B, et al. A prospective, randomized trial of high-dose intravenous immune globulin G therapy, oral prednisone therapy, and no therapy in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *J Pediatr* 1993; 123:989-995.
84. Buchanan GR, Holtkamp CA. Prednisone therapy for children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura. A randomized clinical trial. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1984; 6:355-361.
85. Monteagudo E, Astigarraga I, Cervera A, Dasi MA, Sastre A, Berrueco R, et al. Protocol for the study and treatment of primary immune thrombocytopenia: ITP-2018. *Anales de Pediatría* 2019; 91: 127. e1-127. e10.
86. Celik M, Bulbul A, Aydogan G, Tugcu D, Can E, Uslu S, Dursun M. Comparison of anti-D immunoglobulin, methylprednisolone, or intravenous immunoglobulin therapy in newly diagnosed pediatric immune thrombocytopenic purpura. *J Thromb Thrombolysis* 2013; 35: 228-233.

87. Su Y, Xu H, Xu Y, Yu J, Dai B, Xian Y, et al. A retrospective analysis of therapeutic responses to two distinct corticosteroids in 259 children with acute primary idiopathic thrombocytopenic purpura. *Hematol* 2009; 14: 286-289.
88. Grainger JD, Bolton-Maggs PH, Elizabeth P. Response to first line treatment in childhood ITP. *Blood* 2016; 128:1372.
89. Söğüt G, Leblebisatan G, Barutçu A, Kılınc Y, Şaşmaz H. Evaluation of Pediatric Patients with Immune Thrombocytopenia Regarding Clinical Course and Treatment Response: A Retrospective Single-Center Experience. *Pediatric Practice and Research* 2020; 8: 38-42.
90. Mitka M, FDA: Thrombosis risk with immune globulin products. *JAMA* 2013; 310: 247-247.
91. Long M, Kalish L, Neufekd E, Grace RF. Trends in anti-D immune globulin for childhood immune thrombocytopenia: usage, response rates, and adverse effects. *Am J Hematol* 2012; 87:315.
92. Cheung E, Liebman HA. Anti-RhD immunoglobulin in the treatment of immune thrombocytopenia. *Biologics* 2009; 3: 57.
93. Raj AB, Immune thrombocytopenia: pathogenesis and treatment approaches. *J Hematol Transfus* 2017; 5:1-9.
94. Grainger JD, Thind S. A practical guide to the use of eltrombopag in children with chronic immune thrombocytopenia. *Pediatr Hematol Oncol* 2017; 34: 73-89.
95. Randall MM, Nurse J, Singh KP. Tranexamic Acid in a Case Report of Life-threatening Nontraumatic Hemorrhage in Immune Thrombocytopenic Purpura. *Clin Pract Cases Emerg Med* 2020; 4: 421.
96. Bafaqih H, Chehab M, Almohaimeed S, Thabet F, Alhejaily A, AlShahrani M, et al. Pilot trial of a novel two-step therapy protocol using nebulized tranexamic acid and recombinant factor VIIa in children with intractable diffuse alveolar hemorrhage. *Ann Saudi Med* 2015; 35:231-239.
97. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol* 2003; 120: 574-596.
98. Atkinson K. Thrombopoietin Receptor Agonists: Eltrombopag and romiplostim for the treatment of chronic immune thrombocytopenia purpura. *Clin J Oncol Nurs* 2019; 23 213-216.
99. Bussel JB, Miguel PG, Despotovic JM, Grainger JM, Sevilla J, Blanchette J, et al. Eltrombopag for the treatment of children with persistent and chronic immune

- thrombocytopenia (PETIT): a randomised, multicentre, placebo-controlled study. *The Lancet Haematology* 2015; 2: e315-e325.
100. Neunert CE, Rose MJ. Romiplostim for the management of pediatric immune thrombocytopenia: drug development and current practice. *Blood advances* 2019; 3: 1907-1915.
 101. Imbach P, Crowther M. Thrombopoietin-receptor agonists for primary immune thrombocytopenia. *New Engl J Med* 2011; 365: 734-741.
 102. Grainger JD, Kühne T, Hippenmeyer J, Cooper N. Romiplostim in children with newly diagnosed or persistent primary immune thrombocytopenia. *Ann Hematol* 2021; 100:2143-2154.
 103. Yozgat AK, Leblebisatan G, Akbayram S, Özel S, Karakaş Z, Erduran E, et al. Outcomes of eltrombopag treatment and development of iron deficiency in children with immune thrombocytopenia in Turkey. *Turk J Hematol* 2020; 37: 139-144.
 104. Tarantino MD, Bakshi KK, Brainsky A. Hemostatic challenges in patients treated with eltrombopag. *Platelets* 2014;25:55-61.
 105. Saleh MN, Bussel JB, Meyer O, Frederiksen H, Johnni D, Aivado M, et al. Results of Bone Marrow Examinations in Patients with Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura Treated with Eltrombopag. *Blood* 2009; 114: 1326.
 106. Perotta A. Rituxan in the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood* 1999; 94: 14.
 107. Reff ME, Carner K, Chambers KS, Chinn PC, Leonard JE, Raab R, et al. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood* 1994;83:435-45.
 108. Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, Meyer RM, Cook RJ, Sigouin C, et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Int Med* 2007;146: 25-33.
 109. Kim TO, Despotovic JM. Primary and secondary immune cytopenias: evaluation and treatment approach in children. *Hematol Oncol Clin* 2019; 33: 489-506.
 110. Serris A, Amoura Z, Canoui-Poitaine F, Terrier B, Hachulla E, Costedoat-Chalumeau, et al. Efficacy and safety of rituximab for systemic lupus erythematosus-associated immune cytopenias: A multicenter retrospective cohort study of 71 adults. *Am J Hematol* 2018; 9: 424-429.

