

T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

**1997-2018 YILLARI ARASINDA ÇOCUK
HEMATOLOJİ-ONKOLOJİ BİLİM
DALINDA İDİYOPATİK
TROMBOSİTOPENİK PURPURA TANISI
İLE TAKİP VE TEDAVİ EDİLEN
HASTALARIN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Gözde DOYMUŞ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Zuhâl KESKİN SARILAR

ERZURUM-2021

ONAY

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı araştırma görevlilerinden Dr. Gözde DOYMUŞ'a ait ***“1997 - 2018 Yılları Arasında Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalında İdiyopatik Trombositopenik Purpura Tanısı ile Takip ve Tedavi Edilen Hastaların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi”*** isimli bilimsel tez çalışması, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 27.06.2019 tarih ve 10 nolu kararı, Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu'nun 28.03.2019 tarih, 2 nolu oturum ve 14 nolu kararı ile onaylanmıştır.



İÇİNDEKİLER

ONAY	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
KISALTMALAR DİZİNİ	vi
TEŞEKKÜR	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Trombositopeni	4
2.2. Trombositopenin Patofizyolojik Sınıflandırılması.....	6
2.3. İmmün Trombositopenik Purpura	8
2.3.1. Giriş ve Tanım.....	8
2.3.2. Epidemiyoloji	10
2.3.3. Etiyoloji	10
2.3.3.1. Enfeksiyonlar.....	11
2.3.3.2. İlaçlar	11
2.3.3.3. İmmün Yetmezlik	11
2.3.3.4. Otoimmün Hastalıklar	11
2.3.3.5. Malignite.....	12
2.3.3.6. Yaşa Bağlı Durumlar	12
2.3.4. Fizyopatoloji.....	12
2.3.5. Klinik.....	15
2.3.6. Tanı.....	17
2.3.6.1. Çocuklarda İmmün Trombositopeninin Tanısal Çalışması	20
2.3.6.2. Tanıda Yardımcı Olabilecek Ancak Her Zaman Gerekli Olmayan Teşhis Bileşenleri/Testler (Elektrolitler, kan üre azotu ve kreatinin).....	22
2.3.7. Tedavi.....	25
2.3.7.1. Kortikosteroidler.....	26

2.3.7.2. İntravenöz immünoglobulin G (İVİG)	26
2.3.7.3. Anti-D İmmunglobulin	28
2.3.7.4. Sekonder Tedaviler	29
2.3.7.4.1. Rituksimab	29
2.3.7.4.2. Trombopoietin reseptör agonistleri - TPO-RA'lar	30
2.3.7.4.3. Danazol	31
2.3.7.4.4. Eski ajanlar	31
2.3.7.4.5. Splenektomi	32
3. YÖNTEM.....	33
4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	35
5. BULGULAR	36
6. TARTIŞMA	48
7. SONUÇLAR	60
KAYNAKLAR	64

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Akut ve Kronik İTP Arasındaki Farklar	17
Tablo 2. Hastaların Demografik Özellikleri ve Hastalık Durumu	36
Tablo 3. Hastaların Başvuru Anındaki Şikâyetlerinin Dağılımı	37
Tablo 4. Akut ve Kronik İTP’li Hastaların Demografik Verileri ve Trombosit Sayısının Karşılaştırılması.....	37
Tablo 5. ÜSYE Hikayesinin Hastalığın Seyrine Olan Etkisi	38
Tablo 6. Serolojik Belirteçlerin Değerlendirilmesi	40
Tablo 7. İmmun Trombositopeni Tanılı Hastaların İlk Tedavilerine Göre Değerlendirilmesi	41
Tablo 8. Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi	41
Tablo 9. Verilen Tedavinin 3. Gün ve Tanı Anındaki Platelet Sayısı Arasındaki Farka Etkisi.....	42
Tablo 10. Verilen Tedavinin 7. Gün ve Tanı Anındaki Platelet Sayısı Arasındaki Farka Etkisi.....	43
Tablo 11. Verilen Tedavinin Hastalığın Seyrine Olan Etkisi.....	43
Tablo 12. Verilen Tedavilere Göre Yan Etkiler	44
Tablo 13. Hastalığın Seyrine Göre Relaps Dağılımı	44
Tablo 14. Verilen Tedavinin Relaps Üzerine Etkisi.....	45
Tablo 15. Remisyon Görülen Hastaların Özellikleri	45
Tablo 16. Remisyon Görülen Hastaların Dağılımı.....	46
Tablo 17. Verilen Tedavinin Remisyona Olan Etkisi	46
Tablo 18. Platelet Sayısının Remisyonla İlişkisi.....	47
Tablo 19. Kronikleşmeye Etki Eden Faktörlerin Analizi.....	47

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. İmmün trombositopeninin ayırıcı tanısı için dört aşamalı adımdan oluşan algoritma	24
Şekil 2. Hastalık Sürecinin Mevsimlere Göre Dağılımı	39



KISALTMALAR DİZİNİ

ADP	: Adenosin Difosfat
ANA	: Antinükleer Antikor
ASH	: Amerikan Hematoloji Derneği
BUN	: Kan Üre Azotu
CMV	: Sitomegalovirüs
CVİD	: Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik
DAT	: Direkt Antiglobulin Testi
DİC	: Damar İçi Pıhtılaşma
EBV	: Epstein-Barr Virüs
EDTA	: Etilendiamintetraasetik Asit
GP	: Glikoprotein
H.Pylori	: Helicobacter Pylori
HCV	: Hepatit C virüs
HSCT	: Hematopoietik Kök Hücre Nakli
İKK	: İntrakraniyal Kanama
İTP	: İmmün Trombositopenik Purpura
İVİG	: İntravenöz İmmünglobulin
MMR	: Kabakulak, Kızamık, Kızamıkçık Aşısı
MPV	: Ortalama Trombosit Hacmi
PF4	: Trombosit Faktörü
RES	: Retiküloendotelyal Sistem
RhIg	: Rh İmmünglobulin
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
TPO	: Trombopoetinin
TSP	: Trombospondin
TTP	: Trombositopenik Purpura
TXA2	: Tromboksan A2
ÜSYE	: Üst Solunum yolu Enfeksiyonu
vWF	: von Willebrand Faktörü
VZV	: Varisella Zoster Virüs
WBC	: Beyaz Kan Hücresi

TEŞEKKÜR

İhtisas eğitimim süresince her açıdan yetişmemde emekleri olan başta tez hocam Prof. Dr. Zuhâl Keskin SARILAR olmak üzere tüm saygıdeğer hocalarıma derin saygı ve şükranlarımı sunar, teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim süresince her anımızı birlikte paylaştığımız asistan arkadaşlarıma, klinik-poliklinik hemşire ve çalışanlarına teşekkür ederim.

Beni yetiştiren, sabır, sevgi ve fedakârlıkla destekleyen her koşulda yanımda olan babama, anneme, kardeşlerime, merhum büyükbabama sonsuz teşekkür ederim.

Benden sevgisini hiçbir zaman esirgemeyen, hayatıma girdiği günden beri hayatımı güzelleştiren, hep yanımda olan sevgili eşime ve ikinci aileme hayatımıza girdikten sonra neşe ve huzur kaynağımız olan kızım Nisan Alya'ya sonsuz teşekkür ve saygılarımla.

Dr. Güzde DOYMUŞ

ÖZET

“1997-2018 Yılları Arasında Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalında İdiyopatik Trombositopenik Purpura Tanısı İle Takip ve Tedavi Edilen Hastaların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi”

Amaç: Bu çalışmadaki amacımız kliniğimizde takip ve tedavileri yapılmış olan idiyopatik trombositopenik purpura (İTP) tanısı almış hastaların demografik verileri, laboratuvar değerleri ve tedaviye cevapları gibi özelliklerini retrospektif olarak incelemektir.

Yöntem: Bu çalışmada, 1 Ocak 1997 -31 Aralık 2018 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı'na başvuran ve idiyopatik trombositopenik purpura tanısı konulan 18 yaşından küçük hastaların dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Ocak 1997-Aralık 2018 yılları arasında idiyopatik trombositopenik purpura (İTP) tanısı konulan 447 hasta saptandı. 19 hasta çalışma dışı bırakıldı, 428 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların tanı anındaki yaşı $73,6 \pm 47,9$ (min-maks:1,5-204) ay idi. Akut İTP'de K/E oranı 0,87 iken; kronik İTP'de bu oran 1,07 olarak bulundu. Kronik İTP hastalarında ortalama tanı yaşı akut İTP hastalarına göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,000$). Akut İTP'li hastaların başvuru anındaki ortalama trombosit sayısı kronik vakalara göre daha düşük bulundu ($p=0,035$). Enfeksiyon öyküsü mevcut olan hastaların daha az kronikleştiği saptandı ($p=0,04$). ÜSYE hikayesi olanlarda hastalık süreci daha çok akut seyretti ($p=0,040$). Kronik hastalarda ANA pozitifliği diğer gruplardan daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,014$). Steroid ve İVİG alan hastalarda 3.gün ile tanı anındaki platelet sayıları arasındaki fark kombine tedavi alan hastalardan daha fazlaydı ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Akut, persistan ve kronik İTP hastaları karşılaştırıldığında kronik İTP'li hastalarda relaps görülme oranı daha fazlaydı ($p<0,001$). İVİG verilen hastalarda relaps görülme oranı daha düşüktü ($p=0,045$). ANA negatif olan hastaların remisyon oranları yüksekti ($p=0,009$).

Remisyon görülen hastaların 3. ve 7. gün platelet sayıları remisyon görülmeyen hastaların platelet sayısından fazlaydı ($p<0,001$). Tanı yaşı, ortalama takip süresi ve 7. gün platelet değişkenlerinin kronikleşme için risk faktörü olduğu bulundu.

Sonuç: İdiyopatik trombositopenik purpurası olan çocuklarda kronikleşmeye etki eden faktörlerin tanı yaşının büyük olması, kız cinsiyet, ÜSYE hikayesinin olmaması, trombosit sayısının fazla olması olduğu görüldü.

Anahtar Kelimeler: İdiyopatik trombositopenik purpura, kronikleşme, çocukluk çağı



ABSTRACT

Retrospective Evaluation of Patients who were Followed and Treated with the Diagnosis of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in the Pediatric Hematology and Oncology Department between 1997-2018

Introduction: In this study we reviewed our clinics' idiopathic thrombocytopenic purpura patients' laboratory results, demographic data and patients' response to the treatment retrospectively.

Material and method: In this study, we reviewed patients diagnosed with thrombocytopenic purpura who were younger than eighteen years old and admitted to the Ataturk University of Medical School, Department of Pediatrics, Pediatric Hematology and Oncology Department between 1 January 1997 to 31 December 2018.

Results: 447 patients with idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) detected between January 1997 to December 2018. 19 patients excluded from study, 428 patients included to the study. Mean patient age was $73,6 \pm 4$ (min-max: 1,5-204) months old at the time of diagnosis. F/M ratio of Acute ITP was 0,87 and Chronic ITP's F/M ratio was 1,07. Mean diagnosis age of Chronic ITP patients were higher than Acute ITP patients ($p= 0,000$). At the time of admittance Thrombocytes count of Acute ITP were lower than Chronic ITP patients ($p= 0,035$). Patients with infection history had lesser chronical ongoing rates ($p= 0,04$). Patients with upper respiratory tract infection history had more acute ongoing ($p= 0,040$). Chronic patients had higher ANA positive patient numbers than other groups ($p= 0,014$). Patients treated with steroid and IVIG had better platelet count increase from first to 3rd day than patients treated with combine treatment ($p<0,001$). When we compared acute, persistent and chronic ITP patients Chronic ITP patients had more relapse rates ($p<0,001$). Patients treated with IVIG had lesser relapse rates ($p= 0,045$). ANA negative patients had higher remission rates ($p=0,009$). Patients with remission had higher 3rd and 7th day platelet counts than patients without remission ($p<0,001$). Age of diagnosis, mean follow up duration and 7th day platelet count found to be risk factor for chronic ongoing.

Discussion: Risk factors for Chronic ongoing idiopathic thrombocytopenic purpura are; high age at the time of diagnosis, female gender, absence of upper respiratory tract infection history and high thrombocytes count.

Keywords: Idiopathic thrombocytopenic purpura, chronic ongoing, childhood.



1. GİRİŞ

Periferik kanda trombosit sayısının azalması ve trombosit üretiminde baskılanma ile karakterize immün trombositopenik purpura (İTP), spontan morarma, mukozal kanama, burun kanaması, ölümcül olabilen ağır kanamalar ve intrakranial kanama gibi semptomlarla ilişkilidir. İmmün trombositopenik purpura, viral bir enfeksiyon veya aşı sonrası görülebilir. Çocukların çoğunda hastalık 6 ayda kendiliğinden geçer ve tıbbi tedaviye çok az ihtiyaç duyulur (1). İmmün trombositopenik purpuralı çocuklarda yaklaşık olarak % 20–25 kronikleşme (12 aydan uzun süren periferik kan trombosit sayısı $<100 \times 10^9 /L$ olması) görülür. Son veriler, kronik İTP tanısı alanların yaklaşık %50'sinin 5 yıl içinde kendiliğinden düzeldiğini ve birkaçının daha uzun yıllarda düzelebildiğini göstermiştir (2). 2009 yılında, hastalığın süresine bağlı olarak İTP için yeni terminoloji üzerinde anlaşmaya varıldı. İmmün trombositopenik purpura süresi için terminoloji akut (teşhisten sonraki 3 ay içinde), persistan (teşhisten itibaren 3-12 ay) ve kronik (12 aydan uzun süren) kapsayacak şekilde standardize edilmiştir (1, 3).

Yaş, komorbiditeler, ilaçlar, önceki kanama öyküsü ve henüz tanımlanmamış diğer faktörler dahil olmak üzere birçok faktör kanama riskine katkıda bulunur. Bazı hastalarda bir otoantikor, trombosit glikoproteini üzerindeki kritik bir epitopa bağlanabilir ve trombosit fonksiyonunu bozabilir. Glikoprotein (GP) IIb / IIIa ile reaksiyona giren otoantikorlar trombosit agregasyonunu etkileyebilir; bunlar primer İTP'de görülen en yaygın otoantikorlardır. GPIb / IX'e karşı antikorlar, subendotel matriksine trombosit yapışmasını bozabilir, bu durum ciddi kanamalara neden olabilir. GPIb / IX'e karşı antikorlar, subendotel matrikse trombosit adezyonunu bozabilir. Antifosfolipid antikorları dahil diğer otoantikorlar, İTP'li hastaların yaklaşık %30'unda tespit edilir. Bunlar trombosit ve damar fonksiyonlarını etkileyebilir. Genel olarak, kemoterapi veya kemik iliği yetmezliğini takiben gelişen trombositopeninin aksine İTP'de şiddetli kanama yaygın değildir (4, 5).

Çocuklarda semptomatik İTP tedavisi ile ilgili Amerikan Hematoloji Derneği ve Uluslararası Konsensus Raporu'nun kılavuzuna göre ilk basamak tedavi olarak intravenöz immünoglobulin, prednizon veya anti-D immünoglobülin kullanılması

ayrıca kalıcı veya kronik İTP tedavisi için rituksimab, deksametazon veya splenektominin kullanılması önerilmektedir (6).

Bu çalışmada Ocak 1997 - Aralık 2018 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Yakutiye Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde İTP tanısıyla izlenen olguların demografik özellikleri, muayene bulguları, laboratuvar bulguları, uygulanan tedavi ve tedavi yanıtlarının retrospektif olarak incelenip değerlendirilmesi amaçlandı.



2. GENEL BİLGİLER

Trombositler, kemik iliğinde bulunan megakaryositlerden köken alan çekirdeksiz sitoplazmik fragmanlardır ve trombopoietine yanıt olarak megakaryositerin nükleer bölünmesinden bağımsız sitoplazmik bölünmelerinin bir sonucu olarak oluşur. Dolaşımda trombosit sayısı 150.000-400.000/mm³ arasında yer alır. Trombositler kemik iliğinden ayrıldıktan sonra kanda yaklaşık 7-10 gün canlı kalır. Diskoid bir şekle ve 300 nm çapa sahip olan trombositlerin hacmi yaklaşık 7 µm³'tür. Aktinden oluşan iskeleti ve karmaşık mikrotübüller sistemi aktivasyonda sonra meydana gelen şekil değişikliklerinden sorumludur.

Dinlenme halindeki bir trombosit üç bölgeye ayrılabilir: (a) Periferik bölge: adezyon ve agregasyondan sorumlu, kabarık bir glikokaliks tabaka, trombosit membranı ve hücre iskeletinden oluşur. Pıhtılaşma faktörlerinden I, V, VIII, XI ve XII'yi, adenosin difosfat (ADP), trombin, von Willebrand faktörü (vWF), kollajen, fibrinojen, fibrin, fibronektin, epinefrin, trombosit aktive edici faktör, trombospondin (TSP), tromboksan A₂ (TXA₂), prostasiklin, epinefrin, serotonin ve glikosiltransferazı içerir. (b) Sol-gel bölgesi: Mikrotübül sisteminin kontraksiyonu ve desteklenmesinden sorumlu kanaliküler sistem adı verilen bağlantı sistemini ve yoğun tübüler sistemi içerir. (c) Organel bölgesi: Nonmetabolik ADP, serotonin, katekolaminler, kalsiyum, α-granüller, trombosit faktörü 4 (PF₄), trombosit mitojenik faktörleri, fibrinojen, β-trombolobulin, lizozomal granüller, mitokondri ve glikojen granüller gibi yoğun yapılardan meydana gelir (7).

Trombositlerin ana fizyolojik rolü, damar duvar bütünlüğü kesintiye uğradığında kan kaybının önlenmesini amaçlayan primer hemostaza katkıda bulunmaktır. Hemostazdaki kritik rollerinin yanında yeni kanıtlar trombositlerin kanser metastazı ve inflamasyonun ilerlemesinde immün sistemin düzenlenmesinde kullanıldığını düşündürmektedir (8).

2.1. Trombositopeni

Trombositopeni, kanda trombosit sayısının 150.000 /mm³'den az olması olarak tanımlanır. Trombositopenili bir hastayı değerlendirirken, insan kaynaklı hataları dışlamak için tıbbi geçmiş ve aile öyküsü sorgulanmalı, tam kan sayımı gözden geçirilmeli ve trombosit morfolojisi incelenmelidir. Gerekirse tahlil tekrarlanmalıdır. Psödotrombositopeni göz önüne alındığında, hastada hikaye veya fizik muayene ile trombositopeniden şüphelenmek için bir neden yoksa bu özellikle önemlidir. Etilendiamintetraasetik asit (EDTA) antikoagülanlı tüplere alınan örneklerde trombosit kümelenmesine bağlı olarak meydana gelecek psödotrombositopeniyi dışlamak için mikroskopik inceleme gereklidir. Bu topaklanma, insan kaynaklı trombositopeninin en yaygın nedenidir.

Klasik trombositopenik kanama göz önüne alındığında, koagülopatiyeye bağlı oluşan spontan eklem içi kanamalar ve derin hematoma oluşumundan farklı olarak peteşiler, yaralanma ile ekimozlar veya önemli kanamalar görülür. Trombositopeni ile genellikle mukozal peteşiler görülür. Epistaksis, dişeti kanaması ve menoraji gibi mukokutanöz kanama yaygındır. Trombosit sayısı 50.000 / mikrolitrenin altında olmadığı sürece önemli kanama semptomları görülmez ve trombosit sayısı 10.000 / mikrolitrenin altına düşmedikçe spontan kanama nadiren görülür .

Trombositopeni azalmış üretim, artmış yıkım veya sekestrasyondan kaynaklanabilir. Bazı hastalıklarda bu üç durum birlikte görülebilir. Bu etiyolojik durumlar yaşa ve gelişmeye bağlı değişebilir. Erişkinlerde azalmış üretime bağlı trombositopeni daha sık görülürken bebeklik ve çocuklukta immün sistem ilişkili yıkım daha sık görülür (9).

Trombositopeni yetersiz trombosit üretimi nedeniyle ortaya çıkabilir. Trombosit üretimindeki kusurlara sıklıkla yüksek trombopoietin seviyesi eşlik eder. Ortopedik, renal ve bazı işitsel anomalilerinin eşlik ettiği benzersiz yüz hatları olan konjenital durumlarda meydana gelen trombositopenide nonimmün trombositopeniden şüphelenilmelidir. Periferik kan yaymasının değerlendirilmesi büyük veya anormal trombosit varlığını değerlendirmek için yararlı olabilir. Yaşamın

erken döneminde gelişen ve çözülmeyen şiddetli trombositopeni, kemik iliği değerlendirmesini gerektirir. Kemik iliği değerlendirmesi ile megakaryosit sayısı, yapısal anomaliler ve olgunlaşma bozuklukları aracılığı ile doğru tanı konabilir. Megakaryosit ve progenitör bulunmayan bir kemik iliği konjenital amegakaryositik trombositopeninin tanısını gösterir.

Artmış yıkım trombositopeni için bir mekanizma olarak değerlendirilirken yüksek ortalama trombosit hacmi (MPV) kullanışlı bir belirteç olarak kullanılabilir. MPV periferik kan dolaşımındaki trombositlerin ortalama hacmini ölçer ve genç trombositler daha büyük ve retiküle olma eğilimindedir. Normalde trombositler yaşa bağlı yıpranma nedeniyle ölür, ancak trombositlerin hasarlı endotel veya yıkıcı antikorlarla etkileşiminin arttığı patolojik durumlarda hayatta kalma süresi belirgin şekilde azalır. Yaygın intravasküler pıhtılaşmada olduğu gibi fibrin yıkım ürünlerine yapışma olduğunda ya da immün trombositopenik purpura veya neonatal immün hastalığında olduğu gibi antikorlara maruz kalma trombositlerde ölümcül yaralanmalara neden olur. Bunlar granül kaybını veya membran hasarını içerir. Antikorlara bağlı oluşan artmış yıkımda birinci derece kinetiklere uyan hayatta kalma paterni olabilir. Herhangi bir trombosit yaşlılıktan ölecek kadar uzun yaşarsa dolaşımda sadece daha iyi bir aktiviteye sahip olabilecek yeni trombositler bırakır. Bu durum çok düşük trombosit sayılarına rağmen İTP hastalarında belirgin kanama olmamasını açıklayabilir.

Trombosit sekestrasyonu veya başka bir anormal trombosit dağılımı, normal bir toplam trombosit kütlesi olmasına rağmen dolaşımdaki trombosit sayısında bir azalma nedeniyle trombositopeniye neden olabilir. Normal bireylerde trombosit kütlesinin yüzde otuzu dalakta bulunur ve kanama, şok, adrenerejik stimülasyon veya trombosit aferezinde rezerv olarak kullanılır. Dalak büyümesine sebep olan birçok durumda (malignite, infiltratif durumlar, metabolizma bozuklukları, Budd Chiari, portal hipertansiyon) total trombosit havuzunun büyük kısmı (%80-90) genişlemiş dalak damarlarında toplanır. Bu trombosit “saplanması” genel dolaşımda trombositopeniye yol açabilir, çünkü yüksek bir trombosit yüzdesi dalakta toplanır (9).

