

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İMMÜN TROMBOSİTOPENİ TANISI İLE İZLENEN ÇOCUKLARDA
HASTALIĞIN KLİNİK SEYRİ VE PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ (TEK MERKEZ DENEYİMİ)

Dr. Zhala ABDULLAYEVA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA 2020

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İMMÜN TROMBOSİTOPENİ TANISI İLE İZLENEN ÇOCUKLARDA
HASTALIĞIN KLİNİK SEYRİ VE PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ (TEK MERKEZ DENEYİMİ)**

Dr. Zhala ABDULLAYEVA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Dilber TALİA İLERİ

ANKARA 2020

KABUL VE ONAY

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı	: Dr. Zhala Abdullayeva
Anabilim/Bilim Dalı	: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Tez Danışmanı	: Prof. Dr. Talia İleri
Sınav tarihi: 14/07 / 2020	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: <i>İmmün trombositopeni tanısı ile izlenen çocuklarda hastalığın klinik seyri ve prognostik faktörlerin değerlendirilmesi (tez mermi deneyimi)</i>	
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☐ 1 ☒ 2 ☐ 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
☒ Kabulüne	
☐ Reddine	
☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız	

[Signature]
Jüri Başkanı

Unvanı, Adı, Soyadı

Prof. Dr. Mehmet Ertem

Pediyatrik Hematoloji- Onkoloji Bilim Dalı

[Signature]
Jüri Üyesi

Unvanı, Adı, Soyadı

Prof. Dr. Talia İleri

Pediyatrik Hematoloji- Onkoloji Bilim Dalı

Jüri Üyesi

Unvanı, Adı, Soyadı

Prof. Dr. Selin Aytac

Hacettepe Üniversitesi

Pediyatrik Hematoloji- Onkoloji Bilim Dalı

ÖNSÖZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalındaki uzmanlık eğitimim boyunca her daim desteğini yanımda hissettiğim ve kendisinden her konuda çok şey öğrendiğim ve örnek aldığım anabilim dalı başkanımız değerli Prof. Dr. Saadet Arsan başta olmak üzere üzerimde emeği olan tüm saygıdeğer hocalarıma,

Tezimin her aşamasında engin bilgi birikimi ve tecrübelerini her zaman bana aktaran, her daim yanımda olan, şefkatle, anlayışla ve titizlikle bana yol gösteren ve inanan, beraber çalışma şansına eriştiğim, bana her zaman pozitif enerji veren sevgili tez danışmanım saygıdeğer Prof. Dr. Talia İleri'ye,

Eğitimimiz boyunca desteğini ve yardımlarını esirgemeyen, gerek asistanlık gerekse hayat konusunda bana çok değerli bilgiler katan, her zaman destek olan kıymetli hocamız Prof. Dr. F. Nazan Çobanoğlu'na,

Dört seneyi birlikte geçirdiğim, birlikte çalışıp hekimliği daha keyifli hale getiren ve zor zamanlarımda her zaman yanımda olan canım arkadaşım Dr. Nermin Hetemli ve her zaman desteği ve güzel kalbi ile yanımda olan değerli arkadaşım Dr. Sedef Bayar başta olmak üzere beraber çalışmaktan keyif aldığım ve arkadaşlıklarını paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Uzmanlık eğitimim boyunca her biri bana abla ve abi olan, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan tüm değerli uzmanlarımıza, beraber çalıştığım sevgili hemşirelerimiz, sekreterlerimiz ve Okan bey başta olmakla tüm yardımcı personellerimize,

Bana yaşam enerjisi veren, hayatımı renklendiren ve anlamını arttıran pamuk kalpli biricik İnci'me

Tanıdığım ilk günden itibaren sevgisini, anlayışını ve desteğini her zaman hissettiğim yol arkadaşım, sevgili eşim Aslan'a,

Beni özenle yetiştirip bugünlere getiren, desteklerini ve sevgisini her zaman hissettiğim, emeklerini asla ödeyemeyeceğim sevgili annem, babam ve bu yolda ilerlememe büyük katkıları olan çok çok sevdiğim değerli küçük kardeşim Şelale'me; teşekkür ederim.

Dr. Zhala ABDULLAYEVA

Ankara, 2020

İÇİNDEKİLER

Sayfa no:

KABUL VE ONAY	i
ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR DİZİNİ	v
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. TARİHÇE	5
2.2. İMMÜN TROMBOSİTOPENİ TANIM	5
2.3. PATOGENEZ	8
2.4. EPİDEMİYOLOJİ	16
2.5. KLİNİK ÖZELLİKLER	17
2.6. TANI	17
2.6.1. Laboratuvar Bulgular	19
2.7. AYRICI TANI.....	21
2.8. HASTALIĞIN ŞİDDETİNİN TANIMI	23
2.9. HASTALIĞIN PROGNOZU VE KRONİK İTP GELİŞİMİNDE ROL OYNAYAN RİSK FAKTÖRLERİ	24
2.10. TEDAVİ	25
2.10.1. Yeni Tanı İTP'li Çocukların Yönetimi	25
2.10.2. Persistan veya Kronik İTP'li Çocukların İzlem ve Tedavi Seçenekleri	33
2.11. MMR İLİŞKİLİ İTP YÖNETİMİ	41
3. HASTALAR VE YÖNTEM	43
4. BULGULAR	49
4.1. DEMOGRAFİK VERİLER	49

4.2. HASTANEYE BAŞVURU VE LABORATUVAR DEĞERLENDİRMELERİ	50
4.2.1. Hastaların Başvuru Nedenleri.....	50
4.2.2. Hastaların Başvuru Öncesi Öykülerinin Değerlendirilmesi	50
4.2.3. Fizik Muayene Bulguları	52
4.2.4. Kanama Bulgularına Göre Hastaların Değerlendirilmesi.....	53
4.2.5. Laboratuvar Özellikler	56
4.3. HASTALARIN TEDAVİ ÖZELLİKLERİ	61
4.3.1. Tedavi Nedenleri ve Tedavi Seçenekleri	62
4.3.2. Tedaviye Yanıt Özellikleri	65
4.4. HASTALARIN GENEL İZLEM DEĞERLENDİRMELERİ	70
4.4.1. Yeni Tanı İTP'li Hastaların Değerlendirilmesi	70
4.4.1.1. Yeni Tanı İTP'li Hastaların Başvuru Nedenleri ve Başvuru Öncesi Öykülerinin Değerlendirilmesi	72
4.4.1.2. Yeni Tanı İTP'li Hastaların Kanama Bulgularının Değerlendirilmesi	72
4.4.1.3. Yeni Tanı İTP'li Hastaların Laboratuvar Özellikleri.....	73
4.4.1.4. Yeni Tanı İTP'li Hastaların Tedavi Özellikleri.....	74
4.4.1.5. Yeni Tanı İTP'li Hastaların Remisyon Özellikleri.....	76
4.5. YENİ TANI, PERSİSTAN VE KRONİK İTP'li HASTALARIN KARŞILAŞTIRILMASI	76
4.6. KRONİK İTP'Lİ HASTALARIN TEDAVİ VE REMİSYON ÖZELLİKLERİ	79
4.6.1. Tedavi Şekli ile Kronikleşme İlişkisi.....	83
4.7. TEDAVİ UYGULANAN VE TEDAVİSİZ GÖZLEM YAPILAN HASTA GRUPLARININ KARŞILAŞTIRIMASI	85
4.8. REMİSYON ÖZELLİKLERİ	86
5. TARTIŞMA.....	91
6. SONUÇ	104
ÖZET	107
ABSTRACT	109
KAYNAKLAR	111

KISALTMALAR DİZİNİ

ADP	: Adenozin difosfat
AFAS	: Antifosfolipid antikor sendromu
ALPS	: Otoimmün lenfoproliferatif sendrom
ANA	: Antinukleer antikor
Anti-D IgG	: Anti-RhD immünglobulin G
APRIL	: A proliferation-inducing ligand
ASH	: Amerikan Hematoloji Birliği
BAFF	: B-cell activating factor
Breg	: Regulator B hücreleri
C3	: Kompleman 3
C4	: Kompleman 4
CMV	: Sitomegalovirüs
CVID	: Kombine immün yetmezlik
DC	: Direkt Coombs
EBV	: Epstein-Barr Virüsü
EMA	: Avrupa ilaç ajansı
FcγR	: Fc-gama reseptör
FDA	: Gıda ve ilaç idaresi
GP1Ib-IIIa	: Glikoprotein 2b-3a
HAV	: Hepatit A virüsü
Hb	: Hemoglobin
HBsAg	: Hepatit B yüzey antijeni
HBV	: Hepatit B virüsü
HCV	: Hepatit C virüsü
HIV	: İnsan immün yetmezlik virüsü
ICIS	: Kıtalararası Çocukluk Çağı İTP Çalışma Grubu
IgA	: İmmünglobulin A
IgM	: İmmünglobulin M

IL	: İnterlökin
İTP	: İmmün trombositopeni
IV	: İntravenöz
IVIG	: İntravenöz immünglobulin
KİA	: Kemik iliği aspirasyonu
MMF	: Mikofenolat mofetil
MMR	: Kızamık-Kabakulak-Kızamıkçık
NAİTP	: Neonatal Alloimmün Trombositopeni
NSAİİ	: Non Steroidal Antienflamatuar İlaçlar
PO	: Per oral
RES	: Retiküloendotelyal sistem
SDMP	: Standart doz metilprednizolon
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
TFH	: T folliküler helper hücreler
TGF-B	: Transforming growth factor beta
TH	: T helper
TPO	: Trombopoetin
TPO-RA	: Trombopoetin reseptör agonisti
Treg	: Regulator T hücreleri
ÜSYE	: Üst solunum yolu enfeksiyonu
vWH	: von Willebrand hastalığı
VZV	: Varisella Zoster virüs
YDMP	: Yüksek doz metilprednizolon

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa no:

Tablo 2.1.	Çocuklarda trombositopeni nedenleri	4
Tablo 2.2.	Sekonder İTP nedenleri	7
Tablo 2.3.	Çocuklarda ve yetişkinlerde İTP tanısı için öneriler	18
Tablo 2.4.	Pediyatrik İTP hastaları için güncellenmiş kanama ölçeği.....	24
Tablo 2.5.	İTP hastalarında uygulanan tedaviler	27
Tablo 2.6.	Tedavi sonrası ilk ve pik yanıtla kadar geçen süre	29
Tablo 3.1.	Pediyatrik İTP hastaları için güncellenmiş kanama ölçeği.....	46
Tablo 4.1.	Hastaların demografik özellikleri	49
Tablo 4.2.	Hastaların başvuru nedenleri	51
Tablo 4.3	Hastaların başvuru öncesi enfeksiyon ve aşı öyküsü, ilaç kullanma özellikleri	52
Tablo 4.4.	Hastaların fizik muayene bulguları	53
Tablo 4.5.	Hastaların başvuru sırasında ve izlemde kanama ölçeği.....	53
Tablo 4.6.	Hastaların izlemde gelişen kanama bulguları	54
Tablo 4.7.	Aktif kanama olan hastalarda kanama lokalizasyonu ve zamanı.....	55
Tablo4.8.	Başvuru tam kan sayımı parametreleri	56
Tablo4.9.	Hastaların başvuru sırasında trombosit değerleri ve periferik yayma bulguları	57
Tablo 4.10.	Biyokimyasal parametreler	57
Tablo 4.11.	Hastaların kan grupları	58
Tablo4.12.	Hastaların viral marker sonuçları	58
Tablo4.13.	İkinci basamak laboratuvar incelemeler	60
Tablo 4.14.	İkinci basamak laboratuvar incelemeler	60
Tablo4.15.	Hastaların KİA nedenleri	61
Tablo4.16.	Hastaların tedavi özellikleri	64
Tablo 4.17.	Hastaların tedaviye yanıt özellikleri	67
Tablo 4.18.	Tedavi yanıtı olan hastalarda yanıt devamlılık durumu	68
Tablo 4.19.	Tedavi uygulanan hastalarda tedavi sayısı	68

Tablo 4.20.	Hastalık fazı ve izlem süresi.....	70
Tablo 4.21.	Yeni tanı İTP'li hastaların demografik özellikleri	70
Tablo 4.22.	Hastaların başvuru öncesi öykü ve başvuru nedenleri	72
Tablo 4.23.	Yeni tanı İTP'li hastaların kanama bulguları	73
Tablo 4.24.	Yeni tanı İTP'li hastaların bazı laboratuvar özellikleri	73
Tablo 4.25.	Yeni tanı İTP'li hastaların tedavi özellikleri	75
Tablo 4.26.	Yeni tanı İTP'li hastalarda IVIg tedavisine yanıt özellikleri	75
Tablo 4.27.	Yeni tanı İTP hastalarının remisyon özellikleri	76
Tablo 4.28.	Tanı yaşı, şikayet süresi ve tanı trombosit değerleri ile kronikleşme ilişkisi	77
Tablo 4.29.	Hastaların cinsiyet, yaş grupları, başvuru öncesi öykü, şikayet ve kanama bulgularının kronikleşme ile ilişkisi	78
Tablo 4.30.	Hastaların laboratuvar parametrelerinin kronikleşme ile ilişkisi	79
Tablo 4.31.	Tedavi uygulanan kronik İTP'li hastalarda 1. Basamak tedavi dağılımı	80
Tablo 4.32.	Birinci basamak tedavi uygulanan kronik İTP hastalarında tedaviye yanıt oranları	80
Tablo 4.33.	TPO-RA tedavisi verilen hastaların özellikleri	82
Tablo 4.34.	Kronik İTP hastalarında splenektomi ve spontan remisyon özellikleri	83
Tablo 4.35.	Kronik İTP'li hastaların izlem süresi, remisyon ve splenektomi zamanı	83
Tablo 4.36.	Hastaların aldığı tedavinin kronikleşme ile ilişkisi.....	84
Tablo 4.37.	Tedavi alan hasta grubu ve tedavisiz gözlem yapılan hasta grubunun tanı yaşı ve trombosit değerlerinin karşılaştırılması	85
Tablo 4.38.	Tedavi alan hasta grubu ve tedavisiz gözlem yapılan hasta grubunun bazı özelliklerinin karşılaştırılması	86
Tablo 4.39.	İlk 12 ayda aylara göre remisyon durumları	87
Tablo 4.40.	Kronik İTP hastalarında aylara göre remisyon durumları	88
Tablo 4.41.	Hastaların genel remisyon özellikleri	90

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa no:

Şekil 2.1. İTP’de epitop dağılımının patogenezi.....	11
Şekil 2.2. İTP patogenezi.....	16
Şekil 2.3. TPO-RA’nin etki mekanizması	35
Şekil 2.4. İTP’de tedavilerin etki mekanizmaları.....	41
Şekil 4.1. Yaş gruplarına göre cinsiyet dağılımı.....	50
Şekil 4.2. Hastaların tedavi özellikleri	63
Şekil 4.3. Hastaların tedavi özellikleri	69
Şekil 4.4. Hastalık fazına göre İTP tipi.....	71
Şekil 4.5. Tedavi uygulanan ve tedavisiz izlem grubunda kronikleşme durumu.....	84
Şekil 4.6. Remisyona giren 88/109 hastanın aylara göre remisyona girme zamanı dağılımı	88
Şekil 4.7. Hastaların kümülatif remisyona girme zamanı dağılımı	89

1. GİRİŞ

İmmün Trombositopeni (İTP) trombositlere karşı gelişen otoantikorlar sonucu, retiküloendotelial sistemde (RES) artmış trombosit yıkımı ve bozulmuş trombosit üretiminin neden olduğu düşük trombosit sayısı ve artmış kanama riski ile karakterize otoimmün bir hastalıktır [1, 2].

Etiyolojide rol oynayan etmenlere göre primer ve sekonder İTP olarak iki gruba ayrılmıştır. Primer İTP bir dışlama tanısı olup, günümüzde kesin tanıya olanak tanıyan güvenilir bir klinik veya laboratuvar parametresi bulunmamaktadır [3, 4]. Genellikle bir viral enfeksiyona maruz kalındıktan veya aşılardan 1-4 hafta sonra trombosit yüzeyine yönelmiş bir otoantikor gelişmesi sonucunda ani gelişen trombositopeni ile karakterizedir [5].

Çocukluk çağında en sık edinsel izole trombositopeni nedenidir. Yıllık insidansı her 100.000 çocukta 1.9-6.4 olup, 2-5 yaş arasında pik yapar [6, 7].

Klinik prezentasyonu daha önce sağlıklı olan bir çocukta ani başlayan jeneralize peteşi ve purpuradır. Peteşi ve purpura dışında fizik muayene bulguları normaldir. Hepatosplenomegali, kemik veya eklem ağrısı, belirgin lenfadenopati gibi anormal bulguların olması başka tanıları akla getirmelidir. Genellikle izole trombositopeni olup, diğer seriler yaşa göre normal sınırlardadır. Yetişkinlerle kıyaslandığında, çocuklarda daha şiddetli trombositopeni olma eğilimindedir. Periferik yaymada iri trombositler dışında anormallik saptanmaz [8]. Yaşamı tehdit eden kanamalar nadir olup, immün trombositopenili çocukların sadece %3'ünde ciddi epistaksis veya gastrointestinal kanama gibi klinik olarak belirgin bulgular vardır. İntrakranial kanama çok nadirdir (< %1) [8, 9].

İmmün trombositopenili çocuklar mükemmel bir prognoza sahiptir, vakaların %75'i ilk 6 ay içerisinde spontan olarak iyileşir [10, 11]. Akut İTP ile baş vuran hastaların yaklaşık %20'si ileride kronik İTP geliştirir [10]. İlk basamak tedavinin kronik İTP gelişmesini önlemesi veya takip sırasında morbiditeyi azalttığı gösterilmemiştir [12]. Kronik İTP'li çocukların da bir kısmında izlemde spontan

remisyon görülmektedir. İmmün trombositopenili çocukların başlangıç tedavisi için yayınlanmış bir çok kılavuz olmasına rağmen, pediatrik hastaların tedavi edilmesi ve en uygun terapötik ajanın hangisi olduğu konusunda tartışmalar devam etmektedir [12]. Aktif kanama olmayan veya hafif kanama bulguları olan çocuklar (sadece morluk ve peteşi gibi deri bulguları) trombosit sayımından bağımsız olarak tek başına gözlemle yönetilebilirler [7, 12]. Tedavide amaç trombosit sayısını normale getirmek değil, yeterli hemostazı sağlayacak, major kanamadan koruyacak güvenli trombosit düzeyini elde etmektir [8, 13].

Tedavi gereksinimi olan hastalarda başlangıç tedavisi olarak kortikosteroidler, intravenöz immünglobulin (IVIg) ve anti-RhD immünglobulin (anti-D IgG) dahil olmak üzere farklı tedavi stratejileri vardır. Birinci basamak tedaviye yanıt vermeyen olgularda, ikinci basamak tedavilere geçilir [7].

AMAÇ: Çalışmamızda Ocak 2008 - Temmuz 2019 yılları arasında 3 ay - 18 yaş arasında olup İTP tanısı alan hastaların tanı sırasındaki özellikleri, hastalığın klinik seyri, tedaviye yanıt ve tedavi sonuçları, tedavisiz gözlem ile takip edilen hastaların klinik seyri, kronik İTP-nin gelişimi ile ilişkili çeşitli risk faktorlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Trombositler, 2-4 µm çaplı çekirdeksiz hücre parçacıklarıdır ve hemostazda önemli rol oynarlar. Yerleşim yeri 1/3 ü dalakta, 2/3 ü sistemik dolaşımda olup, ortalama yaşam süresi 7-10 gün arasındadır. Zedelenmiş endotele ve diğer trombositlere yapışarak içerdiği granüllerin salınımı ile primer hemostazı başlatırlar. Endotel hasarıyla önce vazokonstriksiyon oluşarak, kollajen açığa çıkması, adenozin difosfat (ADP), tromboxan A₂, serotonin salınımı ve yeni trombosit aktivasyonu olur. Trombosit yüzeyindeki glikoprotein IIb-IIIa'yı (GPIIb-IIIa) bağlayan fibrinojen aracılı agregasyon ve son olarak trombosit tıkaçı oluşumu ile primer hemostaz sağlanır [14].

Tüm yaşlarda normal trombosit sayısı 150.000-450.000/mm³ arasındadır ve trombosit sayısının 150.000/mm³'nin altında olmasına trombositopeni denir.

Trombositopeni geliştiğinde, primer hemostazın bozulması sonucu cilt ve mukozaların etkilenmesi ile peteşi, purpura, ekimoz, diş eti kanaması, burun kanaması, gastrointestinal kanamalar gibi mukokutanöz kanamalar, travma ve kesi sonrası uzamış kanama bulguları görülür [15].

Çocuklarda trombositopeni kalıtsal ve kazanılmış nedenlere bağlı gelişebilir. Çocuklarda trombositopeni nedenleri Tablo 2.1'de gösterilmiştir.

Tablo2.1. Çocuklarda trombositopeni nedenleri

Kalıtsal Trombositopeni nedenleri	
• TAR sendromu • Wiskott-Aldrich sendromu • May-Hegglin anomalisi • Fanconi aplastik anemisi • Konjenital amegakaryositik trombositopeni • Bernard Soulier sendromu • Tip 2B von Willebrand hastalığı (vWH) • Gri trombosit sendromu	
Yapım Azalmasına Bağlı Edinsel Trombositopeni nedenleri	
Megakaryositlerin hipoplazisi veya baskılanması • Radyasyon ve ilaçlar • Enfeksiyon • Kemik iliği infiltrasyonu • Kemik iliği yetmezliği İnefektif trombopoez • Vitamin B12 eksikliği, folik asit eksikliği • Myelodisplastik sendrom	
Yıkım Artmasına Bağlı Edinsel Trombositopeni nedenleri	
İmmün nedenler • İmmün trombositopeni • İmmün trombositopenili anne bebeği • Neonatal Alloimmün Trombositopeni (NAİTP)	Non-immün nedenler • Yaygın damar içi pıhtılaşması • Trombotik trombositopenik purpura • Hemolitik üremik sendrom • Splenik sekestrasyon (Hipersplenizm)

İmmün Trombositopeni: Trombositlere karşı gelişen otoantikörler sonucu, retiküloendotelial sistemde (RES) artmış trombosit yıkımı ve bozulmuş trombosit üretiminin neden olduğu düşük trombosit sayısı ve artmış kanama riski ile karakterize otoimmün bir hastalıktır [1, 2].

2.1.TARİHÇE

Mor renkli cilt döküntüleri (purpura) Hipokrat döneminden beri tarif edilmektedir. İlk kez 1025 yılında İbni Sina tarafından İTP kliniği tanımlanmıştır. 1735’de Alman hekim Paul Gottlieb Werlhof erişkin bir kadında ani burun kanaması ve kanlı kusma sonrası boyun ve kollarda oluşan mor lekeleri “morbus maculosus hemorrhagicus” olarak tarif etmiştir. Marino 1905 yılında immün mekanizmalarla trombositopeni gelişebileceğini öne sürmüştür. 1915’de Erich Frank hastalığı ‘esansiyel trombositopeni’ olarak tanımlamış ve bu hastaların kemik iliğinde genellikle megakaryosit artışı olduğunu belirtmiştir. İlk başarılı splenektomi 1916’da refrakter İTP’li bir kadın hastada uygulanmıştır [16, 17].

1951’de Harrington ve Hollingsworth İTP’li anneden doğan bir bebekte geçici trombositopeni ve purpura tablosu gözlemlemiştir. Aynı yıl Harrington İTP tanılı hastaların plazmasını kendine ve sağlıklı gönüllülere transfüze ederek, sağlıklı alıcılarda trombositopeniye yol açtığını ve plazmada bulunan bir faktörün buna neden olduğunu göstermiştir. 1965’de Shulman plazmadaki bu faktörün immünglobulin G (IgG) grubu antikorlar olduğunu bildirmiş ve ardından bu antikorların başlıca glikoprotein IIb-IIIa (GPIIb/IIIa) ve glikoprotein Ib-IX (GPIb-IX) kompleksine bağlandığını göstermiştir [17]. 1980’lerde anti-trombosit antikorların megakaryositlere de bağlanabildiği ve trombosit üretimini etkilediği ileri sürülmüştür [18].

2.2. İMMÜN TROMBOSİTOPENİ TANIM

2009 yılında Uluslararası Çalışma Grubu tarafından, İTP için yeni tanımlamalar ve terminoloji önerileri verilmiş ve bu sınıflandırmalar 2011’de Amerikan Hematoloji Birliği tarafından onaylanmıştır. Hastalığın immün aracılı mekanizmasının vurgulanması için “idiyopatik” terimi yerine “immün” terimi ve hastalığı başlatan veya altta yatan neden olmadığını belirtmek için “primer” terimi tercih edilmiştir. Ayrıca, birçok hastada minimal hemorajik semptomlar olması nedeniyle purpura terimi uygun olmadığından, hastalık immün trombositopenik

purpura yerine sadece "immün trombositopeni" olarak adlandırılmıştır. İmmün trombositopenide "İTP" kısaltması, uzun süredir kullanımı nedeniyle literatür taramaları için uygunluğu dikkate alınarak korunmuştur [2, 19].

Daha önceden trombosit sayısı 150.000 mm^3 altında olması trombositopeni olarak değerlendiriliyordu. Trombosit sayısı $100.000/\text{mm}^3$ ile $150.000/\text{mm}^3$ arasında olan hastaların 10 yıllık takipte sadece %6.9'da kalıcı olarak $100.000/\text{mm}^3$ altında trombosit sayısı geliştirme durumu, bazı etnik kökenlerde sağlıklı bireylerde normal trombosit değerlerinin $100.000/\text{mm}^3$ ile $150.000/\text{mm}^3$ arasında olabileceği ve trombositopeni sınırının $100.000/\text{mm}^3$ olmasının, hamilelikle ilişkili hafif "fizyolojik" trombositopeni konusundaki kaygıyı azaltacağı hipotezine dayanarak, Uluslararası Çalışma Grubu tarafından İTP'de trombosit alt sınırının $100.000/\text{mm}^3$ olması önerilmiş ve 2011 yılında Amerikan Hematoloji Birliği (ASH) tarafından yayınlanan İTP kılavuzunda bu şekilde yayınlanmıştır [3, 20].

Etiyolojide rol oynayan etmenlere göre primer ve sekonder İTP olarak iki gruba ayrılmıştır.

Primer İTP, bir dışlama tanısı olup, trombositopeni ile ilişkili olabilecek başka nedenler olmadan trombosit sayısının $100.000/\text{mm}^3$ altında olması ile karakterize otoimmün bir hastalıktır ve günümüzde kesin tanıya olanak tanıyan güvenilir bir klinik veya laboratuvar parametresi bulunmamaktadır [3]. Genellikle bir viral enfeksiyona maruz kalındıktan veya aşılardan 1-4 hafta sonra trombosit yüzeyine yönelmiş bir otoantikor gelişmesi sonucunda ani gelişen trombositopeni ile karakterizedir [5].

Sekonder İTP, primer İTP hariç, altta yatan bir neden sonucu gelişen bütün immün trombositopeniler olup, sistemik lupus eritematozus (SLE), antifosfolipid antikor sendromu (AFAS), Evans sendromu, otoimmün tiroid hastalıkları gibi birçok çeşitli otoimmün ve kollajen vasküler hastalıklar, lenfoproliferatif hastalıklar, insan immün yetmezlik virüsü (HIV), hepatit C virüsü (HCV), hepatit B virüsü (HBV), varisella zoster virüsü (VZV), Helikobakter pylori (H.pylori) gibi kronik enfeksiyonlar ve bazı ilaçların kullanımı ile ortaya çıkabilmektedir (Tablo 2.2) [8].

Tablo 2.2. Sekonder İTP nedenleri

Sekonder İTP nedenleri	
Otoimmün nedenler	Antifosfolipid antikor sendromu (AFAS) Sistemik lupus eritematozus (SLE) Otoimmün trombositopeni (Evans sendromu)
Hematolojik nedenler	Lenfoma (Hodgkin, nonhodgkin) Lösemi (Kronik lenfositik lösemi) Hematopoetik kök hücre transplantasyonu
İmmün yetmezlik	Kombine immün yetmezlik (CVID) Otoimmün lenfoproliferatif sendrom (ALPS)
Enfeksiyonlar	<i>Viral</i> – HCV, HBV, HIV, CMV, VZV, EBV*, Parvovirus <i>Bakteriyel</i> – H. pylori, riketsiya
İlaçlar	Ampisilin, Piperasilin, Vankomisin, Sulfonamidler NSAİİ**, Simetidin, Kinin

*Ebstein-Bar virus (EBV)

**NSAİİ - Non steroid antienflamatuar ilaç

Daha önceden, 6 ayın altında akut, 6 aydan uzun süren persistan trombositopeni ise kronik İTP olarak değerlendirilmekteyken, terminoloji revizyonu sonrası, ilk tanıyı takiben trombosit sayısının $100.000/\text{mm}^3$ eşik seviyesinin altında kalma süresine bağlı olarak yeni tanı, persistan ve kronik İTP olarak üç hastalık fazında sınıflandırılmıştır [2, 3].

- **Yeni tanı İTP:** Tanıyı takiben ilk 3 ay içerisinde
- **Persistan İTP:** Tanıyı takiben 3 ay ile 12 ay arasında olup hala remisyona girmeyen veya tedavi kesildiğinde remisyonda kalamayan olgular
- **Kronik İTP:** 12 aydan uzun süren persistan trombositopeni

2.3. PATOGENEZ

İmmün trombositopenide trombositopeninin nedeni, immün aracılı hızlandırılmış trombosit yıkımı ve baskılanmış trombosit üretimi ile karakterizedir [21].

İmmün yanıtın tetiklenmesinde genetik yatkınlık ve çevresel faktörler rol oynamaktadır. Otoreaktif B lenfositler ve plazma hücreleri tarafından trombosit antijenlerine karşı otoantikör üretilmesi, mononükleer fagositer sistemin makrofajları tarafından trombositlerin fagosite edilmesi ve sitotoksik T lenfosit ilişkili trombositlerin periferik yıkımı, ayrıca, megakaryositlere karşı oluşan otoimmün yanıt ve megakaryositlerin majör büyüme faktörü olan trombopoetinin yetersiz seviyeleri nedeniyle bozulmuş trombosit üretimi İTP patofizyolojisinde temel mekanizmalardır [22, 23].

İmmün trombositopenide doğal immün yanıt

Antijen sunan hücreler

➤ *Makrofajlar*

Makrofajlar İTP patogeneğinde ikili rol oynamaktadır.

- Efektör hücreler olarak trombosit yıkımına katkıda bulunur
- Antijen sunan hücreler olarak adaptif immün yanıtı uyarırlar

İlk olarak kırmızı pulpa ve marjinal zonda lokalize makrofajlar bildirilmiş ve İTP sırasında sitoplazmalarında trombositlerin varlığı tanımlanmıştır [23]. Otoantikörler ile kaplanmış trombositlerin fagositozu ve dolaşımdan uzaklaştırılması, esas olarak dalakta bulunan makrofajların Fc-gama reseptörleri (Fc γ R) ile ligasyonuna dayanmaktadır. Fc γ R sadece fagositozda rol almayıp, aynı zamanda immün yanıtı da düzenler. Fc γ R ailesi, IgG veya IgG immün kompleksleri ile ligasyonu farklı sinyallere yol açan birkaç reseptörden oluşur. Fc γ RI (CD64), Fc γ RIIa/c (CD32a/c) ve Fc γ RIII (CD16) aktive edici reseptörler iken, Fc γ RIIb (CD32b) inhibitör sinyali verir.

İmmün trombositopeni sırasında, monositlerin fagositik kapasitelerindeki artışla ilişkili olarak hem FcγRI hem de FcγRIIa/FcγRIIb oranında bir artış görülür. İTP sırasında daha yüksek bir FcγRI ekspresyonuna eğilim ile birlikte, İTP ve sağlıklı kontrol grubu arasında dalakta farklı FcγR reseptörlerinin benzer ekspresyonu gözlenmiştir. Bununla birlikte, İTP sırasında CD86 ve HLA-DR ekspresyonu daha yüksektir ve bu durum yüksek bir aktivasyonla uyumludur [23, 24].

➤ **Dendritik hücreler**

İmmün trombositopeni sırasında, monosit türevi dendritik hücreler apoptotik trombositleri fagosit edebilme ve spesifik T hücrelerini uyarabilme yeteneği ile otoimmün yanıtta rol alır. Dendritik hücrelerin fagositik kapasiteleri İTP hastaları ve sağlıklı kontrollerle benzer olmasına rağmen, CD86 ve CD80 ekspresyonları İTP'li bireylerde daha yüksektir ve sağlıklı kontrol grubuna göre daha fazla miktarda interleukin 12 (IL 12) üretirler [25]. Dekametazon tedavisi ile, CD80 ve CD86 aşırı ekspresyonu ile birlikte IL-12 üretimindeki artış azalır. Splenik makrofajlar dendritik hücrelere göre daha güçlü antijen sunan hücrelerdir [23].

İmmün trombositopenide adaptifimmün yanıt

➤ **B hücreler**

1951'de Harrington ve arkadaşları İTP tanılı hastalardan alınan plazmayı kontrol grubuna transfüze ederek, sağlıklı alıcılarda trombositopeniye neden olduğunu göstermiştir. Bu, İTP patogenezinde daha sonra IgG olarak tanımlanan humoral bir faktörün rol oynadığına dair ilk kanıttır [26].

Otoantikor üretimini başlatan faktörler tam olarak bilinmemektedir, ama otoantikorların viral veya bakteriyel enfeksiyonlara karşı immün cevap sırasında geliştiği düşünülmektedir. Otoantikorların oluşumu hücreler ve humoral sistemler ile düzenlenir ve kontrol edilir.

Trombosit klirensini hızlandıran ve trombosit üretimini değişken ölçüde bozan trombosit reaktif antikorlar genellikle tek başına veya diğer IgG alt sınıflarıyla kombinasyon halinde IgG1 alt grubu yapısındadır [27]. Bazı hasta gruplarında immünglobulin M (IgM) antikorları ve nadiren immünglobulin A (IgA) antikorları da

tanımlanmıştır, ancak trombosit fagositozu özellikle kompleman varlığında IgG antikorları ile IgM'den daha fazladır ve diğer izotiplerin klinik seyir üzerindeki etkisi tam olarak bilinmemektedir [27, 28]. Hastaların %50-85'inde IgG tipi otoantikorlar, %50'sinde ise diğer tip antikorlar tanımlanmıştır [23].

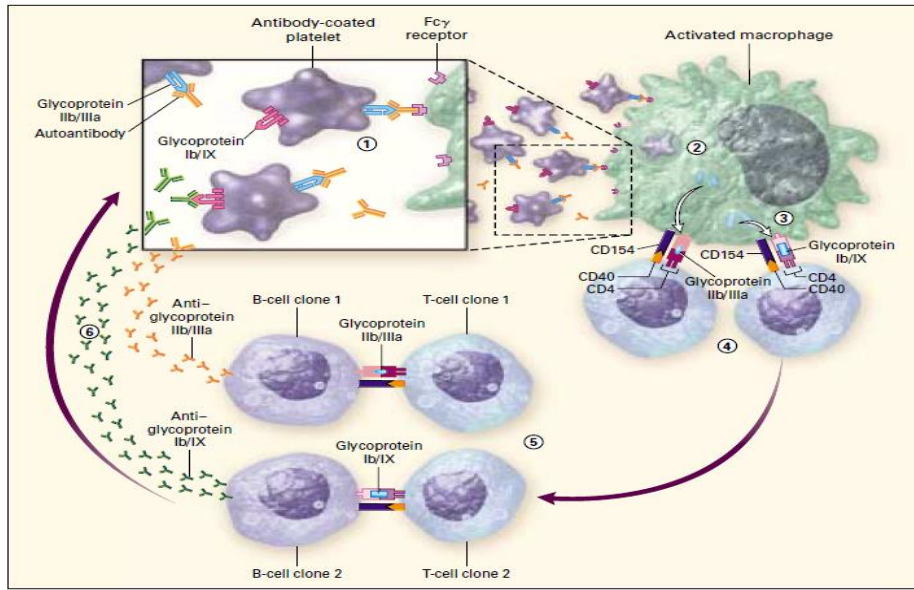
Otoantikorlar çoğunlukla trombosit yüzey antijenlerinden trombosit glikoprotein komplekslerine (özellikle GPIIb/IIIa, GPIb/IX/V ve daha az yaygın olarak GPIa/IIa, IV veya VI) karşı oluşur [28]. Anti-GPIb/IX antikorları olan hastalarda, antiGPIIb/IIIa antikorları olan hastalara göre daha ağır trombositopeni olduğu ve bu hastaların IVIg ve kortikosteroid tedavilerine daha az yanıt verdiğine dair bazı deneysel kanıtlar ve klinik çalışmalar vardır [29]. Bununla birlikte, antikorların tespit edilmediği hastaların %30-40'ında, daha az yaygın olan veya henüz tanımlanmamış antijenlere karşı gelişen antikorlar İTP'ye neden olabilir [27].

Trombositlerin opsonizasyonu makrofajlar tarafından fagositozunu kolaylaştırdığından antitrombosit antikorlar trombosit yıkımına katılır. Ayrıca, trombositlerin membranı üzerinde kompleman birikimi ve aktivasyonu lizise yol açtığından, antitrombosit antikorlar kompleman bağımlı sitotoksositeye aracılık eder [23].

