



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

KRONİK İMMUN TROMBOSİTOPENİLİ HASTALARDA SPLEEN TİROZİN KİNAZ EKSPRESYONU

**Dr. Rana İSMAYİLOVA
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Göksel LEBLEBİSATAN**

ADANA-2020



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

KRONİK İMMUN TROMBOSİTOPENİLİ HASTALARDA SPLEEN TİROZİN KİNAZ EKSPRESYONU

**Dr. Rana İSMAYİLOVA
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Göksel LEBLEBİSATAN**

**Bu çalışma, Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Tarafından TTU-
2019-12022 proje numarası ile desteklenmiştir.**

ADANA-2020

TEŞEKKÜR

Tez sürecim boyunca yanımda olan, anlayışı ve katkılarıyla bu süreci kolaylaştıran, yardımlarını esirgemeyen, iyi hekimliğinin yanı sıra sabrına, alçak gönüllülüğüne, olaylara yaklaşım şekli ve olay çözme becerisine hayran kaldığım, her konuda fikir danışabildiğim, desteğini hissettiğim değerli hocam ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Göksel LEBLEBİSATAN'a,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince eğitimime katkıda bulunan, bilgi ve deneyimlerini paylaşan, bana yol gösteren tüm değerli hocalarım ve yan dal uzmanlarına,

Tez kanlarımın çalışılmasını sağlayan Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Bölümü'nden Prof. Dr. Abdullah TÜLİ ve Uzm. Dr. Ebru Dünder YENİLMEZ'e ve laboratuvar çalışanlarına,

Çalışmanın istatistik verilerini sağlayan Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. İlker ÜNAL ve Arş. Gör. Nazlı TOTİK'e,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, anılarla dolu zor ama güzel nice günler paylaştığım bütün asistan arkadaşlarıma,

Tezimin hazırlanmasında büyük emekleri olan Çocuk Hematoloji poliklinik ve servis hemşireleri, personelleri, sekreterlerine,

Hastalara hizmet amacıyla ekip halinde çalıştığım ve her konuda yardımlarını gördüğüm pediatri bölümünün tüm servis, poliklinik ve laboratuvar çalışanlarına,

Asistanlık hayatına birlikte başladığım, en mutlu anları paylaşıp, en zor zamanları birlikte atlattığımız, canım arkadaşlarım Narmin MİRİBRAHİMOVA, Hatice RAHİMOVA, Lale ALLAHYAROVA'ya,

Bugünlere ulaşmamda büyük emekleri olan, attığım her adımda bana sonsuz güvenle destek olan, mesafelerden bağımsız bir şekilde hep yanımda hissettiren, varlıklarıyla bana her zaman güç veren, zor zamanlarda bile vazgeçmemeği öğreten canım annem, babam, ablam, abim, yengem ve dünya tatlısı yeğenlerime,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Saygılarımla
Dr. Rana İsmayilova

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar LİSTESİ.....	IV
ŞEKİLLER LİSTESİ	V
KISALTMALAR LİSTESİ	VI
ÖZET	VIII
ABSTRACT.....	X
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Trombositopenilerin Sınıflandırılması.....	4
2.2. İmmün Trombositopeni	5
2.2.1 Tanım ve Tarihçe	5
2.2.2 İTP’de Terminoloji	6
2.2.3. İnsidans	7
2.2.4. Etiyolojik Sınıflandırma	8
2.2.5. Patogenezi	9
2.2.5.1. Antitrombosit Antikorlar ve Trombosit Yıkımı.....	9
2.2.5.2. T Hücreler	11
2.2.5.3. Megakaryositler ve Trombosit Üretimi	13
2.2.5.4. Genetik Yatkınlık.....	14
2.2.5.5. Çevresel Faktörler.....	15
2.2.6. Klinik Özellikler	15
2.2.7. Tanı ve Ayırıcı Tanı.....	17
2.2.7.1. Periferik Yayma	19
2.2.7.2. Kemik İliği	20
2.2.7.3. Koagülasyon Profili	22
2.2.8. Tedavi	23
2.2.8.1. Akut İTP’de Tedavi	24
2.2.8.2. Kronik İTP’nin Tedavi ve İzlemi.....	29
2.3. Dalak Tirozin Kinazı	35

2.3.1. Tirozin Kinazlar Hakkında Genel Bilgi	35
2.3.2. Dalak Tirozin Kinazın Özellikleri ve Yapısı	37
2.3.3. Ekspresyon ve Etkinliğinin Düzenlenmesi	39
2.3.4. Fizyolojik Olaylardaki Rolü	39
2.3.5. Patolojik Olaylardaki Rolü	40
2.3.6. SYK İnhibitörleri	41
3. MATERYAL ve METOD	42
4. BULGULAR.....	45
5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇLAR.....	62
7. KAYNAKÇA.....	64
8. EKLER.....	80
8.1. Etik Kurulu Onayı.....	80
8.2. Veri Toplama Örneği Formu	81
9. ÖZGEÇMİŞ	82

TABLÖLER LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Çocukluk çağında görülen trombositopenilerin etiyolojik sınıflandırılması	4
Tablo 2. Akut ve kronik İTP'nin özellikleri	17
Tablo 3. Çocuklarda trombositopeniye neden olabilen ilaçlar	18
Tablo 4. İTP düşünülen hastalarda öykü ve fizik muayenede dikkat edilmesi gereken özellikler	19
Tablo 5. İTP düşünülen hastanın periferik yaymasında dikkat edilecek özellikler	20
Tablo 6. İTP ayırıcı tanısında yapılabilecek testler	22
Tablo 7. Çocukluk çağı akut İTP'de kullanılan kortikosteroid doz ve süreleri	25
Tablo 8. İTP'de kullanılan ilaçların avantaj, dezavantaj ve yan etkileri	28
Tablo 9. Çocukluk çağı kronik İTP tedavi seçenekleri	32
Tablo 10. Hasta ve kontrol grubunun demografik verileri	46
Tablo 11. Hastaların ANA, Anti-dsDNA, Antikardiyolipin M, Antikardiyolipin G frekansları	47
Tablo 12. Hastaların viral seroloji frekansları	48
Tablo 13. Hasta ve kontrol grubunun tanı anındaki hematolojik verileri	49
Tablo 14. Hasta grubunun hematolojik verileri ile SYK aktivasyonu arasındaki ilişki	49
Tablo 15. Hasta ve kontrol grubunun SYK aktivasyonu değerleri	49
Tablo 16. Kontrol ve hasta grubunun başlangıç trombosit değerleri ile SYK aktivasyon değeri karşılaştırması	50
Tablo 17. Kontrol ve hasta grubunun ortalama trombosit değerleri ile SYK aktivasyon değeri karşılaştırması	51
Tablo 18. Hasta grubunda Prednol, İVİG, Dekametazon tedavisi alan/almayanlarla SYK aktivasyon değeri arasında ilişki	52
Tablo 19. Revolade alan ve almayan hastaların SYK aktivasyonu değerleri	53
Tablo 20. Revolade almayan hastalarla kontrol grubunun SYK aktivasyonu değerleri	53

ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. İTP’de immün cevabın genişleme mekanizması; ‘epitop yayılması’	11
Şekil 2. İTP’de patogenetik mekanizmalar	14
Şekil 3. SYK’nın yapısı	38
Şekil 4. Olguların cinsiyet dağılımı.....	46
Şekil 5. Hastaların enfeksiyon açısından değerlendirilmesi	48
Şekil 6. Hasta ve kontrol grubu arasında SYK aktivasyonu açısından karşılaştırılması	50
Şekil 7. Dekametazon alan ve almayan hastaların SYK aktivasyon açısından karşılaştırılması.....	52
Şekil 8. Revolade alan ve almayan hastaların SYK aktivasyon açısından karşılaştırılması	53



KISALTMALAR LİSTESİ

ANA	: Antinükleer Antikor
APS	: Antifosfolipid Antikor Sendromu
ASH	: Amerikan Hematoloji Derneği
CMV	: Sitomegalovirüs
CVID	: Common Variable İmmüno Deficiency (Sık Değişken İmmün Yetmezlik)
DİK	: Dissemine İntravasküler Koagülasyon
EBV	: Epstein Barr Virüs
EDTA	: Etilen Diamin Tetra Asetik Asit
EGFR	: Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
FcγR	: Fc Gama Reseptörleri
Gp	: Glikoprotein
H.pylori	: H.pylori
HBV	: Hepatit B Virüs
HCV	: Hepatit C Virüs
HSV	: Herpes Simpleks Virüs
HÜS	: Hemolitik Üremik Sendrom
IFN-γ	: İnterferon Gamma
ITAM	: İmmünoresptör Tirozin Bazlı Aktivasyon Motifleri
İFNα	: İnterferon Alfa
İKK	: İntrakraniyel Kanama
İTP	: İmmün Trombositopeni
İVİG	: İntravenöz İmmunoglobulin
MDS	: Miyelodisplastik Sendrom
MMF	: Mikofenolat Mofetil
MMR	: Kızamık, Kabakulak, Kızamıkçık
NK hücreler	: Doğal Öldürücü Hücreler
PDGFR	: Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü Reseptörü
RES	: Retiküloendotelyal Sistem
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus

SYK	: Dalak Tirozin Kinaz
Th	: T Helper
TNF	: Tümör Nekroz Faktörü
TPO	: Trombopoetin
TPO-RA	: Trombopoietin Reseptör Agonistleri
TTP	: Trombotik Trombositopenik Purpura
VZV	: Varicella Zoster Virüs



ÖZET

Kronik İmmun Trombositopenili hastalarda Spleen Tirozin Kinaz ekspresyonu

Amaç: Dalak makrofajlarının trombosit yıkımı aktiviteleri ile ilgili olduğu bilinen Dalak Tirozin Kinaz (SYK) ekspresyon çalışması yapılarak hem kronik İTP ile takipli hastalar, hem de kontrol grubunda SYK aktivitesini saptamayı amaçladık.

Materyel ve metod: Bu çalışmaya Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Polikliniğine başvuran, 1-18 yaş arası kronik İTP tanılı olan 35 İTP hastası alındı. Kontrol grubu olarak Sağlam Çocuk Polikliniğine başvuran aynı yaş grubundaki demir eksikliği anemisi dışında hematolojik problemi, fizik müayenesinde enfeksiyon bulgusu olmayan 15 hasta alındı. Çalışmaya alınan hastaların tanı zamanı, tanıdan önce enfeksiyon öyküsü (1-4 hafta öncesinde geçirilen ÜSYE, ASYE, döküntülü hastalık), tanı sırasında beyaz küre, hematokrit, trombosit sayısı, aylık platelet seyri, otoantikörler, aldığı tedaviler değerlendirildi. Yaş ve cinsiyet eşlemeli çocuklardan aileler bilgilendirilerek diğer kan tahlilleri alınırken EDTA'lı tüpe kan örneği alındı ve ortalama SYK aktivasyon değerine bakıldı.

Bulgular: Çalışmamıza alınan 35 hastanın yaş ortalaması ortalama 9.1 ± 4.17 yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması 8.45 ± 5.08 yıl idi. Olgularımızda kız/erkek oranı 0,7 olarak tespit edildi. Geçirilmiş enfeksiyon öyküsü (GEÖ) vakaların %25.7'inde, aşılama öyküsü ise %2.9'unda mevcuttu. Viral seroloji değerlendirmesinde pozitif saptanan hastaların bakılan hasta sayısına oranları ise EBV IgG 11/35 (%31.4), Toxoplasma IgG 1/35 (%2.9), Rubella IgG 1/35 (%2.9) şeklindeydi. Değerlendirilen hastaların, ortalama SYK aktivasyon değeri 2.2 ± 3.14 , kontrol grubunun ise ortalama SYK aktivasyon değeri 2.1 ± 2.55 idi. Hasta ve kontrol grubunun ortalama SYK aktivasyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p = 0.65$). Hasta ve kontrol grubunda 3 grup şeklinde kategorize edilen başlangıç ve ortalama trombosit değerleri ile ortalama SYK aktivasyon değeri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p = 0.934$, $p = 0.264$). Verilen tedaviler ele alındığında ise metilprednizolon ve İVİG tedavisi alan ve almayanlar arasında SYK aktivasyonu açısından anlamlı farklılık saptanmasa da ($p = 0.595$, $p = 0.382$), deksametazon alan ve almayan hastalar arasında sınırda anlamlı farklılık saptandı ($p = 0.05$). Eltrombopag (Revolade) tedavisi alan ve almayan hastalar karşılaştırıldığında ise ortalama SYK aktivasyon değeri açısından istatistiksel olarak sınırda anlamlı farklılık saptandı ($p = 0.06$).

Sonuç: İTP çocukluk çağında sık görülen bir hastalık olup, hastaların %20 - 30'u kronikleşmektedir. Çalışmamızın önemli kısmı olan ortalama SYK aktivasyon değerine baktığımızda hematolojik verilerle SYK aktivasyonu arasında ilişki olmadığı saptanmıştır. Hastalarda başlangıç ve ortalama trombosit değerleri 3 grup şeklinde kategorize edilmiş ve SYK aktivasyonu açısından değerlendirildiğinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Verilen tedavilerden Revolade alanlarda ortalama SYK aktivasyon değerinin almayanlara kıyasla düşük saptanması, klinik bulguların iyileşmesi ve

trombosit değerlerinin yükselmesi de ilacın İTP’li hastaların tedavisinde önemli yere sahip olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak, SYK aktivasyonu İTP’li hastalarda yüksek beklenmektedir, ancak çalışmamızda hasta sayı kısıtlı olduğundan beklenen değerler elde edilmemiştir. Fc aktive edici reseptörler ve B-hücre reseptörü aracılığıyla sinyal iletiminin durdurulması yoluyla fagositozu azaltarak ve otoantikör kaplı trombositlerin makrofajlar tarafından imha edilmesini engelleyerek İTP’li erişkin hastalarda trombosit sayısını arttırdığı düşünülen SYK inhibitörleri ile ilgili ocuk hastalarda çalışmalar bulunmamaktadır. Dalak tirozin kinaz ekspresyonu ve İTP arasındaki ilişkiye yönelik daha geniş vaka serilerinde yapılacak olan alışmalar İTP patofizyolojisi ve yeni tedavi arayışları açısından katkı sağlayabilir.

Anahtar kelimeler: Kronik immün trombositopeni, dalak tirozin kinaz, SYK aktivasyon değeri



ABSTRACT

Spleen Tyrosine Kinase Expression in Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia

Objective: By conducting a Spleen Tyrosine Kinase (SYK) expression study, which is known to be associated with thrombocyte degradation activities of macrophages in the spleen, we aimed to determine SYK activity in both patients followed up with chronic ITP and in the control group.

Material and Method: Thirty-five ITP patients aged 1-18 years with chronic ITP who applied to the Hematology Outpatient Clinic of Çukurova University Faculty of Medicine were included in this study. Fifteen patients in the same age group who applied to the Healthy Child Outpatient Clinic, who did not have any hematological problems except for iron deficiency anemia, and showed no signs of infection on physical examination were included as the control group. The time of diagnosis of the patients included in the study, the history of infection before the diagnosis (URTI, LRTI, rash disease within last 1-4 weeks), white blood cell count, hematocrit, thrombocyte count, monthly platelet course, autoantibodies and treatments received were evaluated. The families of the age and sex matched children were informed, blood samples were taken into EDTA tubes while other blood tests were taken, and the SYK activation value was measured.

Findings: The mean age of 35 patients included in our study was 9.1 ± 4.17 years, and the mean age of the control group was 8.45 ± 5.08 years. The female / male ratio was found to be 0.7 in our cases. History of previous infection (HPI) was present in 25.7% of the cases and vaccination history was present in 2.9%. The ratio of patients who were found to be positive in viral serology evaluation to the number of patients examined were as follows; EBV IgG 11/35 (31.4%), Toxoplasma IgG 1/35 (2.9%), Rubella IgG 1/35 (2.9%). The mean SYK activation value of the evaluated patients was 2.2 ± 3.14 , and the mean SYK activation value of the control group was 2.1 ± 2.55 . There was no statistically significant difference between the mean SYK activation values of the patient and control groups ($p = 0.65$). When the baseline and mean platelet values, which were categorized as 3 groups in the patient and control groups, and mean SYK activation values were compared, no statistically significant difference was found ($p=0.934$, $p=0.264$). Regarding the treatments given, although there was no significant difference in SYK activation between those who received methylprednisolone and IVIG treatment and those who did not ($p = 0.595$, $p = 0.382$), there was a borderline significant difference between patients who received and did not receive dexamethasone ($p = 0.05$). When the patients who received and did not receive Eltrombopag (Revolade) treatment were compared, a statistically significant difference was found in terms of mean SYK activation value ($p = 0.06$).

Conclusion: ITP is a common disease in childhood and 20-30% of patients become chronic. When we look at the mean SYK activation value, which is an important part of our study, it was found that there was no relationship between

hematological data and SYK activation. The initial and mean platelet values of the patients were categorized into 3 groups and when evaluated in terms of SYK activation, no significant difference was found. Among the treatments given, the fact that the average SYK activation value was found to be lower in the Revolade patients compared to those who did not take it, the improvement of the clinical findings and the increase in thrombocyte values indicate that the drug has an important place in the treatment of patients with ITP. As a result, SYK activation is expected to be high in patients with ITP, but in our study, the expected values were not obtained due to the limited number of patients. There are no studies in pediatric patients on SYK inhibitors, which are thought to increase the platelet count in adult patients with ITP by reducing phagocytosis by inhibiting Fc-activating receptors and signal transduction via B-cell receptors, and by destroying autoantibody-coated platelets by macrophages. Studies on the relationship between spleen tyrosine kinase expression and ITP in larger case series may contribute to the understanding of the pathophysiology of ITP and help support new treatment searches.

Keywords: chronic immune thrombocytopenia, spleen tyrosine kinase, SYK activation value

1. GİRİŞ ve AMAÇ

İmmün trombositopeni (İTP), trombosit membran üzerindeki glikoprotein-IIb/IIIa (GpIIb/IIIa) ve GpIb/IX kompleksine karşı antikor oluşumu sonucu, antikorlarla kaplı trombositlerin retiküloendotelyal sistem (RES) makrofajlarında bulunan Fc reseptörleri aracılı yıkımı ile ortaya çıkan düşük trombosit sayısı ve mukokütanöz kanama ile karakterize otoimmün bir hastalıktır.^{1,2} Artmış otoimmünite nedeni ile trombosit membran antijenine karşı oluşan bu antikorlar, RES makrofajlarında Fc reseptörler aracılı trombosit yıkımını hızlandırırlar.³ İTP'nin hematolojik belirtileri sıklıkla mukokütanöz kanama şeklindedir. Hemorajik belirtilerin sıklığı ve ciddiyeti trombosit sayısı ile koreledir.

İmmün trombositopeni tanısı, trombositopenin eşlik ettiği diğer olası tanıların dışlanması ile konur. Klinik olarak eşlik eden başka bir hastalık, ilaç kullanım öyküsü ve trombositopeniye yol açabilecek diğer etkenlerin bulunmaması durumunda trombositopeninin saptanması, periferik yaymada trombositopeninin doğrulanması, gerektiği zaman yapılacak olan kemik iliği aspirasyonunda genellikle artmış megakaryositlerin görülmesi ile tanı konmaktadır.⁴ İmmün trombositopeni hastalarında sıklıkla 3 ay içinde spontan iyileşme olur. Hastaların bir kısmında İTP devam eder ve semptomlar 3-12 ay arasında görülür. Hastaların yaklaşık %20'sinde 12 aydan fazla süredir trombositopenin devam etmesi ile kronik İTP gelişir. Akut vakalarda spontan iyileşme görülebilse de, fatal kanama riskinin yüksek olduğu durumlarda trombosit sayısını hızlı yükseltmek için kortikosteroid, intravenöz immünglobulin (İVİG) veya anti Rh immünglobulin (Anti-D) tedavileri kullanılmaktadır. Kronik vakalarda bu birinci basamak tedavilere cevap alınamazsa monoklonal antikorlar (rituximab), immünsupresifler (azatioprin, siklofosamid, siklosporin, tacrolimus, mikofenolat mofetil (MMF), vinkristin, danazol, interferon alfa (İFN α)) veya splenektomi uygulanmaktadır. Trombopoietin reseptör agonistleri (TPO-RA) ve hematopoetik kök hücre naklinin İTP tedavisinde kullanılması üzerine çalışmalar vardır.

Dalak Tirozin Kinaz (SYK), 72 kDa ağırlığında olup, reseptör ile kenetli olmayan bir protein tirozin kinazdır. İlk kez timüs ve dalakta keşfedildiği için bu adı almıştır. Monosit/makrofajlar, mast hücreleri, bazofiller, eozinofiller, nötrofiller, olgunlaşmamış (immature) T hücreleri, CD4 efektör T hücreleri, B hücreleri, NK hücreler, trombositler,

dendritik hücreler ve eritrositler gibi immün sistem hücrelerine ek olarak, fibroblastlar ve osteoklastlarda SYK ekspresyonu; böbrekler, hepatositler ve nöronal hücrelerde ise işlevsel özellikleri olduğu belirlenmiştir. Dalak Tirozin Kinaz, morfojeniz, hücre büyümesi, migrasyon ve yaşamda kalma gibi endotel hücresel işlevlerde kritik bir rol oynamakta ve in vivo damar bütünlüğünün sürdürülmesine katkıda bulunmaktadır.

Son dönemlerde tanı konulan ve kronikleşme sürecine giren İTP hastalarının bir kısmında mevcut tedavi seçeneklerine ciddi yanıtızsızlık olması nedeniyle geleneksel bir tedavi yöntemi olan splenektomi ve dalaktaki makrofaj aktivasyonunun modüle edilebileceği yeni tedavi yöntemleri göz önünde tutulmaktadır. Splenektomi tercih edilmemekle birlikte, medikal anlamda dalak fonksiyonlarının azalmasına yönelik yeni tedavi araçları mevcuttur.

Çalışmamızda dalak makrofajların trombosit yıkımı aktivasyonu ile ilgili olduğunu bildiğimiz Dalak Tirozin Kinaz aktivitelerini kendi kronik immün trombositopenili hastalarımızda saptamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

Trombositler dolaşım sisteminde primer hemostazdan sorumlu, kemik iliğindeki megakaryositlerden köken alan, dolaşımda bulunma süreleri yaklaşık sekiz gün olan, ortalama hacmi (MPV) 8.9 ± 1.5 fl olan çekirdeksiz hücrelerdir. Her bir megakaryositten ortalama 1000-5000 trombosit üretilir. Trombosit sayısı dolaşımda 150.000-400.000/ μ L arasındadır. Trombositlerin 1/3'ü dalakta, 2/3'ü kan dolaşımında bulunur. Trombositler yaşlandıkça parçalanmaya ya da granül içeriklerini ve membran proteinlerini kaybetmeye bağlı olarak küçülürler; trombolitik durumlarda ise megakaryositler büyük trombositler üretirler.¹⁻⁴ Trombosit üretimini kontrol eden majör hormon TPO'dur. TPO (trombopoetin) seviyesi trombosit sayısı ve megakaryosit kitlesi ile ters orantılıdır.⁴

Trombosit sayısının 150.000/ μ L'den düşük olması trombositopeni olarak tanımlanır. 100.000-150.000/ μ L arasındaki değerler hafif düzeyde trombositopeni, 50.000-100.000/ μ L arasındaki değerler orta düzeyde trombositopeni, 50.000/ μ L altı değerler ciddi düzeyde trombositopeni olarak değerlendirilir.⁵ Trombositopeni, trombositlerin kemik iliğinde yetersiz yapımına, retiküloendotelial sistemde aşırı yıkımına veya dalak gibi bir organda göllenerek dolaşımdan çekilmelerine bağlı olarak gelişebilir.⁶ Hemostazda kritik rol oynayan trombositler vasküler endotel hasarı olduğunda subendotele yapışarak primer hemostazı başlatırlar. Primer hemostaz bozulduğunda kanama artar.⁷ Trombositopenik hasta değerlendirilirken öykü ve fizik müayene primer hemostaz bozukluğunu desteklemiyorsa, trombositopeni mutlaka doğrulanmalıdır.² Trombosit fonksiyon bozukluğu ya da trombositopeniler genellikle mukokütanöz kanamalar şeklinde ortaya çıkar ve primer hemostaz hastalıkları için ayırt edici bir özelliktir.⁸ Çocukluk çağında görülen trombositopenilerin etiyolojik sınıflandırılması Tablo 1'de görülmektedir.⁵

2.1. Trombositopenilerin Sınıflandırılması

Tablo 1. Çocukluk çağında görülen trombositopenilerin etiyolojik sınıflandırılması⁵

I. Artmış trombosit yıkımı: Megakaryositik trombositopeniler (Kemik iliğinde megakaryositler normal veya artmıştır.)
A. İmmun Trombositopeniler
1. İdiopatik trombositopenik purpura
2. Sekonder İmmun trombositopeniler
a) Enfeksiyonlara bağlı (viral, bakteriyel)
b) İlaça bağlı
c) Transfüzyon sonrası purpura
d) Otoimmün hemolitik anemi ile birlikte seyreden trombositopeni (Evans Sendromu)
e) SLE, Antifosfolipid antikor Sendromu (APS)
f) Kemik iliği transplantasyonu
g) İmmün yetmezlikler
h) Lenfoproliferatif hastalıklar
i) Hipertiroidizm
3. Neonatal immün trombositopeniler
a) Annedeki immün trombositopeniye bağlı neonatal immün trombositopeni
b) Neonatal alloimmün trombositopeni
c) Eritroblastozis fetalis (Rh uyumsuzluğu)
B. Nonimmün Trombositopeniler:
1. Trombosit tüketimine bağlı trombositopeniler:
a) Mikroanjyopatik hemolitik anemi: hemolitik üremik sendrom (HÜS), trombotik trombositopenik purpura (TTP)
b) Dissemine intravasküler koagülasyon (DİK)
c) Virüslere bağlı hemofagositik sendrom
d) Kasabach-Merritt sendromu (dev hemanjiom)
e) Siyanotik konjenital kalp hastalığı
2. Trombosit yıkımına bağlı trombositler
a) İlaçlar (ristosetin, protamin sülfat, bleomisin)
b) Enfeksiyonlar
c) Kardiyak (intrakardiyak defektin tamiri, prostetik kalp kapakçığı, sol ventriküler çıkış yolu obstrüksiyonu)
d) Malign hipertansiyon
II. Trombosit dağılım bozuklukları ve göllenme
1. Hipersplenizm (portal hipertansiyon, Gaucher hastalığı, enfeksiyon, neoplazi)
2. Hipotermi
3. Polisitemi (konjenital siyanotik kalp hastalıkları)
III. Azalmış trombosit üretimi- etkisiz trombopoez (kemik iliğinde megakaryositler azalmış veya yoktur: amegakaryositik trombositopeniler)
A. Megakaryositlerin hipoplazisi veya baskılanması
1. İlaçlar (klorotiazid, östrojenler, etanol, tolbutamid)
2. Konstitüsyonel trombositopeniler
a) TAR (Trombositopeni ve radius yokluğu) sendromu
b) Konjenital amegakaryositik trombositopeni
c) Radio-ulnar sinostozla birlikte amegakaryositik trombositopeni
d) Korpus kallosum agenezisi sendromu ile birlikte trombositopeni
e) Rubella sendromu
f) Trizomi 13 ve 18
g) Paris-Trousseau sendromu
3. İnefektif trombopoez
a) Megaloblastik anemiler (folat ve vitamin B12 eksikliği)
b) Ağır demir eksikliği anemisi
c) Ailesel trombositopeniler
d) Paroksizmal nokturnal hemoglobinuri
4. Kontrol mekanizması bozuklukları

-
- a) Trombopoietin eksikliği
 - b) Siklik trombositopeni
 - 5. Metabolik hastalıklar
 - a) Metil malonik asidemi
 - b) Ketotik glisinemi
 - c) Holokarboksilaz sentetaz eksikliği
 - d) İzovaleik asidemi
 - e) İdiopatik hiperglisinemi
 - 6. Kalıtsal trombosit bozuklukları
 - a. Bernard-Soulier sendromu
 - b) May Hegglin anomalisi ve diğer MYH-9 geni ile ilişkili hastalıklar
 - c) Wiskott-Aldrich sendromu
 - d) Saf cinsiyete bağlı trombositopeni
 - e) Akdeniz trombositopenisi
 - 7. Edinsel aplastik hastalıklar
 - a) İdiopatik
 - b) İlaçlara bağlı (Doz ilişkili: antineoplastik ajanlar, benzen, organik ve inorganik arsenik, mesantoin, tridion, antitiroidler, antidiabetikler, antihistaminikler, fenilbutazon, insektisidler, altın bileşikleri; idiyosenkrazi; kloramfenikol)
 - c) Radyasyon
 - d) Viral enfeksiyonlara bağlı (Hepatitler, HIV, Ebstein Barr Virüsü (EBV), Sitomegalovirüs)
 - B. Kemik iliğinin infiltrasyonu**
 - 1. Benign durumlar (depo hastalıkları)
 - 2. Malign hastalıklar
 - a) Primer infiltrasyon: lösemiler, myelofibrozis, histiyositozis, osteopetrozis
 - b) Sekonder infiltrasyon: lenfomalar
-
- IV. Psödotrombositopeni**
- 1. Kan örneği alınırken trombosit aktivasyonu
 - 2. Büyük trombositlerin sayılamaması
 - 3. EDTA'ya bağlı in vitro trombosit aglütinasyonu
 - 4. Trombosit glikoprotein reseptörlerini bağlayan abciximab, eptifibatide, tirofiban gibi monoklonal antikorlar
 - 5. Hiperlipidemi, paraproteinemi gibi durumlar
-

2.2. İmmün Trombositopeni

2.2.1. Tanım ve Tarihçe

İmmün trombositopeni, otoantikorla kaplı trombositlerin retiküloendotelial sistemde, doku makrofajları aracılığıyla yıkılarak dolaşımdaki trombosit sayısının azalması, bu otoantikorların trombosit üretimini inhibe etmesi ve artmış kanama riski ile seyreden otoimmün bir hastalıktır.^{9,10} Başlangıçta ‘idiyopatik trombositopenik purpura’ olarak tanımlansa da, Uluslararası Çalışma Grubu tarafından hastalık ‘İmmün Trombositopeni’ olarak tanımlanmış ve İTP kısaltması değiştirilmemiştir. Bu isimlendirme İTP’nin patogenezindeki immün temeli yansıtırken, tüm İTP hastalarında purpura ya da kanama belirtilerinin benzer şekilde seyretnmeyeceğini vurgulamaktadır.¹¹

İTP’nin ilk klinik tanımını 1735 yılında P. G Werlhof’un bir hastasının vücudunda oluşan mor lekeleri “morbus maculosus hemorrhagicus” olarak tarif ederek yaptığı

belirtirilmiştir.¹¹⁻¹³ 1883'te Krauss trombositlerin düşüklüğü ile birlikte hemorajik semptomları tanımlamıştır. Aynı yıl Georges Hayem trombositleri ve fonksiyonlarını tanımlayarak kanda ölçümelerini sağlayan bir metod geliştirmiş ve kısa bir süre sonra purpuranın düşük trombosit sayısına bağlı olduğu saptanmıştır.^{12,13} İlk kez 1951'de William J Harrington¹⁴ trombositopenik hastaların plazmasını sağlıklı kişilere transfüze etmiş, bu kişilerde geçici trombositopeni oluşturarak “trombositopenik faktör”ün varlığını kanıtlamıştır.^{12,15} Evans ve ark.¹⁶ bu plazma faktörünün antitrombosit antikor olduğunu saptamıştır. Shulman ve ark.¹⁷ serolojik yöntemlerle tanımlanan bu antikorun IgG olduğunu göstermişlerdir. 1982'de Van Leeuwen ve ark. kronik İTP'li hastalardan elde edilen antikorların, trombositlerinde glikoprotein (Gp) IIbIIIa bulunmayan (Glanzman's trombasteni) hastalara verdiğinde bu hastaların trombositlerine bağlanmadığını göstermişler ve ilk kez İTP'de oluşan antikorların trombosit yüzeyindeki Gp IIbIIIa'ya karşı oluştuğunu saptamışlardır.^{18,19}

2.2.2 İTP'de Terminoloji

Primer İTP: Altta yatan başka herhangi bir neden bulunmaksızın periferik kan sayımında trombosit sayısının 100.000/ μ L'nin altına düştüğü, izole trombositopeni ile karakterize otoimmün hastalıktır.^{11,20-22} Primer İTP bir dışlama tanısıdır.

