



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PERSİSTAN VE KRONİK İMMÜN TROMBOSİTOPENİ
TANISI İLE TAKİP EDİLEN ÇOCUK HASTALARIN
KLİNİK VE DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Muhammed Ata İZMİR

Antalya, 2025



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PERSİSTAN VE KRONİK İMMÜN TROMBOSİTOPENİ
TANISI İLE TAKİP EDİLEN ÇOCUK HASTALARIN
KLİNİK VE DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Muhammed Ata İZMİR

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Funda TAYFUN KÜPESİZ

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2025

TEŞEKKÜR

Tez yazım sürecimde bilgi, deneyim ve öğreticiliği ile bana ışık olan, sürekli pozitif yönde desteğini hissettiğim saygıdeğer hocam, tez danışmanım Doç. Dr. Funda Tayfun Küpesiz'e,

Hekimlik her geçen gün daha zor bir meslek haline gelirken, tüm zorluklara rağmen uzmanlık eğitimimizde bizlere örnek olan, aynı mesleği yapmaktan onur duyduğum tüm hocalarıma,

Çocuk sağlığı ve hastalıkları gibi emekyoğun bir bölümde bu zamana kadar devam etmemi sağlayan, sırt sırta birçok zorluğu birlikte aştığımız tüm eşkıdemlerime ve birlikte çalıştığım hekim arkadaşlarıma,

Koşulsuz sevgileri ve destekleri sayesinde bugünlere ulaşmamı sağlayan ve bu hayattaki en büyük şansım olan babam, annem ve tüm aileme,

Eğitim sürecim boyunca desteğini sürekli hissettiğim, kaybolduğumu düşündüğümde sevgisi ile yolumu aydınlatan hayat arkadaşım, canım eşim Cennet'e ve çalışma hayatımdan dolayı kimi zaman aksattığım canım oğlum Tuna'ya,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	v
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Epidemiyoloji	3
2.2. Patogenez.....	4
2.2.1. B Hücre si ve Otoantik orlar	6
2.2.2. İTP’de T Hücre İmbalansı	6
2.2.3. Bozulmuş Megakaryopoez ve Azalmış Trombosit Üretimi	7
2.3. Klinik Özellikleri.....	8
2.4. Laboratuvar Bulguları ve Tanı.....	10
2.5. İmmün Trombositopeni Sınıflandırılması	12
2.6. Tedavi... ..	13
2.6.1. Birinci Basamak Tedaviler	15
2.6.2. İkinci Basamak Tedaviler	19
3. MATERYAL VE METOD	25
3.1. Verilerin Toplanması.....	25
3.2. Etik Onay.....	27
3.3. İstatistiksel Analiz.....	28
4. BULGULAR.....	29
4.1. Demografik Veriler	29
4.2. Hastaneye Başvuru ve Laboratuvar Değerlendirmeleri.....	30
4.2.1. Başvuru Nedenleri	30
4.2.2. Başvuru Öyküsü	31

4.2.3.	Özgeçmiş ve Soygeçmiş Bulguları.....	32
4.2.4.	Kanama Özellikleri.....	32
4.2.5.	Laboratuvar Parametreleri	34
4.2.6.	Uygulanan Tedaviler.....	36
4.3.	İzlem ve Remisyon	40
4.4.	Persistan ve Kronik İTP gruplarını karşılaştırma	41
4.5.	Eltrombopag Trombosit Yanıtları	44
5.	TARTIŞMA	47
6.	SONUÇ	57
7.	ÖZET..	59
8.	ABSTRACT	61
9.	KAYNAKÇA.....	63

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ALPS	Otoimmün Lenfoproliferatif Sendrom
ALT	Alanin Aminotransferaz
ANA	Anti Nükleer Antikor
ASH	Amerikan Hematoloji Derneği
AST	Aspartat Aminotransferaz
B-reg	B Hücre Düzenleyici
Bkz.	Bakınız
CMV	Sitomegalovirüs
CRP	C Reaktif Protein
CVID	Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
GP	Glikoprotein
HAV	Hepatit A Virüsü
Hb	Hemoglobin
HBV	Hepatit B Virüsü
HCV	Hepatit C Virüsü
HIV	İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü
HSM	Hepatosplenomegali
IBLS	İTP Kanama Ölçeği
ICIS	Kıtalararası Kooperatif İTP Çalışma Grubu
Ig	İmmünglobülin
IL	İnterlökin
IV	İntravenöz
IVIG	İntravenöz İmmünglobulin
İKK	İntrakraniyal Kanama
İTP:	İmmün Trombositopeni
KKK	Kızamık Kızamıkçık Kabakulak
MCV	Ortalama Eritrosit Hacmi
MDS	Miyelodisplastik Sendrom
MMF	Mikofenolat Mofetil
MPV	Ortalama Trombosit Hacmi
MYH9	Miyozin Ağır Zincir 9
OPA	Oral Polyo Aşısı
Rh	Rhesus
SLE	Sistemik Lupus Eritematozus
TFH	T Foliküler Yardımcı Hücreler
TPO	Trombopoietin
TPO-RA	Trombopoietin Reseptör Agonisti
TSH	Tiroid Stimulan Hormon
TTP	Trombotik Trombositopenik Purpura

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1 Buchanan ve Adix Kanama Skoru, Genel Kanama Şiddeti	10
Tablo 2.2 İmmün Trombositopeni Tanı Kriterleri.....	11
Tablo 2.3 İmmün Trombositopeni Birinci Basamak Tedavi Seçenekleri.....	18
Tablo 2.4 İmmün Trombositopeni İkinci Basamak Tedavi Seçenekleri.....	23
Tablo 3.1 İmmün Trombositopeni Tedavisine Verilen Yanıt Tanımlamaları	27
Tablo 4.1 Başvuruda Enfeksiyon Öyküsü	32
Tablo 4.2 İzlemede Görülen Kanama Lokalizasyonları.....	33
Tablo 4.3 Tanıda Tam Kan Sayımı Parametreleri.....	34
Tablo 4.4 Tanıda Biyokimyasal Parametreler.....	35
Tablo 4.5 Birinci Basamak Tedaviler ve Yanıt Oranları.....	37
Tablo 4.6 Eltrombopag ve Romiplostim Tedavi Karşılaştırması.....	38
Tablo 4.7 Persistan ve Kronik İTP’de Klinik, Demografik Özellikler ve Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırması	42
Tablo 4.8 Eltrombopag Genel ve Kararlı Trombosit Yanıtını Etkileyen Faktörler	45

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 İmmün trombositopeni tedavi seçenekleri ve hedef bölgeleri.....	15
Şekil 4.1 Hastaların Tanı Yaşı Dağılımı.....	29
Şekil 4.2 Cinsiyete Göre Hasta Dağılımı ve Ortanca Tanı Yaşları	30
Şekil 4.3 Hastaların Sağlık Merkezine Başvuru Şikâyetleri.....	31



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Çocuklarda immün trombositopeni (İTP), genel çocuk doktorları ve çocuk hematoloji uzmanları için günlük pratikte en sık karşılaşılan genellikle selim seyirli hematolojik hastalıklardan biridir. İmmün trombositopeni, antiplatelet antikorların ve otreaktif T hücrelerin neden olduğu; trombositlerin yıkımının artışı ve üretiminin inhibe edilmesi ile seyreden trombosit sayısının $100 \times 10^9/L$ 'den az olduğu bir hastalıktır (1). Günümüzde İTP hâlâ dışlama tanısıdır ve her yaşta kemoterapiye bağlı durumlar hariç her yaşta en yaygın trombositopeni nedenidir (1, 2). Çocuk hastaların %80'inde hastalık bir yıl içinde kendini sınırlar (3).

İmmün trombositopeni hastalığının süresine göre üç şekilde sınıflandırılır. Tanı sonrası ilk üç ay içindeki İTP hastalarına yeni tanı İTP, 3-12 ay trombositopeni durumu devam eden, spontan remisyona ulaşmayan veya tedaviye tam yanıt vermeyen hastalar persistan İTP, 12 aydan uzun süre devam eden trombositopenisi olan hastalar ise kronik İTP olarak adlandırılır (2, 4).

Kanaması olmayan ya da minör kanama bulguları olan yeni tanı İTP hastaları tedavisiz izlenebileceği gibi yaşamı tehdit etmeyen kanaması olan ve/veya sağlık ilişkili hayat kalitesi azalmış olan hastalarda birinci basamak tedavide yer alan kortikosteroidler, intravenöz immünoglobulin (IVIG) veya anti-D immünoglobulin kullanılabilir (2).

Persistan ve kronik İTP'li çocuklarda aktivitede kısıtlanma, yaşam kalitesini açıkça etkileyebilecek kanama korkusunun varlığı, tekrarlayan veya şiddetli kanama riski nedeniyle ikinci basamak tedavilere (kortikosteroid ve immünoglobulinler dışındaki tedaviler) gereksinim duyulmaktadır (5, 6). Bu hastalarda sıklıkla kullanılan tedaviler yaklaşık %60 yanıt oranları ile trombopoietin reseptör agonistleri (TPO-RA) ve rituksimab tedavileridir (7-9). Kullanılan diğer tedaviler arasında splenektomi, mikofenolat mofetil, sirolimus, danazol, dapson, azotiopurin, siklofosamid, vinkristin ve siklosporin-A yer alır (1, 2). Kullanılan her tedavinin birçok yan etki potansiyeli mevcuttur ve tedavi yanıtları değişkenlik gösterir.

Bu alışmada, 1 Aralık 2014 – 1 Aralık 2024 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakóltesi Hastanesi ocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı servis ve polikliniklerinde persistan ve kronik İTP tanısı ile takip ve tedavi edilen ocuk hastaların dosyalarının gözden geçirilerek; hastaların klinik ve demografik özelliklerinin belirlenmesi, altta yatan etiyolojik nedenlerin, tedavi yanıt ve yan etkilerinin değerlendirilmesi ve hastalık prognozunun incelenmesi planlandı. Böylece risk faktörlerinin ve tedavi sürecinin değerlendirilerek hastalık ile ilişkili morbidite ve mortalitenin azaltılması ve bu hastaların takibi için öneri grubu oluşturulması amaçlandı.



2. GENEL BİLGİLER

Trombositler, primer hemostazda önemli bir bileşendir. Trombosit sayısı yahut fonksiyonundaki kusurlar morarma ve kanamaya yol açabilir. Trombosit bozukluklarına bağlı kanamada genellikle cilt ve mukozal membranlar etkilenir ve bu durum peteşi, purpura, ekimoz, epistaksis, menoraji, hematüri ayrıca gastrointestinal ve intrakraniyal kanama olarak kendini gösterebilir (1). Trombositler, kemik iliğinde megakaryositler tarafından üretilen çekirdeksiz hücrelerdir. Megakaryosit olgunluğa yaklaştığında, sitoplazmada tomurcuklanma olur ve çok sayıda trombosit ayrışır. Trombositlerin ortalama 7-10 günlük bir yaşam süresince periferik kan dolaşımında bulunurlar. Trombopoietin (TPO), trombosit üretimini düzenleyen başlıca büyüme faktörüdür. Trombopoietin seviyelerinin trombosit sayısı ve megakaryosit kütlesiyle ters orantılı olduğu görülür; en yüksek TPO ekspresyonu, kemik iliği megakaryopoezinin azalması ile ilişkili trombositopenik durumlarda görülür (10).

Normal trombosit sayısı $150-450 \times 10^9/L$ 'dir. Trombositopeni trombosit sayısının $150 \times 10^9/L$ altında olmasıdır ancak genellikle $50 \times 10^9/L$ 'nin altına düşene kadar klinik olarak anlamlı kanama görülmez. Trombositopeninin nedenleri arasında konjenital veya edinsel olarak üretimin azalması, trombositlerin büyümüş bir dalak veya başka bir organ içinde sekestrasyonu veya normal olarak sentezlenmiş trombositlerin immün ve non-immün olarak yıkımı bulunmaktadır (10).

İmmün trombositopeni anti-platelet antikorların ve oto-reaktif T hücrelerin neden olduğu, trombositlerin yıkımının tetiklendiği ve trombosit üretiminin inhibe edilmesi ile seyreden trombosit sayısının $100 \times 10^9/L$ 'den az olduğu bir hastalıktır (1, 2).

2.1. Epidemiyoloji

İmmün trombositopeni çocuklarda nadir görülmesine karşın çocuklukta edinilmiş trombositopeninin en yaygın nedenidir ve 100.000 çocuğun 2 ila 5'inde

görülür (11, 12). İnsidansı ve prevalansı hemen hemen eşit sıklıktadır. Yakın tarihli bir viral enfeksiyon öyküsü İTP'li çocukların %60-65'inde tanımlanır. Görülme sıklığı bir ila dört yaş arasında zirve yapar ancak bebeklik döneminden itibaren her yaşta görülebilir. Küçük çocuklarda kadın ve erkek cinsiyet eşit oranda görülürken ergenlik çağında kadın cinsiyet hakimdir. İmmün trombositopenili çoğu hastada hastalık kendini sınırlar, hastaların %80'inde 12 ay içinde düzelme görülür (1, 4). İmmün trombositopenide viral enfeksiyonların mevsimsel etkisi ile ilişkili olduğu düşünülen mevsimsel patern vardır, kış mevsimi sonunda ve ilkbaharda hastalık daha sık görülür (1, 10).

Persistan ve kronik İTP prevalansı ile ilgili görece daha az epidemiyolojik veri vardır (13). İmmün trombositopeni hastalarının yaklaşık %20'sinin kronikleştiği ve kronik İTP insidansının da benzer oranda daha az olduğu bildirilmiştir (14-18). İleri yaş, geçirilmiş enfeksiyon ve aşılama öyküsünün olmaması, kadın cinsiyet, hastalık başlangıcının sinsi olması ve tanıda nispeten daha yüksek trombosit sayısı kronikleşme ile ilişkili faktörleridir (19).

Bazı gözlemsel çalışmalar ve bir meta-analiz, IVIG ile tedavi edilen yeni tanı İTP hastalarında kronik İTP gelişme ihtimalinin daha düşük olduğunu öne sürdü (18, 20). Ancak bununla birlikte yeni tanı İTP'li çocukların gözlem veya IVIG tedavisine yanıtı randomize kontrollü karşılaştıran Akut İTP'li Çocuk Hastalarında IVIG ile veya IVIG Olmadan Tedavi (TIKI) çalışması IVIG alan çocuklarda kronikleşme olasılığında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptamadı (21).

2.2. Patogenez

Edinilmiş bağışıklık hastalıklarının çoğunda olduğu gibi İTP'de de genetik yatkınlık, immün disregülasyon ve çevresel etkenlerin kombinasyonunun otoimmüniteyi hızlandığı ileri sürülmektedir (22). İmmün toleransın bozulmasına yol açan tetikleyici olayların anlaşılması zor olmasına karşın enfeksiyonların muhtemel tetikleyiciler olduğu düşünülmektedir. İmmün trombositopeninin patogenezini ilk olarak 1951'de Harrington tarafından tanımlandı. Harrington, İTP'li bir hastadan alınan plazmayı kendisine ve daha sonra diğer yetişkin gönüllülere aşıladı ve trombosit yanıtını izledi. Plazma infüzyonundan sonraki 24 saat içinde trombosit sayısının İTP hastalarında görülen seviyelere

düştüğünü buldu (23). Harrington'ın ufuk açıcı deneylerinden bu yana humoral yanıt İTP'nin patolojik özelliği olmaya devam ediyor (22). Sonraki çalışmalar İTP hastalarının plazmasındaki sorumlu bileşenin trombosit yüzeyindeki GPIb/IX ve GPIIb/IIIa gibi epitoplara özgüllüğü olan bir IgG antikoru olduğunu gösterdi (24). İmmün trombositopenideki antikor aktivitesi yalnızca trombositlere karşı yönelmeyebilir ve dalağın (ve mononükleer fagosit sisteminin diğer dokularının) Fcg-reseptörü taşıyan mononükleer hücrelerini aktive edebilir, bu da trombosit fagositozuna ve yıkımında artışa yol açar (25). Anti-trombosit antikorlar ayrıca kompleman sistemi de tetikleyerek trombosit lizisi ve fagositozunu artırabilir (26).

Yabancı antijenler ile otolog trombosit antijenleri arasındaki moleküler benzerlik çapraz reaktif T ve B hücrelerinin aktive olmasına, epitoplara yayılmasına ve otoimmün yanıt başlamasına neden olur. Viral ve bakteriyel bileşenlerin İTP antikorları ile çapraz reaksiyona girdiği gösterilmiştir. Viral enfeksiyona maruziyetten bir ila dört hafta sonra 1/20.000 olarak tahmin edilen az sayıda çocukta, trombosit yüzeyine karşı bir otoantikor gelişir ve ani başlayan trombositopeni ile sonuçlanır. Viral bir enfeksiyona yanıt olarak gelişen 'antijenik mimikri' kavramı, çocukluk çağı immün trombositopenisinin nispeten kısa süresini açıklayabilir. Virüs yüzeyindeki epitoplara trombosit üzerindeki glikoprotein (GP) IIb/IIIa, Ib veya diğer epitoplara benzerliği, B lenfositlerinin çapraz reaksiyonla trombositlere bağlanarak IgG antikoru üretmesine ve sonuç olarak da trombositlerin yıkılması ve trombosit sayısında akut bir düşüşe neden olur. Zamanla virüs ortadan kaldırılır ve antikor üretimi için birincil uyarıcı uzaklaştırılmış olur. IgG'nin yarı ömrü yaklaşık 3 haftadır ve antikor titresi kademeli olarak azalır, çoğu çocukta bunu trombosit sayısının iyileşmesi izler (27). Tetikleyici enfeksiyöz ajanın ortadan kaldırılması sıklıkla İTP'yi çözebilir de bazı immün yanıtların neden devam ettiği hâlâ belirsizdir. Otolog trombosit antijenlerine yönelik bir immün reaksiyon oluştuktan sonra trombositlerin ve megakaryositlerin devam eden immün aracılı yıkımı, ağırlıklı olarak antikor aracılığıyla gerçekleşse de doğal öldürücü hücreler, CD8+ sitotoksik T hücreleri ve kompleman sistemi de bu yıkıma katkı verirler (22).

2.2.1. B Hücresi ve Otoantikolar

Trombositopeni, çoğunlukla IgG tipi otoantikoların trombosit yüzeyinde yer alan glikoprotein (GP) reseptörlerine bağlanarak yıkımı ile meydana gelir. Bu otoantikolar en sık GP IIb/IIIa ve GP Ib/IX trombosit antijenlerine bağlanırlar. Anti platelet antikoları pozitif olan hastalarda, klasik yüzey glikoproteinlerinin yanı sıra, sitozolik proteinlere karşı da antikor özgüllükleri bulunmuştur. Bu durum trombositlerin antijen sunucu hücreler tarafından protein denatürasyonuna uğratarak T hücrelere sunulduğunu düşündürebilir (28). Antiplatelet antikolar, antikor saptama testinin kısıtlılıkları nedeniyle, İTP hastalarının yalnızca %60'ında saptanabilir (1).

Otoreaktif antikolar, plazma hücrelerinin yanı sıra B hücre düzenleyicisi (B-reg) ve aktive B hücreleri tarafından salgılanır (28). İmmün trombositopenili hastalarda plazma hücrelerinin daha yüksek seviyelerde bulunduğu ve B hücrelerinin de dalağının kırmızı pulpasında da artmış olduğu gözlenmiştir (29). Bununla birlikte periferik toleransı düzenleyen B-reg hücrelerin fonksiyonu bozulmuştur, B-reg hücreleri sağlıklı bireylerde İnterlökin-10 (IL-10) aracılığı ile etki gösterir ve İTP'li hastalarda IL-10 seviyesinin azaldığı gösterilmiştir (30).

Akut faz reaktanı olan C-reaktif protein (CRP)'nin hem in vivo hem de in vitro olarak antikor aracılı trombosit yıkımı artırdığı gösterilmiştir. İlginç bir şekilde çocukluk çağı İTP tanısında CRP yüksekliği durumunda trombosit sayısında daha yavaş bir iyileşme gözleendiği ve IVIG tedavisi verilmesi durumunda trombosit sayısında iyileşme, kanama şiddetinde azalma ve CRP seviyelerinde düşüş olduğu gösterilmiştir (31).

Sonuç olarak, İTP hastalarında bozulmuş plazma hücreleri, B-reg ve B hücrelerinin patojenik antikoların üretimine yol açtığını gösterilmektedir. Bu antikolar, trombosit ve megakaryosit opsonizasyonu yoluyla, dalak ve karaciğerde trombosit yıkımının yanı sıra kusurlu megakaryopoezi tetikler (28).

2.2.2. İTP'de T Hücre İmbalansı

Glikoproteine özgü antikoların İTP vakalarının %40'ında olmaması patogeneze sorumlu başka yolların varlığını düşündürür. İmmün trombositopenide trombositlere karşı T hücre aktivitesi görülür ancak etkileri ve bu

fenomenin sıklığı özellikle çocuklarda belirsizdir. CD3+ ve CD8+ T hücrelerinde hücre aracılı toksisitede rol oynayan genlerde artış olması T hücre aktivitesinin sorumlu olabileceğini düşündürür ayrıca CD4+ yardımcı T hücreleri antiplatelet antikor salgılayan B hücrelerini uyarır (1).

CD4+ T hücresine yönelik B hücresi izotip sınıfı değişimi ve baskın IgG üretimi için İTP'de CD40Ligand ve IL-21 artışı gerekir. T-foliküler yardımcı hücrelerin (TFH'ler) B hücresi aktivasyonunun ve bellek/plazma hücresi üretiminin en güçlü indükleyicileri olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda, TFH'nin İTP hastalarının dalağında arttığı bulunmuş olup IL-21'in de ana üreticisi olduğu gösterilmiştir. Çalışmalar TFH'ler üzerinde belirli bir proteinin sürekli ekspresyonun kronik İTP ile ilişkilendirmektedir. Ayrıca TFH'lerdeki azalma splenektomiye yanıtla ilişkilendirilmektedir. Bu durum TFH'lerin İTP tedavisinde potansiyel bir hedef olabileceğini düşündürmektedir (22).