2.2. Trombositopenin Patofizyolojik Sınıflandırılması (10)

1. Artmış trombosit yıkımı (kemik iliğinde normal veya artmış megakaryositler — megakaryositik trombositopeni)

a. İmmün trombositopeni (azalmış üretimle birlikte)

i. İdiyopatik

- İmmün (idiyopatik) trombositopenik purpura

ii. Sekonder

- Enfeksiyon kaynaklı (örn; CMV, EBV, suçiçeği, kızamık, kızamıkçık, kabakulak, boğmaca, HIV, hepatit, parvovirüs B19, tüberküloz, tifo)
- İlaçlara bağlı
- Posttransfüzyonel purpura
- Otoimmün hemolitik anemi (Evans sendromu)
- Sistemik lupus eritematozus
- Hipertiroidizm
- Lenfoproliferatif bozukluklar

iii. Neonatal İmmün Trombositopeniler

- Yenidoğan otoimmün trombositopeni
- Yenidoğan alloimmün trombositopeni
- Eritroblastozis fetalis — Rh uyumsuzluğu

b. Nonimmün Trombositopeniler

i. Trombosit Tüketimi Nedeniyle

- Mikroanjyopatik hemolitik anemi: Hemolitik üremik sendrom, trombotik trombositopenik purpura (TTP), hematopoietik kök hücre nakli (HSCT) ile ilişkili mikroanjyopati
- Yaygın damar içi pıhtılaşma
- Virüs ilişkili hemofagositik sendrom
- Kasabach Merritt sendromu (dev hemanjiyom)
- Siyanotik kalp hastalığı

ii. Trombosit yıkımı nedeniyle

- İlaçlar (örn. Ristosetin, protamin sülfat, bleomisin)
- Sol ventrikül çıkış obstrüksiyonu

- Enfeksiyonlar
- Kardiyak (örn. Protez kalp kapakçıkları, intrakardiyak defektlerin tamiri, sol ventrikül çıkış obstruksiyonu)
- Malign hipertansiyon

2. Trombosit dağılımı veya göllenme bozuklukları

- a. Hipersplenizm (portal hipertansiyon, Gaucher hastalığı, siyanotik konjenital kalp hastalığı)
- b. Hipotermi

3. Azalmış trombosit üretimi-yetersiz trombopoez

- a. Hipoplazi veya megakaryositlerin baskılanması
 - i. İlaçlar (örn., Klortiazidler, östrojenik hormonlar, etanol, tolbutamid)
 - ii. Yapısal
 - Konjenital amegakaryositik trombositopeni
 - Radius-ulnar sinostozlu amegakaryositik trombositopeni
 - Paris Trousseau sendromu
 - Rubella sendromu
 - Trizomi 13, 18
 - iii. Etkisiz trombopoez
 - Megaloblastik anemiler (folat ve B12 vitamini eksiklikleri)
 - Şiddetli demir eksikliği anemisi
 - Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri
 - iv. Kontrol mekanizması bozuklukları
 - Trombopoietin eksikliği
 - Siklik trombositopeniler
 - v. Metabolik bozukluklar
 - Metilmalonik asidemi
 - Ketotik glisinemi
 - Holokarboksilaz sentetaz eksikliği
 - İzovalerik asidemi
 - İdiyopatik hiperglisemi
 - vi. Kalıtsal trombosit bozuklukları

- Bernard Soulier sendromu
- Wiskott Aldrich Sendromu
- Akdeniz trombositopenisi

vii. Edinsel aplastik bozukluklar

- İdiyopatik
- İlaça bağlı
- Radyasyona bağlı
- Viral enfeksiyonlar (örn. Hepatit, HIV, EBV)

b. Kemik iliği infiltrasyonu

i. Benign

- Osteopetroz
- Depolama hastalıkları

ii. Malign

- De novo- Lösemiler, miyelofibroz, Langerhans hücre histiyositozu, histiyositik medüller retiküloz
- İkincil- Lenfomalar, nöroblastom, diğer solid tümör metastazları

4. Psödotalrombositopeni

- a. Kan alma sırasında trombosit aktivasyonu
- b. Megatrombositlerin eksik sayılması
- c. EDTA nedeniyle trombositlerin in vitro aglütinasyonu
- d. Absiximab, eptifibatid, tirobifan gibi trombosit glikoprotein reseptörlerine bağlanan monoklonal antikorlar

2.3. İmmün Trombositopenik Purpura

2.3.1. Giriş ve Tanım

Primer immün trombositopeni (İTP) , diğer sekonder nedenlerin yokluğunda düşük trombosit sayısı ($<100 \times 10^9 / L$) ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Hastalığa humoral veya hücresele bağışıklık mekanizmaları tarafından artan trombosit yıkımı ve kemik iliğinde uygunsuz trombosit üretimi neden olur. Çocuklarda, esas olarak 2-7 yaş arasında sık görülür ve genellikle 2-4 hafta öncesinde solunum veya

gastrointestinal sistem enfeksiyonu hikayesi mevcuttur. İmmün trombositopenik purpura genellikle peteşi, purpura, diş eti kanaması, mukozal kanama, trombositopeni, plazma anti-trombosit antikorları ve megakaryositlerde artış ile karakterize ve çocuklarda kendini sınırlayan bir hastalıktır. İmmün trombositopeni, 1.9-6.4/100.000 insidansı ile nispeten yaygın bir çocukluk hastalığıdır (11-13).

1735'te iki genç kız Alman doktor Paul Gottlieb Werlhof'a burun kanaması ve purpura semptomları ile başvurdu. Bir hastada spontan remisyon görülürken, ikincisinde tekrarlayan nüksler vardı. Bu vakaları “Disquisitio medica et philologica de variolis et anthracibus” da anlatan Werlhof, bozukluğu “Morbus haemorrhagicus maculosus” olarak adlandırdı. Trombositopeniden sorumlu mekanizmalar hakkında Frank (1915) “Die Essentielle Thrombopenia” da, dalakta üretilen bir madde tarafından megakaryositin toksik olarak baskılanmasından kaynaklandığını öne sürmüştür. Bir yıl sonra, Viyanalı bir tıp öğrencisi olan Kaznelson, splenektominin bu bozuklukta yararlı etkisini bildirmiştir. Bununla birlikte, Frank'in aksine, trombositopeninin dalakta artan trombosit yıkımından kaynaklandığını öne sürmüştür. Sonraki 30 yıl boyunca, her iki teoriyi de destekleyen çok az kanıt ortaya çıktı. 1946'da Dameshek ve Miller, İTP'li hastalardan kemik iliği araştırmış ve örneklerdeki toplam megakaryosit sayısında bir artış bulmuşlar. Ancak hücrelerin çoğunluğu trombosit üretmiyor gibi görünüyordu.

1951'de yayınlanan bir dizi bildiri, hızlanmış trombosit harabiyeti için immünolojik bir rolü kesin olarak belgelemiştir. Evans ve çalışma arkadaşları Coombs testi pozitif hemolitik anemi ve İTP arasında bir ilişki olduğunu ve trombositopeni için otoimmün bir mekanizma düşüncesini bildirmişlerdir. Aynı yıl Harrington ve Moore, bu hastalıktaki trombositlerin hızla temizlenmesinden humoral bir faktörün sorumlu olduğunu açıkça göstermiştir. Bu yayınlarla “idiyopatik” trombositopenik purpura “immün” trombositopenik purpura oldu. Birkaç araştırmacı tarafından yapılan sonraki çalışmalar, “humoral anti-trombosit faktörünün” trombosit glikoproteinlerine karşı yönelik bir antikor olduğunu doğrulamıştır.

Klasik İTP'den klinik olarak ayırt edilemeyen trombositopeni gelişimi ile ilişkili olabilen bir dizi başka tıbbi durumlar hastalığın primer (idiyopatik) ve

sekonder formlara ayrılmasına neden olmuştur. Son zamanlarda da gözlemlendiği gibi *Helicobacter pylori* ilişkili hastalığın primer hastalıktan daha yaygın olabileceğine dair artan bir kabul vardır (14).

2.3.2. Epidemiyoloji

Çocuklarda İTP insidansı, prevalansı ve hastalığın seyri erişkin İTP'sinden önemli ölçüde farklıdır. Çocukluk çağı İTP'sinin tahmini insidansı 100.000'de 1.9-6.4 iken, yetişkinde insidans 100.000'de 1.6-2.6 arasında ve çocuklardan daha düşüktür. Çocukluk döneminde İTP erkekleri ve kızları eşit olarak etkiler, ancak bebeklik döneminde erkekler kızlardan daha sık etkilenir.

Çocukluk çağı İTP'si akut ani bir başlangıca sahiptir ve genellikle birkaç hafta önce uygulanmış kabakulak, kızamık ve kızamıkçık (MMR) aşısı veya geçirilmiş viral enfeksiyon sonrasında gelişir. Fernington ve arkadaşları, riskin 24.000 doz MMR aşısında 1 olduğunu hesaplamıştır. İTP sıklığı ilkbaharda pik yaparken, sonbaharda görülme sıklığı azalır. İTP, ilaç tedavisi alan veya almayan çocukların % 85'inde 6 ay içinde iyileşir. Bununla birlikte, hastalık çocukların % 25'inde semptomatik seyreder. *Helicobacter pylori* (H.pylori) enfeksiyonunun çocuklarda kronik İTP gelişiminde rolü belirlenememiştir (15-17).

2.3.3. Etiyoloji (18)

Etiyolojik sınıflandırma İTP'yi iki kategoriye ayırır: Primer İTP ve Sekonder İTP.

Klasik olarak tanımlanan “idiyopatik” İTP'nin primer formu çocuklukta görülür ve spesifik olmayan viral enfeksiyonlar (üst solunum yolu veya gastrointestinal sistem enfeksiyonları) tarafından tetiklenir. Epstein-Barr virüsü, sitomegalovirüs, parvovirüs, kızamıkçık, kabakulak ve suçiçeği İTP'nin tetikleyicileri olarak tanımlanır. Sekonder İTP karmaşık bir etiyolojiye sahiptir. Spesifik enfeksiyonlar, ilaçlar veya aşılar ve immün yetmezlikler dahil immünolojik anormallikler patogenezinde rol oynayabilir.

2.3.3.1. Enfeksiyonlar

HIV, HCV, Helicobacter pylori ve dang virüsünün neden olduğu enfeksiyon hastalıkları, genellikle moleküler taklit, bağışıklık sisteminin aktivitesinin modülasyonu veya kemik iliği baskılanması gibi farklı mekanizmalarla kronik seyirli sekonder İTP'den sorumlu olabilir. Akciğer ve akciğer dışı tüberküloz ile İTP arasındaki ilişki sadece birkaç olgu sunumunda belgelenmiştir.

2.3.3.2. İlaçlar

Sekonder İTP, ilaç ve aşıların uygulanmasından kaynaklanabilir: ilaca bağlı İTP, çoğu durumda belirli antibiyotiklerin, non-steroidal antiinflatuar ilaçların ve antivirallerin kullanılmasına bağlanabilir ve ilacın bırakılmasından sonra tam bir iyileşme gösteren trombositopeni atakları ile kendini gösterir. Erişkin yaşa göre daha az olmakla birlikte çocuklukta heparine bağlı trombositopeni gelişimi gözlemlemek mümkündür.

2.3.3.3. İmmün Yetmezlik

İmmün trombositopeni, immün yetmezliğin, özellikle yaygın değişken immün yetmezliğin (CVID), selektif IgA eksikliğinin ve Di George sendromunun olası bir göstergesidir. Humoral bağışıklık defektlerinde; trombosit sayısının azalması hipogamaglobulinemiden yıllar önce ortaya çıkabilir.

2.3.3.4. Otoimmün Hastalıklar

Sistemik lupus eritematozus (SLE), Sjogren sendromu ve antifosfolipid sendromu gibi sistemik otoimmün hastalıklar İTP gelişimi ile ilişkilidir. İzole trombositopeni SLE tanısından birkaç yıl önce ortaya çıkabilir. Güncel literatür İTP ile klinik ve subklinik tiroid otoimmün hastalıkları arasında bir ilişki olduğunu bildirmektedir. Ayrıca, birçok lenfoproliferatif bozukluk sekonder İTP'ye neden olabilir: bu kategoride en sık görülen hastalık, çoğunlukla 3 yaşın altındaki çocuklarda bulunan, otoimmün lenfoproliferatif sendromdur.

2.3.3.5. Malignite

Lenfatik maligniteler, özellikle Hodgkin dışı lenfoma, İTP'ye sebep olabilir.

2.3.3.6. Yaşa Bağlı Durumlar

Yenidoğan çağında, İTP'nin en sık görülen formu, trombosit alloantijenlerine yönelik maternal antikorların üretiminin neden olduğu alloimmündür. Ergen kadınlarda, gebeliğe ikincil bir İTP olasılığı düşünülmelidir.

2.3.4. Fizyopatoloji

İTP'nin patofizyolojik mekanizmalarının anlaşılması, hastalığın yönetimi ve daha iyi tedaviler bulmak için önemlidir. Çeşitli mekanizmalar tartışılmış ve İTP'nin daha iyi anlaşılmasına neden olmuştur. St Louis'deki 2 tıbbi hematolog olan Dr. William Harrington ve James Hollingsworth'un yaptığı bir klinik çalışmada İTP'den muzdarip hastalardan türetilen plazma sağlıklı deneklere enjekte edilmiştir. Daha sonra yapılan çalışmalarda da İTP'li hastalardan alınan plazmanın alıcının dolaşımdaki trombosit sayısını 30 ile 60 dakika içinde 7 güne kadar kalıcı olarak derinden düşürdüğü görülmüştür. İTP'den sorumlu humoral faktörün, trombosit oluşumunun inhibisyonundan ziyade trombositlerin yok olmasına neden olduğundan emin olmak için, alıcılar da kemik iliği muayenelerine tabi tutulmuş ve megakaryositlerin sayısı veya görünümünde herhangi bir anormallik bulunamamıştır.

Bununla birlikte, bu otoimmün hastalıkta fizyolojik immünkompetansı düzeltmek için uygun tedavilerin nasıl yönlendirilmesi gerektiği ve tolerans kaybının spesifik nedenleri hala tam olarak anlaşılamamıştır. Kendini sınırlayan, uzun süreli İTP'den kendiliğinden gerileyen, refrakter ve şiddetli İTP'ye kadar geniş spektrumlu farklı İTP formları, farklı patofizyolojik mekanizmaları ve düzenleyici sistemlerin bozukluğunu öne sürmektedir. Çoğu zaman IgG tipinde otoantikorların trombositopeni gelişiminde önemli bir rol oynadığı gösterilse de trombositopeni gelişiminde başka immün mekanizmalar da rol oynar. Hastaların yaklaşık üçte birinde otoantikorlar tespit edilemez. İTP'de bilinen trombosit antijenleri arasında membran

glikoproteinleri Ia/IIa, IIIa, Ib, IIb ve IX bulunur. Hedeflenen antijenden bağımsız olarak IgG'nin trombositlere bağlanması, esas olarak dalakta retiküloendotelyal hücreler tarafından opsonizasyon ve fagositozu teşvik eder.

1982 yılında van Leeuwen ve arkadaşları, trombosit immüno-floresan testi (PIFT) kullanarak GP 11a/11b'ye karşı oto-antikörleri göstermişlerdir. Bu antikörler normal kişilerden gelen trombositlere yapışmasına rağmen GP 11a/11b trombositleri olmayan Glanzmanns hastalığı olan hastaların trombositlerine yapışamamıştır. Antikörler, sabit kısmı (Fc) açıkta bırakarak değişken kısım (Fab) ile trombosit yüzeyi üzerindeki hedef glikoprotein moleküllerine bağlanır. Retiküloendotelyal sistem (RES) fagositik hücreleri, (monositler / makrofajlar) yüzeylerinde trombosit yüzeyinde antikörlerin Fc kısmını tanıyan ve bağlayan FcγR reseptörlerini (FcγR) eksprese eder. Böylece fagositoz ile hızlı bir şekilde uzaklaştırılmalarına yol açar. Dalak FcγR taşıyan fagositik hücreler açısından çok zengindir ve antikör kaplı trombositin yok edilmesi için ana bölgedir. RES'deki fagositik hücreler üç sınıf (FcRs) eksprese eder, FcγR1 yüksek afiniteli reseptör hem monomerik IgG'yi hem de immün kompleks IgG'yi bağlar. Fc & R11A ve Fc γ R111A, düşük afiniteli reseptörlerdir ve sadece immün kompleks Ig γ G'ye bağlanır. İTP'deki İVİG'nin terapötik etkisinin, RES'deki fagositik hücreler üzerinde FcγR'nin kompetitif inhibisyonundan kaynaklandığı ileri sürülmektedir. Antiplatelet otoantikörlerin üretimi, moleküler taklit teorisi ile açıklanmıştır. Enfeksiyöz ajanlardaki gibi konağın kendi antijenik yapısına (trombosit glikoproteinleri) benzer çevresel bir antijen B hücrelerini konakçının kendi trombositlerine karşı antikör üretmesi için uyarır. Bunu yapmak için, B hücreleri CD4 pozitif T hücrelerinin yardımına ihtiyaç duyar. İTP patogeneğinde yardımcı T-hücresinin rolü, son yıllarda birçok araştırmacı tarafından kanıtlanmıştır. Bu çalışmalar ayrıca T-hücrelerinin İTP'de trombositler üzerindeki doğrudan sitotoksik etkisini öne sürmüştür. Sonuç olarak, normalde 8 ila 10 gün arasında dolaşan trombositlerin ömrü birkaç saat içinde ciddi bir şekilde azalır. Böylece, İTP trombositlerin periferdeki erken klerensi ile ilişkilidir. Son kanıtlar trombosit yetersiz üretiminin İTP'ye de katkıda bulunabileceğini göstermektedir.

Otoantikörler kemik iliğinde megakaryositleri bağlayabilir ve hayatta kalma veya farklılaşmalarına müdahale edebilir. Ek olarak, İTP'nin megakaryosit

proliferasyonu ve trombosit üretiminin başlıca uyarıcısı olan trombopoietinin hepatik üretimi ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar vardır.

Son zamanlarda, İTP'deki trombopoezis oranının periferik trombosit yıkımını telafi etmek için yetersiz olduğu gösterilmiştir. Bilimsel literatürde bozulmuş trombopoezisin aslında İTP'deki düşük trombosit sayısına katkıda bulunan bir faktör olduğunu gösteren önemli kanıtlar vardır. GP1b/IX ve GP11b/111a kompleksine karşı anti-trombosit antikorları ayrıca megakaryositlerin yüzeyinde aynı glikoprotein moleküllerine karşı etki eder. Chang ve arkadaşları, 2003 yılında İTP'li çocuklardan alınan, anti-trombosit antikorları içeren plazmanın megakaryosit çoğalmasında in vitro inhibe ettiğini bulmuştur. McMillan ve arkadaşları 2004'te megakaryopoezisin İTP'li yetişkin hastalardan alınan plazma içeren otoantikorlar tarafından bastırıldığını göstermiştir. Megakaryosit gelişimini ve trombosit üretimini arttıran ana hematopoietik büyüme faktörü olan trombopoietinin (TPO), İTP hastalarında düşük veya normal olduğu bilinmektedir ve düşük trombosit seviyesi ile ilişkili değildir. Bozulmuş trombosit üretimi teorisi, TPO reseptörlerinin agonistleri, romiplostin ve eltrombopag, trombosit üretimini artırması ve trombosit sayısını İTP'li yetişkin ve çocuk hastaların önemli bir kısmında daha güvenli bir seviyeye çıkarması ile desteklenmektedir.

T-hücreleri hem yardımcı T hücreleri (Th) tarafından otoantikor üretiminde hem de trombositlerin tahribatına katkıda bulunan sitotoksik T-hücreleri olarak rol oynamaktadır. Tipik olarak İTP'li hastalarda Th1 hücrelerine (interlökin-2 ve interferon-gama) karşı dengesiz sitokin paterni görülebilir. Ek olarak, CD8 + T hücrelerinin otolog trombositleri in vitro lizise edebildiği gösterilmiştir. Th17, Th22 ve T-foliküler yardımcı hücreler gibi bazı spesifik immün sistem hücrelerinin otoimmün hastalıkları indükleyebileceğini gösteren kanıtlar vardır. İTP'de rol oynayan çeşitli hastalık mekanizmalarının anlaşılması, İTP'ye şu andaki tedavi yaklaşımlarımızı açıklamaktadır: (1) antikor üretimine müdahale; (2) dalak makrofajları ile Fc reseptörü aracılı opsonizasyonun inhibisyonu; (3) immünsupresyon; ve (4) kemik iliğinde trombopoeizisin uyarılması (17, 19, 20).

2.3.5. Klinik

İmmün trombositopenik purpura bebeklik dahil herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir, ancak çocuklarda tanı alma 5-6 yaşlarında pik yaparken vakaların %70'i 1 ila 10 yaşları arasında görülür. Genellikle semptomların başlamasından önce viral bir hastalık veya canlı bir virüs aşısı ile aşılama hikayesi vardır. İTP'li çocukların yaklaşık üçte ikisi daha önce ateşli bir hastalık yaşamıştır. Kızamık, kızamıkçık, suçiçeği, kabakulak, rubeola, sitomegalovirüs, Epstein-Barr virüs ve hepatit gibi immün trombositopeni ile ilişkilendirilmiştir. Kızamık, kabakulak ve kızamıkçık (MMR) aşısı ile aşılamadan sonra çocuklarda İTP riski artar. İTP'li çocukların büyük çoğunluğunda, spesifik bir enfeksiyon belgelenemez.

İmmün trombositopenik purpura bir dışlama tanısıdır ve tanı konulmadan önce trombositopeninin diğer nedenleri göz önünde bulundurulmalıdır. Çoğu durumda, tanı dikkatli bir öyküye, fizik muayeneye ve periferik kan yaymasının incelenmesine dayanılarak konulabilir. İTP'li çocuklar tipik olarak ani başlangıçlı mukokutanöz kanama ve izole trombositopeni veya diğer semptomlar ile başvururlar. Ekimoz ve peteşinin cilt bulguları geniş olabilir, ancak İTP'li birçok çocuğun derin trombositopeniye rağmen kanamaya dair çok az belirti vardır. Tipik kanama bulguları arasında purpura, peteşiler, burun kanaması, hematüri ve menoraji (genç kızlarda) bulunur. Diğer taraftan fizik muayene genellikle normaldir. Ateş, halsizlik, ağrı, lenfadenopati ve splenomegali bulguları atipiktir ve daha fazla araştırma yapılmasını gerektirmektedir. Çoğu çocuğun başvurusunda $20 \times 10^9/L$ 'nin altında trombosit sayısı ile ciddi trombositopenisi vardır, ancak ciddi veya hayatı tehdit eden kanama nadirdir. Kanama nedeniyle hafif anemi olabilir, ancak diğer kan hücresi anormallikleri tipik değildir ve varsa daha fazla araştırma gerektirir. Çoğu durumda tanı için kemik iliği değerlendirmesi gerekli değildir, ancak atipik fiziksel veya laboratuvar bulgularının varlığında endikedir. Antiplatelet antikorların varlığının test edilmesi, ne antijenik özgüllük ne de antitrombosit antikorların serum titresinin trombositopeninin şiddeti ile ilişkili olmadığı veya hastalık seyrini öngörmediği için teşhis veya prognostik olarak yararlı değildir. Akut İTP'si olan çocuklarda, geçirilmiş enfeksiyon ile purpura başlangıcı arasındaki süre birkaç gün ila birkaç hafta arasında değişir ve en sık aralık yaklaşık 2 haftadır. Başvuru sırasında fizik muayenede hemen

hemen tüm vakalarda morarma veya peteşiyal döküntü ile şiddetli trombositopeninin kutanöz belirtileri dikkat çekicidir. Klinik olarak anlamlı lenfadenopati veya belirgin hepatosplenomegali atipik özelliklerdir; bununla birlikte servikal lenfadenopati küçük çocuklarda yaygındır ve dalak vakaların % 5-10'unda palpe edilebilir. Epistaksis (genellikle küçük, bazen şiddetli) etkilenen çocukların yaklaşık dörtte birinde görülen bir semptomdur; hematüri daha az görülür.

