

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

**İMMUN TROMBOSİTOPENİK PURPURA; AKUT VE KRONİK
İTP AYRIMINDA EOZİNOFİLİ VE MEGAKARYOSİT ÇEKİRDEK
SAYISININ ROLÜ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. KÜBRA ÇİLESİZ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. İDİL YENİCESU

ANKARA
KASIM 2018

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

**İMMUN TROMBOSİTOPENİK PURPURA; AKUT VE KRONİK
İTP AYRIMINDA EOZİNOFİLİ VE MEGAKARYOSİT ÇEKİRDEK
SAYISININ ROLÜ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. KÜBRA ÇİLESİZ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. İDİL YENİCESU

ANKARA
KASIM 2018

**Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tez Sınav Tutanağı**

Adı ve Soyadı	Kübra ÇİLESİZ
Baba Adı	Ahmet Ferit
Doğum Yeri/Tarihi	Elazığ / 16.01.1987
Diploma Tarihi/Diploma No	2011 / 156131
Mezun olduğu Fakülte	Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
İhtisas Süresi	4 -Yıl
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMALIK TEZİNİN ADI : Immün Trombositopenik Purpura; Akut ve Kronik ITP Ayırımında Eosinofili ve Megakaryosit Çekirdek Sayısının Rolü

JÜRİ KARARI : Anabilim Dalımız Araştırma Görevlisi Dr.Kübra ÇİLESİZ'in 'İmmün Trombositopenik Purpura; Akut ve Kronik ITP Ayırımında Eosinofili ve Megakaryosit Çekirdek Sayısının Rolü' başlıklı tezi başarılı bulunmuştur. 05.11.2018

JÜRİ ÜYELERİ

BAŞKAN
Prof. Dr. Aysun BİDECI

ÜYE
Prof. Dr. İdil YENİCESU

ÜYE
Prof. Dr. Selin AYTAÇ EYÜPOĞLU

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım başta Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam *Prof. Dr. Aysun BİDECİ* olmak üzere tüm öğretim üyelerine,

Tez çalışmamın planlaması, yönlendirilmesi ve hazırlanmasında katkı emek ve sabrından dolayı tez hocam *Prof. Dr. İdil YENİCESU'ya*,

Çocuk Hematoloji bilgi ve arşivlerinde katkısı bulunan Çocuk Hematoloji Bölüm Başkanı *Prof. Dr. Ülker KOÇAK* ve *Prof Dr. Zühre KAYA'ya*,

Birlikte çalışmaktan zevk aldığım ve tezimin her sürecinde yanımda olan *Doç.Dr Mehmet -Sırma Karamercan ailesi, Dr. Gökçen Tuğçe Özdönmez, Dr. Zeynep Torunoğlu* başta olmak üzere tüm çalışma arkadaşlarıma,

Hayatımın her sürecinde olduğu gibi tezimin her aşamasında da benden destek ve hoşgörüsünü esirgemeyen, yolumu aydınlatan, sevgi dolu ve saygıdeğer *Ailem; Annem, Babam ve Ablam'* a sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Kübra ÇİLESİZ

ANKARA 2018

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	v
SIMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
TABLolar.....	xi
ŞEKİLLER.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Trombositopeni.....	5
2.2. Idiopatik Trombositopenik Purpura	9
2.2.1. Giriş ve tanım.....	9
2.2.2. Epidemiyoloji.....	10
2.2.3. İTP fizyopatolojisi.....	10
2.2.3.1. Trombosit antikorları.....	13
2.2.3.2. Retiküloendotelyal sistem - Dalak rolü	14
2.2.3.3. İTP’de genetik çalışmalar.....	14
2.2.3.4. Kronik hastalık ile İTP ilişkisi.....	15
2.2.3.5. Aşıların etkisi	16
2.2.4. İTP kliniği	17
2.2.5. İTP tanısı - Ayırıcı tanısı.....	19
2.2.6. Akut - Kronik İTP	24
2.2.7. İTP laboratuvar	25
2.3.8. İTP tedavi.....	26
2.3.8.1. Destek tedavisi	26
2.3.8.2. Medikal tedavi.....	27
2.3.8.2.1. Glukokortikoidler	28
2.3.8.2.2. İntravenöz immunglobulin.....	30

2.3.8.2.3. Anti-Rh (D) immunoglobulin	30
2.3.8.2.4. Yeni - Diğer tedaviler	32
2.3.8.3. Trombosit transfüzyonu	34
2.3.8.4. Splenektomi	35
2.3.9. İTP’de hayatı tehdit eden kanamalarda tedavi	35
3. MATERYAL METOD.....	37
3.1. İstatistiksel Analizler	38
4. BULGULAR	40
4.1. Örneklemde Yer Alan Hastaların Genel Demografik Sonuçları	40
4.2. Örneklemde Yeralan Hastaların Akut Kronik Açidan Karşılaştırmalı Değerlendirme Sonuçları	41
4.2.1. Cinsiyet açısından karşılaştırmalı değerlendirme.....	41
4.2.2. Tanı yaşının karşılaştırmalı değerlendirilmesi	42
4.2.3. Başvuru mevsiminin karşılaştırmalı değerlendirilmesi	43
4.2.4. Başvuru şikayetlerinin karşılaştırmalı değerlendirilmesi	44
4.2.5. Öyküde geçirilmiş enfeksiyonların akut ve kronik İTP olgularında karşılaştırmalı değerlendirilmesi	46
4.2.6. İlaç Kullanımı ile İTP gelişimi ve Akut - Kronik süreç ilişkisi	46
4.2.7. Laboratuvar tetkikleri açısından karşılaştırmalı değerlendirme	49
4.2.8. Kemik iliği aspirasyon örneklerinin karşılaştırmalı değerlendirilmesi	50
4.2.9. Tedavi seçenekleri ile ilgili bulgular	51
4.3. Kesme Değer Hesaplamaları (ROC analiz Yöntemi ile Duyarlılık – Özgüllük Hesaplamaları):	52
4.3.1. Hemogram değerleri ile saptanan en yüksek duyarlılık – özgüllük çalışması	52
4.3.2. Periferik yayma incelemesinde saptanan en yüksek duyarlılık – özgüllük çalışması	53
4.3.3. Kemik iliği aspirasyon incelemesinde saptanan en yüksek duyarlılık – özgüllük çalışması.....	54

4.4. Akut ve Kronik İTP Ayrımı için Oluşturulan Skalalar	57
4.4.1. Tam kan sayımından elde edilen veriler kullanılarak oluşturulan skala.....	57
4.4.2. Tam kan eozinofil yüzdesi ve periferik yayma eozinofil yüzdesi kullanılarak oluşturulan skala.....	58
4.4.3. Kemik iliği aspirasyonu yapılan hastalarda kullanılabilecek skala.....	59
4.4.4. Daha önce hesaplanan odds ratio oranlarını puan yerine kullanarak skala oluşturulmuştur.....	60
5. TARTIŞMA	62
6. SONUÇLAR.....	72
7. KAYNAKLAR.....	74
8. ÖZET	90
9. SUMMARY.....	92
10. EK - ETİK KURUL ONAYI	94
11. ÖZGEÇMİŞ	97

SIMGELER VE KISALTMALAR

99mTc	: Teknisyum 99m İzotopu
A./ a.	: Akut
AFL	: Antifosfolipid
AKL	: Antikardiyolipin
ANA	: Antinükleer Antikor
APC	: Antijen Sunucu Hücre
ark.	: Arkadaşları
ASH	: Amerika Hematoloji Topluluğu (American Society of Hematology)
ASYE	: Akut Solunum Yolu Enfeksiyonu
Bkz.	: Bakınız
BSH	: İngiliz Hematoloji Topluluğu (British Society of Hematology)
C3	: Kompleman 3
C4	: Kompleman 4
CagA	: Sitotoksin ilişkili antijen
CFU-MK	: Megakaryosit koloni stimüle eden fonksiyon üniti
CMV	: Sitomegalovirus
CVID	: Sık değişken immün yetmezlik
DBT	: Difteri-Boğmaca-Tetanoz
DIC	: Yaygın damar içi pıhtılaşma
dl	: Desilitre
EBV	: Epstein Barr Virüsü
EDTA	: Etilendiamin Tetraasetik asit
FcR	: Fc reseptör
GP	: Glikoprotein
H. pylori	: Helicobacter Pylori
HBV	: Hepatit B Virüsü
HCV	: Hepatit C Virüsü

HIV	: İnsan İmmun Yetmezlik Virüsü
HLA	: İnsan Lökosit Antijen
HPA	: İnsan Trombosit Antijeni
HSV	: Herpes Simpleks Virüs
HÜS	: Hemolitik Üremik Sendrom
IFN	: Interferon
IgA	: Immünglobulin A
IgE	: Immünglobulin E
IgG	: Immünglobulin G
IgM	: Immünglobulin M
IKK	: Intrakranial kanama
IL	: Interlökin
İTP	: İmmün (idiopatik) Trombositopenik Purpura
IV	: İntravenöz
IVIG	: İntravenöz Immünglobulin
KI	: Kemik iliği
kITP	: Kronik ITP
m²	: Metrekare
MDS	: Miyelodisplastik Sendrom
mm³	: Milimetreküp
MMF	: Mikofenolat Mofetil
MMR	: Kızamık-Kabakulak-Kızamıkçık
MPZ	: Metil prednizolon
MYH	: May-Hegglin
Örn.	: Örnek
Ort.	: Ortalama
PAI	: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RES	: Retiküloendotelyal Sistem
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
TAR	: Trombositopeni ve Radius yokluğu

Th	: T helper
TNF	: Tümör nekroz faktör
TR	: Tam Remisyon
TTP	: Trombotik Trombositopenik Purpura
ÜNT	: Üre Nefes Testi
ÜSYE	: Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu
WAS	: Wiskott Aldrich Sendromu



TABLÖLAR

Tablo 1: Çocuklarda Trombositopeninin Patofizyolojik Sınıflandırılması	6
Tablo 2: Hastalığın Önerilen Tanımlamaları	10
Tablo 3: Primer ve Sekonder İmmun Trombositopenik Purpuranın İmmun Profili	16
Tablo 4: İTP’li Çocuklarda Kanamanın Derecelendirilmesi	18
Tablo 5: İTP’de Merkezi Sinir Sistemi Kanamalarında (İKK) Klinik Bulgular	19
Tablo 6: İTP’den Şüphelenilen Çocuklarda Öykü ve Fizik Muayenede Dikkat Edilecek Noktalar	20
Tablo 7: Periferik Yayma İncelemesi	21
Tablo 8: Akut ve Kronik İTP’nin Özellikleri	24
Tablo 9: İTP Ayırıcı Tanısında Yapılabilecek Laboratuvar Testleri	26
Tablo 10: Akut İTP Hastalığında Tedavi Seçenekleri ve Yan Etki Profili.....	27
Tablo 11: Amerikan Hematoloji Derneği’ne göre tedavi kararı.....	27
Tablo 12: Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi	28
Tablo 13: İmmun Trombositopenik Purpurada Kortikosteroid Kullanımının Olumlu Etkileri ve Yan Etkileri	29
Tablo 14: İmmun Trombositopenik Purpurada İntravenöz İmmunglobulin Kullanımının Olumlu ve Yan Etkileri	30
Tablo 15: İmmun Trombositopenik Purpurada Anti-rh (d) İmmunglobulin Kullanımının Olumlu ve Yan Etkileri	31
Tablo 16: İmmun Trombositopenik Purpurada Standart Tedavi Modaliteleri	31
Tablo 17: Farklı Tedavi Rejimlerinde Trombosit Sayısının 20.000/mm ³ ’ün Üstüne Yükseltme Hızları	32

Tablo 18: Kortikosteroid, İVİG ve Anti-D'nin Etki Mekanizması	32
Tablo 19: Örnekleme Yeri Alan Hastaların Demografik Sonuçlarının Dağılımı.....	40
Tablo 20: Hastaların Şikâyetleri / Bulguları	41
Tablo 21: İTP Cinsiyet Dağılımı.....	41
Tablo 22: Akut ve Kronik Hastaların Yaş Grupları.....	43
Tablo 23: Akut ve Kronik Hastaların Mevsimsel Dağılımları.....	44
Tablo 24: Akut ve Kronik İTP Hastalarının Başvuru Şikayetleri / Bulgularının Karşılaştırmalı Değerlendirilmesi	45
Tablo 25: Geçirilmiş Enfeksiyon Öyküsü Bulunan Akut ve Kronik İTP Olgularının Karşılaştırmalı Değerlendirilmesi	46
Tablo 26: Akut ve Kronik Hastaların İlaç Kullanma Durumlarıyla İlgili Karşılaştırma.....	47
Tablo 27: Laboratuvar Tetkikleri Açısından Karşılaştırmalı Değerlendirme	49
Tablo 28: Akut ve Kronik İTP'li Hastaların Tam Kan Sayımındaki Lenfosit Sayısı	50
Tablo 29: Akut ve Kronik Hastaların Kemik iliği Aspirasyon Bulgularının Karşılaştırması.....	51
Tablo 30: İTP'de Akut Olma Olasılığı Hesabı	57
Tablo 31: Tam Kan Sayımından Elde Edilen Veriler Kullanılarak Oluşturulan Skala Analizi.....	58
Tablo 32: Tam Kan Eozinofil Yüzdesi ve Periferik Yayma Eozinofil Yüzdesi Kullanılarak Oluşturulan Skala Analizi	59
Tablo 33: Kemik İliği Aspirasyonu Yapılan Hastalarda Kullanılabilecek Skala Analizi	60
Tablo 34: ROC Analizine Göre Toplam Puan Değerinin Akut Hastaları Tahmin Etmede Eğri Altında Kalan Alanı (Area Under the Curve (AUC)).....	61

ŞEKİLLER

Şekil 1:	Çocuklarda Trombositopeninin Patofizyolojik Şemalandırılması	7
Şekil 2:	İTP'de İmmün Patogenez.....	12
Şekil 3:	İzole Trombositopeni Tanı Algoritması	22
Şekil 4:	İmmün trombositopenik purpurada tedavi algoritması	36
Şekil 5:	Akut ve Kronik İTP Hastalarının Cinsiyet Yüzde Dağılımı	42
Şekil 6:	Akut ve Kronik Hastaların Yaş Grupları Arasındaki Dağılım	43
Şekil 7:	Akut ve Kronik İTP'lerin Hastaneye Başvurdıkları Mevsim Açısından Dağılımı.....	44
Şekil 8:	İTP Hastalarında Öyküdeki İlaç Çeşitliliğinin Dağılımı	47
Şekil 9:	İTP Hastalarının Öyküsündeki Antibiyotik Çeşitliliği	48
Şekil 10:	Tam Kan Sayımı Eozinofil Oranlarının Duyarlılık - Özgüllük Analizi	52
Şekil 11:	Tam Kan Sayımı Lenfosit Oranlarının Duyarlılık-Özgüllük Analizi	53
Şekil 12:	Periferik Yayma Eozinofil Oranlarının Duyarlılık – Özgüllük Analizi	54
Şekil 13:	Kemik İliği Aspirasyon Yayması Eozinofil Oranlarının Duyarlılık – Özgüllük Analizi	55
Şekil 14:	Kemik İliği Aspirasyon Yayma Megakaryosit Çekirdek Ortalama Değerinin Duyarlılık – Özgüllük Analizi	56
Şekil 15:	Akut Kronik İTP Ayırımında Puan Skalasının Duyarlılık-Özgüllük Analizi.....	61

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İmmun (idiopatik) trombositopenik purpura (İTP) çocuk ve erişkin yaş grubunda en sık görülen akkiz trombositopeni nedenidir. Çocuklarda İTP insidansı 5,8 / 100 000, prevalansı 4-6/100 000'dır (1,2).

İTP hastalığı düşük trombosit sayısı ile giden klinik bir durum olup, bulgu olarak peteşi, purpura, ekimoz ve mukozal kanama ile karakterizedir. Genellikle hafif kanama semptomları ile seyreden bu hastalıkta hastalar, sindirim sistemi kanamaları, hematüri, retinal hemoraji ve intrakranial kanama gibi ölümcül komplikasyonlar ile de karşımıza gelebilir. Bu durumların aksine, klinik bulgusu olmadan da seyredebilir (2-4).

İTP sınıflandırılması klinik süreye göre; akut veya kronik (rekürren veya relaps) olabilir. Akut İTP, 6 (altı) aydan kısa süren klinik tablo olarak tanımlanmaktadır. Akut İTP'nin görülme sıklığı %75-80 iken, kronik olgular %20-25 sıklığında görülür. Akut İTP genellikle viral enfeksiyon sonrası kanama ve peteşi bulguları ile ortaya çıkar. Kız/erkek oranı eşit olup 2-6 yaş aralığında siktir (1,5,6). Kronik İTP ise genellikle kız çocuklarında görülür. Kız/erkek oranı 3/1 dir ve mevsimsel değişiklik göstermez (7,8).

İTP diğer trombositopeni nedenlerinin dışlanması ile tanı konulan bir hastalıktır. Tanısı için anamnez, fizik muayene, tam kan sayımı ve periferik yayma yeterlidir. Periferik yayma değerlendirmesi özellikle trombositopeninin teyidi ve diğer kan hücrelerinin normal olduğunun gösterilmesi için gereklidir. Eşlik eden eozinofili bulunabilir. Klasik bilgi olarak akut İTP'de eozinofili daha belirgindir

(1,3). Fakat akut-kronik ayrımında “eozinofilinin cut-off değeri” ile ilgili bir çalışma yapılmamıştır. Bu hastalıkta artan trombosit üretiminin işareti olarak MPV yüksekliği de görülebilir. İTP’de kemik iliği aspirasyonu incelemesi rutin yapılan bir tetkik olmayıp, bazı olgularda tanıyı netleştirmek ve diğer hastalıkların elenmesi için yapılır. Bu durumlar; anamnez ve fizik muayenede ateş, kilo kaybı, yorgunluk, kemik ağrısı, lenfadenopati, splenomegali ve anormal eritrosit-lökosit sayımlarının varlığı ve tedaviye dirençli olgular olarak sayılabilir. Alınan aspirasyon örneğinde megakaryosit sayısının normal veya artmış olması ve diğer myeloid-eritroid elemanların normal olması İTP hastalığını destekler (3,4). Erişkin İTP’lilerde megakaryositlerin üzerinde yapılan çalışmalar, megakaryosit çekirdek sayısında belirgin artış olduğunu göstermiştir (1,6). Bu durumun kompensasyon mekanizması ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Bu konu ile ilgili çocukluk çağında yapılan bir çalışma bulunmamaktadır. Ayrıca sayısal bir değer belirleyerek akut ve kronik İTP ayrımı yapılmasına yönelik bir çalışmaya da rastlanılmamıştır.

İTP hastalığının tedavisinde intravenöz immunglobulin (IVIG), kortikosteroid, anti-D immünglobulin ve yeni nesil olarak kabul edilen bazı ilaçlar kullanılmakta veya splenektomi yapılmaktadır. Tedaviye dirençli olgularda kombine tedaviler kullanılabilir (2,9,10).

Bu tez çalışmasında, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Kliniğinde tanı alarak takip edilen immun trombositopenik purpuralı çocuklar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Akut ve kronik İTP’li hastaların periferik yaymaları ve kemik iliği aspirasyon yaymaları karşılaştırılmıştır (eozinofili ve megakaryosit oranları ile megakaryosit çekirdek sayılarının akut-kronik ayrımında

kullanılabileceği öngörüsü ile). Bu sayede tedavi seçeneklerinin daha erken dönemde değeriendirilmesi ve maliyet/etkinlik politikalarının oluşturulması amaçlanmıştır. Ayrıca ailenin hastalığın prognozu ile ilişkili anksiyetesinin önlenmesi sağlanabilir.



2. GENEL BİLGİLER

Trombositler hematopoetik sistem basamağında oluşan, vücudun en küçük ve çekirdeksiz hücreleridir. Dolaşımda trombositlerin normal değer aralığı 150 000 - 400 000/mm³ arasında olup büyüklüğü 1 - 4 µm, ortalama hacmi (MPV) 8,9±1,5 fL, ortalama yaşam süresi de 7-10 gündür. Kemik iliğinde yapımı gerçekleşen trombositler, yine kemik iliğinin en büyük hücresi olan megakaryositlerin sitoplazmasında üretilir. Hızlı trombosit tüketiminin olduğu trombolitik durumlarda, megakaryositlerden hızlı salınım nedeniyle büyük trombositler oluşur. Yaşlanan trombositler de parçalanmaya, granül içeriklerini ve membran proteinlerini kaybetmeye bağlı olarak küçülebilirler (1,2,10-12).

Trombositlerin en önemli görevi primer hemostazda rol almaktır. Primer hemostaz mekanizmasında iki önemli basamak vardır; bu basamaklar adezyon ve agregasyon basamakları olarak sıralanır. Damar endoteli hasarlandığında ortaya çıkan subendotelyal kollajene, plazma proteini olan von Willebrand faktör (vWF) tutunur. Bu kompleksi trombositler kendi reseptörü olan glikoprotein Ib (GPIb) aracılığı ile tanır ve komplekse dahil olur, bu durum adezyon olarak adlandırılır. Adezyon ile trombosit aktivasyonu sağlanır. Böylece dolaşımdaki fibrinojenler aktive olmuş trombositlerin yüzeyindeki GPIIb/IIIa reseptörüne bağlanarak agregasyonu yani trombositlerin birbirine bağlanmasını oluşturur. Bu sırada oluşan fibrin monomerleri trombosit tıkacının çatısında görev alır. Aktivasyon esnasında trombosit içerisindeki granüller, adenosin difosfat (ADP), adenosin trifosfat (ATP), Ca (kalsiyum), serotonin ve koagülasyon faktörleri gibi agonistler ortama salınır. Ayrıca serotonin ve histamin lokal vazokonstriksiyonu arttırarak, kanamanın kontrol altına alınmasına ikincil mekanizma ile katkı sağlarlar (1,2,10-12).

2.1. Trombositopeni

Trombositlerin dolaşımdaki normal değeri aralığı 150 000-400 000/mm³ken, daha düşük olması durumuna “trombositopeni” denir. Trombositopeniler dolaşımdaki sayısının durumuna göre; 100 000-150 000/mm³ aralığında hafif, 50 000-100 000/mm³ orta ve <50.000/mm³ ise ciddi derecede olarak sınıflandırılır (8,13).

Trombosit değerleri laboratuvar olarak hesaplanabileceği gibi periferik yayma ile de morfolojisi ve sayısı hakkında bilgi edilebilir. Cihaz sayımı ile trombositopeni saptanan bir hastada, özellikle trombositin en önemli işlevi olan primer hemostaz ile ilgili klinik bir problem yoksa, periferik yayma ile trombositopeni teyit edilmelidir (1,10,14,15). Eğer ölçüm ile ilgili hata mevcut ve bu durum periferik yayma ile doğrulanıyor ise psödotrombositopeni olarak adlandırılır.

Psödotrombositopeni: Trombositlerin kan alımı sırasında aktivasyonu ve buna bağlı agregasyon, megatrombositlerin sayılamaması, trombositlerin in vitro EDTA ile aglütinasyonu ve trombosit glikoprotein reseptörlerine bağlı monoklonal antikorlar bu duruma neden olabilir (2).

Trombositopeninin üç ana nedeni vardır;

- 1) Kemik iliğinde trombositlerin yetersiz yapımı,
- 2) Artmış yıkım
- 3) Dalak gibi bir organda depolanarak dolaşımdan uzaklaştırılmaları (16).

Trombosit yapımında azalma, konjenital veya sonradan kazanılmış nedenlere bağlı olabilir. Kazanılmış nedenler içerisinde en sık görülenler ilaçlar ve radyoterapi olup, ilaçlardan en sık suçlananlarsa immunsupresif ve kemoterapötik ajanlardır.

Diğer edinsel nedenlerden olan malign hastalıklar ve kemik iliğini infiltre eden depo hastalıkları genellikle kemik iliğinin tüm serilerini etkilerler. Konjenital trombositopeni ise edinsele göre daha nadir görülür. Genetik nedenlere bağlı gelişse de bu klinik tablonun ortaya çıkışını genellikle viral enfeksiyonlar tetikler (10).

Artmış yıkım immünolojik ve nonimmünolojik mekanizmalarla oluşur. Diğer kemik iliği hücreleri normal olup, trombositler makrofajlar tarafından tanınarak retiküloendotelyal sistemde (RES'te) yıkılırlar. Bu duruma örnek olarak Hemolitik Üremik sendrom (HÜS), Trombotik Trombositopenik Purpura (TTP), damar içi pıhtılaşması (DIC), Kasabach Merrit sendromu ve siyanotik kalp hastalıkları gösterilebilir (1,10,17). Bu tarz yıkımın arttığı durumlarda yıkım da artar ve periferde daha genç trombositler bulunur (1,10).

Trombositlerin depolandığı dalak gibi organlarda, altta yatan bir hastalığa ikincil gelişen hemostatik stres trombosit yıkımına ya da birikimine, bu da trombositopeniye neden olur. Hipersplenizm olarak adlandırılan bu durum, sitopeni, artmış kemik iliği aktivasyonu ve splenomegali ile karakterizedir (1,2,18-21).

Tablo 1 ve Şekil 1'de çocuklarda trombositopeninin patofizyolojik sınıflaması görülmektedir.

