



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
OKMEYDANI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

İMMUN TROMBOSİTOPENİK PURPURA TANILI
ÇOCUKLARDA İNTRAVENÖZ İMMUNOGLOBULİN
TEDAVİSİNİ ETKİLEYEN PROGNOSTİK FAKTÖRLER VE
TEDAVİNİN KRONİKLEŞME ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Kadriye Nil Dölçel

Tez Danışmanı: Uzm. Dr. Emine Türkkan

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL 2018



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
OKMEYDANI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

İMMUN TROMBOSİTOPENİK PURPURA TANILI
ÇOCUKLARDA İNTRAVENÖZ İMMUNOGLOBULİN
TEDAVİSİNİ ETKİLEYEN PROGNOSTİK FAKTÖRLER VE
TEDAVİNİN KRONİKLEŞME ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Kadriye Nil Dölçel

Tez Danışmanı: Uzm. Dr. Emine Türkkan

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL 2018

ÖNSÖZ

Hastane Başhekimimiz Sayın Prof. Dr. Hakan GÜRBÜZ'e ve asistanlık süreci boyunca, hekimlik sanatı ile ilgili bilgi ve tecrübelerini bizlerle paylaşan ve bu süreçte yaşadığımız sorunları çözmemiz için bize destek olan, kendisi ile çalışma ve ustalığından faydalanma fırsatı bulduğum için kendimi şanslı hissettiğim değerli hocam Doç. Dr. Ömer Faruk BEŞER' e;

Asistanlarına her zaman kol kanat geren, asistanlık süresince her türlü ihtiyacımızda yanımızda olan, her zaman örnek aldığım başasistanım ve tez danışmanım Uzm. Dr. Emine TÜRKKAN' a;

Mesleki bilgi ve deneyimlerimi geliştirmeme katkıda bulunan baş asistanlarım ve uzmanlarıma;

İş arkadaşlığından öteye giden dostluğu ile en zor zamanları birlikte atlattığım tüm asistan arkadaşlarıma;

Beni bugünlere getiren, düştüğümde kaldıran, güldüğümde benimle gülen sevgili aileme teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Kadriye Nil DÖLÇEL

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR	ii
TABLO LİSTESİ.....	iii
ŞEKİL LİSTESİ.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
İMMUN TROMBOSİTOPENİK PURPURA.....	10
Tarihçe.....	10
Patofizyoloji.....	13
Klinik Bulgular.....	14
Genetik.....	17
Adlandırma ve Sınıflandırma.....	18
Klinik.....	19
Hastalığın şiddeti ve değerlendirme.....	22
Laboratuvar Bulguları.....	25
Tedavi.....	28
Kortikosteroid Tedavisi.....	28
İntravenöz İmmunoglobulin.....	29
ANTI-Rh(D) İmmunoglobulin.....	30
Diğer Medikal Tedaviler.....	30
Splenektomi.....	35
Hayatı Tehdit Edici Kanamalarda Tedavi.....	36
Hastalığın seyri ve prognoz.....	36
GEREÇ ve YÖNTEM.....	37
BULGULAR.....	41

TARTIŞMA	56
SONUÇ	64
KAYNAKLAR	66
ÖZGEÇMİŞ	74



KISALTMALAR DİZİNİ

ADP	: Adenozindifosfat
AHB	: Amerikan Hematoloji Birliği
ALPS	: Otoimmun Lenfoproliferatif Sendrom
ANA	: Antinükleer Antikor
ATP	: Adenozintrifosfat
BUN	: Kan Üre Azotu
CMV	: Citomegalovirus
DIC	: Diffüz İntravasküler Koagulasyon (Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma)
EBV	: Epstein Barr Virus
EDTA	: Etilendiamintetraasetik Asid
FL	: femtolitre
GP	: Glikoprotein
HIV	: Human Immundeficiency Virus (İnsan immünyetmezlik Virüsü)
HLA	: Human Lökosit Antijen
HÜS	: Hemolitik Üremik Sendrom
ICD	: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
Ig	: İmmünglobulin
IL	: İnterlökin
INF	: İnterferon
ITP	: İmmün Trombositopenik Purpura
İV	: İntravenöz
IVIG	: İntravenöz İmmünglobulin

Kg	: Kilogram
KİA	: Kemik İliği Aspirasyonu
ml	: Mililitre
mm³	: Milimetreküp
MPV	: Ortalama Trombosit Hacmi
ND	: Non-diagnostik
NSVY	: Normal Spontan Vajinal Yolla Doğum
PAIgG	: Trombosit Otoantikör
PT	: Protrombin Zamanı
PTT	: Parsiyel Tromboplastin Zamanı
RES	: Retiküloendotelial Sistem
TPO	: Trombopoetin
TTP	: Trombotik Trombositopenik Purpura
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
µL	: Mikrolitre

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.1: Çocuklarda Trombositopeninin Patofizyolojik Sınıflandırılması.....	6
Tablo 1.2: İTP'nin Klinik Kanama Bulgularına Göre Sınıflandırılması.....	20
Tablo 1.3: İTP'li Çocuklarda Kanamanın Derecelendirilmesi.....	23
Tablo 1.4: İTP'li Çocuklarda Gün İçinde Yeni Kanama Bulgusu Skorlaması.....	25
Tablo 1.5: Amerikan hematoloji derneği'nin İTP' de KİA ile ilgili önerileri.....	27
Tablo 1.6: İTP Yapan İlaçlar.....	28
Tablo 1.7: Çocuklarda Trombositopenin Ayırıcı Tanısı.....	23
Tablo 1.8: Kortikosteroid, İVİG ve Anti-D'nin Etki Mekanizması.....	26
Tablo 2.9: Ortalama trombosit değerleri.....	49
Tablo: 2.10: Akut ve kronik İTP' nin trombosit ve MPV aralıklarına göre sınıflandırılması...50	
Tablo 2.11.: Akut ve Kronik İTP hastaların ortalama bulgularının karşılaştırılması.....	53
Tablo 2.12.: Akut ve Kronik İTP hastaların laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.....	54

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1: Olguların kronikleşme oranı	40
Şekil 2.2: Olguların cinsiyet dağılımı.....	41
Şekil 2.3: Yaş dağılımı ve kronikleşme ilişkisi.....	42
Şekil 2.4: Olguların mevsimlere göre dağılımı.....	43
Şekil 2.5: Olgulara göre enfeksiyon dağılımı.....	44
Şekil 2.6: Olguların aşılama oranı	45
Şekil 2.7: kanamanın şiddeti ile kronikleşme arasındaki ilişki.....	46
Şekil 2.8: :Kanama yeri ile kronikleşme arasındaki ilişki	47
Şekil 2.9: Trombosit sayısı ile kronikleşme ilişkisi	48
Şekil 2.10: MPV ile kronikleşme arasındaki ilişki	49

İMMUN TROMBOSİTOPENİK PURPURA TANILI ÇOCUKLARDA İNTRAVENÖZ İMMUNOGLOBULİN TEDAVİSİNİ ETKİLEYEN PROGNOSTİK FAKTÖRLER VE TEDAVİNİN KRONİKLEŞME ÜZERİNE ETKİSİ

ÖZET

Amaç: İmmun Trombositopeni (İTP) tanılı çocuklarda intravenöz immunoglobulin tedavisini etkileyen prognostik faktörler ve tedavinin kronikleşme üzerine etkisi belirlenmek istenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 2010-2016 yılları başvuran 3 ay- 16 yaş arasındaki 80 hasta değerlendirilmiştir. Her hastanın cinsiyeti, yaşı, tanı öncesindeki enfeksiyon ve aşılama öyküsü, kanama bulguları, tanı anındaki laboratuvar değerleri, tedaviye yanıt süresi, 1 yıl sonraki trombosit değerleri incelenmiştir.

Bulgular: Toplamda 80 hasta çocuğun sosyodemografik ve laboratuvar özellikleri değerlendirildi. Çocukların yaş ortalaması 71,40±46,18 ay idi. Olgularımızda erkek/kız oranı 1,0 olarak tespit edildi. Vakalarımızın 32 tanesinde (%53.33) başvurudan önceki 6 hafta içinde, viral enfeksiyon hikayesi vardı. Akut İTP'lerin %11 inde trompositopeni gelişmeden önceki 6 hafta içinde aşı olma öyküsü varken kronik İTP 'lerde son 6 hafta içinde aşı öyküsü saptanmadı. Akut İTP 'lerin 22 olgu ile en çok sonbahar aylarında , kronik İTP'lerin 7 olgu ile daha çok kış ve yaz aylarında tanı aldığı görüldü. Tüm hastaların ortalama trombosit sayıları,WBC, MPV, PDW, PCT, CRP, PT, aPTT değerleri değerlendirildiğinde benzer sonuçlar elde edildi (p>0.05).

Sonuç: İmmun Trombositopeni'de kronikleşmeyi ön görebilmek için demografik özellikler, klinik bulgular, laboratuvar bulguları ve tedavi şekillerinden ziyade otoantikolar ve immün trompositopeninin genetik mekanizmalarına yönelik ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu saptadık.

Anahtar kelimeler: immün trombositopeni, çocuk, IVIG, prognostik faktörler

PROGNOSTIC FAKTORS AFFECTING INTRAVENOUS IMMUNGLOBULIN THERAPY IN CHILDREN DIAGNOSED IMMUNE THROMBOCYTOPENIC PURPURA AND EFFECT OF TREATMENT ON CHRONICITY

ABSTRACT

Objective: Main purpose of this study is to evaluate the prognostic faktors affecting intravenous immunglobulin therapy in children diagnosed immune thrombocytopenic purpura and effect of treatment on chronicity.

Materials and Methods: 80 patients who are 3 months-16 years old children diagnosed with immune thrombocytopeni during 2000-2016 were included in this study. The gender of each patient, age, history of infection and vaccination before diagnosis, bleeding findings, laboratory values at diagnosis, duration of response to treatment, and thrombocyte counts after 1 year were examined.

Results: Sociodemographic and laboratory characteristics of totally 80 children were evaluated. The average age of children was $71,40 \pm 46,18$ month. In our cases, the ratio of male to famale was 1,0. Thirtytwo of our cases (53.33%) had a history of viral infection within 6 weeks prior to admission. 11% of acute ITPs had a story of vaccination within 6 weeks prior to thrombocytopenia, whereas no vaccination was detected within 6 weeks of chronic ITP. Akut ITPs were diagnosed with 22 cases in autmn at most, and chronic ITPs were diagnosed with 7 cases in winter and summer months. Similar results were obtained when tthe mean platelet counts, WBC, MPV, PDW, PCT, CRP, PT, aPTT values of the all patients were evaluated.

Conclusion: We need further studies on the genetic mechanism and autoantibodies in immun thrombosytopenia than demographics, clinical findings, laboratory findings and treatment modalities to predict chronicity in immune thrombocytopenia.

Keyword: immune thrombocytopenia, childhood, IVIG, prognostic factors

GİRİŞ

Primer immune trombositopeni (İTP), daha önce immun (idiyopatik) trombositopenik purpura (İTP) olarak bilinen, trombositlere karşı oluşan oto-antikorlarla trombositlerin artmış yıkımı sonucu gelişen ve klinikte trombositopeni ile seyreden çocukluk çağının en sık karşılaşılan edinsel trombositopeni nedenidir (1).