İlk tanıdan sonraki 6 ay içinde ve devam eden trombosit arttırıcı tedaviye ihtiyaç duyulmadan $150 \times 10^9/L$ 'den daha büyük bir trombosit sayısı olarak tanımlanan tam remisyon, vakaların en az üçte ikisinde görülür. Bu mükemmel sonuç, herhangi bir yönetim stratejisinden bağımsız görünmektedir. Erken remisyon belirleyicileri arasında hastalığın ani başlangıçlı olması, önceki enfeksiyon, erkek cinsiyeti, 10 yaşından küçük olma, ıslak purpura ve $5 \times 10^9/L$ 'den daha düşük bir trombosit sayısı sayılabilir. İlk başvurudan 6 ay sonra trombositopenisi devam eden akut İTP'li çocukların sonuçları genellikle iyidir. Yayınlanan çalışmalar, bu çocukların üçte bir kadarının ilk tanıdan birkaç aydan birkaç yıla kadar kendiliğinden iyileştiğini göstermektedir. Spontan remisyonların çoğu erken ortaya çıkar ve şiddetli trombositopenisi ve kanama semptomları ile semptomatik olan ve bu nedenle ilk tanıdan 1 yıldan fazla bir süre sonra tedaviye bağımlı olan çocuk sayısı azdır. Yapılan çalışmalarda İKK insidansı %0,2-0,9 olarak bulunmuştur. Akut İTP'si olan çocuklarda İKK'nin gerçek insidansı ne olursa olsun, bu durum genellikle iyi huylu olan çocukluk çağı hastalığında yıkıcı ve bazen ölümcül olabilir. Kafa travması ve aspirin gibi antitrombosit ilaç kullanımı, İTP ve çok düşük trombosit sayısı olan çocuklarda İKK için risk faktörleri olarak belirlenmiştir (21, 22).

Kronik İTP'li çocuklarda peteşi, ekimoz, burun kanaması ve hematüri gibi küçük kanama sorunları sıklıkla görülür. İntrakraniyal kanama gibi hayatı tehdit eden kanama önemli derecede morbidite ve mortalite riski ile ilişkilidir. Kronik İTP'li bireyler için tedaviler büyük ölçüde hastanın ve ailesinin ihtiyaçlarına göre uyarlanmıştır. Şu anda mevcut olan terapötik ajanlar trombosit sayısında geçici bir artış sağlayabilir. Bu, bazı çocuklarda azalmış kanama ile ilişkili olabilir. Bazı ailelerde daha az ebeveyn kaygısı ve çocukların sosyal aktivitelere daha fazla katılmaları için destek tedavisi faydalı olabilir. Kanaması olan ve sağlıkla ilgili

yaşam kalitesinin (HRQOL) bozulduğu düşünölen kronik İTP'li çocuklar için tedavi sıklıkla düşünöölür. Kronik İTP'li çocukların çoğunda spontan remisyonun meydana gelmesi beklenir. Tanıdan 12 ay sonra trombositopenisi devam eden hastaların üçte biri, tanıdan 24 ay sonra normal trombosit sayısına ulaşacaktır. Kronik İTP tedavileri büyük ölçüde akut İTP tedavisinde kullanılan terapötik ajanlarla örtüşmektedir (23).

Tablo 1. Akut ve Kronik İTP Arasındaki Farklar (10).

Özellikler	Akut	Kronik
Yaş	2-6 yaş	Erişkin
Cinsiyet	Erkek=kız	Kız:erkek=2:1
Enfeksiyon Hikayesi	%80	Seyrek
Otoimmünite ile ilişkisi	Nadir	Daha sık
Mevsimsel Dağılım	İlkbahar	Yok
Başlangıç	Akut	Sinsi
Platelet Sayısı	<20000/mm ³	20000-80000/mm ³
Eozinofili-Lenfositoz	Sık	Nadir
IgA/IgG seviyeleri	Normal	Nadiren düşük
Süre	2-8 hafta	>12ay-uzun yıllar
Prognoz	% 70 spontan düzelme	Kronik, değişken

2.3.6. Tanı

İmmün trombositopenik purpura bir dışlama tanısıdır ve tanı konulmadan önce trombositopeninin diğör nedenleri göz önünde bulundurulmalıdır. Çoğö durumda, tanı dikkatli bir öyküye, fizik muayeneye ve periferik kan yaymasının incelenmesine dayanılarak konulabilir (21).

Her ne kadar primer İTP tanısı basit olsa da, ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulması gereken hususlar karmaşıktır. Fizik muayenede kanama dışında herhangi bir patolojik bulgu primer İTP tanısının tekrar gözden geçirilmesini gerektirir. Kanama bozuklukları açısından genellikle aile hikayesi negatiftir.

Fizik muayenede peteşi, subkutanöz hematoma, mukoza kanaması gibi hemorajik diyatez ile ilişkili durumlar dışında herhangi bir anormallik bulunmaz. Trombosit sayısı dışında tam kan sayımı normaldir. Kanama varlığında Hb değeri düşebilir. Periferik yayma normaldir ve sıklıkla büyük trombositler görülebilir. Hastanın aile öyküsü, fizik muayene ve/veya laboratuvar sonuçları primer İTP tanısı ile uyumlu değilse ek testler gerekebilir. Amerikan Hematoloji Derneği'nin (ASH) mevcut yönergelerine göre, primer İTP tanısında ek bulguların yokluğunda kortikosteroid uygulanacak olsa bile kemik iliği incelemesine gerek yoktur. Bununla birlikte, teşhiste herhangi bir şüphe varsa kemik iliği aspirasyonu yapılması önerilir.

Uluslararası yönergeler şu durumlarda kemik iliği incelemesi önerir:

- Terapötik cevap olmaksızın devam eden persistan İTP
- Bulaşıcı hastalıklar ile ilgili klinik şüphe veya yüksek lokal prevalans varlığında
- Antinükleer ve anti-fosfolipid antikorlar (anti kardiolipin antikorları dahil), lupus antikoagülan ve serum immünoglobulinleri (IgG, IgM, IgA) varlığında (19).

İTP tanısında üç tanı kriteri vardır:

1. Tamamen normal hemogram ve periferik kan yayması ile izole trombositopeni
 - Periferik yaymada sıklıkla büyük trombositler görülür. (Çok fazla megatrombosit Bernard Soulier gibi başka bir bozukluk olduğunu gösterir)
 - Psödotrombositopeni dışlanmalıdır.
 - Evans sendromu ve ayrıca TTP (anemi, yüksek retikülosit sayısı, şistositler) gibi sekonder İTP ile ilgili diğer olasılıklar da dışlanmalıdır.
2. Hepatosplenomegali, lenfadenopati ve radyal ışınlı anomalisi (radius yokluğu veya hipoplazisi ,oligodaktili, radyo-ulnar sinostoz) gibi konjenital anomalilerin yokluğu.

3. İTP tedavisine trombosit yanıtı (özellikle İVİG veya anti-D, muhtemelen steroidler ile) İTP tanısını pozitif olarak desteklemeye yardımcı olan tek bulgudur.

Tesadüfi bir bulgu veya antifosfolipid sendromu yoksa pıhtılaşma tarama testleri (PT, PTT, fibrinojen) normaldir.

Trombositopeninin diğer nedenleri dışlanmalıdır:

1. Kalıtsal trombositopeni:

- Aile öyküsü, süresi, tedaviye yanıt.
- Konjenital defektlerin varlığı (iskelet, kalp, böbrek, nörolojik).
- Genellikle yaymada büyük trombosit boyutu (MPV ciddi trombositopenide güvenilirmezdir)

2. Gebelik.

3. HIV, hepatit C, H. pylori ve CMV ile kronik enfeksiyon.

4. İmmün yetmezlik (örneğin CVID (hipogamaglobulinemi), Wiskott Aldrich).

5. Lenfoproliferatif hastalık (benign veya malign)

6. Tip II von Willebrand hastalığı

7. İlaçlar, özellikle kinin, valproat, heparin, herhangi bir formdaki östrojen, difenilhidantoin ve diyet takviyeleri. Birçok ilacın, ilaca bağlı antikora aracılık ettiği kanıtlanmış veya şüphelenilmiştir.

Yanıt vermeyen, inatçı veya kronik vakalar veya spesifik klinik endikasyonları olan vakalar için ek laboratuvar analizleri gerekebilir:

1. Otoimmün tarama — ANA ve anti-çift zincirli DNA antikorlar (Anti-dsDNA, RF, C3, C4, vb.)
2. Tiroid taraması (TSH, serbest T4, tiroid antikorları).
3. İmmünglobulin ölçümleri (IgG, IgA ve IgM) ve spesifik antikor seviyeleri (örneğin çoklu pnömokok serotipleri)
4. Karaciğer fonksiyon testleri.

5. EBV, CMV, parvovirüs, hepatit C ve PCR ile HIV testi.
6. H. pylori testi (insidansı yüksek olan ülkelerde).
7. Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi.
8. Antifosfolipid antikorlar (vakaların% 15'inde bulunur) ve uzun süreli PTT, sürekli baş ağrısı ve / veya tromboz durumunda lupus antikoagülanı.

Yukarıdaki tanı kriterlerine uyan izole trombositopenili hastalarda genellikle lösemiye ekarte etmek için kemik iliği örnekleme gerektirmez. İTP tedavisine (örn., Anti-D ve / veya İVİG) yanıt alınmadığı durumlarda kemik iliği aspirasyonu uygulanabilir (10).

2.3.6.1. Çocuklarda İmmün Trombositopeninin Tanısal Çalışması

Hasta öyküsü: Çocukluk çağında İTP normalde yaygın morluk ve peteşi gibi aniden ortaya çıkan belirtilerle ilişkilidir. Epistaksis ve oral mukozal kanama hastaların üçte birinden daha azında görülür Hematüri, hematemez, hematokezya veya melena hastaların %10'undan daha azında görülür Anemi (solgunluk, halsizlik, baş dönmesi, vb.) veya nötropeni (ateş, enfeksiyon, vb.) kanser veya sistemik lupus eritematozus gibi daha kötü durumları gösterir.

Aile öyküsü: İTP de genellikle aile öyküsü yoktur. Ailede trombositopeni öyküsü kalıtsal trombositopeniyi düşündürür.

Fiziksel Muayene: İTP'li tipik pediatrik hastalar yaygın kutanöz ekimoz ve peteşiler ile başvururlar. Yüz/kafa, kalça, ekstremitelerin fleksör yüzeyleri veya belirli morarma desenlerinde morarma, kazara olmayan travmayı gösterebilir. Genel olarak, İTP'deki morarma modeli genellikle normal çocukluk aktivitelerinden gelenleri taklit eder (bu nedenle esas olarak ekstansör yüzeylerde, özellikle pretibial bölgededir).

Olağandışı lenfadenopati veya organomegali, İTP yerine daha proliferatif bir süreci gösterir (örn. Akut lösemi). Önkol anormallikleri veya konjenital deformiteler, kalıtsal durumları gösterebilir ve daha fazla araştırma yapılmasını gerektirebilir. Boy

ve ağırlık her zaman kayıt altına alınmalıdır. Kısa boy, kalıtsal kemik iliği yetmezliği sendromunu gösterebilir (örn. Fanconi anemisi)

Tam kan sayımı: İTP neredeyse her zaman izole trombositopeni ile ilişkilidir. Bu nedenle, beyaz kan hücresi (WBC) sayısı, mutlak nötrofil sayısı, hemoglobin, hematokrit ve kırmızı hücre indeksleri yaş için normal olmalıdır. Sitopeni varsa, kemik iliği yetmezliği sendromları ve lösemiler düşünülmelidir. İTP de önemli bir kanama (örn., Burun kanaması) eşlik etmesi durumunda hafif bir anemi olabilir. Ciddi anemi, eşlik eden otoimmün hemolitik anemiye yansıtabilir (bu, komplike olmayan İTP yerine Evans sendromu tanısı anlamına gelir) Ortalama trombosit hacmi genellikle yüksek veya normaldir. Düşükse, diğer teşhisler (örn. Wiskott-Aldrich sendromu) düşünülmelidir. Kırmızı hücre makrositozu stresli hematopoezi (kemik iliği yetmezliğinde meydana gelebilecek gibi) yansıtabilir veya retikülositozu gösterebilir (Evans sendromunda olduğu gibi)

Retikülosit sayısı: İTP'de retikülosit sayısı normal olmalıdır. Yüksekliği daha yaygın bir immün aracılı hematolojik süreci (örn. Evans sendromu) gösterebilir veya trombositopeninin neden olduğu klinik olarak anlamlı kanamayı telafi edici bir kemik iliği cevabını yansıtabilir.

Periferik yayma: İTP'li her yeni hasta için periferik kan yaymasının yapılması gerekir. Trombositopeni dışında yayma normal olmalıdır. Bulunan trombositler büyük görünebilir. Kırmızı veya beyaz hücre anormalliklerinin varlığı (örn. şistositler, çekirdekli kırmızı hücreler, nötropeni, blast formları), komplike olmayan İTP dışındaki teşhislere yönlendirir ve daha fazla araştırma yapılmasını gerektirir.

Kan grubu: Hastanın anti-D tedavisine uygunluğunu değerlendirmek için yapılır. Yalnızca Rh + olan hastalar anti-D tedavisi için uygundur.

Coombs (direkt antiglobulin) testi: Pozitifse, eşlik eden bir otoimmün hemolitik anemi olabilir ve Evans sendromu tanısı konabilir. Hemolitik anemi şüphesi olan hastalara Anti-D tedavisi verilmemelidir.

Laktat dehidrojenaz, ürik asit: İTP vakalarında serum laktat dehidrojenaz ve ürik asit normaldir. Herhangi biri veya her ikisi de yükselme tespit edilirse proliferatif durumlar (akut lösemi gibi) göz ardı edilmemelidir.

2.3.6.2. Tanıda Yardımcı Olabilecek Ancak Her Zaman Gerekli Olmayan Teşhis Bileşenleri/Testler (Elektrolitler, kan üre azotu ve kreatinin)

İTP genellikle elektrolit veya böbrek anormallikleri ile ilişkili değildir. Anormallikler diğer tanıların dikkate alınmasını gerektirir (örneğin, hemolitik üremi sendromu). İTP tanısı koymak için genellikle kemik iliği muayenesine gerek yoktur, ancak atipik semptomlar, bulgular veya laboratuvar özellikleri varsa kemik iliği yetmezliği sendromlarını, miyelodisplastik sendromları ve lösemileri ekarte etmek için yapılmalıdır. Birçok hematolog, tanı konulmamış akut lenfoblastik lösemiye kısmen tedavi etmekten kaçınmak için hastalara glukokortikoidlere başlamadan önce rutin olarak doğrulayıcı kemik iliği muayeneleri yapar.

Antiplatelet antikorlar: İTP, trombositlere ve/veya öncüllerine karşı yönlendirilen antikorların neden olduğu humoral bir hastalık olmasına rağmen, antitrombosit antikorların test edilmesi genellikle tanıya yardımcı olmaz. Antiplatelet antikor testi herkesin bildiği gibi nonspesifik ve duyarsızdır.

Karaciğer fonksiyon testleri: komplike olmayan İTP'de hepatik transaminazlar ve bilirubin normaldir.

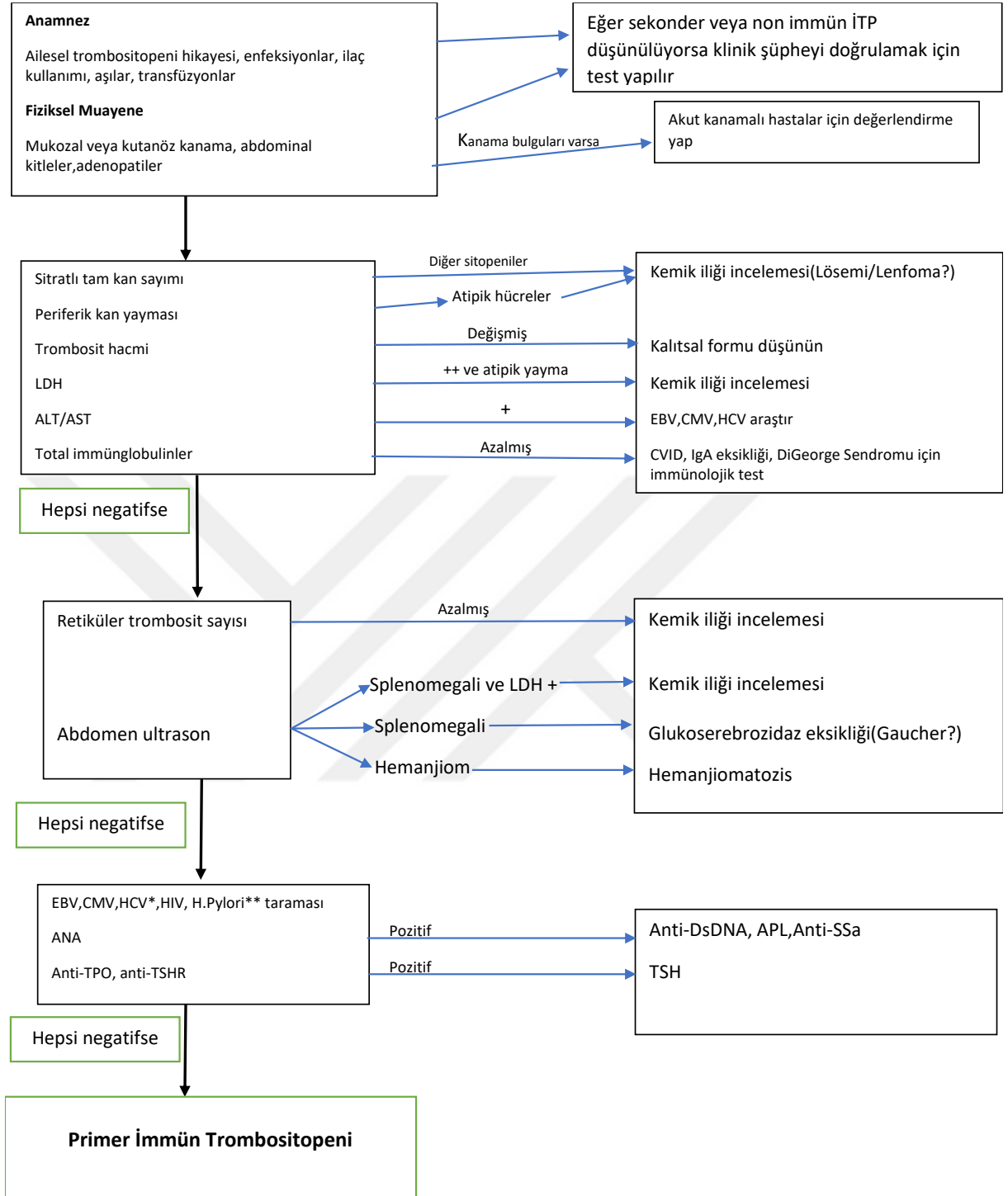
Helicobacter pylori testi: Aktif H. pylori enfeksiyonu erişkinlerde bazı İTP vakalarıyla ilişkilendirilmiştir. Genel olarak, İTP ile başvuran çocukların çoğunda H. pylori testi önerilmez.

Kantitatif İmmünoglobulin testi: İTP, yaygın değişken immün yetmezlik gibi immün yetmezlik sendromlarının bir parçası olabilir.

İdrar tahlili: Hematüriyi dışlamak için yararlıdır. İdrar tahlili kırmızı kan hücreleri veya hemoglobin için pozitifse, diferansiyelde sistemik lupus eritematozus veya Evans sendromu düşününülmelidir.

Antinükleer antikor: İTP lupus gibi çeşitli otoimmün hastalıkları gösterebilir. Periferik kan akışı sitometrisi lösemiler gibi klonal bozuklukları tespit etmeye yardımcı olabilir.

Genel olarak, öykü, fizik muayene ve tam kan sayımı akut İTP ile tutarlıysa, daha ileri testler kronik, refrakter veya atipik özellik gösteren trombositopeni vakaları için kullanılabilir (20).



Şekil 1. İmmün trombositopeninin ayırıcı tanısı için dört aşamalı adımdan oluşan algoritma

*Önceki adımda yapılmadıysa Epstein–Barr virüsü (EBV), sitomegalovirüs(CMV) ve HCV için test yapılması önerilir. ** Helycobacter pylori testi yüksek prevalanslı bölgelerde yaşayanlarda veya klinik şüphe varsa yapılmalıdır (18).

2.3.7. Tedavi

Hematologlar arasında komplike olmayan akut İTP'li çocukların tedavisi ile ilgili devam eden bir tartışma vardır. Son kanıtlar, akut İTP'li çocuklarda, trombosit sayısı 20,000/ μ L'nin altında olsa bile ciddi ve hayatı tehdit eden kanamanın son derece nadir olduğunu ve trombosit sayısını artırmaya yönelik tedavi ile önlenemeyebileceğini göstermektedir. Akut İTP'nin en ciddi komplikasyonu İKK'dır. Trombosit sayısı 20,000/ μ L'nin altında olan akut İTP'li çocuklarda İKK'nin önlenmesi tedavinin ana nedenini oluşturmaktadır. Akut İTP'li çocuklarla ilgili yapılan prospektif bir çalışmada, İTP'li çocuklarda İKK insidansının çok düşük olduğu gösterilmiştir (yaklaşık% 0,17). Ayrıca İTP için uygulanan tüm birinci basamak tedavilerin potansiyel olarak ciddi yan etkileri vardır. Bu nedenle hafif kanama semptomları olmayan tipik akut İTP'si olan bazı çocuklar yakın takip ve sık değerlendirme şartıyla spesifik farmakolojik tedavi olmaksızın tek başına yakın gözlemlerle yönetilebilir. Hastalar kanama semptomları veya aplastik anemi gibi daha ciddi bir durum açısından yakından takip edilmelidir. Kanaması olan, coğrafi veya sosyoekonomik diğer nedenler sebebiyle yakından takip edilemeyen veya İKK riskinin arttığı çocuklar için trombosit sayısını 20,000/ μ L'nin üzerine çıkarmak için tedavi uygulanabilir.

