



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BURSA YÜKSEK İHTİSAS SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İMMÜN TROMBOSİTOPENİK PURPURA
TANILI HASTALARIN KLİNİK VE
LABORATUVAR BULGULARINA GÖRE
TEDAVİ YÖNTEMLERİNİN İNCELENMESİ

Dr. Özgün SALTÜRK KAYA

Tıpta Uzmanlık Tezi





T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BURSA YÜKSEK İHTİSAS SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İMMÜN TROMBOSİTOPENİK PURPURA
TANILI HASTALARIN KLİNİK VE
LABORATUVAR BULGULARINA GÖRE
TEDAVİ YÖNTEMLERİNİN İNCELENMESİ

Dr. zgn SALTÜRK KAYA

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Betül ORHANER
Tıpta Uzmanlık Tezi

BURSA/2021

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	ii
TABLO LİSTESİ.....	i
GRAFİK LİSTESİ.....	i
ŞEKİL LİSTESİ.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	iii
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
BULGULAR.....	33
TARTIŞMA.....	40
SONUÇLAR.....	47
KAYNAKLAR.....	48
ÖZGEÇMİŞ.....	58
EKLER.....	59

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca değerli fikirleriyle bana yol gösteren, bilgi ve tecrübelerini aktaran kıymetli hocalarım Prof. Dr. Betül ORHANER, Doç. Dr. Kaan DEMİRÖREN, Doç. Dr. Murat TUTANÇ, Doç. Dr. Arzu EKİCİ, Doç. Dr. Arzu AKDAĞ, Doç. Dr. Elif GÜLER KAZANCI, Doç. Dr. Özlem KARA, Doç. Dr. Mehmet Nevzat ÇİZMECİ, Doç. Dr. İpek GÜNEY VARAL, Doç. Dr. Pelin DOĞAN ve Doç. Dr. Eren ÇAĞAN' a

Tez konusunun belirlenmesinden tezin son aşamasına gelene kadar bana yol gösteren, değerli vaktini ayırarak destek ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Betül ORHANER' e,

Asistanlığım süresince gece gündüz fark etmeden ulaşabildiğim, bilgi ve fikirleriyle desteklerini hissettiğim, kıymetli başasistanlarımız Uzm. Dr. Nevin KILIÇ ve Uzm. Dr. Muharrem BOSTANCI' ya,

Basit bir idrar tahlili ile nadir vakalara tanı koymakta üstüne tanımadığımız kıymetli abimiz Uzm. Dr. Okan AKACI' ya, zor vakaları yönetmeyi öğrendiğim Uzm. Dr. Arzu OTO' ya, diğer yan dalları tanımamızı sağlayan ve bilgilerini bizimle paylaşan Uzm. Dr. Hanife Ayşegül ARSOY, Uzm. Dr. Cengiz HAVALI, Uzm. Dr. Sevil DORUM, Uzm. Dr. Hamide MELEK, Uzm. Dr. Havva Hasret DEMİR ve tüm pediatri uzmanlarımıza,

Acile servis ve yoğun bakım ünitelerimizde gece gündüz ulaşabildiğimiz desteğini ve bilgilerini bizden esirgemeyen kıymetli hocam Prof. Dr. Mete KAYA, Uzm. Dr. Esra ÖZÇAKIR ve asistanlık sürecini birlikte paylaştığımız tüm çocuk cerrahi asistanlarımıza,

Zorlu asistanlık hayatında tanışma fırsatı yakaladığım, can dostlarım, acı tatlı pek çok anıyı ve nöbeti paylaştığım, asistanlık eğitimimde büyük katkıları olan canım kıdemlilerim Uzm. Dr. Fatma Gül KILAVUZ ve Uzm. Dr. Seher AKARKEN' e

Her koşulda yanımda olan ve desteğini esirgemeyen annem, babam ve kardeşime,

Birlikte büyüdüğüm, öğrencilik yıllarımı paylaştığım, kendi yaşadığı zorlu asistanlık sürecinde bile bana destek olan eşim Dr. Ali Ömer KAYA' ya

Sonsuz Teşekkürler

Dr. Özgün SALTÜRK KAYA

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ANA: Anti Nükleer Antikor

ASH: American Society of Hematology (Amerikan Hematoloji Grubu)

ASPHO: American Society of Pediatric Hematology/Oncology (Amerikan Pediatrik Onkoloji Grubu)

BSH: British Society for Haematology (İngiliz Hematoloji Grubu)

CMV: Cytomegalovirus (Sitomegalovirüs)

DIC: Dissemine İntravasküler Koagülasyon

EBNA: Epstein-Barr Nuclear Antigen (EB- nükleer antijeni)

EBV: Epstein-Barr Virüs

GİS: Gastrointestinal Sistem

HIV: Human Immunodeficiency Virus (İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü)

HÜS: Hemolitik Üremik Sendrom

ICIS: Intercontinental Childhood ITP Study Group (Kıtalararası İTP Çalışma Grubu)

ITP: İmmün (İdiyopatik) Trombositopenik Purpura

IVIG: İntravenöz İmmünglobulin

MPV: Mean platelet volüme (Ortalama Trombosit Volümü)

NK: Natural Killer Cells (Doğal Öldürücü Hücreler)

SLE: Sistemik Lupus Eritematozus

THNG: Türk Hematoloji Network Grup

TPO: Trombopoietin

TPO-RA: Trombopoietin Reseptör Agonisti

ÜSYE: Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu

vWF: von Willebrand faktör

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Çocuklarda trombositopeninin patofizyolojik sınıflaması

Tablo 2. Kalıtsal trombosit hastalıklarının sınıflandırılması

Tablo 3. Trombositopeniye yaklaşım algoritması

Tablo 4. İTP tedavi özeti

Tablo 5. İTP tanılı hastaların demografik özellikleri

Tablo 6. İtp tanılı hastaların başvuru şikayetleri

Tablo 7. İTP tanılı hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası trombosit değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 8. İTP hastalarına uygulanan tedaviler

Tablo 9. IVIG tedavisi alan İTP hastalarının IVIG doz dağılımları

Tablo 10. KİA yapılan İTP tanılı hastalar

Tablo 11. Kortikosteroid tedavisi alan İTP hastalarının kortikosteroid dozlarına göre karşılaştırılması

Tablo 12. Sekonder trombositopeni nedeni ile takip edilen hastaların etiyolojik değerlendirilmesi

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1. İTP tanılı hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası trombosit değerlerinin karşılaştırılması



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Trombositlerin hemostaz ve tromboz mekanizması

Şekil 2. Vasküler yaralanmada oluşan hemostatik yanıt

Şekil 3. İTP’ de immün yanıt

Şekil 4. Rituksimab Etki Mekanizması

Şekil 5. Trombopoietin (TPO) ve trombopoietin reseptör agonistlerinin (TPO-RA) hücresel etki mekanizmaları



ÖZET

Amaç: İmmün trombositopenik purpura (İTP) tanısı anamnez, klinik ve laboratuvar verilerin birleştirilmesi sonrası, diğer tanılar dışlandıktan sonra koyulur. Hastanemiz Çocuk Hematoloji servisine İTP tanısı alan çocuk hastalar yatmaktadır. Klinik ve laboratuvar bulgularına göre klinik seyirleri değişiklik göstermektedir. Çalışmamızın amacı, son 5 yılda Çocuk Hematoloji polikliniğimize başvurmuş ve servise yatırılmış İTP tanılı çocuk hastalarımızın klinik ve laboratuvar verileri ile uygulanan tanı ve tedavi protokollerinin sonuçlarını değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız retrospektif bir çalışma olarak dizayn edilmiştir. 01.01.2016-15.07.2020 tarihleri arasında Çocuk Hematoloji Servisine yatışı yapılan İTP tanısı ile takip edilen 135 hasta, hastanemiz bilgisayar sisteminden geriye yönelik incelenerek, demografik verileri, tanı özellikleri ve tedavi cevapları karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmamızda, trombositopeni nedeni ile servise yatırılan veya poliklinikte takip edilen 296 hasta incelendi ve 135 hasta İTP tanısı alırken, 161 hasta sekonder trombositopeni nedeni ile tetkik edildi.

Sonuç: Çalışmamıza dahil edilen hastalarımızın, fizik muayene bulguları değişkenlik göstermektedir. Tedavi edilmesi gereken vakalarda, birincil tedavi seçeneği intravenöz immunglobulin (IVIG), IVIG tedavisine cevapsızlık durumunda kemik iliği aspirasyonu (KİA) ile ek hastalıklar ve akut lösemi vs. malignite dışlanarak kortikosteroid kullanılmaktadır. IVIG ve kortikosteroid tedavilerine yanıt alınamayan hastalarda ikincil tedavi seçeneği olarak rituksimab kullanıldı ve splenektomi yapıldı.

Anahtar Kelimeler: immün; trombositopeni; tedavi; trombosit; purpura

ABSTRACT

Purpose: Immune thrombocytopenic purpura (ITP) is diagnosed by the history, clinical and laboratory data. The pediatric patients diagnosed with ITP admitted to Pediatric Hematology Service in our hospital. Our patients were evaluated according to their clinical and laboratory findings to compare treatment protocols of our pediatric patients admitted to our pediatric hematology service in the last 4,5 years examined in our hospital.

Materials and Methods: Our study was designed as a retrospective study. The treatment methods of 135 patients who were admitted to the Pediatric Hematology Service between 1.01.2016 and 15.07.2020, who met the ITP diagnostic criteria were compared retrospectively in our hospital computer system.

Results: In our study, 296 patients who were hospitalized due to thrombocytopenia were examined and 135 patients were diagnosed with ITP and 161 patients were investigated for secondary thrombocytopenia.

Conclusion: The most important factor in the diagnosis of ITP disease is anamnesis. Physical examination findings may vary between patients. Life-threatening bleeding due to ITP was extremely rare in the pediatric patient group. If there are no contraindication during the treatment phase, the first option is IVIG followed by corticosteroids after bone marrow examination. Although the cost of IVIG treatment is high, it is usually used before corticosteroid therapy.

Key Words: immune, thrombocytopenia, treatment, thrombocyte, purpura

GİRİŞ VE AMAÇ

İmmün trombositopenik purpura (İTP), çocuk ve erişkinlerde trombositopeni ile karakterize, trombositopeniye neden olabilecek diğer hastalıkların dışlanması ile tanısı koyulan otoimmün bir hastalıktır. İTP klinik bir tanıdır. Laboratuvar bulguları ile tanı desteklenir. Çocuklarda genellikle bir enfeksiyon veya aşılama sonrası akut olarak ortaya çıkar, 6 ay içerisinde kendiliğinden düzelme eğilimindedir. Erişkinlerde ise genellikle kronik bir hastalıktır [1].

Hastalık sıklıkla geçici olduğundan gerçek sıklığı bilinmemekle birlikte, Kuzey Amerika çalışmalarında, 1-14 yaş grubunda yılda 8/100.000 çocuk olarak verilmektedir [2]. Kurata ve ark. [3] son yıllarda yaptığı çalışmada ise çocuklarda sıklığının 1,9/100.00 olduğu, 2-5 yaş arasında tepe yaptığı, 4 yaşın altında daha fazla erkek çocuklarda olduğu gösterilmiştir.

Tanı aşamasında anamnez çok önemlidir. Hastaya son üç haftada geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) varlığı, ilaç kullanımı ve uygulanan aşılar sorulmalı, ailevi hastalıklar ve travmaya maruz kalınan aktivite öyküsü mutlaka sorgulanmalıdır [4].

Çocukluk çağında akut İTP, sıklıkla viral enfeksiyonlara sekonder gelişir [5, 6]. İTP tanısı almış çocuk hastaların üçte ikisinde, viral bir etken saptanmış ve tanımlanmıştır. Tanımlanan etkenin antijenleri ile hastanın kendi antijenleri arasındaki moleküler benzerlik dikkat çekmektedir [7]. İTP patogenezi hala dünya çapında aydınlatılması beklenen bir konudur [8].

Çocuklarda İTP, genellikle akut seyrederek ve %80-90 şifa ile sonuçlanır [9]. Trombositopeni 12 ayı geçer ise kronik İTP olarak tanımlanır. Rekkürren İTP ise kronik İTP nin bir formu olarak değerlendirilir ve çocuklarda 6-12 aylık sürede trombositopeni atakları ile seyrederek. Çocuklarda prevalansı % 1-4 olarak belirlenmiştir [6].

İTP tanısını koyabilmek için tam kan sayımında trombosit sayısının düşük olması gereklidir. Yalancı trombositopeni tanısını dışlamak için periferik yayma yapılarak trombosit miktarı, boyutları ve kümelenme durumları incelenmelidir [1].

Kortikosteroidlerle tedavisi planlanan çocuk hastalar için ise daha ileri tetkik olarak, lösemi gibi hematolojik maligniteleri dışlamak için kemik iliği aspirasyonu yapılması önerilir [10].

İTP tanısı almış hastaların tedavi yönetimi çeşitli protokollerle belirlenmiştir. Aktif şikayeti olmayan ve fizik muayenesinde kanama bulgusu olmayan çocuk hastalar için izlem önerilmektedir. Islak purpura veya hayatı tehdit eden kanama gibi şikayetleri olan çocuk hastalar için ise sıklıkla IVIG ve kortikosteroid kullanılmakla beraber kronikleşen vakalarda trombopoietin reseptör agonistleri, rituksimab, deksametazon, splenektomi ve immünosupresanlar kullanılmaktadır [11].

Çalışmamıza İTP tanılı, ek hastalık öyküsü ve devamlı ilaç kullanımı olmayan hastalar dahil edilmiştir. İTP nedeni ile yatırılan hastaların tanı ve tedavi yönetimindeki basamaklar incelenerek analiz edilmiştir. Kullanılan tedavi yöntemleri değerlendirilmiştir.

GENEL BİLGİLER

TANIMLAR

Trombositler, megakaryositlerin sitoplazmasından oluşan küçük parçacıklardır. Çapı 2-4 pikometre, hacmi 5-8 fl arasında, bikonveks, çekirdeksiz hücrelerdir. Trombositlerin üretimi kemik iliğinde özellikle hipoksiye sekonder olarak olur. Trombositler genellikle üretimden 5-9 gün sonra, dalak ve karaciğerde fagositoz yoluyla Kupffer hücreleri tarafından hızlı bir şekilde yıkılırlar.

Trombosit üreten ana hücre megakaryoblasttır. Megakaryopoiezis (hematopoietik kök hücrenin olgun megakaryositlere dönüşmesi) ve trombopoiezis (megakaryositlerden trombositlerin üretilmesi) değişik transkripsiyon faktörleri ve hematopoietik büyüme faktörleri tarafından düzenlenir. Tüm trombositlerin 2/3'ü dolaşımda, 1/3'ü dalakta bulunur. Ortalama trombosit volümü (MPV) $8.9 \pm 1.5 \mu\text{m}^3$ 'dür. Ancak trombositler, yaşlandıkça parçalanır ya da granül içeriklerini ve membran proteinlerini kaybetmelerine bağlı küçülürler. İTP gibi trombosit yıkımının arttığı durumlarda ise, periferik kanda büyük trombositler görülür.

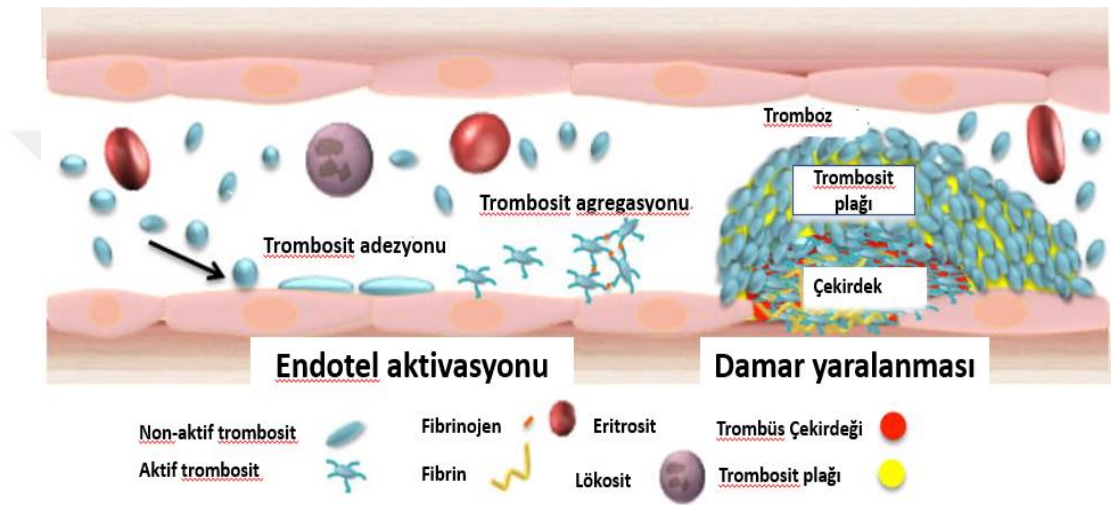
Trombositopeni hafif ($100-150.000/\text{mm}^3$), orta ($50-100.000/\text{mm}^3$) ve ağır ($<50.000/\text{mm}^3$) olmak üzere sınıflandırılabilir [12]. EDTA'lı tüp örneklerinde trombositlerin in vitro aglütinasyonu sonucu psödotrombositopeni görülebilir. Kanama belirtileri olmadan laboratuvar testlerinde rastgele saptanmış trombositopeni, mutlaka periferik yayma ile teyit edilmelidir.

Trombosit Fonksiyonları

Trombositlerin inflamasyon, ateroskleroz, antimikrobiyal konak savunması ve anjiogenez gibi önemli süreçlere katkısı olmasına rağmen, en önemli fonksiyonu hemostazdır. Trombositler, küçük damar yaralanmalarında kanamanın durdurulmasında ve pıhtı oluşmasında görev alır. Hemostaz, vücutta gereken yerde ve gereken miktarda fibrin oluşumunu sağlayan süreçtir. Bu süre, primer ve sekonder hemostaz diye ikiye ayrılarak incelenir. Primer hemostaz bozuklukları (trombositler ve vasküler nedenlere bağlı) ve sekonder hemostaz hastalıkları (başlıca koagülasyon sistem anormallikleri) arasındaki ayırıcı tanıda öykü ve fizik muayene önem taşır.

Trombositopeni veya trombosit fonksiyon bozukluklarında peteşi, purpura ve yüzeysel mukökutanöz kanamalar olur. Sekonder hemostaz bozukluklarında ise hemartroz ve hematoma gibi derin doku kanamaları ön plandadır.

Hemostaz mekanizmasının temelinde trombositlerin adezyonu (yapışması) , şekil değişikliği, salınım reaksiyonu, agregasyonu ve prokoagülan aktiviteleri rol alır (Şekil 1) [13].