Hastalık sıklıkla geçici olduğundan kesin sıklığı bilinmemekle birlikte çocuklarda her yılki insidansı 1,9-6.4/100.000 olarak verilmektedir, erişkinlerle karşılaştırıldığında bu oran 3.3/100.000 dir. (1,2). İmmün trombositopenik purpura çocuklarda genellikle bir aşılama veya enfeksiyon sonrası akut olarak ortaya çıkma, kısa zamanda kendiliğinden düzelme eğilimindedir. Günümüz koşullarında İTP tanısını kesinleştirecek bir laboratuvar testi mevcut değildir. Bu nedenle İTP tanısı genellikle diğer trombositopeni nedenlerinin olmadığı gösterilmesi ile konulur (3).

Çocukluk çağı İTP' de tedavi verilmesinin amacı var olan trombositopeniyi kanamaya neden olmayacak yeterli düzeye en kısa sürede çıkartmaktır. Bu nedenle amaç normal trombosit sayısına ulaşmaktan çok yeterli hemostazı sağlayacak trombosit düzeyini elde etmektir (4). Akut İTP' de tedavi seçenekleri standart doz steroid, yüksek doz metilprednizolon, intravenöz immunoglobulin (İVİG) , anti-D IgG ve kanama durdurulamadığı veya acil cerrahi girişim durumunda trombosit süspansiyon transfüzyonudur (5). Bu farmakolojik ajanlarla ilgili doz, etkinlik, yan etki, maliyet açısından karşılaştıran birçok çalışma bulunmaktadır.

İntravenöz immunoglobulin (IVIG) ile tedavinin glukokortikoid tedavisi alan ve tedavi almayan çocuklara göre trombosit sayısını daha hızlı arttırdığını gösteren çalışmalar vardır (6). Ancak IVIG tedavisine yanıtı etkileyen ve değerlendiren parametreler belirlenememiştir. Çalışmamızda 2010-2016 yılları arasında 3 ay-16 yaş

arasında olup İTP tanısı alan ve IVIG tedavisi verilen hastaların klinik, laboratuvar ve tedavi özelliklerinin trombosit sayısında düzelme ve kronikleşme üzerindeki etkisini belirlemek hedeflenmiştir.



GENEL BİLGİLER

Trombositler pıhtılaşmanın ilk aşaması olan trombosit tıkaçı oluşumunda önemli rol oynayan hücre sel komponenttir. Vasküler endotelyal bütünlük bozulduğunda trombositler subendotelyal dokuya adezyonu sağlayarak primer hemostazı başlatırlar. Trombositlerin sayıca azalması veya fonksiyonlarında defekt olması kanamaya eğilimin en önemli nedenidir. Tüm yaş gruplarında normal trombosit sayısı 150.000-400.000/mm³ tür. Yaşam süreleri ortalama 7-10 gündür. Sistemik dolaşımında bulunan trombositler tüm trombositlerin 2/3'ünü oluşturur ,geri kalanlar dalakta bulunmaktadır. Kemik iliğindeki megakaryositlerin sitoplazmalarından ayrılan trombositler normalde 1-4 µm çapındadırlar, genç trombositler daha büyüktür. Ortalama trombosit hacmi 8.9 ± 1.5 µm³ değerindedir. Trombositler, yaşlandıkça membran proteinlerini ya da granül içeriklerini kaybetmelerine bağlı küçülür; trombolitik durumlarda ise megakaryositler büyük trombositler üreterek büyürler. (7,8)

Trombositopeni 150.000/mm³ ün altında trombosit sayısının saptanmasıdır. Trombositopenili bir hasta değerlendirilirken kanama riskinin belirlenmesi önemlidir. Kanama riski yüksek hastalara mutlaka tedavi verilmelidir. Ancak trombosit sayısı ile tedavi verilmesini sağlayacak kanama riski arasında direkt bir korelasyon yoktur. Kanama riski; travma, operasyon, koagülasyon faktörleri gibi birçok etkene bağlıdır (7). Daha büyük çocuklar ve erişkinlerde yaygın ve hayatı tehlike eden kanamalar genellikle trombosit sayısı 20.000/mm³ ün altına düşmedikçe görülmez. Trombositopenilerde tipik kanama bulguları deri ve müköz membranlarda peteşi, purpura, ekimoz, hematüri, menoraji ve gastrointestinal kanama olarak ortaya çıkar. İntrakraniyal kanama nadiren oluşur (8). Purpura veya ekimoz sıklıkla alt ekstremitelerin ön yüzünde gözlemlenir. Peteşiler; subkonjunktivada, yanak mukozasında, yumuşak damakta ve deride olabilir. Daha ciddi kanamalar; epistaksis, diş eti kanaması, melena veya hematüri şeklinde karşımıza çıkar.

YALANCI TROMBOSİTOPENİ

Trombositopeni insidental olarak saptanabilir. Trombositopenisi olan hasta değerlendirilirken hikaye ve klinik; primer hemostazda bir defekti düşündürmüyorsa laboratuvar artefaktları göz önünde bulundurulmalıdır. Yalancı trombositopenin potansiyel sebepleri arasında megakaryositlerin sayılamaması, tüpe alınırken trombositlerin aktivasyonu, tüpte veya enjektördeki trombositlerin agregasyonu, etilendiamintetraasetik asite (EDTA) bağlı trombositlerin aglütinasyonu bulunur (7).

EDTA' ya sekonder gelişen psödotrombositopenide sebep, sadece bu antikoagülanın varlığında gelişen anti-kriptik trombosit antijeni olan IgG ve IgM yapısındaki antikordur (7,8,9). Bu durum oksalat, sitrat veya heparin gibi farklı antikoagülanlar kullanılarak veya periferik yayma incelemesi yapılarak ayırdedilebilir (9).

Hospitalize erişkin hastalarda psödotrombositopeni insidansı yaklaşık %1 kadardır. Bu oran çocuklarda daha da azalmaktadır (7). Psödotrombositopeni saptandığında ileri tetkik ve tedavi gerekli değildir.

Trombositopeniye yol açan üç temel mekanizma tanımlanmıştır;

1- Trombositlerin yıkımında artma,

2- Trombositlerin yapımında azalma,

3-Trombositlerin anormal dağılımı (hipersplenizm) (7). Çocukluk çağında görülen trombositopenilerin etyolojik sınıflandırılması Tablo 1' de gösterilmiştir. Çocuklarda trombositopeninin ayırıcı tanısı, klinik takip ve tedaviyi etkileyeceğinden dolayı önemlidir.

Trombosit yıkımına bağlı trombositopeni; immün ve immün olmayan trombositopeni olmak üzere 2 ana başlık altında incelenir. Trombositopeninin en sık nedeni antikor ile kaplanmış trombositlerin retikuloendotelial sistem (RES)'de makrofajlar tarafından tanınıp yıkıldığı immün aracılı trombosit yıkımıdır. Kemik

iliğinde normal ya da artmış megakaryositler saptanır, periferde var olan trombositler normal fonksiyonlu ve genç trombositlerdir. Diğer hücre elemanları ise normal sayıda bulunur.

Yıkıma bağlı trombositopeninin immünolojik olmayan nedenleri arasında çoğunlukla artmış trombosit tüketimi bulunur. Hemolitik üremik sendrom (HÜS), trombotik trombositopenik purpura (TTP), yaygın damar içi pıhtılama (DIC), Kasabach-Merritt Sendromu ve siyanotik kalp hastalıkları bunlardan bazılarıdır.

Trombosit yapımında azalma konjenital veya sonradan kazanılmış nedenlere bağlı olabilir. Azalmış yapım kaynaklı trombositopeninin en sık nedeni; immünoşüpresif ve kemoteröpotik ajanlar gibi ilaçlar veya radyasyon tedavisine sekonder kemik iliğinin baskılanmasıdır. Lösemi, nöroblastom, myelofibrozis, osteopetrosis ve depo hastalıkları gibi kemik iliğini infiltre eden süreçler de trombositopeniye yol açabilir ve sıklıkla kırmızı ve beyaz kan hücre anormallikleri ile birlikte olur. Konjenital nedenler seyrek görülür ve viral enfeksiyona ikincil, idiyopatik etiyoloji veya genetik geçişli bir hastalığın parçası olabilir.

Vücuttaki trombositlerin üçte biri normalde hemostatik stres için bir depo görevi gören dalakta bulunur. Hipersplenizm artmış dalak fonksiyonları (dolaşımdaki hücrelerin sekestrasyonu ve yıkılması) ile giden bir tablodur. Periferde sitopeni, artmış kemik iliği aktivitesi ve splenomegali ile karakterizedir. Altta yatan hastalığın tedavisi veya splenektomi ile düzelir. Genellikle trombosit sayısı $40.000/mm^3$ 'ün altında değildir. Trombosit sayısının $40.000/mm^3$ 'ün altında olduğu durumlarda diğer tanılar da düşünülmelidir.

**Tablo 1.1: Çocuklarda Trombositopeninin Patofizyolojik Sınıflandırılması
(11)**

I. Artmış trombosit yıkımı (kemik iliğinde normal ya da artmış megakaryositler- megakaryositik trombositopeni)

A .İmmun trombositopeniler

1. İdiyopatik

a.İmmun (idiyopatik) trombositopenik purpura

2. Sekonder

a.İnfeksiyonun indüklediği (örn; HIV,CMV, EBV, suçiçeği, kızamık, kızamıkçık, kabakulak, boğmaca, hepatit, parvovirüs B19;bakteriyel-tüberküloz, tifo)

b.İlacı bağı

c.Transfüzyon sonrası purpura

d.Otoimmün hemolitik anemi (Evans sendromu)

e.Sistemik lupus eritematozus

f .Hipertiroidizm

g.Lenfoproliferatif hastalıklar

3. Neonatal immün trombositopeniler

a.Neonatal otoimmün trombositopeni

b.Neonatal alloimmün trombositopeni

c.Eritroblastosis fetalis – Rh uygunsuzluğu

B .İmmün olmayan trombositopeniler

1. Trombosit tüketimine bağı

a.Mikroanjiyopatik hemolitik anemi: HÜS, TTP

b.Dissemine intravasküler koagülasyon

c.Virüse bağlı hemofagositik sendrom

d.Kasabach-Merritt sendromu (dev hemanjiom)

e.Siyanotik kalp hastalıkları

2. Trombosit yıkımına bağlı

a.İlaçlar (örn; ristosetin, protamin sülfat, bleomisin)

b.İnfeksiyonlar

c.Kardiak (örn;intrakardiak defektlerin tamiri, prostetik kalp kapakları, sol ventriküler çıkış obstrüksiyonu)

d.Malign hipertansiyon

II.Trombosit dağılım bozuklukları ve göllenme

A .Hipersplenizm (örn;portal hipertansiyon,Gaucher, siyanotik konjenital kalp hastalıkları, infeksiyon, neoplazi)

B .Hipotermi

III.Azalmış trombosit üretimi-etkisiz trombopoez (kemik iliğinde azalmış ya da eksik megakaryositler-amegakaryositik trombositopeni)