Trombosit otoantikorlarının, sınırlı sayıda B hücresi klonları tarafından üretildiği düşünülmektedir [30]. B hücreleri tarafından antitrombosit antikor üretimi antijen spesifik CD4+T hücre yardımına ihtiyaç duymaktadır. Antijen sunan hücrelerdeki antikor kaplı trombositlerin proteosomal degradasyonunun, normal trombosit proteinlerinden yeni immünojenik epitoplar üretebileceği ve epitop yayılmasına yol açabileceği teorize edilmiştir [1].

Hastaların çoğunda, klinik belirgin hale geldiği zaman, çeşitli trombosit yüzey glikoproteinlerine karşı antikorlar vardır. Antikor kaplı trombositler, Fcγ reseptörleri aracılığıyla antijen sunan hücrelere (makrofajlar veya dendritik hücreler) bağlanır ve daha sonra fagosit edilmek parçalanır. Antijen-sunan hücreler, sadece GPIIb/IIIa'yı indirgemekle kalmaz, ilk immün yanıtı güçlendirir, aynı zamanda diğer trombosit glikoproteinlerinden kriptik epitoplar oluşturabilir. Aktive edilmiş antijen sunan

hücreler, yeni peptidleri (CD154-CD40 interaksyonu yardımı ile) hücre yüzeyinde eksprese ederek sitokinler aracılığı ile CD4+T hücre klonlarının (T-hücre klon1 ve T-hücre klon2) proliferasyonunu başlatır. Bu T hücre klonları da, B hücre klonları tarafından otoantikor üretimini uyarmaktadırlar. Yeni trombosit antijenlerinin B hücre immünglobulin reseptörleri proliferere olur ve anti GPIIb/IIIa yanında, anti GPIb/IX antikorları sentezi de artmaktadır. Bu durum İTP'de "epitop spreading" olarak tanımlanmaktadır (Şekil 2.1) [1].



Şekil 2.1. İTP'de epitop dağılımının patogenezi [1]

Antikor üreten B hücreleri farklı yerlerde bulunur. Dalakta hazırlandıktan sonra kanda bir miktar anti-GPIIb/IIIa salgılayan hücre tespit edilebilir ve muhtemelen kemik iliği gibi spesifik yerlere ulaşabilir. Uzun ömürlü plazmositler de antitrombosit antikorlar için esas üretim yeri olan dalakta bulunur. BAFF ve APRIL sitokinleri, B hücrelerinin yaşam süresi, olgunlaşması ve uyarılmasında rol oynayan ana faktörlerdir. İTP'de serum BAFF seviyeleri artar ve hastalık aktivitesi ile ilişkilidir, artmış BAFF splenik plazma hücrelerinin yaşam süresini arttır ve B hücresi depleksyon tedavisinin direncinde rol oynayabilir [23, 31].

T hücreler:

T hücrelerinin İTP patogenezinin katılımı uzun yıllardır bilinmektedir. İmmün trombositopeni hastalarında Th1 polarizasyonu ilk olarak serum IFN γ ve IL-2'deki artışla gösterilmiştir. Th2 polarizasyonunda azalma olması nedeniyle, dolaşımdaki ve dalaktaki T hücrelerinin Th1/Th2 oranı artar [32]. Ayrıca rituksimab tedavisine dirençli hastalarda CD8+ IFN γ + hücrelerinde artış ile ilişkili olarak splenik CD4+ T hücrelerinde artan Th1 polarizasyonu gözlemlenmiştir [23, 33].

İmmün trombositopeni hastalarında Th17 hücrelerine ilişkin çelişkili literatür sonuçları vardır. Th17 prekürsörleri CD4+ CD161+ T hücrelerine odaklanan bir çalışmada sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılabilir düzeyde artmış dolaşım seviyeleri gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda Th1 polarizasyonu ile birlikte artan Th17 bağıllığını gösterilmiş, ama dalakta Th17 hücrelerinde böyle bir artış gözlenmemiştir. Makrofaj uyarımı için çok önemli olan ve muhtemelen trombosit fagositozunu destekleyen Th1 polarizasyonunun yanı sıra, diğer CD4+ T hücre alt kümelerinin İTP ile ilişkili olduğu görülmektedir [23].

T follikuler helper hücreler (TFH): CD40L'yi eksprese eder ve CD4+ T hücre grubunda interlökin 21'in(IL21) ana üreticisidir. Artmış splenik TFH, CD40L/CD40 etkileşimi ve IL21 üretimi yoluyla B hücresi farklılaşmasını ve antitrombosit antikor üretimini destekleyerek İTP patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır [34].

Sitotoksik T hücreleri: Trombositlerin periferik destruksyonuna etki eder ve kemik iliğindeki üretimini bozar. Antijen sunan hücreler CD8+ T lenfositlere MHC sınıf I aracılı sunum yapmakta ve sitotoksik T lenfositlerini aktive etmektedir. Ayrıca, CD8+T hücreleri in vitro olarak megakaryositlerle birlikte kültürlendiğinde trombosit üretimi bozulur [21].

İmmün regülasyonun bozulması:

Regulator T hücreleri (Treg): CD4+CD25+ FOXP3 regulator T hücreleri (Treg), T hücrelerinin bir alt grubu olup, CD4+ ve CD8+ T hücrelerinin çoğalmasını ve sitokin üretimini baskılar. Treg, TGF-B, IL-10, IL-35 gibi anti-enflamatuvar sitokinleri sekrete ederek, perforin ve granzim salınımı ile aktive olmuş efektör T hücrelerini

sitotoksik etki ile inhibe eder. Bir çok çalışmada, İTP'de Treg hücrelerinin sayılarında ve immün regulatuar fonksiyonlarında azalma olduğu gösterilmiştir. Sadece dolaşımdaki Treg değil, dalak ve kemik iliğinde de Treg sayısı ve fonksiyonları azalır [35]. Kortikosteroid, IVIg, Ritüksimab ve trombopoetin reseptör agonistlerine (TPO-RA) yanıt veren hastalarda fonksiyonel Treg eksikliğinin düzeldiği görülmüştür [27].

Regulatuar B hücreleri (Breg): B hücrelerinin bir alt grubu olan CD19+CD24+CD38+ regulatuar B hücreleri (Breg), anti-enflamatuar sitokin IL10 üretimi aracılığıyla, immün tolerans gelişiminde önemli rol oynayarak, T hücre proliferasyonunu ve Th 1 polarizasyonunu inhibe eder, Treg gelişimini indükler. İTP'de bu hücrelerde bir azalma gözlenmiştir [23].

Trombositlerin periferik yıkımının yanı sıra, trombosit üretiminin yetersiz olması da İTP patogeneğinde rol oynar. Megakaryopoez ve trombopoezdeki bu göreceli eksiklik, trombopoetin tarafından yetersiz stimülasyon ile birlikte megakaryositlere karşı oluşan immün yanıtta kaynaklanmaktadır [23].

Daha önceki yıllarda İTP'nin sadece destrüktif bir olay olduğu ve trombosit yıkımını kompanse etmek için trombopoezin arttığı varsayılırdı. Sonradan yapılan çalışmalar periferik yıkım nedeniyle beklenenin aksine İTP'de trombosit döngüsünün normal veya azalmış olduğunu göstermiştir. Bu megakaryositlerin ana büyüme faktörü olan trombopoetin regülasyonu ile açıklanabilir [36].

Trombopoetin regülasyonu:

Asidik bir glikoprotein olan trombopoetin (TPO), normal serum değeri yaklaşık 0.7 fmol/ml olup, karaciğerde üretilmekte ve megakaryosit maturasyonunun her bir basamağını kontrol etmektedir [37]. TPO dolaşıma salınır ve megakaryositler ve trombositler üzerinde eksprese edilen reseptörü c-Mpl'ye bağlanır. Trombositler üzerinde TPO'nun c-Mpl'ye bağlanması, hem reseptörün, hem de büyüme faktörünün endositozuna ve katabolizmasına yol açar. Böylece, dolaşımdaki trombosit sayısı ne kadar yüksek olursa, megakaryositleri uyaran TPO seviyesi o kadar düşük olur. Bu nedenle, benzer trombosit sayıları ile, primer kemik iliği yetmezliği olan aplastik anemi hastalarında TPO düzeyleri belirgin yüksek

iken (12 fmol/ml), İTP hastalarında TPO düzeyleri (1.25 fmol/ml) sağlıklı kontrol grubuyla (0.75 fmol/ml) kıyasla sadece hafif bir artış gösterir. Bu, İTP'de megakaryosit sayısının normale yakın olması, aslında çok sayıda trombositin dolaşıma ulaşması, ancak trombositopeniye yol açan kısa bir ömre sahip olması ile ilgilidir. Trombopoetinin çoğu trombositler üzerinde eksprese edilen c-Mpl'ye bağlanır, bu da megakaryositler tarafından trombosit üretimini arttırmak için yetersiz seviyelere yol açar. Aksine, aplastik anemide hem megakaryosit hem de trombosit sayısında bir azalma olması nedeniyle dolaşımdaki TPO düzeylerinde bir artışla sonuçlanır, ama primer kemik iliği yetmezliği olması nedeniyle trombosit üretimine katkıda bulunmaz [38].

Megakaryositlere karşı immün yanıt:

Megakaryositler GPIIb/IIIa ve GPIb/IX eksprese ettikleri için, İTP'de anti-trombosit antikorlar tarafından hedeflenirler ve özellikle trombopoiez aşamasında olgunlaşmamış formlardaki artış, trombosit üretiminin bozulması, dejeneratif değişiklikler gibi anormal özellikler ortaya çıkar. Chang ve ark. çocuk İTP'li hastaların plazması ve antikorlarının trombopoieze etkisini invitro olarak çalışmış ve plazmadaki GPIIb/IIIa ve GPIb antikorlarının megakaryosit üretimini azalttıklarını göstermişlerdir [39].

Megakaryosit olgunlaşmasındaki azalmaya tek başına humoral yanıt değil, aynı zamanda hücresel yanıt da aracılık eder. Kemik iliğinde üretilen bir sitokin olan fraktalkin reseptörü CX3CR1 tarafından kemik iliğine sürülen T hücreleri, özellikle CD8+ T hücreleri trombosit üretimini azaltır, ancak ilgili mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. Sitotoksik T hücreleri, genellikle trombosit oluşumuna yol açan megakaryositlerin fizyolojik apoptozunu azaltarak, trombosit üretiminin bozulmasından sorumludur [23, 40].

Özet olarak trombositlerin periferik yıkımı ve megakaryositlere karşı oluşan otoimmün yanıt, megakaryositlerin majör büyüme faktörü olan trombopoetinin yetersiz seviyeleri trombosit üretiminin bozulmasına neden olarak İTP patogenezinde rol oynamaktadır [1, 23].

Trombositlerin periferik yıkımı: Dalak makrofajları fagosit opsonize trombositler ve daha sonra otoreaktif CD4 + T hücrelerini aktive eden trombosit türevli bir antijen sunar. Bu CD4+ T hücreleri, foliküler dendritik yüzeyde eksprese edilen doğal trombosit antijenlerini tanıyan B hücrelerinin uyarılmasına katılır. CD4+ T hücreleri tarafından eksprese edilen CD40L/CD40 etkileşimi, sitokinler aracılığı ile CD4+T hücre klonlarının proliferasyonunu başlatır. Bu T hücre klonları da, B hücre klonları tarafından otoantikor üretimini uyarmaktadırlar. Oto-reaktif B hücreleri, anti-trombosit antikorları üretmek için dalakta kalacak veya kemik iliğine ve diğer yerlere ulaşacak plazma hücrelerine farklılaşır. Büyük olasılıkla dalak içinde dolaşan CD8+ T hücreleri trombosit yıkımına katılır. Dolaşımdaki ve dalaktaki T hücrelerinin Th1/Th2 oranı artar. Kan, dalak ve kemik iliğinde gözlenen Treg sayısındaki ve/veya fonksiyondaki azalma nedeniyle, otoimmün yanıt karşılanmaz [23].

Kemik iliği bozukluğu: Megakaryosit olgunlaşmasında ve trombosit üretiminde bir azalma, farklı mekanizmalar tarafından desteklenen spesifik bir immün yanıtı dayanır. Megakaryositler üzerinde bulunan GPIIb/IIIa ve GPIb/IX'a bağlanan otoantikorlar, megakaryositleri çevreleyen makrofajların antikora bağlı hücrel sitotoksitesinden sorumludur. Fraktalkin ve VLA4 reseptörü CX3CR1 tarafından kemik iliğine alınan T hücreleri, özellikle CD8+T hücreleri trombosit üretimini azaltır, ancak ilgili mekanizmalar bilinmemektedir. Megakaryositlere karşı otoimmün yanıtın yanı sıra, megakaryositlerin ana büyüme faktörü olan uygunsuz trombopoetin seviyeleri, trombosit üretiminin yetersiz olmasına katkıda bulunur. İTP'de dolaşıma ulaşan trombosit sayısı normale yakın olduğu için megakaryosit üzerinde c-Mpl'ye bağlanmak için serbest kalan TPO düzeyi trombosit üretimini artırmak yeterli değildir (Şekil 2.2) [23].

İTP patogenezinde otoantikor oluşumuna yol açan nedenlerin daha iyi anlaşılması, hastalığın tanı ve tedavisine özgül yaklaşımları kolaylaştırabilir.

2.5. KLİNİK ÖZELLİKLER

Klinik prezentasyonu daha önce sağlıklı olan bir çocukta ani başlayan morarma ve/veya kanama olup, pediatrik vakaların %55'inde 3-4 hafta öncesinde geçirilmiş enfeksiyon öyküsü bildirilmiştir ve çocuklarda İTP riski Kızamık-Kabakulak-Kızamıkçık (MMR) aşılması ile ilişkili bulunmuştur [43]. Geçirilmiş enfeksiyon öyküsü olan çocuklarda çoğunlukla üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) öyküsü vardır, vakaların az bir kısmında ise viral hastalık (kızamıkçık, suçiçeği, kabakulak veya enfeksiyöz mononükleoz) veya canlı virüs aşısı ile aşılamayı takiben ortaya çıkar. Semptomların başlangıcı ve önceki enfeksiyon arasındaki zaman sıklıkla yaklaşık iki hafta olmakla birkaç gün ile birkaç hafta arasında değişir [44].

Klinik bulgular farklıdır, birçok hastada semptom yok veya minimal cilt bulguları ile prezente olurken, bazı hastalarda yaygın cilt bulguları, mukozal kanama veya gastrointestinal kanama, intrakraniyal kanama gibi ciddi kanama bulguları görülebilir [45]. Trombositopeninin şiddeti kanama riski ile tamamen ilişkili değildir, ama şiddetli kanama riski belirgin trombositopeni süresi ile ilişkili olup oldukça değişkendir [11, 45].

2.6. TANI

İmmün trombositopeni tanısı temel olarak hasta öyküsü, fizik muayene, tam kan sayımı ve periferik yayma değerlendirmesiyle izole trombositopeninin diğer nedenlerinin ekarte edilmesine dayanır. Çocuklarda ve yetişkinlerde İTP tanısı için öneriler Tablo 1'de verilmiştir [43].

Tablo 2.3. Çocuklarda ve yetişkinlerde İTP tanısı için öneriler[43]

Temel değerlendirme	Potansiyel faydalı testler	Faydası kanıtlanmamış testler
Hastanın öyküsü Aile öyküsü Fizik muayene Tam kan sayımı Periferik yayma Kan grubu (RH) Retikülosit sayımı İmmünglobulin düzeyleri HBV HCV HIV	Glikoprotein spesifik antikorlar (primer tanı testi değil, sensitivitesi düşük) Antifosfolipid antikorlar (Antifosfolipid sendromunun klinik özellikleri varlığında) Anti-tiroid antikorlar ve tiroid fonksiyon testleri Antinukleer antikorlar (ANA, anti DNA) EBV, CMV, Parvovirus PCR Kemik iliği aspirasyonu (seçilmiş olgularda) DC testi** H.pylori	Trombopoetin düzeyleri Retikule trombositler Kanama zamanı Serum kompleman düzeyleri

Kantitatif Ig analizi İTP'li çocuklarda düşünülebilir, persistan ve kronik İTP'li çocuklarda ise yeniden değerlendirmede önerilmektedir

HCV, HIV değerlendirmesi daha çok yetişkinlerde önerilmektedir

**Direkt Coombs testi (DC)

Öykü: Trombositopeninin ayırıcı tanısı ve İTP'nin sekonder nedenleri araştırılmalıdır. Hasta öyküsü alınırken, daha önceden ameliyat, diş çekimi veya travma sonrası uzun süreli kanama öyküsü, ilaç veya toksin maruziyeti, enfeksiyon veya aşı öyküsü sorgulanmalı, önceki tam kan sayımları incelenmelidir. Daha önceden kanama öyküsü olan hastalarda kanama insidansı ve derecesi önemlidir [43].

Fizik muayene: Genellikle kanama bulguları dışında diğer fizik muayene bulguları normaldir. Bazı hastalarda hafif splenomegali olabilir (hastaların %5 ila %10'unda), ama belirgin hepatosplenomegali, lenfadenopati gibi patolojik fizik muayene bulgularının ve ateş, kilo kaybı, kemik ağrısı gibi sistemik semptomların

olması başka etyolojik nedenleri düşündürmelidir. Sistemik semptomların olmaması, sekonder İTP formları ve diğer tanıların dışlanması klinisyene yol gösterici olabilir [44, 45].

2.6.1. Laboratuvar Bulgular

Tam kan sayımı: Genellikle izole trombositopeni olup, diğer seriler yaşa göre normal sınırlardadır. Yetişkinlerle kıyaslandığında, çocuklarda daha şiddetli trombositopeni olma eğilimindedir, hastaların %80'de trombosit sayısı 20.000/mm³'nin altında ve %50'de 100.000/mm³'nin altındadır [18]. Kanamaya bağlı mikrositer anemi olabilir, ama aneminin derecesi kanamanın miktarı ve süresi ile orantılı olmalıdır ve demir eksikliğine neden olabilir. Anemi varlığında, retikülosit sayısı, eritrositlerin artan yıkımının sonucu veya yetersiz üretimin olduğunu tanımlamaya yardımcı olabilir [45]. Ayrıca, trombositopeninin edinsel olduğunun kesinleştirilmesi için önceki tam kan sayımları incelenerek, geçmişte normal trombosit değerlerinin olduğu görülmelidir.

Periferik yayma: Periferik yaymada iri trombositler dışında anormallik saptanmaz. Eritrosit ve lökosit morfolojisi normaldir. EDTA'ya bağlı in-vitro trombosit aglütinasyonuna bağlı psödotrombositopeni, kalıtsal trombositopeniler, hemolitik üremik sendrom, trombotik trombositopenik purpura, lösemi ve diğer hematolojik bozuklukların dışlanması için periferik yayma bakılması mutlaka gereklidir. Bu hastalıklarda periferik yaymada şiştositler, lökosit inklüzyon cisimcikleri, atipik hücreler, dev veya küçük trombositlerin olması gibi İTP ile uyumlu olmayan anormallikler görülebilir [1, 45].

Kemik iliği aspirasyonu: Amerikan Hematoloji Derneği 2011 rehberine göre, tam kan sayımında izole trombositopeni olması, periferik yaymada trombositopeni dışında anormal özellikler ve fizik muayenede kanama bulguları dışında patolojik muayene bulguları olmaması durumunda kemik iliği incelemesi gerekli değildir. Aynı zamanda intravenöz immünglobulin (IVIg) tedavisine yanıt vermeyen hastalarda ve steroid tedavisi ya da splenektomi öncesi de mutlaka yapılması gerekli değildir.

Sadece yeni tanıli hastanın kan sayımında ve periferik yaymada trombositopeni dışında anormallik veya sistemik bulgu (kemik ağrısı, açıklanamayan hepatosplenomegali, belirgin lenfadenopati) varlığında kemik iliği aspirasyonu (KİA) yapılması önerilmektedir [3]. Birinci basamak tedavilere minimal yanıt veren veya yanıt vermeyen hastalarda düşünülmalıdır. Kemik iliği incelemesi yapılan hastalarda, lenfoproliferatif hastalıklar, miyelodisplastik sendrom veya primer kemik iliği bozukluklarının ayırıcı tanısı için kemik iliği aspirasyonu, biyopsisi, akım sitometri ve sitogenetik incelemeler yapılmalıdır. Kemik iliği incelemesi yapılan hastalarda kalıtsal trombositopeni açısından genetik değerlendirmeler de yapılmalıdır. İmmün trombositopeni yönetimi ile ilgili güncellenmiş son konsensusda spontan trombosit artışı ve tedaviye yanıt yoksa, kemik iliği aspirasyonu, biyopsi ve sitogenetik incelemeler 3 ila 6 ayda yapılması önerilmektedir [43]. Kemik iliği aspirasyonunda immatür megakaryositlerde artış görülür. Eritroid ve myeloid seriler normaldir. Akım sitometrisi ve sitogenetik incelemeler normaldir [44].

İmmünglobulin düzeyleri: Persistan ve kronik İTP'li çocuklarda yeniden değerlendirme açısından veya tedavi öncesinde immün yetmezlik durumlarının dışlanması için bazal Ig düzeyleri bakılması önerilmektedir.

Otoimmün hemolitik anemi açısından DC bakılmalı ve pozitif saptanan hastalarda, hemoliz durumunu değerlendirmek açısından haptoglobin, laktat dehidrojenaz, bilirubin ve retikülosit sayımı yapılmalıdır. Gerekli durumlarda ANA, antifosfolipid antikorlar gibi otoimmün hastalık belirteçleri, kronik enfeksiyonlar açısından riskli popülasyonlarda veya başka bir açıklama olmadığında hepatit, CMV, HIV, H.pylori tetkikleri bakılması önerilmektedir [43].

Antinükleer antikor testi (ANA): İmmün trombositopeni şüphesi olan çocuklarda mutlak gerekli tetkikler içerisinde değildir [46]. ANA pozitifliği kronikleşmenin bir belirleyicisi olabilir, ama SLE veya diğer kollajen doku hastalıkları gelişme riski taşıyan İTP'li hastaları tanımlamak için yeterli değildir. Çocukluk çağı akut ve kronik İTP hastaları arasında ANA pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu gösteren çalışmalar vardır, ama bunun yararının belirlenmesi için daha büyük çalışmalara ihtiyaç var. ANA pozitifliği aynı zamanda splenektomi

sonrası artmış tromboz riski ile ilişkilidir [47, 48]. Özellikle daha yüksek titrelerde ANA pozitifliği ($\geq 1:640$) çocukların %55'inde otoimmün hastalık için prediktif belirteç olabilir [49].

H. pylori değerlendirilmesi: Rutin olarak önerilmemektedir. İTP'li çocuklarda H. pylori pozitiflik oranı %20-29 olduğu bildirilmektedir [43]. Kronik İTP nedenleri araştırılırken H.pylori enfeksiyonu varlığını göstermek için ilk aşamada üre nefes testi veya dışkıda antijen testi gibi noninvaziv tanısal testler önerilmektedir. Serolojik testler de kullanılabilir, ama sensitivite ve spesifitesi diğer testlere göre daha azdır ve İVİG tedavisinden sonra yanlış pozitif sonuçlar verebilir [43]. Noninvaziv testlerde pozitiflik saptanırsa, bireysel bazda ve trombosit sayısına bağlı olarak eradikasyon tedavisi öncesinde üst gastrointestinal sistem (GİS) endoskopisi düşünülebilir [50].

Trombosit antikor incelemeleri: Trombosit glikoproteinlerine karşı antikor testleri rutin olarak önerilmemektedir. Yüksek spesifite ve düşük sensitiviteye sahip olup, sadece atipik İTP olgularının tanısında yardımcı olabilir. Aksine, hem immün, hem de nonimmün trombositopenide yükselmesi nedeniyle trombosit bağli IgG varlığının gösterilmesinin İTP için spesifik değeri düşüktür. Bununla birlikte, son glikoprotein spesifik analizler, aktif İTP tanısı için pozitif bir testin sensitivitesinin %90 ve spesifitesinin %78 olduğunu göstermiştir [3, 51].

2.7. AYRICI TANI

Primer İTP tanısı bir dışlama tanısı olup, trombositopeni ile ilişkili olabilecek başka nedenlerin ekarte edilmesi gerekir. Çocuklarda İTP'nin ortaya çıkması genellikle akut bir olay olmasına rağmen, daha az yaygın olarak, purpura, ekimoz gibi cilt bulguları haftalar veya aylar boyunca yavaş gelişebilir, bu da kronik sürece işaret eder ve bu İTP ile karışabilecek diğer hastalıkların dışlanması için önemlidir [52]. Ayrıntılı öykü, dikkatli fizik muayene, periferik yayma bulguları ve şüpheli tanıya yönelik testler ile ayırıcı tanı yapılabilir. Sekonder İTP nedenleri açısından yakın zamanda geçirilmiş enfeksiyon öyküsü, trombositopeniye neden olacak ilaç

kullanımı, immün yetmezlikler açısından tekrarlayan enfeksiyon öyküsü ayrıntılı sorgulanmalıdır.

Asemptomatik çocukta trombositopeni saptandığında psödotrombositopeni açısından periferik yaymada trombosit sayısında gerçekten azalma olup olmadığı değerlendirilmelidir. Ayrıca periferik yayma hem iri trombosit varlığını değerlendirmek, hem de lökosit morfolojisini değerlendirmek için çok önemlidir.

Sistemik semptomların olması ve fizik muayenede hepatosplenomegali, lenfadenopati, tam kan sayımında trombositopeniye ek olarak anemi, lökopeni, lökositoz, periferik yaymada atipik hücre varlığında malignite açısından değerlendirilme yapılmalıdır.

Trombositopeninin hayatın çok erken döneminden itibaren ortaya çıkması, benzer bir aile öyküsü, büyüme geriliği, ortopedik anormallikler, renal hastalık, işitme bozuklukları gibi karakteristik özelliklerin olması veya birinci basamak tedaviye yanıt vermeme durumunda kalıtsal hastalıklardan şüphelenilmelidir. Ortalama trombosit hacmi, İTP'yi kalıtsal trombositopeniden ayırt etmek için kullanılabilmeyle birlikte ağır trombositopeni varlığında kan sayım cihazı sağlıklı değerlendirme yapamayacağından güvenilir bir sonuç elde edilemez [53]. KronikİTP'li çocuklar, orta dereceli trombositopenisi olan hastalar, aynı zamanda tedavilere yanıt vermeyen hastalarda tip 2B Von Willebrand hastalığı (vWH), psödo vWH ve Bernard-Soulier sendromu gibi alternatif tanılar ayırıcı tanıda düşünülerek, bu açıdan tetkikler yapılmalıdır [22].

Trombositopeni, SLE gibi otoimmün hastalıkların ilk bulgusu olabilir. Özellikle adolesankız çocuklarda eklem şikayetleri, cilt bulguları ayrıntılı sorgulanmalı, ilk başta bu şikayetleri olmayan ve otoimmün tetkikleri normal olan hastalar da kronik süreçte bu bulgular yönünden yakın takip edilmelidir [54].

2.8. HASTALIĞIN ŞİDDETİNİN TANIMI

İmmün trombositopenili çocuklarda hastalığın klinik özellikleri ve semptomlar, tedavi kararında trombosit sayısından daha fazla önem taşımaktadır. Klinik sınıflandırma, kanamanın derecesi, trombosit sayısı, komorbiditeler ve tedavileri de dahil olmak üzere hastalık şiddetine dayanır ve tedavi klinik sınıflandırmaya göre düşünülmelidir [43, 55].

İTP'li hastalar için kanama skorları mevcuttur ve hastalığın şiddetini objektif değerlendirmek için rutin olarak kullanılması önerilir (Tablo 2.4) [43]. Bu kanama skorları, düşük trombosit sayısına rağmen, İTP'li çocukların çoğunda ciddi kanama bulguları olmadığını doğrulamaktadır ve hastalığın yönetimi için önemlidir.

Hastalığın evresinden bağımsız olarak, başvuruda mutlak tedavi gerektirecek kanama semptomlarının varlığı veya farklı bir trombosit arttırıcı ajan veya arttırılmış dozla ek terapötik müdahale gerektiren yeni kanama semptomlarının ortaya çıkması **ağır İTP** olarak tanımlanmıştır [2].

Trombosit sayısı $10.000/\text{mm}^3$ altında olan hastalarda ciddi kanama olasılığı daha yüksek olmakla birlikte periferik yaymada iri trombositlerin varlığı bu riski azaltacağından tedavi kararında önem taşır [1]. Literatürde İTP tanılı olguların %0 ila %4'ünde ise acil müdahale gerektiren ciddi (grade 4) kanama olduğu bildirilmiştir [43]. İTP'li çocuklarda intrakranial kanama (İKK) insidansı %0 ila %1 arasındadır ve hangi çocukta İKK gelişeceğini tahmin etmek çok zordur. İKK için risk faktörleri arasında düşük trombosit sayısı, kafa travması, diğer kanama belirtilerinin olması (özellikle grade 3 ve makroskopik hematüri) ve trombosit fonksiyonlarını etkileyen ilaçların kullanımı (NSAİ) gibi faktörler yer alır [1, 56]. İntrakranial kanama, koter veya tampon gerektiren uzamış burun kanaması, makroskopik hematüri, birden fazla bölgede yaygın mukozal kanama, anemiye neden olan herhangi bir kanama bulgusunun olması **“majör kanama”** olarak tanımlanmaktadır [57, 58].

Tablo2.4. PediyatrikİTP hastaları için güncellenmiş kanama ölçeği [43]

	Kanama
Grade 1 (Minör)	Çok az kanama, az peteşi (≤ 100 total) ve/veya ≤ 5 küçük ekimoz (≤ 3 cm) Mukozal kanama yok
Grade 2 (Hafif)	Hafif kanama, az peteşi (> 100 total) ve/veya > 5 büyük ekimoz (> 3 cm) Mukozal kanama yok
Grade 3 (Orta)	Orta dereceli kanama, mukozal kanama varlığı, hayat kalitesinde etkilenme
Grade 4 (Ağır)	Major kanama, hemoglobin (Hb) > 2 gr/dl azalmaya neden olan mukozal kanama varlığı veya şüpheli içkanama

2.9. HASTALIĞIN PROGNOZU VE KRONİK İTP GELİŞİMİNDE ROL OYNAYAN RİSK FAKTÖRLERİ

Yetişkinlerde İTP, sinsi bir başlangıca sahip olup, genellikle kronik bir seyir izlese de, İTP'li çocuklar mükemmel bir prognoza sahiptir, vakaların %75-80'i ilk 6 ay içerisinde iyileşir [5, 11]. Imbach ve ark.yaptığı çalışmada 1500 yeni tanı İTP hastasının %80'nin 6.ayda iyileştiği, geriye kalan 308 hastanın %25'inin de 12.ayda remisyonda olduğu bildirilmiştir [59]. Hastaların yaklaşık %15-20'si ileride kronik İTP geliştirir. Birincibasamak tedavinin kronik İTP gelişmesini önlemesi veya takip sırasında morbiditeyi azalttığı gösterilmemiştir [12]. İTP'de spontan remisyon olasılığı yaş ile ilişkili olup, 1 yıllık remisyon oranları 1 yaşındaki çocuklarda %74,1 ile 6 yaş arasındaki çocuklarda %67 ve 10 ila 20 yaş arasında %62'dir [46]. Kronik İTP'li çocuklarda izlemin 3.yılından sonra da spontan remisyon olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır [19].

Yapılan çalışmalarda daha büyük yaş, tanıda daha yüksek trombosit değerleri, öncesinde geçirilmiş enfeksiyon öyküsünün olmaması ve semptomların sinsi başlangıcı kronik İTP'nin gelişimi ile ilişkili bulunmuştur [10, 60, 61]. Yapılan araştırmalardan elde edilen veriler, adolesanların persistan veya kronik İTP geliştirme olasılığının daha yüksek olabileceğini göstermektedir. Pubertenin bu süreçte rolü belirsizdir [3, 42].

2.10. TEDAVİ

2.10.1. Yeni Tanı İTP'li Çocukların Yönetimi

Günümüzde İTP'nin kalıcı başarı sağlayan özel bir tedavisi bulunmamaktadır. Tedavi ile kastedilen, hastalık sürecinde trombositlerin sayısında geçici yükselme sağlayabilecek ancak hastalığın genel seyrini etkilemesi beklenmeyen yaklaşımlardır. Yeni İTP tanısı konulan çocukların çoğunda ciddi kanama belirtileri veya diğer risk faktörleri yoktur ve bu hastalar tedavisiz gözlem ile takip edilebilir [43, 62]. Genellikle kısa süre içinde trombosit sayısının güvenli seviyelere ulaşması ve mevcut tedavilerin potansiyel toksisitesi nedeniyle, trombosit sayısından bağımsız olarak aktif kanaması olmayan ve hafif kanama bulguları olan hastalarda günümüzde en iyi tedavi “izle-gör” stratejisidir, tedavi seçenekleri sadece orta ve ciddi kanama semptomlarının varlığında düşünülmelidir [63, 64]. Son konsensuslar, İTP'li çocukların tedavi etmeye veya tedavisiz gözlem ile takibine karar verilirken, kanama belirtileri, trombosit sayısı, travma öyküsü, baş ağrısının varlığı, ilaç kullanımı, hastanın yaşı, aktivitesi, çocuk ve aile ile ilgili psikososyal durumlar gibi birçok faktörün göz önünde bulundurulmasını desteklemektedir [43].

Tanı sırasında, İTP'de pediatrik kanama değerlendirme kriterlerine göre hafif kanama bulguları olan çocuk ve adolesanlar trombosit sayısından bağımsız olarak, öneriler verilerek yakın iletişim halinde kalmak kaydıyla 24 saat gözlem ile takip edilebilir. Aileye hastalık hakkında detaylı bilgi verilmeli, çocuğun aktivitelerinin kısıtlanması, travmadan mümkün olduğunca korunması gerektiği, tedavi ile veya tedavi olmaksızın ciddi veya hayatı tehdit eden kanama risklerinin olduğu, ayrıca ilaç tedavisinin genellikle etkili olduğu, ama yan etkilerinin de olabileceğini ve bu nedenle genellikle ciddi kanama riski olan çocuklara tedavi kararı verildiği bildirilmelidir [43].

Orta derecede kanama bulguları (grade 3) olan hastaların ise sonradan gelişebilecek ciddi kanama riski yüksektir ve hastaneye yatırılarak takip edilmesi, tedavi açısından değerlendirilmesi önerilmektedir. Ciddi kanaması (grade 4) olan hastaların ise derhal hastaneye yatırılması ve tedavi başlanması gerekir [43].

Tedaviye başlama nedenleri artmış kanama şiddeti ve hayatı tehdit den kanama için risk faktörleri ile ilişkilidir. Kanama alanı sayısı arttıkça ciddi kanama artışı eğilimi vardır [11]. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, tanı sırasında grade 3 kanama bulguları olan 42 çocuğun 7'si ve grade 3 kanama bulguları olmayan 58 çocuğun 1'i bir ay içerisinde grade 3 ve grade 4 kanama olması nedeniyle hastaneye yatırıldığı bildirilmiştir [43, 65].

Hastalarda klinik ve gözlemsel olarak tedavi ve/veya hastaneye yatışı düşündürecek durumlar kısaca belirtilecek olursa:

1. Ciddi kanama veya önemli komorbiditeler varlığı
2. Hayatı tehdit eden kanama riski olması (kafa travması veya açıklanamayan baş ağrıları); önceki 28 günde orta veya şiddetli kanama öyküsü olan, yakın zamanda (son 8 saat içerisinde) nonsteroid antienflamatuar ilaç (NSAİİ) kullanım öyküsü ve klinik olarak anlamlı başka bir koagülopati eşlik eden hastalar İKK için daha yüksek risk altındaki hastalardır. Kafa travması durumunda tedaviye, hastaya görüntüleme yapılmasından önce başlanmalıdır
3. Ebeveynlerin kanama konusunda çok endişeli olması ve çocuklarının aktivitesini kontrol edebilecekleri veya kısıtlayabilecekleri konusunda kendilerine güvenmemeleri
4. Uzak mesafe veya ek sosyal endişeler nedeniyle acil durum varlığında ebeveynin çocuğu hastaneye getirebilmesinin şüpheli olması
5. Hastanın antikoagülan veya antiplatelet ajan alması gerekliliği
6. Başka bir tıbbi veya psikolojik sorun nedeniyle yüksek kanama riskinin bulunması [43].

Tedavinin hedefi: İTP hastalarında tedavinin temel amacı, trombosit sayısını normale getirmek değil; major kanamadan koruyacak güvenli trombosit sayısı sağlamaktır.

İmmün trombositopenili hastaların tedavisine yönelik farklı merkezler tarafından yayınlanmış rehberler olup, birinci ve ikinci basamak tedavi olarak

ayrılmış ve bütün rehberlerde bu tedavilerle ilgili ortak fikir birliği mevcuttur. Birinci basamak tedaviye yanıt vermeyen olgularda, ikinci basamak tedavilere geçilir.

İmmün trombositopenili çocuklarda uygulanan tedavi seçenekleri Tablo 2.5’de verilmiştir [43].