Şekil 1: Trombositlerin hemostaz ve tromboz mekanizması

Birincil hemostaz, damarın hasarlanan yerinde trombosit tıkaçının oluştuğu olaya verilen isimdir. Hasarı izleyen saniyeler içerisinde gelişir. Esas olarak kapillerlerden, küçük arteriol ve venüllerden kan kaybının durdurulması bakımından önem taşır. Damar hasarını izleyen ilk saniyeler içinde trombositler endotel altında bulunan kollajen fibrillerine kollajen reseptörleri ile yapışır. Bu reseptörler glikoprotein (Gp) Ia/IIa ve GpVI olup integrin ailesinin üyelerindendir. Kollajene bağlanan GpVI, Fragment crystalline (Fc) reseptörü üzerinden trombositleri aktive eden sinyal gönderir. Trombositlerin kollajen ile olan bu bağlantısı, yapışkan özellikte bir protein olan von Willebrand faktörü (vWF) ile sağlam hale getirilir ve böylece damar lümeni içinde var olan yüksek akış kuvvetine rağmen damar duvarına

bağlı halde kalabilir. vWF bu bağlanmayı bir trombosit reseptörü olan GpIb/IX ile kollajen lifleri arasında köprü oluşturarak yapar [14].

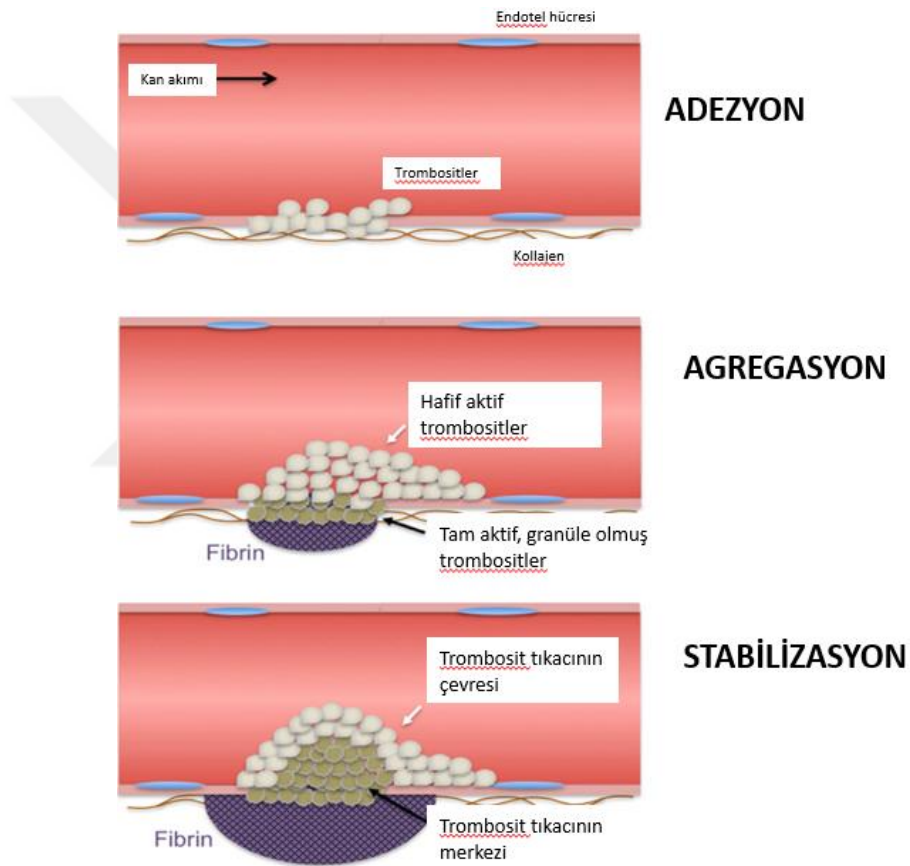
Damar duvarı elemanlarına yapışmayı (adezyon) izleyen saniyeler içinde trombositler şekil değiştirir, hücre küresel hale gelirken uzun ve ince psödopodlar oluşturur. Şekil değişikliği trombosit içindeki ögelerin yeniden düzenlenmesi aşamasıdır. Bu aşamada, mikrofibrillerin kasılması ile trombositin salgılaması kolaylaşır. Bu mikrofibrillerin daha sonra yeniden biçimlenmesi ve kasılması ise pıhtı retraksiyonunu sağlar. Pıhtı retraksiyonu ile trombosit tıkaçı sağlam hale gelir [15].

Yapışmış ve aktive olmuş trombosit, içindeki granüllerden bazı maddeleri dışarıya salar. Bunlar: adenzin difosfat, faktör Va, trombospondin, vWF, fibronektin, fibrinojen, heparinaz ve tromboksan A2 (TXA2)'dir [16]. TXA2, trombosit aktivasyonunu ve sekresyonunu uyarır. Buna karşılık endotel hücresi ürünü prostasiklin, trombosit aktivasyonunu baskılar. Trombosit aktive etme potansiyeli olan ajanlar bir yüzey reseptörüne bağlanır ve bir dizi sinyal olayını başlatır. Sinyal gönderme kalsiyum akımını, hücre iskeletinde ve görünümde şekil değiştirme, iplikli ayakların oluşması ve granül salınımını başlatır. Bu değişiklikler trombositlerin damar içinde kümecikler oluşturması ile sonlanır [17].

ADP ve TXA2 damar hasarı olan noktalarda geçici ve yerel olarak trombosit agregasyonu başlatan maddelerdir. Karmaşık bazı etkileşimlerden sonra sonuç olarak GPIIb-IIIa kompleksi aktive edilir ve bu da fibrinojenin bağlanmasına ve trombosit agregasyonuna yol açar. Bir dimer olarak fibrinojen komşu trombositler arasında doğrudan köprüler oluşturur (Şekil 2) [18].

Kapillerlerde lokal vazokonstriksiyon ile birlikte trombosit agregasyonu, hemostazın sağlanması için genellikle yeterlidir. Fakat daha büyük damar yaralanmalarında mekanik kuvvetlerin etkisiyle trombosit tıkaçının yer değiştirmemesi için fibrin ile kuvvetlendirilmesi gereklidir. Trombositlerin kendileri yüzeylerinde güçlü prokoagülan aktiviteler oluşturarak tıkaçın pekişmesine katkıda bulunurlar. Trombosit agregasyonunu izleyen saniyeler içinde membran fosfolipidlerinde yeniden örgütlenme başlar. Normalde trombosit membranının iç lipid tabakasında yer alan, hidrofobik ve negatif yüklü olan fosfatidil serin ve

fosfatidil kolin, membranın dış tabakasında aktifleşir. Özellikle K vitaminine bağımlı olan bir dizi pıhtılaşma faktörü bu fosfolipidlere bağlanır. Diğer pıhtılaşma faktörleri de (fibrinojen, FV, VIII ve IX) reseptörleri aracılığıyla trombositlere bağlanır. Böylece hasarlı damar bölgesinde trombositlerin yüzeyinde toplanmış pıhtılaşma faktörlerinin, birbirleriyle etkileşimleri kolaylaşır ve bunun yerel kalması sağlanır. Ayrıca bir arada toplu bulunan bu pıhtılaşma faktörleri doğal antikoagülan olan antitrombin III ve protein C'nin etkisinden de korunmuş olurlar [19].



Şekil 2: Vasküler yaralanmada oluşan hemostatik yanıt

Trombositlerin prokoagulan aktivitesi daha az oranda FXI ve kontakt yolla da gerçekleşir. Sekonder hemostaz, plazma pıhtılaşma sistemi reaksiyonlarını kapsar ve sonuçta fibrin oluşur. Bunun tamamlanması birkaç dakika alır. Oluşmuş olan fibrin lifleri birincil hemostaz tıkaçının oluşmasını artırır. Sekonder hemostaz daha büyük damarlarda, hasarı izleyen saatler içerisinde kan kaybının önlenmesini sağlar [20].

Ayrı olarak bahsedilmiş olsa da aslında bu iki tip hemostaz birbiri ile yakın bir ilişkidir. Örneğin, aktive olmuş trombositler plazmada pıhtılaşmayı hızlandırırlar, bunun sonucu ortaya çıkan trombin, trombosit aktivasyonuna neden olur. Dolaşımın arter alanında var olan yüksek kan basıncı nedeniyle, damar hasarı oluştuğunda kan kaybının önlenmesi için sağlam, anında ve tamamen yerel olarak oluşan bir pıhtı yanıtı gereklidir. Bu pıhtı damarda kanın akımını olumsuz olarak etkilememelidir. Pıhtılaşma yanıtının hasarlı bölge etrafında istenmeyen trombüs oluşturmalarını engelleyen sistemlerde, sistemik antikoagulan ve fibrinolitikler görev alır [15, 21].

Trombositopeni

Trombositopeni, plazmadaki trombosit sayısının $150.000/\text{mm}^3$ 'in altında olmasıdır. Normal trombosit sayısı $150.000-400.000/\text{mm}^3$ 'tür [22]. Trombositopeninin etiyolojisinde trombositlerin kemik iliğinde yetersiz yapımı, aşırı yıkımı veya dalakta aşırı göllenme yer alır.

Trombositopenik hastalarda hafif travmalardan sonra veya kendiliğinden kanamalar görülebilir. Trombosit sayısı $50.000/\text{mm}^3$ 'in altına indiğinde genellikle klinik belirti verir. Trombosit sayısı $20.000/\text{mm}^3$ 'in altına düştüğünde ise kendiliğinden burun ve diş eti kanamaları olabilir. Adolesan kız hastalarda menstrüel kanamalar yoğundur ve uzun sürebilir. $10.000/\text{mm}^3$ 'in altındaki trombosit değerlerinde ise hayatı tehdit edici ciddi kanamalar görülebilir. Klinik olarak trombositopenilerde mukokutanöz kanamalar ortaya çıkar. Trombositopeni veya trombosit fonksiyon bozukluklarında peteşi, purpura, ekimoz, epistaksis, menoraji, hematüri, gastrointestinal kanama ve nadiren intrakraniyal kanama görülür [23].

İTP yaş, cinsiyet ve ırk gözetmeden herkesi etkileyebilen hematolojik bir hastalıktır. Hastalığın etiyolojisi halen net değildir. İdiyopatik trombositopenik purpura olarak bilinen hastalık günümüzde ' İmmün Trombositopeni ' veya ' İmmün

Trombositopenik Purpura ' olarak adlandırılmaktadır. İTP, trombosit membranı üzerindeki otoantikor veya immün kompleks birikimlerinin neden olduğu dolaşımdaki trombositlerin aşırı yıkımı ile oluşan otoimmün bir hastalıktır [24].

Purpura, “mor” anlamına gelen Latince kökenli bir kelime olup cilt altına kanamanın neden olduğu kırmızımsı-morumsu lezyonları belirtmektedir. İTP ilk olarak 1735'te ‘Morbus Maculosus Hemorrhagicus’ adıyla P.G. Werlhof tarafından tanımlanmıştır [25]. Çocuklardaki edinsel trombositopeninin en sık nedenidir. Periferik yaymada irili ufaklı trombositler izlenebilir. Küçük trombositler yapımın azaldığını, büyük trombositlerse yapımın arttığını gösterir. Kemik iliğinde genellikle megakaryositler artmıştır.

İTP tanıdan itibaren geçen süreye göre tanımlanır [26];

Akut İTP: Tanı sonrası 6 aylık süreden uzun sürmeyen İTP grubu olarak tanımlanır.

Persistan İTP: Tanı sonrası 6 ay ile 12 ay arasında ataklar şeklinde seyreden ve spontan olarak remisyona girmeyen İTP olarak tanımlanır.

Kronik İTP: Tanı sonrası 12 aydan uzun süren İTP olarak tanımlanır.

İTP etyolojik olarak 2 sınıfa ayrılır [27];

Birincil (Primer) İTP: Tek başına trombositopeni ile seyreden otoimmün bir hastalıktır. Primer İTP teşhisi ekartasyon tanısıdır.

İkincil (Sekonder) İTP: Primer İTP dışında kalan grubu kapsar. Etiyolojisine ait altta yatan bir hastalık mevcuttur.

EPİDEMİYOLOJİ

Pediyatrik İTP' de sıklıkla kendiliğinden düzelme görülmekte iken, erişkin grupta İTP kronikleşme eğilimindedir. Çocukluk çağında sık görülen akut İTP; yaklaşık 4-5/100.000 çocuk/yıl insidansa sahiptir [22]. Kronik İTP' nin tahmini insidansı yılda 0,46/100.000' dir [28]. Çocukların büyük çoğunluğunun tedaviye ihtiyacı yoktur ve vakaların %80-85' i 6 ay içerisinde kendiliğinden düzelme gösterir. %15 -20 'si ise kronik İTP olarak devam eder [29].

Akut İTP, sıklıkla 2-4 yaş arasında ortaya çıkar ve genellikle akut viral enfeksiyonlardan sonra gelişir. Mevsimsel bir seyri vardır, kış ve ilkbaharın erken dönemlerinde daha sıktır, ırk ve cinsiyet farkı belirgin değildir [30]. Bölge ve nüfusa göre İTP'nin cinsiyet ile ilişkisi değişkenlik göstermektedir.

İskandinav ülkelerinde İTP tanısı almış, 285 erkek ve 221 kızdan oluşan bir çalışmada, çocukların %78' inin 0-7 yaş arasında olduğu, median yaşı 4 olduğu saptanmıştır. 0-7 yaş arasında erkek hastaların oranı %58 olarak gözlenmiştir. Genç yaş grubu olarak tanımlanan 8-14 yaş aralığında ise cinsiyet oranları eşit izlenmiştir. 8-14 yaş grubunda kronik İTP eğilimi, 7 yaş ve daha küçük çocuklara göre daha fazla bulunmuştur [31].

Çin'in Henan eyaletinde üçüncü basamak bir hastanede, İTP tanılı 63 çocuğun dahil edildiği bir çalışmada, %63'ü akut İTP, %27'si kronik İTP tanısı almıştır. Kronik İTP hastalarının %58,8'i, akut İTP hastalarının %52,2'si erkek cinsiyete sahip olduğu ve akut İTP hastalarının %73,9'nda, kronik İTP hastalarının %64,7'sinde viral enfeksiyon öyküsü tespit edilmiştir [32].

Pakistan'ın Karaçi şehrindeki Ağa Han Üniversitesi Hastanesi'nde 0-15 yaş arasında olan İTP tanılı 95 çocuğun dahil edildiği bir çalışmada 45 erkek (%47,3), 50 kız (%52,7) vaka ile kız cinsiyette daha sık görülmüştür. Etiyolojide ise 95 hastanın, 34 (%35,8) 'ünde viral enfeksiyon saptanmıştır. Klinik tablolara göre 81 hastada (%85,3) ekimoz, 75 hastada (%79) peteşiyal döküntü, 23 hastada (%24) burun kanaması şikayetlerinin olduğu bildirilmiştir. Başvuru anında medyan trombosit sayısı 5.000/mm³ 'di. 7 hastada (%7,4) spontan iyileşme görülmüştür. 24 hasta (%25,2) intravenöz immünglobulin G (IVIG) tedavisi almış ve 19 hasta (%20) tam

yanıt göstermiştir. 32 hasta (%33,7) IVIG tedavisine yanıt vermemiş ve 5 hasta (%5,3) kronik İTP tanısı almıştır [33].

ETİYOLOJİ VE AYIRICI TANI

Akut İTP, ekartasyon teşhisi olarak tanımlanır ve trombositopeniye neden olan bir hastalık bulunmaz. İTP' nin, trombositopeni ile seyreden hastalıklardan ayırıcı tanısı mutlaka yapılmalıdır (Tablo 1). Bir çocukta beklenmedik trombositopeni tespit edildiği zaman ilk olarak laboratuvar hatası ve psödotrombositopeni dışlanmalıdır. Anemi, lökositoz, lökopeni veya anormal lökosit morfolojisi varsa akut lösemi, aplastik anemi, miyelodisplazi, lenfoma ve kemik iliğine metastaz yapan malign hastalıkların dışlanması için kemik iliği aspirasyon incelemesi yapılması gereklidir.

Akut İTP, çocukluk çağında sıklıkla görülür. Enfeksiyon sonrası gelişen İTP olgularında en sık neden, özgül olmayan üst solunum yolu enfeksiyonları ve diğer viral enfeksiyonlardır. Vakaların yaklaşık 2/3'ünde başlangıçtan önce, çoğu vakada en sık respiratuar sistemle ilgili olmakla beraber, non-spesifik viral enfeksiyon; bir grupta da spesifik viral bir hastalık veya canlı virüs aşısı ile aşılama öyküsü vardır. Viral ya da bakteriyel antijenler ile hastanın trombosit antijenleri arasındaki moleküler benzerliğin otoantikor üretimini başlattığı ve trombositopeniyi tetiklediği düşünülmektedir [34].

Akut İTP' yi başlatan viral enfeksiyonla hastalığın başlangıcı arasında birkaç günle birkaç hafta arasında değişen, sıklıkla iki haftalık bir süre vardır. Etken olarak Epstein-Barr virüsü (EBV), sitomegalovirüs (CMV), parvovirüs, kızamıkçık, kabakulak ve varisella tanımlanmıştır. Tanımlanan viral etkenler arasında en sık trombositopeniye sebep olan etken EBV' dir. EBV enfeksiyonu akut seyirle sonuçlanırken, Human Immunodeficiency Virus (HIV; İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü), HCV, Helikobakter pylori ve Dang virüsü gibi enfeksiyöz etkenler genelde kronik İTP ile ilişkilidir. İzole trombositopeni HIV' in ilk bulgusu olabilir [35, 36].

Antibiyotikler, antikonvülzanlar, nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar ve antiviraller immün trombositopeni ile ilişkilidir. Genellikle ilacın kesilmesi ile tamamen düzelme görülür. İTP tanısı koyulurken trombositopeniye neden olan ilaç

alım öyküsünün sorgulanması ve ilaca bağılı trombositopeninin ekarte edilmesi gerekir.

İlaç kullanımı trombositopeniye, trombosit yapımını bozarak veya trombosit yıkımını arttırarak neden olur. Trombosit yapımını bozarak trombositopeniye yol açan ilaçlar; kemoterapötik ilaçlar, tiazid diüretikleri, östrojen, kloramfenikoldür. Trombosit yıkımını arttıranlar ise sülfonamidler, kinin, kinidin, karbamazepin, valproik asit, heparin ve digoksindir [37, 38].

Yapılan çalışmalarda, küçük çocuklarda kızamık-kızamıkçık-kabakulak, hepatit A, suçiçeği, tetanoz-difteri-boğmaca aşılı ile İTP' nin tetiklendiği gösterilmiştir. Aşılar da gözlenen bu durum duyarlı kişilerde özgül antijenlere maruziyet ile immun stimülasyon başlaması ve trombositlere karşı var olan toleransın ortadan kalkması sonucu trombositlere karşı antikor gelişimi ile açıklanabilir [39].

Trombositopenisi olup, periferik yaymasında anormal bulgular olan bazı durumlarsa aciliyet gerektirebilir. Örneğin; olgunlaşmamış beyaz kan hücreleri enfeksiyon veya lösemiye; şistositlerin olması, hemolitik üremik sendrom (HÜS) ve trombotik trombositopenik purpura (TTP) gibi mikroanjiyopatik bir hastalığı gösterir. Koagülasyon tetkiklerinin uzaması karaciğer hastalığı veya dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) olabileceğini gösterebilir [40, 41].