111. Rao VK, Oliveira JB. How I treat autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Blood J Am Soc Hematol* 2011; 118:5741-5751.
112. Wilson D. Acquired Platelet Defects. *Immun Thrombocytopenic Purpura*. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders Company 2009; pp. 1557-1565.
113. Willis F, Marsh JC, Bevan DH, Killick SB, Lucas G, Griffiths R, et al. The effect of treatment with Campath-1H in patients with autoimmune cytopenias. *Br J Haematol* 2001; 114: 891-898.
114. Newland A, Provan D, Myint S. Preventing severe infection after splenectomy. *BMJ* 2005;20:417-418.
115. Singh G, Bansal D, Wright NA. Immune thrombocytopenia in children: Consensus and controversies. *Ind J Pediatr* 2020; 87: 150-157.
116. Ahn YS, Harrington WJ, Mylvaganam R, Allen LM, Pall LM. Slow infusion of vinca alkaloids in the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Int Med* 1984; 100:192-196.
117. Zhang WG, Ji L, Cao XM, Chen YX, He AL, Liu J, et al. Mycophenolate mofetil as a treatment for refractory idiopathic thrombocytopenic purpura 1. *Acta Pharmacol Sin* 2005; 26: 598-602.
118. Miano M, Ramenghi Ugo, Russo G, Rubert L, Barone A, Tucci F, et al. Mycophenolate mofetil for the treatment of children with immune thrombocytopenia and Evans syndrome. A retrospective data review from the Italian association of paediatric haematology/oncology. *Br J Haematol* 2016; 175: 490-495.
119. Chotsampancharoen T, Sripornsawan P, Duangchoo S, Wongchanchailert M, McNeil E. Predictive factors for resolution of childhood immune thrombocytopenia: experience from a single tertiary center in Thailand. *Pediatr Blood Cancer* 2017; 64: 128-134.
120. Edslev PW, Rosthoj S, Treutiger I, Rajantie J, Zeller B, Jonsson OG, et al. A clinical score predicting a brief and uneventful course of newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Br J Haematol* 2007; 138: 513-516.
121. Heitink-Pollé KM, Nijsten J, Boonacker CW, de Haas M, Bruin MC. Clinical and laboratory predictors of chronic immune thrombocytopenia in children: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2014; 124: 3295-3307.
122. Bruin M, Bierings M, Uiterwaal C, Revesz T, Bode L, Wiesman ME, et al. Platelet count, previous infection and FCGR2B genotype predict development of chronic

- disease in newly diagnosed idiopathic thrombocytopenia in childhood: results of a prospective study. *Br J Haematol* 2004; 127: 561-567.
123. Black C, Kaye JA, Jick H. MMR vaccine and idiopathic thrombocytopaenic purpura. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 55:107-111.
 124. Ahmad Z, Durrani N, Hazir T. Bone marrow examination in ITP in children: is it mandatory? *Journal of the College of Physicians and Surgeons--pakistan: JCPSP* 2007; 17: 347-349.
 125. Calpin C, Dick P, Poon A, Feldman W. Is bone marrow aspiration needed in acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura to rule out leukemia? *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152: 345-347.
 126. Yildirmak Y, Yanikkaya-Demirel G, Palanduz A, Kayaalp N. Antiplatelet antibodies and their correlation with clinical findings in childhood immune thrombocytopenic purpura. *Acta Haematol* 2005; 11: 109-112.
 127. Heitink-Pollé KM, Uiterwaal C, Porcelijn L, Tamminga RY, Smiers FJi Woerden NL, et al. Intravenous immunoglobulin vs observation in childhood immune thrombocytopenia: a randomized controlled trial. *Blood* 2018; 132: 883-891.
 128. Tarantino MD, Madden RM, Fennewald DL, Patel CC, Bertolone SJ. Treatment of childhood acute immune thrombocytopenic purpura with anti-D immune globulin or pooled immune globulin. *J Pediatr* 1999;134:21–26.
 129. Cheng G, Saleh MN, Bussel JB, Marcher C, Vasey S, Mayer B, et al. Oral eltrombopag for the long-term treatment of patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: results of a phase III, double-blind, placebo-controlled study. *Blood* 2008; 112:400.
 130. Cooper N. A review of the management of childhood immune thrombocytopenia: how can we provide an evidence-based approach? *Br J Haematol* 2014; 165: 756-767.
 131. Youssef MAS, Eldeen ES, Elsayh KI, Taha SF, Abo-elela MG. High dose dexamethasone as an alternative rescue therapy for active bleeding in children with chronic ITP: clinical and immunological effects. *Platelets* 2019; 30:886-892.
 132. Donato H, Picon A, Rapetti MC, Rosso A, Schwartzman G, Drozdowski C, et al. Splenectomy and spontaneous remission in children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47:737–739.
 133. Blanchette VS, Price V. Childhood chronic immune thrombocytopenic purpura: Unresolved issued. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25:28-33.