2.2.3. Bozulmuş Megakaryopoez ve Azalmış Trombosit Üretimi

Trombopoietin (TPO), megakaryosit gelişimini ve trombosit üretimini düzenleyen birincil büyüme faktörüdür. Uzun yıllar boyunca, trombosit yıkımını telafi etmek amacı ile trombosit üretiminin arttığı düşünülüyordu. Ancak 1980'lerin sonlarından itibaren yapılan çalışmalarda bozulmuş trombopoezin İTP'nin trombositopenisine katkıda bulunduğunu gösteren önemli kanıtlar bulunmaktadır (25).

Yapılan prospektif bir çalışmada İTP'li 200'ü aşkın hastada, TPO seviyeleri ile trombosit sayıları arasında hiçbir ilişki bulamadı (25). Bununla birlikte, plazma TPO seviyeleri, diğer trombositopenik hastalıkları olanlara kıyasla İTP'li hastalarda genellikle normal olarak görüldü (32). Ek olarak kronik İTP'li yetişkin hastalarda yapılan bir çalışmada; hastaların yaklaşık üçte ikisinde plazmada saptanan otoantikorun, TPO ile uyarılmış CD34+ progenitor hücrelerden megakaryosit olgunlaşmasını inhibe ettiği ve in vitro apoptozu indüklediği görülmüştür (33).

İmmün trombositopenide megakaryositler GPIb ve GPIIb/IIIa'yı bağlayan anti- platelet antikorlar tarafından hedeflenir ve bu durum hem morfolojik hem de

fizyolojik değişikliklere neden olur. Antikor, hücrel sitotoksisite ve/veya sitokinler, megakaryositlerin yıkımında rol oynar.

Sonuç olarak İTP'nin gelişmesine katkıda bulunan birçok farklı faktör vardır ve otoimmüitenin nasıl başladığı ve İTP'ye yol açtığıın arkasındaki kesin mekanizmalar hala tam olarak anlaşılammıştır. İmmün trombositopenide esas mekanizmanın efektörler bağışıklık hücreleri ve düzenleyici bağışıklık hücreleri arasındaki dengesiz etkileşim olduğunu gösteren kanıtlar giderek artmaktadır (34). Bu mekanizmaların her birinin kronikleşme gelişimindeki kesin rolü ise yeni aydınlatılmaya başlıyor. İmmün trombositopeni hastalarında kronik bir seyir ile ilişkili olduğu bildirilen faktörler arasında apoptotik belirteçlerin artmış ekspresyonu, artmış Th17 seviyeleri ve azalan Treg seviyeleri, kemik iliğinde hiposelülarite, megakaryositopeni gibi kemik iliği ile ilişkili faktörlerin yanı sıra kadın cinsiyet, ileri yaş, geçirilmiş enfeksiyon ve aşılama öyküsü olmaması, tanıda nispeten yüksek trombosit sayısı ve sinsi başlangıç yer almaktadır (35).

Bu mekanizmaların moleküler ve genetik düzeylerde daha iyi anlaşılması, risk altındaki hastaların erken tanınmasına, daha geniş bir tanı yaklaşımına olanak sağlayacak. Ayrıca kronikleşmeyi önlemek ve yaşam kalitesini iyileştirmek için hedefe yönelik ve bireyselleştirilmiş tedaviler sağlayacaktır.

2.3. Klinik Özellikleri

İmmün trombositopenide klasik başvuru ani başlangıçlı ve yaygın peteşi ve purpuraları olan öncesinde sağlıklı olan çocuklardır ve sıklıkla çocuklar 1-4 yaş arasında karşımıza gelirler. Ebeveynler tarafından çocuğun bir gün öncesinde iyi olduğu ancak gün içerisinde hızla ilerleyen kırmızı ve mor noktaların oluştuğu belirtilir. Derin trombositopenisi olan ($<10 \times 10^9/L$) olan hastalar diş etlerinden ve mukozal alanlardan kanama ile başvurabilir. Kanama olayları genellikle tahmin edilemez ve İTP'li hastalar şiddetli trombositopeni durumunda bile peteşi ve ekimoz dışında kanama semptomu göstermeyebilir (36-38). Nadiren intrakraniyal kanama (İKK), uzun süreli epistaksis, hematüri, hemoptizi, menometroraji ve gastrointestinal kanama gibi şiddetli kanamalar gelişebilir (37).

İntrakraniyal kanama hastaların %0,2-0,8'inde görülür. İKK kanama için risk faktörleri kafa travmaları, hematüri gelişmesi, peteşi ve ekimozdan fazla kanama olması, arteriovenöz malformasyon olması, aspirin kullanımındır. İKK

çoğunlukla intraserebellar alanda olup subdural kanama vakalarının %23'ünde görülür. Hastaların %75'inde sağ kalım mevcut olmakla birlikte bu vakaların üçte birinde nörolojik sekel görülür (39).

Kanamaya ek olarak özellikle tanıdan sonraki ilk yıl içinde hastaların tedavi ve izlem yükü, aktivitelerinin kısıtlanması ve kanama riskinden kaynaklanan anksiyeteye bağlı olarak sağlıklı ilişkili yaşam kalitesinin düştüğü bildirilmiştir (40, 41). Yorgunluk yaygın görülür ve %22 hastada bildirilmiştir (42). Yorgunluğun immün yanıt, proinflatuar durum, tedavi yan etkisi, aktivite kısıtlamaları ve komorbiditeler gibi çok faktörle ilişkilidir (43).

Anamnezde trombositopeninin başlangıcından bir ila dört hafta önce genellikle bir viral enfeksiyon (epstein bar virüsü, kızamık, kızamıkçık, suçiçeği vb.) veya canlı aşılama öyküsü vardır (10).

Fizik muayene peteşi purpura dışında normaldir. Hepatosplenomegali (HSM), kemik ve/veya eklem ağrısı, belirgin lenfadenopati, solukluk veya konjenital anomaliler gibi anormal bulguların varlığı başka tanıları (örneğin lösemi, genetik sendromlar vb.) düşündürür. Özellikle bir ergende, başlangıç sinsi olduğunda, kronik İTP veya sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi sistemik bir hastalık olasılığı daha olasıdır. Ayrıca, atipik bir yaşta (yenidoğanlar, ergenler) ortaya çıkması altta yatan farklı bir hastalığı düşündürmelidir (10). Çocuklarda sekonder İTP yetişkinlere göre daha az sıklıktadır.

İmmün trombositopenili hastalarda kanama riskinin hangi hastada yüksek olduğunu belirlemek; kime daha agresif tedavi uygulanacağını ve kimin güvenli bir şekilde gözlemlenebileceğini belirlemeye yardımcı olur. Kanama semptomlarını ölçmek ve objektif bir sonuç sağlamak için çeşitli kanama ölçekleri geliştirilmiştir (44, 45). Amerika Hematoloji Derneğinin İTP kılavuzunda majör kanamayı farklı kanama skorlarına göre şu şekilde sınıflamıştır: Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 3 veya 4. derece kanama, Buchanan şiddetli kanama, Bolton-Maggs ve Moon majör kanama, İTP Kanama Ölçeği (IBLS) derece 2 ve üstü kanama, hayatı tehdit eden kanama, intraserebellar kanama.

Dünya Sağlık Örgütü Kanama Ölçeği, kanamayı miktarına göre sınıflayan beş dereceden oluşan bir ölçektir (46). Ancak İTP hastalarına özgü değildir ve geçerliliği konusunda yeterince çalışma bulunmamaktadır. Uygun değerlendirme

sağlayabilmek için İTP hastalarına uygun ölçüm araçları bulunmaktadır. Çocuk hastalarda Buchanan ve Adix Kanama Skoru yaygın olarak kullanılmış ve bağımsız çalışmalarda yeterli güvenilirliği göstermiştir (37, 47). (Tablo 2.1)

Tablo 2.1 Buchanan ve Adix Kanama Skoru, Genel Kanama Şiddeti (47)

Kanama Derecesi	Kanama Şiddeti	Tanım
0	Yok	Herhangi bir yeni kanama yok
1	Minör kanama	Az sayıda (<100) peteşi ve/veya <5 adet <3cm boyutlu ekimoz. Mukozal kanama yok.
2	Hafif derece	Çok sayıda (>100) peteşi ve/veya >5 adet >3 cm ekimoz. Mukozal kanama yok.
3	Orta derece	Acil tıbbi müdahale gerektirmeyen mukozal kanama (Epistaksis, diş eti kanaması, orofarinkste kanama, menoraji, gastrointestinal kanama vb.)
4	Şiddetli	Acil tıbbi müdahale gerektiren mukozal kanama olması ya da şüpheli iç kanama (beyin, akciğer, kas, eklem vb.)
5	Ölümcül	Kanıtlanmış intrakraniyal hemoraji veya herhangi bir bölgede hayatı tehdit eden kanama

2.4. Laboratuvar Bulguları ve Tanı

İmmün trombositopeni, değişken klinik semptomları olan heterojen bir hastalıktır ve günümüzde hala diğer trombositopeni nedenlerinin dışlanma tanısı olmaya devam etmektedir. Antiplatelet antikorlar, vakaların %60-80'inde mevcut olması ve özgüllüğünün düşük olması nedeniyle tanı ve takipte kullanılmamaktadır (2). Şiddetli trombositopeni (trombosit sayısı $<20 \times 10^9/L$) yaygındır. Ortalama trombosit hacmi (MPV) normal veya artmış olup bu durum artmış trombosit döngüsünü yansıtır. Yeni tanı İTP'de hemoglobin (Hb), beyaz küre sayısı normaldir. Hemoglobin şiddetli epistaksis veya menoraji sonrası düşük görülebilir. Tanı koymak için rutin olarak yapılması gerekmez de yapılan kemik iliği örneklerinde karakteristik olarak normal veya artmış sayıda megakaryositle birlikte normal granülositer ve eritrositer serilerin olduğu görülür. Bazı megakaryositler olgunlaşmamış görülebilir bu durum artan trombosit döngüsünü yansıtır. Kemik iliği örnekleme endikasyonları arasında anormal lökosit sayısı veya

açıklanamayan aneminin yanında kemik iliği yetmezliği veya maligniteyi düşündüren öykü ve fizik muayene bulguları bulunur (10, 48).

Tablo 2.2 İmmün Trombositopeni Tanı Kriterleri (1)

Kriterler	Açıklama
1- İzole trombositopeni (<100.000 / μ L) dışında tamamen normal tam kan sayımı ve periferik yayma bulguları. Ve kanama bulguları haricinde normal fizik muayene bulguları olmalıdır.	a. Trombosit büyüklüğü artmıştır ancak çok fazla sayıda makrotrombosit Bernard-Soulier, MYH9 ilişkili trombositopeni gibi başka hastalıkları düşündürür. b. Psödotrombositopeni ekarte edilmelidir. c. Evans sendromu, SLE gibi sekonder İTP'ler ve TTP hariç tutulmalıdır. d. Diğer olası tanılar dışlanmalı.
2- İTP tedavisine (özellikle IVIG, anti-D veya steroidler) trombosit yanıtı	* İTP tanısını pozitif yönde destekleyen tek bulgudur. * Beklenen yanıt düzeyi net değildir.
3- Trombositopeninin olası diğer nedenleri dışlanmalıdır:	1- Aile hikayesi sorgulanır, trombositopenin süresi, tedavi yanıtı değerlendirilir, muayenede konjenital defektlerin yokluğu görülür 2- Hamilelik 3- HCV, H. pylori ve CMV ile kronik enfeksiyon 4- İmmün yetmezlik 5- Lenfoproliferatif hastalık 6- Tip 2 von Willebrand hastalığı 7- İlaçların neden olduğu trombositopeni
<i>Kısaltmalar: MYH9: Myosin Heavy Chain 9, SLE: Sistemik Lupus Eritematozus, TTP: Trombotik Trombositopenik Purpura, HCV: Hepatit C Virüsü, CMV: Sitomegalovirüs, ANA: Anti-nükleer antikor, EBV: Epstein-Barr Virüsü, H. Pylori: Helicobacter Pylori</i>	

Yanıtsız, persistan veya kronik hastalarda veya spesifik klinik endikasyonlarda ek laboratuvar tetkikleri gerekebilir (1):

- 1- Otoimmün tarama testleri (ANA, Anti-ds DNA, C3, C4)
- 2- Tiroid fonksiyon testleri (TSH, sT4 ayrıca tiroid otoantikörleri)

- 3- Ig (İmmünglobulin) düzeyleri
- 4- Karaciğer fonksiyon testleri
- 5- Epstein-Barr Virüsü, sitomegalovirüs, parvovirus, hepatit c virüsü ve insan bağışıklık yetmezlik virüsü (HIV)
- 6- Helikobakter pylori (insidansı yüksek olan ülkelerde, fakat çocuklarda rutin olarak önerilmiyor (2).)
- 7- Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi: Muayene veya yaymada saptanan ek anormalliklerde alternatif tanı veya kemik iliği aspirasyonu gerektiriyorsa yapılabilir. IVIG ve steroide yanıtız ise yahut splenektomi öncesi değerlendirme aşamasında ise rutin olarak yapılması önerilmiyor (2).
- 8- Antifosfolipit antikorlar

2.5. İmmün Trombositopeni Sınıflandırılması

Primer İTP, trombositopeni ile ilişkili olabilecek diğler nedenlerin ve patolojilerin yokluğunda izole trombositopeni ile karakterize olan otoimmün bir hastalıktır. Sekonder İTP ise primer İTP hariç tüm immün aracılı trombositopeni formları olarak tanımlanır. Sekonder İTP altta yatan bir hastalığa ikincil veya ilaç maruziyetine bağılı gelişen immün trombositopenileri içerir. Tedavisi genellikle altta yatan hastalığa yöneliktir (4, 49).

İmmün trombositopeni, trombositopeninin süresine göre üç gruba ayrılır (2).

- 1- Yeni tanı İTP: İTP süresi <3 ay,
- 2- Persistan İTP: Tanı sonrasında 3-12 ay arasında devam eden İTP, spontan remisyona ulaşmayan veya tedaviye tam yanıt vermeyen hastaları tanımlar.
- 3- Kronik İTP: 12 aydan uzun süreli İTP olarak tanımlanır. Daha büyük çocuklarda, otoimmün hastalığı olanlarda ve altta yatan hastalık olması durumunda daha yaygın görülür (1). İTP tanısı alan çocuk hastaların yaklaşık %10-20'si kronikleşir.

Çocukluk çağı İTP'sinin morbiditesi en çok persistan ve kronik İTP'de belirgindir (50). Tanı anında persistan ve kronik İTP hastalıklarının ayırımı öngörmek bir sistematik derleme kronikleşme ile ilişkilendirilen bazı klinik özellikler tanımladı. Bunlar: Kadın cinsiyet, ileri yaş, geçirilmiş enfeksiyon ve aşılama öyküsünün olmaması, hastalık başlangıcının sinsi olması ve tanıda nispeten

daha yüksek trombosit sayısı (19). Bu özellikleri temel olarak tanı anında kronikleşme ihtimalini öngörmeyi amaçlayan klinik skorlama sistemleri de bulunmaktadır (51).

2.6. Tedavi

İmmün trombositopeni çocuklarda genellikle kendini sınırlar. Birçok çocukta, şiddetli trombositopeni olsa dahi, cilt belirtilerinin ötesinde kanama semptomu bulunmamaktadır; bu hastalar için spontan remisyon zamanına kadar aktif gözlem uygundur (2, 16, 52). Tedavi kararı; hastanın trombosit sayısı ile birlikte semptomları, kanama öyküsü, fiziksel aktivite durumu, bakım veren kişinin bilinç düzeyi ve hastanın hastaneye uzaklık durumu göz önüne alınarak alınmalıdır (1).

Farmakolojik tedavi mukozal kanaması olan, sağlık ilişkili hayat kalitesi trombositopeni nedeniyle etkilenen, travma veya planlı cerrahi operasyon ihtiyacı olan çocuklarda kullanılır. Tedavinin amacı ciddi kanamayı önleyecek kadar trombosit sayısını artırmaktır (1). Kanama belirtileri olan yeni tanı hastalarda gözlem yöntemi seçilmemelidir; bu hastalarda tedavi seçenekleri arasında kortikosteroidler, IVIG ve anti-D globulin bulunur. Bu tedavilerin her biri çoğu zaman trombosit sayısını geçici olarak artırır ve potansiyel yan etkileri mevcuttur (12). Yeni tanı İTP hastalarında IVIG ve aktif gözlemin karşılaştırıldığı randomize kontrollü bir çalışmada tanı anından itibaren 6. ve 12. ayda remisyon oranında anlamlı fark görülmedi ancak çalışma sırasında orta dereceli kanama semptomları olan hastalarda şiddetli kanamada bir azalma görüldü (21).

Aktif mukozal kanaması olan (menoraji veya epistaksis) pediatrik hastalarda, antifibrinolitikler tedaviye ek olarak verilebilir, hormon tedavisi de menoraji için yararlı olabilir. Yaşamı tehdit eden kanaması olan hastalarda, genellikle standart tedaviye ek olarak trombosit transfüzyonları, trombopoietin reseptör agonistleri (TPO-RA), immüsupresyon ve/veya splenektominin değerlendirilmesini içeren kombinasyon tedavileri kullanılır (12, 53).

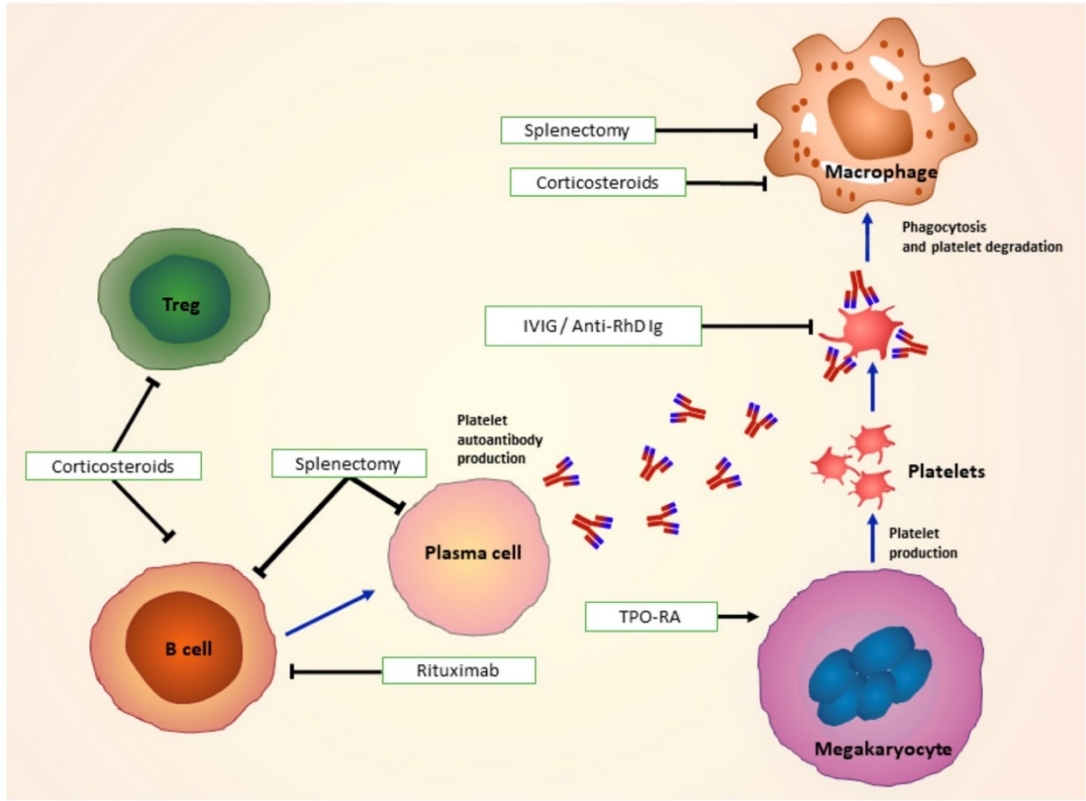
Yeni tanı İTP hastalarında, tanı anında trombosit sayısı $<20 \times 10^9/L$ ve semptom yok ya da sadece hafif kanama (cilt semptomları) mevcutsa Amerikan Hematoloji Derneği (ASH) 2019 İTP kılavuzu hastaneye yatış önermez. Ancak tanı konusunda belirsizlik olanlar, aile kaygısı, hastaneden uzak yaşama ve takip

konusunda şüphe olan hastalarda hastaneye yatış tercih edilebilir. Ayaktan izlenen hastalarda da 24-72 saat içinde bir hematolog tarafından takibi sağlanmalıdır. Ayrıca tedavisiz izlem planlanan hastalarda trombosit sayısı $<30 \times 10^9/L$ ise temas gerektiren sporlardan kaçınmalı, aile detaylı bilgilendirilmelidir. Trombosit fonksiyonuna etki eden ilaçlardan kaçınılmalıdır. Amerikan Hematoloji Derneği 2019 İTP kılavuzunun diğer tedavi önerileri:

- Kanaması olmayan ya da minör kanama bulguları olan yeni tanı İTP hastalarında steroid, IVIG veya anti-D Ig tedavilerinden ziyade gözlem önerir. Yine ASH tarafından yapılan 2022 incelemesinde güncel çalışmalar ile IVIG tedavisi yerine gözlem önerisi devam etmektedir (54).
- Yaşamı tehdit etmeyen kanaması olan ve/veya sağlık ilişkili hayat kalitesi azalmış olan hastalarda kortikosteroid tedavisi kullanılacaksa yedi gün veya daha kısa kürler önerir. Ve kortikosteroid seçiminde deksametazon yerine prednizon önerilir.
- Yaşamı tehdit etmeyen mukozal kanaması olan ve/veya sağlık ilişkili hayat kalitesi azalmış olan hastalarda anti-D Ig yerine kortikosteroid ya da IVIG tedavisi önerilir. Bu hasta grubunda IVIG yerine kortikosteroid tedavisi önerilir.
- Yaşamı tehdit etmeyen mukozal kanaması olan ve/veya sağlık ilişkili hayat kalitesi azalmış ve birinci basamak tedaviye yanıt vermeyen hastalarda rituksimab veya splenektomi yerine TPO-RA kullanılması önerilir.

İmmün trombositopenide spontan remisyon olasılığı yaşa bağlıdır, 1 yıllık remisyon oranları <1 yaş arası çocuklarda %74, 1 ila 6 yaş arasındakilerde %67 ve 10 ila 20 yaş arasındakilerde %62'dir (15, 55).