Tablo 1. Çocuklarda Trombositopeninin Patofizyolojik Sınıflaması [42]

I. Trombosit yıkım artışı. Megakaryositik trombositopeniler (Kemik iliğinde megakaryositler normal veya artmıştır.)	A. İmmün Trombositopeniler	
		1. İdiopatik trombositopenik purpura 2. Sekonder trombositopeniler a. Enfeksiyözü önuyardığı (viral, bakteriyel) b. İlaça bağlı c. Posttransfüzyon purpura d. Otonimmün hemolitik anemi ile birlikte giden (Evans Sendromu) e. Sistemik lupus eritematozus ve diğer otommün hastalıklar f. Kemik iliği transplantasyonu g. İmmün yetmezlikler h. Lenfoproliferatif hastalıklar 3. Neonatal immün trombositopeniler a. Neonatal immün trombositopeni (annedeki immün trombositopeniye bağlı) b. Neonatal alloimmün trombositopeni c. Eritroblastozis fetalıs (Rh uyumsuzluğı)
III. Trombosit yapımında azalmaya bağlı- etkısız trombopoez (amegakaryositik trombositopeniler)	A. Megakaryositlerin hipoplazisi veya baskılanması	
		1. İlaçlar (klorotiazid, östrojenler, etanol, tolbutamid) 2. Konstitüsyonel trombositopeniler a. TAR (Trombositopeni ve radius yokluğu) sendromu b. Konjenital amegakaryositik trombositopeni c. Radio-ulnar sinostozla birlikte amegakaryositik trombositopeni d. Korpus kallosum ağenezisi sendromu ile birlikte trombositopeni e. Kubeella sendromu f. Trizomi 13 ve 18 3. İnefektif trombopoez a. Megaloblastik anemiler (folat ve vitamin B12 eksikliği) b. Ağır demir eksikliği anemisi c. Alfesel trombositopeniler d. Paroksizmal nokturnal hemoglobinuri 4. Kontrol mekanizması bozuklukları a. Trombopoietin eksikliği b. Şiddetli trombositopeni 5. Metabolik hastalıklar a. Metil malonik asidemi b. Ketonik glisinemi c. Holokarboksilaz sentetaz eksikliği d. İzovalerik asidemi e. İdiopatik hiperglisnemi 6. Kalıtsal trombosit bozuklukları a. Bernard-Soulier sendromu b. May Hegglin anomalisi ve diğer MYH-9 geni ile ilişkili hastalıklar c. Wiskott-Aldrich sendromu 7. Edinsel aplastik hastalıklar a. İdiopatik b. İlaçlara bağlı c. Radyasyon d. Viral enfeksiyonlara bağlı (Hepatitler, insan immün yetmezlik virüsü, ebstein barr virüsü.) B. Kemik iliğinin infiltrasyonu 1. Benign durumlar (osteoporoz, depo hastalıkları) 2. Malign hastalıklar a. Primer infiltrasyon: lösemiler, myelofibrozis, histiositozis, osteopetrozis b. Sekonder infiltrasyon: lenfomalar, nöroblastoma, diğer solid tümör metastazları IV. Psödotrombositopeni
II. Trombosit yıklım artışı. Megakaryositik trombositopeniler (Kemik iliğinde megakaryositler normal veya artmıştır.)	A. İmmün Trombositopeniler	
		1. İdiopatik trombositopenik purpura 2. Sekonder trombositopeniler a. Enfeksiyözü önuyardığı (viral, bakteriyel) b. İlaça bağlı c. Posttransfüzyon purpura d. Otonimmün hemolitik anemi ile birlikte giden (Evans Sendromu) e. Sistemik lupus eritematozus ve diğer otommün hastalıklar f. Kemik iliği transplantasyonu g. İmmün yetmezlikler h. Lenfoproliferatif hastalıklar 3. Neonatal immün trombositopeniler a. Neonatal immün trombositopeni (annedeki immün trombositopeniye bağlı) b. Neonatal alloimmün trombositopeni c. Eritroblastozis fetalıs (Rh uyumsuzluğı)
III. Trombosit yapımında azalmaya bağlı- etkısız trombopoez (amegakaryositik trombositopeniler)	A. Megakaryositlerin hipoplazisi veya baskılanması	
		1. İlaçlar (klorotiazid, östrojenler, etanol, tolbutamid) 2. Konstitüsyonel trombositopeniler a. TAR (Trombositopeni ve radius yokluğu) sendromu b. Konjenital amegakaryositik trombositopeni c. Radio-ulnar sinostozla birlikte amegakaryositik trombositopeni d. Korpus kallosum ağenezisi sendromu ile birlikte trombositopeni e. Kubeella sendromu f. Trizomi 13 ve 18 3. İnefektif trombopoez a. Megaloblastik anemiler (folat ve vitamin B12 eksikliği) b. Ağır demir eksikliği anemisi c. Alfesel trombositopeniler d. Paroksizmal nokturnal hemoglobinuri 4. Kontrol mekanizması bozuklukları a. Trombopoietin eksikliği b. Şiddetli trombositopeni 5. Metabolik hastalıklar a. Metil malonik asidemi b. Ketonik glisinemi c. Holokarboksilaz sentetaz eksikliği d. İzovalerik asidemi e. İdiopatik hiperglisnemi 6. Kalıtsal trombosit bozuklukları a. Bernard-Soulier sendromu b. May Hegglin anomalisi ve diğer MYH-9 geni ile ilişkili hastalıklar c. Wiskott-Aldrich sendromu 7. Edinsel aplastik hastalıklar a. İdiopatik b. İlaçlara bağlı c. Radyasyon d. Viral enfeksiyonlara bağlı (Hepatitler, insan immün yetmezlik virüsü, ebstein barr virüsü.) B. Kemik iliğinin infiltrasyonu 1. Benign durumlar (osteoporoz, depo hastalıkları) 2. Malign hastalıklar a. Primer infiltrasyon: lösemiler, myelofibrozis, histiositozis, osteopetrozis b. Sekonder infiltrasyon: lenfomalar, nöroblastoma, diğer solid tümör metastazları IV. Psödotrombositopeni
II. Trombosit yıklım artışı. Megakaryositik trombositopeniler (Kemik iliğinde megakaryositler normal veya artmıştır.)	A. İmmün Trombositopeniler	
		1. İdiopatik trombositopenik purpura 2. Sekonder trombositopeniler a. Enfeksiyözü önuyardığı (viral, bakteriyel) b. İlaça bağlı c. Posttransfüzyon purpura d. Otonimmün hemolitik anemi ile birlikte giden (Evans Sendromu) e. Sistemik lupus eritematozus ve diğer otommün hastalıklar f. Kemik iliği transplantasyonu g. İmmün yetmezlikler h. Lenfoproliferatif hastalıklar 3. Neonatal immün trombositopeniler a. Neonatal immün trombositopeni (annedeki immün trombositopeniye bağlı) b. Neonatal alloimmün trombositopeni c. Eritroblastozis fetalıs (Rh uyumsuzluğı)
III. Trombosit yapımında azalmaya bağlı- etkısız trombopoez (amegakaryositik trombositopeniler)	A. Megakaryositlerin hipoplazisi veya baskılanması	
		1. İlaçlar (klorotiazid, östrojenler, etanol, tolbutamid) 2. Konstitüsyonel trombositopeniler a. TAR (Trombositopeni ve radius yokluğu) sendromu b. Konjenital amegakaryositik trombositopeni c. Radio-ulnar sinostozla birlikte amegakaryositik trombositopeni d. Korpus kallosum ağenezisi sendromu ile birlikte trombositopeni e. Kubeella sendromu f. Trizomi 13 ve 18 3. İnefektif trombopoez a. Megaloblastik anemiler (folat ve vitamin B12 eksikliği) b. Ağır demir eksikliği anemisi c. Alfesel trombositopeniler d. Paroksizmal nokturnal hemoglobinuri 4. Kontrol mekanizması bozuklukları a. Trombopoietin eksikliği b. Şiddetli trombositopeni 5. Metabolik hastalıklar a. Metil malonik asidemi b. Ketonik glisinemi c. Holokarboksilaz sentetaz eksikliği d. İzovalerik asidemi e. İdiopatik hiperglisnemi 6. Kalıtsal trombosit bozuklukları a. Bernard-Soulier sendromu b. May Hegglin anomalisi ve diğer MYH-9 geni ile ilişkili hastalıklar c. Wiskott-Aldrich sendromu 7. Edinsel aplastik hastalıklar a. İdiopatik b. İlaçlara bağlı c. Radyasyon d. Viral enfeksiyonlara bağlı (Hepatitler, insan immün yetmezlik virüsü, ebstein barr virüsü.) B. Kemik iliğinin infiltrasyonu 1. Benign durumlar (osteoporoz, depo hastalıkları) 2. Malign hastalıklar a. Primer infiltrasyon: lösemiler, myelofibrozis, histiositozis, osteopetrozis b. Sekonder infiltrasyon: lenfomalar, nöroblastoma, diğer solid tümör metastazları IV. Psödotrombositopeni

Trombositopeni ile başvuran özellikle üç ayın altındaki çocuklarda pasif olarak geçen antikorların sebep olduğu kazanılmış alloimmün ve otoimmün trombositopeni nedenleri düşünülmeli ve annenin trombosit sayısı araştırılmalıdır. Kalıtsal trombositopeni nedenleri de İTP'yi taklit edebilmektedir. Eğer öyküde küçük yaştan beri mukokutanöz kanama öyküsü varsa familyal trombositopeniler, Wiscott-Aldrich sendromu, tip 2 von Willebrand hastalığı ve Bernard –Soulier hastalığı ayırıcı tanıda hatırlanmalıdır (Tablo 2) [43].

Kronik İTP'lerde otoimmün hastalıklar araştırılmalı ve buna yönelik Coomb's, ANA, anti-ds-DNA testleri yapılmalıdır. Sistemik lupus eritematozus (SLE), Sjögren sendromu ve antifosfolipid antikor sendromu gibi sistemik otoimmün hastalıklarda trombositopeni görülür. Tanı konmadan yıllar önce saptanan trombositopeni, SLE'nin başlangıç bulgusu olabilir. Ayrıca İTP ile otoimmün klinik ve subklinik tiroid hastalıklar (Hashimoto ve Basedow-Graves Hastalığı) arasında bir ilişki olduğu rapor edilmiştir [44]. Aynı zamanda birçok lenfoproliferatif bozukluk sekonder İTP'ye neden olabilir. Bu kategoride en sık görülen hastalık otoimmün lenfoproliferatif sendromdur. Lenfatik maligniteler, özellikle de non-Hodgkin lenfoma immün trombositopeninin bir nedeni olabilmektedir [45].

Splenomegalinin olması ise hipersplenizmi düşündürmelidir. Büyümüş dalakta trombosit göllenmesi ve yıkımı sonucunda olduğu düşünülmektedir, genellikle nötropeni ve anemi ile birlikte. Kemik iliğinde megakaryositler çok sayıdadır. Ayrıca İTP' de organomegali olması beklenmez [46, 47].

Trombositopeni ile nutrisyonel anemiler arasında ilişki olabilir. Vitamin B12 ve folat eksikliğine bağlı megaloblastik anemide trombopoezin etkilenmesiyle trombositopeni görülebilmektedir [48].

Tablo 2. Kalıtsal trombosit hastalıklarının sınıflandırılması [49]

I. Trombosit Sayı Bozuklukları	II. Ağır Trombosit Fonksiyon Bozuklukları	III. Reseptör ve Sinyal İletim Bozuklukları	IV. Trombosit Granül Bozuklukları	V. Fosfolipid Bozuklukları
1.-MYH 9 Bozuklukları -May-Hegglin Anomalisi -Sebastian Sendromu -Fechtner Sendromu -Epstein Sendromu	1. Wiskott Aldrich Sendromu	1. Trombosit Siklooksijenaz Eksikliği	A. Dense Granül Bozuklukları 1. İdiopatik Dense Granül Bozuklukları 2. Hermansky-Pudlak Sendromu 3. Chediak-Higashi Sendromu	1. Scott Sendromu
2. Konjenital Amegakaryositik Trombositopeni	2. Glanzmann Trombastenisi	2. Tromboksan Sentaz Eksikliği	B. Alfa Granül Bozuklukları 1. Gri Trombosit Sendromu 2. Paris-Toussieu/Jacobsen Sendromu 3. İdiopatik alfa ve dense granül depo havuz hastalığı	
3. Amegakaryositik Trombositopeni ile Radioulunar Sinostosis	3. Bernard Soulier Sendromu	3. Tromboksan A2 Reseptör Eksikliği		
4. Trombositopeni-Radioulunar Yokluğu Sendromu		4. ADP Reseptör Eksikliği		
5. X-Geçişli Trombositopeni ile Diseritropoez				
6. Lösemiye yatkınlık ile seyreden Trombositopeni				
7. Montreal Trombosit Sendromu				
8. Akdeniz Makrotrombositopenisi				

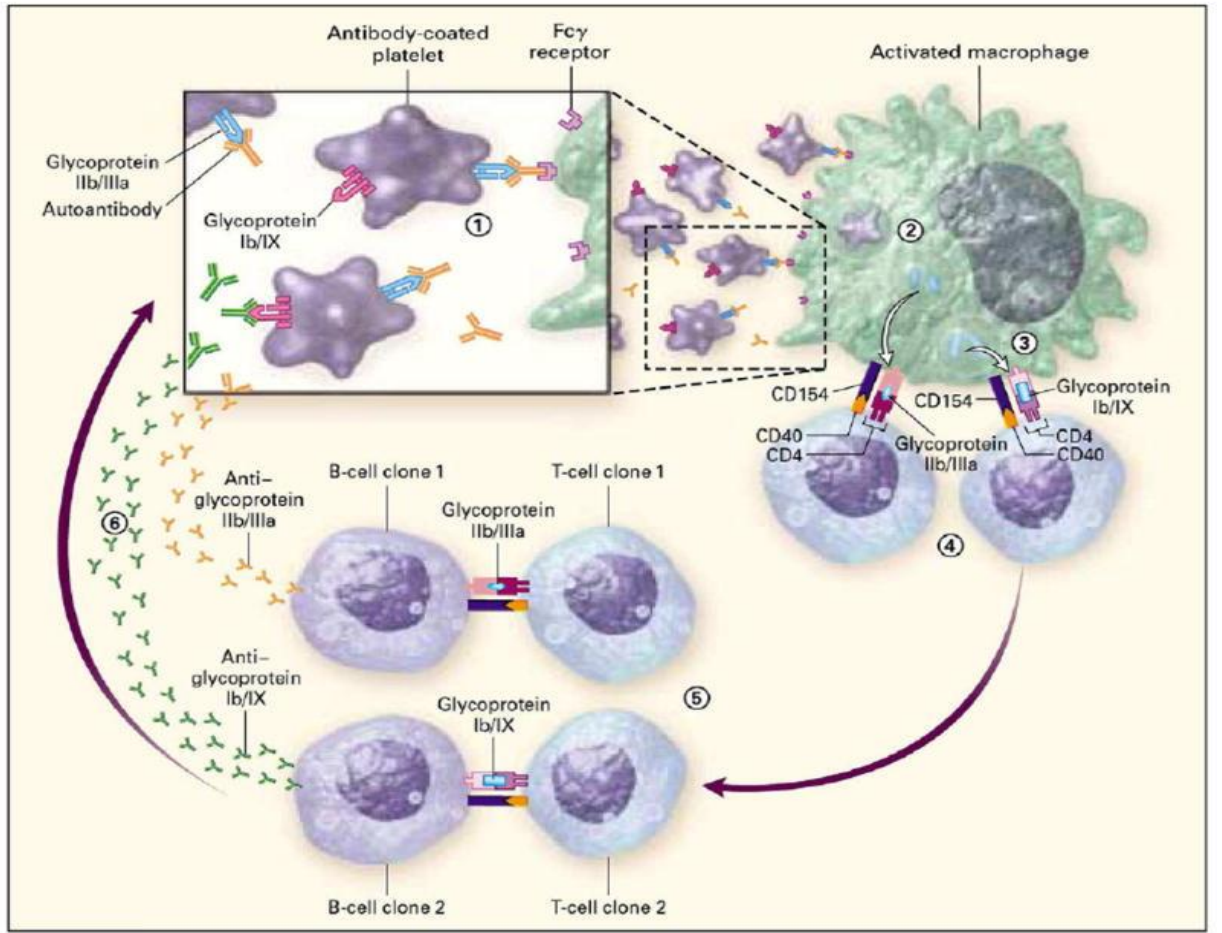
PATOFİZYOLOJİ

İTP’ de klinik bulguların sebebi dalak, kemik iliği ve karaciğer gibi organlarda trombositlerin yıkım hızının artmasıdır. Kemik iliğinde megakaryositlerin yapım hızı ile dalak gibi organlarda trombositlerin yıkım hızı arasındaki oran plazmadaki trombosit sayısını belirler [50].

İTP’de, trombositopeniye patolojik antiplatelet antikorları, bozulmuş megakaryositopoezis veya T-hücre aracılığıyla trombositlerin patolojik bir mekanizmayla hasarlanması sebep olur. Sekonder trombositopenilerin sebepleri arasında ise otoimmün hastalık, SLE, HIV, Helicobacter pylori veya altta yatan immün disregülasyon sendromları yer alır, çocuklarda nadirdir [22].

İTP’li hastaların çoğu, trombosit spesifik immünglobulin G antikorlarına sahip oldukları için, bunlar trombositlerin yüzeyinde en fazla bulunan glikoproteinler olan GPIIb / IIIa ve GP1b/IX/V' ye yönelir. Antikorlar megakaryopoezi inhibe edebilir veya trombosit apoptozisini indükleyebilir. Trombosit spesifik antikorlar genellikle enfeksiyondan 4-8 hafta sonra ortaya çıkmaktadır. Otoantikorların oluşumu, hücrel ve humoral sistemler ile düzenlenir ve kontrol edilir. İTP' de başlangıçta enfeksiyon ajanının epitopuna spesifik T hücre yanıtı oluşmaktadır. Fakat zamanla T hücreleri genişleyerek yeni T hücre klonları oluşmakta, aynı proteinin farklı bölümleri reaksiyona girerek, bu epitoplara karşı daha önceden tolerans geliştiren otoreaktif B hücrelerini uyarmaktadır. İTP üzerinde son yıllarda yapılan çalışmalar bu yolak üzerindedir (Şekil 3) [51, 52].

İTP tanılı hastalarda normalde 9 gün olan trombosit yaşam süresinin 1-4 saate kadar kısaldığı gösterilmiştir. Trombositopeniye rağmen ciddi kanamaların sık görülmemesi, antikorların trombosit yıkımına sebep olduğu fakat trombositlerin fonksiyonlarını bozmadığını düşündürmektedir [53]



Şekil 3. İTP’ de immün yanıt: 1. Trombosit yüzey antijenlerine karşı gelişen antikorların trombosit yüzeyine bağlanması 2. Antikor kaplı trombositin antijen sunan hücreye (makrofaj veya dendritik hücreler) Fc gama reseptörleri yoluyla bağlanarak, hücre içine alınıp ve parçalanması 3. Aktive protein C tarafından diğer membran glikoproteinlerinin kriptik epitop olarak yüzeye sunulması 4. T hücre aktivasyonu 5. Hücrel interaksyonu artıracak yeni peptidlerin üretilmesi 6. B hücre reseptörleri tarafından ilave trombosit antijenlerinin tanımlanarak trombosit antikor sentezinin artırılması [52].

