



T. C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DR. BEHÇET UZ ÇOCUK HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İMMÜN TROMBOSİTOPENİLİ ÇOCUKLARDA YAŞAM
KALİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Tezcan Özbay

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İZMİR / 2021



T. C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DR. BEHÇET UZ ÇOCUK HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İMMÜN TROMBOSİTOPENİLİ ÇOCUKLARDA YAŞAM
KALİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Tezcan Özbay

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Tuba Hilkey Karapınar

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İZMİR / 2021

TEŐEKKÜR

Tezimin her aŐamasında engin bilgi birikimi ve tecrübelerini her zaman bana aktaran, her daim yanımda olan, Őefkatle, anlayıŐla ve titizlikle bana yol gÖsteren ve inanan, beraber alıŐma Őansına eriŐtiĐim, bana her zaman pozitif enerji veren sevgili tez danıŐmanım saygıdeğer Doç. Dr. Tuba HİLKEY KARAPINAR'a,

Bu gÖnlere gelmemde üzerimde emeği olan, eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinin değerli klinik hocalarım ve uzman doktorlarına,

ocuk Kliniği'nde uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıŐmaktan mutluluk duyduğum değerli eŐkideimlerim "DreameŐkidems" grubuna ve diğer asistan arkadaşlarıma, tÖm hemsire ve personelimize,

Bana yaşam enerjisi veren, hayatımı renklendiren ve anlamını arttıran pamuk kalpli biricik eŐim Őermin'ime,

Tez sÖrecinde motivasyon kaynağım olan, gÖlÖŐüyle içimi ısıtan, canımdan çok sevdiğim kızım KÖbra'ma,

BugÖnlere ulaŐmamda bÖyÖk emekleri olan desteğini hiçbir zaman esirgemeyen annem, babam ve kardeŐime,

TeŐekkÖr ve ŐÖkranlarımı Sunarım...

Dr. Tezcan ÖZBAY

İzmir - 2021

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|------------|
| KISALTMALAR | i |
| TABLolar LİSTESİ | ii |
| ŞEKİLLER LİSTESİ | iv |
| ÖZET | v |
| ABSTRACT | vii |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 3 |
| 2.1. TROMBOSİTOPENİ | 3 |
| 2.1.1. Trombosit ve Fonksiyonları | 3 |
| 2.1.2. Trombositopeni Tanımı ve Nedenleri | 4 |
| 2.2. İMMÜN TROMBOSİTOPENİ | 7 |
| 2.2.1. İmmün Trombositopeni Tanımı ve Tarihçesi | 7 |
| 2.2.2. Epidemiyoloji..... | 8 |
| 2.2.3. Patofizyoloji..... | 9 |
| 2.2.3.1. Patofizyolojiye Genel Bakış..... | 9 |
| 2.2.3.2. Trombosit ve megakaryositlerdeki otoantikörlerin etkisi | 10 |
| 2.2.3.3. Kompleman sisteminin rolü | 10 |
| 2.2.3.4. Antijen sunan hücrelerin rolü:..... | 10 |
| 2.2.3.5. Sitotoksik hücrelerin rolü | 12 |
| 2.2.3.6. Foliküler T hücreleri | 12 |
| 2.2.3.7. Genetik yatkınlık | 13 |
| 2.2.3.8. Çevresel Faktörler | 14 |
| 2.2.4. İmmün Trombositopeninin Klinik Özellikleri | 15 |
| 2.2.4.1. Kanamanın Özellikleri | 15 |
| 2.2.4.2. Klinik Sınıflama | 17 |
| 2.2.5. Tanı ve Ayırıcı Tanı | 18 |
| 2.2.6. Laboratuvar Bulguları | 19 |
| 2.2.7. Tedavi | 21 |
| 2.2.7.1. Tedavide Temel İlkeler | 21 |
| 2.2.7.2. Tedavi Seçenekleri | 22 |

| | |
|--|-----------|
| 2.2.7.2.1. İTP’de Birinci Basamak Tedaviler | 23 |
| 2.2.7.2.1.1. İntravenöz İmmünglogulin (İVİG) | 23 |
| 2.2.7.2.1.2. Kortikosteroidler | 24 |
| 2.2.7.2.1.3. İntravenöz Anti-D İmmunoglobulin | 25 |
| 2.2.7.2.2. İTP’de İkinci Basamak Tedaviler..... | 27 |
| 2.2.7.2.2.1. Trombopoietin Reseptör Agonistleri (TPO-RA’lar) | 27 |
| 2.2.7.2.2.2. Rituksimab | 28 |
| 2.2.7.2.2.3. Diğer 2. Basamak Tedaviler | 28 |
| 2.2.7.2.2.4. Splenektomi | 30 |
| 2.2.7.3. Acil durumlarda tedavi..... | 31 |
| 2.2.7.4. Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi..... | 31 |
| 2.2.8. Prognoz | 32 |
| 2.2.9. İTP’de Yaşam Kalitesi | 33 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM..... | 34 |
| 3.1. ARAŞTIRMANIN YERİ VE ZAMANI..... | 34 |
| 3.2. ARAŞTIRMANIN EVRENİ..... | 34 |
| 3.3. ÇALIŞMAYA DÂHİL ETME KRİTERLERİ..... | 34 |
| 3.4. ÇALIŞMADAN DIŞLAMA KRİTERLERİ..... | 34 |
| 3.5. ETİK KURUL VE KURUM İZİNLERİ | 35 |
| 3.6. VERİLERİN TOPLANMASI VE VERİ TOPLAMA ARACI..... | 35 |
| 3.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZ | 36 |
| 3.8. KİDDY-KINDL, KİD-KINDL VE KİDDO-KINDL ANKETLERİ | 37 |
| 3.9. ÇIKAR ÇATIŞMASI | 38 |
| 3.10. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI | 38 |
| 3.11. ÇALIŞMA TASARIMI VE BENZERLİK ORANI | 38 |
| 4. BULGULAR | 39 |
| 4.1. TANIMLAYICI İSTATİSTİKLER | 39 |
| 4.1.1. Demografik Özellikler | 39 |
| 4.1.2. Tanıların Dağılımı..... | 42 |
| 4.1.3. Semptomlar ve Fizik Muayene Bulguları | 43 |
| 4.1.4. Laboratuar Bulguları | 44 |
| 4.1.5. Tedavide Kullanılan İlaçlar ve Splenektomi..... | 45 |
| 4.1.6. Hastaların Hastaneye Başvuru Sıklığı | 45 |
| 4.1.7. Hastaların KINDL Yaşam Kalitesi Puanları..... | 46 |

| | |
|--|-----------|
| 4.2. YAŞAM KALİTESİ İSTATİSTİKLERİ | 46 |
| 4.2.1. Hastaların Cinsiyetlerine Göre KINDL Puanları | 47 |
| 4.2.2. Hastaların Yaş Gruplarına Göre KINDL Puanları | 48 |
| 4.2.3. Hastaların Tanı Yaşlarına Göre KINDL Puanları | 49 |
| 4.2.4. Hastaların Klinik Seyrine Göre KINDL Puanları | 50 |
| 4.2.5. Hastaların Semptom Sıklığına Göre KINDL Puanları | 51 |
| 4.2.6. Hastaların Laboratuar Bulgularına Göre KINDL Puanları | 53 |
| 4.2.7. Hastaların Tedavide Kullanılan İlaçlara Göre KINDL Puanları | 55 |
| 4.2.8. Hastaların Hastaneye Başvuru Sıklığına Göre KINDL Puanları | 60 |
| 4.2.9. KINDL Çocuk ve KINDL Ebeveyn Puanları Arasındaki İlişki | 61 |
| 5. TARTIŞMA | 62 |
| 6. SONUÇLAR | 67 |
| 7. KAYNAKLAR | 69 |

KISALTMALAR

| | |
|-----------------|------------------------------------|
| Anti-D | Anti-Rh İmmünglobülin |
| ASH | Antijen Sunan Hücre |
| DH | Dendritik Hücre |
| EBV | Ebstein Barr Virüsü |
| Gp | Glikoprotein |
| H.pylori | Helicobacter Pylori |
| HIV | İnsan İmmun Yetmezlik Virüsü |
| IV | Intravenöz |
| İViG | Intravenöz İmmünglobulin |
| İKK | İntrakranial Kanama |
| İTP | İmmün Trombositopeni |
| S.B.Ü. | Sağlık Bilimleri Üniversitesi |
| Tfh | Foliküler T Yardımcı Hücreleri |
| TNF | Tümör Nekrozis Faktör |
| TPO | Trombopoetin |
| TPO-RA | Trombopoietin Reseptör Agonistleri |

TABLolar LİSTESİ

| | |
|--|----|
| Tablo 1: Çocuklarda Trombositopeninin Patofizyolojik Sınıflandırılması..... | 5 |
| Tablo 2: İmmün Trombositopeninin Tarihçesi | 8 |
| Tablo 3: Pediatrik İTP’de Kanama Skoru | 16 |
| Tablo 4: Akut Ve Kronik İmmün Trombositopenik Purpuranın Özellikleri | 17 |
| Tablo 5: Sekonder İmmun Trombositopeni Nedenleri | 18 |
| Tablo 6: İmmun Trombositopeniye Yol Açan İlaçlar..... | 19 |
| Tablo 7: İTP’li Çocuklarda Uygulanan Tedaviler..... | 23 |
| Tablo 8: Akut İTP Tedavisinde Kullanılan İlaçların Karşılaştırılması | 26 |
| Tablo 9: İmmün Trombositopenide Tedaviye Yanıt Tanımlamaları | 31 |
| Tablo 10: İTP’nin Kronikleşmesinde Yüksek-Düşük Olasılık İle İlişkili Faktörler . | 33 |
| Tablo 11: Hastaların Yaş Gruplarına ve Cinsiyetlerine Göre Dağılımı | 39 |
| Tablo 12: Hastaların Tanı Yaşlarına ve Cinsiyetlerine Göre Dağılımı..... | 41 |
| Tablo 13: Hastaların Demografik Özellikleri..... | 41 |
| Tablo 14: Hastaların Klinik Seyrine Göre Dağılım Yüzdesi | 42 |
| Tablo 15: Hastalarda Peteşi Görülme Sıklığı..... | 43 |
| Tablo 16: Hastalarda Mukozal Kanama Görülme Sıklığı..... | 43 |
| Tablo 17: Hastaların Klinik Seyrine Göre Tanı Anındaki Trombosit Sayıları | 44 |
| Tablo 18: Hastaların İzlemdeki Trombosit Sayıları..... | 44 |
| Tablo 19: Hastaların Aldığı Medikal Tedaviler ve Splenektomi | 45 |
| Tablo 20: Hastaların Hastaneye Başvuru Sıklığı | 45 |
| Tablo 21: Hastaların KINDL Çocuk ve Ebeveyn Yaşam Kalitesi Puanları | 46 |
| Tablo 22: Hastaların Klinik Seyrine Göre KINDL Çocuk ve Ebeveyn Puanları..... | 46 |
| Tablo 23: Hastaların Cinsiyetlerine Göre KINDL Puanı Analizi | 47 |
| Tablo 24: Hastaların Yaş Gruplarına Göre KINDL Puanı Analizi | 48 |
| Tablo 25: Hastaların Tanı Yaşlarına Göre KINDL Puanı Analizi | 49 |
| Tablo 26: Hastaların Klinik Seyrine Göre KINDL Puanı Analizi | 50 |
| Tablo 27: Hastaların Peteşi Sıklığına Göre KINDL Puanı Analizi..... | 51 |

| | |
|--|----|
| Tablo 28: Hastaların Mukozal Kanama Sıklığına Göre KINDL Puanı Analizi..... | 52 |
| Tablo 29: Hastaların Tanıdaki Trombosit Sayılarına Göre KINDL Puanı Analizi... | 53 |
| Tablo 30: Hastaların İzlemdeki Trombosit Sayısına Göre KINDL Puanı Analizi ... | 54 |
| Tablo 31: Tedavisiz Hastalar ile Tedavi Alan Hastaların KINDL Puanı Analizi..... | 55 |
| Tablo 32: Sadece İVİG Tedavisi Alan Hastalar ile Çoklu Tedavi Alan Hastaların KINDL Puanı Analizi | 56 |
| Tablo 33: Sadece İVİG Tedavisi Alan Hastalar ile İVİG ve Steroid Tedavisi Alan Hastaların KINDL Puanı Analizi | 57 |
| Tablo 34: Steroid Tedavisi Alan Hastalar ile Almayan Hastaların KINDL Puanı Analizi | 58 |
| Tablo 35: Birinci Basamak Tedavi Alan Hastalar İle İkinci Basamak Tedavi Alan Hastaların KINDL Puanı Analizi | 59 |
| Tablo 36: Hastaların Hastaneye Başvuru Sıklığına Göre KINDL Puanı Analizi | 60 |
| Tablo 37: KINDL Çocuk ve KINDL Ebeveyn Puanları Arasındaki İlişki | 61 |

ŞEKİLLER LİSTESİ

| | |
|---|----|
| Şekil 1: İTP’de Patogenetik Mekanizmalar | 9 |
| Şekil 2: Hastaların Yaş Gruplarına Göre Yüzdelerik Dağılımı | 40 |
| Şekil 3: Hastaların Yaş Grupları ve Cinsiyetlerine Göre Dağılımı | 40 |
| Şekil 4: Hastaların Klinik Seyrine ve Cinsiyetlerine Göre Dağılımı..... | 42 |



ÖZET

Amaç: İmmün trombositopeni (İTP), trombositlere karşı oluşan oto-antikorların trombositlerin yaşam sürelerini kısaltması sonucu gelişen ve trombositopeni ile seyreden edinsel bir hastalıktır. Trombositopeninin derecesine göre kanama bulguları (sıklıkla purpurik deri lezyonları, mukozal kanamalar) gelişir.

İmmün trombositopeni hastalarının hem hastalığın doğası gereği hem de kullandıkları ilaçlar nedeniyle günlük yaşamlarında koruyucu önlemler almaları gerekmektedir. Zorlu fiziksel aktivitelerden, ağır ve sakatlanma riski olan sporlardan uzak durmaları gerekmektedir. Bu da İTP tanılı hastaların hem fiziksel hem psiko-sosyal hem de eğitim yaşantılarını kısıtlayıp belirli ölçüde etkilemektedir. Hastalara yönelik alınan bu koruyucu önlemler ve her atakta tedavi için hastane başvuruları İTP’li çocukların yaşam kalitesini kısıtlamaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi grubu yaşam kalitesini; ‘Hastanın, hem içinde yaşadığı kültürel yapı ve değerler sistemi bağlamında, hem de kendi amaçları, beklentileri, standartları ve endişeleri açısından, yaşamdaki durumu ile ilgili kişisel algısı’olarak tanımlamaktadır. Bu bağlamda, araştırmamızda İTP hastalarında hastalığa ve tedavi stratejilerine ait hangi faktörlerin, çocuğun yaşam kalitesini etkilediğinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çocuk Hematoloji polikliniğinde İTP tanısı ile son bir yılda takibine devam edilmekte olan 4-17 yaş arası hastaların yaşam kalitesi düzeyini değerlendirmek amacıyla çocuğa ve ebeveynine yaş grubuna uygun şekilde KINDL anketleri uygulanmıştır.

Bulgular: Çalışmaya 16’sı (%53,30) kız, 14’ü (%46,70) erkek olmak üzere 30 hasta alındı (kız/erkek oranı: 1,14). Hastaların ortalama yaşı $10,40 \pm 4,00$ yıl, tanı yaşı $6,50 \pm 3,80$ yıl olarak saptandı. Hastaların ikisi (%6,67) akut İTP, dördü (%13,33) persistan İTP, 24’ü (%80,00) kronik İTP olarak saptandı. Hastaların tanı anındaki trombosit sayıları ortalama $17,87 \pm 19,02 \times 10^9/L$ ($1-72 \times 10^9/L$) olarak saptanmıştır. Hastaların üçününün (%10,00) izlemdeki trombosit sayısı $<20 \times 10^9/L$, sekizinin (%26,67) $20-50 \times 10^9/L$, 19’unun (%63,33) $>50 \times 10^9/L$ saptanmıştır.

Hastaların beşi (%16,67) hiç tedavi almadan izlenmiştir. 25 hastaya (%83,33) en az bir kez İVİG tedavisi uygulandığı görülmüştür. Hastaların 15'ine (%50,00) steroid tedavisi uygulandığı görülmüştür. Beş hastaya (%16,67) ikinci basamak ilaç tedavisi, iki hastaya da (%6,67) splenektomi yapıldığı saptanmıştır. Hastaların 21'inin (%70,00) tedavi için hastaneye başvuru sıklığı altı aydan daha nadir, dokuzunun (%30,00) altı ay ve daha sık olarak bulunmuştur. Hastaların KINDL çocuk puanları 100 üzerinden ortalama $83,39 \pm 7,72$ (65,00-94,44) puan, KINDL ebeveyn puanları 100 üzerinden ortalama $78,70 \pm 9,34$ (58,30-96,15) puan olarak hesaplanmıştır.

Altı yaşından sonra tanı koyulan hastaların KINDL çocuk puanları, altı yaş ve öncesinde tanı koyulan hastalara göre belirgin düşük ($p=0,025$) saptanmıştır. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Akut ve Persistan İTP tanılı hastaların KINDL ebeveyn puanları, kronik İTP tanılı hastalara göre belirgin düşük ($p=0,043$) saptanmıştır. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bakılan diğer parametrelerde istatistiksel bir fark saptanmamıştır.

Sonuç: Bu çalışmada hastalığın altı yaşından sonra ortaya çıkmasının çocuğun yaşam kalitesini daha çok düşürdüğü, hastalığın akut ve persistan döneminde yaşam kalitesinin daha fazla etkilendiği, kronik İTP hastalarında yaşam kalitesinin daha yüksek olduğu görülmüştür.

İTP'li hastalarda yaşam kalitesinin yükseltilebilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: İmmün Trombositopeni, Çocukluk Çağı, Yaşam Kalitesi

ABSTRACT

Aims: Immune thrombocytopenia (ITP) is an acquired disease with thrombocytopenia that develops as a result of auto-antibodies against platelets and shortening the life span of platelets. Bleeding findings (often purpuric skin lesions, mucosal bleeding) develop according to the degree of thrombocytopenia.

Immune thrombocytopenia patients should take preventive measures in their daily lives both due to the nature of the disease and the drugs they use. They should stay away from strenuous physical activities, heavy and injurious sports. This restricts affects physical, psycho-social and educational lives of patients with ITP to a certain extent. These preventive measures for patients and hospital applications for treatment in every attack, limit the quality of life of children with ITP.

World Health Organization Quality of Life group defines quality of life as "the patient's personal perception of the situation in life, both in the context of the cultural structure and value system in which he lives, as well as in terms of his own goals, expectations, standards and concerns". In this context, it was aimed to determine the factors related to disease and treatment strategies which affect the quality of life of ITP patients.

Materials&Methods: KINDL questionnaires were applied to the child and his parents in accordance with the age group in order to evaluate the quality of life of the patients between the ages of 4-17 who are being followed up for the last year with a diagnosis of ITP in the Pediatric Hematology outpatient clinic.

Results: Thirty patients (16 (53.30%) girls and 14 (46.70%) boys) were included in the study (male / female ratio: 1.14). The mean age of the patients was 10.40 ± 4.00 years, and the age at diagnosis was 6.50 ± 3.80 years. Of the patients, two (6.67%) were diagnosed as acute ITP, four (13.33%) as persistent ITP, and 24 (80.00%) as chronic ITP. The mean platelet count of the patients at the time of diagnosis was found as $17.87 \pm 19.02 \times 10^9/L$ ($1-72 \times 10^9/L$). At follow up thrombocyte count was $<20 \times 10^9/L$ of three (10.00%), $20-50 \times 10^9/L$ of eight (26.67%) and $> 50 \times 10^9/L$ for 19 (63.33%) of the patients.

Five (16.67%) of the patients were followed up without any treatment. It was observed that 25 patients (83.33%) received IVIG treatment at least once. It was observed that 15 (50.00%) of the patients were given steroid treatment. It was found that five patients (16.67%) needed second line medication, and two patients (6.67%) had splenectomy. The frequency of admission to hospital for treatment was found less than six months in 21 (70.00%) of the patients and more than six months in nine (30.00%) of the patients. The KINDL child scores of the patients were calculated as 83.39 ± 7.72 (65.00-94.44) points out of 100, and KINDL parent scores were calculated as 78.70 ± 9.34 (58.30-96.15) points out of 100.

The KINDL child scores of patients who are diagnosed after six years of age were significantly lower ($p=0.025$) compared to patients who are diagnosed at age six and earlier. The difference between groups was found statistically significant. The KINDL parental scores of patients with acute and persistent ITP were found significantly lower ($p=0.043$) compared to patients with chronic ITP. The difference between groups was found statistically significant. There was no statistical difference in other parameters examined.

Conclusion: In this study, it was observed that ITP reduces the child's quality of life more if the onset of the disease is older than six of age, in the acute and persistent periods of the disease. The quality of life is higher in patients with chronic ITP. To increase the quality of life in patients with ITP more studies are required.

Key Words: Immune Thrombocytopenia, Childhood, Quality of Life

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İmmün trombositopeni (İTP), trombosit sayısında azalma ve buna bağlı olarak kanama riskinde artışla karakterize, otoimmün bir hastalıktır (1). İTP’de periferik kandaki trombositlerin azalması, kemik iliğinden megakaryosit yapımını uyarıcı etki yapar. Fakat nadir olarak antitrombosit antikörler megakaryosit yapımını da etkileyerek, kemik iliğinde megakaryosit sayısını da azaltabilir veya trombosit üretimini hasara uğratabilir (2). Sağlıklı bir bireyde normal trombosit sayısı 150.000/mm³’ün üzerindedir. Bununla birlikte bazı topluluklarda herhangi bir hastalığı olmayan insanlarda da trombosit sayısı 100.000-150.000/mm³ arasında dağılım göstermekte, bu trombosit sayılarıyla hiçbir klinik bulgu görülmemektedir. Dahası, bu insanlarda ağır trombositopeni oluşma ihtimali de düşüktür. Bu nedenle trombositopeni eşik değeri 100.000/mm³ olarak kabul edilmiştir (3,4).

Çocuk hastalarda İTP çoğunlukla kısa sürelidir, hastaların üçte ikisinden daha fazlası altı ay içinde iyileşir. Semptom ve bulgular hastadan hastaya değişkenlik gösterir. Çoğu hastada hiçbir belirti görülmezken veya sadece hafif morarma görülürken, gastrointestinal kanama, yaygın cilt kanaması ve mukozal kanama veya intrakraniyal kanama (İKK) gibi önemli kanamalar daha az hastada gözlenir (5). Çocuklarda İTP çoğunlukla bir enfeksiyöz hastalığı veya aşılamaı takiben akut olarak kendini gösterir ve kısa süre içerisinde kendiliğinden düzelir. Buna karşın, erişkin yaş grubunda İTP genellikle kronik gidişatlı bir hastalıktır. Bu nedenle erişkinlerde ve çocuklarda tedavi seçenekleri birbirinden farklıdır (6–8).

Çocukluk çağında İTP genellikle 1-9 yaş aralığında görülürken, 1-6 yaş aralığında pik yapmaktadır. Görülme sıklığı yaklaşık 100.000’de 4,0-5,3 tür (9). İTP hastalığının süresine göre akut, persistan ve kronik olarak sınıflandırılır. Akut İTP ilk tanıyı takip eden üç aylık dönemi ifade eder. Persistan İTP, tanıdan sonraki 3-12 aylık dönem olup kendiliğinden iyileşmeyen veya tedavi kesildiğinde remisyonunda duramayan hastaları ifade etmektedir. 12 aydan daha uzun süren İTP ise kronik İTP olarak isimlendirilir (8).

İmmün trombositopeni hastalarının %85'inde trombosit sayıları ilk 6 ayda normal değerlerine yükselirken, %15'inde ise persistan İTP şeklinde devam eder. Hastaneye başvuru nedeni olarak en sık akut başlayan ekimoz, peteşi ve purpura görülmekte iken semptomu olan hastalarda en sık görülen şikâyet mukozal minör kanamalardan kaynaklanan epistaksisdir (10). Çok büyük oranda öykü, fizik muayene, tam kan sayımı ve periferik yayma incelemesi ile hastalara tanı konulabilmektedir. Kemik iliği (Kİ) incelemesi yapıldığında megakaryosit sayısı normal veya artmış olarak bulunur (9,11).