Hem yetişkin hem de pediatrik çalışmalarda, remisyonun tanımlanması genellikle tek bir zaman noktasına dayanır ve bu nedenle hastalar, remisyon durumunu tanımlamak için uygulanan kriterlere bağlı olarak daha sonraki bir zamanda remisyon ve nüks olarak yanlış sınıflandırılabilir (2).



Şekil 2.1 İmmün trombositopeni tedavi seçenekleri ve hedef bölgeleri (56).

İlk basamak tedavi olarak kullanılan kortikosteroidler; Treg, B hücreleri ve FcR fonksiyonunu işlevini düzenler. IVIG ve anti-D ile birlikte veya bunlar olmadan kullanıldığında, antijen sunumunu ve otoantikor kaplı trombositlerin makrofajlar tarafından tanınmasını engellerler. Splenektomide ise trombosit yıkımında görevli olan dalak çıkarılmış olur. Rituksimab gibi ilaçlar antikor üreten B hücrelerini hedef alır. TPO-RA'lar (romiplostim, eltrombopag vb) megakaryositler tarafından trombosit üretimini artırır.

Kısaltmalar: FcR: Fc reseptörleri, IVIg: İntravenöz immünoglobulin, TPO-RA: Trombopoietin reseptör agonisti

2.6.1. Birinci Basamak Tedaviler

Birinci basamak tedavilerde kortikosteroidler, intravenöz immünoglobulin ve anti-D immünoglobulin kullanılır.

Kortikosteroidler

Kortikosteroid tedavisi, çocuk ve yetişkinlerde akut ve kronik İTP tedavisi için uzun yıllardır kullanılmaktadır. Kortikosteroidler akut İTP'nin en uygun maliyetli tedavisidir (27). İmmün trombositopenili hastalarda hemoglobin ve lökosit sayısı normal olarak beklenir. Hemoglobin düşüklüğü veya lökosit sayı anormalliği durumunda hasta diğer özellikle akut lenfoblastik lösemninin tek başına

glukokortikoidlerle tedavi edilmesinden kaçınmak için alternatif bir tanı için değerlendirilmelidir (56).

Kortikosteroidlerin etki mekanizması şu şekildedir (1):

- Antikorla kaplı trombositlerin fagositozunu önler.
- Anti platelet antikorunu üretimini engeller.
- Otoimmün yanıtta sorumlu T hücrelerin aktivasyonunu baskılar.
- Diğer olası mekanizmalar içinde vasküler endotelin stabilizasyonu ve B-lenfositlerin antikor üretimini inhibisyonu (uzun süreli etki) yer alır (57, 58).

Amerika Hematoloji Derneği 2019 kılavuzu yan etki profilinin daha iyi olması ve çocuk hastalarda daha iyi tolere edilebilir olduğu gerekçesi ile deksametazon yerine prednizon tedavisini önermektedir. 2-4 mg/kg/gün olarak verilen prednizon dozları, trombosit sayısında tedavisiz izlenenlere göre daha hızlı bir artışa neden olur (56). Kortikosteroid tedavisine, özellikle büyüme geriliği, diabetes mellitus ve osteoporoz olmak üzere uzun vadeli yan etkileri (Tablo 2.3) göz önüne alınarak, trombosit sayısında $>20 \times 10^9/L$ elde edilene kadar, genellikle kısa bir süre (yaklaşık 5 gün) boyunca devam edilir (10).

Hastaların %70-80'i 1-7 gün içinde tedaviye yanıt verir. Hayatı tehdit eden kanama durumlarında yüksek doz metilprednizolon tedavisi (30 mg/kg, max 1 g, 1-3 gün boyunca) kullanılır (1).

İntravenöz İmmünglobulin

İntravenöz immünglobulin, acil olarak önemli bir trombosit artışı gerektiğinde, tanıdan kronik hastalığa kadar herhangi bir zamanda uygulanabilir. Imbach ve ark. (59) ilk olarak havuzlanmış, büyük ölçüde monomerik bir IgG preparatının IV (intravenöz) infüzyonunun akut ve kronik İTP'si olan çocuklarda trombositopeninin hızlı bir şekilde düzelmesini sağladığını buldu. Dönüm noktası olan bu gözlem daha sonra da birkaç araştırmacı tarafından doğrulandı (60).

İlk çalışmalar, IVIG'in Ig kaplı trombositlerin yıkımını inhibe ettiğini göstermiştir. İmmün trombositopeninin fare modelleri üzerinde yapılan son çalışmalar bunun fagositlerdeki Fc γ R reseptörlerini inhibe edebilen Fc γ RIIb'nin upregülasyonu yoluyla gerçekleşebileceğini öne sürmekte ancak bu henüz insan

çalışması ile doğrulanmadı (61). İTP’de FcRn inhibitörlerinin klinik etkisi göz önüne alındığında, IVIG’in FcRn’nin doygunluğa ulaşmasını sağlayarak anti-trombosit antikörlerin daha hızlı yıkılmasını sağlaması IVIG tedavisinin olası ikinci etkisidir (1). IVIG, iki yaşın altındaki çocuklarda steroidlere göre tercih edilebilir, çünkü bu yaş grubu steroidlere daha düşük yanıt oranına sahiptir ve kanama için davranışsal risk faktörlerine sahip olma eğilimindedir. Birçok metaanalizde IVIG’in kortikosteroidlere kıyasla daha hızlı yanıt verdiği gösterilmiştir (1, 59, 62). Ancak kortikosteroid tedavisine alternatif olarak IVIG çok pahalıdır ve önemli yan etkileri bulunmaktadır (1, 59, 62).

Ateş, şiddetli baş ağrısından aseptik menenjit ve böbrek yetmezliğine varan çoklu yan etki potansiyeli vardır (Tablo 2.3). IVIG preparatları nadiren IgA eksikliği olan bireylerde anafilaktoid reaksiyonlara yol açabilen küçük miktarlarda IgA içerebilir; bu durumlarda IgA’dan arındırılmış IVIG kullanılmalıdır (63). İntravenöz immünglobulin tedavisi 0.8-1 g/kg dozunda IV olarak verilir (12).

Anti-D İmmünglobulin

Salama ve ark. (64) 1983 yılında İTP’li ve Rh (D) pozitif olan hastalarda IV anti-D infüzyonunun trombositopeninin düzelmesi ile sonuçlandığını bildirdi. Anti-D Rhesus D antijenine karşı yüksek titrelere sahip plazma türevli hiperimmün globulindir. Anti-D eritrositlerde eksprese edilen Rhesus D antijenine bağlanarak çalışır ve bu da retiküloendotelial sistemin hücrelerinin Fc reseptörleri tarafından tanınmalarına yol açar. Antikor kaplı eritrositler, anti-trombosit antikor kaplı trombositlerin yıkımını yavaşlatır. İmmün trombositopeni tedavisi için sadece Rh pozitif, direkt antiglobulin testi negatif ve splenektomi yapılmamış olan hastalarda kullanılabilir. Anti-D kullanımında hemoliz görülür ve hemoglobin seviyeleri 0.5-2 g/dL düşer. Şiddetli intravasküler hemoliz gelişen hastalarda çoklu organ yetmezliği ve ölüm ile sonuçlanan tablolar oluşturabilir. Tüm bu yan etki riskleri nedeniyle günümüzde sık kullanılmamaktadır. Kullanımı gerektiğinde hemoliz belirtileri için infüzyondan sonra 8 saat izlemi gerekir (65, 66).

Anti-D immünglobulin tedavisi 50-75 µg/kg intravenöz dozunda verilir. %70-80 başlangıç yanıt oranına sahiptir. Etkisi 48-72 saat sonra daha belirgin görülür (65-67).

Tablo 2.3 İmmün Trombositopeni Birinci Basamak Tedavi Seçenekleri (4, 12)

Tedavi	Trombosit Yanıtı	Genel Dozlama / Uygulama	Tarama ve İzlem Önerileri	Önemli Potansiyel Yan Etkiler	Hedef Popülasyon
Başlangıç/ Kurtarma tedavileri					
Kortikosteroidler	Prednizon: İlk yanıt: 4-14 gün Pik yanıt: 7-28 gün Dexametazon: İlk yanıt: 2-14 gün Pik yanıt: 4-28 gün %70-80'i 1-7 gün içinde başlangıç yanıtı verir.	Prednizon 4 mg/kg/g po (maksimum 120 mg/g) × 4-7 gün boyunca. (Tercihen*) Deksametazon 0,6 mg/kg/g po (maksimum 40 mg/g) × 4 gün boyunca	Tarama: Tam kan sayımı, periferik yayma	Daha uzun kürlerle yan etki riski artar (kısa kürler <7 gün önerilir). Psikiyatrik / davranışsal etkiler, iştah değişiklikleri, kilo alımı, Cushingoid özellikler, büyüme/kemik sağlığı üzerindeki etki, adrenal baskılama, GI etkileri, hiperglisemi, hipertansiyon, katarakt.	Ameliyattan önce veya kanama için kurtarıcı tedavi Tıbbi kontrendikasyonları olan hastalarda kaçınmaya çalışın (Örn: obezite, diyabet, duygudurum bozuklukları) Kısa ve uzun vadeli yan etkiler nedeniyle >7 gün ve/veya tekrarlayan kürlerden kaçının
IVIG	İlk yanıt: 1-3 gün Pik yanıt: 2-7 gün %70-80'i 1-7 gün içinde başlangıç yanıtı verir.	0,8-1 g/kg IV	Tarama: Tam kan sayımı, periferik yayma, Ig seviyeleri (IgG, IgA, IgM ve IgE), direkt antiglobulin testi	Serum hastalığı, aseptik menenjit, infüzyon reaksiyonları, şiddetli baş ağrısı, hemoliz, aşırı duyarlılık reaksiyonu (IgA eksikliği), böbrek yetmezliği, tromboz	Ameliyattan önce veya kanama için kurtarıcı tedavi Düzenli aralıklı infüzyonlar bazı hastalarda etkili idame tedavisi olabilir (Örn: İmmünosupresyon etkisini veya rituksimab başarısızlığını beklerken)
Anti-D immün globulin	İlk yanıt: 1-3 gün Pik yanıt: 3-7 gün %70-80 başlangıç yanıtı	50-75 µg/kg IV	Tarama: Tam kan sayımı, periferik yayma, direkt antiglobulin testi, idrar tahlili İzlem: infüzyondan sonra, hemoliz belirtileri için 8 saat izleyin	Böbrek yetmezliği, aşırı duyarlılık reaksiyonu (IgA eksikliği), tromboz, intravasküler hemoliz	Ameliyattan önce veya kanama için kurtarıcı tedavi Rh+, splenektomi olmamış ve anemik olmayan hastalarda

2.6.2. İkinci Basamak Tedaviler

İkinci basamak tedaviler trombopoietin reseptör agonistleri, rituksimab, mikofenolat mofetil, sirolimus ve splenektomi gibi tedavi seçeneklerinden oluşur.

Trombopoietin Reseptör Agonistleri (TPO-RA)

Trombopoietin reseptör agonistleri (eltrombopag ve romiplostim gibi), pediatrik İTP hastalarında kullanımı onaylanmış tedavilerdir. Birinci basamak tedavilere yanıt vermeyen pediatrik İTP hastaları için ikinci basamak tedavide ilk sırada TPO-RA'lar kullanılmaktadır. 2019 ASH kılavuzu da çocuklarda rituksimab ve splenektomi yerine TPO-RA'ların kullanılmasını önermektedir (2). Klinik çalışmalarda eltrombopag veya romiplostim alan çocukların çoğunluğunun tedaviye olumlu yanıt verdiği görüldü (8, 9, 68-70). Uygulama farklılığı TPO-RA'ların seçimini büyük ölçüde etkiler.

Hem romiplostim hem eltrombopag TPO reseptörlerine bağlanarak megakaryositlerin uyarır ve trombosit üretimini hızlandırır.

Tromboembolik olaylar, TPO-RA'larla tedavi edilen İTP hastalarında bir endişe kaynağı idi ancak son veriler diğer tedavilerle karşılaştırıldığında İTP'li hastalarda riskin yüksek olmadığını göstermektedir. Tromboz endişesi, büyük ölçüde tromboz riskine katkıda bulunan diğer komorbiditeleri olan yetişkinlerdeki deneyime de dayanır (71).

Trombopoietin reseptör agonistleri megakaryositleri uyararak, ki bunlar daha sonra kemik iliği fibroblastları tarafından kollajen sentezini indükleyen sitokinler salgılar, hem eltrombopag hem de romiplostim kemik iliğinde retikülin lif birikimine yol açabilir. Ancak her iki tedavinin değerlendirildiği çalışmalarda kemik iliği fibrozisinin son derece nadir olduğu ve geliştiğinde hafif olduğu ve kan sayımlarını etkilemediği görüldü. Ayrıca tedavinin kesilmesi ile fibrozisin geri dönüşümlü olduğu görülmektedir (72-75).

Etkili bir TPO-RA tedavisi sonrasında optimal tedavi süresi henüz bilinmemektedir. Primer İmmün Trombositopeni Uluslararası Konsensusu 2019 güncellemesinde 6 ila 12 aylık kararlı bir yanıtta sonra trombosit sayısı $>50 \times 10^9/L$ olan hastalarda doz azaltımının değerlendirilmesini önerir. İlk doz azaltımında

başarısız olunursa izlemde doz azaltımının yeniden denenmesi önerilir. Rituksimab, immüsupresif tedaviler veya splenektomi gibi tedavilere geçiş için hasta ve/veya aile ile kapsamlı bir değerlendirme gerekir (52).

Romiplostim

Haftalık 1-10 µg/kg dozunda subkutan uygulanan romiplostim tedavisi alan pediatrik İTP hastalarında yapılmış randomize kontrollü çalışmada kronik İTP'li %72-88 hastada yanıt alındığı görüldü. Yüksek dozlara (7-10 µg/kg) ihtiyaç duyulduğu gözlemlendi.

Romiplostim 2018 yılında FDA onayı aldı. Haftalık subkutan enjeksiyon olarak uygulanır ve evde uygulama için FDA onayı bulunmamaktadır; bu nedenle haftalık hastane başvurusu gerektirir. Baş ağrısı, kemik iliğinde retikülin artışı, tromboz ve trombositoz bildirilen yan etkileri arasındadır (76).

Eltrombopag

Eltrombopag'in, çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü iki çalışmada (PETIT ve PETIT2) trombosit sayısını artırmadaki etkinliği ve yan etki profilinin olumlu olduğu gösterildi (8, 9) ve 2015 yılında FDA onayı aldı.

Eltrombopag günde bir kez oral tablet veya süspansiyon olarak mevcuttur. 12.5-75 mg/gün doz aralığında kullanılır. Çocuk hastalarda eltrombopag uygulamasıyla ilgili zorlu bir sorun, kalsiyum gibi iki değerlikli katyonlar emilimini azalttığından süt tüketiminden 2 saat önce veya 4 saat sonra alınması gerekmesidir (77). Bir şelatör olarak eltrombopag da demir emiliminin azalmasına ve demir eksikliğine yol açabilir (78).

En sık görülen yan etki baş ağrısıdır. Tromboz, trombositoz ve kemik iliğinde retikülin artışı bildirilen yan etkilerindedir. Karaciğerden metabolize olur ve karaciğer fonksiyon testlerinde hafif bozulma olduğu durumda dahi ilaç kan düzeyi yükselebilir (79), aylık karaciğer fonksiyon testleri kontrolü önerilir (12).

Rituksimab

B hücrelerin yüzeyindeki CD20 antijenine karşı geliştirilmiş kimerik monoklonal antikor olan rituksimab uzun yıllardır İTP'li hastalarda birinci basamak

tedaviye yanıtızsız hastalarda kullanılmaktadır. Tipik olarak 4 hafta boyunca haftalık 375 mg/m² dozunda intravenöz (IV) olarak verilir. TPO-RA yaklaşık %70-80 yanıt oranına sahip iken rituksimab'ın bildirilen yanıt oranı yaklaşık %60'tır. Rituksimab tedavisinde yanıt sıklıkla sürdürülebilir değildir, çalışmalarda çocukların yalnızca %26'sinde rituksimab dozundan 5 yıl sonra trombosit sayısını koruduğu gösterilmiştir (80).

Ritüksimab tedavisini kullanmayı planlarken sekonder İTP'nin altta yatan nedenini belirlemek kritik öneme sahiptir. SLE tanılı hastalar rituksimab tedavisine primer İTP hastalarından daha iyi yanıt oranına sahip olabilir (81).

Genel olarak güvenlik profili geniş olsa da hipogamaglobulinemi ve nötropeni gibi ciddi yan etkileri bildirildiğinden altta yatan immün yetmezlikleri olan hastaların tedavisi gibi dikkat edilmesi gereken riskleri vardır (82). Yaygın değişken immün yetmezlik (CVID) gibi altta yatan immün yetmezliği olan hastalar bu sonuç için özellikle risk altındadır (83). Düşük başlangıç IgG seviyesi rituksimab alan hastalarda ciddi enfeksiyonlar için bir risk faktörüdür (84). Birçok çalışmada önerilmesine ve mevcut risklerine rağmen İTP'de rituksimab tedavisinden önce immünolojik test ile ilgili net bir kılavuz yoktur. Ayrıca hepatit B virüs reaktivasyonuna yol açabilir. Diğer yan etkileri ateş, üşüme, serum hastalığı, infüzyonla ilgili reaksiyonlar, şiddetli mukokutanöz reaksiyonlar ve progresif multifokal lökoensefalopatidir. (Tablo 2.4)

Splenektomi

Splenektomi çocuklarda İTP artan sayıda etkili tıbbi tedavi seçenekleri ve riskleri nedeniyle nadiren endikedir. Splenektomi; medikal tedaviye yanıt vermeyen akut hayatı tehdit eden kanaması olan kronik İTP'li hastalarda ve/veya medikal tedaviye yanıtızsız olan hastalarda aktivite kısıtlanması da mevcut ise endikedir.

Tanıdan sonraki 1 yıl içinde ve 5 yaş altındaki çocuklarda kronik İTP'de bile nadiren uygulanır. Splenektomi hastaların üçte ikisinde trombosit sayısını artırır. Geçmişte sık kullanılmasına karşın artık kabul gören görüş olarak nadiren uygulanır ve pediatrik hastalarda splenektomiden önce diğer yöntemler denenmelidir (1, 2,

85, 86). Splenektomiden önce kapsüllü organizmalara karşı aşılama yapılmalıdır.

Splenektominin olası riskleri:

- Perioperatif komplikasyonlar (tromboz, enfeksiyon, kanama vb)
- Kapsüllü organizmalara karşı uzun süre devam eden enfeksiyon riski
- Splenektomiye öngörülemeyen yanıt
- İnme riskinde artış
- Öngörülemeyen geç yan etkileri

Diğer Tedaviler

Kullanılan diğer tedaviler: Mikofenolat mofetil, sirolimus, danazol, dapson, azotiopurin, siklofosamid, vinkristin, siklosporin A olarak sıralanabilir. Toplu değerlendirildiğinde ortalama yanıt oranı %30-60 arasında değişmektedir (2). Trombosit transfüzyonları geçici olarak etkili olabilir, iç kanama, İKK, acil cerrahi gibi nadir acil durumlar için gereklidir, rutin tedavide yahut tanı koymak amacıyla kullanılmaz (1).