Çocuklarda görülen İTP vakalarının çoğu 2-3 hafta öncesinde geçirilen viral enfeksiyonla veya daha az sıklıkla bakteriyel enfeksiyonla ilişkilidir. Viral enfeksiyonların trombositopeniye neden olmasının patofizyolojisinde, viral antijenlerin normal trombosit antijenleriyle çapraz reaksiyon göstermesi rol oynar. Bakteriyel enfeksiyonlarda ise, lipopolisakkarid gibi bakteriyel ürünlerin trombosit

yüzeyine yapışması ve böylece trombosit fagositozunu arttırması rol oynar [54]. Helikobakter pilori enfeksiyonu, immün değişimleri ve sitotoksin ilişkili gen A gibi bakteriyel ürünlerin aktivitelerini içeren bilinmeyen bir mekanizma ile İTP' nin gelişmesine katkıda bulunabilir [55].

Akut İTP' li hastalarda IL-4 ve IL-6 düzeylerinde düşüklük, proinflamatuvar yanıtı baskılayan Th2 yanıtını göstermektedir. Kronik İTP' de insan lökosit antijenleri (HLA) -DR+ T hücre sayısının arttığı, in vitro T hücre aktivasyonunu yansıtan IL-2, IFN- γ ve IL-10 düzeylerinin yüksekliği ile karakterize Th1 aktivasyonunun baskın olduğu gösterilmiştir. Bu durum akut ve kronik İTP patogeneğinde farklı mekanizmaların rol oynadığı görüşünü desteklemektedir. Akut İTP'de enfeksiyöz ajana karşı yönlendirilmiş immün yanıtın çapraz reaktivitesi, kronik İTP de ise spesifik antikor üretiminin, T hücre aktivasyonunun ve sitokin artması ile uyarılan bir immün yanıtın önemli rolü olduğu düşünülmektedir [56].

Son dönemlerde İTP tanılı hastalarda genetik üzerine çalışmalar yoğunluk kazanmıştır. Yapılan genetik taramalarda (genetik ilişki çalışmaları veya "transkriptom" analizi) tanımlanan yeni genler ve lokuslar, İTP'nin biyolojisinin aydınlatılmasına yardımcı olabileceği düşünülmektedir. Hastalığın biyobelirteçleri veya tedavi için yeni testlerin olasılığını önerebilir. Yeni bir genin İTP'deki biyolojik değişkenliğe göreceli katkısı küçük olsa bile tanı ve tedavide yeniliklere yol açacağı öngörülmektedir [57].

Yalnızca çok az sayıda hastada bakteriyel enfeksiyona bağlı İTP görülür. Bu durumun inflamatuvar ajanlara karşı salgılanan sitokinleri düzenleyen gen gruplarında görülen genetik farklılıklardan kaynaklanıyor olabileceği düşünülmektedir [58]. Son yıllarda İTP'nin kronikleşmesine neden olan genetik faktörler belirlenmiş ve birçok inflamatuvar sitokin geninde görülen anormal polimorfizmler tespit edilmiştir. Satoh ve ark. [59] çalışmalarında bu sitokinlerden TNF β ' daki çeşitli polimorfizmleri tanımlamıştır. TNF β , T ve B hücrelerinin TNF β üretim kapasitesini etkilemektedir. Satoh ve ark., otoreaktif T ve B hücrelerin trombosit hücre membranı antijenlerine yanıtlarını inceleyerek, TNF β polimorfizmlerinin kişinin İTP'ye yatkınlığını etkileyebileceğini öne sürmüştür. Yine son dönemdeki başka bir çalışmada, TNF β 'nin heterozigot varyantının (AG) persistan İTP ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [60]. Buna karşılık TNF- α -308 gen

polimorfizminin pediatrik İTP'li hastalardaki etkilerini gösteren çalışmalar çelişkilidir [61]. Güncel çalışmalarda, stres kaynaklı sinyal yollarının İTP'nin patogeneziyle ilişkisi araştırılmaktadır. Pediatrik ve yetişkin hastalarda kronik İTP etiolojisinde, oksidatif stres sensörü vanin (VNN-1)'in aşırı ekspresyonu sorumlu tutulmaktadır [62].

KLİNİK BULGULAR

Genellikle İTP, sağlıklı olan bir çocukta, ani ortaya çıkan peteşi ve purpura ile bulgu verir. Vakaların %10' undan azında splenomegali görülebilir ve çoğunlukla viral enfeksiyonla birlikte. Kanama belirtileri dışında fizik muayene normal olmalıdır. Belirgin bir splenomegali, alternatif bir tanıya işaret eder. Bazı semptomlar, örneğin ateş veya kilo kaybı, hepatomegali, splenomegali veya lenfadenopati, altta yatan bir hastalığı gösterebilir. Ekimozlar en çok, alt ekstremitelerin ön yüzünde ve kostalar, skapula, omuzlar gibi çıkıntılı kemiklerin üzerinde görülür. Sıklıkla peteşi ve ekimoz ilk bulgudur ve trombosit sayısı 20.000/mm³ 'in altındadır. Trombosit sayısı 10.000/mm³ 'in altında olduğu zaman ise ağır mukozal kanamalar, burun kanaması, hematüri ve menoraji görülür [63].

Genellikle kanama riski ve derecesi trombositopeninin derinliği ile ilişkilidir [64]. Hastalığın en korkulan komplikasyonu ise intrakraniyal kanamadır [65]. İntrakraniyal kanama sıklığı %0,1-0,5 arasındadır ve özellikle trombosit sayısı 10.000/mm³'in altında iken görülebilir [63].

Hastalarda gözlenen peteşi, basmakla solmayan, kırmızı ve noktasal cilt lezyonudur. Yine hastalarda gözlenen purpura, peteşilerin birleşmesi ile ortaya çıkan büyük cilt altı kanama alanlarıdır. Ağız mukozası gibi mukoza zarlarında ortaya çıkan hemorajik kabarcıklar "ıslak purpura" olarak adlandırılır ve daha şiddetli bir kanama riski, özellikle intrakraniyal kanama, konusunda uyarıcı olmalıdır [66].

İlk tanıda ayrıntılı özgeçmiş, fizik muayene, tam kan sayımı ve periferik yayma değerlendirilmelidir. Anamnezde immün trombositopeniden sorumlu olabilecek aşılama, kullandığı ilaçlar (antikonvülzan, antibiyotik, tüberküloz ilaçları vs.) , yakın zamanda geçirilmiş enfeksiyonlar, tekrarlayan enfeksiyon atakları (immün yetersizlik

sendromları açısından), kronik hepatit öyküsü, otoimmün hastalıklara ait bilgi sorulmalıdır. Aile öyküsünde trombositopeni ve buna eşlik edecek başka hastalıklar (böbrek hastalığı, işitme kusuru, görme kusuru) sorgulanmalıdır. Fizik muayene kanama bulguları dışında normal olmalıdır. Tam kan sayımında izole trombositopeni olmalıdır. Periferik yaymada atipik hücre, şistositler, Döhle cisimciği, eritrosit ve lökositlerde displazi bulgusu olmamalıdır.

Protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı, biyokimyasal analizler açıklanabilir nedenler dışında normal olmalıdır. EBV, CMV, Parvovirüs, HIV, hepatit virusleri (HCV, HBV) serolojisi bakılmalıdır. Kan grubu tayini yapılmalıdır. Kronik vakalarda helicobacter pylori testi için üre-nefes testi veya dışkıda antijen bakılması önerilebilir. Tanı sırasında veya izleminde primer İTP ile ilişkilendirilemeyen, başka hematolojik hastalık düşündürecek bulguları olanlarda, mutlaka kemik iliği incelemesi yapılmalıdır. Şu anda mevcut olan kanıtlara dayanarak, izole trombositopeni olduğunda ve periferik yaymada anormal özellik bulunmadığında, tedavi önerilsin veya önerilmesin, ilk tanıda kemik iliği aspirasyonu (KİA) gerekli değildir. Fakat steroid tedavisi verilecek hastalarda KİA yapılması çoğu merkezde uygulanmaktadır [67].

Akut İTP, dışlama tanısı olup, sekonder formların ayırıcı tanısı önemlidir. Çünkü bu vakalarda trombositopeni konvansiyonel tedaviye daha az yanıt verir. Bu nedenle çocukluk çağında İTP tanısı sekonder trombositopeni yapan nedenlerin dışlanması ile konulur [68].

LABORATUVAR BULGULARI

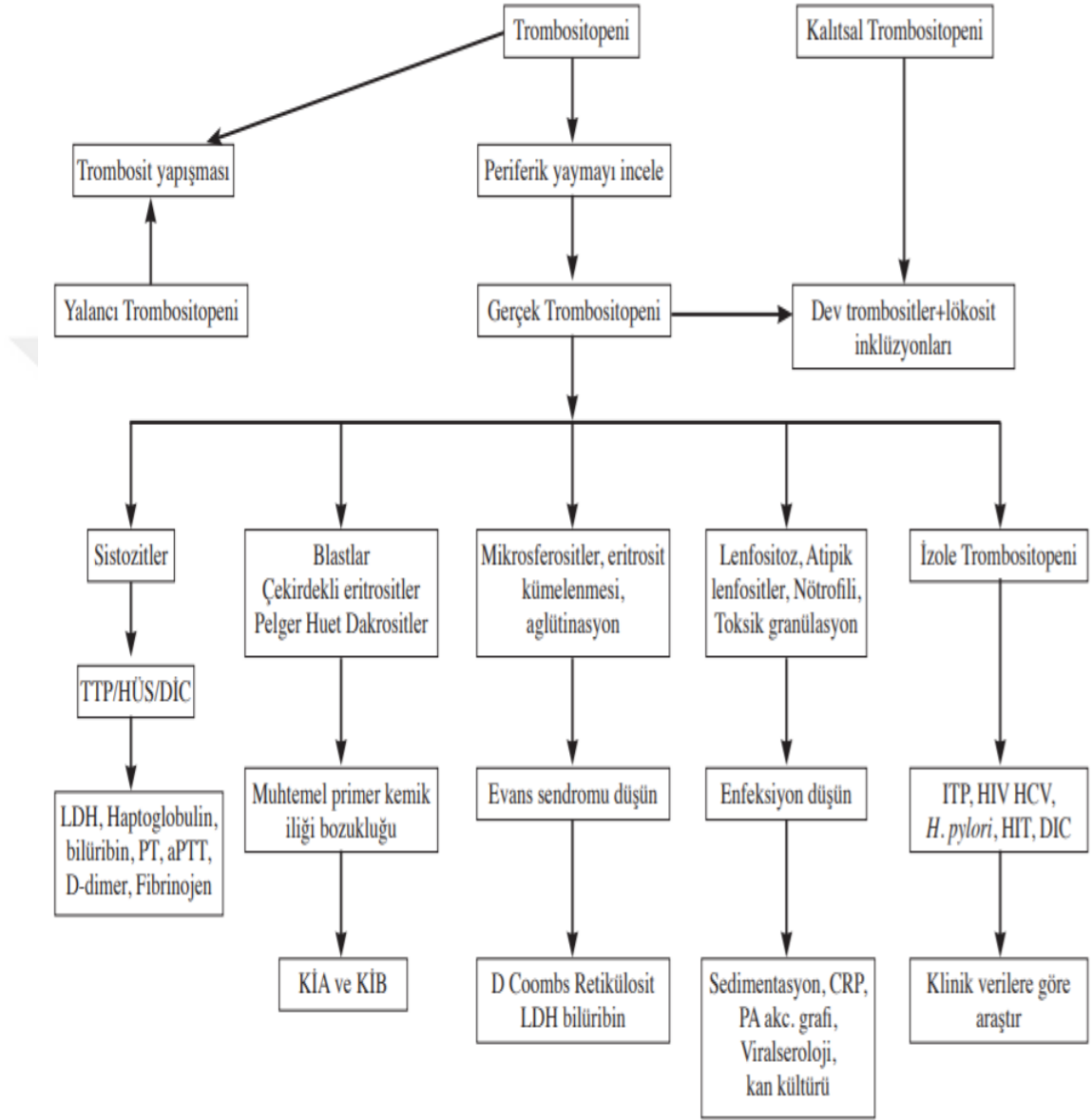
İTP' de trombosit sayısı genellikle 100.000 /mm³' in altındadır. Ağır kanama bulguları trombosit sayısı 20.000 /mm³ altında ise ortaya çıkar. En önemli laboratuvar bulgusu izole trombositopeni ve trombosit anizositozudur. Psödotrombositopeni durumu, dev trombositlerin varlığı ve diğer hematolojik hastalıkların ayrımı için periferik yayma şarttır (Tablo 3). Periferik yaymada irili ufaklı trombositler izlenebilir. Küçük trombositler yıkımın arttığını, büyük trombositlerse yapımın arttığını gösterir. Belirgin kanama olmadığı sürece hemoglobin ve lökosit değerleri normaldir. Enfeksiyona bağlı hafif lökositoz görülebilir. Vakaların %25'inde eozinofili mevcuttur. Fizik muayene ve periferik yaymada anormal bulgular yok ise tanı için minimal laboratuvar testleri yeterlidir [8, 69].

Ortalama trombosit hacmi (MPV), ilk laboratuvar değerlendirmesinde yol gösterir ve İTP'li hastalarda normalden biraz yüksektir. Ancak kalıtsal trombositopenilerde makro veya mikrotrombositemi gibi değişiklikler görülür ve MPV'de saptanan büyük farklar anlamlıdır.

Kan kaybı varsa başta normokrom normositer anemi gözlenir. Kanamalar uzun süre devam ederse, demir eksikliği anemisi gelişebilir. Nadiren Coombs pozitif otoimmün hemolitik anemi, İTP'ye eşlik edebilir ve Evans Sendromu olarak adlandırılır [70].

Kemik iliği aspirasyonu tanıya yardımcıdır. Megakaryositler genellikle sayıca artmış ve immatür görünümündedir, nükleer lobulasyon azalmıştır, koyu bazofilik sitoplazmaları dağınık görülür. Kan kaybı durumlarında eritroid aktivite artar. Kemik iliği normoselülerdir. Megakaryositlerden trombosit oluşumu izlenmez [71].

Tablo 3. Trombositopeniye yaklaşım algoritması [72]



TEDAVİ

Akut İTP, spontan iyileşme gösterdiği için tedavi verilip verilmemesi tartışmalıdır. American Society of Hematology (ASH) ‘nin, 2011 yılında yayınladığı ‘İTP Tedavi Rehberi’ne göre tedavi kararı trombosit sayısına göre düzenlenmiştir. Trombosit sayısı $30.000/\text{mm}^3$ in üstünde olan asemptomatik veya minör purpuralı hastalara tedavi verilmesi gereksiz, trombosit sayısı $20.000/\text{mm}^3$ 'in altında ve belirgin mukoza kanaması olan veya minör purpura olsa da trombosit sayısı $10.000/\text{mm}^3$ 'in altında olan hastalara tedavi verilmesi gerekli görülmüştür [73]. Daha önce yapılan birçok çalışmada trombosit sayısı $30\ 000/\text{mm}^3$ 'in altına düştüğünde hayatı tehdit edici kanamalar görüldüğü için tedavi önerilmektedir [74].

Akut İTP tedavisinin amacı, hayatı tehdit eden kanama riskini azaltmaktır. Tedavi ihtiyacını, kanama semptomları ve trombosit sayısı belirler. Trombosit sayısı $5\ 000/\text{mm}^3$ 'in altında ve/veya aktif kanaması olan hastaların hastaneye yatırılması ve yatırılarak takip edilmesi gerekmektedir. Temel hedef trombositleri güvenli düzeye kadar çıkarıp kanamayı durdurmak olmalıdır [75].

Hayatı tehdit eden kanamaların (intrakraniyal ve retinal kanamalar, pulmoner kanamalar, hematüri, menoraji, gastrointestinal sistem kanamaları) tedavisinde $30\ \text{mg/kg/gün}$ (maksimum doz $1\ \text{g}$) metilprednizolon intravenöz infüzyonun yanı sıra, $1\ \text{g/kg/gün}$ IVIG 4-8 saatlik infüzyon hemen başlanmalı, ayrıca aferezle elde edilen trombosit süspansiyonu $0.5-1\ \text{Ü/m}^2$ /saat veya her 6-8 saatte bir $2-4\ \text{Ü/m}^2$ (random donör trombosit kullanılacaksa her $5\ \text{kg'a}\ 1\ \text{Ü}$ -maksimum $10\ \text{Ü}$) şeklinde verilmelidir. Gerekirse acil splenektomi düşünülmeli, bu önlemler yetersiz kalırsa plazma değişimi yapılabileceği akılda tutulmalıdır. Yüksek doz metilprednizolon ve IVIG kombine tedavisine 2-3 gün devam edilmelidir [76].

Akut İTP’ de tedavinin hastalık süresine ve prognozuna etkisi yoktur. Akut İTP’de kullanılan başlıca tedavi seçenekleri IVIG, kortikosteroid ve anti-D globulin tedavisinden oluşmaktadır (Tablo 4) [77].

Tablo 4. İTP tedavi özeti [77]

TEDAVİ	Endikasyon	Avantajları	Dezavantajları
Trombosit Transfüzyonu	Ağır trombositopeniye eşlik eden hayatı tehdit eden kanama	Hızlı yanıt	Geçici yanıt Fazla komplikasyon Alloimmünizasyon riski Yüksek maliyet
Kortikosteroidler	Birinci basamak tedavi	Hızlı yanıt Düşük maliyet	Uzun dönem tedavide yan etki sık
IVIG	Birinci basamak tedavi	Hızlı yanıt	Geçici yanıt Riskli hastalarda yan etki
Anti-D globulin	IVIG' e alternatif	Hızlı yanıt	Etkinliği IVIG kadar kanıtlanmamış Ölümcül intravasküler hemoliz vakaları mevcut
Rituksimab	İkinci basamak tedavi	Kısa ve orta süreli etki Sınırlı süreli tedavi	Uzun süre etkili
Splenektomi	Kronik hastalarda uzun süreli tedavi	Kalıcı ve uzun süreli remisyon	İnvaziv İrreversibl Artan enfeksiyon riski

1- Destek Tedavi

Akut dönemin ilk günlerinde, düşük ihtimal de olsa intrakraniyal kanama riski olduğundan hastanın aktivitesini azaltması ve istirahat etmesi önerilir. Non-steroid anti inflamatuvar ilaçlar, anti-agregan ilaçlar ve intramusküler enjeksiyon kontrendikedir [78].

2- Spesifik Tedavi

ASH' nin 2011 kılavuzunda, kanaması olmayan veya hafif kanama bulguları olan (peteşi, ekimoz) çocuklarda, trombosit sayısına bakılmaksızın gözlem önerilir. Tedavi gerektiren çocuklarda ise birinci basamak tedavide IVIG, kortikosteroid ve anti-D globülin kullanılır [1]. En yaygın olarak kullanılan ikinci basamak tedavileri ise trombopoietik ajanlar, rituksimab, azatioprin, mikofenolat mofetil ve splenektomidir [79].