Tablo 2.5. İTP hastalarında uygulanan tedaviler

Birinci basamak tedaviler	İkinci basamak tedaviler	
• Kortikosteroid ➤ Metilprednizolon ➤ Prednizolon ➤ Deksametazon • IVIg • Anti-D	Medikal tedaviler	
	<i>Kanıtlanmış tedaviler</i> • Rituksimab • TPO-RA	<i>Kanıtı az tedaviler</i> • Azatioprin • Siklofosfamid • Siklosporin • Mikofenolat mofetil • Danazol • Dapson • Vinka alkaloidleri
	Cerrahi tedavi • Splenektomi	

Günümüzde İTP’de en geniş yaklaşım önerilerinde bulunan Amerikan Hematoloji Birliği (ASH) 2011 ve 2019 rehberi ve son konsensustlarda yeni tanı İTP’li çocuklarda izlem ve tedavide yaklaşım önerileri şu şekildedir:

- 1) Trombosit sayısından bağımsız olarak kanaması olmayan veya sadece cilt belirtileri gibi hafif kanama bulguları olan yeni tanı İTP’li çocuklarda hastaneye yatırılarak izlem yerine ayaktan izlem önerilmektedir. Tanısı kesin olmayan, hastaneden uzak mesafede yaşayan ve sosyal kaygıları olan, ayaktan takibi garanti edilemeyen hastalar için hastaneye yatırılarak izlem önerilmektedir.
- 2) Yeni tanı İTP veya hafif kanama bulguları olan çocuklarda tedavi yerine tedavisiz gözlem önerilmektedir.

- 3) Hayatı tehdit etmeyen mukozal kanama bulguları olan, tedavi kararı verilen hastalarda anti-D immünglobulin ve IVIg tedavisi yerine kısa süreli steroid tedavisi önerilmektedir, ancak trombosit sayısında daha hızlı bir artış gerektiren kanama bulguları varlığında IVIg 0.8-1 g/kg dozunda kullanılabilir.
- 4) Hayatı tehdit etmeyen mukozal kanama varlığında steroid tedavisi tercih edildiğinde, 7 gün veya daha kısa sürede steroid tedavisi ve deksametazon tedavisi (0.6 mg/kg/g; maximum 40 mg/kg/g, 4 gün süre ile) yerine prednizolon tedavisi (2-4 mg/kg/g; maximum, 120 mg/g, 5-7 gün süre ile) önerilmektedir.
- 5) Tedavi gerektiren Rh pozitif çocuklarda tek doz, 50-75 µg/kg/gün anti-D birinci basamak tedavi olarak kullanılabilir, ama kanama nedeniyle veya hemolize bağlı hemoglobin konsantrasyonu azalmış çocuklarda ise anti-D tedavisi önerilmemektedir [3, 46].

Acil durumlarda tedavi:

Hayatı tehdit eden kanama varlığında yüksek doz kortikosteroid (30 mg/kg MPZ İV), IVIg (0,8-1g/kg), IV anti-D (50-75µ/kg) ve normalin iki veya üç katı yüksek infüzyon hızında trombosit transfüzyonu ve bunların kombinasyon şeklinde uygulanması gibi yaklaşımlar vardır. Trombosit transfüzyonu bolus olarak uygulanmalı, ardından IV yüksek doz steroid tedavisi ile kombinasyon şeklinde sürekli infüzyon yapılmalıdır. Amaç, ciddi kanamayı en aza indirmek veya tamamen durdurmak için trombosit sayısını mümkün olduğunca hızlı şekilde artırmaktır [1]. Hastalar bu tedavilere tamamen yanıtız olmadıkça acil splenektominin rolü yoktur. Kraniotomi gerektiren İKK varlığında, trombosit yükseltici ajanlarla birlikte splenik arter embolizasyonu veya acil splenektomi düşünülebilir, ama radyolojik görüntüleme veya cerrahi nedeniyle medikal tedavi asla geciktirilmemelidir [43]. Ayrıca, çalışmalar travma sonrası masif kanaması olan hastalarda rekombinant faktör VIIa'nın kullanımını (40 ü/kg/doz) da desteklemektedir [66, 67].

İmmün trombositopenide tedaviye yanıt tanımlamaları [2, 3]

- **Tam yanıt:** Tedavi sonrası en az 7 gün ara ile 2 kontrolde trombosit sayısı $\geq 100.000/\text{mm}^3$ olması ve kanamanın olmaması
- **Parsiyel yanıt:** Tedavi sonrası en az 7 gün ara ile 2 kontrolde trombosit sayısı $\geq 30.000/\text{mm}^3$ olması ve başlangıç trombosit sayısının 2 katına ulaşma ve kanamanın olmaması
- **Yanıtızsız:** Tedaviye rağmen trombosit sayısının $< 30.000/\text{mm}^3$ olması ve başlangıç trombosit sayısının 2 katına ulaşamaması
- **Tam yanıt kaybı:** Tam yanıt alınan hastalarda trombosit sayısının $100.000/\text{mm}^3$ 'nin altına düşmesi ve kanama olması (1 gün ara ile 2 değer)
- **Yanıt kaybı:** Yanıt alınan hastalarda trombosit sayısının $30.000/\text{mm}^3$ 'nin altına düşmesi ve kanama olması (1 gün ara ile 2 değer)
- **Yanıt devamlılık süresi:** Tam yanıt veya yanıt oluşmasından tam yanıt veya yanıt kaybına kadar geçen süre

Trombosit yanıtına kadar geçen süre, tedavide kullanılan ajanın etki mekanizmasına bağlı olarak değişir. İmmün trombositopeni tedavisinde kullanılan farklı ajanların genellikle önerilen doz aralığında kullanıldığında ilk ve pik yanıtlara kadar geçen süre Tablo 2.6'da verilmiştir [2, 3].

Tablo 2.6. Tedavi sonrası ilk ve pik yanıtlara kadar geçen süre [2, 3]

Tedavi	Önerilen doz aralığı	İlk yanıt (gün)	Pik yanıt (gün)	Yanıt devamlılık süresi
Prednizolon	1-4 mg/kg/gün PO, 1-4 hafta	4-14 gün	7-28 gün	Belirsiz
IVIg	0,4-1 g/kg/doz İV (1-5 doz)	1-3 gün	2-7 gün	2-4 hafta
Anti D	75/kg/doz İV	1-3gün	3-7 gün	3-4 hafta
Eltrombopag	50-75 mg/günPO	7-28gün	14-90 gün	Devamlı tedavi ile 1.5 yıl
Splenektomi	Laparoskopik	1-56 gün	7-56 gün	

Refrakter İTP: Splenektomi sonrası trombositopenik seyreden hastada kanama bulguları veya tedavi gerektirecek klinik bulguların olmasıdır. Splenektomi yapılmamış olgularda refrakter İTP'den söz edilemez. Eğer splenektomi yapılmamış bir İTP hastasında birçok tedavi şekline yanıtızlık durumu varsa bir veya daha fazla ajana (hangileri olduğu belirtilerek) yanıtız yeni başlangıçlı/persistan/kronik İTP olarak belirtilmelidir.

Spontan remisyon: Tedavi olmaksızın veya tedavi alan hastalarda tedavi yanıt süresi bitiminde trombosit sayısı $\geq 100.000/\text{mm}^3$ [3].

➤ Birinci basamak tedaviler

1. Kortikosteroidler

Kortikosteroidlerin çeşitli mekanizmalar üzerinden etki ettiği düşünölmektedir. Antikor-antijen bağlanmasını engeller, antikorla kaplı trombositlerin fagositozunu inhibe eder, B lenfositlerden antikor üretimini baskılar, vasköler stabiliteyi artırır, ayrıca kemik iliğinde trombosit üretimini artırır [1].

Günümüzde kortikosteroid tedavisinin farkı dozlarda kullanımı mevcuttur [7, 46, 68].

- Prednizolon 1-4 mg/kg/g PO, maksimum 120 mg/gün, 5-7 gün süre ile veya 1 - 2 mg/kg/gün 21 gün süre ile
- Metilprednizolon 30 mg/kg/g PO/İV, 3 gün (acil durumlarda)
- Dekametazon 0.6 mg/kg/g İV, maksimum 40 mg/gün, 4 gün süre ile

Hastaneye yatış gerektirmeden oral kullanım seçeneği olması ve düşük maliyetli olması kortikosteroid tedavisinin avantajlarıdır. Ancak, hiperglisemi, hipertansiyon, kilo alımı, osteopeni, avasköler nekroz, hirşutizm, gastrit, katarakt, psikoz gibi yan etkilerivardır [69]. Aktif enfeksiyon (özellikle Varicella) döneminde kullanılması önerilmez. Yan etkilerin ortaya çıkması tedavinin dozu ve süresi ile ilişkilidir. Yan etkiler özellikle uzun süreli kullanımda ortaya çıkmaktadır, bu nedenle kısa süreli kortikosteroid tedavisi önerilmektedir [43]. Kısa süreli steroid tedavisi (2-

4 mg/kg/g <7 gün süre ile), çoğu hastada trombosit sayısında geçici bir artış ve kanama bulgularının azalması ile sonuçlanacak basit, ucuz ve yan etkisi daha az olan tedavi olarak düşünülebilir [70]. Son konsensuslarda ve ASH 2019 rehberinde de İTP'li çocuklarda kortikosteroid tedavisi tercih edilecekse, 7 gün veya daha kısa sürede verilmesi ve deksametazon tedavisi (0.6 mg/kg/g; maximum 40 mg/kg/g, 4 gün süre ile) yerine prednizolon tedavisi (2-4 mg/kg/g; maximum, 120 mg/g, 5-7 gün süre ile) önerilmektedir [46].

Prospektif bir çalışmada 4 mg/kg/gün oral prednizon tedavisi (4 gün süre ile) verilen hastalarda erken tedavi yanıtları bildirilmiştir [71].

2. İntravenöz immünglobulin

İlk kez 1981 yılında İmbach ve ark. tarafından kullanılan IVİgo dönemden beri İTP tedavisinde başarı ile kullanılmaktadır. IVİg retiküloendotelyal sistemde fagositik hücreler üzerindeki Fcγ reseptörlerini bloke ederek fagositik aktiviteyi azaltır, aynı zamanda inhibitör FcRİİb ekspresyonunu artırarak inhibitör yolakların aktivasyonu ile etkisini gösterir. Ayrıca Gpİİb/İİİa'ya karşı otoantikörlerin bağlanmasını inhibe eden anti-idiotipik antikörler içerdiğini gösteren veriler vardır [1].

İmmün trombositopenili çocuklarda daha önceden IVİg dozu 5 gün süreyle 400 mg /kg/gün şeklindeyken son yıllarda 0.8 - 1 g/kg tek doz şeklindedir [72, 73]. İmbach ve ark. IVİg tedavisini 400 mg/kg/gün 5 gün şeklinde uygulamış, ikinci dozdan sonra yanıt alındığını gözlemlemişlerdir [74]. Daha düşük dozlarda tedavi yanıtının aynı olduğunu gösteren çalışmalara dayanarak son yıllarda başlangıçta tek doz 0.8-1 g/kg/gün IVİg verilmesi, hastanın klinik durumu ve tedaviyanıtına göre doz tekrarınakarar verilmesi önerilmektedir [75]. IVİg'in daha düşük dozları ile (minimum 0,25 g/kg/gün 2 gün) de trombosit sayısını güvenli sınırlara çıkarmada iyi sonuçların olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır [76].

IVİg tedavisi ile trombosit sayısı hızla yükselir ve 2-4 hafta süre ile tedavi yanıtı devam etmektedir. IVİg tedavisi verilen hastaların %80'inde trombosit sayısının arttığı bildirilmiştir [77]. IVİg tedavisinin avantajları standart doz steroid

tedavisinden daha hızlı etki göstermesi, viral enfeksiyon varlığında kullanılabilir olması ve kemik iliğini baskılamaması, dezavantajları ise hastaneye yatış ve premedikasyon gereksinimi, kan ürünü olması, maliyetinin çok yüksek olmasıdır. Ateş, titreme, döküntü, baş ağrısı, kusma gibi yan etkileri olup, bazen aseptik menenjit tablosu yapabilir [43].

H.Polle ve ark. yaptığı randomize kontrollü çalışmada, tek doz IVIg (0.8g/kg) tedavisi ile tedavisiz gözlem yapılan, trombosit sayısı $< 20.000/\text{mm}^3$ ve grade 1-3 kanama bulguları olan yeni tanı İTP'li çocuklar karşılaştırıldığında, hastaların 1 hafta ve 1 aylık gözlemlerde genel ve tam remisyon oranlarının, IVIg alan grupta anlamlı derecede daha yüksek olduğu, 6. ve 12. aylarda iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadığı ve 2 grup arasında kronik İTP gelişme oranlarının da benzer bulunduğu belirtilmiştir (her iki grupta %10) [65].

3. Anti-D immünglobulin

Anti-D, anti-Rh(D) antikor titresi yüksek olan donör plazmasından hazırlanan Ig preparatı olup, ilk kez Salama ve ark. tarafından Rh+ İTP'li hastalara verildikten sonra hafif hemoliz bulguları ile birlikte trombosit sayısında yükselme olduğubildirilmiştir [78]. Anti-D'nin RES'de, Ig kaplı otolog eritrositlerin retiküloendotelyal hücrelerin Fc γ reseptörlerini bloke ederek trombosit yıkımını azalttığı düşünülmektedir. RH (D) antijeni negatif olan hastalarda RES blokajı yapacak antikor duyarlı eritrositlerin olmaması anti-D tedavisinin bu hastalarda etkisiz olmasına neden olur [79]. Bu nedenle anti-D splenektomi yapılmamış, Rh pozitif hastaların tedavisinde kullanılmaktadır. Anti-D ile tedavi edilmeden önce kan grubu, direkt coombs testi ve retikülosit sayımı bakılması gereklidir [80]. Genellikle önerilen dozu 50-75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ kısa süreli IV infüzyon şeklindedir. Subkutan anti-D tedavisi ile akut veya kronik İTP'li çocukların %74'ünde trombosit sayısının iki katına çıktığı gösterilmiştir, ama IV uygulama ile kıyaslandığında daha yavaş bir trombosit artışına neden olur [81]. Etki süresi 1-5 haftadır. IVIg'e göre daha düşük maliyetli birtedavidir. Ateş, baş ağrısı, hemoliz nedeniyle hafif anemi gibi yan etkileri vardır. Nadiren belirgin intravasküler hemoliz, dissemine intravasküler koagülopati verenal yetmezlik gibi bildirilmiştir [82, 83]. Anti-D'nin esas yan etkisi olan hemoliz, anti-D

antikorlarının Rh+ eritrositlere bağlanması nedeniyle ortaya çıkar. Hemolizin tahmini insidansı %0.1-1.5 arasındır. Hemogloblin düşüşü genellikle ortalama 0.5-1 g/dL düzeyindedir ve ilk bir hafta içinde ortaya çıkar. Genellikle tedavi gerektirmeden 3 haftada düzelir. Subkutan Anti-D tedavisi subkutan enjeksiyon şeklinde uygulandığında ağır hemolitik anemi insidansı azalmaktadır [84]. Bazı çalışmalarda, İTP tanılı çocuklarda tek doz anti-D (50-75 µg/kg), IVIG (tek doz 0.8-1 g/kg veya günde 5 x 0.4 g/kg) ve kortikosteroid (2 mg/kg/g) tedavileri karşılaştırıldığında tedavi etkinliği açısından anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir [85-87]. Randomize bir çalışmada trombosit sayısının 20.000/mm³'e yükselme süresine bakıldığında düşük doz anti-D (25 µg/kg/gün 2 gün) tedavisinin IVIg (1 gr/kg/gün 2 gün veya 0.8 gr/kg/gün tek doz) veya kortikosteroid (4 mg/kg/gün) tedavisine göre daha az etkili olduğu gösterilmiştir [75].

2.10.2. Persistan veya Kronik İTP'li Çocukların İzlem ve Tedavi Seçenekleri

Persistan ve kronik İTP'li çocukların yönetimi, yeni tanı konulmuş İTP'li çocuklarla aynıdır. Tedavi kararı trombosit sayısından çok klinik duruma göre verilmelidir. Bu hastalarda yaklaşım genellikle splenektomi veya immünsupressif tedavilerin mümkün oldukça ertelenmesi, daha çok travma, yüksek riskli kanama durumları veya cerrahi prosedürler öncesinde tedavi verilmesi şeklindedir [2, 88]. Tedavisiz gözlem ile takip edilen hastalarda bu durumlarda genellikle kortikosteroid, IVIg ve anti-D tedavileri tercih edilmektedir. Özellikle adolesan kızlarda menstrüasyonun başlangıcı tedavi gereksinimini artırabilir, bazı durumlarda hormonal ilaçlarla yönetilebilir.

Çok sık kanama atakları olan veya birinci basamak tedavilere yanıt vermeyen olgularda ikinci basamak tedavi yöntemleri düşünülmelidir [7].

Amerikan Hematoloji Birliği (ASH) 2011 ve 2019 rehberlerinin İTP'li çocuklarda ikinci basamak tedavi önerileri:

- 1) Yaşamı tehdit etmeyen mukozal kanaması olan, yaşam kalitesi etkilenen ve birinci basamak tedaviye cevap vermeyen İTP'li çocuklarda rituksimab

yerine trombopoetin reseptör agonistleri (TPO-RA) kullanımı önerilmektedir.

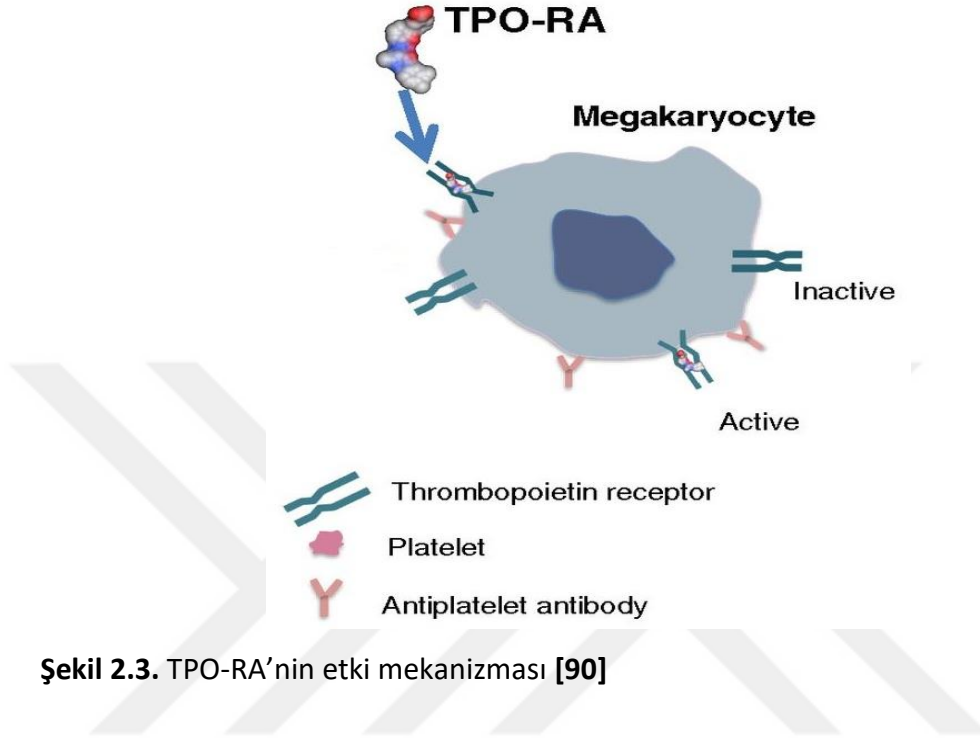
- 2) Yaşamı tehdit etmeyen mukozal kanaması olan, yaşam kalitesi etkilenen ve birinci basamak tedaviye cevap vermeyen İTP'li çocuklarda splenektomi yerine TPO-RA veya rituksimab kullanımı önerilmektedir. Mevcut kanıtlara dayanarak, rituksimab ilişkili yan etkilerin splenektomiden daha az olduğu, ama bu yan etkilerin de gözardı edilmemesi gerektiği belirtilmiştir.
- 3) Pediatrik popülasyonda spontan remisyon olasılığı fazla olması nedeniyle splenektomiden mümkün olduğunca kaçınılması önerilmektedir.
- 4) Splenektomi, sık tekrarlayan belirgin kanama bulguları olan, kortikosteroid, IVIg ve anti-D tedavilerine yanıt vermeyen, yaşam kalitesi önemli düzeyde etkilenmiş persistan ve kronik İTP'li çocuk ve adolesanlarda düşünülmelidir.
- 5) Uluslararası Çalışma Grubu tarafından, splenektomi veya potansiyel olarak ciddi komplikasyonları olan diğer müdahaleler, diğer önlemlere yanıt vermeyen ağır durumlar olmadığı sürece en az 12 ay ertelenmesi önerilmektedir [3, 46].

➤ İkinci basamak tedaviler

Trombopoetin reseptör agonistleri (TPO-RA)

İmmün trombositopeni patogeneğinde bozulmuş trombosit üretimi ve TPO düzeylerindeki artışın çok fazla olmadığına gösterilmesi trombopoetin reseptör agonistlerinin gelişmesine yol açmıştır [89]. Eltrombopag ve romiplostim Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) onaylı iki TPO-RA'dır ve TPO reseptörlerine bağlanarak trombosit üretimini aktive ederler. TPO-RA tedavisinin, dolaşımda dönüştürücü büyüme faktörü beta 1'in (TGF β 1) artması ile direkt veya indirekt Treg aktivitesini artırarak Fc γ reseptör dengesini düzenlediği ve makrofajların fagositik aktivitesini inhibe ederek trombositlerde artışa neden olduğu düşünülmektedir (Şekil 2.3) [90]. Bu ajanlar hem yetişkinlerde, hem çocuklarda kapsamlı olarak değerlendirilmiş olup

> 1 yaş çocuklarda ve >6 ay süre ile takipli olan İTP tanılı olgularda birinci basamak tedavilere veya splenektomiye yanıtızsızlık durumunda kullanılabilir [43].



Şekil 2.3. TPO-RA'nin etki mekanizması [90]

Eltrombopag: Nonpeptid agonist olup, PETIT1 ve PETIT2 çalışmalarından elde edilen veriler ışığında bir yaş üzeri çocuklarda kronik İTP tedavisi için FDA tarafından Ağustos 2015'te, Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından Nisan 2016'da onaylanmıştır [91, 92]. Eltrombopag 25, 50, 75mg/gun dozlarında PO kullanılmaktadır. Doz ayarlaması hastanın yaşına, karaciğer fonksiyonları ve trombosit sayısına göre ayarlanmalıdır. Bir beş yaş arası hastalarda daha düşük dozlar (25mg/gün) tercih edilmektedir. Maksimum doz 75 mg/gundür. Etkisi ikinci haftadan sonra başlamakta olup, ortalama yanıt süresi 4-5 haftadır. Yemekle etkileşimi olduğundan yanıtızsız olgularda diyet sorgulanmalıdır [43, 92].

Romiplostim: Peptid agonistdir, çocuklarda önerilen başlangıç dozu haftada 1 µg/kg subkutan enjeksiyon şeklindedir. Trombosit sayısına göre doz ayarlaması yapılarak 10 µg/kg'a kadar artırılabilir. Tromboz riski yokluğunda, haftada 3 µg/kg

başlangıç doz önerisi olan çalışmalar da vardır. Yanıt 1-4 haftada ortaya çıkar ve tedavi devam edildiği sürece yanıt korunur [93].

Trombopoetin reseptör agonistleri splenektomili veya splenektomi olmayan hastalarda benzer etkilere sahiptir [94]. Baş ağrısı, halsizlik, burun kanaması, artralji gibi yan etkileri vardır. Eltrombopag kullanan hastalarda geri dönüşümlü, hafif düzeylerde karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme görülebilir. TPO-RA'nin en önemli istenmeyen etkileri hastaların %70'inde ilacın kesilmesi ile trombosit sayısının başlangıç değerlere düşmesi, kemik iliğinde retikulin lif artışı yapmaları ve trombotik komplikasyonlara neden olmalarıdır [70]. TPO-RA tedavisi etkili olursa, optimal tedavi süresi bilinmemektedir. Konsensus önerisi, tedavi ile 6 ila 12 aylık sürede trombosit sayısı $\geq 50.000/\text{mm}^3$ stabil seyri sonrasında doz azaltımı düşünülmesi şeklindedir [43]. İTP'li çocuklarda TPO-RA tedavisi ile ilgili retrospektif bir çalışmada, %40'lık stabil bir yanıt oranı bildirmiş olup, romiplostim ve eltrombopag arasında tedavi yanıtında anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır [89].

Pediyatrik hastalarda yapılan çalışmalar persistan ve kronik İTP'li çocuklarda TPO-RA'ların kullanımını destekleyerek, hastaların çoğunda yan etki olmadan iyi yanıt ve kanama sıklığında azalma olduğunu gösterir. TPO-RA'ya yanıt olmaması veya yanıt kaybı durumunda, splenektomi, rituksimab ve immünsupresif ajanlar gibi diğer ikinci basamak tedavileri düşünülebilir [43, 88].

Rituksimab:

B-hücre yüzey antijeni olan CD20'ye karşı monoklonal antikordur. PreB ve B hücre deplesyonu yaparak anti-trombositantikör yapımını azaltır, aynı zamanda Th 1 aktivitesini değiştirerek dolaşımdaki T regülatuar hücreleri artırır [7]. Genellikle haftada bir 375 mg/m^2 İV infüzyon şeklinde dört hafta süreyle kullanılmaktadır [95]. Ateş, titreme, ürtiker, kaşıntı, nefes darlığı, nötropeni, hipogamaglobulinemi, hepatit B reaktivasyonu gibi yan etkileri vardır. En ciddi yan etkileri serum hastalığı ve progresif multifokal lökoensefalopati'dir. B hücre deplesyonu, aynı zamanda hücresel immünitede bozulma olması nedeniyle azalmış aşı yanıtı ve artmış enfeksiyon riskine neden olur [96, 97]. Pediyatrik popülasyonda persistan

hipogamaglobulinemi ve artmış enfeksiyon riski nedeniyle ayda bir IVIg desteği gerekebilir. ASH 2019 rehberinde ve son konsensuslarda birinci basamak tedavilere yanıt vermeyen hastalarda rituksimab yerine TPO-RA tedavisi verilmesi önerilmektedir [43, 46].

Splenektomi:

Dalak retiküloendotelial sistemin önemli bir komponenti olup, antikor kaplı trombositlerin yıkımı ve otoantikorların üretim yeridir. Splenektomi sonrası antikor sentezi ve trombosit fagositozu azalarak trombosit sayısı artmaktadır [1, 98]. Tüm medikal tedavilerin başarısız olduğu, aktif kanama nedeniyle tedavisiz gözlemin mümkün olmadığı, yaşam kalitesi önemli düzeyde bozulmuş olan çocuklarda splenektomi düşünülmelidir. Pediatrik popülasyonda İTP’de spontan remisyon oranının daha yüksek olması nedeniyle splenektomi öncesi dikkatli bir şekilde değerlendirme yapılmalıdır. Konsensuslar hastalık başlangıcından itibaren 12 ay içerisinde ve 5 yaş altı çocuklarda splenektomiden kaçınılmasını önermektedir [43]. Splenektomi kararı verilmeden önce, kalıtsal trombositopeni, kemik iliği yetmezliği, ilaca bağlı trombositopeni, subklinik viral enfeksiyonlar, immün yetmezlik sendromları ve myelodisplastik sendrom gibi alternatif tanılar açısından tekrar değerlendirme yapılmalıdır.

Splenektomi öncesi yönetim: Kapsüllü bakterilere bağlı sepsis riskinde artış nedeniyle splenektomi kararı verilen hastalarda en az 2 hafta öncesinde aşı programı tamamlanmalıdır. 13 valanlı ve 23-valanlı pnömokok aşısı, Hemofilus influenza tip B ve 5 alt türünün tamamını kapsayacak şekilde meningokok aşısı yapılmalıdır [43].

Ameliyat öncesi kortikosteroid, IVIg veya anti-D tedavileri ile trombosit sayısı mümkünse homeostatik seviyelere yükseltilmelidir [43]. Tedavilere rağmen trombositopenisi devam eden, acil splenektomi uygulanması gereken hastalarda splenektomi sırasında ciddi kanama olmadığı gösterilmiştir [99]. Splenektomi öncesinde aksesuar dalak varlığı açısından görüntüleme yapılabilir.

Splenektomi açık veya laparoskopik yapılabilir. Laparoskopik splenektomi açık cerrahiye tercih edilmelidir.

Splenektomi sonrası yönetim: Korumada aşı tekbaşına yeterli olmaması nedeniyle splenektomi sonrası antibiotik profilaksisi önerilir. Splenektomi sonrası sepsisin daha çok ameliyattan sonraki ilk 2-3 yıl içerisinde ortaya çıkması nedeniyle Kanada Pediatri Akademisi Enfeksiyon Hastalıkları ve Aşı Komitesi splenektomi sonrası en az iki yıl süre ile ve 5 yaşın altındaki tüm çocuklar için antibiyotik profilaksisi önermektedir. Ayrıca, splenektomi sonrası erişkinlerde de fulminan sepsis bildirildiğinden ve her ne kadar uyum sorunları ve dirençli bakterilerin gelişme riski ilaç kesimini desteklese de, ömür boyu profilaksi daha çok önerilmektedir [100]. Özellikle 16 yaşından küçük veya 50 yaşından büyük, pnömokok aşısına yetersiz serolojik yanıt, geçirilmiş invaziv pnömokok hastalığı öyküsü gibi pnömokok enfeksiyonu riski yüksek olan hastalara ömür boyu profilaktik antibiyotikler önerilmelidir [101]. Tüm splenektomili hastalar, ateş veya diğer sistemik hastalık bulguları varlığında acilen tıbbi tedavi görmesi gerektiği hakkında bilgilendirilmelidir [1]. İTP'li çocuklarda splenektomi yanıt oranları yüksektir (%70-80) ve genellikle kalıcı yanıt olmaktadır [1]. Splenektomi sonrası persistan trombositopeni durumunda aksesuar dalak varlığı düşünülmelidir [43].

Diğer tedaviler

1. İmmüsupresif ajanlar
2. H. pylori eradikasyonu

Trombositopenisi ve kanaması devam eden, bütün tedavilere yanıtız hastalarda immüsupresif ajanlar ve farklı tedaviler denenmiştir. Bu tedavilerle ilgili verilerin nispeten küçük ve heterojen hasta gruplarıyla yapılan çalışmalardan elde edildiği belirtilmelidir. Toksik yan etkileri fazla olan bu tedavilerin çocuklarda kullanımı tartışmalıdır.

1. İmmüsupresif ajanlar

İmmüsupresif ajanlar olan azatioprin, mikofenolat mofetil (MMF), siklosporin A diğer tedavilerin başarısız olduğu hastalarda kullanılabilir.

Azatioprin: 1957'den beri solid organ nakli sonrası rejeksiyonun önlenmesinde ve otoimmün hastalıkların tedavisinde kullanılan potent bir immünosüpresif ajandır. Kronik refrakter İTP tedavisinde etkili olduğu bildirilen ilk ilaçlardan biridir. Genellikle önerilen doz oral 50-200mg/m²/gün'dür. Yanıt durumu 4-6 aylık tedavi sonrası değerlendirilmelidir. Yanıt alındığı zaman tedavi dozu, trombosit sayısını homeostatik düzeyde tutan en düşük doza kadar azaltılmalıdır. 2 çalışmada %51.2 ve %64.2 oranlarında kalıcı yanıt olduğu bildirilmiştir. Başlıca yan etkileri karaciğer fonksiyon bozuklukları, enfeksiyon (%9.9), nötropeni ve anemidir [1, 46]. Malignite riski tartışılmalıdır, ama azatioprinin İTP'li hastalarda kansere neden olduğu gösterilmemiştir [3].

Siklosporin: T hücre aktivitesini azaltarak etki gösterir. Organ nakli ve otoimmün hastalıklarda immünosüpresif tedavi olarak kullanılır. Başlangıç dozu günde 3 ila 6 mg/kg olup, maksimum 200 mg'dır. Serum siklosporin düzeyinin 200-400 ng/ml arasında tutulması hedeflenir. Yan etkileri dişeti hiperplazisi (%6.6), hipertansiyon (%11.6), nefrotoksisite (%6.7) ve hepatotoksisitedir [46]. Yanıt oranları 1.ayda %37.8 ile %56.7, kalıcı yanıt oranları %23.3 ila %44 arasında değiştiğini gösteren çalışmalar vardır [102].

Mikofenolat mofetil (MMF): 1995'ten beri solid organ nakillerinde rejeksiyonun önlenmesi ve bazı otoimmün hastalıkların tedavisinde kullanılır. T ve B hücre proliferasyonunu inhibe ederek etki gösterir. Çocuklarda günde 1300 mg/m² (maksimum 2000 mg) dozlarda oral olarak kullanılır. Nötropeni, anemi, viral enfeksiyonlar, ishal gibi yan etkileri vardır. Uzun süreli kullanımda, düşük oranlarda malignite ve progresif multifokal lökoensefalopati riski vardır. İTP'de etkisi nispeten yavaştır [46].

Siklofosfamid: Alkilleyici bir ajandır. Çocuklarda önerilen dozu 1,5-3 mg/kg/gün şeklindedir. Yavaş bir etkiye sahip olduğundan, İTP'de ilk 7 günde

beklenen yanıt yoktur. Azatioprine göre daha riskli bir ilaçtır. Başlıca yan etkileri kemik iliği supresyonu, enfeksiyon, infertilite, alopesi, teratojenite, sekonder maligniteler ve hemorajik sistittir [1].

Vinka alkaloidleri: Vinkristin ve vinblastinin bazı kronik refrakter İTP'li hastalarda etkili olduğu gösterilmiştir. Tubulini bağlayıp mikrotübül polimerizasyonunu bozarak fagositozu engelledikleri tahmin edilmektedir. Refrakter immün trombositopenili hastalarda yanıt oranı düşük (%3-30) ve geçici yanıtlar olmaktadır [1]. Çocuklarda vinkristin dozu haftalık İV yolla 1.5 mg/m²/doz veya 1 mg/doz (maksimum 2 mg), vinblastin dozu İV yolla 6 mg/m² (maksimum 10 mg) şeklindedir. Önemli düzeyde toksik etkileri vardır. Hastaların çoğundayan etkiler görülür, periferik nöropati (%27.8), vinblastin ile ilişkili kemik iliği supresyonu, kabızlık (%3.5), hiponatremi en yaygın olan yan etkilerdir. Tekrarlanan dozlarda yan etki olasılığı daha da artar [46].

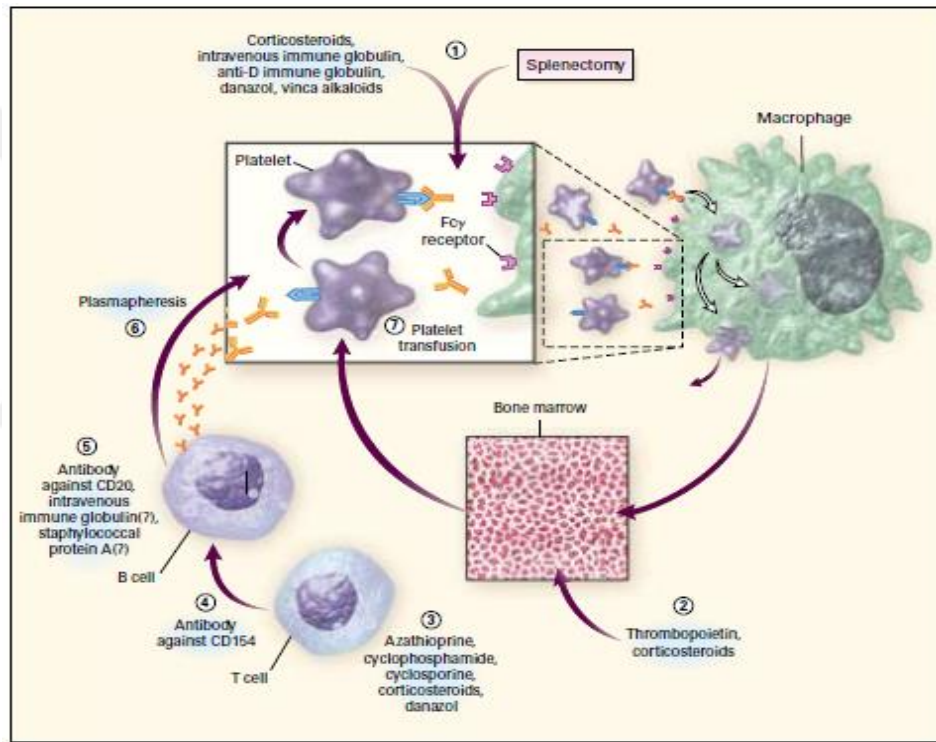
Danazol: 1971'den beri anjioödem, endometriozis, İTP tedavisinde kullanılan minimal virilizan etkileri olan modifiye bir steroid moleküldür. Danazol, androjen ve glukokortikoid reseptörleri de dahil olmak üzere birçok steroid reseptörüne bağlanarak, androjenik ve glukokortikoid etkilerin artmasına, immüne yanıtın baskılanmasına neden olur. Danazol tedavisi özellikle adolesan ve yetişkin kadınlarda kronik refrakter İTP'de, kontrol altına alınamayan menorajide kullanılır. Çocuklarda önerilen doz; oral yolla 400-600 mg/gün veya 15 mg/kg/gün şeklindedir. Genellikle 2 aydan önce yanıt alınmaz. Yan etkileri; akne, kilo alımı, hirsutizm, kusma, baş ağrısı, döküntü, oligomenore - amenore ve karaciğer fonksiyon bozukluğudur. Hastalar karaciğer toksisitesi gelişimi yönünden yakın takip edilmelidir. İTP'li hastalarda geniş bir cevap aralığı vardır (%9.5-96) [1, 46]. İleri yaş kadın hastalar ve splenektomi yapılan hastalar daha yüksek yanıt oranına sahip olabilir [45].