A. Megakaryositlerin baskılanması ya da hipoplazi

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

2.Konstitüsyonel

a.TAR sendromu

b.Konjenital amegakaryositik trombositopeni

c.Amegakaryositik trombositopeni ile radio-ulnar sinostosis

d.Trombositopeni-korpus kallosum agenezisi sendromu

e.Paris-Trousseau sendromu

f.Rubella sendromu

g.Trizomi 13 ve 18

3.Etkisiz trombopoez

a.Megaloblastik anemiler (folat ve vitamin B12 eksikliği)

b.Ağır demir eksikliği anemisi

c.Ailesel trombositopeniler

d.Paroksizmal noktürnal hemoglobinüri

4.Kontrol mekanizması bozuklukları

a.Trombopoietin eksikliği

b.Tidal trombosit disgenезisi

c.Siklik trombositopeniler

5.Metabolik bozukluklar

a.Metilmalonik asidemi

b.Ketotik glisinemi

c.Holokarboksilaz sentetaz eksikliği

d.İsovalerik asidemi

e.İdiyopatik hiperglisinemi

f.Hipotiroid annelerden doğan çocuklar

6.Herediter trombosit bozuklukları

- a.Bernard-Soulier sendromu
- b.May Hegglin anomalisi ve diğer MYH-9 geni ile ilişkili hastalıklar
- c.Wiskott-Aldrich sendromu
- d.Saf sex-linked trombositopeni
- e.Mediterranean trombositopeni

7.Edinsel aplastik bozukluklar

- a.İdiyopatik
- b.İlaçların indüklediği (örn; doz ilişkili : antineoplastik ajanlar, benzen, organik ve inorganik arsenik, mesantoin,tridion,antitiroidler, antidiabetikler, antihistaminikler, fenilbutazon, insektisidler, altın bileşikleri; idiyosenkrazi: kloramfenikol)
- c.Radyasyonun indüklediği
- d.Viral infeksiyonlara bağlı (HIV,EBV,hepatit)

B. Kemik iliğini infiltre eden durumlar

- 1.Benign (osteopetroz,depo hastalıkları)
- 2.Malign (de novo- lösemi, myelofibroz, Langerhans hücreli histiyositoz, sekonder-lenfoma, nöroblastom, diğer solid tümör metastazları)

IV. Psödotalrombositopeni

- A.Trombositlerin kan alımı sırasında aktivasyonu
- B.Megatalrombositlerin sayılamaması
- C.Trombositlerin iv vitro EDTA ile aglütinasyonu
- D.Trombosit glikoprotein reseptörlerine bağlı monoklonal antikorlar (abciximab, eptifibatide, tirofiban gibi)

İMMUN TROMBOSİTOPENİ

Primer immün trombositopeni (İTP), daha önce immün (idiyopatik) trombositopenik purpura (İTP) olarak bilinen hastalık, trombositlere karşı oluşan oto-antikorlarla trombositlerin artmış yıkımı sonucu gelişen ve klinikte trombositopeni ile seyreden çocukluk çağının en sık karşılaşılan edinsel trombositopeni nedenidir. Pediatrik İTP 2 ve 5 yaş arasındaki çocuklarda pik yapmakta, 4 yaş altında erkeklerde daha sık görülmekle beraber daha büyük hastalarda kız ve erkekler arasında eşit görülmektedir (1,2,50).

İTP kendini genellikle peteşi, (spontan) hematom, diş eti kanaması ve epistaksisin oluşturduğu kanamaya artmış eğilimle gösterir. Nadir olmakla birlikte intrakraniyal kanama gibi hayatı tehdit edici kanamalar da gözlenebilir. Nadir olmasına rağmen fatal seyreden bu komplikasyon tedavi verilmesindeki hedefi oluşturur. İTP izole trombositopeni, son zamanlarda yeniden tanımlanan; trombosit sayısının $100.000/mm^3$ altında oluşu, altta yatan bir sebep ve hastalığın olmayışı ile karakterizedir (11).

TARİHÇE

'Purpura' anlamı mor olan latin kökenli bir kelimedir. ilk kez Hipokrat ve Galen tarafından kırmızı kabarıklıklar ya da ateşe bağlı lekeler, plaklar şeklinde tanımlanmıştır(10,12). İbn-i Sina' nın El-Kanun fi't-Tıb isimli 14 ciltlik büyük tıp ansiklopedisinde 1025 yılı civarında ilk kez günümüzdeki İTP tanısına uyan kronik purpura tanımlaması olmuştur (13). 1556 da Portekiz doktor Amatus Lusitanus kendi kitabı 'Curatationum Medicinalium Centuria' de koyu makülleri olan ve ateş yüksekliği

olmadan kanlı iltihabi lezyonları olup birkaç gün içinde spontan gerileyen bir hastasını tanımlamıştır (14).

1735’de Paul Gottlieb Werlhof erişkin bir kadında ani burun kanaması ve kanlı kusma sonrası boyun ve kollarda oluşan mor lekeleri “morbus maculosus hemorrhagicus” olarak tarif ederek Werlhof hastalığı olarak bilinen İTP’nin ilk klinik tanımını yapmıştır (7,10). 1883’te Krauss trombositlerin düşüklüğü ile birlikte hemorajik semptomları tanımlamış ve 1890’da Hayem ilk kez trombosit sayımını başararak bu hastalıkta düşük trombosit seviyeleri olduğunu göstermiştir. İTP’li hastaya ilk başarılı splenektomi ise 1916’da Amerika Birleşik Devletleri’nin Prauge şehrinde uygulanmıştır (15).

1900’ ün başlarında trombositopeniye sebep olan mekanizmalar tartışılmaya başlandı. 1905 yılında Marino tavşan trombositlerini kobaylara enjekte ederek antitrombosit antikoru üretmeyi başardı ve İTP’de immünopatojenik mekanizmalarla ilgili klinik kanıtlar ortaya konmaya başlandı (16). 1951’de Harrington ve arkadaşları kronik İTP’li annelerin bebeklerinde çoğunlukla geçici olan düşük trombosit sayıları olduğunu gözlemler. Aynı yıl Harrington İTP tanılı hastalardan kontrol grubuna transfüze edilen plazmanın, sağlıklı alıcılarda trombositopeniye yol açtığını gösterdi (17). Daha sonra Shulman tarafından yapılan çalışmalarda İTP hastalarında öne sürülen trombositopenik faktörün İmmunoglobulin G (IgG) ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (18).

1975’ten sonra geliştirilen laboratuvar yöntemleri ile İTP’li hastaların çoğunda trombosit ilişkili IgG seviyelerinin yükselmiş olduğu gösterildi. 1982’de Leeuwen ve arkadaşları tarafından elution teknikleri ile Glanzman trombastenili hastaların trombositleri kullanılarak İTP’li hastaların 3/4’ünde GP IIb/IIIa’ya karşı trombosit antikoru olduğu gösterildi. Bu daha sonra Beardsley tarafından western-

blood tekniği kullanılarak ve Woods tarafından GP Ib/IX kompleksini de içerecek şekilde doğrulandı (19).

1980' li yılların başlarında Rabellino ve arkadaşları tarafından trombosit antijenlerine karşı olan antikörlerin megakaryositlere bağlandığı gösterildi. 2003 ve 2004 yıllarında yapılan iki çalışmada İTP hastalarındaki otoantikörlerin megakaryosit üretimi, matürasyonunu ve trombosit salınımını baskıladığı desteklendi (20-21).

1990'lı yıllardaki çalışmalarda Semple ve Freedman (1994), kronik İTP hastalarının kan tetkiklerinde IL-2 salınımının uyarıldığını ve bunun anormal T helper hücrelerinin B lenfositleri otoreaktif ederek diferansiye olmaları ve IgG otoantikörlerini salgılamalarını sağlayarak yaptığını öne sürdü (22).

Trombopoetin (TPO) trombosit üretimini düzenleyen başlıca hormondur. TPO başlıca TPO reseptörleri üzerinden megakaryosit prekürsör proliferasyonu, diferansiasyonu ve matürasyonunu düzenler. İTP hastalarındaki TPO düzeyleri aplastik anemi ve inefektif trombopoez hastalarındaki düzeyle karşılaştırıldığında düşük bulunmuştur (23). Bu durum megakaryopoetik growth faktör stimülasyonu gibi yeni terapötik yaklaşımlara zemin hazırlamıştır.

Harrington'nun çalışmasından bu yana, İTP' nin patofizyolojisi, tedavisinin etki mekanizması ve temel hedefi antitrombosit antikörleri azaltmak ve trombosit üretimini arttırmak olmuş; aynı zamanda küratif tedavinin uzun dönem hedefi olarak kabul edilmiştir.

PATOFİZYOLOJİ

İTP' nin altta yatan patofizyolojisi kompleks ve çoğunlukla bilinmemektedir. Trombosit ve megakaryositlerdeki antijenlere karşı tolerans kaybı temel mekanizmasıdır. Ancak tek bir hastalık modelinin olmadığı heterojen bir patogeneze sahip olduğu , çocukluk çağı ve yetişkin dönemde başlayanların ayrı değerlendirilmesi gerektiği kabul görmüştür (24).

Klasik İTP patogenezi olarak bilinen ilk model otoantikörlerin varlığına dayanırken ikinci teori sitotoksik T lenfositlerle ilişkili trombosit yıkımıdır. İTP hastalarının otoantikörlerinin çoğunlukla trombosit yüzey antijenlerinden trombosit glikoprotein komplekslerine (GP IIb/IIIa, Ib/IX, Ia/IIa, V ve IV) karşı oluşur ve genellikle IgG1 alt grubunda olmakla birlikte bazen IgM yapısında da olabilmektedir (25). Olguların %75'inde otoantikörler GP IIb/IIIa ve Ib/IX'a karşı oluşmuştur. AntiGpIb antikoru saptanan hastalarda daha ağır trombositopeni olduğu, IVIG ve steroide daha az yanıt verdiği saptanmıştır. Sebebinin megakaryopoez supresyonu olabileceği öne sürülmüştür. Bu otoantikörlerin viral veya bakteriyel enfeksiyonlara karşı immün cevap sırasında oluştuğu ve membran glikoproteinleri ile çapraz reaksiyon verdiği düşünülmektedir. Otoantikörler ile bağlanmış trombositler, esas olarak dalakta bulunan makrofajların Fc-gama (Fc γ R) reseptörleri ile etkileşerek fagositoza uğramakta ve dolaşımdan uzaklaştırılmaktadır.

Fc γ Reseptörleri aktivatör ve inhibitör olarak ayrılır;

– Aktivatörler: FcRI, FcRII, FcRIII

– İnhibitörler: FcIIB

İTP hastalarında aktivatörlerin arttığına dair raporlar vardır. Helicobacter Pylori eradikasyonunun FcR balansını düzelterek (inhibitör FcIIB reseptör artışı) trombositopeniyi düzelttiği öne sürülmüştür (26). İTP patofizyolojisinde yıkımın olduğu esas organ dalaktır. Megakaryosit yıkım ve inhibisyonu ayrıca kemik iliğinde de gerçekleşir.

Trombosit otoantikörleri beyaz pulpada oluşmakta ve otoantikörler ile kaplanmış trombositler ise kırmızı pulpadaki mononükleer makrofajlar tarafından yok edilmektedir. Düşük afiniteli makrofaj reseptörleri, Fc-gRIIA ve Fc-gRIIIA immün komplekse bağlanırlar ve trombosit klerensinde önemli rol oynarlar (27). Bunun yanı sıra kompleman reseptörleri de (CR1 ve CR3) immün yıkımda görev alırlar. Son zamanlarda bildirilen raporlarda, genetik faktörlerin İTP'nin gelişimi ve klinik sonuçları üzerinde çok önemli rol oynadıklarından söz edilmektedir. Ayrıca, HLA B8 ve B12 doku gruplarını taşıyan bireylerde, tetiği çeken faktörler ile karşılaştıklarında bu hastalığın meydana gelme olasılığı daha yüksek bulunmuştur.