Kortikosteroid Tedavisi

Akut ve kronik İTP tedavisinde kortikosteroid tedavisi oral ve intravenöz yoldan uygulanabilir ve en çok kullanılan tedavi yöntemidir. IVIG tedavisine göre daha ucuzdur [80]. Prednizolon ilk seçenek tedavidir, ancak uygulama süresi, dozu ve doz azaltımı konusunda fikir birliği yoktur. Tedavinin süresi 3-6 hafta arasında değişmektedir. Prednizolon 1-2 mg/kg dozunda verildiğinde hastaların %65 inde 7 ila 10 gün içinde parsiyel veya tam yanıt elde edilmektedir. Çeşitli doz ve sürelerde kullanılabilen prednizolonun en sık verilme şekli: 1-2 mg/kg/gün (en fazla 60 mg/gün) 2 hafta süre ile verilmesi, sonra azaltılarak 1-2 hafta içinde kesilmesidir. Ayrıca yüksek doz metil prednizolon (İntravenöz veya oral yol ile, 30 mg/kg/gün 3 gün, 20 mg/kg/gün 4 gün (maksimum 1 gr/gün)) ülkemizde sık tercih edilen bir tedavi yöntemidir. Ağır kanama riski olan ve trombosit sayısı 20,000/mm³ ve altında olan hastalarda kullanılır [81].

Üç hafta süre ile kortikosteroid kullanımına cevap alınamaması, tedaviye yanıtızlığını gösterir. Hastaların çoğunda steroid dozunun azaltılması ile hastalık tekrar eder. Başlangıç tedavisi olarak konvansiyonel oral steroid yerine yüksek doz deksametazon (40 mg/gün, 4 gün, günde bir kez; 40 mg/gün, 4 gün, 14 günde bir, toplam 4 kez) kullanımını araştıran bazı çalışmalarda başlangıç cevabı %90'lara kadar çıkmıştır ve ortalama 31 aylık takip süresinde hastaların %42- 60'ı halen remisyonda saptanmıştır [82]. Bu durumda, yüksek doz deksametazon tedavisinin oral steroid tedavisiyle aynı etkinlikte olduğu söylenebilir. Uzun süre prednizolon kullanımından yan etkilerinden dolayı çekinilmektedir.

Deksametazon ve prednizolonun, B hücresi ve dendritik hücre aktivasyonunu modüle ettiği ve trombositlerin immün aracılı yıkımında bir azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Steroidler antikor yapımını ve antikor antijen bağlanmasını engellemenin yanında, fagositozu ve damar geçirgenliğini azaltarak etki gösterirler. Hastaların %80 kadarı steroide yanıt verir, ancak bu vakaların çoğu steroid azaltıldıktan sonra nükseder [5]. İki ila dört hafta boyunca 1 mg / kg / gün prednizolon, uzun süredir en sık kullanılan tedavidir. Yüksek dozların özellikle uzun bir süre boyunca kullanılması, cushingoid görünüm (aydede yüzü), kilo alımı, yağın karın bölgesinde dağılımı, kas kaybı, akne, morarma, ciltte incelme ve çatlaklar gibi görünümdeki değişikliklere sebep olur. Yüksek dozlar ayrıca diabetes mellitusa ve hipertansiyona yatkınlık oluşturabilir. Uzun süreli kullanım, kemik kütlesinin artmasının fizyolojik sürecini ve en yüksek kemik kütlesine ulaşmayı bozarak osteoporoz riskinin artmasına ve pediatrik yaş için çok önemli olan büyümenin baskılanmasına neden olabilir. Kortikosteroidlerin kronik kullanımı, katarakt oluşumuna ve glokoma neden olabilir. Tüberküloz gibi enfeksiyonlara yakalanma riskini artırır ve ciddi enfeksiyonlara yanıt verme kapasitesini azaltır. Peptik ülser oluşumuna sebep olur. Bu nedenle, özellikle uzun süreli tedaviler için, kortikosteroid tedavisini tercih etmeden önce potansiyel faydaları ve riskleri dikkatlice tartılmalıdır [83].

IVIG tedavisi

İlk kez Imbach ve ark. [84] tarafından, disgamaglobulinemi tanılı çocuklarda, tedavi sonrası trombosit sayısının arttığı farkedilerek, İTP'li çocuklarda kullanılmaya başlanmıştır. Imbach' ın makalesinin yayınlanmasının ardından steroidin yan etkilerinden çekinen klinisyenler tarafından IVIG kullanımı yaygınlaşmıştır. IVIG tedavisinin patofizyolojisini, retikuloendotelial hücrelerin Fc reseptörlerini bloke ederek, trombosit fagositozunu engellemesi oluşturur. İTP' de IL-2, IL-4, IL-10, TNF ve IFN- γ 'nın arttığı ve IVIG' in FcR taşıyan lenfosit ve monositlerden sitokin serbestleşmesini etkilemektedir. Ayrıca, anti-idiopatik antikor içermesi nedeni ile, dolaşımdaki GpIIb/IIIa antikorları bağlayarak da etki gösterir. Ayrıca otoantikorları yapan B hücrelerinin supresyonunu sağlar [85, 86].

IVIG tedavisinin tercih sebepleri, hızlı yanıt (48 saat içerisinde) alınması ve tekrar verilebilmesidir. Gebelik döneminde de kullanılabilir.

Dezavantajları ise pahalı olması, intravenöz uygulanması ve uygulama süresinin uzun olmasıdır. En ciddi yan etkisi çok nadir de olsa aseptik menenjitte sebep olmasıdır [87].

Tedavide 1 gr/kg/gün olarak 2 gün önerilmekle birlikte 0,8 gr/kg/gün dozunda öneren yayınlar da mevcuttur, yan etkilerinin daha az olduğu bildirilmiştir [88].

Anti-Rh (D) İmmünglobulin

Splenektomi yapılmamış ve Rh (+) kan grubuna sahip İTP tanılı hastalara uygulanmaktadır. Trombositlerin yıkımı, Anti-D antikorla çevrilmiş eritrositlerin dalak tarafından tutulması ile önlenir. Anti-D tedavisi, 50-75 µg/kg dozunda, intravenöz yoldan 3-5 dakikada verilir. Anafilaksiye kadar ilerleyen ciddi yan etkileri bulunmaktadır. En önemli yan etkisi hemolizdir ve eritrosit süspansiyonu transfüzyonu gerekebilir [89].

Splenektomi

İTP tanılı çocuklarda, son zamanlarda rituksimab, eltrombopag, romiplostim gibi tedavi yöntemlerinin uygulanmaya başlanmasıyla, splenektomi tedavide en son tercih edilen yöntemdir. Dalağın vücuttaki immünolojik ve hematolojik rolleri nedeni ile çocuklarda splenektomi kararının verilmesi oldukça zordur. 5 yaş altındaki çocuklarda splenektomi kontrendikedir [11]. Splenektomi sonrası, kapsüllü bakteriler ile enfeksiyon ve tromboz riski artar. 5-6 yaş üstü ve tedaviye yanıt vermeyen, kronik İTP tanılı hastalarda splenektomi düşünülebilir.

Kronik İTP'li pediatrik hastalarda splenektomi endikasyonunu iki faktör belirlemektedir. Bu faktörler kronik İTP'li çocukların 1/3 veya daha fazlasında spontan remisyon olabilmesi ve postsplenektomi enfeksiyon riskinin bulunmasıdır. Elektif splenektomilerde operasyon öncesi trombosit sayısı yükseltilmelidir. Cerrahi riski azaltmak için preoperatif 1 g/kg IVIG uygulaması önerilmekte ve cerrahi öncesi aksesuar dalak açısından batın USG yapılması gerekmektedir. Bu hastalara en az 2 hafta önce Hemofilus influenza tip B aşısı, >2 yaş olan hastalara ayrıca polivalan Pnömonokok ve kuadrivalan Meningokok aşısı uygulanmalı ve splenektomi sonrası

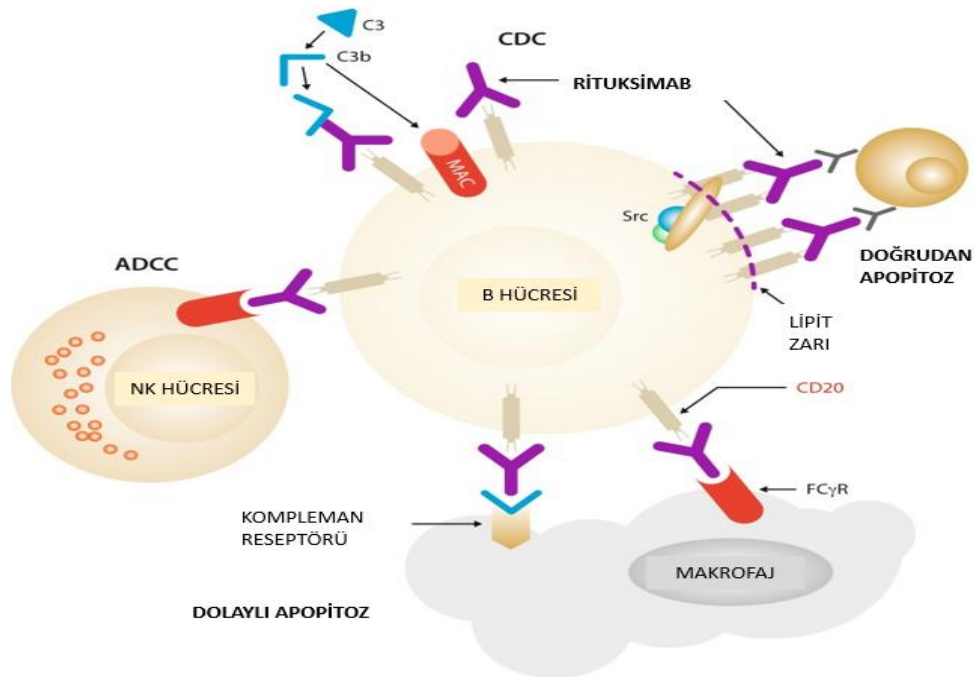
penisilin profilaksisi verilmelidir. Splenektomi ile %75 olguda tam yanıt elde edilebilmektedir [52].

Diğer Tedavi Yöntemleri

Splenektomiye cevapsız olan ve kronik İTP tanılı hastalarda yüksek doz deksametazon, vinka alkaloidleri, danazol, mikofenolat mofetil, siklofosfamid, azatioprin, siklosporin, interferon-alfa 2b, dapson, kolşisin, plazmaferez, son yıllarda rituksimab (anti-CD20 monoklonal antikor), trombopoietin reseptör agonistleri (TPO-RA) tedavileri diğer tedavi seçenekleridir [90, 91].

Rituksimab

Rituksimab monoklonal bir antikordur ve CD20 antijenine karşı oluşturulmuştur. B hücre etkinliği nedeniyle otoimmün hastalıklarda kullanılmaktadır. Antijen bağlayıcı bölgesi ile B hücreleri üzerindeki CD20 antijenine bağlanır, Fc bölgesi ile immün effektör hücreler aracılığıyla B hücre lizisi sağlar (Şekil 4) [92].



Şekil 4. Rituksimab Etki Mekanizması [92]

Rituksimab standart tedavisi; 375 mg/m² haftalık dozun, dört hafta süreyle intravenöz verilmesi şeklindedir. Bazı çalışmalarda daha düşük dozlarda da benzer etkinin görüldüğü yayınlanmıştır. Standart doz henüz tespit edilmemiştir [93]. Ürtikeryal döküntü, baş ağrısı, ateş, boğaz ağrısı, titreme, serum hastalığı, hipotansiyon ve anafilaktik reaksiyon ilk infüzyonla birlikte ortaya çıkabilen yan etkililerdir. Rituksimab ile tedavi edilen İTP'li bir hastada progresif multifokal lökoensefalopati vakası bildirilmiştir [94]. Özellikle tekrarlayan tedavilerde hipogamaglobulinemiye yol açar. Hipogamaglobulinemi riski nedeniyle; rituksimab infüzyonu öncesinde ve infüzyondan sonra yıllık olarak immünoglobulin düzeylerinin kontrol edilmesi önerilmektedir. İmmünoglobulin düzeyleri düşükse IVIG verilebilir [95].

Nazi ve ark. [96] yaptığı bir çalışmada hem pnömokok polisakarit aşısına (T hücrelerinden bağımsız bir yanıtı temsil eder) hem de Haemophilus influenzae tip b (Hib) konjugat aşısına (T hücrelerine bağlı bir yanıtı temsil eder) spesifik antikor yanıtlarının rituksimab tedavisinden en az 6 ay sonra önemli ölçüde bozulduğu görüldü. Bu nedenle son yıllarda rituksimab tedavisi öncesi Hib, meningokok ve pnömokok aşıları önerilmektedir [96] .

Trombopoietin Reseptör Agonistleri (TPO-RA)

Amerika'da İTP tedavisi için, iki trombopoietin reseptör agonisti (TPO-RA), eltrombopag ve romiplostim, 2008 yılında ruhsatlandırıldı ve dünya çapında kullanımları giderek arttı; şu anda 100'den fazla ülkede kullanılmaktadır [97]. Romiplostim ve eltrombopag, trombopoietin (TPO) reseptörüne bağlanarak TPO reseptöründe konformasyonel değişikliğe, JAK2 / STAT5 yolağının aktivasyonuna ve sonuçta megakaryosit progenitör proliferasyonunun artmasına ve trombosit üretiminin artmasını sağlamaktadır. Yalnızca az sayıda hasta orta-şiddetli retikülin fibrozu ve / veya kollajen fibrozu geliştirir; ancak bunlar genellikle TPO-RA'nın kesilmesinden sonra gerilemektedir. Yan etkiler açısından miyelofibroz gibi konularla ilgili ilk endişeler doğrulanmamıştır. Ancak TPO reseptör agonistlerinin en önemli istenmeyen etkileri, ilacın kesilmesi ile trombositopeninin başlangıç değere göre %10 daha azalmasıdır (rebound trombositopeni). Her iki TPO-RA, en az bir

başka tedaviye refrakter olan ve 1 yaşından büyük kronik İTP'li hastalarda onaylanmıştır [97].

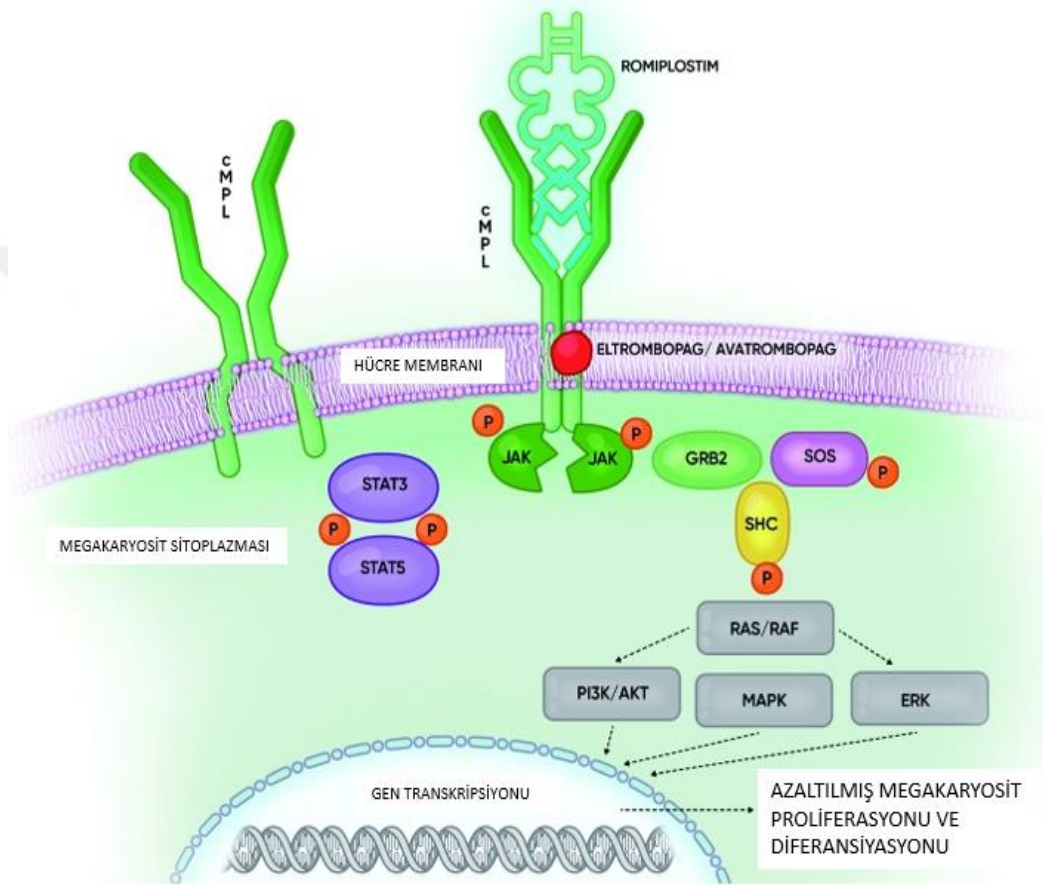
1.Eltrombopag

Eltrombopag, en yeni ve güncel tedavi yöntemidir. Trombopoietin reseptörünün transmembran domainine bağlanarak etki eder [98]. Normal trombosit sayısına sahip gönüllülerde ve Hepatit C enfeksiyonuna sekonder trombositopenili olgularda trombosit üretimini artırır. Ayrıca megakaryositlerin diferensiyasyon ve proliferasyonunu uyarır [99]. Randomize çalışmalarda Eltrombopag'ın iyi tolere edildiği ve tedaviye yanıt oranlarının %60'ın üzerinde olduğu bildirilmiştir [100]. 2015'te FDA pediatrik İTP tedavisinde kullanılmak üzere onaylamıştır. Eltrombopag tedavisinin belirlenmiş bir pediatrik dozu yoktur, 25-75 mg/gün, 25-50 mg tabletler şeklinde oral olarak kullanılır. [101].

Türkiye'de, Türk Pediatrik Hematoloji Derneği aracılığı ile 2020 yılında yapılan bir çalışmada, eltrombopag tedavisinin sonuçları ve demir eksikliği ile ilişkisi değerlendirilmiştir [102]. Pediatrik onkoloji ve hematoloji merkezlerinde akut ve kronik İTP tanısı ile takip edilip eltrombopag tedavisi uygulanan 105 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Eltrombopag tedavisi öncesi dahil edilen tüm hastalara kemik iliği aspirasyonu yapıldı ve İTP ile uyumlu bulunmuştur. Tedavi yanıtı takip edilen hastaların 12'sinde trombositoz geliştiği için tedavi durdurulmuştur. 8 hastada tedaviye yanıt alınamamış, 2 hastada hepatotoksisite ve 29 hastada demir eksikliği anemisi gelişmiş ve oral demir tedavisine yanıt alınmıştır.

2.Romiplostim

Romiplostim reseptörün TPO bağlayıcı alt birimi üzerinde etki yapar. Trombopoiezi uyarıcı bir proteindir, haftalık subkutan olarak uygulanır. Tedaviye cevap 1-4 haftada ortaya çıkar, ilaç devam edildiği sürece cevap korunur [103].