Tablo 1: Çocuklarda Trombositopeninin Patofizyolojik Sınıflandırılması (2)

I. Azalmış trombosit üretimi- etkisiz trombopoez I.A. Megakaryositlerin baskılanması ya da hipoplazisi I.B. Kemik iliğini infiltre eden durumlar
II. Artmış trombosit yıkımı II.A. İmmün trombositopeniler II.B. İmmün olmayan trombositopeniler
III. Trombosit dağılım bozuklukları ve depolanması III.A. Hipersplenizm III.B. Hipotermi

I. Azalmış trombosit üretimi ile etkisiz trombopoiez (kemik iliğinde azalmış veya eksik megakaryosit - amegakaryositik trombositopeni)

I.A. Megakaryositlerin baskılanması ya da hipoplazi

a. İlaçlar (örn; klorotiazid, östrojenler, etanol, tolbutamid)

b. Konstitüsyonel

- Konjenital amegakaryositik trombositopeni
- Trizomi 13 ve 18
- TAR sendromu
- Amegakaryositik trombositopeni
- Trombositopeni-korpus kallosum agenezisi sendromu
- Paris-Trousseau sendromu
- Rubella sendromu

c. Etkisiz trombopoiez

- Ağır demir eksikliği anemisi
- Megaloblastik anemiler (folat ve vitamin B12 eksikliği)
- Ailesel trombositopeniler
- Paroksizmal noktürnal hemoglobinüri

d. Kontrol mekanizması bozuklukları

- Trombopoetin eksikliği
- Siklik trombositopeniler
- Tidal trombosit disgenезisi

e. Metabolik bozukluklar

- İdiyopatik hiperglisinemi
- Hipotiroidik anne bebekleri
- Metilmalonik asidemi
- Ketotik glisinemi
- Holokarboksilaz sentetaz eksikliği
- İzovalerik asidemi

f. Hrediter trombosit bozuklukları

- Bernard-Soulier sendromu
- Wiskott-Aldrich sendromu
- May Hegglin anomalisi ve diğer MYH-9 geni ile ilişkili hastalıklar
- Mediterranean trombositopeni
- Saf sex-linked trombositopeni

d. Edinsel aplastik bozukluklar

- İdiyopatik
- İlaçların indüklediği (örn; doz ilişkili antineoplastik ajanlar, benzen, organik ve inorganik arsenik, mesantoin, tridion, antitiroidler, antidiyabetikler, antihistaminikler, fenilbutazon, insektisidler, altın bileşikleri; idiyosenkrazi; kloramfenikol)
- Radyasyonun indüklediği
- Viral enfeksiyonlara bağlı (HIV, EBV, hepatit)

I.B. Kemik iliğini infiltre eden durumlar

1. Benign (osteopetroz, depo hastalıkları)

2. Malign

- Miyelofibroz
- Lösemi
- Langerhans hücreli histiyositoz
- Histiyositik medüller retikulozis
- Lenfoma ve nöroblastom gibi solid tm metastazları

Şekil 1: Çocuklarda Trombositopeninin Patofizyolojik Şemalandırılması

II. Artmış trombosit yıkımı (kemik iliğinde normal ya da artmış megakaryosit- megakaryositik trombositopeni)

II.A . İmmün trombositopeniler

a. İdiyopatik;

- İmmün (idiyopatik) trombositopenik purpura

b. Sekonder

- Enfeksiyonun indüklediği (örn; HIV, CMV, EBV, su çiçeği, kızamık, kızamıkçık, kabakulak, boğmaca, hepatit, parvovirüs B19, tüberküloz, tifo)
- İlaça bağlı
- Transfüzyon sonrası purpura
- Otoimmün hemolitik anemi ile birlikte giden (Evans sendromu)
- Sistemik lupus eritematozus
- Hipertiroidizm
- Lenfoproliferatif hastalıklar

c. Neonatal immün trombositopeniler

- Neonatal otoimmün trombositopeni
- Neonatal alloimmün trombositopeni
- Eritroblastosis fetalis – Rh uyumsuzluğu

II.B. İmmün olmayan trombositopeniler

a. Trombosit tüketimine bağlı

- Mikroanjyopatik hemolitik anemi: HÜS, TTP
- Yaygın damar içi koagülasyon bozukluğu: DIC
- Virüse bağlı hemofagositik sendrom
- Kasabach-Merritt sendromu (Dev hemanjiom)
- Siyanotik kalp hastalıkları

b. Trombosit yıkımına bağlı

- İlaçlar (örn; ristosetin, protamin sülfat, bleomisin)
- Enfeksiyonlar
- Kardiyak (intrakardiyak defektlerin tamiri, prostetik kalp kapakları, sol ventriküler çıkış obstrüksiyonu)
- Malign hipertansiyon

III. Trombosit dağılım bozuklukları ve depolanması

III.A. Hipersplenizm

- Portal Hipertansiyon
- Gaucher
- Siyanotik kalp hastalıkları
- Enfeksiyon
- Malignite

III.B. Hipotermi

Şekil 1 Devamı: Çocuklarda Trombositopeninin Patofizyolojik Şemalandırılması

2.2. İdiopatik Trombositopenik Purpura

2.2.1. Giriş ve tanım

İdiopatik, immün, otoimmün trombositopenik purpura gibi isimler kullanılmakta olup bir neden bulunamadığı takdirde idiyopatik trombositopenik purpura olarak adlandırılmaktadır. İmmün (idiopatik) trombositopenik purpura (İTP) çocuk ve erişkin yaş grubunda görülen en sık akkiz trombositopeni nedenidir (1,2). İlk kez 1700'lü yıllarda Werholf tarafından tanımlanmış olup kemik iliğinde sadece trombositler seri de bozukluğun olduğu ortaya koyulmuştur (3,22).

İTP düşük trombosit sayısı ile giden klinik bir durumdur. Bulgu olarak peteşi, purpura, ekimoz ve mukozal kanama ile karakterizedir. Genellikle hafif kanama semptomları ile seyreden bu hastalık, sindirim sistem kanamaları, hematüri, retinal hemoraji, intrakranial kanama gibi komplikasyonlar ile de karşımıza gelebilir. Bu durumların aksine klinik bulgu olmadan da seyredebilir (2,3).

İTP hastalık süresine göre; altı aydan kısa sürerse akut, uzun sürerse kronik, üç aydan fazla süren aralıklarla tekrar ederse rekürren olarak adlandırılmaktadır. Tekrarlayan tedavilere yanıt vermeyen veya yanıt verip günler haftalar içinde (<3 ay) tekrar trombositopeni gelişen hastalar refrakter, akut dönemde remisyona girdikten 3 ay (≥ 3 ay) sonra tekrar trombositopenisi gelişen vakalar rekürren İTP olarak da tanımlanabilir (Tablo 2), (23-28).

Tablo 2: Hastalığın Önerilen Tanımlamaları (2,10,11,26-28)

Primer İTP	Primer İTP, izole trombositopeni ile karakterize oto-immun bir bozuktur. Primer İTP bir dışlama tanısıdır, trombositopeninin klinik ve laboratuvar olarak başka bir sebebi yoktur. Problem, hastanın kanama riskinde artış olmasıdır. Hastada kanama yakınması olmak zorunda değildir.
Sekonder İTP	Primer İTP dışındaki diğer immun aracılıklı trombositopeniler (ilaç ilişkili, enfeksiyon ilişkili, SLE eşlik eden gibi)
Akut	Tanı sonrası ilk 6 ay içinde kliniği düzelen hastalar
Rekürren/Relaps	Klinik düzelme sonrası klinik bulguların tekrar ortaya çıkması
Kronik	Kliniği 6 ay daha uzun seyretmesi

2.2.2. Epidemiyoloji

Çocukluk çağının en sık görülen akkiz kanama ile ilişkili hastalığı olan İTP'nin insidansı 5,8/100 000, prevalansı 4-6/100 000'dir. Çocuklarda en sık 2-6 yaş arasında ortaya çıkmakta olup kızlarda ve erkeklerde eşit oranda görülmektedir. Kronik hastalarda ise kızlarda yaklaşık 3 kat artmış bir sıklık söz konusudur. Erişkinlerde hastalık mevsimsel olarak ilkbaharda sonbahara göre daha sık görülür, fakat çocuklarda erişkinlerde olduğu gibi mevsimsel farklılık bildirilmemiştir (29-31).

2.2.3. İTP fizyopatolojisi

İmmün trombositopenik purpuranın patofizyolojisi tam aydınlatılamamıştır. İlk kez 1951'de William J Harrington tarafından otoantikorların bu duruma sebep olduğu ileri sürülmüştür. Bunu 'trombositopenik faktör' olarak adlandırmıştır. Hasta kişilerin kanlarını sağlıklı kişilere transfüze ederek, bu kişilerde trombosit

sayısının hızlı düşüşünü göstermiştir (32-34). Bu çalışma ile İTP'nin etyolojisinde immün mekanizmaların rol oynadığı anlaşılmıştır.

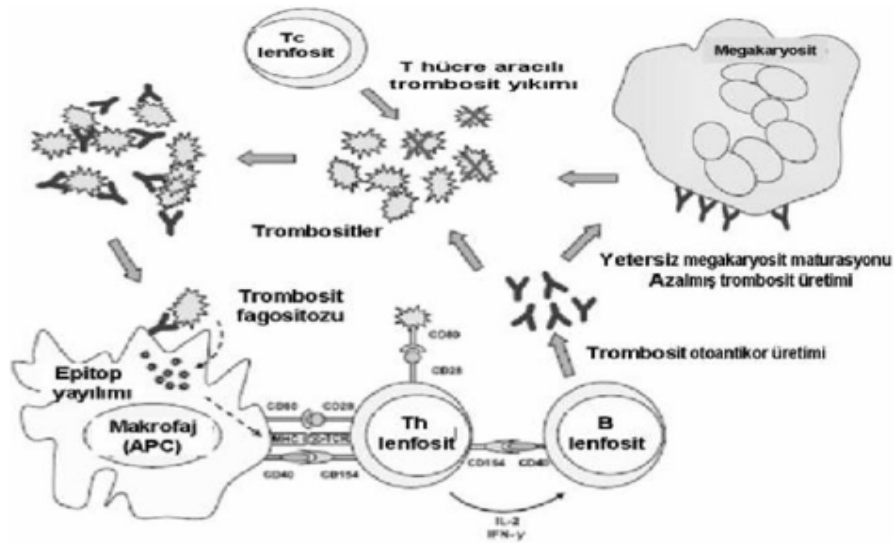
Trombositopenik faktör varlığı ortaya koyulduktan sonra olayların tetiğini enfeksiyonların çektiği varsayılmış ve çalışmalar bu yönde ilerlemiştir. Yapılan çalışmalarda İTP'li hastaların 2/3'ünde viral enfeksiyon (EBV, HIV, varicella, parvovirüs B19 gibi) olduğu gösterilmiştir. Bu enfeksiyonların varlığında çapraz reaksiyon aracılığı ile aktiveleşen otoimmünite mekanizması, hastalığın kronikleşmesine bile sebep olabilir (26,35-37). Bu enfeksiyonların akut ya da kronik İTP'ye sebep olma oranlarına yönelik çalışmalarda netleşmiş bir bilgi yoktur.

Evans tarafından yine 1951'de bu trombositopenik faktörün antitrombosit antikor olduğunu bulmuştur (38). Shulman ve ark.ları ise serolojik yöntemlerle tanımlanan bu faktörün IgG yapısında olduğunu göstermişlerdir. Ancak saptanan bu IgG'ler İTP'ye spesifik olmaması sebebi ile tanı testi olarak kullanılamamıştır (39). Leeuwen ve ark.ları 1982'de yaptıkları çalışmada kronik İTP'li hastalardan elde edilen antikorların, trombositlerdeki glikoprotein IIb-IIIa'ya karşı oluştuğunu saptamışlardır (40).

Trombositlerin gerek benzeyen antijen yapıları nedeniyle enfeksiyonlarla oluşturduğu çapraz reaksiyonlar gerekse otoimmün olaylar antijen-antikor komplekslerini oluşturur ve bu oluşumlar İTP hastalığını ortaya çıkarır. Bu durum lenfositler (T-B hücreleri) ve antijen sunan hücreler (APC) ile trombositler arasında patolojik süreç kaynaklı gerçekleşir. Bozulan sellüler immünite nedeniyle trombosit ömrü de kısalır (1-4 saat) (2,34). Bu durum şöyle özetlenebilir; trombositler antikorla kaplanınca antijen sunan hücreler tarafından en sık dalak olmak üzere RES'te Fc γ

reseptörleri aracılığıyla tanınır, hücre içine alınır, parçalanır. Daha sonra trombosit proteinleri MHC- klas II aracılığı ile makrofaj yüzeylerine sunulur. Trombosit proteinleri ile MHC birleşir. MHC-Peptid kompleksini T hücre reseptörleri (TCR) algılar, CD 154 (CD 40) ligandı uyarılır. T helper hücrelerindeki CD4'ler bu uyarımı algılar. Bu kaskat ile T hücreleri, B hücrelerinin aktivasyonunu da sağlamış olur (39). Bu durum otoimmüniteyi yani epitop yayılmasını (kontROLSÜZCE T helperların [Th] B lenfositlerini kendi doku antijenleri aracılığıyla aktive etmesini) uyarmış olur (16). İTP de aktif dönemde Th1 lehine denge bozulur ve IL -2, IL-10, IFN γ artışı görülür. Ayrıca Th2 sitokin profilinde görevli olan IL-4, IL-5, IL-6, IL-13 azalmasına sebep olur (21,34,41). Sitotoksik T hücrelerinin trombositleri yıktığı ve bu antikorların aynı zamanda megakaryopoezisi de inhibe ettiği gösterilmiştir (16,35,42). Kompleman yolağının uyarılması sonucu aktive olan C3-C4 trombositlerin lizise uğramasına yol açar (43,44).

Epitop oluşumu aşağıdaki şekil 2’de kısaca özetlenmiştir.



Şekil 2: İTP'de İmmün Patogenez (16)

İTP’de bozulan immün mekanizma T ve B lenfositler aracılığıyla olur. T lenfositlerde sitotoksik hücrel immünite bozulur. Bu bozulma B lenfositleri de etkileyerek hastada hem IgG hem de IgM yapısında antikorlar oluşumunu artırır. Bu durum Fc γ reseptör polimorfizmi ile ilişkilidir. Bu ilişki hastalığın tedavisinde de yol göstericidir (45,46).

Otoantikor mekanizma ile gerçekleşen İTP hastalığında bozulan T lenfositler; timusta bulunan CD25 (+) regülatör T hücreleri (Treg) ile engellenebileceğiyle ilgili güncel çalışmalar halen devam etmektedir. 22q11.2 heterozigot delesyonu ve timik hipoplazi ile giden durumlarda CD 25 (+) ve Treg ‘in azaldığı görülmüştür. Bu hastalıklara İTP eşlik etmesi çalışmaları destekleyici niteliktedir (47).

Çocuklarda 2-5 yaş aralığında CD25 (+) T lenfositlerdeki yetmezlik sebebiyle, antijen sunan hücreler timik delesyondan kaçarak viral enfeksiyonlarla çapraz reaksiyon verir ve B lenfositlerinin otoantikor üretmesine yol açar. Bu hastalardaki T helper ve sitokin yanıtı, juvenil diyabetli ve juvenil romatoid artritli çocuklardaki duruma benzer. IL-1 α ve IL-1 β yanıtı artarken IL-4 yanıtı azalır (48,49).

Kronik İTP’li hastalarda da T lenfositlerin sayı-fonksiyonel açıdan yetersizliği ve IgA eksikliği ile birlikte bulunması yapılan yayınlarda gösterilmiştir (19).

2.2.3.1. Trombosit antikorları

Glikoproteinlere (Gp) karşı gelişen antikorların İTP’de rolü bilinmektedir. Özellikle trombosit membran proteini olan Gp IIb/IIIa, Gp Ib/IX, Gp Ia/IIa, GpV ve GpIV’e karşı oluşan antikorlar süreci başlatır. Ancak sürecin başlamasına yol açan

faktör veya faktörler henüz tamamıyla açığa kavuşmamıştır. Artmış trombosit IgG düzeyinin İTP'deki sensitivitesi %90, spesifitesi ise %30'dan daha azdır. Ayrıca Ig A ve M türünde de antikorlar olabilir (50, 51). Bu nedenle tanıya yol gösterici değildir.

Gp Ib/IX'a karşı antikoru bulunan hastaların daha düşük trombosit sayısı ve megakaryosit üretim ve maturasyonunda (megakaryopoezde) de baskılanma olduğu görülmüştür. Tedavide de steroide kötü yanıt verdiğini bildiren çalışmalar vardır (2,52,53).

2.2.3.2. Retiküloendotelyal sistem - Dalak rolü

Trombositler antikorla kaplanınca; en sık dalak olmak üzere RES'de antijen sunan hücrelerine Fc γ reseptörleri aracılığıyla tanıtılır. Bu tanınma sonrası oluşan Fc γ antijen antikor kompleksi hücre içine alınır ve parçalanır. İTP'de bu durum artmıştır (54,55).

Hastalara işaretlenmiş trombositler verildiğinde bu trombositlerin başlıca dalakta toplandığı, daha ağır vakalarda da karaciğerde toplandığı görülmüştür. Genç trombositlerin başlıca parçalandığı dalakta, IgG yapısında antitrombosit antikor üretimi İTP'li hastalarda görülmüştür. Bu durumdaki trombosit fagositozunu da steroid ve androjenler azaltırken, östrojen artırmaktadır (19).

2.2.3.3. İTP'de genetik çalışmalar

İTP hastalığının monozygotik ikizlerde ve otoimmün hastalıkların görüldüğü ailelerde sıklığı artmıştır. Bu durum genetik yatkınlığını düşündürmektedir (1).

Özellikle üç farklı durum ile bu yatkınlık açıklanabilir;

1. Fc reseptörleri RI, RII, RIII olmak üzere üç tip reseptörü bulunurken Fc γ II ve III özellikle İTP patogeneğinde suçlanmaktadır. FcRII grubu üç gen (IIA, IIB, IIC) ve FcRIII grubu ise iki gen (IIIA, IIIB) tarafından kodlanır. Genetik farklılıklarda bu reseptörlerin afiniteleri değişmektedir. Değişen afinite otoimmüniteye yatkınlık oluşturmaktadır (1).
2. HLA DRW2 taşıyanlarda İTP'ye yatkınlık olduğu bilinmektedir. Ayrıca tedavi cevabında da HLA DR4 alloantijeninin kortikosteroid tedavisine cevapsız kalıp splenektomiden fayda gördüğü bilinmektedir. HLA-DRB1*1501 ile splenektomi cevabı da ters orantılıdır. HLA ile geçen genetik özellikler monozigotik ikizler üzerinde yapılan çalışmalar ile ortaya koymuştur (56,57).
3. İnsan trombosit antijenleri (HPA) ile yapılan çalışmalarda HPA-5b alleli taşıyanların akut İTP için artmış risk taşıdıkları gösterilmiştir (58, 59).

2.2.3.4. Kronik hastalık ile İTP ilişkisi

İTP kronik hastalıklara özellikle otoimmün paternli hastalıklara eşlik edebilir. Sistemik lupus eritematozus, antifosfolipid antikor sendromu, romatoid artrit hastalarında immün denge bozulmuş olup İTP sıklığında artış görülmektedir. Th1/Th2 dengesinde sapma, artmış Th17 yanıtı gibi dengesizlikler bu hastalarda İTP insidansını da arttırmaktadır. Kronik hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlar da sekonder İTP nedenleri arasında bulunmaktadır (60, 61).

Otoimmün hastalıklara ek olarak kronik enfektif hastalıklardan; helicobacter pylori, HIV, hepatit C gibi bazı bakteriyel ve viral etkenli hastalıklarla İTP birlikteliği görülebilir. Bu durum enfeksiyon etkeniyle - İTP'ye sebep olan otoimmün antijen yapısının benzerliğinden kaynaklandığı düşünülür. H. pylori ilişkili İTP'de immün denge bozulmuş, monositlerde fagositik aktivite artmış, Fc γ RIIB azalmıştır. H. pylori tedavisi ile bozulan durumlar normale dönmüştür (61-63). Anti-HIV antikorlar ile trombosit yüzey glikoproteinleri çapraz reaksiyon gösterir. HIV anti-GpIIIa'yı provake eder. HCV doğrudan trombositlere bağlanarak dolaşımda anti HCV antikor-antijen-trombosit kompleksi oluşturarak İTP patogenezinde rol oynar. HCV ve HIV'de viral replikasyonun baskılanması ile trombositopeni de düzelir (Tablo 3), (64-67).

Tablo 3. Primer ve Sekonder İmmün Trombositopenik Purpuranın İmmün Profili (64,67,68)

	B hücreler	T hücreler	RES
Primer İTP	Anti-trombosit antikorların oluşumu	'Proinflamatuvar' (Th1 dominant hale gelir, Treg azalır, Th17 artar)	Trombosit yıkımının aktivasyonu
Enfeksiyon ilişkili sekonder İTP (H. pylori, HIV, HCV)	Moleküler benzerlik epitop yayılımı	Enfeksiyon etmeni ile oluşan 'proinflamatuvar'	İmmün kompleks aracılıklı trombosit yıkımının aktivasyonu

2.2.3.5. Aşıların etkisi

Kızamık-kızamıkçık-kabakulak aşısının nadir görülen bir komplikasyonunun İTP olduğu bilinmektedir. Hepatit A, suçiçeği ve büyük çocuklarda tetanoz-difteri-boğmaca aşısı ile de riskin arttığı çalışmalarda bildirilmiştir. Aşılar da, çocukluk çağı hastalıklarında olduğu gibi antijenleri ile immün sistemi uyararak bağışıklığı tetiklemektedir. Bu durum aynı çocukluk çağı

hastalıkları ile İTP ilişkisinde olduğu gibi moleküler benzerliğin immün mekanizmayı yanıltması ile ilişkilidir (66,67).

2.2.4. İTP kliniği

Çocuklarda İTP en sık 2-6 yaş aralığındadır. Adölesanlarda ve süt çocuklarında ise genellikle başka bir immün hastalıkla birlikte yada geçirilen bir enfeksiyondan 1-3 hafta sonra ortaya çıkmaktadır (1,2,9,68).

Klinik başvurusu sağlıklı bir çocukta aniden ortaya çıkan peteşi, purpura ve ekimoz şeklindedir. Ekimozlar en çok alt extremitelerin ön yüzlerinde, kostalar, skapulalar, omuzlar gibi çıkıntılı kemiklerin üzerindedir. Peteşi ise cildin her yerinde, subkonjonktivada, ağız mukozası ve yumuşak damakta bulunabilir. Burun kanaması, dişeti kanaması, hematüri, menoraji ve gastrointestinal sistem kanamaları ve intrakranial kanamalar gibi hayati tehdit eden bir klinik tabloyla da gelebilir (69-71).

Hemorajik bulgular trombositopeninin derecesine bağlıdır. Hastaların %50-75'inde hafif kanama bulguları görülür. Sıklıkla peteşi ve mukozal kanamalarla gelirler. Trombosit sayısına bağlı bu bulguların derecesi ciddi mukozal kanamalar, hematüri ve genital kanamalar yönünde değişebilir. Trombosit sayısı 50 000/mm³'ün üzerinde olan hastalar genellikle rastlantısal olarak tanı alırken, 20 000-50 000/mm³ arasında olanlar travma ile kolay morarma, trombosit sayısı 10 000-20 000/mm³ arasında olanlarsa spontan peteşi ve ekimozla gelirler. Trombosit sayısı 10 000/mm³'ün altında olanlar gastrointestinal sistem kanaması ve intrakranial kanama gibi mortal komplikasyonlar açısından risklidir (72).

Burun kanaması ve mukozal kanamalar hastaların 1/3'ünde görülürken, hematüri ve genital kanamalar hastaların 1/10'unda, intrakranial kanama (İKK) lar ise hastaneye yatırılan İTP'li hastaların %0,5-1'inde görülmektedir. İntrakraniyal kanama geçiren İTP hastalarının 1/3'ünde nörolojik sekel kalırken 1/3'ü kaybedilmektedir (6,69,70). Kafa travması, arterio-venöz malformasyon ve aspirin kullanımı İKK oluşumunda riski arttırmaktadır (2,9,10,12,73).

İTP hastalarında kanamanın derecelendirmesi için iki farklı sınıflama kullanılmaktadır (Tablo 4), (74-76).

Tablo 4: İTP'li Çocuklarda Kanamanın Derecelendirilmesi (74-76)

Buchanan ve Adix (75)	
0 –Yok	: Herhangi bir yeni kanama bulgusu yok
1– Minör	: Az sayıda peteşi (≤ 100) ve/veya ≤ 5 küçük ekimoz (≤ 3 cm) mukoza kanaması yok
2– Hafif	: Çok sayıda peteşi (> 100) ve/veya >5 büyük ekimoz (>3 cm) mukoza kanaması yok
3– Orta	: Tıbbi müdahale gerektirmeyen mukozal kanama (epistaksis, diş eti kanaması, orofaringeal kanama, menoraji, gastrointestinal kanama vs.)
4– Ağır	: Tıbbi müdahale gerektiren mukozal kanama ya da şüpheli iç kanama (beyin, akciğer, kas, eklem vs.)
5– Fatal	: İntrakraniyal kanama ya da herhangi bir bölgedeki fatal kanama
Bolton-Maggs (76)	
Aseptomatik	: Başka bir nedenle yapılan tam kan sayımında rastlantısal olarak saptanan trombositopeni
Hafif	: Peteşi, purpura, aralıklı burun kanaması, günlük hayatta az miktarda kısıtlanma
Orta	: Mukozal lezyonlar, daha şiddetli burun kanaması ve menoraji
Ciddi	: Hastaneye yatış ya da transfüzyon gerektiren kanama epizodları (epistaksis, melena ve/veya menoraji), hayat kalitesini bozan şiddette semptomlar

Tablo 5’de intrakraniyal kanaması olan İTP hastalarının klinik bulguları özetlenmiştir.