İkinci immün mekanizma T hücre aracılıklı trombosit ve megakaryosit yıkımıdır. Olssen ve ark 2003 yılında ilk kez CD8 T hücre aracılıklı direkt platelet yıkımını göstermişlerdir (28). Ayrıca fareler ve insanlarda yapılan çalışmalarda trombosit spesifik CD8+ sitotoksik T hücrelerin trombositopeniye yol açabileceği gösterildi. Bu hastalarda birkaç sitotoksik ve TH-1 ilişkili genlerden olan IFN ve IL-2 genlerinde ekspresyon artışı olduğu, killer cell immunoglobulin benzeri reseptörde (KIR) downregülasyon olduğu saptanmıştır. Zhao ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada trombosit lizisinin olduğu İTP' li hastalarda CD8+ sitotoksik T hücrelerinin varlığını doğrulamış ve bu mekanizmanın "otoantikör negatif" İTP hastalarının %80 ninde görülürken "otoantikör pozitif" İTP hastalarının %50 sinde görüldüğünü saptamışlardır (29). İlginç olarak T hücre aracılıklı trombositopeni IVIG tedavisine dirençli idi.

İTP

- Antijen Sunan Hücreler (APC)
- T hücre,
- B hücre,
- FcγR seviyelerindeki oluşan pek çok defekt nedeniyle oluşur.

T hücre aktivite bozukluğu ve sitokin anomalileri pek çok otoimmün hastalıkta tanımlanmıştır. İTP'de T hücre değişimleri 30 yıldır bilinmektedir. T hücre aracılıklı proinflamatuvar sitokinler İTP de görülen immün bozukluğun merkezidir. Periferal T

hücre uyarımı, sitokin salınımı yoluyla inflamatuvar cevaba, B hücre aktivasyonuna sonuçta otoantikör üretimine neden olmaktadır.

Th1/Th2 oranı artışı İTP de otoreaktif B hücre artışına yol açmaktadır. Tedavi ile bu oran düzelmektedir. Zhang ve ark 2009 yılında ilk kez İTP de Th17 artışını rapor etmiştir (30). Th17 aktif otoimmün süreçte ana rolü oynar. Th1 yanıtının şidetlenmesine neden olur. Th17 nin pek çok çalışmada İTP nin hem aktif döneminde hem de kronik dönemde arttığı gösterilmiştir. Pediatrik çalışmada Th17 artışı TGF seviyesinin azalması ile korele bulunmuş. Anormal Th17 cevabının İTP de otoimmünite başlaması ve şidetlenmesinde ana etmenlerden birisi olduğu düşünülmüştür (31).

FOXP3 regulatuar T hücreleri (Treg) periferal CD4+ T hücrelerinin %5-10 oluşturur ve periferal toleransı sağlayan anahtar hücrelerdir. Hem akut hem kronik İTP li hastaların periferik kan, kemik iliği ve dalağında Treg hücrelerinin azaldığı pek çok çalışmada gösterilmiştir (32). Tregs immun supresyonu TGF-B, IL-10, IL-35 gibi immunsupresif sitokinleri sekrete ederek, aktive olmuş efektör T hücrelerini perforin ve granzim salarak direkt sitotoksik etki ile inhibe ederek , CTLA-4 gibi hücre yüzeyi immunosupresif moleküller yolu ile efektör T hücrelerini inhibe edebilir. Treg hücrelerinin etkilerinden biri Th17 yi opsonize edebilmesidir. Treg hücreleri azaldığında dentritik hücre fonksiyonlarının baskılanamadığı ve daha az toleranslı olduğu saptanmıştır (32). Parsiyel DiGeorge sendromu hastalarının %80 inde Tregs azaldığı için İTP gelişme olasılığı 200 kat artmıştır.

araştırmaya alınmıştır. Artmış B hücre aktive edici faktör (BAFF) nin otoimmün hastalıklarda artmış olduğu saptanmıştır. APC disfonksiyonu İTP gelişimine neden olabilir. İTP hastasının dentritik hücreleri (DC) sağlıklı insanlarla kıyaslandığında çok yüksek oranda T hücre farklılaşmasına neden olmuştur. Bunun nedeni DC de fazla CD86 eksprese olması olabilir (33). TLR7 DC bağımlı B hücre cevabında önemli, İTP de BAFF artmıştır ve remisyonda normale döner. BAFF özellikle DC den salınır ve

TLR7 ile beraber İTP oluşumunda köşe taşlardan biridir. BAFF promotor bölgesindeki (871TT) genotipi artmış BAFF üretimine neden olduğu İTP hastalarında gösterilmiştir. Enfeksiyonlarda trombosit sayısının azalmasının nedeni; enfeksiyon etkenleri TLR7' yi aktifler bu da APC yi aktiveştirerek BAFF ile beraber daha çok Th1 yanıtının oluşmasını sağlar.

İTP'li hastaların dalaklarında artmış, GPIIb/IIIa antikor üreten B hücreleri gösterilmiş ve anti-CD20 monoklonal antikor Rituximab ile azalmıştır. Regulator B hücreleri (Breg) (CD19+CD24+CD38+) IL-10 salgılanmasına neden olarak periferik toleransı artırır, Tregs gelişimini artırır ve CD4+ T hücre fonksiyonunu azaltır . İTP de Bregs ve IL-10 düzeyinin düşük olduğu gösterilmiştir (34). Bazı çalışmalarda T hücrelerden salınan proinflamatuvar sitokinlerin (IL-2, IL-10 ve INF- γ) serum düzeylerinin arttığı ve anti-inflamatuvar sitokin olan IL-4 düzeyinin azaldığı gösterilmiştir (35,36). Aktif hastalıkta Th1 sitokin profili (IL-2, IL-10 ve INF- γ) artışı görülürken, remisyonda Th2 profilinin (IL-4, IL-5, IL-6, IL-13) azalması saptanmıştır (37).

İTP'de kompleman (PAC-platelet associated complement) düzeyi incelenmiş ve PAC3bi , PAC4 ve PAC9 düzeylerinin artmış olduğu, PAC düzeylerinin trombosit sayısı ile ters orantılı olduğu saptanmıştır(37,38,39).

Tablo I: İTP'de sitokin profili (34)

Th1 profil: artmış IL-2, IL-10, IL-15, INF- γ , TNF- β

Th2 profil: azalmış IL-4, IL-5, IL-6, IL-13 sIL-2R: artmıştır

TGF- β : azalmıştır M-CSF: artmıştır

* IL: İnterlökin, INF- γ : İnterferon-gamma, TNF- β : Tümör nekrozis faktör beta, sIL-2R: soluble interlökin 2 reseptör, TGF- β : transforming growth faktör beta, M-CSF: Monosit koloni stimulan faktör

GENETİK

İTP, monozigotik ikizlerde (40) ve bazı ailelerde (41) bildirilmiş ve aile bireylerinde otoantikor üretimine eğilim saptanmıştır (42). Hastalığın genetik zeminde çevresel faktörlerin etkisi ile ortaya çıkabileceği düşünülmektedir. Kronik İTP'li hastalarda yapılan çalışmalarda özellikle INF- γ ilişkili genler ile Toll-benzeri reseptör genlerinin ekspresyonunun belirgin olarak arttığı saptanmıştır. Bu da İTP'nin genetik zeminde gelişen bir hastalık olduğu hipotezini güçlendirmektedir. İnterferon-gamma T ve B hücrelerinin diferansiyasyonu, Th0 CD4+ T hücrelerin otoimmün hastalıklarda önemli rol oynayan Th1 fenotipine dönüşmesi, CD8+ T hücrelerinin maturasyonu ve B lenfositlerde immünglobulin alt gruplarının değişmesi gibi aşamalarda ve immün cevabın regülasyonunda kritik rol oynamaktadır (43). Belli etnik gruplarda HLA-DRW2 ve DRB1*0410 allelleri sıklığı İTP'li hastalarda yüksek bulunmuştur (44). Anti-GpIIbIIIa antikorları ile DRB1*0410 alleli arasında korelasyon bulunmamış ancak steroide iyi yanıt veren hastalarda HLA-DR4 ve DRB1*0410 belirgin olarak az saptanmıştır (44-45).

Trombositlerin klirensinde önemli rol oynayan Fc reseptörlerinin (46) üç tipi bulunmaktadır: Fc γ RI monomerik IgG'ye güçlü affinite gösterir, Fc γ RII ve Fc γ RIII immun kompleks formunda IgG'ye sadece efektif olarak bağlanır. FcRII grubu üç gen (IIA,IIB,IIC) ve FcRIII grubu ise iki gen (IIIA ve IIIB) tarafından kodlanır. Antikorla kaplı trombositlerin makrofajlardaki Fc γ reseptörleri ile dolaşımdan uzaklaştırılması İTP'de trombositopeninin başlıca nedeni olduğundan, Fc γ genotipleri ve İTP arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmalarda Fc γ RIIIA genotiplerinden 158 F/F kronik İTP'li hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuş ve 158V/V medikal tedavi ile komplet remisyona giren hastalarda belirgin olarak yüksek saptanmıştır (47). Düşük affiniteli iki Fc γ R'ü Fc γ RIIIA ve IIIB ile proinflamatuvar sitokinler TNF ve LTA (lenfotoksin alfa)'nin gen 8 polimorfizmlerinin çocukluk çağı kronik İTP'li olguları ile

birlikteliği gösterilmiş ve artmış proinflamatuvar veya Th1 immun yanıtın, kronik İTP’de antikor oluşumuna karşı koruyucu olduğu ileri sürülmüştür (48)

HPA sistemleri ile ilgili polimorfizmler ile İTP’li hastalar arasında ilişki araştırılmış ve HPA-5b alleli taşıyanların akut İTP için artmış risk taşıdıkları bildirilmiştir (42,49). Diğer bir çalışmada da kronik refrakter İTP ile HPA-2 arasında ilişki bildirilmiştir (42). Ancak bu polimorfizmlerin rolü farklı etnik gruplarda değişkenlik göstermektedir. Bundan dolayı her etnik grup hastalık için kendi popülasyon çalışmalarını yapmaları gerekir.

İTP’DE KLASİFİKASYON VE İSİMLENDİRME

2011’de Amerikan Hematoloji Derneği İTP konusunda önerilerini bir kılavuzda toplamıştır, buna göre İTP isimlendirme ve klasifikasyonu revize edilmiştir. İTP Kısaltmasında; purpura hastaların büyük bir kısmında olmadığı için idiyopatik trombositopenik purpura yerine immün trombositopeni teriminin kullanılması önerilmektedir. Ancak dışlama tanısı olma durumunu devam ettirmektedir. Genel olarak İTP ile trombositopenin; ilacın indüklediği, lenfoproliferatif hastalıkların bulgusu olan, enfeksiyon hastalıklarına ya da malnutrisyona bağlı olan, X’e bağlı trombositopeni gibi trombosit yapım ve yıkımını etkileyen hastalıkların, Wiskott-Aldrich sendromu, Bernard Solier gibi hastalıkların sonucu olmasından dikkatlice ayırt edilmelidir. Eğer tanının İTP olduğu düşünülüyse primer ve sekonder İTP nin ayırtilmesi için ileri tetkik gerekir. Sekonder İTP diğer tüm immün aracılı trombositopenileri içerir. Örneğin Evans Sendromu, Sistemik Lupus Eritematozus (SLE), Common variable İmmun

Deficiency (CVID), anti- fosfolipid sendromu ve otoimmun lenfo-proliferatif sendrom (ALPS) .