Sekonder İTP: Primer İTP dışındaki bütün immün trombositopenileri kapsar.^{11,20}

İTP Evreleri: Tanıdan itibaren geçen süreye göre değerlendirilir.

Yeni tanı konmuş İTP: Tanıdan itibaren ilk 3 ayı kapsar.

Persistent (ısrarcı) İTP: Tanıdan itibaren 3-12 aylar arasında devam eden, spontan remisyona girmeyen veya tedavi kesildiğinde remisyonda kalamayan olguları kapsar.

Kronik İTP: 12 aydan daha fazla devam eden durumdur.^{11,20-22}

İTP şiddeti: Trombosit sayısından bağımsız olarak klinik olarak anlamlı kanama bulguları olan olgular ‘ağır İTP’ olarak sınıflanmaktadır.^{11,20,22}

Tedaviye Yanıtın Tanımlanması: Yanıt için kanama bulgularının olmaması gereklidir.

Tam yanıt: Tedavi sonrası trombosit sayısının $>100.000/\mu$ L olmasıdır.

Kısmi Yanıt: Trombosit sayısı 30.000-100.000/ μ L ve başlangıç trombosit sayısının en az 2 katına ulaşmış olmasıdır.

Yanıtsız: Trombosit sayısı $<30.000/\mu\text{L}$ ve başlangıç trombosit sayısının en az 2 katına ulaşılmamış olmasıdır.

Tam yanıt veya kısmi yanıt tanımlanacağı zaman trombosit sayısı en az 7 gün arayla 2 kez ölçülmelidir. Yanıtsızlık tanımlanacağı zaman ise trombosit sayısı 1 gün arayla 2 kez ölçülmelidir.

Tam yanıt kaybı: Tam yanıt alınmış hastada en az bir gün arayla yapılmış iki ölçümde trombosit sayısının $100.000/\mu\text{L}$ altında olması ve/veya kanama olmasıdır.

Yanıt kaybı: Trombosit sayısının en az bir gün arayla yapılmış iki ölçümde $30.000/\mu\text{L}$ altında olması veya trombosit sayısındaki artışın bazal trombosit sayısının iki katından az olması veya kanama olmasıdır.

İTP tedavisinde yanıt değerlendirmesinin zamanlaması değişkendir, verilen tedaviye göre değişir.^{12,23} Yanıt süresi hesaplanırken, yanıtın veya tam yanıtın ilk alındığı zaman başlangıç kabul edilip, yanıtın kaybedildiği zamana kadar geçen süre baz alınmalıdır.

Kortikosteroid Bağımlılığı: Trombosit sayısının $>30.000/\mu\text{L}$ olması veya kanamanın önlenmesi için devamlı veya aralıklı olarak en az 2 ay süreyle kortikosteroid kullanması gereken olgulardır. Bu olgular yanıtsız kabul edilir.^{11,20,22}

Refrakter İTP: Bu tanımlama için iki gereklilik mevcuttur: Birincisi, splenektomi uygulanmış olmalıdır. İkincisi, splenektomi sonrası trombositopenik seyreden hastada kanama bulguları veya tedaviyi gerektirecek klinik koşullar olmalıdır. Splenektomi yapılmamış olgularda refrakter İTP'den söz edilemez.^{11,20,22} Refrakter hastalar kortikosteroidlere ve intravenöz immünglobulin (İVİG) tedavisine geçici olarak yanıt verebilir.

Bir Veya Daha Fazla İlaça Yanıtsız İTP: Splenektomi yapılmamış/yapılamamış bir İTP hastasında birçok tedavi şekline (kortikosteroid, immunosupresifler v.b.) yanıtsız trombositopeni bulunması olarak tanımlanır.^{11,20}

2.2.3. İnsidans

İTP çocuklarda semptomatik trombositopeninin en sık nedenlerinden biridir. İTP'nin yıllık insidansının her 100.000 çocuktan 1 ila 6,4 oranında olduğu tahmin edilmektedir.^{23,24} Çocuklarda herhangi bir yaşta İTP gelişebilir, ancak 1-6 yaş arasındaki çocuklarda en sık görülür.²⁵ İTP 1 yaşından önceki çocuklarda sıklıkla

beklenmemekte ve bu da immün sistemin henüz olgunlaşmamış olmasına bağlanmaktadır. Neonatal immün trombositopeniler ise anne kaynaklı antikorlar gibi, yabancı kökenli antikorlarla gerçekleşmektedir.²⁶⁻²⁸ Çocuklarda İTP erkekleri ve kızları eşit derecede etkiler, ancak bebeklik döneminde erkekler kızlardan daha sık etkilenirler.²⁹⁻³³ Daha büyük çocuklarda erkek baskınlığı azdır. Buna karşılık, ergenlerde ve daha genç erişkinlerde (örneğin 18-45 yaş arası) kadın İTP baskınlığı vardır. Ergenlerde kadın baskınlığını açıklamak için bir hipotez, yüksek östrojen seviyelerinin otoimmüniteyi arttırabileceğidir. İTP sıklığı ilkbaharda zirve yaparken, sonbaharda ise en düşük seviyeye ulaşır.³³

2.2.4. Etiyolojik Sınıflandırma

Etiyolojik sınıflandırma İTP'yi iki kategoriye ayırır; primer İTP ve sekonder İTP. İTP'nin primer formu klasik olarak "idiyopatik" olarak tanımlanan çocukluk çağında sıklıkla görülür ve non-spesifik viral enfeksiyonlarla (üst solunum yolu veya gastrointestinal enfeksiyonlar) tetiklenir. Bazı vakalarda Epstein-Barr virüsü, sitomegalovirüs, parvovirüs, kızamıkçık, kabakulak ve varisella İTP tetikleyicileri olarak tanımlanmıştır.³⁴

Sekonder İTP'nin etiyojisi, spesifik enfeksiyonlar, ilaçlar, aşılarda ve immün yetmezlikler de dahil olmak üzere immünolojik anormallikler patogeneğinde rol oynayabileceğinden karmaşıktır. Çoğu antibiyotik, nonsteroid anti-inflamatuar ilaç ve antivirallerin kullanımı tekrarlayan ve açıklanmayan trombositopeni epizotlarıyla sonuçlanır. Bu durum genellikle ilacın kesilmesinden sonra tamamen düzelme gösterir.²⁷ Küçük çocuklarda kızamık-kızamıkçık-kabakulak, hepatit A, suçiçeği, tetanoz-difteri-boğmaca aşılı ile İTP riski artabilir. Aşılarla gözlenen bu durum moleküler mimikri teorisiyle ve/veya duyarlı kişilerde özgül antijenlere maruziyet ile immün stimülasyon başlaması ve trombositlere karşı var olan toleransın ortadan kalkmasıyla açıklanabilir.²⁸ Sistemik lupus eritematozus (SLE), Sjögren sendromu ve antifosfolipid sendromu, Hashimoto ve Basedow-Graves Hastalığı, lenfoproliferatif hastalıklarla İTP arasında da ilişki vardır.³⁵⁻³⁸

2.2.5. Patogenez

İTP'deki immün bozuklukların hastalığın nedeni ya da hastalıktaki inflamasyon sonucu ortaya çıkan sekonder olaylar olup olmadığı henüz tam anlaşılamamıştır. İTP'nin temelinde azalmış trombosit üretimi ve artmış trombosit yıkımı olmak üzere 2 temel süreç yatar. Bu süreçler çoklu patogenetik değişiklikler tarafından kontrol edilir ve her hastada farklı derecelerde seyreden, tedavi yanıtı heterojen olan İTP formuna neden olur.³⁹ Megakaryositlerin trombosit üretim hızı ile duyarlı trombositlerin yıkım hızları arasındaki denge trombosit sayısını belirler. Bu da genellikle hastalığın aktif döneminde yıkım>yapım iken, tedavi ve remisyon döneminde yıkım <yapım şeklindedir.^{40,41} Genel olarak İTP'de üretim ve yıkım arasındaki denge bozulmuş görünse de, trombosit sayısındaki düşüklüğe neden olan asıl neden dalaktaki makrofajlarda Fc aracılı otoantikör ilişkili artmış trombosit yıkımıdır.⁴²

İTP patofizyolojisinde ana unsurlardan biri bireysel toleransın azalması, otoreaktif B hücreleri ve plazma hücreleri tarafından trombosit antijenlerine karşı otoantikör üretilmesi ve bunun sonucunda trombositlerin, mononükleer fagositler sistemin (özellikle dalak) makrofajları tarafından hızla fagosit edilmesidir.^{43,44} Trombositlerin ve kemik iliğinde megakaryositlerin yüzeyinde yer alan membran glikoproteinlerine karşı oluşan otoantikörler trombositlerin artan yıkımından sorumlu tutulmaktadır.⁴⁰ Bunun yanında T hücre klonunun T hepler1 yönünde farklılaşması, T hücre aracılı sitotoksiste, trombosit glikoproteinlerine karşı oluşmuş antikörlerin megakaryositlerdeki antijenlere bağlanarak dismegakaryopoiezise neden olması gibi birçok patogenetik mekanizma İTP gelişiminde ve kronikleşmesinde önemli rol oynamaktadır.⁴⁵

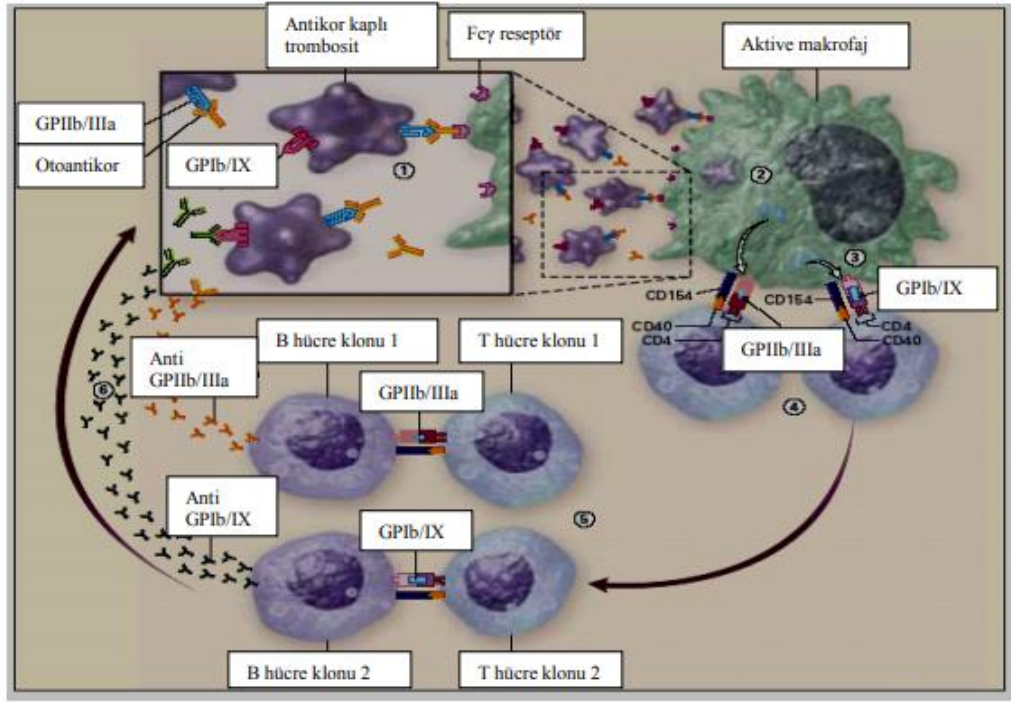
2.2.5.1. Antitrombosit Antikörler ve Trombosit Yıkımı

İTP patogenezinde ilk olarak antitrombosit antikörler aracılığı ile trombosit yıkımının olduğu düşünülmüştür ve bu hipotez hala geçerliliğini korumaktadır. İlk kez "trombositopenik faktör"ün varlığı saptanmış, 1965 yılında Shulman ve ark.¹⁷ ise bu faktörün, plazmanın IgG'den zengin fraksiyonunda bulunduğunu, sağlıklı kişilere artan dozlarda İTP'li hasta serumu verdiklerinde doza bağımlı olarak trombositopeninin arttığını, splenektomili kişilerde aynı oranda trombositopeni sağlamak için daha yüksek dozda İTP'li hasta serumu gerektiğini göstermişlerdir. Buna dayanarak adı geçen faktörün bir antitrombosit antikör olduğu düşünülmüştür. Daha sonra immünglobulin A

(IgA) ve immünglobulin M (IgM) subtiplerinde de antitrombosit antikorlar saptanmıştır.¹⁰ Başlangıçta bu çalışma çok ilginç olarak karşılanılmış, yapılan çalışmalarda İTP'li hastaların %85-90'ında yüksek sensitivitede olduğu görülmüş, ancak spesifitesinin düşük olduğu saptanmıştır.⁴⁶ Leeuwen ve ark. platelet immünofloresan test kullanarak 1982'de glikoprotein (GP) IIb/IIIa'ya karşı gelişmiş olan spesifik antikorları göstermiştir. Bu çalışmada kronik İTP'li hastalardan elde edilen IgG antikorların normal trombositlere bağlandığı, trombositlerinde GPIIb/IIIa bulunmayan Glanzman trombastenili hastalara verildiğinde ise trombositopeni gelişmediği görülmüştür. Böylece ilk kez İTP'de oluşan antikorların trombosit yüzeyindeki glikoprotein IIb/IIIa'ya karşı oluştuğu saptanmıştır.^{18,19} Daha sonraki çalışmalarda İTP'li hastaların plazmasında ve trombositleri üzerinde GpIIb/IIIa alfa2 ve beta3, glikoprotein Ib/IX (GpIb/IX), glikoprotein Ia/IIa (GpIa/IIa), glikoprotein V (GpV), glikoprotein IV (GpIV) ve diğer spesifik glikoproteinlere karşı IgG, IgA, IgM tipinde otoantikorlar tanımlanmıştır.⁴⁷⁻⁵¹ Hastalarda genellikle birden fazla glikoproteine karşı antikor bulunmaktadır. Ayrıca kronik İTP'de nadir olarak trombosit glikolipit antikorları da bildirilmiştir.⁵²

Otoantikor üretimini başlatan faktörler henüz bilinmemektedir.⁵³ Çeşitli çalışmalarda, İTP'li hastaların bazılarında oligoklonal B hücre populasyonları veya belli hafif ve ağır zincirlerde artış saptanmıştır. Bu çalışmalar antitrombosit antikorların sınırlı sayıda B hücre klonları tarafından üretildiğini düşündürmektedir.^{54,55}

İTP'de muhtemel trombosit yıkım mekanizması şu şekilde tarif edilmektedir: Bir enfeksiyon veya toksin, trombositlere karşı antikorlar veya immünkompleksler gelişmesine neden olmakta, bu antikorlarla kaplanan (örn. anti GPIIb/IIIa) trombositler de antijen sunan hücrelerin (makrofaj veya dendritik hücre) düşük afiniteli Fcγ reseptörlerine bağlanıp (FcγRIIa/FcγRIIIa) hücre içine alınarak yıkılmaktadırlar. Aktive olmuş antijen sunan hücreler GPIIb/IIIa'yı parçalarken diğer trombosit antijenlerinden de epitoplar oluşturarak (örn. GPIb/IX) yüzeylerinde sunmakta ve böylece trombosit antijenlerine spesifik CD4+ T hücre klonlarının üretilmesini sağlamaktadırlar. Bu T hücre klonları da, trombosit antijenlerine spesifik B hücre klonları tarafından otoantikor üretimini uyarmaktadırlar. Böylece immün cevap genişlemektedir. Buna 'epitop yayılması' denilmektedir (Şekil 1).⁴⁴



Şekil 1. İTTP’de immün cevabın genişleme mekanizması; ‘epitop yayılması’⁴⁶

2.2.5.2. T Hücreler

CD4+ T helper (Th) hücrelerinin immün sistemin en önemli kontrol mekanizması ve düzenleyici komponentlerinden biri olduğu düşünülmektedir. Th hücre klonları sentezledikleri sitokin ve hücre fonksiyonlarına göre T helper1 (Th1) ve T helper2 (Th2) olmak üzere iki farklı hücre klonuna dönüşebilmektedirler. Th1 hücre klonu interlökin-2 (IL-2), IL-10, IL-15, tümör nekrozis faktör beta (TNF- β) ve interferon gamma (IFN- γ) gibi sitokinler salgılamakta, Th2 klonu IL-4, IL-5, IL-6, IL-13 gibi sitokinler salgılamaktadır. Th1 hücreleri, T hücreleri tarafından gerçekleştirilen hücrel immünitinin düzenlenmesinde, Th2 hücreleri, B hücrelerinin görev aldığı humoral bağışıklık sisteminde görev almaktadır.⁵⁶⁻⁵⁸ Normalde timusta, otoantijenleri tanıyan yüksek afiniteli olgunlaşmamış CD4+ T lenfositlerin programlı hücre ölümü gerçekleşir (timik delesyon-merkezi tolerans).⁵⁹ Otoantijenik bir uyarı geliştiğinde, timik delesyondan kaçmış yüksek afiniteli CD4+ T lenfositler, antitrombosit antikor cevabını uyandırabilir.⁶⁰

İmmün trombositopeni patogenezinin sorumlu tutulan disfonksiyonel hücrel immunitede bu trombosit- spesifik otoreaktif T lenfositler rol oynar. Otoreaktif T lenfositler trombosit antijenlerini tanıyarak cevap verirler ve B lenfositleri aracılığıyla

otoantikör üretimini sağlarlar.⁶¹ B lenfositlerden antitrombosit antikör üretimi, hem T lenfosit aktivasyonu hem de T ve B lenfositlerin karşılıklı etkileşimiyle ilişkilidir. Antitrombosit antikör üretimi, T lenfositlerin kontrolünde olan birçok düzenleyici hücrel mekanizma ile meydana gelir.⁶²

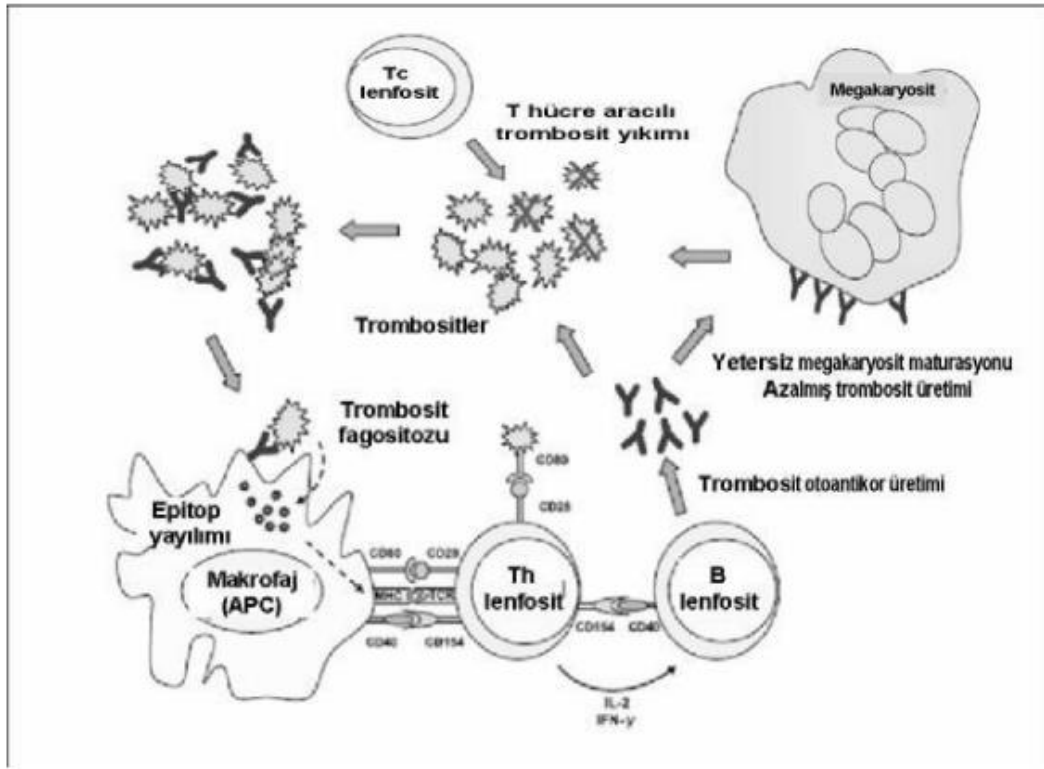
İmmün trombositopenili hastalarda çeşitli T hücre anormallikleri gösterilmiştir. Bunlardan bazıları; Th1/Th2 oranında artış, T hücrelerinin megakaryositlerin maturasyonunu ve/veya trombosit üretimini engelleyen sitokinler salgılaması, T hücrelerinin direkt sitotoksik etki ile platelet yıkımında rol oynamasıdır.⁶⁰ Olsson ve ark.'nın⁶³ yaptığı çalışmada, İTP'li hastalarda hücre aracılı sitotoksitede rol alan T hücrelerinin genlerinde up-regülasyon olduğu gösterilmiş ve T hücrelerinin anahtar rol oynadığı düşünülmüştür. Semple ve ark.⁶⁴ İTP'li hastalarda HLA-DR pozitif T hücrelerinde ve çözünabilir IL-2 reseptörlerinde artış göstermiş, prekürsör-Th ve Th1 aktivasyonunu düşündüren sitokin profili saptamışlardır. Aynı çalışmada kronik İTP'li hastalarda IL2, IFN γ , ve IL10 artışının akut İTP'den daha belirgin olduğu görülmüştür.⁶²

Akut ve kronik İTP'de sitokin profilinin farklı olması patogenezinin de farklı olduğunu düşündürmektedir.⁶² Akut İTP'nin bir enfeksiyöz ajana karşı yönlendirilmiş immün yanıtın çapraz reaktivitesi nedeni ile olduğu düşünülmektedir. Kronik İTP'nin ise spesifik otoantikör üretimi, T hücre aktivasyonu ve sitokin üretiminde artış ile HLA-DR'nin stimülasyonu sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir.^{10,65}

İmmün trombositopenide, Th1/Th2 (helper CD4 hücreleri) T lenfosit oranları dengesizdir ve Th1 lenfosit hakimiyetindedir.⁶⁶ Primer İTP ile kronik İTP hastaları yüksek Th1/Th2 oranları ve yüksek Tc1/Tc2 (sitotoksik CD8 hücreleri) oranlarına sahiptir.⁶¹ Th1/Th2 oran dengesizliği hastalığın şiddetiyle orantılıdır, yani Th1/Th2 oranı ne kadar yüksekse trombosit sayısı o kadar düşüktür.⁶⁷ İTP hastalarında ayrıca T-hücre cevabını baskılayan CD4+, CD25+ T-reg hücrelerinin sayısı azalmıştır. Doğal olarak, Treg sayısında artış İTP'de hastalığın şiddetiyle ters ilişkilidir.⁶⁸ Th1 ve Th2 T lenfosit oranındaki değişikliğe ek olarak total CD4/CD8 oranı da İTP'de azalmış olarak gözlenmiş olup bu oran hastalığın remisyonuyla düzeltilmektedir.⁶¹

2.2.5.3. Megakaryositler ve Trombosit Üretimi

Önceki yıllarda İTP'nin saf destrüktif bir olay olduğu ve kompanseuar olarak trombopoezin arttığı düşünülüyordu. İTP'li hastalarda trombosit yaşam süresi üzerine yapılan iki çalışmada trombosit üretiminin tüm hastalarda olmasa da ortalama 2-5 kat arttığı gösterilmişti.^{69,70} Fakat son yıllarda yapılan çalışmalarda en azından bazı hastalarda trombopoezin bozulduğu fark edildi. Megakaryositlerin yüzeyinde GPIIb/IIIa ve GPIb/IX antijenlerini taşıdığı, İTP'de trombosit antikorlarının megakaryosit membranlarındaki bu antijenlere bağlandığı ve antikorların özellikle trombopoez aşamasındaki megakaryositlerle etkileşerek %50-75'inde belirgin hasara yol açtığı elektron mikroskopla gösterilmiştir.^{71,72} McMillan ve ark.⁷³ İTP'li hasta plazmasının kültürlerde megakaryosit üretimini azalttığını ve ayrıca megakaryosit maturasyonunu bozduğunu saptamışlardır. Chang ve arkadaşlarının in vitro olarak yaptıkları çalışmada çocuk İTP'li hastaların plazmasının ve saflaştırılmış antikorlarının trombopoeze etkisini ve plazmadaki GPIIb/IIIa ve GPIb antikorlarının megakaryosit üretimini azalttıklarını göstermişlerdir.⁷⁴ Bazı çalışmalarda İTP'li hastaların megakaryositlerinde apoptoz ile uyumlu morfolojik değişikliklerin sağlıklı kontrollerinkine göre daha fazla olduğu gösterilmiştir.⁷⁵ Yapılan bu çalışmalar, İTP'li hastalarda megakaryosit sayısının sıklıkla artmış veya normal olmasına rağmen bazı hastalarda sanıldığı gibi aksine trombosit yapımının azalmış veya normal kaldığını göstermiştir. Trombosit glikoproteinlerine karşı otoantikor gelişimi, Th1 hücre yanıtının baskın olması ve dalakta artmış trombosit yıkımı en sık karşılaşılan patogenetik mekanizmalar olmakla birlikte, kemik iliğinde megakaryositlerde immün/nonimmün mekanizmalarla trombosit üretiminin azalması, kompleman sistemini aktivasyonu aracılığı ile trombosit yıkımının artması, Fas/FasL yolundaki disfonksiyonlar sonucunda artmış trombosit yıkımı da son zamanlarda İTP patogeneğinde karşımıza çıkan ve araştırılan konulardır.^{65,76} İTP'de patogenetik mekanizmalar Şekil 2'de özetlenmiştir.



Şekil 2. İTP’de patogenetik mekanizmalar

2.2.5.4. Genetik Yatkınlık

Çeşitli otoimmün hastalıkların HLA antijenleri ile ilişkisi gösterilmiş olduğundan, İTP gelişimi ve/veya tedaviye yanıtının HLA Class 1 ve DR antijenleriyle ilişkisi üzerine pek çok araştırma yapılmış, fakat çoğunda net bir ilişki saptanamamıştır.^{77,78} HLA-I antijenleri trombositler de dahil olmak üzere, birçok hücre grubunda bulunur ve hücrelerin sitotoksik T hücreleri tarafından tanınması için önemlidirler. HLA-A ve HLA-B antijenleri ise baskın olarak trombositlerin üzerinde bulunur. Bu iki antijene karşı gelişen alloantikorlar genellikle multipar kadınlarda, kan transfüzyonu alanlarda rastlanır ve trombosit transfüzyonuna dirençli trombositopeni durumları ile ilişkilidir. HLA-C antijenleri ise trombositler üzerinde zayıf olarak bulunur, antikor oluşturma potansiyeli çok azdır. HLA-II antijenleri antijen sunan makrofajlar ve B hücrelerinde bulunur, trombositlerde bulunmazlar.⁷⁹

Makrofajlar üzerindeki Fcγ reseptörleri (FcγR) antikor kaplı trombositlerin yıkılmasına aracılık eder. FcγR’nin net etkisi antikor kaplı trombositlerin, fagositozu aktive edici reseptörler (düşük afiniteli FcγRIIa, FcγRIIIa; yüksek afiniteli FcγRI) veya inhibe edici reseptörler (FcγRIIb) ile etkileşiminin dengesine bağlıdır. FcγR’nin

trombosit yıkımındaki rolü nedeniyle Fc γ genotipleri ile İTP gelişimi ve seyri arasında ilişki olup olmadığı konusunda çalışmalar yapılmıştır. Çocukluk çağı İTP hastalarında yapılan bir pilot çalışmada, iki proinflamatuvar sitokin (TNF ve LTA (lenfotoksin α)) ile düşük afiniteli iki Fc γ R (Fc γ RIIIa ve Fc γ RIIIb) genlerindeki polimorfizmlerin çocukluk çağı kronik İTP ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁸⁰ Çeşitli çalışmalarda Fc γ RIIIa ve Fc γ RIIIa polimorfizmlerinin İTP'li hastalarda tedaviye cevabı etkilediği gösterilmiştir.^{81,82}

2.2.5.5. Çevresel Faktörler

İmmün trombositopenik purpuralı hastaların 2/3'ünde viral enfeksiyon öyküsü bulunmaktadır. Bir kısmında spesifik bir ajan Epstein Barr virüs (EBV), varicella zoster virüs (VZV), human immune deficiency virüs (HIV), parvovirüs B19 gibi) saptanabilmektedir. Viral ya da bakteriyel antijenler ile hastanın trombosit antijenleri arasında moleküler benzerliğin otoantikör üretimini başlattığı düşünülmektedir.⁸³

İTP ile Helikobakter pilori (H.pylori) enfeksiyonu ve eradikasyonu arasındaki ilişkiye dair özellikle son yıllarda çok sayıda çalışma yapılmıştır. Güncel bir sistematik derlemede erişkin İTP hastalarında H. pylori eradikasyonunun remisyon oranını artırdığı, H. pylori prevalansının yüksek olduğu ülkelerde ve trombositopeni düzeyinin daha hafif olduğu hastalarda cevap oranlarının daha yüksek olduğu belirlenmiştir.⁸⁴ İTP ile H. pylori ilişkisinin patogenezinde H. pylori'nin CagA proteini ile trombosit antijenleri arasındaki benzerliğin rol oynayabileceği düşünülmektedir.⁸⁵ CagA'nın ayrıca epitelyal hücrelerde PAI-1 üretimini artırmak gibi çeşitli değişikliklere neden olduğu gösterilmiş ve bunun immün tolerans kaybına yol açabileceği ileri sürülmüştür.⁸⁶ Kronik enfeksiyonun sitokin mikroçevresini değiştirerek immün tolerans kaybına yol açıp B hücrelerini stimüle edebileceği de öne sürülen mekanizmalar arasındadır.⁶⁴ Ayrıca antitrombosit antikörleri varlığında bakteri lipopolisakkaritlerinin, Fc bağımlı trombosit fagositozunu artırdığı gösterilmiştir.⁸⁷ H. pylori'nin çocukluk çağı kronik İTP patogenezindeki rolü ise açık değildir.⁸⁸

2.2.6. Klinik Özellikler

İTP'nin akut ve kronik olmak üzere iki majör formu vardır. Tanıdan sonra altı ay içinde düzelen formu akut İTP, tanıdan sonra altı aydan uzun süren formu ise kronik

İTP olarak adlandırılmaktadır.^{60,65} Akut İTP genellikle, 10 yaş altında görülen ve kendini sınırlayan bir durumdur. Tanı yaşı ortalama 5 yaşıdır,^{83,89} zirve yaş grubu ise 2-6 yaşıdır.⁷ Kız ve erkek oranı eşittir.