Tablo 5: İTP’de Merkezi Sinir Sistemi Kanamalarında (İKK) Klinik Bulgular (2)

• İnsidans: %0,1-0,5
• Yaş: 13 ay-16 yaş
• Trombosit sayısı: Vakaların
- %73’ünde <10.000/mm ³ , - %25’inde 10- 20.000/mm ³ - %2’sinde >20.000.
• Tanıdan itibaren geçen süre: Vakaların
- %51’i ilk 4 hafta, - %49 1 ay-9 yıl (ortalama 27 hafta)
• Vakaların %45’inde tanımlanabilen risk faktörleri:
- Kafa travması (%29) - Aspirin alımı (%5) - Arteriovenöz malformasyon (%17) - Mukokutanöz kanama (%49)
• İntrakranial kanama bölgesi: Vakaların
- %77’si intraserebral (%87’si supratentoryal %13’ü posterior fossa), - %23’ü subdural hematoma
• Tedavi: IVIG ve/veya steroid, trombosit transfüzyonu verilmiş
• Sağkalım: %54.

2.2.5. İTP tanısı - Ayırıcı tanısı

Hastaların kanama skorları yapıldıktan sonra çocuklarda İTP tanısı için altın standart bir test olmayıp; İTP tanısı ve ayırıcı tanısı ayrıntılı olarak fizik muayene ve öykü ile koyulur. Asıl tanı trombositopeni yapan durumların dışlanması ile koyulur (Tablo 6,7), (Şekil 3), (77).

Tablo 6: İTP’den Şüphelenilen Çocuklarda Öykü ve Fizik Muayenede Dikkat Edilecek Noktalar (3)

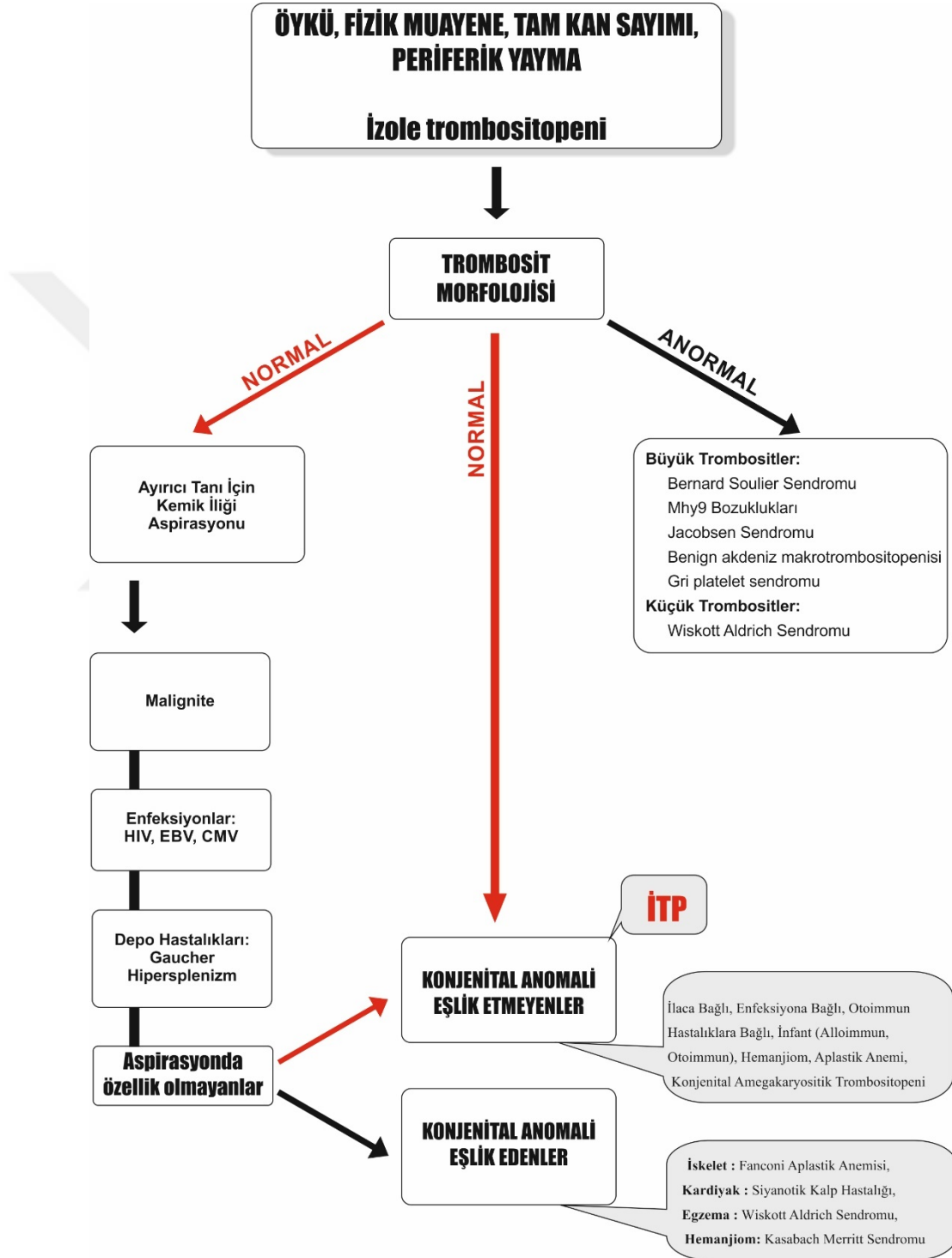
Öykü	Fizik muayene
<i>Kanamama semptomları</i> * Kanama tipi * Kanamanın derecesi * Kanamanın süresi * Kanamanın durdurulması için önceden yapılan invazif girişimler <i>Sistemik semptomlar</i> * Yakın zamanda (6 hafta içinde) geçirilmiş viral enfeksiyon öyküsü, su çiçeği gibi geçirilmiş spesifik enfeksiyon öyküsü * Aşılama * İmmün yetmezlik düşündüren tekrarlayan enfeksiyon öyküsü * Otoimmün hastalık semptomları <i>İlaç kullanımı</i> (sülfonamidler, heparin ve kinin/kinidin gibi ilaçların kullanımı) * Kanamayı arttıran aspirin kullanım öyküsü <i>HIV enfeksiyonu için risk faktörleri</i> (annede HIV enfeksiyonu gibi) <i>Ailede trombositopeni ya da hematolojik hastalık öyküsü</i> <i>Altı aydan küçük çocuklarda perinatal ve maternal öykü</i> <i>Kanama riskini arttıran diğer durumların birlikteliği; yaşam şekli, potansiyel travmatik aktiviteler</i>	<i>Kanamama bulguları</i> * Kanamanın tipi (retinal kanama gelişimi gibi) * Kanamanın şiddeti <i>Karaciğer, dalak ve lenf nodları</i> <i>Enfeksiyona ait bulgular</i> <i>Konjenital anomaliyi düşündürecek dismorfik özellikler</i> (iskelet anomalileri, işitme bozuklukları) <i>Spesifik konjenital sendromların dışlanması</i> - Fanconi sendromu (anemi eşlik ettiği) - Radius yokluğu ile birlikte trombositopeni -Wiscott-Aldrich sendromu (MPV düşüklüğünün eşlik ettiği) - Alport sendromu - Bernard-Soulier sendromu - May-Hegglin sendromu - Büyük trombosit sendromu.

Öykü ve fizik muayenede (Tablo 6) belirtilen hastalıkların ayırıcı tanısı ve doğrulaması için bir sonraki basamak olan Periferik Yayma incelemesi yapılmalıdır (Tablo 7).

Tablo 7: Periferik Yayma İncelemesi (78)

Tipik Bulgular	Büyük trombositler ile karakterize izole trombositopeni Trombositopeni: Trombositler normal veya iridir, fakat dev trombosit çoğunlukta olmamalıdır. -Normal eritrosit morfolojisi -Normal lökosit morfolojisi
Atipik Bulgular	<i>Dev trombositler</i>, özellikle trombositlerin >%20'sinin çaplarının >4µm, ve >%3'ünün >8µm olması (MYH9-ilişkili hastalık, Bernard-Soulier sendromu) <i>Küçük trombositler</i> (Wiskott-Aldrich sendromu, X'e bağlı trombositopeni) <i>Soluk dev trombositler</i> (Gri trombosit sendromu) <i>Dev trombosit granülleri</i> (Paris-Trousseau sendromu) Nötrofillerde Döhle benzeri cisimcikler (MYH9 ile ilişkili hastalık) <i>Eritrositlerde anizopoikilositoz</i> (talasemi ile X'e bağlı trombositopeni, diseritropoetik anemi ile trombositopeni) <i>Makrositoz veya nötropeni</i> ile başlayan kemik iliği yetmezliği (konjenital amegakaryositik trombositopeni, Fanconi anemisi, diskeratozis konjenita)

İTP hastalarının ayırıcı tanısı için izlenecek algoritma aşağıda verilmiştir (Şekil 3).



Şekil 3: İzole Trombositopeni Tanı Algoritması (79,80)

Özetle İTP tanısı;

1. Fizik muayene: Kanama bulguları dışında normal fizik muayene; birlikte lenfadenopati ve splenomegalinin olmaması,
2. Trombosit sayısı ve periferik yayma: İzole trombositopeni ile birlikte lökosit ve eritrosit anormalliklerin olmaması,
3. Kemik iliği: Artmış megakaryosit sayısı ile birlikte normal eritroid ve miyeloid hücre serilerinin olması,
4. Sekonder trombositopeni nedenlerinin (hipersplenizm, mikroanjiopatik hemolitik anemi, DIC, ilaç ilişkili trombositopeni SLE ve EBV, HIV, parvovirüs gibi enfeksiyon hastalıkları) dışlanması ile konulur (2,12,21).

İTP hastalarında kemik iliği aspirasyonu yapılması gerekli değildir. Sadece gözlem, tedavide IVIG ya da anti-D kullanılacak ise kemik iliği aspirasyonu gerekli değildir, glukokortikoid tedavisine başlanacaksa lösemi olasılığını dışlamak için yapılmalıdır (79,80).

İTP tanısına özgü kemik iliği aspirasyon bulunmaz. Normal/artmış sayıda megakaryosit izlenir. Kemik iliği değerlendirilmesinde fibrozis, hiposellülarite, küçük megakaryositler, myelodisplazi ya da lösemik blast varlığı İTP tanısından uzaklaştırır (81,82). Eozinofili ve artmış eozinofil öncülleri izlenebilir, henüz ispatlanmış prediktif değeri belirlenen bir çalışma yoktur. Tipik İTP bulguları olan çocuklarda 322 hastaya doğrulama amaçlı yapılan kemik iliği incelemesinde farklı bir tanıya ulaşılamamıştır (83).

2.2.6. Akut - Kronik İTP

İTP klinik süresine göre akut ve kronik ayrımı yapılır. Bu iki durum farklı özelliklere sahiptir.

Tablo 8: Akut ve Kronik İTP'nin Özellikleri (77)

	AKUT	KRONİK
Yaş	2-6 yaş	10 yaş üstü/ erişkin
Cinsiyet	Kız=erkek	Kız/erkek:3/1
Mevsimsel dağılım	İlkbahar	Yok
Önceden Geçirilmiş Enfeksiyon	%80	Nadir
Otoimmün birlikteliği	Nadir	Sık
Başlangıç	Akut	Sinsi
Trombosit sayısı	<20.000/mm ³	40.000-80.000/mm ³
Eozinofili / Lenfositoz	Sık	Nadir
Ig A düzeyi	Normal	Düşük
Süre	2-6 hafta	6 ay-yıllar
Prognoz	İyi	Değişken

Akut İTP: Akut İTP, daha önceden sağlıklı olan bir çocukta genellikle viral bir enfeksiyon hastalığını takiben 1-3 hafta sonra ortaya çıkan kanama, peteşi ve ekimoz gibi hafif durumla karakterize klinik bir durumdur. Akut İTP görülme sıklığı tam olarak bilinmemesine rağmen yıllık insidansın 5,8 / 100 000, prevalansın ise 4-6/100 000 olduğu tahmin edilmektedir. Akut İTP'de kız/erkek oranı eşittir. Trombositopeni altı aydan daha kısa sürede tam, genellikle tedavisiz, spontan olarak iyileşir (1,2,6,17).

Kronik İTP: Klasik olarak hastalığın başlangıcından itibaren altı (6) aydan daha uzun süren İTP kliniği için tanımlanır, yaklaşık olarak %20 -25 çocuk kronikleşmektedir. 10 yaşından büyük ve kız çocuklarda kronikleşme oranı daha

fazladır. Genellikle sinsi başlangıçlıdır ve öncesinde enfeksiyon öyküsü yoktur. Kronik hastalar için ayırıcı tanı ve steroid tedavisine başlamak için kemik iliği değerlendirilmesi yapılır (2,8,16,19,40,84,85).

Çocukluk çağında İTP 2-6 yaşları arasında pik yapar. Adölesan yaş ya da infantil dönemdeki hastalarda başka immun bozukluklar ile birlikte oluşu kronikleşme riskini arttırır. İTP'li çocukların %90'ında trombosit sayısı 9-12 ay içinde normale döner (69,86,87). Tablo 8'de akut/kronik İTP'nin tanı özellikleri yer almaktadır (69,77).

İTP'li hastaların remisyon veya kronikleşeceğinin ayırt edilmesi zordur. Bu durum aslında aile rehberliği ve anksiyetesi hatta tedavi planı için gerekli olup bu konudaki çalışmalar devam etmektedir. Bazı çalışmalar bazı faktörlerin trombositopeni süresinin kısalığı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Tanı anında 10 yaşından küçük olmak, semptomlarda ani başlangıç (<2 hafta), öyküde viral enfeksiyon varlığı, çok düşük trombosit sayısı (<5.000/mm³) ve hafif kanama bulguları ile seyretmesi hastalığın daha ılımlı seyredeceğini göstermektedir (62, 88, 89).

2.2.7. İTP laboratuvar

İTP tanısı için hastanın fizik muayene bulguları ile periferik yaymanın değerlendirilmesi yeterli olsa da ayırıcı tanı açısından özellikle laboratuvar tetkiklerinden yararlanılır.

Tablo 9: İTP Ayırıcı Tanısında Yapılabilecek Laboratuvar Testleri (21,90,91).

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)
ANA, Anti-dsDNA, C3, C4, AFL	(SLE, diğer kollajen doku hast.)
Kantitatif immünglobülinler, lenfosit alt grupları	(CVID, WAS)
Trombosit fonksiyon testleri	(Bernard-Soulier sendr.)
Kİ aspirasyon ve/ veya biyopsisi, flow sitometri, sitogenetik değerlendirme Anne, baba kan sayımı ve periferik yayması	(Lösemiler, MDS, Kİ yetmezlikleri)

Tedaviye dirençli olgularda H.pylori yada kronik hastalıklar (HIV,HCV, viral enfeksiyonlar) değerlendirilebilir. İmmun yetmezliklerden yaygın değişken immün yetmezliğe İTP eşlik etmesi sebebiyle Ig değerlerine bakılabilir. Ayrıca dışlanması açısından Tablo 9’da görüldüğü üzere kliniğine göre testlerde yapılabilir. Retrospektif çalışmalarda komplike olmayan İTP vakalarının %30’unda ANA varlığı görülmüş olup ileride ortaya çıkabilecek otoimmün semptomlar açısından değerlendirilmelidir (87,92).

2.3.8. İTP tedavi

2.3.8.1. Destek tedavisi

Hastanın semptomları ve oluşabilecek komplikasyonlardan koruyuculuğu açısından yapılır. Trombosit sayısı 20 000 mm³’ün üzerinde ve semptomları hafifse destek tedavisi önerilir (93-95). Koruyucu olarak aspirin ve NSAİD (nonstroid antiinflamatuvarlar)’dan kaçınılması önerilir. Kız hastaların menses kanamaları için progesterondan faydalanılabilir. Ayrıca hastanın travmalardan kaçınması önerilir (2,9,20,96).

2.3.8.2. Medikal tedavi

Hastanın kliniğine göre tedavisi planlanır. Hem süresi hem semptomları göz önüne alınır ve kullanılacak tedavinin yan etkilerine göre değerlendirilir. İTP'li çocukların yönetimi ile ilgili kılavuzlar yayınlanmıştır (Tablo 10, 11).

Tablo 10: Akut İTP Hastalığında Tedavi Seçenekleri ve Yan Etki Profili (93-111)

Tedavi şekli	Prednizon (4mg/kg/gün 1-7 gün maksimum 60mg)	IVIG (IV İmmunglobulin)	Anti-D
İlk 48 tedavi yanıtı ($>20.000/\text{mm}^3$ ulaşılması)	%60-70	%70-80	%77
Yan etkileri	* kilo artışı * iritabilite * gastrit * ülser * hiperglisemi	* infüzyon sonrası başağrısı * kusma * alerjik reaksiyonlar * ateş, * titreme	* hemoliz * titreme * ateş * başağrısı
Tedavinin etki süresi	Tam etkin süresi bilinmiyor	21-72 gün	21-48 gün

Tablo 11: Amerikan Hematoloji Derneği'ne göre tedavi kararı (3)

Klinik bulgu	Trombosit sayısı $<10.000/\text{mm}^3$	Trombosit sayısı $10.000-20.000/\text{mm}^3$	Trombosit sayısı $20.000-50.000/\text{mm}^3$
Purpura	IVIG yada streoid hastaneye yatış olabilir	Steroid ve /veya IVIG hastaneye yatış olabilir	Oral steroid veya IVIG
Yaş purpura	IVIG, yüksek doz steroid, hastaneye yatış	IVIG, yüksek doz steroid, hastaneye yatış	Steroid, hastaneye yatış, $\pm$ IVIG
Hayatı tehdit eden kanama	Hastaneye yatırılarak tedavi (IVIG, yüksek doz steroid)	Hastaneye yatırılarak tedavi (IVIG, yüksek doz steroid)	Hastaneye yatırılarak tedavi (IVIG, yüksek doz steroid)

Tablo 11 Amerikan Hematoloji Derneğinin kılavuzuna göre tedaviyi belirleyen en önemli faktör trombosit sayısıdır. Ayrıca bu hastalık tedavisinde İngiliz Hematoloji Birliği (BSH) Kılavuzu da mevcut olup, aynı şekilde trombosit

sayısı ve klinik bulgulara göre tedavi önermektedir. Hafif bir klinik bulgu ile gelen hastalar için 24 saat gözlem öneren kılavuz, akut İTP'li çocuklarda birinci basamak tedavide oral kortikosteridleri önerir. Steroidlerin dirençli olduğu ya da ciddi trombosit düşüklüğünde IVIG tedavisinin değerlendirilmesini desteklemektedir. Kronik İTP hastalarında tedavinin asıl amacı kür sağlamak değil, kanamayı önlemektir. Trombositleri güvenli aralıkta tutmak hedeflenir (3,76). Tedaviye cevap Tablo 12'deki gibi değerlendirilir.

Diğer bir tedavi seçeneği olan splenektomi için süre konusunda net bir uzlaşma olmayıp tedaviye cevapsız olgularda elektif önerilmektedir (80).

Tablo 12: Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi (34)

Komplet yanıt: Trombosit sayısının 100.000/mm ³ 'ün üzerinde olması ve kanama olmaması
Kısmi yanıt: Trombosit sayısının 30.000/mm ³ 'ün üzerinde olması ve bazal trombosit sayısının en az iki kat artması ve kanama olmaması
Tedaviye yanıtız: Trombosit sayısının 30.000/mm ³ 'ün altında olması ya da bazal trombosit sayısındaki artışın iki kattan az olması ya da kanama olması

Medikal Tedavileri alt başlıklar altında inceleyecek olursak;

2.3.8.2.1. Glukokortikoidler

Steroidlerin etkinliği tam olarak aydınlatılamamış olup, Tablo 13'de olumlu ve olumsuz etkileri gösterilmiştir (1,2,69,80,93-95).

Tablo 13: İmmun Trombositopenik Purpurada Kortikosteroid Kullanımının Olumlu Etkileri ve Yan Etkileri

Olumlu etkiler:	* Kapiller endotelin geçirgenliğini azaltır * Kanama zamanının kısalmasına yardımcı olur * Semptomların düzelmesine, endotel hasarının iyileşmesini hızlandırarak yardımcı olur * Serebral kanama ihtimalini azaltır * Antikorla kaplanmış trombositlerin RES'teki fagositozunu engelleyerek trombosit yaşam süresini uzatır * Antijen-antikor birleşimini yavaşlatır * Antitrombosit antikor yapımını azaltır
Yan etkileri:	* Hipertansiyon * Hiperglisemi * Kilo artışı (Cushingoid yüz, akne) * Psödötümör serebri * Katarakt * Büyüme ve gelişme geriliği * Avasküler nekroz, osteoporoz * Psikoz * Trombositopeninin altta yatan nedeninin maskelenmesi

Glukokortikoid tedavisi en fazla tercih edilen tedavi seçeneğidir. Tedavinin süresi hakkında ise tam bir görüş birliği yoktur. İlk çalışmalar 1984'te Sartorius ve Buchanan tarafından başlatılmış ve trombosit cevabı, kanama skoru ve kanama zamanı açısından belirgin bir fark olduğu gösterilmiştir. Kortikosteroid verilmesi planlanan hastalara, mutlaka kemik iliği aspirasyonu yapılmalı ve kemik iliğini tutan akut lösemi, aplastik anemi, miyelodisplazi, lenfoma veya metastatik hastalıklarla ayırıcı tanısı yapılmalıdır (96–97). Devam eden randomize çalışmalarda, trombosit sayısının prednizon kullananlarda kullanmayanlara göre daha hızlı yükseldiği gösterilmiştir (98). Bir başka çalışmada da yüksek doz metil

prednizolon (YDMP) verilen hastaların trombosit sayısında hızlı yükselmeler saptanmış ve yan etkileri de düşük bulunmuştur (99,100).

2.3.8.2.2. İntravenöz immunglobulin

İntravenöz immunglobulin Tablo 14’de olumlu ve olumsuz etkiler gösterilmiştir (69,88,90,101-106).

Tablo 14: İmmun Trombositopenik Purpurada İntravenöz İmmunglobulin Kullanımının Olumlu ve Olumsuz Yan Etkileri

Olumlu etkiler:	*Retiküloendotelyal sistem hücrelerinin fagositik aktivitesini inhibe eder
	*Dolaşımdaki antikor kaplı trombositlerin temizlenmesini yavaşlatır
	*IgG Fc kısmı makrofajların FcγR'lerini bloke eder
	* İnhibitör FcRIIb ekspresyonunu artırır
	*Monositlerden proinflamatuvar sitokin salınımını azaltır
	*Anti-GpIIb-IIIa otoantikorlarına karşı antikorlar içermesi ile özellikle kronik İTP'ye etkilidir
Yan etkiler:	*En sık baş ağrısı/ aseptik menenjit
	*Bulantı
	*Baş dönmesi
	*Ateş gibi gripal semptomlar
	*Ig A eksikliği olan hastalarda anafaksi/ hemolitik anemi/ nötropeni
	*HBV, HCV ve HIV enfeksiyonları ile nadir de olsa bulaş

2.3.8.2.3. Anti-Rh (D) immunoglobulin

Anti-Rh (D) immunoglobulin Tablo 15’de olumlu ve olumsuz (yan etki) etkileri gösterilmiştir (1,2,9,80,106-111).

Tablo 15: İmmun Trombositopenik Purpurada Anti-Rh (d) İmmunglobulin Kullanımının Olumlu ve Yan Etkileri

Olumlu etkiler:	*Retiküloendotelyal sistem hücrelerinde Fc blokajı *Dolaşımdaki antikor kaplı trombositlerin tanınmasını ve temizlenmesini yavaşlatır
Yan etkiler:	*Ateş, titreme *Baş ağrısı *Bulantı-kusma *Hemolize bağlı anemi *Hemoglobinüri ve böbrek yetersizliği

Anti-Rh (D): Rh (D) antijeni negatif olan hastalarda etkisi az olup bu ajan özellikli etkisini dalak üzerinden göstermektedir. Bu sebeple splenektomi olan hastalarda bu ilaç etkisizdir.

Bu üç tedavi yönteminin kullanım dozları, avantajları, trombosit sayısı yükseltme hızları ve etki mekanizmaları Tablo 16-18’de gösterilmiştir (84);

Tablo 16: İmmun Trombositopenik Purpurada Standart Tedavi Modaliteleri

<u>Glukokortikoidler</u>	
Prednizon	4 mg/kg/gün, oral ya da intravenöz, 7 gün; sonra 7 gün içinde azaltılır
Acil kanamada;	Metilprednizolon 8-12 mg/kg, IV, ya da dexametazon 0,5-1 mg/kg, IV ya da oral, IVIG ya da trombosit transfüzyonu ile birlikte
<u>İntravenöz immunglobulin</u>	
0,8 gr/kg, tek doz (ilk infüzyondan 72 saat sonra hastanın trombosit sayısı <30.000/mm ³ ise aynı doz tekrarlanır)	
0,8 gr/kg, 1-2 defa, kortikosteroid ve trombosit transfüzyonu ile birlikte	
0,4gr/kg, 2-8 haftada bir	
<u>Anti-D (anti-Rh)</u>	
50 µg/kg, IV	

Tablo 17: Farklı Tedavi Rejimlerinde Trombosit Sayısının 20.000/mm³'ün Üstüne Yükseltme Hızları (84)

Randomize grup:	Hızlı yanıt: (<72 saat) (%)
Tedavisiz gözlem	9/16 (56)
İntravenöz anti-D g/kg, 2 gün	31/38 (82)
Kortikosteroid 4 mg/kg/gün, 7 gün	45/57 (79)
IVIG 1 gr/kg/gün, 2 gün	50/53 (94)
IVIG 0,8 gr/kg, tek doz	34/35 (97)

Tablo 18: Kortikosteroid, İVİG ve Anti-D'nin Etki Mekanizması (69,80,84,107)

Etki	Kortikosteroidler	IVIG	Anti-D
Kapiller rezistansı geliştirme etkisi	+	-	-
Retiküloendotelyalde trombosit yıkımının engellenmesi	±	+	+
Trombosit antikorlarının bağlanmasının engellenmesi	+	±	-
Fc reseptör afinitesinin düzeltilmesi	+	+	±
T-hücre bağlanmasının azaltılması	+	+	-
İmmünglobülin bağlanması üzerine etkisi	↓	↓	↓/N
Sitokin üretimi üzerine etkisi	↓	↓	N

2.3.8.2.4. Yeni - Diğer tedaviler

* *Danazol*: Hormon ilacı olarak kullanılan bu ajanın yan etkisinin trombositoz olmasından yola çıkılarak tedavi alternatifi olarak literature girmiştir. Yan etki olarak akne, kilo artışı, kusma, baş ağrısı, hirsutizm, oligomenore-amenore ve karaciğer fonksiyon testlerinde artış yapar (1,9,111).