Şekil 5. Trombopoietin (TPO) ve trombopoietin reseptör agonistlerinin (TPO-RA) hücresel etki mekanizmaları [97]

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversite Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji Bölümünde yapılmıştır. Çalışma öncesinde etik değerlendirme komisyon onayı 24.06.2020 tarihinde 2011-KAEK-25 2020/06-04 protokol numarası ile alındı. (Ek-2)

Hastanemizde İTP tanısı almış veya İTP tanısı olup tedavi için hastanemize başvuran hastalarımız 15.07.2020 tarihinde retrospektif olarak taranmaya başlandı. 01.01.2016- 15.07.2020 tarihleri arasında trombositopeni ile başvuran hastalardan kriterlere uygun olan 296 hasta çalışmaya dahil edildi. 135 hasta İTP, 161 hasta sekonder trombositopeni olarak değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. 0-18 yaş arasında olmak
2. Klinik ve laboratuvar verilerine göre Çocuk Hematoloji Hekimi tarafından 'İmmün Trombositopenik Purpura' tanısı almış olmak
3. Tam kan sayımında izole trombositopeni saptanması
4. Koagülasyon parametrelerinin normal aralıklarda saptanması
5. Hastanın kanama bulguları dışında şikayetinin olmaması

Çalışmadan dışlama kriterleri:

1. İmmün yetersizlik sendromu tanısı almış olmak
2. Ailede trombositopeni öyküsü
3. Kronik hepatit öyküsü
4. Sürekli kullandığı ilaç öyküsü

Çalışmamıza dahil edilen hastalarımızın tıbbi kayıtları, hastanemiz arşiv biriminden tanı kodu ve protokolleri ile araştırıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, ek hastalık, başvuru anındaki semptomları, alınan tetkiklerinden tam kan sayımı (Hemoglobin, trombosit sayısı ve MPV), uygulanan tedavi (IVIG, kortikosteroid, rituksimab ve splenektomi), hastane yatış süresi ve taburculuk anındaki trombosit değerleri tıbbi veri formuna kaydedildi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Araştırmada değerlendirilen vakaların demografik ve klinik özellikleri sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum gibi betimleyici istatistiksel yöntemlerle değerlendirildi. İstatistiksel analizler, SPSS 22.0 (Statistical Programme Social Sciences) paket program ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde, nitel veriler için frekans ve yüzdeleri, nicel veriler için tanımlayıcı istatistiksel metodlardan, verilerin normal dağılım göstermemesi sebebiyle, ortalama ve standart sapma ile medyan, minimum ve maksimum değerler verilmiştir. Normal dağılım tespitinde Kolmogorov–Smirnov Testi veya Shapiro-Wilk Testi uygulanmıştır. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası trombosit değerleri karşılaştırmasında verilerin normal dağılım göstermemesi sebebiyle Wilcoxon Testi kullanılmıştır. Tüm istatistiksel hesaplamalar, %95 güven aralığında, $p<0,05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Yaptığımız çalışmaya trombositopeni nedeni ile tetkik edilen 296 hasta dahil edildi. 135 hasta İTP tanısı aldı. 161 hastanın ise trombositopeniye sebep olan ek hastalığı bulundu.

Araştırmaya dahil edilen İTP tanısı alan olguların, yaş ve cinsiyet özellikleri Tablo 5’ te verilmiştir. Olguların yaşları 2 ay ile 17 yaş arasında değişmekte olup olguların yaş ortalaması 5,5 yaştır. Olguların %48,9’u (n:66) erkek, %51,1’i (n:69) kızdır.

Tablo 5. İTP tanılı hastaların demografik özellikleri

(n:135)		İTP Tanılı Hastalar
Yaş		5,5 (2-17,5)
Cinsiyet	Kız	69 (51,1%)
	Erkek	66 (48,9%)
Kategorik değişkenler sayı (%) ile sürekli değişkenler $\bar{X}$: aritmetik ortalama $\pm$ SS: standart sapma, Med: medyan değeri, (Min: minimum değer, Maks: maksimum değer) ile değerlendirilmiştir.		

İTP tanılı hastaların, hastaneye başvuru şikayetleri değerlendirildiğinde, olguların %8,9’unun (n:12) burun kanaması, %46,7’sinin (n:63) ekimoz, %40’nın (n:54) peteşi, %0,7’nin (n:1) rektal kanama ve %0,7’nin (n:1) subkonjunktival kanama ile hastaneye başvurduğu değerlendirilmiştir (Tablo 6).

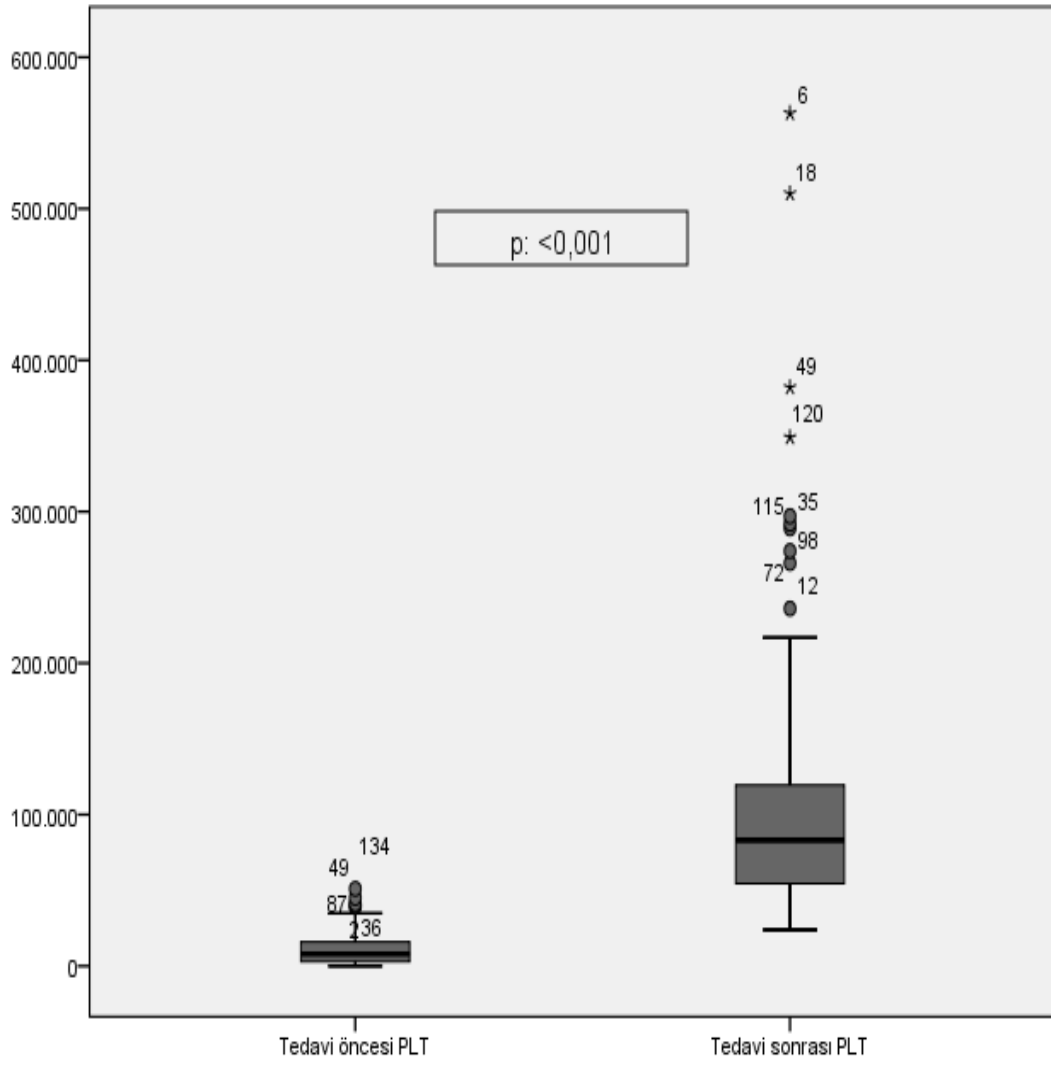
Tablo 6. İTP tanılı hastaların başvuru şikayetleri

Başvuru şikayetleri	İTP Tanılı Hastalar
	n (%)
Burun kanaması	12 (8,9)
Ekimoz	63 (46,7)
Peteşi	54 (40,0)
GİS kanama	2 (1,4)
Subkonjunktival kanama	1 (0,7)
Aseptomatik	19 (14,1)
Kategorik değişkenler sayı (%) ile değerlendirilmiştir.	

İTP tanılı tüm hastaların tedavi sonrası trombosit değerleri, tedavi öncesi trombosit değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı seviyede artmıştır ($Z=-10,08$, $p<0,001$). Olguların tedavi öncesi ve tedavi sonrası trombosit medyanları Grafik 1’de ve Tablo 7’ de gösterilmiştir.

Tablo 7. İTP tanılı hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası trombosit değerlerinin karşılaştırılması

(n:135)	İTP Tanılı Hastalar	
	$\bar{X} \pm SS$	Med (Min-Maks)
Tedavi öncesi trombosit sayısı	11.000 $\pm$ 10.297	8.000 (0-51.000)
Tedavi sonrası trombosit sayısı	105.111 $\pm$ 85.114	83.000 (24.000-563.000)
Standartlaştırılmış test istatistiği	10,08	
P değeri	<0,001	
Sürekli değişkenler $\bar{X}$: aritmatik ortalama $\pm$ SS: standart sapma, Med: medyan değeri, (Min:minimum değer, Maks: maksimum değer) ile değerlendirilmiştir. Karşılaştırmada wilcoxon testi uygulanmıştır.		



Grafik 1. İTP tanılı hastaların tedavi öncesi ve sonrası trombosit değişimi

İTP hastalarına uygulanan tedaviye göre dağılımları Tablo 8' de verilmiştir. Hastaların %83,7'ne (n:113) IVIG, %14,1'ne (n:19) steroid, %1,5'u (n:2) rituksimab ve %0,7'si (n:1) rituksimab+splenektomi tedavisi uygulanmıştır.

Tablo 8. İTP hastalarına uygulanan tedaviler

(n:135)		İTP tanılı hastalar
		n (%)
Tedavi türü	IVIG	113 (83,7)
	Steroid	19 (14,1)
	Rituksimab	2 (1,5)
	Rituksimab+Splenektomi	1 (0,7)
Kategorik değişkenler sayı (%) ile değerlendirilmiştir.		

İTP tanılı ve IVIG tedavisi gören olguların aldıkları IVIG doz sayılarına göre dağılımları Tablo 9’da verilmiştir. IVIG tedavisi gören 113 Olgunun %91,2’si (n:103) bir doz ve %8,8’i (n:10) iki doz IVIG almıştır.

Tablo 9. IVIG tedavisi alan İTP hastalarının IVIG doz dağılımları

(n:113)		İTP tanılı ve IVIG Tedavisi Gören Olgular
		n (%)
IVIG doz sayısı	1 doz	103 (91,2)
	2 doz	10 (8,8)
Kategorik değişkenler sayı (%) değerlendirilmiştir.		

Kemik iliği aspirasyonu (KİA) yapılan İTP tanılı hastaların oranı Tablo 10 ‘da verilmiştir. Hastaların %15,6’sına (n:21) kemik iliği aspirasyonu uygulanmıştır.

Tablo 10. KİA yapılan İTP tanılı hastalar

(n:135)		İTP tanılı hastalar
		n (%)
Kemik İliği Aspirasyonu	Evet	21 (15,6)
	Hayır	114 (84,4)
Kategorik değişkenler sayı (%)değerlendirilmiştir.		

İTP tanılı ve kortikosteroid tedavisi alan hastaların, kortikosteroid doz miktarlarına göre karşılaştırılması Tablo 11’ de verilmiştir. Kortikosteroid tedavisi alan 19 olgunun %78,9’u (n:15) yüksek doz metilprednizolon, %21,1’i (n:4) 1 mg/kg oral prednizolon almıştır.

Tablo 11. Kortikosteroid tedavisi alan İTP hastalarının kortikosteroid dozlarına göre karşılaştırılması

(n:19)		İTP tanılı ve kortikosteroid tedavisi alan hastalar
		n (%)
Steroid doz	Yüksek doz metilprednizolon	15 (78,9)
	1 mg/kg oral prednizolon	4 (21,1)
Kategorik değişkenler sayı (%)değerlendirilmiştir.		

Sekonder trombositopeni nedeni ile takip edilen hastaların etiyolojik değerlendirilmesi Tablo 12’de verilmiştir. % 41 oran ile enfeksiyon, en sık sekonder trombositopeni nedeni olarak bulundu.

Tablo 12. Sekonder trombositopeni nedeni ile takip edilen hastaların etiyolojik değerlendirilmesi

(n:161)	Sekonder Trombositopeni Tanılı Hastalar	
	n	(%)
Enfeksiyona Sekonder	104	(64,5)
İlaç Kullanımına Sekonder	37	(22,9)
Bernard-Soulier Trombositopenisi	5	(3,1)
Ailevi Makrotrombositopeni	3	(1,8)
Sistemik Lupus Eritematozus	3	(1,8)
Aşıya Sekonder	1	(0,6)
Hemofagositik Sendrom	1	(0,6)
Makrotrombositopeni	1	(0,6)
Miyelodisplastik Sendrom	1	(0,6)
Met.Hastalık+Hipersplenizm	1	(0,6)
Prediyaliz Kby+Mody Tip 5 Dm	1	(0,6)
Renal Fanconi Sendromu	1	(0,6)
Wiscott-Aldrich Send.	1	(0,6)
Kategorik değişkenler sayı (%)değerlendirilmiştir.		

TARTIŞMA

Çalışmamızda, hastanemize çeşitli klinik semptomlar veya semptomsuz olarak ile başvuran ve tetkiklerinde trombositopeni saptanan 0-18 yaş grubu hastaları değerlendirdik.

Çalışmamızda, 135 İTP hastasının yaş ortalaması 5,5 yaş olarak bulundu. Yaş aralığı 2 ay ile 17 yaş 6 ay arasında değişmekteydi. Benzer şekilde, W. Alwadi ve ark [104].’nın King Abdulaziz Tıp Şehri’nde 95 İTP hastası ile yaptığı bir çalışmada, ortalama yaş 4, hasta yaş aralığı ise 1 ile 14 yaş bulunmuştur.

Daha önce yapılan birçok çalışmada, İTP tanı ve tedavisini etkileyen faktörler incelenmiştir. Çalışmamızda da erkek / kız oranı %48,9 / %51,1 olarak anlamlı düzeyde farklılık bulunamadı. Güngör ve ark.[105] ‘nın Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji Kliniğinde Ocak 2008-Eylül 2012 tarihleri arasında İTP tanılı 300 çocuk hasta ile yaptığı bir çalışmada da benzer şekilde erkek/ kız oranı %49,3 / %50,7 olarak bulunmuştur. Yine Schifferli ve ark. [106]’nin Intercontinental Childhood ITP Study Group (ICIS, Kıtalararası İTP Çalışma Grubu) verileri ile yaptığı bir çalışmaya, 3360 İTP tanılı çocuk hasta dahil edilmiş, erkek/kız oranı %52,2 / %47,8 olarak saptanmıştır. Sonuç olarak, İTP’ de literatürdeki birçok çalışmada olduğu gibi çalışmamızda da cinsiyet bakımından anlamlı bir fark görülmemiştir.

Akut İTP ‘de başvuru şikayetleri değişkendir. Hastaların çoğunda peteşi ve ekimozlar varken üçte birinden azında epistaksis ve oral mukozal kanama görülebilir. Hematüri, hematokezya veya melena ise vakaların %10’dan azında görülür. En korkulan komplikasyon ise intrakraniyal kanamadır ve riski % 0,1–0,9 arasında değişmektedir [105]. Çalışmamızda hastaların en sık başvuru şikayeti ise ekimozdu. Ekimoz şikayeti ile 63 hasta (% 46,7), peteşi şikayeti ile 54 (% 40) hasta, burun kanaması şikayeti ile 12 (%8,9) hasta başvurdu. Ayrıca, 2 hastanın gastrointestinal kanama (% 1,4) ve 1 hastanın subkonjuktival kanama (% 0,7) şikayeti vardı. İntrakraniyal kanama ile başvuran ve İTP tanısı alan hastamız olmadı. Hastalarımız 19 tanesinin (% 14,1) şikayeti yoktu, rutin kontroller sırasında tetkik edilerek İTP teşhisi aldı. ICIS tarafından bildirilen uluslararası bir çalışmada, yaşları 4 ay- 20 yaş

arasında değişen 1051 İTP vakası ile yapılan bir çalışmada, hastaların % 77'sinde hafif kanama, % 20'sinde orta dereceli kanama, %3' ünde şiddetli kanama olduğu; şiddetli kanama ile başvuran hastaların % 4 'ünde intrakraniyal kanama saptandığı bildirilmiştir [107]. Benzer şekilde Kühne ve ark. [108] yaptığı bir çalışmaya İTP tanılı 1784 ocuk hasta dahil edilmiş olup, hastaların %24' ünde kanama semptomları, % 0,5 (n:6)' inde de intrakraniyal kanama saptanmıştır. Literatürde yer alan çalışmalarda ve çalışmamızda olduğu gibi İTP'de klinik olarak sıklıkla hafif kanama bulguları görölmekte olup peteşi, ekimoz dışında belirgin bulguya rastlanmaz. Hastalarımızın başvuru fizik muayenelerinde peteşi, purpura, ekimoz dışında belirgin patolojik bulgu saptanmadı.

Akut İTP' de trombosit sayısı her zaman $50.000/mm^3$ 'ün altında, yaygın kanama bulguları olan hastalarda ise sıklıkla $20.000/mm^3$ 'ün altındadır. Çalışmamıza dahil olan 135 İTP hastasının ortalama trombosit sayısı $11.000/mm^3$ olarak bulundu. Başvuru anında en yüksek $51.000/mm^3$, en düşük ise $0/mm^3$ olarak ölçüldü. GIS kanaması ile başvuran 2 hastamızın trombosit sayıları $9.000/mm^3$ ve $31.000/mm^3$ ve subkonjunktival kanama ile başvuran hastamızın trombosit sayısı $21.000/mm^3$ 'di. Trombosit sayısı ölçülemeyen ve $0.000/mm^3$ olarak sonuçlanan hastamızın başvuru şikayeti ise peteşiydi. İTP ile ilgili çalışmaların büyük bir kısmında başvuru sırasındaki ortalama trombosit sayısı benzerdir. İTP tanılı 2540 ocuk hastada yapılan bir çalışmada da ortalama trombosit sayısı $20.000/mm^3$ olarak saptanmıştır [109].

Akut İTP tanısı alan ve tedavi edilen hastalarımızın, başvuru sırasındaki ve tedavi sonrasındaki trombosit değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı seviyede artış olduğunu gördük. Hastalarımız taburculuk esnasındaki trombosit sayılarının ortalaması $105.000/mm^3$, en düşük trombosit sayısı $83.000/mm^3$, en yüksek trombosit sayısı $563.000/mm^3$ 'di.

Bazı çalışmalarda akut İTP'de MPV değerlerinde yükseklik olabileceği belirtilmektedir [110]. Çalışmamızda da ortalama MPV değeri $9,88 \pm 1,85$ fL (N: $8,9 \pm 1,5$) olarak saptandı ve literatüre uygun olarak üst sınırdı tespit edildi.