Çocukluk çağı akut İTP'nin tipik prezantasyonu sağlıklı bir çocukta aniden gelişen morarma ve/veya kanamanın eşlik ettiği trombositopeni tablosudur.²⁵ Hastaların çoğunda aşık peteşi ve ekimozlar varken, üçte birinden azında epistaksis ve oral mukozal kanama görülür. Ekimoz ve purpuralar genellikle alt ekstremitelerin ön yüzlerinde ve kemik çıkıntılar üzerindedir (kostalar, skapula, omuzlar, bacaklar ve pubik bölge gibi). Olguların %50'sinde semptomlar hafiftir, bacak veya gövdede birkaç ekimoz bulunabilir. Aşık hematüri, hematokezya veya melena ise %10'dan az vakada görülür. Adölesan kızlar menoraji ile başvurabilirler. Nadiren retina veya orta kulak kanama bulguları (işitme bozukluğu olabilir) vardır. Derin kas hematomları ve hemartrozlar nadirdir, plazma koagülasyon faktör bozukluğunun karakteristik bulgusudur; intramusküler enjeksiyon veya ciddi travma sonrası görülebilir.

Hastaların %50-85'inde kanama semptomlarının başlangıcından 1-3 hafta önce üst solunum yolu enfeksiyonu gibi bir hastalık geçirme ya da canlı virus aşısı (kızamık, kızamıkçık, suçiçeği) yapılma öyküsü vardır.^{65,76,90} Bu nedenle akut İTP en sık, üst solunum yolu hastalıkları prevalansıya paralel olarak sonbahar ve kış mevsiminde görülür. En sık neden nonspesifik üst solunum yolu enfeksiyonlarıdır. Sadece %20'sinde spesifik bir etken (kızamık, suçiçeği, kabakulak, hepatit A-B-C, enfeksiyöz mononükleoz, sitomegalovirüs (CMV) ve parvovirüs enfeksiyonları, bakteriyel enfeksiyonlar gibi) saptanabilir.¹⁰ İTP ayrıca kızamık, kabakulak, kızamıkçık (MMR) aşısı sonrası genellikle 6 ay içerisinde meydana gelebilmektedir.⁹¹

En korkulan komplikasyon ise İKK'dır (intrakraniyel kanama).⁷ Literatürde çocukluk çağı İTP'de İKK riski %0,1-0,9 arasında değişmektedir.^{30,33,89,92} İTP'li çocuklarda trombosit sayısının 20.000/ μ L'nin ve özellikle 10.000/ μ L'nin altında olması İKK açısından risk oluşturmaktadır. Bu hastalarda İKK açısından tanımlanmış diğer risk faktörleri: mukozal kanama, aspirin veya dipridamol gibi antitrombotik ilaç kullanımı, kafa travması ve intrakranial arteriyovenöz malformasyonlardır.⁹³

Çocukluk çağı İTP'de genellikle kanama diatezi bulguları dışında patolojik müayene bulgusu olmaz. Ciddi bir kanama olmadıkça genelde solukluk yoktur. Belirgin hepatosplenomegali veya lenfadenopati beklenmez. Vakaların yaklaşık %10'unda dalak

ele gelebilir.⁴ Halsizlik, kemik ağrısı veya adenopati nadir olup, bu bulgular daha çok akut lösemi gibi diğer etyolojileri düşündürmelidir.

Çocuk İTP hastalarının %20-30'unda trombositopeni 6 aydan uzun sürer ve bu durum kronik İTP olarak adlandırılır. Tanı yaşı daha büyük (>10 yaş) olan, başlangıç semptomları sinsi olan ve mukozal kanaması olmayan, öncesinde enfeksiyon hikayesi vermeyen, geliş trombosit sayısı daha yüksek (>10.000- 20.000/mm³) olan hastalarda kronikleşmenin daha sık olduğu bildirilmektedir.^{30,33,83} Kronik İTP, bazen diğer otoimmün hastalıklarla veya otoimmün bozukluklara eğilim yaratan, altta yatan lenfoma gibi bir hastalıkla birlikte olabilir.⁷ Adölesan ve erişkinlerde kronik İTP kadınlarda erkeklerden daha sıktır. Kronik İTP'li çocukların yaklaşık üçte birinde aylar veya yıllar sonra spontan remisyon görülmektedir. Tanıdan 15 yıldan daha uzun süre sonra spontan remisyonlar da bildirilmiştir.⁷ Akut ve kronik İTP arasındaki farklar Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Akut ve kronik İTP'nin özellikleri¹

Özellik	Akut	Kronik
Yaş	2-6 yaş	Adölesan, erişkin
K/E oranı	1/1	3/1
Başlangıç şekli	Ani	Sinsi
Geçirilmiş enfeksiyon	Vakaların %50-80	Nadir
Mevsimlere göre dağılım	İlkbahar-kış	Yok
Trombosit sayısı	<20.000/μL	40.000-80.000/μL
Eozinofili ve lenfositoz	Sık	Nadir
Süre	Genellikle 2-6 hafta	>6ay
Prognoz	%80 spontan iyileşme	Kronik, dalgalı seyir

Çocuklarda İTP vakalarının yaklaşık %5'i uzun remisyon dönemlerinin takip ettiği aralıklı trombositopeni epizotları ile giden rekürren İTP şeklinde seyrederek. Bunun İTP'nin kronik kompanse bir durumu olduğu farzedilir. Remisyon dönemlerinde artmış trombosit yapımı, artmış trombosit yıkımını dengeler. Alevlenmelerde ise trombosit yapımı viral enfeksiyonlar veya diğer faktörlerle baskılanır ve trombosit yıkımı dengelenemez.⁷

2.2.7. Tanı ve Ayırıcı Tanı

İTP tanısı için belirlenmiş bir altın standart yoktur. Testlerin çoğu belirleyici değil, ayırıcıdır. İTP tanısı için; hastanın anamnezi, fizik muayene ve laboratuvar

bulguları ile birlikte trombositopeni yapabilecek diğer nedenlerin ekarte edilmesi gerekir. Başvuru sırasındaki öykü, klinik bulgular ve laboratuvar değerlendirme çocukluk çağı İTP tanısında temeldir.

İTP şüphesi olan hastalara tanısıl yaklaşımda doğru şekilde öykü alınması önemlidir. Anamnezde sistemik hastalıklar, ilaçlar, aşılama, yakın zamanda geçirilmiş enfeksiyonlar, tekrarlayan enfeksiyon atakları (immün yetersizlik sendromları açısından), primer hematolojik hastalıklar, kronik hepatit öyküsü, gebelik morbiditesi, otoimmün hastalıklara ait öykü bulunmamalıdır.^{20,21}

Aile Öyküsü: Ailede trombositopeni ve buna eşlik edecek anomaliler (kalıtsal trombositopeni yapabilecek hastalıklara ait bulgular: işitme sorunları, böbrek yetersizliği, iskelet anomalileri) sorgulanmalıdır.^{20,21,94} Hastaların anamnezlerinde kanamanın tipi, şiddeti, süresi, daha önceden kanama olup olmadığı, kanama olmuş ise kanamanın özellikleri mutlaka sorgulanmalıdır.²²

Trombositopeniye yol açabilecek ilaçların kullanımı mutlaka sorgulanmalıdır (Tablo 3). İlaça bağlı trombositopeniler, ilacın trombosit yıkımını artırması veya trombosit yapımını azaltması ile ortaya çıkmaktadır.^{6,95}

Tablo 3. Çocuklarda trombositopeniye neden olabilen ilaçlar⁶

Antikonvülzanlar	Diğer ilaçlar
Fenitoin	Kemoterapötik ilaçlar
Karbamazepin	Heparin
Valproik asit	Kinidin, Kinin
Klonazepam	Altın tuzları
Primidon	Digoksin
Antibiyotikler	Sulfonilüre
Penisilin	Penisilamin
Trimetoprim-sulfometoksazol	Tiazid diüretikler
Rifampisin	Östrojen
Kloramfenikol	
Pentamidin	
Paraaminosalisilat	

Fizik muayenede ise; kanama ve enfeksiyon bulguları dikkatlice araştırılmalı, karaciğer, dalak ve tüm lenf nodlarının muayenesi titiz bir şekilde yapılmalıdır. Müayenede dalağın belirgin büyük olması primer karaciğer patolojisine bağlı konjestif splenomegali ve hipersplenizm, depo hastalıkları, veya portal ven trombozu olasılığını düşündürmelidir.^{6,96}

Trombositopeni varlığında ayrıntılı bir hikaye, dikkatli fizik muayene ve periferik yayma bulguları ile şüphelenilen tanılara yönelik testlerle ayırıcı tanıya gidilir (Tablo 4).⁹⁶

Tablo 4. İTP düşünülen hastalarda öykü ve fizik muayenede dikkat edilmesi gereken özellikler⁹⁶

Öykü
- Kanama semptomları (kanamanın tipi, şiddeti, süresi, daha önceki kanama öyküsü) - Sistemik semptomlar (Son 6 hafta içinde geçirilmiş viral enfeksiyon? Tekrarlayan enfeksiyon? Otoimmün hastalık semptomları?) - Trombositopeni veya trombosit fonksiyon bozukluğu yapan ilaç kullanımı - HIV enfeksiyonu riski (maternal HIV durumu gibi) - Ailede trombositopeni veya kan hastalığı öyküsü - Altı aydan küçük çocuklarda perinatal veya maternal öykü - Kanama riskini artıracak eşlik eden durumlar - Yaşam şekli (travma potansiyeli olan aktiviteler gibi)
Fizik müayene
- Kanama bulguları (kanamanın tipi, şiddeti) - Karaciğer, dalak, lenf nodu palpasyonu - Enfeksiyon bulguları - Konjenital hastalık düşündüren dismorfik bulgular (iskelet anomalisi, işitme azlığı) - Spesifik konjenital sendromların dışlanması (Fanconi aplastik anemisi, Trombositopeni ve radius yokluğu, Wiscott Aldrich sendromu, Alport sendromu, Bernard- Soulier sendromu, May-Hegglin anomalisi, Gri trombosit sendromu.)

Akut İTP'nin en önemli laboratuvar bulgusu izole, sıklıkla şiddetli trombositopenidir. İTP'li çocukların yaklaşık %80'inde trombosit sayısı 20.000 μ L/'nin ve sıklıkla da 10.000/ μ L'nin altındadır. Lökosit ve kırmızı küre sayısı genellikle normaldir. Fakat özellikle belirgin epistaksis, menoraji, hematüri veya gastrointestinal kanama öyküsü olanlarda vakaların yaklaşık %15'inde anemi görülebilir.⁷ Enfeksiyöz mononükleoz sonrası gelişen vakalarda lenfositoz ve periferik kan yaymasında atipik lenfositler görülebilir. Sık bulgulardan biri de hafif eozinofilidir.⁴⁴

2.2.7.1. Periferik Yayma

İTP şüphesi olan her çocukta periferik kan yayması incelenmelidir. Periferik kan yaymasında trombositlerin belirgin olarak azaldığı ve bunların bazılarının geniş (dev trombosit) yapıda olduğu görülür.^{7,44} Trombosit sayısının otomatik kan sayım cihazından çıkan sonuç ile uyumluluğu mutlaka kontrol edilmeli, etilen diamin tetra asetik asit (EDTA) bağımlı trombosit aglütinasyonu nedeniyle oluşan yalancı trombositopeni ekarte edilmelidir. Bu durum EDTA'lı tüplere alınan kan örneklerinin yaklaşık 1/1000-inde olmaktadır.^{20,21,97,98}

Periferik yayma ayırıcı tanıda oldukça yol göstericidir (Tablo 5).²² Trombositlerin morfolojisi, anne ve babanın kan sayımı ve periferik yaymaları konjenital nedenler hakkında bilgi verebilir. Periferik yaymada trombositopeniye eşlik eden hemoliz bulguları var ve direkt coombs testi pozitif ise Evans Sendromu; mikroanjiyopatik değişiklikler varsa TTP, HÜS, DİK (sepsis, Kasabach Merritt sendr. gibi) akla gelebilir ve bunlara yönelik diğer testler (böbrek fonksiyon testleri, koagülasyon testleri gibi) yapılabilir. Lökosit morfolojisindeki anormallikler de tanı hakkında ipucu verebilir.^{44,96,99} MYH9 geniyle ilişkili makrotrombositopeni sendromlarında periferik yaymada dev trombositler ve lökositlerde inklüzyon (“Döhle” cisimciği) görülür. WAS küçük trombositlerle karakterizedir. Bernard-Soulier sendromunda dev trombositler görülür ve trombosit fonksiyon testleri bozuktur. Gri trombosit sendromunda iri, soluk, agranüler trombositler görülür ve trombosit fonksiyonu bozuktur.¹⁰⁰

Tablo 5. İTP düşünülen hastanın periferik yaymasında dikkat edilecek özellikler²²

İTP tanısıyla uyumlu bulgular
- Trombositopeni (trombositler normal veya normalden biraz büyük hacimde olabilirler, ancak eritrosit büyüklüğünde dev trombositler olmamalıdır). - Eritrosit morfolojisi normal olmalıdır. - Retikülosit sayısı normal olmalıdır. - Lökosit morfolojisi normal olmalıdır. Lökositoz veya lökopeni olmamalıdır. - Anemi ve nötrofili kanama ile ortaya çıkabilir. - Eozinofili ve lenfositoz olabilir
İTP tanısıyla uyumlu olmayan bulgular
- Dev trombositlerin çoğunlukta olması. - Eritrositlerde poikilositoz varlığı, şistositler, polikromazi, makrositler, normoblastlar izlenmesi - Lökositoz, lökopeni, immatür veya atipik hücrelerin varlığı

2.2.7.2. Kemik İliği

Akut İTP’nin tipik öykü, fizik müayene ve kan bulgularını gösteren bir çocukta kemik iliği incelemesinin gerekliliği tartışmalıdır.² Bu hastalarda başlangıç tedavisi yalnız gözlem veya İVİG, anti-D olacaksa kemik iliği aspirasyonunun gerekli olmadığı konusunda fikir birliği vardır. Tartışma konusu ise, kortikosteroid tedavisi başlanacak akut İTP’li çocuklarda, tedavi öncesinde akut lösemi olasılığını dışlamak için kemik iliği aspirasyonu yapılmasının gerekli olup olmadığıdır.⁷⁴ Hikaye, fizik muayene ve periferik yayma bulguları İTP ile uyumlu olduğunda lösemi tanısı pek muhtemel olmasa da bazı hematologlar kortikosteroid tedavisi başlamadan önce rutin kemik iliği incelemesi yapmayı tercih ederler. Çünkü kortikosteroid tedavisi, lenfolitik etkisiyle akut lenfositik lösemi (ALL) hastalarının bazılarında kısa süreli remisyona yol açarak

ALL tanı ve tedavisini geciktirebilmekte, seyrini olumsuz etkileyebilmekte veya tümör lizise yol açabilmektedir.^{99,100}

Kemik iliği incelemesinde megakaryoblast ve megakaryositlerde artış saptanır. Megakaryositler sıklıkla immatürdür ve tomurcuklanma görülmez. Eritroid ve myeloid hücreler normaldir. Eozinofillerin artışı görülebilir. Kan kaybı fazla ise eritroid hiperplazi saptanabilir. Serolojik testlerle trombosit antikorlarının tayini, yeterince duyarlı ve özgül olmadığı için İTP tanısında kullanılmamaktadır.

Atipik klinik ve laboratuvar özellikleri olan (halsizlik, dirençli ateş, kemik-eklem ağrısı, belirgin splenomegali/lenfadenopati, açıklanamayan anemi, nötropeni veya makrositoz) veya başlangıç tedavisine yanıt vermeyen İTP ön tanılı hastalara Kİ incelemesi yapılmalıdır. Bu şekilde akut lösemi, aplastik anemi, miyelodisplastik sendrom (MDS) dışlanmalıdır. Başvuruda kronik İTP düşünülen veya daha önce Kİ incelemesi olmayıp splenektomi planlanan hastalarda da tanıyı doğrulamak için Kİ incelemesi yapılmalıdır.⁶⁹ Down sendromu olan çocuklarda megakaryoblastik lösemi kendisini trombositopeni ile gösterebileceğinden Kİ incelemesi yapılması önerilmektedir.⁷¹ Son olarak, Amerikan Hematoloji derneğinin 2011 kılavuzunda öykü, klinik ve laboratuvar bulguları İTP tanısını desteklemekte ise, İVİG tedavisine yanıt alınmadığında, kortikosteroid başlanmadan veya splenektomi yapılmadan önce kemik iliği yapılmasının gerekli olmadığı belirtilmiştir.²² İngiliz Hematoloji Topluluğu'na göre; atipik özelliklerin olması, 60 yaş üstü hastalar, tedavi sürecinde veya tedavisiz komplet remisyonu takip eden relaps olması ve splenektomi planlanması durumları dışında kemik iliği incelemesi yapılması gereksizdir.¹⁰²

Çocuklarda trombositopeninin ayırıcı tanısı seçilecek tedaviyi etkileyeceğinden önemlidir. Hikayede halsizlik, kilo kaybı, kemik-eklem ağrıları; müayenede hepatosplenomegali, lenfadenopati, bazı spesifik bulgular (radius, başparmak anomalileri, mikrosefali, mikroftalmi, büyüme geriliği, hiperpigmentasyon gibi); laboratuvar da trombositopeniye ek olarak anemi, lökositoz, lökopeni; periferik yaymada anormal lökosit morfolojisi varsa kemik iliği aspirasyonu yapılarak lösemi, lenfoma, aplastik anemiler, MDS ve metastatik hastalıkların ayırımına gidilmelidir.^{6,101} Bir çok enfeksiyon hastalığı seyrinde de (örn: kızamık, kızamıkçık, kabakulak, su çiçeği, EBV, sitomegalovirüs (CMV), parvovirus B19, herpes simpleks virüs (HSV), HIV enfeksiyonları, enfeksiyöz hepatitler, salmonella, brucella, meningokoksemi, bakteriyel

endokardit, konjenital sifiliz, sıtma, toksoplazmoz, leishmaniasis) trombositopeni gelişebileceğinden dikkatli öykü ve fizik muayene ile şüphelenilen enfeksiyon hakkında gerekli laboratuvar tetkikleri yapılarak ayırıcı tanıya gidilmelidir.⁹⁹ HCV ve HIV enfeksiyonları açısından transfüzyon ve büyük çocuklarda cinsel ilişki sorgulanmalıdır.

Yenidoğan döneminde saptanan trombositopenide kalıtsal nedenler dışında maternal İTP ve alloimmün trombositopeni de akla gelmeli ve ayırım yapılmalıdır.¹⁰³ Maternal İTP’de anneye ait otoantikörler bebeğe geçerek bebekte trombositopeniye yol açar ve anne de trombositopeniktir. Alloimmün trombositopenide ise fetal trombositler üzerindeki paternal antijenlere karşı annenin antikör geliştirmesi söz konusudur, annede trombositopeni yoktur.⁷ Özellikle adolesan kızlarda trombositopeninin SLE’nin ilk bulgusu olabileceği akla gelmeli, eklem şikayetleri, cilt bulguları sorgulanmalı, antinükleer antikör (ANA), Anti -dsDNA, Kompleman 3 (C3), Kompleman 4 (C4) bakılmalıdır.⁶ Trombotik olaylarla seyreden Antifosfolipid (APS) sendromu da ayırıcı tanılar arasındadır. Ayırıcı tanıda yapılabilecek tetkikler Tablo 6’da özetlenmiştir.

Vitamin B12 ve folat eksikliğine bağlı megaloblastik anemilerde ve ağır demir eksikliği anemisinde de trombositopeni görülebilir.^{82,83} Beslenme öyküsü, kan sayımı ve periferik yayma bulguları (vitamin B12 eksikliği için makrositik anemi, hipersegmente nötrofiller; demir eksikliği için hipokrom mikrositer anemi gibi) ipucu verebilir.

Tablo 6. İTP ayırıcı tanısında yapılabilecek testler

Retikülosit sayısı, Direkt coombs testi (Evans sendromu, SLE)
Biyokimya, LDH, ürik asit, sedimentasyon (HÜS, malignensi, hepatit)
Koagülasyon testleri (Sepsis, Kasabach-Merritt sendromu)
Viral seroloji/PCR (EBV, CMV, VZV, rubella, parvovirus B19, HIV, HCV)
Antinükleer antikör (ANA), Anti-DNA, C3, C4, AFL antikörler (SLE)
Kantitatif immünglobülinler, lenfosit alt grupları (CVID, WAS)
Trombosit fonksiyon testleri (Bernard-Soulier sendromu)
Kİ aspirasyon ve/veya biyopsisi, flow sitometri, sitogenetik (lösemiler, MDS, Kİ yetmezlikleri)
Anne, baba kan sayımı ve periferik yayması

2.2.7.3. Koagülasyon Profili

Protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı ve fibrinojen düzeyleri normaldir. Tanısal amaçla kanama zamanı bakılması endike değildir. İTP’li çocuklarda trombosit sayısı çok düşük olabilmesine rağmen kanama epizodları trombosit yapım bozukluğu olan hastalara göre daha az şiddetli seyretmektedir. Bu durum İTP’de artmış trombosit yapımı ve dolaşımdaki genç, büyük, homeostatik olarak efektif trombositlerle

açıklanmaktadır.¹⁰⁴ Hastaların az bir kısmında trombosit fonksiyonlarının bozuk olduğu görülür, bu durum GPIIb/IIIa veya GPIb/IX'a karşı gelişen antikorlara veya başka faktörlere bağlı olabilir. Ayrıca trombositopeni nedeniyle de trombosit fonksiyon testleri bozuk çıkabilir.

2.2.8. Tedavi

Çocukluk çağı akut İTP genellikle benign, kendini sınırlayan bir hastalıktır ve hastaların çoğunda tedavi gereksinimi yoktur. Medikal tedavi hastalığın doğal seyrini değiştirmez. Dikkatli bir izlem ile takip edilir. Olguların %80'ni kendiliğinden 4-8 hafta içinde düzelmektedir. Bu hastalıkta tedavi için trombosit sayısından çok klinik bulgular (sık, yaygın ve ciddi kanamanın olması) kriter olarak alınır.^{105,106} Tedavi endikasyonları hekimler arasında farklılık gösterse de bazı durumlarda fikir birliği vardır.¹⁰⁶

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

2) Trombosit sayısı 20.000/ μ L'nin üzerinde olup hafif peteşi, purpurası olan hastalara tedavi verilmesi gerekmez. Minör semptomları olup da trombosit sayısı 20.000/ μ L'nin altında olan hastalara tedavi verilip verilmemesi ise tartışma konusudur.

Amerikan Hematoloji Derneği (ASH 2011) tarafından ortaya konan uygulama kılavuzunda, İTP'li çocuklarda tedavi kriterlerine göre; trombosit sayısı 20.000/ μ L'nin üzerinde olan ve kanama bulgusu olmayan hastalarda tedavi önerilmemektedir. Trombosit sayısı 20.000/ μ L'nin altında olup mukozal kanaması olanlarda, trombosit sayısı 10.000/ μ L'nin altında olanlarda ise sadece minör purpuraları varsa dahi İVİG veya kortikosteroid tedavisi gerekli görülmektedir. Tedavide amaç; trombosit sayısını 20.000/ μ L'nin üzerine çıkarmak ve kanamayı durdurmaktır.²² ASH' in 2006 yılında yayınlanan gözden geçirme yazısında ise trombosit sayısı belirtilmeksizin kanaması olmayıp, seyrek peteşilerle yüzeysel morlukları olan hastaların, ailelerine şiddetli trombositopeniyle ilgili riskler anlatılarak ve kanama durumunda acilen hastaneye başvurmaları önerilerek, tedavi verilmeden yakın gözlem ile izlenebilecekleri belirtilmiştir. Ancak aile hastayı yakın izleyemeyecekse veya hastaneye ulaşmaları zor ise hastanın trombositlerini daha kısa sürede 20.000/ μ L'nin üzerine çıkarabilmek için tedavi verilmesi önerilmektedir.^{92,101} İngiliz Hematoloji Topluluğu'nun rehberinde ise

çocuklarda akut İTP'nin şiddeti tanımlanırken trombosit sayısı yanında klinik şiddetin de dikkate alınması ve tedavi kararının bu değerlendirmeye göre verilmesi önerilmektedir.¹⁰³

Tedavi tartışmasının en önemli nedenlerinden biri İTP'li çocuklarda, nadir fakat hayatı tehdit eden bir komplikasyon olan İKK riskinin olmasıdır. İKK riski nadir olsa da morbidite ve mortalitesi yüksek olduğundan bazı hekimler trombosit sayısı 10000/ μ L olan akut İTP'li küçük çocuklara tedavi verilmesi ve trombosit sayısının hızla güvenli, homeostatik düzeye çıkarılması taraftarıdır.^{62,105,107} Bunun yanı sıra medikal tedavilerin İKK insidansını azalttığını gösteren kanıt yoktur.⁷ Retrospektif çalışmalar kortikosteroid veya İVİG tedavisi sonrası veya sırasında da İKK gelişebildiğini göstermiştir.¹⁰⁸

2.2.8.1. Akut İTP'de Tedavi

Çocuğun aktiviteleri kısıtlanmalı, çocuk travmadan mümkün olduğunca korunmalı, antiplatelet ve antikoagülan ilaçlardan sakınılmalı, subkutan ve intramüsküler enjeksiyonlardan kaçınılmalıdır. Şiddetli kanama atağı olan çocukların tedavi için yatırılarak izlenmesi uygundur.¹⁰⁶

Tedavinin hedefi, bağışıklık sisteminin baskılanarak trombositlere karşı antikor gelişiminin engellenmesi ve dalakta trombositlerin parçalanmasının durdurulmasıdır. Hastanın trombosit sayısı ve kliniğine göre yalnız gözlem veya medikal tedavi ile gözlem tercih edilebilir. Akut İTP'de medikal tedavi olarak başlangıçta kortikosteroidler, İVİG ve Anti-D kullanılmaktadır. Sadece hayatı tehdit eden kanama durumunda trombosit süspansiyonları kullanılır. Ancak hiçbir tedavi %100 başarılı değildir.¹⁰⁹

Yalnız Gözlem: Sadece minör purpurası olan İTP'li hastada medikal tedaviye gerek olmayabilir. Trombosit sayısı 20.000/ μ L'nin altında olan hastalarda daha önce bahsedildiği gibi tedavi tartışmalıdır ve hastanın kliniğinin şiddeti, ailenin uyumu ve sağlık hizmetine ulaşma durumu bu kararda etkili olmaktadır.