* *Vinka alkaloidleri (Vinkristin, Vinblastin)*: Trombosit fagositozunu engeller. Bunu mikrotubul polimerizasyonu engelleyerek yapar. Yan etkileri doza bağımlı olarak mielosüpresyon, ateş, lökopeni, periferik nöropati ve alopesidir (1,9,111).

- * *Azatiopurin*: İmmüsupresif grubundadır. Kortikosteroid ve splenektomiye dirençli olgularda özellikle değeriendirilebilir. Yan etkileri olan lökopeni, fırsatçı enfeksiyonlar ve artmış malignite riski doza bağımlıdır (112).
- * *Siklofosamid*: İmmüsupresif ve alkileyici ajanlardandır. Miyelosüpresyon, alopesi, hemorajik sistit ve infertilite yan etkilerdendir (1, 9).
- * *Siklosporin*: T-hücre fonksiyonlarını inhibe eder. Hipertansiyon, nefrotoksisite ve hepatotoksisite yan etki olarak görülmekte olup uzun süreli kullanımında lenfoma riski vardır (113).
- * *İnterferon-α*: Subkutan kullanılan bu tedavinin tam etki mekanizması bilinmemektedir. Nötropeni ve grip benzeri etkisi olduğu gibi bazen trombositopeniye kendisi de sebep olmaktadır (1,9,114).
- * *Askorbik asit (vitamin c)*: Etki mekanizması bilinmemektedir, başarıları %15 oranındadır (115).
- * *Mikofenolat mofetil*: İmmünmodülatör etkisi ile T ve B hücre proliferasyonunu inhibe eder. Evans sendromu ve otoimmün lenfoproliferatif sendromunda kullanılır (91,116).
- * *Anti-CD20 monoklonal antikorlar*:
Rituximab: Anti-CD20 monoklonal antikorlar B hücre yüzeyinde bulunan CD20 antijenlerine bağlanır ve yıkılımına yardımcı olur. Ateş-titrete, taşikardi, baş ağrısı, bulantı- kusma, hipotansiyon, ürtiker, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroza ve Hepatit B reaktivasyonu yapabilir (1,2,9,117,118).

Alemtuzumab: Monosit ve lenfositlerde bulunan CD52 antijenine karşı gelişen monoklonal antikorlardır. Yan etkileri; lenfopeni, fırsatçı enfeksiyonlar, intravenöz hemoliz ve sistemik venöz trombozdur (9,119).

* *CTLA-4-Ig*: İmmünglobulin Fc parçası arasında füzyon yapan bu protein T hücre stimülasyonunu bloke eder. Asıl endikasyonu psöriazisli hastalar olup, yan etkisinden İTP de kullanılabileceği bulunmuştur (9).

* *Trombopoetik ajanlar*:

Romiplostim: Trombopoezi uyarır. %80 oranında trombopoezi uyarak trombosit sayısının güvenli aralıkta tutulmasını sağlar. Halsizlik, baş ağrısı ve nazofarenjit yapabilir (118, 120).

Eltrombopag: TPO reseptör agonistidir. Çocuklarda çalışmalar kısıtlı olup devam etmektedir. Uygulama sırasında bulantı-kusma yapabilir. Korkulan yan etkileri ise karaciğer toksisitesi ve myelofibrozistir (77,121-126).

* *Helicobacter pylori* ve *HIV*: Çeşitli alternatif tedavilerle dahi düzelmeyen vakalarda bu iki enfeksiyon ajanının varlığı düşünülmelidir. Bunların tedavisinden fayda görülebilir (127,128).

* *Plazmaferez*: Vücutta var olan trombosit antikorlarını uzaklaştırır. Yenilerinin sentezine engel olamayan bu tedavi kronik İTP'lerin %20-30'unda geçici bir çözüm oluşturur (9,129-130).

2.3.8.3. Trombosit transfüzyonu

İntrakraniyal kanama, hayatı tehdit eden kanamalar ve acil cerrahi durumlarında veya risklerinde yapılır (124).

2.3.8.4 Splenektomi

İlk kez 1961’de İTP tedavisi için denenen bu yöntem, dirençli İTP olgularında tedavi seçenekleri arasında literatüre girmiştir (131). %72 oranında remisyonun olduğu bu tedavi yönteminde, aksesuar dalağın göz ardı edilmesi başarıyı düşürmüştür (1).

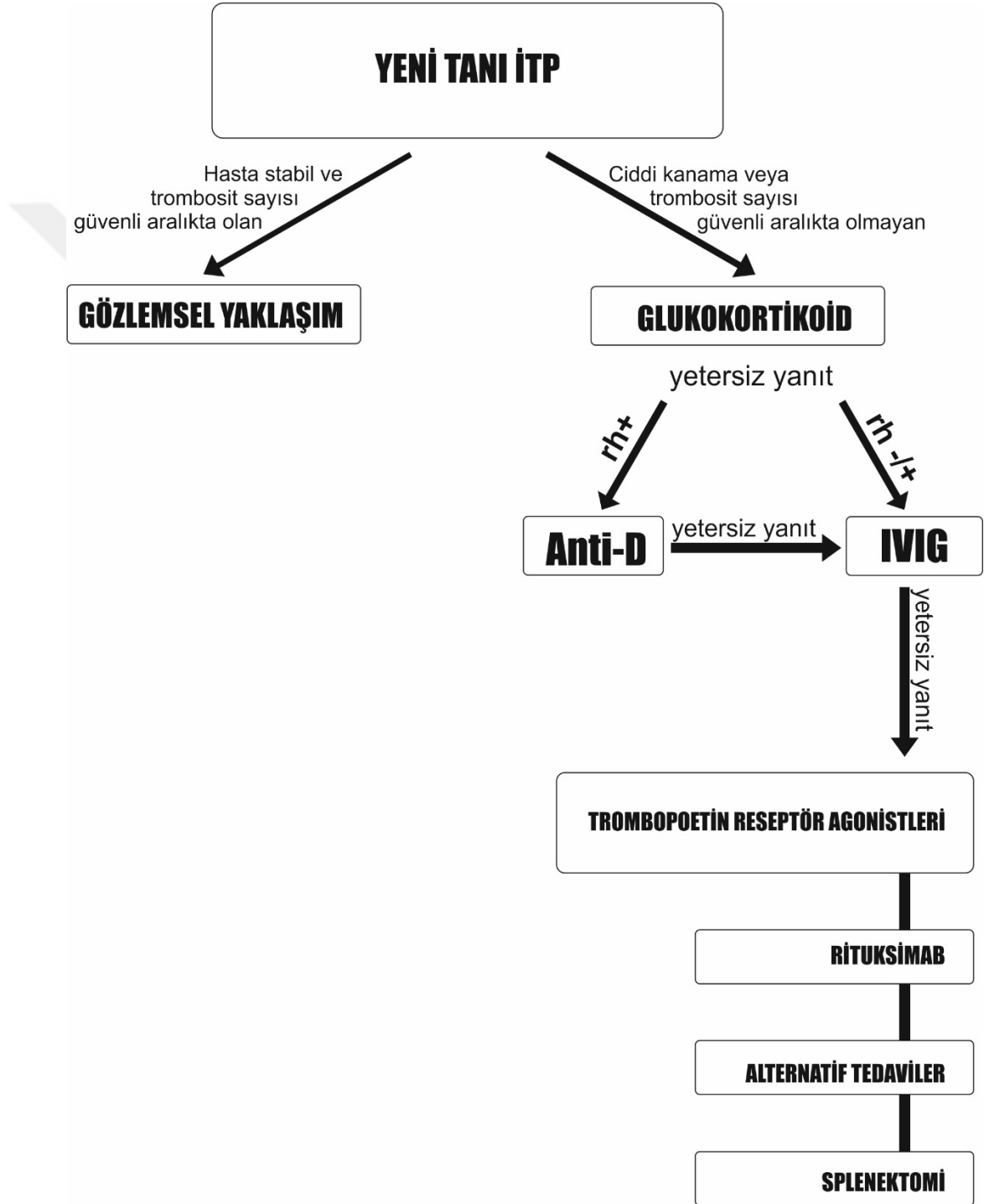
Amerikan Hematoloji Birliği (ASH)'nin 1996'da yayınladığı kılavuza göre; akut İTP'de tedaviye yanıtız, hayatı tehdit eden kanaması olan hastalarda, kronik İTP'de ise tanıdan 1 yıl sonra kanama semptomları olan ve trombosit sayısı $<10.000/\text{mm}^3$ (3-8 yaş) veya $<30.000/\text{mm}^3$ (8-12 yaş) olan hastalarda splenektomi tedavi seçeneğı olarak düşünölebilir (1-3).

Sepsis riskini arttıran bu tedavi yönteminde uygulamadan en geç 2 hafta önce ideali 4 hafta önceden pnömokok, hemofilus influenza tip b ve meningokok aşılıarı yapılmalıdır. Hasta 5 yaşından küçükse penisilin proflaksisi önerilmelidir (1,2,9,10).

2.3.9. İTP’de hayatı tehdit eden kanamalarda tedavi

1. Trombosit transfüzyonu,
2. Metil prednizolon: $500 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{gün}$ ya da $30 \text{ mg}/\text{kg}/\text{gün}$ iv 20-30 dakikada 3 gün,
3. IVIG $1-2 \text{ gr}/\text{kg}$ iv infüzyon,
4. Anti-D ($50-75\mu\text{g}/\text{kg}$): 3-5 dakikada iv,
5. Acil splenektomi: Medikal tedaviye yanıt yoksa ya da intrakraniyal kanamada kraniyotomi yapılacaksa birlikte splenektomi de yapılabilir.

Kombine tedavi de tercih edilebilir. IVIG ve anti-D'nin birlikte kullanımı fagositozu engelledikleri için sinerjistik etki gösterir. Dirençli vakalarda Vincristin 2 mg/m² iv kullanılabilir (1,2).



Şekil 4: İmmün trombositopenik purpurada tedavi algoritması (132)

3. MATERİYAL METOD

Bu çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalında 1982 - 2018 tarihleri arasında İTP tanısı konularak takibe alınan ve dosya, verilerine ulaşılan 18 yaş altı hastalar dahil edilmiştir. Kliniğimizde bu tarihler aralığında İTP tanısı konulan yaklaşık 510 hastanın isim kaydına ulaşılmıştır. Ancak veri kaydındaki eksiklikler ve değerlendirmede bakılacak materyallerin kalitesindeki problemler nedeniyle 206 hasta dışlanmıştır. Takip veri kaydına ulaşılan 304 hastanın dosyaları ve tetkikleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca değerlendirilen hastaların en az 1 yıl takip edilmiş olmasına dikkat edilmiştir.

Tanıdan sonrası 6 ay içinde trombosit sayısı normale ($>150.000/\text{mm}^3$) dönen hastalar akut İTP, diğerleri kronik İTP olarak sınıflandırılmıştır.

Hastaların demografik özellikleri, geliş klinik bulguları, laboratuvar özellikleri, tedavi seçenekleri, tedaviye verdikleri yanıtlar, periferik yayma ve kemik iliği özellikleri incelendi. Ayrıca başvuru mevsimi, başvuru öncesinde enfeksiyon öyküsü (1-4 hafta öncesinden geçirilen ateşli hastalık, üst solunum yolu enfeksiyonu, alt solunum yolu enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu akut gastroenterit) viral hastalık markerları, aşı öyküsü, ilaç kullanımı sorgulandı. Bunların akut ve kronik hastalık etyolojisi açısından olası farklılıkları değerlendirildi.

Tam kan sayımında trombosit sayısı ve MPV değerleri, akut kronik İTP ayrımı için yol gösterici olabileceği düşünülen; eozinofil, lenfosit, monosit, nötrofil oranları değerlendirildi. Kemik iliği aspirasyon yaymalarında ise megakaryosit sayısı ile ortalama megakaryosit çekirdek sayısı incelendi.

Mikroskopik İncelemede;

- Hastaların periferik ve kemik iliği aspirasyon yaymaları değerlendirilirken objektif karar verme yetisinin etkilenmemesi için kimlik bilgileri gizli tutuldu.
- Periferik yaymada 100 çekirdekli hücre değerlendirilerek eozinofil oranı belirlendi.
- Kemik iliği aspirasyon yaymaları x10 luk büyütmede incelendi ve 10 mikroskop alanında kaç adet megakaryosit olduğu sayıldı.
- Kemik iliği aspirasyon yaymaları x100 lük büyütmede incelendi ve 10 megakaryositte ortalama kaç çekirdek olduğu hesaplandı.
- Kemik iliği aspirasyon yaymaları x100 lük büyütmede incelendi ve 100 çekirdekli hücrede (normoblast hariç) eozinofil oranı hesaplandı.

Bu araştırma için 30 Nisan 2018 tarihinde Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul’undan 24074710-18 sayı ve 327 karar numarası ile onay alınmıştır.

3.1. İstatistiksel Analizler

Araştırma amacıyla toplanan veriler, SPSS for Windows 20.0, (Statistical Package of Social Science) paket programı kullanılarak istatistiksel olarak analiz edilmiştir. Tanımlayıcı analizler için ortalama, standart sapma, frekans ve yüzde analizleri yapılmıştır. Parametrik analiz yapılacak olan verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Kologorov- Smirnov testi ile analiz edilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre verilerin istatistiksel olarak normal dağılım gösterdiği belirlenmiştir

($p<0,05$). Gruplar arası farkların analizinde independent sample t testi, gruplar arası varyansların eşit olup olmadığı, Levene testi ile değerlendirilmiştir. Kategorik grupların ilişkisini analiz ederken non parametrik analizler için ki kare testi kullanılmıştır. Akut hastaları tahmin edilmesinde kesme noktası belirlemek, özgüllük-duyarlılığını saptamak amacıyla ROC analizinden yararlanılmıştır. Kesme noktası belirlenebilen parametrelerin risk artışını hesaplamak için logistik regresyon analizinden faydalanılmış ve odds ratio ile risk olasılıkları hesaplanmıştır. Kombinasyonlu olarak parametrelerin anlamlılıkları incelendi. Tanı skalası geliştirildi.

4. BULGULAR

4.1. Örnekleme Yeri Alan Hastaların Genel Demografik Sonuçları

Örnekleme yeri alan 304 hastanın demografik sonuçları Tablo 19’da yer almaktadır. Tablo 19’a göre hastaların %71’i (n: 216) akut, %29’u kronik (n: 88) hastadır. Hastaların %51’i (n:154) kız ve %49’u (n:150) erkektir. Aynı grup hastanın %26’sı (n:79) kış aylarında, %24’ü (n:73) ilkbahar aylarında, %25’i (n:76) yaz aylarında ve %25’i (n:75) sonbahar aylarında hastaneye başvurmuştur. Bir hasta ise gruplandırılmamıştır. Hastaların %6’sı (n:18) başka bir sağlık kuruluşundan hastalık ile ilgili bulgular düzelmediği için (ortalama 1,5 ay sonra) sevk edilmişlerdir.

Tablo 19: Örnekleme Yeri Alan Hastaların Demografik Sonuçlarının Dağılımı

Değişkenler	Sayı (n)	Yüzde (%)
Tanı (n:304)		
Akut	216	71,4
Kronik	88	28,9
Cinsiyet (n:304)		
Kız	154	50,7
Erkek	150	49,3
Başvurulan mevsim (n:303)		
Kış	79	26,1
İlkbahar	73	24,1
Yaz	76	25,1
Sonbahar	75	24,8
Bölge (n:276)		
İç Anadolu	204	73,9
Güneydoğu Anadolu	11	4
Doğu Anadolu	7	2,5
Akdeniz	8	2,9
Ege	12	4,3
Karadeniz	28	10,1
Marmara	6	2,2

Örneklemede yer alan hastaların şikâyetleri Tablo 20’de yer almaktadır. Hastalarda en sık karşılaşılan şikâyet %53 ile peteşi şikâyetidir. Ardından ekimoz %44 ve mukozal kanama şikâyeti ile %25 oranında karşılaşıldığı belirlenmiştir. Ayrıca 304 hastanın 13’ünde trombositopeni tesadüfen saptanmıştır (%4,3).

Tablo 20: Hastaların Şikâyetleri / Bulguları

Şikâyet	Sayı (n)	Yüzde (%)
Peteşi	161	53
Purpura	29	9,5
Ekimoz	134	44,1
Mukozal kanama	77	25,3
GİS Kanama	7	2,3
Üriner Kanama	5	1,6
Intrakranial Kanama	3	1
Menometroraji	8	2,6

4.2. Örneklemede Yeralan Hastaların Akut Kronik Açısından

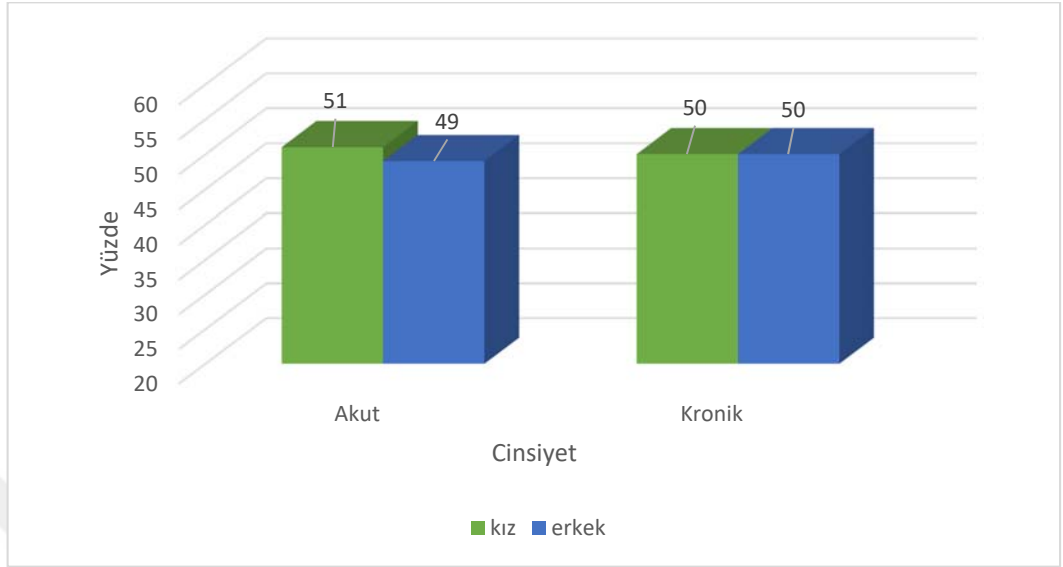
Karşılaştırmalı Değerlendirme Sonuçları

4.2.1. Cinsiyet açısından karşılaştırmalı değerlendirme

Akut ve kronik hastaların cinsiyet dağılımı Şekil 5 ve Tablo 21’de yer almaktadır. Akut hastaların %51’i (n:110) kız, %49’u (n:106) erkektir. Kronik hastaların %50’si (n:44) kız, %50’si (n:44) erkektir (ki-kare: 0,21; p>0,05).

Tablo 21: İTP Cinsiyet Dağılımı

	Akut (n:216)	Kronik (n:88)	Toplam	Ki kare	P
Kız	110 (%51)	44 (%50)	154 (%100)	0,21	0,88
Erkek	106 (%49)	44 (%50)	150 (%100)		
Toplam	216 (%71,1)	88 (%28,9)	304 (%100)		



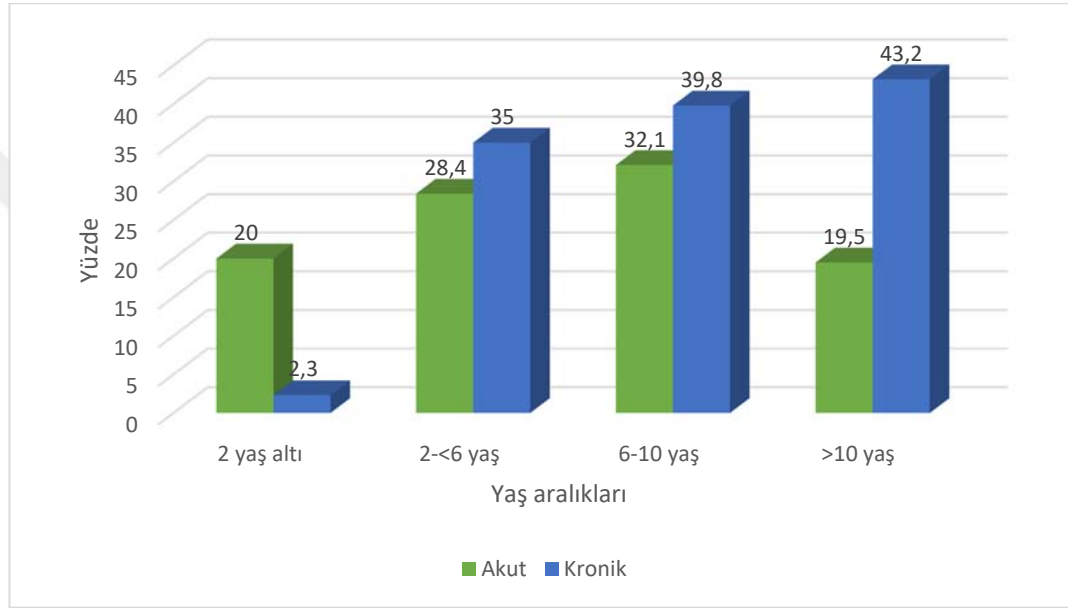
Şekil 5: Akut ve Kronik İTP Hastalarının Cinsiyet Yüzde Dağılımı

4.2.2. Tanı yaşının karşılaştırmalı değerlendirilmesi

Örneklemdaki hastaların akut ve kronik İTP yaş ortalamaları parametrik analizlerinde; akut $6,38 \pm 4,53$ yıl ve kronik $9,44 \pm 4,030$ yıl olarak tanımlanan hastaların yaş ortalamaları arasında istatistiksel fark bulunduğu, kronik hastaların yaşlarının akut hastalardan istatistiksel olarak daha yüksek olduğu belirlenmiştir (t:-5,510; $p < 0,001$). Akut ve kronik hastaların yaş aralığının nonparametrik analizi ise Tablo 22 ve Şekil 6'da gruplandırılarak gösterilmiştir. Yapılan analize göre akut hastaların yaşları 2-10 arasında dağılırken; kronik hastaların yaşları 6 yaş üstünde yüzde olarak akut hastalardan daha fazla olduğu görülmektedir. Elde edilen bu sonuç t testi sonucumuzu da desteklemektedir. Bu dağılım istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,002$).

Tablo 22: Akut ve Kronik Hastaların Yaş Grupları

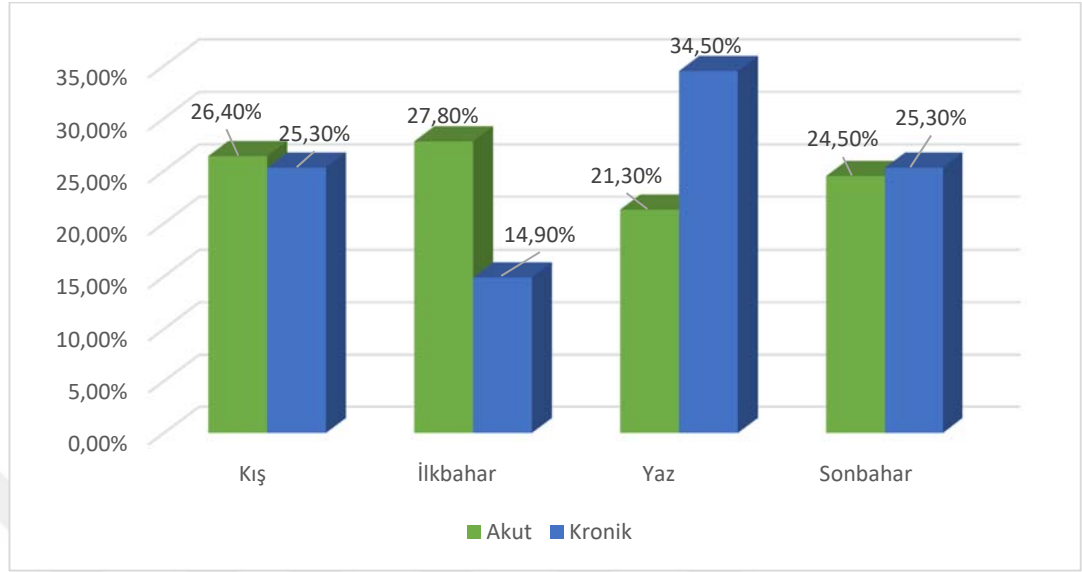
	2 yaş altı	2 - <6 yaş	6-10 yaş	>10 yaş	Toplam	Ki kare	P
Akut	43 (%20)	61 (%28,4)	69 (%32,1)	42 (%19,5)	215 (%100)	32,239	0,001
Kronik	2 (%2,3)	13 (%14,8)	35 (%39,8)	38 (43,2)	88 (%100)		
Toplam	45 (%14,9)	74 (%24,4)	104 (%34,3)	80 (%26,4)	303 (%100)		



Şekil 6: Akut ve Kronik Hastaların Yaş Grupları Arasındaki Dağılım

4.2.3. Başvuru mevsiminin karşılaştırmalı değerlendirilmesi

Akut ve kronik hastaların hastaneye başvurdıkları mevsim açısından dağılımı Şekil 7’de yer almaktadır. Şekil 7’ye göre kronik hastalar sıklıkla yaz mevsiminde (%34,5) başvururken, akut hastalar daha çok ilkbahar mevsiminde (%27,8) başvurmaktadır.