Çocukluk çağındaki İTP'de genellikle tedavi ihtiyacı yoktur. Hastaların %80'i 4-8 haftada spontan iyileşir. Ciddi kanama bulguları olan, trombosit sayısı $20.000/mm^3$ 'den düşük olan olgularda tedavi ihtiyacı ortaya çıkmaktadır (10,12). İTP hastalarında birinci basamak tedavi olarak intravenöz immünglobulin (İVİG), kortikosteroid ve Anti-D kullanılır (2,13). İVİG verilen hastalarda, kortikosteroid verilen veya hiç tedavi verilmeyen hastalara nazaran trombosit sayısının daha hızlı yükseldiği gösterilmiştir (14). Tedaviye cevap alınamayan hastalarda, hastanın kliniği ve ek hastalıkları da göz önünde bulundurularak, trombopoetin reseptör 2 agonistleri (TPO-RA), ritüksimab, siklosporin, dapsone, azotioprin, siklofosfamid gibi tedaviler tercih edilebilir. Tedavide ikinci basamakta splenektomi düşünülebilir. Çocuklarda spontan remisyon şansının erişkinlere göre daha fazla olması ve splenektomi sonrası kapsüllü bakteri enfeksiyonlarının daha çok görülmesi sebebiyle çocuklarda splenektomi tercih edilme oranı düşüktür (11,12,15).

Bu araştırmada S.B.Ü. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Ve Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji polikliniğinde takibine devam edilmekte olan 4-17 yaş arası İTP tanımlı çocuklarda, hastalığa ve tedavi sürecine ait faktörlerin, çocuğun yaşam kalitesi üzerine etkilerinin belirlenmesi ve yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkisi bulunan faktörlerin ortadan kaldırılarak veya azaltılarak, çocuğun yaşam kalitesinin artırılması amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TROMBOSİTOPENİ

2.1.1. Trombosit ve Fonksiyonları

Hemostazda kritik bir rolü olan trombositler vasküler endotel hasarı olduğunda subendotele tutunarak primer hemostazı başlatırlar. Primer hemostaz bozulduğunda kanama artar (16). Her yaş için vasküler dolaşımdaki normal trombosit sayısı 150.000-400.000/mm³ arasında değişkenlik göstermektedir. Vücuttaki toplam trombositlerin üçte ikisini dolaşımdaki trombositler oluşturur iken üçte biri dalakta bulunur (17).

Trombositlerin büyüklükleri, 1-4 µm'dir. Ortalama trombosit hacmi 8,9±1,5 fl'dir. Trombositlerin büyüklükleri belirgin bir heterojenite gösterir ve bu heterojenitenin iki nedenden kaynaklandığı düşünülmektedir: Birincisi, trombositlerin yaşlandıkça parçalanması, granül içeriklerinin ve/veya membran proteinlerinin kaybolmasıyla daha küçük hale gelmesidir. İkincisi ise megakaryositlerin farklı büyüklükte trombosit üretmesidir (18).

Trombopoetin (TPO) trombosit üretimini kontrol eden ana hormondur. TPO seviyesi trombosit sayısı ve megakaryosit kitlesi ile ters orantılıdır. Azalmış megakaryopoez ile ilişkili trombositopenik durumlarda TPO en yüksek seviyeye ulaşırken, artmış trombosit üretimi durumlarında değişkenlik gösterebilmektedir (19).

Trombositler, hasarlanmış endotele ve diğer trombositlere tutunarak içerdiği granüllerin salınımı ile primer hemostazı başlatırlar. Endotel hasarıyla önce vazokonstriksiyon oluşarak, kollajen açığa çıkması, adenosin difosfat, tromboxan A₂, serotonin salınımı ve yeni trombosit aktivasyonu olur. Trombosit yüzeyindeki glikoprotein IIb-IIIa'yı (GPIIb-IIIa) bağlayan fibrinojen aracılı agregasyon ve son olarak trombosit tıkaçı oluşumu ile primer hemostaz sağlanır (20).

2.1.2. Trombositopeni Tanımı ve Nedenleri

Trombosit sayısının $150.000/\text{mm}^3$ 'ün altında olması trombositopeni olarak adlandırılır (16). Trombositopeni hafif ($100-150.000/\text{mm}^3$), orta ($50-100.000/\text{mm}^3$) ve ağır ($<50.000/\text{mm}^3$) olmak üzere 3 grupta sınıflandırılır (21).

Trombositopenide kanama tipik olarak cildi ve mukozal membranları etkiler. Peteşi, purpura, ekimoz, kesi veya vasküler girişim yerinden uzamış kanama, epistaksis, gastrointestinal kanama, hematüri, menoraji ve nadiren İKK görülebilir. Trombosit sayısı $20.000/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmediği sürece ciddi spontan kanama beklenmez (16).

Trombositlerin kemik iliğinde yetersiz yapımına, retiküloendotelial sistemde aşırı yıkımına veya dalak gibi bir organda göllenerek dolaşımdan çekilmelerine bağlı olarak trombositopeni gelişebilir (22). Buna göre trombositopeninin patofizyolojik sınıflandırması yapılır. Çocukluk çağındaki trombositopeninin patofizyolojik sınıflaması Tablo 1'de verilmiştir (2).

Tablo 1: Çocuklarda Trombositopeninin Patofizyolojik Sınıflandırılması

| I. Artmış Trombosit yıkımı: (Kemik iliğinde normal ya da artmış megakaryositler, megakaryositik trombositopeni) | |
|--|---|
| <p>A. İmmün Trombositopeniler:</p> <p>1. İdiyopatik a. İmmün trombositopenik purpura</p> <p>2. Sekonder a. Enfeksiyona sekonder (HIV, CMV, EBV, su çiçeği, kızamık, kızamıkçık, tifo, hepatit, parvovirüs B19, tüberküloz, kabakulak, boğmaca) b. İlaç kullanımı ile tetiklenen c. Transfüzyon sonrası purpura d. Otoimmün hemolitik anemi e. Sistemik lupus eritematozus f. Hipertiroidizm g. Lenfoproliferatif hastalıklar</p> <p>3. Neonatal immün trombositopeniler a. Neonatal otoimmün trombositopeni b. Neonatal alloimmün trombositopeni c. Eritroblastosis fetalis</p> | <p>B. Non-immün trombositopeniler:</p> <p>1. Trombosit tüketimine bağlı a. Mikroanjiyopatik hemolitik anemiler: Hemolitik üremik sendrom, trombotik trombositopenik purpura b. Dissemine intravasküler koagülasyon c. Virüslere bağlı hemofagositik sendrom d. Kasabach-Merritt sendromu e. Siyanotik kalp hastalıkları</p> <p>2. Trombosit yıkımına bağlı a. İlaç kullanımı (ristotetin, protamin sülfat, bleomisin, vs.) b. Sol ventrikül çıkış obstrüksiyonu c. Enfeksiyonlar d. Kardiyak (prostetik kalp kapağı, intrakardiyak defekt tamiri, sol ventrikül çıkış obstrüksiyonu) e. Malign hipertansiyon</p> |
| II. Trombosit dağılım bozuklukları ya da periferde göllenme: | |
| <p>A. Hipersplenizm: Portal hipertansiyon, Gaucher hastalığı, konjenital siyanotik kalp hastalığı, neoplazi, enfeksiyon)</p> | <p>B. Hipotermi</p> |

Tablo 1: Çocuklarda Trombositopeninin Patofizyolojik Sınıflandırılması (devamı)

| III. Azalmış trombosit üretimi: (Kemik iliğinde azalmış megakaryositler, amegakaryositik trombositopeni) | |
|---|--|
| <p>A. Hipoplazi/Megakaryositlerin baskılanması:</p> <p>1. İlaçlar: Klorotiazid, östrojen deriveleri, etanol, tolbutamid, vb.)</p> <p>2. Konstitüsyonel a. Trombositopeni-radius yokluğu/TAR sendromu b. Konjenital amegakaryositik trombositopeni c. Radio-ulnar sinostoz ile görülen amegakaryositik trombositopeni d. Trombositopeni-korpus kallozum agenezisi sendromu e. Paris-Trousseau sendromu f. Konjenital Rubella sendromu g. Trizomi 13-18</p> <p>3. Etkisiz trombopoez a. Megaloblastik anemiler (folat ve vitamin B12 eksikliği) b. Ağır demir eksikliği anemisi c. Ailesel trombositopeniler d. Paroksizmal noktürnal hemoglobinüri</p> <p>4. Kontrol mekanizması bozuklukları a. Trombopoietin eksikliği b. Tidal trombosit disgenezisi c. Siklik trombositopeniler</p> <p>5. Metabolik bozukluklar a. Metilmalonik asidemi b. Ketotik glisinemi c. Holokarboksilaz sentetaz eksikliği d. İsovalerik asidemi e. İdiyopatik hiperglisinemi f. Hipotiroidili annelerden doğan çocuklar</p> | <p>6. Hereditör trombosit bozuklukları a. Bernard-Soulier sendromu b. May Hegglin anomalisi ve diğer <i>MYH-9</i> gen defekti hastalıkları c. Wiskott-Aldrich sendromu d. Saf cinsiyete bağlı trombositopeni e. Akdeniz trombositopeni</p> <p>7. Edinsel aplastik bozukluklar a. İdiyopatik b. İlaçların indüklediği (antineoplastik ajanlar, benzen, organik ve inorganik arsenik, mesantoin, tridion, antitiroidler, antidiabetikler, antihistamikler, fenil-butazon, insektisidler, altın bileşikleri; idiyosenkrazi: kloramfenikol) c. Radyasyonun indüklediği d. Viral enfeksiyonlara bağlı (HIV, EBV, hepatit)</p> <p>B. Kemik iliğini infiltre eden durumlar:</p> <p>1. Benign a. Osteopetrozis b. Depo hastalıkları</p> <p>2. Malign a. Primer: Lösemiler, myelofibrozis, langerhans hücre histiyositozu, histiositik meduller retikülozis) b. Sekonder: Lenfoma, nöroblastom, diğer solid tümör metastazları</p> |
| IV. Psödotalrombositopeni: | |
| <p>A. Kan alınırken trombosit aktivasyonu B. Megatalrombositlerin sayılamaması C. EDTA ile trombositlerin <i>in vitro</i> aglütinasyonu D. Trombosit glikoprotein reseptörlerini bağlayan monoklonal antikorlar (abciximab, eptifibatid, trobifan)</p> | |

2.2. İMMÜN TROMBOSİTOPENİ

2.2.1. İmmün Trombositopeni Tanımı ve Tarihçesi

İmmün trombositopeni her yaştan, cinsiyetten ve ırktan insanı etkileyen hematolojik bir bozukluk olup, en sık görülen kan hastalığıdır. Hastalığın etiolojisi halen daha net olarak bilinmemektedir. Başlangıçta 'idiyopatik trombositopenik purpura' olarak tanımlansa da, İTP Uluslararası Çalışma Grubu tarafından hastalık 'İmmün Trombositopeni' olarak isimlendirilmiş ve İTP kısaltması değiştirilmemiştir. Bu isimlendirme İTP'nin patogenezindeki immün temeli yansıtırken, tüm İTP hastalarında purpura ya da kanama belirtilerinin benzer şekilde görülmeceğini vurgulamaktadır (8).

'İTP' kısaltması, hastaların büyük bir kısmında purpura olmadığı için İmmün Trombositopeni'nin kısaltması olarak kabul edilmiştir. 'İdiyopatik' terimi yerine 'primer' terimi kabul edilmiş olup İTP'de trombositopeni eşik değeri $100.000/mm^3$ olarak kabul edilmiştir. İTP evreleri yeniden tanımlanmıştır. Akut İTP, tanı koyulduktan sonraki ilk üç ayı kapsar. Persistan (ısrarcı) İTP, tanı koyulduktan sonraki 3-12. aylar arası olup spontan remisyona girmeyen veya tedavi kesildiğinde remisyonda kalamayan hastaları kapsar. Kronik İTP ise 12 ay veya daha fazla süren hastalık için kullanılır (15). Tablo 2'de İTP'nin tarihçesi gösterilmiştir (23).

İmmüntrombositopeniye eşlik eden başka bir hastalığın olmadığı durumlar 'primer İTP' olarak tanımlanırken; İTP, başta Anti-fosfolipid Sendromu ve Sistemik Lupus Eritematozus olmak üzere otoimmün hastalıklar, gebelik, kanser, ilaç kullanımları ve bazı viral enfeksiyonlara eşlik ederse bu hastalar 'sekonder İTP' olarak tanımlanmaktadır (8,24).

Tablo 2: İmmün Trombositopeninin Tarihçesi

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

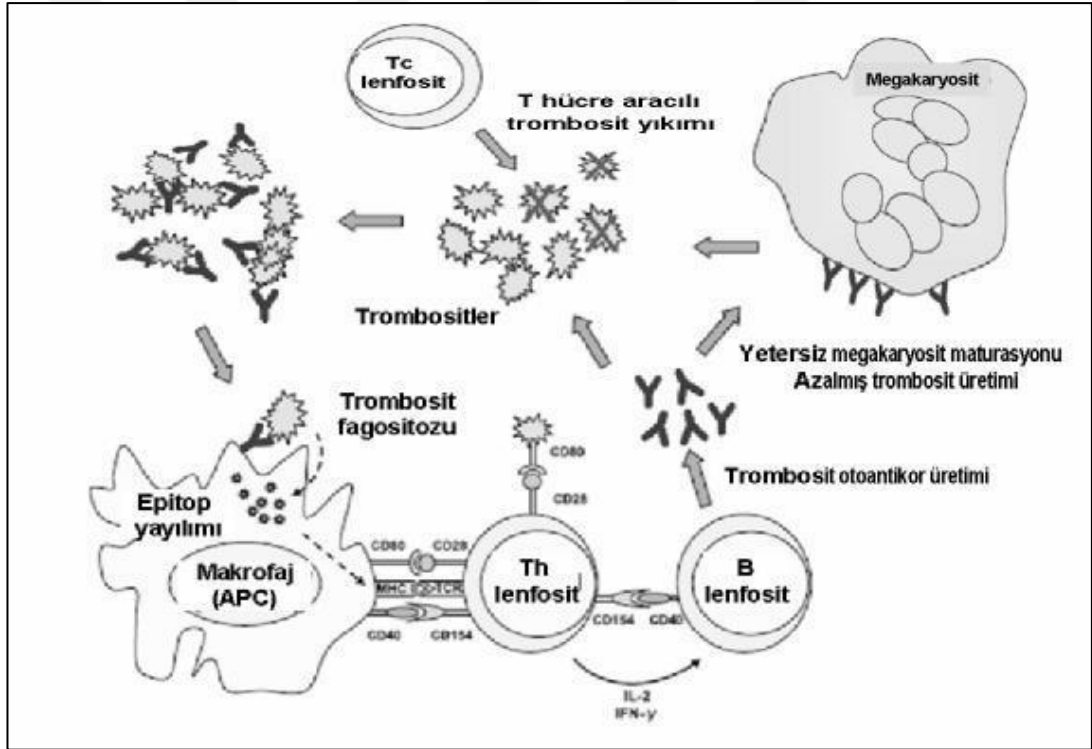
2.2.2. Epidemiyoloji

Çocuklarda İTP insidansı ve prevalansı, erişkinlerde görülen İTP’den belirgin farklılık göstermektedir. Çocukluk çağında İTP görülme sıklığı 100.000 çocukta 4,0-5,3 iken, erişkinlerde İTP görülme sıklığı 100.000’de 1,6-2,6’dır (8,25,26). Çocuklarda İTP erkekleri ve kızları eşit derecede etkiler, ancak bebeklik döneminde erkeklerde daha fazla görülür (27,28). Çocuklarda İTP herhangi bir yaşta gelişebilir, fakat 1-6 yaş arasındaki çocuklarda en sık görülür (25). Uluslararası Çocukluk Dönemi İTP Kayıt Merkezi tarafından yapılan çalışmada, İTP görülme sıklığı ilkbaharda zirve yaparken, sonbaharda ise en düşük seviyeye inmektedir (29).

2.2.3. Patofizyoloji

2.2.3.1. Patofizyolojiye Genel Bakış

İmmün trombositopenideki immün bozuklukların, hastalığın nedeni ya da hastalıktaki inflamasyon sonucu ortaya çıkan sekonder olaylar olup olmadıkları henüz tam olarak netlik kazanmamıştır. İTP'nin temelinde azalmış trombosit üretimi ve artmış trombosit yıkımı olmak üzere iki temel süreç bulunmaktadır. Bu süreçler çoklu patogenetik değişiklikler tarafından yönetilmekte ve her hastada farklı derecelerde seyreden, tedavi cevabı değişken olan İTP formuna neden olmaktadır (30). Şekil 1'de İTP'deki patogenetik mekanizmalar gösterilmiştir (31).



Şekil 1: İTP'de Patogenetik Mekanizmalar

2.2.3.2. Trombosit ve megakaryositlerdeki otoantikorların etkisi

İmmün trombositopenide meydana gelen ilk olay, oto-antikorların trombositlere opsonizasyonu sonucu trombositlerdeki Fc reseptörü artışı ve buna bağlı olarak dalak ve karaciğerdeki monositik-fagositik sistem hücreleri (makrofajlar ve dendritik hücreler) tarafından trombosit yıkımının artışıdır (32).

Hem trombosit yıkımı hem de trombosit üretimindeki bozukluklar, trombosit membranındaki GPIIb/IIIa, GPIb/IX ve GP (Ia-IIa, IV ve V) gibi membran glikoproteinlerini hedef alan, çoğunlukla IgG olmakla beraber IgM ve IgA oto-antikorları aracılığıyla yürütülmektedir (33). Trombosit membran glikoproteinlerinden GPIIb heterodimeri ve GPIb/IX kompleksinin, farklılaşmalarının erken evrelerinde megakaryositler tarafından da eksprese edildiği bilinmektedir (34). Ayrıca, otoantikor-antijen hedeflerinden Mpl TPO reseptörünün bulunmasından sonra trombositopenik İTP hastalarından alınan serumun, serumdaki anti-Mpl otoantikorları ile megakaryosit koloni oluşum deneylerinde megakaryosit koloni oluşumunu baskıladığı ortaya koyulmuştur (35).

2.2.3.3. Kompleman sisteminin rolü

İmmün Trombositopeni hastalarının dolaşım sistemindeki trombositlerinin, kompleman sisteminin aktivasyonu sonucu yok olduğu bilinse de, kompleman sisteminin hangi reseptörünün İTP patogenezinde rol aldığı henüz bilinmemektedir (36). Trombositlere bağlanan otoantikorlar, kompleman C3'ü trombosit ve megakaryosit membranına bağlayarak kompleman sistem aracılı hücre yıkımını başlatırlar. Yapılan araştırmalarda trombositlerin hem klasik hem de alternatif kompleman yollarını aktive etme yeteneği olduğu gösterilmiştir (37).

2.2.3.4. Antijen sunan hücrelerin rolü:

Kırılan antijenlerin hücre yüzeyinde sunulmasıyla ortaya çıkan birçok peptid 'otonom kazanılmış bağışıklığa' neden olabilmektedir. Antijen sunan hücrelerce (ASH) ortaya çıkarılan bu tablo İTP'nin gelişimine neden olmasa da hastalığın ilerleyişi açısından önemli bir faktördür (23).

Bu hücreler normal şartlarda protein yapılı antijenlerin hücre içine alınıp degrade edilmesinden sorumludurlar. Yıkılan bu peptidler MHC molekülleriyle kompleks oluşturduktan sonra T hücrelere sunulurlar, ASH ve T hücreler arasındaki CD28/B7 ve CD80/86 gibi ko-stimülatörler ve uygun sitokinlerin varlığında T hücreler aktive olurlar (23). Mikroçevre ve dış uyaranlar ASH fenotip ve işlevini etkileyebilmektedir. İnflamasyon gibi durumlarda ASH sayısı ve/veya işlevinde ortaya çıkan bozukluklar otoantijenlerin işlenmesi ve sunumunda ve buna bağlı olarak T hücre aktivasyonunda bozukluklara neden olmaktadır (38). Dendritik hücreler antijen sunan hücrelerin en iyi bilinenleridir. Periferik kandaki dendritik hücreler köken aldıkları hücre tipine göre myeloid (mDH) ve plazmasitoid (pDH) dendritik hücreler olarak ikiye ayrılmaktadır (39). mDH'ler efektör T hücrelerin aktivasyonu ve naif CD4+ T hücrelerin Th1 hücrelerine farklılaşmasında görev alarak kazanılmış immün cevabın başlatılmasında kritik bir rol üstlenirken pDH'ler yüksek miktarda tip I interferon (IFN- $\alpha/\beta/\omega$) üreterek antiviral immün yanıtta rol oynamaktadır (40,41). Tip I interferon antiviral özelliklerinin yanı sıra, pDH yaşamı, mDH farklılaşması, mDH aracılı sitotoksik T hücre yanıtı, çapraz antijen sunumu, ko-stimülatör MHC moleküllerinin üretimi ve doğal öldürücü (NK) hücreler ile B hücrelerin aktivasyonundan sorumlu pleiotrofik bir sitokindir (42,43).

Son yıllarda, tedavi uygulanmamış İTP hastalarında dolaşımdaki pDH'lerinin sayısının düşük olduğu ortaya koyulmuştur (41). pDH'lerin dağılımındaki bu anormallik, pDH'lerin dalak gibi inflamasyonun arttığı dokularda immobilize olması ile açıklanmıştır. pDH sayısındaki değişimle birlikte DH'lerdeki işlev bozukluğu da İTP'nin ilerleyişine katkıda bulunmaktadır (44). ASH-T hücre çapraz sunumundaki bozukluğun İTP progresyonundaki önemi de yine son yıllarda gösterilmiştir (45).

2.2.3.5. Sitotoksik hücrelerin rolü

Sitotoksik T lenfositler neoplastik ya da enfekte hücreleri programlanmış apoptoz mekanizmalarını uyararak yok etmektedirler. Bilinen bir anti-trombosit otoantikorun olmadığı İTP hastalarında sitotoksik T hücrelerin trombosit ve MK lizisini arttırarak trombositopeniye neden olduğu gösterilmiştir. Sitotoksik T hücreler otolog trombositlerin yıkımında apoptoz ve perforin/granzim aracılı yolları kullanırlar (46).

İmmün trombositopeni hastalarında gözlenen T hücre ve sitokin bozuklukları, trombositopeninin patogenik temelinde T hücre aracılı periferik trombosit yıkımı ve MK yıkımı/inhibisyonu gibi mekanizmaların olabileceğini düşündürmektedir (47,48). İnterlökin-27 (IL-27) hem proinflamatuvar hem de anti-inflamatuvar özellik gösteren immünmodülatör bir sitokindir. Benzer bir çalışmada IL-27'nin İTP'li hastalarda Sitotoksik T hücre'leri negatif yönde etkileyerek trombosit yıkımını önleyebileceği gösterilmiştir. Bu negatif regülasyon, granzim B ekspresyonunun azaltılması ile sağlanırken, granzim A ekspresyonunun değişmediği görülmüştür. Bu çalışmalar, İTP'nin tedavisinde IL-27'nin tedavi edici etkisi olabileceğini vurgulamaktadır. Trombosit özgü oto-antikorlar dışında İTP patogenezindeki trombosit yıkımında sitotoksik T hücreler ve bozulmuş sitokin profilleri de etkili olabilmektedir (49).

2.2.3.6. Foliküler T hücreleri

Foliküler T hücreleri B hücrelerinin destekleyicisi olup, aynı zamanda germinal merkezlerin ve immün belleğin oluşumunda rol alan hücrelerdir. Foliküler T yardımcı (Tfh) hücreleri otoimmün, enfeksiyöz ya da tümörlere karşı geliştirilen humoral bağışıklığın oluşumunda önemli rol oynarlar(23). Tfh sırasıyla Th1, Th2 ve Th17'ye özgü olan IFN- γ , IL-4 ve IL-17'nin düşük ekspresyonu ve kemokin reseptörü 5, indüklenebilir ko-stimülatör, programlanmış hücre ölümü (PD-1), yüzey reseptörleri IL-21, IL-6, CD40 ve transkripsiyon faktörleri Bcl-6 ve c-Maf ekspresyonu ile tanımlanmaktadır (30).

İmmün trombositopenili hastalarda, sağlıklı çocuklara göre Tfh oranı daha yüksektir. Artmış Tfh oranı, artmış germinal merkez ve plazma hücresi oranıyla ilişkilidir. İnflamasyonun Tfh oranındaki artışla bağlantısı bilinmekle birlikte, Audia ve arkadaşları Tfh sayısındaki artışın İTP’li hastalarda B hücre farklılaşmasıyla bağlantılı olabileceğini düşünmüşlerdir (33). İTP’li hastalarda Tfh’lar CD154 ve CD40 bağlantısı sonucu IL-21 salgılayarak plazma hücrelerinin trombositlere karşı oto-antikor üretmesine yol açmaktadırlar. Bu nedenle, Tfh ve IL-21, CD40 gibi Tfh ilişkili moleküllerin İTP tedavisinde kullanılabilecek aday moleküller olduğu düşünülmektedir (23).