134. Liang Y, Zhang L, Gao J, Hu D, Ai Y. Rituximab for children with immune thrombocytopenia: a systemic review, PLoS One 2012;7:e36698.
135. Liu APY, Cheuk DKL, Lee AHY, Lee PPW, Chiang AKS, Ha SY, et al. Cyclosporin a for persistent or chronic immune thrombocytopenia in children. Ann Hematol 2016;95:1881-1886.
136. Ahn YS, Harrington WJ, Seelman RC, Eytel CS. Vincristine Therapy of Idiopathic and Secondary Thrombocytopenias. N Engl J Med 1974;291:376-380.

EKLER

EK 1 : HASTA TAKİP FORMU

AD-SOYAD:	BAŞVURU YAŞI:
TC:	AİLE ÖYKÜSÜ:
DOĞUM TARİHİ:	AŞILANMA ÖYKÜSÜ:
CİNSİYET:	VİRAL ENFEKSİYON ÖYKÜSÜ:
EK HASTALIK:	İLK ŞİKAYET:
AKRABA EVLİLİĞİ:	HASTALIK DERECEŚİ:
TANIDAN ÖNCEKİ TROMBOSİT SAYISI:	TANI ANINDA TROMBOSİT SAYISI:
KEMİK İLİĞİ ASPİRASYONU:	AKUT/PERSİSTAN/ KRONİK:
TROMBOSİT:	MPV:
HB:	LÖKOSİT:
NÖTROFİL:	LENFOSİT:
EOZİNOFİL:	CRP:
B12:	DEMİR:
FERRİTİN:	DİREKT COOMBS:
ANTİ NÜKLEER ANTİKOR:	ANTİ DS DNA:
ANTİFOSFOLİPİD ANTİKOR:	ANTİ KARDİYOLİPİN ANTİKOR:
ANTİ HIV:	HBSAG:
ANTİ HCV:	HELİCOBACTER PYLORİ:
TEDAVİ (BAŞLANDI/BAŞLANMADI):	TEDAVİYE YANIT ZAMANI:
VERİLEN TEDAVİ:	SPLENEKTOMİ:
TEDAVİ DOZU:	TEDAVİ SONRASI İSTENMEYEN REAKSİYON:
1 YIL İÇİNDE KAÇ KEZ STEROİD VERİLDİ:	1 YIL İÇİNDE KAÇ KEZ İVİG VERİLDİ:
TEDAVİ SÜRESİ:	

EK 2 : ETİK KURUL ONAYI

Tarih ve Sayı: 06.05.2021-199226



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İstanbul Tıp Fakültesi Dekanlığı



Sayı :E-29624016-050.99-199226
Konu :Prof. Dr. Serap KARAMAN hk.

Sayın Prof. Dr. Serap KARAMAN
Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı

İlgi : Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalının 15/04/2021 gün ve 176890 sayılı yazısı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Dr. Büşra SOYSAL' ın yürüteceği 2021/696 dosya numaralı "İstanbul Tıp Fakültesinde İmmun Trombositopenik Purpura (İTP) Tansı ile Takip ve Tedavi Edilen Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi" başlıklı çalışma, kurulumuzun 16/04/2021 tarih ve 09 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. Ali Yağız ÜRESİN
Kurul Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu :BSMMR00V9Z Pin Kodu :48972

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/istanbul-universitesi-ebys>

İstanbul Tıp Fakültesi Dekanlığı Çapa/Fatih/İSTANBUL

Tel : 0 212 414 21 38/414 20 00-31561 Faks : 0 212 414 21 38 / 635 11 93

e-posta : itf-dekanlik@istanbul.edu.tr Elektronik Ağ : <http://istanbulip.istanbul.edu.tr>

Keş Adresi: istanbuluniversitesi@hs01.kep.tr

Bilgi için : Cihan KILIÇ

Dahili : 31346



Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

EK 3 : ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Buşra SOYSAL

Doğum Tarihi: 12.11.1992

Çalışılan Pozisyon: Tıpta Uzmanlık Öğrencisi,
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD

Telefon: +90 536 675 24 44

E-mail: soysalbusra11@gmail.com

Eğitim Bilgileri

2018-(Güncel) Tıpta Uzmanlık Öğrencisi, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

2010 - 2017 Tıp Eğitimi, Bezmialem Üniversitesi Tıp Fakültesi

2006 - 2010 Lise, Beylikdüzü Fen Lisesi