Şekil 7: Akut ve Kronik İTP'lerin Hastaneye Başvurdukları Mevsim Açısından Dağılımı

Akut ve kronik hastaların başvurdukları mevsim açısından istatistiksel fark olup olmadığı ki kare testi ile analiz edilmiş olup, analiz verileri Tablo 23'te yer almaktadır. Yapılan ki kare analizine göre mevsimler ve akut-kronik İTP ilişkisi bulunmamıştır (ki-kare: 1,217; $p>0,05$).

Tablo 23: Akut ve Kronik Hastaların Mevsimsel Dağılımları

Tanı	Kış	İlkbahar	Yaz	Sonbahar	Toplam
Akut	57 (%26,4)	60 (%27,8)	46 (%21,3)	53 (%24,5)	216
Kronik	22 (%25,3)	13 (%14,9)	30 (%34,5)	22 (%25,3)	87
Toplam	79 (%26,1)	73 (%24,1)	76 (%25,1)	75 (%24,8)	303

4.2.4. Başvuru şikayetlerinin karşılaştırmalı değerlendirilmesi

Akut ve kronik hastaların semptomlarının karşılaştırması Tablo 24'de yer almaktadır. Hastaların semptomları ile akut ve kronik hastalık durumu arasında ilişki olup olmadığı ki kare testi ile analiz edilmiştir. Yapılan analizlere göre akut ve kronik hastalarda peteşi olup olmaması arasında istatistiksel bir ilişki olduğu,

akut hastaların yaklaşık %57'sinde peteşi bulunduğu ve bunun istatistiksel anlamlı olduğu belirlenmiştir (ki-kare:3,713; $p<0,05$). Akut İTP hastalarının %5,6'sı ve kronik olguların %1,1'i İTP ilişkili semptomu olmadan başka nedenler ile başvurduklarında tesadüfen saptanmıştır. Ayrıca akut ve kronik hastalarda intrakranial kanama olup olmadığına yönelik yapılan ki kare analizinde akut hastaların %100'ünde intrakranial kanama olmadığı ve bu sonucun istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir (ki-kare:7,437; $p<0,05$). Bununla birlikte sadece 3 hastada intrakraniyal kanama mevcuttur. Akut ve kronik hastaların diğer semptomlarıyla ilişkili yapılan analizlerde istatistiksel anlamlı bir ilişki belirlenmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 24: Akut ve Kronik İTP Hastalarının Başvuru Şikayetleri / Bulgularının Karşılaştırmalı Değerlendirilmesi

Semptom		Akut (n:216)		Kronik (n:88)		Ki-kare	P
		Sıklık (n)	Yüzde (%)	Sıklık (n)	Yüzde (%)		
Peteşi	Var	122	56,5	39	44,3	3,713	0,036
	Yok	94	43,5	49	55,7		
Purpura	Var	22	10,2	7	8	0,359	0,358
	Yok	194	89,8	81	92		
Ekimoz	Var	91	42,1	43	48,9	1,150	0,283
	Yok	125	57,9	45	51,1		
Mukozal kanama	Var	51	23,6	26	29,5	1,164	0,281
	Yok	165	76,4	62	70,5		
GİS Kanama	Var	5	2,3	2	2,3	0,57	0,811
	Yok	211	97,7	86	97,7		
Üriner Sistem Kanaması	Var	5	1,6	0	0	2,071	0,150
	Yok	211	97,7	88	100		
Intrakranial Kanama	Var	0	0	3	3,4	7,437	0,006
	Yok	216	100	85	96,6		
Menometroraji	Var	5	2,3	3	3,4	0,292	0,589
	Yok	211	97,7	85	96,6		

4.2.5. Öyküde geçirilmiş enfeksiyonların akut ve kronik İTP olgularında karşılaştırmalı değerlendirilmesi

Akut ve kronik hastalarda geçirilmiş enfeksiyonlardan sonra İTP görülme durumları arasında ilişki olup olmadığı ki kare testi ile analiz edilmiştir (Tablo 25). Yapılan analize göre akut hastaların yaklaşık %60'inde öyküde bu açıdan pozitif bir hikâye bulunduğu ve bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p<0,001$). Enfeksiyonu olan hastalar içerisinde en sık %90 üst solunum yolu enfeksiyonu izlenmiştir ve birlikteliği anlamlıdır ($n:147$, %89,6). Hastaların otuzunda enfeksiyon etkeni belirlenmiştir; 13'ünde EBV enfeksiyonu, altısında HSV enfeksiyonu, 11'inde CMV enfeksiyonu gösterilmiştir. Viral serolojisinde pozitif sonuçları olan 30 hastanın 25'i akut seyirli olmuştur.

Tablo 25: Geçirilmiş Enfeksiyon Öyküsü Bulunan Akut ve Kronik İTP Olgularının Karşılaştırmalı Değerlendirilmesi

	Akut (n:216)	Kronik (n:88)	Toplam	Ki kare	P
Enfeksiyon Var	163 (%89,6)	19 (%10,4)	182 (%100)	75,528	0,001
Enfeksiyon Yok	53 (%43,4)	69 (%56,6)	122 (%100)		
Toplam	216 (%71,1)	88 (%28,9)	304 (%100)		

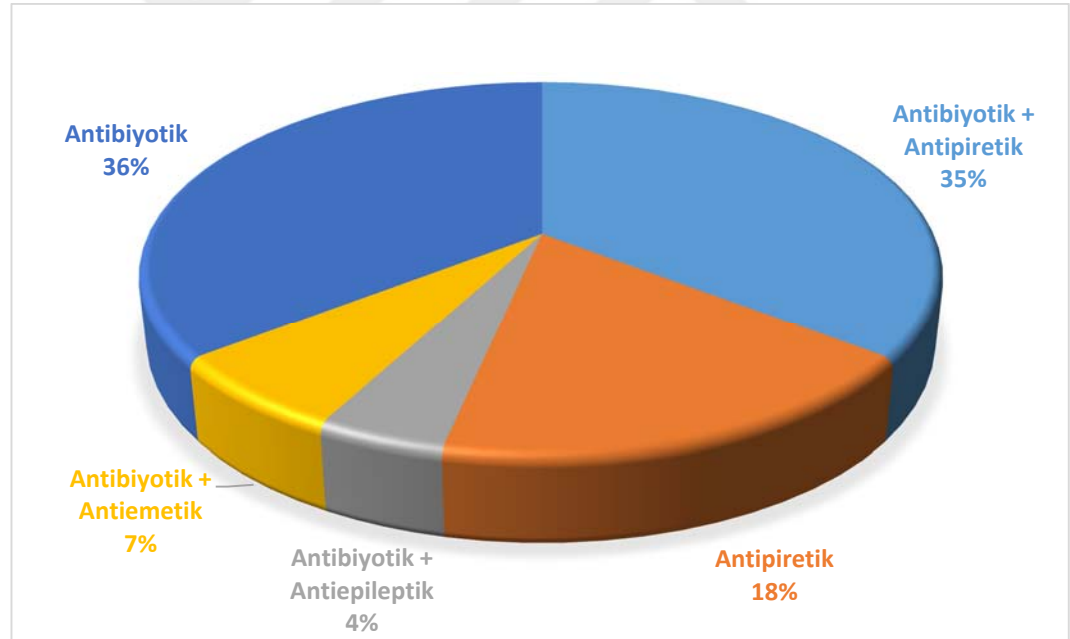
4.2.6. İlaç Kullanımı ile İTP gelişimi ve Akut - Kronik süreç ilişkisi

Akut ve kronik hastalarda ilaç kullanma durumları arasında ilişki olup olmadığı ki kare testi ile analiz edilmiştir (Tablo 26). Yapılan analize göre öyküde ilaç kullanımı olan hastaların yaklaşık %9'u kronik hasta, yaklaşık %91'inde akut hasta grubundaydı. Bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p<0,001$). Ancak ilaç kullanımı öyküsü toplam hasta sayısının %15 de mevcuttu,

detaylandırıldığında enfeksiyon semptomlarının giderilmesine yönelik veya tedavi amacıyla kullanılan ilaçlar olduğu görülmüştür (Şekil 8). İki hastada antiepileptik ilaç kullanım öyküsü bulunmaktadır. Ancak trombositopenileri ilaç ilişkili değildi.

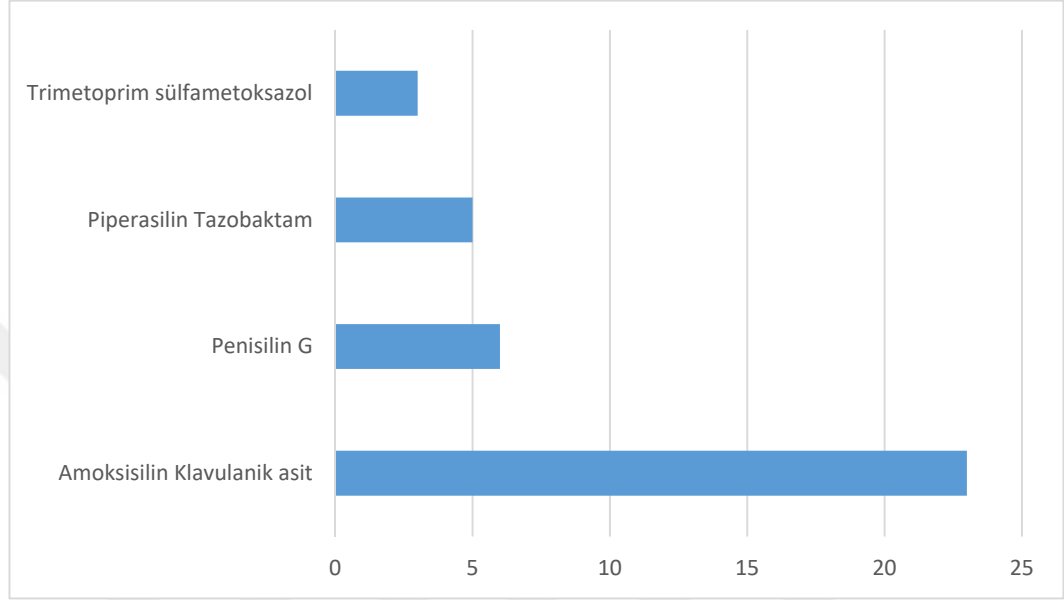
Tablo 26: Akut ve Kronik Hastaların İlaç Kullanma Durumlarıyla İlgili Karşılaştırma

Öykü	Akut (n:216)	Kronik (n:88)	Toplam	Ki kare	P
İlaç Kullanan Hasta Sayısı	41 (%91,1)	4 (%8,9)	45 (%100)		
İlaç Kullanmayan Hasta Sayısı	175 (%67,6)	84 (%32,4)	259 (%100)	10,332	0,001
Toplam Hasta	216 (%71,1)	88 (%28,9)	304 (%100)		



Şekil 8: İTP Hastalarında Öyküdeki İlaç Çeşitliliğinin Dağılımı

İlaçların içinde en sık antibiyotikler yer almaktadır. Bu grubun kendi içindeki dağılımı ise yukarıdaki grafikte (Şekil 9) izlenmektedir.



Şekil 9: İTP Hastalarının Öyküsündeki Antibiyotik Çeşitliliği

Çalışmada 6 hastada aşı sonrası İTP gelişimi öyküsü bulunmaktadır. Bunların hepsi akut İTP olup 4'ü karma aşı, 2'si hepatit B aşısı sonrası gelişmiştir.

Ayrıca 6 hastada DM (diyabet mellitus) (4 hasta tip 1 DM, 2 hasta tip 2 DM), 4 hasta da selektif Ig A eksikliği, 5 hastada izole ANA pozitifliği, 2 hasta Epilepsi mevcuttur. ANA pozitifliği olan hastalar SLE kriterlerini karşılamamıştır. Diyabet hastalarının; tip 1 DM 'lerin 2'si akut 2'si kronik, tip 2 DM 'lerin 1'i akut 1'i kronik, selektif Ig A eksikliği olanların hepsi kronik, ANA pozitifliği olan hastaların 3'ü kronik 2 si akut, 2 epilepsi hastasının da hepsi akuttur. Epilepsi hastalarında ÜSYE ve antibiyotik kullanımı eşlik etmektedir.

4.2.7. Laboratuvar tetkikleri açısından karşılaştırmalı değerlendirme

Örneklemede yer alan akut ve kronik hastaların laboratuvar değerleriyle ilgili karşılaştırma independent t testi ile yapılmıştır (Tablo 27). Gruplar arası varyansın eşit olup olmadığı, Levene testi sonucunun anlamlılık değerine göre belirlenmiştir. Yapılan analize göre hastaların tam kan sayımındaki trombosit, MPV, monosit %oranlarında fark bulunmamaktadır. Ancak akut İTP hastalarının eozinofil, lenfosit oranlarının kronik hastaların oranlarından istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p<0,001$). Kronik İTP hastalarının nötrofil oranları ise akut İTP hastalarından daha yüksektir ($p<0,001$).

Tablo 27: Laboratuvar Tetkikleri Açısından Karşılaştırmalı Değerlendirme

Değerler	Akut (n:212)	Kronik (n:87)	t	P
	Ort-SS Min-Max	Ort-SS Min-Max		
Tam Kan	Trombosit	38571,163±37695,66 (1.000-139.000)	40070,00±33035,998 (2.000-135.000)	0,126 0,900
	MPV	9,38±1,48 (4,8-16)	9,69±1,48 (6,62-16)	-1,619 0,106
	Eozinofil oranı (%)	3,66±2,60 (0-12)	1,86±2,36 (0-16)	5,697 0,001
	Nötrofil oranı (%)	47,23±18,05 (6,5-86)	56,38±17,48 (13-89)	-3,977 0,001
	Monosit oranı (%)	5,70±4,19 (0-28)	5,16±4,49 (0-30)	0,814 0,416
	Lenfosit oranı (%)	41,42±17,00 (10-88)	35,05±16,29 (8-82)	2,939 0,004
Periferik Yayma	Eozinofil oranı (%)	4,11±2,43 (0-13)	1,78±1,73 (0-10)	9,115 0,001

Lenfosit sayısı: Hastaların lenfosit sayısına göre akut ve kronik hastalar arasında fark olup olmadığı independent sample t testi ile analiz edilmiş olup, istatistiksel farklılık belirlenmemiştir (Tablo 28).

Tablo 28: Akut ve Kronik İTP’li Hastaların Tam Kan Sayımındaki Lenfosit Sayısı

	Akut (n:212)	Kronik (n:87)	t	P
	Min-max	Min-max		
Lenfosit sayısı	3911,05±2102,24 (1.000-12.880)	3520,52±1984,35 (1.000-12.000)	1,462	0,145

4.2.8. Kemik iliği aspirasyon örneklerinin karşılaştırmalı değerlendirmesi

Örneklemede yer alan akut ve kronik hastaların kemik iliği eozinofil değerleriyle ilgili karşılaştırma independent t testi ile yapılmıştır (Tablo 29). Gruplar arası varyansın eşit olup olmadığı, Levene testi sonucunun anlamlılık değerine göre belirlenmiştir. Yapılan analize göre akut hastaların kemik iliğindeki eozinofil oranlarının kronik hastaların eozinofil oranlarından istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p<0,001$). Ancak megakaryosit sayıları açısından fark bulunmamaktadır. Ayrıca akut İTP hastalarının ortalama megakaryosit çekirdek sayısı kronik olguların ortalama megakaryosit çekirdek sayısından yüksek bulunmuştur, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.004$), (Tablo 29).

Tablo 29: Akut ve Kronik Hastaların Kemik iliği Aspirasyon Bulgularının Karşılaştırması

Kemik İliği Aspirasyon Bulguları	Akut (n:63)	Kronik (n:47)	T	P
	Ort-SS Min-Max	Ort-SS Min-Max		
Eozinofil oranı (%)	4,64±2,29 (0-12)	3,00±2,45 (0-11)	3,577	0,001
Megakaryosit sayısı	3,95±0,69 (3-6)	3,96±1,11 (1-7)	-0,043	0,966
Ortalama megakaryosit çekirdek sayısı	3,72±0,96 (1,3-5,25)	3,13±1,03 (1-5,6)	2,975	0,004

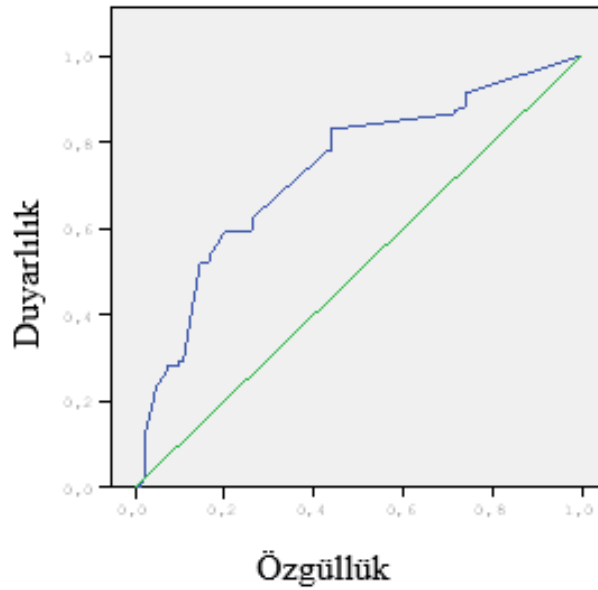
4.2.9. Tedavi seçenekleri ile ilgili bulgular

Yapılan analize göre akut hastaların yaklaşık %37'si kronik hastaların %58'i steroid tedavisi kullanmıştır ($p<0,001$). IVIG kullanımı açısından ise akut ve kronik olgular arasında fark bulunmamaktadır ($p=0,253$). Akut olguların %49,5'i, kronik olguların %54,5'i IVIG tedavisini en az bir kez kullanmıştır. Anti-D sadece iki olguda tedavi seçenekleri arasında yer almıştır. Kronik İTP'li 10 hastaya splenektomi uygulanmıştır. Ayrıca 2 hastaya vinkristin, bir hastaya rituximab, 2 hastaya MMF, 6 hastaya eltrombopag tedavisi verilmiştir. Hastaların 34'ü trombosit sayısı güvenli aralıkta olduğu için ilaçsız izlenmiştir (31 akut, 3 kronik).

4.3. Kesme Değer Hesaplamaları (ROC analiz Yöntemi ile Duyarlılık – Özgüllük Hesaplamaları):

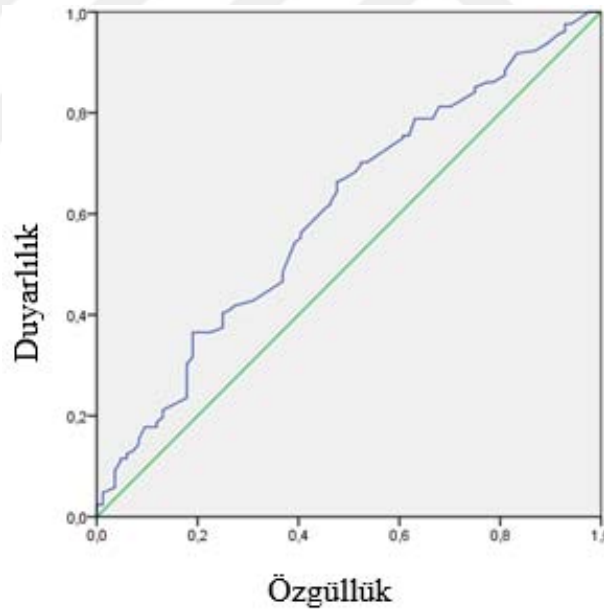
4.3.1. Hemogram değerleri ile saptanan en yüksek duyarlılık – özgüllük çalışması

Akut hastaları tahmin etmede tam kan sayımı eozinofil oranları ile ilişkili ölçümlerin sınır değerini belirlemek amacıyla ROC analizi yapılmıştır. Elde edilen sonuca göre akut hastaları tahmin etmede tam kan sayımı eozinofil oranlarının (AUC: 0,732; %95 GA: 0,67-0,80) etkisi olduğu, tabloda eğri altında kalan alanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p<0,001$). Sınır değer belirlenmesi için Coordinates of the Curve tablosundan verilerin Sensitivity ve 1-Specificity değerleri incelenerek, en yüksek duyarlılık - özgüllük değer kombinasyonuna 1,990 ile 2,1150 değerleri arasında ulaştığı görülmüştür. Bu nedenle tam kan sayımı eozinofil oranı için kesme noktası 2,1150 olarak belirlenmiştir (Şekil 10).



Şekil 10: Tam Kan Sayımı Eozinofil Oranlarının Duyarlılık - Özgüllük Analizi

Akut hastaları tahmin etmede lenfosit oranı ile ilişkili ölçümlerin sınır kesme noktasını belirlemek amacıyla da ROC analizi yapılmıştır. Elde edilen sonuca göre akut hastaları tahmin etmede tam kan sayımı lenfosit oran (AUC: 0,605; %95 GA: 0,533-0,676) değerlerinin etkisi olduğu, tabloda eğri altında kalan alanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p<0,005$). Sınır değerin belirlenmesi için Coordinates of the Curve tablosundan verilerin Sensitivity ve 1-Specificity değerleri incelenerek, en yüksek duyarlılık - özgüllük değer kombinasyonuna 37,5 değerinde ulaştığı görülmüştür. Bu nedenle akut hastaları belirlemede tam kan sayımı lenfosit oranı için kesme noktası 37,5 olarak belirlenmiştir (Şekil 11).

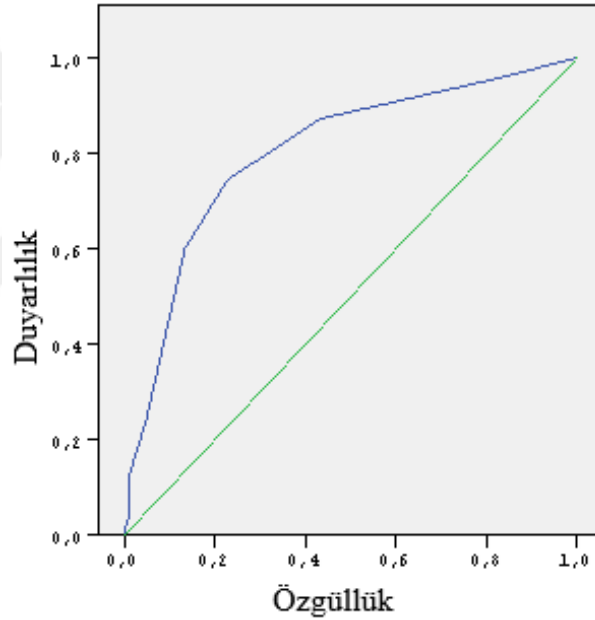


Şekil 11: Tam Kan Sayımı Lenfosit Oranlarının Duyarlılık-Özgüllük Analizi

4.3.2. Periferik yayma incelemesinde saptanan en yüksek duyarlılık – özgüllük çalışması

Akut hastaları tahmin etmede periferik yayma eozinofil oranları ile ilişkili ölçümlerin sınır değerini belirlemek amacıyla ROC analizi yapılmıştır. Elde edilen

sonuca göre akut hastaları tahmin etmede periferik yayma eozinofil oran (AUC: 0,802; %95, GA: 0,75-0,86) değerlerinin etkisi olduğu, tabloda eğri altında kalan alanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p<0,001$). Sınır değerin belirlenmesi için Coordinates of the Curve tablosundan verilerin Sensitivity ve 1-Specificity değerleri incelenerek, en yüksek duyarlılık-özgüllük değer kombinasyonuna 2,5 değerinde ulaştığı görülmüştür. Bu nedenle periferik yayma eozinofil oranları için kesme noktası 2,5 olarak belirlenmiştir (Şekil 12).

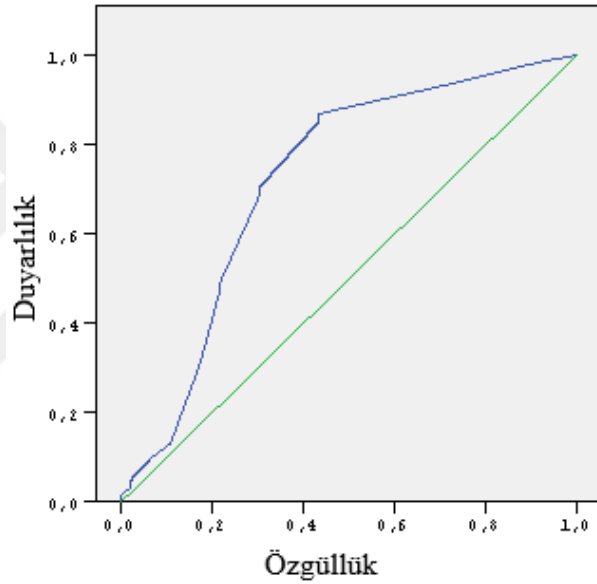


Şekil 12: Periferik Yayma Eozinofil Oranlarının Duyarlılık – Özgüllük Analizi

4.3.3. Kemik iliği aspirasyon incelemesinde saptanan en yüksek duyarlılık – özgüllük çalışması

Akut hastaları tahmin etmede kemik iliği aspirasyon yaymasındaki eozinofil oranı ile ilişkili ölçümlerin sınır değerini belirlemek amacıyla ROC analizi yapılmıştır. Elde edilen sonuca göre akut hastaları tahmin etmede kemik iliği aspirasyon yaymasındaki eozinofil oran (AUC: 0,722; %95, GA: 0,62-0,83)

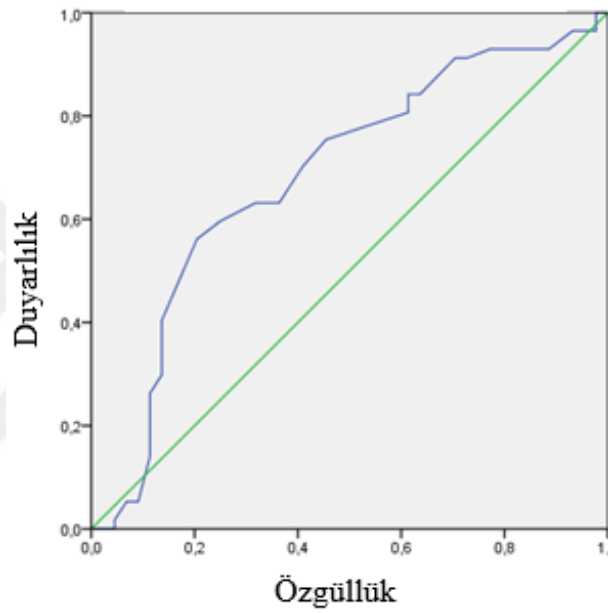
değerlerinin etkisi olduğu, tabloda eğri altında kalan alanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p<0,001$). Sınır değerin belirlenmesi için Coordinates of the Curve tablosundan verilerin Sensitivity ve 1-Specificity değerleri incelenerek, en yüksek duyarlılık - özgüllük değer kombinasyonuna 2,5 değerinde ulaştığı görülmüştür. Bu nedenle kemik iliği aspirasyon yaymasındaki eozinofil oranı kesme noktası 2,5 olarak belirlenmiştir (Şekil 13).