Akut İTP için birinci basamak farmakolojik tedaviler arasında intravenöz immünoglobulin (İVİG), Rh immünglobulin (RhIg) ve kortikosteroidler bulunur. Bu tedavilerden herhangi birinin diğerinden daha etkili olduğuna dair kanıt yoktur ve hepsinin yan etkileri vardır. Bu nedenle tedavi seçiminde hastanın tanı sırasındaki kliniği, eşlik eden hastalıkları, sosyoekonomik durumu, yaşam tarzı ve kliniğin tedavi konusundaki deneyimi ve birçok etmen belirleyicidir. Hastaların çoğu (%70) herhangi bir tedaviye 72 saat içinde yanıt verecektir. İVİG ve RhIg maliyetlidir ve intravenöz infüzyon yoluyla verilmelidir, ancak daha hızlı trombosit artışı ile ilişkilidir (genellikle 24 saat içinde trombosit sayısı 20.000/ μ L'nin üzerine çıkar). Akut kanaması anlamlı olan hastalarda, İVİG ile yüksek doz intravenöz metilprednizolon (30 mg/kg) gibi kombinasyon tedavileri endikedir. Ek tedaviler arasında mukozal kanama için antifibrinolitik ajanlar ve uterovajinal kanama için

hormonal tedavi bulunur. Trombosit transfüzyonu hayatı tehdit eden kanama için önemlidir ve sürekli olarak verilmesi gerekebilir (24).

Birinci basamak, hızlı yanıt tedavileri: Bu bölümde tartışılan tedaviler trombosit sayılarını çok hızlı bir şekilde düzeltebilir ve sıklıkla acil tedavi olarak kullanılır. Sınırlı etki süresi ve uzun süreli toksisite nedeniyle genellikle kronik hastalıklarda uzun süreli kullanım için düşünülmezler.

2.3.7.1. Kortikosteroidler

Kortikosteroidler, retiküloendotelyal sistem tarafından antikor kaplı trombositlerin yok edilmesini engeller, kılcal damarların stabilizasyonu ile kanamayı azaltır ve antiplatelet antikorların sentezini azaltır. Düşük maliyetleri, basit uygulamaları ve iyi başlangıç etkinlikleri nedeniyle, kortikosteroidler İTP için standart başlangıç tedavisidir. Bununla birlikte, kortikosteroidler genellikle kısa vadede kullanılır, çünkü uzun süreli kullanımları osteoporoz, diyabet, kilo alımı, hipertansiyon ve katarakt gibi olumsuz yan etkilerle ilişkilidir. 1-4 mg/kg'lık bir dozda (genellikle 2 mg/kg/ gün veya 60 mg/m²/gün) trombosit sayısı düzelene kadar ve 3-4 hafta boyunca devam eden) oral prednizon, çocuklarda İTP tedavisinde birkaç on yıl boyunca altın standart tedavi olmuştur (25). Akut şiddetli trombositopeninin (trombosit sayısı<10000/μL) mukozal veya akut diğer kanamaların acil tedavisi için, intravenöz metilprednizolon (30 mg/kg/gün) tercih edilen ilaçtır. BSH kılavuzları, mukozal ve önemli kutanöz kanaması olan çocuklar için çok kısa bir süre (4 gün) yüksek doz prednizolon 4 mg/kg/gün veya düşük doz prednizolon (1-2 mg/kg/gün) en fazla 14 gün olmak şartıyla kullanımını onaylar. Özet olarak, prednizon, çocuklarda akut İTP'de trombosit sayısını arttırmak için oldukça güvenilir ve uygun maliyetli bir ilaç olmaya devam etmektedir (25, 26).

2.3.7.2. İntravenöz immünoglobulin G (İVİG)

İntravenöz immünoglobulinin etki mekanizması tam olarak anlaşılmamıştır ve muhtemelen çok faktörlüdür. Trombosit sayısındaki hızlı artışın, fagositozun inhibisyonu ile trombosit yıkımının yavaşlamasından kaynaklandığını gösteren

birçok kanıt vardır. Bunun nasıl gerçekleştiği hala bilinmemektedir. Bir hipotez, İVİG'in inhibitör IgG Fc reseptörü IIB'yi (FCGR2B) up regüle ederek fagositozu inhibe etmesidir.

İVİG, 1000'den fazla donörden toplanmış plazma gama globulini içerir. İVİG, endojen antikorların bağlanma partnerlerini bağlar ve doyurur ve otoimmün patolojide yer alan hücrel reseptörleri bloke edebilir ve otoantikorları ve sitokinleri nötralize edebilir. İVİG genellikle iyi tolere edilir ve ancak hastaların yaklaşık % 5'inde yan etkiler ortaya çıkar. Bununla birlikte, İVİG plazmadan üretilmiş bir ürün olduğundan, virüslerin bulaşması teorik bir risk olmaya devam etmektedir ve bazı hastalarda, özellikle önceden risk faktörleri olanlarda aseptik menenjit gibi ciddi yan etkiler bildirilmiştir.

Farmakolojik tedavi kullanılıyorsa, özellikle trombosit sayısında hızlı bir artış istendiğinde İVİG ilk seçenek olarak önerilmektedir. İVİG tipik olarak 0,8 ila 1 g/kg'lık tek bir doz halinde uygulanır. İVİG'in tek dozluk bir rejimi, İVİG'i birkaç küçük doza bölen rejimlere tercih edilebilir görünmektedir (27, 28).

Trombosit sayısında genellikle uygulamadan sonraki 24 saat içinde artış gözlenir. İVİG ile tedavi edilen çocukların, tedavinin başlangıcından 24 saat sonra glukokortikoid alanlara kıyasla trombosit sayısının $>20.000/\text{mikroL}$ ulaşması İVİG tedavisinin erken dönem trombosit artışında glukokortikoidlerden üstün olduğunu düşündürmüştür.

İVİG'e karşı advers reaksiyonlar yaygındır. Advers reaksiyon riski genellikle İVİG dozu ve infüzyon hızı ile ilişkilidir. Yan etkiler, İVİG'nin birkaç gün içinde daha küçük dozlarda uygulanmasıyla azaltılabilir (örn. bir veya iki gün yerine üç ila beş gün boyunca günlük infüzyonlar). Bununla birlikte, bu uygulama trombosit sayısının muhtemelen daha yavaş yükselmesine neden olur. Çoğu reaksiyon, baş ağrısı, titreme veya kızarıklık gibi hafif ila orta dereceli, geçici, geri dönüşümlü olaylardır. Potansiyel olarak ciddi reaksiyonlar (anafilaksi, transfüzyon reaksiyonları, tromboembolik olaylar, böbrek yetmezliği veya ciddi hemoliz) hastaların % 2-6'sında görülür (29).

Baş ağrısı en yaygın yan etkidir. Diğer yaygın yan etkiler arasında yorgunluk, karın ağrısı ve kas ağrısı vardır. Bazı durumlarda, aseptik menenjit nedeniyle çok şiddetli baş ağrıları ortaya çıkabilir. Migren öyküsü olan hastalarda baş ağrısı ve aseptik menenjit daha yaygın gibi görünmektedir. Ek hidrasyon baş ağrısını azaltabilir. Geçici nötropeni (mutlak nötrofil sayısı <1500 / mikrol) hastaların yüzde 30' unda meydana gelebilir ancak bu durum kısa süreli ve klinik olarak önemsizdir (28, 30).

2.3.7.3. Anti-D İmmunglobulin

Anti-D immün globulin İTP'li bazı çocuklar için İVİG'e makul bir alternatiftir. Anti-D, Rho (D) antijenine karşı antikorlar dahil olmak üzere gama globulin (IgG) fraksiyonu içerir. Anti-D'nin makrofaj sistemini bloke ettiğine ve trombositlere otoantikor bağlanmasını nötralize ettiğine inanılmaktadır. Bazı çalışmalar Rh pozitif ve splenektomi olmamış hastalarda anti-D immunglobulinin İTP'de İVİG ile karşılaştırıldığında daha fazla etkinliğe sahip olduğunu düşündürmektedir. Anti-D hemoglobin düzeylerinde önemli azalmaya neden olabilir ve ölümcül intravasküler hemoliz ile ilişkilendirilmiştir. Anti-D, Rhesus (20) negatif kan grubuna sahip hastalarda veya splenektomi geçiren hastalarda kullanıldığında etkisizdir. Anti-D ayrıca klinik olarak anlamlı anemi, belirgin retikülositoz veya pozitif doğrudan antiglobulin testi (DAT; Coombs testi olarak da bilinir) olan hastalarda kullanılmamalıdır. Böbrek anormallikleri, siroz veya akut ateşli hastalık gibi altta yatan komorbiditesi olan hastalarda anti-D'den kaçınılmalıdır (26, 31, 32).

Anti-D, İVİG ile karşılaştırıldığında; baş ağrısı ve grip benzeri semptomların daha az olması, daha az donör maruziyeti, daha hızlı sürede verilmesi gibi avantajlara sahiptir. Bunun yanında Anti-D infüzyonundan sonra sekiz saatlik gözlem ve izleme periyodunu gerekir. Komorbiditesi olan hastalarda Anti-D'nin böbrek yetmezliği, yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) ve intravasküler hemoliz gibi nadir fakat ölümcül yan etkileri olabilir (33, 34).

Anti-D; 75 mikrogram/kg IV tek doz olarak uygulanmaktadır. Etkinliğini arttırmak ve yan etkileri en aza indirmek için premedikasyon olarak tek doz metilprednizolon (30 mg/kg, maksimum 1 g'a kadar) uygulanır.

İlaç uygulamasından önce tam kan sayımı, DAT, kan üre azotu (BUN), kreatinin ve idrar tetkiki çalışılmalıdır. Kan grubu biliniyor olsa bile tekrarlanmalıdır, çünkü Anti-D tedavisi sadece Rh pozitif hastalara uygundur. Tedavi sırasında hastalar birkaç saatte bir hemoglobinüri açısından izlenmeli ve herhangi bir reaksiyon meydana gelirse tam kan sayımı ile kontrol sağlanmalıdır (34).

2.3.7.4. Sekonder Tedaviler

Bazı hastalar ilk basamak ajanlarla ilk tedaviye yeterli yanıt vermeyebilir. Bu hastalar tipik olarak ek birinci basamak ajanlarla veya kombinasyon tedavisi ile tedavi edilir. Semptomları ve riskleri birinci basamak tedaviler kullanılarak yeterince kontrol edilemeyen kronik İTP'li hastalar ve semptomları kontrol etmek için glukokortikoid tedavisine bağımlı kalanlar için ikinci basamak tedavi seçenekleri düşünülür. Bununla birlikte, ikinci basamak tedaviler, sadece birinci basamak tedavilere yeterli yanıt veremeyen vakalarda değil, aynı zamanda devam eden trombositopenisi olan vakalarda da daha erken kullanılmaktadır. İkinci basamak tedaviler arasında rituksimab, trombopoietin reseptör agonistleri (örn., Eltrombopag, romiplostim) ve alternatif immünosüpresif ajanlar ve splenektomi bulunur (35).

2.3.7.4.1. Rituksimab

Rituksimab, B hücresi yüzey proteini CD20'ye karşı bir antikordur ve B hücrelerinin tükenmesi yoluyla İTP'de immünosüpresif etkilerinin olduğu düşünülmektedir. Rituksimab, daha önce birçok tedavinin başarısız olduğu refrakter İTP hastalarında yaygın olarak kullanılmaktadır ve Amerikan Hematoloji Derneği (ASH) 2011 klinik tedavi kılavuzlarında kullanılması önerilir. Bununla birlikte, rituximabın ilk randomize ve plasebo kontrollü uzun süreli çalışmasından elde edilen son veriler, rituksimabın İTP tedavisinde rolünün yeniden değerlendirilmesini

gerektirir, çünkü uzun vadeli veriler rituksimabın plaseboya kıyasla 78 haftalık kullanımdan sonra önemli bir fayda sağlamadığını göstermiştir.

Pediyatrik hastalarda rituksimab için optimum doz tanımlanmamıştır. Tipik doz dört hafta boyunca haftada bir 375 mg/m²'dir. Özellikle ateş ve titreme olmak üzere akut reaksiyonları en aza indirmek için ilk infüzyonla glukokortikoid verilmesini önerilmektedir. Deri altı enjeksiyon için rituksimab preparatı da mevcuttur. Biyobenzerler ve ikinci nesil anti-CD20 monoklonal antikör ajanları geliştirilmiştir, ancak İTP'li çocuklarda araştırılmamıştır (26, 36).

İlk infüzyonda ürtikeryal döküntü, baş ağrısı, ateş, titreme gibi geçici yan etkiler görülebilir. Serum hastalığı, rituksimab tedavisi alan İTP'li çocukların yüzde 5 ila 10'unda görülür ve bu oran yetişkinlerden daha yüksektir. Tedaviye başlamadan önce hepatit B taşıyıcılığı testi ve hipogamaglobulinemi taraması yapılması gerekir. Çünkü Hepatit B taşıyıcılarında rituksimab tedavisi ile aktivasyon görülebilir. Rituksimab tedavisinin bir komplikasyonu olan hipogamaglobulinemi, İTP ile tedavi edilen hastalarda da nadiren bildirilmiştir. Her ne kadar bu komplikasyon sık görülme ve ciddi enfeksiyonlarla ilişkili olmasa da, rituksimab tedavisinden sonra profilaktik IV Ig idame tedavisine olan ihtiyacı değerlendirmek için yılda birkaç kez gammaglobulin düzeylerinin araştırılması gerekmektedir (37).

2.3.7.4.2. Trombopoietin reseptör agonistleri - TPO-RA'lar

Trombopoietin (TPO), öncelikle karaciğer tarafından üretilen ve TPO reseptörü (cMPL) yoluyla etki gösteren ve trombosit üretimi için en önemli büyüme faktörüdür. TPO'nun CMPL reseptörüne bağlanması, STAT ve MAPK sinyal yollarının aktivasyonu ile sonuçlanır ve megakaryosit farklılaşmasına ve büyümesine yol açar. Dolaşımdaki konsantrasyonu öncelikle trombosit ve megakaryosit kütlesi tarafından düzenlenir ve genellikle aplastik anemide olduğu gibi trombositler azaldığında artar. Bununla birlikte, İTP hastalarında trombosit sayısı azalmasına rağmen, bu azalmaya yanıt olarak endojen TPO düzeylerinin normal veya hatta düşük olduğu kaydedilmiştir. Bu durum İTP hastalarında kemik iliğinde görülen megakaryosit kitlesindeki artışa bağlanmıştır (38).

Eltrombopag, trombopoietin reseptörünün transmembran alanına bağlanan, megakaryositlerin çoğalmasına ve farklılaşmasına ve trombosit üretiminin artmasına neden olan, oral yoldan peptit olmayan bir trombopoietin reseptör agonistidir. Eltrombopag, hücre dışı trombopoietin reseptör alanında endojen trombopoietin bağlanması ile rekabet etmez ve bu nedenle trombopoietin ile ilave bir etkiye sahip olabilir. Eltrombopag, kronik immün trombositopeni, şiddetli aplastik anemi ve kronik hepatit C ile ilişkili trombositopenisi olan erişkinlerde kullanılmasına rağmen; FDA tarafından 2015 yılında diğer tedavilere dirençli kronik İTP'li 1 yaşından büyük pediyatrik hastalarda kullanılmak üzere onaylanmıştır (39, 40).

Tedavi için önerilen optimal bir doz yoktur. Başlangıç dozu tipik olarak çocuğun yaşına bağlıdır. 1 ila 5 yaş arası çocuklar için başlangıç dozu günde bir kez oral yoldan 25 mg'dır. 6 yaşından büyük çocuklar için başlangıç dozu günde bir kez oral yoldan 50 mg'dır (39).

Hem çocuklar hem de erişkinler tarafından bildirilen en yaygın yan etkiler arasında baş ağrısı, bulantı ve kusma bulunur. Daha ciddi yan etkiler arasında arteriyel ve venöz tromboembolik olaylar, kemik iliği retikulin birikimi/fibrozu ve karaciğer toksisitesi bulunur. Tedavi sırasında en az ayda bir kez karaciğer fonksiyon testleri izlenmelidir (38).

2.3.7.4.3. Danazol

Bu zayıflatılmış androjen, İTP'li yetişkin hastaların, özellikle yaşlı hastalarda, ikinci basamak tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır. Pediyatrik hastalarda kullanımı ile ilgili sadece birkaç çalışma vardır ve ciddi advers reaksiyonlar olmadan iyi bir etkinlik göstermiştir. Ne yazık ki, danazol kemik büyümesini hızlandırabilir ve bu durum prepuberal hastalarda uygulanabilirliğini kısıtlar (18).

2.3.7.4.4. Eski ajanlar

Dapson, vinca alkaloidler, hidroksi klorokin gibi 25 yıldan uzun süredir çeşitli endikasyonlar için klinik kullanımda olan bazı ajanlar, İTP'de alternatif

tedaviler olarak kullanılmıştır. Bununla birlikte, İTP'de güvenlik ve etkinliklerini destekleyen klinik veriler sınırlıdır. Bu nedenle bu ajanlar mevcut İTP tedavi kılavuzlarında monoterapi olarak önerilmemektedir (26).

2.3.7.4.5. Splenektomi

İTP'LI çocukların %75'inden fazlası kendiliğinden iyileşir ve ciddi kanama nadir olduğu için hastalar genellikle izlem ile tedavi edilir. Steroidlere ve/veya İVİG'e karşı dirençli İTP nadirdir ve konjenital trombositopeni dikkate alınmalıdır. Splenektomi, diğer tedavilere dirençli, kalıcı şiddetli trombositopenisi olan çocuklarda etkilidir.

Bununla birlikte, dalağın bağışıklık sistemindeki rolü ve bazı durumlarda çocukluk İTP'nin ilk başlangıçtan yıllar sonra kendiliğinden iyileşebileceğini gösteren raporlar nedeniyle, splenektomi mümkün olduğu kadar ertelenir ve refrakter hastalığı ve kanaması olan hastalarda uygulanır. Küçük çocuklarda 5 yaşına kadar veya büyük çocuklarda splenektomi sonrası en az iki yıl boyunca profilaktik penisilin önerilir (41). ASH kılavuzu İTP'li ve hayatı tehdit etmeyen mukozal kanaması olan çocuklarda birinci basamak tedaviye yanıt alınamıyorsa, splenektomi yerine tpo-ra kullanımını önermektedir (42).

Splenektomi, klinik olarak anlamlı, genellikle şiddetli trombositopenisi olan ve hemorajik semptomların eşlik ettiği ve tekrarlanan veya sürekli farmakolojik müdahaleler gerektiren kronik İTP hastalarının küçük bir yüzdesi için uygun bir seçenektir. Çocuklarda splenektomi; pnömokok, hemofilus influenzae veya meningokok gibi kapsüllü bakterilerin sebep olduğu enfeksiyon ve sepsisle ilişkilidir. Splenektomi sonrası çocuklarda enfeksiyon riski yaş azaldıkça artar. Bu riskin çocuklarda yetişkinlerden farklı olup olmadığı net değildir. Sepsis riski özellikle 5 yaş altı hastalarda yüksektir. İTP'li çocuklar arasında splenektomi oranları 2000'li yılların başından beri, özellikle 5 yaşından küçük çocuklar arasında önemli ölçüde azalmıştır. Splenektomili çocukların bakımı önemlidir. Hastalar, yaşam boyu sürecek riskler yönüyle eğitilmelidir. Aşılar, antibiyotik profilaksisi, düzenli doktor kontrolleri gibi konular detaylıca anlatılmalıdır (19, 43).

3. YÖNTEM

Bu çalışmada, 1 Ocak 1997 -31 Aralık 2018 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı'na başvuran ve idiyopatik trombositopenik purpura tanısı konulan 18 yaşından küçük hastaların dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. Her hastaya kayıt formu tutularak hastaların demografik özellikleri, teşhis anında laboratuvar değerleri, klinik özellikleri, immunizasyon geçmişleri, aldıkları tedaviler ve yanıtları, kronikleşme oranları incelendi. Bu çalışma için Atatürk Üniversitesi Etik Kurul tarafından onay alındı.

Çalışmada 0-18 yaş arası 447 hasta dosyası incelendi. İTP tanısında kanama bulguları dışında normal fizik muayene bulgularının olması, organomegali ve lenfadenopatinin bulunmaması, tam kan sayımında eritrosit ve beyaz küre sayısının normal olması, periferik yayma ve tam kan sayımının trombositopeni ile uyumlu olması, kemik iliği incelemesinde megakaryosit sayısının artmış veya normal bulunması kullanıldı.

Çalışmaya alınan tüm vakaların demografik verileri, başvuru dönemleri (mevsim olarak), başvuru şikâyetleri (cilt bulguları, mukozal kanama, diğer sistemik kanama bulguları) dosyalarından kaydedildi. Ailede benzer şikâyetleri olan bireyler ve anne baba arasında akrabalık öyküsünün olup olmadığı dosyalarından kaydedildi. Tüm vakaların etyolojik nedenlerin bulunması amacıyla son bir ay içerisinde geçirdikleri enfeksiyonlar, aşılanma öyküsü ve kullanmış olduğu ilaçlar dosyadan kaydedildi. Kliniğimizde İTP hastalarında etyolojik sebeplerin ve eşlik edebilecek diğer faktörlerin saptanması amacıyla çalışılan tam kan sayımı, periferik yayma, biyokimya tetkiki, viral seroloji, hepatik markerlar, Direkt Coombs testi, ANA, Anti dsDNA, H. Pylori serolojik testi verileri dosya bulgularından kaydedildi. Kliniğimizde takip edilen hastalara ilk tedavi seçeneği olarak İVİG, kortikosteroid ve kombine (İVİG ve kortikosteroid) tedavi tercih edilmişti. Kortikosteroid tercih edilen hastalarda 3 gün MP (30 mg/kg/gün) ve 7 gün MP (3 gün 30 mg/kg/gün, 4 gün 20 mg/kg/gün) olacak şekilde verilmişti. İVİG ise 1 mg/kg/gün olacak şekilde 2 gün verilmişti. Kombine tedavi verilen vakalarda ise 3 gün MP+İVİG veya 7gün

MP+İVİG tedavileri uygulanmıştı. Tedaviye tam yanıt: Tedavi sonrası trombosit sayısının 100.000/mm³'ün üzerinde olması ve kanama olmaması olarak tanımlandı. Tedaviye kısmi yanıt: Trombosit sayısının 30.000-100.000/mm³ arasında olması veya bazal trombosit sayısının en az iki kat artması ve kanama olmaması olarak tanımlandı. Tedaviye yanıtız: Trombosit sayısının 30.000/mm³'ün altında olması ya da bazal trombosit sayısındaki artışın 2 kattan az olması ya da kanama olması olarak kabul edildi.