2.2.3.7. Genetik yatkınlık

Bazı hastalarda enfeksiyona bağlı İTP görülmektedir. Bu durumun inflamatuvar ajanlara karşı salgılanan sitokinleri düzenleyen gen gruplarında görülen genetik farklılıklardan kaynaklanıyor olabileceği düşünülmektedir (50). Son yıllarda İTP’nin kronikleşmesine neden olan genetik faktörler belirlenmiş ve birçok inflamatuvar sitokin geninde görülen anormal polimorfizmler tespit edilmiştir. Bu sitokinlerden TNF(Tümör Nekrozis Faktör) β (+252 GG)’daki çeşitli polimorfizmleri tanımlamıştır (51). TNF β (+252) T ve B hücrelerinin TNF- β üretim kapasitesini etkilemektedir. Oтореaktif T ve B hücrelerin trombosit hücre membranı antijenlerine yanıtlarını inceleyerek, TNF β (+252) polimorfizmlerinin kişinin İTP’ye yatkınlığını etkileyebileceğini öne sürülmüştür (51). Yine son dönemdeki başka bir çalışmada, TNF β ’nin heterozigot varyantının (AG) persistan İTP ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (52). Buna karşılık TNF- α -308 gen polimorfizminin pediatrik İTP’li hastalardaki etkilerini gösteren çalışmalar çelişkilidir (53). Güncel çalışmalar, stres-kaynaklı sinyal yollarının İTP’nin patogeneziyle ilişkili olabileceğini göstermektedir. Özellikle, oksidatif stres sensörü vanin (VNN-1)’in aşırı ekspresyonunun pediatrik ve yetişkin hastalarda kronik İTP’ye geçişle ilgili olduğu gösterilmiştir (54).

2.2.3.8. Çevresel Faktörler

Çocuklarda İTP patogenezinde, özellikle akut İTP’de sıklıkla bir enfeksiyon sonrası gelişen uygunsuz immun yanıt sorumlu tutulmaktadır (55). Çocukluk çağında İTP bir viral enfeksiyonu takiben ortaya çıkabilmektedir. Viral enfeksiyon veya aşı ile başlatılan immün yanıtla, sonrasında oluşan anti-trombosit antikor üretimi arasındaki bağlantı henüz saptanamamıştır. Virüsle enfekte trombositlerin yüzeyinde virüse ait antijenlerin sunulduğu ve buna bağlı antikor veya kompleman aracılı trombosit yıkımı geliştiği öne sürülmektedir (56). Bazı anti-viral antikorların (örneğin İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV), Ebstein Barr virüs (EBV) veya Varicella-Zoster virüsü) trombosit antijenleri ile çapraz reaksiyonunun İTP’yi tetiklediğine dair hipotezi destekleyen veya reddeden veriler vardır (57,58). EBV, B hücreleri üzerine direkt etkisi ile lenfoproliferasyonu tetikleyerek antikor üretimini artırmaktadır. İmmünitesi normal olan hastalarda EBV sonrası ortaya çıkan İTP genellikle geçicidir (55).

Son yıllarda İTP ile Helikobakter pylori (H.pylori) enfeksiyonu ve eradikasyonu arasındaki ilişkiyle ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Erişkin İTP hastalarında H.pylori eradikasyonunun remisyon oranını artırdığı, H.pylori prevalansının yüksek olduğu ülkelerde ve trombositopeni düzeyinin daha hafif olduğu hastalarda yanıt oranlarının daha yüksek olduğu ortaya koyulmuştur (59). İTP ile H.pylori ilişkisinin patogenezinde H.pylori’nin CagA proteini ile trombosit antijenleri arasındaki benzerliğin rol oynayabileceği düşünülmektedir (60). Kronik enfeksiyonun sitokin mikroçevresini değiştirerek immün tolerans kaybına yol açıp B hücrelerini stimüle edebileceği de öne sürülen mekanizmalar arasındadır (55). H.pylori’nin çocukluk çağı kronik İTP patogenezindeki rolü ise açık değildir (61).

2.2.4. İmmün Trombositopeninin Klinik Özellikleri

2.2.4.1. Kanamanın Özellikleri

İmmün Trombositopeni genellikle asemptomatik olarak rutin laboratuvar değerlendirmesi sırasında saptanmaktadır. Ani başlayan ekimoz, peteşi ve purpura en sık hastaneye başvuru nedenidir. Semptomatik hastalarda ise en sık görülen bulgu mukozal minör kanamaya bağlı epistaksisdir (49). Cilt altı hematomlar, muköz membran dışı peteşiler kuru hemoraji olarak; epistaksis, gingival kanama, hematüri, menoraji ve gastrointestinal sistem kanamaları ise ıslak hemoraji olarak tanımlanmaktadır (62). Trombosit sayısı düşüklüğü ile kanama şiddeti artmaktadır. Spontan kanamalar genellikle trombosit sayısının $30.000/\text{mm}^3$ 'ün altında olduğu hastalarda görülmektedir. Trombosit sayısı $10.000/\text{mm}^3$ altında olduğunda ağız içerisinde hemorajik büller görülebilmektedir. Bu düzeydeki trombosit sayısında aynı zamanda hastalarda hayati tehlike oluşturan İKK ve gastrointestinal kanama riski de artmaktadır. Bundan dolayı, bu hastalar 'ağır İTP' olarak tanımlanırlar (8,12,15)

Çocukluklarda şiddetli kanama daha sık görülmekte olup, şiddetli kanama çocukların %20'sinde meydana gelmektedir (63). En korkulan kanama, İTP ile ilişkili İKK olup çocukluk çağı inmelerinin nadir görülen bir nedenidir ve İTP'li çocukların yalnızca %0,4'ünü etkilemektedir (63,64). Çocukluk çağındaki İTP'de kanamanın şiddetini saptamada kullanılan kanama skorları Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3: Pediatrik İTP’de Kanama Skoru

| Bolton Maggs ve Moon(65) | Buchanan ve Adix(66) | Edslev ve arkadaşları(67) |
|---|---|--|
| <p>Aseptomatik Belirti yok</p> <p>Hafif Morarma ve peteşi; arada sırada minör epistaksis, günlük yaşama çok az ya da hiç engeli yok</p> <p>Orta Mukozal lezyonlarla beraber daha ağır deri manifestasyonu; Daha sıkıntılı epistaksis ve Menoraji</p> <p>Ağır Kanama epizotları (epistaksis, melena ve/veya menoraji olmalı) Hastaneye başvuru ve/veya Kan transfüzyonu; hayat kalitesini ciddi anlamda engellenme</p> | <p>İTP’li çocuklarda 24 saat önceki hikâye ve fizik muayeneye göre hemoraji derecelendirmesi</p> <p>Grade 0-5</p> <p>0 hiç</p> <p>1 minör</p> <p>2 hafif</p> <p>3 orta</p> <p>4 ağır</p> <p>5 hayatı tehdit eden veya Ölümcül</p> <p>Deride kanama (0-4)</p> <p>Epistaksis (0-4)</p> <p>Oral kanama (0-4)</p> <p>Genel kanama (0-5)</p> | <p>6 klinik özelliğe göre skorlama sistemi</p> <p>Ani Başlangıç (5)</p> <p>Yaş <10 yıl (3)</p> <p>Önceki enfeksiyon (2)</p> <p>Trombosit sayısı <5 x10⁹/L (1)</p> <p>Yaş purpura (1)</p> <p>Erkek cinsiyet (1)</p> <p>Yüksek puan (10-14)</p> <p>Düşük riskli hastaları tespit eder</p> |

2.2.4.2. Klinik Sınıflama

İmmün Trombositopeni, hastalığın süresiyle ilişkili olarak üç tipte sınıflandırılmaktadır. Hastalığın tanı koyulduktan sonraki ilk üç aylık dönemi akut İTP olarak isimlendirilmektedir. Tanı koyulduktan sonraki 3-12. aylar arasındaki dönem persistan İTP olarak isimlendirilmektedir. Hastalığın 12. ayından sonraki dönem ise kronik İTP olarak isimlendirilmektedir. Ayrıca tedavi sonrası izlemdeki duruma göre, remisyona girmiş İTP'li hastada tekrar tedavi gerektirecek trombositopeni gelişmesi relaps İTP olarak, splenektomi sonrasında trombositopenik seyreden ve kanama bulguları olan hastalar ise refrakter İTP olarak isimlendirilmektedir (68). Akut ve kronik İTP arasındaki klinik farklılıklar Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4: Akut Ve Kronik İmmün Trombositopenik Purpuranın Özellikleri

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

2.2.5. Tanı ve Ayırıcı Tanı

İmmün trombositopenide ancak sekonder trombositopeni yapan nedenlerin dışlanması ile tanı konulmaktadır. Hastanın kanama dışında yakınması olmamalıdır. Anamnezde İTP'den sorumlu olabilecek aşılama, yakın zamanda geçirilmiş enfeksiyonlar, tekrarlayan enfeksiyon atakları (immün yetersizlik sendromları açısından), kronik hepatit öyküsü, gebelik morbiditesi, otoimmün hastalıklara ait öykü bulunmamalıdır. Aile öyküsünde trombositopeni ve buna eşlik edebilecek anomaliler sorgulanmalıdır. Fizik muayenesi kanama bulguları dışında normal olmalıdır (15). Tablo 1'de yer alan tüm trombositopeni nedenleri İTP ile ayırıcı tanıya girebilmektedir. İmmün sitopeni tanısı konulduktan sonra buna yol açabilecek sekonder İTP nedenleri Tablo 5'te gösterilmiştir (23). Sekonder İTP nedenleri içinde önemli bir yer tutan ilaç ilişkili İTP'ye neden olabilecek ilaç listesi Tablo 6'da verilmiştir (69).

Tablo 5: Sekonder İmmün Trombositopeni Nedenleri

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

Tablo 6: İmmun Trombositopeniye Yol Açan İlaçlar

| | |
|---|---|
| 1. Anti-inflamatuvar ilaçlar | Asetaminofen, asetil salisilik asit, diklofenak, buprofen, indometasin, meklofenat, mefenamik asit, naproksen, oksifenbutazon, fenilbutazon, piroksikam, sulfosalazin, sulindak, tolmetin |
| 2. Antibiyotikler | <u>Antitüberküloz ilaçlar:</u> Etambutol, isoniazid, para-aminosalisilik asit (PAS), rifampin, Streptomisin <u>Penisilinler:</u> Ampisilin, metisilin, piperasilin, penisilin, mezlosilin <u>Sefalosporinler:</u> Seftazidim, sefalotin, sefamandol, sefotetan <u>Sülfonamidler:</u> Sülfametaksazon, sulfometoksipiridazin, sülfisaksazol <u>Diğer antibiyotikler:</u> Amfoterisin B, siprofloksasin, klaritromisin, flukonazol, Gentamisin, indinavir, nalidiksik asit, novobiosin, pentamidin, sodyum stiboglukonat, stibufen, suramin, vankomisin |
| 3. Antineoplastik ilaçlar | Aktinomisin D, aminoglutetimid, tamoksifen |
| 4. Antikonvulsan, sedatif ve antidepresanlar | Fenitoin, valproik asit, lityum, diazepam, karbamazepin, mianserin, haloperidol, amitriptilin, desimipramin, doksepin, imipramin |
| 5. Antihipertansif ve kardiyak ilaçlar | Asetazolamid, amiodaron, kaptopril, α -metildopa, hidroklorotiazid, klorotiazid, digoksin, digitoksin, furosemid, klortalidon, prokainamid, spiranolakton |
| 6. H2 reseptör antagonistleri | Simetidin, ranitidin |
| 7. Diğer | Kinin, kinidin, danazol, desferrioksamin, minoksidil, heparin, etretinat, interferon- α , klorfeniramin, antazolin, klorpropamid, iyotlu kontrast ajanlar, altın tuzları, levamisol, lidokain, morfin, papaverin, tiklopidin, glibenklamid, isotretinoin |
| 8. Yiyecekler | Baklagiller |

2.2.6. Laboratuvar Bulguları

Primer İTP hastalarında tam kan sayımı incelemelerinde izole trombositopeni görülmektedir. Bazen kanamanın süresi ve şiddetine bağlı olarak gelişebilen demir eksikliği anemisi buna eşlik edebilmektedir. Evans Sendromu (İTP ve immün hemolitik anemi) varlığını göstermesi açısından direkt coombs testi ve retikülosit sayısı bakılmalıdır. Biyokimyasal tetkiklerle sekonder trombositopeni nedenleri dışlanmaya çalışılır: AST, ALT, LDH, ürik asit, kreatinin, bilirubinler, protein elektroforezinde gama globülin miktarı ve serum immünoglobulin düzeyleri bakılıp normal olduğu görülmelidir. Koagülasyon testleri (protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı, fibrinojen, D-Dimer) İTP’li hastalarda normaldir. İTP hastalarında trombosit sayısını yansıtmadığı için kanama zamanına bakılmaz (4,8,12,70,71).

Periferik yayma değerlendirmesi hem yalancı trombositopeninin dışlanması, hem de hematolojik patolojilerin değerlendirilmesi açısından oldukça önemlidir. Periferik yaymada atipik hücrelerin, şistositlerin, dhle cisimciğinin, lökosit ve eritrositlerde displazi bulgusunun olması İTP dışındaki tanıları destekleyici bulgulardır (4,8,12,70).

Ortalama trombosit hacmi (MPV), ilk laboratuvar değerlendirmesinde yararlıdır ve İTP'li hastalarda normalden biraz yüksek bulunur. Ancak kalıtsal trombositopenisi olan hemen hemen tüm hastalarda makro veya mikrotrombositemi gibi değişiklikler görülebilir. Belirlenmiş eşik değerlerin olmaması nedeniyle, bu test, trombosit hacminin normal değerlerden %50-100 daha yüksek olabildiği kalıtsal trombositopenide olduğu gibi, MPV'de büyük bir fark var olduğunda önemlidir (72).

Anti-platelet antikörler İTP için spesifisite göstermediğinden rutin olarak bakılması önerilmemektedir. Diğer otoantikörler, özellikle anti-nükleer ve anti-tiroid antikörler, sekonder İTP'yi veya sırasıyla kronik trombositopeni ve tiroid hastalığı gelişme riski taşıyan hastaları tanımada tanımlayıcı bir role sahip olabilmektedirler. Bu antikörlerin test edilmesi, persistant veya kronik İTP'li hastalarda özellikle yararlıdır (5).

Hepatit virusleri (HCV, HBV), HIV serolojisi bakılmalıdır. Kan grubu tayini yapılmalıdır. Helicobacter pylori testi için üre-nefes testi veya dışkıda antijen bakılması önerilebilir. Tanı sırasında veya izleminde primer İTP ile ilişkilendirilemeyen, başka hematolojik hastalık düşündürecek bulguları olanlarda, mutlaka kemik iliği incelemesi yapılmalıdır (15).

Kemik iliği aspirasyonunda (KİA) megakaryositler artmıştır, sıklıkla olgunlaşmamıştır, tomurcuklanma yoktur, eritroid ve miyeloid hücreler normaldir, nadiren eozinofil artışı görülebilir, belirgin kan kaybı varsa eritroid hiperplazi saptanır. Tipik İTP düşünülen hastalarda KİA yapmaya gerek yoktur, ancak, steroid tedavisi başlanacak hastalara öncesinde KİA yapılması zorunluluğu halen tartışmalıdır. Yine de, çoğu merkezde steroid tedavisi başlanacaksa öncesinde KİA incelemesi yapılmaktadır.

Akut lösemili bir hastanın tek başına trombositopeni ile başvurması çok nadirdir (<%0,1) (2). Ancak, başvuruda hastada atipik bulgular varsa ya da tedaviye yanıt vermiyorsa KİA yapılması gerekmektedir. Amerikan Hematoloji Derneği'nin 2011 kılavuzunda öykü, klinik ve laboratuvar bulguları İTP tanısını desteklemekte ise; İVİG tedavisine yanıt alınmadığında (kanıt düzeyi 1B), kortikosteroid başlanmadan veya splenektomi yapılmadan önce (kanıt düzeyi 2C) kemik iliği yapılmasının gerekli olmadığı belirtilmektedir (15).

2.2.7. Tedavi

2.2.7.1. Tedavide Temel İlkeler

Çocukluk çağında akut İTP genellikle kendini sınırlayan bir hastalıktır ve hastaların çoğunda tedavi ihtiyacı yoktur. Medikal tedavi hastalığın doğal seyrini değiştirmemektedir. İTP'li hastalar dikkatli bir izlem ile takip edilmelidir. Hastaların %80'i kendiliğinden 4-8 hafta içinde iyileşmektedir. Tedavi ciddi kanama bulguları olan hastalarda gereklidir. İTP'de tedavi için trombosit sayısından ziyade klinik bulgular (sık, yaygın ve ciddi kanama olması) dikkate alınır (5,73).

Tedavi endikasyonları hekimler arasında birtakım farklılıklar gösterse de aşağıdaki durumlarda fikir birliği söz konusudur (68,73):

1. Hayatı tehdit edici kanama (İKK gibi) veya belirgin kan kaybına neden olan kanama (Gastrointestinal kanama, hematüri, menoraji, uzamış epistaksis gibi) durumlarında trombositopeninin düzeyine bakılmaksızın hastalara tedavi verilmelidir.

2. Trombosit sayısı 20.000/mm³'ün üzerinde olup hafif peteşi purpurası olan hastalara tedavi verilmesi gerekmez. Minör semptomları olan, trombosit sayısı 20.000/mm³'ün altında olan hastalara tedavi verilip verilmemesi ise tartışma konusudur.

Tedavi tartışmasının en önemli nedenlerinden biri İTP'li çocuklarda, nadir fakat hayatı tehdit eden bir komplikasyon olan İKK riskinin olmasıdır. Yapılan çalışmalarda İKK insidansının %0,1-0,9 olduğunu gösterilmiştir (74,75). Bunun yanı sıra medikal tedavilerin İKK insidansını azalttığını gösteren kanıt yoktur. Retrospektif çalışmalarda yüksek doz metilprednizolon veya İVİG tedavisi sonrası veya sırasında da İKK gelişebildiğini gösterilmiştir (5,76).

İmmün trombositopenide tedaviye başlamak için gerekli trombosit eşik değerine dair mutlak bir fikir birliği bulunmamaktadır. Amerika Hematoloji Derneği'nin 1996 kılavuzları, trombosit sayısı 10.000/mm³'den düşük ve minör purpurası olan ya da tromboit sayısı 20.000/mm³'den düşük ve ciddi kanaması olan hastalara tedavi verilmesini tavsiye etmiştir (77). 2011'de yayınlanan güncellemede, kanamayan veya hafif kanamalı çocukların trombosit sayısından bağımsız olarak sadece gözlem altında tutularak takip edilmesi gerektiği belirtilmiştir (15). Bu önerilere rağmen, düşük kanama riski bulunan hastaların birçoğu halen tedavi edilmektedir (78).

Hastalar tedavi almasalar da yakından izlenmelidirler. Trombositopeniyi ve buna bağlı kanamayı ağırlaştırabilecek aspirin ve diğer antikoagülan ilaçların alımı önlenmeli, aktivite kısıtlanmalı, travmaya maruz kalınmamalı ve intramüsküler enjeksiyonlardan kaçınılmalıdır. Haftada 1-2 kez yapılan kan sayımı trombosit sayısı artışa geçtikten sonra normale dönene kadar 2-3 haftada bir kontrol edilmelidir (79).

2.2.7.2. Tedavi Seçenekleri

Hastaya ilk tanı konulduğunda ilk uygulanabilecek ilaçların yer aldığı gruba birinci basamak tedavi adı verilmiştir. Birinci basamak tedaviye rağmen klinik iyileşme görülmeyen ya da relaps gözlenen hastalarda tercih edilen tedavilere ise ikinci basamak tedaviler adı verilmiştir (80). İTP'li çocuklarda uygulanan tedavi seçenekleri Tablo 7'de gösterilmiştir (81).

Tablo 7: İTP’li Çocuklarda Uygulanan Tedaviler

| Birinci basamak tedaviler | İkinci basamak tedaviler | |
|--|--|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Kortikosteroidler<ul style="list-style-type: none">• Metilprednizolon• Prednizolon• Deksametazon• İVİG• Anti-D | Medikal tedaviler | |
| | Kanıtlanmış tedaviler <ul style="list-style-type: none">• Rituksimab• TPO-RA | Kanıtı az tedaviler <ul style="list-style-type: none">• Azatioprin• Siklofosfamid• Siklosporin• Mikofenolat mofetil• Danazol• Dapson• Vinka alkaloidleri |
| | Cerrahi tedavi <ul style="list-style-type: none">• Splenektomi | |

2.2.7.2.1. İTP’de Birinci Basamak Tedaviler

2.2.7.2.1.1. İntravenöz İmmünglogulin (İVİG)

İntravenöz İmmünglogulin ilk kez 1981 yılında İmbach ve arkadaşları tarafından kullanılmıştır ve o dönemden beri İTP tedavisinde başarı ile kullanılmaktadır. İVİG retiküloendotelyal sistemde fagositik hücreler üzerindeki Fcγ reseptörlerini bloke ederek fagositik aktiviteyi azaltır, aynı zamanda inhibitör FcRIIb ekspresyonunu artırarak inhibitör yolakların aktivasyonu ile etkisini gösterir. Ayrıca GpIIb/IIIa’ya karşı otoantikörlerin bağlanması inhibe eden anti-idiotipik antikörler içerdiğini gösteren veriler vardır (82).

İmmün Trombositopenili çocuklarda daha önceden İVİG dozu beş gün süreyle 400 mg/kg/gün şeklindeyken son yıllarda 0,8-1 gr/kg tek doz şeklinde uygulanmaktadır (83,84). İmbach ve arkadaşları İVİG tedavisini 400 mg/kg/gün beş gün şeklinde uygulamış, ikinci dozdan sonra yanıt alındığını gözlemlemişlerdir (85).

Daha düşük dozlarda tedavi yanıtının aynı olduğunu gösteren çalışmalara dayanarak son yıllarda başlangıçta tek doz 0,8-1 gr/kg/gün İVİG verilmesi, hastanın klinik durumu ve tedavi cevabına göre doz tekrarına karar verilmesi önerilmektedir (86). İVİG'in daha düşük dozlarının (minimum 0,25 gr/kg/gün, iki gün) kullanımı ile de trombosit sayısını güvenli sınırlara çıkarmada iyi sonuçların var olduğunu ortaya koyan çalışmalar bulunmaktadır (87).

İntravenöz İmmünglogulin tedavisi ile trombosit sayısı hızla yükselir ve 2-4 hafta süre ile tedavi yanıtı devam etmektedir. İVİG tedavisi verilen hastaların %80'inde trombosit sayısının arttığı bildirilmiştir (88). İVİG tedavisinin avantajları standart doz steroid tedavisinden daha hızlı etki göstermesi, viral enfeksiyon varlığında kullanılabilmesi ve kemik iliğini baskılamaması, dezavantajları ise hastaneye yatış ve premedikasyon gerektirmesi, kan ürünü olması ve maliyetinin çok yüksek olmasıdır. Genellikle iyi tolere edilmekle birlikte; ateş, titreme, döküntü, baş ağrısı, kusma gibi yan etkileri olup, bazen aseptik menenjit tablosu yapabilmektedir (81).

2.2.7.2.1.2. Kortikosteroidler

Kortikosteroidler antikor yapımını ve antikor-antijen bağlanmasını engellerler, aynı zamanda fagositozu ve damar geçirgenliğini azaltarak da etki gösterirler. Kortikosteroidlerin etki mekanizması, antikor kaplı trombositlerin fagositozunu inhibe ederek trombosit yaşam süresini uzatmak, B lenfositlerin anti-trombosit antikor yapımını inhibe etmek, trombosit üretimini arttırmak, mikrovasküler endotelial stabiliteyi artırarak kanamayı azaltmaktır (89).

Tüm kılavuzlar İTP'nin birinci basamak tedavisinde kortikosteroid kullanımını desteklemektedirler (15,68,90). Ağır kanama riski olan ve trombosit sayısı 20.000/mm³ ve altında olan hastalarda kullanılır. Oral prednizon, çocuklarda genellikle 7-14 gün süreyle 1-2 mg/kg dozlarda verildiğinde yanıt alınmakta ve 3-4 gün boyunca daha yüksek dozlarda (4 mg/kg/gün) etkinliği koruyup hastaların yaklaşık %75'inde ilk 72 saatte trombosit sayısını 50.000/mm³'in üzerine yükseltmektedir (91,92).

Yüksek doz metil prednizolon ülkemizde sık kullanılan bir tedavi şekli olup, genellikle 30 mg/kg/gün üç gün ve takiben 20 mg/kg/gün dozda dört gün, toplam yedi gün şeklinde verilmektedir (93).