Şekil 13: Kemik İliği Aspirasyon Yayması Eozinofil Oranlarının Duyarlılık – Özgüllük Analizi

Akut hastaları tahmin etmede kemik iliği aspirasyon yayma megakaryosit çekirdek ortalaması ile ilişkili ölçümlerin sınır değerini /kesme noktasını belirlemek amacıyla da ROC analizi yapılmıştır. Elde edilen sonuca göre akut hastaları tahmin etmede kemik iliği aspirasyon yayma megakaryosit çekirdek ortalaması (AUC: 0,685; %95, GA: 0,577-0,793) değerlerinin etkisi olduğu, tabloda eğri altında kalan alanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p<0,01$). Sınır değerin

belirlenmesi için Coordinates of the Curve tablosundan verilerin Sensitivity ve 1-Specificity değerleri incelenerek, en yüksek duyarlılık - özgüllük değer kombinasyonuna 3,35 değerinde ulaştığı görülmüştür. Bu nedenle kemik iliği aspirasyon yayma megakaryosit çekirdek ortalaması kesme noktası 3,35 olarak belirlenmiştir (Şekil 14).



Şekil 14: Kemik İliği Aspirasyon Yayma Megakaryosit Çekirdek Ortalama Değerinin Duyarlılık – Özgüllük Analizi

Tam kan sayımı eozinofil oranı, Periferik yayma eozinofil oranı, Kemik iliği aspirasyonu eozinofil oranı ve kemik iliği aspirasyonu megakaryosit ortalama çekirdek sayısı sonuçları kullanılarak Lojistik regresyon analizi-Bacward yöntemi ile olasılık hesaplamaları (Odds Ratio) yapıldı. Elde edilen sonuçlar aşağıda yer almaktadır (Tablo 30).

Tablo 30: İTP’de Akut Olma Olasılığı Hesabı

Akut olma olasılığı	Odds Ratio	%95 CI	p değeri
Eozinofil oranı	1,42	1,24-1,600	<0,001
Periferik yayma eozinofil oranı	1,85	1,451-2,248	<0,001
Kemik iliği aspirasyonu eozinofil oranı	9,414	3,651-24,274	<0,001
Kemik iliği aspirasyonu ortalama megakaryosit çekirdek sayısı	4,900	2,091-11,480	<0,001

ROC analizindeki kesme noktaları ve olasılık analizleri kullanılarak saptanan anlamlı parametreler tanı skalası oluşturulması için kullanılmıştır. Bu parametreler ile farklı kombinasyonlar oluşturularak farklı skalalar meydana getirilmiştir. Bu skalalar aşağıda sıralanmıştır.

4.4. Akut ve Kronik İTP Ayırımı için Oluşturulan Skalalar

4.4.1. Tam kan sayımından elde edilen veriler kullanılarak oluşturulan skala

- Eozinofil yüzde oranının kesme noktasının (2,1) üstünde olanlar 1 puan
- Nötrofil yüzde oranının kesme noktası (53) altında olanlar 1 puan
- Lenfosit yüzde oranının kesme noktası (37) üstünde olanlar 1 puan almışlardır.

Bu skala için tam kan sayımındaki eozinofil, nötrofil ve lenfositlerin yüzde oranları ve bu parametrelere ait kesme noktaları kullanılmıştır. Üç puan şartını karşılayanlar ile karşılamayanlar akut ve kronik hasta olma durumlarına göre ayrılmıştır. Karşılayan ve karşılamayanlar arasındaki fark ki kare testi ile analiz edilmiştir. Yapılan analize göre akut hastalarda üç puan koşulunu karşılayanların

oranı karşılamayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek farklı bulunmuştur (ki kare:17,750; $p<0,001$) (Tablo 31).

Tablo 31: Tam Kan Sayımından Elde Edilen Veriler Kullanılarak Oluşturulan Skala Analizi

	Akut (n:208)	Kronik (n:85)	Toplam	Ki kare	P değeri
3 (üç) puan koşulunu karşılayanlar	88 (%86,3)	14 (%13,7)	102 (%100)	17,750	0,001
3 (üç) puan koşulunu karşılamayanlar	120 (%62,8)	71 (%37,2)	191 (%100)		
Toplam	208 (%71)	85 (%29)	293 (100)		

4.4.2. Tam kan eozinofil yüzdesi ve periferik yayma eozinofil yüzdesi kullanılarak oluşturulan skala

- Tam Kandaki eozinofil yüzde oranının kesme noktası (2,1) üstünde olanlar 1 puan
- Periferik yaymadaki eozinofil yüzde oranının kesme noktası (2,5) üstünde olanlar 1 puan

Bu skalaya göre iki puan şartını karşılayanlar ile karşılamayanlar akut ve kronik hasta olma durumlarına göre ayrılmıştır. Karşılayan ve karşılamayanlar arasındaki fark ki kare testi ile analiz edilmiştir. Yapılan analize göre akut hastalarda iki puan koşulunu karşılayanların oranı karşılamayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek farklı bulunmuştur (ki kare: 154,334; $p<0,001$). Bu skalaya göre iki puan koşulunu sağlayan hastaların tamamı akut İTP'dir (Tablo 32).

Tablo 32: Tam Kan Eozinofil Yüzdesi ve Periferik Yayma Eozinofil Yüzdesi Kullanılarak Oluşturulan Skala Analizi

	Akut (n:216)	Kronik (n:88)	Toplam	Ki kare	P değeri
2 (iki) puan koşulunu karşılayanlar	169 (%100)	0	169 (%100)	154,334	0,001
2 (iki) puan koşulunu karşılamayanlar	47 (%34,8)	88 (%65,2)	135 (%100)		
Toplam	215 (%71)	88 (%29)	303 (%100)		

4.4.3. Kemik iliği aspirasyonu yapılan hastalarda kullanılabilecek skala

- Eozinofil yüzdesinin kesme noktası tam kanda 2,1 üstünde olanlar 1 puan
- Periferik yaymadaki eozinofil yüzdesinin kesme noktası 2,5 üstünde olanlar 1 puan
- Kemik iliği aspirasyonundaki eozinofil yüzdesi kesme değerinin 2,5 üstünde olanlar 1 puan
- Kemik iliği megakaryosit çekirdek sayısının kesme noktası (3,35) ve üstünde olanlarına 1 puan

Bu skalaya göre 4 puan şartını karşılayanlar ile karşılamayanlar akut ve kronik hasta olma durumlarına göre ayrılmıştır. Karşılayan ve karşılamayanlar arasındaki fark ki kare testi ile analiz edilmiştir. Yapılan analize göre akut hastalarda 4 puan koşulunu karşılayanların oranı karşılamayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek farklı bulunmuştur (ki kare: 25,869; $p<0,001$). Bu skalaya göre 4 puan koşulunu sağlayan hastaların %91,7'si akut İTP'dir (Tablo 33).

Tablo 33: Kemik İliği Aspirasyonu Yapılan Hastalarda Kullanılabilecek Skala Analizi

	Akut (n:63)	Kronik (n:47)	Toplam	Ki kare	P değeri
4 (dört) puan koşulunu karşılayanlar	33 (%91,7)	3 (%8,3)	36 (%100)	25,869	0,001
4 (dört) puan koşulunu karşılamayanlar	30 (%40,5)	44 (%54,5)	74 (%100)		
Toplam	63 (%57,3)	47 (%42,7)	110 (%100)		

4.4.4. Daha önce hesaplanan odds ratio oranlarını puan yerine kullanarak skala oluşturulmuştur

- Tam kan eozinofil yüzdesinin kesme noktasının üstünde (2,1) olması 1,5 puan
- Periferik yayma eozinofil yüzdesinin kesme noktasının (2,5) üstünde olması 2 puan
- Kemik iliği aspirasyon yaymasında eozinofil yüzdesinin kesme noktasının (2,5) üstünde olması 9 puan
- Kemik iliği aspirasyon yaymasında megakaryosit çekirdek sayısının ortalaması kesme noktası (3,35) üstünde olanlarına 5 puan

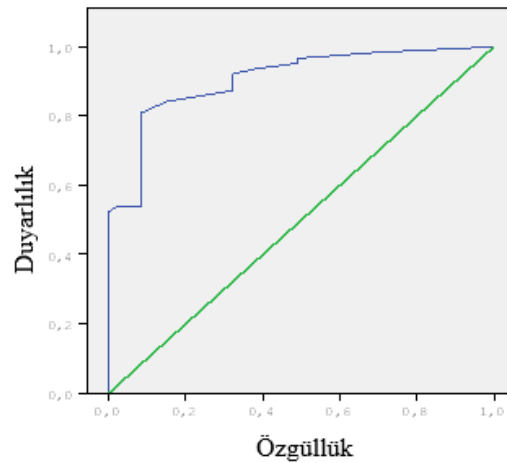
Bu skalada akut hastaları tahmin etmede toplam puanlarla ilişkili ölçümlerin sınır değerini belirlemek amacıyla ROC analizi yapılmıştır. Elde edilen sonuca göre akut hastaları tahmin etmede toplam puan (AUC: 0,907; %95 GA: 0,85-0,96) değerlerinin etkisi olduğu, tabloda eğri altında kalan alanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p<0,001$). Tablo 34'e göre eğri altında kalan alanın toplam puan 0,91 için tanısal anlamlılık boyutunda istatistiksel olarak anlamlı bir değer olduğu saptanmıştır. Toplam puan için eğri altında kalan alanın %95

Güvenlik Aralığında %85-96 arasında olduğu görülmektedir. Sınır değerin belirlenmesi için Coordinates of the Curve tablosundan verilerin Sensitivity ve 1-Specificity değerleri incelenerek, en yüksek duyarlılık - özgüllük değer kombinasyonuna 9,75 değerinde ulaştığı görülmüştür. Bu nedenle toplam puan kesme noktası 9,75 olarak belirlenmiştir (Şekil 15).

Tablo 34: ROC Analizine Göre Toplam Puan Değerinin Akut Hastaları Tahmin Etmede Eğri Altında Kalan Alanı (Area Under the Curve (AUC))

	AUC	Standart Error	P	%95 Confident Interval (Güvenlik Aralığı)	
				Lower Bound	Upper Bound
Toplam puan	0,907	0,028	0,000	0,853	0,962

Şekilde Toplam puan eğrisinin, referans diagonal çizgisinden uzağında olduğu görülmektedir (Şekil 15). Buna göre toplam puan değerinin akut hastaları belirlemede önemli bir tanısal değere sahip olduğu ve bu durumu ön görebileceği belirlenmiştir.



Şekil 15: Akut Kronik İTP Ayırımında Puan Skalasının Duyarlılık-Özgüllük Analizi

Bu puan skalası 10 puan ve üstü alanların akut olduğunu göstermektedir. Bu puanı karşılamak için özellikle kemik iliği eozinofil artışının kesme noktasına göre yüksek olması gerekmektedir.

5. TARTIŞMA

Çocukluk çağı immun trombositopenik purpura hastalığı, sık rastlanan trombositopeni nedenleri arasında sayılmaktadır. Hastalığın patogenezi net aydınlatılamamıştır. Ancak immün mekanizmaların rol oynadığı düşünülmektedir. Bu immünolojik mekanizmaların tetiğini viral enfeksiyonlar, ilaçlar, aşılar gibi nedenler çekebilir (10,28,32,35-37). Bununla birlikte etiyolojik faktörlerin büyük bölümü halen bilinmemektedir. İTP de sınıflama klinik bulguların süresine göre değişir. Akut ve kronik olarak iki ana başlıkta değerlendirilir. Bu klinik sınıflandırma için en az altı ay gibi bir süre hastayı takip etmek gerekmektedir (87). Bu sürenin uzunluğu 6 aydan önce akut- kronik ayrım yapmayı sağlayacak çalışmaları gündeme getirmiştir (38,40,48-52,56-58,62). Ancak bu araştırmalar çoğunlukla sofistike yöntemlere dayanmaktadır. Çalışmamız ise akut ve kronik İTP grupları arasındaki farkı basit laboratuvar testleri ile ayırt edebilir miyiz? sorusundan yola çıkmış retrospektif bir araştırmadır.

Çalışmamızda yer alan hastaların cinsiyetleri incelendiğinde K/E oranı 1,01 olarak saptanmış olup; Khalifa ve ark.ları bu oranı 1.08, Kühne ve ark.ları 1,25, Moser ve ark.ları 1.5, olarak saptanmıştır (17,74,132,133). Literatürde kronik İTP hastaları için K/E oranı 3/1 olarak belirtilmektedir. Ancak bizim çalışmamızda kronik olgularında cinsiyet farkı bulunmamaktadır (77).

Çalışmamızda, akut hastaların yaşları 2-10 arasında, kronik hastaların ki ise çoğunlukla 6 yaş üstünde yer almaktadır. Ayrıca kronik hastaların yaşlarının akut hastalardan anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür. Celkan'nın yaptığı

çalışmada ortalama hasta yaşı $5,3 \pm 3,6$, erkek/kız oranı 1,1 ve kronikleşme oranı %9,3 bulunmuştur (134). Kühne ise 2001 yılındaki çalışmasında başvuru anındaki yaş ortalamasını $5,7 \pm 4,1$ yaş olarak bulmuştur. Aynı zamanda 2003 teki çalışmasında kronikleşme oranının 10 yaş üstünde anlamlı olarak yüksek olduğunu göstermiştir (70,135). Akyüz, Güneydoğu Anadolu bölgesinde gerçekleştirdiği çalışmada; akut gruptaki hastaların $4,4 \pm 3,29$ yaş, kronik gruptaki hastaların ise $6,32 \pm 3,00$ yaş ortalamasına sahip olduğunu, ayrıca yaş artıkça kronikleşme oranının arttığını bulmuştur (21). Bu durum özellikle 2 yaş altında görülen T lenfositlerin geçici yetmezliğinin daha çok akut hastalık mekanizmalarını harekete geçirmesi ile açıklanabilir (48,49).

İTP ile mevsim ilişkisi incelendiğinde; akut İTP'nin daha sık ilkbahar aylarında izlendiği görülmüştür. Oysa kronik İTP'de mevsimsel farklılık izlenmez (2,74,136). Enfeksiyon sıklığına bağlı olarak kış aylarında daha sık, yaz aylarında ise en az görüldüğünü bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (137,138). Çalışmamızda akut ve kronik hasta grubunda mevsimsel farklılık olmadığı görülmüştür. Ancak yazın şaşırtıcı şekilde kronik İTP hastalarının daha sık başvurduğu görülmektedir. Bu durum yazın çocukların travmaya daha açık aktiviteler içinde olmaları ile ilişkilendirilebilir.

Akut İTP'li hastaların yaklaşık %60-70'inde viral enfeksiyonlar (EBV, HIV, varicella, parvovirüs B19 gibi) patogeneze sorumlu tutulmaktadır (26,71). Bu enfeksiyonlar, çapraz antijen-antikor mekanizması ile otoimmün süreci başlatırlar (26,35,36). Bu süreç bazen kronik İTP patogenezinde de rol oynar (36,37). Çalışmamızda yer alan akut grupta literatüre benzer olarak 1-4 hafta içinde

geçirilmiş enfeksiyon sıklığının yüksek olduğunu gösterdik. Lusher'ın 1966'daki çalışmasında %80 vakada, Blanchette ve ark. larının, 1993'teki çalışmalarında %63 vakada, Choi'nin 1967'deki çalışmasında %49 vakada, viral enfeksiyon hikayesi bulunmaktadır. Bu oran bizim çalışmamızda daha yüksek bulunmuştur (33,98,139). Beklendiği gibi en sık ilişkili olduğu enfeksiyon grubu ÜSYE dir. Hastaların 30'unda viral enfeksiyona ait serolojik testler de pozitif saptanmıştır. İlaç kullanımı detaylandırıldığında genellikle ÜSYE semptomlarını gidermeye yönelik anti-inflamatuvar-antipiretik ilaçlar ve antibiyotikler karşımıza çıkmakta olup asıl suçlunun enfeksiyon mu ya da ilaç mı olabileceği de net ayırt edilememektedir.

Yenicesu ve ark. ları tarafından yapılan çalışmada İTP hastalarının %13,3'ünde akut viral enfeksiyon seroloji pozitifliği saptanmıştır. Bu vakalarda İTP kliniğinin daha erken yaşta ortaya çıktığı ancak klinik ve laboratuvar bulguları açısından seroloji testleri negative olan gruba göre farklılık bulunmadığı belirtilmiştir (71). Çalışmamızda viral serolojisi pozitif olan 30 hastanın 25'i akut seyirli olmuştur.

İmmün yetmezlik ve İTP arasında ilişki bilinen bir gerçektir. Arnoson ve ark. kendi serilerinde %12,7 oranında Ig A eksikliği saptamışlardır (140). Bu oran normal popülasyondaki oranın çok üzerindedir. Bizim çalışmamızda ise kronik olguların %4,5'inde Ig A eksikliği saptanmıştır. Anormal immünglobülin düzeylerine neden olan immün disregülasyon aynı zamanda İTP patogenezinde de rol oynamaktadır (141). Ayrıca 5 hastada izole ANA pozitifliği saptanmıştır. Bazı çalışmalarda ANA pozitifliğinin kronikleşme için risk faktörü olabileceği öne sürülmüştür (21,142). Diyabet hastalığı ile İTP birlikteliği otoinflamatuvar ortak

etyolojiyle ilişkilendirilmiştir. Literatürde özellikle Tip 1 DM hastalarında viral enfeksiyonlar sonrası İTP gelişimi bildirilmiştir (143). Bizim DM hastalarımızda da ÜSYE mevcuttu.

Çalışmamızda %4,2 (akutta %5,6, kronikte %1,1) hasta hiçbir kanama diyatezi bulgusu olmadan trombositopenisi tesadüfen saptanan hastalardır. Oysa Yenere'nin çalışmasında bu oran %22,3 gibi oldukça yüksektir (105). Hastanemiz üçüncü basamak hizmet veren bir sağlık kurumudur. Bu nedenle rutin sağlık hizmeti vermemektedir. Şikâyeti olmadan saptanan hasta sayısı da bu nedenle daha az oranda bulunmuş olabilir.

İntrakraniyal kanama, İTP için önemli bir komplikasyon olup; 3 hastada toplamda %1 oranında ve sadece kronik tanılı hastalarda görülmüştür. Bu bulgu literatürle uyumludur (2,3,69,71). İTP hastalarında, kafa travması, intrakranial kanama için en önemli risk faktörü sayılmaktadır. Hatta trombosit sayısından daha önemlidir (72). Hastalar ve ebeveynleri bu açıdan uyarılmalıdır. Bu nedenle aktivite kısıtlaması ve kafa travmasından korunmaya yönelik önlemler alınmalıdır. İlginç olarak hastalarımızın üçünün ilk başvuru yakınması intrakranial kanamadır. Hastalardan ikisi travma sonrası intrakranial kanama ile gelmiştir. Üçüncüsü ise huzursuzluk ve emmeme şikâyeti ile başvurmuş ve intrakranial kanaması saptanmıştır. Bu hasta süt çocuğu olup intrakranial kanamaya yol açabilecek trombositopeni dışında faktör saptanmamıştır. Kafa travması ile başvuran her İTP hastasına görüntüleme yöntemleri ile inceleme gerçekleştirilmelidir.

İTP etiyopatogenezi henüz netleşmemiştir. Akut ve kronik İTP aralarındaki klinik farklılıklar, tedavi yaklaşımları ve olası komplikasyonlar açısından ayrı ayrı

ele alınması gereken durumlardır. Yeni tanı alan hastaların akut mu? Kronik mi? Seyredeceği ile ilgili endişeler özellikle aileler için ciddi bir anksiyete nedeni oluşturmaktadır. Ayrıca altta yatan hastalıklar için gerçekleştirilmesi gereken testler ve maliyetleri, hangi testlerin hangi hastaya yapılacağı da ayrı bir tartışma konusudur. İmmün yetmezlikler veya kollojen doku hastalıkları kronik olgularda araştırılması gereken unsurlardır. Oysa bu hastalar kroniktir denildiğinde çoğu zaman steroid ve/veya IVIG kullanmış oldukları için araştırma parametreleri etkilenmektedir. Tüm bu nedenler ile tanı sırasında hastanın akut mu? Kronik mi? Seyredeceği ile ilişkili kanaat oluşturmaya yönelik araştırmalar gerçekleştirilmiştir (62,88,89,132). Fakat şimdiye kadar yapılan bu testler çoğu zaman karmaşık, pahalı kısaca her zaman her yerde yapılabilir olmayan yöntemlere dayanmaktadır.

Biz ise çalışmamızda akut-kronik ayrımını tanı sırasında çok basit ve her hasta için uygulanabilir bir yöntem ile gerçekleştirebilir miyiz? Sorusundan yola çıkarak bir hipotez ileri sürdük. İTP hastalarının kemik iliği aspirasyon yaymalarında eozinofil sayısının arttığı bilinen bir gerçektir (2,4,5,10,11). Ancak periferik yayma, tam kan sayımı eozinofil değerleri ile ilgili bir yayına rastlamadık. Megakaryosit sayısının normal veya artmış olduğu klasik bir bilgiydi. Ancak bu değerlerin akut veya kronik İTP de farklı olup olmadığı bilinmiyordu. Megakaryosit morfolojisinin kronik olgularda bozulmuş olabileceği söyleniyordu ancak objektif bir ölçüme değil daha çok morfolojik değerlendirmelere dayanıyordu. Kaldı ki megakaryosit çekirdek sayısı ile ilişkili bir varsayımda bulunulmamıştı. Öncelikle hastaların tanı esnasındaki hemogram parametrelerinden eozinofil başta olmak üzere lenfosit, monosit, nötrofil oranlarını karşılaştırdık. Akut İTP'li hastalarda

eozinofil/ lenfosit sayısının artışı biliniyordu. Bu özellik kronik olgularda nadir izleniyordu (77). Ancak bir kesme değeri oluşturulan çalışmaya rastlanmadı. Çalışmamızda; akut hastaların tam kan sayımındaki eozinofil oranları kronik hastalarinkinden istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti. Ayrıca %2,1 kesme değeri olarak saptandı. J Johnsen tarafından 2012’de yapılan çalışmada İTP’deki esas defektin Th17 artışı ve Treg azalması olduğu bildirilmiştir (144,145). Aynı zamanda kronik olgularda Th1/Th2 oranının da arttığı gösterilmiştir. Th2 yolağının baskılanması IL-4, IL-5, IL-13 düzeyini azaltır. IL-4, özellikle de IL-5 eozinofil matürasyonu ve migrasyonunda rol oynar (146,147). Bu nedenle kronik olgularda eozinofil matürasyonu ve migrasyonu olumsuz olarak etkilenmektedir. Aslında bu nedenle oluşan farklılığı çalışmamızda tam kan sayımı eozinofil oranı ile hem de bir kesme değeri saptayarak gösterebildik. Hastaların periferik yayma ve kemik iliği aspirasyon yaymalarındaki eozinofil oranları da benzer şekilde akut ve kronik İTP ayrımı için yol gösterici nitelikte çıkmıştır. Her ikisinde de kesme değeri 2.5 olup periferik yayma, kemik iliği aspirasyon yayması, tam kan sayımı eozinofil oranı kesme değerine benzerdir. Bu durum çalışmamızın güvenilirliğini ve ayırt ediciliğini arttırmaktadır. Son derece basit, ucuz, her hastada kullanılabilir bu parametreler normal İTP tanı algoritmasının doğal elemanlarıdır.

Çalışma grubumuzda, akut hastaların nötrofil değerlerinin kronik hastaların nötrofil değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu belirlenmiştir. İlk başvuru zamanında bakılan nötrofilin yüksekliğinin kronik hastalık lehine anlamlı olduğu belirlenmiştir. Th 17 mekanizmasının kronik hastalıkta daha fazla aktifleşmesi nedeniyle bu sonuç ortaya çıkmış olabilir. Çünkü

Th17'nin görevine bakıldığında inflamasyondan sorumlu olan bu yolağın uyarılması ile nötrofil artışı olduğu bilinmektedir. Ayrıca bu yolak organa özgü otoimmünite artışından da sorumludur (72,148,149). İTP ile Th17 arasındaki ilişki ilk kez Zhang ve ark. tarafından 2009 da raporlanmıştır (150). Wang ve Rocha 2011 de ayrı ayrı gerçekleştirdikleri çalışmada İTP'de otoimmünitenin başlamasını ve hastalığın kliniğinin şiddetlenmesini anormal Th17 cevabına bağlamışlardır (149,150). Ancak akut ve kronik İTP ayırımında kullanılabilmesi için daha geniş serilerde yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Viral enfeksiyonlar İTP etyopatogenezinde önemli bir yer tutmaktadır (48,49). Viral enfeksiyonların Treg mekanizmasını bozarak İTP oluşumuna yol açan bir immün disregülasyon yarattıkları öne sürülmektedir (146,151). Ayrıca küçük yaş grubundaki çocuklarda timüs olgunlaşana kadar Treg fonksiyonları bozuktur (47). Bu durum viral enfeksiyonlar ile ilişkili İTP gelişim sıklığının küçük yaş grubundaki çocuklarda neden arttığının açıklaması olabilir. Ancak zamanla Treg fonksiyonu olgunlaşır ve ortaya çıkan bu immüendisregülasyon düzelir. Böylece enfeksiyonla tetiklenen İTP iyileşir. Küçük yaş grubu-akut İTP-enfeksiyon birlikteliği böyle açıklanabilir düşüncesindeyiz.