4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Analizler IBM SPSS 20 istatistik analiz programı ile yapıldı. Veriler ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum, yüzde ve sayı olarak sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılımına örneklem büyüklüğü <50 olduğu durumda Shapiro Wilk-W testi ile örneklem büyüklüğü $\Rightarrow 50$ olduğu durumda Kolmogorov Simirnov testi ile bakıldı. İki den fazla bağımsız grup ile sürekli değişkenlerin kıyaslanmasında normal dağılım şartı sağlandığı durumda ANOVA testi, sağlanmadığı durumda Kruskal Wallis testi kullanıldı. ANOVA testi sonrası post-hoc testler varyanslar homojen olduğunda Tukey testi ile varyanslar homojen olmadığı durumda Tamhane's T2 testi kullanılarak yapıldı. Kruskal Wallis testi sonrası post-hoc testler için Kruskal Wallis 1-way ANOVA (k samples) testi kullanılarak yapıldı. İki den fazla bağımlı grup değişkenlerin kıyaslanmasında normal dağılım şartı sağlandığı durumda Repeated Measures ANOVA testi, sağlanmadığı durumda Friedman testi kullanıldı. Repeated Measures testi sonrası post-hoc testler varyanslar homojen olduğunda Tukey testi ile varyanslar homojen olmadığı durumda Tamhane's T2 testi kullanılarak yapıldı. Friedman testi sonrası post-hoc testler için Friedman 2-way ANOVA by ranks (k samples) testi kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler arasındaki 2×2 'lik kıyaslamalarda beklenen değer (>5) ise Pearson Ki-kare testi, beklenen değer (3-5) arasında ise ki-kare yates testi ve beklenen değer (<3) ise Fisher's Exact testi kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler arasındaki 2×2 den daha büyük kıyaslamalarda ise beklenen değer (>5) olduğu durumda Pearson Ki-kare testi ve beklenen değer (<5) olduğu durumda ise Fisher-Freeman-Halton testi kullanıldı. Ki-kare sonrası post-hoc testler Bonferroni method kullanılarak yapıldı. Çok değişkenli analizde, önceki analizlerde belirlenen olası risk faktörleri kullanılarak gruplar arasındaki tahminci risk faktörleri lojistik regresyon analizi Backward Stepwise (Likelihood Ratio) metodu kullanılarak incelendi.

İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alındı.

5. BULGULAR

Ocak 1997-Aralık 2018 yılları arasında, immün trombositopenik purpura tanısı alan 447 hasta tespit edildi. On dokuz hastanın verilerine ulaşılamaması, bir başka merkezde tedaviye devam etmesi takipsiz olması ya da tedaviyi kabul etmemesi nedeni ile çalışma dışı bırakıldı.

Tablo 2. Hastaların Demografik Özellikleri ve Hastalık Durumu

Ölçümler	Özet Ölçüt
Cinsiyet	Erkek 220 (%51,4)
	Kız 208 (%48,6)
Tanı yaşı (ay)	73,6±47,9 (min-maks:1,5-204)
Takip süresi (ay)	14,1±21,7 (min-maks:1-144)
Akut İTP	291 (%68)
Persistan İTP	29 (%6,8)
Kronik İTP	108 (%25,2)
Kemik iliği aspirasyonu	Var 352 (%82,2)
	Yok 76 (%17,8)

İTP tanısı ile Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği’imizde takip edilen 428 hastanın 208’si kız (%48,6), 220’si erkek (%51,4) idi.

428 hastanın 352 tanesine (%82,2) kemik iliği aspirasyonu yapılmış ve megakaryositer seride artış olduğu görülmüştür. Kemik iliği aspirasyonu yapılan hastalarda kemik iliği heterojen selüler olarak değerlendirildi ve malign hücre, depo hücresi ve paraziter infiltrasyon görülmedi.

Tablo 3. Hastaların Başvuru Anındaki Şikâyetlerinin Dağılımı

Geliş Şikayeti	Sayı (%)
Ekimoz	77 (%18)
Peteşi	76 (%17,8)
Epistaksis	14 (%3,3)
Diş eti kanaması	10 (%2,3)
Kanlı dışkılama	6 (%1,4)
Hipermenore	5 (%1,2)
Semptomsuz	12 (%2,8)
Ekimoz+peteşi-purpura	121 (%28,3)
Epistaksis+ ekimoz+peteşi-purpura	75 (%17,5)
Diş eti kanaması+ekimoz+peteşi-purpura	32 (%7,5)

Hastaların başvuru anındaki semptomları incelendiğinde en sık şikâyetin ekimoz+peteşi-purpura olduğu görüldü. Yüz yirmi bir hasta da (%28,3) ekimoz+peteşi-purpura görülürken, bunu 77 hasta ile sadece ekimoz, 76 hasta sayısı ile de peteşi şikâyetinin takip ettiği görüldü.

Tablo 4. Akut ve Kronik İTP'li Hastaların Demografik Verileri ve Trombosit Sayısının Karşılaştırılması

		Hastalık Durumu			p
		Akut	Persistan	Kronik	
Cinsiyet	Erkek	154 (%70)	14 (%6,4)	52 (%23,6)	0,615
	Kız	135 (%65,5)	15 (%7,3)	56 (%27,2)	
Tanı yaşı ortalaması (ay)		65,2±45,4 56.5(1.5-204)	79,9±48,9 84(5-158)	94,7±48,1 85(3-199)	0,000*
Trombosit sayısı (mm ³)		10606±11115 7000(400-68000)	13878±14706 10000(1300-72000)	13408±12433 9000(1000-75000)	

*İstatistiksel olarak anlamlı, p<0,05

Çalışmaya dahil edilen erkek hastaların 154'ü (%70) akut İTP, 14'ü persistan İTP, 52'si kronik İTP idi. Kızların ise 135'i (%65,5) akut İTP, 15'i persistan İTP, 56'sı kronik İTP tanısı aldı. Akut İTP'de K/E oranı 0,87 iken; kronik İTP'de bu oran

1,07 idi. Hastalar cinsiyetlerine göre değerlendirildiğinde kronikleşme oranları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,615$). Akut İTP hastalarında tanı yaşı ortalaması $65,2\pm45,4$ ay iken, persistan İTP hastalarında $79,9\pm48,9$ ay, kronik İTP hastalarında ise $94,7\pm48,1$ ay olarak bulundu. Kronik İTP hastalarında ortalama tanı yaşı akut İTP hastalarına göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,000$). Akut İTP tanısı alan hastalarda başvuru anındaki ortalama trombosit sayısı $10606\pm11115/\text{mm}^3$ idi. Persistan vakalarda $13878\pm14706 \text{ mm}^3$ idi. Kronik vakalarda ise trombosit sayısı $13408\pm12433 \text{ mm}^3$ olarak bulundu. Akut İTP'li hastaların başvuru anındaki ortalama trombosit sayısı kronik vakalara göre daha düşük bulundu. Bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,035$).

Çalışmaya alınan 428 hastanın 166'sında (%38,7) başvuru tarihinden 1-4 hafta önce geçirilmiş enfeksiyon öyküsü mevcuttu. Enfeksiyon öyküsü olan hastaların 142'sinde üst solunum yolu enfeksiyonu, 17'sinde akut gastroenterit, 4'ünde brucella, birer kişide kızıl ve suçiçeği, 2 kişide kabakulak öyküsü mevcuttu. On bir hastanın başvurdan bir ay önce aşılama hikayesi mevcuttu. Otuz beş hastada tanıdan iki hafta önce ilaç kullanım öyküsü mevcuttu. Yirmi dört kişide aspirin, 2 kişide ibuprofen ve 9 kişide antibiyotik kullanımı mevcuttu. İki yüz kırk bir hastada herhangi bir öykü yoktu. Başvuru esnasında geçirilmiş viral üst solunum yolu enfeksiyon öyküsü olan hastaların 111 tanesi (%78,2) si akut seyrederken, 8 tanesi (%5,6) persistan ve 23 tanesi (%16,2) kronikti. Enfeksiyon öyküsü mevcut olan hastaların daha az kronikleştiği saptandı ($p=0,04$).

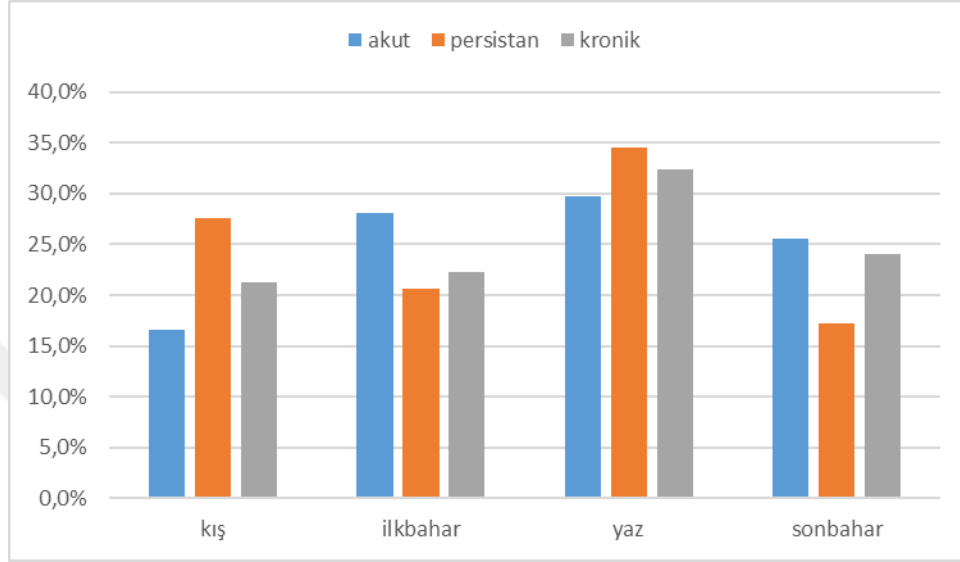
Tablo 5. ÜSYE Hikayesinin Hastalığın Seyrine Olan Etkisi

	ÜSYE		p
	Var	Yok	
Akut	111(%78,2)	179 (%62,8)	0.040*
Persistan	8 (%5,6)	21 (%7,4)	
Kronik	23 (%16,2)	85 (%29,8)	

*İstatistiksel olarak anlamlı, $p<0,05$

Başvuru esnasında son bir ay içinde aşı öyküsü olan 9 hastanın hepsi akut seyir gösterdi. Kronik İTP olan grupta aşı öyküsüne rastlanmadı. Aşı öyküsü olan

hastaların hiçbirinde kronikleşme saptanmadı. ÜSYE hikayesi olanlarda hastalık süreci daha çok akut seyredirken; ÜSYE hikayesi olmayanlar daha kronik seyretmiştir. Akut İTP ile Kronik İTP arasında ÜSYE varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı($p=0,040$).



Şekil 2. Hastalık Sürecinin Mevsimlere Göre Dağılımı

Tüm hastaların tanı sırasında mevsimlere göre dağılımı incelendiğinde 132 (%30,8) hasta yaz mevsiminde tanı alırken; 109 (%25,5) hasta ilkbahar mevsiminde, 106 (%24,8) hasta sonbahar mevsiminde ve 81(%18,9) hasta ise kış mevsiminde tanı almıştı. Hastaların başvuru mevsimine göre dağılımı grafikte gösterilmiştir (Şekil 2). Mevsimlere göre akut, persistan ve kronik İTP dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,576$). Akut, persistan ve kronik İTP yaz mevsiminde daha sıklıkla görüldü. Diğer mevsimler ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,610$).

Başvuru esnasında 42 hastada viral seroloji pozitif olarak saptandı. Bunların 18'inde EBV VCA IgM, 6'sında Parvovirüs IgM, 4'ünde CMV IgM, 2'sinde Toxoplazma IgM, 1kişi de Rubella IgM, 1 kişide VZV IgM pozitifliği. Bakılan brusella serolojisinde 1 hastada Brusella IgM pozitif olarak saptandı. Birer hastada CMV+Parvovirüs, EBV+HepA, EBV+CMV IgM pozitifliği birlikte bulundu. Tanı sırasında bakılan hepatit belirteçlerinden 2 hastada hepatit A, 3 hastada hepatit B

tespit edildi. Bu hastalardan sadece bir tanesi kronik İTP seyri gösterirken geriye kalanlar akut İTP tanısı almıştı.

Tablo 6. Serolojik Belirteçlerin Değerlendirilmesi

		Akut	Persistan	Kronik	p
Direkt coombs	Pozitif	4 (%80)	1 (%20)	0 (%)	0,341
	Negatif	178 (%65,2)	24 (%8,8)	71(%26)	
ANA	Pozitif	20 (%47,6)	3 (%7,1)	19 (%45,2)	0,014*
	Negatif	163 (%67,6)	23 (%9,5)	55 (%22,8)	
Anti-dsDNA	Pozitif	4 (%36,4)	1 (%9,1)	6 (%54,5)	0,108
	Negatif	157 (%65,4)	20 (%8,3)	63 (%26,3)	
H.pylori	Pozitif	58 (%58,0)	8 (%8,0)	34 (%34,0)	0,150
	Negatif	119 (%68,0)	16 (%9,10)	40 (%22,9)	
İdrarda protein	Var	21 (%70,0)	1 (%3,3)	8 (%26,7)	0,518
	Yok	147 (%63,9)	22 (%9,6)	61 (%26,5)	

*İstatistiksel olarak anlamlı, $p<0,05$

Çalışmaya alınan 428 hastanın 283'üne anti-nükleer antikor (ANA) bakılmış olup 42 hastada (%14,8) ANA pozitif olarak saptandı. ANA pozitifliği olan 20 hasta akut (%47,6), 3 hasta persistan (%7,1), 30 hasta (%45,2) kronik seyir göstermişti. Kronik hastalarda ANA pozitifliği diğer gruplardan daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,014$). ANA negatif olan hastaların çoğunluğu Akut İTP olarak seyretmiş ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,014$). ANA pozitif olan hastalar sistemik lupus eritematozus (SLE) açısından çocuk romatoloji kliniğine yönlendirildi. 39 hasta SLE tanı kriterlerini karşılamazken, 3 hastada SLE tespit edildi ve SLE'ye yönelik tedavi başlandı.

İki yüz elli bir hastaya Anti-dsDNA bakılmış olup 11 hasta pozitif olarak saptandı. Anti-dsDNA pozitifliğinin kronikleşen hastalarda daha fazla olduğunu gördük fakat bu anlamlı değildi ($p=0,121$).

İki yüz yetmiş beş hastaya H. Pylori serolojisi bakılmış olup 100 hastada (%36,4) H. Pylori IgM pozitif saptandı. H.pylori seroloji pozitifliği ile kronikleşme arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,150).

428 hastanın 278'ine direkt coombs testi bakılmıştı. 5 hastanın testi pozitif iken 273 hastanın sonucu negatifti. Direk coombs testi pozitif olan hastaların hiçbirinde Evans Sendromu ve SLE tespit edilmedi.

Dört yüz yirmi sekiz hasta değerlendirildiğinde 228 hastanın (%53,3) ilk tedavi olarak steroid aldığı görüldü. İVİG tedavisi alan hasta sayısı 103 (%24,1) iken kombine tedavi alan hasta sayısı ise 46 (%10,7) olarak tespit edildi. RhoGAM alan hasta sayısı 2 (%0,5) iken tedavisiz iyileşen hasta sayısı 49 (%11,4) olarak bulundu.

Tablo 7. İmmun Trombositopeni Tanılı Hastaların İlk Tedavilerine Göre Değerlendirilmesi

Tedavi	Sayı (%)
Steroid	228 (%53,3)
İVİG	103 (%24,1)
Kombine (Steroid+İVİG)	46 (%10,7)
RhoGAM	2 (%0,5)
Spontan Düzelmeye	49 (%11,4)

Başlangıç tedavisi olarak sadece steroid verilen 228 hastanın 156'sı akut, 18'i persistan, 54'ü kronik seyir gösterdi. İVİG verilen hastaların 76'sı (%73,8) akut, 4'ü persistan, 23'ü kronik seyir gösterirken; kombine tedavi verilen hastaların 26'sı (%56,5) akut, 4'ü persistan, 16'sı kronik seyir göstermiştir. Verilen tedavilerin hastalığın seyrine etkisi istatistiksel olarak farklı bulunmadı (p=0,229).

Tablo 8. Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi

	Verilen Tedavi			p
	Steroid	İVİG	Kombine	
Tam yanıt	153 (%67,7)	70 (%68,6)	26 (%56,5)	0,613
Kısmi yanıt	56 (%24,8)	23 (%22,5)	15 (%32,6)	
Tedaviye yanıt y	17 (%7,5)	9 (%8,8)	5 (%10,9)	

Tedavi sonrası trombosit sayısının 100000 üzeri olması tam yanıt, trombosit sayısı 30000-100000 arası kısmi yanıt, trombosit sayısı 30000 altı tedaviye yanıtı olarak değerlendirildi. Steroid alan hastaların 153'ü (%67,7) tedaviye tam yanıt, 56'sı (%24,8) kısmi yanıt gösterirken, 17'si(%7,5) tedaviye yanıt vermemiştir. İVİG verilen hastaların 70'i (%68,6) tedaviye tam yanıt, 23'ü (%22,5) kısmi yanıt gösterirken, 9'u (%8,8) tedaviye yanıtı olarak değerlendirilmiştir. Kombine tedavi verilenlerde ise 26 hasta (%56,5) tedaviye tam yanıt, 15 hasta (%32,6) kısmi yanıt gösterirken, 5 hasta (%10,9) tedaviye yanıt vermemiştir. Tedavi seçiminde akut, persistan seyretme ve kronikleşme arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,613).

Tablo 9. Verilen Tedavinin 3. Gün Ve Tanı Anındaki Platelet Sayısı Arasındaki Farka Etkisi

		Platelet Sayısı	p
Verilen Tedavi	Steroid	164527,53±145897,88 7000(1000-54000)	<0,001*
	İVİG	179190,20±157691,87 7000(1000-49000)	
	Kombine	132079,09±127176,55 4000(400-35000)	

*İstatistiksel olarak anlamlı, p<0,05

Steroid, İVİG ve kombine tedavi verilen hastaların hepsinde 3. gün platelet sayısında artış saptandı. 3.gün ile tanı anındaki platelet sayısı arasındaki fark steroid verilen grupta 164527,53±145897,88/mm³, İVİG verilenlerde 179190,20±157691,87/ mm³ iken kombine tedavi verilen grupta 132079,09±127176,55/mm³ olarak bulundu. İVİG verilen grupta 3.gün ile tanı anındaki platelet sayısı arasındaki fark steroid verilen gruba göre daha yüksekti. Steroid ve İVİG alan hastalarda 3.gün ile tanı anındaki platelet sayıları arasındaki fark kombine tedavi alan hastalardan daha fazlaydı ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0,001).

Tablo 10. Verilen Tedavinin 7. Gün ve Tanı Anındaki Platelet Sayısı Arasındaki Farka Etkisi

		Platelet Sayısı	p
Verilen Tedavi	Steroid	68059,11±81404,38 48000(-44000-509000)	0,129
	İVİG	70770,64±54196,37 62000(-6000-259000)	
	Kombine	31987,91±33406,55 20700(-7000-130000)	

Steroid, İVİG ve kombine tedavi verilen hastaların hepsinde 7. gün platelet sayısında tanı anındaki trombosit sayısına göre artış tespit edildi. 7.gün ile tanı anındaki platelet sayısı arasındaki fark steroid verilen grupta 68059,11±81404,38/mm³, İVİG verilenlerde 70770,64±54196,37/ mm³ iken kombine tedavi verilen grupta 31987,91±33406,55/mm³ olarak bulundu. Steroid ve İVİG tedavisi alan hastalarda 7.gün ve tanı anındaki platelet sayısı kombine tedavi alan hastalara göre daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,129).

Tablo 11. Verilen Tedavinin Hastalığın Seyrine Olan Etkisi

	Verilen Tedavi			p
	Steroid	İVİG	Kombine	
Akut	156 (%68,4)	76 (%73,8)	26 (%56,5)	0,229
Persistan	18 (%7,9)	4 (%3,9)	4 (%8,7)	
Kronik	54 (%23,7)	23 (%22,3)	16 (%34,8)	

Tedavi alan 258 akut İTP hastasından 156 (%60,5) hastaya steroid, 76 (%29,5) hastaya İVİG, 26 (%10,1) hastaya kombine İVİG+steroid tedavi verilmişti. Persistan seyir gösteren hastaların 18 (%69,2)'inde steroid, 4 (%15,4)'ünde İVİG ve 4 (%15,4)'ünde kombine tedavi almıştı. Kronik hastalarda ise ilk tedavi olarak 54 (%58,1) hasta steroid, 23 (%24,7) hasta İVİG ve 16 (%17,2) hasta kombine tedavi almıştı. Hastaların almış oldukları tedavi şekline göre hastalık seyirleri incelendiğinde birbirlerine üstün olmadıkları görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,229).

Tablo 12. Verilen Tedavilere Göre Yan Etkiler

	Verilen Tedavi		
	Steroid	İVİG	Kombine
Yan etki yok	220 (%96,5)	101 (%98)	46 (%100)
Hiperglisemi	2 (%0,9)	0 (%0,0)	0 (%0,0)
Gastrointestinal şikayetler	5 (%1,3)	0 (%0,0)	0 (%0,0)
Cushingoid görünüm	1 (%0,4)	0 (%0,0)	0 (%0,0)
Aseptik menenjit	0 (%0,0)	1 (%1,0)	0 (%0,0)

Steroid verilen 220 (%96,5) hastada herhangi bir yan etki gözlenmezken; 5 (%1,3) hastada gastrointestinal şikayetler, 2 (%0,9) hastada hiperglisemi ve 1 (%0,4) hastada ise cushingoid görünüm olduğu tespit edildi. İVİG verilen hastaların 101'inde (%98) herhangi bir yan etki görülmezken 1 hastada (%1) aseptik menenjit ve tespit edildi. Kombine tedavi alan hastalarda herhangi bir yan etki bulunmadı. Verilen tedaviler ile yan etkiler açısından anlamlı fark tespit edilemedi.

Tablo 13. Hastalığın Seyrine Göre Relaps Dağılımı

	Relaps		p
	Var	Yok	
Akut İTP	43 (%14,8)	248 (%85,2)	<0,001*
Persistan İTP	23 (%79,3)	6 (%20,7)	
Kronik İTP	107 (%99,1)	1 (%0,9)	
Total	173 (%40,4)	255 (%59,6)	

*İstatistiksel olarak anlamlı, p<0,05

Çalışmaya dahil edilen 428 hastadan 173'ünde relaps görüldü. Akut İTP tanısı alan hastaların 43 (%14,8) tanesinde relaps görülürken 248 hastada relaps yoktu. Persistan İTP'li hastalardan 23 (%79,3) kişide relaps görülürken 6 (%20,7) kişide relaps yoktu. Kronik İTP tanısı alan hastaların 107'si (%99,1) relaps gösterirken 1 (%0,9) kişide relaps görülmedi. Akut, persistan ve kronik İTP hastaları karşılaştırıldığında kronik İTP'li hastalarda relaps görülme oranı daha fazlaydı ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0,001).