Acil Tedavi

Yeni tanı, persistan ya da kronik fark etmeksizin, kontrol altına alınamayan hayatı tehdit eden kanama durumunda trombosit transfüzyonu, IVIG, steroidler ve/veya anti-D dahil olmak üzere çoklu tedavi yöntemlerinin kombinasyonları kullanılabilir. Derin mukozal kanaması, iç kanaması veya İKK'sı olan hastalar acil tedavi gerektirir. Kanama hızla düzelmez ise acil splenektomi açısından değerlendirilir (87). Kombinasyon tedavisi optimaldir (1, 62, 87):

- İntravenöz metilprednizolon (30 mg/kg, 1-3 gün boyunca)
- IVIG (1 g/kg, 2-3 gün boyunca)
- Anti-D 75 µg/kg (tek doz)
- Vinkristin 0,03 mg/kg
- Romiplostim 10 µg/kg
- Rituximab 375 mg/m²
- Platelet transfüzyon (bolus ve sonrasında devamlı infüzyon)
- Rekombinant faktör VIIa
- Acil splenektomi (rutin olarak önerilmez ancak düşünülmelidir)

Tablo 2.4 İmmün Trombositopeni İkinci Basamak Tedavi Seçenekleri (4, 12)

İkinci basamak /idame tedavi	Trombosit Yanıtı	Genel Dozlama / Uygulama	Tarama ve İzlem Önerileri	Önemli Potansiyel Yan Etkiler	Hedef Popülasyon
Romiplostim	İlk yanıt: 5-14 gün Pik yanıt: 14-60 gün Art arda 2 hafta boyunca Trombosit sayısı $>50 \times 10^9/L$: %88 romiplostim vs %0 plasebo Trombosit sayıları $>50 \times 10^9/L$ koruma ortancası 7 hafta, plasebo için 0 hafta 8 haftanın ≥ 6 'sında trombosit sayısı $>50 \times 10^9/L$: %52 romiplostim, %10 plasebo	Haftalık subkutan enjeksiyon (Doz aralıkları: 1-10 $\mu g/kg$, klinik uygulamada başlangıç dozu 3-5 $\mu g/kg$)	İzlem: Başlangıçta haftalık trombosit sayıları; stabil doz sonrasında aylık izlem. 6-12 ayda bir periferik yaymanın değerlendirilmesi	Baş ağrısı, kemik iliği fibrozisi, tromboz, trombositoz	Birinci basamak tedaviye yanıtız olan hastalar, Ameliyat veya remisyondan önce köprü tedavisi
Eltrombopag	İlk yanıt: 7-28 gün Pik Yanıt: 14-90 gün Trombosit sayısı $>50 \times 10^9/L$: %62-75 eltrombopag / %21-32 plasebo Trombosit sayısı bir kez $>50 \times 10^9/L$: %86 Hastaların %52'sinde ≥ 25 hafta devam eden yanıt	Oral kullanım, günde 12,5-75 mg	İzlem: Aylık hemogram ve karaciğer fonksiyon testleri Her 6-12 ayda bir periferik yayma değerlendirilmesi	Baş ağrısı, kemik iliği fibrozisi, tromboz, trombositoz, hepatoksisite	Birinci basamak tedaviye yanıtız olan hastalar Ameliyat veya remisyondan önce köprü tedavisi
Rituksimab	İlk yanıt: 7-56 gün Pik yanıt: 14-180 gün Trombosit sayısı $>50 \times 10^9/L$ infüzyon sonrası 6 ay: %40-60	İntravenöz infüzyon. İTP'de optimal doz rejimi belirsizdir ve çoklu doz rejimleri bildirilmiştir (375 mg/m^2 IV, haftada bir kez, 4 hafta boyunca)	Tarama: İmmün değerlendirme (Ig'ler, LAG vb.), HIV, hepatit B/C ve tüberküloz açısından değerlendirme İzlem: İnfüzyon sonrası IgG izlemine değerlendir	İmmün yanıtta azalma, nötropeni, hipogammaglobulinemi, infüzyonla ilişkili reaksiyonlar, enfeksiyon riski	Primer veya sekonder İTP'de Kronik İTP'li bağışıklanmış çocuklar

Mikofenolat mofetil	%52-69	Oral ilaç, günde iki kez 400 mg/m ² (max 2x1g)	Tarama: Tedavi öncesi immün değerlendirme İzlem: Aylık tam kan sayımı, KCFT, kreatinin. Canlı virüs aşılardan kaçının	Baş ağrısı, gastrointestinal hastalıklar, ishal, nötropeni/anemi, enfeksiyonlar, uzun süreli kullanımda malignite riski	Bağışıklık yetersizliği ile ilişkili immün sitopeniler Remisyon olasılığı olan hastalar Diğer ajanlara yanıtı olmayan primer İTP'li hastalar
Splenektomi	İlk yanıt: 1-56 gün Pik yanıt: 7-56 gün Erken yanıt: 66-92% Devamlı yanıt: %60-70	Laparoskopik veya açık total splenektomi	Tarama: İmmün değerlendirme Ayrıca IPD için genetik değerlendirmeyi düşün Splenektomi öncesi aşılama	Cerrahi riskleri, ağır enfeksiyonlar için yaşam boyu risk (Kapsüllü organizma sepsisi gibi), tromboz	Primer İTP Hayatı tehdit eden kanama Diğer tedavilere yanıtı olmayan ve trombositopeninin genetik nedenleri için açıklanmadığı ≥5 yaş tam bağışıklanmış kronik İTP'li çocuklar

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Verilerin Toplanması

Çalışmamıza 1 Aralık 2014 ve 1 Aralık 2024 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı poliklinik ve kliniklerinde takip edilmiş olan persistan ve kronik immün trombositopeni tanılı 0-18 yaş arası hastalar çalışmaya alınmıştır. Hastane bilgi yönetim sisteminde yer ve ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) kodları arasında persistan ve kronik immün trombositopeni tanısı yer almadığı için D69.3 *idiyopatik trombositopenik purpura* tanılı tüm hastaların kayıtları hastane bilgi yönetim sistemi ve arşiv dosyalarından tarandı. İmmün trombositopeni tanılı 229 hastadan trombosit sayısı $100 \times 10^9/L$ altında olan ve üç aydan uzun süredir trombositopenik seyreden 102 hastanın verileri detaylandırıldı. Bu hastaların 14'ü bir yıl veya daha uzun süredir takibe devam etmemesi veya veri yetersizliği nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Bir yıl veya daha uzun süredir takip edilen 88 hastadan üç hasta Evans Sendromu, üç hasta Otoimmün Lenfoproliferatif Sendrom (ALPS) tanısı aldı ve sekonder trombositopeni olarak değerlendirilip çalışma dışı bırakıldı. Bir hastada ise klinik olarak genetik trombositopeni düşünüldü ve tetkiklerine devam edilmesi nedeniyle çalışmaya alınmadı, kalan 81 hastanın verileri alındı.

Trombositopeni durumu ($<100 \times 10^9/L$) 3-12 ay içinde gerileyen hastalar persistan İTP, 12 aydan uzun süreler ise kronik İTP olarak sınıflandırıldı. Splenektomiye rağmen trombositopeni durumu ve tedavi gereksinimi devam eden hastalar ise refrakter İTP olarak tanımlandı (2, 4).

Dosya kayıtlarından hastaların demografik verilerine ve temel klinik özelliklerine ulaşıldı. Hastaların; doğum tarihi, yaş, cinsiyet, başvuru şikâyeti, tanı tarihi, semptomların başlangıcından önceki aşı öyküsü ve geçirilmiş enfeksiyon varlığı, otoimmün hastalık öyküsü, tanı anında ve izlemde kanama öyküsü, ilaç kullanımı, soygeçmişinde akrabalık durumu ve ailede kanama öyküsü, fizik muayene bulguları incelendi. Kanama bulguları Buchanan Kanama Skoruna göre 0

ila 5 arasında evrelendirildi, mukozal kanamanın görüldüğü evre 3 ve sonrası klinik anlamlı kanama olarak sınıflandırıldı.

Hastaların başvurudan önceki aşı öyküsünün teyidi için anamnezde verilmiş olan bilgilere ek olarak hastaların aşı kayıtları ulusal bağışıklama sistemi aracılığıyla gözden geçirildi, tanı tarihinden 1 ay öncesine kadar uygulanmış aşı mevcut ise kaydedildi.

Ayrıca laboratuvar sistemi ve arşiv dosya kayıtlarından hastaların hemoglobin ve MCV (ortalama eritrosit hacmi) değerleri, trombosit sayısı ve MPV değerleri, lökosit sayıları, CRP, ferritin, vitamin B12 ve folat değerleri, ANA (anti nükleer antikor), ANA tarama tanımlama, C3, C4, direkt coombs, anti-ds dna, anti-TPO, anti-hTG, anti-gliadin ve anti-endomisyum, TSH, serbest t3 ve t4, proteinüri açısından spot idrar protein/kreatinin değeri ve tam idrar tetkiki proteinüri miktarı, immünglobulin G,A,M,D değerleri, enfeksiyöz parametrelerden HBs Ag, HCV Ab, HAV IgM, HIV Ab, salmonella grup agglutinasyon, brucella IgM ve IgG, doku transglutaminaz IgA ve IgG, yapıldıysa kemik iliği yayma bulguları, flow sitometri, kemik iliği aspirasyonu bulguları kaydedildi.

Serum ferritin seviyeleri için sınır DSÖ 2020 yaşa göre anemi sınırları kılavuzuna göre ilk beş yaşta 12 µg/L, beş yaş sonrasında ise 15 µg/L olarak belirlendi (88). Serum vitamin B12 seviyeleri için 200 pg/mL'nin altı düşük, 200-300 pg/mL arası gri zon, 300 pg/mL ve üzeri normal olarak kabul edildi (89, 90).

Hastaların izlemde almış olduğu tedaviler IVIG, anti-D, prednizolon, metilprednizolon, pulse metilprednizolon, deksametazon, rituksimab, eltrombopag, romiplostim, mikofenolat mofetil ve diğer olarak sınıflandırıldı; yanıt durumu ve tedavi yan etkileri kaydedildi. Tedavi yanıt durumu aşağıda (Tablo 3.1) belirtilen kriterlere göre belirlendi. Yanıt süresi için literatürdeki yanıt süreleri (Bkz. Tablo 2.3, Tablo 2.4) gözetildi. En az 6 ay boyunca trombosit sayısı $\geq 50 \times 10^9/L$ olan hastalar remisyonda kabul edildi (8, 91).

Tablo 3.1 İmmün Trombositopeni Tedavisine Verilen Yanıt Tanımlamaları (92)

Tam yanıt	Kanama olmaksızın trombosit sayısının $\geq 100 \times 10^9/L$ olması*
Yanıt	Kanama olmaksızın trombosit sayısının $\geq 30 \times 10^9/L$ olması* ve bazal değerin 2 katı kadar artış göstermesi
Yanıtız	Trombosit sayısının $< 30 \times 10^9/L$ olması** veya bazal değerin 2 katından daha az artış göstermesi veya kanama varlığı *7 günden fazla aralıklar ile yapılan 2 ölçümdeki trombosit sayısı

**1 günden uzun aralıklar ile yapılan 2 ölçümdeki trombosit sayısı

Hastalar çoğu zaman birden fazla kez birinci basamak tedavi aldığı ve yanıt oranları değiştiği için tedavi yanıt durumu her bir ilaç için yanıt (herhangi bir yanıt) ve yanıtız olarak sınıflandırıldı.

Eltrombopag tedavisine yanıt; genel trombosit yanıtı ve kararlı trombosit yanıtı olarak ayrıldı. Genel trombosit yanıtı, tedavinin ilk altı haftasında, kurtarıcı tedavi kullanılmadan en az bir kez $50 \times 10^9/L$ üzerine çıkması olarak tanımlandı. Kararlı trombosit yanıtı ise 5 ila 12. haftalar arasında yapılan ölçümlerin %75'inde trombosit sayısının $50 \times 10^9/L$ üzerinde olması olarak tanımlandı (8).

Eltrombopag yan etkilerinden olan transaminazlar değerlerinde artış, önceki PETIT çalışmalarına uygun olacak şekilde alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) için üç katından daha yüksek seviyeye ulaşması olarak tanımlandı (8, 9).

Romiplostim tedavisine yanıt da genel trombosit yanıtı ve kararlı trombosit yanıtı olarak ayrıldı. Genel trombosit yanıtı önceki dört hafta içinde kurtarıcı tedavi almamış olan hastada trombosit sayısının en az bir kez $50 \times 10^9/L$ olması olarak tanımlandı (93). Kararlı trombosit yanıtı ise son sekiz haftanın altısında trombosit sayısının kurtarıcı tedavi almadan $50 \times 10^9/L$ üzerinde olması olarak tanımlandı (94, 95).

Yanıt durumları ile birlikte; kurtarıcı tedavi ilaç gereksiniminde azalma, Buchanan skoruna göre kanama semptomlarında azalma her iki ilaç için de ayrıca değerlendirildi (8, 96).

3.2. Etik Onay

Çalışma için Akdeniz Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 29.02.2024 tarih, TBAEK-119 (2024/124) ve TBAEK-206 numaralı kararları ile onam alındı.

3.3. İstatistiksel Analiz

Veriler IBM SPSS Statistics 23 © Copyright SPSS Inc. programı ile yapılmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiştir. Kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) ile sürekli değişken verilerden parametrik test varsayımlarını sağlayan değerler ortalama \pm standart sapma (SD), sağlayamayanlar ise ortanca (minimum-maksimum) değerleri ile ifade edilmiştir. Kategorik değişkenler ise Pearson Ki Kare, Fisher Exact testleri ile değerlendirilmiştir. Parametrik varsayımların sağlanamadığı bağımsız değişkenler karşılaştırılırken Mann Whitney U testi kullanılmıştır. İstatistiksel olarak $p < 0,05$ anlamlılık düzeyi olarak kabul edilmiştir.

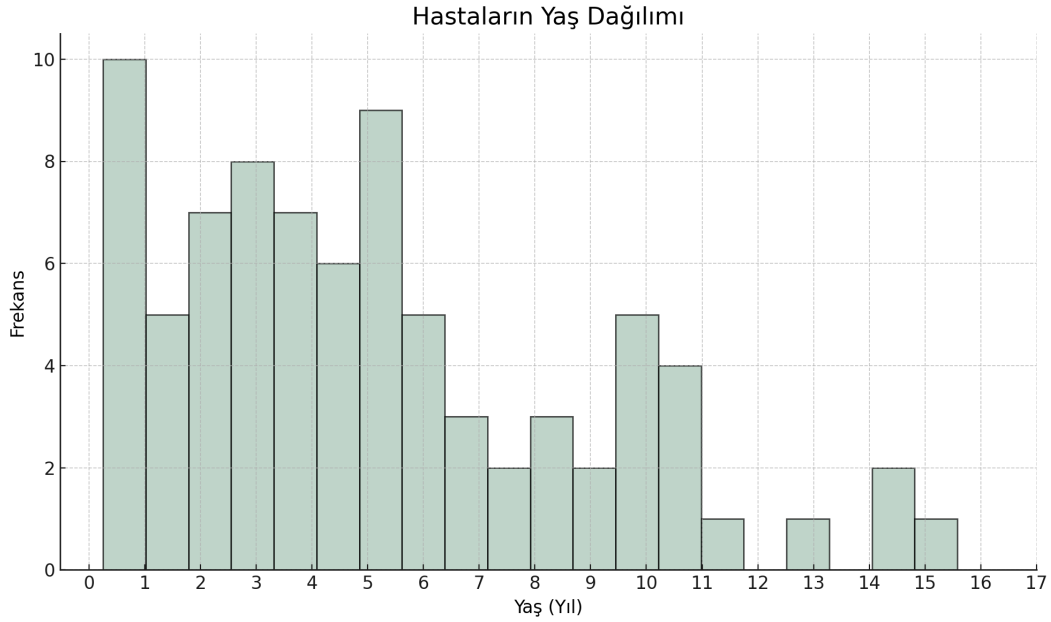


4. BULGULAR

4.1. Demografik Veriler

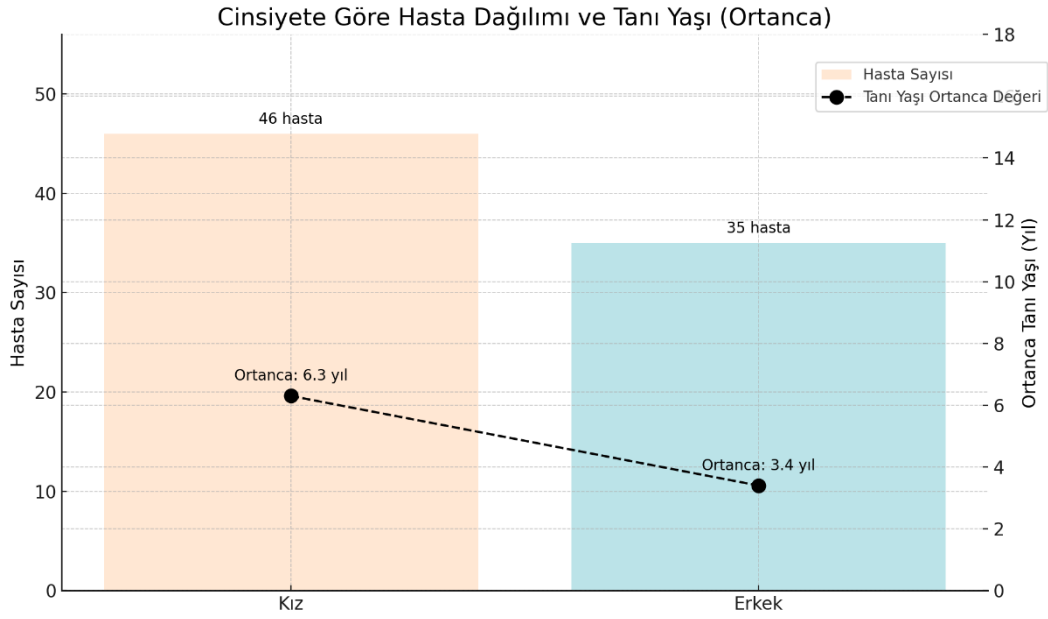
Aralık 2014 ve Aralık 2024 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı'nda persistan ve kronik immün trombositopeni tanısı ile takip edilen 81 hasta çalışmaya alındı.

Hastaların 66'sı (%81,5) kronik, 15'i (%18,5) persistan İTP tanılı idi. Hastaların 46'sı (%56,8) kız, 35'i (%43,2) erkek çocuk olup kız erkek oranı 1,3 olarak bulundu. Tanı yaşı ortanca değeri 5,4 yıl (9 ay- 16,5 yıl) idi.



Şekil 4.1 Hastaların Tanı Yaşı Dağılımı

Tanı yaşı ortanca değeri kızlarda 6,3 yıl (1,6-15,4) ve erkeklerde 3,4 yıl (0,7-16,5) olarak tespit edildi. Kız ve erkek hastaların ortanca tanı yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu (**p <0,001**). Bu sonuç kız hastaların tanı yaşlarının erkeklere göre daha yüksek olduğunu göstermektedir. Cinsiyete göre hasta dağılımı ve tanı yaşı ortanca değerleri Şekil 4.1'de verilmiştir.



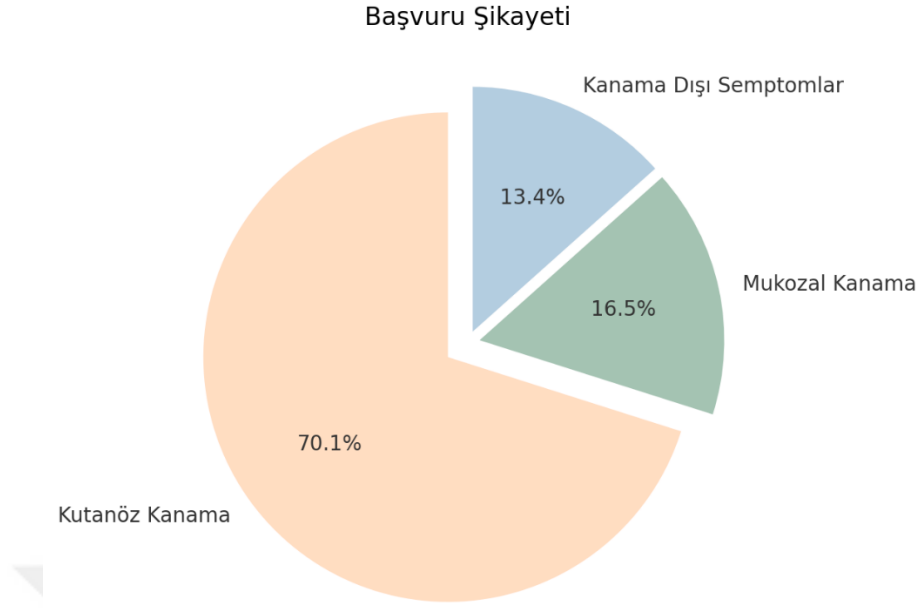
Şekil 4.2 Cinsiyete Göre Hasta Dağılımı ve Ortanca Tanı Yaşları

Tanı yaşına göre gruplandırılan hastaların dağılımı incelendiğinde 5 yaş ve altında 37 hasta (%45,7), 6-11 yaş aralığında 34 hasta (%42), 12-17 yaş aralığında ise 10 hasta (%12,3) olduğu görüldü.

4.2. Hastaneye Başvuru ve Laboratuvar Değerlendirmeleri

4.2.1. Başvuru Nedenleri

Hastaların başvuru şikayetleri kutanöz kanama, mukozal kanama ve kanama dışı semptomlar olarak gruplandırıldı. Hastaların %84 (n=68) kutanöz kanama semptomları, %19,8 (n=16) mukozal kanama ve %16 (n=13) kanama dışı semptomlar vardı. On hastada başvuru esnasında birden fazla grup semptom mevcuttu.



Şekil 4.3 Hastaların Sağlık Merkezine Başvuru Şikâyetleri

Semptom süresi 14 gün ve daha uzun süre devam eden durumlar sinsi başlangıçlı olarak kabul edildi ve sinsi başlangıç hastalarının %34,6 (n=28)'inde görüldü. Kalan 53 hastada (%65,4) ise semptomlar 14 günden daha önce başlamıştı. Sinsi başlangıçlı olan hastalarda semptom ortanca süresi 1 ay (1-12) olarak bulundu.

4.2.2. Başvuru Öyküsü

Yirmi yedi hastada (%33,3) son bir ay içerisinde geçirilmiş enfeksiyon öyküsü mevcuttu. Bu enfeksiyonlar sırası ile 20'si (%74) akut üst solunum yolu enfeksiyonu, beşi (%18,5) akut gastroenterit, biri (%3,7) alt solunum yolu enfeksiyonu idi. Bir hastanın (%3,7) ise ateş odağı bulunamadı.

Anamnez ve ulusal aşı sistemi tarandığında tanıdan önceki bir ay içinde beş (%6,2) hastaya aşı uygulanmış iken 76 hastanın yakın zamanlı aşı öyküsünün olmadığı görüldü. Bu hastalar kendi içinde değerlendirildiğinde bir (%20) tanesi KKK (kızamık, kızamıkçık, kabakulak) ve dörtlü karma (difteri, aselüler boğmaca, tetanoz, inaktif polio); bir (%20) tanesi beşli karma (difteri, aselüler boğmaca, tetanoz, inaktif polio, H. influenza tip B) ve KPA (konjuge pnömokok); bir (%20) tanesi beşli karma, HAV (hepatit A virüsü) ve OPA (oral polio); bir (%20) tanesi yalnızca HAV; bir (%20) tanesi beşli karma, HBV (hepatit B virüsü) ve OPA olarak tespit edildi.

Tablo 4.1 Başvuruda Enfeksiyon Öyküsü

Enfeksiyon Öyküsü (1 ay içinde) (N:27)	n	%
Üst solunum yolu enfeksiyonu	20	%74
Gastroenterit	5	%18,5
Alt solunum yolu enfeksiyonu	1	%3,7
Odağı bulunamayan	1	%3,7

4.2.3. Özgeçmiş ve Soygeçmiş Bulguları

Hastaların özgeçmiş bulguları değerlendirildi, bir hastada Aicardi Goutieres Sendromu, bir hastada Kabuki Makeup Sendromu ve bir hastada herediter sferositoz tanısı mevcuttu. Bir hastanın annesi ve bir hastanın erkek kardeşi trombositopeni nedeniyle izlenmekteydi.

Soygeçmiş bulguları incelendiğinde 12 hastada (%14,8) anne ve baba arasında akrabalık olduğu görüldü. Bunların sekizi birinci derece kuzen, ikisi ikinci derece kuzen ve ikisi üçüncü derece kuzen evlilikleri vardı. Ayrıca hastaların bir tanesinin annesinde sebebi belirlenemeyen trombositopeni, farklı bir hastanın abisinde de akut immün trombositopeni öyküsü mevcuttu.

Diğer fizik muayene bulguları incelendiğinde hiçbir hastada patolojik lenfadenopati izlenmedi. İki hastada hepatomegali, bir hastada splenomegali görüldü Bu olgulara kemik iliği örnekleme yapılarak malignite dışlandı. Hepatomegali olan hastalar hepatosteatoz ön tanısı ile izlenmiş olup normal organomegali durumunun gerilediği görüldü.