Çalışmamızda da İTP tanılı hastalarımız tedavi yöntemleri ve tedavi yanıtları incelenmiştir. Literatürde bu konuda yapılan çalışmalar arasında, Özsoylu'unun [111]

yaptığı bir çalışmada yüksek doz steroid ile 6 ay sonunda % 90 tam yanıt alındığı bildirilmiştir. Imbach ve ark.'nın [112], 94 vakalık çalışmasında (60 mg/m²/gün, 21 gün) steroid kullanımı ile tam remisyon % 77 bulunmuştur. Mazzucconi ve ark.'nın [113], 61 vakalık çalışmasında (1.5 mg/kg/gün, 1 ay veya trombosit normal seviyeye gelene kadar) steroid kullanımı sonucu % 83 tam yanıt elde edilmiştir.

Çalışmamıza dahil edilen 135 İTP' li hastada, tedavide öncelikle IVIG uygulandı. Tedaviden 24 saat sonra aldığımız kontrol trombosit sayısına göre taburcu olan veya 2.doz IVIG uygulanması gereken hastalarımız oldu. Tedavi yanıt kriteri olarak diğer çalışmalarda olduğu gibi, tedaviden 24 saat sonra bakılan trombosit sayısının 30.000/ mm³ ve üstünde olmasını idi. 1.doz IVIG sonrası tedaviye yanıt veren 103 (% 91,2), 2.doz IVIG alıp yanıt veren hasta sayımız 10 (% 8,8) idi. Ülkemizde diğer merkezlerde olduğu gibi 2.doz IVIG tedavisine yanıt alamadığımız hastalara KİA uygulayarak kortikosteroid tedavisi başlandı. Kortikosteroid alan ve kortikosteroid tedavisi ile trombosit sayıları 30.000/ mm³ ve üstüne çıkan 19 (% 14,1) hastamız oldu. Kortikosteroid tedavisine yanıt alamadığımız 3 hastamıza ikinci basamak İTP tedavilerinde yer alan rituksimab tedavisini uygulandı. Rituksimab tedavisi uygulanan ve yanıt alınan 2 (% 1, 5) hastamız oldu. 7 yaşında 1 hastamıza ise rituksimab tedavisi ile cevap alınamadı ve splenektomi uygulandı.

Literatürde IVIG ve metilprednizolonun, İTP tedavisindeki etkinliğini kıyaslayan birçok çalışma mevcuttur. Özsoylu ve ark. [114] yaptıkları çalışmada İVİG tedavisi alan ve yüksek doz metilprednizolon tedavisi alan gruplar arasında tedavi etkinliğinin benzer olduğunu saptamışlardır. Blachette ve ark. [23] yaptıkları çalışmada da; İVİG ve metilprednizolon tedavileri karşılaştırılmış ve her ikisinin de çabuk ve etkili trombosit artışı sağladığı gösterilmiş iki tedavi arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Albayrak ve ark. [115] tarafından, İTP tedavisinde IVIG (0.5 g / kg / gün 4 gün) ve metilprednizolon (30 mg / kg / gün veya 50 mg / kg / gün 7 gün oral) karşılaştırılmış, trombosit sayısında artışta ve tedavi yanıtında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Uludağ Üniversitesi Hastanesi Pediatrik Hematoloji Bölümü'nde Ocak 2000 - Aralık 2009 tarihleri arasında, İTP tanısı alan 201 hasta ile yapılan bir çalışmada 102 hasta (%51) tedavisiz izlenmiş, 66 hastaya IVIG uygulanmış, 36 hastaya da

kortikosteroid tedavisi uygulanarak sonuçları değerlendirilmiştir [116]. Tedavi yanıtları değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Literatürdeki çalışmalara dayanarak ve diğer merkezlerde de uygulandığı gibi, kendi merkezimizde İTP tanısı alan hastalarımıza ilk tedavi tercihimiz IVIG' tir. Kortikosteroid tedavisi yan etkileri ve hasta uyum zorluğu nedeni ile ikinci aşamada düşünülmektedir.

2011 yılında ASH' nin yayınladığı kılavuzunda KİA incelemesinin, tipik İTP bulguları olan çocuk ve ergenlerde gerekli olmadığı, IVIG tedavisine yanıt alınamayan hastalarda, steroid tedavisi ve splenektomi öncesi mutlaka gerekli olmadığı belirtilmiştir [1]. Ancak birçok merkezde IVIG tedavisine yanıt alınamayan vakalarda, bizim hastanemizde olduğu gibi kortikosteroid tedavisi öncesi KİA yapılmaktadır. Kortikosteroid tedavisi başladığımız 19 hastaya ve kortikosteroid tedavisine yanıt alınamayıp rituksimab tedavisi alan 2 hastaya, tüm hastalar içinde 21 hastaya (% 15,6), kortikosteroid tedavisi öncesi kemik iliği aspirasyonu yapıldı. İTP tanısı doğrulandıktan sonra kortikosteroid tedavisi yapıldı.

Turhan ve ark.[117] tarafından Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji-Onkoloji Anabilim Dalı' nda akut İTP tanısı alan ve IV pulse steroid tedavisi alan 60 hastada yapılan bir çalışmada yüksek doz metilprednizolon (30 mg/kg/gün 3 gün, 20 mg/kg/gün 4 gün) tedavisi, tek doz ve iki doz şeklinde kullanılarak karşılaştırılmıştır. İki doz yüksek doz metilprednizolon alan hastaların ortanca trombosit sayısı, ikinci, üçüncü, beşinci ve yedinci günlerde, tek doz yüksek doz metilprednizolon alan birinci gruptaki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Tedavinin ilk 24 saati içinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Sonuç olarak, yüksek doz metilprednizolon tedavisinin iki doz şeklinde verilmesi ile tedaviye yanıtın daha erken olduğu bildirilmiştir.

Çalışmamızda kortikosteroid tedavisi uygulanan 19 hastadan, 4 hastaya (% 21,1) 1 mg/kg oral prednizolon, 15 hastaya (%78,9) yüksek doz intravenöz metilprednizolon tedavileri uygulandı. Her iki hasta grubunda da tedaviye yanıt alınarak, trombosit sayısında anlamlı artış görüldü. Yüksek doz metilprednizolon tedavisi alan 2 hastamız, cevapsız olduğundan ikinci basamak tedavi yöntemlerinden rituksimab uygulandı.

Akut İTP, otoantikor üretimine neden olan kompleks bir immün sistem hastalığıdır. Hastalığın altında yatan etiyoloji, İTP başlangıcından önce bağışıklık sistemini bozabilir ve sonrasında da sekonder İTP gelişebilir. Lenfoproliferatif hastalıklardan sonra da patofizyolojik olarak İTP gelişen vakalar tanımlanmıştır [118]. SLE gibi otoimmün hastalıklara sekonder İTP gelişiminin de olduğu çalışmalar ve vakalar da bulunmaktadır [119]. Çalışmamızda hastanemizde izole trombositopeni ile tetkik edilen 161 hasta etiyolojik olarak tarandı. Sekonder trombositopeni tanısı ile takip edilen hastalarda en sık saptanan neden non-spesifik enfeksiyondu. Etkeni saptanabilen enfeksiyonlardan en sık görülen EBV enfeksiyonu (n:6, % 3,7) idi. EBV enfeksiyonu dışında, 2 hastada (% 1,2) İnfluenza, 2 hastada (% 1,2) Parvovirüs, 1 hastada (% 0,6) CMV, 1 hastada (% 0,6) HSV, 1 hastada (% 0,6) COVID19' a bağlı sekonder trombositopeni gelişimi görüldü. Literatürde yer alan bir çalışmada 124 sekonder İTP tanılı hastanın, viral serolojinin kanıtlanabildiği hastalardan %33' inden adenovirüs, % 4,8 'nden CMV, % 2,4 'ünden kabakulak ve % 2,4 'ünden EBV'nin sorumlu olduğu gösterilmiştir [120]. Tayvan' da Chang Gung Children's Hospital' da 1990-1998 yılları arasında trombositopeni ile takip edilen 108 çocuktan 35'inde (% 32,4) EBV, EBV IgM, EBV IgG ve EBNA nükleer antijeni bakılarak serolojik olarak tespit edildi [121]. Sekonder trombositopenin etiyolojisinde viral enfeksiyonlar bulunmasına karşı, literatürde kanıtlanmış etkenler çeşitlidir.

İlaçlar sekonder İTP'ye neden olabilmektedir ve bu durum genellikle ilacın kesilmesinden sonra tamamen düzelme gösterir. Sekonder trombositopeni tanılı hastalarımızdan 37' sinde (%22,9) ilaca bağlı trombositopeni saptandı. Bu hastaların 35' i antikonvülzan (valproik asit) , 1 hasta psödoefedrin, klorfeniramin maleat ve parasetamol içerikli bir soğuk algınlığı ilacı, 1 vaka da aspirin kullanmaktaydı. Yapılan bir çalışmada, valproik asit kullanan 265 hastanın, %17,7 ' sinde ilaç kullanımına sekonder trombositopeni görüldüğü ve doz azaltımı ve ilaç kesilmesi sonrası trombosit değerlerinde artış olduğu raporlanmıştır [122].

Bernard-Soulier Sendromu, düşük trombosit sayısı ve anormal derecede büyük trombositler (dev trombositler) ile karakterize, nadir kalıtsal bir trombosit kanama bozukluğudur. Klinik tabloda kanama zamanında uzama, trombositopeni ve periferik kan yaymasında büyük trombositleri içerir ve bu nedenle, daha fazla klinik araştırma yapılmadan sıklıkla İTP olarak yanlış teşhis edilir. Bizim çalışmamızda da izole

trombositopeni ile başvuran hastalarımızdan Bernard- Soulier Trombositopenisi tanısı alan 5 hastamız oldu. Hafif mukozal kanama şikayeti ve periferik yaymada iri trombositler izlendi.

Sistemik lupus eritematozus, Sjögren sendromu ve antifosfolipid sendromu gibi sistemik otoimmün hastalıklar, izole trombositopeni ile başlangıç gösterebilir. Sekonder trombositopeni nedeni ile tetkik ettiğimiz hastalarımızın üçüne (%1,2) SLE tanısı koyduk. Hastalarımızın birinde trombositopeni ile birlikte malar raş mevcuttu. 2 hastamızın ANA ve Anti-dsDNA antikorları pozitif olarak sonuçlandı. Literatürdeki bir çalışma [123] , Çin’ de 2104 SLE hastasının başvuru şikayetlerini ve klinik özelliklerini incelemiş ve bu hastaların 342 (%16,3) ‘sinde başvuru şikayeti olarak izole trombositopeni görülmüştür. Sonuç olarak trombositopeni, SLE ‘nin hematolojik tanı kriterlerindendir ve trombositopeni ile tetkik edilen hastada SLE akılda bulunmalı ve açıklanamayan trombositopenide ANA ve Anti-dsDNA ileri tetkik olarak gönderilmelidir.

Bu çalışmada hasta verileri retrospektif olarak toplanmıştır. Retrospektif çalışmaların, bazı kısıtlılıkları olabilmektedir. Literatürde de İTP' de tanı ve tedavi yönetimini inceleyen çalışmalar, retrospektif veya prospektif gözlemsel çalışmalardan oluşmaktadır. Sınırlı sayıda hastanın değerlendirildiği tek merkezli çalışmalarda, bulgular tüm hastalar için genellenememektedir. Son on yılda yayınlanan birçok İTP çalışmasında, klinik yaklaşım ve tedavi seçenekleri açısından çeşitli yaklaşımlar mevcuttur. Bu nedenle ortaya çıkan heterojenite nedeniyle sonuçların yorumlanması ve klinik pratikte uygulanması zorlaşmaktadır. İTP Uluslararası Çalışma Grubu, İTP araştırmasına uyum getirmek amacıyla İTP'nin tanı ve yönetimi için terminolojinin standartlaştırılmasını tavsiye etmiştir [124]. Yine ASC’ nin 2011’ de yayınlanan İTP Uygulama Kılavuzu çoğu merkezde kılavuz olarak kabul görmektedir [1]. Literatürde yer alan ve uluslararası çoğu merkezde kullanılan bu kılavuzlar eşliğinde, kendi merkezimizde takip ettiğimiz İTP hastalarımıza yaklaşım ve yönetim protokolümüzü bu çalışmada yansıttık. Ancak retrospektif bir çalışma olduğundan kısıtlılıklarımız mevcuttu. Araştırma tek merkezde belirli bir zaman aralığında takip edilen hastaların katılımıyla gerçekleştirildiği için genellenebilirliği sınırlıdır. Çalışmanın retrospektif dizaynı nedeniyle eksik verileri olan hastaların sonuçları değerlendirilememiştir. Özellikle

viral seroloji, antikor verileri ve bazı kan değerleri gibi eksik değerlerin varlığı eksik ve yanlış çıkarımlara neden olmuş olabilir. Hastaların tanı tarihlerinin farklı olması nedeniyle, tanı anından çalışmanın yapıldığı zamana kadar geçen süre her hasta için farklıdır. Bu nedenle hastaların ilaç kullanma ve takip süreleri belirli gruplar arasında birbirinden farklı olmuş ve sonuçları etkilemiş olabilir.



SONUÇLAR

1. Çalışmamıza hastanemize trombositopeni ile başvuran 296 hasta dahil edildi.
2. İTP tanılı 135 hasta, sekonder trombositopeni tanılı 161 hasta değerlendirildi.
3. Dahil edilen tüm hastaların tedavisinde IVIG, kortikosteroid, rituksimab ve splenektomi uygulandı.
4. Hastanemiz tanı ve tedavi yöntemlerinin uluslararası tanı ve tedavi protokollerine uygundur.
5. Tanı aşamasında anamnez ve fizik muayenenin en önemli aşama olduğu görüldü. Tam kan ve periferik yayma tanı için yeterli olup detaylı tetkikler diğer hastalıkları dışlamak adına yapılmaktadır.
6. Hastalarımızda ilk aşamada IVIG tedavisi uygulandı. 113 hasta IVIG tedavisi aldı. Takibinde IVIG tedavisine cevapsız olan ve trombositopenik seyreden 19 hastaya, kemik iliği aspirasyonu yapılarak kortikosteroid tedavisi başlandı. Kortikosteroid tedavisine yanıt alınamayan 2 hastaya rituksimab uygulandı, rituksimab cevapsız olan bir hastaya da splenektomi yapıldı.
7. Rituksimab İTP' de ikinci basamak tedavi yöntemlerindendir, ancak hala araştırılma aşamasındadır.
8. Tedavi sonrası trombosit değerleri incelendiğinde, tedaviye yanıt durumuna göre tedavi türleri oranlarının istatistiksel açıdan anlamlı derecede birbirlerinden farklı olmadığı ($p=0,066$) bulundu. Yan etkileri sebebi ile öncelikli tercih edilen tedavinin IVIG olduğu görüldü.
9. İzole trombositopeni ile başvuran ve sekonder trombositopeni tanısı alan hastalarda en sık neden enfeksiyona sekonder olarak bulundu. En sık spesifik etken ise EBV idi.
10. İlaça bağlı sekonder trombositopenide ise en sık valproik asit kullanımının trombositopeniye neden olduğu görüldü, doz düzenlenmesi ile trombositopeni düzeldi.

KAYNAKLAR

1. Neunert, C., et al., *The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia*. Blood, 2011. **117**(16): p. 4190-207.
2. Roganovic, J. and M. Letica-Crepulja, *Idiopathic thrombocytopenic purpura: a 15-year natural history study at the Children's Hospital Rijeka, Croatia*. Pediatr Blood Cancer, 2006. **47**(5 Suppl): p. 662-4.
3. Kurata, Y., et al., *Epidemiology of primary immune thrombocytopenia in children and adults in Japan: a population-based study and literature review*. Int J Hematol, 2011. **93**(3): p. 329-335.
4. Ahn, Y.S. and L.L. Horstman, *Idiopathic thrombocytopenic purpura: pathophysiology and management*. Int J Hematol, 2002. **76 Suppl 2**: p. 123-31.
5. Bolton-Maggs, P.H., *Idiopathic thrombocytopenic purpura*. Arch Dis Child, 2000. **83**(3): p. 220-2.
6. Sutor, A.H., A. Harms, and K. Kaufmehl, *Acute immune thrombocytopenia (ITP) in childhood: retrospective and prospective survey in Germany*. Semin Thromb Hemost, 2001. **27**(3): p. 253-67.
7. Di Paola, J.A. and G.R. Buchanan, *Immune thrombocytopenic purpura*. Pediatr Clin North Am, 2002. **49**(5): p. 911-28.
8. Cines, D.B. and V.S. Blanchette, *Immune thrombocytopenic purpura*. N Engl J Med, 2002. **346**(13): p. 995-1008.
9. Bekker, E. and S. Rosthoj, *Successful implementation of a watchful waiting strategy for children with immune thrombocytopenia*. Dan Med Bull, 2011. **58**(4): p. A4252.
10. Calpin, C., et al., *Is bone marrow aspiration needed in acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura to rule out leukemia?* Arch Pediatr Adolesc Med, 1998. **152**(4): p. 345-7.
11. Kuhne, T., *Diagnosis and management of immune thrombocytopenia in childhood*. Hamostaseologie, 2017. **37**(1): p. 36-44.
12. Bussel, J.B., et al., *Clinical and diagnostic comparison of neonatal alloimmune thrombocytopenia to non-immune cases of thrombocytopenia*. Pediatr Blood Cancer, 2005. **45**(2): p. 176-83.

13. Aslan, J.E., et al., *Platelet shape change and spreading*. Methods Mol Biol, 2012. **788**: p. 91-100.
14. Ermolaeva, T.A., V.M. Ponomarenko, and O.G. Golovina, [*The megakaryocyte-thrombocyte system*]. Vestn Ross Akad Med Nauk, 1996(12): p. 34-43.
15. Holinstat, M., *Normal platelet function*. Cancer Metastasis Rev, 2017. **36**(2): p. 195-198.
16. Li, Z., et al., *Signaling during platelet adhesion and activation*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2010. **30**(12): p. 2341-9.
17. Rivera, J., et al., *Platelet receptors and signaling in the dynamics of thrombus formation*. Haematologica, 2009. **94**(5): p. 700-11.
18. Tomaiuolo, M., L.F. Brass, and T.J. Stalker, *Regulation of Platelet Activation and Coagulation and Its Role in Vascular Injury and Arterial Thrombosis*. Interv Cardiol Clin, 2017. **6**(1): p. 1-12.
19. Gobel, K., et al., *The Coagulation Factors Fibrinogen, Thrombin, and Factor XII in Inflammatory Disorders-A Systematic Review*. Front Immunol, 2018. **9**: p. 1731.
20. Suzuki-Inoue, K. and N. Tsukiji, [*A role of platelets beyond hemostasis*]. Rinsho Ketsueki, 2019. **60**(9): p. 1283-1291.
21. Koupenova, M., et al., *Thrombosis and platelets: an update*. Eur Heart J, 2017. **38**(11): p. 785-791.
22. Belletrutti, M., et al., *Chronic immune thrombocytopenic purpura in children: a survey of the canadian experience*. J Pediatr Hematol Oncol, 2007. **29**(2): p. 95-100.
23. Blanchette, V.S. and M. Carcao, *Childhood acute immune thrombocytopenic purpura: 20 years later*. Semin Thromb Hemost, 2003. **29**(6): p. 605-17.
24. Perera, M. and T. Garrido, *Advances in the pathophysiology of primary immune thrombocytopenia*. Hematology, 2017. **22**(1): p. 41-53.
25. Matzdorff, A., et al., *Immune Thrombocytopenia - Current Diagnostics and Therapy: Recommendations of a Joint Working Group of DGHO, OGHO, SGH, GPOH, and DGTI*. Oncol Res Treat, 2018. **41 Suppl 5**: p. 1-30.
26. Imbach, P., et al., *Childhood ITP: 12 months follow-up data from the prospective registry I of the Intercontinental Childhood ITP Study Group (ICIS)*. Pediatr Blood Cancer, 2006. **46**(3): p. 351-6.