2. H. pylori eradikasyonu

H. pylori pozitif saptanan çocuklarda H. pylori eradikasyonunun etkisi konusunda çelişkili kanıtlar vardır. Bazı çocuklarda H. pylori'nin eradikasyonu

trombosit sayısını artırabilir; ama bu durum değişkendir ve güvenilir değildir [43]. Yapılan bazı çalışmalarda, İTP’li ocuklarda H. pylori eradikasyonunu takiben hastaların bir kısmında trombosit sayısında yükselme görülmüştür, ama bu çalışmalar kısa takip süresi olan az sayıda hasta içermesi nedeniyle H. pylorinin nedensel olarak İTP ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar yetersizdir [50].

İTP tedavisinde kullanılan ajanların etki mekanizmaları şekil 2.4’de verilmiştir [1].



şekil 2.4. İTP’de tedavilerin etki mekanizmaları [1]

2.11. MMR İLİşKİLİ İTP YÖNETİMİ

MMR aşısının hangi bileşeninin İTP’den sorumlu olduğu belirsizdir, ancak hem kızamık, hem de kızamıkçık bileşenlerinin sorumlu olduğu düşünölmektedir. MMR aşısının ilk dozundan önce İTP öyküsü olan çocuklarda aşı ile ilişkili atak riski artmadığı bildirilmiştir. Ayrıca, aşı ile ilişkili İTP daha hafif seyretme eğilimindedir ve sonradan nüks riski olmadığı bildirilmiştir. Bu nedenle İTP öyküsü MMR aşılaması

için bir kontrendikasyon oluşturmamaktadır [103]. ASH rehberlerinin nerisi İTP yks olan ve aşılanmamış çocuklara ilk doz MMR aşısı yapılması yönündedir. Ayrıca aşı ile ilişkili İTP'li çocuklarda aşı titreleri kontrol edilmeli; ocuk tam immünize ise, ikinci doz MMR aşısı yapılmamalı, çocuğun yeterli bağışıklığı yoksa, aşı programına uygun şekilde önerilen yaşta yeniden aşılanmalıdır [46].



3. HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışma Grubunun Seçimi: Çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalında Ocak2008 – Temmuz 2019 tarihleri arasında, yaşı ≥ 3 ay - ≤ 18 yıl ve izlem süresi en az 6 ay olan primer immün trombositopeni hastaları alınmıştır.

Çalışmaya alınmama kriterleri:

- Sekonder trombositopenisi olan hastalar (SLE, ilaca bağlı, viral hepatit, HIV, hematolojik malignite, kemik iliği yetmezliği, immün yetmezlik sendromları, vWH, otoimmün nedenler)
- Kalıtsal trombositopeniler
- Maternal İTP ve NAITP'li bebekler
- İzlem süresi < 6 ay olan hastalar

Yöntemler: Retrospektif vaka serisinin değerlendirmesi yöntemi ile yapılmış olan bu çalışmada hastaların belirlenmiş bilgileri retrospektif olarak toplanmıştır. Hasta kayıtlarına Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Hematoloji bölümü arşivinde bulunan poliklinik izlem dosyaları ve bilgisayar bilgi işlem sistemi kayıtlarından ulaşılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri, başvuru şikayetleri, şikayetlerin süresi, geçirilmiş enfeksiyon, aşılama öyküsü, ilaç kullanımı, ayrıntılı fizik muayene bulguları, kanama bulguları, laboratuvar özellikleri, tedavi, tedaviye yanıt, izlemde trombosit değerleri ve remisyon özellikleri incelenmiştir.

Yapılan dosya incelemesinden çalışmanın amacını gerçekleştirmek için değerlendirilen hasta bilgileri şunlardır:

A. Genel bilgiler: tanı yaşı, cinsiyet

B. Başvuru özellikleri:

a. Öykü

- Kanama semptomları (kanamanın tipi, şiddeti, süresi, daha önceki kanama öyküsü)
- Sistemik semptomlar
- Geçirilmiş enfeksiyon veya aşı öyküsü
- Trombositopeni veya trombosit fonksiyon bozukluğu yapan ilaç kullanımı

b. Fizik muayene bulguları

- Kanama bulguları (kanamanın tipi, lokalizasyonu, şiddeti)
- Karaciğer, dalak, lenf nodu palpasyonu
- Enfeksiyon bulguları

c. Temel laboratuvar tetkikler:

- Tam kan sayımı, periferik yayma
- Biyokimyasal tetkikler

d. Diğer tetkikler:

- Kan grubu
- Direkt Coomb's testi
- CMV, EBV serolojileri, heptait B yüzey antijeni (HbsAG), antiHBs, anti HAV IgM, anti HCV, anti HIV
- İmmünglobulin düzeyleri
- Otoimmün tetkikler: ANA, anti-DNA, C3, C4
- Kemik iliği incelemesi
- H.pylori değerlendirmesi

C. İzlem özellikleri:

- İzlemde gelişen kanama bulguları
- Ayaktan izlem veya hastaneye yatış durumları
- Tedavisiz gözlem ile takip edilen hastaların başvuruındaki trombosit sayısı, remisyon zamanı
- Tedavi uygulanan hastaların tedavi başlangıcındaki trombosit sayısı, tedavi verilme nedenleri ve tedavi verilme zamanı
- Birinci basamak tedavi uygulanan hastaların başlangıç tedavi seçimi, tedaviye yanıt özellikleri
- İkinci basamak tedavi uygulanan hastalarda tedavi zamanı ve yanıt özellikleri
- Spontan remisyon zamanı
- Hastaların ortalama izlem süresi

Tanımlamalar:

➤ Etyolojiye göre tanımlama:

- **Primer İTP:** Trombositopeni ile ilişkili olabilecek başka nedenler olmadan izole trombositopeni olması (trombosit sayısı $<100.000/\text{mm}^3$)
- **Sekonder İTP:** Primer İTP hariç bütün immün trombositopeniler

➤ Hastalığın evrelerine göre tanımlama:

- **Yeni tanı İTP:** Tanıyı takiben ilk 3 ay içerisinde
- **Persistan İTP:** Tanıyı takiben 3 ay ile 12 ay arasında olup hala remisyona girmeyen veya tedavi kesildiğinde remisyonda kalamayan olgular
- **Kronik İTP:** 12 aydan uzun süren persistan trombositopeni [3]

Kanama semptomlarının şiddetine göre tanımlama:

- **Kanama ölçeği ile değerlendirme**

Kanamamanın ciddiyetine göre sınıflandırılması, hastalığın yönetimi için önemlidir ve pediatrik İTP hastaları için güncellenmiş kanama ölçeği kullanılmaktadır (Tablo3.1) [43, 45].

Tablo 3.1. Pediatrik İTP hastaları için güncellenmiş kanama ölçeği

	Kanama
Grade 1 (Minör)	Çok az kanama, az peteşi (≤ 100 total) ve/veya ≤ 5 küçük ekimoz (≤ 3 cm) Mukozal kanama yok
Grade 2 (Hafif)	Hafif kanama, az peteşi (> 100 total) ve/veya > 5 büyük ekimoz (> 3 cm) Mukozal kanama yok
Grade 3 (Orta)	Orta dereceli kanama, mukozal kanama varlığı, hayat kalitesinde etkilenme
Grade 4 (Ağır)	Major kanama, Hb > 2 gr/dl azalmaya neden olan mukozal kanama varlığı veya şüpheli iç kanama

- **Ağır İTP:** Hastalığın evresinden bağımsız olarak, başvuruda mutlak tedavi gerektirecek kanama semptomlarının varlığı veya farklı bir trombosit arttırıcı ajan veya arttırılmış dozla ek terapötik müdahale gerektiren yeni kanama semptomlarının ortaya çıkması [3].

➤ **Majör kanama**

- İntrakranial hemoraji
- Koter veya tampon gerektiren uzamış burun kanaması
- Makroskopik hematüri
- Birden fazla bölgede yaygın mukozal kanama
- Anemiye neden olan herhangi bir kanama [58].

UYGULANAN TEDAVİLER:

A. Birinci basamak tedaviler

- **Yüksek doz metilprednizolon (YDMP):** Metilprednizolon 30 mg/kg/gün 3 gün + 20 mg/kg/gün 4 gün veya 500mg/m²/gün
- **Standart doz metilprednizolon (SDMP):** 1-4 mg/kg/gün metilprednizolon
- **IVIg:** 0.8-1 gr/kg 1 gün ve 0.8-1 gr/kg 2 gün veya total 2 gr/kg
- **Anti-D:** 50-75 µg/kg/gün

B. İkinci basamak tedaviler

- **TPO-RA:** 25-75 mg/kg/gün
- **Splenektomi**

TEDAVİYE YANIT TANIMLAMALARI:

- **Tam yanıt:** Tedavi sonrası en az 7 gün ara ile 2 kontrolde trombosit sayısı $\geq 100.000/\text{mm}^3$ olması ve kanamanın olmaması
- **Parsiyel yanıt:** Tedavi sonrası en az 7 gün ara ile 2 kontrolde trombosit sayısı $\geq 30.000/\text{mm}^3$ olması ve başlangıç trombosit sayısının 2 katına ulaşma ve kanamanın olmaması
- **Yanıtsız:** Tedaviye rağmen trombosit sayısının $< 30.000/\text{mm}^3$ olması ve başlangıç trombosit sayısının 2 katına ulaşamama
- **Tam yanıt kaybı:** Tam yanıt alınan hastalarda trombosit sayısının $100.000/\text{mm}^3$ 'nin altına düşmesi ve kanama olması (1 gün ara ile 2 değer)
- **Yanıt kaybı:** Yanıt alınan hastalarda trombosit sayısının $30.000/\text{mm}^3$ 'nin altına düşmesi ve kanama olması (1 gün ara ile 2 değer)

- Tedavi ile trombosit sayısı $\geq 30.000/\text{mm}^3$ ve ya $\geq 100.000/\text{mm}^3$ olduğu, ama yanıt süresinin 7 günden kısa olması durumu **kısa süreli yükselme** olarak değerlendirildi.

Trombosit yanıtına kadar geçen süre tedavide kullanılan ajanların etki mekanizmasına bağlı olarak değişken olduğu bilinmektedir (bakınız Tablo 2.5). Çalışmamızda bu bilgilere uygun şekilde tedaviye ilk yanıt ve pik yanıt günleri kaydedilmiştir.

- **Yanıt devamlılık süresi:** Tam yanıt veya yanıt oluşmasından tam yanıt veya yanıt kaybına kadar geçen süre

Spontan remisyon: Tedavi olmaksızın veya tedavi alan hastalarda tedavi yanıt süresi bitiminde trombosit sayısı $\geq 100.000/\text{mm}^3$ [3].

İstatistiksel Analiz

Sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde Ortalama Standart Sapma, Ortanca, Minimum, Maksimum değerleri, kesikli verilerde ise yüzde değerleri verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun incelenmesinde Shapiro Wilk testinden yararlanıldı. Sürekli verilerin iki grupta bağımsız değişkenlerle karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Nominal değişkenlerin grup karşılaştırmalarında (çapraz tablolarda) Ki-Kare ve Fisher's Exact test kullanıldı. Değerlendirmelerde IBM SPSS Statistics 20 programı kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p < 0,05$ kabul edildi.

Eğitim Planlama ve Kordinasyon Kurul Onayı:

Çalışmamız Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurul'unun 04-289-19 sayılı kararı ile etik açıdan uygun bulunmuştur.

4. BULGULAR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalında Ocak 2008 – Temmuz 2019 tarihleri arasında, immün trombositopeni tanısıyla takip edilen, ≥ 3 ay - <18 yaş olan 222 hastanın verilerine ulaşıldı, çalışmaya dahil etme kriterlerine uygun, ayrıca yeterli kayıt ve takip süresi olan 109 hasta çalışmaya dahil edildi. İzlem süresi yetersiz olan ve dosya bilgilerine ulaşılamayan 100 hasta ve sekonder İTP nedeniyle takip edilen 13 hasta çalışmaya dahil edilmedi.

4.1. DEMOGRAFİK VERİLER

Çalışmaya alınan hastaların 52'si (%47.7) kız, 57'si (%52.3) erkek çocuk olup, erkek/kız oranı 1.09 olarak tespit edildi.

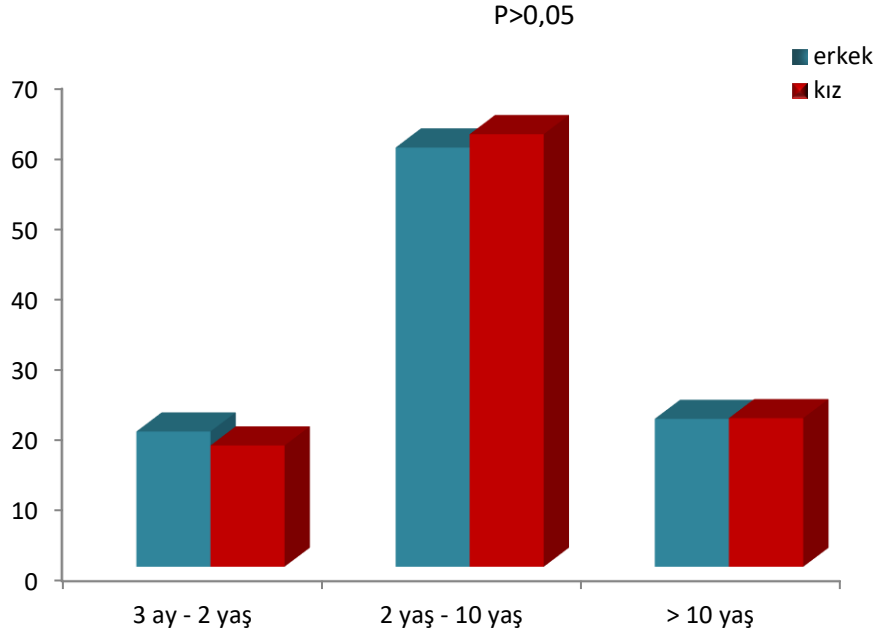
Olguların tanı esnasında yaş ortalaması 6.19 ± 4.40 yıl idi. Yaş dağılımına bakıldığında hastalığın en sık görüldüğü yaş grubu ≥ 2 - <10 yaş olup, 66 hasta (%60.6) bu grupta idi (Tablo 4.1).

Farklı yaş gruplarında erkek/kız oranı benzerdi ($p > 0.05$) (Şekil 4.1).

Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri

Demografik özellikler	n= 109 (%)	
Cinsiyet	Kız	52 (47.7)
	Erkek	57 (52.3)
Tanı yaşı	≥ 3 ay - <2 yaş	20 (18.3)
	≥ 2 - <10 yaş	66 (60.6)
	≥ 10 yaş	23 (21.1)
Tanı yaşı, yıl	Ortalama $\pm$ SS	6.19 ± 4.40
	Ortanca (Min - Maks)	5.25 (0.33-17.41)

Hastaların 85'i (%78) hastanemizde tanı konulan, 24'ü (%22) ise dış merkezde tanı alıp daha sonra hastanemize başvurarak takibe alınan hastalardı.



Şekil 4.1. Yaş gruplarına göre cinsiyet dağılımı

4.2. HASTANEYE BAŞVURU VE LABORATUVAR DEĞERLENDİRMELERİ

4.2.1. Hastaların Başvuru Nedenleri

Hastaların yakınmaları incelendiğinde 99 (%90.8) hasta kanama yakınması ile, 10 (%9.2) hasta başka yakınmalarla hastaneye başvuru sırasında tanı aldı. Kanama bulguları ile başvuran hastalarda kutanöz kanama yakınması 93 hastada (%93.9), mukozal kanama yakınması 37 hastada (%37.4) vardı (Tablo 4.2).

4.2.2. Hastaların Başvuru Öncesi Öykülerinin Değerlendirilmesi

Hastaların 66'sında (%60.5) geçirilmiş enfeksiyon öyküsü, 3'ünde (%2.8) aşı yapılmı öyküsü vardı. Kırk (%36.7) hastada öyküde herhangi bir özellik yoktu.

Enfeksiyon geçirme öyküsü bulunan hastalar değerlendirildiğinde 52 (%78.8) hastada üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE, ASYE), sekiz (%12.1) hastada

akut gastroenterit (AGE), iki (%3.0) hastada idrar yolu enfeksiyonu (İYE), üç (%4,5) hastada suçiçeği, bir (%1.5) hastada lenfadenit öyküsü vardı.

Tablo 4.2.Hastaların başvuru nedenleri

		n (%)
Başvuru şikayeti (n=109)	Kanama yakınması	99 (90.8)
	Başka yakınma	10 (9.2)
Kanama yakınması (n=99)	Kutanöz kanama	93 (93.9)
	Mukozal kanama	37 (37.4)
	Kutanöz + mukozal kanama	31 (31.3)
Yakınma süresi		
Kutanöz kanama (gün)(n=93)	Ortalama ± SS	10.3 ± 21.1
	Ortanca (Min - Maks)	3 (1-20)
Mukozal kanama (gün) (n=37)	Ortalama ± SS	8.8 ± 24.2
	Ortanca (Min - Maks)	2 (1-120)
Kutanöz + mukozal kanama	Ortalama ± SS	8.7 ± 12.4
	Ortanca (Min - Maks)	5 (1-67)

Enfeksiyon geçirme zamanına bakıldığında hastaların 41'inde (%62.1) başvurudan 3-14 gün önce, 8'inde (%12.1) 14-30 gün öncesinde enfeksiyon geçirme öyküsü saptandı. On yedi hasta (%25.8) başvuru sırasında aktif enfeksiyon geçirmekteydi. 16 hastada ÜSYE bulguları, bir hastada AGE bulguları mevcuttu (Tablo 3). İmmun trombositopeni tanısı alan üç vakada (%2.8) başvurudan 4-6 hafta önce aşı yapılma hikayesi vardı. Bu aşılardan biri Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak (MMR), biri Difteri-Boğmaca-Tetanoz (DBT), biri BCG aşısı idi (Tablo 4.3).

Otuz altı (%33) hastada ilaç alım öyküsü mevcuttu. İlaç kullanım öyküleri incelendiğinde; 21 (%58.3) hasta antibiyotik, dokuz (%25) hasta parasetamol, dokuz (%25) hasta ibuprofen, üç (%8.3) hasta antihistaminik ilaç kullanmıştı (Tablo 4.3).

Tablo 4.3 Hastaların başvuru öncesi enfeksiyon ve aşı öyküsü, ilaç kullanma özellikleri

	n (%)		
Enfeksiyon öyküsü	66 (60.5)		
ÜSYE/ASYE	52 (78.8)		
AGE	8 (12.1)		
İYE	2 (3.0)		
Suçiçeği	3 (4.5)		
Lenfadenit	1 (1.5)		
Aşı öyküsü	3(2.8)		
MMR	1(33.3)		
DBT-P	1(33,3)		
BCG	1(33.3)		
İlaç kullanım öyküsü	36 (33)		
Antibiyotik	21 (58.3)		
NSAİİ (ibuprofen)	9 (25)		
Parasetamol	9 (25)		
Antihistaminik	3 (8.3)		
Enfeksiyon zamanı (n=66)	Tanıda	17/66	%25.8
	3-14 gün önce	41/66	%62.1
	14-30 gün önce	8/66	%12.1

4.2.3. Fizik Muayene Bulguları

Hastaların başvuru sırasında fizik muayene bulguları incelendiğinde altı (%5.5) hastanın muayenesinde patolojik bulgu saptanmadı. Cilt bulguları olarak %76.1 oranında peteşi, %74.3 oranında ekimoz, %19.3 oranında purpura, %18.3 oranında ıslak peteşi saptandı. Altı (%5.5) hastada hepatomegali (≤ 2 cm) vardı. Hiçbir hastada splenomegali ve belirgin lenfadenopati saptanmadı (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Hastaların fizik muayene bulguları

Fizik muayene bulguları	n = 109/%
Normal	6 (5.5)
Peteşi	83 (76.1)
Ekimoz	81 (74.3)
Purpura	21 (19.3)
Islak peteşi	20 (18.3)
Hepatomegali	6 (5.5)
Splenomegali	-
LAP	-

4.2.4. Kanama Bulgularına Göre Hastaların Değerlendirilmesi

Hastaların tanı anında kanama bulgularına bakıldığında 103 hastada kanama bulguları olup, kanama semptomlarının şiddetine göre 26 (%25.2) hastada grade 1, 40 (%38.8) hastada grade 2, 32 (%31.1) hastada grade 3, beş (%4.9) hastada grade 4 kanama bulguları mevcut idi. Grade 4 kanama bulguları ile başvuran beş hastadaki majör kanamalar değerlendirildiğinde hepsinde koterizasyon veya tampon gerektiren ve anemiye neden olan burun kanaması vardı.

Hastaların izleminde yeni gelişimli kanama bulgularına bakıldığında beş (%27.8) hastada grade 2, yedi (%38.9) hastada grade 3, altı (%33.3) hastada grade 4 kanama bulguları gelişti (Tablo 4.5 ve Tablo 4.6).

Tablo 4.5.Hastaların başvuru sırasında ve izlemde kanama ölçeği

Kanama ölçeği		n (%)
Başvuruda (n=103)	Grade 1	26 (25.2)
	Grade 2	40 (38.8)
	Grade 3	32 (31.1)
	Grade 4	5 (4.9)
İzlemde (n=18)	Grade 2	5 (27.8)
	Grade 3	7 (38.9)
	Grade 4	6 (33.3)

Tablo 4.6. Hastaların izlemde gelişen kanama bulguları

Kanama bulguları			Kanama bulgularında artış süresi
Başvuruda	İzlemde	n (%)	
Grade 1 (n=26)	Grade 2	5 (19.2)	
	Grade 3	3 (%11.5)	Olgu 1: 40. gün Olgu 2: 3 - 12 ay Olgu 3: > 12 ay
	Grade 4	1 (%3.8)	3 – 12 ay
Grade 2 (n=40)	Grade 3	4 (%10)	Olgu 1: 3. gün Olgu 2: 4. gün Olgu 3: 9. gün Olgu 4: 3 -12 ay
	Grade 4	4 (%10)	Olgu 1: 4. gün Olgu 2: 35. gün Olgu 3: 4.ay Olgu 4: 3 - 12 ay
Grade 3 (n=32)	Grade 4	1 (%3.1)	3 – 12 ay

Başvuru ve izlem süreci değerlendiriliğinde toplam 50 (%45.9) hastada orta ve ağır dereceli (grade 3 ve grade 4) kanama görüldü. Bu hastaların 12'sinin (%24) başvuruda kanaması olup, sonradan devam etmedi. Yirmi beş (%50) hastanın başvuruda olup takipte de devam eden kanaması, 13 (%26) hastanın ise tanı anında olmayıp izlemde gelişen mukozal kanaması oldu. Yedi hastada ilk üç ayda, beş hastada 3-12 ay aralığında, 1 hastada ise 12 aydan sonraki izlem sürecinde yeni kanama bulguları gelişti. İzlemde yeni kanama bulguları gelişen bu hastaların 9'u kronik, 2'si persistan ve 2'si yeni tanı İTP idi.

Tanı sırasında olan ve izlemde gelişen kanama lokalizasyonuna bakıldığında 34 (%68) hastada burun kanaması, 19 (%38) hastada oral mukoza kanaması, üç (%6.0) hastada hematüri, bir (%2.0) hastada GİS kanaması, üç (%6.0) hastada anal

mukoza kanaması, iki (%4.0) hastada menoraji, iki (%4.0) hastada subkonjunktival kanama görüldü.

Major kanama (grade 4) görülen 11 vakanın 8'inde (%72.7) anemiye neden olan ve müdahale gerektiren burun kanaması, 2'sinde anemiye neden olan menoraji (%18.2) ve 1'inde (%9.1) ise alt GİS kanaması vardı. Hastaların hiç birinde intrakranial kanama görülmedi (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Aktif kanama olan hastalarda kanama lokalizasyonu ve zamanı

		n (%)
Aktif kanama (n=109)	Yok	59 (54.1)
	Var	50 (45.9)
Kanama zamanı (n=50)	Başvuruda olup devam etmeyen	12 (24)
	Başvuruda olup takipte devam eden	25 (50)
	İzlemde gelişen	13 (26)
Kanama lokalizasyonu (n=50)	Burun kanaması	34 (68)
	Oral mukoza kanaması	19 (38)
	Hematüri	3 (6.0)
	GİS kanaması	1 (2.0)
	Anal mukoza kanaması	3 (6.0)
	Menoraji	2 (4.0)
	Subkonjunktival kanama	2 (4.0)
	İntrakranial kanama	-
Major kanama (Grade 4) (n=11)	Ciddi burun kanaması	8 (72.7)
	GİS kanaması	1 (9.1)
	Menoraji	2 (18.2)

4.2.5. Laboratuvar Özellikler

➤ Birinci basamak laboratuvar incelemeler

Hastaların başvuru anında bakılan ortalama ve ortanca tam kan sayımı parametreleri Tablo 4.8’de verilmiştir.

Ortalama trombosit sayısı $13.799 \pm 17.028/\text{mm}^3$ (1000 ile $81.000/\text{mm}^3$ arasında), ortalama beyaz küre sayısı $8713 \pm 3018/\text{mm}^3$ (3500 ile $20.000/\text{mm}^3$ arasında), ortalama hemoglobin değeri 12.27 ± 1.39 gr/dl (8.1 ile 16.3 gr/dl) idi. Yirmi üç (%21.1) hastanın ortalama trombosit hacmi (MPV) anormal dağılımda olup, diğer 86 (%78.9) hastanın ortanca MPV değeri 8 fL (3.8 ila 16 fL arasında) idi.

Tablo4.8. Başvuru tam kan sayımı parametreleri

Tam kansayımı	N	Ort $\pm$ SS	Ortanca (Min - Maks)
Trombosit (/mm ³)	109	13.799 ± 17.028	6000 (1000-81.000)
Hemoglobin (gr/dl)	109	12.27 ± 1.39	12.5 (8.1-16.3)
Beyaz Küre (/mm ³)	109	8713 ± 3018	8200 (3500-20.000)
MCV (fl)	109	78.23 ± 5.37	78.6 (60.7-91)
RDW (%)	108	14.04 ± 1.85	13.6 (11-22.5)
MPV (fl)	86	8.25 ± 2.35	8 (3.8-16)

Başvuru trombosit sayılarına göre gruplandırıldığında vakaların 69’unda (%63.3) trombosit sayısı $<10.000/\text{mm}^3$, 17’sinde (%15.6) $10.000-19.000/\text{mm}^3$, 17’sinde (%15.6) $20.000-49.000/\text{mm}^3$, 6’sında (%5.5) $\geq 50.000-100.000/\text{mm}^3$ idi. Periferik yayma bulguları incelendiğinde 55 (%50.5) hastanın periferik yaymasında trombositler otomatik sayımla uyumlu olarak azalmış ve tekli iri trombosit, 49 (%45) hastanın yaymasında ise her alanda en az bir adet iri trombosit görüldü. Beş (%4.5) hastanın periferik yaymasında ise trombositler otomatik sayımla uyumlu olarak azalmış olarak görüldü ve iri trombosit görülmedi (Tablo 4.9).

Tablo4.9. Hastaların başvuru sırasında trombosit değerleri ve periferik yayma bulguları

	n=109 (%)
Trombosit/mm3	
• < 10.000	69 (63.3)
• 10.000-19.000	17 (15.6)
• 20.000-49.000	17 (15.6)
• ≥ 50.000	6 (5.5)
Periferik yayma bulguları	
• Nadir iri trombosit	55 (50.5)
• Her alanda iri trombosit	49 (45)
• İri trombosit yok	5 (4.5)

Hastaların başvuruda bakılan biyokimyasal tetkiklerde normallik saptanmadı. Biyokimyasal parametrelerin ortalama ve ortanca değerleri Tablo 4.10’da verilmiştir.

Tablo 4.10. Biyokimyasal parametreler

	N	Ort ± SS	Ortanca (Min - Maks)
ALT(U/L)	108	20.01 ± 12.36	16 (7-83)
AST(U/L)	108	31.24 ± 12.45	30 (11-74)
GGT (U/L)	106	12.33 ± 10.99	10 (2-112)
T.Bilirubin(mg/dl)	104	0.54 ± 0.33	0.45 (0.07-2.19)
D.Bilirubin(mg/dl)	104	0.14 ± 0.12	0.11 (0.02-1.00)
LDH (U/L)	106	315.50 ± 135.15	288 (127-861)
Ürik asit (mg/dl)	104	3.87 ± 1.09	3.7 (2-8.8)

109 hastadan 87’sinin kan grubu verilerine ulaşıldı. En sık görülen kan grubu A RH (+) olup, 40 (%46) hasta bu kan grubunda idi. B RH (-) kan grubunda olan hasta yoktu (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Hastaların kan grupları

Kan grupları	n=87(%)
O RH(+)	21 (24.1)
A RH (+)	40 (46)
B RH (+)	14 (16.1)
AB RH (+)	5 (5.7)
O RH (-)	1 (1.1)
A RH (-)	4 (4.6)
B RH (-)	-
AB RH (-)	2 (2.3)

Enfeksiyöz nedenlere yönelik yapılan tarama sonuçları Tablo 4.12’de gösterilmiştir.

Tablo 4.12. Hastaların viral marker sonuçları

Viral seroloji		n (%)
Anti HCV (n=92)	Negatif	92 (100)
	Pozitif	-
Anti HİV (n=90)	Negatif	90 (100)
	Pozitif	-
Anti HbS (n=95)	Negatif	29 (30.5)
	Pozitif	66 (69.5)
HbS.Ag(n=95)	Negatif	95 (100)
	Pozitif	-
Anti HAV İgM (n=53)	Negatif	53 (48.6)
	Pozitif	-
Anti HAV İgG (n=48)	Negatif	33 (68.8)
	Pozitif	15 (31.2)

➤ İkinci basamak laboratuvar incelemeler

Sekonder İTP ekartasyonu açısından immün yetmezlik ve otoimmün nedenlere yönelik yapılan tetkikler içerisinde hastalara immünglobulin düzeyleri, Direk Coomb's testi (DC), C3, C4, ANA, Anti ds DNA bakıldı (Tablo 4.13).

95 hastanın immünglobulin düzeylerine bakılmış olup, bu hastaların 9'unda (%9.5) IgA, 7'sinde (%7.4) IgM, 2'sinde (%2.1) IgG düzeyi yaşa göre normal sınırların altında olduğu tespit edildi. IgA düzeyi düşük saptanan dokuz hastadan biri selektif IgA eksikliği nedeniyle immünoloji bölümünde takipli idi. Diğer hastaların öyküsünde tekrarlayan enfeksiyon ve diğer immün yetmezlik düşündürür bulgular olmayıp, hipogamaglobulinemi nedeniyle yapılan immün tetkikler normal sonuçlandı ve hastalarda immün yetmezlik düşünülmedi.

109 hastanın 87'sinde (%79.8) DC testi bakılmış olup sadece bir hastada pozitiflik saptandı, anemisi olmayan hastanın kontrollerde DC testi negatif saptandı.

H.Pylori değerlendirmesi yapılan 18 hastadan 8'inde (%44.4) H. pylori pozitifliği saptandı. Beş hastada üre nefes testi, üç hastada ise serum H. pylori antikoru pozitif bulundu. Bu hastalardan sadece birine akut süreçte, izleminin 1. ayında uzun süredir epigastrik ağrı ve reflü semptomları olması nedeniyle tetkik yapılmıştı (Tablo 4.13).

Ayrıca kronik İTP'li çocuklar, orta dereceli trombositopenisi olan hastalar ve aynı zamanda tedavilere yanıt vermeyen hastalarda tip 2B Von Willebrand hastalığının ayırıcı tanısı açısından Von Willebrand Faktör antijeni (VWF Ag) ve Von Willebrand Faktör ristosetin kofaktör aktivitesi (VWF R Co) tetkikleri de istenmişti ve hepsinin sonuçları normaldi. C3, C4, VWF Ag ve VWF R Co ortalama ve ortanca değerleri Tablo 4.14'de verilmiştir.

Tablo 4.13. İkinci basamak laboratuvar incelemeler

	(n / bakılan hasta)	%
İgA düşüklüğü	9/95	9.5
İgG düşüklüğü	2/95	2.1
İgM düşüklüğü	7/95	7.4
ANA pozitifliği	17/80	21.3
Anti-ds DNA pozitifliği	0/79	-
DC pozitifliği	1/87	1.1
C3 düşüklüğü	1/12	8.3
C4 düşüklüğü	2/12	16.7
H.Pyloripozitifliği	8/18	44.4
Üre nefes testi	5/8	62.5
Serum H.Pylori antikor	3/8	37.5

Tablo 4.14. İkinci basamak laboratuvar incelemeler

	Ort ± SS	Ortanca (Min - Maks)
C3 (g/l) (n=12)	0.98 ± 0.36	1.01 (0.11-1.42)
C4 (g/l) (n=12)	0.19 ± 0.10	0.18 (0.01-0.40)
VWFAg (%) (n=20)	120.41 ± 50.14	113 (53.6-243)
VWFRCo (%) (n=15)	93.06 ± 26.46	86 (51.2-133.5)

Hastanemizde vakaların 28'ine (%25.7) akut dönemde kemik iliği aspirasyonu yapılmış olup, KiA yapılma nedenlerine bakıldığında, üç (%10.7) hastada hepatomegali, üç (%10.7) hastada bisitopeni olması, beş (%17.9) hastaya İViG tedavisine yanıtızsız olması, 11 (%39.3) hastaya steroid tedavisi planlanması, altı (%21.4) hastada ise orta derecede trombositopeni olması nedeniyle KiA yapıldı. KiA sonucunda tüm hastalarda, morfolojik değerlendirmede megakaryosit sayısı normal veya artmış olarak görüldü ve ek patolojik bulgu saptanmadı. Kemik iliği sitogenetik çalışmasında metafazlar sayısal ve yapısal olarak normal sonuçlandı (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Hastaların KiA nedenleri

KiA nedeni	n=28 (%)
• Steroid tedavisi öncesi	11 (39.3)
• Orta dereceli trombositopeni	6 (21.4)
• Bisitopeni veya lökositoz	5 (17.9)
• Organomegali	3 (10.7)
• Tedaviye yanıt vermeyen trombositopeni	3 (10.7)

4.3. HASTALARIN TEDAVİ ÖZELLİKLERİ

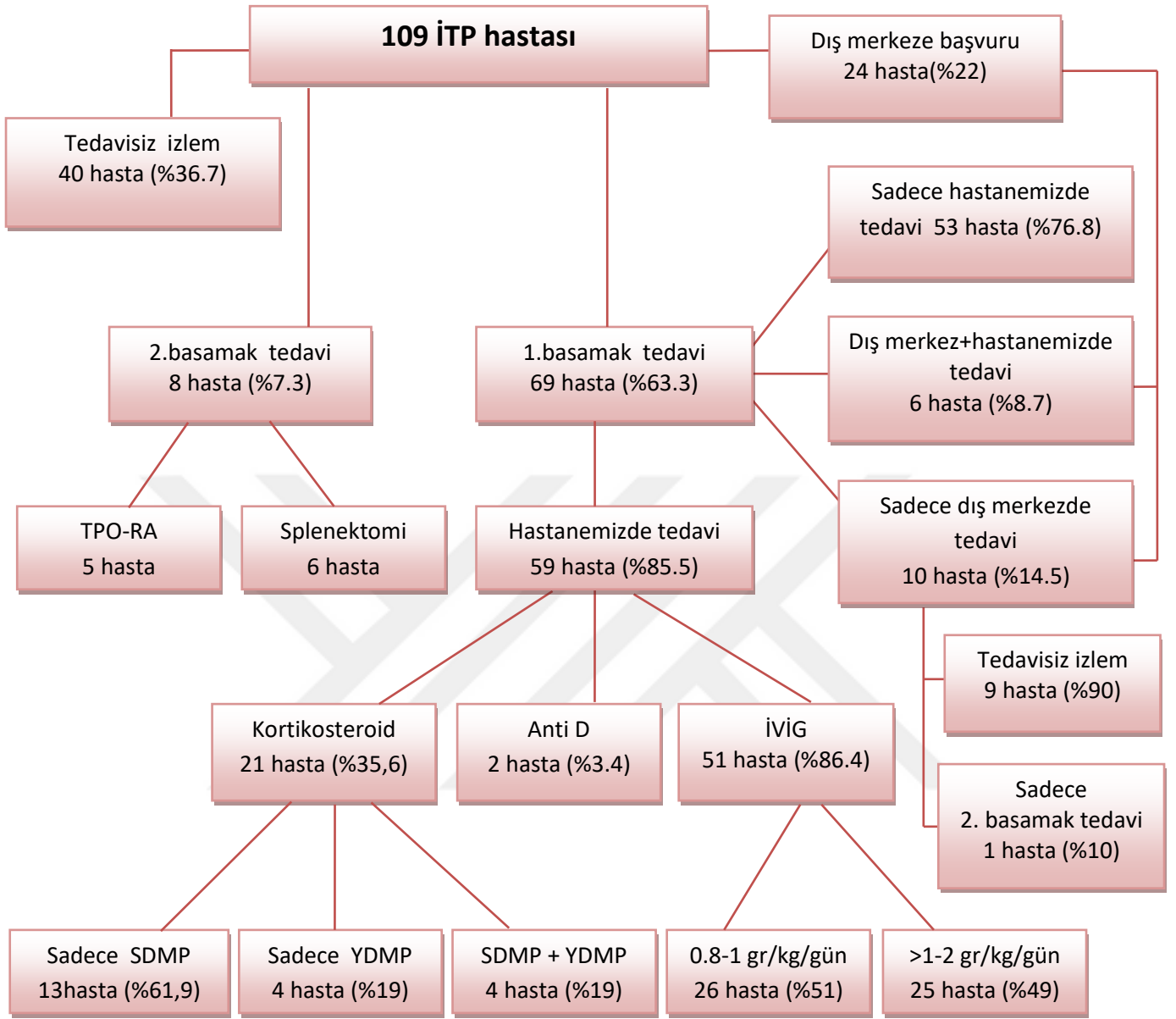
Hastaların 85'i hastanemizde tanı konulan, 24 tanesi ise dış merkezde tanı alıp daha sonra hastanemize başvurarak takibe alınan hastalardı. Hastaların tedavi özellikleri incelendiğinde, 109 hastanın 69'u (%63.3) medikal tedavi almış, 40 hasta ise tamamen tedavisiz izlenmişti. Tedavi alan hastaların 10'u (%14.5) dış merkezlerde 1.basamak tedavi aldıktan sonra tarafımıza başvurmuş olup, hastanemize başvuru sırasında yedi hasta akut, bir hasta persistan ve iki hasta kronik süreçte idi. Dış merkezde tedavi alıp sonradan hastanemize başvuran ve hastanemizde tedavisiz gözlem ile takip edilen bu hastalardan 3'ünde ilk üç ayda, 2'sinde 3-12 ay aralığında spontan remisyon görüldü. On ikinci aydan sonra trombositopenisi devam eden beş hastadan 1'inde izleminin 36.ayında spontan remisyon görüldü. Dış merkezde tekrarlayan dozlarda IVIg, SDMP, YDMP tedavileri alan, izleminin 11.yılında tarafımıza başvuran ve ağır trombositopenisi devam eden bir hastaya 2. basamak tedavi uygulandıktan sonra remisyon elde edildi. Kronik İTP ile takipli diğer üç hastanın tedavisiz gözlem ile takipleri devam etmektedir (Şekil 4.2).