4.2.4. Kanama Özellikleri

Başvuruda mukozal kanama 16 (%19,8) hastada görüldü. Bu hastaların 12'si (%70,6) oral mukozal kanama, beşi %29,4 burun kanaması idi, bir hastada iki semptom birlikte görüldü. Kanama semptomu ile başvuran tüm hastaların Buchanan kanama skoru Evre 3 olarak hesaplanmış olup hastaların hiçbirinde başvuru esnasında masif kanama saptanmadı.

İzlemde hastaların 40'ında (%49,4) Buchanan kanama skoru Evre 3 ve üzeri kanamaydı. Kanama skorları 35 hastada (%87,5) Evre 3, beş hastada (%12,5) Evre 4 kanama olup hiçbir hastada Evre 5 kanama izlenmedi.

Başvuruda klinik anlamlı kanaması (Buchanan evre 3 ve üzeri) olan 16 hastanın 13'ünde (%81,4); izlemde klinik anlamlı kanama görülürken, üç hastada klinik anlamlı kanama görülmedi. Buchanan kanama skoru Evre 0-2 olan 65 hastanın ise 27'sinde (%41,5) izlemde klinik anlamlı kanama görüldü. Başvuruda klinik anlamlı kanama öyküsü olan hastaların izlemde klinik anlamlı kanama yaşama olasılığı; başvuruda anlamlı klinik kanaması olmayanlara göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu görüldü ($p=0,004$).

Hastaların izleminde görülen kanama lokalizasyonları tabloda sunulmuştur (Tablo 4.3).

Tablo 4.2 İzlemde Görülen Kanama Lokalizasyonları

Kanama Türü	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
Oral mukoza kanaması	24	60
Epistaksis	23	57
Menoraji	3	7,5
Cilt altı hematom	2	5
Sünnet sonrası penis etrafında kanama	1	2,5
Subkonjonktival hemoraji	1	2,5
Yüksek enerjili travma sonrası parakalvaryal hematom	1	2,5
Hematemez	1	2,5
Operasyon sırasında kanama	2	5
Aynı anda birden fazla kanama	16	40

Major kanaması olan (Buchanan Evre 4 ve üzeri) hastaların kanama lokalizasyonları ise; şiddetli epistaksis, splenektomi sırasında kanama, tibia

fraktürü operasyonu sırasında kanama, travma sonrası parakalvaryal hematoma ve hematoma olarak görüldü.

4.2.5. Laboratuvar Parametreleri

Tanı anında bakılan tam kan sayımı parametreleri, ortanca değeri, minimum ve maksimum değerleri tabloda gösterildi (Tablo 4.4). Hemoglobin ortanca değeri 12 g/dL (5,9-14,8) olarak ölçüldü. Yirmi üç hastada (%28,4) DSÖ yaşa göre anemi sınırlarına göre anemi mevcuttu. Ortanca MCV değeri 76 (54-91) fL, beyaz küre sayısının ortanca değeri 8510 (2800-26520) /mm³ olduğu görüldü. Hastaların 32'sinde (%39,5) MPV değeri ölçülememiş olup 49 hastada ortanca değer 9,4 (7-20,4) fL olarak hesaplandı. Tanı anı ortanca trombosit sayısı 14 (1-93) x10⁹/L bulundu.

Hastalar tanı anı trombosit sayısına göre üç gruba ayrıldı. Elli (%61,7) hastada trombosit sayısı 20x10⁹/L altında, 22 (%27,2) hastada 20-50x10⁹/L arasında, dokuz (%11,1) hastada ise 50-100x10⁹/L aralığındaydı.

Tablo 4.3 Tanıda Tam Kan Sayımı Parametreleri

Tam Kan Sayımı Parametresi	n (%)	Ortanca (Min-Max)
Hemoglobin (g/dL)	81	12 (5,9-14,8)
MCV (fL)	81	76 (54-91)
Lökosit sayısı (/mm ³)	81	8510 (2800-26520)
MPV (fL)	49	9,4 (7-20,4)
Trombosit sayısı (x10 ⁹ /L)	81	14 (1-93)

Tanıda ölçülen biyokimyasal parametrelerden CRP yüksekliği hastaların %19,8'inde mevcuttu. Ferritin düşüklüğü %14,8 hastada, vitamin B12 düşüklüğü %3,7 hastada, folat düşüklüğü ise %2,9 hastada mevcuttu. Tanıda ölçülen biyokimyasal parametrelerin ortanca değerleri ve ölçüldüğü hasta sayısı aşağıda yer almaktadır (Tablo 4.5).

Tablo 4.4 Tanıda Biyokimyasal Parametreler

Biyokimyasal Parametre	n	Ortanca (Min-Max)
CRP (mg/L)	81	0 (0-273)
Ferritin (µg/L)	77	22 (2-170)
Vitamin B12 (pg/mL)	77	410 (171-1500)
Folat (ng/mL)	69	11 (3-22)

Etiyolojiye yönelik enfeksiyöz parametrelere bakıldı. Salmonella grup aglutinasyon 18 (%22,2), brucella lam ve tüp aglutinasyon 19 (%23,4), doku transglutaminaz IgA ve IgG 43 (%53) hastada çalışıldı, tamamı negatif sonuçlandı. HBs Ag 34 (%42), HIV Ab 29 (%35,8), HAV IgM 25 (%30) hastada çalışıldı ve tamamı negatif sonuçlandı. İmmünglobulin IgA, IgM, IgG değerleri 53 (%65,4) hastada çalışıldı ve tamamı normal aralıkta görüldü. IgE ise 46 (%56,7) hastada çalışıldı beşinin (%10,8) yüksek olduğu 41'inin (%89,2) normal aralıkta olduğu görüldü.

Otoimmün belirteçlerden ANA, 59 hastada bakılmış olup 11'inde (%18,6) pozitif. Beşi 1/320, dördü 1/100, bir tanesi ise 1/32.000 dilüsyonda pozitiflik gösterdi. Bu hastaların ANA tarama ve tanımlama verilerinde sekiz hastada DFS-70, üç hastada sentromer b, iki hastada pm-scl, bir hastada ama m2, bir hastada ro-52, bir hastada mi-2 pozitifliği saptandı. Bulgular takibe alındı ve izleyen süreçte hiçbir hasta eşlik eden otoimmün hastalık tanısı almadı. Anti-Ds DNA 50 hastada çalışıldı ve hepsinde negatifti. C3 ve C4 testleri çalışılan 50 hastanın ikisinde (%4) düşüklük bulundu ancak kontrollerde iki hastanın değerleri de normal aralıkta ölçüldü. Proteinüri açısından 81 hasta tetkik edildi, hiçbirinde anlamlı proteinüri saptanmadı. Sonuç olarak kollajenöz tetkiklerde anlamlı sonuç elde edilmedi.

Direkt coombs testi tanı anında 63 hastada (%77,7) çalışıldı ve tamamında negatif bulundu.

Anti-gliadin ve endomisium antikolar 10 hastada çalışıldı ve tamamı normal olarak görüldü.

Anti-TPO ve anti-hTG testleri 39 hastada çalışıldı, yedi hastada (%17,9) anti-TPO, iki hastada (%5,1) anti-hTG pozitifliği saptandı. Tiroid fonksiyon testleri

olan TSH ve serbest t4 61 hastada çalışıldı, yalnızca bir hastada tiroid fonksiyon testlerinde anormallik saptandı; tiroid otoantikörleri yüksek ve TSH yüksek, serbest t4 değeri düşük olan hasta hipotiroidi tanısı ile endokrin hastalıkları takibine alındı.

Elli sekiz (%71,6) hastaya kemik iliği aspirasyonu yapıldı, kemik iliği aspirasyonu nedenleri arasında kortikosteroid tedavisi öncesi değerlendirme, dirençli seyreden ya da sık tekrar eden trombositopeni, bisitopeni ve organomegali yer aldığı görüldü. Kemik iliği aspirasyonu yapılan hastaların 45'inde (%77,6) genç megakaryositlerde artış veya normal bulgular saptandı. On iki (%20,7) hastada dismegakaryopoez bulguları; bir (%1,7) hastada ise megakaryositer seride azalma saptandı. Bisitopenisi olan hastaların tamamında eşlik eden demir eksikliği anemisi mevcuttu. Kemik iliği değerlendirmelerinde malignite, MDS, depo hastalığı bulgularına rastlanmadı.

4.2.6. Uygulanan Tedaviler

Birinci Basamak Tedaviler

Hastaların 78'inin (%96,3) izlem sürecinde birinci basamak tedavi (kortikosteroid, IVIG, anti-D) aldığı, üçünün (%3,7) almadığı görüldü. Kırk bir hasta (%50,6) ikinci basamak tedavilerden (TPO-RA, rituksimab, MMF, splenektomi) en az birini aldı. Bir hasta ise birinci ve ikinci basamak tedavi almadan sadece gözlem ile takip edildi ve remisyon sağladığı görüldü.

İlk başvuruda hastaların 24'ünde (%29,6) gözlem, 53'ünde (%65,4) IVIG, dördünde (%4,9) ise kortikosteroid tedavisi kullanıldı. Birinci basamak tedavi almış olan hastalarda gözlem süresi ortanca değeri 53 gün (3-3410 gün) olarak görüldü. İzlem süreci boyunca 75 (%92,6) hasta IVIG tedavisi, dört (%4,9) hasta anti-D tedavisi, 44 (%54,3) hasta kortikosteroid tedavilerinden birini, 24 (%29,6) hasta prednizolon, 21 (%25,9) hasta metilprednizolon, 28 (%34,6) hasta deksametazon tedavileri aldı. Tedavi seçeneklerini ağır trombositopeni, Buchanan kanama skoru Evre 3 ve üzeri kanama, invaziv girişim gerekliliği, yüksek enerjili travma durumları ile birlikte ailenin sağlık merkezine ulaşma ve eğitim durumu gibi sosyoekonomik parametreler oluşturmaktaydı.

Birinci basamak tedavilere yanıt değerlendirildiğinde IVIG tedavisine 16 (%19,8) hasta yanıt vermedi. Kortikosteroid alan hastalarda; prednizolon tedavisine iki (%8,7) hasta, metilprednizolon tedavisine sekiz (%38,1) hasta, deksametazon tedavisine dört (%16) hasta yanıt vermedi. Anti-D tedavisi kullanılan hastaların hiçbirinde yanıt elde edilemedi.

Tablo 4.5 Birinci Basamak Tedaviler ve Yanıt Oranları

Birinci Basamak Tedavi (N: 78)	Hasta Sayısı	Yanıtlı	Yanıtsız
IVIG	75 (%92,6)	59 (%78,6)	16 (%21,4)
Prednizolon	24 (%29,6)	22 (91,6)	2 (%8,4)
Kortikosteroid	21 (25,9)	13 (%61,9)	8 (%38,1)
Metilprednizolon	21 (25,9)	13 (%61,9)	8 (%38,1)
Deksametazon	28 (%34,6)	24 (85,7)	4 (14,3)
Anti-D	4 (%4,9)	0	4 (%100)

İkinci Basamak Tedaviler

İkinci basamak tedaviler ise 41 (%50,6) hastada kullanıldı. 41 (%50,6) hasta eltrombopag tedavisi, dört (%4,9) hasta romiplostim, dört (%4,9) hasta rituksimab tedavisi aldı. Mikofenolat mofetil, avatrombopag, splenektomi tedavilerini ise birer (%1,2) hasta kullandı.

Eltrombopag

Eltrombopag tedavisi alan 41 hastanın tedavi durumu değerlendirildiğinde 18 (%43,9) hastanın tedavisinin kesildiği, 23 (%56) hastanın tedavisine devam edildiği, tedavisi kesilen bir (%0,1) hastada ise nüks olduğu görüldü. Tedavisi kesilen 18 hastanın dördünde tedavi yanıtı zıtlığı, 14'ünde ise remisyon sağlanması nedeniyle eltrombopag kullanımı sonlandırıldı. Tanı sonrası ortalama 1,2 yıl (2 ay-9 yıl) sonra eltrombopag tedavisi başlandı. Başlangıç süresi değerlendirildiğinde yirmi sekiz hasta kronik İTP, 12 hasta persistan İTP, bir hasta ise yeni tanı İTP olarak izlenirken eltrombopag tedavisi başlandı. Yeni tanı İTP tanısı ile izlenen hastada birinci basamak tedavilere yanıt alınamaması nedeniyle eltrombopag tedavisi erken başlandı. Eltrombopag tedavisi ortalama başlangıç yaşı 7 (1-15) yaş idi. Tedavi süresi

ortanca 23 (2-85) ay idi. Tedavi başlangıcında trombosit ortanca değeri 23 (43-34) x 10⁹/L olarak görüldü.

Tablo 4.6 Eltrombopag ve Romiplostim Tedavi Karşılaştırması

Özellikler	Eltrombopag	Romiplostim
Hasta sayısı	41	4
Başlangıç ortanca yaşı (min-max)	7 (1-15) yaş	7 (4-16) yaş
Tanı sonrası başlangıç süresi (min-max)	1,2 yıl (2ay-9 yıl)	4,5 (1-14) yıl
Tedavi ortanca süresi (min-max)	23 (2-85) ay	15,5 (5-35) ay
Başlangıç trombosit sayısı ortanca değeri (min-max)	23 (4-34) x10 ⁹ /L	6,5 (5-35) x10 ⁹ /L
Genel trombosit yanıtı	36/41	4/4
Genel trombosit yanıtı ortanca zamanı (min-max)	2 (1-8) hafta	4 (2-9) hafta
Kararlı trombosit yanıtı	23/41	2/4
Tedavi sırasında kanama semptomlarında azalma*	17/26	1/4
Yan etki	8	1
Remisyon	14 (%34)	0
Tedavi sonrası remisyon ortanca süresi (min-max)	37,5 (14-150 ay)	-
Yanıtsız	4	2
Tedaviye devam eden	23	2

*Tanı ve izlemde klinik anlamlı kanaması olanlar dahil edilmiştir.

Eltrombopag tedavisine genel trombosit yanıtına bakıldığında 36 hasta (%87,8) yanıtı, beş hasta (%12,2) ise yanıtsız olarak değerlendirildi. Genel trombosit yanıtı ortanca değeri hastalarda 2 (1-8) haftada görüldü. Kararlı trombosit yanıtı değerlendirildiğinde 23 hasta (%56) yanıtı olarak değerlendirildi.

Yeni tanı İTP tanısı ile izlenirken eltrombopag tedavisi başlanan hastada kanama semptomlarında azalma görülmüş ve trombosit yanıtları alınmış olup iki yıldır eltrombopag tedavisine devam etmektedir. Persistan İTP tanısı ile izlenirken eltrombopag başlanan 12 hastanın altısında (%50) remisyona ulaşıldı, birinde (%8,3) tedavi yanıtı alınmadı. Kronik İTP ile izlenirken eltrombopag başlanan 28 hastanın dokuzunda (%32,1) remisyona ulaşıldı, üçünde (%10,7) tedavi yanıtı alınmadı.

Tedavi sırasındaki kanama semptomu değerlendirildi, 16 hastada (%41) Buchanan kanama skoru Evre 0, 12 hasta (30,8) Evre 1-2, 10 hasta (%25,6) Evre 3, bir hasta (%2,6) ise Evre 4 olarak kanama semptomu olduğu görüldü. Tedavi öncesi Buchanan kanama skoru Evre 2'nin üzerinde olan hastalar değerlendirildiğinde 25 hastadan 14'ünde (%56) Buchanan skorunda düşme görülürken, 11 hastada (%44) Buchanan kanama skorunda azalma görülmedi.

Eltrombopag yan etkileri değerlendirildi, sekiz hastada (%19,5) yan etki görüldü. Üç hastada (%7,3) geçici trombositoz, iki hastada (%4,8) transaminazlarda artış, iki (%8) hastada halsizlik, bir (%2,4) hastada sinirlilik, bir (%2,4) hastada baş ağrısı ve bir (%2,4) hastada kusma yan etkisi görüldü. Halsizlik ve sinirlilik yan etkisinin izlemde devam ettiği görülürken diğer bütün yan etkiler geriledi. Yalnızca bir hastada şiddetli baş ağrısı nedeniyle ilaç kesildi. Transaminaz artışı (bazal seviyeden üç kat ve üzeri artış) olan hastalarda ilaca ara verilip düşük dozda yeniden başlandığında karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik izlenmedi.

Romiplostim

Bir diğer trombopoietin reseptör agonisti olan romiplostim tedavisini toplam dört hasta (%4,9) aldı. Başlangıç yaşı ortanca değeri 7 (4-16) yıl olduğu görüldü. İmmün trombositopeni tanısı sonrası tedavi başlama süresi 4,5 (1-14) yıl olduğu görüldü. Tedavi ortanca süresi 15,5 (5-35) ay idi. Tedavi başlangıcında trombosit sayısı ortanca değeri 6,5 (5-35) x10⁹/L idi. Dört hastanın hepsinde genel trombosit yanıtı vardı ve dört (2-9) haftada yanıt alındığı görüldü. Kararlı trombosit yanıtı iki hastada sağlandı.

Tedavi sırasındaki kanama durumu Buchanan kanama skoru ile değerlendirildi, bir hastada Buchanan Evre 0, iki hastada Evre 3, bir hastada Evre 4 kanama görüldü. Buchanan skoru Evre 3 ve üzeri olan hastaların tedavi sırasında

kanama skorunda azalma olup olmadığı değerlendirildiğinde bir hastada azalma mevcut olup diğer üç hastada azalma izlenmedi.

Bir hastada Romiplostim ile şiddetli baş ağrısı olması üzerine tedaviye ara verildi ancak yeniden başladığında şikâyetin yinelemediği görüldü. Diğer hastalarda yan etkiye rastlanmadı.

Trombopoietin reseptör agonistlerinin tedavide kullanılmadığı dönemde hastalardan birine altı yaşında iken splenektomi yapıldı. Operasyon sonrasında trombositopeniye yanıt alınamadı, hasta güncel olarak hala trombopoietin reseptör agonisti tedavisi ile yanıtı olarak izleniyor.

Rituksimab tedavisi alan dört hasta ve MMF alan bir hasta tedavilere yanıt vermemesi üzerine diğer ikinci basamak tedavilere geçildi.

Pulse Metilprednizolon ve Trombosit Transfüzyonu

Sekiz hasta (%9,9) yüksek doz metilprednizolon tedavisi aldı. Bunların ikisinde durdurulamayan epistaksis, kalan altısında ise önceki tedavilere yanıtızsızlık nedeniyle yüksek doz metilprednizolon tedavisi verildi. Tüm hastalarda kanama semptomlarına yanıt alınırken; altı hastada trombosit yanıtı alınabildi. Yanıt alınamayan iki hastada ilaç 10 mg/kg/gün dozunda kullanıldı. Yanıt alınan hastaların dördünde üç gün 30 mg/kg/gün, iki gün 20 mg/kg/gün, iki gün 10 mg/kg/gün protokolü ile; ikisi 10 mg/kg/gün beş gün süre ile metilprednizolon tedavisi kullanmıştı.

Hastaların beşinde trombosit transfüzyonu ihtiyacı oldu. Splenektomi esnasında kanama, tibia fraktürü nedeniyle operasyon esnasında kanama, durdurulamayan epistaksis, durdurulamayan diş eti kanaması ve travma sonrası parakalvaryal hematoma endikasyonları ile trombosit transfüzyonu yapıldı ve tüm hastalarda kanama durduruldu.

4.3. İzlem ve Remisyon

Hastaların izlem süresi ortanca değeri 44 (15-191) ay olarak görüldü. Persistan İTP'li hastalarda 25 ay (16-60), kronik İTP'li hastalarda 50,5 (15-191) aydı.

Hastaların 53'ünde (%65,4) remisyona ulaşıldı. Remisyona ulaşma süresi ortanca değeri 14 (7-150) ay, persistan İTP tanılı hastalarda 10 (7-14) ay, kronik İTP tanılı hastalarda ise 29,5 (7-150) ay olarak görüldü.

Remisyona ulaşma süresini etkileyen faktörler değerlendirildi. Öncelikle tanı anı trombosit sayısı yüksekliği, kadın cinsiyet, tanı yaşı yüksekliği, sinisi başlangıç varlığı, başvuruda mukozal kanama varlığı gibi kronikleşme risk faktörleri ile remisyona ulaşma süresi arasındaki ilişki değerlendirildi. Tanı yaşı, cinsiyet ve başvuruda mukozal kanama ile remisyona ulaşma süresi arasında ilişki bulunmadı (Sırası ile $p=0,442$; $p=0,205$; $p=0,595$). Tanı anı trombosit sayısı daha yüksek olan hastaların ortalama daha uzun remisyona ulaşma sürelerine sahip olduğu görüldü ($p=0,026$; $r=0,306$). Son iki hafta içinde geçirilmiş enfeksiyon varlığı ile remisyona ulaşma süresi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde sınırda anlamlılık ($p=0,049$) olduğu görüldü.

Eltrombopag başlangıç yaşı ile remisyona ulaşma süresi arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,628$). Tanı sonrası eltrombopag başlama süresi ile remisyona ulaşma süresi arasında anlamlı farklılık izlendi, persistan İTP tanısı ile izlenirken tedavi başlanan hastaların kronik İTP tanısı aldıktan sonra tedavi başlanana göre daha erken remisyona ulaştığı saptandı ($p=0,007$). Remisyona ulaşma süresi ile tanı anı CRP düzeyi ve beyaz küre sayısı arasında anlamlı ilişki bulunmadı (Sırası ile $p=0,141$ ve $p=0,617$). Aynı şekilde MPV düzeyi ile de ilişki bulunmadı ($p=0,972$).

4.4. Persistan ve Kronik İTP gruplarını karşılaştırma

Tanı yaşı ortanca değeri ve min-max değerleri persistan İTP grubunda 4 (0,7-13,3) yıl iken kronik İTP grubunda 5,5 (1,2-16,5) yıl olarak görüldü, iki grup arasında tanı yaşında anlamlı farklılık yoktu ($p=0,827$). İki grup 0-5, 6-11 ve 12-17 yaş olarak sınıflandırıldı, persistan ve kronik İTP grupları arasında yaş dağılımı açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,937$). Persistan İTP tanılı 15 hastanın dokuzu (%60) kız, altısı (%40) erkek; kronik İTP tanılı 66 hastanın ise 37'si (%56) kız, 29'u (%44) erkekti. İki grup arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ($p=0,077$).