27. Cummings, F.O. and S.A. Rizzo, *Treatment of presumptive primary immune-mediated thrombocytopenia with mycophenolate mofetil versus cyclosporine in dogs*. J Small Anim Pract, 2017. **58**(2): p. 96-102.
28. British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task, F., *Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy*. Br J Haematol, 2003. **120**(4): p. 574-96.
29. Gernsheimer, T., *Epidemiology and pathophysiology of immune thrombocytopenic purpura*. Eur J Haematol Suppl, 2008(69): p. 3-8.
30. Shirahata, A., et al., *A nationwide survey of newly diagnosed childhood idiopathic thrombocytopenic purpura in Japan*. J Pediatr Hematol Oncol, 2009. **31**(1): p. 27-32.
31. Zeller, B., et al., *Childhood idiopathic thrombocytopenic purpura in the Nordic countries: epidemiology and predictors of chronic disease*. Acta Paediatr, 2005. **94**(2): p. 178-84.
32. Fan, Q.X., et al., *Immune Thrombocytopenic Purpura in Children of Eastern Henan Province, China*. Indian Pediatr, 2016. **53**(11): p. 1024-1025.
33. Alam, M.M., *Idiopathic thrombocytopenic purpura in children: a 10 years experience at tertiary care hospital*. J Pak Med Assoc, 2014. **64**(12): p. 1358-62.
34. Smalisz-Skrzypczyk, K., et al., *The Influence of Primary Cytomegalovirus or Epstein-Barr Virus Infection on the Course of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura*. Adv Exp Med Biol, 2016. **878**: p. 83-8.
35. Pacifico, L., et al., *Helicobacter pylori infection and extragastric disorders in children: a critical update*. World J Gastroenterol, 2014. **20**(6): p. 1379-401.
36. Shah, I., *Immune thrombocytopenic purpura: a presentation of HIV infection*. J Int Assoc Provid AIDS Care, 2013. **12**(2): p. 95-7.
37. Marie, J.P., et al., *[Autoimmune thrombopenic purpura. Clinical practices during diagnosis. A French survey and recommendations. French College of Hematologists Evaluation Commission]*. Presse Med, 1997. **26**(9): p. 433-8.
38. Reese, J.A., et al., *Drug-induced thrombocytopenia in children*. Pediatr Blood Cancer, 2013. **60**(12): p. 1975-81.
39. Cecinati, V., et al., *Vaccine administration and the development of immune thrombocytopenic purpura in children*. Hum Vaccin Immunother, 2013. **9**(5): p. 1158-62.

40. Schapkaitz, E. and M.H. Mezgebe, *The Clinical Significance of Schistocytes: A Prospective Evaluation of the International Council for Standardization in Hematology Schistocyte Guidelines*. Turk J Haematol, 2017. **34**(1): p. 59-63.
41. Su, J., S. Liu, and J. Song, *A segmentation method based on HMRF for the aided diagnosis of acute myeloid leukemia*. Comput Methods Programs Biomed, 2017. **152**: p. 115-123.
42. McMillan, R., *The pathogenesis of chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura*. Semin Hematol, 2000. **37**(1 Suppl 1): p. 5-9.
43. Scharf, R.E., *[Acquired platelet function disorders: pathogenesis, classification, frequency, diagnosis, clinical management]*. Hamostaseologie, 2008. **28**(5): p. 299-311.
44. Kohli, R.S., W. Bleibel, and H. Bleibel, *Concurrent immune thrombocytopenic purpura and Guillain-Barre syndrome in a patient with Hashimoto's thyroiditis*. Am J Hematol, 2007. **82**(4): p. 307-8.
45. Fallah, M., et al., *Autoimmune diseases associated with non-Hodgkin lymphoma: a nationwide cohort study*. Ann Oncol, 2014. **25**(10): p. 2025-2030.
46. Hassan, A., et al., *Clinical feature and management of immune thrombocytopenic purpura in a tertiary hospital in Northwest Nigeria*. Niger Med J, 2017. **58**(2): p. 68-71.
47. *Hypersplenism*. Calif Med, 1973. **118**(1): p. 24-9.
48. Mishra, V.A., R. Harbada, and A. Sharma, *Vitamin B12 and vitamin d deficiencies: an unusual cause of Fever, severe hemolytic anemia and thrombocytopenia*. J Family Med Prim Care, 2015. **4**(1): p. 145-8.
49. Baccini, V. and M.C. Alessi, *[Diagnosis of inherited thrombocytopenia]*. Rev Med Interne, 2016. **37**(2): p. 117-26.
50. Imbach, P. and T. Kuhne, *Immune thrombocytopenic purpura ITP*. Vox Sang, 1998. **74 Suppl 2**: p. 309-14.
51. Lambert, M.P. and T.B. Gernsheimer, *Clinical updates in adult immune thrombocytopenia*. Blood, 2017. **129**(21): p. 2829-2835.
52. Blanchette, V. and P. Bolton-Maggs, *Childhood immune thrombocytopenic purpura: diagnosis and management*. Hematol Oncol Clin North Am, 2010. **24**(1): p. 249-73.
53. McMillan, R., *Autoantibodies and autoantigens in chronic immune thrombocytopenic purpura*. Semin Hematol, 2000. **37**(3): p. 239-48.

54. Franchini, M., D. Veneri, and G. Lippi, *Thrombocytopenia and infections*. Expert Rev Hematol, 2017. **10**(1): p. 99-106.
55. Brito, H.S., et al., *Helicobacter pylori infection & immune thrombocytopenic purpura in children and adolescents: A randomized controlled trial*. Platelets, 2015. **26**(4): p. 336-41.
56. Zhou, B., et al., *Multi-dysfunctional pathophysiology in ITP*. Crit Rev Oncol Hematol, 2005. **54**(2): p. 107-16.
57. Bergmann, A.K., R.F. Grace, and E.J. Neufeld, *Genetic studies in pediatric ITP: outlook, feasibility, and requirements*. Ann Hematol, 2010. **89 Suppl 1**: p. S95-103.
58. Yacobovich, J., S. Revel-Vilk, and H. Tamary, *Childhood immune thrombocytopenia--who will spontaneously recover?* Semin Hematol, 2013. **50 Suppl 1**: p. S71-4.
59. Satoh, T., et al., *Single nucleotide polymorphisms of the inflammatory cytokine genes in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura*. Br J Haematol, 2004. **124**(6): p. 796-801.
60. Yadav, D.K., et al., *Interleukin-1B (IL-1B-31 and IL-1B-511) and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1Ra) gene polymorphisms in primary immune thrombocytopenia*. Blood Res, 2017. **52**(4): p. 264-269.
61. El Sissy, M.H., A.H. El Sissy, and S. Elanwary, *Tumor necrosis factor-alpha -308G/A gene polymorphism in Egyptian children with immune thrombocytopenic purpura*. Blood Coagul Fibrinolysis, 2014. **25**(5): p. 458-63.
62. Zhang, B., et al., *The role of vanin-1 and oxidative stress-related pathways in distinguishing acute and chronic pediatric ITP*. Blood, 2011. **117**(17): p. 4569-79.
63. *Diagnosis and treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura: recommendations of the American Society of Hematology. The American Society of Hematology ITP Practice Guideline Panel*. Ann Intern Med, 1997. **126**(4): p. 319-26.
64. Ghanima, W., P.A. Holme, and G.E. Tjonnfjord, *[Immune thrombocytopenia--pathophysiology and treatment]*. Tidsskr Nor Laegeforen, 2010. **130**(21): p. 2120-3.
65. Segel, G.B. and S.A. Feig, *Controversies in the diagnosis and management of childhood acute immune thrombocytopenic purpura*. Pediatr Blood Cancer, 2009. **53**(3): p. 318-24.
66. Chaves, F.N., et al., *An adult blind man presenting severe impairment of the right finger, ecchymosis in the thorax region, and haemorrhagic blisters on the oral mucosa*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2015. **29**(6): p. 1235-6.

67. Provan, D., et al., *Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia*. Blood Adv, 2019. **3**(22): p. 3780-3817.
68. Consolini, R., G. Costagliola, and D. Spatafora, *The Centenary of Immune Thrombocytopenia-Part 2: Revising Diagnostic and Therapeutic Approach*. Front Pediatr, 2017. **5**: p. 179.
69. Kuhne, T., et al., *Newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood: an observational study*. Lancet, 2001. **358**(9299): p. 2122-5.
70. Suzuki, H., et al., *A Case of Pregnancy Complicated with Evans Syndrome with Sequential Development of Autoimmune Warm Antibody Hemolytic Anemia and Idiopathic Thrombocytopenic Purpura*. Case Rep Obstet Gynecol, 2019. **2019**: p. 2093612.
71. Gunduz, E., et al., *Bone marrow examination in patients with immune thrombocytopenia: is there anything different in older patients?* Eur J Haematol, 2014. **93**(2): p. 157-60.
72. Stasi, R., *How to approach thrombocytopenia*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2012. **2012**: p. 191-7.
73. Neunert, C., et al., *American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia*. Blood Adv, 2019. **3**(23): p. 3829-3866.
74. Neunert, C.E., *Management of newly diagnosed immune thrombocytopenia: can we change outcomes?* Blood Adv, 2017. **1**(24): p. 2295-2301.
75. George, J.N., et al., *Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology*. Blood, 1996. **88**(1): p. 3-40.
76. Arnold, D.M., *Bleeding complications in immune thrombocytopenia*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2015. **2015**: p. 237-42.
77. Grace, R.F. and C. Neunert, *Second-line therapies in immune thrombocytopenia*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2016. **2016**(1): p. 698-706.
78. Chu, Y.W., J. Korb, and K.M. Sakamoto, *Idiopathic thrombocytopenic purpura*. Pediatr Rev, 2000. **21**(3): p. 95-104.
79. Oved, J.H., C.S.Y. Lee, and J.B. Bussel, *Treatment of Children with Persistent and Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: 4 Infusions of Rituximab and Three 4-Day Cycles of Dexamethasone*. J Pediatr, 2017. **191**: p. 225-231.

80. Kane, I., et al., *Comparison of intravenous immune globulin and high dose anti-D immune globulin as initial therapy for childhood immune thrombocytopenic purpura*. Br J Haematol, 2010. **149**(1): p. 79-83.
81. Erduran, E., et al., *A randomized and comparative study of intravenous immunoglobulin and mega dose methylprednisolone treatments in children with acute idiopathic thrombocytopenic purpura*. Turk J Pediatr, 2003. **45**(4): p. 295-300.
82. Gauer, R.L. and M.M. Braun, *Thrombocytopenia*. Am Fam Physician, 2012. **85**(6): p. 612-22.
83. Ferrara, G., et al., *Clinical Use and Molecular Action of Corticosteroids in the Pediatric Age*. Int J Mol Sci, 2019. **20**(2).
84. Imbach, P., et al., *High-dose intravenous gammaglobulin therapy of refractory, in particular idiopathic thrombocytopenia in childhood*. Helv Paediatr Acta, 1981. **36**(1): p. 81-6.
85. Rossi, F., G. Dietrich, and M.D. Kazatchkine, *Anti-idiotypes against autoantibodies in normal immunoglobulins: evidence for network regulation of human autoimmune responses*. Immunol Rev, 1989. **110**: p. 135-49.
86. Escher, R., et al., *Recombinant anti-idiotypic antibodies inhibit human natural anti-glycoprotein (GP)IIb/IIIa autoantibodies*. J Autoimmun, 2002. **18**(1): p. 71-81.
87. Nugent, D.J., *Immune thrombocytopenic purpura of childhood*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2006: p. 97-103.
88. Yang, R. and Z.C. Han, *Pathogenesis and management of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: an update*. Int J Hematol, 2000. **71**(1): p. 18-24.
89. Gaines, A.R., et al., *Investigation of whether the acute hemolysis associated with Rh(o)(D) immune globulin intravenous (human) administration for treatment of immune thrombocytopenic purpura is consistent with the acute hemolytic transfusion reaction model*. Transfusion, 2009. **49**(6): p. 1050-8.
90. Edelmann, D.Z., et al., *Danazol in non-splenectomized patients with refractory idiopathic thrombocytopenic purpura*. Postgrad Med J, 1990. **66**(780): p. 827-30.
91. Anwer, F., et al., *Severe Refractory Immune Thrombocytopenia Successfully Treated with High-Dose Pulse Cyclophosphamide and Eltrombopag*. Case Rep Hematol, 2015. **2015**: p. 583451.
92. Jaglowski, S.M., et al., *The clinical application of monoclonal antibodies in chronic lymphocytic leukemia*. Blood, 2010. **116**(19): p. 3705-14.

93. Wang, J., et al., *Chronic immune thrombocytopenic purpura in children: assessment of rituximab treatment*. J Pediatr, 2005. **146**(2): p. 217-21.
94. Carson, K.R., et al., *Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project*. Blood, 2009. **113**(20): p. 4834-40.
95. Lucchini, E., F. Zaja, and J. Bussel, *Rituximab in the treatment of immune thrombocytopenia: what is the role of this agent in 2019?* Haematologica, 2019. **104**(6): p. 1124-1135.
96. Nazi, I., et al., *The effect of rituximab on vaccine responses in patients with immune thrombocytopenia*. Blood, 2013. **122**(11): p. 1946-53.
97. Ghanima, W., et al., *Thrombopoietin receptor agonists: ten years later*. Haematologica, 2019. **104**(6): p. 1112-1123.
98. Garzon, A.M. and W.B. Mitchell, *Use of Thrombopoietin Receptor Agonists in Childhood Immune Thrombocytopenia*. Front Pediatr, 2015. **3**: p. 70.
99. Heddle, N.M., et al., *Comparing the efficacy and safety of apheresis and whole blood-derived platelet transfusions: a systematic review*. Transfusion, 2008. **48**(7): p. 1447-58.
100. Bussel, J.B., et al., *Long-term use of the thrombopoietin-mimetic romiplostim in children with severe chronic immune thrombocytopenia (ITP)*. Pediatr Blood Cancer, 2015. **62**(2): p. 208-213.
101. Tarantino, M.D., et al., *Long-term treatment with romiplostim and treatment-free platelet responses in children with chronic immune thrombocytopenia*. Haematologica, 2019. **104**(11): p. 2283-2291.
102. Koca Yozgat, A., et al., *Outcomes of Eltrombopag Treatment and Development of Iron Deficiency in Children with Immune Thrombocytopenia in Turkey*. Turk J Haematol, 2020. **37**(3): p. 139-144.
103. Tarantino, M.D., et al., *Romiplostim in children with immune thrombocytopenia: a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study*. Lancet, 2016. **388**(10039): p. 45-54.
104. Alwadi, K.W., et al., *Clinical Characteristics and Outcomes of Pediatric Patients With Immune Thrombocytopenic Purpura in King Abdulaziz Medical City and King Abdullah Specialist Children's Hospital: A 10-Year Study*. Cureus, 2020. **12**(11): p. e11366.

105. Gungor, T., et al., *Retrospective evaluation of children with immune thrombocytopenic purpura and factors contributing to chronicity*. *Pediatr Neonatol*, 2019. **60**(4): p. 411-416.
106. Schifferli, A., et al., *A comparative prospective observational study of children and adults with immune thrombocytopenia: 2-year follow-up*. *Am J Hematol*, 2018. **93**(6): p. 751-759.
107. Kohli, R. and S. Chaturvedi, *Epidemiology and Clinical Manifestations of Immune Thrombocytopenia*. *Hamostaseologie*, 2019. **39**(3): p. 238-249.
108. Kuhne, T., et al., *Newly diagnosed immune thrombocytopenia in children and adults: a comparative prospective observational registry of the Intercontinental Cooperative Immune Thrombocytopenia Study Group*. *Haematologica*, 2011. **96**(12): p. 1831-7.
109. Kuhne, T., et al., *A prospective comparative study of 2540 infants and children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) from the Intercontinental Childhood ITP Study Group*. *J Pediatr*, 2003. **143**(5): p. 605-8.
110. Kaito, K., et al., *Platelet size deviation width, platelet large cell ratio, and mean platelet volume have sufficient sensitivity and specificity in the diagnosis of immune thrombocytopenia*. *Br J Haematol*, 2005. **128**(5): p. 698-702.
111. Ozsoylu, S., *Treatment of chronic ITP*. *Pediatr Hematol Oncol*, 1995. **12**(4): p. 407-10.
112. Imbach, P., et al., *Intravenous immunoglobulin versus oral corticosteroids in acute immune thrombocytopenic purpura in childhood*. *Lancet*, 1985. **2**(8453): p. 464-8.
113. Mazzucconi, M.G., et al., *Treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP): results of a multicentric protocol*. *Haematologica*, 1985. **70**(4): p. 329-36.
114. Ozsoylu, S., *High dose intravenous methylprednisolone for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura*. *Acta Haematol*, 1989. **81**(2): p. 112-3.
115. Albayrak, D., et al., *Acute immune thrombocytopenic purpura: a comparative study of very high oral doses of methylprednisolone and intravenously administered immune globulin*. *J Pediatr*, 1994. **125**(6 Pt 1): p. 1004-7.
116. Evim, M.S., B. Baytan, and A.M. Gunes, *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): p. 32-9.

117. Turhan, A.B., Z.C. Ozdemir, and O. Bor, *Use of Single- or Two-dose Pulse Methylprednisolone in the Treatment of Acute Immune Thrombocytopenic Purpura*. Sisli Etfal Hastan Tip Bul, 2018. **52**(4): p. 279-284.
118. Rao, V.K. and J.B. Oliveira, *How I treat autoimmune lymphoproliferative syndrome*. Blood, 2011. **118**(22): p. 5741-51.
119. Jung, J.H., et al., *Thrombocytopenia in Systemic Lupus Erythematosus: Clinical Manifestations, Treatment, and Prognosis in 230 Patients*. Medicine (Baltimore), 2016. **95**(6): p. e2818.
120. Stiakaki, E., et al., *Idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood: twenty years of experience in a single center*. Pediatr Int, 2012. **54**(4): p. 524-7.
121. Hsiao, C.C., *Epstein-Barr virus associated with immune thrombocytopenic purpura in childhood: a retrospective study*. J Paediatr Child Health, 2000. **36**(5): p. 445-8.
122. Nasreddine, W. and A. Beydoun, *Valproate-induced thrombocytopenia: a prospective monotherapy study*. Epilepsia, 2008. **49**(3): p. 438-45.
123. Jiang, N., et al., *Chinese SLE Treatment and Research group (CSTAR) registry: Clinical significance of thrombocytopenia in Chinese patients with systemic lupus erythematosus*. PLoS One, 2019. **14**(11): p. e0225516.
124. Rodeghiero, F., et al., *Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group*. Blood, 2009. **113**(11): p. 2386-93.