Kortikosteroidler: İTP'de trombosit sayısını arttırdığı gösterilen ve tedavide kullanılan ilk ilaçtır. Kortikosteroidlerin antikor kaplı trombositlerin dalakta fagositozunu inhibe ederek trombosit yaşam süresinin uzamasını sağladığı, antitrombosit antikorların yapımını inhibe ettiği, kapiller stabiliteyi artırarak

trombositopeniye bağı endotelial bozukluğu düzelterek kanamayı azalttığı bilinmektedir.^{40,101,110} Kortikosteroid tedavisi verilen hastalarda trombosit sayısı yükselmeden önce semptomatik kanama epizodunun yatışması endotelial stabilite artışı ile açıklanabilir.⁷ Randomize çalışmalarda prednizon tedavisinin trombosit sayısını plaseboya göre daha hızlı şekilde emniyetli düzeylere yükseltebildiği gösterilmiştir.^{111,112}

Geleneksel kullanım şekli 1-2 mg/kg gün (en fazla 60-80 mg/gün) son 7 gün azaltarak kesilen 21 günlük oral prednizon tedavisidir. Daha sonraları yan etkiyi azaltmak amacıyla yüksek ve megadoz kısa süreli tedaviler denenmiştir.⁷ Özsoylu ve arkadaşlarının çocukluk çağı İTP’de megadoz metilprednizolonun (MDMP) etkinliği üzerine yaptıkları çalışmalarda; intravenöz MDMP’nin hem akut, hem de kronik İTP’de etkili bir tedavi olduğunu, oral MDMP’nin akut İTP’de intravenöz MDMP’ye eşit etkinlikte olduğunu ve yan etkisinin daha az olduğunu, oral MDMP’nin akut İTP tedavisinde İVİG ile benzer etkinlikte olduğunu göstermişlerdir.^{109,113,114}

Çocukluk çağı akut İTP’de kullanılan kortikosteroid doz ve süreleri Tablo 7’de belirtilmiştir.^{107,106-115}

Tablo 7. Çocukluk çağı akut İTP’de kullanılan kortikosteroid doz ve süreleri

Referans	Kortikosteroid Tedavi Şekli
Sartorius JA, 1984	60 mg/m ² /gün 21 gün oral prednizon
Buchanan&Holtkamp,1984	2 mg/kg/gün 14 gün (azaltarak toplam 21 gün) oral prednizon
Suarez CR, et al, 1986	30 mg/kg/gün 3 gün İV MPZ
Jayabose S, et al, 1987	30 mg/kg/gün 3 gün, 20 mg/kg/gün 4 gün oral MPZ
Hoff & Ritchey, 1988	6-8 mg/kg/gün 3 gün veya fazla oral prednizon
Özsoylu S, et al, 1993	5 mg/kg/gün 4 eşit dozda, 3 gün İV MPZ
Blanchette VS, et al,1993	4 mg/kg/gün 7gün (azaltarak 21 gün) oral prednizon
Carcao MD, et al, 1998	4 mg/kg/gün 4 gün (azaltmadan kesilen)

Kortikosteroid tedavisinin yan etkileri kuşingoid yüz, kilo alımı, sıvı retansiyonu, psödotümör serebri, hiperglisemi, hipertansiyon, katarakt, akne, büyüme geriliği, avasküler nekroz, osteoporoz, mide iritasyonu ve davranış problemleri (iritabilite, hiperaktivite, uykusuzluk) olarak sıralanabilir.^{7,91} Steroid toksisitesinin sıklık ve şiddeti tedavi dozu ve süresi ile ilişkilidir. Yan etkiler özellikle uzun süreli kullanımda ortaya çıkmaktadır. Akut İTP’li hastada steroid vermeye karar verildiğinde kısa süreli yüksek doz rejimler kullanılması hem trombosit sayısını kısa sürede güvenli düzeye yükseltecektir, hem de yan etki olasılığını azaltacaktır.⁴⁴

İntravenöz İmmünglobülin: Kortikosteroidlere yanıtızsızlık veya kortikosteroid kullanımına kontrendike durumlarda tercih edilir. İlk kez 1981’de İmbach ve ark. küçük bir seri İTP’li çocuğun tedavisinde İVİG’in başarılı kullanımını bildirmişlerdir. Daha sonra İVİG’in akut ve kronik İTP’li hastalarda trombosit sayısında hızlı bir artış yapabildiği çok sayıda yayında bildirilmiştir.¹¹⁶ İVİG, Fc reseptör blokajı ve ihibitör yolların aktivasyonu ile retiküloendotelyal sistem hücrelerinin fagositik aktivitesini inhibe ederek, antikor kaplı kan hücrelerinin dolaşımdan temizlenmesini yavaşlatır. Ayrıca ticari preparatlarda yeni bir kavram olan anti-idiotipik antikorların da bulunabileceği ve bunun İVİG aktivitesine yardım edebileceğini destekleyen bazı veriler vardır.⁷

İVİG tedavisinde de farklı rejimler kullanılmıştır; 400 mg/kg/gün 5 gün ve 1 g/kg/gün 2 gün olmak üzere 2 g/kg toplam dozda kullanıldığı gibi, daha düşük dozlarda da (800 mg/kg tek doz ya da 250 mg/kg/gün 2 gün) başarılı bir şekilde kullanılabilir. ^{22,40,110} Güncel randomize küçük gruplu çalışmalarda İVİG’in daha düşük dozları ile (minimum 250 mg/kg/gün 2 gün) de özellikle trombosit sayısını güvenli sınırlara çıkarmada iyi sonuçlar elde edilmiştir. ^{117,118} Bu gözlemlere dayanarak otörler İTP’li hastaya İVİG verilmesi planlandığında, başlangıçta tek doz 0,8-1 g/kg/gün verilmesini, klinik durum ve trombosit sayısı takibine göre doz tekrarına karar verilmesini önermektedirler. Bu şekilde gereksiz kullanım önlenerek hem yan etki sıklığı, hem de maliyet azalacaktır. ¹¹⁵

Splenektomi yapılmış olan hastalar da İVİG’e cevap verebilmektedir. İVİG’e tekrarlayan kereler yanıt alınabilmektedir. İVİG tedavisi ile vakaların %95’inde 48 saat içinde trombosit sayısında belirgin artış saptanır. Etki süresi yaklaşık 2-4 hafta kadardır. ⁴⁰ Bazı çalışmalarda İVİG’in standart doz steroidlere ve anti-D tedavisine göre trombosit sayısını daha hızlı yükselttiği, ancak etkisinin yüksek doz steroid tedavisinden hızlı olmadığı bildirilmiştir. ¹¹⁹⁻¹²¹ İVİG, steroid ve anti-D’ye oranla oldukça pahalıdır ve yüksek maliyeti sayılan avantajlarına rağmen sık kullanılmasını engellemektedir. ⁷

İVİG ile ilişkili yan etkiler hastaların %15-75’inde görülür. Yüksek dozlarda yan etki sıklığı artar. En sık yan etkileri baş ağrısı, bulantı, baş dönmesi ve ateş gibi grip benzeri semptomlardır. Bu yan etkilerin bir kısmı tedavi öncesi analjezik ve antihistaminik verilmesi ile hafifletilebilir. İnfüzyon hızını azaltmak da semptomları azaltabilir. İVİG (2 g/kg) verilen hastaların yaklaşık %10’unda aseptik menenjit gelişir,

uzun süren şiddetli başağrısı ve fotofobi ile kendini gösterir. Bu durum hastalarda, ebeveynlerinde ve doktorlarda tedirginlik oluşturarak beyin tomografisi veya lomber ponksiyon gibi ek tanısal tetkikler yapılmasına yönlendirebilir veya hastanede yatış süresini uzatabilir. İVİG'in nadir fakat ciddi yan etkilerinden biri de IgA total eksikliği olanlarda görülebilen anafilaksidir. Çünkü çoğu İVİG preparatı az miktarda IgA ve IgE antikorları içermektedir. Nadiren Coombs (+) hemolitik anemi (İVİG preparatlarında bulunan anti-A, anti-B ve anti-D gibi eritrosit alloantikorlarına bağlı), viral bulaş (Hepatit C virüs (HCV) geçişi bildirilmiştir, hepatit B virüs (HBV) ve HIV geçişi bildirilmemiştir) gibi komplikasyonlar da görülebilmektedir. İVİG her ne kadar insan plazma kaynaklı bir ürün olsa da ayıklama ve saflaştırma teknikleri sayesinde günümüzde kullanılan ticari preparatlarda HBV, HCV ve HIV enfeksiyon riski azalmıştır.^{7,44,48}

Anti-D İmmünglobülin: Anti-Rh D antikor titresi yüksek olan donörlerin plazmalarından hazırlanan bir Ig preparatıdır. İlk kez 1983'de Salama ve ark. tarafından İTP tedavisinde kullanılmıştır. Anti-D immünglobulin, spesifik olarak eritrositlerdeki D antijenine bağlanır. Antikor ile kaplı eritrositler retiküloendoteliyal sistemde özellikle dalakta öncelikle tutularak Fc reseptör blokajı yaparlar ve trombositlerin klirensini azaltırlar. İTP'li hastalarda anti-D kullanımıyla ilgili tecrübeler göre 1) Rh negatif hastalar anti-D'ye cevap vermediği için anti-D yalnızca Rh pozitif İTP'li hastaların tedavisinde kullanılmaktadır. 2) Splenektomi yapılmamış hastalar daha iyi yanıt vermektedirler. Splenektomi yapılmış hastalarda yüksek dozlarla dahi yeterli yanıt alınamayabilmektedir. 3) Çocuk hastalar erişkinlere göre daha iyi yanıt vermektedirler. 4) Anti-D'ye yanıt veren hastalarda tekrarlayan kereler yanıt alınabilmektedir. 5) Doz artırımıyla daha iyi yanıt alınabilmektedir.¹¹⁷

Günümüzde kronik İTP atak tedavilerinde anti-D kullanımı yerleşmiştir. Akut İTP tedavisinde de etkili olduğu konusunda güncel yayınlar vardır.¹¹⁸ Anti-D ile trombosit sayısında artış İVİG kadar hızlı değildir. Trombosit sayısında artış genellikle 48 saat sonra başladığından acil tedavide yeri yoktur.¹¹⁰

Genellikle tavsiye edilen doz 50-75 µg/kg'ın İV kısa süreli (3-5 dakika) infüzyon veya cilt altı enjeksiyon şeklinde verilmesidir. Anti-D tedavisine alınan cevap 1-5 hafta sürer.⁷ Randomize bir çalışmada trombosit, sayısını 20.000/mm³'e çıkarma süresi açısından bakıldığında anti-D (25 µg/kg/gün 2 gün) tedavisinin İVİG (1 gr/kg/gün 2 gün

veya 0.8 gr/kg/gün tek doz) veya kortikosteroide (4 mg/kg/gün) göre daha az etkili olduğu gösterilmiştir.¹²¹

Anti-D, İVİG'e göre daha ucuzdur, infüzyon için daha az süre gerektirmektedir ve hastane yatışı olmadan uygulanabilmektedir. Preparatlar IgA içermemekte ve solvent deterjanlarla zarflı virüslerden arındırılmaktadır.¹¹⁷ Anti-D infüzyonu sırasında baş ağrısı, bulantı, baş dönmesi, üşüme-titre ve ateş gibi yan etkiler görülebilmektedir. Yan etkiler yüksek dozlarda daha belirgin olup tedavi öncesi verilen asetaminofen ve steroid ile önlenabilmektedir. Anti-D'nin başlıca yan etkisi anti-D antikorlarının Rh+ eritrositlere bağlanmasıyla ortaya çıkan çeşitli derecelerde hemolizdir. Çoğu hastada hemolize ait laboratuvar bulguları vardır. Hemogloblin düşüşü genellikle ilk bir hafta içinde görülür ve ortalama 0.5-1 g/dL düzeyindedir. Genellikle tedavi gerektirmeden 21 gün içinde düzelir. Az sayıda hastada daha belirgin hemoliz gözlenir ve steroid kullanımı gerekir. Tahmini insidansı %0.1-1.5 arasında olan intravasküler hemolize bağlı böbrek yetmezliği vakaları bildirilmiştir.^{7,44,117}

Akut İTP tedavisinde kullanılan ilaçların avantaj, dezavantaj ve yan etkileri Tablo 8'de karşılaştırılmıştır.⁹³

Tablo 8. İTP'de kullanılan ilaçların avantaj, dezavantaj ve yan etkileri

	Kortikosteroidler	İVİG	ANTI-D
Avantajları	-Oral -Ucuz -Hastane yatışı gerektirmez. -Yan etki tedavi süresine bağlıdır	-Kemik iliği incelemesi gerektirmez -Glükokortikoidlerden daha hızlı cevap alınır.	-Kemik iliği incelemesi gerektirmez -Glükokortikoidlerden daha hızlı cevap alınır
Dezavantajları	-Kemik iliği incelemesi gerektirir -İVİG-den daha yavaş cevap verir	-IV yolla verilmelidir -Hastane veya tedavi merkezinde uygulanır -Çok pahalıdır -Yan etkileri azaltmak için premedikasyon gerektirir -İnfüzyon sonrasında uzun süre izlem gerektirir	-IV yolla verilmelidir -Hastane veya tedavi merkezinde uygulanır -Çok pahalıdır -Yan etkileri azaltmak için premedikasyon gerektirir -Rh(+) olmayı gerektirir -Hemoglobini 1-2g/dl azaltır
Yan etkileri	-Kuşingoid değişiklikler -Kilo alımı -Hipertansiyon -Glükoz tolerans bozukluğu -Mide irritasyonu ve kanama -Davranış problemleri	-Baş ağrısı -Ateş -Bulantı ve kusma -Alerjik reaksiyonlar -Aseptik menenjit -Tromboz (erişkinlerde) -Şiddetli hemoliz ve böbrek yetmezliği	-Ateş -Titreme -Bulantı ve kusma -Şiddetli hemoliz ve böbrek yetmezliği

İlk Basamak İlaçların Kullanımından Sonraki Relaps veya Tedavi Başarısızlığı: Kortikosteroid, İVİG veya anti-D ile başlangıç tedavisine cevap veren

pek çok hastada birkaç hafta sonra tekrar trombositopeni gelişmektedir. Bu hastalar, başlangıçta kullanılan ilaca muhtemelen tekrar cevap vermektedirler. Tedavi gerektiren ve kortikosteroid, İVİG veya anti-D ile başlangıç tedavisine yanıt vermeyen hastalar genellikle alternatif ilaçlardan biriyle tedavi edilmektedirler. Bu hastalardaki cevap oranı hiçbir klinik çalışmada bildirilmemiştir.⁷

2.2.8.2. Kronik İTP'nin Tedavi ve İzlemi

Kronik İTP'li hastaların tedavisinde ana hedef, kanama ataklarını önlemek veya atak başlamışsa durdurmaktır, hastalığı ortadan kaldırmak değildir. Akut İTP'de olduğu gibi tedavi kararı trombosit sayısından çok semptomlara göre verilmelidir. Tedavi planı belirlenirken tedavinin potansiyel yan etkileri ile hastalığa bağlı kanama riskinin dengesi kurulmalıdır. Tedavinin hedefi, güvenli trombosit sayısına ulaşmak olduğundan çoğu hasta için, özellikle minimal semptomu olanlarda, en uygun yaklaşım yalnızca gözlemektir.⁷ Travma, cerrahi işlem, diş çekimi gibi durumlarda tedavi verilmesi gerekebilir. Adölesan kızlarda menstruasyon başladığında tedavi gereksinimi artabilir. Çocukluk çağı kronik İTP tedavi seçenekleri Tablo 9'da özetlenmiştir.⁴³

Birinci basamak medikal tedaviler: Splenektomiye geciktirmek için kortikosteroid, İVİG veya anti-D ile aralıklı idame tedavi uygulanabilir. Bu ilaçlar splenektomi sonrası semptomatik trombositopenisi olan kronik İTP'li hastaların yönetiminde de faydalı olabilirler.⁷

Israrlı hafif hemorajileri olan bazı hastalar düşük doz prednizolon tedavisinden fayda görüp ve bununla trombosit sayılarını güvenli sınırlarda tutabilmektedirler. Fakat düşük doz prednizolon dahi uzun dönem kullanımda osteoporoza,¹⁰⁰ katarakta veya immün süpresyona yol açabilmektedir. Tedavi endikasyonu olduğunda kısa süreli yüksek doz steroid (4 mg/kg/ gün 4 gün, maksimum 180 mg/gün) kullanılması daha uygundur.⁴⁴

İVİG (0.8-2 gr/kg total doz) kronik İTP'li çocukların çoğunda trombosit sayısını yükseltir.¹⁰¹ Splenektomiye geciktirmek için idame tedavi olarak periyodik dozlar şeklinde İVİG kullanılabilir. Tekrarlayan İVİG infüzyonları kısa süreli trombosit yüksekliği sağlar. İTP'li çocukların yaklaşık %25'inde İVİG ile idame tedaviye zamanla cevapsızlık gelişir.¹²² Düşük doz günaşırı prednizolon, idame İVİG tedavisiyle birlikte verilebilir.

Kronik İTP'li Rh+ çocukların çoğunda anti-D uygulamak trombosit sayısını yükseltir. Fakat etki geçicidir, ortanca etki süresi 3-5 haftadır. Yaşının küçük olması veya diğer nedenlerle splenektomi ve diğer tedaviler için uygun olmayan hastalarda etkili bir idame tedavisi olabilir.¹²³ Uygulama dozu tercihen 75 µg/kg tek doz şeklindedir. Rh+ kronik İTP'li hastalarda uygulama kolaylığı, benzer etkinlik ve düşük maliyeti nedeniyle İVİG'e tercih edilir.⁷

Eğer cevap alınıyorsa hastalar yıllarca bu tedavilere, özellikle İVİG ve antiD'ye devam edebilir. Bazı hastalar zaman içinde düzelir ve tedavi gereksinimleri kalmaz. Diğerleri ise zamanla bu tedavileri tolere etmekte güçlük çeker, sık infüzyon ihtiyacı devam ettiği için sıkılır veya ilaca dirençli duruma gelir. Dirençli hastalarda diğer tedavi seçeneklerine (splenektomi veya ikinci basamak medikal tedaviler) karar vermek etkili olabilir.⁴³

Splenektomi: Dalağın hem antikor sentez yeri, hem de antikor bağlanmış trombositin fagositozla uzaklaştırılmasında retiküloendotelyal sistemin önemli bir komponenti olması nedeniyle İTP patogenezindeki rolü büyüktür. Dolayısı ile, splenektomi sonucunda hem antikor sentezi, hem de trombosit fagositozu azalmakta ve trombosit sayısı artmaktadır.⁶⁵ Kanama riski yüksek olup tedavisiz gözlemi imkansız olan kronik İTP'li çocuklarda splenektomi düşünülmelidir. Fakat kronik İTP tedavi kararları içinde splenektominin nerede yer alacağı konusu halen tartışmalıdır. Splenektomi zamanlaması konusunda yeterince kanıtı dayalı veri yoktur, öneriler uzmanların görüşlerine dayalıdır. Çocuklarda remisyonun sıklıkla geç olması ve özellikle 5 yaşından küçük çocuklarda splenektomi sonrası sepsis riskinin belirgin olması nedeniyle kronik İTP'li çocuklarda splenektomi erişkinlere göre daha uzun süre ertelenmektedir.⁷ Splenektominin uzun dönem medikal tedaviye üstünlüğü, kronik ilaç toksisitesinden kaçınılması ve göreceli olarak maliyetinin daha düşük olmasıdır.⁹⁵

İngiliz Hematoloji Topluluğu rehberinde ise hayatı tehdit eden kanaması olan veya 12- 24 aydan uzun süredir devamlı ve ciddi trombositopenisi olup yaşam kalitesi belirgin bozulmuş olan hastalara splenektomi önerilmektedir. Splenektomi kararınının, pediatrik hematoloji uzmanları tarafından verilmesinin uygun olacağı belirtilmektedir.¹⁰³

Kronik İTP'li çocukların çoğu splenektomiye cevap verir. Splenektomiden hemen sonra 1-2 haftada trombosit sayısı maksimuma ulaşır ve 1-2 ayda normale iner.

Splenektomi sonrası pik trombosit sayısının $>500.000/\mu\text{L}$ olması hastada remisyon olabileceğini düşündürmektedir.^{40,101} Splenektomi ile remisyon oranı %70-80 olarak bildirilmiştir.⁴² Splenektomiye hızlı cevaptan sonra relaps olması trombopoezin geçici viral baskılanmasına bağlı olabilmektedir. Splenektomiye yanıt alınmayan vakalarda %40 oranında görülebilen aksesuar dalak varlığı araştırılmalıdır. Howell-Jolly cisimciği (nükleer kromatin artıkları) varlığı, aksesuar dalak olasılığın ortadan kaldırmayacağı için radyonüklid incelemeler yapılmalıdır.^{40,101}

Perioperatif trombosit sayısını arttırmak için steroid, İVİG veya anti-D verilebilir. Bu girişimlere rağmen pek çok hasta splenektomi sırasında trombositopeniktir, fakat çoğunda ciddi kanama olmamaktadır. Profilaktik trombosit transfüzyonu önerilmemektedir. Bunun yerine trombosit transfüzyonu intraoperatif kanama olasılığı için saklanmalıdır. Operasyon öncesinde kortikosteroid tedavisi alan hastalarda adrenokortikal döngü baskılanmış olabileceğinden, operasyon sırasında stres dozunda kortikosteroid verilmelidir.⁷

Splenektomi sonrası en önemli risk, S. pneumonia, H. İnfluenza tip b ve N. meningitidis gibi kapsüllü bakterilere bağlı görülen fatal sepsistir. Splenektomili hastalarda sepsis riski yüksektir. Sepsis riskini önlemek için splenektomiden en az 2 hafta önce hastalara pnömokok, Hemofilus influenza tip b ve meningokok aşıları yapılmalıdır. Beş yaşından küçük hastalarda ek olarak ameliyat sonrası penisilin profilaksisi de verilmesi önerilir. Penisilin profilaksisi ameliyat sonrası en az 1 yıl veya bazı hekimlere göre erişkin döneme kadar sürdürülmelidir. 5 yaşından büyük splenektomili çocuklarda penisilin profilaksisinin faydası tartışmalıdır. Tüm splenektomili hastalar, belirgin ateş veya sistemik hastalık başlangıcı durumunda acilen tıbbi tedavi görmesi gerektiği konusunda uyarılmalıdır. Böyle bir durumda kan sayımı ve kan kültürü alınmalı ve hemen antibiyotik tedavisi başlanmalıdır.⁷ Çocukluk çağı kronik İTP tedavi seçenekleri Tablo 9'da özetlenmiştir.⁴³

Tablo 9. Çocukluk çağı kronik İTP tedavi seçenekleri⁴³

Birinci basamak medikal tedaviler	Kortikosteroidler İViG Anti-D
İkinci basamak tedaviler	Splenektomi Monoklonal antikorlar: Ritüksimab, Alemtuzumab. İmmünesüresifler: Azatioprin, Siklofosfamid, Siklosporin, Vinka alkaloidleri, Takrolimus, Mikofenolat mofetil, kombinasyon kemoterapi±kök hücre nakli Trombopoezi stimule eden ajanlar: Romiplastim, Eltrombopag H.pylori eradikasyonu Diğer Danazol, İnerferon alfa, Etanercept, Anti-CD 52 antikor

İkinci Basamak Medikal Tedaviler: İTP hastalarının yaklaşık %10-15'i splenektomi veya birinci basamak tıbbi tedaviler ile kontrol altına alınamamaktadır. Birinci basamak tedavilere yanıt vermeyen, splenektomiye kontrendikasyonu bulunan veya splenektomi sonrası semptomatik trombositopenisi devam eden hastalarda kullanılan alternatif tedaviler aşağıda sıralanmıştır.

Monoklonal Antikorlar: RİTÜKSİMAB- B hücre yüzey antijeni CD20'ye karşı insan monoklonal antikorudur. Çocukluk çağı İTP'de etkinliğini bildiren sınırlı klinik veri olmasına karşın günümüzde kronik İTP tedavisinde kullanılmaktadır. Bu ajan hızlı bir şekilde pre-B ve B hücre azalmasına neden olur. T hücrelerine antijen sunan Pre-B hücrelerin azalması otoimmün cevabı azaltır ve bu etki 6-12 ay sürer. Genellikle haftada bir 375 mg/m² İV infüzyon şeklinde 4 hafta süreyle kullanılmaktadır.⁷ Randomize olmayan çalışmalarda refrakter kronik İTP'li çocuk hastaların yaklaşık %30-60'ının ritüksimaba cevap verdiği gösterilmiştir ve cevap genellikle uzun süreli olmuştur.¹²⁴ Cevabın başlaması erken (ilk hafta içinde) veya geç (3 aya kadar) olabilir. Yan etkileri; ateş, titreme, ürtiker, kaşıntı, nefes darlığı, nötropeni, HBV aktivasyonu ve serum hastalığıdır.^{2,106,115}

ALEMTUZUMAB: T ve B hücre yüzeylerinde bulunan CD52'ye karşı insan monoklonal antikorudur. T ve B hücrelerini azaltarak etki eder. Derin immünsupresyon yapmaktadır.⁷

Diğer İmmünsupresif Ajanlar: Bu ilaçların İTP'li çocuklarda etkinliğini gösteren randomize çalışmalar yoktur.

Azatioprin: Potent bir immünosüpressif olan azatioprin, kortikosteroid ve splenektomiye dirençli kronik İTP'de etkili olarak kaydedilen ilk ilaçlardan biridir. Önerilen doz, oral 50-200 mg/m²/gün'dür. Tedavi 4-6 ay kesintisiz verildikten sonra yanıt durumu değerlendirilmelidir. Cevap elde edildiği zaman doz, trombosit sayısını

homeostatik düzeyde tutan en düşük seviyeye kadar azaltılmalıdır.² Relaps genellikle tedavi kesildikten sonra olur. Azatioprin ve oral steroidlerin birlikte kullanımı sinerjistik olabilir ve azatioprin tedavisi kortikosteroidlerin dozunun azaltılmasına yardım edebilir. Yan etkileri; doz ilişkili lökopeni, fırsatçı enfeksiyonlar ve artmış malignite riskidir.⁷

SİKLOSPORİN. Güçlü immünsupresif ajan olan siklosporin, T hücre fonksiyonunu inhibe etmektedir. Başlangıç dozu olarak oral yolla 5 mg/kg/gün (bölünmüş dozlarla) önerilir, serum siklosporin düzeyinin 200-400 ng/ml arasında tutulması hedeflenir. Tedavinin 4. haftası dolduğunda cevap yoksa ilaç kesilmelidir. Hipertansiyon, böbrek yetmezliği, hirsutizm, immünsupresyon ve karaciğer disfonksiyonu sık yan etkileri arasındadır. Uzun süre kullanımı lenfoma gelişimi ile ilişkilidir.⁷

SİKLOFOSFAMİD: Dirençli kronik İTP'de kullanılan alkilleyici bir ajandır. Azatioprin ile benzer cevap oranına sahiptir.¹²⁴ Ancak Azatioprine göre daha riskli bir ilaçtır. Yan etkileri; mielosupresyon, alopesi, kusma, infertilite, teratojenite, hemorajik sistit ve artmış malignite riskidir.⁷

TAKROLİMUS. Siklosporin ile benzer etki mekanizmasına sahiptir. Çocuklarda önerilen başlangıç doz 0.15-0.3 mg/kg/gün oral şeklindedir. Doz, tam kan takrolimus konsantrasyonu 5-20 ng/ml olacak şekilde ayarlanmalıdır. Sık yan etkileri hipertansiyon, tremor, baş ağrısı ve hiperglisemidir.⁷

VİNKA ALKALOİDLERİ. Bu ilaçların tubulini bağlayıp mikrotübül polimerizasyonunu bozarak fagositozu engelledikleri tahmin edilmektedir.⁷ Vinka alkaloidleri olan vinkristin ve vinblastinin İTP tedavisindeki etkinlikleri benzerdir. Vinkristinin alışılmış dozu İV yolla 1.5 mg/m² (maksimum 2 mg); vinblastinin dozu ise İV yolla 6 mg/m² (maksimum 10 mg)'dir. Dozlar 1 ay boyunca haftada bir tekrarlanır. Cevap alınamazsa ek doz verilmez. Cevap veren hastalarda güvenli trombosit sayısını sürdürmek için sıklıkla 2-3 hafta aralarla dozun tekrarlanması gerekir. Yan etkileri; periferik nöropati, konstipasyon ve alopesiyi içerir. Vinblastin doza bağlı mielosupresyon yapar.⁷

DANAZOL: Minimal virilizan etkileri olan androjenik bir steroidtir. Etki mekanizması bilinmemekle birlikte refrakter İTP hastalarında trombosit sayısını yükselttiği gösterilmiştir. Tipik dozu oral 300-400 mg/m²/gün'dür, daha sonra düşük dozlarla (50 mg/m²) idame ettirilebilir. Genellikle cevap 2 aylık tedaviden sonra

görülür. Danazol özellikle kronik refrakter İTP'si ve kontrol edilemeyen menorajisi olan adölesan veya erişkin bayanların tedavisinde faydalı olabilmektedir. Danazolün yan etkileri arasında akne, sıvı retansiyonu, hirsutizm, kadınlarda ses kalınlaşması, baş ağrısı, bulantı, döküntü, memede gerginlik, oligomenore veya amenore sayılabilir. Hastalar karaciğer toksisitesi gelişimi yönünden izlenmelidirler.⁷

İNTERFERON ALFA: Etki mekanizması bilinmemektedir. İnterferon alfa ile tedavi edilen erişkin kronik İTP'li hastaların %25'inde geçici de olsa trombosit sayısında belirgin artış olmuştur. Önerilen doz 3 milyon Ü/m²/gün cilt altı enjeksiyon şeklinde, haftada 3 kez, 4 hafta uygulanmasıdır. Yan etkileri grip benzeri semptomlar ve nötropenidir.⁷

Trombopoezi stimüle eden ajanlar: ROMİPLASTİM, trombopoetin reseptörüne (c-Mpl) bağlanan bir peptid ve trombositlerin dolaşımdaki ömrünü uzatan bir Fc bölgesi olmak üzere 2 kısım içeren rekombinan bir proteindir. Plasebo kontrollü bir faz II çalışmada erişkin kronik İTP' li hastalara haftada bir 1-3 µ/kg cilt altı enjeksiyon şeklinde, 6 hafta verildiğinde etkili bulunmuştur ve major yan etki görülmemiştir.¹²⁵ Toksisitesi düşüktür. Kronik refrakter İTP'li çocuklarda etkinliği konusunda çalışmalar başlatılmıştır. Çalışmada Romiplastim çocukların %88-de trombosit sayısını ve yaşam kalitesini arttırdığını ve ebeveyn yükünü azalttığını göstermiştir.

ELTROMBOPAG: Non-peptid trombopoetin reseptör agonisti olan küçük bir moleküldür. Güncel bir faz III çalışmada da günlük oral 50 mg ve 75 mg eltrombopag erişkin kronik refrakter İTP'de etkili bulunmuştur.¹²⁶ Yan etki olarak karaciğer işlevinde bozulma görülebilir.

H. pylori eradikasyonu: Erişkinlerde kronik İTP patogeneğinde H. pylori enfeksiyonunun rol aldığı ve eradikasyonu ile bazı vakalarda remisyon sağlanabildiği gösterilmiştir. Çocuklarda bu konuda yeterli veri olmadığı halde çocuklarda da kronik vakalarda gaitada antijen testi veya üre nefes testi (ÜNT) (altın standart) bakılarak pozitiflik durumunda tedavi verilmesini öneren yayınlar vardır.⁷⁶

Hayatı Tehdit Eden Kanamalarda Acil Tedavi: İntrakranial kanama veya diğer hayatı tehdit eden kanamalarda İVİG (1g/ kg), anti-D (50-75µ/kg), yüksek doz kortikosteroid (örn. 30 mg/kg MPZ İV), trombosit transfüzyonu veya bunların kombinasyonlarının uygulanması şeklinde çok sayıda tedavi seçenekleri vardır.

1. Trombosit transfüzyonu normalin 2-3 katı dozda verilir. Ağır, persistan kanamalarda sürekli infüzyon (1 ünite/saat) şeklinde de verilebilir.

2. Metilprednizolon 500 mg/m²/gün ya da 30 mg/kg/gün İV 20-30 dakikada 3 gün verilebilir.

3. İVİG 1–2 g/kg, trombosit transfüzyonu ve metilprednizolon ile birlikte ya da takiben başlanabilir.

4. Anti-D 50–75 µg/kg İV 3–5 dakikada verilebilir. Bu tedavi seçenekleri tedaviye yanıt ve klinik duruma göre tekrarlanabilir. Dirençli vakalarda Vinkristin 2 mg/m² İV kullanılabilir.

5. Acil splenektomi medikal tedaviye yanıt yoksa ya da intrakraniyal kanamada kraniyotomi yapılacaksa birlikte splenektomi de yapılır.^{106,125,126}

Prognoz: İmmün trombositopenik purpura tanısı alan hastaların %40-50'si bir ay içinde, %70-80'i 6-12 ay içinde düzelir. Tanıdan sonra 15 yıl içinde spontan remisyon gelişme olasılığının %61 olduğu bildirilmiştir. Kronik vakalar bile %50-60'ı tedavisiz stabil seyretmektedir.^{105,107}

2.3. Dalak Tirozin Kinazı

2.3.1. Tirozin Kinazlar Hakkında Genel Bilgi

Protein kinazlar, sitoplazmik ve ekstraselüler bilgileri nükleusa ileten sinyal ileti yolunun birçok bölgesinde bulunan önemli enzimlerdir. Böylece gen transkripsiyonunu ve/veya deoksiribonükleik asit (DNA) sentezini etkilemektedirler. İnsan genomu yaklaşık 550 adet protein kinaz içermekte ve 130 adet protein fosfataz, farklı protein kinazların etkinliğini düzenlemektedir. Protein kinazlar 3 farklı gruba ayrılmaktadır:¹²⁷

(1) Yalnızca tirozin rezidüleri için özel etkinliği olan tirozin kinazlar; (2) Yalnızca serin ve treonin rezidüleri için özel etkinliği olan serin/treonin kinazlar ve (3) Bu üç rezidü için etkinliği olan kinazlar.