Tablo 4.7 Persistan ve Kronik İTP’de Klinik, Demografik Özellikler ve Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırması

Demografik Özellikler		Persistan İTP n (%)	Kronik İTP n (%)	P
Cinsiyet	Kız	9 (%60)	37 (%58,7)	0,077
	Erkek	6 (%40)	29 (%41,3)	
Yaş Grupları	5 yaş altı	8 (%53,3)	29 (%44)	0,696
	6-11 yaş	6 (%40)	28 (%42,4)	
	12-17 yaş	1 (%6,7)	9 (%13,6)	
Başvuru Semptomu	Ciltte Kanama	9 (%60)	43 (%65,2)	0,751
	Mukozal Kanama	4 (%26,7)	12 (%18,1)	
	Hastalık Dışı Semptom	2 (%13,3)	11 (%16,7)	
Geçirilmiş Enfeksiyon	Var	7 (%46,7)	20 (%30,3)	0,240
	Yok	8 (%53,3)	46 (%69,7)	
Aşı Öyküsü	Var	2 (%13,3)	3 (%8,7)	0,229
	Yok	13 (%86,7)	63 (%91,3)	
Sinsi Başlangıç	Var	6 (%40)	22 (%33,3)	0,624
	Yok	9 (%60)	44 (%66,7)	
Akrabalık	Var	1 (%6,7)	11 (%16,7)	0,449
	Yok	14 (%93,3)	55 (%83,3)	
Anemi	Var	10 (%66,7)	48 (%72,8)	0,752
	Yok	5 (%33,3)	18 (%27,2)	
Tanı Anı Platelet	<20	11 (%73,3)	39 (%59)	0,298
	20-50	4 (%26,7)	18 (%27,3)	
	>50	0	9 (%13,7)	
Ferritin Düşüklüğü	Var	3 (%21,4)	9 (%14,3)	0,449
	Yok	11 (%78,6)	54 (%85,7)	
CRP Yüksekliği	Var	2 (%13,3)	14 (%21,2)	0,723
	Yok	13 (%86,7)	52 (%78,8)	

ANA	Pozitif	1 (%14,3)	10 (%19,2)	1,000
	Negatif	6 (%85,7)	42 (%80,8)	
Kemik İliği Bulguları	Genç Megakaryositlerde Artış	6	39	0,887
	Dismegakaryopoez	2	10	
	Megakaryositlerde Azalma	1	0	
İlk Tedavi Yaklaşımı	Tedavisiz İzlem	4	20	0,57
	IVIG	11	42	
	Kortikosteroid	0	4	
İzlemde Mukozal Kanama	Yok	9	32	0,421
	Var	6	34	

Başvuru semptomları ciltte kanama, mukozal kanama ve İTP ile ilişkili olarak değerlendirilmeyen semptomlar olarak üç ayrı gruba ayrıldı. Persistan ve kronik İTP’de başvuru semptomları arasında anlamlı fark görülmedi ($p=0,751$) (Tablo 4.9).

Başvuru ve öncesindeki bir ay içinde geçirilmiş enfeksiyon öyküsü persistan İTP tanılı hastaların yedisinde (%46,7), kronik İTP tanılıların ise 20’sinde (%30,3) görüldü; iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,24$). Başvurudan önce aşı öyküsü hem anamnezde hem de ulusal aşı sisteminden sorgulandı. Persistan İTP’li iki (%13,3) hastada, kronik İTP’li üç (%8,7) hastada başvuru öncesinde aşı öyküsü vardı ancak iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0,229$). Sinsi başlangıç ise persistan İTP’li altı (%40) hastada mevcut iken kronik İTP’li 22 hastada (%33,3) mevcuttu; iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,624$).

Anne baba arasında akrabalık durumu persistan İTP’li bir (%6,7) hastada mevcut iken kronik İTP’li 11 (%16,7) hastada mevcuttu; iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,449$).

Hastaların tanı anı tam kan sayımı her iki grup için karşılaştırıldı. Persistan ve kronik İTP’li hastaların yaşlarına göre anemi varlığı irdelendi, persistan İTP’li beş hasta anemik iken kronik İTP’li 18 hastada anemik idi. Anemi açısından iki grup arasında istatistiksel olarak farklılık yoktu ($p=0,752$).

Trombosit sayıları değerlendirildiğinde ise trombosit ortanca değeri persistan İTP hasta grubunda $8 (1-38) \times 10^9/L$, kronik İTP hasta grubunda $15,5 (1-93) \times 10^9/L$ olarak saptandı.

Kronik İTP'li hastaların trombosit sayısının persistan İTP'li hastalara göre tanı anında daha yüksek olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı bulunduğu belirlendi (**p=0,037**). Ancak ROC analizi sonuçları (AUC=0,327), tanı anındaki trombosit değerinin iki grup ayırımındaki sınıflandırma gücünün zayıf olduğunu gösterdi. Trombosit sayıları 20 ve $50 \times 10^9/L$ sınırları ile üç ayrı gruba ayrıldığında anlamlı fark saptanmadı (p=0,298).

Persistan ve kronik İTP gruplarında tanıda CRP değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0,436), CRP yüksekliğinde (>5mg/dL) de iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0,723). Her iki grubun ferritin düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0,174). Ayrıca ferritin düşüklüğü ile iki grubun arasındaki ilişki değerlendirildiğinde anlamlı fark bulunmadı (p=0,449).

Kollajenöz tetkiklerden ANA pozitifliği ile her iki grup karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı (p=1.00)

Persistan İTP tanılı dokuz hastaya, kronik İTP tanılı 49 hastaya kemik iliği aspirasyonu yapılmış olup bulgular genç megakaryositlerde artış, dismegakaryopoez, megakaryositlerde azalma olarak üç farklı şekilde sonuçlandı. Mevcut bulguların persistan ve kronik İTP'de görülme sıklığı arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0,887). Dismegakaryopoez olan kemik iliği aspirasyonlarında miyelodisplastik sendromu destekleyen ek bulgulara rastlanmadı.

Persistan ve kronik İTP'li hastalara ilk tedavi yaklaşımı gözlem, IVIG ve kortikosteroid olarak sınıflandırıldı ve gruplar arasında anlamlı bir fark gösterilemedi (p=0,57). Her iki grubun izlemi sürecinde meydana gelen mukozal kanama farklılığı açısından bir farklılık yoktu (p=0,421).

4.5. Eltrombopag Trombosit Yanıtları

Eltrombopag tedavisine genel trombosit yanıtı ve kararlı trombosit yanıtı ile demografik özellikler, tedavi yaklaşımları ve tetkik sonuçları arasındaki ilişkiye bakıldı (Tablo 4.8). Hastaların demografik özellikleri, öykü, laboratuvar ve kemik iliği bulguları, birinci basamak tedavi seçiminin yanıt üzerine etkisi değerlendirildiğinde istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü.

Tablo 4.8 Eltrombopag Genel ve Kararlı Trombosit Yanıtını Etkileyen Faktörler

Faktörler		Hasta Sayısı (n)	Genel Trombosit Yanıtı n (%)	P	Kararlı Trombosit Yanıtı n (%)	P
Cinsiyet	Kız	23	21 (%91,3)	0,638	15 (%65,2)	0,219
	Erkek	18	15 (%83,3)		8 (%33,3)	
Yaş Grupları (yıl)	5 yaş altı	18	14 (%77,8)	0,218	7 (%30,4)	0,133
	6-11 yaş	18	17 (%94,4)		12 (%38,8)	
	12-17 yaş	5	5 (%100)		4 (%80)	
Başvuru Semptomu	Ciltte Kanama	26	23 (%88,5)	0,341	13 (%50)	0,231
	Mukozal Kanama	7	7 (%100)		6 (%85,7)	
	Hastalık Dışı Semptom	8	6 (%75)		4 (%50)	
CRP Yüksekliği	Yok	33	30 (%90,9)	0,246	19 (%57,6)	0,713
	Var	8	6 (%75)		4 (%50)	
ANA Pozitifliği	Yok	28	23 (%82,1)	0,566	14 (%50)	0,257
	Var	8	8 (%100)		6 (%75)	
Beyaz Küre Yüksekliği	Yok	38	34 (%89,5)	0,330	25 (%65,8)	0,573
	Var	3	2 (%66,7)		2 (%66,7)	
Anemi Varlığı	Yok	30	28 (%93,3)	0,110	18 (%60)	0,489
	Var	11	8 (%72,7)		5 (%45,5)	
Başvuruda Mukozal Kanama	Yok	34	29 (%85,3)	0,567	17 (%50)	0,112
	Var	7	7 (%100)		6 (%85,7)	
Tanı Anı Platelet	<20	25	22 (%88)	0,683	15 (%60)	0,824
	20-50	12	10 (%83,3)		6 (%50)	
	>50	4	4 (%100)		2 (%50)	
Kemik İliği Bulguları	Genç Megakaryositlerde Artış	29	25 (%86,2)	0,926	18 (%62)	0,066
	Dismegakaryopoez	8	7 (%87,5)		2 (%25)	
	Megakaryositlerde Azalma	0	0		0	
Birinci Basamak Yaklaşım	Tedavisiz İzlem/ Gözlem	12	11 (%91,7)	0,740	6 (%50)	0,855

IVIG	27	23 (%85,2)	16 (%59,2)
Kortikosteroid	2	2 (%100)	1 (%50)



5. TARTIŞMA

Çalışmamızda hastalarımızın persistan veya kronik İTP tanısı aldığında ortalama yaşı 5,42 yıl idi. Kronik İTP grubunda ortalama yaş 5,5 yıl olarak görüldü. Literatürde kronik İTP tanılı çocuk hastaların ortalama yaşı daha ileri olarak karşımıza çıkmaktadır (19). Avusturya’da 2016 yılında yedi farklı merkezde çocuk hastaların dahil edildiği bir çalışmada 81 kronik İTP hastasının ortalama yaşı 8,75 yıl olarak saptanmış (97). 2007 yılında Kanada’da sekiz farklı merkezde 198 hasta ile yürütülen başka bir çalışmada ise ortalama tanı yaşı 7,9 (1,1-17,2) yıl olarak saptanmış (98). Türkiye’den iki çalışmayı da içeren Heitink-Polle ve ark.nın (99) yapmış olduğu 1156 kronik İTP hastasını içeren meta analizde 11 yaş üzerindeki hasta oranı %26 olarak saptanmış olup bizim çalışmamızda bu oran %12,3 olarak bulundu. Daha erken yaşta tanı alan hasta gruplarını içeren çalışmalar mevcut olsa da genel literatüre göre bizim hastalarımız daha erken yaşlarda tanı almıştır. Erken yaşta tanı alan hastaların sebebine dair çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Literatürdeki birçok çalışmada kız/erkek oranının 1,1-1,4:1 arasında değiştiği bildirilmiştir (19, 94, 100). Avusturya’da yapılan çok merkezli çalışmada kız/erkek oranı 1,38:1 olarak görülürken bizim çalışmamızda toplam hasta grubunda bu oran 1,3:1; kronik İTP grubunda ise 1,27:1 olarak saptandı (97). Bulgularımız literatür verileri ile uyumlu idi. Kız cinsiyet hakimiyeti literatürde genetik ve hormonal faktörlerin rolü ve otoimmüitenin kadın cinsiyette daha sık görülmesi ile açıklansa da çalışmamızda yalnızca bir hasta eşlik eden otoimmün hastalık (Hashimoto tiroiditi) tanısı aldı.

Tanı anında hastalarımızın büyük çoğunluğu (%84) kutanöz kanama (peteşi, purpura, ekimoz vb.) şikâyeti ile başvurmuştur. Bu durum literatürde de sıklıkla vurgulandığı üzere, çocukluk çağında İTP’nin en tipik başvuru yakınmalarından biridir. Glanz ve ark.nın (101) 2008 yılında Amerika Birleşik Devletleri’nde yaptığı çok merkezli kohort çalışmasında; 60 kronik İTP hastasını değerlendirilmiş ve tanı anında hastaların %88’inde kutanöz kanama, %23’ünde mukozal kanama (ağız, burun, vajina, rektum) bildirilmiştir. Hollanda’da yapılmış olan 22 kronik İTP hastasını içeren çalışmada, tanı anında mukozal kanama sıklığı %18,2 olarak

raporlanmıştır (21). Çalışmamızda tanı anında oral mukoza ve burun kanaması dışında kanama görülmemiş olup mukozal kanama %19,8 ile literatürdeki verilere benzer oranda görüldü. Ancak Japonya’da yapılan 67 kronik İTP hastası ile yapılan çok merkezli çalışmada bu oran %31 olarak daha yüksek bulunmuştur (99).

Kıtalararası Kooperatif İTP Çalışma Grubunun (ICIS) verilerinde de belirtildiği gibi persistan ve kronik İTP tanılı çocuklarda trombositopeni uzun süreli ve şiddetli olsa dahi majör kanama nadiren görülür. Bizim de izlemde hiçbir hastamızda ciddi intrakraniyal kanama ya da hayatı tehdit eden (Buchanan kanama skoru Evre 5) kanama görülmemiştir. Bu bulgu ICIS verilerini desteklemektedir (16). Ayrıca aynı çalışma grubunda tanı sırasında; orta veya şiddetli kanaması olan hastaların %91’inde 6 ila 12 ay arasında kanama bildirilmiştir. Biz de literatürü destekler şekilde tanıda kanama bulgusu olan hastaların %81,4’ünde izlemde de kanama saptadık ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğunu gösterdik (**p=0,004**). Buradan hareketli mukozal kanama ile başvuran olguların izlemde de yüksek kanama riski taşıdığını öngörerek, bu olguların daha yakın izlenmesi ve kanama açısından dikkatli olunması gerektiğini, aile bilgilendirmelerinin ve eğitiminin önemli olduğunu vurgulamak istiyoruz.

Tanıdan önceki bir ay içinde enfeksiyon öyküsü yok ise İTP’nin kronikleşme ihtimalinin daha yüksek olduğu düşünülür (51). Akbayram ve ark.nın (102) Türkiye’de yaptığı, 69 kronik İTP tanılı çocuk hasta ile yaptıkları çalışmalarında 25 hastada (%36,2) en az bir enfeksiyon öyküsü saptadı. ElAfy ve ark (100) ise 120 kronik İTP’li hastanın %30’unda ateşli enfeksiyon öyküsü olduğunu saptamış. Biz de serimizde %33,3 (27) hastada geçirilmiş enfeksiyon öyküsünü gösterdik.

Literatürde sinsi başlangıç 14 gün ve üzeri semptom süresi olarak tanımlanır. Heitink-Polle ve ark. (19) kronik İTP tanılı 319 çocuk hastanın verisini içeren meta analizde sinsi başlangıç oranını %35 ile %78 arasında bildirdi. Biz de buna benzer şekilde hastalarımızın yaklaşık üçte birinde (%34,6) sinsi başlangıç saptadık. Literatürde akut İTP’de semptomların çoğunlukla ani başlaması beklenirken, persistan ve kronik seyir gösteren vakalarda semptom süresinin uzayabildiği bildirilmektedir. Bulgularımız literatür verileri ile tutarlı olarak bulunmuştur.

Tanıdan önceki son bir ay içinde aşı yaptıranların oranı %6,2 ile sınırlı kalmıştır. Literatürde bazı aşılardan (özellikle kızamık-kızamıkçık-kabakulak) İTP gelişimi ile ilişkili olabileceğine dair veriler mevcut olsa da bu ilişki çoğu zaman nadir, hafif ve kısa süreli trombositopeniler şeklinde gözlenmektedir (103). Bulgularımız da aşya bağı olası İTP sıklığının düşük olduğunu destekler niteliktedir.

İlk tanı anı laboratuvar parametreleri İTP hastalarında sıkça değerlendirilir. Tanı anı trombosit yüksekliği ile kronikleşme ihtimalinin daha yüksek olduğu birçok çalışmada vurgulanmıştır (19, 51). İlk tanıdaki trombosit sayısı $20 \times 10^9/L$ üzerinde olan hasta oranı Japonya’da yapılan çok merkezli bir çalışmada %53, Heitink-Polle ve ark.nın (19) yapmış olduğu meta analizde %49,5, Amerika’da yapılmış çok merkezli kohort çalışmasında %32, bizim çalışmamızda da %38 hastada bulundu.

Çalışmamızda ANA pozitifliği (1/320 ve ileri dilüsyon) 11 (%18,6) hastada vardı. Avusturya’da yapılan çok merkezli çalışmada ANA pozitifliği hastaların %20’sinde saptanmış. Heitink-Polle ve ark.nın (19) yapmış olduğu meta analizde ise %27 hastada pozitiflik saptanmış olup pozitiflik kronikleşme ile ilişkilendirilmiştir. Ancak biz hasta grubumuzda persistan ve kronik İTP grupları arasında ANA pozitifliği açısından bir fark gösteremedik.

Hollanda’da 60 hastanede yapılan bir çalışmada CRP yüksekliğinin İTP hastalarında trombosit sayısının daha yavaş yükselmesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (31). Biz ise çalışmamızda persistan ve kronik İTP gruplarında CRP yüksekliği ile remisyon süresi arasında bir ilişki bulamadık.

Anti hTG ve anti TPO pozitifliği İtalya’da yapılan çok merkezli bir çalışmada kronik İTP tanılı çocuk hastalarda %11,6 olarak bulunmuş ve sağlıklı popülasyonda görülen %1,3’e göre yüksek olduğu saptanmıştır (104). Çalışmamızda kronik İTP grubunda anti-TPO pozitifliği %17,1 ve anti-hTG pozitifliği %2,9 sıklıkta görüldü, bu bulgu sağlıklı popülasyondan yüksek oranda görüldüğünü destekliyor.

Çalışmamızda persistan ve kronik İTP’li çocuk hastaların klinik, demografik ve laboratuvar özellikleri karşılaştırılmış; ayrıca tedavi yaklaşımları ve izlem süreçlerindeki farklılıklar değerlendirildi. İki grup arasında cinsiyet dağılımı,

yaş grupları, başvuru semptomları, enfeksiyon ve aşı öyküsü, sinsi başlangıç oranı gibi birçok parametrede istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

Persistan İTP'li hastaların ortanca yaşı 4 yıl, kronik İTP tanılı hastalarda ise 5,5 yıl olarak saptanmış ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ayrıca her iki grupta kız/erkek dağılımı da benzer oranda görülmüştür. Cinsiyet dağılımı literatür ile benzer oranda kız çocuklarda hafif dominans göstermiştir.

Kutanöz kanama, mukozal kanama ve hastalık dışı semptomlarla başvuru oranlarının her iki grupta benzer olması, enfeksiyon ve aşı öyküsü sıklığındaki benzerlik, sinsi başlangıç oranlarının birbirine yakın olması persistan ve kronik olgular arasında başvuru esnasında klinik tablonun farklı olmadığını göstermektedir. Enfeksiyon ve aşı öyküsünün akut/persistan dönemde daha çok görüldüğünü ifade eden literatür verilerine kıyasla çalışmamız bu ayrımı destekler nitelikte bir fark saptamamıştır.

Çalışmamızda elde ettiğimiz anlamlı verilerden biri de tanı anındaki trombosit sayısının kronik İTP grubunda persistan gruba göre anlamlı derecede daha yüksek olmasıdır ($p=0,037$). Bununla birlikte trombosit sayısı ve iki grubun dahil edilmesi ile yapılan ROC analizinin AUC değerinin (eğri altında kalan alan) 0,327 gibi düşük bir seviyede olması, trombosit sayısının tek başına iki grup ayırımında güçlü bir sınıflandırma değerine sahip olmadığını düşündürmektedir. Tanı anı trombosit sayısı yeni tanı ve kronik İTP ayırımında belirleyici olan faktörlerden biri olarak kabul edilir. Bu bulgu ile persistan ve kronik ayrımı sağlasa da tek başına sınıflandırma değeri taşımamaktadır.

Tedavisiz izlem ve gözlem, IVIG ve kortikosteroid tedavilerinin ilk tedavide kullanımını arasında persistan ve kronik gruplarda farklılık saptamadık. Persistan grupta ilk tedavi seçeneği olarak kortikosteroidin kullanılmamış olması ortanca yaşın dört yaş olması IVIG tedavisi ile hızlı yanıt alınabilme beklentisi nedeniyle IVIG tercihinin yapıldığını düşünmekteyiz. Ancak bu farklılık istatistiksel anlamlı bulunmamıştır. Prospektif, geniş vaka serileriyle yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Klinik ve demografik özelliklere, tanı anı laboratuvar parametrelerine, kemik iliği bulguları ve tedavi yanıtlarına bütüncül bakıldığında çoğunluğunda persistan ve kronik İTP grupları arasında anlamlı fark bulunmadığını saptadık.

Klinik pratikte eltrombopag tedavisi sıklıkla hastalar kronik evreye ulaştıktan sonra başlanmaktadır. Her iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmaması, trombopoietin reseptör agonistlerinin kullanımının yalnızca kronik evre ile sınırlı kalmaması gerektiğini düşündürmektedir. Persistan evredeki hastalardan özellikle kanama riskleri ve yaşam kalitesindeki bozulmalar da göz önünde bulundurulduğunda 12 aylık sürecin tamamlanması beklenmeden tedaviye başlanması klinik fayda sağlayabilir. Bu durum, ileride yapılacak çok merkezli, prospektif ve randomize çalışmalar ile desteklenmelidir.

Birinci basamak tedavilere yanıt vermeyen, kurtarıcı ilaç ihtiyacı sık olan veya sık tekrarlayan trombositopeni atakları olan kronik İTP olgularında ikinci basamak tedaviler kullanıldı. Bu tedavilerin kullanım oranları, etkinliği ve yan etki profilleri incelendi. Bulgularımız kronik İTP tanılı hastaların yaklaşık olarak yarısında (%50,6) ikinci basamak tedavi ihtiyacı görüldüğü ve bu grupta en sık kullanılan ajanın eltrombopag olduğunu saptadı.