Literatürde lenfosit sayısı, lenfosit alt grupları ile İTP ilişkisi hakkında çok sayıda yayın bulunmaktadır (16,48,49). Özellikle tanı sırasında ki absolu lenfosit sayısı düşüklüğünün kronikleşmeyi gösterdiği bilinmektedir (149,151). Ancak bilindiği gibi lökosit sayısı yaşla değişiklik göstermektedir. Bu nedenle de sayı üzerinden verilen değerler çalışmamız gibi geniş yaş aralığına sahip serilerde yanıltıcı olabilir. Bu nedenle biz lenfosit oranları üzerinden gitmeyi tercih ettik.

Lenfosit oranı ile ilgili yapılan analize göre akut hastaların lenfosit yüzde değerlerinin kronik hastaların lenfosit değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu gösterdik. Bu durum literatürdeki absöl lenfosit sayısı düşük olanlar kronikleşir bulgusu ile uyumlu idi. Hemogramdaki lenfosit oranının kesme noktası %37,5 olarak belirlenmiştir. Bu değerin altında bulunma kronikleşme lehinedir. Ancak spesifite ve sensitivite değerleri eozinofil için belirlenen değerlerin altında kaldığından her ne kadar p değeri anlamlı da olsa kronikleşme riskini belirleme de kullanılmaması gerektiğini düşünmekteyiz.

İTP de bir diğer değerli tanı yöntemi de kemik iliği aspirasyonudur. Amerikan Hematoloji Birliği persistan trombositopeni varlığında ve tedaviye yanıtın olmadığı durumlarda trombositopeniye sebep olan diğer sebeplerin dışlanması için; İngiliz Hematoloji Birliği ise steroid tedavisinden önce malign hastalıkların gözardı edilmemesi için yapılması gerekliliğini savunmaktadırlar (3,4). Kliniğimizde benzer nedenler ile yapılan kemik iliği aspirasyon yaymaları değerlendirmiştir (63 akut, 47 kronik hasta). Yapılan değerlendirmede akut ve kronik hastaların megakaryosit sayıları farklı bulunmamıştır. İTP hastalarında megakaryosit sayısı genellikle artmıştır (3,4,84). İTP de megakaryopoezis de etkilenmektedir. Ancak bu konudaki çalışmaların sayısı fazla değildir. Megakaryopoezi etkileyen antikorlar araştırılmıştır. Anti-GP Ib ve GP IIb / IIIa'nın bu süreci etkilediği saptanmıştır (152-155). Yine megakaryopoezi etkileyen oksidatif stres, kanabinoidler, CD 41, HIF-1 α 'nın akut ve kronik seyrin belirlenmesindeki etkileri ile ilgili çalışmalarda bulunmaktadır (155-157). Tüm bu faktörlerin megakaryosit apoptozunu, CFU-MK oluşumunu etkilediği öne

sürülmektedir. Böylece megakaryositlerin sayısı, çekirdek sayısı ve boyutu etkilenir (155-158). Akut İTP hastalarında megakaryosit apoptozisi kronik hastalara göre daha belirgindir (158-161). Ayrıca CFU-MK artışı ile artmış çekirdek sayısının ilişkili olduğu düşünülmüştür (155,157,159). Kronik İTP hastalarında apoptozis ve CFU-MK'ın azalmış olması megakaryositlerin daha olgun olduğunu gösterir (160-162). Bu nedenle çalışmamızla uyumlu olarak çekirdek sayısı da daha düşüktür. Megakaryosit çekirdek sayıları özellikle megakaryosit fonksiyonları açısından bilgi vermektedir. Çekirdek sayılarındaki artış azalmış trombosit sayısına cevaben artmış fonksiyonel aktiviteyi göstermektedir (1,2,10-12). Birçok çalışmada kemik iliği aspirasyon örneklerinin bekleme süresi arttıkça değerlendirme yapılmasının mümkün olmadığı belirtilmektedir (82,162,163). Arşiv avantajı ile oldukça fazla sayıda akut ve kronik olgunun kemik iliği aspirasyon yaymaları incelenebilmiştir (110 hasta). Ayrıca ortalama 3,35 ve üzerinde megakaryosit çekirdek sayısının akut –kronik İTP ayırımı yapabilmek için kesme noktası olarak kullanılabileceği de ortaya çıkmıştır. Tanı zamanında bu parametrenin de akut-kronik İTP ayırımında yol gösterebileceği ortadadır. Ancak invaziv bir yöntem olduğu için ilk başvuru sırasında yukarıda belirtilen durumlar haricinde kullanımı tartışmalıdır.

Bu çalışmanın birincil amacı akut ve kronik İTP ayırımını erkenden öngörmektir. Bu amaçla hastaların ilk tanı sırasında özel bir çaba sarf etmeden ve karmaşık laboratuvar yöntemleri kullanmadan ulaşılabilecek verilerini kullanarak bir risk skalası oluşturmayı hedefledik. Sadece periferik yayma eozinofil sayısı ve tam kan sayımında ki eozinofil oranlarını kullanarak oluşturduğumuz skala akut

olguların %100'ünü kapsadı. Ayrıca farklı parametrelerin mevcut olduğu hallerde (kemik iliği örneklerinin mevcut olduğu olgularda) kullanılabilecek farklı skalalar da önerdik. Literatürde bu zamana kadar yayınlanmış benzer bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamız İTP hastalarının akut-kronik ayrımının basit ve her hasta için sağlanabilecek parametreler ile tanı sırasında yapılabilmesine olanak vermektedir. Böylece gerek tedavi planlaması yapılabilmesini gerekse ailelerin konuyla ilgili endişelerini yatıştırabilmemizi sağlamaktadır. Farklı merkezler tarafından bu konu üzerinde yapılacak devam çalışmalarının İTP tanı ve tedavi sürecine olumlu katkı yapacağını düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmaya İTP tanısı ile en az bir yıl kliniğimizde takip edilen akut ve kronik toplam 304 hasta (216 akut, 88 kronik) dahil edilmiştir.

- 154 hasta (%50,7) kız 150 hasta (%49,3) erkektir. Akut-kronik İTP olgularında cinsiyet farkı tespit edilmedi.
- İTP hastaların yaşı küçüldükçe akut İTP görülme oranının arttığı izlendi.
- Hastaların en sık %53 oranında peteşi yakınması ile başvurduğu görüldü.
- Hastaların %60'ında enfeksiyon öyküsü vardır.
- Akut İTP hastalarının tam kan sayımı, periferik yayma ve kemik iliği aspirasyon yaymalarında eozinofil oranı kronik hastalara göre anlamlı oranda yüksektir ($p<0,001$). ROC eğrisi analizi ile duyarlılık ve özgüllükleri hesapları ile saptanan kesme değerleri;

Tam kan sayımında: 2,1150 ($p<0,001$)

Periferik yaymada: 2,5 ($p<0,001$)

Kemik İliği aspirasyon yaymasında: 2,5 ($p<0,001$)'dir.

- Akut kronik İTP ayrımında nötrofil oran yüzdesini tam kan sayımında değerlendirildiğinde kronikleşme lehine anlamlıydı ($p<0,001$).
- Akut kronik İTP ayrımında lenfosit oran yüzdesi tam kan sayımında değerlendirildiğinde akut lehine anlamlı sonuçlandı ($p<0,004$).
- Kemik iliği aspirasyonundaki megakaryosit sayısı akut ve kronik olgularda farklı değildir.

- Kemik iliği aspirasyon yaymasındaki megakaryosit çekirdek sayısı akut olgularda kronik olgulara göre anlamlı oranda yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). ROC analizi ile bulunan kesme değeri 3,35'dir.
- Akut seyir açısından pozitif risk değerleri hesaplanmıştır. Eozinofil yüzdesinin tam kan sayımında eşik değerin üzerinde artması akut İTP olasılığını 1,42 kat, periferik yayma eozinofil yüzdesinin eşik değerin üzerinde olması akut İTP olasılığını yaklaşık 2 kat, kemik iliği aspirasyonunda eozinofil sayısının artışı akut seyir olasılığını yaklaşık 9 kat; kemik iliği aspirasyon yaymasında megakaryosit çekirdek sayısının artışı yaklaşık 5 kat akutlaşma olasılığı arttırmaktadır.
- Tam kanda eozinofil, nötrofil, lenfosit yüzdeleri kesme değerlerine göre puan hesaplandığında 3 puan alan hastaların %86,3 oranında akut İTP olduğu görülmüştür ($p<0,001$).
- Periferik yayma ve tam kan sayımı eozinofil yüzdelerinin oranlarına bakıldığında 2 puanı akut lehine karşıyanlar %100 akut sonuçlanmıştır.
- Akut lehine riski gösteren dört kriterin (periferik yayma-tam kan- kemik iliğindeki eozinofil oranları ve kemik iliği megakaryosit çekirdek sayısının ortalama değeri) kesme noktasının üstünde olan hasta grubunun %91,7 oranında akut İTP tanısını karşıladığı görülmüştür.

7. KAYNAKLAR

- 1- Nathan D.G, Orkin H.S, Ginsburg D, Look A.T. Acquired Platelet Defects. Haematology of Infancy and Childhood, Sixth Edition. Saunders Co, Philadelphia.2003;1597-1609.
- 2- Lanzkowsky P. Disorders of Platelets. Manual of Pediatric Hematology and Oncology, Fourth Edition. Elsevier Inc, 2005;250-63.
- 3- George J.N, Woolf S.H, Raskob G.E, Wasser J.S, Aledort L.M, Ballem P.J. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. Blood 1996; 88: 3-40.
- 4- Calpin C, Dick P, Foon A, Feldman W. Is bone marrow aspiration needed in acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura to rule out leukemia; Arch Pediatr Ado / esc Med 2003;13-2.
- 5- Bussel J.B. Autoimmune thrombocytopenic purpura. Hematol. Oncol. Clin. Nort. Am. 1990; 4 (1):179-191.
- 6- Küçükaya R.D. Erişkindeki İTP Tanı ve Tedavisinde Yenilikler. THD 2012;2,2
- 7- Nugent D.J. Childdhood immune thrombocytopenic purpura Blood rewievs 2002; 16: 27-9.
- 8- Munker R., Hiller E., Glass J., Paquette R. Modern Hematology.Springer pp 347-380
- 9- Arceci R. J, Hann I. M, Smith O. P. Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. Pediatric Hematology, Third Edition. Blackwell Publishing. 2006;526-547.10.
- 10- Osborn L. M, DeWitt T. G, First L.R, Zenel J.A. Trombosit Hastalıkları. Pediatri Cilt I.Ed. Yurdakök M. Günes Kitapevi. 2007;698-704.11.

- 11- Behrman R.E, Kliegman R.M. Platelet and Blood Vessel Disorders. In: Nelson Essentials of Pediatrics 17th Edition, WB Saunders Company. 2004:1670-1671.
- 12- Devecioğlu Ö. Kanama ve pıhtılaşma bozuklukları. Pediatri, 3. Baskı. Ed. Neyzi O, Ertuğrul T. 2002;2: 1078-1082.
- 13- Stasi R, Stipa E, Masi M, Cecconi M, Scimo M.T, Oliva F, Long-term observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Am J Med 1995; 98:436-442. 8.
- 14- Bizzaro N. Platelet satellitosis to polymorphonuclears: Cytochemical, immunological and ultrastructural characterization of eight. Am. J. Hematol. 1991; 36: 235.
- 15- Vicari A, Banfi G, Bonini P.A: EDTA-dependent pseudothrombocytopenia: 12-month epidemiological study. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1988; 48: 537.
- 16- Beutler E. et al. Thrombocytopenia. Williams Hematology. 6th ed.2001:1495-1539.
- 17- Khalifa A.S, Tolba K.A, El-Alfy M.S, Gadallah M, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura in Egyptian children. Acata. Haematol. 1993;90: 125-9.
- 18- Anak S. Dalak hastalıkları. Pediatri, 3. Baskı. Ed. Neyzi O, Ertuğrul T. 2002;2: 1096-1097.
- 19- Olcay L, Yetgin S. Trombositopeniler Katkı Pediatri Dergisi 1995 (6):801-22.
- 20- Antmen B. Çocukluk çağında görülen trombositopeni. Güncel pediatri 2008;6: 13-17.
- 21- Akyüz F.Ç, Söker M, Kelekçi S Türkiye'nin Güneydoğu'sundaki İTP olgularının özellikleri. Göztepe Tıp Dergisi 2013; 28 (2):71-78.
- 22- Jones H. W, Tocantins L. M. The history of purpura hemorrhagica. Ann. Med.1993;5:349.78.

- 23- Psaila B, Bussel JB. Immune thrombocytopenic purpura. *Hematol Oncol Clin N Am* 2007;21: 743-759. 71
- 24- Cooper N, Bussel J. The pathogenesis of immune thrombocytopenic purpura. *Br J Hem* 2006;133:363-374.
- 25- Vranou M, Platokouki H, Pergantou H, Aronis S. Recurrent idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51: 261-264.
- 26- Zhou B, Zhao H, Yang RC, Han ZC. Multi-dysfunctional pathophysiology in ITP. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2005;54: 107–116.
- 27- Kuhne T. Idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood: controversies and solutions. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47: 650-652.
- 28- Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group *Blood* 2009 113:2386-2393
- 29- Zeller B, Rajantie J, Hedlund-Treutiger I. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in the Nordic countries: epidemiology and predictors of chronic disease. *Acta Paediatr* 2005;94: 178–184.
- 30- Hedman A, Henter J, Hedlund I. Prevalence and treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura of childhood in Sweden. *Acta Paediatr* 1997;86: 226-227.
- 31- Segal J, Powe N. Prevalence of immune thrombocytopenia: analyses of administrative data. *J Thromb Haemost* 2006;4: 2377–2383.
- 32- Harrington W.J, Minnich V, Hollingsworth J.W., Moore C.V. Demonstration of a thrombocyto-penic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura. *J Lab Clin Med.*1951; 38: 1–10.
- 33- Choi S.I, McClure P.D. Idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Can. Med. Assoc. J.* 1967;97: 562-68.

- 34- Beardsley D.S. ITP in 21st Century Amerikan Society of Hematology Educ. Program 2006: 402-7.
- 35- Aziza T, Corina E, Sandler SG. Treatment of Immune Thrombocytopenic Purpura in Children. *Pediatr Drugs* 2005;7 (5): 325-36.
- 36- Barnaba V. Viruses, hidden self-epitopes and autoimmunity. *Immunol Rev* 1996; 152: 47-66.
- 37- Berchtold P, Muller D, Beardsley D.S. International study to compare antigen-specific methods used for the measurement of antiplatelet autoantibodies. *Br J Haematol* 1997;96: 477-83
- 38- Freedman J. ITP. An overview of the Conference and Future Directions With an Abbreviated ITP History. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2003;25: 77-84.
- 39- Shulman N.R, Weinrach R.S, Libre E.P, Andrews HL. The role of the reticuloendothelial system in the pathogenesis of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Trans Assoc Am Physicians* 1965;78: 374-90.
- 40- Van Leeuwen E.F, Van der Von JTH, Engelfriet C.P, Von dem Borne AEG. Specificity of autoantibodies in autoimmune thrombocytopenia. *Blood* 1982;59: 23-26.
- 41- Solanilla A, Pasquet J, Viallard J. Platelet asociated CD154 in immune thrombocytopenic purpura. *Blood*, 2005;105:215-18.
- 42- Lilleyman J.S Intracranial haemorrhage in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Arch Dis Child* 1994; 71: 251-3.
- 43- Dilber C. İdiopatik Trombositopenik Purpura. *Türkiye Klinikleri Pediatrik Bilimler Pediatrik Hematoloji Özel sayısı* 2005;1: 48-51.
- 44- Tsubakio T, Tani P, Curd J.G, McMillan R. Complement activation in vitro by antiplatelet - antibodies in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1986;63: 293-300.
- 45- Foster C.B, Zhu S, Erichsen H.C, Early Chronic ITP Study Group. Polymorphisms in inflammatory cytokines and Fcgamma receptors in

- childhood chronic immune thrombocytopenic purpura: Apilot study. *Br J Haematol.* 2001;113:596-9.
- 46- Carcao M.D, Blanchette V.S, Wakefield C.D. Fcgamma receptor IIa and IIIa polymorphisms in childhood immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 2003;120:135-41.
 - 47- Sullivan K.E, McDonald-McGinn D, Zackai E.H. CD4 (+) CD25 (+) T-cell production in healthy humans and in patients with thymic hypoplasia. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2002;9: 1129-3
 - 48- Mouzaki A, Theodoropoulou M, Gianakopoulos I, Vlaha V, Kyrtsionis M. C, Maniatis A. Expression patterns of Th1 and Th2 cytokine genes in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) at presentation and their modulation by intravenous immunoglobulin G (IVIg) treatment: Their role in Prognosis. *Blood.* 2002;100: 1774-79.
 - 49- Wu K.H, Peng C.T, Li T.C. Interleukin 4, interleukin 6 and interleukin 10 polymorphisms in children with acute and chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 2005;128:849-52.
 - 50- He R, Reid D.M, Jones C.E. Spectrum of Ig classes, spesifities and titers of serum antiglycoproteins in chronic idiopatic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1994; 83: 1024-32.
 - 51- Kuwana K, Okazaki Y, Kaburaki J, Kawakami Y, Ikeda Y. Spleen in the primary site for activation of platelet-reactive T and B cells in patients with immune thrombocytopenic purpura. *J Immunol.* 2003;168:3675- 82.
 - 52- McMillan R, Wang L., Tomer A., Nichol J., Pistillo J. Supression of in vitro megacaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult chronic ITP patients. *Blood.*2004;103:1364-69.
 - 53- Mehta Y.S., Pathare A.V., Badakere S.S., Ghosh K., Mohanty D. Influence of auto-antibody specificities on the clinical course in patients with chronic and acute ITP. *Platelets.* 2000; 11: 94-8.
 - 54- McMillan R. The pathogenesis of chronic immune thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 2007; 44: S3-S11.

- 55- Kashiwagi H, Tomiyama Y. Pathophysiology and management of primary immune thrombo-cytopenia. *Int J Hematol.* 2013; 98:24–33.
- 56- Laster A.J, Conley C.L, Kickler T.S, Dorsch C.A., Bias W.B. Chronic immune thrombocytopenic purpura in monozygotic twins: genetic factors predisposing to immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1982;307:1495-8.
- 57- Cines D.B, Blanchette V.S. Immune Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med* 2002;346;13: 995- 1008.
- 58- Fujimoto T.T, Inove M., Shimomura T., Fujimra K. Involvement of Fcγ receptor polymorphism in the therapeutic response of idiopathic thrombocytopenic purpura *Br J Haematol* 2001;115:125-130.
- 59- Fujimoto BS, Song KS. Genetic polymorphism of human platelet specific antigen specific (HPA) in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Thromb Haemost Suppl* 1997;1037.
- 60- Çalışkan Ü, Şahinkaya Ş, immun trombositopenik purpura hastalarında anti-fosfolipid antikorların çalışılması Meram ünv, Konya 2015, 412786
- 61- Furst D.E, Emery P. Rheumatoid arthritis pathophysiology: update on emerging cytokine and cytokine-associated cell targets. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53 (9):1560-9.
- 62- Johnsen J. Pathogenesis in immune thrombocytopenia: new insights *ASH Education Book* 2012; 1:306-312
- 63- Hayashi H, Okuda M, Aoyagi N. Helicobacteri pylori infection in children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Int* 2005; 47: 292-5
- 64- Bayhan T, Ünal Ş, Gümrük F, Çetin M Immune thrombocytopenic purpura during maintenance phase of acute lymphoblastic leukemia: a rare coexistence requiring a high degree of suspicion, a case report and review of the literature. *Turk J Hematolgy.* 2015; 32 (4): 363-366
- 65- Cines D.B, Liebman H, Stasi R. Pathobiology of secondary immune thrombocytopenia. *Semin Hematol.* 2009;46 (1 Suppl 2):S2-14.

- 66- Neefjes V.M, Heijboer H, Tamminga R.Y. H. pylori infection in childhood chronic immune thrombocytopenic purpura. *Haematologica*. 2007;92 (4):576.
- 67- 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.
- 68- Gedikoğlu G. İmmün trombositopenik purpura. *Klinik Gelisim*. 1991;4: 1480-83.
- 69- Ağaoğlu L, Devecioğlu Ö, Anak S, Karakağ Z, Saribeyoğlu E. Kan hastalıkları. In: Neyzi O, Ertuğrul T, editörler. *Pediatrici*, 4. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2010. s. 1281-1350.
- 70- Kühne T, Imbach P. Management of children and adolescents with primary immune thrombocytopenia: controversies and solutions. *Vox Sang*. 2013;104 (1):55-66
- 71- Yenicesu I, Yetgin S, Ozyürek E, Aslan D. Virus-associated immune thrombocytopenic purpura in childhood. *Pediatr Hematol Oncol* 2002; 19: 433-437
- 72- Semple JW, The immunopathogenesis of immune trombocytopenia: Tcells still take center-stage. *Curr Open Hematol* 2012,19:357-382
- 73- Woerner S.J, Abildgaard C.F, French B.N. Intracranial hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatrics*. 1981;67: 453.
- 74- Koçak U, Aral YZ, Kaya Z, Oztürk G, Gürsel T. Evaluation of clinical characteristics, diagnosis and management in childhood immune thrombocytopenic purpura: a single center's experience. *Turk J Pediatr* 2007 49: 250-255.
- 75- Buchanan G.R, Adix L. Grading of hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J. Pediatr*. 2002;141 (5): 683-8.
- 76- Bolton-Maggs P. Severe bleeding in idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003;25 Suppl 1:S47-51.

- 77- Kuter D.J. Disorders of platelets. In: Lanzkowsky P, editor. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. 5th ed. London: Elsevier Inc; 2011; 321-377.
- 78- Geddis AE, Balduini CL. Diagnosis of immune thrombocytopenic purpura in children. *Curr Opin Hematol*. 2007;14 (5):520-5.
- 79- Hastings C.A, Torkildson J.C, Agrawal A.K. *Handbook of Pediatric Hematology and Oncology Children's Hospital&Research Center Oakland*. 2nd ed. West Sussex; Wiley-Blackwell: 2012; 103-121.
- 80- Wilson DB. Acquired platelet defects. In: Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux S, editors. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. 8th ed. Philadelphia: Saunders; 2015; 1076-1103.
- 81- Mahabir VK, Ross C, Popovic S, Sur ML, Bourgeois J, Lim W et al. A blinded study of bone marrow examinations in patients with primary immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol*. 2013;90 (2):121-6.
- 82- Gunduz E, Kivanc BK, Arik D, Isiksoy S, Bal C, Akay OM. Bone marrow examination in patients with immune thrombocytopenia: is there anything different in older patients? *Eur J Haematol*. 2014 Aug;93 (2):157-60
- 83- Segel G.B, Feig S.A. Controversies in the diagnosis and management of childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;53 (3):318-24.
- 84- Imbach P, Kühne T, Müller D. Childhood ITP: 12 months follow-up data from the prospective Registry I of the Intercontinental Childhood ITP Study Group (ICIS). *Pediatr Blood Cancer* 2006;46: 351-6.
- 85- Medeiros D, Buchanan G.R. Current controversies in the management of idiopathic thrombocytopenic purpura during childhood. *Pediatr Clin N Am* 1996; 43: 757-72.
- 86- Scott J.P, Montgomery R.R. Platelet and blood vessel disorders. In: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme J, Schor NF, Behrman RE, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2011; 1714-1722.

- 87- D'Orazio JAÇ, Neely J, Farhoudi N. ITP in children pathophysiology and current treatment approaches. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2013;35 (1):1-13.
- 88- Edslev P.W, Rosthoj S, Treutiger I, Rajantie J, Zeller B, Jonsson O.G; NOPHO ITP Working Group. A clinical score predicting a brief and uneventful course of newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Br J Haematol.* 2007;138 (4):513-6.
- 89- Ahmed I, Rajpurkar M, Thomas R, Chitlur M. Initial lymphocyte count and the development of persistent/chronic immune thrombocytopenic purpura. *Pediatr Blood Cancer.* 2010;55 (3):508-11.
- 90- Perlman M.K, Schwab J.G, Nachman J.B, Rubin C.M. Thrombocytopenia in children with severe iron deficiency. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24:380-384.
- 91- Kalpatthi R, Bussel J.B. Diagnosis, pathophysiology and management of children with refractory immune thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Pediatr* 2008;20:8-16.
- 92- Malgir O, Kahraman S, Katgı A, Pişkin Ö, Sevindik Ö, Özcan M, Özsan G, Demirkan F, Ündar B. İmmün Trombositopenili Hastaların Klinik Seyir Ve Tedavi Cevabı Yönünden Değerlendirmesi; Tek Merkez Deneyimi DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi Cilt 26, Sayı 3, (Aralık) 2012;14:159-164.
- 93- Kitchens C.S, Pendergast J.F. Human thrombocytopenia is associated with structural abnormalities of the endothelium that are ameliorated by glucocorticosteroid administration. *Blood.* 1986; 67: 203.
- 94- Olcay L, Yetgin S, Okur H, Erekul S, Tuncer M Dysplastic changes in idiopathic thrombocytopenic purpura and the effect of corticosteroids to increase dysplasia and cause hyperdiploid macropolycytes *American Journal of Hematology* 2000; 65:99-104.
- 95- Blanchette V.S, Carcao M. Approach to the investigation and management of immune thrombocytopenic purpura in children. *Semin. Hematol.* 2000;37: 299.