Sadece dış merkezde tedavi alan bu hastaların 1.basamak tedavi özelliklerine ait gerekli bilgilere ulaşılamaması nedeniyle tedavi özellikleri çalışmamızda değerlendirilmedi. Aynı zamanda, hastanemizde tedavisiz gözlem ile takip edilmelerine rağmen daha önceden tedavi uygulanması nedeniyle tedavisiz izlenen hasta grubu değerlendirmelerine de dahil edilmedi.

4.3.1. Tedavi Nedenleri ve Tedavi Seçenekleri

Hastanemizde 1.basamak tedavi alan 59 hastanın tedavi özellikleri incelendiğinde 49 (%83.1) hastaya ağır trombositopeni ve/veya aktif kanama bulguları olması, küçük yaş, çok hareketli hasta olması nedeniyle tedavisiz gözlem yapılmadan, direkt tedavi verilmişti. Diğer 10 (%16.9) hastaya ise ilk aşamada tedavisiz izlem yapılmış, izlemde trombositopeninin derinleşmesi, aktif kanama bulgularının gelişmesi ve uzun süre tedavisiz izlenen hastalarda girişim gerekliliği nedeniyle izlemde tedavi kararı verilmişti. Tedavi nedenlerine baktığımızda, 33 (%55.9) hastaya aktifkanama, 45 (%76.3) hastaya ağır trombositopeni, altı (%10.2) hastaya girişim gerekliliği, iki (%3.4) hastaya yüksek enerjili travma sonrası, beş (%8.5) hastaya izlemde cilt kanama bulgularında artış olması nedeniyle ve 11 (%18.6) hastanın yaşının küçük olması ve hareketli olması göz önünde bulundurularak tedavi verilmişti (Tablo 4.16).

Birinci basamak tedavisi olarak 21 (%35.6) hastaya kortikosteroid tedavisi, 51 (%86.4) hastaya IVIg, iki hastaya anti D tedavisi verildi. Birinci basamak tedavide ilk seçenek olarak 47 (%79.7) hastaya IVIg, 12 (%20.3) hastaya ise kortikosteroid tercih edilmişti. Kortikosteroid tedavisi verilen 21 hastanın 13'ü (%61.9) sadece standart doz (SDMP) ve 4'ü (%19) sadece yüksek doz kortikosteroid (YDMP) tedavisi almıştı. Dört (%19) hastaya ise hem standart (SDMP), hem de yüksek doz kortikosteroid (YDMP) tedavisi verilmişti (Şekil 4.2) (Tablo 4.16).



Şekil 4.2. Hastaların tedavi özellikleri

Tablo 4.16. Hastaların tedavi özellikleri

		n (%)
Tedavi (n=109)	Almadı	40 (36.7)
	Aldı	69 (63.3)
1.basamak tedavi (n=109)	Hastanemizde	52 (47.7)
	Sadece dış merkezde	10 (9.2)
1.basamak/2.Basamak tedavi (n=109)	Sadece 1.basamak	59 (54.1)
	1.basamak + 2.basamak	7 (6.4)
	Sadece 2.basamak	1 (0.9)
Tedavi nedeni (n=59)	Kanama	33 (55.9)
	Trombositopeni (PLT ≤ 5000)	45 (76.3)
	Aktivitesi fazla olan hasta	11 (18.6)
	Girişim öncesi tedavi	6 (10.2)
	Travma sonrası	2 (3.4)
	Minör kanama bulgularında artış	5 (8.5)
Tedavi zamanı (n=59)	Tanıda	49 (83.1)
	İzlemde	10 (16.9)
	İzlemde tedavi zamanı (gün)	
	Ort ± SS	50.89 ± 58.92
	Ortanca (Min - Maks)	21 (5-180)
1.basamak tedavi (n=59)	Sadece IVIg	36 (61)
	Sadece kortikosteroid	9 (15.3)
	Kortikosteroid + IVIg	12 (20.3)
	Kortikosteroid + IVIg + Anti D	2 (3.4)
İlk seçenek tedavi (n=59)	Steroid	12 (20.3)
	İViG	47 (79.7)
Kortikosteroid dozu (n=21)	Standart doz	13 (61,9)
	Yüksek doz	4 (19)
	Standart + yüksek doz	4 (19)
İViG (total doz) (n=51)	0.8-1 gr/kg	26 (51)
	>1-2 gr/kg	25 (49)
2.basamak tedavi (n=7)	TPO –RA	4 (57.1)
	Splenektomi	6 (85.7)

4.3.2. Tedaviye Yanıt Özellikleri

Hastalara uygulanan tedavi protokolleri incelendiğinde, hastaların tedaviye başlarken ortalama trombosit değeri, tedaviye yanıt ve yanıtızlık durumları, yanıt alınan hastalarda tedaviye ilk yanıt ve pik yanıt günü, yükselmiş trombosit sayısı ve tedaviye alınan yanıt devamlılığı incelendi. Hastaların tedaviye yanıt özellikleri Tablo 4.17 ve Tablo 4.18’de verilmiştir.

Standart doz kortikosteroid tedavisi alan 17 hastanın tedaviye başlarken ortalama trombosit sayısı $9058 \pm 11.491/\text{mm}^3$ (1000 ile 42.000/ mm^3 arasında) olup, tedaviye yanıt alınan hastalarda ilk yanıt trombosit sayısı ortalaması $121.153 \pm 96.107/\text{mm}^3$ (41.000 ile 390.000/ mm^3 arasında), pik yanıt trombosit sayısı ortalaması $259.384 \pm 158.007/\text{mm}^3$ (45.000 ile 540.000/ mm^3 arasında) idi. Tedaviye ilk yanıt günü ortanca 5 gün (3 ile 18 gün arasında), pik yanıt günü ortanca 10 gün (7 ile 22 gün arasında) olduğu görüldü. Tedavi sonrası 10 (%58.8) hastada tedaviye tam yanıt, üç (%17.6) hastada ise parsiyel yanıt olduğu görüldü. Dört (%23.5) hastada tedaviye yanıt alınamadı. Tam yanıt ve parsiyel yanıt alınan 13 hastanın 4’ünde (%30.8) kalıcı yanıt oluştu, dokuz (%69.2) hastada ise yanıt kaybı oldu. Yanıt kaybı olan hastalarda geçici yanıt süresi ortalama 24.89 ± 12.48 gün (14 ile 50 gün arasında) olup, yedi (%77.8) hastada düşmüş trombosit sayısı $<30.000/\text{mm}^3$, iki (%22.2) hastada ise 30.000-100.000/ mm^3 aralığında idi.

Yüksek doz kortikosteroid tedavisi alan sekiz hastanın tedaviye başlarken ortalama trombosit sayısı $5500 \pm 5014/\text{mm}^3$ (1000 ile 17.000/ mm^3 arasında) olup, tedaviye yanıt alınan hastalarda ortalama ilk yanıt trombosit sayısı $94.142 \pm 63.344/\text{mm}^3$ (44.000 ile 192.000/ mm^3 arasında), ortalama pik yanıt trombosit sayısı $196.428 \pm 158.038/\text{mm}^3$ (44.000 ile 518.000/ mm^3 arasında) idi. Tedaviye ilk yanıt günü ortanca 4 gün (2 ile 7 gün arasında), pik yanıt günü ortanca 6 gün (4 ile 23 gün arasında) olduğu görüldü. Tedavi sonrası dört (%50) hastada tedaviye tam yanıt, bir (%12.5) hastada parsiyel yanıt olduğu görüldü. İki (%25) hastada ise tedavi sonrası trombosit sayısında kısa süreli yükselme olduğu görüldü, fakat tedaviye yanıt ve tam yanıt kriterlerini karşılamaması nedeniyle, bu hastalarda görülen trombosit yükselmesi tedavi yanıtı olarak değerlendirilmedi. Bir (%12.5) hastada tedaviye yanıt

alınamadı. Bu hastada tedavi sonrası trombosit sayısında hiç yükselme görülmedi. Tam yanıt ve parsiyel yanıt alınan beş hastanın 2'sinde (%40) kalıcı yanıt oluştu, üç (%60) hastada ise yanıt kaybı oldu. Trombosit sayısında kısa süreli yükselme ve yanıt kaybı olan hastalarda geçici yanıt süresi ortalama 23.00 ± 22.47 gün (6 ile 60 gün arasında) olup, 4 (%80) hastada düşmüş trombosit sayısı $<30.000/\text{mm}^3$, bir (%20) hastada ise $30.000 - 100.000/\text{mm}^3$ aralığında idi.

Intravenöz immünglobulin tedavisi, 51 hastaya verildi. 26 (%51) hastaya 0.8-1 gr/kg/gün dozunda, 25 (%49) hastaya ise $>1-2$ gr/kg/gün dozunda IVlg tedavisi verildi. Tedaviye başlarken ortalama trombosit sayısı $6254 \pm 9403/\text{mm}^3$ (1000 ile $55.000/\text{mm}^3$ arasında) olup, tedaviye yanıt alınan hastalarda ortalama ilk yanıt trombosit sayısı $109.130 \pm 118.187/\text{mm}^3$ (33.000 ile $734.000/\text{mm}^3$ arasında), ortalama pik yanıt trombosit sayısı $262.304 \pm 173.690/\text{mm}^3$ (40.000 ile $734.000/\text{mm}^3$ arasında) idi. Tedaviye ilk yanıt günü ortalaması 3.63 ± 1.89 gün (2 ile 10 gün arasında), pik yanıt günü ortalaması 6.39 ± 2.39 (2 ile 11 gün arasında) olduğu görüldü. Tedavi sonrası 36 (%70.6) hastada tedaviye tam yanıt, 8 (%15.7) hastada parsiyel yanıt olduğu görüldü. İki (%3.9) hastada tedavi sonrası trombosit sayısında kısa süreli yükselme olduğu görüldü, 5 (%9.8) hastada tedaviye hiç yanıt alınamadı. Tam yanıt ve parsiyel yanıt alınan 44 hastanın 22'sinde (%50) kalıcı yanıt oluştu, 22 (%50) hastada ise yanıt kaybı oldu. Trombosit sayısında kısa süreli yükselme ve yanıt kaybı olan hastalarda geçici yanıt süresi ortalama 17.79 ± 7.68 gün (6 ile 30 gün arasında) olup, 16 (%66.7) hastada düşmüş trombosit sayısı $<30.000/\text{mm}^3$, 8 (%33.3) hastada ise $30.000 - 100.000/\text{mm}^3$ aralığında idi.

Tablo 4.17. Hastaların tedaviye yanıt özellikleri

	Standart doz kortikosteroid (n=17)	Yüksek doz kortikosteroid (n=8)	iviG (n=51)
Başlangıç trombosit/mm³			
Ort ± SS	9058 ± 11.491	5500 ± 5014	6254 ± 9403
Ortanca (Min - Maks)	4000 (1000-42000)	3500 (1000-17000)	4000 (1000-55000)
İlk yanıt trombosit/mm³			
Ort ± SS	121.153 ± 96.107	94.142 ± 63.344	109.130 ± 118.187
Ortanca (Min - Maks)	84000 (41000-390000)	63000 (44000-192000)	80500 (33000-734000)
İlk yanıt günü			
Ort ± SS	6.92 ± 4.65	4.43 ± 1.72	3.63 ± 1.89
Ortanca (Min - Maks)	5 (3-18)	4 (2-7)	3 (2-10)
Pik yanıt trombosit/mm³			
Ort ± SS	259.384 ± 158.007	196.428 ± 158.038	262.304 ± 173.690
Ortanca (Min - Maks)	215000 (45000-540000)	176000 (44000-518000)	225000 (40000-734000)
Pikiyanıt günü			
Ort ± SS	11.92 ± 4.80	9.71 ± 7.27	6.39 ± 2.39
Ortanca (Min - Maks)	10 (7-22)	6 (4-23)	7 (2-11)
Parsiyel yanıt	3 (%17.6)	1 (%12.5)	8 (%15.7)
Tam yanıt	10 (%58.8)	4 (%50)	36 (%70.6)
Yanıtsız	4 (%23.5)	1 (%12.5)	5 (%9.8)
Kısa süreli yükselme	-	2 (25)	2 (3.9)
Kalıcı yanıt	4 (%30.8)	2 (%40)	22 (%50)
Yanıt/tam yanıt kaybı	9 (%69.2)	3 (%60)	22 (%50)
Yanıt kaybı Trombosit <30.000/mm³	7 (%77.8)	4 (%80)	16 (%66.7)
Yanıt kaybı Trombosit 30000- 100000/mm³	2 (%22.2)	1 (%20)	8 (%33.3)
Geçici yanıt süresi (gün)			
Ort ± SS	24.89 ± 12.48	23.00 ± 22.47	17.79 ± 7.68
Ortanca (Min - Maks)	22 (14-50)	14 (6-60)	15 (6-30)
Düşmüş trombosit/mm³			
Ort ± SS	20.777 ± 28.512	17.400 ± 27.880	30.083 ± 29.356
Ortanca (Min - Maks)	5000 (4000-80000)	4000 (3000-67000)	17000 (1000-99000)

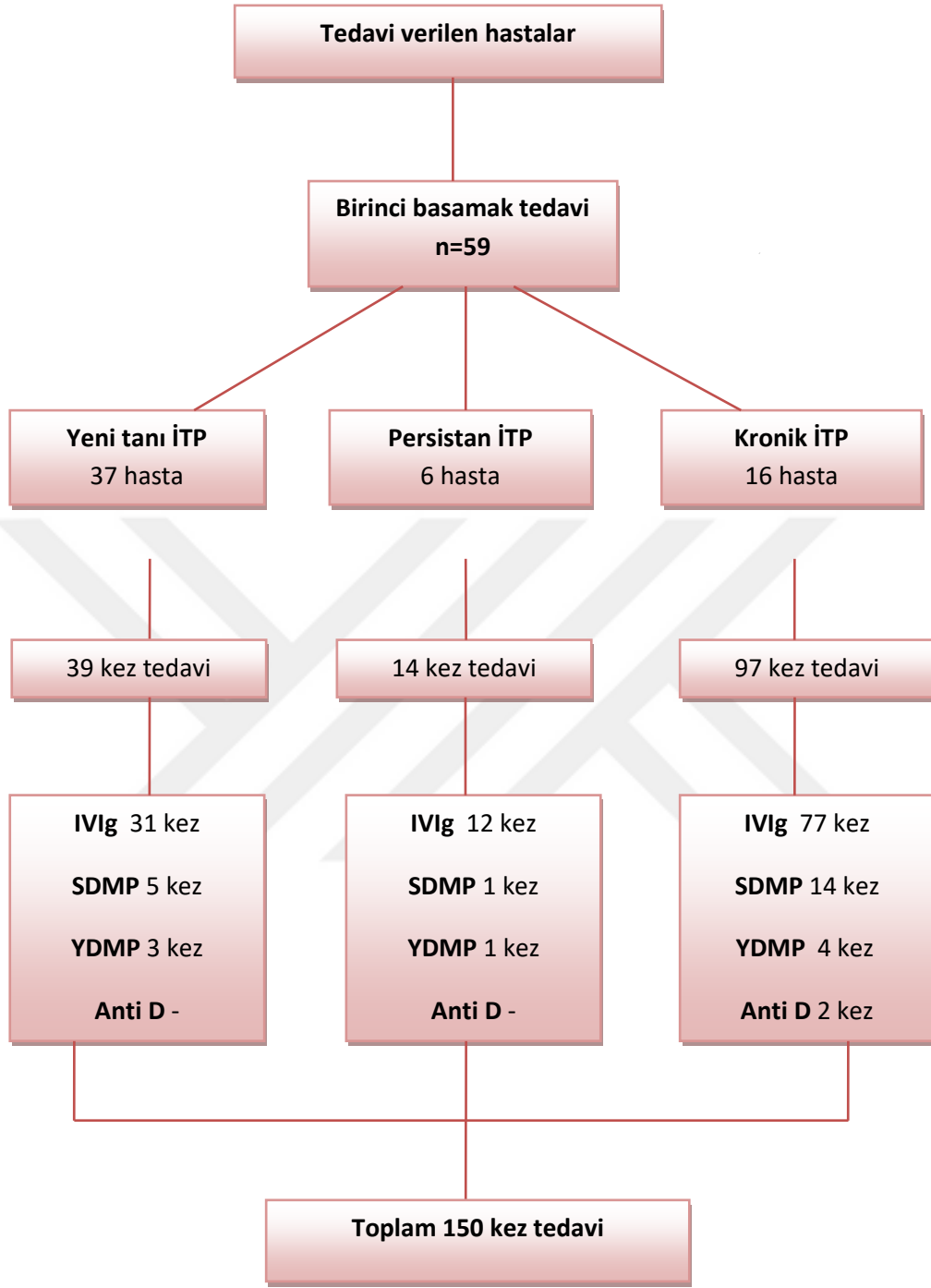
Tablo 4.18. Tedavi yanıtı olan hastalarda yanıt devamlılık durumu

				Yanıt devamlılığı	
Tedavi	Tedavilere yanıt veren hasta sayısı	Yanıt şekli	Sayı n (%)	Kalıcı yanıt n (%)	Yanıt kaybı n (%)
IVlg (n=51)	44	Tam yanıt	36 (81.8)	21 (58.3)	15 (41.7)
		Parsiyel yanıt	8 (18.2)	1 (12.5)	7 (87.5)
SDMP (n=17)	13	Tam yanıt	10 (76.9)	3 (30)	7 (70)
		Parsiyel yanıt	3 (23.1)	1 (33.3)	2 (66.7)
YDMP (n=8)	5	Tam yanıt	4 (80)	2 (50)	2 (50)
		Parsiyel yanıt	1 (20)	0 (0)	1 (100)

Toplam 59 hastaya hastanemizde 1.basamak tedavi uygulanmış olup bu hastalara ortalama 2.49 ± 3.54 , ortanca 1 kez (1 ile 16 arası), toplam 150 kez tedavi verilmişti. Verilen tedaviye göre bakıldığında 51 hastaya ortanca 1 kez (1 ile 16 arası), toplam 120 kez IVlg tedavisi, 17 hastaya ortanca 1 kez (1 ile 2 arası), toplam 20 kez SDMP tedavisi, 8 hastaya ortanca 1 kez, toplam 8 kez YDMP tedavisi verilmişti. Tedavi uygulanan hastalarda tedavi sayıları Şekil 4.3 ve Tablo 4.19'da gösterilmiştir.

Tablo 4.19. Tedavi uygulanan hastalarda tedavi sayısı

Tedavi	Hasta sayısı	Tedavi sayısı	
		Ort $\pm$ SS	Ortanca (Min – Maks)
Tüm tedaviler	59	2.49 ± 3.54	1(1-16)
IVlg	51	2.33 ± 3.50	1(1-16)
SDMP	17	1.29 ± 0.47	1(1-2)
YDMP	8	1.00 ± 0.00	1 (1-1)



Şekil 4.3. Hastaların tedavi özellikleri

4.4. HASTALARIN GENEL İZLEM DEĞERLENDİRMELERİ

Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama izlem süresi 31.87 ± 31.87 ay (6 ile 145 ay arası) idi. İlk tanıyı takiben trombosit sayısının $100.000/\text{mm}^3$ eşik seviyesinin altında kalma süresine göre hastalık fazına bakıldığında, 109 hastanın 65'i (%59.6) yeni tanı İTP, 13'ü (%11.9) persistan İTP, 31'i (%28.4) kronik İTP idi (Tablo 4.20) (Şekil 4.4).

Tablo 4.20. Hastalık fazı ve izlem süresi

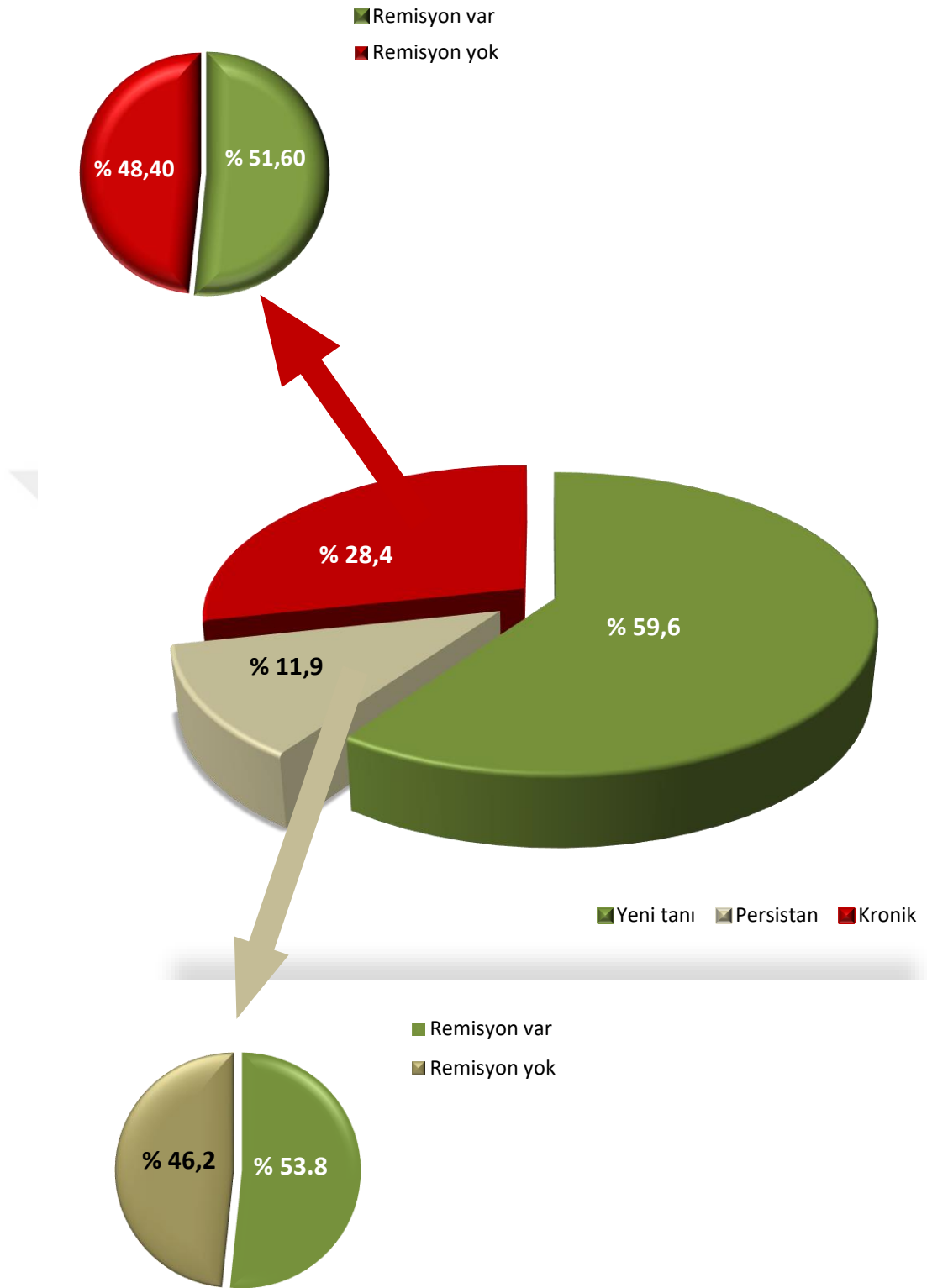
		İzlemde remisyon durumu	
İTP tipi (n=109)	n (%)	Trombosit $\geq 100.000/\text{mm}^3$	Trombosit $< 100.000/\text{mm}^3$
Yeni tanı	65 (59.6)	65	0
Persistan	13 (11.9)	7	6
Kronik	31 (28.4)	16	15

4.4.1. Yeni Tanı İTP'li Hastaların Değerlendirilmesi

Yeni tanı İTP'li 65 hasta değerlendirildiğinde hastaların tanı esnasında ortalama yaşı 4.41 yıl (0.33 - 15 yıl arası) idi. Yaş dağılımına bakıldığında hastalığın en sık görüldüğü yaş grubu $\geq 2 - < 10$ yaş olup, 42 hasta (%64.6) bu grupta idi. Hastaların demografik özellikleri Tablo 4.21'de gösterilmiştir.

Tablo 4.21. Yeni tanı İTP'li hastaların demografik özellikleri

Hastaların demografik özellikleri	n=65 (%)	
Cinsiyet	Kız çocuk	28 (43.1))
	Erkek çocuk	37 (56.9)
Tanı yaşı	≥ 3 ay - < 2 yaş	18 (27.7)
	$\geq 2 - < 10$ yaş	42 (64.6)
	≥ 10 yaş	5(7.7)
Tanı yaşı, yıl	Ortalama $\pm$ SS	4.66 ± 3.39
	Ortanca(Min - Maks)	4.41 (0.33-15)



Şekil 4.4. Hastalık fazına göre İTP tipi

4.4.1.1. Yeni Tanı İTP'li Hastaların Başvuru Nedenleri ve Başvuru Öncesi Öykülerinin Değerlendirilmesi

Hastaların 48'inde (%73.8) geçirilmiş enfeksiyon öyküsü, 2'sinde (%3.1) aşı yapılma öyküsü vardı.

Aşı yapılma öyküsü olan hastaların birinde Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak (MMR), birinde Difteri-Boğmaca-Tetanoz (DBT) aşı öyküsü vardı.

Hastaların yakınmaları incelendiğinde 64 (%98.5) hasta kanama yakınması ile, bir (%1.5) hasta başka yakınmalarla hastaneye başvuru sırasında tanı aldı. Hastaların başvuru öncesi özellikleri ve başvuru nedenleri Tablo 4.22'de gösterilmiştir.

4.4.1.2. Yeni Tanı İTP'li Hastaların Kanama Bulgularının Değerlendirilmesi

Hastaların kanama bulgularına bakıldığında tanı anında kanama semptomlarının şiddetine göre 14 (%21.5) hastada grade 1, 28 (%43.1) hastada grade 2, 20 (%30.8) hastada grade 3, üç (%4.6) hastada grade 4 kanama bulguları mevcut idi. İki hastada izlemde orta ve ağır dereceli yeni kanama bulguları gelişti (Tablo 4.23).

Tablo 4.22. Hastaların başvuru öncesi öykü ve başvuru nedenleri

		n (%)
Başvuru öncesi öykü (n=65)	Enfeksiyon	48 (73.8)
	Aşı	2 (3.1)
	İlaç kullanma	27 (41.5)
Enfeksiyon zamanı (n=48)	Tanıda	9 (13.8)
	3-14 gün önce	34 (52.3)
	14-30 gün önce	5 (7.7)
Yakınma (n=65)	Kanama	64 (98.5)
	Başka yakınma	1 (1.5)
Kanama yakınması (n=65)	Kutanöz kanama	63 (96.9)
	Mukozal kanama	15 (23.1)
	Kutanöz + mukozal kanama	21 (32.3)
Yakınma süresi (gün)		
Kutanöz kanama	Ortalama ± SS	5.87 ± 15.26
	Ortanca (Min - Maks)	3 (1-90)
Mukozal kanama	Ortalama ± SS	2.27 ± 1.58
	Ortanca (Min - Maks)	2 (1-7)

Tablo 4.23. Yeni tanı İTP'li hastaların kanama bulguları

Aktif kanama (n=65)	Yok		40 (61.5)	Kanama bulgularında artış süresi (gün)
	Var		25 (38.5)	
Başvuruda kanama şiddeti (n=65)	Grade 1		14 (21.5)	
	Grade 2		28 (43.1)	
	Grade 3		20 (30.8)	
	Grade 4		3 (4.6)	
İzlemde kanama şiddeti (n=42)	Grade 1	Grade 2	1 (2.4)	4
	Grade 2	Grade 3	1 (2.4)	3
	Grade 2	Grade 4	1 (2.4)	5

4.4.1.3. Yeni Tanı İTP'li Hastaların Laboratuvar Özellikleri

Tanı sırasındaki ortalama trombosit sayısı $10.323 \pm 13.016/\text{mm}^3$ (1000 ile 56000/ mm^3 arasında) idi. Başvuru trombosit sayılarına göre gruplandırıldığında 47 (%72.3) hastada trombosit sayısı $<10.000/\text{mm}^3$ olup ağır trombositopenisi vardı. Hastaların laboratuvar özellikleri Tablo 4.24'de verilmiştir.

Tablo 4.24.Yeni tanı İTP'li hastaların bazı laboratuvar özellikleri

Tanı trombosit/mm^3 (n=65)	Ort $\pm$ SS	10.323 $\pm$ 13.016
	Ortanca (Min - Maks)	5000 (1000-56000)
Tanı trombosit/mm^3 (n=65)	< 10000	47 (72.3)
	10000-19000	9 (13.8)
	20000-49000	7 (10.8)
	≥ 50000	2 (3.1)
PY bulguları (n=65)	Nadir iri trombosit	35 (53.8)
	Her alanda iri trombosit	26 (40)
	İri trombosit yok	4 (6.2)
Ig düzeyleri (n=53)		
İgA	Normal	48 (90.6)
	Düşük	5 (9.4)
İgM	Normal	51 (96.2)
	Düşük	2 (3.8)
İgG	Normal	52 (98.1)
	Düşük	1 (1.9)
ANA (n=40)	Negatif	34 (85)
	Pozitif	6 (15)
Anti - ds DNA (n=40)	Negatif	40 (100)
	Pozitif	-

4.4.1.4.Yeni Tanı İTP'li Hastaların Tedavi Özellikleri

Yeni tanı İTP'li 65 hastanın 40'ı (%61.5) tedavi almış olup, bu hastaların 37'sine (%92.5) hastanemizde, üç (%7.5) hastaya dış merkezde tedavi verilmişti. Hastanemizde tedavi alan 37 hastanın tedavi seçeneklerine bakıldığında IVIg tedavisi verilme oranı %83.8, steroid tedavisi verilme oranı ise %21.6 idi. Tedavi nedenleri ve diğer tedavi özellikleri Tablo 4.25'de verilmiştir.

Yeni tanı İTP'li 37 hastaya sadece IVIg veya steroid veya hem IVIg, hem de steroid olarak 39 kez tedavi verilmişti. Uygulanan 39 tedaviye yanıt özellikleri genel olarak değerlendirildiğinde hastalarda 31 (%79.5) tam yanıt, beş (%12.8) parsiyel yanıt görüldü ve üçünde (%7.7) tedaviye yanıt alınamadı. Tedavi yanıtı olan hastalarda 28 (%77.8) kalıcı yanıt, sekiz (%22.2) yanıt kaybı oldu.

Tedavi yanıtı ilaçlara göre değerlendirildiğinde *IVIg tedavisi* verilen 31 hastanın 4'ünde (%12.9) parsiyel yanıt, 25'inde (%80.6) tam yanıt görüldü ve iki (%6.5) hastada tedaviye yanıt alınamadı. Parsiyel/tam yanıt alınan 29 hastanın 22'sinde (%75.9) kalıcı yanıt oluştu, yedi (%24.1) hastada ise ortalama 14 günde (14- ile 22 gün arasında) yanıt kaybı oldu (Tablo 4.26).

Standart doz metilprednizolon tedavisi (SDMP) verilen beş hastanın 3'ünde tam yanıt, 1'inde parsiyel yanıt görüldü ve bir hastada tedaviye yanıt alınamadı. SDMP tedavisine yanıt alınan dört hastada kalıcı yanıt oluştu, yanıt kaybı görülmedi. *Yüksek doz metilprednizolon tedavisi (YDMP)* verilen hastaların üçünde de tam yanıt oluştu. YDMP tedavisine yanıt alınan üç hastanın ikisinde kalıcı yanıt oluştu, bir hastada ise yanıt kaybı oldu.

Tablo 4.25. Yeni tanı İTP'li hastaların tedavi özellikleri

		n (%)
Tedavi (n=65)	Almadı	25 (38.5)
	Aldı	40 (61.5)
Tedavi yeri (n=40)	Hastanemiz	37 (92.5)
	Dış merkez	3 (7.5)
Tedavi nedeni (n=37)	Kanama	18 (48.6)
	Trombositopeni (PLT ≤ 5000)	30 (81.1)
	Aktivitesi fazla hasta	10 (27)
	Girişim öncesi tedavi	-
	Travma sonrası	-
	Minör kanama bulgularında artış	1 (2.7)
Tedavi zamanı (n=37)	Tanıda	35 (94.6)
	İzlemde	2(5.4)
	İzlemde tedavi verilme zamanı	
	Olgu 1: 5.Gün Olgu 2: 17. Gün	
Tedavi (n=37)	Sadece kortikosteroid	6 (16.2)
	Sadece IVlg	29 (78.4)
	Kortikosteroid + IVlg	2 (5.4)
	Anti D	-
İlk seçenek tedavi (n=37)	Kortikosteroid	6 (16.2)
	IVlg	31 (83.8)
Kortikosteroid dozu (n=8)	Standart doz	5 (62.5)
	Yüksek doz	3 (37.5)

Tablo 4.26. Yeni tanı İTP'li hastalarda IVlg tedavisine yanıt özellikleri

IVlg (n=31)	Ort ± SS	Ortanca (Min - Maks)
İlk yanıt günü (n=29)	4.00 ± 2.25	3 (2-10)
İlk yanıt trombosit/mm3 (n=29)	119.241 ± 144.307	72.000 (33.000-734.000)
Pik yanıt günü (n=29)	7.00 ± 2.37	7 (2-11)
Pik yanıt trombosit/mm3 (n=29)	297.896 ± 187.549	277.000 (40.000-734.000)
İlk yanıt günü(n =29)	4.00 ± 2.25	3 (2-10)
Parsiyel yanıt	4/31 (%12.9)	
Tam yanıt	25/31 (%80.6)	
Yanıtsız	2/31 (%6.5)	
Kalıcı yanıt	22/31 (%75.9)	
Yanıt/tam yanıt kaybı	7/31 (%24.1)	
Geçici yanıt süresi (gün) (n=7)	17.00 ± 3.87	14 (14-22)

4.4.1.5. Yeni Tanı İTP'li Hastaların Remisyon Özellikleri

İlk üç ayda remisiyona giren 65 hastanın ortalama remisyon zamanı 42.34 ± 18.54 gün, ortanca 40 gün (7-85 gün arası) idi. Altmış hastada trombosit sayısı $\geq 150.000/\text{mm}^3$ ilk üç ayda çıkmış olup, beş hastada ise ortanca 4 ayda (4-6 ay arası) trombosit sayısı $\geq 150.000/\text{mm}^3$ çıktı (Tablo 4.27).

Tablo 4.27. Yeni tanı İTP hastalarının remisyon özellikleri

Remisyon zamanı	Ort $\pm$ SS	Ortanca (Min - Maks)
Trombosit $\geq 100.000/\text{mm}^3$ (gün) (65)	42.34 ± 18.54	40 (7-85)
Trombosit $\geq 150.000/\text{mm}^3$		
İlk 3 ayda (gün) (n=60)	47.21 ± 17.96	43.5 (17-89)
> 3 ay (ay) (n=5)	4.60 ± 0.89	4 (4-6)

4.5. YENİ TANI, PERSİSTAN VE KRONİK İTP'li HASTALARIN KARŞILAŞTIRILMASI

İlk üç ayda remisiyona giren yani yeni tanı 65 hasta ve persistan İTP sürecinde remisiyona giren 7 hasta (Grup 1) yani toplam 72 hasta ile kronik İTP olan 31 hastanın (Grup 2) bazı özellikleri karşılaştırıldı. Grup 1 dahilindeki hastaların tanı yaşı ortalaması 4.85 ± 3.50 yıl (0.33 ile 15.00 yıl arası), grup 2 hastalarında ise 8.37 ± 4.67 yıl (1.16 ile 14.41 yıl arası) saptandı. Grup 2 hastalarında tanı yaşı ortalaması, grup 1'e göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p < 0.001$) (Tablo 4.28). Hastalar, tanı yaşları ≤ 2 yaş, 2-10 yaş ve > 10 yaş olarak gruplara ayrıldığında, ≤ 2 yaş hastalarda kronikleşme oranlarının daha az olduğu görüldü. > 10 yaş hastalarda ise kronikleşme oranları fazla bulundu ve gruplar arasında kronikleşme farkı istatistiksel açıdan anlamlı saptandı ($p < 0.001$) (Tablo 4.29).