Hastalığın başlama yaşı göz önüne alınarak pediyatrik ve erişkin olarak İTP nin ayrımı yapılmalıdır. 16 yaş ve altında hastalık aktifleşen hastalar pediyatrik grup olarak değerlendirilir.

Eski literatürde İTP tanımlanırken, trombosit sayısı $150.000/\text{mm}^3$ ün altında olanlar trombositopeni olarak değerlendirilip 6 ayın altında sürenler akut, 6 aydan daha uzun devam edenler kronik olarak değerlendiriliyordu. 2011 revizyonundan sonra ilk olarak trombositopeninin tanımı trombosit sayısı $100.000/\text{mm}^3$ altı olarak değiştirildi. İsimlendirmede trombositopeni 3 ay altında süren hastalar “**Yeni tanı konmuş İTP**”, tanıdan itibaren 3-12 aylarda olup hala remisyona girmeyen veya tedavi kesildiğinde remisyonda kalamayan olgular “**persistan**”, 12 ay veya daha fazla süren İTP olguları “**kronik**” olarak sınıflandırılmıştır. Eskiden kronik diye belirtilen grubun önemli bir bölümünün bir yıl civarında normal değerlere ulaştığının görülmesi üzerine bu süre bir yıla uzatılmıştır.

KLİNİK

İTP sıklıkla geçici olduğundan kesin sıklığı bilinmemekle birlikte çocuklarda her yıl insidansı $1,9-6.4/100.000$ olarak verilmektedir (1,2). Pediyatrik İTP 2 ve 5 yaş arasındaki çocuklarda pik yapmakta (2) , 4 yaş altında erkeklerde daha sık görülmekle beraber daha büyük hastalarda kız ve erkekler arasında eşit görülmektedir (1,2,50).

Mevsimlere göre sıklık, çalışmalar arasında farklılık göstermektedir; bir kısmında bahar aylarında (51,52), bir kısmında ise kış aylarında (53) daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Mevsimsel farklılığın sebebinin viral enfeksiyonlarla ilgili olabileceği öne sürülmüştür .

Akut İTP'li hastaların %50-80'inde trombositopeni, geçirilen bir enfeksiyon hastalığından 1-3 hafta sonra ortaya çıkmaktadır. Bu latent dönem birkaç gün ile 6 hafta kadar olabilmekle birlikte ortalama 2 haftadır (54). En sık neden nonspesifik üst solunum yolu enfeksiyonlarıdır (24,55). Enfeksiyon bakteriyel veya non-spesifik viral nedenli olabilir. Ayrıca canlı virüs aşılardan (kızamık, kabakulak, kızamıkçık) sonrası 6 ay içerisinde görülebilir (56).

İntercontinental Cooperative İTP Study Group' nin (İCİS) yaptığı çalışmada pediatrik hastaların %18-30 'u güncel kriterlere göre kronikleşmiştir (57). Grace ve arkadaşlarının yaklaşık 500 pediatrik hastada yaptığı retrospektif çalışmada %60 hastada 3 ay içinde kür sağlanırken, %15 hasta persistan olduğu, %25 hastada kronikleşme saptanmıştır (24).

Çocuklarda İTP tanısı koyarken öykü ve fizik muayenede dikkat edilmesi gereken hususlar tablo 1.2'de sunulmuştur.

TABLO 1.2: İTP'den şüphelenilen çocuklarda öykü ve fizik muayene(58)

Öykü

1 . Kanama semptomları

Kanama tipi

Kanamamanın derecesi

Kanamamanın süresi

Kanamamanın durdurulması için önceden yapılan invazif girişimler

2 . Sistemik semptomlar

Yakın zamanda (6 hafta içinde) geçirilmiş viral infeksiyon öyküsü

Suçiçeği gibi geçirilmiş spesifik infeksiyon öyküsü

İmmun yetmezlik düşündüren tekrarlayan infeksiyon öyküsü

Otoimmün hastalık semptomları

3 . Yakın zamanda yapılmış canlı virüs aşıları

4. Kanamayı arttıran aspirin , trombositopeni yapan sülfonamidler ve heparin, kinin/kinidin gibi ilaçların kullanım

5 . HIV infeksiyonu için risk faktörleri (annede HIV infeksiyonu gibi)

6 . Ailede trombositopeni ya da hematolojik hastalık öyküsü

7 . Altı aydan küçük çocuklarda perinatal ve maternal öykü

8 . Kanama riskini arttıran diğer durumlar

9 . Travmatik aktiviteler

Fizik muayene

1 . Kanama bulguları

2 . Karaciğer , dalak ve lenf düğümleri

3 . İnfeksiyona ait bulgular

4 . Konjenital anomaliyi düşündürecek dismorfik özellikler (iskelet anomalileri)

5 . Spesifik konjenital sendromların dışlanması

Peteşi, ekimoz ve mukoza kanamaları İTP ile birlikte olan bulgulardır. Purpura dışında fizik muayene normaldir. Olguların %50'sinde bulgular hafiftir. Peteşiler subkonjunktiva, yanak mukozası, yumuşak damak ve ciltte; ekimozlar genellikle alt ekstremitelerin ön yüzlerinde ve kemik çıkıntılarının (kaburgalar, skapula, omuzlar, bacaklar ve pubik alan) üzerindedir. Bu tip cilt kanamalarına ilave olarak, özellikle hastalığın başlangıcında epistaksis, dişeti, sindirim sistemi kanaması ve hematüri de görülebilir (59). Ciddi menoraji, retinal, işitme kaybına neden olabilen orta kulak ve en korkulan komplikasyonlardan biri olan merkezi sinir sistemi kanaması da olabilir. Hematom ve hemartroz nadirdir, kas içi enjeksiyon veya ciddi travma sonrasında gelişebilir. Kanamanın ciddiyetini trombosit sayısına bağlı olmaksızın, sadece belirti ve bulgulara dayanarak değerlendiren sınıflama çocukluk çağında daha sık kullanılır (60).

HASTALIĞIN ŞİDDETİNİ DEĞERLENDİRME

Hastalığın şiddetini belirleme; kafa içi kanama gibi hayatı tehdit edici durumların önlenmesi veya invazif girişim öncesi kanama önleyici tedavi vermek için gereklidir. Eski literatürde İTP, trombositopenin derecesine göre hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırılırdı ve önemli olan trombosit sayısıydı. Son kılavuzlarda bu güvenilir olmadığı için dışlanmış, İTP' nin şiddeti kanamaya eğilimle kategorize edilmektedir. Tedavi kararlarını standartlaştırmak ve trombosit yanıtını izlemek için kanama derecesini değerlendiren bir puanlama sistemi kurmak için çeşitli girişimlerde bulunulmuştur. Bolton-Meggs ve Moon sübjektif olarak kanama belirtilerini dört kategoriye ayırmıştır: asemptomatik, hafif, orta, ağır (61). Buchanan ve Adix son 24 saat içinde fizik muayene ve yenikanama öyküsüne dayanılarak hemorajinin şiddetinin değerlendirilmesine olanak tanıyan puanlama sistemi geliştirdi (61-62). Edslev ve arkadaşları yeni İTP tanısı konulmuş çocuklarda klinik özelliklerine göre kanamayı

öngörmeye çalışan klinik skor önerdi (TABLO 1.3). Pediatrik kanama puanlama sistemleri Tablo 1.3 de özetlenmiştir.

TABLO 1.3: Pediatric İTP hastalarının derecelendirme ve puanlama sistemleri

Bolton Maggs ve Moon	Buchanan ve Adix	Edslev ve ark
Aseptomatik		
Hafif: peteşi, ekimoz, minor epistaksis, günlük aktiviteyi engellemeyecek kanama bulguları	Hemorajiyi son 24 saatteki klinik bulgulara göre sınıflandırır. Grade 0-5	6 klinik özelliğe göre skorlama sistemi Ani başlangıç (5) Yaş < 10 (3)
Orta: Daha ciddi cilt bulguları, ıslak peteşi, daha şiddetli burun kanaması, menoraji	0 asemptomatik 1 minor 2 hafif 3 orta	Enfeksiyon geçirme (2) Platelet sayısı < 5.000 (1) Islak peteşi (1) Erkek cinsiyet (1)
Ağır: hastaneye yatırılmayı ve kan transfüzyonunu gerektirecek kanama bulguları (epistaksis, menoraji, melena)	4 ağır 5 hayatı tehdit edici Cilt bulguları (0-4) Epistaksis (0-4) Mukozal kanama (0-4) Yaygın kanama (0-5)	Yüksek risk: 10-13

Kanama eğilimini değerlendirmede yaygın olarak kullanılan ölçek; modifiye edilmiş Buchanan kanama ölçeğidir (TABLO 1.3). Ölçek, Buchanan tarafından geliştirilen daha ayrıntılı derecelendirme skalasının (TABLO 1.4) basitleştirilmiş bir versiyonudur ve en yaygın kanama sorunları olan; cilt, mukozal kanama ve epistaksis arasında da ayırım yapar ve genel bir kanama değerlendirmesi yapar. 2013 yılında yeni bir kanama

değerlendirme aracı önerildi (İTP-BAT). İTP-BAT' ın Buchanan skorundan çok daha detaylı olmasına rağmen, bir klinisyenin her iki skaladan alabileceği ana sonuçlar oldukça benzerdir. İTP-BAT, kanama eğilimini SMOG sistemine göre kategorize eder. SMOG; 3 alanı kapsayan cilt (Skin), mukozalar (mucosae), organların (organs), kanama şiddetini (Grade on severe) esas alır. Tüm alanlar, her alan içindeki farklı kanama şekilleri ile bölünür, örneğin cilt : peteşi, ekimoz, subkutanöz hemotamlar sırayla kanama şiddeti üzerine skorlanır. Derecelendirme 0' dan 5' e kadar yapıp; 0-2 hafif , 3-4 ağır ve 5 hayatı tehdit edici kanama olarak kabul edilir. Her sistemdeki aynı şiddet skoru, benzer etkinin kanayan bulguları olarak değerlendirilip, klinisyenin genel bir yorum yapmasını sağlar.