Bazı hastalarda tedavi sonrası trombositopeni tekrarlayabilmekte ve tekrar tedavi ihtiyacı gerekebilmektedir. Relapsta gözlem ve aktivite kısıtlanması yeterli olmazsa, aralıklı İVİG ve/veya pulse steroid kullanılabilir. Dirençli trombositopenisi olan bu hastalarda dexametazon kullanılabilir. Deksametazon (28-40 mg/m²/gün) ile İTP'li çocuklarda %80'den fazla tedavi yanıtı elde edilebilmektedir (94).

Kortikosteroid tedavisinin cushingoid yüz, kilo artışı, sıvı retansiyonu, akne, ruh halinde değişiklikler, hiperglisemi, hipertansiyon, psödötümör serebri, katarakt, büyüme geriliği, avasküler nekroz ve osteoporoz gibi yan etkileri kronik ya da tekrarlayan tedavilerde görülebilmektedir (95).

2.2.7.2.1.3. İntravenöz Anti-D İmmunoglobulin

Anti-D tedavisi ancak Rh pozitif İTP'li hastalarda kullanılabilir. Yaklaşık %80 hastada başarı ile trombositleri yükselttiği gösterilmiştir. Yan etkisi eritrositlerin yıkımı sonucu anemi gelişmesidir. İVİG'den, daha ucuz bir tedavidir. Önerilen doz 50-75 ug/kg IV infüzyondur. Genellikle hemoglobin düşüşü 0,5-1 gr/dL ile sınırlanmaktadır. Son yıllarda akut İTP'de 75 ug/kg doz ile yüksek başarı oranları bildirilmektedir (96).

Akut İTP'de birinci basamak tedavide kullanılan ilaçların özellikleri Tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8: Akut İTP Tedavisinde Kullanılan İlaçların Karşılaştırılması(67)

| | Kortikosteroidler | İVİG | Anti-D |
|-----------------------|--|---|---|
| Avantajları | Oral, ucuz, tedavi merkezi gerektirmez, yan etki tedavi süresine bağlı | Kemik iliği incelemesi gerektirmez, glukokortikoidlerden daha hızlı cevap alınır | Kemik iliği incelemesi gerektirmez, glukokortikoidlerden daha hızlı cevap alınır |
| Dezavantajları | Kemik iliği incelemesi gerektirir, İmmünoterapiden daha yavaş cevap verir | İV yolla verilmelidir, Hastane veya tedavi merkezinde uygulanır, çok pahalıdır, yan etkileri azaltmak için premedikasyon gerektirir, infüzyon sonrasında uzun süre izlem gerektirir | Hastane veya tedavi merkezinde uygulanır, çok pahalıdır, yan etkileri azaltmak için premedikasyon gerektirir, Rh+ olmayı gerektirir, hemoglobini 1-2 g/dl azaltır |
| Yan etkileri | Cushingoid değişiklikler, kilo alımı, hipertansiyon, glukoz tolerans bozukluğu, mide irritasyonu ve kanama, davranış problemleri | Baş ağrısı, ateş, bulantı ve kusma, allerjik reaksiyonlar, aseptik menenjit, tromboz(erişkinlerde) , Şiddetli hemoliz ve böbrek yetmezliği | Ateş, titreme, bulantı ve kusma, şiddetli hemoliz ve böbrek yetmezliği |

2.2.7.2.2. İTP’de İkinci Basamak Tedaviler

2.2.7.2.2.1. Trombopoietin Reseptör Agonistleri (TPO-RA’lar)

İmmün trombositopenide TPO’nun rolünün keşfinden bu yana birçok trombopoietik ilaç denenmiştir (97). Amerikan İlaç ve Gıda Kurumu, 2008 yılında yetişkinlerde tedaviye yanıt vermeyen İTP’de kullanılmak üzere iki TPO-RA onaylamıştır; romiplostim ve eltrombopag (98,99).

Romiplostim reseptörün TPO bağlayıcı alt birimi üzerinde etki yapar (100). Trombopoezi uyarıcı bir proteindir, haftalık subkutan olarak uygulanır. Birçok çalışmada ağır yan etkiler olmaksızın %50-80 yanıt oranı göstermesine rağmen henüz çocuklarda İTP tedavisinde kullanım için onaylanmamıştır (101).

Eltrombopag, TPO reseptörünün transmembran domainine bağlanarak etki eder (100). 2015’te Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi pediatrik İTP tedavisinde kullanılmak üzere Eltrombopag tedavisine onay vermiştir. Eltrombopag tedavisinin belirli bir pediatrik dozu bulunmamasıyla birlikte, 25-75 mg/gün dozda oral olarak kullanılmaktadır. Eltrombopag ile ilgili bildirilen en sık yan etkiler, karaciğer hasarı ve katarakt riskinin artışı şeklindedir (95).

Yeni bir TPO-RA olan avtrombopag, eltrombopag benzeri bir etki mekanizmasına sahiptir. İlacın klinik denemeleri başlamış ve ciddi yan etkilerinin olmadığı, diğer TPO-RA’lara benzer oranda yanıt gösterdiği bildirmiştir (102).

Özetle, TPO-RA’lar, çocukluk çağı refrakter İTP tedavisinde son derece güvenli ve etkili gibi gözükmekte olup ikinci basamak tedaviler içinde ilk tercih olarak öne çıkmaktadırlar (103).

2.2.7.2.2.2. Rituksimab

İmmün trombositopenili hastalarda, ikinci basamakta kullanılan diğeri bir tedavi yöntemi de Rituksimab tedavisidir. %60 hasta tedaviye yanıt verir, bunların %40'ında yanıt birinci yılın sonunda devam etmektedir. İkinci yılın sonunda ise yanıt %30'a düşmektedir. Başlangıçta yanıtı olguların %15-20'sinde beş yıl ve daha fazla süre yanıt devam eder. Yanıt 1-2 haftadan 6-8. haftaya kadar ortaya çıkabilmektedir. Hastalarda relaps gelişmesi durumunda ikinci uygulamayla yeniden yanıt oluşturabilmektedir. Dozu 375 mg/m² olarak haftada bir, toplam dört doz şeklinde uygulanmaktadır. En ciddi yan etkileri ilerleyici multifokal lökoensefalopati, serum hastalığı ve anafilaktik reaksiyonlardır. Uzun süreli kullanımdaki yan etkileri konusunda yeni veriler oluşmaktadır. Rituksimab aktif hepatit B olan hastalarda kullanılmamalıdır. Uzun süreli B hücre yetersizliği ve immünglobülinlerde düşüklük yani edinsel hipogamaglobinemi riski göz ardı edilmemelidir (2,104,105).

2.2.7.2.2.3. Diğeri 2. Basamak Tedaviler

Vinka alkaloidleri: Vinka alkaloidleri (vinkristin, vinblastin) trombositlerin mikrotubullerine bağlanır ve oluşan kompleks makrofajlar tarafından fagositozu inhibe edilir. Vinkristin 1,5 mg/m² intravenöz (maksimum 2 mg), vinblastin ise 6 mg/m² iv (maksimum 10 mg) olarak bir ay boyunca haftada tek doz verilir, yanıt yoksa kesilir, yanıt varsa güvenli trombosit sayısını devam ettirmek için 2-3 haftada bir doz tekrarı gerekir. Periferik nöropati, konstipasyon, alopesi, vinblastin ile doz bağımlı myelosüpresyon, flebit gibi yan etkiler görülebilmektedir (67).

Danazol: Atenü androjen olan danazol, İTP'li yetişkin hastaların ikinci basamak tedavisinde özellikle yaşlı hastalarda başarıyla kullanılmaktadır(106). Danazol retikuloendotelial sistemde makrofajlardaki Fc reseptör sayısını azaltır. 300-400 mg/m²/gün dozunda oral yoldan kullanılmaktadır. Tedavi yanıtı genellikle iki aylık kullanımdan sonra görülür, trombosit sayısını korumak için tedaviye devam edilmelidir. Danazol, kemik büyümesini hızlandırdığı için prepubertal hastalarda uygulanabilirliği sınırlı olmaktadır (107,108).

Siklofosfamid: Siklofosfamid immunsupresif bir ajan olup 1-2 mg/kg/gün oral yoldan kullanılmaktadır. Tedaviye başladıktan 2-10 hafta sonra yanıt gelişir. Myelosüpresyon, alopesi, hemorajik sistit, hepatotoksisite dikkat edilmesi gereken yan etkilerdir (67).

Azatiopurin: Bir immünosüpressif ajan olan azatiopurin, kortikosteroid ve splenektomiye dirençli kronik İTP’de etkili olarak kaydedilen ilk ilaçtır. Önerilen doz; oral yoldan 50-200 mg/m²/gün’dür (14,109).

Siklosporin: Siklosporin T-hücre fonksiyonlarını baskılayarak etkili olmaktadır. Başlangıçta 5 mg/kg/gün bölünmüş dozlarda oral yoldan verilir, bir ayda yanıt alınmazsa tedavi kesilmelidir. Devam dozu kan düzeyi 200-400 ng/mL olacak şekilde ayarlanır. Yan etkileri; hipertansiyon, nefrotoksisite ve hepatotoksisitedir. Uzun süreli kullanımında lenfoma riski artmaktadır (14,110).

Dapson: Dapson ucuz ve yan etkisi öngörülebilir bir ilaç olmasına rağmen İTP tedavisinde kullanımıyla ilgili çalışmalar az sayıdadır (4).

Mikofenolat mofetil: İmmunomodülatuar bir ilaç olan mikofenolat mofetilin steroide dirençli kronik İTP’de etkili olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur. Mikofenolat mofetil, T ve B hücre proliferasyonunu inhibe ederek etki gösterir. Daha çok Evans sendromu ve otoimmün lenfoproliferatif sendrom gibi sekonder İTP’li hastalarda yararlıdır (111,112).

Trombosit süspansiyonu transfüzyonu: Hayatı tehdit eden kanamalar trombosit süspansiyonu transfüzyonu için tek gerektirir (2). Normal dozlarda yapılan trombosit süspansiyonu transfüzyonu İTP gibi trombosit yıkımının fazla olduğu durumlarda yetersiz kalabilmektedir. Özellikle İKK’lerde her yarım saatte bir sekiz saat süre ile trombosit süspansiyonu ile birlikte sürekli İVİG verilmesi önerilmektedir. Bazen de kanama kontrolü için rekombinan faktör VII (rFVIIa) verilmesi gerekmektedir. Ayrıca oluşan pıhtının erimesini geciktirecek olan antifibrinolitik ajanlar (traneksamik asit) kullanılabilir.

2.2.7.2.2.4. Splenektomi

Dalağın hem antikor sentez yeri, hem de antikor bağlanmış trombositin periferik dolaşımdan uzaklaştırılma yeri olması nedeniyle İTP patogenezinde önemli bir rolü vardır. Dolayısı ile splenektomi sonucunda hem antikor sentezi, hem de trombosit fagositozu azalmakta, sonuçta trombosit sayısı artmaktadır (113).

Çocuklarda remisyonun sıklıkla geç olması ve özellikle beş yaşından küçük çocuklarda splenektomi sonrası sepsis riskinin belirgin olması nedeniyle kronik İTP'li çocuklarda splenektomi erişkinlere göre daha uzun süre ertelenmektedir (16). Amerika Hematoloji Topluluğu'nun 1996 yılı uygulama rehberinde; splenektominin, semptomatik trombositopenisi en az bir yıl süre devam eden ve trombosit sayısı $<10.000/mm^3$ olan 3-12 yaş veya $10.000-30.000/mm^3$ olan 8-12 yaş arası İTP'li hastalara yapılması önerilmektedir. Bunların dışında birinci basamak tedaviye yalnızca geçici olarak yanıt veren, kontrol edilemeyen kanamaları olan ve cerrahi bir kontrendikasyonu olmayan çocuklarda splenektomi önerilmektedir (77). En son güncellenen 2019 klavuzuna göre ise spontan remisyon şansının yüksek olması nedeniyle splenektomi kararı için tanıdan itibaren en az bir yıl beklenmesi gerektiği vurgulanmaktadır (68).

Kronik İTP'li hastaların birçoğu splenektomiye yanıt vermektedir. Splenektomiden hemen sonraki 1-2 hafta içerisinde trombosit sayısı maksimum seviyeye ulaşır ve 1-2 ayda normale iner. Splenektomi sonrası pik trombosit sayısının $500.000/mm^3$ 'ün üzerinde olması, hastada remisyon olabileceğini düşündürmektedir (14,114). Splenektomi ile remisyon oranı %70-80 olarak bildirilmiştir (77,115).

Splenektomi sonrası en önemli risk, S.pneumonia, H.influenza tip b ve N.meningitidis gibi kapsüllü bakterilerle görülen fatal sepsistir. Splenektomiden 2-3 hafta önce pnömokok, hemofilus influenza tip b, meningokok aşılı yapılmalıdır ve aşılarda korunma tam olmadığı için penisilin ile günlük profilaksi önerilmektedir (14,69,116). Penisilin profilaksisi ameliyat sonrası en az bir yıl veya bazı hekimlere göre erişkin döneme kadar sürdürülmelidir (16).

2.2.7.3. Acil durumlarda tedavi

Hayatı tehdit eden kanama varlığında yüksek doz kortikosteroid, İVİG, anti-D ve normalin 2-3 katı yüksek infüzyon hızında trombosit süspansiyonu transfüzyonunun kombinasyon şeklinde uygulanması gerekebilmektedir (82). Hastalar bu tedavilere tamamen yanıtız olmadıkça acil splenektominin rolü yoktur. Kraniyotomi gerektiren İKK varlığında, trombosit yükseltici ajanlarla birlikte splenik arter embolizasyonu veya acil splenektomi düşünülebilir, ama radyolojik görüntüleme veya cerrahi nedeniyle medikal tedavi asla geciktirilmemelidir (81). Ayrıca, çalışmalar travma sonrası masif kanaması olan hastalarda rekombinant faktör VIIa'nın kullanımını (40 ü/kg/doz) da desteklemektedirler (117,118).

2.2.7.4. Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi

Hastaların uygulanan tedavi sonrasında trombosit sayılarının yükselmesi, yükselip tekrar düşmesi veya hiç yükselmemesi gözönüne alınarak bir tedavi yanıt değerlendirilmesi yapılır. Tedaviye yanıt tanımlamaları Tablo 9'da yer almaktadır.

Tablo 9: İmmün Trombositopenide Tedaviye Yanıt Tanımlamaları(8,15)

| | |
|--------------------------------|---|
| Tam Yanıt | Tedavi sonrası en az 7 gün ara ile 2 kontrolde trombosit sayısı $\geq 100 \times 10^3/\text{mm}^3$ olması ve kanamanın olmaması |
| Parsiyel Yanıt | Tedavi sonrası en az 7 gün ara ile 2 kontrolde trombosit sayısı $\geq 30 \times 10^3/\text{mm}^3$ olması ve başlangıç trombosit sayısının 2 katına ulaşma ve kanamanın olmaması |
| Yanıtız | Tedaviye rağmen trombosit sayısının $< 30 \times 10^3/\text{mm}^3$ olması ve başlangıç trombosit sayısının 2 katına ulaşamaması |
| Tam Yanıt Kaybı | Tam yanıt alınan hastalarda trombosit sayısının $100 \times 10^3/\text{mm}^3$ 'in altına düşmesi ve kanama olması (1 gün ara ile 2 değer) |
| Yanıt Kaybı | Yanıt alınan hastalarda trombosit sayısının $30 \times 10^3/\text{mm}^3$ 'in altına düşmesi ve kanama olması (1 gün ara ile 2 değer) |
| Yanıt Devamlılık Süresi | Tam yanıt veya yanıt oluşmasından tam yanıt veya yanıt kaybına kadar geçen süre |

2.2.8. Prognoz

Çocuklarda İTP'nin klinik seyri genellikle iyidir. Sadece az sayıda çocuk kronik faza geçiş göstermektedir. Ancak ilk tanı konulduğu sırada hastalığın gidişatını tahmin etmek zordur. İTP, ilaç tedavisi alan veya almayan çocukların büyük bölümünde altı ay içinde geriler. Çoğu akut İTP'li çocukta hastalık kendiliğinden sınırlanır ve çocukların %80'inde tanıdan itibaren altı ay ile 1 yıl arasında düzelme olmaktadır (119). İTP'li çocukların yalnızca küçük bir alt grubunda klinik olarak ciddi trombositopeni ve müdahale gerektiren kanama ile seyretmektedir (31).

Kronik refrakter İTP'li çocuklar klinik olarak heterojen görünümde olup, bazılarında ciddi tekrarlayıcı kanama görülürken, çoğu hastada aralıklı hafif kanamalar görülmektedir. Bazı hastalarda izlemde bir süre spontan kalıcı remisyon oluşurken; çoğu hastada trombositopeni sebat etmektedir (120,121). Kronik İTP'nin spontan remisyonuyla ilgili bir çalışmada bu oranların sırasıyla beş yılda %43, on yılda %60 ve 20 yılda ise %75 olduğu bildirilmiştir. Kronik İTP'de yüksek trombosit düzeyi ve tedavi şeklinin tam remisyon elde etmede istatistiksel olarak anlamlı göstergeler olduğu bildirilmiştir (122).

Uluslararası İşbirlikli İTP Çalışma Grubu Registry II'de İTP'de remisyonu öngörebilecek faktörler analiz edilmiştir. Genç yaş, tanıda kanama şiddeti ve kortikosteroid/İVİG'in kombinasyonu ile yapılan başlangıç tedavisi, 12 ayda remisyon ile ilişkili bulunmuştur. Özellikle bir yaşından küçük çocukların remisyon girme şansının daha yüksek olduğu bildirilmektedir (123). Sistemik gözden geçirme ve meta-analiz çalışmaları çocuklarda İTP'nin kronikleşmesinde yüksek ve düşük olasılık ile ilişkili faktörleri tanımlamıştır. Bu faktörler Tablo 10'da gösterilmiştir (124).

Tablo 10: İTP'nin Kronikleşmesinde Yüksek-Düşük Olasılık İle İlişkili Faktörler

| Kronik İTP gelişme olasılığının yüksek olması ile ilişkili faktörler |
|--|
| 1) Kız cinsiyet 2) 11 yaş ve sonrasında ortaya çıkması 3) Öncesinde enfeksiyon veya aşılama olmaması 4) Sinsi başlangıç 5) Başlangıç Trombosit sayısı $\geq 20.000/\text{mm}^3$ olması 6) Antinükleer antikorların varlığı 7) Metilprednizolon artı intravenöz immünoglobulin ile tedavi |
| Kronik İTP gelişme olasılığının düşük olması ile ilişkili faktörler |
| 1) Tanıda mukozal kanama olması 2) Tek başına intravenöz immünoglobülin tedavisi |

2.2.9. İTP'de Yaşam Kalitesi

Kendi kendini sınırlayan bir hastalık olarak bilinen çocukluk çağı İTP'si çok düşük bir ölüm oranına sahip olmasına rağmen ciddi morbiditeye neden olmaktadır (125,126). Günlük aktivitenin kısıtlanması, uyku bozukluğu, sosyal ve duygusal işlevlerde bozulma nedeniyle genellikle ebeveynlerin ve çocukların yaşam kalitelerinde bozulma görüldüğü bildirilmektedir. Öngörülemeyen kanama olayları ve tedavinin olumsuz etkileriyle karşı karşıya kaldıklarında, çocuklar ve aileleri oldukça endişe duymaktadırlar, bu da tüm ailenin yaşam kalitesi etkilemektedir. Ebeveynlerin hastalıkla ilgili çocuklarından çok daha fazla endişe duydukları ve bunun da ebeveynlerin yaşam kalitelerini ciddi şekilde etkilediğini belirten çalışmalar vardır (127).

Çocukluk çağı İTP'sinin genelde geçici ve iyi huylu seyrine rağmen, yakın zamanda yayınlanan kılavuzlar, yaşam kalitesinin dikkate alınması gerektiğini belirtmektedir (128). Yeni teşhis edilen çocukluk çağı İTP'sinin hastalar ve aileleri üzerinde önemli bir etkisi olduğu bilinmektedir (50). Çocuklar, aktivitelerinde kendilerini kısıtlanmış hissedebilmekte ve ebeveynler çocuklarında şiddetli kanama olmasından korkabilmektedirler. Hem çocuklar hem de aileleri büyük deri kanamaları nedeniyle utanma hissedebilirler (128). Son kılavuzlar, İTP yönetimiyle ilgili kararlar alırken yaşam kalitesini de dikkate almaya başlamışlardır (5,15). Ancak bu kararlar araştırma sonuçlarından ziyade klinik deneyimlere dayalıdır. Çünkü çocukluk çağı İTP'sinde yaşam kalitesiyle ilgili çalışmalar oldukça azdır (128).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMANIN YERİ VE ZAMANI

Bu araştırma S.B.Ü. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Polikliniği'nde Ocak 2020 ile Ocak 2021 tarihleri arasında izlenen İTP tanılı hastalarda yapılmıştır.

3.2. ARAŞTIRMANIN EVRENİ

Bu araştırmanın evrenini, S.B.Ü. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Polikliniği'nde İTP tanısıyla takibine devam edilmekte olan 170 hasta oluşturmaktadır.

3.3. ÇALIŞMAYA DÂHİL ETME KRİTERLERİ

- ✓ İmmün trombositopeni nedeniyle hematoloji polikliniğine başvuran hastalar
- ✓ Son 1 yılda hematoloji polikliniğine kontrole gelen (takibine devam edilen) hastalar

3.4. ÇALIŞMADAN DIŞLAMA KRİTERLERİ

- ✓ Çalışmaya katılmak istemeyen hastalar
- ✓ KINDL yaşam kalitesi anketleri uygulanamayan 4 yaşından küçük ve 17 yaşından büyük hastalar
- ✓ Ek kronik hastalığı bulunan hastalar
- ✓ Sekonder İTP nedeniyle takipli hastalar
- ✓ Remisyonda olan hastalar

S.B.Ü. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji polikliniğinde takibine devam edilmekte olan İTP tanılı 170 hasta bulunmaktadır. Araştırma 4-17 yaş arası hastalarla yapılacağından 4 yaş altı 34 hasta ve 17 yaş üzeri 13 hasta çalışmadan çıkarılmıştır. Ayrıca araştırma primer İTP tanısı olan ve ek başka bir hastalığı olmayan hastalar ile yapılacağından sekonder İTP tanılı 7 hasta ve ek hastalığı olan 19 hasta çalışmadan çıkarılmıştır. Araştırma hastalığın aktif döneminde olan hastalar ile yapılacağından remisyonda olarak izlenen 65 hasta çalışmadan çıkarılmıştır. Çalışmaya katılmak istemeyen 1 hasta çalışmadan çıkarılmıştır. Çalışmadan dışlama kriterlerine göre çalışmadan dışlanan hastalar çıkarıldıktan sonra, kalan 30 hasta ile çalışma yapılmıştır.

3.5. ETİK KURUL VE KURUM İZİNLERİ

Çalışmanın yapılabilmesi için 19.01.2021 tarihinde S.B.Ü. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu'ndan, 11.02.2021 tarihinde 503 protokol ve 2021/03-11 karar numarası ile hastanemizin Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır. Etik kurul onay formu EK-2'de gösterilmiştir.

3.6. VERİLERİN TOPLANMASI VE VERİ TOPLAMA ARACI

Çalışmada kullanılacak veriler, hastaların dosyalarının retrospektif olarak incelenmesi ile Olgu Rapor Formu (EK-1)'na kaydedilmiştir. İlgili araştırma görevlisi ve tez danışmanı tarafından literatür doğrultusunda hazırlanan Olgu Rapor Formu'nda hastaların;

- ✓ Sosyodemografik özellikleri (cinsiyet, yaş)
- ✓ Hastalığa ait özellikler (tanı yaşı, ilk tanıdan itibaren geçen süre, hastalığın tipi)
- ✓ Klinik özellikleri (peteşi ve mukozal kanama sıklıkları)
- ✓ Fizik muayene bulguları (hepatomegali, splenomegali, cushingoid bulgular)
- ✓ Laboratuvar özellikleri (Tanıdaki trombosit sayısı, izlemdeki trombosit sayısı)
- ✓ Tedavi özellikleri (kullanılan ilaçlar, splenektomi, tedavi için hastaneye başvuru sıklığı) sorgulanmıştır.

Hastaların yaşam kalitesi düzeylerinin belirlenmesi amacıyla hastalara her yaş grubuna uygun olarak, ülkemizde Türkçe geçerlilik güvenilirliği olan KINDL yaşam kalitesi ölçekleri kesitsel olarak uygulanmıştır. Ölçeklerin geçerlilik güvenilirlik çalışması 2008 yılında Türk Psikiyatri Dergisi'nde yayınlanan 'Çocuklar İçin Genel Amaçlı Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesi Ölçeği Türkçe Sürümünün Psikometrik Özellikleri' adlı çalışma ile yapılmıştır (129).