Cinsiyet dağılımına bakıldığında kronikleşen hastaların (n=31) 17'si (%54.8) kız, 14'ü (%45.2) erkek çocuktü ve grup 1'deki hastalar ile karşılaştırıldığında cinsiyetin kronikleşme üzerine etkisi olmadığı görülmüştür ($p > 0.05$) (Tablo 4.29).

Grup 1 dahilindeki hastaların 52'sinde (%72.2), grup 2 dahilindeki hastaların ise 12'sinde (%38.7) geçirilmiş enfeksiyon öyküsü vardı. Kronik İTP hastalarında geçirilmiş enfeksiyon öyküsü oranı kronikleşmeyen hastalara göre anlamlı düzeyde düşük saptandı ($p=0.001$) (Tablo 4.29).

Başvuru şikayetlerine bakıldığında grup 1 hastalarında kanama yakınması ile başvurma oranı grup 2 dahilindeki hastalara göre anlamlı düzeyde fazla bulundu ($p<0.001$). Kutanöz kanama yakınması olan grup 1 hastalarında yakınma süresi ortanca 3 gün (1 ile 90 gün arası), grup 2'de ise bu süre 7 gün (1-60 gün arası) olarak bulundu. Grup 2 hastalarında kutanöz kanama yakınma süreleri grup 1'deki hastalara göre anlamlı düzeyde fazla saptandı ($p<0.001$). Mukozal kanama yakınması olan hastalarda ise süre bakımından gruplar arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). Kanama yakınması ile başvuran hastalarda başvuru sırasındaki kanama şiddeti açısından 2 grup arasında fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 4.28).

Tablo 4.28. Tanı yaşı, şikayet süresi ve tanı trombosit değerleri ile kronikleşme ilişkisi

	Grup 1 (n=72)		Grup 2 (n=31)		p
	Ort $\pm$ SS	Ortanca (Min - Maks)	Ort $\pm$ SS	Ortanca (Min - maks)	
Tanı yaşı (yıl)	4.85 $\pm$ 3.50	4.41 (0.33-15.00)	8.37 $\pm$ 4.67	6.5 (1.16-17.41)	<0.001
Şikayet süresi (gün)					
Kutanöz kanama (n=67)	5.37 $\pm$ 11.37	3 (1-90)	14.76 $\pm$ 17.24	7 (1-60)	<0.001
Mukozal kanama (n=16)	4.94 $\pm$ 10.79	2 (1-45)	3.75 $\pm$ 2.76	2.5 (1-7)	0.452
Tanıda Trombosit (/mm ³)	9.784 $\pm$ 12.501	4500 (1000-56.000)	23.277 $\pm$ 22.983	12000 (2000-81.000)	<0.001

Grup 1 dahilindeki hastalarda başvurudaki trombosit sayısı ortalama 9.784 $\pm$ 12.501/mm³, ortanca 4500/mm³ (1000 ile 56.000/mm³ arasında), grup 2'de ise ortalama 23.277 $\pm$ 22.983/mm³, ortanca 12.000/mm³ (2000 ile 81.000/mm³

arasında) bulundu. Grup 2 dahilindeki olguların başvuru trombosit sayısının diğer gruba göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü ($p<0.001$) (Tablo 4.28).

Başvurudaki trombosit sayılarına göre hastalar $<10.000/\text{mm}^3$, $10.000-19.000/\text{mm}^3$, $20.000-49.000/\text{mm}^3$, $\geq 50.000/\text{mm}^3$ olarak gruplandırıldığında, trombosit sayısı $<10.000/\text{mm}^3$ olan hastalarda kronikleşmenin az olduğu görüldü. Trombosit sayısı $\geq 20.000/\text{mm}^3$ olan hastalarda kronikleşme oranları fazla bulundu ve gruplar arasında kronikleşme farkı istatistiksel açıdan anlamlı saptandı ($p=0.007$)(Tablo 4.30).

Antinukleer antikor düzeyine bakılan 80 hastanın, 17'sinde (%21.3) ANA pozitif bulundu. Bu hastaların 8'i (%47.1) kronik, 3'ü (%17.6) persistan, 6'sı (%35.3) akut seyir göstermişti. ANA pozitifliğinin kronikleşme ile ilişkisi incelendiğinde istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.30).

Tablo 4.29. Hastaların cinsiyet, yaş grupları, başvuru öncesi öykü, şikayet ve kanama bulgularının kronikleşme ile ilişkisi

	Grup 1 (n=72)		Grup 2 (n=31)		P
	N	%	N	%	
Cinsiyet					
Kız	33	45.8	17	54.8	0.402
Erkek	39	54.2	14	45.2	
Yaş grupları					
3ay - 2 yaş	19	26.4	1	3.2	<0.001
2yaş - 10yaş	46	63.9	18	58.1	
≥10 yaş	7	9.7	12	38.7	
Geçirilmiş enfeksiyon					
Yok	20	27.8	19	61.3	0.001
Var	52	72.2	12	38.7	
İlaç kullanım öyküsü					
Yok	43	59.7	25	80.6	0.040
Var	29	40.3	6	19.4	
Başvuru şikayeti					
Kanama	71	98.6	23	74.2	<0.001
Başka yakınma	1	1.4	8	25.8	
Başvuruda kanama şiddeti					
Grade 1	15	20.8	8	32	0.265
Grade 2	32	44.4	6	24	
Grade 3	21	29.2	10	40	
Grade 4	4	5.6	1	4	

Tablo 4.30. Hastaların laboratuvar parametrelerinin kronikleşme ile ilişkisi

	Grup 1 (n=78)		Grup 2 (n=31)		P
	N	%	N	%	
Tanı trombosit/mm3					
<10.000	53	73.6	13	41.9	0.007
10.000-19.000	10	13.9	6	19.4	
20.000-49.000	7	9.7	8	25.8	
≥50.000	2	2.8	4	12.9	
ANA					
Negatif	37	84.1	22	73.3	0.258
Pozitif	7	15.9	8	26.7	
İmmünglobulin değerleri					
IgA					
Normal	53	91.4	28	90.3	1.000
Düşük	5	8.6	3	9.7	
IgM					
Normal	56	96.6	27	87.1	0.177
Düşük	2	3.4	4	12.9	
IgG					
Normal	57	98.3	30	96.8	1.000
Düşük	1	1.7	1	3.2	

4.6. KRONİK İTP'Lİ HASTALARIN TEDAVİ VE REMİSYON ÖZELLİKLERİ

Kronik İTP'li hastalar ayrıca değerlendirildiğinde, kronik İTP ile takipli 31 hastanın ortalama izlem süresi 62.65 ± 41.27 ay (13 ile 145 ay arasında) idi.

Hastanemize akut süreçte başvurup kronikleşen hastalar ve dış merkezden kronik süreçte başvuran iki hasta ile birlikte toplam 31 kronik İTP hastasının tedavi durumları incelendiğinde 14 (%45.2) hastaya hiç medikal tedavi verilmemişti. Tedavi verilen kronik İTP'li 17 (%54.8) hastanın 11'ne sadece 1.basamak tedavi, 7'sine 2. basamak tedavi uygulanmıştı.

Kronik İTP hastalarında birinci basamak tedavi:

Birinci basamak tedavi verilen 16 hastaya toplam 97 kez tedavi verilmişti. Bu tedavilerin dağılımına bakıldığında, 16 hastaya ortalama 5.87 ± 5.33 , ortanca 4 kez (1 ile 16 arası), toplam 77 kez IVIg, 10 hastaya ortalama 1.40 ± 0.52 , ortanca 1 kez (1 ile 2 arası), toplam 14 kez SDMP, dört hastaya ortanca 1 kez olmakla toplam dört kez YDMP tedavisi verilmişti. Anti D tedavisi sadece iki hastaya verilmişti (Tablo 4.31). Bu hastaların tedaviye yanıt özellikleri Tablo 4.32’de gösterilmiştir.

Tablo 4.31. Tedavi uygulanan kronik İTP’li hastalarda 1. Basamak tedavidağılımı

Tedavi	Kronik İTP’li hasta sayısı	Tedavi sayısı	
		Ort $\pm$ SS	Ortanca (Min - Maks)
Tüm tedaviler	16	5.87 ± 5.33	4 (1-16)
IVIg	16	4.81 ± 5.42	2 (1-16)
SDMP*	10	1.40 ± 0.52	1(1-2)
YDMP**	4	1.00 ± 0.00	1 (1-1)

* Standart doz metilprednizolon

** Yüksek doz metilprednizolon

Tablo 4.32. Birinci basamak tedavi uygulanan kronik İTP hastalarında tedaviye yanıt oranları

Tedavi	Tedavi yanıtı	Yanıt durumu		
		Hasta sayı	Ort $\pm$ SS	Ortanca (Min - Maks)
IVIg	Tam yanıt	6	$4,33 \pm 5,08$	2 (1-14)
	Parsiyel yanıt	3	$8,67 \pm 7,02$	8 (2-16)
	Yanıtsız	3	2 ± 1	2 (1-3)
	Kısa süreli yükselme	5	$3,60 \pm 3,57$	1(1-8)
SDMP	Tam yanıt	7	$1,28 \pm 0,48$	1 (1-2)
	Parsiyel yanıt	2	$1,00 \pm 0.00$	1 (1-1)
	Yanıtsız	2	$1,50 \pm 0.70$	1 (1-2)
YDMP	Tam yanıt	1	1	1
	Parsiyel yanıt	1	$1,00 \pm 0.00$	1 (1-1)
	Yanıtsız	1	$1,00 \pm 0.00$	1 (1-1)
	Kısa süreli yükselme	1	$1,00 \pm 0.00$	1 (1-1)

İkinci basamak tedavi:

Birinci basamak tedaviye rağmen ağır trombositopenisi devam eden ve bu nedenle sık tekrarlayan kanama atakları olan yedi kronik İT'li hastaya ve persistan süreçte olan bir hastaya 2.basamak tedavi protokolleri uygulandı.

İkinci basamak tedavi verilen hastalardan 1'i persistan İTP ile takipli olup, tekrarlayan IVlg ve kortikosteroid tedavilerine kısa süreli yanıt sonrası yanıt kaybı gelişmesi, ağır trombositopeni, kanama bulguları ve küçük yaşta olması nedeniyle izleminin 6.ayındaTPO-RA tedavisi başlandı.

Kronik İTP ile takipli hastaların 4'üne (%12.9) TPO-RA tedavisi verildi. TPO-RA tedavisi verilen hastaların üçü de dahil olmakla toplam altı (%19.4) hastaya splenektomi yapıldı (Tablo 4.34).

Hastanemizde sadece 2. basamak tedavi uygulanan bir hasta, 11 yıl dış merkezde tekrarlayan dozlarda IVlg, steroid, anti D tedavisi alarak takipli olup, sonradan tarafımıza başvurmuş, ağır trombositopenisinin devam etmesi ve demir eksikliği anemisine neden olan menorajisinin olması nedeniyle splenektomi planlanmış, splenektomi öncesi aşılarının uygulanması sürecinde köprü tedavisi olarak TPO-RA tedavisi verilip, hastalığının 130. ayında splenektomi yapılmıştı.

İkinci basamak tedavi uygulanan hastaların tedavi özellikleri Tablo 4.33'de gösterilmiştir.

Splenektomi uygulanan altı (%19.4) hastanın tanıdan splenektomiye kadar geçen izlem süresi ortalama 50.50 ± 39.74 ay (21 ile 130 ay arasında) idi (Tablo 4.33). Bir hastaya izleminin 21.ayında, iki hastaya 36.ayında, iki hastaya 48.ayında, bir hastaya 130.ayında splenektomi yapılmıştı. Splenektomi yapılan tüm hastalarda yanıt görüldü.

Tablo 4.33. TPO-RA tedavisi verilen hastaların özellikleri

	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3	Olgu 4	Olgu 5
Hastalık evresi	Kronik	Kronik	Kronik	Kronik	Persistan
İzlemde TPO - RA başlama zamanı (ay)	30	127	14	17	6
TPO-RA İlk doz (mg/gün)	50	50	50	25	25
TPO - RA Maks doz (mg/gün)	75	75	75	50	62.5
TPO – RA yanıt	var	var	yok	var	yok
İlk yanıt zamanı (gün)	30	14	-	40	-
Yanıt sürekliliği	Dalgalı seyir	yok	-	Dalgalı seyir	-
Kullanım süresi (ay)	12	2,5	7	5 (devam)	6 (devam)
Splenektomi durumu	var	var	var	yok	Yok
İzlemde splenektomi zamanı (ay)	42	130	21	-	-
Splenektomiye yanıt	Remisyon	Remisyon	Remisyon	-	-

Kronik İTP hastalarının remisyon durumlarına bakıldığında toplam 16 hastada(%51.6) remisyon görüldü. On (%32.2) hastada izlemde spontan remisyon görüldü ve 6 (%19.4) hastada splenektomi sonrası remisyon elde edildi. Ayrıca remisyon görülen hastaların 7'si tedavisiz izlem ile takip edilmişti. Remisyon görülen tüm hastaların remisyon zamanı ortalama 14 ay (13 ile 130 ay arasında) idi. Splenektomi yapılmadan spontan remisyona giren kronik İTP ile takipli on hastada remisyon zamanı ortalama 31 ay (13 ile 78 ay arasında) idi. On üç (%41.9) hastada trombosit sayısı $150.000/\text{mm}^3$ üzerine yükseldi, üç (%9.7) hastada ise $100.000\text{--}150.000/\text{mm}^3$ aralığında seyretti. 15 hastada trombositopeni devam etdi ve remisyon olmayan bu olguların 5'inde (%16) trombosit sayısı $<50.000/\text{mm}^3$, 10'unda (%32.3) $50.000\text{--}100.000/\text{mm}^3$ aralığında seyretti (Tablo 4.34).

Hastaların ortalama ve ortalama izlem süresi, remisyon zamanı ve splenektomi uygulanan hastalarda splenektomi zamanı Tablo 4.35'de verilmiştir.

Tablo 4.34. Kronik İTP hastalarında splenektomi ve spontan remisyon özellikleri

		n (%)	
Kronik İTP(n=31)	Tedavisiz gözlem	14 (45.2)	
	Sadece birinci basamak tedavi	10 (32.2)	
	1.basamak +2. basamak tedavi	6 (19.4)	
	Sadece 2.basamaktedavi	1 (3.2)	
	İkinci basamak tedavi	TPO-RA + splenektomi	3(9.7)
		Sadece TPO-RA	1 (3.2)
		Sadece splenektomi	3 (9.7)
	Spontan remisyon	16 (51.6)	
Remisyon yok	15 (48.4)		
İzlemdeTrombosit sayısı /mm ³ (n=31)	< 50.000	5 (16.1)	
	50.000– 100.000	10 (32.3)	
	100.000 - 150.000	3 (9.7)	
	> 150.000	13 (41.9)	

Tablo 4.35. Kronik İTP'li hastaların izlem süresi, remisyon ve splenektomi zamanı

İzlem süresi (ay) (n=31)	Ortalama ± SS	62.65 ± 41.27
	Ortanca (Min - Maks)	54 (13-145)
Genel remisyon zamanı (ay) (n=16)	Ortalama ± SS	37.44 ± 29.82
	Ortanca (Min - Maks)	34 (13-130)
Splenektomi zamanı (ay) (n=6)	Ortalama ± SS	50.50 ± 39.74
	Ortanca (Min - Maks)	36.5 (21-130)

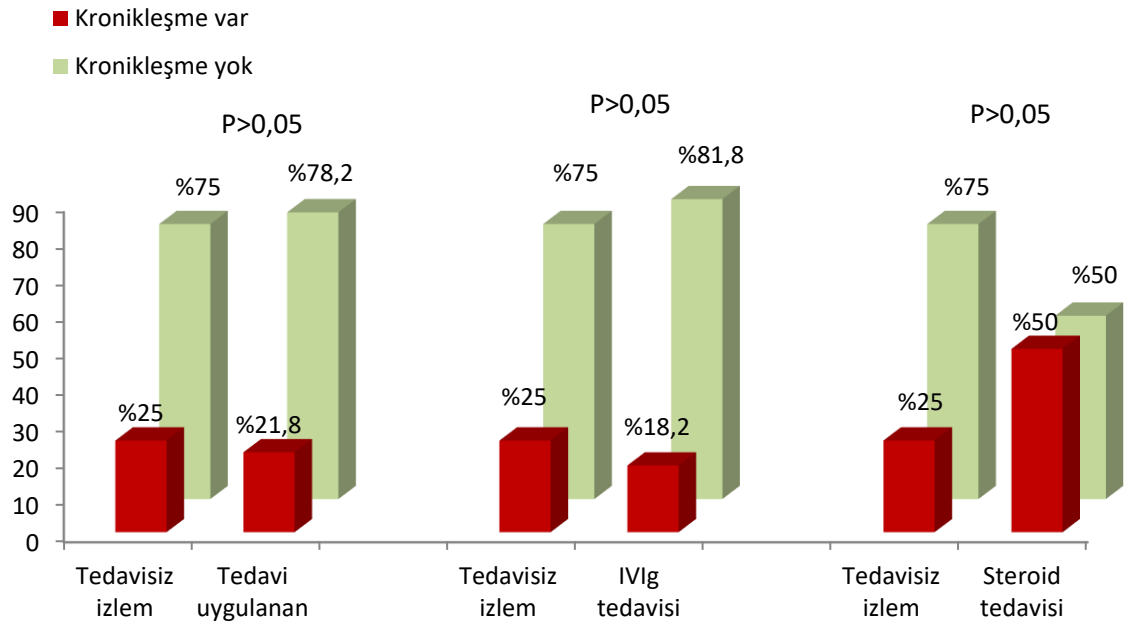
4.6.1. Tedavi Şekli ile Kronikleşme İlişkisi

Tedavisiz gözlem ile takip edilen ve tanıdan itibaren ilk altı ayda tedavi verilen hastaların kronikleşme durumu incelendiğinde, iki grupta kronikleşme açısından fark saptanmadı ($p>0.05$). IVIg tedavisi alan hastaların %18.2'sinde, tedavisiz gözlem ile takip edilen hastaların ise %25'inde kronikleşme vardı ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı Kortikosteroid tedavisi alan hastaların

%50'sinde, tedavisiz gözlem ile takip edilen hastaların %25'inde kronikleşme saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 4.36).

Tablo 4.36. Hastaların aldığı tedavinin kronikleşme ile ilişkisi

	Kronikleşme yok n %		Kronikleşme var n %		P
Tedavisiz izlem (n=40)	30	75	10	25	0.447
IVIg tedavisi (n=44)	36	81.8	8	18.2	
Tedavisiz izlem (n=40)	30	75	10	25	0.053
Steroid tedavisi (n=20)	10	50	10	50	
Tedavisiz izlem (n=40)	30	75	10	25	0.717
Tedavi alan hastalar (n=55)	43	78.2	12	21.8	



Şekil 4.5. Tedavi uygulanan ve tedavisiz izlem grubunda kronikleşme durumu

4.7. TEDAVİ UYGULANAN VE TEDAVİSİZ GÖZLEM YAPILAN HASTA GRUPLARININ KARŞILAŞTIRMASI

Tedavi verilen hastalar (Grup 1) (n=59) ve sadece tedavisiz gözlem ile takip edilen hastaların (Grup 2) (n=40) tanıyaşı, başvuru şikayetleri, tanıdaki trombosit değerleri, aktif kanama bulguları ve remisyon özellikleri karşılaştırıldı.

Grup 1 dahilindeki hastaların başvuru trombosit değerleri grup 2'deki hastalara göre anlamlı düzeyde düşük saptandı ($p<0.001$) (Tablo 4.37).

Tablo 4.37. Tedavi alan hasta grubu ve tedavisiz gözlem yapılan hasta grubunun tanı yaşı ve trombosit değerlerinin karşılaştırılması

	Grup 1 (n=59)		Grup 2 (n=40)		p
	Ort $\pm$ SS	Ortanca (Min - Maks)	Ort $\pm$ SS	Ortanca (Min - Maks)	
Tanıyaşı	5.77 $\pm$ 4.19	4.75 (0.33-16.58)	6.39 $\pm$ 4.71	5.25 (0.41-17.41)	0.568
Tanıda Trombosit (/mm ³)	6983 $\pm$ 7994	4000 (1000-47000)	24.600 $\pm$ 21.752	16500 (2000-81000)	<0.001

Gruplar arasında yaş grupları, başvuru şikayetleri arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p>0.05$). Tedavi verilen 59 hastanın 54'ü (%93.1), tedavisiz gözlem ile takip edilen 40 hastanın 34'ü (%85) farklı derecelerde kanama bulguları ile başvurmuştu ve gruplar arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). Aktif kanama oranları grup 1 hastalarında anlamlı düzeyde yüksek bulundu ve esas tedavi verilme nedenlerinden biri idi ($p<0.001$) (bakınız Tablo 4.38).

İki grup arasında remisyon ve remisyon zamanı oranları benzer bulundu ($p>0.05$) (Tablo 4.38).

Tablo 4.38. Tedavi alan hasta grubu ve tedavisiz gözlem yapılan hasta grubunun bazı özelliklerinin karşılaştırılması

	Grup 1 (n=59)		Grup 2 (n=40)		P
	N	%	N	%	
Yaş grupları					
3ay - 2 yaş	11	18.6	9	2.5	0.893
2yaş - 10yaş	36	61	23	57.5	
≥10 yaş	12	20.3	8	20	
Başvuru şikayeti					
Kanama yakınması	54	93.1	34	85	0.193
Başka yakınma	4	6.9	6	15	
Aktif kanama					
Yok	22	37.3	30	75	<0.001
Var	37	62.7	10	25	
Remisyon					
Yok	17	28.8	6	15	0.110
Var	42	71.2	34	85	
Remisyon zamanı					
İlk 3 ay	37	88.1	25	73.5	0.245
3-12 ay	2	4.8	2	5.9	
>12 ay	3	7.1	7	20.6	

4.8. REMİSYON ÖZELLİKLERİ

Ortalama izlem süresi 31.87 ± 31.87 ay (6 ile 145 ay arası) olan toplam 109 hastanın 88'inde (%80.7) trombosit sayısının kalıcı olarak $100.000/\text{mm}^3$ üzerine yükseldiği görüldü ve remisyon olarak değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilen 109 hastanın 103'ü 12 ayını doldurmuş, geriye kalan altı hasta ise 6-12 ay aralığındaki izlem süresinde olup persistan trombositopenisi devam eden hastalardı. Hastaların aylara göre remisyon oranlarına bakıldığında ilgili zamandaki izlem süresini doldurmayan hastalar hariç tutuldu.

Yüz dokuz hastanın 44'ünün (%40.4) 1.ayda, geriye kalan hastalar üzerinden değerlendirildiğinde 17/65 hastanın (%26.2) 2.ayda, 4/48 hastanın (%8.3) 3.ayda, 4/44 hastanın (%9.1) 6.ayda, 2/36 hastanın (%5.6) 9.ayda, 1/32 hastanın (%3.1) 12.aydaki kontrollerinde trombosit sayısının $100.000/\text{mm}^3$ üzerine yükselmiş olduğu görüldü (Tablo 4.39). İzlemde 12. ayını tamamlayıp remisyona girmeyen 31 hastanın remisyon zamanına bakıldığında 4/31 hastanın (%12.9) 15.ay, 1/27 (%3.7) 18.ay, 3/25(%12) 36.ay, 1/20 (%5) 48.ay ve 1/17 (%5.9) 78.ay kontrollerinde spontan olarak trombosit sayısının $100.000/\text{mm}^3$ üzerinde olduğu görüldü. Kronik İTP ile takipli 31 hastanın 6'sında ise splenektomi sonrasında remisyon elde edildi ve spontan remisyona giren hastalarla birlikte kronik İTP ile takipli toplam 16/31 (%51.6) hastada remisyon görüldü (Tablo 4.40).

Tablo 4.39. İlk 12 ayda aylara göre remisyon durumları

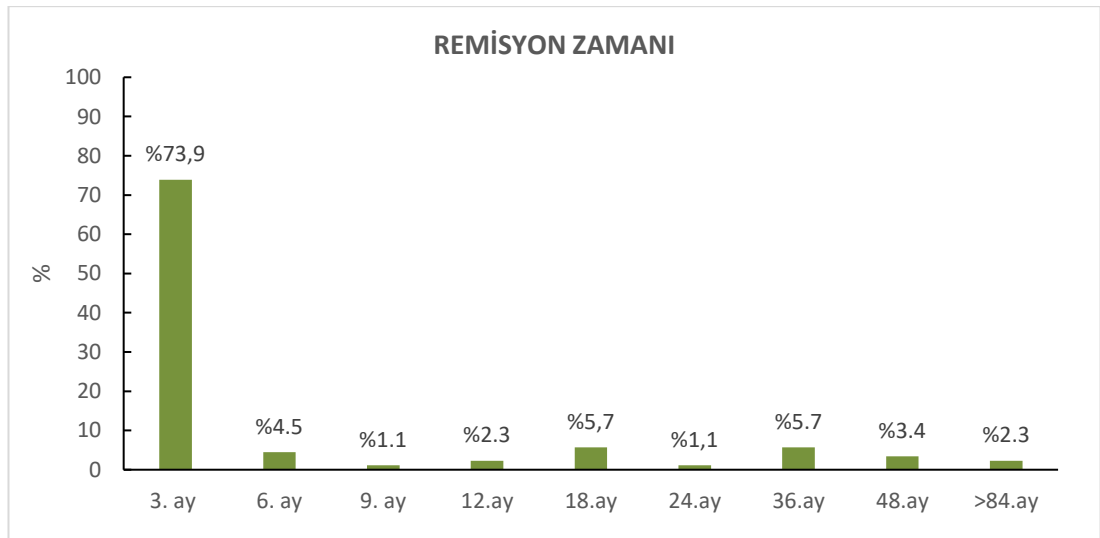
Aylar	Trombosit $\geq 100.000/\text{mm}^3$ yükselme var n (%)	Trombosit $<100.000/\text{mm}^3$ n (%)	İzlem süresi 12 ayını doldurmayan hasta sayısı n
1.ay (n=109)	44 (40.4)	65 (59.6)	
2. ay (n=65)	17 (26.2)	48 (73.8)	
3.ay (n=48)	4 (8.3)	44 (91.7)	
6.ay (n=44)	4 (9.1)	40 (90.9)	
9.ay (n=36)	2 (5.6)	34 (94.4)	4 hasta
12.ay (n=32)	1 (3.1)	31 (96.9)	2 hasta

Tüm hastaların remisyon oranlarına bakıldığında 6. aya kadar toplam 109 hasta üzerinden, 6. aydan sonra ise 103 hasta üzerinden değerlendirme yapıldığında, üçüncü ayda 109 hastanın 65'inde (%59.6), 6.ayda 69'unda (%63.3), 12.ayını tamamlayan 103 hastanın 72'sinde (%69.9) 12.ayda trombosit sayısı $100.000/\text{mm}^3$ üzerinde idi. 12. aydan sonraki izlemde ise 18. ayda hastaların toplam 77/103'ünde (%74.8), 36.ayda 80/103'ünde (%77.7), 48.ayda 81/103'ünde (%78.6) spontan remisyon gelişmişti ve bir hastada izleminin 78.ayında spontan remisyon gelişti.

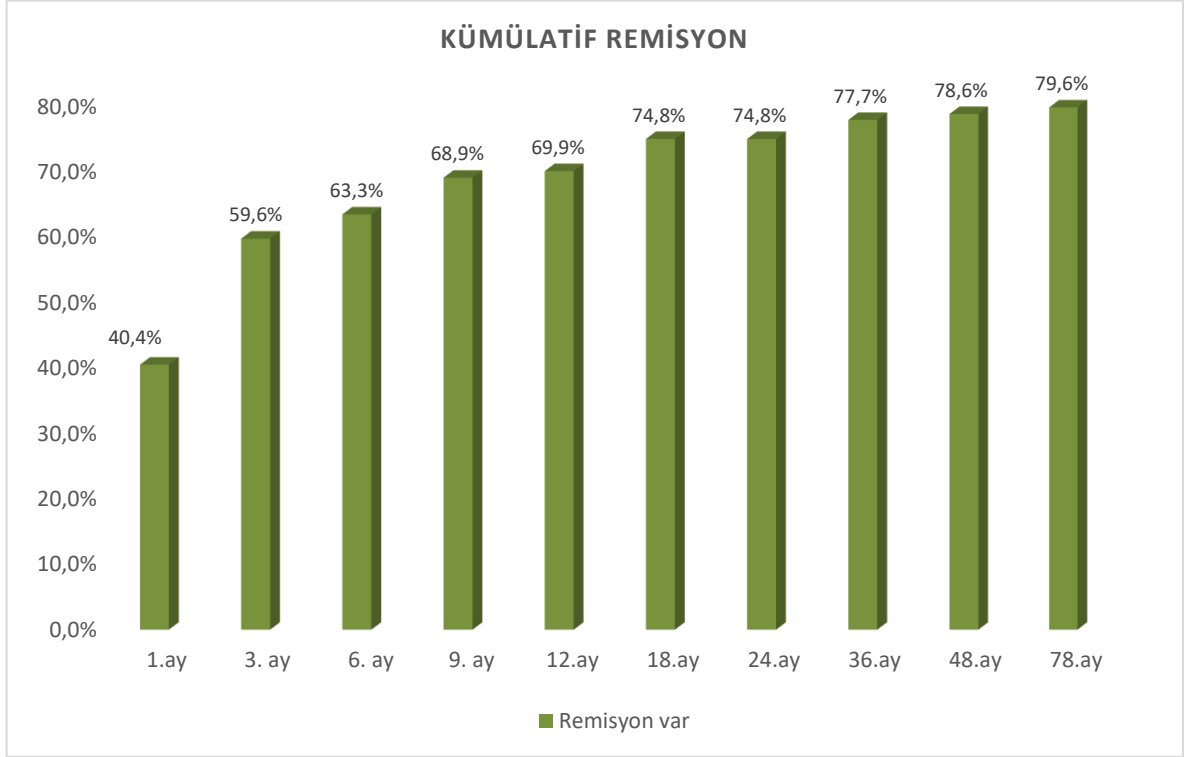
Remisyona giren hastaların aylara göre remisyon dağılımı Şekil 4.6'da gösterilmiştir.

Tablo 4.40. Kronik İTP hastalarında aylara göre remisyon durumları

Aylar	Trombosit $\geq$ 100.000/mm ³ yükselme var n (%)	Trombosit <100.000/mm ³ n (%)	Splenektomi sonrası Trombosit $\geq$ 100.000/mm ³ n (%)
15.ay (n=31)	4 (12.9)	27 (87.1)	
18.ay (n=27)	1 (3.7)	26 (96.3)	
24.ay (n=26)	0 (0)	25 (96.2)	1 (3.8)
36.ay (n=25)	3 (12)	20 (80)	2 (8)
48.ay (n=20)	1 (5)	17 (85)	2 (10)
60.ay (n=17)	0 (0)	17 (100)	
72.ay (n=17)	0 (0)	17 (100)	
78.ay (n=17)	1 (5.9)	16 (94.1)	
130.ay (n=16)		15 (93.8)	1(6.2)



Şekil 4.6. Remisyona giren 88/109 hastanın aylara göre remisyona girme zamanı dağılımı



Şekil 4.7. Hastaların kümülatif remisyona girme zamanı dağılımı

Ortalama remisyon zamanı ilk üç ayda gün, üç aydan sonra ay olarak değerlendirildi. İlk üç ayda remisyona giren hastaların ortalama remisyon zamanı 42.34 ± 18.54 gün (7 ile 85 gün arası), üç aydan daha uzun sürede remisyona giren hastaların ortalama remisyon zamanı 28.17 ± 28.53 ay, ortanca 16 ay (4 ile 130 ay arasında) olduğu görüldü.

Remisyon görülen 88 hastanın 84'ünde (%95.5) trombosit sayısı $150.000/\text{mm}^3$ üzerine yükseldi. 60 (%71.4) hastada ilk üç ayda, 24 (%28.6) hastada 3.aydan sonra trombosit sayısı $150.000/\text{mm}^3$ üzerine yükseldiği görüldü (Tablo 4.41).

Tablo 4.41. Hastaların genel remisyon özellikleri

		n (%)
Remisyon (n=109)	Trombosit $\geq 100.000/\text{mm}^3$	88 (80.7)
	Trombosit $\geq 150.000/\text{mm}^3$	84 (77)
Genel remisyon dağılımı (n=109)	İlk 3 ay	65 (59.6)
	3-12 ay	7 (6.4)
	> 12 ay	16 (14.7)
Remisyona giren hastaların dağılımı (n=88)	İlk 3 ay	65 (73.9)
	3-12 ay	7 (7.9)
	> 12 ay	16 (18.2)
Trombosit $\geq 150.000/\text{mm}^3$ (n=84)	İlk 3 ay	60 (71.4)
	3 aydan sonar	24 (28.6)
Genel remisyon zamanı İlk 3 ayda (gün) (n=65)	Ort $\pm$ SS	42.34 $\pm$ 18.54
	Ortanca (Min-Maks)	40 (7-85)
Genel remisyon zamanı > 3 ay (ay) (n=23)	Ort $\pm$ SS	28.17 $\pm$ 28.53
	Ortanca (Min - Maks)	16 (4-130)
Spontan remisyon* > 3 ay (ay) (n=17)	Ort $\pm$ SS	23.50 $\pm$ 23.15
	Ortanca (Min - Maks)	14 (7-78)
Trombosit $\geq 150.000/\text{mm}^3$ zamanı İlk 3 ayda (gün) (n=60)	Ort $\pm$ SS	47.22 $\pm$ 17.96
	Ortanca (Min - Maks)	43.5 (17-89)
>3 ay (ay) (n=24)	Ort $\pm$ SS	24.65 $\pm$ 30.76
	Ortanca (Min - Maks)	15 (4-130)

*: Splenektomi yapılan hastalar hariç tutulduğunda

Hastalarımızda İKK gelişmedi ve ortalama 31.87 $\pm$ 31.87 aylık (6 ile 145 ay arası) izlem süresinde mortalite görülmedi.

5. TARTIŞMA

İmmün trombositopeni çocukluk çağında en sık izole trombositopeni nedeni olup mükemmel bir prognoza sahiptir, vakaların %75-80'i ilk 6 ay içerisinde iyileşir [11]. Biz çalışmamızda kliniğimizde İTP tanısı ile izlenen 109 hastayı retrospektif olarak değerlendirdiğimizde hastalarımızın 82'sinde (%75.2) spontan remisyon geliştiği görüldü. Bu hastaların 69'u (%63.3) ilk altı ayda, 3'ü 6-12. aylar arasında remisyona ulaştı. On ikinci ay sonrasında trombositopenisi devam eden 31 hastanın da 10'unda (%32.3) kronik süreçte remisyon geliştiği görüldü. Ortalama 31 aylık (6 ay ile 145 ay arasında) izlem süresinde hiçbir hastamızı kaybetmedik.

Literatür bilgileri değerlendirildiğinde İTP'nin en sık görüldüğü yaş grubu 2-10 yaş olduğu görülmektedir. İsviçre'de Kühne ve ark. tarafından İTP tanılı 2540 çocuk hastanın değerlendirildiği ve yakın zamanda Türkiyede Güngör ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda hastalığın en sık görüldüğü yaş grubunun 2-10 yaş olduğu bildirilmiştir [42, 104]. Bizim çalışmamızda hastaların ortalama yaşı 5.25 yıl (0.33 ile 17.41 yıl arasında) olup, literatürle benzer şekilde hastalığın en sık görüldüğü yaş grubunun 2-10 yaş (%60.6) olduğu görüldü.

İmmün trombositopeni hastalarında izlemde hangi hastaların kronik İTP sürecine girme riskinin yüksek olduğunu önceden tahmin etmemizi sağlayan parametrelere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu doğrultuda literatürlere bakıldığında tanı yaşı, tanıdaki trombosit sayısı ve tanı sırasında yakın zamanda geçirilmiş enfeksiyon öyküsünün bulunması yol gösterici parametreler olarak belirtilmektedir [10, 60, 62, 105].

Tanı yaşı prognoz adına büyük önem taşımakta olup İTP hastalığının prognozu ile ilişkisi olduğunu bildiren çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Genel görüş kronik İTP'li hastalarda tanı yaşının daha ileri olduğu yönündedir [10, 57, 61, 104]. Biz de çalışmamızda literatürle uyumlu olacak şekilde ≤ 2 yaş hastalarda daha az kronikleşme olduğunu (%3.2) ve >10 yaş hastalarda ise kronikleşmenin daha fazla (%38.7) olduğunu gözlemledik.