Protein kinazlar, kendi substrat proteinlerinde bulunan tirozin, serin veya treonin rezidülerine ATP'nin fosfat grubunun aktarılmasını katalizleyerek çok sayıda sinyal ileti yolunu düzenleyen enzimlerdir ve insan enzimleri içerisinde en geniş familyaya sahiplerdir. Protein kinazların substratlarının fosforilasyonu sonucu, hücre içindeki yerleşim, stabilite ve substrat etkinliğinde değişiklikler olmaktadır. İlgili genler, pek çok durumda protein kinazlardan özellikle tirozin kinazları kodlamaktadır. Tirozin kinazlar,

hücre büyümesi, farklılaşması, metabolizması ve migrasyonu ile apoptozu düzenleyen sinyal ileti yollarının etkinleşmesinde, hücre dışı sinyallerin iletiminde önemli bir rol oynamaktadır. Normal olmayan kinaz etkinliğinin kanser, otoimmün ve enflamatuvar birçok hastalıkla ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹²⁸ Kanser gibi patolojik durumlarda mutasyona uğrayan veya fazla eksprese edilen kinazlar, proliferasyonun yayılması, proapoptotik faktörlerin inhibisyonu, anti-apoptotik faktörlerin etkinleşmesi ve/veya anjiyogenezin yayılmasına neden olan hücresel yolların etkinleşmesinde önemli rol oynamaktadır.^{129,130} Protein kinazlar, hücre sinyal ileti yollarının düzenlenmesinde anahtar mediyatör olarak görev aldıklarından, önemli ilaç hedefleri arasında bulunmaktadır; ayrıca seçici ve etkili kinaz inhibitörleri hücresel işlevlerin düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır.¹²⁸ Birçok insan kanserinde belli protein kinazların anormal etkinliği saptanmıştır ve bu durum onları kanser tedavisi için moleküler bir hedef yapmaktadır. İmatinib, gefitinib ve erlotinib gibi düşük molekül ağırlıklı protein tirozin kinaz inhibitörleri Amerika Birleşik Devletleri'nde İlaç ve Gıda Dairesi (Food and Drug Administration; FDA) tarafından onaylanmıştır ve birçoğu da klinik deneme aşamasındadır.¹²⁷

Tirozin kinazlar, reseptör ile kenetli tirozin kinazlar ve reseptör ile kenetli olmayan (sitoplazmik) tirozin kinazlar olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır. Reseptör ile kenetli tirozin kinazlar intrinsik tirozin rezidülerinin fosforilasyonu; sitoplazmik tirozin kinazlar ise farklı yüzey reseptörlerinin sinyal iletimine aracılık ederler.¹³¹ İnsan genomunda 518 protein kinaz arasında 90 adet tirozin kinaz vardır. Bunların 58'i reseptör ile kenetli tirozin kinaz, 32'si ise reseptör ile kenetli olmayan tirozin kinazdır.¹³² Reseptör kenetli tirozin kinazlar ekstraselüler, reseptör kenetli olmayanlar ise intraselüler ligant bağlanma bölgesi içermektedir.¹³³

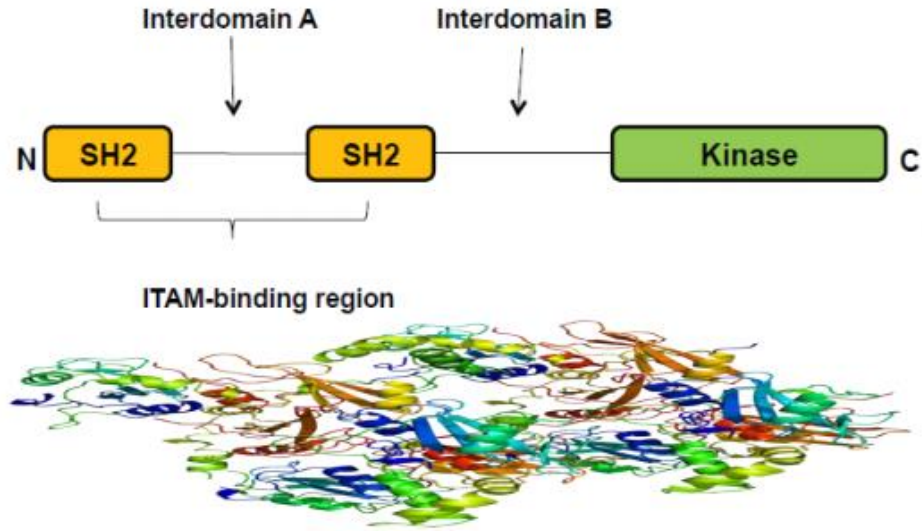
Yaklaşık 60 adet tanımlanmış reseptör ile kenetli tirozin kinaz vardır ve bunlar 20 alt gruba ayrılmıştır.¹³² Reseptör ile kenetli tirozin kinazlar immünoglobuline benzeyen sekans, lipofilik transmembranal segment ve katalitik bölümleri olan intraselüler karboksil terminalleri ile belirgin bir yapıya sahiptirler.^{134,135} Reseptör ile kenetli tirozin kinazlar trombosit kaynaklı büyüme faktörü reseptörü (platelet derived growth factor receptor, PDGFR), epidermal büyüme faktörü reseptörü (epidermal growth factor receptor, EGFR) ve fibroblast büyüme faktörlerini içerir.^{136,137}

Reseptörle etkinleşen sinyalleri hücre içine aktarmak için hücre yüzeyindeki reseptörlerle etkileşim içinde bulunan reseptör kenetli olmayan tirozin kinazlar intraselüler sinyallerin düzenlenmesinde rol almaktadır. Bunlar arasında Src ailesi (Src, Yes, Fyn, Lyn, Lck, Blk, Hck ve Fgr), Tec ailesi (Itk, Btk, Tec, Bmx ve Rlk), JAK ailesi (Jak1, Jak2, Tyk2 ve Jak3), Csk ailesi (Csk ve Ctk), Fes ailesi (Fes ve Fer), Abl ailesi (Abl, Arg), Fak ailesi (Fak ve CAKp/Pyk2/RAFTK), ve Dtk ailesi (Dtk ve ZAP-70) iyi tanımlanmış reseptör ile kenetli olmayan tirozin kinazlardır.¹³⁶⁻¹³⁸

2.3.2. Dalak Tirozin Kinazın Özellikleri ve Yapısı

Dalak Tirozin Kinaz (SYK), 72 kDa ağırlığında olup, reseptör ile kenetli olmayan bir protein tirozin kinazdır. İlk kez timüs ve dalakta keşfedildiği için bu adı almıştır. Dalak tirozin kinaz ailesinin genel kimyasal yapısına bakıldığında, N-terminalinde birbirine bağlı iki adet Src homoloji 2 (SH2) bölgesi ve bir adet C-terminali kinaz bölgesinden oluşmaktadır. Bu üç alan, interdomain A ve interdomain B ile birbirlerinden ayrılmaktadır. Dalak tirozin kinazın her bir bölgesinin farklı işlevi bulunmaktadır. Birbirine bağlı SH2 bölgeleri ITAM bölgesine bağlanırken, bölgelerarası B otofosforilasyon noktalarına sahiptir ve sinyal ileti moleküllerinin hareketinde rol almaktadır.

Yinelenen SH2 bölgesi, fosforillenmiş ITAM'yi bağlamaktadır. Dalak tirozin kinaz ailesinde bulunan SH2 bölgesi T hücreleri, B hücreleri, Fc reseptörleri, makrofajlar ve doğal öldürücü hücre reseptörleri gibi immünoresseptörlerin sitoplazmik uzantısı olan ITAM'ye seçici olarak bağlanmakta ve ITAM'yi fosforillemektedir. Bu da çeşitli hücresel yanıtları indükleyen kaskatları başlatmaktadır. Dalak tirozin kinazın ITAM sekanslarına bağlanması kinaz etkinliğini artırmanın yanı sıra, bu kinazların substratlarının yanına lokalize olmasını da sağlamaktadır.^{138,139} Interdomain B bölgesi, otofosforilasyon bölgeleri içermekte ve downstream sinyal ileti moleküllerinin hareketinde rol oynamaktadır. Interdomain A bölgesi ise, difosforile ITAM'yi kullanarak helikal sarmal yapıya bağlanmak için birbirine bağlı iki adet SH2 bölgesinin uygun konformasyonunun sağlanmasında rol oynamaktadır (Şekil 3).¹⁴⁰ Ek olarak, interdomain A'nın tirozin rezidüsü olmayan C-terminal bölümü, dinlenme durumunda kinaz etkinliğinin düzenlenmesi için önem taşımaktadır.^{138,141-143}



Şekil 3. SYK'nın yapısı¹⁴⁰ ITAM, immunoreceptor tyrosine-based activation motif, SH2, Src homology 2

Dalak tirozin kinaz, çoğunlukla sitozolde yerleşmiş olmasına karşın bir bölümü de nükleusta bulunmaktadır.¹⁰² Src kinazın etkinleşmesi, dalak tirozin kinazın da etkinleşmesine neden olmaktadır. SYK yapısal olarak farklı özelliklere sahip bir kinazdır. Örneğin dalak tirozin kinaz, Src ailesi protein tirozin kinazlardan farklı olarak, yukarıda da belirtildiği gibi birbirine bağlı iki SH2 bölgesine sahiptir. İmmun yanıtı ortaya çıkaran reseptörlerde ITAM'lerin bu iki SH2 gruplarıyla etkileşimi SYK'nın etkinleşmesine yol açmaktadır. ITAM'ler birbirinden net bir uzaklıkta olan tirozin rezidüleri ile çevrelenmiş SH2 bölgelerinin oluşturduğu özgün bağlanma bölgelerine sahiptir. Dalak tirozin kinazın sahip olduğu bu SH2 bölgeleri tirozin rezidüleri arasındaki boşluğa uyacak biçimde konum alabilirler; çünkü bu SH2 bölgeleri yüksek konformasyonel esnekliğe sahiptir. Bu farklı özelliği B ve T hücre reseptörleri gibi farklı immünoresptörler ve ayrıca G protein kenetli reseptörler ile etkileşebilmesine olanak sağlamaktadır. Öte yandan, immünoresptörlerin sitoplazmik uzantısı olan ITAM'nin fosforile olmasının SYK'yı etkinleştirdiği bilinmesine karşın, hematopoietik hücrelerde dalak tirozin kinazın ITAM içermeyen integrinler ile etkinleştiği bildirilmiştir. Dalak tirozin kinazın birbirine bağlı iki adet SH2 alanının ITAM'ye bağlanması, kinaz etkinleşmesini uyarmakta ve substratın yanındaki kinazın yerini belirlemektedir. Dalak tirozin kinaz ve ZAP-70, dinlenme durumunda etkisiz durumda iken, iki SH2 bölgesinin bağlanmasıyla oluşan ITAM'lerin ikili fosforilasyonunun

ardından, immünoresptör bağlantısı ile etkinleşmektedir. Fosfor ile ITAM'lerin yokluğunda dalak tirozin kinazın kinaz bölgeleri, bağlantı bölgelerinde tirozin rezidülerinin fosforilasyonu ile etkinleşebilmektedir.¹⁴²

2.3.3. Ekspresyon ve Etkinliğinin Düzenlenmesi

Dalak tirozin kinaz ile ilgili ilk çalışmalar bu tirozin kinazın hematopoietik hücrelerde eksprese edildiğini gösterse de, daha sonra yapılan çalışmalarda onun organizmada daha geniş bir dağılıma sahip olduğu ortaya koyulmuştur. Monosit/makrofajlar, mast hücreleri, bazofiller, eozinofiller, nötrofiller, olgunlaşmamış T hücreleri, CD4 efektör T hücreleri, B hücreleri, doğal katil hücreler, trombositler, dendritik hücreler ve eritrositler gibi immün sistem hücrelerine ek olarak, fibroblastlar ve osteoklastlarda SYK protein ekspresyonu; böbrekler, hepatositler ve nöronal hücrelerde ise işlevsel özellikleri olduğu belirlenmiştir. SYK'nın hücre sinyal iletimindeki rolü ilk olarak B lenfositlerde tanımlanmıştır. SYK, hematopoetik sistem hücrelerinin çok sayıda hücrelerini içeren pek çok hücre türünde ve az sayıda bazı epitel hücrelerinde, fibroblastlarda, hepatositlerde, damar düz kas hücrelerinde, endotel hücrelerinde ve nöronal hücrelerde eksprese edilmektedir.¹⁴⁴ Morfojenez, hücre büyümesi, migrasyon ve yaşamda kalma gibi endotel hücresel işlevlerde kritik bir rol oynamakta ve in vivo damar bütünlüğünün sürdürülmesine katkıda bulunmaktadır.^{141,145-148} Kalp, akciğer, bağırsaklar ve timüs gibi çeşitli dokularda da dalak tirozin kinaz varlığı gösterilmiştir.¹⁴⁶

2.3.4. Fizyolojik Olaylardaki Rolü

Dalak tirozin kinaz hem kazanılmış, hem de doğal immün sistemin çeşitli hücrelerindeki sinyal ileti mekanizmalarına katılmaktadır. SYK, T hücre aracılıklı reseptör sinyal iletiminde ITAM'ın fosforilasyonuna neden olarak önemli rol oynar.^{138,149} SYK'nın, B hücrelerinde bazı adaptör moleküllerin fosforilasyonuna katılarak downstream olayların etkinleşmesinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Ayrıca, B hücrelerinde SYK'nın kalsiyum mobilizasyonu, cJun N-terminal kinase (JNK) yolu ve PI3K etkinleşmesi için gerekli olduğu gösterilmiştir.¹⁵⁰ Makrofajlar ve nötrofiller gibi enflamatuvar hücrelerin immünoresptör sinyal iletiminde SYK başlıca aracı moleküldür.¹⁵¹

SYK, mast hücreleri, makrofajlar, osteoklastlar ve nötrofillerde Fc reseptörü sinyal iletiminde de kritik ve özgün bir rol oynar. Örneğin, lökositlerde Fc reseptörlerinin uyarılmasının ardından gerçekleşen fagositik hücre etkinleşmesinde SYK'nın başlıca düzenleyici molekül olduğu gösterilmiştir.¹⁵² Antijenle uyarılmış mast hücresi etkinleşmesinde ise SYK ve fosfolipaz D'yi de içeren bir dizi intraselüler sinyal ileti kaskadının sorumlu olduğu bilinmektedir.¹⁵³

2.3.5. Patolojik Olaylardaki Rolü

SYK, yalnızca adaptif immün yanıtta hücrelerde değil, aynı zamanda otoimmün, otoenflamatuar ve alerjik hastalıklarda önemli bir rol oynamaktadır.¹⁴¹ SYK, B hücreleri, mast hücreleri, makrofajlar ve nötrofiller gibi enflamatuar hücrelerde immünoresseptör sinyalleme anahtar mediyatörü olduğu için, birçok hastalık için tedavi hedefi olarak görülmektedir. Fc reseptörleri ve B hücre reseptörleri içeren bu immünoresseptörler, alerjik ve antikor aracılı otoimmün hastalıklar için önemlidir ve SYK inhibisyonunun, bu hastalıkların tedavisinde yararlı olabileceği ileri sürülmektedir. Pek çok çalışmada lenfoma, lösemi, karsinoma, işlevsel gastrointestinal bozukluk, idiyopatik trombositopenik purpura, Wiskott-Aldrich sendromu, sistemik lupus eritematoz, multiple sclerosis ve anafilaktik şok gibi hastalıkların patojenezinde anahtar oyuncu olan SYK'nın önemi vurgulanmaktadır. Bu hastalıkların yanı sıra romatoid artrit, astım ve alerjik rinit gibi enflamatuar hastalıkların patojenezinde de SYK'nın rolü büyüktür.¹³⁹

İnsan nazal poliplerinde, SYK antisense oligodeoksinükleotidleri SYK ekspresyonu ve kemokin üretimini baskılamaktadır. Stenton ve ark. SYK antisense oligodeoksinükleotitlerinin aerosoller aracılığıyla akciğerlere dağıldığını ve in vivo koşullarda SYK ekspresyonunu ve pulmoner enflamasyonu baskıladığını göstermişlerdir. SYK ekspresyonunun düzenlenmesi, astım ve nazal polipler gibi solunum yolu hastalıklarının tedavisi stratejilerinden birisi olarak yararlı olabilir.¹⁴³

Anjiyogenez süresince damar endotel hücrelerinin morfojenезinin kontrolünde SYK rol oynamaktadır ve bu nedenle tümör büyümesinde anjiyogenezin inhibisyonu için SYK güçlü bir hedef olarak gösterilmektedir. Yapılan bir çalışmada, SYK'nın epitel hücre büyümesinin güçlü bir düzenleyicisi ve insan meme kanserinde güçlü bir tümör baskılayıcısı olarak rol oynadığı gösterilmiştir.¹⁴³ SYK, ayrıca romatoid artritli

hastaların sinoviyumunda bulunmakta ve onu etkinleşmesi romatoit artritli hastaların fibroblast-benzeri sinoviositlerinde TNF- α tarafından oluşturulan sitokin ve metalloproteinaz üretimi için önemlidir.¹⁵⁴

2.3.6. SYK İnhibitörleri

SYK inhibitörlerinin önemi günümüzde enflamatuar ve otoimmün hastalıkların tedavisinde büyüktür.¹⁴¹ SYK inhibisyonu ile pek çok patoloji tedavi edilebilmektedir. Yapılan bir çalışmada inhibitör etkinliğe sahip, klinikte kullanılan ve klinik denemeleri süren 100'den çok sayıda molekül olduğu bildirilmiştir.¹⁵⁵

Fostamatinib, in vivo ve in vitro koşullarda antitümör etkinlik gösteren, ATP ile yarışarak etki gösteren oral bir SYK inhibitörüdür.¹⁵⁶ Kemirgenlerde kolajenle oluşturulan artrit modellerinde, oral olarak kullanılan SYK inhibitörü, R788 (fostamatinib disodium), hızlı bir biçimde görece daha seçici inhibitör olan R406'ya dönüşerek etkisini gösteren bir ön ilaç olup, romatoit artrit tedavisinde güçlü antienflamatuar etkinliğinden dolayı yararlı olabileceği gösterilmiştir.¹⁵⁷⁻¹⁵⁹

Preklinik çalışmalarda R406, diffüz B hücreli lenfoma (DBHL) hücre dizisinin proliferasyonunu inhibe etmekte ve apoptoza neden olmaktadır.¹⁵⁷ Hücre yüzeyindeki immünoglobulinlerin yüksek düzeylerde eksprese edildiği bu hücre dizisi, R406'ya karşı duyarlıdır. R112, topikal intranazal özellikte, stabl bir süspansiyon olarak formüle edilmiş bir SYK inhibitörüdür. R112, tüm klinik semptomlarda önemli bir azalma (plaseboya oranla %23, p=0.0005) sağlamış olup, alerjik rinitin akut semptomlarını düzeltmede SYK inhibisyonunun klinik önemini ortaya koymuştur.^{160,161}

Piketanol, *Euphorbia lagascae* tohumlarından izole edilen antienflamatuar, immünomodülatör ve antiproliferatif özelliklere sahip, güçlü bir SYK inhibitörüdür.¹⁶² Piketanol kullanılarak yapılan insan miyeloit hücrelerinin tedavisinde, piketanolün, NF- κ B'nin TNF- α ile indüklenen DNA'ya bağlanma etkinliğini baskıladığı gösterilmiştir.¹⁶³

BAY 61-3606 oral yoldan kullanılabilen, mast hücreleri, bazofiller, B hücreleri, eozinofiller ve antijen-taşıyan hücrelerde çok çeşitli etkilere neden olan, seçici bir kinaz inhibitörüdür. BAY 61-3606, antijenle indüklenen bronkokonstriksiyon ve hava yolu enflamasyonunu önleyerek astım tedavisinde yararlı olduğu bildirilmiştir.

3. MATERİYAL ve METOD

Bu çalışmaya Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji polikliniğine başvuran, 1-18 yaş arası kronik İTP tanılı olan 35 İTP hastası alındı. Polikliniğe gelen hastalar arasından çalışmaya alınma kriterlerine göre vaka seçimi yapıldı. Kontrol grubu olarak Sağlam Çocuk Polikliniğine başvuran aynı yaş grubundaki demir eksikliği anemisi dışında hematolojik problemi, fizik müayenesinde enfeksiyon bulgusu olmayan 15 hasta alındı. Yaş ve cinsiyet eşlemeli çocuklardan aileler bilgilendirilerek diğer kan tahlilleri alınırken EDTA'lı tüpe kan örneği alındı. Çalışmada hastaların adı, soyadı, yaş, cinsiyet, tanı tarihi, başvuru anında şikayet, enfeksiyon, aşı öyküsü ve kan sayımı, hepatit markırları, TORCH serolojisi, ANA, Anti-dsDNA, Antikardiyolipin, almış olduğu tedaviler ve bu tedavilere yanıtları gibi demografik özellikler, splenektomi öyküsü kaydedildi. Özellikleri belirtilen hasta grubunda bulunan hastaların mevcut bilgilerine Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Arşivi ve Çocuk Hematoloji Polikliniğinde bulunan dosyalardan ulaşıldı.

Çalışma grubu seçiminde aşağıdaki kriterler kullanıldı.

Hasta grubu için çalışmaya alınma (kabul edilme) kriterleri:

1. 1-18 yaş arası İTP hastası olmak
2. Kronik İTP tanısına sahip olmak
3. Hipersplenizm, mikroanjiyopatik hemolitik anemi, DIC, ilaca bağlı trombositopeni, SLE, EBV, HIV, parvovirüs enfeksiyonları gibi sekonder trombositopeni nedenlerinin olmaması.

Hasta grubu için dışlanma kriterleri:

1. Akut İTP tanısı olması
2. Trombosit sayısı 100.000/ μ L'nin üzerinde olan kronik İTP hastaları

Çalışmaya alınan hastaların tanı zamanı, tanıdan önce enfeksiyon öyküsü (1-4 hafta öncesinde geçirilen ÜSVE, ASVE, döküntülü hastalık), tanı sırasında beyaz küre, hematokrit, trombosit sayısı, aylık platelet seyri, otoantikorlar, aldığı tedaviler değerlendirildi. Hastaların bir kısmı ara-ara tedavisiz izlendi. İlk tedavi olarak hastalara İVİG, metilprednizolon, deksametazon tedavileri verildi. Hastaların klinik seyir durumuna göre bir kısmında Eltrombopag ve Nplate (Romiplostim) denendi. Hastalar halen konbine tedavileri almaya devam etmektedir.

Etik kurul onay: Çalışmamız Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'nun 05 Mayıs 2019 tarih ve 2019-87/73 no'lu kararı ile usul ve esas yönünden uygun görülmüş olup, "Kronik İmmün Trombositopenili Hastalarda Spleen Tirozin Kinaz ekspresyonu " konulu tez olarak başlatıldı.

SYK gen ekspresyonu çalışma protokolü: Hastalardan rutin kan örnekleri ile beraber EDTA'lı tüpe 2cc kan örneği alındı. Alınan kan örnekleri birkaç aşamada çalışıldı. Lökosit ayırma işlemi olan ilk aşamada alınan örnek "Red Blood Cells" ile karıştırılarak, 10dk bekletildikten sonra iki kez 30 saniye santrifüj edildi. Ardından alınan pellet üzerine % 0,9'luk NaCl eklenerek tekrar santrifüj edildi. Ayrılan lökositler 150-300 ul RNA Later solüsyon içerisinde -20 C-de saklandı.

mRNA izolasyonu olan ikinci aşamada RNA later içeren kan örneklerine 1 hacim RNase-free su veya PBS eklendikten sonra (1:1), 4 hacim RNA Lysis Tamponu (4:1) eklenerek karıştırıldı ve karışım filtreli kolonlara (sarı tüp) aktararak 30saniye santrifüj edildi. Altta kalan sıvı atılmadan steril tüpe alınarak üzerine 1 hacim etanol eklendi ve karıştırıldı. Elde edilen sıvı filtreli kolonlara (yeşil) aktararak tekrar santrifüj edildi. Ardından kolonlara sırayla 400 ul RNA Prep tamponu, 700 ul RNA Wash tamponu, 400 ul RNA Wash tamponu eklendi. Her aşamada santrifüj yapılarak alttaki kısım atıldı. Kolon steril ependorf tüpe aktarıldıktan sonra kolon matriksine 100 ul DNase/RNase-Free su eklenerek 1 dk. santrifüj edildi. Total RNA eldesi yapılmış oldu.

cDNA yapımı olan üçüncü aşamada elde edilen RNA-ların Komplementar DNA'ya (c DNA) dönüştürülmesi için Sensifast cDNA sentez kiti (Bioline) kullanıldı. Sentezin gerçekleşmesi için gerekli olan bileşenler: 5x TransAmp rekasiyon tampon, DNase/RNase free water, Reverse Transkriptase, cDNA sentez kiti için hazırlanmış olan kılavuza uyularak gerekli hacimlerde hazırlanarak oluşturuldu. Hazırlanan cDNA sentez mix ve RNA karışımları kılavuza göre ısı ve sürelerde işlem görmek üzere Light Cycler 480 sistemine ait 96 kuyucuklu plate üzerine yüklendi. Sonrasında cDNA'lar elde edildi.

Real Time PCR Mix protokolü (Referans gen ve Hedef gen için) olan dördüncü aşamada cDNA'ların referans gen açısından amplifikasyonunu sağlamak ve ilgili bölgeleri işaretlemek amacıyla SensiFAST SYBR No-ROX Kit Mix ve Referans gen Primer Mixleri belirlenen protokole göre hazırlandı. Elde edilen Referans Gen Real Time PCR Mix'leri ve Hedef Gen Real Time PCR Mix'leri uygun cDNA'lar ile Light

Cycler 480 sistemine ait 96 kuyucuklu plateler üzerinde biraraya getirildikten sonra belirlenen ısı protokolü (95 derecede Polimeraz aktivasyonu, 95 derece Denatürasyon, 60-65 derece Yapışma, 72 derecede Uzama) ile Light Cycler 480 sisteminde Real Time PCR için işleme alındı.

İstatistiksel Analiz: Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 20.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen sayısal ölçümlerin iki grup arasında karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen sayısal ölçümleri ikiden fazla grup arasında genel karşılaştırmada Kruskal Wallis testi kullanıldı. Bazı sayısal ölçümlerin normal dağılım varsayımını sağlamaması nedeniyle bu sürekli ölçümler arasındaki korelasyon Spearman Korelasyon katsayısı ile incelendi. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

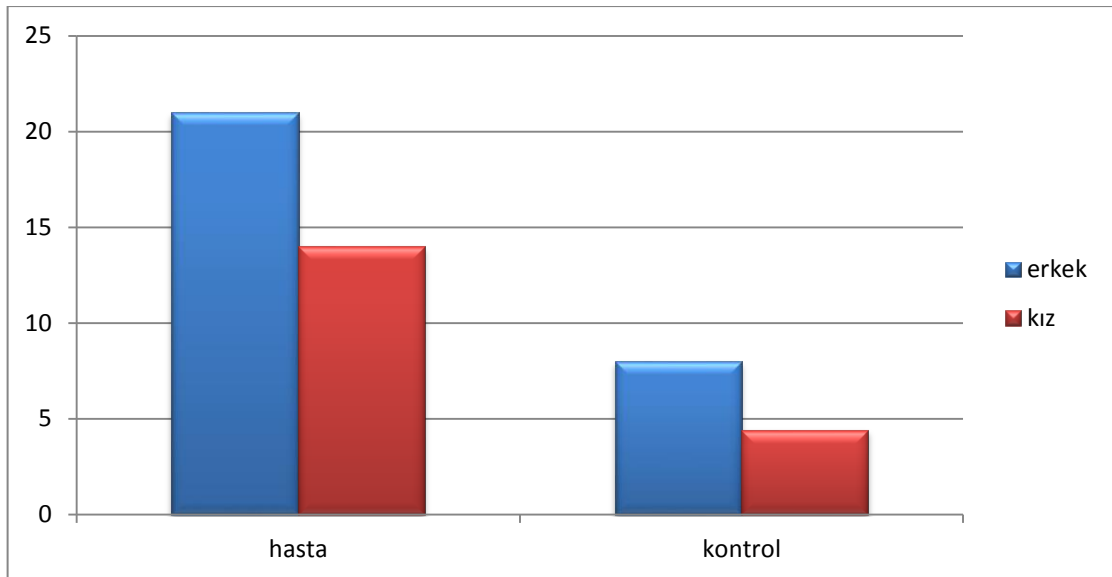
4. BULGULAR

Çalışmaya Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji polikliniğine başvuran, kronik İTP tanılı 35 hasta ve herhangi hematolojik hastalığı olmayan 15 sağlam çocuk dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 9.1 ± 4.17 yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması ise 8.45 ± 5.08 yıldır. Çalışmaya alınan kronik İTP ve kontrol grupları arasında yaş ortalamaları açısından anlamlı fark yoktu ($p=0.604$). Hasta ve kontrol grubunun demografik verileri Tablo 10’da gösterilmiştir.

Tablo 10. Hasta ve kontrol grubunun demografik verileri

Özellik	Hasta (n=35)	Kontrol (n=15)	Toplam (n=50)	p değeri
Cinsiyet n(%)				
Erkek	21 (% 60)	8 (% 53.3)	29 (%58)	0.90
Kız	14 (%40)	7 (% 46.7)	21 (%42)	
Yaş (yıl) (ort $\pm$ ss)	9.1 ± 4.17	8.45 ± 5.08	8.9 ± 4.42	0.604
Median (min-mak)	8.66 (2.58- 17)	7.66 (1.33-17)	7.79 (1.33-17)	

Çalışmaya alınan çocuk hastaların 14’ü (%40) kız, 21’i (%60) erkek, kontrol grubunun ise 7’si (%46.7) kız, 8’i (%53.3) erkekti. Vakaların gruplara göre cinsiyet dağılımında da istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p=0.90$) (Şekil 4).



Şekil 4. Olguların cinsiyet dağılımı

Çalışmaya alınan İTP hastalarının başvuru öncesi aşılama, enfeksiyon öyküsü olmasına, tanı anında ANA, Anti-dsDNA, Antikardiyolipin M ve G (Tablo 11), TORCH değerlerine (Tablo 12), tanı anındaki başlangıç hematolojik verilerine (Tablo 13) ve takipleri sırasında aylık trombosit seyrine bakıldı. Hastaların 9'unda (%25.7) başvurudan 1-4 hafta önce geçirilmiş enfeksiyon ve sadece 1 hastada (%2.9) aşılama öyküsü vardı.

Çalışmamızdaki 35 İTP hastasından 1 (%2.9)'inde Anti-dsDNA pozitifliği, 2 (%5.7)'inde Antikardiyolipin M, 1 (%2.9)'inde Antikardiyolipin G pozitifliği saptandı. Bakılan hastaların hiç birinde ANA pozitifliği saptanmadı. ANA negatif olan hastalarda ortalama SYK aktivasyon değeri 2.21 ± 3.14 , Anti-dsDNA negatif olanlarda 2.27 ± 3.17 , Antikardiyolipin M negatif olanlarda 2.2 ± 3.19 , Antikardiyolipin M pozitif olanlarda 2.35 ± 3.18 , Antikardiyolipin G negatif olanlarda ise 2.14 ± 3.16 saptandı. Yapılmış olan değerlendirmeler sonucunda bu parametrelerin pozitifliği bu hasta gruplarında herhangi bir otoimmün hepatit, SLE, Sjögren hastalığı, romatoid artrit benzeri gibi herhangi bir otoimmün kökenli hastalıkla ilişkilendirilemedi. Pozitif hastalar az olduğundan istatistiksel olarak değerlendirme yapılamadı (Tablo 11).