- 96- Sartorius J.A. Steroid treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura in children. Preliminary results of a randomized cooperative study. *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 1984;6: 165-9.
- 97- Buchanan G.R, Holtkamp C.A. Prednisone therapy for children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura. A randomized clinical trial. *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 1984;6: 355-61.
- 98- Blanchette V.S, Luke B, Andrew M, A prospective, randomized trial of highdose intravenous immune globulin G therapy, oral prednisone therapy no therapy in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *J. Pediatr.* 1993;123:989-95.
- 99- Özsoylu B, Irken G, Karabent A. High-dose intravenous methylprednisolone for acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Eur. J. Hematol.* 1989;42: 431.
- 100- Albayrak D, Islek I, Kalayci A.G, Gürses N. Acute immune thrombocytopenic purpura: a comparative study of very high oral doses of methylprednisolone and intravenously administred immune globulin. *J. Pediatr.* 1994;125:1004.
- 101- Imbach P, Wagner H.P, Berchtold W, Gaedicke G, Hirt A, Joller P, Mueller-Eckhardt C., Müller B., Rossi E., Barandun S. Intravenous immunoglobulin versus oral corticosteroids in acute immune thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet* 1985; 2: 464-468.
- 102- Blanchette V, Imbach P, Andrew M, Adams M, McMillan J, Wang E, Milner R, Ali K, Barnard D, Bernstein M, Randomised trial of intravenous immunoglobulin G, intravenous anti-D, and oral prednisone in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *Lancet* 1994; 344: 703-707.
- 103- Warrier I, Bussel J. B, Valdez L, Barbosa J, Beardsley D.S. Safety and efficacy of low-dose intravenous immune globulin (IVIg) treatment for infants and children with immune thrombocytopenic purpura. Low-dose IVIG Study Group. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997; 19: 197-201.

- 104- Blanchette V, Bolton-Maggs P.H.B. Childhood immune thrombocytopenic purpura: diagnosis and management. *Pediatr Clin North Am* 2008; 55: 393-420.
- 105- Yenerel MN, Atamer T, Ayer M. Yüz altmış iki kronik İTP olgusunun klinik seyir ve tedavi cevabı yönünden değerlendirilmesi. *İst Tıp Fak Derg* 2007; 70;6-10
- 106- Nugent D.J. Immune thrombocytopenic purpura of childhood. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006; 97-103.
- 107- Lazarus A.H, Fredman J, Semple J.W. İntravenous gammaglobulin and anti-D in idiopathic thrombocytopenic purpur (ITP). *Transfus. Sci.* 1998;19: 289-94.
- 108- Lazarus A.H, Andrew C.R. Mechanism of action of IVIG and anti-D in ITP. *Transfus. Sci.* 2003;28: 249-255.
- 109- Bussel J.B, Graziano J.N, Kimberly R.P, Pahwa S, Aledort L.M. Intravenous anti-D treatment of immune thrombocytopenic purpura: analysis of efficacy, toxicity and mechanism of effect. *Blood*. 1991;77: 1884-93.
- 110- Salama A, Mueller-Eckhardt C, Kiefel V. Effect of intravenous immunoglobulin in immune thrombocytopenia. *Lancet*. 1983;2: 193-5.
- 111- Ahn Y.S, Harrington W.J, Seelman R.C, Vincristine therapy of idiopathic and secondary thrombocytopenias. *N. Engl. J. Med.* 1974; 291:376.
- 112- Sussman L.N. Azathioprine in refractory idiopathic thrombocytopenic purpur. *JAMA*. 1967;2002:259.
- 113- Emilia G, Messori C, Longo G, Long-term salvage treatment by cyclosporin in refractory autoimmune haematological disorders. *Br. J. Haematol.* 1996;93: 341.
- 114- Matthey F, Ardeman S, Jones L, Bleeding in immune thrombocytopenic purpura after alpha-interferon. *Lancet*. 1990;335:471.

- 115- Brox A.G, Howson Jan K., Fauser A.A. Treatment of idiopathic thrombocytopenic purpur with ascorbate. *Br. J. Haematol.* 1988;70: 341.
- 116- Provan D, Moss A.J, Newland A.C, Bussel J.B. Efficacy of mycophenolate mofetil as single-agent therapy for refractory immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 2006;81 (1):19-25.
- 117- Stasi R, Pagana A, Stipa E. Rituximab chimeric anti-CD 20 monoclonal antibody treatment for adult with chronic idiopathic thrombocytopenic purpur. *Blood.* 2001;98: 952-7.
- 118- Journeycake J.M. Childhood immune thrombocytopenia: role of rituximab, recombinant thrombopoietin, and other new therapeutics. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012; 444-9.
- 119- Willis F, Marsh J.C, Bevan D.H. The effect of treatment with Campath-1H in patients with autoimmune cytopenias. *Br. J. Haematol.* 2001; 114:891-8.
- 120- Labarque V, Van Geet C. Clinical practice: immune thrombocytopenia in pediatrics. *Eur J Pediatr.* 2014;173 (2):163-72.
- 121- Cines D.B, Bussel J.B. How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood.* 2005; 106 (7):2244-51.
- 122- Stasi R. Immune thrombocytopenia: pathophysiologic and clinical update. *Semin Thromb Hemost.* 2012; 38 (5):454-62.
- 123- Gernsheimer T.B. The pathophysiology of ITP revisited: ineffective thrombopoiesis and the emerging role of thrombopoietin receptor agonists in the management of chronic immune thrombocytopenic purpura. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008; 219-26.
- 124- Bussel J, Renaud T. Disorders of platelets. In: Lanzkowsky P, editor. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology.* 5th ed. London: Elsevier Inc; 2011; 321-377.
- 125- Yetgin S, Yenicesu İ, Ersoy F. the effects of megadose methylprednisolone therapy on the immune system in childhood immune thrombocytopenia *Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2009; 401-407.

- 126- Cooper N. A review of the management of childhood immune thrombocytopenia: how can we provide an evidence-based approach? *Br J Haematol.* 2014; 165 (6): 756-67.
- 127- Emilia G, Longo G, Luppi M. *Helicobacter pylori* eradication can induce platelet recovery in idiopathic thrombocytopenic purpur. *Blood.* 2001;97: 812-14.
- 128- Ellaurie M, Burns E, Bernstein L. Thobocytopenia and human immunodeficiency virus in childre. *Pediatrics.* 1988;82: 905-8.
- 129- Blanchette V.S, Hogan V.A, McCombie N.E. İntensive plasma exchange therapy in ten patients with idiopathic thrombocytopenic purpur. *Trasfusion.*1984;24: 388.
- 130- Snyder H.W, Cochran S.K, Nalint J.P. et al. Experience with protein Aimmunoabsortion in treatment-resistant adult immune thrombocytopenic purpura. *Blood.* 1992;79: 2237.
- 131- Imbach P, Barandun S, d'Apuzzo V, Baumgartner C, Hirt A, Moreli A et al. High dose intravenous gamaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet* 1981; 1:1228-31.
- 132- Bredlau A.L, Semple J.W, Segel G.B. Management of immune thrombocytopenic purpura in children: potential role of novel agents. *Paediatr Drugs.* 2011;13 (4):213-23.
- 133- Moser A.M, Shalev H, Kapelushnik J. Anti-d exerts a very early response in childhood acute idiopathic thrombocytopenic purpur. *Pediatr. Hematol. Oncol.* 2002;19: 497-11.
- 134- Celkan T. 2011 yılında çocukluk çağı immün trombositopenik purpura hastalığı izlem ve tedavisinde değişiklikler. *Dergi Park* 2012; 47.1.
- 135- Kühne T, Buchanan GR, Zimmerman S, Michaels LA, Kohan R, Berchtold W, Imbach P; Intercontinental Childhood ITP Study Group; Intercontinental Childhood ITP Study Group. 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.

- 136- Panepinto J.A, Brousseau D.C. Acute Idiopathic Thrombocytopenic Purpura of Childhood-Diagnosis and Therapy. *Pediatr. Emerg. Care*. 2005;21 (10):691-695.
- 137- Sutor AH, Harms A, Kaufmehl K. Acute Immune Thrombocytopenia (ITP) in Childhood: Retrospective and Prospective Survey in Germany. *Semin Thromb Hemost* 2001;27:253-267.
- 138- Vranou M, Platokouki H, Pergantou H., Aronis S. Recurrent idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51: 261-264.
- 139- Lusher J.M, Zuelzer W.W. Idiopathic thrombocytopenic purpur in childhood. *J. Pediatr*. 1966;68: 971-79.
- 140- Arnason J. E, Campigotto F, Neuberg D, Bussel J Abnormalities in IgA and IgM are associated with treatment-resistant ITP *Blood* 2012; 119:5016-5020.
- 141- Movahed Shariat Panahi M.R, Le Blanc S., Schober O, Coldewey R, Deicher H. Study of platelet-associated immunoglobulins of IgG, IgM, IgA, and IgE classes and platelet kinetics in 33 patients with idiopathic thrombocytopenic purpura *Annals of Hematology* September 1994, Volume 69, Issue 3, pp 121-128.
- 142- Altintas A, Ozel A, Okur N, Okur N, Cil T, Pasa S, Ayyildiz O. Prevalence and clinical significance of elevated antinuclear antibody test in children and adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Thrombolysis* 2007; 24: 163-168.
- 143- Al'a Hussein Haider Al-Hulli, Hamid Majeed Thahab. Idiopathic Thrombocytopenic Purpura and Diabetes Mellitus *Medical Journal of Babylon* 2014; 2:1.
- 144- Zhang X, Peng J, Sun J De novo induction of platelet-specific CD4+ CD35+ regulatory T cells from CD4+ CD25- cells in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura *Blood* 2009; 113 (11) 2568-2577.

- 145- Aslam R, T regulatory cells is associated with their peripheral deficiency and trombocytopenia in a murine model of immune trombocytopenia. *Blood* 2012; 02-413526.
- 146- Herna'ndez-Nieto L ITP in partial DiGeorge syndrome: case presentation. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2011 *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*: 2011; 33.6, 465-466.
- 147- Nishimoto T, Critical role of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells in preventing murine autoantibody-mediated thrombocytopenia *Exp Hematol* 2012;40:279-89.
- 148- Bolton-Maggs PHB, Dickerhoff R, Vora AJ. The non-treatment of childhood ITP (or “The art of medicine consists of amusing the patient until nature cures the disease”). *SeminThromb Hemost* 2001;27:269-75.
- 149- Rocha AM, Th17 cell commitment are increased in patients with chronic immune trombocytopenia. *Haematologica* 2011;96:1560-1564.
- 150- Wang JD, reduced expression of transforming & growth factor b-1 and correlated elevation of interleukin-17 and interferon-g in pediatric patient with chronic primary immune trombocytopenia (ITP). *Pediatr Blood Cancer* 2011;57:636-640.
- 151- Yu J, Defective circulating CD25 regulatory cells in patient with chronic immune trombocytopenic purpura. *Blood.* 2008; 112:1325-1328.
- 152- Hasegawa Y, Nagasawa T, Kamoshita M, Konieno T, Itoh T, Ninomiya H, Abe T. Effects of anti-platelet glycoprotein Ib and/or IIb/IIIa autoantibodies on the size of megakaryocytes in patients with immune thrombocytopenia. *Eur J Haeinatol* 1995; 55: 152-157.
- 153- McMillan R, Wang L, Tomer A, et al. Suppression of in vitro megakaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult patients with chronic ITP. *Blood* 2004; 103:1364-1369.
- 154- McMillan R. Antiplatelet antibodies in chronic adult immune thrombocytopenic purpura: Assays and epitopes. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;24:557–561.

- 155- Paola R. Lev, Matias Grodzielski, Nora P. Goette, Ana C. Glembotsky, Yesica R. Espasandin, 1 Marta S. Pierdominici, Geraldine Contrufo, Veronica S. Montero, Luciana Ferrari, Felisa C. Molinas, Paula G. Heller and Rosana F. Marta Impaired proplatelet formation in immune thrombocytopenia: a novel mechanism contributing to decreased platelet 2014 John Wiley & Sons Ltd British Journal of Haematology, 2014; 165, 854-864.
- 156- Yacobovich J, Revel-Vilk S, Tomony H. Childhood Immune Thrombocytopenia-Who Will Spontaneously Recover? Semin Hematology 2013; 50/571-574.
- 157- Lei Yang, Lin Wang, Chun-Hong Zhao, et al. Contributions of TRAIL-mediated megakaryocyte and platelet production in immune thrombocytopenia. Blood 2010; 116:4307–4316.
- 158- N. Suvajdzić, Z. Rolović, I. Elezović and M. Colović. Megakaryocytopoiesis in refractory chronic immune thrombocytopenia. Hematology and cell therapy, 1999; 41(4) 163-168.
- 159- Ucar C, Oren H, Irken G, Ates, H, Atabay B, Turker M, Vergin C, Yaprak I. Investigation of megakaryocyte apoptosis in children with acute and chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Eur J Haematol 2003; 70: 347–352.
- 160- Podalak-Dawidziak M. Megakaryocyte progenitors in immune thrombocytopenic purpura. Thromb Research 1991;62:93–96.
- 161-Li S, Wang L, Tomer A, et al. CD 8 β T cells suppress autologous megakaryocyte apoptosis in idiopathic thrombocytopenic purpura. Br J Haematol 2007; 139:605-611.
- 162-Abgrall JF, Berthoy C, Sensebe L, Le Nigier C, Escoffie M. Decreased in vitro megakaryocyte colony formation in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Br J Haematol 1993;85:803-804.
- 163- Chang M, Nakagawa PA, Schwartz M, et al. Effects of immune thrombocytopenic purpura (ITP) patient plasma on in vitro megakaryocytopoiesis. Blood 1999;94 (Suppl. 1):646.

8. ÖZET

İdiyopatik (immün) trombositopenik purpura (İTP); trombosit sayısı düşük olan bireylerde ($<150.000 /\text{mm}^3$) ayırıcı tanılarının yapılması ile tanısı koyulabilen bir hastalıktır. Hastalık, klinik süresine göre akut ve kronik olarak majör iki gruba ayrılmakta olup; komplikasyonlar ve tedavi dirençleri de bu iki grupta farklılık göstermektedir. Klinik sınıflama, en az altı aylık takipteki trombosit sayılarına göre belirlenmektedir. Altı aydan uzun süren trombositopenisi olan olgular kronik, daha kısa süren olgular ise akut olarak adlandırılır. Bu çalışmanın ana amacı, akut ve kronik ayrımında, maliyeti az, güvenilirliği yüksek ve birçok merkezin de kolaylıkla uygulayabileceği ayırım kriterleri belirleyerek, yeni bir yol çizmektir.

İTP patogenezi net aydınlatılamamış olup, hastalığın ortaya çıkmasında otoimmünite ve enfeksiyonlar suçlanmaktadır. Bu konuda özellikle megakaryositlerin apoptotik antiapoptotik mekanizmaları ve sitokinler üzerinden, uygulanabilirliği zor, moleküler temelli laboratuvar gereksinimi isteyen çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmada ise tam kan sayımında, periferik yaymada ve kemik iliği aspirasyon yaymasında eozinofil yüzde farklılıkları ile megakaryosit sayı ve çekirdek sayısındaki farklılıkların, akut kronik ayrımında yardımcı olup olmayacağını ortaya koymak ana hedefimizdir. Ayrıca bu parametreler kullanılarak, hastalara, daha tanı esnasında akut ve kronik ayrımını öngörebilecek bir tanı skala yöntemi geliştirilmiştir.

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bölümünde tanı almış; takipleri en az 1 yılı tamamlamış ve materyalleri (periferik yayma ve kemik iliği

yaymaları) tekrar değerlendirmeye imkân veren 304 hasta üzerinde bu çalışma yapıldı. 216 akut, 88 kronik olmak üzere hastalar 2 temel gruba ayrıldı. Verilerin SPSS 20,0 programı kullanılarak nonparametrik ve parametrik incelemeleri yapıldı. Tam kan sayımı ile periferik yayma-kemik iliği yayma bakılarında hesaplanan eozinofil yüzde oranları; akut İTP hastalarında anlamlı oranda yüksekti ($p<0,001$) ve kesme noktaları belirlendi. Ayrıca kemik iliği megakaryosit çekirdek sayısı da akut İTP hastalarında anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,001$) ve bu parametre için de kesme değeri saptanabildi. İncelenen tüm parametreler, hastalığın “akut mu? kronik mi?” seyredeceğini öngörmeleri açısından logistik regresyon analizi yöntemiyle değerlendirildi. Bu yöntemle parametrelerin odd ratio ile elde edilen sayısal değerleri, akut- kronik İTP’yi ayırt etme amaçlı yapılan tanı skalasında kaç puana karşılık geleceğinin saptanması amacıyla kullanıldı. Çalışmamız hedefine ulaşmış olup, bu çalışma, hastaların ilk tanı esnasında bile akut veya kronik seyrini rahatlıkla öngörmemizi sağlamıştır. Böylelikle literatürde ilk defa bu konudaki tanı skalası tarafımızca oluşturulmuş olup prospektif çalışmaların da önü açılmıştır.

9. SUMMARY

Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP); it is a disease that can be diagnosed by making a differential diagnosis in individuals with low platelet count ($<150.000/\text{mm}^3$). The disease is divided into two groups as acute and chronic according to clinical duration. Complications and resistance to treatment differ in these two groups. Clinical classification can only be made with at least 6 (six) months follow-up based on platelet counts. Patients with thrombocytopenia lasting more than 6 (six) months are referred to as chronic, and those with a shorter duration are referred to as acute. The main aim of this study was to determine the distinction criteria that can be used by many centers with low cost and high reliability by drawing a new path about ITP.

The pathogenesis of ITP has not been clearly elucidated, but mainly autoimmunity and infections are blamed for ITP. In this regard, studies have been carried out on the molecular structure of the cytokines and megakaryocytes with apoptotic antiapoptotic mechanisms, which are difficult to perform on the molecular basis. In this study, our main goal was to reveal the significance of differences in eosinophil percentages and megakaryocyte count, the number of nuclei in acute versus chronic differentiation in the whole blood count, peripheral blood smear and bone marrow smear. Through these methods, a diagnostic scale method was developed which could predict acute and chronic differentiation during diagnosis.

This study was carried out on 304 patients who completed at least 1 year of follow-up and allowed to re-evaluate materials (peripheral smear and bone marrow

smears) in Gazi University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Hematology. 216 acute and 88 chronic patients were divided into two basic groups. The data were analyzed with SPSS 20.0 and, nonparametric and parametric studies were performed. Percentage of eosinophils calculated in whole blood count, peripheral smear and bone marrow smear; it was significantly higher in acute patients ($p<0.001$) and the cutoff point could be determined. In addition, bone marrow megakaryocyte core number was significantly higher in acute patients ($p<0.001$) and cutoff value could be determined by this parameter. The parameters have been examined acute or chronic of the disease probabilities in terms of predictions, and the same parameters have been calculated by logistic regression analysis method. In this method, the numerical values obtained by determining the odds ratio of the parameters; it was used to determine how many scores would correspond to the diagnosis scale used for determining acute versus chronic ITP. Our study has reached its main goal and allowed us to easily predict the acute or chronic course of the patients even during the initial diagnosis. For the first time in the published literature, a study has carried a diagnostic scale for acute or chronic ITP, opening prospective study paths about this subject.

10. EK - ETİK KURUL ONAYI



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi Dekanlığı



Sayı : 24074710-- 18
Konu :

07-04-2018

Sayın *Prof. Dr. İdil Yenicesu*
Proje Yürütücüsü

Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 30 Nisan 2018 tarihinde yapmış olduğu toplantı kararları ekte sunulmuştur.
Bilgilerinizi rica ederim.

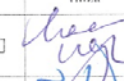
Prof. Dr. Taner AKAR
Dekan Yardımcısı

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU**

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası 06500 Beşevler/Ankara
	TELEFON	0312 202 69 58
	FAKS	0312 202 46 73
	E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	İmmün Trombositopenik Purpura; Akut ve Kronik İTP ayrımında eosinofil ve megakaryosit çekirdek sayısının rolü		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. İdil YENİCESU		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI /UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	Çocuk Sağ. ve Hast. AD. / G.Ü.T.F.		
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)			
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Dosya ve görüntü kayıtları kullanılarak yapılan retrospektif çalışmalar veya arşiv taramaları Kan, idrar, doku, radyolojik görüntü gibi biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji kolleksiyon materyalleriyle veya rutin muayene tetkik tahlil ve tedavi işlemleri sırasında (önceden) elde edilmiş materyallerle yapılacak araştırmalar- Uzmanlık Tezi		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒ ULUSLARARASI ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Ver.No	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	02.04.2018	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Ver.No	Açıklama
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ		☐	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	BIYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU		☐	
	DİĞER		☐	

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 327		Toplantı tarihi: 30.04.2018						
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, araştırma dosyasında belirtilen merkez/merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına, G.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir								
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU									
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu							
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. Canan ULUOĞLU							
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Canan ULUOĞLU BAŞKAN	Tıbbi Farmakoloji A.D	G.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Birol DEMİREL BAŞKAN YARD.	Adli Tıp AD.	G.Ü.T.F.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Gonca AKBULUT RAPORTÖR	Fizyoloji AD.	G.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

Prof. Dr. Bülent BOYACI ÜYE	Kardiyoloji AD.	G.Ü.T.F.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Öznur L. BOYUNAGA ÜYE	Radyoloji AD.	G.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Mustafa KAVUTÇU ÜYE	Tıbbi Biyokimya A.D.	G.Ü.T.F.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Tarihi ve Etik AD.	G.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Aslı KURUOĞLU ÜYE	Psikiyatri AD.	G.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Hakan KAYIR ÜYE	Tıbbi Farmakoloji	COMMAT I.dü.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Mutlu DOĞAN ÜYE	İç Hast. AD. Tıbbi Onkoloji BD.	Ank. Numune Eğl. ve Araşt. Hast.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. N.Arda DEMİRKAN ÜYE	Genel Cerrahi AD.	A.Ü.T.F.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Anıl TAPISIZ ÜYE	Çocuk Sağlığı ve Hast. AD. Ç. Nor. BD.	G.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Pınar ÖZDEMİR ÜYE	Biyoistatistik AD.	H.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doktor Öğr. Üyesi Mustafa GÖKSU ÜYE	Hukukçu	G.Ü. Hukuk Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Aysel ÖZER ÜYE	Sivil Temsilci	Emekli Öğr. Üyesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

* :Araştırma ile İlişki
** :Toplantıda Bulunma

11. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler:

Adı soyadı	: Kübra ÇİLESİZ
Doğum tarihi ve yeri	: 16.01.1987 / Elazığ
Yabancı dili	: İngilizce
E-posta adresi	: dr.kubracilesiz@gmail.com
Telefon	: 0538 675 74 57

Eğitim/İş Bilgileri:

Mezun olduğu üniversite / fakülte:	Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi
Mezuniyet tarihi:	2011
Görev yeri:	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü
Akademik ünvan:	Araştırma görevlisi

Bilimsel Bildiriler:

- Çilesiz K, Yenicesu İ, Kaya Z, Koçak Ü, İmmunsupresif Dirençli Kronik İmmun Trombositopenik Purpura Olgusunda Eltrombopag Tedavisinin Başarılı Kullanımı, 53. Türk Pediatri Kongresi, KKTC, 2017
- Çilesiz K, Akkuzu E, Sincar S, Kalkan G, Demirdağ T, Tezer H, Meningokoksemi; Yeterince Aklımızda mı? 3. Türk Pediatri Kurumu Genç Pediatristler Kongresi, İstanbul, 2017, Türkiye

- Çilesiz K, Karamercan S, Okur A, Pınarlı F.G, Adolesan Dönemde Görülen Ekstragonadal Malign Mikst Germ Hücreli Tümör Olgusu, 3. Türk Pediatri Kurumu Genç Pediatristler Kongresi, İstanbul, 2017, Türkiye
- Çilesiz K, Ozturk K, Gökahmetoğlu S, Fidan I, Gürsoy B, Türkyılmaz C, Koç E, Ergenokon E Yenidoğan Servisinde Aynı Dönemde Farklı Genotiplerdeki CMV Enfeksiyon Olguları, 26. Ulusal Neonatoloji Kongresi, KKTC, 2018
- Çilesiz K, Gürsoy B, İnci A, Okur İ, Ezgü F, Türkyılmaz C, Koç E, Smith-Lemli-Opitz Sendromu Yenidoğanda Erken Tanının Önemi, 26. Ulusal Neonatoloji Kongresi, KKTC, 2018
- Çilesiz K, Gürsoy B, Muradi T, Çavuşoğlu H, Poyraz A, Boyunaga Ö, Türkyılmaz C, Koç E, İkiz Eşi Bir Bebekte Görülen Sakrokoksigeal İmmatür Teratom İn vitro Fertilizasyonla İlişkili Olabilir mi?, 26. Ulusal Neonatoloji Kongresi , KKTC, 2018

Bilimsel Toplantılar:

- 53. Türk Pediatri Kurumu Kongresi, Kıbrıs, 2017, Türkiye
- 3. Türk Pediatri Kurumu Genç Pediatristler Kongresi, İstanbul, 2017, Türkiye
- 78. Türkiye Milli Pediatri Kurumu Bölgesel Toplantısı, Ankara, 2017, Türkiye
- 4. Başkent Bahar Pediatri Günleri Toplantısı, Adana, 2018, Türkiye
- 26. Ulusal Neonatoloji Derneği Kongresi, Kıbrıs, 2018, Türkiye