TABLO 1.4: İTP TANILI ÇOCUKLARDAKİ BUCHANAN KANAMA SKALASI

Grade	Skore	Kategori	Tanımlama
Yaygın kanama	0	asemptomatik	bulgu yok
	1	minor	peteşi (< 100) ve/veya 5 ekimoz (<3 cm)
	2	hafif	çok sayıda peteşi (>100 peteşi) ve/veya ekimoz (> 3 cm), ıslak peteşi yok
	3	orta	mukozal kanama (epistaksis, diş eti kanaması, menoraji, melena)
	4	ağır	mukozal kanama veya orta şiddette hayatı tehdit edici kanama
5	fatal	intrakraniyal kanama, hayatı tehdit edici kanama	
epistaksis	0	asemptomatik	
	1	minor	yastık veya peçetede leke yapacak kadar kanama
	2	hafif	15 dakikadan kısa süre tampon gerektirecek kadar aktif kanama
	3	orta	15 dakikadan uzun tampon gerektirecek kadar aktif kanama
4	ağır	tekrarlayan/devamlı durdurulamayan kanama	
mukozal kanama	0	asemptomatik	
	1	minor	bukkal ıslak peteşi
	2	hafif	aktif kanama olmadan bir veya birden fazla bukkal hemorajik bül
	3	orta	bukkal mukoza, dudaklar veya posterior orofarinksde aralıklı aktif kanama
4	ağır	bukkal mukoza, dudaklar veya posterior orofarinksde devamlı aktif kanama	
cilt bulguları	0	asemptomatik	yeni cilt bulgusu yok
	1	minor	yeni peteşiler (<100 peteşi)
	2	hafif	yeni peteşiler (<100 peteşi) veya ekimoz (<5 ekimoz)
	3	orta	yeni peteşiler (>100 peteşi) ve/veya ekimoz sayıca 5 den fazla 3 cm den büyük
4	ağır	yüzlerce peteşi ve 5 den fazla 3 cm den büyük ekimozlar	

İTP hastalarında fizik muayenede kanama bulguları dışında, genellikle belirgin bir özellik yoktur. Ciddi kanama olmadıkça solukluk olmaz. Dalak ucu olguların %10'undan daha azında ele gelir, viral enfeksiyonla birlikte (59). Splenomegalinin olması lösemi, SLE, enfeksiyöz mononükleoz ya da hipersplenizm olasılığını akla getirmelidir. Viral hastalık gibi başlatan bir etmen olmadıkça servikal lenfadenopati de yoktur.

İmmün trombositopenik purpurada kafa içine kanama sıklığı %0,1-0,5 arasındadır. Kafa içi kanayan olgularda trombosit sayısı olguların %73'ünde 10 000/mm³'ün altında; %25'inde 10 000–20 000/mm³ arasında; %2'sinde 20 000/mm³'ün üzerindedir. İmmün trombositopenik purpura tanısı ile kafa içine kanama arasındaki süre ortalama 27 haftadır (olguların %51'i ilk dört haftada, %49'u 4 hafta-9 yıl arasında). Kafa içi kanayan İTP'li olguların yaklaşık %50'sinde başka risk etmenleri [kafa travması (%29), asetil salisilik asit kullanımı (%5), arteriyovenöz malformasyon (%17)] vardır. Bu olgularda en önemli ip ucu muko-kütanöz (wet- ıslak purpura) kanama varlığıdır (%49). Kanamaların %77'si kafa içine (%87'si supratentoriyel), %23'ü subduraldir (59,65,66).

LABORATUVAR BULGULARI

1. Trombosit sayısı: Tam kan sayımında trombosit sayısı son kılavuza göre 100.000/mm³ altındadır. Yaygın kanama bulguları olanlarda sıklıkla <20.000/mm³ altındadır. MPV (8,9 ± 1,5µm³) normal ya da artmış saptanır.
2. Periferik yayma: Tam kan sayımında saptanan trombositopeni parmak ucundan hazırlanmış periferik yayma değerlendirmesi ile desteklenmelidir, psödotrombositopeni ve diğer hematolojik nedenlerin olmadığı kanıtlanmalıdır. Trombosit morfolojisi ve küme oluşumu yanında, eritrosit ve lökosit morfolojisi de değerlendirilmelidir (59,67). Ciddi kan kayıplarında anemi görülebilir.

3. Kemik iliği: Yeni tanılı hastada, sadece kan sayımında / periferik yaymada trombositopeni dışında bozukluk varsa veya sistemik bulgu (kemik ağrısı, açıklanamayan dalak büyüklüğü varsa yapılması önerilmektedir. Birinci basamak tedavilere çok az ya da hiç yanıt vermeyen hastalarda da düşünülmelidir (57). (Tablo 1.5). Kemik iliği aspirasyonunda megakaryositler artmıştır, sıklıkla olgunlaşmamıştır, tomurcuklanma yoktur, eritroid ve miyeloid hücreler normaldir, nadiren eozinofil artışı görülebilir, belirgin kan kaybı varsa eritroid hiperplazi saptanır

Tablo 1.5: Amerikan Hematoloji Derneği 2011 rehberinde KİA ile ilgili öneriler (57)

- Kemik iliği aspirasyonu (KİA) incelemesi, tipik İTP bulguları olan çocuk ve ergenlerde gerekli değildir
- Kemik iliği aspirasyonu incelemesinin, İVİG tedavisine yanıt vermeyen hastalarda da mutlaka yapılması gerekli değildir
- Kemik iliği aspirasyonu incelemesinin, steroid tedavisi ya da splenektomi öncesi de mutlaka yapılması gerekli değildir

4. Koagülasyon profili: Pıhtılaşma profili'nde kanama zamanı genellikle uzun, protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTT), fibrinojen düzeyi normaldir. Bazı klinisyenler trombositlerin düştüğü , PT ve PTT'nin uzadığı klinik durum olan yaygın damariçi pıhtılaşmasını (DİC) dışlamak için bu testlere başvurumaktadırlar (68). Ancak klinik olarak bu çocuklar altta yatan hastalığa bağlı olarak hasta görünümlü olduklarından İTP'de bu testlere gerek yoktur .

5. Trombosit yaşam süresi: İTP' de Cr 51 veya Indium 111 ile işaretlenmiş trombositlerin yaşam sürelerinin normali olan 6-9 günden 1-4 saate kadar azaldığı belirtilmiştir (54,69).

6. Antitrombosit antikolar: Trombosit otoantikoru (PAIgG) ölçümünün gerekli olmadığı son klavuzda önerilmiştir. Hastaların %75-85'inde pozitif olarak saptanmasına rağmen özgüllükleri yaklaşık %50 civarındadır.

7. ANA, anti-ds-DNA, Coombs testi, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, monospot ve/veya EBV, HIV, parvovirüs titreleri klinikten şüphelenildiğinde etyolojiyi veya sekonder trombositopeni nedenlerini belirlemek için yapılabilir, rutinde istenmesi önerilmez.

Hastanın kullandığı ilaçlar mutlaka sorgulanmalıdır (9);

TABLO 1.6: İmmun trombositopeni yapan ilaçlar (9)

1. Antiinflatuar ilaçlar: Asetaminofen, asetil salisilik asit, diklofenak, buprofen, indometasin, meklofenat, mefenamik asit, naproksen, oksifenbutazon, fenilbutazon, piroksikam, sulfosalazin, sulindak, tolmetin.

2. Antibiyotikler: Antitüberküloz ilaçlar: Etambutol, isoniazid, para-aminosalisilik asit (PAS), rifampin, Streptomisin Penisilinler: Ampisilin, metisilin, piperasilin, penisilin, mezlosilin Sefalosporinler: Seftazidim, sefalotin, sefamandol, sefotetan Sülfonamidler: Sülfametaksazon, sulfometoksipiridazin, sülfisaksazol Diğer antibiyotikler: Amfoterisin B, siprofloksasin, klaritromisin, flukonazol, Gentamisin, indinavir, nalidiksik asit, novobiosin, pentamidin, sodyum stiboglukonat, stibufen, suramin, vankomisin.

3. Antineoplastik ilaçlar: Aktinomisin D, aminoglutetimid, tamoksifen.

4. Antikonvulsanlar, sedatif ilaçlar ve antidepresanlar: Fenitoin, valproik asit, lityum, diazepam, karbamazepin, mianserin, haloperidol, amitriptilin, desimipramin, doksepin, imipramin.

5. Antihipertansifler ve kardiyak ilaçlar: Asetazolamid, amiodaron, kaptopril, α -metildopa, hidroklorotiazid, klorotiazid, digoksin, digitoksin, furosemid, klortalidon, prokainamid, spiranolakton.

6. H₂ reseptör antagonistler: Simetidin, ranitidin.

7. Diğer: Kinin, kinidin, danazol, desferrioksamin, minoksidil, heparin, etretinat, interferon- α , klorfeniramin, antazolin, klorpropamid, iyotlu kontrast ajanlar, altın tuzları, levamisol, lidokain, morfin, papaverin, tiklopidin, glibenklamid, isotretinoin.

8. Yiyecekler: Baklagiller

TEDAVİ

Akut İTP tedavisi; altta yatan patolojiyi tedavi etmekten çok, klinik bulgulara neden olan ya da olabilecek trombosit sayısını yeterli düzeye çıkartmayı ve trombositopenik kalma süresini kısa tutmayı hedefler. Bu nedenle amaç normal trombosit sayısına ulaşmaktan çok yeterli hemostazı sağlayacak trombosit düzeyini elde etmektir (59,67). Trombositopenik dönemde hastanın spor etkinliklerinden, aspirin türü antiagregan ilaçlar kullanımından ve kas içi enjeksiyonlardan uzak durması gerekir. İmmün trombositopeni hakkında aile ve çocuk bilgilendirilmeli, hastaların çoğu evden izlenebildiği için olası kanama durumlarında acil durumlar ve ulaşacağı doktor açısından bilgilendirilmelidir. İmmün trombositopeni haftalar-aylar sürebileceği için değerlendirildikten sonra okul ve günlük aktivitelerine devam edebilir. Ciddi kanaması olmayan olgular önce haftalık daha sonra daha seyrek aralarla yapılan kontrollerle evden izlenebilir. Sadece cilt döküntüleri olan hastalarda sık aralıklarla kan sayımı yapılmasına gerek yoktur, ancak trombosit sayısının 20.000 mm³ altında olduğu durumlarda ilk 7-10 gün yakın takip uygundur. Çok düşük trombosit sayılarının devam ettiği ancak kanama saptanmayan olgularda yaşam kalitesi etkilenirse (spor yapamama vb.) hasta ve aile ile birlikte tedavi kararı alınabilir. İTP tedavisi trombosit sayısını tedavisiz izlemekten çok daha hızlı yükseltebilir (Kanıt düzeyi 1B). İTP tedavileri çoğunlukla altta yatan patolojiyi tedavi etmediği gibi tam remisyona için garanti veremez, üstelik yan etkileri vardır. Bu nedenle İTP’de günümüzde en iyi tedavi “bekle ve izle” tedavisidir (70). Tedavi seçenekleri kanamalı olgular için düşünülmelidir.

BİRİNCİ BASAMAK TEDAVİLER

Akut İTP’de birincil tedavi seçenekleri arasında kortikosteroidler, İVİG ve anti-D Ig G bulunur (69,71,72,73,74).

Kortikosteroidler

Kortikosteroidler İTP tedavisinde kullanılan ilk ilaçtır ve hala kullanılmaya devam edilmektedir (75). Steroidler anti- trombosit antikor yapımını ve antikor-antijen bağlanmasını engellemenin yanında, fagositozu ve damar geçirgenliğini azaltarak etki gösterir.

Günümüze kadar çeşitli steroid doz rejimleri kullanılmıştır ve bu rejimleri karşılaştıran çalışmalar yapılmıştır(76,77,78).

1) Standart doz prednizolon: 1-2 mg/kg/gün (en fazla 60 mg/gün) iki hafta süre ile sonra azaltarak kesilmeli (toplam süre üç haftayı geçmemeli)

2) Yüksek doz metil prednizolon (HDMP):

a. 7,5 mg/kg dört gün

b. 15 mg/kg dört gün

c. 30 mg/kg/gün veya 500 mg/m² dozunda en fazla 1g/gün, üç gün

d. 30 mg/kg/gün üç gün ve 20 mg/kg dört gün toplam yedi gün

Kortikosteroidlerin hipertansiyon, hiperglisemi, uzun kullanımda hirsutismus, hipertansiyon, avasküler nekroz, ciltte stria oluşumu, psödötumor cerebri, osteoporoz, katarakt ve psikoz, mide şikayetleri gibi yan etkileri fazladır. Son yıllarda yan etkilerine engel olmak amacı ile uzun süreli kortizon tedavilerinden kaçınılmaktadır.