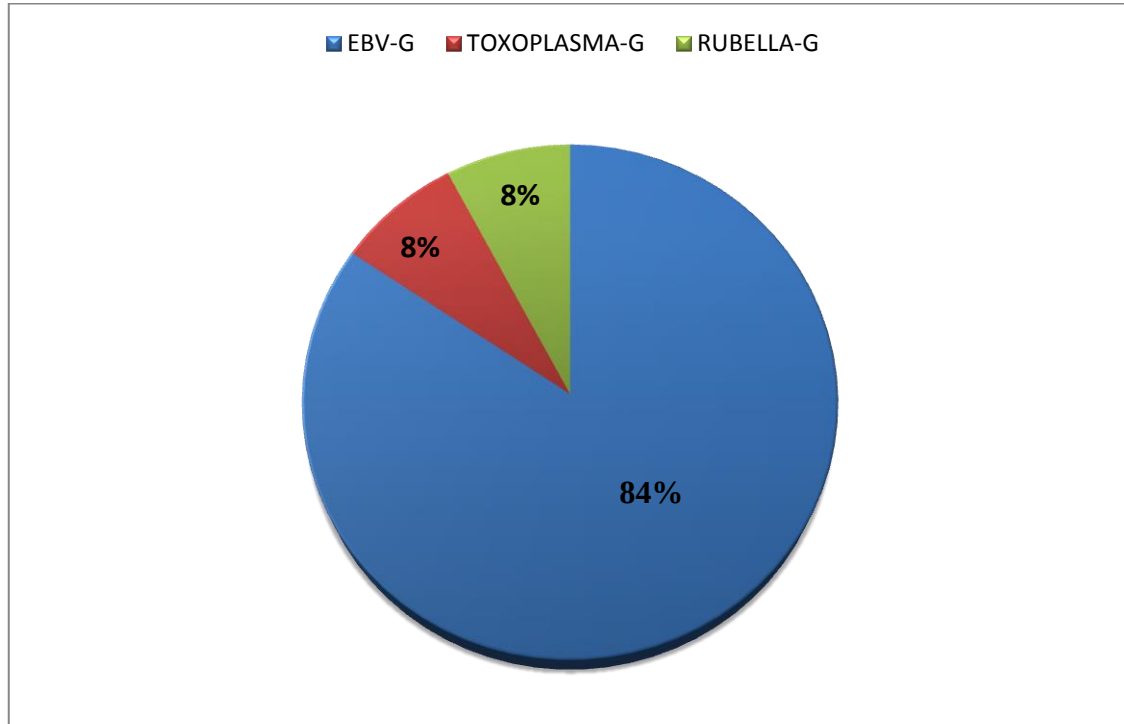
Tablo 11. Hastaların ANA, Anti-dsDNA, Antikardiyolipin M, Antikardiyolipin G frekansları

	ANA n (%)	Anti-dsDNA n (%)	Antikardiyolipin M n (%)	Antikardiyolipin G n (%)
Pozitif	0(0)	1 (%2.9)	2 (%5.7)	1 (%2.9)
Negatif	35(100)	34(%97.1)	33 (%94.3)	34 (%97.1)
Toplam	35	35	35	35

Viral seroloji değerlendirmesi yapılan hastalarda pozitif saptananların bakılan hasta sayısına oranları ise EBV IgG 11/35 (%31.4), Toxoplasma IgG 1/35 (%2.9), Rubella IgG 1/35 (%2.9) şeklindeydi. Taranan hastalarda EBV IgM, Toxoplasma M, Rubella M ve Herpes pozitifliği saptanmadı. Pozitif hastalar az olduğundan istatistiksel olarak değerlendirme yapılamadı. Hastaların viral seroloji frekansları Tablo 12'de gösterilmiştir (Şekil 5).

Tablo 12. Hastaların viral seroloji frekansları

Viral seroloji	n/bakılan hasta	%
EBV G	11/35	%31,4
Toxoplasma M	0/35	%100
Toxoplasma G	1/35	%2,9
Rubella M	0/35	%100
Rubella G	1/35	%2,9
Herpes	0/35	%100



Şekil 5. Hastaların enfeksiyon açısından değerlendirilmesi

Hasta ve kontrol grubunun başvuru anındaki WBC, ANS, HCT, MPV, PLT değerleri de incelendi. Bakılan hastaların WBC ortalama değeri $9494 \pm 5045 \text{ } 10^3/\mu\text{L}$, ANS $4244 \pm 2824 \text{ } 10^3/\mu\text{L}$, Hct % 34.5 ± 4.7 , MPV $14.6 \pm 18.5 \text{ fL}$, Platelet $41476.47 \pm 43332.4 \text{ } 10^3/\mu\text{L}$ idi. Kontrol grubunun ise WBC ortalama değeri $7353 \pm 2488 \text{ } 10^3/\text{Ml}$, ANS $3526 \pm 1293 \text{ } 10^3/\mu\text{L}$, Hct % 37.8 ± 4.58 , MPV $8.1 \pm 1.2 \text{ fL}$, Platelet $300200 \pm 87128.9 \text{ } 10^3/\mu\text{L}$ idi. İki grup arasında WBC VE ANS açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmasa da ($p= 0.189$, $p= 0.529$), HCT, MPV ve PLT değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p= 0.024$, $p = 0.007$, $p=0$) Hasta ve kontrol grubunun tanı anındaki hematolojik verileri Tablo 13'te gösterilmiştir.

Tablo 13. Hasta ve kontrol grubunun tanı anındaki hematolojik verileri

Hematolojik veriler	Kronik İTP (n=35) ort±ss	Kontrol grubu(n=15) ort±ss	p değeri
Beyaz küre sayısı (WBC)	9494±5045	7353±2488	p = 0.189
Absolü nötrofil sayı sayısı (ANS)	4244±2824	3526±1293	p = 0.529
Hematokrit (HCT)	34.5±4.75	37.8±4.58	p = 0.024
Ortalama trombosit hacmi (MPV)	14.6±18.5	8.1±1.25	p = 0.007
Başlangıç trombosit sayısı (PLT)	41476.47±43332.4	300200 ±87128.9	p =0

Hasta grubu incelendiğinde SYK aktivasyonu ile hematolojik veriler (WBC (p=0.279), ANS (p= 0.411), HCT (p= 0.280), MPV (p= 0.491)) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 14).

Tablo 14. Hasta grubunun hematolojik verileri ile SYK aktivasyonu arasındaki ilişki

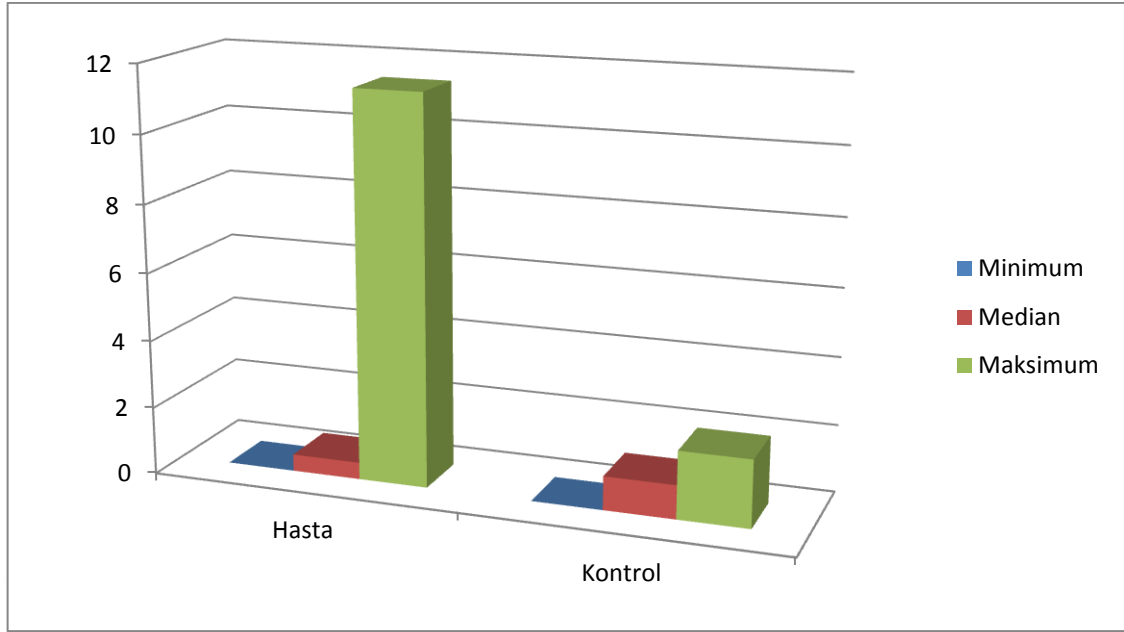
Hematolojik veriler	SYK aktivasyonu ile ilişki (p değeri)
Beyaz küre sayısı (WBC)	0.279
Absolü nötrofil sayısı (ANS)	0.411
Hematokrit (HCT)	0.280
Ortalama trombosit hacmi (MPV)	0.491

Hastaların, SYK aktivasyon değeri 2.2±3.14, kontrol grubunun SYK aktivasyon değeri ise 2.1±2.55 idi. Hasta ve kontrol grubunun SYK aktivasyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.(p= 0.65). Hasta ve kontrol grubunun SYK aktivasyon değerleri Tablo 15’te gösterilmiştir (Şekil 6).

Tablo 15. Hasta ve kontrol grubunun SYK aktivasyonu değerleri

	Kronik İTP ort±ss Median (min-mak)	Kontrol grubu ort±ss Median (min-mak)	p değeri
SYK aktivasyon değeri	2.212 ±3.14 0.5(0-11.4)	2.19±2.55 1(0-7.8)	p = 0.65

* Değerler Ort±SD, Minimum-Maksimum olarak ifade edilmiştir.



Şekil 6. Hasta ve kontrol grubu arasında SYK aktivasyonu açısından karşılaştırılması

Hasta ve kontrol grubunda (toplam 50 kişi) başvuru anındaki ilk trombosit değerleri < 10.000 (Grup 1), 10.000-30.000 arası (Grup 2) ve > 30.000 (Grup 3) olarak üç grup şeklinde kategorize edildi. <10.000'nin altı 5 (%10.2) kişi, 10.000-30.000 arası 15 (%30.6) kişi, >30.000'nin üstü 29(%5.2) kişi tespit edildi. Grup 1-de ortalama SYK aktivasyon değeri 1.64 ± 1.87 , grup 2-de ortalama SYK aktivasyon değeri 1.87 ± 2.21 , grup 3-te ise bu değer 2.2 ± 3.20 olarak saptandı. Kategorize edilmiş 3 gruptaki platelet düzeyleri ile ortalama SYK aktivasyon değeri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,934$) (Tablo 16).

Tablo 16. Kontrol ve hasta grubunun başlangıç trombosit değerleri ile SYK aktivasyon değeri karşılaştırması

Başlangıç trombosit (PLT) değeri	SYK aktivasyon değeri ort±ss	p
<10.000	1.64 ±1.87	0.934
10.000-30.000	1.87 ±2.21	
>30.000	2.2 ±3.20	

Hasta ve kontrol grubunda (toplam 50 kişi) ortalama trombosit değerleri de < 10.000 (Grup 1), 10.000-30.000 arası (Grup 2) ve > 30.000 (Grup 3) olarak üç grup şeklinde kategorize edildi. <10.000'nin altı 1 (%3.8) kişi, 10.000-30.000 arası 5 (%19.2) kişi, > 30.000'nin üstü 20 (%76.9) kişi tespit edildi. Grup 1'de ortalama SYK aktivasyon değeri $5.9 \pm \dots$ (1 kişi olduğundan standart sapma hesaplanamadı), grup 2'de

ortalama SYK aktivasyon değeri 0.39 ± 0.23 , grup 3-te ise bu değeri 1.79 ± 2.59 olarak saptandı. Kategorize edilmiş üç gruptaki platelet düzeyleri ile SYK aktivasyon değeri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,264$) (Tablo 17).

Tablo 17. Kontrol ve hasta grubunun ortalama trombosit değerleri ile SYK aktivasyon değeri karşılaştırması

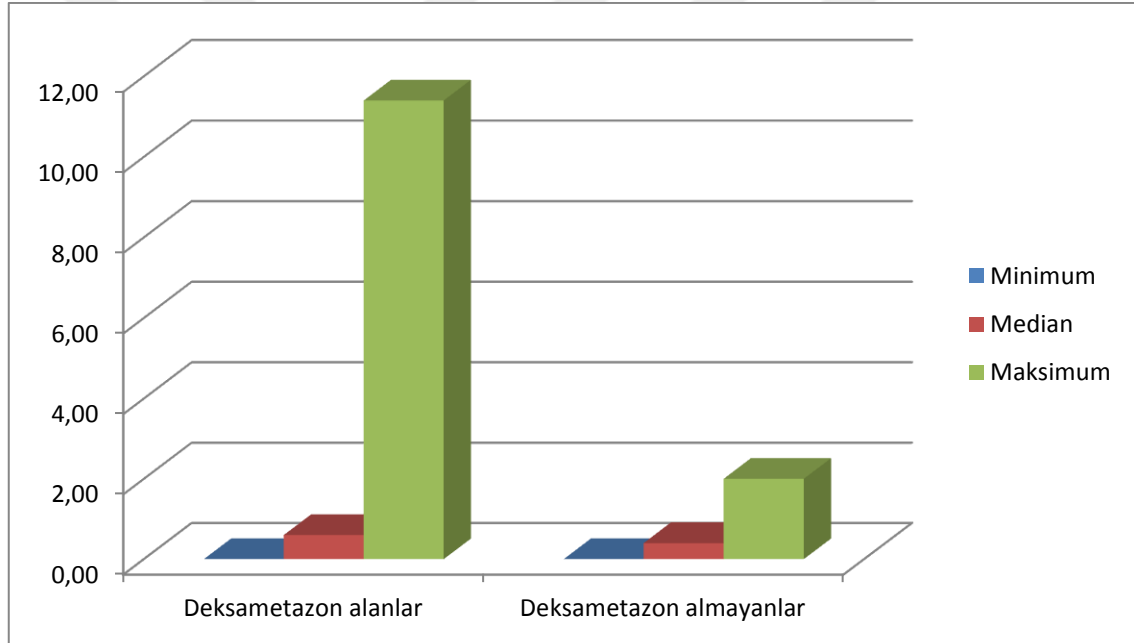
Ortalama trombosit (PLT) değeri	SYK aktivasyon değeri ort $\pm$ ss	p
<10.000	5.9 $\pm$...	0.264
10.000-30.000	0.39 $\pm$ 0.23	
>30.000	1.79 $\pm$ 2.59	

Tedavi ele alındığında hastalara ilk tedavi anında metilprednizolon, İVİG, deksametazon olmak üzere farklı tedaviler verildi. Üç hastaya dış merkezde metilprednizolon ve İVİG tedavisi önceden verilmiş, ancak bizde tedavisiz takip edilmekteydi. Toplam hasta ve kontrol grubu değerlendirildiğinde 28 (%80) hastaya metilprednizolon, 26 (%74.3) hastaya İVİG, 29 (%82.9) hastaya deksametazon tedavisi verildi. Kontrol gruba herhangi bir tedavi uygulanmadı. Metilprednizolon alan hastalarda ortalama SYK aktivasyon değeri 2.1 ± 2.9 , metilprednizolon almayanlarda SYK değeri 2.4 ± 4.2 , İVİG tedavisi alan hastalarda ortalama SYK aktivasyon değeri 2.0 ± 3.0 , İVİG almayanlarda SYK değeri 2.5 ± 3.5 görüldü. Metilprednizolon ($p=0,595$) ve İVİG ($p=0,382$) alan/almayan hastalar arasında SYK aktivasyonu açısından istatistiksel olarak ilişki saptanmadı. Deksa metazon alan hastalarda ise SYK aktivasyon değeri (2.5 ± 3.3), deksametazon almayanlarla kıyasla (0.5 ± 0.9) yüksek saptandı ve bu gruplar arasında ortalama SYK aktivasyon değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,05$). Hasta grubunda Metilprednizolon, İVİG, Deksa metazon tedavisi alan/almayanlarla SYK aktivasyon değeri arasında ilişki Tablo 18’de gösterilmiştir (Şekil 7).

Tablo 18. Hasta grubunda Prednol, İVİG, Deksametazon tedavisi alan/almayanlarla SYK aktivasyon değeri arasında ilişki

	SYK aktivasyon değeri ort±ss Median (min-mak)	p değeri
Metilprednizolon alanlar	2.1±2.9 0.5 (0.1-10.5)	0.595
Metilprednizolon almayanlar	2.4±4.2 0.7 (0 – 11.4)	
İVİG alanlar	2.0±3.0 0.4 (0 – 10.5)	0,382
İVİG almayanlar	2.5±3.5 1.1 (0 - 11.4)	
Deksametazon alanlar	2.5±3.3 0.6 (0- 11.4)	0,05
Deksametazon almayanlar	0.5±0.9 0.4 (0 -7.8)	

* Değerler Ort±SD, Minimum-Maksimum olarak ifade edilmiştir.



Şekil 7. Deksametazon alan ve almayan hastaların SYK aktivasyon açısından karşılaştırılması

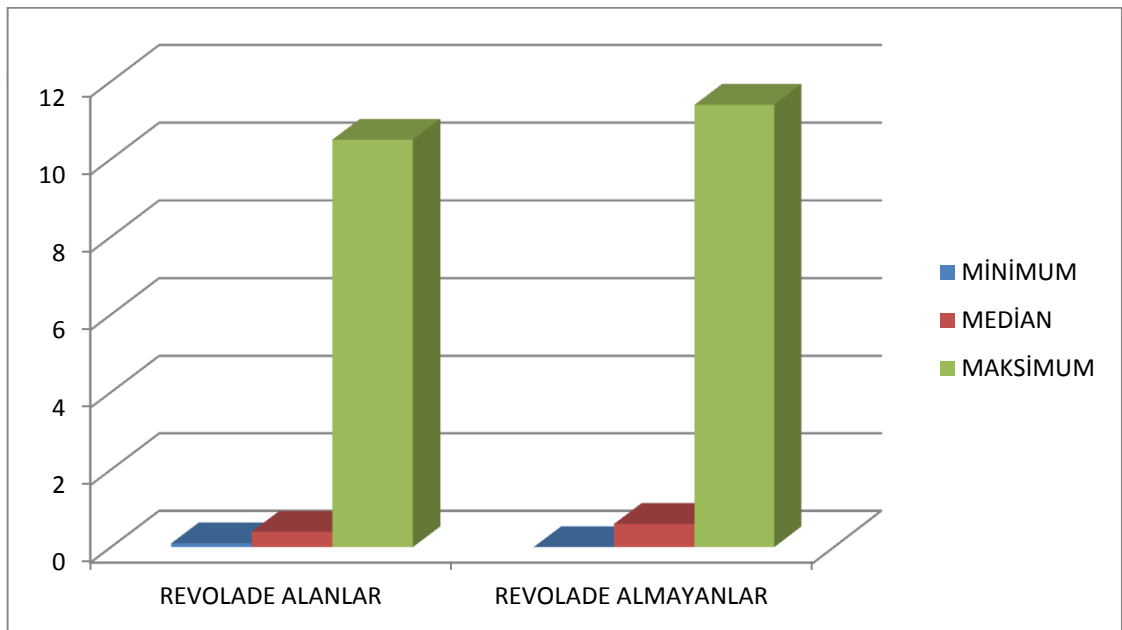
Bununla beraber çalışmamızda 20 (%57,1) hastaya Eltrombopag (Revolade) tedavisi verilmiştir. Bu hastaların tamamına eltrombopag 25-75 mg/gün dozunda uygulanmış ve kademeli olarak dozu arttırılmıştır. Revolade alan ve almayan hastalar için SYK aktivasyon açısından değerlendirilme yapıldı. Revolade alan ve almayan hastaların SYK aktivasyonu değerleri Tablo 19’da gösterilmiştir.

Tablo 19. Revolade alan ve almayan hastaların SYK aktivasyonu değerleri

	Revolade alanlar (ort ± ss) Median (min-mak)	Revolade almayanlar (ort ± ss) Median (min-mak)	p değeri
SYK aktivasyon değeri	2.1±3.2 0.4 (0.1-10.5)	2.2±3.1 0.6 (0-11.4)	0.06

* Değerler Ort±SD, Minimum-Maksimum olarak ifade edilmiştir.

Revolade alanlarda ortalama SYK aktivasyon değeri 2.1±3.2, almayanlarda ise bu değer 2.2±3.1 olarak saptandı ve iki grup arasında istatistiksel olarak sınırda anlamlı farklılık saptandı (p= 0.06) (Şekil 8).

**Şekil 8. Revolade alan ve almayan hastaların SYK aktivasyon açısından karşılaştırılması**

Revolade tedavisi almayan hastalarla kontrol grubu arasında SYK aktivasyon açısından değerlendirilme yapıldı. Revolade almayanlarda SYK aktivasyon değeri 2.28±3.18, kontrol grubunda ise bu değer 2.19±2.55 saptandı ve bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p= 0,775). Revolade almayan ve kontrol grubun SYK aktivasyonu değerleri Tablo 20’de gösterilmiştir.

Tablo 20. Revolade almayan hastalarla kontrol grubunun SYK aktivasyonu değerleri

	Revolade almayanlar (ort ± ss) Median (min-mak)	Kontrol grubu (ort ± ss) Median (min-mak)	p değeri
SYK Aktivasyon Değeri	2.28±3.18 0.6 (0-11.4)	2.19±2.55 1 (0 -7.8)	0.775

* Değerler Ort±SD, Minimum-Maksimum olarak ifade edilmiştir.

5. TARTIŞMA

İmmün trombositopeni, heterojen patofizyolojik mekanizmaları olan izole trombositopeni ve hemoraji riski ile seyreden kazanılmış otoimmün bir hastalıktır. Çocuklarda İTP akut (<3 ay), persistan (3-12 ay) ve kronik (>12 ay) olarak sınıflandırılmaktadır. Çocuklarda İTP genellikle üç ay içinde kendiliğinden düzelir. İTP ile başvuran çocukların yaklaşık yüzde 10 ila 20'sinde, başvuru tarihinden itibaren 12 aydan daha uzun süren, trombosit sayısı <100,000/ μ L olarak tanımlanan kronik İTP gelişmektedir.^{11,30,164-167} Kronik İTP tanıda öngörülemez, ancak artan riskle ilişkili faktörler arasında yaşlılık, başlangıç tanısında daha yüksek trombosit sayısı, semptomların başlangıcının sinsi olması ve İTP kliniğinden önce enfeksiyon veya aşı öyküsünün bulunmamasıdır.^{30,164,166}

İTP'de genellikle cinsiyet farkı gözlenmemekte, çeşitli yayınlarda kız/erkek oranı 0.70-1 arası bildirilmektedir.^{25,83,125,168} Çalışmamızda kız/erkek oranı 0.66 olarak bulundu. Bu oranın literatüre göre düşük olmasının etnik veya çevresel farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünüldü. Nitekim Zeller ve ark.'nın kuzey ülkelerinden yaptığı yayında Norveç'te K/E oranı 1.25 iken, Danimarka'da 0.58 olduğu bildirilmiştir.¹⁶⁹ Wong ve ark.'nın çalışmasında kızlarda kronik İTP daha fazla saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise 21 (%60) erkek, 14 (%40) kız hasta vardı.

Çocukluk çağında İTP genellikle 1-4 hafta öncesinde geçirilmiş viral enfeksiyon veya aşılama sonrası ani gelişen peteşi veya purpura ile karakterizedir.⁷⁹ Bu durum trombosit yüzeyindeki antijenler ile viral veya bakteriyel antijenler arasındaki moleküler benzerlik nedeniyle gelişen çapraz reaksiyona bağlanmaktadır.^{93,170} İTP'li çocukların %45-60'ında önceden geçirilmiş viral enfeksiyon varlığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır.^{25,33,89,171,172} Bizim hastalarımızın %25,7'inde geçirilmiş enfeksiyon öyküsü bulunuyordu. Bu oranın beklenenden az olması ailelerin sosyokültürel seviyeleri ve buna bağlı olarak geçmişe yönelik öykü alınmasında yaşanan zorluğa bağlanabilir. Aşılama sonrasında 1-4 hafta içinde akut İTP gelişebilmektedir. Bu durum özellikle canlı aşılarla bağlı görülmektedir. Yapılan bir çok çalışma İTP'li hastalarda tanı öncesi (Koçak ve ark, Rajantie ve ark.) aşı hikayesi olduğunu, bununla birlikte doğal enfeksiyonların aşılarla göre İTP'ye daha sık yol açtığını ve aşı programının İTP riski

düşünülerek aksatılmaması gerektiğini bildirmiştir.^{168,172} Bizim çalışmamızda da 35 hastanın sadece 1'inde (%2,9) aşılama hikayesi mevcuttu.

Hastaların tam kan sayımı genel olarak değerlendirildiğinde beyaz küre ve absolü nötrofil sayıları çoğu hastada normal aralıktaydı. Yapılan birçok çalışmada da çoğu hastanın tam kan sayımında sadece trombositopeni saptandığı belirtilmiştir. İTP'nin en önemli laboratuvar bulgusu izole, sıklıkla şiddetli trombositopenidir.⁷ Kronik İTP'de trombosit sayısı 1000-100,000/ μ L arasında değişebilir. Tüm hastalarımızın başvuru anındaki trombosit sayıları incelendiğinde ortalama başvuru trombosit sayısı $41476 \pm 43332 \text{ } 10^3/\mu\text{L}$ olarak bulundu. Düşük trombosit sayılarına rağmen hiçbir hastada şiddetli kanama görülmedi. Bu İTP'de azalmış trombosit sayısına rağmen hemostatik olarak daha aktif genç trombositlerin kanama sıklığını azalttığına dair görüşü desteklemektedir.^{33,40}

İTP tanısı sırasında artmış megakaryosit sayısı MPV artışı ile ilişkilidir.¹⁷³ Kaito ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada İTP ile başvuran hastaların ortalama MPV değeri 10,2 olarak bulunmuştur. Diğer trombositopeni yapan hastalarda daha düşük saptamışlardır.¹⁷⁴ Bizim çalışmamızda da ortalama MPV değeri $14.6 \pm 1,85$ olarak literatüre uygun üst sınırdan tespit edildi. Çalışmamızda kontrol grubunda bakılan ortalama MPV değeri ise 8.1 ± 1.25 idi. İki grup arasında karşılaştırma yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p = 0.007$). Trombositopeniye eşlik eden diğer hematolojik verilerin İTP'de genellikle normal seyretmesi nedeniyle trombositler ve MPV ile diğer hematolojik veriler arasında bir ilişki saptanamamıştır.

İTP tedavisinin amacı, trombosit sayısını normalleştirmek yerine klinik olarak kanamayı önlemek için güvenli bir trombosit sayısı sağlamaktır.^{11,22,175,176} Uzmanlar her ne kadar zaman kaybına yol açsa ve tecrübeye dayansa da, kanaması olmayan, ya da hafif kanamalı İTP'li çocuklarda "bekle ve izle" stratejisinin güvenli bir şekilde uygulanmasını tavsiye etmektedir. Blanchetta ve Carcao tarafından yayınlanan bir çalışmada akut İTP'li çocuklarda hiçbir trombosit yükseltici tedaviye gerek duyulmaksızın 2/3 vakanın spontan remisyona girdiği bildirilmiştir.⁶⁵ Sonuç olarak, bazı hastalar nispeten sıklıkla asemptomatik kalabilirler, ancak klinik olarak anlamlı trombositopeni dönemleri geçirebilirler ve sıklıkla bir enfeksiyon tarafından tetiklenirler. Diğer hastalar, devam eden veya tekrarlayan kanama semptomlarının veya risklerinin yönetimi için sürekli veya aralıklı tedaviye ihtiyaç duyabilir.

Farmakolojik tedavi seçimi, devam eden kanama semptomları, kanama için risk faktörleri (spor veya aktif bir yaşam tarzı), eşlik eden tıbbi durumlar, ilaçlar, anksiyete, yorgunluk ve tıbbi bakıma erişim dahil olmak üzere birçok faktöre bağlıdır. Akut müdahale için ilk basamak farmakolojik seçenekler, yeni İTP tanısı konmuş hastaların ilk yönetiminde kullanılanlara benzerdir ve intravenöz immün globulin (İVİG), anti-D immünglobulin veya glukokortikoidler kullanılmaktadır. Bizim çalışmamızda da toplam hasta ve kontrol grubu değerlendirildiğinde 28 (%80) hastaya metilprednizolon, 26 (%74.3) hastaya İVİG, 29 (%82.9) hastaya deksametazon tedavisi verildi. Hastalara verilen tedavilerin etkinliği ortalama SYK aktivasyon değeri bakılarak değerlendirilmeye çalışıldı. Çalışmamızda metilprednizolon alanlarda ortalama SYK aktivasyon değeri 2.1 ± 2.9 , almayanlarda bu değer 2.4 ± 4.2 , İVİG tedavisi alan hastalarda ortalama SYK aktivasyon değeri 2.0 ± 3.0 , almayanlarda ise ortalama SYK aktivasyon değeri 2.5 ± 3.5 olarak bulundu. İlaç alanlarda SYK aktivasyon değerinin almayanlarla kıyasla düşük saptanmasına rağmen aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p = 0.595$, $p = 0.382$). İlaç tedavisi verilen hastalarda SYK aktivasyon değerinin düşük saptanması İVİG'in Fc reseptör blokajı ve inhibitör yolların aktivasyonu, metilprednizolonun da retiküloendotelial sistem hücrelerinin fagositik aktivitesini inhibe ederek, antikor kaplı trombositlerin dolaşımdan temizlenmesini yavaşlatma etkisi göstererek, SYK inhibitörleri ile benzer etki mekanizmasına sahip olmasına bağlı olduğu düşünüldü.

Çalışmamızda ayrıca deksametazon alan ve almayan hastalar da SYK aktivasyonu açısından değerlendirildi. Deksametazon alan hastaların ortalama SYK aktivasyon değeri 2.5 ± 3.3 , almayan hastaların ortalama SYK aktivasyon değeri ise 0.5 ± 0.9 olarak saptandı. İki grup arasında SYK aktivasyonu açısından istatistiksel olarak sınırda anlamlı farklılık saptandı ($p = 0.05$). Değerlendirilen sonuçlarda deksametazon alan hastaların genellikle bu tedaviyi 4 günlük kürler halinde en sık 15 günde bir almış olmaları, ara dönemlerde ilaç etkinliğinin azalabileceği ve SYK aktivasyonunun artarak rebound bir etkiyle dalak makrofajları üzerinde fagositozu arttırıcı etki gösterip hızlı trombosit yıkımı dalgalanmalarına neden olabileceği düşünüldü.

Sitozolik bir protein tirozin kinaz olan SYK öncelikle B hücreleri, monositler, makrofajlar, mast hücreleri ve nötrofiller gibi hematopoetik hücrelerde ayrıca, osteoklastlar, epitel hücreleri, fibroblastlar, hepatositler, nöronal ve vasküler endotelial

hücreler gibi hematopoetik olmayan hücrelerde de yaygın olarak eksprese edilir. SYK, çeşitli hematolojik kanserlerin, otoimmün bozuklukların ve diğer inflamatuvar durumların tedavisinde potansiyel bir hedef ve B hücresi reseptör sinyal yolunda kritik bir element olarak kabul edilmiştir. Ayrıca Fc reseptörleri ve yapışma reseptörleri gibi diğer bağışıklık reseptörlerinden sinyal iletiminde de önemli bir bileşendir. Fc reseptörleri ve B hücre reseptörleri içeren bu immünoresseptörler, alerjik ve antikor aracılıklı otoimmün hastalıklar için önemlidir ve SYK inhibisyonunun bu hastalıkların tedavisinde yararlı olabileceği ileri sürülmektedir. Klinik çalışmalarda fostamatinib (R788), entospletinib (GS-9973), serdulatinib (PRT062070) ve TAK-659 dahil olmak üzere birçok oral SYK inhibitörü değerlendirilmektedir.