Toplam 41 hasta (%50,6) eltrombopag, dört (%4,9) hasta romiplostim, dört hasta (%4,9) rituksimab alırken; MMF, avatrombopag ve splenektomi yalnızca birer (%1,2) hastada uygulanmıştır. Bu dağılım çocukluk çağı kronik İTP hastalığında TPO-RA'ların klinik pratikte gün geçtikçe daha fazla yer edindiğini yansıtmaktadır. Literatürde, kronik veya persistan İTP tanılı çocuklarda TPO-RA'ların hem kısa sürede trombosit yanıtı sağlayarak kanama riskini düşürmesi hem de genellikle iyi tolere edilebilen bir yan etki profiline sahip olması nedeniyle giderek ilk sıralarda tercih edildiği vurgulanmaktadır (2, 92, 95, 96). Öte yandan rituksimab tedavisi tarihsel olarak TPO-RA'lardan önce de kullanılan bir ikinci basamak seçenektir ancak çocuklarda etkinlik ve yan etki profilinin heterojen bulunması, B hücre depleksiyonuna bağlı immün yetmezlik gibi riskler taşıması ve etkisinin sınırlı olduğunun görülmesi nedenleri ile son yıllarda kullanım oranının görece azalmasına yol açmıştır (2, 80). Merkezimizde de önceki yıllarda dört hastaya rituksimab tedavisi uygulanmış ancak hiçbirinde tedavi yanıtı alınmamıştır. Splenektomi ise eskiden sık kullanılan bir yöntem olmasına karşın çocuk hastalarda uzun dönem riskleri (enfeksiyonlar, trombotik komplikasyonlar) nedeniyle genel eğilim diğer ikinci basamak tedaviler denendikten sonra düşünülmesi şeklindedir (2, 85). Serimizde yalnızca bir hastaya splenektomi uygulanmış olup splenektomi

sonrası kanama bulgularına ve trombosit sayısına yanıt alınamamıştır. Olgu güncel olarak hala TPO-RA tedavisi kullanmakta ve yanıtı olarak izlenmektedir.

Giordano ve ark. (105) 2023 yılında yaptığı çok merkezli çalışmalarında eltrombopag tedavisinin uzun dönem kullanımını değerlendirdiği ve çocuklarda genel olarak güvenli bulunduğu çalışmada tedavi süresi ortanca değeri 40 (7-71) ay olarak saptadı. Çalışmamızda tedavi süresi ortancası 23 (2-85) ay olarak saptanmıştır.

Eltrombopag tedavisi hastalar immün trombositopeni tanısı ile takip edilmeye başlandıktan ortanca 1,2 yıl (2 ay-9 yıl) sonra başladı. Persistan evrede eltrombopag tedavisi başlanan hastaların kronik evrede eltrombopag tedavisi başlanan hastalara göre daha erken remisyona ulaştıkları saptandı (p=0,007). Yang ve ark. (106), eltrombopag tedavisinin uzun dönem etkinliğini araştırdığı çalışmada, yeni tanı İTP evresinde eltrombopag tedavisi başlanan çocuk hastaların, persistan ve kronik dönemde tedavi başlanan hastalara kıyasla daha yüksek kalıcı yanıt oranına (%68,8'e karşı %45,5) sahip olduğunu bildirmiştir.

Eltrombopag tedavi yanıtını değerlendirirken güncel literatür ile uyumlu olması, en yaygın referans olması ve doğrudan kıyaslama sağlayabilmek amacı ile PETIT ve PETIT2 çalışmalarında kullanılmış olan yanıt kriterlerini baz aldık. Genel trombosit yanıtı %87,8 gibi yüksek bir oranda elde edilmiş olup PETIT çalışmalarında %62-75 oranlarında görülmüştür. Yang ve ark.nın (106) genel trombosit yanıtı kriteri olarak Amerika Hematoloji Derneği'nin tam yanıt ve yanıt kriterlerinden birini sağlayan hastalar olarak tanımladığı çalışmada Çin'de 55 persistan ve kronik İTP hastasında genel trombosit yanıtı %60 olarak bulundu. Literatürde yanıtın karşılaştırmasında farklı kriterler mevcut olup bu durum çalışmaların karşılaştırılmasında ve verilerin yorumlanmasında güçlük çıkarmaktadır. İyi planlanmış, geniş vaka serilerini içeren, prospektif çalışmalar ile yanıt kriterlerinin optimizasyonu gerekmektedir. Çalışmamızda genel trombosit yanıtı %87,8; kararlı trombosit sayısı %56 olarak bulundu ve literatüre göre yüksek saptanan oranlar, hasta grubumuzun daha genç yaş profili ve erken yaşta tedaviye başlanması gibi özellikler ile açıklanabilir.

Genel trombosit yanıtı zamanı ise PETIT çalışmasında 8-36 günler arasında görülmüş iken serimizde 1-8 hafta aralığında görülmüştür (8, 9).

Kararlı trombosit yanıtında PETIT çalışmalarında yer alan tedavi başladıktan sonraki 5 ile 12. haftalar arasında yapılan ölçümlerin %75'inde trombosit sayısının $50 \times 10^9/L$ olması kriter olarak belirlenmiştir. Biz %56 hastada kararlı trombosit yanıtı gördük. Ancak bu kriter tedavinin ilk aylarındaki durumu belirtmekteydi ve yanıt devamlılığını ya da izlemde yanıt kaybını değerlendirmek amacı ile tedavinin son sekiz haftasındaki trombosit sayılarını ayrıca inceledik. Son sekiz haftada görülen trombosit sayısı ölçümlerinin %75'inden fazlasında $50 \times 10^9/L$ üzerinde saptanması durumunu, uzun dönem kararlı yanıt olarak adlandırdık. Kararlı trombosit yanıtı alınan 23 hastanın 20'sinde yanıtın devam ettiği, başlangıçta yanıt alınamayan 18 hastanın 10'unda izlemde de yanıt alınamadığı görüldü ve bu durum istatistiksel anlamlı bulundu ($p=0,004$). Bu bulgu, kararlı trombosit yanıtı kriterinin hastaların izleminde de kararlılığı öngörebileceğini ve bu hastalarda ilaç kesim kararı daha güvenle verilebileceğini düşündürmektedir.

Kararlı trombosit yanıtı PETIT çalışmalarında %36-40 oranlarında görülmüştür. Çalışmamızdaki yanıt oranı literatüre göre yüksek saptanmıştır. Bu yanıt yaşam kalitesi ve aktivite devamlılığı açısından avantaj sağlar.

Eltrombopag tedavisi alan hastaların %34'ünde (14 hasta) remisyon görülmüş olup yalnız birinde remisyon sonrası nöks görülmüştür. Dört hastada ise tedavi yanıtı alınmamıştır.

Önceki çalışmalar, eltrombopag tedavisinin yan etkilerinin baş ağrısı, hepatotoksisite, kusma, saç dökülmesi, döküntü, mide ağrısı, kemik iliği fibrozu ve tromboz olduğunu saptamış ve en sık görülen yan etkilerin baş ağrısı (%7) ve trombositoz (%6) olduğunu bildirmiştir (107). Çalışmamızda eltrombopag tedavisi alan sekiz hastada (%19,5) yan etki gözlenmiş ve bunların çoğunluğunun (geçici trombositoz, transaminazlarda artış, halsizlik, sinirlilik, kusma) hafif ve orta şiddette olup geri dönüşümlü olması, tedavinin genel olarak güvenli olduğunu düşündürmektedir. Sadece bir hastada şiddetli baş ağrısı nedeniyle ilaç kesilmesi gerekmiştir. Transaminaz yüksekliği olan hastalarda doz azaltılması ve kısa süre ara verilmesi sonrasında enzim düzeylerinin normal aralığa gerilediği görülmüş ve tedaviye yeniden başlanmıştır. Bu durum literatürde de vurgulanan doz düzenlenmesi ve karaciğer fonksiyonlarının yakından izlenmesini desteklemektedir.

Genel ve kararlı trombosit yanıtının yüksek olması, kanama semptomlarında azalma sağlaması, yan etki sıklığının az olması nedeniyle eltrombopag tedavisi çocuklarda kronik İTP tedavisinde iyi bir seçenektir. Ancak retrospektif olarak yapılan bu çalışmada eltrombopag tedavisinin kronik İTP'li hastalarda sağlık ilişkili hayat kalitesini ne kadar etkilediğini belirleyemedik. Bu hastalarda yaşam kalitesi üzerine yapılacak prospektif çalışmalar katkı sağlayacaktır.

Eltrombopag tedavisine yanıt veren ancak yeterli trombosit yanıtı sağlanamadığı için kesilemeyen veya kesilmesi denendikten sonra kanama semptomu ya da trombositopenisi derinleştiği için yeniden başlanan hastalar için literatürde güncel kabul görmüş eltrombopag bağımlılık kriteri bulunmamaktadır. Çalışmamızda 23 hastada eltrombopag tedavisine devam edilmekte olup tedavi süresi ortanca değeri 30 (9-35) ay olarak saptanmıştır.

Trombopoietin reseptör agonistlerinden bir diğeri olan romiplostim tedavisi toplam dört hastamıza uygulanmıştır. Başlangıç yaşı ortanca değeri 7 (4-16) yıl tedavi süresi ortanca değeri 15,5 (5-35) ay olarak bulunmuştur. Literatürde bildirilmiş olan benzer çalışmalarda başlangıç yaşı görece daha geç görülmüştür (68, 69, 108). Bu durum romiplostimin çocukluk yaş grubunda kullanım endikasyonunun daha geç olması ile açıklanabilir.

Romiplostim kullananlarda genel trombosit yanıtı hastaların tamamında alınmış ve hedef trombosit seviyesine ulaşma ortanca haftası 4 (2-9) hafta olarak görülmüştür. Ancak kararlı trombosit yanıtı yalnızca iki hastada gözlenmiştir. Tarantino ve ark.nın (94) yapmış olduğu randomize çift kör plasebo karşılaştırmalı çalışmada romiplostim tedavisi alan 42 hastanın 30'unda (%71) genel trombosit yanıtı; 22'sinde (%52) kararlı trombosit yanıtı saptanmıştır.

Kanama durumu Buchanan kanama skoru ile değerlendirilmiş ve bir hastada kanama gözlenmez iken, iki hastada Evre 3, bir hastada Evre 4 kanama gözlenmiştir. Tedavi öncesi Buchanan kanama skoru Evre 3 ve üzerinde olan hastaların üçünde kanama skorunda iyileşme olmamıştır. Bu bulgu literatürdeki çoğu çalışma ile uyumlu değildir. Kanama semptomlarında azalma olmaması, kararlı trombosit yanıtının iki hastada sağlanamaması; merkezimizde TPO-RA tedavisi başlanacak hastalara ilk seçenek eltrombopag kullanılması ve yanıt alınmaması durumunda romiplostim tedavisine geçilmesi nedeniyle açıklanabilir.

Kanama semptomlarına yanıt alınamayan ve kararlı trombosit sayısı sağlanamamış olan hastalarda romiplostim dozu artırılması planlanmış ancak ailelerin tedaviyi kesme talebi nedeniyle tedaviye devam edilememiştir.

Hastaların ikisinde tedavi aile isteği ile kesildi. Subkutan enjeksiyon ile uygulanması, ailelerin trombosit sayısında daha yüksek artış beklentisi, kanama semptomlarında gerileme görülmemesi ailelerin tedaviyi bırakma sebepleri olarak görüldü.

Yan etkiler açısından değerlendirildiğinde yalnızca bir hastada şiddetli baş ağrısı rapor edilmiştir. Tedaviye ara verildikten sonra yeniden başladığında yan etkinin yinelenmediği gözlenmiştir. Bu bulgu romiplostim tedavisinin güvenli profilini destekleyen literatür ile uyumludur.

Romiplostim tedavisi bu hasta grubunda genel trombosit yanıtı açısından etkili görünmekle birlikte kararlı trombosit yanıtı, kanama semptomlarının iyileşmesi ve tedavi uyumu açısından daha sınırlı etki göstermiştir. Bu sonuçlar, çocuk hastalarda daha büyük hasta gruplarında yapılacak çok merkezli ileri çalışmalar ile araştırılmalıdır.

Bu çalışmada sekiz hastaya yüksek doz metilprednizolon tedavisi uygulanmıştır. İki hastada durdurulamayan epistaksis, altı hastada ise önceki tedavilere yanıt alınamaması nedeniyle tercih edilmiştir. Epistaksisi olan iki hastada da kanama semptomlarına yanıt alınmış olması, yüksek doz metilprednizolon tedavisinin akut durumlarda etkili bir seçenek olabileceğini göstermektedir. Ancak trombosit yanıtı sadece altı hastada sağlanmıştır. Yanıt alınamayan iki hasta, 10 mg/kg dozunda tedavi alan grupta yer alırken yanıt alınan hastaların çoğu daha yüksek doz ve yoğun bir tedavi protokolü ile tedavi edilmiştir. Bu durum doz ve tedavi protokolünün tedavi başarısını etkileyebileceğini düşündürmektedir.

Trombosit transfüzyonu ihtiyacı beş hastada farklı klinik durumlar nedeniyle ortaya çıkmıştır. Kanama kontrolünün tüm hastalarda sağlanması, acil durumlarda trombosit transfüzyonunun akut kanama kontrolünde etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda izlem süresi ortanca değeri 44 (15-191) ay saptanmış olup uzun izlem süresi hastalığın doğal seyrinin daha iyi anlaşılması, uzun dönem tedavi

yanıtlarının ve geç dönem yan etki profilinin değerlendirilmesi ve remisyon üzerine etkili faktörlerin değerlendirilmesini sağlamıştır.

Remisyon oranı %65,4 olarak belirlenmiş ve remisyon süresi ortanca değeri 14 (7-150) ay olarak hesaplanmıştır. Tanı anındaki trombosit sayısının daha yüksek olması, daha uzun remisyon süreleri ile ilişkili bulunmuştur ($p=0,026$). Bu bulgu tanı sırasında trombosit değeri görece daha düşük olan hastaların hastalığın doğal seyrinde daha avantajlı olabileceğini düşündürmektedir. Benzer şekilde başvuru öncesi enfeksiyon öyküsü ile remisyon süresi arasında sınırdan anlamlılık saptanmıştır. Tanıda trombosit sayısının düşüklüğü ve başvuru öncesi enfeksiyon öyküsü yeni tanı İTP hastalarının kronikleşme ihtimalini belirlerken kullanılır. Çalışmamızda saptadığımız bulgular, bu parametrelerin kronik İTP hastasında remisyon sürecinin değerlendirilmesinde de kullanılabilirliğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak çocukluk çağı persistan ve kronik İTP hastalığında uzun dönem takip, tedavi yanıtları ve remisyonu değerlendiren çalışma sayısı sınırlıdır. Hastaların klinik, demografik özelliklerinin ve tedavi yanıtlarının uzun izlem süresi ile değerlendirilmesi, hastalığın doğal seyrini ve tedavi yanıtlarını daha iyi anlamamıza, geç dönem yan etkilerinin değerlendirilmesine olanak tanımıştır.

Çalışmamızda eltrombopag trombosit yanıtları ve kanama semptomlarında azalma açısından değerlendirildiğinde literatürle uyumlu şekilde etkili ve güvenli bir seçenek olarak bulunmuştur. Ancak romiplostim daha sınırlı hastada uygulanmış ve tedavi uyumu, trombosit yanıtı ve kanama kontrolü açısından daha sınırlı sonuçlar elde edilmiştir. Literatürde çocuk hastalarda romiplostim kullanımı sınırlıdır.

Persistan ve kronik İTP grubunun özellikleri ve tedavi yanıtları arasında fark bulunmaması persistan İTP hastalarının tedavisinde de TPO-RA'ların daha erken olarak kullanımının değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Bu sonuçlar çocukluk çağı persistan ve kronik İTP'sinde tedavi stratejilerinin optimize edilmesi ve uzun dönem etkilerin değerlendirilmesi amacı ile prospektif çok merkezli çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

6. SONUÇ

- Persistan ve kronik İTP tanılı toplam 81 hastaya ait veriler değerlendirildi. Hastaların %18,5'i persistan; %81,5'i kronik İTP idi. Kronik İTP grubunda ilk tanı anındaki trombosit değerleri persistan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,037$).
- Tanı sırasında hastaların %84'ü kutanöz kanama şikâyeti ile başvurmuş olup mukozal kanama %19,8 oranında görüldü. Mukozal kanama ile başvuran hastaların izlemde de yüksek kanama riski taşıdığı belirlendi ($p=0,004$).
- İlk tanı anındaki trombosit sayısının yüksekliği, remisyona daha geç ulaşma ile ilişkili bulundu ($p=0,026$).
- Aynı şekilde başvuru öncesi enfeksiyon öyküsü varlığı remisyona daha erken ulaşma ile ilişkili olduğu saptandı ($p=0,049$).
- Genel ve kararlı trombosit yanıt oranları sırasıyla %87 ve %56 saptanan eltrombopag yan etki profilinin de güvenli olması nedeniyle ikinci basamak tedavide sıkça kullanıldı.
- Eltrombopag tedavisinin son sekiz haftasında ölçülen trombosit değerlerinin %75 ve üzerinde $50 \times 10^9/L$ olması durumunu “uzun dönem kararlı yanıt” olarak tanımladık. Kararlı trombosit yanıtı ile uzun dönem kararlı yanıt arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu ($p=0,004$). Bu sonuç kararlı trombosit yanıtı kriterinin uzun dönem trombosit yanıtını öngörmeye kullanılabileceğini ortaya koymaktadır.
- Eltrombopag tedavisi persistan evrede iken başlanan hastaların kronik evrede başlanan hastalara göre daha erken remisyona ulaştığını saptadık ($p=0,007$).

- Toplam hasta popülasyonunun %65,4'ünde remisyon gözlendi, bu bulgu persistan ve kronik İTP'nin uzun dönem izleminde umut vericidir.



7. ÖZET

Persistan ve Kronik İmmün Trombositopeni Tanılı Çocuk Hastaların Klinik ve Demografik Özelliklerin Değerlendirilmesi

Amaç: Persistan ve kronik immün trombositopeni (İTP) tanısı ile izlenen çocuk hastaların klinik ve demografik özelliklerini değerlendirerek, hastaların uzun dönem tedavi yanıtlarını etkileyen faktörleri, hastalık süreçlerini ve remisyonadaki belirleyici faktörleri değerlendirmek amaçlanmıştır.

Metod: 1 Aralık 2014 ve 1 Aralık 2024 tarihleri arasında bölümümüzde takip edilen 18 yaş altındaki persistan ve kronik İTP tanılı hastalar dahil edildi. Hastaların tıbbi kayıtları retrospektif olarak hastane tıbbi kayıt üzerinden incelendi. Hastaların demografik özellikleri, başlangıçtaki trombosit sayıları, tedavi yanıtları ve remisyonadaki durumları kaydedildi. Tanı sırasında ve takip süreçlerinde kullanılan tedaviler ve bunlara verilen yanıtlar değerlendirildi. Veriler gruplar arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya toplamda 81 hasta dahil edildi. Hastaların ortanca yaşı 5,4 yıl (9 ay-16,5 yaş) olup %56,8'i kızdı. Hastaların tanı anı trombosit sayısı ortanca değeri $14 (1-93) \times 10^9/L$ idi ve tanı anı trombosit yüksekliği ile remisyon süresinin uzunluğu arasında anlamlı ilişki saptandı ($p=0,026$). Başvuru öncesi enfeksiyon öyküsü olmayanlarda remisyon süresi daha uzun saptandı ($p=0,049$). Kronik İTP'li hastaların tanı anı trombosit sayısı persistan İTP'li hastalara göre daha yüksek bulundu ($p=0,037$). Eltrombopag tedavi yanıtında kullanılan kararlı trombosit yanıtı kriterinin hastaların tedavinin son sekiz haftasındaki trombosit sayısı ile korele olduğu bulundu ($p=0,004$). Eltrombopag tedavisi persistan evrede başlanan hastaların kronik evrede başlanan hastalara kıyasla daha erken remisyonla ulaştığı saptandı ($p=0,007$). Ayrıca tanı anında klinik anlamlı kanaması olan hastaların izlemde kanama ile başvurma riskinin daha yüksek olduğu saptandı ($p=0,037$).

Sonuç: Çalışmamız, persistan ve kronik İTP tanısı alan çocuk hastalarda klinik ve demografik özelliklerin yanı sıra tedavi yanıtlarını anlamaya yönelik önemli veriler sunmuştur. Başvuruda kanama, tanı anı trombosit sayısı ve geçirilmiş enfeksiyon varlığı hastaların izlemi ile ilgili yol göstericidir. Kararlı trombosit yanıtı eltrombopag alan hastalarda uzun dönem yanıtı da gösterir.

Anahtar Kelimeler: Persistan İmmün Trombositopeni, Kronik İmmün Trombositopeni, İTP, Eltrombopag, Romiplostim



8. ABSTRACT

Evaluation of Clinical and Demographic Characteristics of Pediatric Patients with Persistent and Chronic Immune Thrombocytopenia

Objective: To evaluate the clinical and demographic characteristics of pediatric patients with persistent and chronic immune thrombocytopenia (ITP) and to assess the factors affecting the long-term treatment responses, disease processes and determinants of remission.

Methods: Patients with persistent and chronic ITP under the age of 18 years who were followed up in our department between December 1, 2014 and December 1, 2024 were included. The medical records of the patients were retrospectively reviewed through the hospital database. Demographic characteristics, baseline platelet counts, treatment responses and remission status were recorded. The treatments used at the time of diagnosis and during follow-up and the responses to these treatments were evaluated. Data were statistically compared between groups.

Results: A total of 81 patients were included in the study. The median age of the patients was 5.4 years (9 months-16.5 years) and 56.8% were female.

The median platelet count at diagnosis was $14 (1-93) \times 10^9/L$ and there was a significant correlation between higher platelet counts at diagnosis and the length of remission period ($p=0.026$). Remission duration was found to be longer in patients without a history of infection before admission ($p=0.049$). Patients with chronic ITP had higher platelet counts at diagnosis compared to patients with persistent ITP ($p=0.037$). The durable platelet response criterion used in eltrombopag treatment was found to be correlated with the platelet count during the last eight weeks of treatment ($p=0.004$). It was found that patients who were started on eltrombopag treatment in the persistent phase achieved remission earlier than patients who were started on eltrombopag treatment in the chronic phase ($p=0.007$).

Moreover, patients who presented with clinically significant bleeding at diagnosis had a higher risk of presenting with bleeding during follow-up ($p=0.037$).