İntravenöz İmmunoglobulin (IVIG)

Imbach ve ark.(79) tarafından 1981' de bulunan IVIG İTP tedavisinde başarı ile kullanılmıştır. IVIG tipik olarak 3.000 den fazla sağlıklı kan donörü içeren geniş plazma havuzlarından hazırlanır. Çoğu preparat IgG ve minimal seviyede IgM içerir (80). IVIG retiküloendotelial sistemde fagositik aktiviteyi Fc reseptörlerini engelleyerek azaltır. Doz 2 g/kg'ın iki veya beş güne bölünerek verilmesi şeklindedir. Son yıllarda tek doz 0,8 mg/kg ile aynı yanıtın alındığı ispatlanmıştır. Hatta 0,25-0,5

mg/kg ile yapılan çalışmalar bile vardır (59,67). İntravenöz immünglobülin trombositleri hızla yükseltmekte ve yanıt 2-4 hafta süreli olmaktadır.

İntravenöz immünglobülin ile komplikasyon nadirdir. Alerji, ateş, titreme olabileceği gibi soğuk algınlığı gibi baş ağrısı, kusma, fotofobi ile aseptik menenjit tablosu yapabilir (81). IgA eksikliği olan çocuklarda İVİG anafilaktik reaksiyonlara neden olabilir. İntravenöz immünglobülinin bir kan ürünü olduğu ve maliyetinin çok yüksek olduğu unutulmamalıdır.

ANTI-D

İTP tedavisinde ilk kez 1983'te Salama ve ark.(82) tarafından kullanılmıştır. İVİG'ten farklı olarak, anti-D, D antijenine karşı immünize olan donörlerin plazmasından izole edilen IgG içermektedir. Anti-D'nin asıl etki mekanizmasının RES'te Fc blokajı ile olduğu belirtilmektedir (83). Bunu destekleyen en önemli kanıt, Rh(D) antijeni negatif olan ve bu sebepten dolayı RES blokajı yapacak antikör duyarlı eritrositleri olmayan hastalarda anti-D'nin nerdeyse etkisiz olduğunu gösteren çalışmalardır. Splenektomi olmuş İTP hastalarının anti-D tedavisine iyi yanıt vermemesi anti-D'nin etkisini RES ve dalağa dayalı bir biçimde gerçekleştirdiğinin gösteren kanıtlardan biridir. Diğer bir etki mekanizması da anti D'nin trombosit otoantikörlerini bloke eden anti-idiyopatik antikörlerle trombosit opsonizasyonunu engellemesidir (80, 84).

Yaklaşık %80 hastada başarı ile trombositleri yükselttiği gösterilmiştir. Etkisi 1- 5 hafta sürer. Yan etkisi eritrositlerin yıkımı sonucu anemi gelişmesidir. Genellikle hemoglobin düşüşü 0,5-1 g/dL civarındadır. İVİG'den, daha ucuz bir tedavidir. Önerilen doz 50- 75 mg/kg IV İnfüzyondur (85).

İTP' DE İKİNCİ BASAMAK TEDAVİLER (92)

- CD20 ye karşı antikorlar (Rituximab)
- Trombopoetin reseptör agonistleri
- Trombosit klirensi inhibitörleri: Kortizon, İVİG, Vinka alkaloidleri, Danazol
- İmmunosupresif ilaçlar: Azotiyopurin, Siklofosfamid, Siklosporin
- CD154'e karşı antikorlar (IDEC-131)
- Kemik iliği nakli

Rituximab

B hücre CD20 antijenine karşı gelişen monoklonal antikordur. AntiCD20 monoklonal antikorlar B hücre yüzeyinde bulunan CD20 antijenlerine bağlanır ve immün hücrelerce yıkımına aracılık eder. Sadece B hücrelerini deplase etmez aynı zamanda Treg artırır ve Th1 aktivitesini önler (88). Dirençli İTP ve otoantikör üreten diğer bir hastalık olan Evan's sendromu rituximab tedavisinden fayda görmektedir. 375 mg/m² /hafta iv 4 hafta boyunca verilir. %60 olgu yanıt verir, bunların %40'ı birinci yıl sonunda devam etmektedir. İkinci yılın sonunda yanıt %30'a düşer. Başlangıçta yanıtı olguların %15-20'sinde beş yıl ve daha fazla süre yanıt devam eder. Yanıt 1-2 haftadan 6-8. haftaya dek ortaya çıkabilir. Hastalarda tekrar hastalık ortaya çıkarsa (relaps) ikinci uygulamayla yeniden yanıt oluşturabilir. Yaklaşık hastaların 2/3'ünde trombosit sayısında artış görülmüş ve 42 bazılarında 6 aydan uzun sürmüştür. En ciddi yan etkileri ilerleyici multifokal lökoensefalopati, serum hastalığı ve anafilaktik reaksiyonlardır. Ateş, döküntü, baş dönmesi, baş ağrısı, titreme, hipotansiyon gibi yan etkileri de görülür (69,87). Uzun sürede oluşan yan etkileri konusunda yeni veriler oluşmaktadır. Rituksimab aktif hepatit B olan olgularda kullanılmamalıdır. Uzun süreli B hücre

yetersizliği ve immüoglobülinemi düşüklük yani edinsel hipogamma globinemi riski göz ardı edilmemelidir (59,67,86).

TPO-reseptör agonistleri

Romiplostim ve Eltrombopag TPO almacını aktive ederek trombosit yapımını arttırlar. Romiplostim: 1-10 µg/kg dozlarda, haftada bir, ciltaltı enjeksiyon şeklinde kullanılır. Yanıt 1-4 haftada ortaya çıkar, ilaç devam edildiği sürece yanıt korunur. Eltrombopag: 25, 50, 75 mg/gün dozlarında ağızdan kullanılmaktadır. Etkisi ikinci haftadan sonra başlamaktadır. Her iki ilaç da splenektomi olan ve olmayan hastalarda benzer etkilere sahiptir. Bu ilaçlarla hastaların %20'sinde baş ağrısı, halsizlik, burun kanaması, artralji gibi kolay halledilebilir yan etkiler görülür. Ancak TPO almaç agonistlerinin en önemli istenmeyen etkileri ilacın kesilmesi ile trombositopeninin başlangıç değere göre %10 daha azalması ('rebound' trombositopeni), kemik iliğinde retikülin lif artışı yapmaları ve trombotik komplikasyonlara neden olmalarıdır. Eltrombopag kullanan hastaların %13'ünde karaciğer işleminde bozulma görülebilir. Bu ilaçların uzun süre kullanımına ait güvenlik verileri henüz yeterli değildir (89). Çocuklarda kullanımı ile ilgili veriler çok sınırlıdır (90).

VİNKA ALKALOİDLERİ (Vinkristin, Vinblastin)

Trombosit fagositozunu, tubuline bağlanıp mikrotubul polimerizasyonu engelleyerek inhibe ederler. Vinkristin için önerilen doz: 1,5mg/m² iv (maksimum 2 mg), vinblastin için: 6 mg/m² iv (maksimum 10 mg) 1 ay boyunca haftada tek doz verilir, yanıt yoksa kesilir. Yanıt varsa güvenli trombosit sayısını devam ettirmek için 2-3 haftada tek doz olarak devam edilir. Erişkinlerde tam yanıt oranı yaklaşık %12, parsiyel yanıt %35'dir. Çocuklardaki yanıt oranı bilinmemektedir. Yan etkileri; periferik nöropati, alopesi, kabızlık, ateş ve lökopenidir. Ayrıca vinblastin doza bağımlı olarak miyelosüpresyon yapabilir. Vinka alkaloidleri ile tedavi edilen hastalarda artmış ikincil malignite riski olmadığı söylenmektedir (5,72,91)

SİKLOFOSFAMİD

Dirençli kronik ITP'de kullanılan alkileyici bir ajandır. Etkisi azatiopurinden az olmasına rağmen yan etkileri daha fazladır. Önerilen doz; oral 3-8 mg/m²/gün'dür. Yanıt, tedavi başladıktan 2-10 hafta sonra gelişir. Yan etkileri; miyelosüpresyon, alopesi, hemorajik sistit, infertilite ve teratojenitedir (5, 72).

AZATIOPURİN

Bir immünosüpressif olan azatiopurin, kortikosteroid ve splenektomiye dirençli kronik ITP'de etkili olarak kaydedilen ilk ilaçtır. Önerilen doz; oral 50-200mg/m²/gün'dür. Tedavi 4-6 ay verildikten sonra yanıt durumu değerlendirilmelidir. Yanıt alındıktan sonra etkili olan en düşük doza kadar kademeli olarak azaltılmalıdır. Dirençli erişkin ITP'li hastalarda yanıt %20-45 arasındadır. Genellikle tedavi kesildikten sonra trombositopeni tekrarlar. Yan etkileri; doza bağlı lökopeni, fırsatçı enfeksiyonlar ve artmış malignite riskidir (5, 93).

SİKLOSPORİN

T-hücre fonksiyonlarını baskılayarak etkili olur. Başlangıçta 5 mg/kg/gün bölünmüş dozlarda oral olarak verilir, bir ayda yanıt alınamazsa tedavi kesilir. Devam dozu kan düzeyi 200-400ng/mL olacak şekilde ayarlanır. Yan etkileri; hipertansiyon, nefrotoksisite ve hepatotoksisitedir. Uzun süreli kullanımında lenfoma riski artmaktadır (5, 94).

DANAZOL

Minimal virilizan etkileri olan androjenik bir steroidtir. Etki mekanizması tam anlaşılamamıştır. Yan etkilerinden birinin trombositoz olduğu anlaşılması üzerine kullanılmıştır. ITP'li hastalarda geniş bir cevap aralığı vardır (%10-80). Önerilen doz; oral olarak günde 3 kez 100-150mg/m²'dir. Genellikle 2 aydan önce yanıt alınmaz. Danazol tedavisi özellikle ergen ve yetişkin kadınlarda kronik, refrakter ITP'de, kontrol altına alınamayan menorajide kullanılır. Yan etkileri; akne, kilo alımı, hirsutizm, kusma, baş ağrısı, döküntü, oligomenoraji-amenoraji ve karaciğer fonksiyon bozukluğudur (5, 72, 95).

Destek Tedaviler: İmmün trombositopenik purpura hastalarında kanama bulgularını azaltarak yaşam kalitesini arttıran destek tedavilerinden mutlaka yararlanılmalıdır. Antifibrinolitiklerin (traneksaminik asit), yerel ve sistemik uygulamaları destek tedavi açısından kanama kontrolunda faydalıdır (96).

Diğer Tedaviler Trombositopenisi ve kanaması devam eden çocuklarda değişik tedaviler denenmiştir. Ancak bu çalışmaların çoğu küçük sayılı hasta gruplarında yapılmıştır. Kullanılan ilaçlar genellikle erişkin çalışmalarından örnek alınarak denenmiştir. Sitotoksik ilaçların çocukta İTP tedavi amacıyla kullanılması ise tartışmalıdır. Refrakter ve kanama bulguları olan olgularda, birden fazla ilaca yanıtızlık durumunda birleşik kemoterapiler (Siklofosfamid, prednizon, vinkristin, azatiyopirin veya etoposid), Campath-1H (immün baskılayıcı etki, hayatı tehdit eden enfeksiyonlara neden olabilir), hematopoetik kök hücre nakli (otolog va allo kök hücre nakli) yapılmış olgular bildirilmiştir. Ancak bu tedaviler oldukça toksiktir, pahalıdır, uzun sürede yan etkileri bilinmemektedir. Çocukluk çağında genellikle bu tip antikanser ilaçları İTP gibi selim bir hastalıkta sık tercih edilmemektedir.