Bizim çalışmada kronik İTP'li hastalarda trombositlerin dalaktaki makrofajlar tarafından fagositozunda önemli role sahip olan dalak tirozin kinaz (SYK) aktivasyonuna bakıldı. Çalışmamızda 35 hastada bakılan trombosit dışındaki hematolojik verilerle SYK aktivasyonu arasında bir ilişki bulunamadı.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunu karşılaştırdığımızda kronik İTP tanılı hasta grubunda ortalama SYK aktivasyon değeri 2.212 ± 3.14 , kontrol grubunun ortalama SYK aktivasyon değeri ise 2.19 ± 2.55 olarak saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p = 0,65$). Kontrol grubuna göre SYK değerinin hafif yüksek olması kronik İTP'li hastaların patogeneğinde SYK aktivasyonunun etkili olabileceğini göstermektedir. İTP'de trombosit yıkımına, Fc reseptörlerine bağlı trombositlerin SYK'a bağlı fagositozu aracılık ettiğinden, SYK inhibisyonu İTP'nin yönetiminde yeni bir yaklaşımı temsil edebilir.¹⁷⁷ Fostamatinib FcR aracılı sinyal transdüksiyonunu inhibe ederek ve makrofajlarla otoantikor kaplı trombositlerin fagositozu için gerekli olan hücre iskeletinin yeniden düzenlenmesini önleyerek İTP'li hastalarda trombosit yıkımını azaltan nispeten seçici bir SYK inhibitörüdür. Halen geliştirilmekte olan bir dizi başka SYK inhibitörü olsa da (örn. Entospletinib, RO9021), İTP'li hastalarda bugüne kadar sadece fostamatinib çalışılmıştır.¹⁷⁸ SYK inhibitörlerinin birçok pediatrik hastalığın tedavisinde kullanılmasına rağmen, özellikle kronik İTP'li hastalarda Fostamatinible ilgili bütün veriler ve tecrübeler erişkin hastalara ait olmaktadır. Bu nedenle çocukluk çağı immün trombositopenisinde ilgili çalışmalar bulunmamaktadır. Çünkü ilacın pediatrik hastalarda güvenirliliği ve etkisi belirlenmemiştir. Güçlü antienflamatuvar etkisi olan

Fostamatinib erişkinlerde (fostamatinib disodyum veya fostamatinib disodyum heksahidrat olarak da adlandırılır) diğer ikinci basamak tedavilere refrakter olan hastalar için başka bir seçenek olarak sunulmuştur. Fostamatinib, Nisan 2018'de ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından önceki bir tedaviye yetersiz yanıt veren yetişkinlerde kronik İTP tedavisi için onaylanmıştır. Fostamatinib dalak tirozin kinazı (SYK) inhibe eden tirozin kinaz inhibitörünün küçük molekülü bir ön ilacıdır. Fostamatinibin Fc aktive edici reseptörler ve B-hücre reseptörü yoluyla sinyal iletiminin engellenmesiyle fagositozu azaltıp otoantikör kaplı trombositlerin makrofajlar tarafından imha edilmesini engelleyerek İTP'li erişkin hastalarda trombosit sayısını arttırdığı düşünülmektedir.¹⁷⁹

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunun başlangıç ve ortalama trombosit değerleri ile SYK aktivasyonu arasında ilişkiye bakıldı. Platelet değerlerine göre üç grup şeklinde kategorize edildi. Platelet değeri <10.000 olan 1. grupta ortalama SYK aktivasyon değeri 1.64 ± 1.87 , 10.000-30.000 olan 2.grupta 1.87 ± 2.21 , >30.000 olan 3. grupta ise bu değer 2.2 ± 3.20 olarak saptandı. Hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p = 0.934$). SYK ve trombositler arasında ilişkiye dair çocuk hastalarda literatür verileri bulunamadı.

Çalışmamızda ayrıca hasta ve kontrol grubunun ortalama trombosit değerlerine de bakıldı. Platelet değeri <10.000 olan 1. grupta ortalama SYK aktivasyon değeri $5.9 \pm \dots$, 10.000-30.000 olan 2. grupta 0.39 ± 0.23 , >30.000 olan 3. grupta ise bu değer 1.79 ± 2.59 olarak saptandı. Üç grup şeklinde kategorize edilen hasta ve sağlıklı bireylerde ortalama SYK aktivasyon değeri açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p = 0.264$). PLT ortalaması < 10.000 olan tek bir hastada ortalama SYK aktivasyon değeri belirgin yüksek saptandı, ancak hasta sayısı az olduğu için anlamlı bulunmadı.

Kronik İTP'si olan 150 yetişkinde fostamatinib ile plaseboya kıyasla iki özdeş, paralel, çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü, faz 3 çalışma yapılmıştır. Analizde, fostamatinib kullanan 101 hastanın 18'inde elde edilen stabil trombosit yanıtı ve fostamatinib kullanan 101 hastanın 43'ünde elde edilen toplam trombosit yanıtı, fostamatinib ile tedavi edilen hastalarda plasebo ile tedavi edilen hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Fostamatinibde, 101 hastanın 43'ünde (% 43), plasebodaki 49 hastanın 7'si (% 14) ile karşılaştırıldığında, ilk 12 hafta içinde (stabil yanıt verenler dahil) en az bir trombosit sayısında >50.000/ μ L yanıt elde edilmiştir.

Başlangıçta daha şiddetli trombositopenisi olan hastalarda (trombosit sayısı $<15\ 000 / \mu\text{L}$), 12. ve 24. haftalarda trombosit sayısında $\geq 30\ 000 / \mu\text{L}$ 'e çıkan artış elde edilmiştir. Ayrıca, genel yanıtlar hem kanamadaki, hem de kurtarma ilacı kullanımındaki azalmayla ilişkili saptanmıştır. Bu bulgular, hastaların neredeyse yarısında fostamatinibe genel trombosit yanıtları olduğunu ve bu yanıtların kanama olaylarının azalmasına ve sadece sayısal değerlere değil, azalmış kurtarma ilacı ihtiyacına bağlı olarak klinik olarak anlamlı olduğunu göstermektedir.¹⁸⁰

Fostamatinibin İTP dışında romatoid artrit, malignitelerde de etkili olduğu gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada bir kronik lenfoid lösemi (KLL) modelinde fostamatinibin, hem normal, hem de malign B hücrelerinin erken ve geçici bir mobilizasyonunu indüklediği, ancak seçici olarak malign B hücresi popülasyonunun büyümesini inhibe ettiği bulunmuştur. Refrakter B hücreli lenfoma hastalarında faz I / II çalışmasında test edilen, klinik olarak mevcut ilk SYK inhibitörü fostamatinibdir.

Kollajen ile indüklenen artrit gibi deneysel RA modellerinde de değerlendirilmiştir. Bu modellerde, fostamatinib klinik artriti, kemik erozyonlarını, pannus oluşumunu ve sinoviti baskılamaktadır. Güçlü ve seçici bir SYK inhibitörü olan Fostamatinible tedavi edildiğinde yapılan bir çalışmada artriti olan sıçanlarda doku şişmesi, eklem boşluğu daralması, kemik erozyonu, sinovyal sıvı ve dokuya enflamatuar hücre infiltrasyonu, eklem boşluğuna inflammatuar sitokin sekresyonu, sinovyumda IL-18 birikimi ve serumda kırkırdak degradasyon ürünü birikimi dahil olmak üzere tüm artrit belirtilerini tamamen azaltmıştır. Benzer şekilde ilacın, insan sinoviyositlerinin hücre kültürü çalışmalarında güçlü bir anti-enflamatuar etkisi gösterilmiştir.¹⁸¹

Perova ve ark. dalak tirozin kinaz (SYK) aktivasyonunun, yüksek riskli (HR) B-ALL alt tiplerinin ilerlemesinde önemini bildirmişlerdir. SYK inhibitörlerinin nükseden B-ALL hastalarının sonuçlarını iyileştirebileceği düşünülmektedir.¹⁸² Yapılan bir çalışmada bu iyi prognoz B-ALL alt tipinde ilaç direncinden ve relaps oluşumundan sorumlu moleküler mekanizmalar aydınlatılmaya çalışılmış, hastalığın prognozunda SYK'nın rolü araştırılmıştır. Yapılan çalışmada 1 saatlik tedaviden sonra seçilen üç SYK inhibitörünün hepsinin SYK aktivasyonunu önemli ölçüde azaltabildiği doğrulanmıştır. Hastalar, geleneksel ALL kemoterapötikleri ile tedavi edilmiş ve hücrelerde direnç gözlenmiştir. Bu nedenle SYK inhibitörünün her biri tek başına kemoterapötiklerle (dex, AraC veya VCR) birleştirilmiş, SYK inhibisyonunun ilaç

direncini aşma potansiyeli değerlendirilmiştir. En düşük kombinasyon indeksi (Kİ) ile kanıtlanan en iyi sinerjistik etki entospletinib ile elde edilmiştir. Terapötik protokolünü en iyi şekilde taklit etmek için bir VCR-dex-AraC kokteyli (VDA) kurulmuştur. Beklendiği gibi, sadece VDA ile karşılaştırıldığında VDA+entospletinib kombinasyonu ile hücre canlılığında belirgin bir azalma gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar sayesinde 64 pediatrik *B-ALL* hastasından oluşan bir kohortta *SYK*'nın ekspresyon ve fosforilasyon seviyeleri değerlendirilmiş ve *SYK* aktivasyonunun agresif pediatrik *B-ALL* hücrelerinin çoğalmasını ve hayatta kalmasını sağlamada önemli bir rol oynadığını ve ilaç direncini tersine çevirmek için hedeflenebileceğini göstermiştir. Özellikle, *SYK* inhibisyonu, lösemi hücrelerinin nüksetme sırasında apoptozisi indüklemek için geleneksel *ALL* ilaçları ile sinerji oluşturma yeteneğiyle sonuçlanmıştır. İkinci nesil bileşik olan entospletinib, başta *KLL* olmak üzere *B* hücresi malignitelerine karşı yapılan klinik çalışmalarda umut verici sonuçlar göstermiştir.

Eltrombopag (TPO-RA) çocuklarda kronik immün trombositopeninin (İTP) tedavisi için şu anda ABD Gıda ve İlaç İdaresi onaylı bir trombopoetin reseptör agonistidir. TPO-RA, aynı zamanda c-mpl olarak da adlandırılan, megakaryosit yüzeyinde bulunan hematopoietik büyüme faktörü reseptör ailesinin bir üyesidir. Megakaryosit proliferasyonu ve farklılaşması için güçlü bir uyarı sağlamaktadır. Eltrombopag ilk olarak kronik İTP'si olan yetişkin hastalarda bir çalışmada değerlendirilmiştir. Bussel ve ark. ilk olarak dirençli kronik İTP'si olan yetişkin hastalarda eltrombopag'ın etkililiğini ve güvenliğini değerlendirmiş ve trombosit sayısında doza bağlı bir artış olduğunu göstermiştir. Bussel ve arkadaşlarının çalışması ayrıca, eltrombopag tedavisinin, eşzamanlı tedavi ihtiyacını ve kurtarma tedavilerinin kullanımını azalttığını ve ayrıca sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini iyileştirdiğini göstermiştir.¹²⁶ Yetişkinlerde sonraki faz 3 çift kör, plasebo kontrollü çalışmalar, kronik İTP'si olan hastaların çoğu için (~% 70- 80) eltrombopag'ın trombosit sayısını artırmada ve kanamayı azaltmada etkili olduğunu göstermiştir. Eltrombopag'ın etkililiği ve güvenliği, İTP'li pediatrik hastalarda PETIT çalışmalarında değerlendirilmiştir. Eltrombopag etkinliği trombosit sayı < 30.000 olan, sadece bir ilaç tedavisi alan ve 6 aydan uzun süredir İTP tanısı olan 1-17 yaş arası çocuklarda test edilmiştir. Çalışma sonucunda hastaların trombosit sayının 50.000/ μ L'e yükseldiği, kanama şiddetinin azaldığı ve İTP için eşzamanlı tedavilerin azaldığı veya kesildiği görülmüştür.¹⁸³

Bizim çalışmamızda da 20 (%57,1) hastaya Eltrombopag (Revolade) tedavisi verilmiştir. Eltrombopagin (Revolade) trombositler üzerindeki etkisini bilerek, biz de çalışmamızda dolaylı olarak İTP’li hastalarda trombositopeniye sebep olan SYK aktivasyonunu değerlendirdik. Çalışmada ilaç alan ve almayan hastalar karşılaştırıldığında Revolade alan hastaların ortalama SYK aktivasyon değeri 2.1 ± 3.2 , almayan hastaların ise ortalama SYK aktivasyon değeri 2.2 ± 3.1 olarak bulundu. İki grup karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak sınırda anlamlı farklılık saptanmıştır. ($p=0,06$) İlaç tedavisi alanlarda bu değer düşük saptanmış olup, bunun da trombosit üretimini arttırmak üzere salınan trombopoetinin TPO reseptörleri aracılığıyla üretimini arttırdığı trombositlerin yıkımını azaltmak üzere sağladığı bir mekanizmaya bağlı olabileceği düşünülmüştür. Ancak literatürde Revolade ve SYK aktivasyonu arasında ilişkiye dair bir veri bulunmamıştır.

Ayrıca çalışmamızda revolade almayan hastalar ve kontrol grubu da SYK aktivasyonu açısından değerlendirilmiştir. Hastaların ortalama SYK aktivasyon değeri 2.28 ± 3.18 , kontrol grubundaki bireylerin ortalama SYK aktivasyon değeri ise 2.19 ± 2.55 olarak bulunmuştur. Önceden de belirtildiği gibi revolade tedavisi alan hastalarda ortalama SYK aktivasyon değeri düşük saptanmıştır. Bu nedenle ilaç tedavisi almayan hastaların ortalama SYK aktivasyon değeri kontrol grubuna dahil olan sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında yüksek saptanmış, ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,775$). Bu sonuçlar revolade tedavisinin dolaylı yolla SYK aktivasyonunu baskılayabileceğini düşündürmektedir. Ancak bütün bu sonuçlarla ilgili erişkin ve çocuk hastalarda veriler bulunmamaktadır.

Sonuç olarak, SYK Fc aktive edici reseptörler ve B-hücre reseptörü yoluyla İTP’de makrofajlarda otoantikor kaplı trombositlerin fagositoz ve yıkımına sebep olmaktadır. Kullanılan SYK inhibitörlerinin de bu iletim yolunu engellemesi ile hem hematolojik maligniteler, hem de otoimmün hastalıklarda, özellikle de erişkin hastalarda umut verici sonuçlar elde edilmiştir. Biz de çalışmamızda kronik İTP’li hastalarımızda ortalama SYK aktivasyon değerine bakarak SYK aktivasyonu ile trombosit sayı ve verilen ilaç tedavisi arasında ilişkiye bakmaya çalıştık. SYK aktivasyonu İTP’li hastalarda yüksek beklenmekle birlikte çalışmamızda hasta sayısının kısıtlı olması gibi nedenlere bağlı beklenen sonuçlar elde edilememiştir. Çalışmamızda birinci basamak tedavisi alan hastaların ortalama SYK aktivasyon değeri düşük saptandı. Bu da ilaçların

SYK inhibitörleri ile benzer mekanizma üzerinden etkin olabileceğine bağlı düşünöldü. Dikkat çekici noktalardan biri, özellikle Eltrombopag alanlarda SYK aktivasyonunun azalması, ortalama trombosit değeri azaldıkça SYK aktivasyonunun hasta sayısının az olmasına rağmen arttığıının saptanması olarak özetlenebilir. Kronik İTP’li çocuk hastalarda SYK inhibitörlerinin etkinliği ve güvenilirliği tam olarak saptanamadığıından halen kullanılmamaktadır. Çocuklarda dalak tirozin kinaz ekspresyonu ve İTP arasındaki ilişkiye yönelik daha geniş vaka serilerinde yapılacak olan çalışmalar İTP patofizyolojisi ve yeni tedavi arayışları açısından katkı sağlayabilir.

Kısıtlılıklar

Bu çalışmanın çeşitli kısıtlı yönleri bulunmaktadır. Araştırma tek merkezde belirli bir zaman aralığında takip edilen hastaların katılımıyla gerçekleştirildiğı için genellenebilirliği sınırlıdır. Hastaların tanı tarihlerinin farklı olması nedeniyle, tanı anından çalışmanın yapıldığı zamana kadar geçen süre her hasta için farklıdır. Bu nedenle hastaların ilaç kullanma ve takip süreleri belirli gruplar arasında birbirinden farklı olmuş ve sonuçları etkilemiş olabilir. Ayrıca beklenen sonuçların elde edilememesi prospektif çalışma olarak hasta sayının az olmasına bağlanabilir.

6. SONUÇLAR

1. Toplam 50 olgu çalışmaya dahil edildi. Olguların 35'ini kronik immün trombositopeni nedeniyle hastanemiz Çocuk Hematoloji poliklinik ve servislerde tedavi almış hasta çocuklar oluşturdu. Kontrol grubu olarak herhangi bir hematoloji hastalığı olmayan 15 çocuk çalışmaya alındı.
2. Kronik İTP'li hastaların yaş ortalaması $9,1\pm4,17$ yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması $8,45\pm5,08$ yıl idi. Çalışmaya alınan çocuk hastaların 14' ü (%40) kız, 21'i (%60) erkek, kontrol grubunun 7'si (%46,7) kız, 8'i (%53,3) erkekti. Yaş ortalamaları, cinsiyet dağılımına göre gruplar karşılaştırıldığında; gruplar arasında yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi (sırasıyla $p=0,604$, $p=0,90$).
3. Hastaların 9'unda (%25,7) başvurudan 1-4 hafta önce geçirilmiş enfeksiyon ve sadece 1 hastada (%2,9) aşılama öyküsü vardı. ANA negatif olan hastalarda ortalama SYK aktivasyon değeri 2.21 ± 3.14 , Anti-dsDNA negatif olanlarda 2.27 ± 3.17 , Antikardiyolipin M negatif olanlarda 2.2 ± 3.19 , Antikardiyolipin M pozitif olanlarda 2.35 ± 3.18 , Antikardiyolipin G negatif olanlarda ise bu değer 2.14 ± 3.16 saptandı. Bakılan hastaların hiç birinde ANA pozitifliği saptanmadı. Viral seroloji değerlendirilmesinde pozitif saptanan hastaların bakılan hasta sayısına oranları ise EBV IgG 11/35 (%31,4), Toxoplasma IgG 1/35 (%2,9), Rubella IgG 1/35 (%2,9) şeklindeydi. Taranan hastalarda EBV IgM, Toxoplasma M, Rubella M ve Herpes pozitifliği saptanmadı.
4. Her iki grup (hasta ve kontrol) arasında hematolojik veriler değerlendirildiğinde ortalama trombosit değeri haricindeki değerler arasında (WBC, ANS, HCT) istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Ortalama trombosit değeri (MPV) hasta grubunda kontrol gruba kıyasla yüksek bulundu (14.6 ± 18.5).
5. Hasta grubunda tanı anındaki nötrofil ile beyaz küre arasında korelasyon analizi yapıldığında pozitif korelasyon saptandı ($r = 0.526$, $p= 0.001$). Ayrıca tanı anındaki trombosit ve nötrofil sayıları arasında zayıf –pozitif korelasyon saptandı ($r = 0.391$, $p=0.024$).

6. Hastaların SYK aktivasyon değeri 2.2 ± 3.14 , kontrol grubunun ise SYK aktivasyon değeri ise 2.1 ± 2.55 idi. Hasta ve kontrol grubunun SYK aktivasyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. ($p=0.65$)
7. Başlangıç trombosit (PLT) değerleri kategorize edilerek ortalama SYK aktivasyon değeri ile karşılaştırıldığında <10.000 , $10.000-30.000$ ve >30.000 olan PLT sayısına sahip kontrol ve hasta grubundaki bireylerin ortalama SYK aktivasyon değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut değildi. ($p=0.934$)
8. Kontrol ve hasta grubunun ortalama PLT değerleri ortalama SYK aktivasyon değeri ile karşılaştırıldığında her ne kadar gruplar (3 grupta kategorize edildi) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmasa da ($p=0.264$) <10.000 PLT ortalaması olan tek bir hastada ortalama SYK aktivasyon değeri belirgin yüksek saptandı, ancak hasta sayısı kısıtlı olduğu için anlamlı kabul edilmedi.
9. Hastaların tedavilerine göre ortalama SYK aktivasyon değerleri karşılaştırıldığında metilprednizolon, İVİG tedavisi alan ve almayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.595$, $p=0.382$). Ancak deksametazon alan ve almayan hastalar arasında ortalama SYK aktivasyon değeri açısından istatistiksel olarak sınırda anlamlı farklılık saptandı ($p=0.05$). Bu da deksametazonun 15 günlük kürler şeklinde verilmesi ve kesildiği zaman SYK aktivasyonunun artarak rebound etkiyle dalak makrofajları üzerinde fagositozu artırıcı etki gösterip hızlı trombosit yıkımına neden olabileceğine bağlı düşünüldü.
10. Trombopoetin reseptör agonistlerinden (TPO-RA) olan Eltrombopag tedavisi alan hastalarla almayan hastalar ortalama SYK aktivasyon değerleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak sınırda anlamlı farklılık saptandı. ($p=0.06$) Bu da ilacın trombositlerin yıkımını azaltmak üzere sağladığı bir mekanizmaya bağlı olabileceği düşünüldü.
11. Eltrombopag (Revolade) almayan hastaların ortalama SYK aktivasyon değeri kontrol grubla karşılaştırıldığında yüksek bulunsada (2.28 ± 3.18), istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.775$).

7. KAYNAKÇA

1. **Imbach PA, Kuhne T, Hollander G.** İmmünologic aspects in the patogenesis and treatment of immune thrombocytopenic purpura in children, *Curr Opin Pediatr*, **2005**; 9(1):35-40.
2. **Scott JP, Montgomery RR.** Platelet and Blood Vessel Disorders In: Behrman RE, Kliegman RM, Stanton BF, Scor NF, St Geme JW Nelson Textbook of Pediatrics 19th Edition WB Saunders Company, Philadelphia, **2011**:1714-1604.
3. **George JN, Rizvi MA.** Thrombocytopenia In: William's Hematology Beutler E, Coller BS, Linchtron MA, Kipps TJ, editors 6th edition International, USA, **2001**:1495-1539.
4. **Cines DB, Blanchette VS.** Immune thrombocytopenic purpura, *N Engl J Med*, **2002**; 346:995-1008.
5. **Erkurt MA, Kaya E, Berber I, Koroglu M, Kuku I.** Immune Thrombocytopenia in adults: review article. *Journal of Hematology*. **2012**; 1(3):44-53.
6. **Devecioğlu Ö.** Kanama ve pıhtılaşma bozuklukları. Trombositopenik purpuralar. Editörler: Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri 3. baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, **2002**:1078-1084.
7. **Wilson DB.** Acquired Platelet Defects. Immun thrombocytopenic purpura. In: Nathan DG, Orkin SH, Gingsburg D, Look TA, eds. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 6.th edit. W.B Saunders Company, Philadelphia, **2009**:1557-1590.
8. **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. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. **2007**; 29(2):95-100.
9. **Taub JW, Warriar I, Holtkamp C, Beardsley DS, Lusher JM.** Characterization of autoantibodies against the platelet glycoprotein antigens IIb/IIIa in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura In: *Am J Hematol*, **1995**; 48:104-107.
10. **He R, Reid DM, Jones CE, Shulman NR.** Spectrum of Ig classes, specificities and titers of serum anti glycoproteins in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura, *Blood*, **1994**; 83:1024-1032.
11. **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.

12. **Freedman J.** ITP: An overview of the conference and future directions with an abbreviated ITP history. *J Pediatr Hematol Oncol.* **2003**; 25:77-84.
13. **Blanchette M, Freedman J.** The history of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Transfus Sci.* **1998**; 19:231-6.
14. **Harrington W, Minnich V.** Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura. *J Lab Clin Med.* **1951**; 38:1-10.
15. **Paul Gottlieb Werlhof (1699-1767).** Thrombocytopenic purpura. *JAMA.* **1968**; 206:2892.
16. **Evans RS, Takahashi K, Duane RT, Payne R, Liu C.** Primary thrombocytopenic purpura and acquired hemolytic anemia: Evidence for a common etiology. *Arch Int Med.* **1951**; 87:48-65.
17. **Shulman NR, Marder VJ, Weinrach RS.** Similarities between known antiplatelet antibodies and the factor responsible for thrombocytopenia in idiopathic purpura: physiologic, serologic and isotopic studies. *Ann NY Acad Sci.* **1965**; 124:4.
18. **Van Leeuwen EF, van der Von JTH, Engelfriet CP, Von dem Borne AE.** Specificity of autoantibodies in autoimmune thrombocytopenia. *Blood.* **1982**; 59:23-6.
19. **Van Leeuwen EF, Helmerhorst FM, Engelfriet CP, Von dem Borne AE.** Maternal autoimmune thrombocytopenia and the newborn. *Br Med J (Clin Res. Ed).* **1981**; 283:104.
20. Türk Hematoloji Derneği, Ulusal Tedavi Rehberi 2011, Bölüm 3. İmmün Trombositopeni Tanı ve Tedavi Klavuzu
21. **Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al.** International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* **2010**; 115:168-86.
22. **Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L, Crowther MA.** The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*, **2011**; 117:4190-207.
23. **D’Orazio JA, Neely J, Farhoudi N.** ITP in children: pathophysiology and current treatment approaches. *J Pediatr Hematol Oncol.* **2013**; 35(1):1.

24. **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.
25. **Kuhne T, Imbach P, Bolton-Maggs PH, Berchtold W, Blanchette V, Buchanan GR.** Newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood: an observational study. *Lancet*, **2001**; 358(9299):2122-5.
26. **D’Orazio JA, Neely J, Farhoudi N.** ITP in children: pathophysiology and current treatment approaches. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology.* **2013**; 35(1):1-13.
27. **Reese JA, Nguyen LP, Buchanan GR, Curtis BR, Terrell DR, Vesely SK, et al.** Drug-induced thrombocytopenia in children. *Pediatr Blood Cancer* **2013**; 60(12):1975-81.
28. **Cecinati V, Principi N, Brescia L, Giordano P, Esposito S.** Vaccine administration and the development of immune thrombocytopenic purpura in children. *Hum Vaccin Immunother*, **2013**; 9(5):1158-62.
29. **Sutor AH, Harms A, Kaufmehl K.** Acute immune thrombocytopenia (ITP) in childhood: retrospective and prospective survey in Germany. *Semin Thromb Hemost*, **2001**; 27(3):253-67.
30. **Donato H, Picon A, Martinez M, Rapetti MC, Rosso A, Gomez S, et al.** Demographic data, natural history, and prognostic factors of idiopathic thrombocytopenic purpura in children: a multicentered study from Argentina. *Pediatr Blood Cancer*, **2009**; 52(4):491-6.
31. **Fogarty PF, Segal JB.** The epidemiology of immune thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Hematol*, **2007**; 14(5):515-9.
32. **Yong M, Schoonen WM, Li L, Kanas G, Coalson J, Mowat F, et al.** Epidemiology of paediatric immune thrombocytopenia in the General Practice Research Database. *Br J Haematol*, **2010**; 149(6):855-64.
33. **Kuhne T, Buchanan GR, Zimmerman S, Michaels LA, Kohan R, Berchtold W, et al.** A prospective comparative study of 2540 infants and children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) from the Intercontinental Childhood ITP Study Group. *J Pediatr* **2003**; 143(5):605-8.
34. **Smalisz-Skrzypczyk K, Romiszewski M, Matysiak M, Demkow U, Pawelec K.** The Influence of Primary Cytomegalovirus or Epstein-Barr Virus Infection on the Course of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *Adv Exp Med Biol*, **2016**; 878:83-8.

35. **Marta GN, de Campos FPF.** Immune thrombocytopenia and autoimmune thyroid disease: a controversial overlap. *Autops Case Rep*, **2015**; 5(2):45.
36. **Li P, Huang P, Yang Y, Hao M, Peng H, Li F.** Updated understanding of autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS). *Clin Rev Allergy Immunol*, **2016**; 50(1):55-63.
37. **Stern M, Buser AS, Lohri A, Tichelli A, Nissen-Druey C.** Autoimmunity and malignancy in hematology--more than an association. *Crit Rev Oncol Hematol*, **2007**; 63(2):100-10.
38. **Balduini CL, Savoia A.** Genetics of familial forms of thrombocytopenia. *Hum Genet*, **2012**; 131(12):1821-32.
39. **Tan GC, Stalling M, Dennis G, Nunez M, Kahwash SB.** Pseudothrombocytopenia due to Platelet Clumping: A Case Report and Brief Review of the Literature. *Case Rep Hematol*, **2016**; 303-6476.
40. Acquired Platelet Defects. Nathan and Oski (eds) *Haematology of Infancy and Childhood*, Sixth Edition. Saunders Company, Philadelphia, **2003**:1597-1630.
41. **Imbach P.** Immune thrombocytopenic purpura. In: Lilleyman J, Hann I and Blanchette V, (eds). *Pediatric Hematology*. Second edition, London: Churchill Livingstone, Harcourt publishers limited, **1999**:437-453.
42. **Kashiwagi H, Tomiyama Y.** Pathophysiology and management of primary immune thrombocytopenia. *International Journal of Hematology*. **2013**; 98(1):24-33.
43. **Kalpatthi R, Bussel JB.** Diagnosis, pathophysiology and management of children with refractory immune thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Pediatr*. **2008**; 20:8-16.
44. **Blanchette V, Bolton-Maggs P.** Childhood immune thrombocytopenic purpura: diagnosis and management. *Pediatr Clin North Am*. **2008**; 55:393-420.
45. **McMillan R.** The pathogenesis of chronic immune thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol*. **2007**; 44:3-11.
46. **Dixon RH, Rosse WF.** Platelet antibody in autoimmune thrombocytopenia. *Br J Hem*. **1975**; 31:129-134.
47. **McMillan R, Tani P, Millard F, Berchtold P, Renshaw L, Woods VL.** Platelet associated and plasma anti-glycoprotein autoantibodies in chronic ITP. *Blood*, **1987**; 70:1040-5.