Tablo 14. Verilen Tedavinin Relaps Üzerine Etkisi

	Relaps		p
	Var	Yok	
Steroid	92 (%40,5)	135 (%59,5)	0,045*
İVİG	39 (%37,9)	64 (%62,1)	
Kombine	27 (%58,7)	19 (%41,3)	

*İstatistiksel olarak anlamlı, $p<0,05$

Tedavi olarak steroid verilen hastaların 92'sinde (%40,5) relaps görülürken, 135'inde relaps yoktu. İVİG alan 39 (%37,9) hastada relaps görülürken 64 hastada relaps yoktu. Kombine tedavi verilen hastaların 27'sinde (%58,7) relaps görülürken 19'unda relaps yoktu. İVİG verilen hastalarda relaps görülme oranı daha düşüktü ve istatistiksel anlamlı fark bulundu ($p=0,045$). Kombine alan hastalarda relaps sıklığı daha fazla görüldü.

Tablo 15. Remisyon Görülen Hastaların Özellikleri

		Remisyon		p
		Var	Yok	
Cinsiyet	Erkek	183 (%52,3)	39 (%50,0)	0,715
	Kız	167 (%47,7)	39 (%50,0)	
ANA	Pozitif	27 (%12,2)	15 (%25,9)	0,009*
	Negatif	195 (%87,8)	43 (%74,1)	
Sezon	Kış	66 (%19,0)	13 (%16,7)	0,648
	İlkbahar	88 (%25,4)	21 (%26,9)	
	Yaz	104 (%30,0)	28 (%35,9)	
	Sonbahar	89 (%25,6)	16 (%20,5)	

*İstatistiksel olarak anlamlı, $p<0,05$

Remisyona giren hastalar incelendiğinde remisyon görülen hastaların 183'ü (%52,3) erkek 167'si (%47,7) kız idi. Cinsiyet ile remisyon girme arasında istatistiksel fark bulunamadı. Remisyon görülen hastaların 195'inde ANA negatif iken 27 hastada pozitif idi. Remisyon görülmeyen 15 hasta ANA pozitif iken; 43 hasta negatifti. ANA negatif olan hastaların remisyon oranları yüksekti ve

istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,009$). Mevsimsel dağılımın remisyona bir etkisi bulunamadı ($p=0,648$).

Tablo 16. Remisyon Görülen Hastaların Dağılımı

	Remisyon		p
	Var	Yok	
Akut İTP	276 (%94,8)	15 (%5,2)	<0,001*
Persistan İTP	24 (%82,8)	5 (%17,2)	
Kronik İTP	50 (%46,3)	58 (%53,7)	
Total	350 (%81,7)	78 (%18,2)	

*İstatistiksel olarak anlamlı, $p<0,05$

Çalışmaya dahil edilen 428 hastadan 350'sinde remisyon görüldü. Akut İTP tanısı alan hastaların 276 tanesinde remisyon görülürken 15 hastada (%5,2) remisyon yoktu. Persistan İTP'li hastalardan 24 (%82,8) kişide remisyon görülürken 5 kişide remisyon yoktu. Kronik İTP tanısı alan hastaların 50'si (% 46,3) remisyona girerken 58 kişide remisyon görülmedi. Akut İTP'li hastalarda remisyon oranı peristan ve kronik İTP'ye göre daha fazlaydı ve istatistiksel olarak arada anlamlı fark saptandı ($p<0,001$).

Tablo 17. Verilen Tedavinin Remisyona Olan Etkisi

	Remisyon		p
	Var	Yok	
Steroid	191 (%83,7)	37 (%16,3)	0,258
İVİG	82 (%79,6)	21 (%20,4)	
Kombine	34 (%73,9)	12 (%26,1)	

Tedavi olarak steroid verilen hastaların 191'inde (%83,7) remisyon görülürken, 37'sinde (%16,3) remisyon yoktu. İVİG alan 82 hastada remisyon görülürken 21 (%20,4) hastada remisyon yoktu. Kombine tedavi verilen hastaların 34'ünde (%73,9) remisyon görülürken 12'sinde (%26,1) remisyon yoktu. Verilen tedavilerin remisyon varlığına etkileri incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p=0,258$).

Tablo 18. Platelet Sayısının Remisyonla İlişkisi

	Remisyon		p
	Var	Yok	
Tanıdaki platelet	11678±12187 7000(400-75000)	11004±9750 7500(1000-41000)	0,586
3. gün platelet	78500±71202 64000(2000-531000)	54095±60312 37000(1000-313000)	<0,001*
7. gün platelet	190361±146454 150500(2000-934000)	86296±80646 62000(2000-376000)	<0,001*

*İstatistiksel olarak anlamlı, p<0,05

Remisyon durumuna göre hastaların platelet sayısı incelendiğinde remisyon giren hastaların tanı anındaki platelet sayısı 11678±12187/mm³ iken remisyon görülmeyen hastaların başlangıç platelet sayısı 11004±9750 /mm³ idi ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,586). Üçüncü gün platelet sayısına bakıldığında remisyon görülen hastaların platelet sayısı 78500±71202/mm³ iken görülmeyen hastaların platelet sayısı 54095±60312/mm³ idi. Remisyon görülen hastaların 7.gün platelet sayısı 190361±146454/mm³ iken görülmeyenlerininki 86296±80646/mm³ idi. Remisyon görülen hastaların 3. ve 7. gün platelet sayıları remisyon görülmeyen hastaların platelet sayısından fazlaydı ve istatistiksel olarak arada anlamlı fark bulundu (p<0,001).

Akut ve Kronik İTP’de gruplar arasında klinik olarak risk faktörü olarak düşündüğümüz değişkenler ile model oluşturuldu. Başlangıç modelinde sadece hastaların ortalama takip süresi ile 7. gün platelet sayıları anlamlı çıktı. Daha sonrasında Bacward Stepwise regresyon modeli kullanılarak risk faktörleri ile oluşturduğumuz model içinde hangilerinin gerçekte anlamlı olduğunu inceledik. Model sonucuna göre tanı yaşı, ortalama takip süresi ve 7. gün platelet değişkenlerinin kronikleşme için risk faktörü olduğu bulundu.

Tablo 19. Kronikleşmeye Etki Eden Faktörlerin Analizi

	p	OR	OR için %95 GA
Tanı Yaşı	,001	1,015	1,006-1,023
Takip Süresi	,000	1,080	1,051-1,110
7.gün Platelet Sayısı	,012	1,000	1,000-1,000

6. TARTIŞMA

İmmün trombositopenik purpura, normal trombositlerin immünolojik yıkımı ve suboptimal trombosit üretimi nedeniyle düşük trombosit sayısı ile karakterize hematolojik bir hastalıktır. İTP her iki cinsiyette de eşit sıklıkta görülür ve en çok 2-6 yaş arası çocuklarda saptanır. Tanı sırasında en sık bildirilen semptomlar deride ve mukozada görülen kanamalardır. Hastaların yaklaşık yüzde 70'inin yakın zamanda viral hastalık veya aşılama öyküsü mevcuttur. Viral enfeksiyon oranı %48-70 arasında değişir ve en sık bildirilen enfeksiyon spesifik olmayan üst solunum yolu enfeksiyonudur. Akut İTP'li hastalarda viral enfeksiyon öyküsü olabilirken, viral enfeksiyonların seyri sırasında veya enfeksiyondan hemen sonra trombositopeni görülebilir.

Pediyatrik İTP'nin yönetimi için bir fikir birliğine varmak, tanısal bir testin olmaması ve hastalığın heterojenliği nedeniyle karmaşıktır; örneğin, çoğu çocuk göreceli olarak asemptomatik kalmasına ve erken bir remisyona girmesine rağmen, bazı hastalarda önemli derecede kanama görülebilir ve bazı hastalarda spontan remisyon görülmez. Çocuklarda idiyopatik trombositopenik purpuranın demografisi, sonucu ve tedavisi ülkeler arasında farklılıklar göstermektedir. Tedavi sonuçlarını birkaç faktör (yaş, cinsiyet, trombosit sayısı) etkilese de hangi hastaların akut seyredeceğini hangi hastaların kronikleşeceğini teşhis sırasında tahmin etmek imkansızdır. Bunun yanında yeni tanı konmuş İTP için 1 yıl içinde hastalık remisyonu için prediktif faktörler üzerine yapılan araştırmalar ani başlangıç, tanıda daha genç yaş, viral enfeksiyon veya aşılama öyküsü, tanı anında düşük trombosit sayısı, ıslak purpura varlığı, erkek cinsiyet ve İVİG tedavisinin kronik İTP'nin remisyon olasılığını etkileyebileceğini göstermiştir. Kronik İTP hastaları için temel endişe, remisyon belirsizliği ve kafa içi kanama gibi ciddi kanama riskinin varlığıdır (44, 45).

Yaptığımız çalışmada hastalarımızın 220'sinin (%51,4) erkek, 208'sinin (%48,6) kız olduğunu bulduk. Hastalarımızın tanı anındaki yaş ortalamasının $73,6 \pm 47,9$ (min-maks:1,5-204) ay ve en sık geliş şikayetinin ekimoz+peteşi-purpura (%28,3) olduğunu tespit ettik. İTP'nin en ölümcül komplikasyonu olan intrakraniyal

kanama hiçbir hastamızda görülmedi. Güngör ve arkadaşlarının 4 yıllık takip süresini kapsayan çalışmalarında; 211 hastanın demografik verilerini, şikayetlerini, laboratuvar testlerini incelemişler. Bu hastaların 104'ünün erkek (%49,3) ve 107 hastanın (% 50,7) kız olduğu tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada fizik muayenede en sık rastlanan bulguların peteşi ve ekimoz olduğu bulunmuştur (46). Ahmed ve arkadaşları 103 hastayı içeren çalışmasında hastaların medyan yaşını 6 yıl (0,10–17,6), kız/erkek oranını 0,98 olarak bulmuşlardır (47). ElAlfy ve ark.'nın 344 hastayı incelediği çalışmasında hastaların ortalama yaşı 4,72 yıl olarak bulunmuş. 212 hasta purpurik döküntü ve ekimoz ile başvurmuş; 78 hastada mukozal kanama, 37 hastada epistaksis, 11 hastada GİS kanaması ve 5 hastada hematüri ile birlikte menoraji görülmüş. Başvuru anında hiçbir hastada hemoptizi veya intrakraniyal kanama görülmemesine rağmen teşhisten sonraki ilk 6 ayda iki hastada intrakraniyal hemoraji gelişmiş (48). Hastaların demografik özellikleri ve ilk başvuru şikayetlerinin incelendiği birçok çalışma ile bulgularımızın uyumlu olduğunu gördük.

Yeni tanı konmuş İTP'lerin %20-40'ı kronik İTP'ye ilerleyebilir. Tanı anında daha genç yaş, yakın zamanda viral enfeksiyon veya aşılama hikayesi, tanı anında daha düşük trombosit sayısı, ıslak purpura varlığı ve erkek cinsiyet hastalığın daha akut seyretme ihtimalini yükseltir (44). Zeller ve arkadaşlarının beş İskandinav ülkesini içine alan çok merkezli çalışmasında hastaların %25,1'nin kronikleştiği bulunmuştur (49). Evim ve arkadaşlarının 201 hasta ile yaptığı bir çalışmada kızlarda erkeklere göre daha yüksek kronik İTP gelişme insidansı olduğu bulunmuştur. Yine aynı çalışmada kronik İTP'si olan hastaların medyan yaşının persistan İTP'si olan hastalardan daha yüksek olduğu bulunmuştur (50). Kim ve ark. yaptığı bir çalışmada hastalar akut, persistan ve kronik olarak üç gruba ayrılıp incelenmiştir. Persistan İTP tanısı konulan hastalar ile kronik İTP'si olan hastalar arasında tanı anında cinsiyet ve trombosit sayıları arasında fark bulunamamış ancak tanı esnasında kronik İTP'li hastaların akut İTP'li hastalardan daha ileri yaşta olduğu bulunmuştur (51). Yaptığımız çalışmada 108 (%25,2) hastamızda kronikleşme olduğunu tespit ettik. Kronik seyreden hastalarımızın %51,8'i kız iken %48,2'si erkekti. Ortalama tanı yaşı kronik hastalarda akut hastalara göre daha yüksek bulundu. Bu bulgularımızın

literatür ile uyumlu olduğunu gördük. Tanı anında platelet sayısı akut hastalarda kronik hastalara göre daha düşük bulundu.

Kronik trombositopeniler ilk tanıdan sonra 12 aydan daha uzun bir süre boyunca platelet sayısının normal aralığın altında olduğu heterojen bir grup patolojik mekanizmaları içerir. Patojenik mekanizmalara bağlı olarak çocukluk çağı kronik trombositopenisinde konjenital veya edinilmiş azalmış platelet yapımı, artmış platelet yıkımı ve dalakta sekestrasyon görülür. Trombositopeninin klinik belirtileri esas olarak mukokütanöz peteşi, ekimoz, epistaksis, hematüri, menoraji, gastrointestinal kanama ve nadiren intrakraniyal kanama gibi hemorajik olayları içerir. Kronik İTP'si olan hastaların %50'sinden fazlası tanıdan sonraki 4 yıl içinde kendiliğinden remisyona girse de, trombositopeninin devam etmesi, hasta çocukları ve ailelerini akut İTP'den daha farklı şekilde etkiler. Kronik İTP için risk faktörlerinin araştırıldığı 54 çalışmanın meta-analizinde; kız cinsiyet, ileri yaş, tanı öncesinde viral enfeksiyonun yokluğu, sinsi başlangıç, tanı anında daha yüksek trombosit sayısı ve antinükleer antikorların varlığı dahil olmak üzere bir dizi kronik İTP prediktörü belirlenmiştir (52-54).

Glanz ve arkadaşlarının pediatrik İTP'li hastalarda kronik İTP gelişimi için risk faktörlerini araştırdığı çalışmasında akut İTP tanısı olan hastalar ile karşılaştırıldığında kronik İTP tanısı alan hastaların yaş ortalaması ve trombosit sayısı daha yüksek iken hastaların cinsiyeti ağırlıklı olarak kız olduğu gözlenmiştir. Kronik İTP'lilerde tanı anında ortalama trombosit sayısının akut İTP'lilere oranla yüksek olduğu tespit edilmiştir. Tanı anında yaşı büyük olması, daha yüksek trombosit sayısı, mukozal kanamanın olmaması ve tanı anından önce akut bir hastalığın olmaması kronik İTP gelişimi için belirleyici olduğu bulunmuş (55). Güngör ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kızlarda, geçirilmiş enfeksiyon öyküsü olmayan, trombosit sayısı $>20 \times 10^9/L$ olan ve tanı anında yaşı >10 yıl olan hastalarda kronik hastalık olasılığının arttığını tespit etmişlerdir (46). Yaprak ve ark. 350 hastayı içeren, hastaların başvuru bulgularını, klinik seyirlerini, tedaviye olan yanıtları ve uzun dönem prognozlarını değerlendirdikleri çalışmasında kronik İTP'de yaşı daha büyük olduğu, kız cinsiyetin daha fazla olduğu ve tanı anında platelet sayısının daha fazla olduğu görülmüş (56). Wu ve ark. yaptığı çalışmada akut ve

kronik İTP'li hastalar karşılaştırıldığında akut İTP'de yaş ortalaması kronik İTP'ye göre daha düşük bulunmuş ve kronik İTP'de kız sayısı erkek sayısından fazla tespit edilmiş (57). Okulu ve ark. yaptığı çalışmada kronik İTP'li hastalarda yaş ortalaması akut İTP'ye göre daha yüksek bulunmuş ve kronik İTP'de kız sayısının erkek sayısından daha fazla olduğu tespit edilmiş (58). Deel ve ark. trombosit sayısını kronik İTP'li çocuklarda akut İTP'li çocuklara göre daha yüksek bulmuşlardır (59). Lowe ve ark. yaptığı çalışmada kronik İTP'de trombosit sayısı daha yüksek bulunmuş (60). Çalışmamızdaki bulgular da literatür ile uyumlu idi. Kronik İTP'li hastalarda; kız cinsiyetin daha fazla ve tanıdaki trombosit sayıları yüksek olduğu görüldü. Kronikleşmeye etki eden faktörler analiz edildiğinde tanı yaşı ve 7.gün platelet sayısının yüksek olmasının kronik İTP için risk faktörü olduğu tespit edildi.

Roganovic ve arkadaşlarının 72 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada akut İTP tanısı almış hastaların %73'ünde; kronik İTP tanısı almış hastaların ise %16'sında geçirilmiş enfeksiyon öyküsü olduğu bulunmuş ve geçirilmiş viral enfeksiyon öyküsünün olmamasının kronik İTP gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (61). Zeller ve ark. yaptıkları çalışmada vakaların %6,9'unun aşılama sonrası olduğu tespit edilmiş ve bu hastaların sadece %9,7'sinin kronikleştiği görülmüş. Geçirilmiş enfeksiyon hikayesi olan 228 hastada en sık olarak viral üst solunum yolu enfeksiyonu bulunmuş ve daha önceden geçirilmiş enfeksiyon öyküsünün ve aşılamanın olmamasının kronik İTP ile ilişkili olduğu bulunmuş (49). Kubota ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada akut İTP tanısı almış 180 hastanın 121'inde; kronik İTP tanısı almış 67 hastanın 22'sinde tanıdan önceki 6 hafta içinde enfeksiyon veya aşılama öyküsü mevcutmuş. Aşı yapılan hasta sayısı akut İTP'de 10 iken kronik İTP'de 5 kişiymiş. Geçirilmiş enfeksiyon öyküsü ve aşılamanın akut İTP için öngörücü faktörler olduğu görülmüş (62). Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak enfeksiyon öyküsü olanların istatistiksel olarak ta anlamlı bir şekilde daha az kronikleştiği bulunmuştur. Ayrıca aşılama öyküsü olanların hepsi akut İTP idi.

Çocuklarda immün trombositopeni genellikle akutdur ve doğası gereği genellikle mevsimseldir. Viral enfeksiyonların ve aşılama gibi bulaşıcı ve çevresel ajanların bağışıklık sistemini trombositlere karşı otoantikör üretmesini tetikleyebileceği kış ve sonbahar aylarında daha sık görülür. İTP'nin mevsimlere

göre dağılımındaki farklılıkların, farklı ülkelerde iklime göre viral enfeksiyon insidansındaki farklılıktan kaynaklandığı varsayılmaktadır (63, 64). Hafız ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada insidans yaz aylarında yüksek iken kış mevsiminde düşük bulunmuştur. Zeller ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada en yüksek insidans kış aylarında görülürken Kühne ve ark. yaptığı çok uluslu bir çalışmada yaz aylarında artan bir insidans bulunmuştur (49, 65, 66). Literatür ile uyumlu olarak bizim hastalarımızın da daha çok yaz mevsiminde başvurduğu tespit edildi fakat bu istatistiksel olarak anlamlı değildi.

İmmün trombositopeni, anti-platelet otoantikorlarının aracılık ettiği otoimmün bir hastalıktır. İTP'li hastaların yaklaşık %20'sinde ANA pozitifliği tanımlanmıştır, ancak bunun klinik anlamı tam olarak bilinmemektedir. Bazı çalışmalarda kronik İTP ve ANA pozitifliği olan hastalarda sistemik lupus eritematozus (SLE) riskinin artmış olduğu vurgulanmıştır. Altıntaş ve ark. 365 çocuk ve 108 erişkin hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada çocukluk çağı akut ve kronik İTP hastaları arasında ANA pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit etmişlerdir (67). Liu ve ark. 1330 hastayı içeren çalışmalarında akut İTP'li hastaların %7'sinde, persistan İTP'li hastaların %3'ünde ve kronik İTP'li hastaların %3,6 sında ANA pozitifliği tespit etmişlerdir. ANA-pozitif ve ANA-negatif gruplar arasında kronik İTP gelişiminde istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilememiş (68). Bensouda ve ark. 257 hastayı içeren çalışmasında ANA pozitifliği ve hastalığın kronikleşmesi arasında ilişki tespit edilememiş (53). Çalışmamızda da ANA-pozitif olan 3 hastada SLE tespit edildi ayrıca istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte ANA negatif olan hastaların daha akut seyrettiği bulundu.

Genel olarak, çocuklarda *Helicobacter pylori* (H.pylori) enfeksiyonunun prevalansı İTP'li yetişkinlere göre daha düşüktür. Kronik İTP'li çocuklarda H. pylori enfeksiyonunun prevalansı genellikle düşüktür, bu da H.pylori enfeksiyonunun çocukluk çağı İTP gelişiminde sadece küçük bir rol oynadığını düşündürmektedir. *Helicobacter pylori*'nin eradike edilmesinin, bu bakteri ile enfekte olmuş erişkin İTP hastalarının önemli bir kısmında trombosit sayısını etkili bir şekilde arttırdığına dair artan kanıtlar mevcuttur. Çocuklarda H. pylori eradikasyon tedavisinden sonra trombosit sayısının düzelmesi ile ilgili çalışmalar değişken ve tutarsızdır (69, 70).

Tang ve ark. yaptığı çalışmada idiopatik trombositopenik purpuralı çocuklarda H.pylori'nin klinik önemi araştırılmıştır. H.pylori enfeksiyonu İTP tanılı 92 hastada C-üre nefes testi ile belirlenmiş ve aynı test sağlıklı 66 çocukta da uygulanmış. Doksan iki İTP'li çocukta 68 hasta H.pylori ile enfekte iken 66 sağlıklı çocukta 26 hastanın H.pylori ile enfekte olduğu tespit edilmiş ve sağlıklı hastalarda İTP'li hastalara göre daha düşük bulunmuş ($p<0.05$). H.pylori ile enfekte 68 çocuk; sadece kortikosteroid ile tedavi edilen tek ilaç grubu ve kortikosteroid ve anti-helikobakter pylori tedavisi ile tedavi edilen kombine ilaç grubu olarak rastgele 2 gruba ayrılmış. Anti-helikobakter pylori tedavisinden sonra, İTP'li hastalarda efektif iyileşme ve kür oranları tek ilaç grubundan daha yüksek bulunmuş ve nüks oranı tek ilaç grubuna göre daha düşük tespit edilmiş. Her iki grupta trombosit sayısı artmasına rağmen anti-helikobakter pylori grubundaki trombosit sayısı tek ilaç grubundakine göre daha yüksek bulunmuş (71). Brito ve ark. yaptıkları çalışmada H.pylori eradikasyonunun platelet sayısını arttığını göstermişlerdir (72). Suzuki ve ark. yaptığı bir çalışmada 36 İTP hastasının 25'inde (% 69,4) H. pylori pozitifliği saptanmış ve bu hastaların %84,6'sında eradikasyon sağlanmıştır. Trombosit sayıları eradikasyon grubu ve eradikasyon olmayan grup arasında anlamlı derecede farklı bulunmuş (73). Çalışmamızda H.pylori seropozitifliğinin kronikleşmeye bir etkisi saptanmadı ($p>0,05$).