KINDL ölçekleri Küçük Çocukların Anketi (4-6 yaş), Çocukların Anketi (7-13 yaş), Ergenlerin Anketi (14-17 yaş) olmak üzere 3 tanedir. 4-6 yaş arası çocukların annesine ya da babasına 'Küçük Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Anketi Aile Formu', 7-17 yaş arası çocukların annesine ya da babasına 'Çocuk ve Ergenler İçin Yaşam Kalitesi Anketi Aile Formu' uygulanmıştır. Bu formlarda sorulara verilen puanlar SPSS 24.0 Microsoft for Windows programı kullanılarak analiz edilerek hastaların ve ebeveynlerinin KINDL skorları elde edilmiştir. Elde edilen KINDL skorları, Olgu Rapor Formu'na kaydedilmiştir. KINDL anketleri Likert tipi ölçeklerdir, KINDL puanında artış olması, yaşam kalitesinde artış olmasını ifade etmektedir.

3.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Kategorik veriler sayı ve yüzde, sürekli sayısal değişkenler ortalama, standart sapma, ortanca, en küçük ve en büyük değerler ile sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin karşılaştırmasında Spearman Korelasyon Testi kullanılmıştır. Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile ve histogram ile değerlendirilmiştir. Normal dağılıma uymayan değişkenlerin ikili gruplarda karşılaştırmasında Mann Whitney U testi ve üçlü gruplarda karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Veriler SPSS 24.0 Microsoft for Windows paket programı ile analiz edilmiş, p değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edilmiştir.

3.8. KIDDY-KINDL, KİD-KINDL VE KİDDO-KINDL ANKETLERİ

Hematoloji polikliniğine kontrol için gelen ve çalışmaya dâhil etme ve dışlama kriterlerine göre çalışmaya uygun olan hastalara yaş gruplarına göre yaşam kalitesi anketi uygulandı. Ayrıca hastaların annesi ya da babasından birine de çocuğunu değerlendirmesi istenilen yaşam kalitesi anketi uygulandı.

Yaşam kalitesini değerlendirmek için kullandığımız Kiddy-KINDL, Kid-KINDL ve Kiddo-KINDL ölçekleri Türkçe de dâhil olmak üzere birçok dile çevrilerek geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmış ve kabul görmüş, çocuklarda sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini değerlendirilmesi için kullanılan anketlerdir (130). Hastaların yaş grubuna göre 4-6 yaş grubuna Kiddy-KINDL Türkçe versiyon (EK-4), 7-13 yaş grubuna Kid-KINDL Türkçe versiyon (EK-5), 14-17 yaş grubuna Kiddo-KINDL Türkçe versiyon (EK-6) yaşam kalitesi anketi uygulandı. Hastaların ebeveynlerine yaş grubuna göre 4-6 yaş grubunun ebeveynlerine KINDL Küçük Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Anketi Aile Formu (EK-7), 7-17 yaş grubunun ebeveynlerine KINDL Çocuklar ve Ergenler İçin Yaşam Kalitesi Anketi Aile Formu (EK-8) uygulandı.

Hastaların kendilerinin cevaplanması istenen anketlerde altı alt başlık bulunmaktadır. Bu başlıklar fiziksel sağlık, duygusal durum, öz saygı, arkadaş, aile, okul alt başlığı şeklindedir. Kid ve KINDL 24 soru içermektedir. Kiddy-KINDL ise 12 soru içermektedir. Hastalara alt başlıklarda geçen haftayı içerek şekilde anketteki sorular sorulmuştur. Toplam skor her alt başlıkların skorlarının ortalamasından oluşmaktadır. Sıfır en kötü skoru gösterirken 100, en iyi skoru göstermektedir. Ölçeğin herhangi bir kestirim noktası yoktur, yüksek puan almak yaşam kalitesinin iyiliğini gösterir. 4-6 yaş grubundaki çocukların soruları: 'hiçbir zaman, bazen, çok sık' olmak üzere üç seçenekli iken, 4-6 yaş grubunun ebeveyn sorularıyla, 7-13 ve 14-17 yaş grubunun tüm soruları: 'hiçbir zaman, nadiren, bazen, sıklıkla, her zaman' olmak üzere beş seçeneklidir. 1=hiçbir zaman, 5=her zaman olarak kodlanmıştır (131). Anketteki bazı sorular olumsuz nitelikli sorular olduğundan, bu soruların puanları analiz edilmeden önce ters çevrilmiştir (1→5, 5→1).

3.9. ÇIKAR ÇATIŞMASI

Çalışmamızın tarafsızlığı ile ilgili bilinmesi gereken herhangi bir mali katkı veya diğer çıkar çatışma ihtimali (potansiyeli) ve ilişki alanı YOKTUR.

3.10. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Çalışmamızın evreni Hematoloji polikliniğimizdeki tüm İTP tanılı hastalar olarak belirlenmiştir. Ancak çalışmadan dışlama kriterlerine göre özellikle remisyondaki hastalar elendikten sonra çalışmaya uygun 31 hasta kalmış, 1 hastanın ebeveyni çalışmaya katılmayı kabul etmemiştir. Sonuçta 30 hasta ile çalışma yapılmıştır. Çalışmamız tek merkezli bir çalışma olarak sınırlıydı. İngilizce İTP'ye özgü yaşam kalitesi ölçeği bulunmaktadır ancak Türkçe geçerlilik güvenilirlik çalışması olmaması nedeniyle bu ölçek kullanılmamıştır.

3.11. ÇALIŞMA TASARIMI VE BENZERLİK ORANI

Tez çalışmamızın tasarımı; EK 3'de belirtildiği üzere STROBE kılavuzuna uygun hazırlanmıştır.

Üniversitemiz tez yazım kılavuzu 3.6'ncı madde "i" bendine uygun olarak Turnitin®, LLC (2020) programı kullanılarak oluşturulan orjinallik raporunda çalışmamızın benzerlik oranı %19 ile kılavuz önerisi olan %25'in altında saptanmıştır.

4. BULGULAR

4.1. TANIMLAYICI İSTATİSTİKLER

4.1.1. Demografik Özellikler

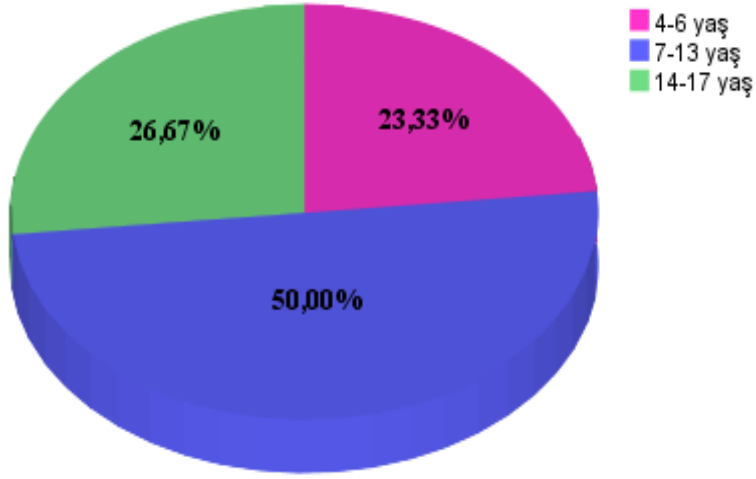
Çalışmamıza S.B.Ü. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Polikliniği'nde takibine devam edilmekte olan İTP tanılı 30 hasta kabul edildi.

Çalışmaya kabul edilen 30 hastanın yaşları 4-17 yıl arasında dağılım göstermekte olup, yaş ortalaması $10,40 \pm 4,00$ yıl, ortanca yaş 11 yıl olarak saptandı. Hastaların 16'sı (%53,3) kız, 14'ü (%46,7) erkek olarak dağılım göstermektedir. Kız/erkek oranı: 1,14 olarak saptandı. Hastaların yaş gruplarına ve cinsiyetlerine göre dağılımı Tablo 11'de verilmiştir.

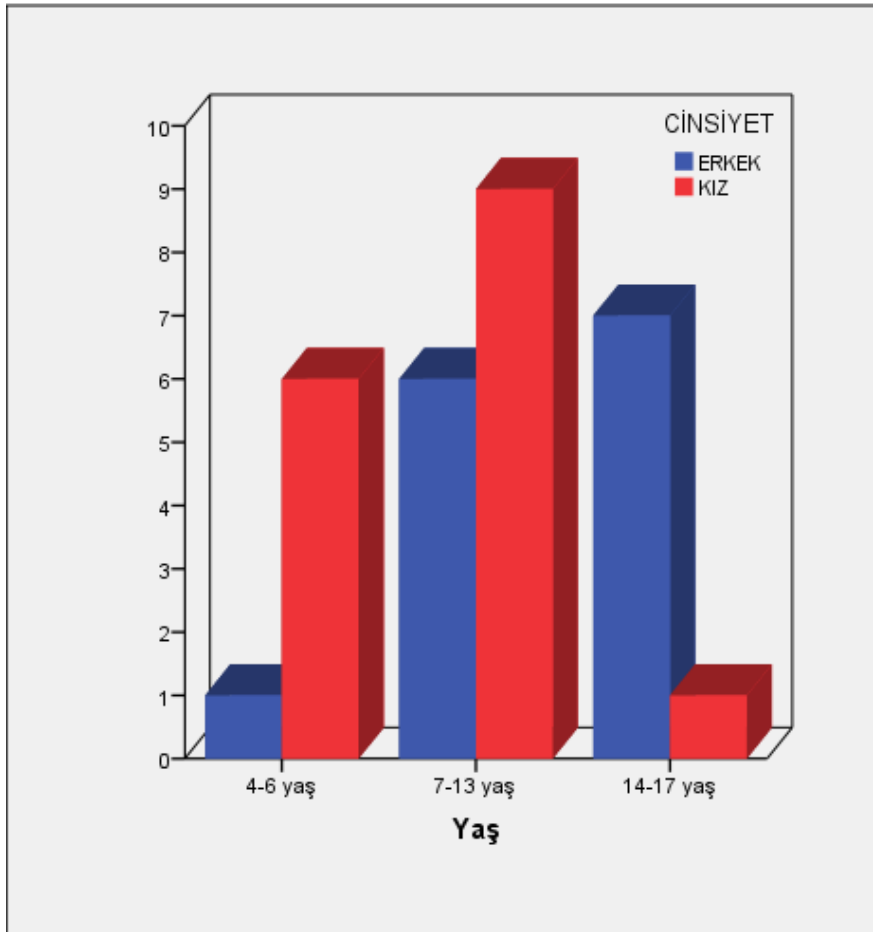
Tablo 11: Hastaların Yaş Gruplarına ve Cinsiyetlerine Göre Dağılımı

| | | CİNSİYET | | TOPLAM |
|-----------|-----------|----------|-----|------------|
| | | ERKEK | KIZ | |
| YAŞ GRUBU | 4-6 YAŞ | 1 | 6 | 7 (%23,33) |
| | 7-13 YAŞ | 6 | 9 | 15 (%50) |
| | 14-17 YAŞ | 7 | 1 | 8 (%26,67) |
| | TOPLAM | 14 | 16 | 30 (%100) |

Hastalar 3 farklı yaş grubuna ayrılarak değerlendirildi. Birinci grubu 4-6 yaş arası hastalar, ikinci grubu 7-13 yaş arası hastalar, üçüncü grubu ise 14-17 yaş arası hastalar oluşturdu. Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı Şekil 2'de gösterilmiştir. Her bir yaş grubundaki hastaların cinsiyetlerine göre dağılımı da Şekil 3'de verilmiştir.



Şekil 2: Hastaların Yaş Gruplarına Göre Yüzdeleri Dağılımı



Şekil 3: Hastaların Yaş Grupları ve Cinsiyetlerine Göre Dağılımı

Çalışmaya alınan hastaların tanı yaşı 2-14 yıl arasında dağılım göstermekteydi. Hastaların tanı anındaki yaşı ortalama $6,5 \pm 3,79$ yıl, ortanca tanı yaşı ise 5,5 yıl olarak saptandı. Hastalar tanı yaşlarına göre 6 yaş ve altı, 7 yaş ve üzeri olmak üzere 2 grupta incelendi. Hastaların tanı yaşlarına ve cinsiyetlerine göre dağılımları Tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 12: Hastaların Tanı Yaşlarına ve Cinsiyetlerine Göre Dağılımı

| | | CİNSİYET | | TOPLAM |
|-----------|----------------|----------|-----|------------|
| | | ERKEK | KIZ | |
| TANI YAŞI | 6 YAŞ VE ALTI | 8 | 12 | 20 (%66,7) |
| | 7 YAŞ VE ÜZERİ | 6 | 4 | 10 (%33,3) |
| | TOPLAM | 14 | 16 | 30 (%100) |

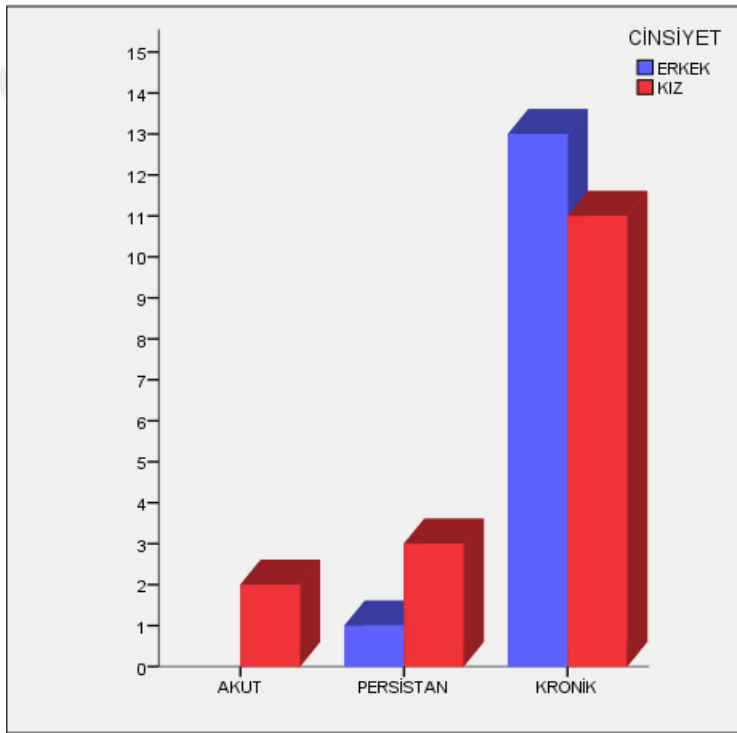
Çalışmaya alınan hastaların tanıdan itibaren geçen süreleri 2-127 ay arasında dağılım göstermekteydi. Ortalama izlem süresi $47,43 \pm 37,93$ ay, ortanca izlem süresi, ise 40,50 ay olarak bulundu (Tablo 13).

Tablo 13: Hastaların Demografik Özellikleri

| | N | MİNİMUM | MAXİMUM | ORTALAMA | MEDİAN | STD. DEVIATION |
|----------------------------------|----|---------|---------|----------|--------|----------------|
| YAŞ (YIL) | 30 | 4 | 17 | 10,40 | 11,00 | 4,03 |
| TANI YAŞI (YIL) | 30 | 2 | 14 | 6,50 | 5,50 | 3,79 |
| TANIDAN İTİBAREN GEÇEN SÜRE (AY) | 30 | 2 | 127 | 47,43 | 40,50 | 37,93 |

4.1.2. Tanıların Dağılımı

Hastaların klinik İTP sınıflamalarının dağılımına bakıldığında ikisi (%6,67) akut İTP, dördü (%13,33) persistan İTP, 24'ü (%80,00) kronik İTP olarak dağılım gösterdiği saptandı. Akut ve persistan İTP tanılı hasta sayısının az olması nedeniyle bu hasta grupları birlikte değerlendirilmeye alındı. Klinik İTP sınıflamasına göre her bir gruptaki hasta sayısı ve cinsiyet dağılımı Şekil 4'de verilmiştir. Her bir grupta yer alan hasta oranları Tablo 14'te verilmiştir.



Şekil 4: Hastaların Klinik Seyrine ve Cinsiyetlerine Göre Dağılımı

Tablo 14: Hastaların Klinik Seyrine Göre Dağılım Yüzdesi

| | N | YÜZDE (%) |
|-----------|----|-----------|
| AKUT | 2 | 6,70 |
| PERSİSTAN | 4 | 13,30 |
| KRONİK | 24 | 80,00 |
| TOPLAM | 30 | 100,00 |

4.1.3. Semptomlar ve Fizik Muayene Bulguları

Çalışmaya alınan hastaların peteşi sıklığı ve mukozal kanama sıklığı sorgulandı. Hastalarda peteşi sıklığı Tablo 15’de, mukozal kanama sıklığı Tablo 16’da verilmiştir.

Tablo 15: Hastalarda Peteşi Görülme Sıklığı

| | N | YÜZDE (%) |
|---------------|----|-----------|
| 2 HAFTADA BİR | 1 | 3,33 |
| AYDA BİR | 1 | 3,33 |
| DAHA NADİR | 28 | 93,33 |
| TOPLAM | 30 | 100,00 |

Tablo 16: Hastalarda Mukozal Kanama Görülme Sıklığı

| | N | YÜZDE (%) |
|------------|----|-----------|
| AYDA BİR | 1 | 3,33 |
| 2 AYDA BİR | 1 | 3,33 |
| 6 AYDA BİR | 1 | 3,33 |
| DAHA NADİR | 27 | 90,00 |
| TOPLAM | 30 | 100,00 |

Hastaların fizik muayene bulgularında yalnızca 1 hastada steroid kullanımına bağlı cushingoid bulgular saptandı.

4.1.4. Laboratuvar Bulguları

Çalışmaya alınan hastaların tanı anındaki trombosit sayıları ve izlemdeki trombosit sayıları değerlendirildi. Hastaların tanı anındaki ortalama trombosit sayısı $17.870 \pm 19.020/\text{mm}^3$ ($1.000-72.000/\text{mm}^3$), ortanca trombosit sayısı $11.500/\text{mm}^3$ olarak saptandı. Hastaların İTP tipine göre tanıdaki trombosit sayıları Tablo 17’de, izlemdeki trombosit sayıları Tablo 18’de verilmiştir.

Tablo 17: Hastaların Klinik Seyrine Göre Tanı Anındaki Trombosit Sayıları

| | Akut İTP (N=2) | Persistan İTP (N=4) | Kronik İTP (N=24) |
|----------------|-------------------|------------------------|----------------------|
| MİNİMUM | 31* | 5* | 1* |
| MAKSİMUM | 31* | 19* | 72* |
| ORTALAMA | 31* | 11* | 17,92* |
| ORTANCA | 31* | 10* | 9* |
| STANDART SAPMA | 0* | 6,32* | 20,68* |

* Tablodaki trombosit sayılarının birimi $\times 10^3/\text{mm}^3$ ’tür.

Tablo 18: Hastaların İzlemdeki Trombosit Sayıları

| | N | YÜZDE (%) |
|-----------------------------|----|-----------|
| $<20.000/\text{mm}^3$ | 3 | 10,00 |
| $20.000-50.000/\text{mm}^3$ | 8 | 26,70 |
| $>50.000/\text{mm}^3$ | 19 | 63,30 |
| TOPLAM | 30 | 100,00 |

4.1.5. Tedavide Kullanılan İlaçlar ve Splenektomi

Çalışmaya alınan hastalara uygulanan tedaviler değerlendirildiğinde, hastaların beşinin (%16,67) hiçbir medikal ve cerrahi tedavi almadığı saptandı. Kalan 25 (%83,33) hastanın tamamının en az bir kez İVİG tedavisi aldığı görüldü. Hastaların 15'inin (%50,00) en az bir kez steroid tedavisi aldığı saptandı. Beş hastanın (%16,67) ise ikinci basamak tedavilere ihtiyaç duyduğu, bunlardan ikisine splenektomi uygulandığı bulundu. Hastaların aldığı tedaviler Tablo 19'da verilmiştir.

Tablo 19: Hastaların Aldığı Medikal Tedaviler ve Splenektomi

| | TEDAVİSİZ | İVİG | STEROİD | ELTROMBOPAG RİTUKSİMAB DİĞER | SPLENEKTOMİ |
|----------|-----------|------|---------|------------------------------------|-------------|
| 5 HASTA | | | | | |
| 10 HASTA | | | | | |
| 10 HASTA | | | | | |
| 3 HASTA | | | | | |
| 2 HASTA | | | | | |

4.1.6. Hastaların Hastaneye Başvuru Sıklığı

Çalışmaya alınan hastaların tedavi için hastaneye başvuru sıklıkları değerlendirilerek Tablo 20'de gösterilmiştir.

Tablo 20: Hastaların Hastaneye Başvuru Sıklığı

| | N | YÜZDE (%) |
|---------------|----|-----------|
| 2 HAFTADA BİR | 3 | 10,00 |
| AYDA BİR | 4 | 13,30 |
| 2 AYDA BİR | 2 | 6,70 |
| DAHA NADİR | 21 | 70,00 |
| TOPLAM | 30 | 100,00 |

4.1.7. Hastaların KINDL Yaşam Kalitesi Puanları

Çalışmaya alınan hastaların KINDL çocuk puanı ortalama $83,39 \pm 7,72$ puan ve ebeveynleri açısından çocuklarının KINDL ebeveyn puanı ortalama $78,70 \pm 9,34$ puan olarak bulundu. Yaş gruplarına göre hastaların KINDL yaşam kalitesi puanları Tablo 21’de, tanı tipine göre KINDL puanları Tablo 21’de gösterilmiştir. Hastaların İTP tipine göre KINDL çocuk ve KINDL ebeveyn puanları Tablo 22’de verilmiştir.

Tablo 21: Hastaların KINDL Çocuk ve Ebeveyn Yaşam Kalitesi Puanları

| YAŞ ARALIĞI | KİNDL ÇOCUK | | | | KİNDL EBEVEYN | | | |
|----------------|-------------|-------|-------|-------|---------------|-------|-------|-------|
| | GENEL | 4-6 | 7-13 | 14-17 | GENEL | 4-6 | 7-13 | 14-17 |
| MİNİMUM | 65,00 | 77,78 | 74,17 | 65,00 | 58,30 | 69,23 | 65,83 | 58,30 |
| MAKSİMUM | 94,44 | 94,44 | 92,50 | 88,30 | 96,15 | 96,15 | 90,00 | 92,50 |
| ORTALAMA | 83,39 | 86,90 | 85,11 | 77,08 | 78,70 | 80,90 | 79,88 | 74,57 |
| ORTANCA | 83,75 | 86,11 | 84,17 | 78,75 | 78,17 | 78,85 | 80,00 | 73,30 |
| STANDART SAPMA | 7,72 | 6,74 | 4,95 | 9,74 | 9,34 | 9,98 | 7,59 | 11,55 |

Tablo 22: Hastaların Klinik Seyrine Göre KINDL Çocuk ve Ebeveyn Puanları

| | KİNDL ÇOCUK | KİNDL EBEVEYN |
|---------------|-------------------|-------------------|
| AKUT İTP | $84,72 \pm 9,82$ | $73,08 \pm 0,67$ |
| PERSİSTAN İTP | $82,91 \pm 13,36$ | $70,57 \pm 13,06$ |
| KRONİK İTP | $83,35 \pm 6,89$ | $80,53 \pm 8,36$ |

4.2. YAŞAM KALİTESİ İSTATİSTİKLERİ

Çalışmaya alınan hastalara ve ebeveynlerine yaş gruplarına uygun olarak KINDL yaşam kalitesi ölçekleri uygulandı. Toplanan veriler analiz edilerek 100 puan üzerinden hastaların KINDL çocuk ve ebeveynleri açısından çocuklarının KINDL ebeveyn yaşam kalitesi puanları hesaplandı. Hastanın yaşam kalitesini etkileyen faktörleri belirlemek amacıyla elde edilen bu puanlar hasta dosyalarından elde edilen veriler ile karşılaştırıldı.

4.2.1. Hastaların Cinsiyetlerine Göre KINDL Puanları

Çalışmaya alınan erkek hastaların (n=14) KINDL çocuk puanları ortalama $81,72 \pm 7,70$ puan, KINDL ebeveyn puanları ortalama $76,98 \pm 9,88$ puan olarak saptandı. Çalışmaya alınan kız hastaların (n=16) KINDL çocuk puanları ortalama $84,84 \pm 7,68$ puan, KINDL ebeveyn puanları ortalama $80,21 \pm 8,87$ puan olarak saptandı. Hastaların cinsiyetlerine göre KINDL çocuk ($p=0,328$) ve KINDL ebeveyn ($p=0,383$) puanlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Hastaların cinsiyetlerine göre KINDL puanı analizleri Tablo 23'te verilmiştir.