48. **Woods VL, Kurata Y, Montgomery RR, Tani P, Mason D, Oh EH, McMillan R.** Autoantibodies against platelet glycoprotein Ib in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood*, **1984**; 64:156-60.
49. **Szatkowski NS, Kunicki TJ, Aster RH.** Identification of glycoprotein Ib as a target for autoantibody in idiopathic (autoimmune) thrombocytopenic purpura. *Blood*, **1986**; 67:310-5.
50. **He R, Reid DM, Jones CE, Shulman NR.** Extracellular epitopes of platelet glycoprotein Ib alpha reactive with serum antibodies from patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*, **1995**; 86:3789-96.
51. **Atabay B.** Immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura: pathophysiology, diagnosis and treatment. *SSK Tepecik Hast Derg.* **2003**; 13:63-74.
52. **Koerner TA, Weinfeld HM, Bullard LS, Williams LC.** Antibodies against platelet glycosphingolipids: detection in serum by quantitative HPTLC-autoradiography and association with autoimmune and alloimmune processes, *Blood* **1989**; 74:274-84.
53. **Aziza T, Corina E.** Treatment of Immune Thrombocytopenic Purpura in Children. *Pediatr Drugs.* **2005**; 7(5):325-336.
54. **Van der Harst D, de Jong D, Limpens J, Kluin PM, Rozier Y, van Ommen GJ, Brand A.** Clonal B-cell populations in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood.* **1990**; 76: 2321-2326.
55. **Roark JH, Bussel JB, Cines DB, Siegel DL.** Genetic analysis of autoantibodies in idiopathic thrombocytopenic purpura reveals evidence of clonal expansion and somatic mutation. *Blood.* **2002**; 100:1388-1398.
56. **Mosmann TR, Cerwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL.** Two types of murine hepler T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol.* **1986**; 136:2347-2357.
57. **Mosmann TR, Schumacher JH, Street N, et al.** Diversity of cytokine synthesis and function of mouse CD⁺ T cells. *Immuol Rev.* **1991**; 123:209-229.
58. **Romagnani S.** Human TH1 and TH2 subsets: doubt no more. *Immunol Today.* **1991**; 12:256-257.
59. **Semple JW.** Immune pathophysiology of auto-immune thrombocytopenic purpura. *Blood Reviews.* **2002**; 16(1):9-12.

60. **Cooper N, Bussel J.** The pathogenesis of immune thrombocytopaenic purpura. *British Journal of Haematology*. **2006**; 133(4):364-74.
61. **Wang T, Zhao H, Ren H, Guo J, Xu M, Yang R, et al.** Type 1 and type 2 T-cell profiles in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologica*. **2005**; 90(7):914-23.
62. **Panitsas FP, Theodoropoulou M, Kouraklis A, Karakantza M, Theodorou GL, Zoumbos NC, et al.** Adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) is the manifestation of a type-1 polarized immune response. *Blood*. **2004**; 103(7):2645-7.
63. **Olsson B, Andersson PO, Jernas M, et al.** T-cell-mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Nat Med*. **2003**; 9:1123-1124.
64. **Semple JW, Milev Y, Cosgrave D, Mody M, Hornstein A, Blanchette V, Freedman J.** Differences in serum cytokine levels in acute and chronic autoimmune thrombocytopenic purpura: relationship to platelet phenotype and antiplatelet T-cell reactivity. *Blood*. **1996**; 87:4245-4254.
65. **Blanchette V, Carcao M.** Approach to the investigation and management of immune thrombocytopenic purpura in children. *Semin Hematol*, **2000**; 37:299- 314.
66. **Asahi A, Nishimoto T, Okazaki Y, Suzuki H, Masaoka T, Kawakami Y, et al.** Helicobacter pylori eradication shifts monocyte Fc gamma receptor balance toward inhibitory Fc gamma R IIB in immune thrombocytopenic purpura patients. *The Journal of Clinical Investigation*. **2008**; 118(8):2939-49.
67. **Sakakura M, Wada H, Tawara I, Nobori T, Sugiyama T, Sagawa N, et al.** Reduced CD4+ CD25+ T cells in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Thrombosis Research*. **2007**; 120(2):187-93.
68. **Hu Y, Ma DX, Shan NN, Zhu YY, Liu XG, Zhang L, et al.** Increased number of Tc17 and correlation with Th17 cells in patients with immune thrombocytopenia. **2011**; 6(10):265-7.
69. **Harker LA.** Thrombokinetis in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. **1970**; 19:95-104.
70. **Branchhög I, Kutti J, Weinfeld A.** Platelet survival and platelet production in idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Br J Haematol*. **1974**; 27:127-143.
71. **McMillan R, Luiken GA, Levy R, Yelenosky R, Longmire RL.** Antibody against megakaryocytes in idiopathic thrombocytopenic purpura. *JAMA* **1978**; 239:2460-2462.

72. **Stahl CP, Zucker-Franklin D, McDonald TP.** Incomplete antigenic cross-reactivity between platelets and megakaryocytes: relevance to ITP. *Blood*. **1986**; 67:421-428.
73. **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**; 103:1364-1369.
74. **Chang M, Nakagawa PA, Williams SA, Schwartz MR, Imfeld KL, Buzby JS, Nugent DJ.** Immune thrombocytopenic purpura (ITP) plasma and purified ITP monoclonal autoantibodies inhibit megakaryocytopoiesis in vitro. *Blood*, **2003**; 102:887-95.
75. **Houwerzijl EJ, Blom NR, van der Want JJ, Esselink MT, Koornstra JJ, Smit JW, Louwes H, Vellenga E, de Wolf JT.** Ultrastructural study shows morphologic features of apoptosis and para-apoptosis in megakaryocytes from patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*, **2004**; 103:500-6.
76. **Stasi R, Evangelista ML, Stipa E, Buccisano F, Venditti A, Amadori S.** Idiopathic thrombocytopenic purpura: current concepts in pathophysiology and management. *Thromb Haemost*. **2008**; 99:4-13.
77. **Santoso S, Kalb R, Kiefel V, Mueller-Eckhardt C.** The presence of messenger RNA for HLA class I in human platelets and its capability for protein biosynthesis, *Br J Haematol*, **1993**; 84:451-456.
78. **Liu Xg, Ma Sh, Sun JZ, Ren J, Shi Y, Sun L, et al.** High-dose dexamethasone shifts the balance of stimulatory and inhibitory Fcγ receptors on monocytes in patients with primary immune thrombocytopenia, *Blood*, **2011**; 117:2061-2069.
79. **Gianani R, Sarvetnick N.** Viruses, cytokines, antigens and autoimmunity, *Proc Natl Acad Sci*, **1996**; 93.
80. **Foster CB, Zhu S, Erichsen HC, Lehrnbecher T, Hart ES, Choi E, et al.** Early Chronic ITP Study Group. Polymorphisms in inflammatory cytokines and Fcγ receptors in childhood chronic immune thrombocytopenic purpura: a pilot study. *Br J Haematol*, **2001**; 113:596-599.
81. **Fujimoto TT, Inoue M, Shimomura T, Fujimura K.** Involvement of Fc γ receptor polymorphism in the therapeutic response of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*, **2001**; 115:125-130.

82. **Cooper N, Heddle NM, Haas M, Reid ME, Lesser ML, Fleit HB, Woloski BM, Bussel JB.** Intravenous (IV) anti-D and IV immunoglobulin achieve acute platelet increases by different mechanisms: modulation of cytokine and platelet responses to IV anti-D by FcγRIIIa and FcγRIIIa polymorphisms. *Br J Haematol*, **2004**; 124:511-518.

83. **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**; 121:506-512.

84. **Stasi R, Sarpatwari A, Segal JB, Osborn J, Evangelista ML, Cooper N, Provan D, Newland A, Amadori S, Bussel JB.** Effects of eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. *Blood*, **2009**; 113:1231-1240.

85. **Takahashi T, Yujiri T, Shinohara K, Inoue Y, Sato Y, Fujii Y, et al.** Molecular mimicry by *Helicobacter pylori* CagA protein may be involved in the pathogenesis of *H. pylori*-associated chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*, **2004**; 124:91-96.

86. **Paziak-domanska B, Chmiela M, Jarosinska A, Rudnicka W.** Potential role of CagA in the inhibition of T cell reactivity in *Helicobacter Pylori* infections. *Cell. Immunol* **2000**; 202:136-139.

87. **Semple JW, Aslam R, Kim M, Speck ER, Freedman J.** Platelet-bound lipopolysaccharide enhances Fc receptor-mediated phagocytosis of IgG opsonized platelets. *Blood*, **2007**; 109:4803-4805.

88. **Kühne T, Michaels LA.** *Helicobacter pylori* in children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: are the obstacles in the way typical in pediatric hematology? *J Pediatr Hematol Oncol* **2008**; 30:2-3.

89. **Watts RG.** Idiopathic thrombocytopenic purpura: a 10-year natural history study at the children's hospital of Alabama. *Clin Pediatr (Phila)*. **2004**; 43:691-702.

90. **Di Paola J, Buchanan G.** Immune thrombocytopenic purpura. *Pediatr Clin N Am*. **2002**; 49:911-928.

91. **Farrington P, Pugh S, Colville A, et al.** A new method for acute surveillance of adverse events from diphtheria/tetanus/pertussis and measles/mumps. *Lancet*. **1995**; 345:567-69.

92. **Lilleyman JS.** Intracranial haemorrhage in idiopathic thrombocytopenic purpura. Paediatric Haematology Forum of the British Society for Haematology. *Arch Dis Child*, **1994**; 71:251-253.

93. **Segel GB, Feig SA.** Controversies in the diagnosis and management of childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *Pediatr Blood Cancer.* **2009;** 53:318-324.
94. **Cines DB, Bussel JB.** How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood,* **2005;** 106:2244-51.
95. **Chu YW, Korb J, Sakamoto KM.** Idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Rev,* **2000;** 21:95-104.
96. **Montgomery RR, Scott JP.** Hemorrhagic and thrombotic diseases. Idiopathic thrombocytopenic purpura. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 17.th edit. WB Saunders company, Philadelphia, **2004;**1670-1671.
97. **Braester A.** Pseudothrombocytopenia as a pitfall in the treatment of essential thrombocythemia. *Eur J Haematol.* **2003;** 70:251-2.
98. **Payne BA, Pierre RV.** Pseudothrombocytopenia: a laboratory artifact with potentially serious consequences. *Mayo Clin Proc.* **1984;** 59:123-9.
99. **Çetin M.** Kanama diyatezi düşünülen hastaya yaklaşım. *Katkı Pediatri Dergisi.* **1995;** 795-822.
100. **Drachman JG.** Inherited thrombocytopenia: when a low platelet count does not mean ITP. *Blood,* **2004;** 103:390-398.
101. **Aslan D, Yetkin S.** Otoimmünite. İmmün trombositopeni. *Katkı Pediatri Dergisi.* **2002;** 23:343-357.
102. Guidelines for the Investigation and Management of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in Adults, Children and in Pregnancy. Blackwell Publishing Ltd, *Br J Haematol* **2003;** 120:574-96.
103. British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol* **2003;** 120:574-596.
104. **Kenet G, Lubetsky A, Shenkman B, et al.** Cone and platelet analyser (CPA): A new test for the prediction of bleeding among thrombocytopenic patients. *Br J Haematol,* **1998;** 101:255-9.
105. **Ertuğrul T.** İdiopatik trombositopenik purpura In:Neyzi O, Pediatri 3 baskı Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, **2002;**1078-1084.

106. **Osborn LM, DeWitt TG, First LR, Zenel JA.** Trombosit Hastalıkları In: Osborn Pediatri Çev ed Yurdakök M Güneş Kitapevi, İstanbul, **2007**:698-704.
107. **Demircioğlu F, Saygı M, Yılmaz S, Oren H, Irken G.** Clinical features, treatment responses and outcome of children with idiopathic thrombocytopenic purpura, *Pediatr Hematol Oncol*, **2009**; 26:526-532.
108. **Butros LJ, Bussel JB.** Intracranial hemorrhage in immune thrombocytopenic purpura: a retrospective analysis. *J Pediatr Hematol Oncol*, **2003**; 25:660-664.
109. **Irken G, Karabent A, Ozsoylu S.** High-dose intravenous methylprednisolone for acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura, *Eur J Haematol*, **1989**; 42:431-435.
110. **Lanzkowsky P.** Disorders of Platelets. Manual of Pediatric Hematology and Oncology, Fourth Edition. Elsevier Inc, **2005**:250-263.
111. **Sartorius JA.** Steroid treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura in children. Preliminary results of a randomized cooperative study. *Am J Pediatr Hematol Oncol*, **1984**; 6:165-169.
112. **Buchanan GR, Holtkamp CA.** Prednisone therapy for children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura. A randomized clinical trial. *Am J Pediatr Hematol Oncol*, **1984**; 6:355-361.
113. **Ozsoylu S, Sayli TR, Oztürk G.** Oral megadose methylprednisolone versus intravenous immunoglobulin for acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura, *Pediatr Hematol Oncol*, **1993**; 10:317-321.
114. **Ozsoylu S.** High dose intravenous methylprednisolone for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura, *Acta Haematol*, **1989**; 81:112-113.
115. **Provan D, Newland AC.** Primary immune thrombocytopenia In: Postgraduate Haematology Hoffbrand AV, Catovsky D, Tuddenham E, Green AR 6th Edition Wiley-Blackell, London, **2011**:928-939.
116. **Imbach P, Wagner HP, Berchtold W, Gaedicke G, Hirt A, Joller P, MuellerEckhardt C, Müller B, Rossi E, Barandun S.** Intravenous immunoglobulin versus oral corticosteroids in acute immune thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet*, **1985**; 2:464-468.
117. **Scaradavou A, Woo B, Woloski BM, Cunningham-Rundles S, Ettinger LJ, Aledort LM, et al.** Intravenous anti-D treatment of immune thrombocytopenic purpura, *Blood*, **1997**; 89:2689-2700.

118. **Tarantino MD, Young G, Bertolone SJ, Kalinyak KA, Shafer FE, Kulkarni R, et al.** Acute İTP Study Group Single dose of anti-D immune globulin is as effective as intravenous immune globulin at rapidly raising the platelet count in newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura in children, *J Pediatr*, **2006**; 148:489-494.
119. **Panepinto JA, Brousse DC.** Acute idiopathic thrombocytopenic purpura of childhood-diagnosis and therapy, *Pediatric Emergency Care*, **2005**; 21:691-695.
120. **Blanchette VS, Luke B, Andrew M, et al.** A prospective, randomized trial of highdose intravenous gammaglobulin G therapy, oral prednisone therapy and no therapy in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *J Pediatr*. **1993**; 123:989-95.
121. **Blanchette V, Imbach P, Andrew M, et al.** Randomized trial of intravenous immunoglobulin G, intravenous anti-D and oral prednisone in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *Lancet*. **1994**; 344:703-7.
122. **Bussel JB, Kimberly RP, Inman RD, Schulman I, Cunningham-Rundles C, Cheung N, Smithwick EM, O'Malley J, Barandun S, Hilgartner MW.** Intravenous gammaglobulin treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*, **1983**; 62:480-486.
123. **Becker T, Küenzlen E, Salama A, Mertens R, Kiefel V, Weiss H, Lampert F, Gaedicke G, Mueller-Eckhardt C.** Treatment of childhood idiopathic thrombocytopenic purpura with Rhesus antibodies (anti-D). *Eur J Pediatr*, **1986**; 145:166-169.
124. **Pizzuto J, Ambriz R.** Therapeutic experience on 934 adults with idiopathic thrombocytopenic purpura: Multicentric Trial of the Cooperative Latin American group on Hemostasis and Thrombosis. *Blood*, **1984**; 64:1179-1183.
125. **Calpin C, Dick P, Poon A, Feldman W.** Is bone marrow aspiration needed in acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura to rule out leukemia? *Arch Pediatr Adolesc Med*, **1998**; 152:345-347.
126. **Bussel JB, Provan D, Shamsi T, Cheng G, Psaila B, Kovaleva L, et al.** Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial, *Lancet*, **2009**; 373:641-648.
127. **Bruton LL, Lazo JS, Parker KL.** Goodman and Gilman, Tedavinin Farmakolojik Temeli, Nobel Tıp Kitapevleri, **2009**:1366.
128. **Mócsai A, Ruland J, Tybulewicz VL.** The SYK tyrosine kinase: a crucial player in diverse biological functions. *Nat Rev Immunol*, **2010**; 10(6):387-402.

129. **Arora A, Scholar EM.** Role of tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy. *J Pharmacol Exp Ther*, **2005**; 315(3):971-9.
130. **Cheng H, Force T.** Why do kinase inhibitors cause cardiotoxicity and what can be done about it? *Prog Cardiovasc Dis*, **2010**; 53(2):114-20.
131. **Waldburger JM, Firestein GS.** Garden of therapeutic delights: new targets in rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther*, **2009**; 11(1):206.
132. **Pawson T.** Regulation and targets of receptor tyrosine kinases. *Eur J Cancer*. **2002**; 38(5):3-10.
133. **Liu SF, Malik AB.** NF- κ B activation as a pathologic mechanism of septic shock and inflammation. *Am. J. Physiol*, **2006**; 290:622-45.
134. **Heldin CH.** Dimerization of cell surface receptors in signal transduction. *Cell*, **1995**; 80(2):213-23.
135. **Arteaga CL, Johnson DH.** Tyrosine kinase inhibitors-ZD1839 (Iressa). *Curr Opin Oncol*, **2001**; 13(6):491-8.
136. **Chan AC, Iwashima M, Turck CW, Weiss A.** ZAP-70: a 70 kd protein-tyrosine kinase that associates with the TCR zeta chain. *Cell*, **1992**; 71(4):649-62.
137. **Taniguchi T, Kobayashi T, Kondo J, Takahashi K, Nakamura H, Suzuki J, Nagai K, Yamada T, Nakamura S, Yamamura H.** Molecular cloning of a porcine gene syk that encodes a 72-kDa protein-tyrosine kinase showing high susceptibility to proteolysis. *J Biol Chem*, **1991**; 266(24):15790-6.
138. **Sada K, Takano T, Yanagi S, Yamamura H.** Structure and function of Syk protein-tyrosine kinase. *J Biochem*, **2001**; 130(2):177-86.
139. **Riccaboni M, Bianchi I, Petrillo P.** Spleen tyrosine kinases: biology, therapeutic targets and drugs. *Dru Discov Today*, **2010**; 15(13-14):517-30.
140. **Pamuk ON, Tsokos GC.** Spleen tyrosine kinase inhibition in the treatment of autoimmune, allergic and autoinflammatory diseases. *Arthritis Res Ther*, **2010**; 12(6):222.
141. **Tohyama Y, Yamamura H.** Protein tyrosine kinase, syk: a key player in phagocytic cells. *J Biochem*, **2009**; 145(3):267-73.

142. **Zarbock A, Ley K.** Protein tyrosine kinases in neutrophil activation and recruitment. *Arch Biochem Biophys*, **2011**; 510(2):112-9.
143. **Yanagi S, Inatome R, Takano T, Yamamura H.** Syk expression and novel function in a wide variety of tissues. *Biochem Biophys Res Commun*, **2001**; 288(3):495-8.
144. **Geahlen RL.** Syk and pTyr'd: Signaling through the B cell antigen receptor. *Biochim Biophys Acta*, **2009**; 1793(7):1115-27.
145. **Kulathu Y, Grothe G, Reth M.** Autoinhibition and adapter function of Syk. *Immunol Rev*, **2009**; 232(1):286-99.
146. **Flück M, Zürcher G, Andres AC, Ziemiecki A.** Molecular characterization of the murine syk protein tyrosine kinase cDNA, transcripts and protein. *Biochem Biophys Res Commun*, **1995**; 213(1):273-81.
147. **Tohyama Y, Yamamura H.** Complement-mediated phagocytosis--the role of Syk. *IUBMB Life*, **2006**; 58(5-6):304-8.
148. **Malemud CJ.** The discovery of novel experimental therapies for inflammatory arthritis. *Mediators Inflamm*, **2009**; 2009:698-769.
149. **Chan AC, van Oers NS, Tran A, Turka L, Law CL, Ryan JC, Clark EA, Weiss A.** Differential expression of ZAP-70 and Syk protein tyrosine kinases, and the role of this family of protein tyrosine kinases in TCR signaling. *J Immunol*, **1994**; 152(10):4758-66.
150. **Takata M, Sabe H, Hata A, Inazu T, Homma Y, Nukada T, Yamamura H, Kurosaki T.** Tyrosine kinases Lyn and Syk regulate B cell receptor-coupled Ca²⁺ mobilization through distinct pathways. *EMBO J*, **1994**; 13(6):1341-9.
151. **Ulanova M, Duta F, Puttagunta L, Schreiber AD, Befus AD.** Spleen tyrosine kinase (Syk) as a novel target for allergic asthma and rhinitis. *Expert Opin Ther Targets*, **2005**; 9(5):901-21.
152. **Cox D, Greenberg S.** Phagocytic signaling strategies: Fc(gamma)receptor-mediated phagocytosis as a model system. *Semin Immunol*, **2001**; 13(6):339-45.
153. **Lee JH, Kim YM, Kim NW, Kim JW, Her E, Kim BK, Kim JH, Ryu SH, Park JW, Seo DW, Han JW, Beaven MA, Choi WS.** Phospholipase D2 acts as an essential adaptor protein in the activation of Syk in antigen-stimulated mast cells. *Blood*, **2006**; 108(3):956-64.

154. **Coopman PJ, Mueller SC.** The Syk tyrosine kinase: a new negative regulator in tumor growth and progression. *Cancer Lett*, **2006**; 241(2):159-73.
155. **Xie HZ, Li LL, Ren JX, Zou J, Yang L, Wei YQ, Yang SY.** Pharmacophore modeling study based on known spleen tyrosine kinase inhibitors together with virtual screening for identifying novel inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett*, **2009**; 19(7):1944-9.
156. **Chen L, Monti S, Juszczynski P, Daley J, Chen W, Witzig TE, Habermann TM, Kutok JL, Shipp MA.** SYK-dependent tonic B-cell receptor signaling is a rational treatment target in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*, **2008**; 111(4):2230-7.
157. **Cha HS, Boyle DL, Inoue T, Schoot R, Tak PP, Pine P, Firestein GS.** A novel spleen tyrosine kinase inhibitor blocks c-Jun N-terminal kinase-mediated gene expression in synoviocytes. *J Pharmacol Exp Ther*, **2006**; 317(2):571-8.
158. **Pine PR, Chang B, Schoettler N, Banquerigo ML, Wang S, Lau A, Zhao F, Grossbard EB, Payan DG, Brahn E.** Inflammation and bone erosion are suppressed in models of rheumatoid arthritis following treatment with a novel Syk inhibitor. *Clin Immunol*, **2007**; 124(3):244-57.
159. **Braselmann S, Taylor V, Zhao H, Wang S, Sylvain C, Baluom M, et al.** R406, an orally available spleen tyrosine kinase inhibitor blocks fc receptor signaling and reduces immune complex-mediated inflammation. *J Pharmacol Exp Ther*, **2006**; 319(3):998-1008.
160. **Guyer B, Shimamoto S, Bradhurst A, Grossbard E, Dreskin S, Nelson HS.** The effect of a novel inhibitor of mast cell activation on mediators, symptoms and nasal patency in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*, **2004**; 113:28-9.
161. **Meltzer EO, Berkowitz RB, Grossbard EB.** An intranasal Syk-kinase inhibitor (R112) improves the symptoms of seasonal allergic rhinitis in a park environment. *J Allergy Clin Immunol*, **2005**; 115:791-6.
162. **Thakkar K, Geahlen RL, Cushman M.** Synthesis and protein-tyrosine kinase inhibitory activity of polyhydroxylated stilbene analogues of piceatannol. *J Med Chem*, **1993**; 36(20):2950-5.
163. **Ashikawa K, Majumdar S, Banerjee S, Bharti AC, Shishodia S, Aggarwal BB.** Piceatannol inhibits TNF-induced NF-kappaB activation and NF-kappaB-mediated gene expression through suppression of IkappaBalpha kinase and p65 phosphorylation. *J Immunol*, **2002**; 169(11):6490-7.
164. **Imbach P, Kühne T, Müller D, vd.** Childhood ITP: Intercontinental Childhood ITP Study Group (ICIS), prospektif kayıt I'den 12 aylık takip verileri. *Pediatr Blood Cancer*, **2006**; 46:351.

165. **Heitink-Pollé KMJ, Uiterwaal CSPM, Porcelijn L, vd.** İntravenöz immünoglobulin ve çocukluk çağı immün trombositopenisinde gözlem: randomize kontrollü bir çalışma. *Blood*, **2018**; 132:883.
166. **Rosthøj S, Rajantie J, Treutiger I, ve diğ.** Çocuklarda kronik immün trombositopenik purpuranın süresi ve morbiditesi: İskandinav kohortunun beş yıllık takibi. *Açta Paediatr*, **2012**; 101:761.
167. **Neunert CE, Buchanan GR, Imbach P, vd.** Kalıcı ve kronik immün trombositopenili çocukların kanama belirtileri ve yönetimi: Intercontinental Cooperative ITP Study Group (ICIS) verileri. *Blood* **2013**; 121:44-57.
168. **Rajantie J, Zeller B, Treutiger I, Rosthøj S.** NOPHO İTP working group and five national study groups Vaccination associated thrombocytopenic purpura in children, *Vaccine*, **2007**; 25:1838-1840.
169. **Zeller B, Rajantie J, Hedlund-Treutiger I, Tedgård U, Wesenberg F, Jonsson OG, Henter JI.** NOPHO ITP. Childhood idiopathic thrombocytopenic purpura in the Nordic countries: epidemiology and predictors of chronic disease. *Acta Paediatr*, **2005**; 94:178-184.
170. **Nugent DJ.** Immune thrombocytopenic purpura of childhood. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. **2006**; 97-103.
171. **ElAlfy M, Farid S, Maksoud AA.** Predictors of Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *Pediatr Blood Cancer*. **2010**; 54:959-962.
172. **Koçak Ü, Aral YZ, Kaya Z, Öztürk G, Gürsel T.** Evaluation of clinical characteristics, diagnosis and management in childhood immune thrombocytopenic purpura: a single center's experience. *Turk J Pediatr*. **2007**; 49:250-255.
173. **Rajantie J, Javela K, Joutsu-Korhonen L, Kekomaki R.** Chronic thrombocytopenia of childhood: use of non-invasive methods in clinical evaluation. *Eur J Haematol*. **2004**; 72(4):268-72.
174. **Kaito K, Otsubo H, Usui N.** Platelet size deviation width, platelet large cell ratio, and mean platelet volume have sufficient sensitivity and specificity in the diagnosis of immune thrombocytopenia Minato-ku, Tokyo **2004**:105-8471.
175. **Ghanima W, Godeau B, Cines DB, Bussel JB.** İmmün trombositopeniyi nasıl tedavi ederim: ikinci basamak tedavi olarak splenektomi veya tıbbi tedavi arasında seçim. *Blood*, **2012**; 120:960.
176. **Toldt LJ, Arnold DM.** Kronik immün trombositopeninin patofizyolojisi ve yönetimi: önemli olana odaklanmak. *Br J Haematol*, **2011**; 152:52.

177. **Crowley MT, Costello PS, Fitzer-Attas CJ, et al.** A critical role for Syk in signal transduction and phagocytosis mediated by Fcγ receptors on macrophages. *J. Exp. Med.* **1997**; 186(7):1027-1039.
178. **Newland A, Lee EJ, McDonald V, Bussel JB.** Fostamatinib for persistent/chronic adult immune thrombocytopenia
179. **Newland A, Lee EJ, McDonald V, Bussel JB.** Kalıcı / kronik yetişkin immün trombositopeni için fostamatinib. *İmmünoterapi*, **2018**; 10:9.
180. **Bussel J, Arnold DM, Grossbard E, Mayer J, Trelinski J, Homenda W, et al.** Fostamatinib for the treatment of adult persistent and chronic immune thrombocytopenia: Results of two phase 3, randomized, *Placebo-Controlled Trials* **2018**.
181. **Kang Y, Jiang X, Qin D, Wang L, Yang J, Wu A, Huang F, Ye Y, et al.** Efficacy and Safety of Multiple Dosages of Fostamatinib in Adult Patients With Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis, *Front Pharmacol*, **2019**; 14(10):897.
182. **Perova T, Grandal I, Nutter LM, Papp E, Matei IR, Beyene J, Kowalski PE, Hitzler JK, et al.** Therapeutic potential of spleen tyrosine kinase inhibition for treating high-risk precursor B cell acute lymphoblastic leukemia, **2014**.
183. **James BB, 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):315-325.

•
•
•

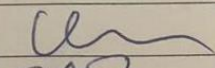
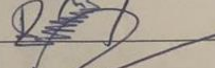
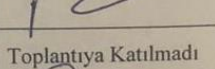
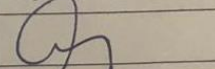
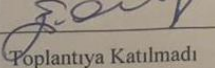
8. EKLER

8.1. Etik Kurulu Onayı

T.C. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Toplantı Sayısı	Tarih
95	10 Ocak 2020

KARAR 6- Kurulumuzun 5 Nisan 2019 tarihli 87 sayılı toplantısında alınan 73 numaralı karara konu olan, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda, Doç. Dr. Göksel Leblebisatan yönetiminde, Uzm. Dr. Nihal Karabel'in katkılarıyla, Araş. Gör. Dr. Rana İsmayilova tarafından yürütülen, "Kronik İmmun Trombositopenili Hastalarda Spleen Tirozin Kinaz Ekspresyonu" başlıklı tıpta uzmanlık tez projesine yardımcı araştırmacı olarak Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'ndan, Prof. Dr. Abdullah Tuli ve Öğretim Görevlisi Doktor Ebru Dünder Yenilmez'in dahil edilmesi hakkındaki başvuru araştırma etiği yönünden değerlendirildi. Toplantıya katılan üyelerin oybirliğiyle uygun olduğuna karar verildi.

BAŞKAN	Prof Dr Selim Kadioğlu Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	
ÜYELER	Prof Dr Davut Alptekin Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı	
	Prof Dr Dinçer Yıldızdaş Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	
	Prof Dr Gülşah Seydaoğlu Biyoistatistik Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Prof Dr Gürhan Sakman Genel Cerrahi Anabilim Dalı	
	Prof Dr Murat Gündüz Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı	
	Doç Dr Ezgi Özyılmaz Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	
	Av. Zehra Bulut Hukukçu Üye	Toplantıya Katılmadı
	Dr Neşe Kayrın Kurum Dışı Üye	Toplantıya Katılmadı

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası, Balcalı 01330 Adana
Telefon: 0322 338 60 60 dahili 3465, Faks: 0322 338 67 22

8.2. Veri Toplama Örneği Formu

AD SOYAD :

PROTOKOL NO :

CİNSİYET :

DOĞUM TARİHİ :

YAŞ :

BAŞVURUDAN ÖNCEKİ AŞILANMA / ENFEKSİYON ÖYKÜSÜ:

ŞİKAYETİ :

TANI TARİHİ :

TANIDAKİ KAN SAYIMI :

WBC: ANS : HCT: PLT: MPV :

ORTALAMA PLT DEĞERİ:

TORCH SEROLOJİ :

EBV

ANA

Anti-dsDNA

ANTİKARDİYOLİPİN M ,G:

VERİLEN TEDAVİ UYGULAMALARI :

SPLENEKTOMİ

SYK AKTİVASYON DEĞERİ :

9. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Rana İsmayilova
Doğum tarihi ve yeri : 26.02.1989, Azerbaycan - Bakü
Medeni durumu : Bekar
Adres : Çamlıtepe 3 No'lu konuk evi, Sarıçam, Adana
Telefon : 05380790732
E-posta : rismayilova1@ymail.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Azerbaycan Devlet Tıp Üniversitesi
Görev yerleri : Ç.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Yabancı dil : İngilizce, Rusça, Türkçe