Otoimmün hemoliz yokluğunda pozitif direkt coombs testinin patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada otoimmün hemolitik anemi ve Evans sendromunun yokluğunda pozitif direkt coombs testinin kronik İTP ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (74). Olmsted ve ark. pozitif direkt antiglobulin testin kronik İTP ile olan ilişkisini inceledikleri çalışmada direkt antiglobulin testinin pozitif olmasının kronik İTP ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (75). Çalışmamızda direkt coombs seropozitifliği ile ilgili herhangi bir hemolitik hastalığa rastlanmadı ve kronikleşmeye bir etkisi gösterilemedi.

İTP'li çocukların çoğu tanı anında asemptomatiktir ya da deri veya ağız mukozası ile sınırlı kanama öyküleri mevcuttur. Bu tür hastaların tedavi edilip edilmeyeceği, trombositopeninin derecesine, kanamanın ciddiyetine ve kanama için diğer risk faktörlerinin varlığına bağlıdır. Amerikan Hematoloji Derneği'nin kanıta

dayalı tedavi kılavuzları, kanaması olmayan veya yalnızca hafif kanaması (ciltte morarma veya peteşi) olan çocukların trombosit sayısına bakılmaksızın tek başına gözlemle tedavi edilmesini önermektedir. İTP'si olan ve kanaması olmayan çoğu çocuk yalnızca gözlem ile izlenmelidir. Tedavi, trombosit sayısını hızlı bir şekilde artırmak, stabil bir trombosit sayısını sürdürmek veya uzun vadeli hastalık remisyonunu sağlamak amacıyla verilmelidir (32, 76). Çocuklarda yeni tanı konmuş akut İTP'nin tedavisi için seçenekler arasında steroidler, intravenöz immünglobulin (İVİG), anti-D immünglobulin ve tedavisiz izlem yer alır. İTP'li hastaların tıbbi tedavisi trombosit sayısına ve yaşamı tehdit eden kanama riskine bağlıdır (77). Glanz ve ark. 259 hasta ile yaptıkları retrospektif çalışmada İTP tanısı almış hastaların %80'inin en az bir ilaç aldığını tespit etmişlerdir. İlaç alan hastaların %67'si intravenöz immünoglobulinle, %42'si kortikosteroidlerle ve %15'i her iki ilaç ile tedavi edilmiş (55). Kubota ve ark. yaptıkları çalışmada intravenöz immünoglobulin (İVİG) ve/veya steroid alan hasta oranlarının kronik tipte daha sık olduğunu bulmuşlar (62). Tamminga ve ark. İVİG ile ilk tedavinin, bilinen diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak 6 ay sonra trombosit sayısının kalıcı düzelmesinde küçük ama kesin bir artışla ilişkili olduğunu bulmuşlardır (78). Bir meta-analiz, pediatrik akut İTP'de glukokortikoidlerin İVİG ile etkinliğini karşılaştırmış ve İVİG'in 48 saatte trombosit sayısını $20000/\text{mm}^3$ 'ün üstüne yükseltmede daha etkili olduğunu göstermiştir. Kortikosteroidlerle tedavi edilen hastaların %25'inin ve İVİG ile tedavi edilen hastaların %18'inin kronik İTP'ye ilerlediği gösterilmiştir (28). Bruin ve arkadaşları tedavi olarak on yedi hastaya intravenöz immünoglobulin (İVİG) ve on sekiz hastaya ise kortikosteroid vermişler. Tedavi almayan hastaların kronikleşme riski biraz daha yüksek bulunmuş. İVİG tedavisi verilen hastaların kronik İTP'ye ilerleme riski kortikosteroid alan hastalara göre daha düşük bulunmuş (79). Cevaplanması gereken soru, İVİG tedavisinin kronik hastalığa karşı koruyucu olup olmadığı veya kortikosteroid tedavisinin kronik hastalık riskini artırıp artırmadığıdır. İVİG'in bilinen iki terapötik etkisi, yani Fc γ R'ye bağlı retiküloendotelial sistem (RES) fonksiyonunun bloke etmesi ve anti-idiotipik etkileşimleri nötralize etmesi İTP hastalarında trombositlerin hızlı iyileşmesini açıklayabilir (79). Çelik ve ark. İVİG, steroid ve Anti-D Ig tedavilerini karşılaştırdıkları çalışmasında İVİG verilen grupta 3. ve 7. gündeki trombosit sayılarının, steroid verilen hastalardan daha yüksek

olduğunu bulmuş ve 7. gündeki trombosit sayıları arasında anlamlı fark tespit etmişlerdir. Steroidlerin yan etkisi olarak sadece kilo alımı, yüzde yağ birikimi, iştah artışı gözlemlenmiştir (80). Kliniğimizde hastaların büyük çoğunluğu steroid, diğerleri İVİG ya da kombine tedavi almışlardır. Yaklaşık %11'i de tedavisiz iyileşmiştir. Verilen bu tedaviler ile hastalığın seyri (akut-kronik) bir ilişki tespit edilememiştir.

Yıldız ve arkadaşlarının 491 hastayı içeren çalışmasında tedavi olarak hastaların %27'sine İVİG, % 27'sine yüksek doz steroid, % 20'sine düşük doz steroid, % 2'sine anti-D immünoglobulin G (IgG) verilmiş ve hastaların % 22'sine herhangi bir tedavi uygulanmamış. Tedavi yöntemlerine verilen ilk yanıt (trombosit $>50 \times 10^9/L$) karşılaştırıldığında, düşük doz steroid, yüksek doz steroid ve İVİG ile tedavi edilen hastaların sırasıyla % 89, % 84 ve % 78'inin tedaviye yanıt verdiği görülmüş. Yüksek ve düşük doz steroidler ve İVİG ile tedavi edilen hastalar arasındaki tedaviye yanıt oranlarında farklılık bulunamamış. Çalışmamızda tedavi yöntemlerine verilen ilk yanıt (trombosit $>50 \times 10^9/L$) karşılaştırıldığında steroid ile tedavi edilenlerin %92,5'inin, İVİG ile tedavi edilenlerin %91,2'sinin ve kombine tedavi alanların %89,1'inin tedaviye yanıt verdiği bulundu. Trombositleri sayıca yükseltmede tedavi şekillerinin birbirine üstün olmadığını gördük.

Trombositlerin ortalama iyileşme süresi, düşük doz steroid, yüksek doz steroid ve İVİG ile tedavi edilen hastalarda sırasıyla 16,8, 3,8 ve 3,0 gün olarak bulunmuş. İVİG ve yüksek doz steroidlerle tedavi edilen hastaların, düşük doz steroid alan hastalara kıyasla önemli ölçüde daha kısa sürede iyileştiği rapor edilmiş (81). Koçak ve arkadaşları 143 akut, 19 kronik İTP hastasını içeren çalışmalarında hastaların demografik verilerini, hastalara verilen tedavileri ve tedaviye olan yanıtları kayıt altına almışlar. Hastalara yüksek doz metilprednizolon, oral prednizolon ve İVİG tedavileri uygulanmış, bazı hastalar tedavisiz izleme alınmış. Akut İTP'si olan 82 hastaya yüksek doz metilprednizolon, 17 hastaya oral prednizolon, 29 hastaya İVİG verilmiş ve 15 hasta tedavisiz izleme alınmış. Tedavi verilen grupta hastalar arasında 4. günde ve 8. günde kısmi yanıt oranları arasında fark bulunamamış ancak tam yanıt bakıldığı zaman tedavinin 4. gününde oral prednizolon alan hastaların tam yanıt gösterme oranı yüksek doz ve İVİG alan hastalara göre daha yüksek bulunmuş.

Sekizinci günde verilen tedaviler ile tam yanıt gösterme oranları arasında fark bulunamamış (82). Ancona ve ark. 77 hastayı içeren, İVİG ve metilprednizolon tedavisinin etkinliğini araştırdıkları çalışmada İVİG ile tedavi edilen hastaların %80'inde ve metilprednizolon ile tedavi edilen hastaların %60'ında 48 saat içinde trombosit sayısında 50000/mikroL veya daha fazla artış gözlenmiş hem İVİG hem de metilprednizolon tedavisinin trombosit sayılarını tedavi öncesi değerlerin önemli derecede üstüne çıkardığı bulunmuş. Metilprednizolon grubunda, ortalama başlangıç trombosit sayısı 4600/mikroL iken; 24 saat sonra 14000/mikroL'ye, 48 saat sonra 38000/mikroL'ye ve 72 saat sonra 65000 / mikroL'ye yükselmiş. İVİG grubunun ortalama başlangıç trombosit sayısı 4200/mikroL imiş ve 24 saat sonra 32000/mikroL'ye, 48 saat sonra 69000/mikroL'ye ve 72 saat sonra 146000/mikroL'ye yükseldiği görülmüş. Metilprednizolon ile karşılaştırıldığında İVİG tedavisi ile 24, 48 ve 72. saatlerde trombosit sayısı daha fazla artış gösterirken bir hafta ve daha uzun sürelerde fark görülmemiş (83). Donato ve ark. 1981-1997 yılları arası 1683 hastayı içeren çok merkezli çalışmalarında hastalar <12 ay, 1-8 yaş ve >9 yaş olarak üç gruba ayrılmış. Akut İTP'de normal trombosit sayısına ulaşma süresi üç yaş grubu arasında önemli farklılıklar göstermiş olup; <12 ay olan çocuklarda normal trombosit sayısına ulaşma süresi daha kısa bulunmuştur. Ayrıca 1 yaşından küçük çocuklarda daha büyük çocuklara göre daha kısa remisyon süresi görülmüş. Bir yaştan üzerindeki hastalarda trombosit sayısının $<10 \times 10^9/L$ olması hastalarda daha yüksek iyileşme oranları ile ilişkilendirilmiş olmasına rağmen <12 aylık yaş grubunda böyle bir ilişki bulunamamış (45). Çalışmamızdaki bulgular da literatür ile uyumlu idi: Steroid, İVİG ve kombine tedavi verilen hastaların hepsinde 3. ve 7. gün platelet sayılarında artış saptandı. Üçüncü gün İVİG verilen grupta tanı anındaki platelet sayısındaki artış steroid verilen gruba göre daha yüksekti. Steroid ve İVİG verilen hastaların tanı anındaki platelet sayıları ile 3. gündeki artış arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Steroid ve İVİG alan hastalarda tanı anındaki platelet sayıları ile 3. gündeki artış diğer kombine tedavi alan hastalardan daha fazlaydı ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Steroid, İVİG ve kombine tedavi verilen hastaların hepsinde 7. gün platelet sayısında tanı anındaki trombosit sayısına göre artış tespit edildi. Steroid ve İVİG tedavisi alan hastalarda 7. gün ve tanı anındaki platelet sayısı kombine tedavi alan hastalara göre daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak

anlamli fark saptanmadı. Akut dönemde IVIG tedavisinin trombosit sayılarını başlangıçtaki değere göre daha hızlı yükselttiği görülse de zaman ilerledikçe sürenin farklı olmadığı görülmektedir.

Çocukların çoğunda, İTP tedaviyle veya tedavisiz olarak haftalar ila aylar arasında kendiliğinden düzelir. Bazı çocuklarda enfeksiyon durumunda başvuruyu takip eden aylarda tekrarlayan trombositopeni epizodları olabilir. Relaps riski bilinmemekle birlikte oldukça düşük olduğu öngörülür (24). Rosthoj ve arkadaşlarının 43 İTP hastasını içeren çalışmasında; 23 hastaya İVİG ve 20 hastaya yüksek doz metilprednizolon verilmiş ve İVİG alan grupta relaps oranı %26 iken steroid alan grupta bu oran %40 olarak bulunmuş. İVİG'in erken dönemde trombosit sayısını yükseltmesi açısından daha üstün olduğu bulunmasına rağmen relaps açısından fark bulunamamıştır (64).

Kim ve arkadaşları yaptığı çalışmada ilk tedavi olarak hastalara İVİG, steroid, Rho (D) immunglobulin ve gözlem uygulamışlar. 96 hastaya İVİG, 25 hastaya steroid, 18 hastaya Rho (D) immunglobulin verilmiş, 61 hasta ise tedavisiz izlenmiştir. Tedavi verilen hastaların tedaviye yanıt oranları arasında anlamlı fark bulunamamış (51). Glanz ve ark. yaptığı çalışmada tedavi verilen hastaların 83'üne steroid, 130'una İVİG, 37'sine Anti-Rh immunglobulin verilmiş ve 49 hasta tedavisiz izleme alınmış. Verilen tedavilerin İTP'nin komplikasyonlarından koruduğu gösterilmiş ancak kronikleşmeyi önlediğine dair bir kanıt bulunamamış (55). Tamminga ve ark. yaptığı çalışmada 252 hasta sadece İVİG, 266 hasta sadece steroid, 42 hasta İVİG+steroid, 24 hastaya ise diğer tedaviler uygulanıp 314 hastaya tedavi verilmemiş. İVİG tedavisinden sonra, kronik İTP oranı %18 ve steroid tedavisinde sonra %25 olarak bulunmuş ve başlangıçta İVİG ile tedavi edilen çocukların İVİG almayan çocuklara göre tanıdan 6 ay sonra normal trombosit sayısına sahip olma şansının daha yüksek olduğu tespit edilmiş (78). Çalışmamızda akut İTP tanısı alan 258 hastadan 156 hastaya steroid, 76 hastaya İVİG, 26 (%10,1) hastaya kombine İVİG+steroid tedavi verilmişti. Persistan seyir gösteren hastaların 18'inde steroid, 4'ünde İVİG ve 4'ünde kombine tedavi almıştı. Kronik hastalarda ise ilk tedavi olarak 54 (%58,1) hasta steroid, 23 (%24,7) hasta İVİG ve 16 (%17,2) hasta kombine tedavi almıştı. Hastaların almış oldukları tedavi şekline göre hastalık

seyirleri incelendiğinde birbirlerine üstün olmadıkları görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Kılavuzlar, steroidlerin yan etkilerinin çocuklarda steroid rejimlerin yararlılığını sınırlayabileceğini belirtmiştir. İncelenen verilerde, steroidlerin yan etkileri arasında antihipertansif tedavi gerektiren hipertansiyon, hiperglisemi, yorgunluk, duygudurum değişiklikleri, konsantrasyon güçlükleri, hiperaktivite, karın ağrısı, stria, hirsutizm, akne, uyku bozuklukları, iştah artışı, dispepsi, baş ağrısı, Cushing sendromu belirtileri, miyalji, ateş ve kilo alımı yer alır. İmmünoglobulin, İTP dahil olmak üzere birçok immün yetmezlik durumu ve çeşitli hastalıklarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Çok sayıda klinik araştırma, immünoglobulinin etkili olduğunu ve iyi tolere edildiğini göstermiş olsa da, çeşitli yan etkiler bildirilmiştir. Bu yan etkiler arasında kızarıklık, baş ağrısı, halsizlik, ateş, üşüme, yorgunluk ve uyuşukluk gibi hafif ve geçici semptomlar bulunur. Bununla birlikte böbrek yetmezliği, tromboz, aritmi, aseptik menenjit, hemolitik anemi ve transfüzyonla ilişkili akut akciğer hasarı (TRALI) gibi bazı nadir ama ciddi yan etkiler de mevcuttur (84, 85). Koçak ve ark. 162 hastayı içeren çalışmalarında yeni tanı almış 143 akut İTP'li hastaya steroid ve İVİG tedavisi uygulamışlar. Steroid grubunda gözlenen yan etkiler arasında geçici hipertansiyon, hiperglisemi ve tüm vakalarda kilo artışı bulunmuş. İVİG ile tedavi edilen hastaların 2'sinde alerjik reaksiyon ve 1'inde aseptik menenjit görülmüş (82). Hedlund-Treutiger ve ark. yaptığı çalışmada steroid verilen hastalarda baş ağrısı, psikiyatrik semptomlar, gastrointestinal şikayetler, duygudurumda çöküntü, uyku bozukluğu, ateş, yorgunluk, flushing, Cushingoid görünüm, miyalji gibi yan etkiler kayıt altına alınmış ve İVİG verilen grupta baş ağrısı, gastrointestinal şikayetler, ateş, kusma ve hipertansiyon görülmüş (86). Treutiger ve ark. İskandinav ülkerini içine alan ve 506 hastayı içeren bir çalışmada hastalara tedavi olarak İVİG, steroid ve İVİG+steroid kombinasyonu uygulanmış. İVİG ile tedavi edilen hastaların %17 (45)'sinde yan etkiye rastlamışlardır. 32 hastada baş ağrısı, ateş görülürken, 11 hastada titreme veya hipotansiyonla birlikte anafloktoid reaksiyon görülmüş. Bir hastada aseptik menenjit görülürken bir hastada serum bölgesinden kanama meydana gelmiş. Steroidle tedavi edilen hastalarda ise yan etki olarak adrenal supresyon, depresyon, yorgunluk ve bir

vakada gece yatağını ıslatma vakası bildirilmiş (87). Çalışmamızda steroid verilen 220 (%96,5) hastada herhangi bir yan etki gözlenmezken; 5 (%1,3) hastada gastrointestinal şikayetler, 2 (%0,9) hastada hiperglisemi ve 1 (%0,4) hastada ise cushingoid görünüm olduğu tespit edildi. İVİG verilen hastaların 102'inde (%99) herhangi bir yan etki görülmezken 1 hastada (%1) aseptik menenjit tespit edildi. Literatüre göre yan etki insidansımız azdı fakat gelişen yan etkiler benzerdi.

Bennet ve arkadaşları çocuklarda remisyonu öngören faktörleri daha fazla araştırmak için yaptıkları prospektif bir çalışmada toplamda 1088 hastada 12. ve 24. aydaki remisyona oranlarını incelemişlerdir. Bolton-Maggs ve Moon ölçeği kullanılarak demografik bilgiler, tanı sırasındaki trombosit sayısı, ilk tedavi, kanama bölgeleri ve kanama şiddeti gibi bilgiler toplanmış. En yaygın farmakolojik tedaviler tek başına İVİG (%25), tek başına kortikosteroidler (%26) ve İVİG ve kortikosteroidler kombinasyon tedavisi (%13) olarak bulunmuş. Anti-D immün globulin nadiren (%3) kullanılmış. 419 hastada (%59) 12 ayda ve 211 (%55) hastada 24 ayda remisyona sağlanmış. Daha genç yaş hem 12 ayda hem de 24 ayda remisyona ile ilişkili bulunmuş. Tanı anında verilen ilk farmakolojik tedavinin, hem 12 hem de 24 ayda remisyona ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu tespit edilmiş. En yüksek remisyona oranları İVİG ve kortikosteroid grubunda meydana geldiği görülmüş (sırasıyla %76 ve %77). Tanıda cinsiyet ve trombosit sayısının, 12 veya 24 ayda İTP'de remisyona oranları ile anlamlı bir ilişkisi tespit edilememiş.

Çalışmamızda 428 hastadan 350'sinde remisyona görüldü. Remisyona görülen hastaların %52,3'si erkek; %47,7'si kız idi. ANA negatif olan hastaların remisyona oranları yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlı idi. Akut İTP'li hastalarda remisyona oranı peristan ve kronik İTP'ye göre daha fazlaydı ve istatistiksel olarak anlamlılık tespit edildi. Tanı anındaki trombosit sayısı ile remisyona arasında herhangi bir ilişki saptanmazken, remisyon giren hastaların 3. ve 7. gün platelet sayıları remisyon görülmeyen hastaların platelet sayısından fazlaydı ve istatistiksel olarak anlamlı idi. Ayrıca sadece IVIG tedavisi alan hastaların steroid ya da steroid+IVIG alan hastalara göre relaps oranları anlamlı derecede düşük bulundu.

7. SONUÇLAR

1. İTP tanısı ile Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği'mizde takip edilen 428 hastanın 208'si kız (%48,6), 220'si erkek (%51,4) idi.
2. Hastaların tanı anındaki yaşı $73,6 \pm 47,9$ (min-maks:1,5-204) ay idi. Ortalama takip süresi $14,1 \pm 21,7$ (min-maks:1-144) ay idi. Hastalarımızın 291'i (%68) akut İTP, 29'u (%6,8) persistan İTP, 108'i (%25,2) kronik İTP idi.
3. Hastaların başvuru anındaki semptomları incelendiğinde en sık şikayetin ekimoz+peteşi-purpura olduğu görüldü.
4. Çalışmaya dahil edilen erkek hastaların 154'ü (%70) akut İTP, 14'ü persistan İTP, 52'si kronik İTP idi. Kızların ise 135'i (%65,5) akut İTP, 15'i persistan İTP, 56'sı kronik İTP tanısı aldı.
5. Akut İTP'de K/E oranı 0,87 iken; kronik İTP'de bu oran 1,07 olarak bulundu. Hastalar cinsiyetlerine göre değerlendirildiğinde kronikleşme oranları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,615$).
6. Akut İTP hastalarında tanı yaşı ortalaması $65,2 \pm 45,4$ ay iken, persistan İTP hastalarında $79,9 \pm 48,9$ ay, kronik İTP hastalarında ise $94,7 \pm 48,1$ ay olarak bulundu. Kronik İTP hastalarında ortalama tanı yaşı akut İTP hastalarına göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,000$).
7. Akut İTP tanısı alan hastalarda başvuru anındaki ortalama trombosit sayısı $10606 \pm 11115/\text{mm}^3$ idi. Persistan vakalarda $13878 \pm 14706 \text{ mm}^3$ idi. Kronik vakalarda ise trombosit sayısı $13408 \pm 12433 \text{ mm}^3$ olarak bulundu. Akut İTP'li hastaların başvuru anındaki ortalama trombosit sayısı kronik vakalara göre daha düşük bulundu. Bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,035$).
8. Çalışmaya alınan 428 hastanın 166'sında (%38,7) başvuru tarihinden 1-4 hafta önce geçirilmiş enfeksiyon öyküsü mevcuttu. En sık enfeksiyon olarak üst solunum yolu enfeksiyonu tespit edildi. 241 hastada herhangi bir öykü yoktu. Başvuru esnasında geçirilmiş viral üst solunum yolu enfeksiyon öyküsü olan hastaların 111 tanesi (%78,2) si akut seyrederken, 8 tanesi (%5,6) persistan ve 23 tanesi (%16,2) kronikti. Enfeksiyon öyküsü mevcut olan hastaların daha az kronikleştiği saptandı ($p=0,04$).