Tablo 23: Hastaların Cinsiyetlerine Göre KINDL Puanı Analizi

| | CİNSİYET | | p değeri |
|---|---|---|--------------|
| | KIZ n=16 | ERKEK n=14 | |
| KINDL ÇOCUK <i>Ortalama \pm ss</i> <i>Ortanca (Q1-Q3)</i> | $84,84 \pm 7,68$ 85,14 (80,83-91,46) | $81,72 \pm 7,70$ 82,91 (80,00-86,87) | 0,328 |
| KINDL EBEVEYN <i>Ortalama \pm ss</i> <i>Ortanca (Q1-Q3)</i> | $80,21 \pm 8,87$ 79,58 (72,78-88,78) | $76,98 \pm 9,88$ 74,98 (71,05-87,34) | 0,383 |

Mann-Whitney U Testi

4.2.2. Hastaların Yaş Gruplarına Göre KINDL Puanları

Çalışmaya alınan 4-6 yaş arası hastaların (n=7) KINDL çocuk puanları ortalama $86,90 \pm 6,74$ puan, KINDL ebeveyn puanları $80,90 \pm 9,98$ puan olarak saptandı. Çalışmaya alınan 7-13 yaş arası hastaların (n=15) KINDL çocuk puanları ortalama $85,11 \pm 4,95$ puan, KINDL ebeveyn puanları ortalama $79,88 \pm 7,59$ puan olarak saptandı. Çalışmaya alınan 14-17 yaş arası hastaların (n=8) KINDL çocuk puanları ortalama $77,08 \pm 9,74$ puan, KINDL ebeveyn puanları ortalama $74,57 \pm 11,55$ puan olarak saptandı. Hastaların yaş gruplarına göre KINDL çocuk ($p=0,140$) ve KINDL ebeveyn ($p=0,371$) puanlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Hastaların yaş gruplarına göre KINDL puanı analizleri Tablo 24' te verilmiştir.

Tablo 24: Hastaların Yaş Gruplarına Göre KINDL Puanı Analizi

| | YAŞ | | | p değeri |
|--|---|---|--|--------------|
| | 4-6 YAŞ n=7 | 7-13 YAŞ n=15 | 14-17 YAŞ n=8 | |
| KINDL ÇOCUK <i>Ortalama ± ss</i> <i>Ortanca (Q1-Q3)</i> | $86,90 \pm 6,74$ 86,11 (80,56-94,44) | $85,11 \pm 4,95$ 84,17 (81,67-89,17) | $77,08 \pm 9,74$ 78,75 (66,90-86,67) | 0,140 |
| KINDL EBEVEYN <i>Ortalama ± ss</i> <i>Ortanca (Q1-Q3)</i> | $80,90 \pm 9,98$ 78,85 (72,60-88,94) | $79,88 \pm 7,59$ 80,00 (73,33-88,33) | $74,57 \pm 11,55$ 73,30 (65,45-85,60) | 0,371 |

Kruskal Wallis Testi

4.2.3. Hastaların Tanı Yaşlarına Göre KINDL Puanları

Çalışmaya alınan hastalar tanı yaşlarına göre 6 yaşında ve öncesinde tanı koyulanlar ve 6 yaşından sonra tanı koyulanlar olarak iki gruba ayrıldı. 6 yaş ve öncesinde tanı koyulan hastaların (n=20) KINDL çocuk puanları ortalama $86,00 \pm 5,57$ puan, KINDL ebeveyn puanları ortalama $79,06 \pm 8,71$ puan olarak saptandı. 6 yaşından sonra tanı koyulan hastaların (n=10) KINDL çocuk puanları ortalama $78,16 \pm 9,01$ puan, KINDL ebeveyn puanları ortalama $77,99 \pm 10,95$ puan olarak saptandı. Yapılan analiz sonucunda hastaların tanı yaşlarına göre KINDL ebeveyn puanlarında ($p=0,775$) istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Yapılan analiz sonucunda 6 yaşından sonra tanı koyulan hastaların KINDL çocuk puanları, 6 yaş ve öncesinde tanı koyulan hastalara göre belirgin düşük saptanmıştır. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,025$). Hastaların tanı yaşlarına göre KINDL puanı analizleri Tablo 25'te verilmiştir.

Tablo 25: Hastaların Tanı Yaşlarına Göre KINDL Puanı Analizi

| | TANI YAŞI | | p değeri |
|---|---|--|--------------|
| | 6 YAŞ VE ALTI n=20 | 6 YAŞ ÜZERİ n=10 | |
| KINDL ÇOCUK <i>Ortalama \pm ss</i> <i>Ortanca (Q1-Q3)</i> | $86,00 \pm 5,57$ 85,97 (81,87-91,46) | $78,16 \pm 9,01$ 81,67 (67,30-85,20) | 0,025 |
| KINDL EBEVEYN <i>Ortalama \pm ss</i> <i>Ortanca (Q1-Q3)</i> | $79,06 \pm 8,71$ 79,01 (73,33-87,98) | $77,99 \pm 10,95$ 76,65 (70,40-88,54) | 0,775 |

Mann-Whitney U Testi

4.2.4. Hastaların Klinik Seyrine Göre KINDL Puanları

Çalışmaya alınan hastalar içinde akut ve persistan İTP tanılı hasta sayısının az olması nedeniyle bu iki grup tek bir grup olarak ele alındı. Akut ve persistan İTP tanılı hastaların (n=6) KINDL çocuk puanları ortalama $83,52 \pm 11,28$ puan, KINDL ebeveyn puanları ortalama $71,41 \pm 10,2$ puan olarak saptandı. Kronik İTP tanılı hastaların (n=24) KINDL çocuk puanları ortalama $83,35 \pm 6,89$ puan, KINDL ebeveyn puanları ortalama $80,53 \pm 8,36$ puan olarak saptandı. Yapılan analiz sonucunda hastaların tanı tiplerine göre KINDL çocuk puanlarında ($p=0,856$) istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Yapılan analiz sonucunda akut ve persistan İTP tanılı hastaların KINDL ebeveyn puanları, kronik İTP tanılı hastalara göre belirgin düşük olarak bulundu. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,043$). Hastaların klinik seyirlerine göre KINDL puanı analizleri Tablo 26’da verilmiştir.

Tablo 26: Hastaların Klinik Seyrine Göre KINDL Puanı Analizi

| | KLİNİK SEYİR | | p değeri |
|--|--|---|--------------|
| | AKUT/PERSİSTAN n=6 | KRONİK n=24 | |
| KINDL ÇOCUK Ortalama \pm ss Ortanca (Q1-Q3) | $83,52 \pm 11,28$ 86,11 (74,58-92,36) | $83,35 \pm 6,89$ 83,75 (81,67-88,10) | 0,856 |
| KINDL EBEVEYN Ortalama \pm ss Ortanca (Q1-Q3) | $71,41 \pm 10,2$ 70,91 (63,94-77,40) | $80,53 \pm 8,36$ 79,58 (73,54-88,32) | 0,043 |

Mann-Whitney U Testi

4.2.5. Hastaların Semptom Sıklığına Göre KINDL Puanları

Çalışmaya alınan hastaların peteşi görülme sıklıkları ‘2 haftada bir’, ‘Ayda bir’, ‘2 ayda bir’, ‘3 ayda bir’, ‘6 ayda bir’ ve ‘Daha nadir’ olmak üzere altı grupta incelendi. Hastaların büyük çoğunluğunda (n=28) peteşi görülme sıklığının 6 aydan daha nadir olduğu görüldü. Bu nedenle hastalar ‘6 ay ve daha sık’ ve ‘6 aydan daha nadir’olarak 2 gruba ayrılarak analiz edildi. Peteşi görülme sıklığı 6 ay ve daha sık olan hastaların (n=2) KINDL çocuk puanları ortalama 86,11±7,85 puan, KINDL ebeveyn puanları ortalama 67,53±2,40 puan olarak saptandı. Peteşi görülme sıklığı 6 aydan daha nadir olan hastaların (n=28) KINDL çocuk puanları ortalama 83,19±7,82 puan, KINDL ebeveyn puanları ortalama 79,50±9,14 puan olarak saptandı. Hastaların peteşi görülme sıklığına göre KINDL çocuk ($p=0,835$) ve KINDL ebeveyn ($p=0,056$) puanlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Hastaların peteşi görülme sıklığına göre KINDL puan analizleri Tablo 27’de verilmiştir.

Tablo 27: Hastaların Peteşi Sıklığına Göre KINDL Puanı Analizi

| | PETEŞİ SIKLIĞI | | p değeri |
|--|-----------------------------------|-----------------------------------|--------------|
| | 6 AY VE DAHA SIK n=2 | 6 AYDAN DAHA NADİR n=28 | |
| KINDL ÇOCUK <i>Ortalama ± ss</i> <i>Ortanca (Q1-Q3)</i> | 86,11±7,85 86,11 (80,56-91,67) | 83,19±7,82 83,75 (81,67-88,95) | 0,835 |
| KINDL EBEVEYN <i>Ortalama ± ss</i> <i>Ortanca (Q1-Q3)</i> | 67,53±2,40 67,53 (65,83-69,23) | 79,50±9,14 79,01 (73,33-88,32) | 0,056 |

Mann-Whitney U Testi

Çalışmaya alınan hastaların mukozal kanama görülme sıklıkları ‘2 haftada bir’, ‘Ayda bir’, ‘2 ayda bir’, ‘3 ayda bir’, ‘6 ayda bir’ ve ‘Daha nadir’ olmak üzere altı grupta incelendi. Hastaların büyük çoğunluğunda (n=27) mukozal kanama görülme sıklığının 6 aydan daha nadir olduğu görüldü. Bu nedenle hastalar ‘6 ay ve daha sık’ ve ‘6 aydan daha nadir’ olarak 2 gruba ayrılarak analiz edildi. Mukozal kanama görülme sıklığı 6 ay ve daha sık olan hastaların (n=3) KINDL çocuk puanları ortalama 84,27±15,27 puan, KINDL ebeveyn puanları ortalama 75,19±12,16 puan olarak saptandı. Mukozal kanama görülme sıklığı 6 aydan daha nadir olan hastaların (n=27) KINDL çocuk puanları ortalama 83,29±6,96 puan, KINDL ebeveyn puanları ortalama 79,1±9,18 puan olarak saptandı. Hastaların mukozal kanama görülme sıklığına göre KINDL çocuk ($p=0,426$) ve KINDL ebeveyn ($p=0,426$) puanlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Hastaların mukozal kanama sıklığına göre KINDL puan analizleri Tablo 28’de verilmiştir.

Tablo 28: Hastaların Mukozal Kanama Sıklığına Göre KINDL Puanı Analizi

| | MUKOZAL KANAMA SIKLIĞI | | p değeri |
|--|------------------------------------|-----------------------------------|--------------|
| | 6 AY VE DAHA SIK n=3 | 6 AYDAN DAHA NADİR n=27 | |
| KINDL ÇOCUK <i>Ortalama ± ss</i> <i>Ortanca (Q1-Q3)</i> | 84,27±15,27 91,67 (66,70-94,44) | 83,29±6,96 83,33 (81,67-88,30) | 0,426 |
| KINDL EBEVEYN <i>Ortalama ± ss</i> <i>Ortanca (Q1-Q3)</i> | 75,19±12,16 70,80 (65,83-88,94) | 79,1±9,18 78,85 (73,33-88,30) | 0,426 |

Mann-Whitney U Testi

4.2.6. Hastaların Laboratuvar Bulgularına Göre KINDL Puanları

Çalışmaya alınan hastaların tanıdaki trombosit sayıları ‘20.000/mm³ altı’, ‘20.000-50.000/mm³’ ve ‘50.000/mm³ üzeri’ olarak üç grupta incelendi. Tanıdaki trombosit sayısı 20.000/mm³ altı olan hastaların (n=22) KINDL çocuk puanları ortalama 83,49±8,75 puan, KINDL ebeveyn puanları ortalama 78,16±9,71 puan olarak saptandı. Tanıdaki trombosit sayısı 20.000-50.000/mm³ olan hastaların (n=6) KINDL çocuk puanları ortalama 83,56±4,77 puan, KINDL ebeveyn puanları ortalama 79,86±9,19 puan olarak saptandı. Tanıdaki trombosit sayısı 50.000/mm³ üzeri olan hastaların (n=2) KINDL çocuk puanları ortalama 81,67 puan, KINDL ebeveyn puanları ortalama 81,25±10,01 puan olarak saptandı. Hastaların tanıdaki trombosit sayılarına göre KINDL çocuk ($p=0,489$) ve KINDL ebeveyn ($p=0,821$) puanlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Hastaların tanıdaki trombosit sayılarına göre KINDL puan analizleri Tablo 29’da verilmiştir.

Tablo 29: Hastaların Tanıdaki Trombosit Sayılarına Göre KINDL Puanı Analizi

| | TANIDAKİ TROMBOSİT SAYISI | | | p değeri |
|--|-----------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|--------------|
| | <20.000/mm ³ n=22 | 20.000-50.000/mm ³ n=6 | >50.000/mm ³ n=2 | |
| KINDL ÇOCUK <i>Ortalama ± ss</i> <i>Ortanca (Q1-Q3)</i> | 83,49±8,75 85,01 (79,17-89,58) | 83,56±4,77 82,08 (80,69-87,50) | 81,67±0,00 81,67 (81,67-81,67) | 0,489 |
| KINDL EBEVEYN <i>Ortalama ± ss</i> <i>Ortanca (Q1-Q3)</i> | 78,16±9,71 78,33 (70,40-87,34) | 79,86±9,19 76,20 (72,36-90,62) | 81,25±10,01 81,25 (74,17-88,33) | 0,821 |

Kruskal Wallis Testi

Çalışmaya alınan hastaların izlemdeki trombosit sayıları ‘20.000/mm³ altı’, ‘20.000-50.000/mm³’ ve ‘50.000/mm³ üzeri’ olarak üç grupta incelendi. İzlemdeki trombosit sayısı 20.000/mm³ altı olan hastaların (n=3) KINDL çocuk puanları ortalama 80,28±13,75 puan, KINDL ebeveyn puanları ortalama 71,10±16,09 puan olarak saptandı. İzlemdeki trombosit sayısı 20.000-50.000/mm³ olan hastaların (n=8) KINDL çocuk puanları ortalama 79,86±9,52 puan, KINDL ebeveyn puanları ortalama 81,11±8,16 puan olarak saptandı. İzlemdeki trombosit sayısı 50.000/mm³ üzeri olan hastaların (n=19) KINDL çocuk puanları ortalama 85,36±5,34 puan, KINDL ebeveyn puanları ortalama 78,89±8,58 puan olarak saptandı. Hastaların izlemdeki trombosit sayılarına göre KINDL çocuk ($p=0,466$) ve KINDL ebeveyn ($p=0,524$) puanlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Hastaların izlemdeki trombosit sayısına göre KINDL puan analizleri Tablo 30’da verilmiştir.

Tablo 30: Hastaların İzlemdeki Trombosit Sayısına Göre KINDL Puanı Analizi

| | İZLEMDEKİ TROMBOSİT SAYISI | | | p değeri |
|--|------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|--------------|
| | <20.000/mm ³ n=3 | 20.000-50.000/mm ³ n=8 | >50.000/mm ³ n=19 | |
| KINDL ÇOCUK <i>Ortalama ± ss</i> <i>Ortanca (Q1-Q3)</i> | 80,28±13,75 84,17 (65,00-91,67) | 79,86±9,52 82,50 (69,37-85,63) | 85,36±5,34 85,83 (81,67-89,17) | 0,466 |
| KINDL EBEVEYN <i>Ortalama ± ss</i> <i>Ortanca (Q1-Q3)</i> | 71,10±16,09 65,83 (58,30-89,17) | 81,11±8,16 82,93 (72,47-88,32) | 78,89±8,58 75,80 (73,33-86,67) | 0,524 |

Kruskal Wallis Testi

4.2.7. Hastaların Tedavide Kullanılan İlaçlara Göre KINDL Puanları

Çalışmaya alınan hastalardan hiç tedavi almayan hastalarla en az 1 kez ilaç tedavisi uygulanan hastaların KINDL puanları karşılaştırıldı. Hiç tedavi almayan hastaların (n=5) KINDL çocuk puanları ortalama $81,83 \pm 0,37$ puan, KINDL ebeveyn puanları ortalama $83,33 \pm 9,66$ puan olarak saptandı. En az bir kez ilaç tedavisi uygulanan hastaların (n=25) KINDL çocuk puanları ortalama $83,70 \pm 8,45$ puan, KINDL ebeveyn puanları ortalama $77,78 \pm 9,19$ puan olarak saptandı. Hiç tedavi almayan hastalar ile en az bir kez ilaç tedavisi alan hastaların KINDL çocuk ($p=0,132$) ve KINDL ebeveyn ($p=0,191$) puanlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Tedavisiz izlenen ile tedavi alan hastaların KINDL puan analizleri Tablo 31’de verilmiştir.

Tablo 31: Tedavisiz Hastalar ile Tedavi Alan Hastaların KINDL Puanı Analizi

| | TEDAVİ | | p değeri |
|---|---|---|--------------|
| | TEDAVİSİZ HASTALAR n=5 | TEDAVİ ALAN HASTALAR n=25 | |
| KINDL ÇOCUK <i>Ortalama \pm ss</i> <i>Ortanca (Q1-Q3)</i> | $81,83 \pm 0,37$ 81,67 (81,67-82,08) | $83,70 \pm 8,45$ 85,83 (79,17-90,00) | 0,132 |
| KINDL EBEVEYN <i>Ortalama \pm ss</i> <i>Ortanca (Q1-Q3)</i> | $83,33 \pm 9,66$ 88,33 (72,92-91,25) | $77,78 \pm 9,19$ 77,50 (71,70-86,84) | 0,191 |

Mann-Whitney U Testi

İlaç tedavisi uygulanan hastalar, sadece İVİG tedavisi alanlar ve çoklu tedavi alanlar olmak üzere iki grupta incelendi. Sadece İVİG tedavisi alan hastaların (n=10) KINDL çocuk puanları ortalama $82,97 \pm 8,25$ puan, KINDL ebeveyn puanları ortalama $76,70 \pm 8,49$ puan olarak saptandı. Çoklu tedavi alan hastaların (n=15) KINDL çocuk puanları ortalama $84,18 \pm 8,83$ puan, KINDL ebeveyn puanları ortalama $78,50 \pm 9,85$ puan olarak saptandı. Sadece İVİG tedavisi alan hastalar ile çoklu tedavi alan hastaların KINDL çocuk ($p=0,560$) ve KINDL ebeveyn ($p=0,318$) puanlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Sadece İVİG tedavisi alan hastalar ile çoklu tedavi alan hastaların KINDL puan analizleri Tablo 32’de verilmiştir.

Tablo 32: Sadece İVİG Tedavisi Alan Hastalar ile Çoklu Tedavi Alan Hastaların KINDL Puanı Analizi

| | TEDAVİ | | p değeri |
|--|--|---|--------------|
| | SADECE İVİG TEDAVİSİ ALAN HASTALAR n=10 | ÇOKLU TEDAVİ ALAN HASTALAR n=15 | |
| KINDL ÇOCUK Ortalama \pm ss Ortanca (Q1-Q3) | $82,97 \pm 8,25$ 84,16 (76,87-89,79) | $84,18 \pm 8,83$ 86,67 (83,33-90,83) | 0,560 |
| KINDL EBEVEYN Ortalama \pm ss Ortanca (Q1-Q3) | $76,70 \pm 8,49$ 73,44 (71,75-80,80) | $78,50 \pm 9,85$ 80,00 (70,80-88,30) | 0,318 |

Mann-Whitney U Testi

İmmün trombositopeni birinci basamak tedavisinde sadece İVİG tedavisi alan hastalar ile İVİG ve Steroid tedavisi alan hastaların KINDL puanları karşılaştırıldı. Sadece İVİG tedavisi alan hastaların (n=10) KINDL çocuk puanları ortalama $82,97 \pm 8,25$ puan, KINDL ebeveyn puanları ortalama $76,70 \pm 8,49$ puan olarak saptandı. İVİG ve Steroid tedavisi alan hastaların (n=10) KINDL çocuk puanları ortalama $82,86 \pm 10,53$ puan, KINDL ebeveyn puanları ortalama $76,50 \pm 11,42$ puan olarak saptandı. Sadece İVİG tedavisi alan hastalar ile İVİG ve Steroid tedavisi alan hastaların KINDL çocuk ($p=0,820$) ve KINDL ebeveyn ($p=0,880$) puanlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Sadece İVİG tedavisi alan hastalar ile İVİG ve Steroid tedavisi alan hastaların KINDL puanı analizleri Tablo 33'de verilmiştir.

Tablo 33: Sadece İVİG Tedavisi Alan Hastalar ile İVİG ve Steroid Tedavisi Alan Hastaların KINDL Puanı Analizi

| | TEDAVİ | | p değeri |
|--|---|--|--------------|
| | SADECE İVİG ALAN HASTALAR n=10 | İVİG VE STEROİD ALAN HASTALAR n=10 | |
| KINDL ÇOCUK <i>Ortalama ± ss</i> <i>Ortanca (Q1-Q3)</i> | $82,97 \pm 8,25$ 84,16 (76,87-89,79) | $82,86 \pm 10,53$ 85,85 (72,92-91,87) | 0,820 |
| KINDL EBEVEYN <i>Ortalama ± ss</i> <i>Ortanca (Q1-Q3)</i> | $76,70 \pm 8,49$ 73,44 (71,75-80,80) | $76,50 \pm 11,42$ 76,65 (65,42-88,30) | 0,880 |

Mann-Whitney U Testi

Steroid tedavisi alan hastalar ile steroid tedavisi almayan hastaların KINDL yaşam kalitesi puanları karşılaştırıldı. Steroid tedavisi alan hastaların grubuna steroid+2. basamak tedavi alan hastalar, ikinci basamak tedaviler yaşam kalitesini etkileyebileceğinden dâhil edilmedi. Steroid tedavisi alan hastaların (n=10) KINDL çocuk puanları ortalama 82,86±10,53 puan, KINDL ebeveyn puanları ortalama 76,50±11,42 puan olarak saptandı. Steroid tedavisi almayan hastaların (n=15) KINDL çocuk puanları ortalama 82,59±6,64 puan, KINDL ebeveyn puanları ortalama 78,91±9,14 puan olarak saptandı. Steroid tedavisi alan hastalar ile steroid tedavisi almayan hastaların KINDL çocuk ($p=0,470$) ve KINDL ebeveyn ($p=0,598$) puanlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Steroid tedavisi alan ve almayan hastaların KINDL puan analizleri Tablo 34’de verilmiştir.

Tablo 34: Steroid Tedavisi Alan Hastalar ile Almayan Hastaların KINDL Puanı Analizi

| | TEDAVİ | | p değeri |
|--|------------------------------------|-----------------------------------|--------------|
| | STEROİD ALAN HASTALAR n=10 | STEROİD ALMAYAN HASTALAR n=15 | |
| KINDL ÇOCUK <i>Ortalama ± ss</i> <i>Ortanca (Q1-Q3)</i> | 82,86±10,53 85,85 (72,92-91,87) | 82,59±6,64 81,67 (80,56-86,11) | 0,470 |
| KINDL EBEVEYN <i>Ortalama ± ss</i> <i>Ortanca (Q1-Q3)</i> | 76,50±11,42 76,65 (65,42-88,30) | 78,91±9,14 74,17 (72,60-88,33) | 0,598 |

Mann-Whitney U Testi

Sadece birinci basamak tedavi uygulanan hastalar ile ikinci basamak tedavi uygulanan hastalar karşılaştırıldı. Sadece birinci basamak tedavi uygulanan hastaların (n=20) KINDL çocuk puanları ortalama $82,91 \pm 9,21$ puan, KINDL ebeveyn puanları ortalama $76,60 \pm 9,80$ puan olarak saptandı. İkinci basamak tedavi uygulanan hastaların (n=5) KINDL çocuk puanları ortalama $86,83 \pm 3,19$ puan, KINDL ebeveyn puanları ortalama $82,50 \pm 4,04$ puan olarak saptandı. Sadece birinci basamak tedavi uygulanan hastalar ile ikinci basamak tedavi uygulanan hastaların KINDL çocuk ($p=0,541$) ve KINDL ebeveyn ($p=0,089$) puanlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Bu karşılaştırmanın analizleri Tablo 35’de verilmiştir.