Kronikleşme adına öngörü sağlayabilecek bir diğer veri olan başvuru­daki trombosit sayısına yönelik genel görüş başvuru­daki trombosit sayısı yükseldikçe kronikleşmenin de arttığı yönündedir [57, 61, 106]. Bu doğrultuda verilerimizi değerlendirdiğimizde kronik hastaların %43.1'inde, kronik sürece girmeden iyileşen hastaların ise %73.6'sında başvuruda trombosit sayısı $<10.000/\text{mm}^3$ iken, kronik hastaların %38.7'sinde, kronik sürece girmeden iyileşen hastaların ise sadece %12.5'inde trombosit sayısının $\geq 20.000/\text{mm}^3$ olduğunu gözlemledik.

Yakın zamanda geçirilmiş enfeksiyon veya aşılama öyküsünün olması İTP olgularında en sık karşılaşılan özelliklerdendir. Farklı yayınlarda geçirilmiş enfeksiyon oranları değişken olup, en sık ÜSYE görülmektedir [5, 42, 61, 107]. Bizim çalışmamızda hastaların %60.5'inde geçirilmiş enfeksiyon öyküsü olup en sık geçirilen enfeksiyon ÜSYE idi. Çalışmamızda suçiçeği, pnömoni, İYE, AGE gibi diğer enfeksiyon öyküsü olan hastalar da vardı ama bu hastaların sayısı çok düşüktü. Hastalığın en sık okul çağı çocuklarda görüldüğü ve toplumda bu yaştaki çocuklarda en sık görülen enfeksiyonun da ÜSYE olduğu göz önünde bulundurulduğunda, öyküde en sık görülen enfeksiyon ÜSYE olsa da hastalığı tetikleyen nedenin bu olduğu kesin olarak söylenemez. Tetikleyici nedenin ne olduğu kesin olarak bilinmese de, literatürde geçirilmiş enfeksiyon öyküsü olan hastalarda daha hızlı iyileşme olduğu ve kronik İTP'nin genellikle sinsi başlangıç ve öncesinde geçirilmiş enfeksiyon öyküsü olmaması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [10, 60]. Bizim çalışmamızda yeni tanı olan ve remisyona giren persistan İTP'li 72 hastanın 52'sinde (%72.2), 31 kronik hastasının ise sadece 12'sinde (%38.7) enfeksiyon öyküsü vardı. Geçirilmiş enfeksiyon öyküsü olan hastaların büyük kısmının üç ile altı ayda iyileştiğini ve kronik İTP hastalarında öncesinde geçirilmiş enfeksiyon öyküsünün daha az olup sinsi başlangıçlı olduğunu gözlemledik. Makis ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptığı retrospektif tek merkez çalışmasında bizim çalışmamızla benzer şekilde kronik İTP hastalarında geçirilmiş enfeksiyon öyküsünün az olduğu bildirilmiştir [106]. Sonuç olarak verilerimiz, tanıda ileri yaş olan, yine tanıda $\geq 20.000/\text{mm}^3$ trombosit sayısına sahip olan ve geçirilmiş enfeksiyon öyküsü olmayan

hastaları kronik İTP gelişme riski yüksek grup olarak belirleyebileceğimizi desteklemiştir.

Trombositopeninin; özellikle büyük yaştaki çocuklarda bazı otoimmün hastalıkların bir bulgusu olabileceği göz önüne alındığında özellikle persistan ve kronik İTP'li olgularda bu hastalıklar ayrıca tanıda akılda tutulmalıdır. Çalışmamızda çoğunlukla persistan ve kronik İTP olguları ve orta dereceli trombositopenisi olan hastalar olmakla 80 hastanın ANA düzeyine bakılmış olup 17/80 hastada (%21.3) pozitiflik saptandı. Ayrıca bu hastalarımızın hepsinde anti-DNA değerlendirildiğinde hepsi negatif sonuçlandı. Literatüre bakıldığında ANA'nın sensitivite ve spesifitesi düşük bir tarama testi olduğu ve sağlıklı bireylerde de düşük titrelerde pozitiflik saptanabileceği bilinmektedir. Kasapçopur ve arkadaşlarının çalışmasında sağlıklı Türk çocuklarında %4 oranında ANA pozitifliği saptanmış, Craig ve ark. ise sağlıklı çocuk ve adolesanlarda bu oranın %5 olduğunu bildirmişlerdir [108, 109]. İTP'li çocuklarda yapılan değerlendirmelerde ise Altıntaş ve ark. %9, yetişkinlerde ise %33.3 ANA pozitifliği olduğunu göstermişlerdir. Bu oran bizim çalışmamızda %21.3 olup diğer çalışmalardan yüksek oranda pozitiflik bulunmuştur. ANA pozitifliğinin SLE veya diğer KDH riski taşıyan İTP'li hastaları tanımlamak için yeterli olmadığı, amaçocukluk çağı İTP'si için kroniklik açısından bir gösterge olabileceğini belirten çalışmalar bulunmaktadır [47]. Çalışmamızda ANA pozitifliği saptanan olguların %47'sinde, negatif olan olguların ise %36'sında kronik İTP geliştiği, ANA pozitifliğinin kronikleşme ile ilişkisinin bulunmadığı görüldü. Diğer taraftan literatüre bakıldığında ANA pozitif olan kronik İTP hastalarının uzun dönem izlemde kollajen doku hastalığı geliştirebilirliği açısından yakın izlenmesi gerektiği belirtilmektedir. Hazzan ve ark. 222 İTP'li çocuk hastayı değerlendirdikleri retrospektif çalışmada kronik İTP hastalarının %3.6'sında SLE saptandığını ve bu hastaların yaşı büyük, kız cinsiyet ve yüksek titreli ANA pozitif hastalar olduğunu bildirmişlerdir [54]. Sonuç olarak, ANA pozitifliği, kız cinsiyet, daha büyük yaş ve özellikle kronikve rekküren seyir gösteren İTP hastaları otoimmün hastalık belirtileri açısından dikkatle izlenmelidir. İzlemimiz süresince bu döneme kadar hastalarımızın hiçbirinde SLE veya diğer kollajen doku

hastalık bulguları gelişmemiş olup bütün olgularımız kontrollerde bu açıdan da sorgulanmaya, ANA ve antiDNA kontrollerine devam edilmektedir.

İmmün trombositopeni özellikle küçük yaşlı çocuklarda immün yetmezlik durumlarına eşlik edip bazen de ilk bulgu olarak ortaya çıkabileceğinden kliniğimizde ilk aşamada hastaların immünglobulin düzeylerine bakılıp, anlamlı düzeyde düşüklük saptanması durumunda immün yetmezlikler açısından ileri tetkikler yapılmaktadır. Çalışmamızda olgularımızın %9.5'inde İgA düşüklüğü saptanmıştır. Bu hastalardan birinin selektif İgA eksikliği nedeniyle immünoloji bölümünde tanı öncesinden takipli olduğu öğrenildi.

Ramyar ve ark. 85 CVID hastasının 7'sinde otoimmün trombositopeni olduğunu ve bu yedi hastanın 2'sinde ilk olarak tekbaşına otoimmün trombositopeni saptandığını, Heeney ve ark. ise kronik İTP'li 2 çocuk hastanın serum immünglobulin düzeyleri düşük saptanması nedeniyle yapılan ileri immün tetkikler sonucunda CVID tanısı aldıkları bildirilmiştir [110, 111].

Bizim çalışmamızda ise immünglobulin düşüklüğü saptanan diğer hastaların öyküsünde tekrarlayan enfeksiyon ve diğer immün yetmezlik düşündürür bulgular olmayıp, hipogamaglobulinemi nedeniyle yapılan diğer immün tetkikler normal sonuçlandı ve hastalarda immün yetmezlik düşünülmedi.

Amerikan Hematoloji Topluluğu kılavuzları ve diğer konsensusların önerilerine uygun şekilde kliniğimizde tipik İTP bulguları olan hastalara kemik iliği incelemesi yapılmamaktadır [43, 46]. Rehberlerin önerileri doğrultusunda kliniğimizde atipik bulguları olan hastalarda mutlak şekilde, persistan veya kronik süreçte olan hastalarda tanının kesinleşmesi için, aynı zamanda her ne kadar rehberlerde mutlak şekilde önerilmese de bazı merkezlerde olduğu gibi steroid tedavisi öncesinde de KİA yapılmaktadır. Çalışmamıza dahil edilen hastaların 28'ine (%25.7) akut dönemde KİA yapıldı ve Watts ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi hiç bir hastada sonuçlar tanı ve tedaviyi değiştirmede [112].

Persistan ve kronik İTP'li hastalarda mutlak şekilde önerilmese de H.pylori değerlendirmesi 2. basamak tetkikler içerisinde yer almaktadır. Literatürde H. pylori

enfeksiyonu ile İTP gelişimi arasındaki ilişki ve H. pylori eradikasyonunun remisyona etkisi ile ilgili çelişkili fikirler vardır. Treepongkaruna ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada H. pylori pozitifliği saptanıp eradikasyon tedavisi verilen ve spesifik tedavi verilmeyen hastaların izleminde trombosit sayısı açısından fark görülmediği bildirilmiştir [113]. Veres ve ark. 2009 yılında yaptığı çalışmada ise H. Pylori pozitifliği saptanan 2 hastada eradikasyon sağlanmasına rağmen trombosit sayısında yükselme olmadığı, aynı şekilde ülkemizden Yetgin ve ark. yaptığı bir başka çalışmada da 9 kronik İTP'li çocukta H. pylori pozitifliği saptanmış olup eradikasyon sağlandıktan sonra hastaların hiçbirinde 1 yıllık izlemde trombosit sayısında yükselme olmadığı bildirilmiştir [114, 115]. Bu verilere karşın İTP'li çocuklarda H. pylori eradikasyonunu takiben hastaların bir kısmında trombosit sayısında yükselme görüldüğünü bildiren çalışmalar da bulunmaktadır, ancak bu çalışmalarda takip süresi kısa olup az sayıda hasta içermesi nedeniyle H. pylorinin nedensel olarak İTP ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar yetersizdir [50]. Bu sonuçlar H. pylori'nin çocukluk çağı İTP patogenezindeki yerinin ve H. pylori eradikasyonunun remisyona etkisinin açık olmadığı düşündürmekte ve çelişkili kanıtların olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda H. pylori taraması yapılan 18 hastanın 8'inde (%44.4) H. pylori pozitifliği saptanmış olup, bu hastaların 1'ine akut süreçte, izleminin 1. ayında uzun süredir epigastrik ağrı ve reflü semptomları olması nedeniyle tetkik yapılmıştı. Üre nefes testi pozitif saptanan hastaya 1 kür 3'lü H. pylori eradikasyon tedavisi verildi. H. pylori tedavisinden daha önce, tanı aldığı sırada ağır trombositopenisi olması nedeniyle IVIg tedavisi verilen hastada tedavinin 7. gününde kalıcı parsiyel yanıt oluşmuş ve izleminin 3. ayında spontan remisyon gelişmişti. H. pylori tedavisi başlanmadan hastanın trombosit sayısında yükselme görüldüğü için bu hastadaki remisyonun H. pylori eradikasyonuna bağlı olmadığı düşünüldü. H. pylori pozitifliği saptanan diğer 7 hastanın 1'inde izleminin 6. ayında H. pylori tedavisi verilerek eradikasyon sağlandı, ancak bu hastada çok uzun süre sonra, izleminin 36. ayında spontan remisyon görüldü. Diğer altı hastada eradikasyon sağlanmasına rağmen trombositopenisi devam etmekte olup, bu hastalarda

remisyon görülmedi. Sonuç olarak, yaptığımız değerlendirmede H. pylori eradikasyonu ile trombositopeninin remisyonu arasında bir ilişki gözlenmedi.

Çocuk İTP alanında önemli isim olan Jeanne Lusher, 50 yıldan uzun bir süre önce trombosit sayısının değil hastanın tedavi edilmesi gerektiğini belirtmiştir [9, 116].

İmmün trombositopeninin benign bir hastalık olması, çocukluk çağında spontan remisyon olasılığının fazla olması, hayatı tehdit eden kanama gelişme riskinin az olması, trombosit sayısının kanama riskini öngördüğüne ve tedavinin şiddetli kanamayı önlediğine dair kanıt olmaması, tedavinin bilinen toksik yan etkileri ve maliyetleri göz önünde bulundurularak, yeni İTP tanısı konulan ve tanıda kanama bulguları olmayan veya sadece cilt belirtileri gibi hafif kanama bulguları olan çocuklarda trombosit sayısından bağımsız olarak tedavi önerilmemektedir [7, 12]. İmmün trombositopenide tedavinin küratif amaçlı olmadığı, gerekli durumlarda kısa süreli de olsa yeterli hemostazı sağlayacak güvenli trombosit sayısına yükseltme amaçlı verildiği bilinmektedir. Bu bilgiler ışığında ve İTP tedavisi ile ilgili kılavuz önerilerine dayanarak kliniğimizde İTP tanısı alan hastalara sadece trombositopeni olması nedeniyle tedavi kararı vermeyip, tedavi kararı verilirken trombositopenin derecesi, periferik yaymada iri trombosit olup olmaması, hastanın yaşı, aktivitesi, kanamanın şiddeti ve ailenin kaygıları dikkate alınmaktadır. Kliniğimizde tedavisiz gözlem ile takip kararı verilen durumlarda aile ile iletişim halinde olup hastalar çok yakın takip edilmektedir. Çok uzun süredir kliniğimizde İTP'li hastaların yönetimi bu şekilde olup, çalışmamıza dahil edilen ve kliniğimizde tedavi uygulanan hastaların genel olarak tedavi nedenlerine bakıldığında trombositopeniye eşlik eden kanama bulguları olması, küçük yaş, hastanın altivitesinin fazla olması gibi farklı nedenlerin olduğunu gözlemledik.

Bizim çalışmamızda 109 hasta olmasına karşın ilk başvurusu bizim kliniğimize olan 85 hasta kendi içinde değerlendirildiğinde bu hastaların 50'sinin (%58.8) ilk aşamada tedavisiz gözlem ile takibe alındığı, izlemde bu hastaların sadece 10'unun tedavi gereksinimi olduğu görüldü. Yedi hastada yeni gelişimli kanama bulguları olması, bir hastada yüksek enerjili travma sonrası ve iki hasta ise kronik İTP ile

tedavisiz izlemde olup, girişim öncesi trombosit sayısını hemostatik düzeylere yükseltmek için tedavi verilmişti. Yeni gelişimli kanama bulguları olan hastaların 4'ünde orta dereceli mukozal kanama ve sadece 1'inde grade 4 kanama gelişmiş olup, akut müdahale ile kontrol altına alınan burun kanaması olmuştu. Yeni gelişimli kanama bulguları olup tedavi gereksinimi olan 7 hastanın 4'ünde ilk bir ayda kanama bulguları gelişmişti. Çalışmamıza dahil edilen ve ağır dereceli kanama bulguları olan hastaların hiçbirinde İKK gelişmedi ve hiç bir hastada acil müdahale gerektiren abondan kanama bulguları olmadı. Ağır dereceli kanama bulguları olan hastalarda kanama lokalizasyonuna baktığımızda daha çok oranda ciddi burun kanaması olduğu görüldü.

Literatüre bakıldığında, Kıtalararası Çocukluk Çağı İTP Çalışma Grubu'nun (ICIS) İTP'li çocuklarda tanı sırasında ve takip eden 28 gün boyunca şiddetli kanamayı tanımlayan prospektif kohort çalışmasında, tanı sırasında trombosit sayısı $<20 \times 10^9/L$ olan ve hiç kanaması olmayan veya hafif kanama bulguları olan 505 çocuğun, ilk 28 günde sadece 3'ünde (%0.6) ciddi kanama geliştiği, ama hiç bir hastada İKK olmadığı gösterilmiştir [117]. Küçük bir randomize çalışmada, trombosit sayısı $10 \times 10^9/L$ ila $20 \times 10^9/L$ arasında olan ve ıslak purpurası olmayan çocuklar sadece gözlem ve 21 günlük oral steroid tedavisi olarak 2 grupta takip edilmiş, gözlem grubundaki hastaların hiç birinde izlemde kanama bulguları gelişmediği ve tedavi gerekmediği bildirilmiştir [118].

Kliniğimizde 40 hasta hiç bir tedavi verilmeden sadece gözlem ile takip edildi. Tedavisiz gözlem ile takip edilen hastaların başvuruındaki trombosit sayısı ortalanca $16.500/mm^3$ ($2000-81000/mm^3$ arasında) idi. Bununla birlikte, dış merkezde tanı alıp, tanı aldıkları merkezlerde tedavi uygulandıktan sonra tarafımıza başvuran ve kliniğimize başvuru sırasında trombositopenisi devam eden 16 hastanın 9'u da hastanemizde tedavisiz gözlem ile takip edildi. Dış merkeze ilk başvurusundaki trombosit sayısına benzer şekilde trombositopenisi olmasına rağmen kanama bulgularının ve kanamaya neden olacak risk faktörlerinin olmaması nedeniyle kliniğimizde bu hastalara tedavi uygulanmadı. Kliniğimizde tedavi uygulanmayan

dokuz hastanın 6'sında izlemde tedavi gereksinimi olmadan trombosit sayısında spontan olarak yükselme olduğu görüldü.

Birinci basamak tedavi alan 59 hastada kortikosteroid tedavisi alan hasta sayısı 21 (%35.6), IVIg tedavisi alan hasta sayısı ise 51 (%86.4) olup, ilk seçenek olarak hastaların 47'sine (%79.7) IVIg, 12'sine (%20.3) ise kortikosteroid tedavisi tercih edilmişti. Kortikosteroid tedavisi alan hastalarda SDMP alan hasta sayısı 17 (%80.9), YDMP tedavisi alan hasta sayısı 8 (%38) idi.

Rehberlerdeki öneriler doğrultusunda kliniğimizde kortikosteroid tedavisi tercih edilen hastalarda, yüksek doz veya uzun süreli kortikosteroid kullanımının olumsuz yan etkileri göz önünde bulundurularak, daha çok kısa süreli kortikosteroid tedavisi tercih etmekteyiz [7]. YDMP tedavisinin trombosit sayısını hızlı bir şekilde yükselttiği bilinmektedir, bu nedenle özellikle acil durumlarda tercih edilebilir, ancak yan etkileri de göz önünde bulundurulmalıdır. Kliniğimizde YDMP tedavisi verilme nedenlerine bakıldığında yüksek enerjili travma sonrasında veya ağır dereceli kanama bulguları olup hızlı şekilde güvenli trombosit sayısına ulaşılması gereken durumlarda IVIg tedavisi ile birlikte veya IVIg tedavisine yanıtız olan kronik İTP hastalarında girişim öncesinde tek başına verildiğini gördük. Elde edilen verilerle kortikosteroid tedavisi alan hastalarda yanıt oranlarına bakıldığında SDMP tedavisi ile %76.4, YDMP tedavisi ile %72.5 olarak benzer yanıt oranları olduğunu gözlemledik, sadece ilk ve pik yanıt günlerinin YDMP tedavisi ile SDMP'ye göre daha erken olduğunu gözlemledik. Bu nedenle YDMP tedavisinin sadece trombosit sayısında hızlı yükselme hedeflenen hastalarda tercih edilebileceğini düşünmekteyiz.

Kısa süreli kortikosteroid ve IVIg tedavisi kliniğimizde en çok kullandığımız tedavi seçenekleri olup hastalarımızın bu tedavilere yanıt oranları ve yanıt zamanı karşılaştırıldığında SDMP tedavisi ile %76.4, IVIg tedavisi ile %86.3 oranlarında benzer tedavi yanıtı olduğunu gözlemledik. IVIg tedavisi ile YDMP tedavisi alan hastalara bakıldığında yanıt oranlarının sırasıyla %86.3 ve %62.5 olduğu görüldü. IVIg tedavisine yanıt zamanı açısından değerlendirdiğimizde ilk yanıt günü ortancası IVIg alan hastalarda 3 gün, YDMP 4 gün, SDMP alan hastalarda ise 5 gün olarak IVIg tedavisi ile daha erken yanıt olduğunu gözlemledik.

Literatüre bakıldığında Türkiyede Erduran ve ark. yaptığı çalışmada IVIg ve YDMP tedavileri ile remisyon oranlarının her iki grupta benzer olduğu, ancak IVIg tedavisi ile trombosit sayısında YDMP'ye göre daha kısa sürede yükselme olduğu, benzer şekilde Özsoylu ve ark. yaptığı randomize kontrollü bir başka çalışmada da YDMP veya IVIg tedavilerine tam yanıt oranları sırasıyla %80, %90 ile benzer bulunduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da YDMP tedavisinin IVIg tedavisine üstünlüğü olmadığı görülmekte olup, standart doza göre üstünlüğünün ise sadece trombositlerde ilk yanıt zamanında olduğu gösterilmiştir [68, 119].

IVIg tedavisinde daha düşük dozlarda tedavi yanıtının aynı olduğunu gösteren çalışmalara dayanarak artık 0,8-1 gr/kg tek doz şeklinde IVIg tedavisi tercih edilmekte olup, bizim çalışmamıza dahil edilen hastalara da genellikle başlangıçta 0,8-1 gr/kg tek doz şeklinde verilmişti [72, 75]. Önemli bir yan etki olmaksızın yaklaşık %86 yanıt oranı ile hem güvenli hem de etkili olduğunu gözlemledik. Sonuç olarak, yeni başvuran İTP hastasında tedavi gerekliliği durumunda eğer acil yaklaşım veya hayatı tehdit eden bir durum söz konusu olmadığı sürece kısa süreli SDMP veya tek doz IVIg tedavisi uygulanabilir. Sadece trombositopeni nedeniyle değil, eşlik eden diğer faktörleri göz önünde bulunduran ve daha çok orta ve ağır dereceli kanama bulguları olan hastalarda tedavi kararı veren bir merkez olarak, trombosit sayısında daha hızlı artış gerektiği durumlarda IVIg tedavisinin standart doz kortikosteroid tedavisinden daha hızlı etkili olması ve bu durumlarda verilebilecek yüksek doz kortikosteroid tedavisinin de olası yan etkilerini göz önünde bulundurmanız IVIg tedavisini daha çok tercih etmemizin nedenini açıklamaktadır. Bununla birlikte, mutlak şekilde önerilmese de steroid tedavisi öncesinde KİA yapan bir merkez olduğumuz için kemik iliğini baskılamaması özelliği ilk seçenek olarak daha çok IVIg tedavisi tercih etmemizin başlıca nedenlerindendir.

IVIg tedavisinin hastalığın klinik seyrini etkileyerek prognozda rolü olduğunu ve kronik İTP gelişimini azalttığı gösterilen çalışmalar olup literatüre bakıldığında Kıtalararası Çocukluk Çağı İTP Çalışma Grubu'nun (ICIS) 1984 çocuğun dahil olduğu kayıt verileri kullanılarak İTP'li hastalarda tanı sırasında IVIg ile tedavinin prognostik önemi olup olmadığının araştırıldığı 2009 yılında yapılan bir çalışmada, başlangıçta

IVIg ile tedavi edilen çocukların, tanıdan 6 ay sonra IVIg almayan çocuklara göre normal trombosit sayısına sahip olma olasılıklarının daha yüksek olduğu, Heitink-Polle ve ark. tarafından 2014 yılında çocuklarda kronik İTP gelişimi ile ilgili risk faktörlerini değerlendiren kapsamlı bir sistematik derleme ve meta-analizde de tekbaşına IVIg tedavisinin kronik hastalık gelişimine karşı koruyucu etkisinin gözlemlendiği bildirilmiştir [120, 121]. Heitink-Polle ve ark. 2018 yılında yaptığı çok merkezli randomize kontrollü çalışmada ise tedavisiz izlem ve IVIg tedavisi alan hastalarda 12.ayda remisyon oranlarının benzer olduğu bildirilmiştir [65]. Bizim çalışmamızda IVIg tedavisinin kronik İTP gelişimi ile ilişkisinin değerlendirilmesi açısından, tanıdan itibaren ilk altı ayda IVIg tedavisi alan 44 hasta ve tedavisiz gözlem ile takip edilen 40 hasta ayrıca değerlendirildiğinde sırasıyla %18.2 ve %25 oranında kronikleşme olduğu görüldü. Çalışmamızda IVIg tedavisi verilme oranının fazla olması ve karşılaştırma için yeterli hasta sayısı olması da göz önünde bulundurulursa IVIg tedavisinin kronikleşme üzerine olumlu veya olumsuz herhangi bir etkisinin gözlemlenmedi.

Çalışmamızda tedavisiz gözlem ile takip edilen 40 hasta ve tanıdan itibaren ilk altı ayda tedavi verilen 55 hastanın kronikleşme durumu incelendiğinde, iki grupta kronikleşme açısından fark olmadığı görüldü. Bizim çalışmamız ile benzer şekilde İsrailde iki pediatrik hematoloji merkezin katılımı ile yapılan retrospektif çalışmada başlangıçta IVIg, kortikosteroid tedavisi verilen veya sadece gözlem ile takip edilen İTP tanılı 472 çocukta prognozda hiçbir fark olmadığı bildirilmiştir [122, 123].

Kronik İTP'li hastaların izlem ve tedavi yönetimi ile ilgili ortak bir fikir olmayıp, hastaların bireysel değerlendirilmesi gerekmektedir. Çalışmamızda kronik İTP'li hastalar tedavi verilen hastaların ana grubunu oluştursa da bu hastaların tedavi özelliklerine baktığımızda, asemptomatik hastalar trombosit sayısından bağımsız olarak tedavisiz izlenmiş, tedavi kararı kanama atakları sırasında veya girişim gerekliliğinde, anemiye neden olan menometrorajisi olan adolesan kızlarda verilmişti. Bu durumlarda daha çok tercih edilen IVIg, SDMP, daha az oranda YDMP ve anti D tedavileri idi. Sık tekrarlayan belirgin kanama bulguları olan,

kortikosteroid, IVIg ve anti-D tedavilerine yanıt vermeyen ve bu nedenlerden dolayı yaşam kalitesi önemli düzeyde etkilenmiş kronik İTP'li çocuklarda 2.basamak tedavi seçenekleri düşünülmelidir [43]. Rituksimab, TPO-RA ve splenektomi çocuklarda 2.basamak tedavi seçenekleri olup, bizim kliniğimizde 2. basamak tedavi uygulanan hastalarda TPO-RA tedavisi ve splenektomi tercih edilmektedir. Persistan hipogamaglobulinemi ve bunun sonucunda enfeksiyonlara yatkınlık olması nedeniyle kliniğimizde tercih edilmemekte olup hiçbir hastamıza rituksimab tedavisi uygulanmamıştır. Splenektominin İTP tedavisindeyeri halen tartışmalıdır. Pediatrik popülasyonda spontan remisyon olasılığının fazla olması nedeniyle özellikle hastalık başlangıcından itibaren 12 ay içerisinde ve 5 yaş altı çocuklarda splenektomiden kaçınılması önerilmektedir. Bununla birlikte literatürde belirtildiği ve bizim çalışmamızda da olduğu gibi 12 aydan sonra trombositopenisi devam eden hastaların da bir kısmında spontan remisyon gelişme olasılığı da göz önünde bulundurularak tekrarlayan kanama bulguları olmayan, yaşam kalitesi etkilenmeyen trombositopenik hastalarda mümkün olduğu sürece (en az 24 ay) splenektominin ertelenmesi daha uygun yaklaşımdır. İkinci basamak tedavi olarak ASH 2019 rehberinde rituksimab veya splenektomi yerine TPO-RA tedavisi kullanılması önerilmektedir. Kliniğimizde 1.basamak tedavilere yanıt vermeyen kanama atakları olan veya başka nedenlerle trombosit sayısının yüksek tutulması gereken hastalarda 2.basamak tedavide genellikle ilk tercih olarak TPO-RA tedavisi başlanmakta, ancak uzun süreli kullanımda olası yan etkileri bilinmemekte olup genellikle splenektomiye köprü tedavisi olarak tercih edilmektedir.

Bizim çalışmamızda 31 kronik İTP hastasının 10'unda (%32.2) kronik süreçteki izlemlerinde spontan remisyon geliştiği görüldü. Kronik İTP'li 31 hastanın 6'sına (%19.4) splenektomi uygulandı ve bu hastaların hepsinde splenektomi sonrası tam remisyon elde edildi. Literatüre baktığımızda, Donato ve ark. çalışmasında kronik İTP tanılı çocuk olgularının %19,5'ine splenektomi uygulandığıve hastaların %69.5'inde remisyon görüldüğü, Bansal ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise 270 vakanın 18'ine (%6.7) splenektomi uygulandığı %50 oranında remisyon elde edildiği bildirilmiştir [124, 125]. Çalışmamıza dahil edilen hastalar içerisinde splenektomi

yapılan en küçük hasta 5 yaş 8 aylıkdı, tanıdan splenektomiye kadar geçen izlem süresi ise ortalama 50 ay olup, en erken splenektomi tekrarlayan kanama bulguları olanve medikal tedavilere yanıt vermeyen bir hastamızda izleminin 21.ayında yapılmıştı. Böylece geç dönemde de hastaların remisyona girebileceği göz önünde bulundurularak mümkün olduğunca splenektomi kararı verilmeden daha uzun süre izlem tercih edilmişdi. Splenektomi öncesinde aşıları tamamlanan hastalara splenektomi sonrasında antibiyotik profilaksisi başlanmıştı ve hastaların hiçbirinde splenektomi sonrası sepsis görülmedi. Kliniğimizde splenektomi yapılan hastaların ailelerine splenektomi kartı verilerek, ateş veya diğer sistemik hastalık bulguları varlığında acilen tıbbi tedavi görmesi gerektiği hakkında ayrıntılı şekilde bilgilendirilmektedir.

İmmün trombositopeni spontan remisyon geliştirebilen bir hastalık olduğundan her tedavi basamağında tedavi gerekliliğini ve hastanın remisyon durumunu yeniden gözden geçirmek gerekmektedir. Kıtalararası Çocukluk Çağı İTP Çalışma Grubu'nun (ICIS) prospektif çalışmasında 1500 yeni tanı İTP hastasının %80'inin 6.ayda remisyonda olduğu, 6.ayda remisyonda olmayan hastaların da %25'inin 12.ayda remisyonda olup, tüm hastaların %85'inin 12. ayda remisyonda olduğu, ülkemizden Evim ve ark. tarafından yapılan çalışmada da 6.ayda remisyon oranının %65, 12.ayda ise %70 olduğu bildirilmiştir [59, 105]. Bizim çalışmamızda hastalarımızın 65'inde (%59.6) 3.ayda, 69'unda (%63.3) 6.ayda, 72'sinde (%69.9) 12.ayda, 77'sinde (%74.8) 24.ayda remisyonda olduğu ve 24. aydan sonra trombositopenisi devam eden 25 hastanın da 5'inde (%20) 25 ile 78 ay aralığında spontan remisyon geliştiği görülmüştür. Remisyon oran hızlarımız biraz yavaş gibi görünse de izlem süreci sonunda hastalarımızın %79.6'sında spontan remisyon gelişmiştir.

Bütün bu bilgiler ışığında çocukluk çağında İTP hastalığının çok iyi prognozlu olduğu, derin trombositopeni olmasına rağmen dolaşımda fonksiyonu iyi olan iri trombositlerin olması nedeniyle şiddetli kanama olasılığının daha az olduğu görülmektedir. Kanama olasılığının az olması ve verilen tedavilerin küratif olmayıp, kısa süreli trombosit sayısında yükselme sağlaması, tedavinin remisyon üzerindeki

etkisi ve tedavinin ciddi kanama gelişimini önlemesi ile ilgili kanıtların olmaması nedeniyle hastalarımıza sadece trombosit sayısına göre değil, orta ve ağır dereceli kanama bulguları ve kanama riski oluşturacak risk faktörleri varlığında tedavi kararı vermekteyiz. Retrospektif olarak değerlendirdiğimiz çalışmamızın sonuçları literatürle benzer şekilde hastaların büyük çoğunluğunda ilk altı ayda remisyon geliştiğini ve 12 aydan sonra trombositopenisi devam eden hastaların da büyük kısmında kronik süreçte spontan remisyon olasılığını göstermektedir.



6. SONUÇ

Çalışmamızda retrospektif olarak değerlendirilen İTP ile takipli hastalarımızın tanı esnasında yaş ortalaması 6.19 ± 4.40 yıl (0.33-17.41) olup, yaş dağılımına bakıldığında hastalığın en sık görüldüğü yaş grubu $\geq 2 - <10$ yaş (%60.6) idi. Hastaların 52'si (%47.7) kız, 57'si (%52.3) erkek çocuk olup, E/K oranı 1.09 olarak tespit edildi, farklı yaş gruplarında E/K oranı benzerdi ($p>0.05$) (Şekil 4.1).

Doksan dokuz (%90.8) hasta kanama bulguları ile hastaneye başvurmuş olup kutanöz kanama yakınması 93 hastada (%93.9), mukozal kanama yakınması 37 hastada (%37.4) vardı.

Hastaların 66'sında (%60.5) geçirilmiş enfeksiyon öyküsü olup en sık görülen enfeksiyon ÜSYE (%78.8) idi.

Başvuru sırasında altı (%5.5) hastanın fizik muayenesinde patolojik bulgu saptanmadı. Cilt bulguları olarak %76.1 oranında peteşi, %19.3 oranında purpura, %18.3 oranında ıslak peteşi, %74.3 oranında ekimoz saptandı.

Tanı anında kanama semptomlarının şiddetine göre 26 (%25.2) hastada grade 1, 40 (%38.8) hastada grade 2, 32 (%31.1) hastada grade 3, beş (%4.9) hastada grade 4 kanama bulguları mevcut idi. Tanı sırasında ve izlemde yeni gelişimli kanama bulgularına bakıldığında toplam 50 (%45.9) hastada orta ve ağır dereceli (grade 3 ve grade 4) kanama görüldü. Major kanama (grade 4) görülen hastalarda en sık görülen kanama ciddi burun kanaması olup, hiçbir hastada intrakranial kanama görülmedi.

Başvuruda ortalama trombosit sayısı $13.799 \pm 17.028/\text{mm}^3$ (1000 ile $81.000/\text{mm}^3$ arasında) olup, olguların 69'unda (%63.3) trombosit sayısı $<10.000/\text{mm}^3$, 17'sinde (%15.6) $10.000-19.000/\text{mm}^3$, 23 (%21) hastada ise trombosit sayısı $\geq 20.000/\text{mm}^3$ üzerinde idi.

İmmünoglobulin düzeylerine bakılan hastaların 9'unda (%9.5) IgA, 7'sinde (%7.4) IgM, 2'sinde (%2.1) IgG düzeyi yaşa göre normal sınırların altında olduğu tespit edildi.

Hastanemizde hastaların 28'ine (%25.7) akut dönemde kemik iliği incelemesi yapılmıştı ve tüm hastalarda İTP ile uyumlu KİA bulguları görüldü.

İlk tanıyı takiben trombosit sayısının $100.000/\text{mm}^3$ eşik seviyesinin altında kalma süresine göre hastalık fazına bakıldığında, 109 hastanın 65'i (%59.6) yeni tanı İTP, 13'ü (%11.9) persistan İTP, 31'i (%28.4) kronik İTP idi. Persistan İTP'li hastaların %53.8'inde, kronik İTP ile takipli hastaların ise %32.2'sinde izlemde spontan remisyon gelişti.

İlk üç ayda remisyona giren yani yeni tanı 65 hasta ve persistan İTP sürecinde remisyona giren 7 hasta (Grup 1) yani toplam 72 hasta ile kronik İTP olan 31 hastanın (Grup 2) bazı özellikleri karşılaştırıldığında, Grup 2 hastalarında tanı yaşı ortalaması, grup 1'e göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0.001$) Cinsiyet dağılımına bakıldığında kronikleşen hastaların ($n=31$) 17'si (%54.8) kız, 14'ü (%45.2) erkek çocuktu ve grup 1'deki hastalar ile karşılaştırıldığında cinsiyetin kronikleşme üzerine etkisi olmadığı gözlemlendi ($p>0.05$).

Kronik İTP hastalarında geçirilmiş enfeksiyon öyküsü oranı kronikleşmeyen hastalara göre anlamlı düzeyde düşük saptandı ($p=0.001$).

Başvuru şikayetlerine bakıldığında grup 1 hastalarında kanama yakınması ile başvurma oranı grup 2 dahilindeki hastalara göre anlamlı düzeyde fazla bulundu ($p<0.001$). Grup 2 hastalarında kutanöz kanama yakınma süreleri grup 1'deki hastalara göre anlamlı düzeyde fazla saptandı ($p<0.001$). Mukozal kanama yakınması olan hastalarda isesüre bakımından gruplar arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). Kanama yakınması ile başvuran hastalarda başvuru sırasındaki kanama şiddeti açısından 2 grup arasında fark yoktu ($p>0.05$).

Grup 2 dahilindeki olguların başvuru trombosit sayısının diğer gruba göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü ($p<0.001$). Trombosit sayısı $<10.000/\text{mm}^3$

olan hastalarda kronikleşmenin az olduğu, trombosit sayısı $\geq 20.000/ \text{mm}^3$ olan hastalarda ise kronikleşme oranlarının fazla olduğu görüldü ($p=0.007$).