9. Başvuru esnasında son bir ay içinde aşı öyküsü olan 9 hastanın hepsi akut seyir gösterdi. Aşı öyküsü olan hastaların hiçbirinde kronikleşme saptanmadı.
10. ÜSİYE hikayesi olanlarda hastalık süreci daha çok akut seyrederken; ÜSİYE hikayesi olmayanlar daha kronik seyretmiştir. Akut İTP ile Kronik İTP arasında ÜSİYE varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı($p=0,040$).
11. Hastaların tanı sırasında mevsimlere göre dağılımı incelendiğinde 132 (%30,8) hasta yaz mevsiminde tanı alırken; 109 (%25,5) hasta ilkbahar mevsiminde, 106 (%24,8) hasta sonbahar mevsiminde ve 81(%18,9) hasta ise kış mevsiminde tanı almıştı. Mevsimlere göre akut, persistan ve kronik İTP dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,576$).
12. Çalışmaya alınan 428 hastanın 283'üne anti-nükleer antikor (ANA) bakılmış olup 42 hastada (%14,8) ANA pozitif olarak saptandı. Kronik hastalarda ANA pozitifliği diğer gruplardan daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,014$). ANA negatif olan hastaların çoğunluğu Akut İTP olarak seyretmiş ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,014$). ANA pozitif olan hastalar sistemik lupus eritematozus (SLE) açısından çocuk romatoloji kliniğine yönlendirilmiş ve 3 hastada SLE tespit edilmiştir.
13. Başlangıç tedavisi olarak sadece steroid verilen 228 hastanın 156'sı akut, 18'i persistan, 54'ü kronik seyir gösterdi. İVİG verilen hastaların 76'sı (%73,8) akut, 4'ü persistan, 23'ü kronik seyir gösterirken; kombine tedavi verilen hastaların 26'sı (%56,5) akut, 4'ü persistan, 16'sı kronik seyir göstermiştir. Verilen tedavilerin hastalığın seyrine etkisi istatistiksel olarak farklı bulunmadı ($p=0,229$).
14. Steroid alan hastaların 153'ü (%67,7) tedaviye tam yanıt, 56'sı (%24,8) kısmi yanıt gösterirken, 17'si(%7,5) tedaviye yanıt vermemişti. İVİG verilen hastaların 70'i (%68,6) tedaviye tam yanıt, 23'ü (%22,5) kısmi yanıt gösterirken, 9'u (%8,8) tedaviye yanıtız olarak değerlendirilmişti. Kombine tedavi verilenlerde ise 26 hasta (%56,5) tedaviye tam yanıt, 15 hasta (%32,6) kısmi yanıt gösterirken, 5 hasta (%10,9) tedaviye yanıt vermemişti. Tedavi seçiminde akut, persistan seyretme ve kronikleşme arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,613$).

15. Steroid, İVİG ve kombine tedavi verilen hastaların hepsinde 3. gün platelet sayısında artış saptandı. Steroid ve İVİG alan hastalarda 3.gün ile tanı anındaki platelet sayıları arasındaki fark kombine tedavi alan hastalardan daha fazlaydı ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$).
16. Steroid, İVİG ve kombine tedavi verilen hastaların hepsinde 7. gün platelet sayısında tanı anındaki trombosit sayısına göre artış tespit edildi. Steroid ve İVİG tedavisi alan hastalarda 7.gün ve tanı anındaki platelet sayısı kombine tedavi alan hastalara göre daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,129$).
17. Steroid verilen 220 (%96,5) hastada herhangi bir yan etki gözlenmezken; 5 (%1,3) hastada gastrointestinal şikayetler, 2 (%0,9) hastada hiperglisemi ve 1 (%0,4) hastada ise cushingoid görünüm olduğu tespit edildi. İVİG verilen hastaların 101'inde (%98) herhangi bir yan etki görülmezken 1 hastada (%1) aseptik menenjit görüldü. Kombine tedavi alan hastalarda herhangi bir yan etki bulunmadı.
18. Çalışmaya dahil edilen 428 hastadan 173'ünde relaps görüldü. Akut İTP tanısı alan hastaların 43 (%14,8) tanesinde, persistan İTP'li hastalardan 23 (%79,3) kişide, kronik İTP tanısı alan hastaların 107'si (%99,1) relaps görüldü. Akut, persistan ve kronik İTP hastaları karşılaştırıldığında kronik İTP'li hastalarda relaps görülme oranı daha fazlaydı ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$).
19. İVİG verilen hastalarda relaps görülme oranı daha düşüktü ve istatistiksel anlamlı fark bulundu ($p=0,045$). Kombine alan hastalarda relaps sıklığı daha fazla görüldü.
20. Remisyona giren hastalar incelendiğinde remisyon görülen hastaların 183'ü (%52,3) erkek 167'si (%47,7) kız idi. Cinsiyet ile remisyon girme arasında istatistiksel fark bulunamadı.
21. Remisyon görülen hastaların 195'inde ANA negatif iken 27 hastada pozitif idi. Remisyon görülmeyen 15 hasta ANA pozitif iken; 43 hasta negatifti. ANA negatif olan hastaların remisyon oranları yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,009$).

22. Tedavi olarak steroid verilen hastaların 191'inde (%83,7), İVİG alan 82 hastada ve kombine tedavi alan 34(%73,9) hastada remisyon görüldü. Verilen tedavilerin remisyon varlığına etkileri incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p=0,258$).
23. Üçüncü gün platelet sayısına bakıldığında remisyon görülen hastaların platelet sayısı $78500 \pm 71202/\text{mm}^3$ iken görülmeyen hastaların platelet sayısı $54095 \pm 60312/\text{mm}^3$ idi. Remisyon görülen hastaların 7.gün platelet sayısı $190361 \pm 146454/\text{mm}^3$ iken görülmeyenlerinki $86296 \pm 80646/\text{mm}^3$ idi. Remisyon görülen hastaların 3. ve 7. gün platelet sayıları remisyon görülmeyen hastaların platelet sayısından fazlaydı ve istatistiksel olarak arada anlamlı fark bulundu ($p<0,001$).
24. Akut ve Kronik İTP'de gruplar arasında klinik olarak risk faktörü olarak düşündüğümüz değişkenler ile model oluşturuldu. Modele göre tanı yaşı, ortalama takip süresi ve 7. gün platelet değişkenlerinin kronikleşme için risk faktörü olduğu bulundu.

Bu çalışma, çocukluk çağı İTP hastalarında klinik seyir ve kronikleşmeye etki eden risk faktörlerini araştıran önceki çalışmaları destekler niteliktedir. Hastalığın tanı yaşının, 7.gün platelet sayısının kronikleşme açısından risk faktörü olabileceği görüldü. Bu konuyla ilgili daha geniş kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çocukluk çağı İTP'nin klinik ve etyopatogenezinin daha net ortaya konulması, tedavi ve izlemi için ortak protokollerin oluşturulması amacıyla ulusal, çok merkezli, prospektif çalışmalar yapılması uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Provan D, Newland AC. Current Management of Primary Immune Thrombocytopenia. *Advances in therapy*. 2015;32(10):875-87.
2. 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 and quality of life outcomes*. 2016;14:45.
3. Tarantino MD, Danese M, Klaassen RJ, Duryea J, Eisen M, Bussel J. Hospitalizations in pediatric patients with immune thrombocytopenia in the United States. *Platelets*. 2016;27(5):472-8.
4. Provan D, Newland A. Fifty years of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP): management of refractory itp in adults. *British journal of haematology*. 2002;118(4):933-44.
5. Harker LA, Slichter SJ. The bleeding time as a screening test for evaluation of platelet function. *The New England journal of medicine*. 1972;287(4):155-9.
6. Guo JC, Zheng Y, Chen HT, Zhou H, Huang XH, Zhong LP, et al. Efficacy and safety of thrombopoietin receptor agonists in children with chronic immune thrombocytopenia: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2018;9(6):7112-25.
7. Cimmino G, Golino P. Platelet biology and receptor pathways. *J Cardiovasc Transl Res*. 2013;6(3):299-309.
8. Semple JW, Italiano JE, Jr., Freedman J. Platelets and the immune continuum. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(4):264-74.
9. Kaplan RN, Bussel JB. Differential diagnosis and management of thrombocytopenia in childhood. *Pediatr Clin North Am*. 2004;51(4):1109-40, xi.
10. McGuinn C, Bussel JB. Disorders of Platelets. *Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology*: Elsevier; 2016. p. 239-78.
11. Fan QX, Wang CM, Chen SX, Liu XG, Han B. Immune Thrombocytopenic Purpura in Children of Eastern Henan Province, China. *Indian Pediatr*. 2016;53(11):1024-5.
12. Lee AC. Isolated thrombocytopenia in childhood: what if it is not immune thrombocytopenia? *Singapore Med J*. 2018;59(7):390-3.

13. Makis A, Gkoutzias A, Palianopoulos T, Pappa E, Papapetrou E, Tsaousi C, et al. Prognostic Factors for Immune Thrombocytopenia Outcome in Greek Children: A Retrospective Single-Centered Analysis. *Adv Hematol*. 2017;2017:7878605.
14. Liebman HA. Immune Thrombocytopenia (ITP): An Historical Perspective. *Hematology*. 2008;2008(1):205-.
15. Farrington P, Pugh S, Colville A, Flower A, Nash J, Morgan-Capner P, et al. A new method for active surveillance of adverse events from diphtheria/tetanus/pertussis and measles/mumps/rubella vaccines. *Lancet*. 1995;345(8949):567-9.
16. Treepongkaruna S, Sirachainan N, Kanjanapongkul S, Winaichatsak A, Sirithorn S, Sumritsopak R, et al. Absence of platelet recovery following *Helicobacter pylori* eradication in childhood chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: A multi-center randomized controlled trial. *Pediatric Blood & Cancer*. 2009;53(1):72-7.
17. Faki Osman ME. Childhood immune thrombocytopenia: Clinical presentation and management. *Sudan J Paediatr*. 2012;12(1):27-39.
18. Consolini R, Costagliola G, Spatafora D. The Centenary of Immune Thrombocytopenia-Part 2: Revising Diagnostic and Therapeutic Approach. *Front Pediatr*. 2017;5:179.
19. Kühne T. Diagnosis and management of immune thrombocytopenia in childhood. *Hamostaseologie*. 2017;37(1):36-44.
20. D'Orazio JA, Neely J, Farhoudi N. ITP in children: pathophysiology and current treatment approaches. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2013;35(1):1-13.
21. Bennett CM, Tarantino M. Chronic immune thrombocytopenia in children: epidemiology and clinical presentation. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2009;23(6):1223-38.
22. Blanchette V, Bolton-Maggs P. Childhood immune thrombocytopenic purpura: diagnosis and management. *Pediatr Clin North Am*. 2008;55(2):393-420, ix.
23. Buchbinder D, Nugent D, Hsieh L. Spotlight on romiplostim in the treatment of children with chronic immune thrombocytopenia: design, development, and potential place in therapy. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:1055-63.

24. Manwani D, Mitchell WB. Acute (Childhood) Immune Thrombocytopenia. *Transfusion Medicine and Hemostasis*: Elsevier; 2019. p. 613-7.
25. Shad AT, Gonzalez CE, Sandler SG. Treatment of immune thrombocytopenic purpura in children : current concepts. *Paediatr Drugs*. 2005;7(5):325-36.
26. Raj AB. Immune thrombocytopenia: pathogenesis and treatment approaches. *J Hematol Transfus*. 2017;5(1):1-9.
27. Neunert CE, Buchanan GR, Imbach P, Bolton-Maggs PH, Bennett CM, Neufeld E, et al. Bleeding manifestations and management of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia: data from the Intercontinental Cooperative ITP Study Group (ICIS). *Blood*. 2013;121(22):4457-62.
28. Beck CE, Nathan PC, Parkin PC, Blanchette VS, Macarthur C. Corticosteroids versus intravenous immune globulin for the treatment of acute immune thrombocytopenic purpura in children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr*. 2005;147(4):521-7.
29. Perez EE, Orange JS, Bonilla F, Chinen J, Chinn IK, Dorsey M, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(3s):S1-s46.
30. Niebanck AE, Kwiatkowski JL, Raffini LJ. Neutropenia following IVIG therapy in pediatric patients with immune-mediated thrombocytopenia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2005;27(3):145-7.
31. Scaradavou A, Woo B, Woloski BM, Cunningham-Rundles S, Ettinger LJ, Aledort LM, et al. Intravenous anti-D treatment of immune thrombocytopenic purpura: experience in 272 patients. *Blood*. 1997;89(8):2689-700.
32. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L, Jr, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011;117(16):4190-207.
33. Blanchette V, Imbach P, Andrew M, Adams M, McMillan J, Wang E, 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.

34. 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; quiz 5.
35. Grace RF, Neunert C. Second-line therapies in immune thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016;2016(1):698-706.
36. Du FH, Mills EA, Mao-Draayer Y. Next-generation anti-CD20 monoclonal antibodies in autoimmune disease treatment. *Auto Immun Highlights*. 2017;8(1):12.
37. Patel VL, Mahévas M, Lee SY, Stasi R, Cunningham-Rundles S, Godeau B, et al. Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia. *Blood*. 2012;119(25):5989-95.
38. Garzon AM, Mitchell WB. Use of Thrombopoietin Receptor Agonists in Childhood Immune Thrombocytopenia. *Front Pediatr*. 2015;3:70.
39. Grainger JD, Locatelli F, Chotsampancharoen T, Donyush E, Pongtanakul B, Komvilaisak P, et al. Eltrombopag for children with chronic immune thrombocytopenia (PETIT2): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;386(10004):1649-58.
40. Kim TO, Despotovic J, Lambert MP. Eltrombopag for use in children with immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2018;2(4):454-61.
41. Chaturvedi S, Arnold DM, McCrae KR. Splenectomy for immune thrombocytopenia: down but not out. *Blood*. 2018;131(11):1172-82.
42. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Advances*. 2019;3(23):3829-66.
43. Bhatt NS, Bhatt P, Donda K, Dapaah-Siakwan F, Chaudhari R, Linga VG, et al. Temporal trends of splenectomy in pediatric hospitalizations with immune thrombocytopenia. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(7):e27072.
44. 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).

45. Donato H, Picón A, Martinez M, Rapetti MC, Rosso A, Gomez S, et al. Demographic data, natural history, and prognostic factors of idiopathic thrombocytopenic purpura in children: a multicentered study from Argentina. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;52(4):491-6.
46. Güngör T, Arman Bilir Ö, Koşan Çulha V, Güngör A, Kara A, Azık FM, et al. Retrospective evaluation of children with immune thrombocytopenic purpura and factors contributing to chronicity. *Pediatr Neonatol*. 2019;60(4):411-6.
47. Ahmed S, Siddiqui AK, Shahid RK, Kimpo M, Sison CP, Hoffman MA. Prognostic variables in newly diagnosed childhood immune thrombocytopenia. *Am J Hematol*. 2004;77(4):358-62.
48. ElAlfy M, Farid S, Abdel Maksoud A. Predictors of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;54(7):959-62.
49. Zeller B, Rajantie J, Hedlund-Treutiger I, Tedgård U, Wesenberg F, Jonsson OG, et al. Childhood idiopathic thrombocytopenic purpura in the Nordic countries: epidemiology and predictors of chronic disease. *Acta Paediatr*. 2005;94(2):178-84.
50. Evim MS, Baytan B, Güneş AM. Childhood Immune Thrombocytopenia: Long-term Follow-up Data Evaluated by the Criteria of the International Working Group on Immune Thrombocytopenic Purpura. *Turk J Haematol*. 2014;31(1):32-9.
51. Kim CY, Lee EH, Yoon HS. High Remission Rate of Chronic Immune Thrombocytopenia in Children: Result of 20-Year Follow-Up. *Yonsei Med J*. 2016;57(1):127-31.
52. Del Vecchio GC, De Santis A, Accettura L, De Mattia D, Giordano P. Chronic immune thrombocytopenia in childhood. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 2014;25(4):297-9.
53. Grimaldi-Bensouda L, Nordon C, Leblanc T, Abenhaim L, Allali S, Armari-Alla C, et al. Childhood immune thrombocytopenia: A nationwide cohort study on condition management and outcomes. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(7).
54. 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. *Pediatric blood & cancer*. 2018;65(1).
55. Glanz J, France E, Xu S, Hayes T, Hambidge S. A population-based, multisite cohort study of the predictors of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Pediatrics*. 2008;121(3):e506-12.
 56. Yaprak I, Atabay B, Durak İ, Türker M, Öñiz H, Arun Özer E. Variant clinical courses in children with immune thrombocytopenic purpura: Sixteen year experience of a single medical center. *Turk J Haematol*. 2010;27(3):147-55.
 57. Wu KH, Peng CT, Li TC, Wan L, Tsai CH, Lan SJ, et al. Interleukin 4, interleukin 6 and interleukin 10 polymorphisms in children with acute and chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2005;128(6):849-52.
 58. Okulu E, İleri T, Koşan Çulha V, Azık FM, Eğin Y, Uysal Z, et al. The role of tumor necrosis factor-alpha -308 G/A and transforming growth factor-beta 1 - 915 G/C polymorphisms in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Turk J Hematol*. 2011;28(3):170-5.
 59. Deel MD, Kong M, Cross KP, Bertolone SJ. Absolute lymphocyte counts as prognostic indicators for immune thrombocytopenia outcomes in children. *Pediatric blood & cancer*. 2013;60(12):1967-74.
 60. Lowe EJ, Buchanan GR. Idiopathic thrombocytopenic purpura diagnosed during the second decade of life. *J Pediatr*. 2002;141(2):253-8.
 61. Roganovic J, Letica-Crepulja M. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a 15-year natural history study at the Children's Hospital Rijeka, Croatia. *Pediatric blood & cancer*. 2006;47(5 Suppl):662-4.
 62. Kubota M, Adachi S, Usami I, Okada M, Kitoh T, Shiota M, et al. Characterization of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in Japanese children: a retrospective multi-center study. *Int J Hematol*. 2010;91(2):252-7.
 63. Tombak A, Boztepe B, Tiftik N, Cömert M, Salim O, Aydın K, et al. Seasonal Association of Immune Thrombocytopenia in Adults. *Balkan Med J*. 2015;32(4):347-51.
 64. Rosthøj S, Nielsen S, Pedersen FK. Randomized trial comparing intravenous immunoglobulin with methylprednisolone pulse therapy in acute idiopathic

- thrombocytopenic purpura. Danish I.T.P. Study Group. *Acta Paediatr.* 1996;85(8):910-5.
65. Hafiz MG, Mannan MA, Amin SK, Islam A, Rahman F. Immune thrombocytopenic purpura among the children attending at two teaching hospitals. *Bangladesh Med Res Counc Bull.* 2008;34(3):94-8.
 66. Kühne T, Imbach P, Bolton-Maggs PH, Berchtold W, Blanchette V, Buchanan GR. Newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood: an observational study. *Lancet.* 2001;358(9299):2122-5.
 67. Altintas A, Ozel A, Okur N, Okur N, Cil T, Pasa S, et al. Prevalence and clinical significance of elevated antinuclear antibody test in children and adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Thrombolysis.* 2007;24(2):163-8.
 68. Liu Q, Xu H, Guan X, Shen Y, Wen X, Guo Y, et al. Clinical Significance of Antinuclear and Antiextractable Nuclear Antigen Antibody in Childhood Immune Thrombocytopenia. *Semin Thromb Hemost.* 2017;43(6):629-34.
 69. Giordano P, Urbano F, Lassandro G, Bianchi FP, Tolva A, Saracco P, et al. Role of antithyroid autoimmunity as a predictive biomarker of chronic immune thrombocytopenia. *Pediatr Blood Cancer.* 2019;66(1):e27452.
 70. Fujimura K. Helicobacter pylori infection and idiopathic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol.* 2005;81(2):113-8.
 71. Tang Y, Wang SC, Wang LJ, Liu Y, Wang HY, Wang ZJ. [Clinical significance of Helicobacter pylori in children with idiopathic thrombocytopenic purpura]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi.* 2013;21(2):419-21.
 72. Brito HS, Braga JA, Loggetto SR, Machado RS, Granato CF, Kawakami E. Helicobacter pylori infection & immune thrombocytopenic purpura in children and adolescents: A randomized controlled trial. *Platelets.* 2015;26(4):336-41.
 73. Suzuki T, Matsushima M, Masui A, Watanabe K, Takagi A, Ogawa Y, et al. Effect of Helicobacter pylori eradication in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura-a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(6):1265-70.

74. Kim TO, Grimes AB, Kirk S, Arulselvan A, Lambert MP, Grace RF, et al. Association of a positive direct antiglobulin test with chronic immune thrombocytopenia and use of second line therapies in children: A multi-institutional review. *Am J Hematol*. 2019;94(4):461-6.
75. Olmsted T, Grimes A, Lambert MP, Grace RF, Kirk SE, Despotovic JM. Positive Direct Antiglobulin Test Predicts Development of Chronic Immune Thrombocytopenia and Treatment with Second Line Therapy in Pediatric ITP Patients. *Blood*. 2017;130(Supplement 1):2328-.
76. Mithoowani S, Arnold DM. First-Line Therapy for Immune Thrombocytopenia. *Hamostaseologie*. 2019;39(3):259-65.
77. Shahgholi E, Vosough P, Sotoudeh K, Arjomandi K, Ansari S, Salehi S, et al. Intravenous immune globulin versus intravenous anti-D immune globulin for the treatment of acute immune thrombocytopenic purpura. *Indian J Pediatr*. 2008;75(12):1231-5.
78. Tamminga R, Berchtold W, Bruin M, Buchanan GR, Kühne T. Possible lower rate of chronic ITP after IVIG for acute childhood ITP an analysis from registry I of the Intercontinental Cooperative ITP Study Group (ICIS). *Br J Haematol*. 2009;146(2):180-4.
79. Bruin M, Bierings M, Uiterwaal C, Révész T, Bode L, Wiesman ME, et al. Platelet count, previous infection and FCGR2B genotype predict development of chronic disease in newly diagnosed idiopathic thrombocytopenia in childhood: results of a prospective study. *Br J Haematol*. 2004;127(5):561-7.
80. Celik M, Bulbul A, Aydogan G, Tugcu D, Can E, Uslu S, et al. Comparison of anti-D immunoglobulin, methylprednisolone, or intravenous immunoglobulin therapy in newly diagnosed pediatric immune thrombocytopenic purpura. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2013;35(2):228-33.
81. Yildiz I, Ozdemir N, Celkan T, Soylu S, Karaman S, Canbolat A, et al. Initial Management of Childhood Acute Immune Thrombocytopenia: Single-Center Experience of 32 Years. *Pediatr Hematol Oncol*. 2015;32(6):406-14.
82. Koçak U, Aral YZ, Kaya Z, Oztürk G, Gürsel T. Evaluation of clinical characteristics, diagnosis and management in childhood immune

- thrombocytopenic purpura: a single center's experience. *Turk J Pediatr.* 2007;49(3):250-5.
83. Ancona KG, Parker RI, Atlas MP, Prakash D. Randomized trial of high-dose methylprednisolone versus intravenous immunoglobulin for the treatment of acute idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2002;24(7):540-4.
 84. Guo Y, Tian X, Wang X, Xiao Z. Adverse Effects of Immunoglobulin Therapy. *Frontiers in Immunology.* 2018;9(1299).
 85. Generali JA, Cada DJ. Dexamethasone: idiopathic thrombocytopenic purpura in children and adolescents. *Hosp Pharm.* 2013;48(2):108-10.
 86. Hedlund-Treutiger I, Henter JI, Elinder G. Randomized study of IVIg and high-dose dexamethasone therapy for children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2003;25(2):139-44.
 87. Treutiger I, Rajantie J, Zeller B, Elinder G, Rosthøj S, Group NIW. Initial management of children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in the Nordic countries. *Acta Paediatr.* 2006;95(6):726-31.