Tablo 35: Birinci Basamak Tedavi Alan Hastalar İle İkinci Basamak Tedavi Alan Hastaların KINDL Puanı Analizi

| | TEDAVİ | | p değeri |
|--|--|--|--------------|
| | BİRİNCİ BASAMAK TEDAVİ ALAN HASTALAR n=20 | İKİNCİ BASAMAK TEDAVİ ALAN HASTALAR n=5 | |
| KINDL ÇOCUK <i>Ortalama ± ss</i> <i>Ortanca (Q1-Q3)</i> | $82,91 \pm 9,21$ 85,01 (75,69-91,04) | $86,83 \pm 3,19$ 86,67 (83,75-90,00) | 0,541 |
| KINDL EBEVEYN <i>Ortalama ± ss</i> <i>Ortanca (Q1-Q3)</i> | $76,60 \pm 9,80$ 73,86 (69,62-86,93) | $82,50 \pm 4,04$ 80,83 (79,58-86,25) | 0,089 |

Mann-Whitney U Testi

4.2.8. Hastaların Hastaneye Başvuru Sıklığına Göre KINDL Puanları

Çalışmaya alınan hastalar, hastaneye başvuru sıklığına göre '2 haftada bir', 'Ayda bir', '2 ayda bir', '3 ayda bir', '6 ayda bir' ve 'Daha nadir' olmak üzere altı grupta incelendi. Hastaların büyük çoğunluğunda (n=21) hastaneye başvuru sıklığı 6 aydan daha nadir olarak saptandı. Bu nedenle hastalar '6 ay ve daha sık' ve '6 aydan daha nadir' olarak iki gruba ayrılarak analiz edildi. Hastaneye başvuru sıklığı 6 ay ve daha sık olan hastaların (n=9) KINDL çocuk puanları ortalama 84,19±9,11 puan, KINDL ebeveyn puanları ortalama 75,38±10,34 puan olarak saptandı. Hastaneye başvuru sıklığı 6 aydan daha nadir olan hastaların (n=21) KINDL çocuk puanları ortalama 83,04±7,26 puan, KINDL ebeveyn puanları ortalama 80,13±8,75 puan olarak saptandı. Hastaların hastaneye başvuru sıklığına göre KINDL çocuk ($p=0,618$) ve KINDL ebeveyn ($p=0,330$) puanlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Hastaneye başvuru sıklığına göre KINDL puan analizleri Tablo 36'da verilmiştir.

Tablo 36: Hastaneye Başvuru Sıklığına Göre KINDL Puanı Analizi

| | HASTANEYE BAŞVURU SIKLIĞI | | p değeri |
|--|------------------------------------|-----------------------------------|--------------|
| | 6 AYDA BİR VE DAHA SIK n=9 | 6 AYDAN DAHA NADİR n=21 | |
| KINDL ÇOCUK Ortalama ± ss Ortanca (Q1-Q3) | 84,19±9,11 84,17 (79,17-91,67) | 83,04±7,26 83,33 (81,67-87,90) | 0,618 |
| KINDL EBEVEYN Ortalama ± ss Ortanca (Q1-Q3) | 75,38±10,34 73,56 (67,53-84,88) | 80,13±8,75 78,85 (73,33-88,31) | 0,330 |

Mann-Whitney U Testi

4.2.9. KINDL Çocuk ve KINDL Ebeveyn Puanları Arasındaki İlişki

Çalışmamızdaki hastaların KINDL çocuk ve KINDL ebeveyn puanları arasında korelasyon olup olmadığı saptamak amacıyla Spearman korelasyon analizi yapıldı. Her ne kadar KINDL ebeveyn puanları normal dağılıma uysa da, KINDL çocuk puanları normal dağılıma uymadığından parametrik testler için kullanılan Pearson korelasyon testi kullanılmadı. Yapılan Spearman korelasyon analizi sonucuna göre KINDL çocuk ve KINDL ebeveyn puanları arasında anlamlı ve pozitif yönlü bir ilişki olduğu bulundu, $r=0,389$, $p=0,017$. KINDL çocuk ve KINDL ebeveyn puanları arasındaki ilişki Tablo 37’de verilmiştir.

Tablo 37: KINDL Çocuk ve KINDL Ebeveyn Puanları Arasındaki İlişki

| | <i>Ortalama ± ss</i> | KINDL ÇOCUK | KINDL EBEVEYN |
|---------------|----------------------|-------------|---------------|
| KINDL ÇOCUK | 83,39±7,72 | - | $p=0,017^*$ |
| KINDL EBEVEYN | 78,70±9,34 | $p=0,017^*$ | - |

(Spearman Korelasyon Testi)

* $p < 0,05$

5. TARTIŞMA

İmmün trombositopeni genellikle çocukluk çağının selim seyirli bir hematolojik hastalığı olarak bilinir. Bununla birlikte, İTP'de hastaların günlük aktivitelerinin kısıtlanmak zorunda kalınması, klinik tablo stabilleşene kadar sık hastane kontrollerine gidilmek durumunda olunması ve/veya üst üste tedavi uygulanması gerekliliği hem çocuklarda hem de ebeveynlerinde uyku bozukluğuna, sosyal ve/veya duygusal işlevlerde bozulmaya yol açarak ebeveynlerin ve çocukların yaşam kalitelerinde bozulmaya neden olmaktadır. Tüm bunlara ek olarak, öngörülemeyen kanama olayları ve uygulanan tedavilerin olumsuz etkileriyle de karşı karşıya kaldıklarında, çocuklar ve ebeveynleri oldukça endişe duymakta, bu da tüm ailenin yaşam kalitesini etkilemektedir (127). Bu nedenle İTP'li hastaların ve ebeveynlerinin yaşam kalitesini etkileyen faktörleri saptayabilmek ve ortadan kaldırmak, ortadan kaldırılamıyorsa azaltmak hastaların yaşam kalitesini yükseltmek açısından oldukça önemlidir. Bu çalışmada, İTP'li çocukların ve ebeveynlerinin yaşam kalitesini KINDL anketleri ile değerlendirdik.

Kronik hastalığı olan bireylerin yaşam kalitelerinin değerlendirilerek yükseltilmeye çalışılması son birkaç yılda daha önem kazanmaya başlamıştır. Bu amaçla, İTP'li hastaların da yaşam kalitesini değerlendiren çalışmalar yapılmıştır (132–134). İmmün trombositopeni çocukluk çağında genellikle akut seyreden bir hastalık olarak bilindiğinden İTP'li hastalarla ilgili yaşam kalitesi çalışmaları genellikle erişkin hastalarda yapılmıştır (135–137). Geçmişteki bu çalışmalarda yaşam kalitesini ölçme anketleri olarak SF-36, EQ-5D gibi erişkin yaşam kalitesi anketleri, PedsQL veya hastalık spesifik yaşam kalitesi anketleri kullanılmıştır (136,138,139). Bu çalışmada, hem çocukların kendi yaşam kalitesini hem de ebeveynleri açısından çocuklarının yaşam kalitesini değerlendirmek için KINDL anketlerini kullandık. Çünkü ülkemizde çocuklarda geçerlilik güvenilirlik çalışması yapılmış olan tek yaşam kalitesi anketi KINDL anketleridir. İmmün trombositopenili çocukların yaşam kalitesini KINDL anketleri değerlendiren ve yaşam kalitesini etkileyen faktörleri saptamaya yönelik yapılmış sadece birkaç çalışma bulunmaktadır (134).

Bu çalışmada, hastaların kız/erkek oranı: 1/1,14 saptanmış olup eşite yakın derecede dağılım göstermektedir. Literatüre bakıldığında çocuklarda İTP'nin erkekleri ve kızları eşit derecede etkilediği görülmektedir (27,90). Çalışmamızda hastaların ortanca tanı yaşı 5,5 yıl (minimum 2 yıl-maksimum 14 yıl) olarak bulundu. Bu yaş dağılımı, daha önce yapılan ve çocuklarda İTP'nin herhangi bir yaşta gelişebileceğini, ancak en sık 1-6 yaş arasındaki çocuklarda görüldüğünü belirten çalışmalar ile uyumlu olarak değerlendirildi (4,25,28,140).

Çalışmaya alınan hastaların %80'i kronik İTP, % 20'si akut-persistan İTP olarak izlenmekteydi. Tanıdan itibaren geçen ortanca izlem süresi 40,5 ay (minimum 2 ay-maksimum 127 ay) ve ortalama izlem süresi $3,95 \pm 3,16$ yıl olarak hesaplandı. Giordino ve ark.'nın (141) 91 İTP'li hastanın yaşam kalitesini değerlendirdiği çalışmalarındaki ortalama izlem süresi de $4,10 \pm 3,30$ yıl olup bizim çalışmamızla benzer süredir.

Hastaların tanı sırasındaki trombosit sayılarına bakıldığında 30 hastadan 22'sinin (%73,33) trombosit sayısının $20.000/\text{mm}^3$ 'ün altında olduğu görüldü. Bu oran İTP hastalarının %80'nin ilk tanı sırasında trombosit sayılarının $<20.000/\text{mm}^3$ olduğunu belirten literatür ile uyumluydu (3).

İzlemde hastaların sadece %10'unda trombosit sayıları $20.000/\text{mm}^3$ 'ün altında seyrettiği, kalan hastaların da %63,3'ünde $50.000/\text{mm}^3$ 'ün üstünde kaldığı görüldü. Bununla ilişkili olarak da izlemde hastaların %90'ından fazlasında altı aydan daha nadir sıklıkta peteşi ve mukozal kanama olduğu saptandı. Uluslararası immün trombositopeni kılavuzlarına göre kanama kliniği ve trombosit sayılarına göre İTP hastalarının tedavileri uygulanmaktadır (142). Bu çalışmada, hastaların %16,67'sinin uluslararası kılavuzlara uygun olarak hiç tedavi ihtiyacı olmadan izlendiği saptandı. Literatürde İTP'de kanama görülmeyen ve tedavisiz izlenen hasta yüzdesi çocuk ve erişkinlerde sırasıyla %9-%15 şeklinde belirtilmektedir (3,4,28). Kanamasız hasta oranımız önceki çalışmalar ile uyumlu olarak bulundu.

Tedavi başlanması gereken tüm hastalar (25 hasta) için birinci basamak tedavi önerilerinde yer alan ilaçlar içinden İVİG'in seçildiği görüldü. Toplam 15 hastada (%50) tekrar tedavi ihtiyacı olduğunda en az bir kez steroid tedavisi aldığı saptandı. Beş hastanın (%16.67) ikinci basamak tedavi almak zorunda kaldığı görüldü. Schifferli ve ark. (143) yaptıkları çalışmada çocuk ve erişkin hastaları birlikte değerlendirmiş ve İTP hastalarının %38-47'sinin ikinci basamak tedavilere ihtiyaç duyduğunu bildirmişlerdir. Bizim oranımızın bundan çok daha düşük olmasının nedeninin hasta grubunun tamamını çocukların oluşturması olduğu düşünülmüştür.

Hastaların %30'nun iki aydan daha sık aralıklarla hastaneye kontrole/tedaviye geldiğini saptadık. Bu da literatürdeki diğer çalışmalar ile uyumluydu (28,143)

Bu çalışmada, ikinci basamak tedavi olarak rituximab ve/veya eltrombopag kullanıldığı, iki hastada hiçbir medikal tedaviye yeterli yanıt alınamaması nedeniyle splenektomi uygulandığı gözlemlendi. Geçmişte ikinci basamak tedavi seçenekleri içinde immüsupresif ilaçlar ve splenektomi önemli yer tutmaktaydı (5,15,65). Günümüzde yenilenen tedavi kılavuzlarında immüsupressif tedavinin yerini yeni nesil ilaçlar (rituximab, TPO-RA'ları) almaktadır. Son yıllarda kullanıma giren bu yeni ilaçlarla iyi tedavi yanıtlarının alınması dolayısıyla splenektomi uygulaması da gün geçtikçe azalmaktadır (73,81,99,142)

Hastalarımızın ortalama KINDL çocuk puanları $83,39 \pm 7,72$ puan, ortalama KINDL ebeveyn puanları $78,70 \pm 9,34$ puan olarak hesaplandı. Klaassen ve ark.'nın (144) yaptığı, 81 İTP'li çocuk ve ailelerinin yaşam kalitelerinin KİT, PedsQL ve KINDL ile değerlendirildiği çalışmada çocuk KINDL puanları $70,50 \pm 14,30$ ve ebeveyn puanları $72,00 \pm 13,00$ puan olarak hesaplanmış olup bizim çalışmamıza göre hem çocuk hem ebeveyn puanları düşüktür. Bu farklılık toplumsal algılama farklılıklarından kaynaklanıyor olabilir. Sonuçta, Türk çocuklarının yaşam kalitesinin daha az etkileniyor olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda, hastalığın klinik durumuna göre yaşam kaliteleri değerlendirildiğinde: KINDL çocuk puanları akut İTP'li hastalarda $84,72 \pm 9,82$, persistan İTP'lilerde $82,91 \pm 13,36$ ve kronik İTP'lilerde $83,35 \pm 6,89$ puan olarak hesaplandı, sonuçta kronik hastalar ile akut/persistan İTP'li hastaların KINDL çocuk puanları arasında fark bulunmadı.

Klaassen ve ark.'nın (144) çalışmasında yeni tanı alan hastaların anket skorlarının kronik hastalara göre belirgin düşük olduğu belirtilmiştir. Öte yandan, akut/persistan İTP tanılı hastaların KINDL ebeveyn puanlarını kronik İTP tanılı hastaların ebeveynlerinininkine göre anlamlı düşük saptadık. Ebeveynler açısından çocuklarının, hastalığın akut ve persistan döneminde yaşam kalitesinin daha fazla etkilendiği, hastalık kronikleştiğinde ebeveynlerin yaşam kalitesi algılarının daha yüksek olduğunu bulduk. Klaassen ve ark.'nın (144) yaptığı çalışmada da bizim çalışmamıza benzer olarak kronik İTP tanılı hastaların ebeveynlerinin algısının akut/persistan İTP tanılı hastaların ebeveynlerine göre biraz daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Bu durumun, ebeveynlerin kaygısının hastalığın akut/persistan döneminde daha yüksek olması ve ebeveynlerin hastalığı tam anlamıyla tanıyıp, hastalığa adapte olamamasından kaynaklanıyor olabileceğini düşündük.

Bu çalışmada, 6 yaşından sonra tanı koyulan hastaların KINDL çocuk puanları, 6 yaş ve öncesinde tanı koyulan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır. Literatürde tanı yaşı ile yaşam kalitesi arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar oldukça sınırlıdır. Zhang ve ark.'nın (127) 2016 yılında kronik İTP'li 42 çocukta yaptığı bir çalışmada tanı yaşı ile yaşam kalitesi arasında anlamlı bir fark olmadığı belirtilmiştir.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlarda her yaş grubu için KINDL ebeveyn puanları ortalaması, KINDL çocuk puanları ortalamasından düşük saptanmıştır. Bu da ebeveynlerin hasta çocuklarına bakış açısının çocuklarının öz değerlendirmelerine göre daha olumsuz olduğunu göstermektedir. Literatürde tedavi sırasında ve tedavi almayan kanser hastalarında yaşam kalitesini değerlendiren Matziou ve ark.'nın (145) yaptığı bir çalışmada, bizim çalışmamızda elde edilen sonuca benzer olarak çocukların belirttiği yaşam kalitesi puanlarının ailelerinkilerden daha yüksek olduğu bulunmuştur.

İmmün trombositopenili hastaların fiziksel aktivitelerinin kısıtlanmasının ve tedavi ya da kontrol amacıyla sık hastane başvuruları nedeniyle günlük yaşantılarının aksamasının, hem çocukların hem de ebeveynlerinin yaşam kalitesini azalttığı düşünülmektedir. Yaşam kalitesindeki azalmanın tam olarak hastalığa ait hangi faktörlerden kaynaklandığı net değildir. Çalışmamızda tanı yaşının ve hastalığın klinik seyrinin yaşam kalitesini etkilediğini düşündürecek bulgular saptanmıştır. Tanı yaşı ve hastalığın klinik seyri ile yaşam kalitesi arasındaki ilişkiyi net olarak anlayabilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları:

- ✓ Çalışmamız tek merkezli bir çalışma olarak sınırlıdır.
- ✓ İngilizce İTP'ye özgü yaşam kalitesi ölçeği bulunmaktadır ancak Türkçe geçerlilik güvenilirlik çalışması olmaması nedeniyle bu ölçek kullanılmamıştır.
- ✓ Çalışmamızın evreni çocuk hematoloji polikliniğimizdeki tüm İTP tanılı hastalar olarak belirlenmiş, hasta arşivinde İTP tanılı 170 hasta taranmıştır. Ancak çalışmadan dışlama kriterlerine göre özellikle remisyondaki hastalar elendikten sonra çalışmaya uygun 31 hasta kalmış, 1 hastanın ebeveyni çalışmaya katılmayı kabul etmemiştir. Sonuçta 30 hasta ile çalışma yapılmıştır.

6. SONUÇLAR

1. Bu çalışmada Hematoloji Polikliniği'nde İTP tanısıyla takibine devam edilmekte olan 4-17 yaş arası 30 hastanın yaşam kaliteleri değerlendirilmiştir.
2. Hastalarımızın 7'si (%23,33) 4-6 yaş grubunda, 15'i (%50) 7-13 yaş grubunda, 8'i (%26,67) 14-17 yaş grubunda yer almaktadır.
3. Çalışmamızdaki hastaların ortalama yaşı $10,40 \pm 4,00$ yıl, ortanca yaş 11 yıl olarak bulunmuştur.
4. Kız hastaların ortalama yaşı $12,00 \pm 3,78$ yıl, erkek hastaların ortalama yaşı $9,00 \pm 3,83$ yıl olarak bulunmuştur.
5. Çalışmamızdaki hastaların 16'sı (%53,30) kız, 14'ü (%46,70) erkek olarak dağılım göstermiştir. Kız/Erkek oranı K/E:1,14 olarak bulunmuştur.
6. Çalışmamızdaki hastaların tanı yaşı 2-14 yaş arası dağılım göstermektedir. Hastaların tanı anındaki yaşı ortalama $6,50 \pm 3,79$ yıl, ortanca tanı yaşı 5,5 yıl olarak saptanmıştır.
7. Çalışmamızdaki hastaların tanıdan itibaren geçen süreleri 2-127 ay arasında dağılım göstermektedir. Ortalama süre $47,43 \pm 37,93$ ay, ortanca süreleri ise 40,5 ay olarak bulunmuştur.
8. Hastalarımızın 2'si (%6,70) akut İTP, 4'ü (%13,30) persistan İTP, 24'ü (%80,00) kronik İTP tanısıyla takip edilmektedir.
9. Çalışmamızdaki hastaların %93,33'ünde peteşi görülme sıklığı 6 aydan daha nadir, %6,67'sinde peteşi görülme sıklığı 6 ay ve daha sık olarak bulunmuştur.
10. Hastalarımızın %90'ında mukozal kanama görülme sıklığı 6 aydan daha nadir, %10'unda mukozal kanama görülme sıklığı 6 ay ve daha sık olarak bulunmuştur.
11. Fizik muayene bulgularında 1 hastada steroid kullanımına bağlı cushingoid bulgular görülmüştür.
12. Çalışmamızdaki hastaların 5'ine (%16,67) hiç medikal ve cerrahi tedavi uygulanmadığı, kalan 25 (%83,33) hastanın tamamına en az bir kez İVİG tedavisi uygulandığı görülmüştür.

13. Hastalarımızın 15'inin (%50) steroid tedavisi aldığı, 5'inin (%16,67) ikinci basamak ilaç tedavisi aldığı, 2'sine (%6,67) splenektomi yapıldığı görülmüştür.
14. Hastalarımızın 21'inin (%70) hastaneye başvuru sıklığı 6 aydan daha nadir, 9'unun (%30) 6 ay ve daha sık olarak bulunmuştur.
15. Hastaların KINDL çocuk puanları 100 üzerinden ortalama $83,39 \pm 7,72$ (65-94,44) puan, KINDL ebeveyn puanları 100 üzerinden ortalama $78,70 \pm 9,34$ (58,30-96,15) puan olarak hesaplanmıştır.
16. Çalışmamızdaki hastaların KINDL ebeveyn puanı ortalamaları, KINDL çocuk puanı ortalamalarından her yaş grubunda düşük bulunmuştur.
17. KINDL çocuk ve KINDL ebeveyn puanları arasında anlamlı ve olumlu bir korelasyon olduğu bulunmuştur.
18. 6 yaşından sonra tanı koyulan hastaların KINDL çocuk puanları, 6 yaş ve öncesinde tanı koyulan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır ($p=0,025$).
19. Bu çalışmanın sonucunda hastalığın 6 yaşından sonra ortaya çıkmasının çocuğun yaşam kalitesini daha çok düşürdüğü görülmüştür.
20. Akut ve persistan İTP tanılı hastaların KINDL ebeveyn puanları, kronik İTP tanılı hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır ($p=0,043$).
21. Bu çalışmanın sonucunda ebeveynler açısından çocuklarının, hastalığın akut ve persistan döneminde yaşam kalitesinin daha fazla etkilendiği, kronik İTP hastalarında yaşam kalitesinin daha yüksek olduğu bulunmuştur.
22. Bakılan diğer parametrelerde hastaların KINDL çocuk ve KINDL ebeveyn puanlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Shih A, Nazi I, Kelton JG, Arnold DM. Novel treatments for immune thrombocytopenia. *Press Medicale*. 2014;43(4P2):1–14.
2. Bussel J. Disorders of platelets. In: Lanzkowsky P (ed) *Manual of pediatric hematology and oncology*. fifth. 2011. p. 321–77.
3. Kühne T. Diagnosis and management of immune thrombocytopenia in childhood. 2017;36–44.
4. Kistanguri G, Mccrae KR. Immune Thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2013;27(3):495–520.
5. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2010;115(2):168–86.
6. Pamuk GE., Pamuk ÖN, Başlar Z et al. Overview of 321 patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Retrospective analysis of the clinical features and response to therapy. *Ann Hematol*. 2002;81:436–40.
7. Roganovic J L-CM. Idiopathic thrombocytopenic purpura: A 15 year natural history study at the Children's Hospital Rijekadle, Croatia. *Pediatr Blood and Cancer*. 2006;47:662–4.
8. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 2009;113:2386–93.
9. Kalyoncu D, Yildirmaz Y CF. Comparison of idiopathic thrombocytopenic purpura in children between 3 months and 2 years versus 2–5 years. *Pediatr Blood and Cancer*. 2009;52(5):656–8.
10. Gebauer E. Vijatov G. Idiopatska trombocitopenijska purpura u dece. Idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Med Pregl*. 1998;51(3–4):127–34.
11. Kado, Ruba; McCune WJ. Treatment of primary and secondary immune thrombocytopenia. *Curr Opin Rheumatol*. 2019;31(3):213–22.
12. Monteagudo E, Fernández-Delgado R, Sastre A, Toll T, Llort A, Molina J, et al. Protocolo de estudio y tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria (PTI-2010). *An Pediatr*. 2011;74(6):414.

13. Arceci R. J, Hann I. M SOP. Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. In: Pediatric Hematology. 2006. p. 526–47.
14. Acquired Platelet Defects. In: Nathan and Oski (eds) Haematology of Infancy and Childhood, Sixth Edition. 2003. p. 1597–609.
15. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011;117(16):4190–207.
16. Wilson D. Acquired Platelet Defects. In: Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 2009. p. 1557–90.
17. Aster RH. Pooling of platelets in the spleen: role in the pathogenesis of “hypersplenic” thrombocytopenia. *J Clin Invest*. 1966;45(5):645–57.
18. Paulus J. Platelet size in man. *Blood*. 1975;46(3):321–36.
19. Platelet and Blood Vessel Disorders. In: Nelson Essentials of Pediatrics 17th Edition. 2004. p. 1670–1.
20. Broos K, Feys HB, De Meyer SF, Vanhoorelbeke K, Deckmyn H. Platelets at work in primary hemostasis. *Blood Rev*. 2011;25(4):155–67.
21. Stasi R. Pathophysiology and therapeutic options in primary immune thrombocytopenia. *Blood Transfus*. 2011;9:262–73.
22. Neyzi O. Kanama ve pıhtılaşma bozuklukları. In: Pediatri. 2002. p. 1078–84.
23. Pignata C, Merli P, Bender M, Consolini R, Legitimo A, Caparello MC. The Centenary of Immune Thrombocytopenia – Part 1: Revising Nomenclature and Pathogenesis. *Article*. 2016;4:1.
24. Cines DB, Liebman H, Stasi R. Pathobiology of Secondary Immune Thrombocytopenia. 2009;
25. Kühne T, Imbach P, Bolton-Maggs PHB, Berchtold W, Blanchette V, Buchanan GR. Newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood: An observational study. *Lancet*. 2001;358(9299):2122–5.
26. Okubo Y, Handa A. Nationwide trend analysis of pediatric inpatients with immune thrombocytopenia in the United States. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2018;40(3):e140–4.
27. Sutor AH, Harms A, Kaufmehl K. Acute immune thrombocytopenia (ITP) in childhood: Retrospective and prospective survey in Germany. *Semin Thromb Hemost*. 2001;27(3):253–67.