Conclusion: Our study provided important data to understand the clinical and demographic characteristics as well as treatment responses in pediatric patients diagnosed with persistent and chronic ITP. Bleeding at presentation, platelet count at diagnosis, and the presence of previous infections are indicative for the follow-up of patients. Durable platelet response also indicates long-term response in patients receiving eltrombopag.

Keywords: Persistent Immune Thrombocytopenia, Chronic Immune Thrombocytopenia, ITP, Eltrombopag, Romiplostim



9. KAYNAKÇA

1. McGuinn C, Bussel JB. Chapter 12 - Disorders of platelets. In: Fish JD, Lipton JM, Lanzkowsky P, editors. *Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology (Seventh Edition)*: Academic Press; 2022. p. 237-85.
2. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2019;3(23):3829-66.
3. Schifferli A, Holbro A, Chitlur M, Coslovsky M, Imbach P, Donato H, et al. A comparative prospective observational study of children and adults with immune thrombocytopenia: 2-year follow-up. *Am J Hematol.* 2018;93(6):751-9.
4. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, 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):2386-93.
5. Shimano KA, Neunert C, Bussel JB, Klaassen RJ, Bhat R, Pastore YD, et al. Quality of life is an important indication for second-line treatment in children with immune thrombocytopenia. *Pediatr Blood Cancer.* 2021;68(6):e29023.
6. Flores A, Klaassen RJ, Buchanan GR, Neunert CE. Patterns and influences in health-related quality of life in children with immune thrombocytopenia: A study from the Dallas ITP Cohort. *Pediatric Blood & Cancer.* 2017;64(8):e26405.
7. Liang Y, Zhang L, Gao J, Hu D, Ai Y. Rituximab for children with immune thrombocytopenia: a systematic review. *PLoS One.* 2012;7(5):e36698.
8. Bussel JB, de Miguel PG, Despotovic JM, Grainger JD, Sevilla J, Blanchette VS, et al. Eltrombopag for the treatment of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia (PETIT): a randomised, multicentre, placebo-controlled study. *Lancet Haematol.* 2015;2(8):e315-25.
9. Grainger JD, Locatelli F, Chotsampancharoen T, Donyush E, Pongtanakul B, Komvilaisak P, et al. Eltrombopag for children with chronic immune thrombocytopenia (PETIT2): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015;386(10004):1649-58.
10. Branchford BR S-JB, Flood VH. Platelet and blood vessel disorders. In: Kliegman RM SGJ, editor. *Nelson Textbook of Pediatrics, 2-volume set.* 22nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2024.
11. Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, Neas BR, Segal JB, George JN. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: A critical review of published reports. *Am J Hematol.* 2010;85(3):174-80.
12. Grace RF, Lambert MP. An update on pediatric ITP: differentiating primary ITP, IPD, and PID. *Blood.* 2022;140(6):542-55.
13. Kohli R, Chaturvedi S. Epidemiology and Clinical Manifestations of Immune Thrombocytopenia. *Hamostaseologie.* 2019;39(3):238-49.
14. Kühne T, Berchtold W, Michaels LA, Wu R, Donato H, Espina B, 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):1831-7.

15. Imbach P, Kühne T, Müller D, Berchtold W, Zimmerman S, Elalfy M, Buchanan GR. 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):351-6.

16. Neunert CE, Buchanan GR, Imbach P, Bolton-Maggs PH, Bennett CM, Neufeld E, et al. Bleeding manifestations and management of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia: data from the Intercontinental Cooperative ITP Study Group (ICIS). *Blood*. 2013;121(22):4457-62.

17. Donato H, Picón A, Martinez M, Rapetti MC, Rosso A, Gomez S, et al. Demographic data, natural history, and prognostic factors of idiopathic thrombocytopenic purpura in children: a multicentered study from Argentina. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;52(4):491-6.

18. Kühne T, Buchanan GR, Zimmerman S, Michaels LA, Kohan R, Berchtold W, Imbach P. A prospective comparative study of 2540 infants and children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) from the Intercontinental Childhood ITP Study Group. *J Pediatr*. 2003;143(5):605-8.

19. Heitink-Pollé KM, Nijsten J, Boonacker CW, de Haas M, Bruin MC. Clinical and laboratory predictors of chronic immune thrombocytopenia in children: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2014;124(22):3295-307.

20. Rosthøj S, Hedlund-Treutiger I, Rajantie J, Zeller B, Jonsson OG, Elinder G, et al. Duration and morbidity of newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in children: A prospective Nordic study of an unselected cohort. *J Pediatr*. 2003;143(3):302-7.

21. Heitink-Pollé KMJ, Uiterwaal C, Porcelijn L, Tamminga RYJ, Smiers FJ, van Woerden NL, et al. Intravenous immunoglobulin vs observation in childhood immune thrombocytopenia: a randomized controlled trial. *Blood*. 2018;132(9):883-91.

22. Li J, Sullivan JA, Ni H. Pathophysiology of immune thrombocytopenia. *Curr Opin Hematol*. 2018;25(5):373-81.

23. Sprague CC, Harrington WJ, Lange RD, Shapleigh JB. Platelet transfusions and the pathogenesis of idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Am Med Assoc*. 1952;150(12):1193-8.

24. Luiken GA, McMillan R, Lightsey AL, Gordon P, Zevely S, Schulman I, et al. Platelet-associated IgG in immune thrombocytopenic purpura. *Blood*. 1977;50(2):317-25.

25. Psaila B, Bussel JB. Refractory immune thrombocytopenic purpura: current strategies for investigation and management. *Br J Haematol*. 2008;143(1):16-26.

26. Kurata Y, Curd JG, Tamerius JD, McMillan R. Platelet-associated complement in chronic ITP. *Br J Haematol*. 1985;60(4):723-33.

27. Segel GB, Feig SA. Controversies in the diagnosis and management of childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;53(3):318-24.

28. Zufferey A, Kapur R, Semple JW. Pathogenesis and Therapeutic Mechanisms in Immune Thrombocytopenia (ITP). *J Clin Med*. 2017;6(2).
29. Olsson B, Ridell B, Jernås M, Wadenvik H. Increased number of B-cells in the red pulp of the spleen in ITP. *Ann Hematol*. 2012;91(2):271-7.
30. Liu Q, Liu Y. Role of IL-10 and IL-22 cytokines in patients with primary immune thrombocytopenia and their clinical significance. *J Clin Lab Anal*. 2022;36(8):e24573.
31. Kapur R, Heitink-Pollé KM, Porcelijn L, Bentlage AE, Bruin MC, Visser R, et al. C-reactive protein enhances IgG-mediated phagocyte responses and thrombocytopenia. *Blood*. 2015;125(11):1793-802.
32. Hou M, Andersson PO, Stockelberg D, Mellqvist UH, Ridell B, Wadenvik H. Plasma thrombopoietin levels in thrombocytopenic states: implication for a regulatory role of bone marrow megakaryocytes. *Br J Haematol*. 1998;101(3):420-4.
33. McMillan R, Wang L, Tomer A, Nichol J, Pistillo J. Suppression of in vitro megakaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult patients with chronic ITP. *Blood*. 2004;103(4):1364-9.
34. McKenzie CG, Guo L, Freedman J, Semple JW. Cellular immune dysfunction in immune thrombocytopenia (ITP). *Br J Haematol*. 2013;163(1):10-23.
35. Jaime-Pérez JC, Ramos-Dávila EM, Meléndez-Flores JD, Gómez-De León A, Gómez-Almaguer D. Insights on chronic immune thrombocytopenia pathogenesis: A bench to bedside update. *Blood Rev*. 2021;49:100827.
36. Neunert CE, Buchanan GR, Blanchette V, Barnard D, Young NL, Curtis C, Klaassen RJ. Relationships among bleeding severity, health-related quality of life, and platelet count in children with immune thrombocytopenic purpura. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;53(4):652-4.
37. Neunert C, Noroozi N, Norman G, Buchanan GR, Goy J, Nazi I, et al. Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: a systematic review. *J Thromb Haemost*. 2015;13(3):457-64.
38. Neunert CE, Buchanan GR, Imbach P, Bolton-Maggs PH, Bennett CM, Neufeld EJ, et al. Severe hemorrhage in children with newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2008;112(10):4003-8.
39. Butros LJ, Bussel JB. Intracranial hemorrhage in immune thrombocytopenic purpura: a retrospective analysis. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003;25(8):660-4.
40. Kuter DJ, Mathias SD, Rummel M, Mandanas R, Giagounidis AA, Wang X, Deuson RR. Health-related quality of life in nonsplenectomized immune thrombocytopenia patients receiving romiplostim or medical standard of care. *Am J Hematol*. 2012;87(5):558-61.
41. Snyder CF, Mathias SD, Cella D, Isitt JJ, Wu AW, Young J. Health-related quality of life of immune thrombocytopenic purpura patients: results from a web-based survey. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(10):2767-76.
42. Blatt J, Weston B, Gold S. Fatigue as marker of thrombocytopenia in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Hematol Oncol*. 2010;27(1):65-7.

43. Hill QA, Newland AC. Fatigue in immune thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2015;170(2):141-9.
44. Neunert CE. Evaluating bleeding severity in immune thrombocytopenia (ITP). *Ann Hematol.* 2010;89 Suppl 1:47-50.
45. Roșu VE, Spoială EL, Roșu TS, Ivanov AV, Mocanu A, Munteanu A, et al. The Use of Clinical Scores in the Management of Immune Thrombocytopenic Purpura in Children. *Front Pediatr.* 2022;10:870064.
46. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer.* 1981;47(1):207-14.
47. Buchanan GR, Adix L. Grading of hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr.* 2002;141(5):683-8.
48. Jubelirer SJ, Harpold R. The role of the bone marrow examination in the diagnosis of immune thrombocytopenic purpura: case series and literature review. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2002;8(1):73-6.
49. Liebman HA, Stasi R. Secondary immune thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Hematol.* 2007;14(5):557-73.
50. Heitink-Pollé KM, Haverman L, Annink KV, Schep SJ, de Haas M, Bruin MC. Health-related quality of life in children with newly diagnosed immune thrombocytopenia. *Haematologica.* 2014;99(9):1525-31.
51. Schmidt DE, Wendtland Edslev P, Heitink-Pollé KMJ, Mertens B, Bruin MCA, Kapur R, et al. A clinical prediction score for transient versus persistent childhood immune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost.* 2021;19(1):121-30.
52. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2019;3(22):3780-817.
53. Arnold DM. Bleeding complications in immune thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2015;2015:237-42.
54. Neunert CE, Arnold DM, Grace RF, Kuhne T, McCrae KR, Terrell DR. The 2022 review of the 2019 American Society of Hematology guidelines on immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2024;8(13):3578-82.
55. Bennett CM, Neunert C, Grace RF, Buchanan G, Imbach P, Vesely SK, Kuhne T. Predictors of remission in children with newly diagnosed immune thrombocytopenia: Data from the Intercontinental Cooperative ITP Study Group Registry II participants. *Pediatr Blood Cancer.* 2018;65(1).
56. Bredlau AL, Semple JW, Segel GB. Management of immune thrombocytopenic purpura in children: potential role of novel agents. *Paediatr Drugs.* 2011;13(4):213-23.
57. Kitchens CS, Pendergast JF. Human thrombocytopenia is associated with structural abnormalities of the endothelium that are ameliorated by glucocorticosteroid administration. *Blood.* 1986;67(1):203-6.
58. Mizutani H, Furubayashi T, Imai Y, Kashiwagi H, Honda S, Take H, et al. Mechanisms of corticosteroid action in immune thrombocytopenic purpura (ITP): experimental studies using ITP-prone mice, (NZW x BXSB) F1. *Blood.* 1992;79(4):942-7.

59. Imbach P, Barandun S, d'Apuzzo V, Baumgartner C, Hirt A, Morell A, et al. High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet*. 1981;1(8232):1228-31.
60. Blanchette VS, Carcao M. Childhood acute immune thrombocytopenic purpura: 20 years later. *Semin Thromb Hemost*. 2003;29(6):605-17.
61. Leontyev D, Katsman Y, Branch DR. Mouse background and IVIG dosage are critical in establishing the role of inhibitory Fcγ receptor for the amelioration of experimental ITP. *Blood*. 2012;119(22):5261-4.
62. Matzdorff A, Meyer O, Ostermann H, Kiefel V, Eberl W, Kühne T, et al. Immune Thrombocytopenia - Current Diagnostics and Therapy: Recommendations of a Joint Working Group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI. *Oncol Res Treat*. 2018;41 Suppl 5:1-30.
63. Cuker A, Cines DB. Immune thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010;2010:377-84.
64. Salama A, Mueller-Eckhardt C, Kiefel V. Effect of intravenous immunoglobulin in immune thrombocytopenia. *Lancet*. 1983;2(8343):193-5.
65. Tarantino MD, Young G, Bertolone SJ, Kalinyak KA, Shafer FE, Kulkarni R, et al. Single dose of anti-D immune globulin at 75 microg/kg is as effective as intravenous immune globulin at rapidly raising the platelet count in newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura in children. *J Pediatr*. 2006;148(4):489-94.
66. Lioger B, Maillot F, Ternant D, Passot C, Paintaud G, Bejan-Angoulvant T. Efficacy and Safety of Anti-D Immunoglobulins versus Intravenous Immunoglobulins for Immune Thrombocytopenia in Children: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Pediatr*. 2019;204:225-33.e8.
67. Acero-Garcés DO, García-Perdomo HA. First Line Treatments for Newly Diagnosed Primary Immune Thrombocytopenia in Children: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Curr Pediatr Rev*. 2020;16(1):61-70.
68. Tarantino MD, Bussel JB, Blanchette VS, Beam D, Roy J, Despotovic J, et al. Long-term treatment with romiplostim and treatment-free platelet responses in children with chronic immune thrombocytopenia. *Haematologica*. 2019;104(11):2283-91.
69. Bussel JB, Buchanan GR, Nugent DJ, Gnarra DJ, Bomgaars LR, Blanchette VS, et al. A randomized, double-blind study of romiplostim to determine its safety and efficacy in children with immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011;118(1):28-36.
70. Mathias SD, Li X, Eisen M, Carpenter N, Crosby RD, Blanchette VS. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Determine the Effect of Romiplostim on Health-Related Quality of Life in Children with Primary Immune Thrombocytopenia and Associated Burden in Their Parents. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(7):1232-7.
71. Gilbert MM, Grimes AB, Kim TO, Despotovic JM. Romiplostim for the Treatment of Immune Thrombocytopenia: Spotlight on Patient Acceptability and Ease of Use. *Patient Prefer Adherence*. 2020;14:1237-50.

72. Cuker A, Chiang EY, Cines DB. Safety of the thrombopoiesis-stimulating agents for the treatment of immune thrombocytopenia. *Curr Drug Saf*. 2010;5(2):171-81.
73. Kuter DJ, Mufti GJ, Bain BJ, Hasserjian RP, Davis W, Rutstein M. Evaluation of bone marrow reticulin formation in chronic immune thrombocytopenia patients treated with romiplostim. *Blood*. 2009;114(18):3748-56.
74. Rodeghiero F, Stasi R, Giagounidis A, Viallard JF, Godeau B, Pabinger I, et al. Long-term safety and tolerability of romiplostim in patients with primary immune thrombocytopenia: a pooled analysis of 13 clinical trials. *Eur J Haematol*. 2013;91(5):423-36.
75. Wong RSM, Saleh MN, Khelif A, Salama A, Portella MSO, Burgess P, Bussell JB. Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study. *Blood*. 2017;130(23):2527-36.
76. Imbach P, Crowther M. Thrombopoietin-receptor agonists for primary immune thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2011;365(8):734-41.
77. Kim TO, Despotovic J, Lambert MP. Eltrombopag for use in children with immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2018;2(4):454-61.
78. Vlachodimitropoulou E, Chen YL, Garbowski M, Koonyosying P, Psaila B, Sola-Visner M, et al. Eltrombopag: a powerful chelator of cellular or extracellular iron(III) alone or combined with a second chelator. *Blood*. 2017;130(17):1923-33.
79. Burness CB, Keating GM, Garnock-Jones KP. Eltrombopag: A Review in Paediatric Chronic Immune Thrombocytopenia. *Drugs*. 2016;76(8):869-78.
80. Patel VL, Mahévas M, Lee SY, Stasi R, Cunningham-Rundles S, Godeau B, et al. Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia. *Blood*. 2012;119(25):5989-95.
81. Serris A, Amoura Z, Canoui-Poitaine F, Terrier B, Hachulla E, Costedoat-Chalumeau N, et al. Efficacy and safety of rituximab for systemic lupus erythematosus-associated immune cytopenias: A multicenter retrospective cohort study of 71 adults. *Am J Hematol*. 2018;93(3):424-9.
82. Rao VK, Price S, Perkins K, Aldridge P, Tretler J, Davis J, et al. Use of rituximab for refractory cytopenias associated with autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS). *Pediatr Blood Cancer*. 2009;52(7):847-52.
83. Levy R, Mahévas M, Galicier L, Boutboul D, Moroch J, Loustau V, et al. Profound symptomatic hypogammaglobulinemia: a rare late complication after rituximab treatment for immune thrombocytopenia. Report of 3 cases and systematic review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2014;13(10):1055-63.
84. Barmettler S, Ong MS, Farmer JR, Choi H, Walter J. Association of Immunoglobulin Levels, Infectious Risk, and Mortality With Rituximab and Hypogammaglobulinemia. *JAMA Netw Open*. 2018;1(7):e184169.
85. Palandri F, Polverelli N, Sollazzo D, Romano M, Catani L, Cavo M, Vianelli N. Have splenectomy rate and main outcomes of ITP changed after the introduction of new treatments? A monocentric study in the outpatient setting during 35 years. *Am J Hematol*. 2016;91(4):E267-72.

86. Grace RF, Despotovic JM, Bennett CM, Bussel JB, Neier M, Neunert C, et al. Physician decision making in selection of second-line treatments in immune thrombocytopenia in children. *Am J Hematol*. 2018;93(7):882-8.
87. Kim TO, Despotovic JM. Pediatric immune thrombocytopenia (ITP) treatment. *Annals of Blood*. 2021;6.
88. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations. Geneva: World Health Organization © World Health Organization 2020.; 2020.
89. Chandra J, Dewan P, Kumar P, Mahajan A, Singh P, Dhingra B, et al. Diagnosis, Treatment and Prevention of Nutritional Anemia in Children: Recommendations of the Joint Committee of Pediatric Hematology-Oncology Chapter and Pediatric and Adolescent Nutrition Society of the Indian Academy of Pediatrics. *Indian Pediatr*. 2022;59(10):782-801.
90. Langan RC, Goodbred AJ. Vitamin B12 Deficiency: Recognition and Management. *Am Fam Physician*. 2017;96(6):384-9.
91. Newland A, Godeau B, Priego V, Viallard JF, López Fernández MF, Orejudos A, Eisen M. Remission and platelet responses with romiplostim in primary immune thrombocytopenia: final results from a phase 2 study. *Br J Haematol*. 2016;172(2):262-73.
92. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L, Jr., Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011;117(16):4190-207.
93. Tarantino MD, Despotovic J, Roy J, Grainger J, Cooper N, Beam D, et al. Romiplostim treatment for children with immune thrombocytopenia: Results of an integrated database of five clinical trials. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67(11):e28630.
94. Tarantino MD, Bussel JB, Blanchette VS, Despotovic J, Bennett C, Raj A, et al. Romiplostim in children with immune thrombocytopenia: a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2016;388(10039):45-54.
95. de Oliveira FL, Sequeira FS, Garanito MP. Safety and efficacy of romiplostim in children and adolescents with Immune thrombocytopenia: A systematic review. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2023;45(1):83-9.
96. de Barros Torelli DFH, Oliveira CBS, Nai GA, Trindade EM, Prestes-Carneiro LE. Eltrombopag for Adults and Children with Immune-Refractory Thrombocytopenic Purpura: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2023;12(12).
97. Sipurzynski J, Fahrner B, Kerbl R, Crazzolaro R, Jones N, Ebetsberger G, et al. Management of chronic immune thrombocytopenia in children and adolescents: lessons from an Austrian national cross-sectional study of 81 patients. *Semin Hematol*. 2016;53 Suppl 1:S43-7.
98. Belletrutti M, Ali K, Barnard D, Blanchette V, Chan A, David M, et al. Chronic immune thrombocytopenic purpura in children: a survey of the canadian experience. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2007;29(2):95-100.

99. Kubota M, Adachi S, Usami I, Okada M, Kitoh T, Shiota M, et al. Characterization of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in Japanese children: a retrospective multi-center study. *Int J Hematol*. 2010;91(2):252-7.
100. ElAlfy M, Farid S, Abdel Maksoud A. Predictors of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;54(7):959-62.
101. Glanz J, France E, Xu S, Hayes T, Hambidge S. A population-based, multisite cohort study of the predictors of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Pediatrics*. 2008;121(3):e506-12.
102. Akbayram S, Dogan M, Ustyol L, Akgun C, Peker E, Bilici S, et al. The clinical outcome of 260 pediatric ITP patients in one center. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2011;17(6):E30-5.
103. Di Pietrantonj C, Rivetti A, Marchione P, Debalini MG, Demicheli V. Vaccines for measles, mumps, rubella, and varicella in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;4(4):Cd004407.
104. Giordano P, Urbano F, Lassandro G, Bianchi FP, Tolva A, Saracco P, et al. Role of antithyroid autoimmunity as a predictive biomarker of chronic immune thrombocytopenia. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66(1):e27452.
105. Giordano P, Lassandro G, Barone A, Cesaro S, Fotzi I, Giona F, et al. Long term use of eltrombopag in children with chronic immune thrombocytopenia: extended real life retrospective multicenter experience of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1214308.
106. Yang L, Sang BH, Yang CH, Xiao ZG, Fang CL, Lv Y, et al. The long-term efficacy of eltrombopag in children with immune thrombocytopenia. *Ann Hematol*. 2024;103(8):2721-7.
107. Giordano P, Lassandro G, Barone A, Cesaro S, Fotzi I, Giona F, et al. Use of Eltrombopag in Children With Chronic Immune Thrombocytopenia (ITP): A Real Life Retrospective Multicenter Experience of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP). *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:66.
108. Elalfy MS, Abdelmaksoud AA, Eltonbary KY. Romiplostim in children with chronic refractory ITP: randomized placebo controlled study. *Ann Hematol*. 2011;90(11):1341-4.