ANA pozitifliğinin kronikleşme ile ilişkisi incelendiğinde istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Hastaların tedavi özelliklerine bakıldığında 52 hastaya sadece 1.basamak, 7 hastaya ise hem 1.basamak, hem 2. basamak tedavi verilmişti. Kırk hasta tamamen tedavisiz izlenmişti. Birinci basamak tedavi alan 59 hastada kortikosteroid tedavisi alan hasta sayısı 21 (%35.6), IVIg tedavisi alan hasta sayısı ise 51 (%86.4) idi. Kortikosteroid tedavisi alan hastalarda SDMP alan hasta sayısı 17 (%80.9), YDMP tedavisi alan hasta sayısı 8 (%38) idi. Tedaviye yanıt oranları SDMP tedavisi ile %76.4, YDMP tedavisi ile %62.5, IVIg tedavisi ile %86.3 olduğu görüldü. Tedavi şekli ve remisyon ilişkisine bakıldığında tedavisiz gözlem ile takip edilen 40 hasta ve tanıdan itibaren ilk altı ayda tedavi verilen 55 hastanın kronikleşme durumu incelendiğinde, iki grupta kronikleşme açısından fark olmadığı görüldü ($p>0.05$). Sekiz hastaya (%7.3) 2.basamak tedavi verilmiş olup, 2. basamak tedavi seçenekleri TPO-RA tedavisi ve splenektomi idi. Beş hastaya TPO-RA tedavisi verildi, bu hastaların 3'ü de dahil olmakla toplam 6 hastaya splenektomi yapıldı.

Çalışmamızda hastalarımızın 65'inde (%59.6) 3.ayda, 69'unda (%63.3) 6.ayda, 72'sinde (%69.9) 12.ayda, 77'sinde (%74.8) 24.ayda remisyonda olduğu ve 24. aydan sonra trombositopenisi devam eden 25 hastanın da 5'inde (%20) 25 ile 78 ay aralığında spontan remisyon geliştiği ve izlem süreci sonunda hastalarımızın %79.6'sında spontan remisyon geliştiği görüldü. Ayrıca kronik İTP'li 31 hastanın 6'sında (%19.4) splenektomi sonrasında tam remisyon elde edildi.

Hastalarımızda İKK gelişmedi ve ortalama 31.87 ± 31.87 aylık (6 ile 145 ay arası) izlem süresinde mortalite görülmedi.

ÖZET

İmmün trombositopeni (İTP) çocukluk çağında en sık izole trombositopeni nedeni olup, düşük trombosit sayısı ve artmış kanama riski ile karakterize otoimmün hastalıktır.

AMAÇ: Bu çalışmada primer immün trombositopeni tanısı alan hastaların tanı sırasındaki özellikleri, tedavi ve izlem sonuçları, kronik İTP'nin gelişimi ile ilişkili çeşitli risk faktorlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM: Ocak 2008 – Temmuz 2019 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalında izlenen immün trombositopeni tanısı ile takipli 109 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

BULGULAR: Çalışmamıza dahil edilen hastaların 52'si (%47.7) kız, 57'si (%52.3) erkek çocuk olup, E/K oranı 1.09 idi. Ortalama tanı yaşı 6.19 ± 4.40 yıl olup, hastalığın en sık görüldüğü yaş grubu ≥ 2 - <10 yaş idi. Hastaların 66'sında (%60.5) geçirilmiş enfeksiyon öyküsü olup 3'ünde (%2.8) aşı yapılma öyküsü mevcuttu. Başvuru anında ortalama trombosit sayısı $6000/\text{mm}^3$ (1000 - $81.000/\text{mm}^3$ arasında) olup, trombosit sayısı $<10.000/\text{mm}^3$ olan hastalarda kronikleşmenin daha az, $\geq 20.000/\text{mm}^3$ olan hastalarda ise daha fazla olduğunu gözlemledik, ileri tanı yaşı ve öncesinde geçirilmiş enfeksiyon öyküsü olmayan hastalarda kronikleşme oranları fazla bulundu. Hastaların en sık başvuru nedeni kutanöz kanama yakınması (%93.9) idi. Başvuru sırasında ve izlemde toplam 50 (%45.9) hastada orta ve ağır dereceli (grade 3 ve grade 4) kanama görüldü. Ağır kanama bulguları olan hastalarda en sık görülen kanama ciddi burun kanaması olup hiçbir hastamızda intrakranial kanama (İKK) görülmedi. Orta ve ağır dereceli kanama bulguları ve kanama riskini artıracak başka nedenler olmayan hastalar genellikle ilk aşamada tedavisiz izlem ile takip edildi. Toplam 59 hastaya tedavi verilmiş olup birinci basamak tedavi alan hasta sayısı 59 (%54.1), ikinci basamak tedavi alan hasta sayısı 8 (%7.3) idi ve 40 hasta tedavisiz gözlem ile takip edilmişti. Birinci basamak tedavi olarak en sık kullanılan tedavi

seçenekleri intravenöz immüoglobulin (IVIg) ve kısa süreli standart doz steroid tedavisi olup kortikosteroid tedavisi alan hasta sayısı 21 (%35.6), IVIg tedavisi alan hasta sayısı ise 51 (%86.4) hasta idi. IVIg tedavisi genellikle başlangıçta 0.8-1 g/kg tek doz şeklinde kullanılmıştı. Hastaların 1.basamak tedaviye yanıt oranları IVIg tedavisi ile %86.3, standart doz kortikosteroid tedavisi ile %76.4, yüksek doz kortikosteroid tedavisi ile %72.5 olduğu ve IVIg tedavisi ile ilk ve pik yanıt günlerinin daha erken olduğu gözlemlendi. Tedavi alan ve sadece gözlem ile takip edilen hastalarda remisyon oranlarının benzer olduğu görüldü. İkinci basamak tedavi seçenekleri olarak trombopoetin reseptör agonisti (TPO-RA) tedavisi ve splenektomi tercih edilmişti. Hastaların 65'i (%59.6) ilk üç ayda remisyona girmiş olup, 12.ayda hastaların 72'sinde (%69.9) spontan remisyon gelişti. Kronik İTP'li hastaların da 10'unda (%32.2) izlemde spontan remisyon gelişti ve ağır trombositopenisi ve kanama atakları olan, birinci basamak tedavilere yanıt vermeyen altı hastaya splenektomi yapıldıktan sonra tam remisyon elde edildi.

SONUÇ: Çocukluk çağında immün trombositopeni çok iyi prognozlu olup, sadece trombositopeni nedeniyle değil, trombositopeniye eşlik eden kanama bulguları veya kanamaya neden olacak risk faktörlerinin varlığında tedavi verilmelidir. Tedavi ile kısa süreli trombosit sayısında yükselme sağlanıp tedavinin remisyon oranlarını etkilemediğini gözlemledik. Hastaların büyük çoğunluğunun ilk 12 ayda remisyona girdiğı, kronik süreçte olan hastalarda da izlemde spontan remisyon gelişme olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır.

ANAHTAR KELİMELE: İmmün trombositopeni, tedavi, kronikleşme

ABSTRACT

Immune thrombocytopenia (ITP) is the most common cause of isolated thrombocytopenia in childhood and it is an autoimmune disorder characterized by a low platelet count and increased risk of bleeding.

METHODS: In this study, it was aimed to evaluate the characteristics of the patients with primary immune thrombocytopenia during diagnosis, treatment and follow-up results, various risk factors related to the development of chronic ITP.

RESULTS: One hundred nine patients with immune thrombocytopenia who were followed up in the Department of Pediatrics, Department of Pediatric Hematology and Oncology between January 2008 - July 2019 were evaluated retrospectively.

Of the patients included in our study, 52 (47.7%) were girls and 57 (52.3%) were boys, and male/female ratio was 1.09. The mean age was 6.19 ± 4.40 years, and the most common age group was ≥ 2 - <10 years. There was a history of infection in 66 patients (60.5%), and 3 (2.8%) had a history of vaccination.

The median platelet count at presentation were $13.799 \pm 17.028/\text{mm}^3$ (range: $1000\text{-}81.000/\text{mm}^3$) at diagnosis, the risk of developing chronic ITP was lower in patients with a platelet count of $<10,000/\text{mm}^3$, and that it was higher in patients with $\geq 20.000/\text{mm}^3$, and patients who had older age and who didn't have previous infection had higher chronicity rates.

The most common reason for admission was cutaneous bleeding (93.9%). Moderate and severe bleeding (grade 3 and grade 4) was seen in 50 (45.9%) patients. The most common bleeding in patients with severe bleeding findings was severe epistaxis and none of our patients had intracranial hemorrhage (ICH). Patients without moderate and severe bleeding findings and who do not have other causes to increase the risk of bleeding were generally followed up without treatment at first. Treatment was given to 59 patients (54.1%), and the number of patients who received first-line treatment was 59 (54.1%), the number of patients

receiving second-line treatment was 8 (7.3%), and 40 patients were followed up with observation.

The most common treatment options used as first line treatment were intravenous immunoglobulin (IVIg) and short-term standard dose corticosteroid treatment, corticosteroid was given to 21 (35.6%) patients and IVIg to 51 (86.4%) patients. IVIg was generally used as a single dose of 0.8-1 g/kg. It was observed that the response rate of the patients to the first-line treatment was 86.3% with IVIg, 76.4% with standard dose corticosteroid, 72.5% with high-dose corticosteroid, and the initial and peak response days were earlier with IVIg. It was seen that remission rates were similar in patients treated and followed without treatment. Thrombopoietin receptor agonists (TPO-RA) and splenectomy were preferred as second-line treatment options. Sixty five of the patients (59.6%) developed remission in the first three months, and in 12 months, 72 (69.9%) of the patients developed spontaneous remission. Spontaneous remission developed in 10 (32.2%) of patients with chronic ITP, and in six patients with severe thrombocytopenia and bleeding episodes that did not respond to first line treatment, was achieved remission after splenectomy.

CONCLUSION: Immune thrombocytopenia during childhood has a very good prognosis and treatment should be given in the presence of bleeding symptoms or risk factors that may cause bleeding, not only due to thrombocytopenia. With the treatment, we observed that the platelet count increased short term and treatment did not affect the remission rates. The vast majority of patients are in remission in the first 12 months and it should be considered that the possibility of developing spontaneous remission should also be in patients with chronic itp.

KEY WORDS: Immune thrombocytopenia, treatment, chronicity

KAYNAKLAR

1. Cines, D.B. and V.S. Blanchette, *Immune thrombocytopenic purpura*. N Engl J Med, 2002. **346**(13): p. 995-1008.
2. Rodeghiero, F., Stasi, R.Gernsheimer, T., et al., *Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group*. Blood, 2009. **113**(11): p.2386-93.
3. Neunert, C., Lim, W.Crowther, M., et al., *The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia*. Blood, 2011. **117**(16): p. 4190-207.
4. 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): p. 756-67.
5. Yildiz, I., Ozdemir, N., Celkan, T. et al., *Initial Management of Childhood Acute Immune Thrombocytopenia: Single-Center Experience of 32 Years*. Pediatr Hematol Oncol, 2015. **32**(6): p. 406-14.
6. Terrell, D.R., Beebe, L. A, Vesely, S. K. et al. *The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: A critical review of published reports*. Am J Hematol, 2010. **85**(3): p. 174-80.
7. Neunert CE. *Management of newly diagnosed immune thrombocytopenia: can we change outcomes?* Blood Adv. 2017;1(24):2295-2301. Blood Adv, 2018. **2**(15): p. 1817.
8. Lo, E. and S. Deane, *Diagnosis and classification of immune-mediated thrombocytopenia*. Autoimmun Rev, 2014. **13**(4-5): p. 577-83.
9. Matzdorff, A., E.J. Neufeld, and J. Roganovic, *To treat or not to treat--from guidelines to individualized patient management*. Semin Hematol, 2013. **50** Suppl 1: p. S12-7.

10. Jung, J.Y., O, A. R., Kim, J. K. et al., *Clinical course and prognostic factors of childhood immune thrombocytopenia: single center experience of 10 years*. Korean J Pediatr, 2016. **59**(8): p. 335-40.
11. Neunert, C.E., Buchanan, G. R., Imbach, P., et al., *Bleeding manifestations and management of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia: data from the Intercontinental Cooperative ITP Study Group (ICIS)*. Blood, 2013. **121**(22): p. 4457-62.
12. Cuker, A., D.B. Cines, and C.E. Neunert, *Controversies in the treatment of immune thrombocytopenia*. Curr Opin Hematol, 2016. **23**(5): p. 479-85.
13. Hsia, C.C., Liu, Y., Eckert, K., et al., *Intravenous immunoglobulin (IVIg) Utilization in Immune Thrombocytopenia (ITP): A Multi-Center, Retrospective Review*. Drugs Real World Outcomes, 2015. **2**(1): p. 35-42.
14. Broos, K., Feys, H. B., De Meyer, S. F., et al., *Platelets at work in primary hemostasis*. Blood Rev, 2011. **25**(4): p. 155-67.
15. Gauer, R.L. and M.M. Braun, *Thrombocytopenia*. Am Fam Physician, 2012. **85**(6): p. 612-22.
16. Blanchette, M. and J. Freedman, *The history of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP)*. Transfus Sci, 1998. **19**(3): p. 231-6.
17. Stasi, R. and A.C. Newland, *ITP: a historical perspective*. Br J Haematol, 2011. **153**(4): p. 437-50.
18. McMillan, R., Luiken, G. A., Levy, R., et al., *Antibody against megakaryocytes in idiopathic thrombocytopenic purpura*. Jama, 1978. **239**(23): p. 2460-2.
19. Shim, Y.J., Kim, U. H., Suh, J. K., et al., *Natural course of childhood chronic immune thrombocytopenia using the revised terminology and definitions of the international working group: a single center experience*. Blood Res, 2014. **49**(3): p. 187-91.

20. Stasi, R., Amadori, S., Osborn, J., et al., *Long-term outcome of otherwise healthy individuals with incidentally discovered borderline thrombocytopenia*. PLoS Med, 2006. **3**(3): p. e24.
21. Cines, D.B., Bussel, J. B., Liebman, H. A., et al., *The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity*. Blood, 2009. **113**(26): p. 6511-21.
22. Blanchette, V. and P. Bolton-Maggs, *Childhood immune thrombocytopenic purpura: diagnosis and management*. Pediatr Clin North Am, 2008. **55**(2): p. 393-420, ix.
23. Audia, S., Mahevas, M., Samson, V., et al., *Pathogenesis of immune thrombocytopenia*. Autoimmun Rev, 2017. **16**(6): p. 620-632.
24. Kuwana, M., Y. Okazaki, and Y. Ikeda, *Splenic macrophages maintain the anti-platelet autoimmune response via uptake of opsonized platelets in patients with immune thrombocytopenic purpura*. J Thromb Haemost, 2009. **7**(2): p. 322-9.
25. Catani, L., Fagioli, M. E., Tazzari, P.L., et al., *Dendritic cells of immunethrombocytopenic purpura (ITP) show increased capacity to present apoptotic platelets to T lymphocytes*. Exp Hematol, 2006. **34**(7): p. 879-87.
26. Harrington, W.J., Minnich, V., Hollingsworth, J. W. et al., *Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura*. J Lab Clin Med, 1951. **38**(1): p. 1-10.
27. Cines, D.B., A. Cuker, and J.W. Semple, *Pathogenesis of immune thrombocytopenia*. Presse Med, 2014. **43**(4 Pt 2): p. e49-59.
28. Hoernberg, M., Stahl, D., Schlenke, P., et al., *The isotype of autoantibodies influences the phagocytosis of antibody-coated platelets in autoimmune thrombocytopenic purpura*. Scand J Immunol, 2011. **74**(5): p. 489-95.
29. Go, R.S., K.L. Johnston, and K.C. Bruden, *The association between platelet autoantibody specificity and response to intravenous immunoglobulin G in the*

- treatment of patients with immune thrombocytopenia*. Haematologica, 2007. **92**(2): p. 283-4.
30. Roark, J.H., Bussel, J. B.Cines, D. B., et al., *Genetic analysis of autoantibodies in idiopathic thrombocytopenic purpura reveals evidence of clonal expansion and somatic mutation*. Blood, 2002. **100**(4): p. 1388-98.
 31. Zhou, Z., Chen, Z., Li, H., et al., *BAFF and BAFF-R of peripheral blood and spleen mononuclear cells in idiopathic thrombocytopenic purpura*. Autoimmunity, 2009. **42**(2): p. 112-9.
 32. Ogawara, H., Handa, H., Morita, K., et al., *High Th1/Th2 ratio in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura*. Eur J Haematol, 2003. **71**(4): p. 283-8.
 33. Audia, S., Samson, M., Mahevas, M., et al., *Preferential splenic CD8(+) T-cell activation in rituximab-nonresponder patients with immune thrombocytopenia*. Blood, 2013. **122**(14): p. 2477-86.
 34. Audia, S., Rossato, M., Santogoets, K., et al., *Splenic TFH expansion participates in B-cell differentiation and antiplatelet-antibody production during immune thrombocytopenia*. Blood, 2014. **124**(18): p. 2858-66.
 35. Stasi, R., Cooper, N., Del Poeta, G., et al., *Analysis of regulatory T-cell changes in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura receiving B cell-depleting therapy with rituximab*. Blood, 2008. **112**(4): p. 1147-50.
 36. de Sauvage, F.J., Carver-Moore, K., Luoh, S. M., et al., *Physiological regulation of early and late stages of megakaryocytopoiesis by thrombopoietin*. J Exp Med, 1996. **183**(2): p. 651-6.
 37. Tahara, T., Usuki, K., Sato, H., A., et al., *sensitive sandwich ELISA for measuring thrombopoietin in human serum: serum thrombopoietin levels in healthy volunteers and in patients with haemopoietic disorders*. Br J Haematol, 1996. **93**(4): p. 783-8.

38. Kosugi, S., Kurata, Y., Tomiyama, Y., et al., *Circulating thrombopoietin level in chronic immune thrombocytopenic purpura*. Br J Haematol, 1996. **93**(3): p. 704-6.
39. Chang, M., Nakagawa, P. A., Williams, S. A., et al., *Immune thrombocytopenic purpura (ITP) plasma and purified ITP monoclonal autoantibodies inhibit megakaryocytopoiesis in vitro*. Blood, 2003. **102**(3): p. 887-95.
40. Olsson, B., Ridell, B., Carlsson, L., et al., *Recruitment of T cells into bone marrow of ITP patients possibly due to elevated expression of VLA-4 and CX3CR1*. Blood, 2008. **112**(4): p. 1078-84.
41. Yong, M., Schoonen, W. M., Li, L., et al., *Epidemiology of paediatric immune thrombocytopenia in the General Practice Research Database*. Br J Haematol, 2010. **149**(6): p. 855-64.
42. Kühne, T., Buchanan, G. R., Zimmerman, S., et al., *A prospective comparative study of 2540 infants and children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) from the Intercontinental Childhood ITP Study Group*. J Pediatr, 2003. **143**(5): p. 605-8.
43. Provan, D., Arnold, D. M., Bussel, J. B., et al., *Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia*. Blood Adv, 2019. **3**(22): p. 3780-3817.
44. Blanchette, V.S. and M. Carcao, *Childhood acute immune thrombocytopenic purpura: 20 years later*. Semin Thromb Hemost, 2003. **29**(6): p. 605-17.
45. Provan, D., Stasi, R., Newland, A. C., et al., *International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia*. Blood, 2010. **115**(2): p. 168-86.
46. Neunert, C., Terrell, D. R., Arnold, D. M., et al., *American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia*. Blood Adv, 2019. **3**(23): p. 3829-3866.

47. Altintas, A., Ozel, A., Okur, N., et al., *Prevalence and clinical significance of elevated antinuclear antibody test in children and adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura*. J Thromb Thrombolysis, 2007. **24**(2): p. 163-8.
48. Pratt, E.L., Tarantino, M. D., Wagner, D., et al., *Prevalence of elevated antithyroid antibodies and antinuclear antibodies in children with immune thrombocytopenic purpura*. Am J Hematol, 2005. **79**(3): p. 175-9.
49. Perilloux, B.C., Shetty, A. K., Leiva, L. E., et al., *Antinuclear antibody (ANA) and ANA profile tests in children with autoimmune disorders: a retrospective study*. Clin Rheumatol, 2000. **19**(3): p. 200-3.
50. Jones, N.L., Koletzko, S., Goodman, K., et al., *Joint ESPGHAN/NASPGHAN Guidelines for the Management of Helicobacter pylori in Children and Adolescents (Update 2016)*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2017. **64**(6): p. 991-1003.
51. McMillan, R., L. Wang, and P. Tani, *Prospective evaluation of the immunobead assay for the diagnosis of adult chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP)*. J Thromb Haemost, 2003. **1**(3): p. 485-91.
52. Bader-Meunier, B., Proulle, V., Trichet, C., et al., *Misdiagnosis of chronic thrombocytopenia in childhood*. J Pediatr Hematol Oncol, 2003. **25**(7): p. 548-52.
53. Noris, P., Klersy, C., Gresele, P., et al., *Platelet size for distinguishing between inherited thrombocytopenias and immune thrombocytopenia: a multicentric, real life study*. Br J Haematol, 2013. **162**(1): p. 112-9.
54. Hazzan, R., Mukamel, M., Yacobovich, J., et al., *Risk factors for future development of systemic lupus erythematosus in children with idiopathic thrombocytopenic purpura*. Pediatr Blood Cancer, 2006. **47**(5 Suppl): p. 657-9.
55. Rodeghiero, F. and M. Ruggeri, *ITP and international guidelines: what do we know, what do we need?* Presse Med, 2014. **43**(4 Pt 2): p. e61-7.

56. Elalfy, M., Elbarbary, N., Khaddah, N., et al., *Intracranial hemorrhage in acute and chronic childhood immune thrombocytopenic purpura over a ten-year period: an Egyptian multicenter study*. Acta Haematol, 2010. **123**(1): p. 59-63.
57. Koçak, U., Aral, Y. Z., Kaya, Z., et al., *Evaluation of clinical characteristics, diagnosis and management in childhood immune thrombocytopenic purpura: a single center's experience*. Turk J Pediatr, 2007. **49**(3): p. 250-5.
58. Medeiros, D. and G.R. Buchanan, *Major hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura: immediate response to therapy and long-term outcome*. J Pediatr, 1998. **133**(3): p. 334-9.
59. Imbach, P., Kühne, T., Müller, D., et al., *Childhood ITP: 12 months follow-up data from the prospective registry I of the Intercontinental Childhood ITP Study Group (ICIS)*. Pediatr Blood Cancer, 2006. **46**(3): p. 351-6.
60. Kubota, M., Adachi, S., Usami, I., et al., *Characterization of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in Japanese children: a retrospective multi-center study*. Int J Hematol, 2010. **91**(2): p. 252-7.
61. Glanz, J., France, E., Xu, S., et al., *A population-based, multisite cohort study of the predictors of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children*. Pediatrics, 2008. **121**(3): p. e506-12.
62. Bennett, C.M., Neunert, C., Grace, R.F., et al., *Predictors of remission in children with newly diagnosed immune thrombocytopenia: Data from the Intercontinental Cooperative ITP Study Group Registry II participants*. Pediatr Blood Cancer, 2018. **65**(1).
63. Lilleyman, J.S., *Intracranial hemorrhage in chronic childhood ITP*. Pediatr Hematol Oncol, 1997. **14**(5): p. iii-v.
64. Tsuda, H., Tsuji, T., Tsuji, M., et al., *Life-threatening bleeding episodes in primary immune thrombocytopenia: a single-center retrospective study of 169 inpatients*. Ann Hematol, 2017. **96**(11): p. 1915-1920.

65. Heitink-Pollé, K.M.J., Uiterwaal, Cspm., Porcelijn, L., et al., *Intravenous immunoglobulin vs observation in childhood immune thrombocytopenia: a randomized controlled trial*. Blood, 2018. **132**(9): p. 883-891.
66. Payen, J.F., et al., *Reduced mortality by meeting guideline criteria before using recombinant activated factor VII in severe trauma patients with massive bleeding*. Br J Anaesth, 2016. **117**(4): p. 470-476.
67. Salama, A., Rieke, M., Kieseewetter, H., et al., *Experiences with recombinant FVIIa in the emergency treatment of patients with autoimmune thrombocytopenia: a review of the literature*. Ann Hematol, 2009. **88**(1): p. 11-5.
68. Ozsoylu, S., T.R. Sayli, and G. Oztürk, *Oral megadose methylprednisolone versus intravenous immunoglobulin for acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura*. Pediatr Hematol Oncol, 1993. **10**(4): p. 317-21.
69. Breakey, V.R. and V.S. Blanchette, *Childhood immune thrombocytopenia: a changing therapeutic landscape*. Semin Thromb Hemost, 2011. **37**(7): p. 745-55.
70. Cole, C., *Lessons in the diagnosis and management of immune thrombocytopenic purpura in children*. J Paediatr Child Health, 2017. **53**(9): p. 833-835.
71. Carcao, M.D., Zipursky, A., Butchart, S., et al., *Short-course oral prednisone therapy in children presenting with acute immune thrombocytopenic purpura (ITP)*. Acta Paediatr Suppl, 1998. **424**: p. 71-4.
72. Elalfy, M., Reda, M., Elghamry, I., et al., *A randomized multicenter study: safety and efficacy of mini-pool intravenous immunoglobulin versus standard immunoglobulin in children aged 1-18 years with immune thrombocytopenia*. Transfusion, 2017. **57**(12): p. 3019-3025.

73. Dash, C.H., Gillanders, K. R., Stratford Bobbitt, M. E., et al., *Safety and efficacy of Gammaplex® in idiopathic thrombocytopenic purpura (ClinicalTrials.gov-NCT00504075)*. PLoS One, 2014. **9**(6): p. e96600.
74. Imbach, P., et al., *Intravenous immunoglobulin versus oral corticosteroids in acute immune thrombocytopenic purpura in childhood*. Lancet, 1985. **2**(8453): p. 464-8.
75. Blanchette, V., Imbach, P., Andrew, M. et al., *Randomised trial of intravenous immunoglobulin G, intravenous anti-D, and oral prednisone in childhood acute immune thrombocytopenic purpura*. Lancet, 1994. **344**(8924): p. 703-7.
76. Benesch, M., Kerbl, R., Lackner, H. et al., *Low-dose versus high-dose immunoglobulin for primary treatment of acute immune thrombocytopenic purpura in children: results of a prospective, randomized single-center trial*. J Pediatr Hematol Oncol, 2003. **25**(10): p. 797-800.
77. Bussel, J.B. and L.C. Pham, *Intravenous treatment with gammaglobulin in adults with immune thrombocytopenic purpura: review of the literature*. Vox Sang, 1987. **52**(3): p. 206-11.
78. Salama, A., C. Mueller-Eckhardt, and V. Kiefel, *Effect of intravenous immunoglobulin in immune thrombocytopenia*. Lancet, 1983. **2**(8343): p. 193-5.
79. Lazarus, A.H. and A.R. Crow, *Mechanism of action of IVIG and anti-D in ITP*. Transfus Apher Sci, 2003. **28**(3): p. 249-55.
80. Gaines, A.R., *Acute onset hemoglobinemia and/or hemoglobinuria and sequelae following Rh(o)(D) immune globulin intravenous administration in immune thrombocytopenic purpura patients*. Blood, 2000. **95**(8): p. 2523-9.
81. Kjaersgaard, M., P.W. Edslev, and H. Hasle, *Subcutaneous anti-D treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura in children*. Pediatr Blood Cancer, 2009. **53**(7): p. 1315-7.

82. Despotovic, J.M., Lambert, M. P., Herman, J. H. et al., *RhIG for the treatment of immune thrombocytopenia: consensus and controversy (CME)*. Transfusion, 2012. **52**(5): p. 1126-36; quiz 1125.
83. Gaines, A.R., *Disseminated intravascular coagulation associated with acute hemoglobinemia or hemoglobinuria following Rh(0)(D) immune globulin intravenous administration for immune thrombocytopenic purpura*. Blood, 2005. **106**(5): p. 1532-7.
84. Scaradavou, A., Woo, B., Woloski, B. M., et al., *Intravenous anti-D treatment of immune thrombocytopenic purpura: experience in 272 patients*. Blood, 1997. **89**(8): p. 2689-700.
85. Celik, M., Bulbul, A., Aydogan, G., et al., *Comparison of anti-D immunoglobulin, methylprednisolone, or intravenous immunoglobulin therapy in newly diagnosed pediatric immune thrombocytopenic purpura*. J Thromb Thrombolysis, 2013. **35**(2): p. 228-33.
86. Papagianni, A., Economou, M., Tragiannidis, A., et al., *Standard-dose intravenous anti-D immunoglobulin versus intravenous immunoglobulin in the treatment of newly diagnosed childhood primary immune thrombocytopenia*. J Pediatr Hematol Oncol, 2011. **33**(4): p. 265-9.
87. Kane, I., Ragucci, D., Shatat, I. F. et al., *Comparison of intravenous immune globulin and high dose anti-D immune globulin as initial therapy for childhood immune thrombocytopenic purpura*. Br J Haematol, 2010. **149**(1): p. 79-83.
88. Del Vecchio, G.C., De Santis, A., Accettura, L. et al., *Chronic immune thrombocytopenia in childhood*. Blood Coagul Fibrinolysis, 2014. **25**(4): p. 297-9.
89. Neunert, C., Despotovic, J., Haley, K., et al., *Thrombopoietin Receptor Agonist Use in Children: Data From the Pediatric ITP Consortium of North America ICON2 Study*. Pediatr Blood Cancer, 2016. **63**(8): p. 1407-13.
90. Yazdanbakhsh, K., *TPO-RAs multitask in ITP*. Blood, 2016. **128**(6): p. 750-1.

91. Bussel, J.B., de Miguel, P. G., Despotovic, J. M., et al., *Eltrombopag for the treatment of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia (PETIT): a randomised, multicentre, placebo-controlled study*. Lancet Haematol, 2015. **2**(8): p. e315-25.
92. Grainger, J.D., Locatelli, F., Chotsampancharoen, T., et al., *Eltrombopag for children with chronic immune thrombocytopenia (PETIT2): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial*. Lancet, 2015. **386**(10004): p. 1649-58.
93. Tarantino, M.D., Bussel, J. B., Blanchette, V. S., et al., *Romiplostim in children with immune thrombocytopenia: a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study*. Lancet, 2016. **388**(10039): p. 45-54.
94. Cines, D.B., Wasser, J., Rodeghiero, F., et al., *Safety and efficacy of romiplostim in splenectomized and nonsplenectomized patients with primary immune thrombocytopenia*. Haematologica, 2017. **102**(8): p. 1342-1351.
95. Patel, V.L., Mahévas, M., Lee, S. Y., et al., *Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia*. Blood, 2012. **119**(25): p. 5989-95.
96. Evens, A.M., Jovanovic, B. D., Su, Y. C., et al., *Rituximab-associated hepatitis B virus (HBV) reactivation in lymphoproliferative diseases: meta-analysis and examination of FDA safety reports*. Ann Oncol, 2011. **22**(5): p. 1170-80.
97. Nazi, I., Kelton, J. G., Larché, M., et al., *The effect of rituximab on vaccine responses in patients with immune thrombocytopenia*. Blood, 2013. **122**(11): p. 1946-53.
98. Gernsheimer, T., Stratton, J., Ballem, P. J., et al., *Mechanisms of response to treatment in autoimmune thrombocytopenic purpura*. N Engl J Med, 1989. **320**(15): p. 974-80.
99. Wu, Z., Zhou, J., Pankaj, P., et al., *Laparoscopic splenectomy for immune thrombocytopenia (ITP) patients with platelet counts lower than $1 \times 10^9/L$* . Int J Hematol, 2011. **94**(6): p. 533-8.

100. Salvadori, M.I. and V.E. Price, *Preventing and treating infections in children with asplenia or hyposplenia*. Paediatr Child Health, 2014. **19**(5): p. 271-8.
101. Davies, J.M., Lewis, M. P., Wimperis, J.et al., *Review of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen: prepared on behalf of the British Committee for Standards in Haematology by a working party of the Haemato-Oncology task force*. Br J Haematol, 2011. **155**(3): p. 308-17.
102. Choudhary, D.R., Naithani, R., Mahapatra, M.,et al., *Efficacy of cyclosporine as a single agent therapy in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura*. Haematologica, 2008. **93**(10): p. e61-2; discussion e63.
103. Miller, E., Waight, P., Farrington, C. P., et al., *Idiopathic thrombocytopenic purpura and MMR vaccine*. Arch Dis Child, 2001. **84**(3): p. 227-9.
104. Güngör, T., Arman Bilir, Ö., Koşan Çulha, V., et al., *Retrospective evaluation of children with immune thrombocytopenic purpura and factors contributing to chronicity*. Pediatr Neonatol, 2019. **60**(4): p. 411-416.
105. Evim, M.S., B. Baytan, and A.M. Güneş, *Childhood Immune Thrombocytopenia: Long-term Follow-up Data Evaluated by the Criteria of the International Working Group on Immune Thrombocytopenic Purpura*. Turk J Haematol, 2014. **31**(1): p. 32-9.
106. Makis, A., Gkoutzias, A., Palianopoulos, T., et al., *Prognostic Factors for Immune Thrombocytopenia Outcome in Greek Children: A Retrospective Single-Centered Analysis*. Adv Hematol, 2017. **2017**: p. 7878605.
107. Roganovic, J. and M. Letica-Crepulja, *Idiopathic thrombocytopenic purpura: a 15-year natural history study at the Children's Hospital Rijeka, Croatia*. Pediatr Blood Cancer, 2006. **47**(5 Suppl): p. 662-4.
108. Craig, W.Y., et al., *The distribution of antinuclear antibody titers in "normal" children and adults*. J Rheumatol, 1999. **26**(4): p. 914-9.

109. Kasapçopur, O., Ozbakir, F., Arisoy, N., et al., *Frequency of antinuclear antibodies and rheumatoid factor in healthy Turkish children*. Turk J Pediatr, 1999. **41**(1): p. 67-71.
110. Ramyar, A., Aghamohammadi, A., Moazzami, K., et al., *Presence of IdiopathicThrombocytopenic Purpura and autoimmune hemolytic anemia in the patients withcommon variable immunodeficiency*. Iran J Allergy Asthma Immunol, 2008. **7**(3): p.169-75.
111. Heeney, M.M., S.A. Zimmerman, and R.E. Ware, *Childhood autoimmune cytopenia secondary to unsuspected common variable immunodeficiency*. J Pediatr, 2003. **143**(5): p. 662-5.
112. Watts, R.G., *Idiopathic thrombocytopenic purpura: a 10-year natural history study at the childrens hospital of alabama*. Clin Pediatr (Phila), 2004. **43**(8): p. 691-702.
113. Treepongkaruna, S., Sirachainan, N., Kanjanapongkul, S.,et al., *Absence of platelet recovery following Helicobacter pylori eradication in childhood chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a multi-center randomized controlled trial*. Pediatr Blood Cancer, 2009. **53**(1): p. 72-7.
114. Veres, G., Karóczkai, I., Bodánszky, H., et al., *[The role of Helicobacter pylori infection in children with chronic immune thrombocytopenic purpura]*. Orv Hetil, 2009. **150**(17): p. 801-4.
115. Yetgin, S., Demir, H., Arslan, D., et al., *Autoimmune thrombocytopenic purpura and Helicobacter pylori infection effectivity during childhood*. Am J Hematol, 2005. **78**(4): p. 318.
116. Lusher, J.M. and W.W. Zuelzer, *Idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood*. J Pediatr, 1966. **68**(6): p. 971-9.
117. Neunert, C.E., Bright, B. C., Buchanan, G. R.et al., *Severe hemorrhage in children with newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura*. Blood, 2008. **112**(10): p. 4003-8.

118. Fujisawa, K., Iyori, H., Ohkawa, H., et al., *A prospective, randomized trial of conventional, dose-accelerated corticosteroids and intravenous immunoglobulin in children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura*. Int J Hematol, 2000. **72**(3): p. 376-83.
119. Erduran, E., Aslan, Y., Gedik, Y., et al., *A randomized and comparative study of intravenous immunoglobulin and mega dose methylprednisolone treatments in children with acute idiopathic thrombocytopenic purpura*. Turk J Pediatr, 2003. **45**(4): p. 295-300.
120. Tamminga, R., Berchtold, W., Bruin, M., et al., *Possible lower rate of chronic ITP after IVIG for acute childhood ITP an analysis from registry I of the Intercontinental Cooperative ITP Study Group (ICIS)*. Br J Haematol, 2009. **146**(2): p. 180-4.
121. Heitink-Polle, K.M., Nijsten, J., Boonacker, C. W., et al., *Clinical and laboratory predictors of chronic immune thrombocytopenia in children: a systematic review and meta-analysis*. Blood, 2014. **124**(22): p. 3295-307.
122. Yacobovich, J., S. Revel-Vilk, and H. Tamary, *Childhood immune thrombocytopenia--who will spontaneously recover?* Semin Hematol, 2013. **50 Suppl 1**: p. S71-4.
123. Revel-Vilk, S., Yacobovich, J., Frank, S., et al., *Age and duration of bleeding symptoms at diagnosis best predict resolution of childhood immune thrombocytopenia at 3, 6, and 12 months*. J Pediatr, 2013. **163**(5): p. 1335-9.e1-2.
124. Donato, H., Picón, A., Martinez, M., et al., *Demographic data, natural history, and prognostic factors of idiopathic thrombocytopenic purpura in children: a multicentered study from Argentina*. Pediatr Blood Cancer, 2009. **52**(4): p. 491-6.
125. Bansal, D., Bhamare, T. A., Trehan, A., et al., *Outcome of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children*. Pediatr Blood Cancer, 2010. **54**(3): p. 403-7.