28. Donato H, Picon A, Monica Martinez, Rapetti M, Rosso A, Gomez S. Demographic Data, Natural History, and Prognostic Factors of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in Children: A Multicentered Study From Argentina. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;52(4):491–6.
29. Kuhne T. A prospective comparative study of 2540 infants and children with newly diagnosed ITP from the Intercontinental Childhood ITP Study Group. *J Pediatr*. 2003;143(5):605–8.
30. Tan GC, Stalling M, Dennis G, Nunez M, Kahwash SB. Case Report Pseudothrombocytopenia due to Platelet Clumping: A Case Report and Brief Review of the Literature. 2016; Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/3036476>
31. Stasi R, Evangelista ML, Stipa E, Buccisano F, Venditti A, Amadori S. Idiopathic thrombocytopenic purpura: Current concepts in pathophysiology and management. *Thromb Haemost*. 2008;99(1):4–13.
32. Johnsen J. Pathogenesis in immune thrombocytopenia: new insights. 2012.
33. Audia S, Rossato M, Santegoets K, Spijkers S, Wichers C, Bekker C, et al. Splenic TFH expansion participates in B-cell differentiation and antiplatelet-antibody production during immune thrombocytopenia. *Blood*. 2014;124(18):2858–66.
34. Nugent D, McMillan R, Nichol JL, Slichter SJ. Pathogenesis of chronic immune thrombocytopenia: Increased platelet destruction and/or decreased platelet production. *Br J Haematol*. 2009;146(6):585–96.
35. Kuwana M, Okazaki Y, Kajihara M, Kaburaki J, Miyazaki H, Kawakami Y, et al. Autoantibody to c-Mpl (thrombopoietin receptor) in systemic lupus erythematosus: Relationship to thrombocytopenia with megakaryocytic hypoplasia. *Arthritis Rheum*. 2002;46(8):2148–59.
36. Verschoor A, Langer HF. Crosstalk between platelets and the complement system in immune protection and disease. *Thromb Haemost*. 2013;110(5):910–9.
37. Peerschke E, Yin W, Alpert DR, Roubey R, Salmon JE, Ghebrehiwet B. Serum complement activation on heterologous platelets is associated with arterial thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies NIH Public Access. *Lupus*. 2009;18(6):530–8.
38. Mckenzie CGJ, Guo L, Freedman J, Semple JW. Cellular immune dysfunction in immune thrombocytopenia (ITP). *Br J Haematol*. 2013;163(1):10–23.
39. Legitimo A, Consolini R, Failli A, Orsini G, Spisni R. Human Vaccines & Immunotherapeutics Dendritic cell defects in the colorectal cancer. 2014;3224–35. Available from: <https://doi.org/10.4161/hv.29857>

40. Gilliet M, Cao W, Liu YJ. Plasmacytoid dendritic cells: Sensing nucleic acids in viral infection and autoimmune diseases. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(8):594–606.
41. Saito A, Yokohama A, Osaki Y, Ogawa Y, Nakahashi H, Toyama K, et al. Circulating plasmacytoid dendritic cells in patients with primary and Helicobacter pylori-associated immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol*. 2012;88(4):340–9.
42. Montoya M, Schiavoni G, Mattel F, Gresser I, Belardelli F, Borrow P, et al. Type I interferons produced by dendritic cells promote their phenotypic and functional activation. *Blood*. 2002;99(9):3263–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1182/blood.V99.9.3263>
43. Mathan TSM, Figdor CG, Buschow SI. Human plasmacytoid dendritic cells: From molecules to intercellular communication network. *Front Immunol*. 2013;4(NOV):1–17.
44. Catani L, Fagioli ME, Tazzari PL, Ricci F, Curti A, Rovito M, et al. Dendritic cells of immune thrombocytopenic purpura (ITP) show increased capacity to present apoptotic platelets to T lymphocytes. *Exp Hematol*. 2006;34(7):879–87.
45. Zhong H, Bao W, Li X, Miller A, Seery C, Haq N, et al. CD16 + monocytes control T-cell subset development in immune thrombocytopenia. *Blood*. 2012;120(16):3226–35.
46. Zhang F, Chu X, Wang L, Zhu Y, Li L, Ma D, et al. Cell-mediated lysis of autologous platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol*. 2006;76(5):427–31.
47. Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, Luning Prak ET. The ITP syndrome: Pathogenic and clinical diversity. *Blood*. 2009;113(26):6511–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2009-01-129155>
48. Chow L, Aslam R, Speck ER, Kim M, Cridland N, Webster ML, et al. A murine model of severe immune thrombocytopenia is induced by antibody- and CD8+ T cell-mediated responses that are differentially sensitive to therapy. *Blood*. 2010;115(6):1247–53.
49. Zhou H, Qiu JH, Wang T, Yu YY, Liu XN, Li X, et al. Interleukin 27 inhibits cytotoxic T-lymphocyte-mediated platelet destruction in primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2014;124(22):3316–9.
50. Yacobovich J, Revel-Vilk S, Tamary H. Childhood immune thrombocytopenia-who will spontaneously recover? *Semin Hematol*. 2013;50(SUPPL.1):S71–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.seminhematol.2013.03.013>
51. Satoh T, Pandey JP, Okazaki Y, Yasuoka H, Kawakami Y, Ikeda Y, et al. Single nucleotide polymorphisms of the inflammatory cytokine genes in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2004;124(6):796–801.

52. Yadav DK, Tripathi AK, Kumar A, Agarwal J, Prasad KN, Gupta D, et al. Association of TNF- α S308G>A and TNF- β R252A>G genes polymorphisms with primary immune thrombocytopenia: A North Indian study. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2016;27(7):791–6.
53. El Sissy M, El Sissy A, Elanwary S. Tumor necrosis factor-alpha -308G/A gene polymorphism in Egyptian children with immune thrombocytopenic purpura. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2014;25(5):458–63.
54. Zhang B, Lo C, Shen L, Sood R, Jones C, Cusmano-Ozog K, et al. The role of vanin-1 and oxidative stress-related pathways in distinguishing acute and chronic pediatric ITP. *Blood*. 2011;117(17):4569–79.
55. Cooper N, Bussel J. The pathogenesis of immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2006;133(4):364–74.
56. Kazatchkine MD, Lambre CR, Kieffer N, Maillet F, Nurden AT. Membrane-bound Hemagglutinin Mediates Antibody and Complement-dependent Lysis of Influenza Virus-treated Human Platelets in Autologous Serum.
57. Wright JF, Blanchette VS, Wang H, Arya N, Petric M, Semple JW, et al. Characterization of platelet-reactive antibodies in children with varicella-associated acute immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Br J Haematol*. 1996;95(1):145–52.
58. Mayer J, Beardsley D. Varicella-associated thrombocytopenia: autoantibodies against platelet surface glycoprotein V. *Pediatr Res*. 1996;40:615–9. Available from: [papers3://publication/uuid/C5D7A914-1EE5-44E8-9A88-4CE4A0143721](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9414143/)
59. Stasi R, Sarpatwari A, Segal JB, Osborn J, Evangelista ML, Cooper N, et al. Effects of eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: A systematic review. *Blood*. 2009;113(6):1231–40.
60. Takahashi T, Yujiri T, Shinohara K, Inoue Y, Sato Y, Fujii Y, et al. Molecular mimicry by *Helicobacter pylori* CagA protein may be involved in the pathogenesis of *H. pylori*-associated chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2004;124(1):91–6.
61. Kühne T, Michaels LA. *Helicobacter pylori* in children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: Are the obstacles in the way typical in pediatric hematology? *J Pediatr Hematol Oncol*. 2008;30(1):2–3.
62. Kühne T, Imbach P. Management of children and adolescents with primary immune thrombocytopenia: Controversies and solutions. *Vox Sang*. 2013;104(1):55–66.
63. Neunert C, Noroozi N, Norman G, Buchanan GR, 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(3):457–64.

64. Giroud M, Lemesle M, Madinier G, Manceau E, Osseby G V., Dumas R. Stroke in children under 16 years of age. Clinical and etiological difference with adults. *Acta Neurol Scand.* 1997;96(6):401–6.
65. Bolton-Maggs PHB, Moon I. Assessment of UK practice for management of acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura against published guidelines. *Lancet.* 1997;350(9078):620–3.
66. Buchanan GR, Adix L. Grading of hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr.* 2002;141(5):683–8.
67. Edslev PW, Rosthøj S, Treutiger I, Rajantie J, Zeller B, Jonsson OG. A clinical score predicting a brief and uneventful course of newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Br J Haematol.* 2007;138(4):513–6.
68. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2019;3(23):3829–66.
69. Lanzkowsky P. Disorders of Platelets. In: *Manual of Pediatric Hematology and Oncology Fourth Edition* Elsevier Inc. 2005. p. 250–63.
70. Anoop P. Immune thrombocytopenic purpura: Historical perspective, current status, recent advances and future directions. *Indian Pediatr.* 2012;49(10):811–8.
71. Chiao EY, Engels EA, Kramer JR, Pietz K, Henderson L, Giordano TP, et al. Risk of immune thrombocytopenic purpura and autoimmune hemolytic anemia among 120 908 US veterans with hepatitis C virus infection. *Arch Intern Med.* 2009;169(4):357–63.
72. Balduini C, Noris P. Mean platelet volume for distinguishing between inherited thrombocytopenias and immune thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2013;163(3):412–3.
73. Cuker A, Neunert CE. How I treat refractory immune thrombocytopenia. *Blood.* 2016;128(12):1547–54.
74. Panitsas FP, Theodoropoulou M, Kouraklis A, Karakantza M, Theodorou GL, Zoumbos NC, et al. Adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) is the manifestation of a type-1 polarized immune response. *Blood.* 2004;103(7):2645–7.
75. Demircioğlu F, Saygi M, Yilmaz Ş, Ören H, Irken G. Clinical features, treatment responses, and outcome of children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Hematol Oncol.* 2009;26(7):526–32.
76. Özsoylu Ş. High dose intravenous methylprednisolone for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Acta Haematol.* 1989;81(2):112–3.

77. George JN, Woolf SH, Raskob GE, Wasser JS, Aledort LM, Ballem PJ, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: A practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood*. 1996;88(1):3–40.
78. Witmer C, Lambert M, O'Brien S, Neunert C. Multicenter Cohort Study Comparing U.S. Management of Inpatient Pediatric Immune Thrombocytopenia to Current Treatment Guidelines. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(7):1227–31.
79. Medeiros D, Buchanan G. Idiopathic thrombocytopenic purpura: beyond consensus. *Curr Opin Pediatr*. 2000;12(1):4–9.
80. Grace RF, Shimano KA, Bhat R, Al E. Second-Line Treatments in Children with Immune Thrombocytopenia_ Effect on Platelet Count and Patient-Centered Outcomes _ Enhanced Reader.pdf. *Am J Hematol*. 2019;94(7):741–50.
81. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019;3(22):3780–817.
82. Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *English J*. 2002;346(13):995–1008.
83. Elalfy M, Reda M, Elghamry I, Elalfy O, Meabed M, El-Ekiaby N, et al. A randomized multicenter study: safety and efficacy of mini-pool intravenous immunoglobulin versus standard immunoglobulin in children aged 1-18 years with immune thrombocytopenia. *Transfusion*. 2017;57(12):3019–25.
84. Dash CH, Gillanders KR, Stratford Bobbitt ME, Gascoigne EW, Leach SJ. Safety and efficacy of Gammaplex® in idiopathic thrombocytopenic purpura (ClinicalTrials.gov - NCT00504075). *PLoS One*. 2014;9(6):1–9.
85. Imbach P, Berchtold W, Hirt A, Mueller-Eckhardt C, Rossi E, Wagner HP, et al. Intravenous Immunoglobulin Versus Oral Corticosteroids in Acute Immune Thrombocytopenic Purpura in Childhood. *Lancet*. 1985;326(8453):464–8.
86. Blanchette V, Adams M, Wang E, McMillan J, Imbach P, Andrew M, et al. Randomised trial of intravenous immunoglobulin G, intravenous anti-D, and oral prednisone in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *Lancet*. 1994;344(8924):703–7.
87. Benesch M, Kerbl R, Lackner H, Berghold A, Schwinger W, Triebel-Roth K, et al. Low-dose versus high-dose immunoglobulin for primary treatment of acute immune thrombocytopenic purpura in children: Results of a prospective, randomized single-center trial. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003;25(10):797–800.

88. Bussel JB, Pham LC. Intravenous Treatment with Gammaglobulin in Adults with Immune Thrombocytopenic Purpura: Review of the Literature. *Vox Sang.* 1987;52(3):206–11.
89. Pang SJY, Lazarus AH. Mechanisms of platelet recovery in ITP associated with therapy. *Ann Hematol.* 2010;89(SUPPL. 1):31–5.
90. Raj AB. Immune Thrombocytopenia : Pathogenesis and Treatment Approaches. *SciMed Cent.* 2017;5(1):1–9. Available from: <https://www.jscimedcentral.com/Hematology/hematology-5-1056.pdf>
91. Carcao MD, Zipursky A, Butchart S, Leaker M, Blanchette VS. Short-course oral prednisone therapy in children presenting with acute immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Acta Paediatr Int J Paediatr Suppl.* 1998;87(424):71–4.
92. Blanchette VS, Luke B, Andrew M, Sommerville-Nielsen S, Barnard D, Veber B de, 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(6):989–95.
93. Özer EA, Yaprak I, Atabay B, Türker M, Akşit S, Sarioğlu B. Oral cyclic megadose methylprednisolone therapy for chronic immune thrombocytopenic purpura in childhood. *Eur J Haematol.* 2000;64(6):411–5.
94. Ben-Yehuda D, Gillis S, Eldor A. Clinical and therapeutic experience in 712 israeli patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Acta Haematol.* 1994;91(1):1–6.
95. Hastings C, Torkildson J, Agrawal A. *Handbook of Pediatric Hematology and Oncology: Children's Hospital and Research Center Oakland: J Wil Son.* 2012.
96. Despotovic JM, Lambert MP, Herman JH, Gernsheimer TB, McCrae KR, Tarantino MD, et al. RhIG for the treatment of immune thrombocytopenia: Consensus and controversy (CME). *Transfusion.* 2012;52(5):1126–36.
97. Ikeda Y, Miyakawa Y. Development of thrombopoietin receptor agonists for clinical use. *J Thromb Haemost.* 2009;7(SUPPL. 1):239–44.
98. Dmytrijuk A, Robie-Suh K, Rieves D, Pazdur R. Eltrombopag for the treatment of chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. *Oncol (willist Park).* 2009;23(13):1171–7.
99. Jamali F, Lemery S, Ayalew K, Robottom S, Robie-Suh K, Rieves D, et al. Romiplostim for the treatment of chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. *Oncol (willist Park).* 2009;23(8):704–9.
100. Garzon AM, Mitchell WB. Use of Thrombopoietin Receptor Agonists in Childhood Immune Thrombocytopenia. *Front Pediatr.* 2015;3(August):1–5.

101. Tarantino MD, Bussel JB, Blanchette VS, Despotovic J, Bennett C, Raj A, et al. Romiplostim in children with immune thrombocytopenia: a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2016;388(10039):45–54. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00279-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00279-8)
102. Bussel JB, Kuter DJ, Aledort LM, Kessler CM, Cuker A, Pendergrass KB, et al. A randomized trial of avatrombopag, an investigational thrombopoietin- receptor agonist, in persistent and chronic immune thrombocytopenia. *Blood*. 2014;123(25):3887–94.
103. Consolini R, Costagliola G, Spatafora D. The centenary of immune thrombocytopenia-Part 2: Revising diagnostic and therapeutic approach. *Front Pediatr*. 2017;5(August):1–11.
104. Cuker A, Cines DB. Immune thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010;2010:377–84.
105. Brah S, Chiche L, Fanciullino R, Bornet C, Mancini J, Schleinitz N, et al. Efficacy of rituximab in immune thrombocytopenic purpura: A retrospective survey. *Ann Hematol*. 2012;91(2):279–85.
106. Audia S, Godeau B, Bonnotte B. Is there still a place for “old therapies” in the management of immune thrombocytopenia? *Rev Med Interne*. 2016;37(1):43–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2015.08.007>
107. Weinblatt ME, Kochen J, Ortega J. Danazol for Children With Immune Thrombocytopenic Purpura. *Am J Dis Child*. 1988;142(12):1317–9.
108. Szmydki-Baran A, Adamowicz-Salach A, Golebiowska-Staroszczyk S. [Danazol - effective second line therapy in idiopathic thrombocytopenic purpura in children. Three case reports]. *Med Wieku Rozw*. 2008;12(4):1030–4.
109. Sussman L. Azathioprine in refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *JAMA*. 1967;202(4):259–63.
110. Emilia G, Messori C, Longo G, Bertesi M. Long-term salvage treatment by cyclosporin in refractory autoimmune haematological disorders. *Br J Haematol*. 1996;93(2):341–4.
111. Provan D, Moss AJ, Newland AC, Bussel JB. Efficacy of mycophenolate mofetil as single-agent therapy for refractory immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol*. 2006;81(1):19–25.
112. Kalpatthi R, Bussel JB. Diagnosis, pathophysiology and management of children with refractory immune thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Pediatr*. 2008;20(1):8–16.
113. Blanchette V, Carcao M. Approach to the investigation and management of immune thrombocytopenic purpura in children. *Semin Hematol*. 2000;37(3):299–314.

114. Aslan D, Yetgin S. İmmun Trombositopeni. *Katkı Pediatri Derg.* 2002;23:343–57.
115. Blanchette V, Bolton-Maggs P. Childhood Immune Thrombocytopenic Purpura: Diagnosis and Management. *Pediatr Clin North Am.* 2008;55(2):393–420.
116. Immunization in special circumstances: Red Book. Report of the Committee on Infectious Diseases. *Am Acad Pediatr.* 2000;25:66–8.
117. Payen JF, Berthet M, Genty C, Decléty P, Garrigue-Huet D, Morel N, et al. Reduced mortality by meeting guideline criteria before using recombinant activated factor VII in severe trauma patients with massive bleeding. *Br J Anaesth.* 2016;117(4):470–6.
118. Salama A, Rieke M, Kiesewetter H, von Depka M. Experiences with recombinant FVIIa in the emergency treatment of patients with autoimmune thrombocytopenia: A review of the literature. *Ann Hematol.* 2009;88(1):11–5.
119. Bennett CM, Tarantino M. Chronic Immune Thrombocytopenia in Children: Epidemiology and Clinical Presentation. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009;23(6):1223–38. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hoc.2009.08.002>
120. George J, El-Harake M, Raskob G. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 1994;331(18):1207–11.
121. Belletrutti M, Ali K, Barnard D, Blanchette V, Chan A, David M, et al. Chronic immune thrombocytopenic purpura in children: A survey of the canadian experience. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2007;29(2):95–100.
122. Chotsampancharoen T, Sripornsawan P, Duangchoo S, Wongchanchailert M, McNeil E. Clinical outcome of childhood chronic immune thrombocytopenia: A 38-year experience from a single tertiary center in Thailand. *Pediatr Blood Cancer.* 2017;64(11).
123. Bennett CM, Neunert C, Grace RF, Buchanan G, Imbach P, Vesely SK, et al. Predictors of remission in children with newly diagnosed immune thrombocytopenia: Data from the Intercontinental Cooperative ITP Study Group Registry II participants. *Pediatr Blood Cancer.* 2018;65(1):1–7.
124. Heitink-Pollé KMJ, Nijsten J, Boonacker CWB, De Haas M, Bruin MCA. Clinical and laboratory predictors of chronic immune thrombocytopenia in children: A systematic review and meta-analysis. *Blood.* 2014;124(22):3295–307.
125. Neunert CE, Buchanan GR, Imbach P, Bolton-Maggs PHB, Bennett CM, Neufeld EJ, et al. Severe hemorrhage in children with newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2008;112(10):4003–8.

126. Neunert C, Buchanan G, Blanchette V, Barnard D, Young N, Curtis C, et al. Relationships among bleeding severity, health-related quality of life, and platelet count in children with immune thrombocytopenic purpura. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;53:652–4.
127. Zhang H, Wang L, Quan M, Huang J, Wu P, Lu Q, et al. Health-related quality of life in children with chronic immune thrombocytopenia in China. *Health Qual Life Outcomes*. 2016;14(1):1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12955-016-0445-3>
128. Heitink-Pollé KMJ, Haverman L, Annink K V., Schep SJ, De Haas M, Bruin MCA. Health-related quality of life in children with newly diagnosed immune thrombocytopenia. *Haematologica*. 2014;99(9):1525–31.
129. Eser E, Yüksel H, Baydur H, Erhart M, Saatli G, Cengiz Ozyurt B, et al. Çocuklar için genel amaçlı sağlıkla ilgili yaşam kalitesi ölçeği Türkçe sürümünün psikometrik özellikleri. *Türkk Psikiyatr Derg = Turkish J psychiatry*. 2008;19(4):409–17.
130. Eser E. Yaşam kalitesinin sınıflandırılması ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesinin ölçümü. In: 1 Sağlıkta Yaşam Kalitesi Sempozyumu Kitabı. 2004. p. 4–6.
131. Ravens-Sieberer U, Bullinger M. *Kindle-R, Questionnaire for Measuring HealthRelated Quality of Life in Children and Adolescents Revised Version Manual*. 2000;1–25.
132. Giordano P, Lassandro G, Giona F, Jankovic M, Nardi M, Nobili B, et al. ITP-QoL questionnaire for children with immune thrombocytopenia: Italian version validation's. *Pediatr Hematol Oncol*. 2014;31(6):534–47.
133. Giordano P, Lassandro G, di Meo NA, Palladino V, Lovrencic B, Spinelli M, et al. Could a narrative approach contribute to improving QoL in children with chronic ITP? *Front Pediatr*. 2019;7(APR):1–7.
134. Stevens M, Frobisher C, Hawkins M, Jenney M, Lancashire E, Reulen R, et al. The British Childhood Cancer Survivor Study: Objectives, methods, population structure, response rates and initial descriptive information. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50(5):1018–25.
135. George JN, Mathias SD, Go RS, Guo M, Henry DH, Lyons R, et al. Improved quality of life for romiplostim-treated patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: Results from two randomized, placebo-controlled trials. *Br J Haematol*. 2009;144(3):409–15.
136. Mathias SD, Bussel JB, George JN, McMillan R, Okano GJ, Nichol JL. A disease-specific measure of health-related quality of life in adults with chronic Immune Thrombocytopenic Purpura: Psychometric testing in an open-label clinical trial. *Clin Ther*. 2007;29(5):950–62.
137. Sestøl HG, Trangbæk SM, Bussel JB, Frederiksen H. Health-related quality of life in adult primary immune thrombocytopenia. *Expert Rev Hematol*. 2018;11(12):975–85. Available from: <https://doi.org/10.1080/17474086.2018.1548930>

138. Snyder CF, Mathias SD, Cella D, Isitt JJ, Wu AW, Young J. Health-related quality of life of immune thrombocytopenic purpura patients: Results from a web-based survey. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(10):2767–76.
139. Klaassen RJ, Blanchette VS, Barnard D, Wakefield CD, Curtis C, Bradley CS, et al. Validity, Reliability, and Responsiveness of a New Measure of Health-Related Quality of Life in Children with Immune Thrombocytopenic Purpura: The Kids'ITP Tools. *J Pediatr.* 2007;150(5).
140. 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(5):605–8.
141. Giordano P, Lassandro G, Giona F, Jankovic M, Nardi M, Nobili B, et al. ITP-QoL Questionnaire for Children with Immune Thrombocytopenia : Italian Version validation 's ITP-QoL Questionnaire for Children with Immune Thrombocytopenia : Italian Version validation 's. 2014;0018.
142. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. 2019;3(23):3829–66.
143. Schifferli A, Holbro A, Chitlur M, Coslovsky M, Imbach P, Elalfy M, et al. A comparative prospective observational study of children and adults with immune thrombocytopenia: 2-year follow-up. *Am J Hematol.* 2018;93(6):751–9.
144. Klaassen RJ, Blanchette V, Burke TA, Wakefield C, Grainger JD, Gaedicke G, et al. Quality of Life in Childhood Immune Thrombocytopenia : International Validation of the Kids 'ITP Tools. 2013;(July 2012):95–100.
145. Matziou V, Perdikaris P, Feloni D, Moshovi M, Tsoumakas K, Merkouris A. Cancer in childhood: Children's and parents'aspects for quality of life. *Eur J Oncol Nurs.* 2008;12(3):209–16.