Kolşisin, C vitamini, IFN-alfa, protein A immünadsorpsiyon kolonu, plazmaferez, rekombinant FVIIa kullanımının İTP hastalarında yararı olmadığı gösterilmiştir.

SPLENEKTOMİ

Dalağın hem antikor sentez yeri, hem de antikor bağlanmış trombositin fagositozla uzaklaştırılmasında retikuloendoteliyal sistemin önemli bir komponenti olması nedeniyle İTP patogenezindeki rolü büyüktür. Dolayısı ile splenektomi sonucunda hem antikor sentezi, hem de trombosit fagositozu azalmakta ve trombosit sayısı artmaktadır (97). Kronik İTP'li hastalarda splenektomi endikasyonlarını iki faktör etkilemektedir: kronik İTP'li çocuklarda 1/3 veya daha fazlasında spontan remisyon olabileceği ve postsplenektomi enfeksiyon riskinin bulunmasıdır. Bu nedenle çocuklarda splenektominin mümkün olan en geç sürede yapılması önerilmektedir. Bir yıldan uzun süren kronik İTP'li hastalarda kanama şikayeti varsa, trombosit sayısı

10x10⁹ /L'nin altındaki 3-10 yaştaki çocuklara ve trombosit sayısı 10- 30x10⁹ /L olan, kanama sikayeti bulunan ve 8-12 yaşındaki çocuklara splenektomi önerilmektedir (98,99,100,101). Bunların dışında primer tedaviye (glukokortikoid, İVİG ve/veya anti-D) sadece geçici olarak yanıt veren, kontrol edilemeyen kanamaları olan ve cerrahi bir kontrendikasyon olmayan hastalarda splenektomi önerilmektedir (5,58).

Hayatı tehdit eden kanamalarda acil tedavi

1.Trombosit transfüzyonu: Normalin 2-3 katı dozda verilir. Ağır, persistan kanamalarda sürekli infüzyon (1 ünite/saat) şeklinde de verilebilir (102,103).

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

3 . IVIG 2 gr/kg : Trombosit transfüzyonu ve metilprednizolon ile birlikte ya da takiben başlanmalıdır(103). Bu tedavi seçenekleri tedaviye yanıt ve klinik duruma göre tekrarlanabilir. Dirençli vakalarda Vincristin 2 mg/m² iv kullanılabilir (69).

4 . Acil splenektomi : Medikal tedaviye yanıt yoksa ya da intrakraniyal kanamada kraniyotomi yapılacaksa birlikte splenektomi de yapılır.

HASTALIĞIN SEYRİ VE PROGNOZ

Pediyatrik İTP vakalarının % 68' nin başlangıcı birkaç hafta önce geçirilen viral enfeksiyonlarla ilişkilidir (24,55). Ek olarak hastalığın başlangıcının kızamık-kızamıkçık-kabakulak canlı aşısıyla da ilişkili olduğu belirtilmiştir (24). Çocuklarda 2-5 yaş arasında insidansında artış olduğu görülmüştür (24). Ne yazık ki bazı prospektif çalışmalar(intercontinental Cooperative İTP Study Group) , İTP tanımlaması ve sınıflandırılması değişmeden önce başlamış ve böylece eski tanımları kullanmıştır. Bu tanıma göre, pediatrik İTP %18-30 arasında kronikleşmektedir (104). Bununla birlikte Neunert ve arkadaşları 700 üzerinde çocuk İTP hastasıyla yaptıkları çalışmada %27 'sinin 12 ay sonra 100.000' in üzerinde trombosit sayılarına ulaşmadığını ve kronikleştiğini göstermiştir (57). Grace ve arkadaşları 500 pediatrik İTP hastasını eski ve yeni ölçütlere göre geriye dönük sınıflandırdı. Hastaların %60' ının 3 ay içerisinde

hızla iyileştiğini, %15 hastanın 3-15 ay içerisinde düzelerek persistan kaldığını, % 25 hastanın kronikleştiğini belirtmiştir (24).



GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya Ocak 2010- Ocak 2016 tarihleri arasında, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı Eğitim ve Hastanesi Çocuk Hematoloji Kliniği 'nde İTP tanısı alan ve IVIG tedavisi verilen 3 ay- 16 yaş arasındaki 80 vaka alındı.

Hastaların çalışmaya alınma kriterleri:

- Trombositopeniye sebep olabilecek ek hastalık olmaması
- 3 ay- 16 yaş arasındaki hastalar
- Tedaviye uyumlu ve hakkında yeterli bilgiye ulaşılabilen hastalar

Hastaların çalışmaya dahil edilmeme kriterleri;

- Sekonder Trombositopeni nedenleri ekarte edilememiş hastalar
- 3 ay-16 yaş aralığında olmayanlar
- IVIG tedavisi verilmeyen hastalar
- İlacın indüklediği trombositopeni olguları

Akut İTP tanısında;

1. Anamnezde akut başlayan kanama bulgularının (peteşi, ekimoz, purpura, mukozal kanama) varlığı,
2. Trombosit sayısının 100.000 mm^3 ' ün altında olması, tam kan sayımı ve periferik yaymada trombositopeni dışında patolojinin (atipik hücre, hemolitik bulgular gibi) olmaması; (viral ve bakteriyel enfeksiyonlara sekonder lökositoz ve varsa kanamaya bağlı hafif anemi bunların dışında tutuldu).
3. Sekonder trombositopenisiye yol açacak etyolojik nedenlerin olmaması,
4. Kemik iliği aspirasyonu yapılması gerekenlerde KİA'da miyeloid ve eritroid serilerin sayısı normal ve maturasyonlarının kesintisiz olması, megakaryositer seride maturasyonun tam ve sayısının normal veya artmış olması, infiltrasyonun

(depo hastalığı, patolojik hücre vb.) olmaması kriterleri göz önünde bulunduruldu.

Çalışmaya alınan her hastanın tanı zamanı , tanı öncesinde enfeksiyon öyküsü (1-4 hafta öncesinden geçirilen ÜSYYE, AGE, döküntülü hastalık) , tanı anındaki trombosit sayısı, kemik iliği aspirasyonu yapıp yapılmadığı, başvuru sırasındaki fizik muayene bulguları, kanama bulguları, organomegali, lenfadenopati, kemik ağrısı ve enfeksiyon odağı, laboratuvar bulgularından hemogram, CRP, koagülasyon değerleri, hastaların tedaviye yanıtı, 12 ay sonraki trombosit değerleri (kronikleşme açısından) incelendi. Hastalar akut ve kronik olarak değerlendirilerek demografik, klinik özellikleri belirlendi. Akut ile kronik İTP hastalarının özellikleri karşılaştırıldı. Hasta gruplarında cinsiyet, enfeksiyon ve aşı öyküsü, tanı aldığı mevsim, başvuru şikayetleri, muayene bulguları, laboratuvar tetkikleri karşılaştırıldı.

Çalışmaya alınan vakalara başvuruları sırasında yapılan laboratuvar tetkikleri;

1. Tam kan sayımı: EDTA'lı tüpe alınan 2 cc kan ile ABX pentra 120 cihazında yapıldı
2. Periferik yayma: May-Grunwald ve Giemsa ile boyanarak değerlendirildi.
3. CRP değeri,
4. Tam kan biyokimyası nefelometre yöntemi ile Dade Behring BNII cihazında çalışıldı.
5. Kemik iliği aspirasyonu (ITP tanısı desteklemek ve diğer trombositopeni - akut lökoz, kemik iliği metastazları, amegakaryositik trombositopeni, konjenital trombositopeni sendromları vb yapan nedenlerin ayırıcı tanısı için) fizik muayene bulguları şüpheli olan hastalara yapıldı.

6. Viral enfeksiyon tanısı için TORCH, EBV VCA, Parvovirüs-B19 IgG ve IgM, HBsAG, antiHBs, antiHBc IgM, anti HAV IgM, antiHDV ve antiHCV bakıldı. TORCH, Parvovirüs-B19 ve EBV VCA kemilüminesans assay yöntemiyle anlaşmalı ELİSA laboratuvarlarında, hepatit belirteçleri HIV için serolojik testler hastanemiz ELİSA laboratuvarında kemilüminesans assay yöntemi ile değerlendirildi. Anti EBV VCA IgM ve IgG'nin pozitifliği, CMV ve HSV IgM pozitifliği veya IgG titresinde 4 kat veya daha fazla artış olması, Parvovirüs-B19 IgM pozitifliği, Rubella IgM ve AntiHAV IgM pozitifliği akut enfeksiyon olarak değerlendirildi.

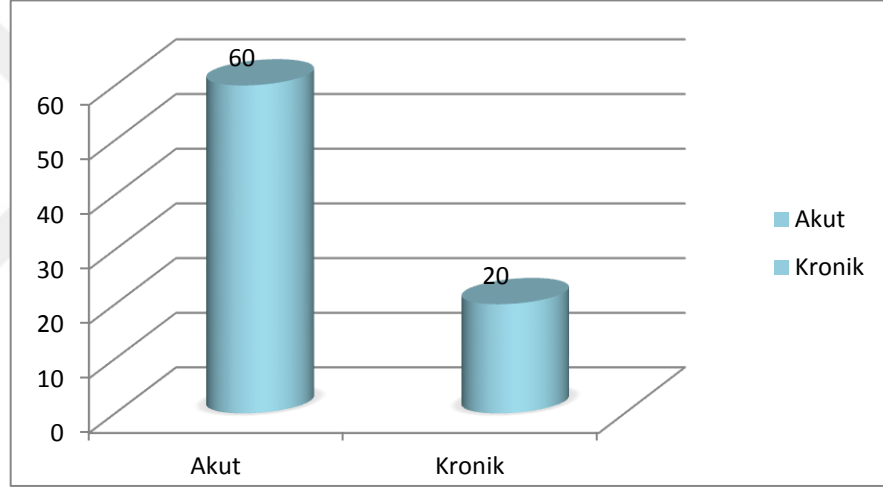
Hastaların takibinde kontrol trombosit, hb, htc değerleri tedavi verildikten sonraki 2. gününde, sonraki 3. ve 12. aydaki sonuçları kaydedildi.

Hastalara verilen IVIG dozu kaydedildi. IVIG tedavisi sonrası trombosit sayısı $100.000/mm^3$ ün üzerinde ise tedaviye tam yanıt alındığı kabul edildi. Yanıt alınma zamanı tanı konduktan sonraki 3 ay içerisindeyse akut, 3-12 ay arasındaysa persistan, 12 ay geçmesine rağmen trombositopeni devam ediyorsa kronik İTP olarak tanımlandı.

Araştırma sonucunda elde edilen veriler SPSS 16.0 programında değerlendirilmiştir. Gerekli yerlerde aritmetik ortalamalar alınmış, istatistiksel analiz olarak ki-kare testi kullanılmış ve gerektiğinde düzeltmeli ki-kare ile likelihood ratio belirtilmiştir. Değerlendirmede $p<0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

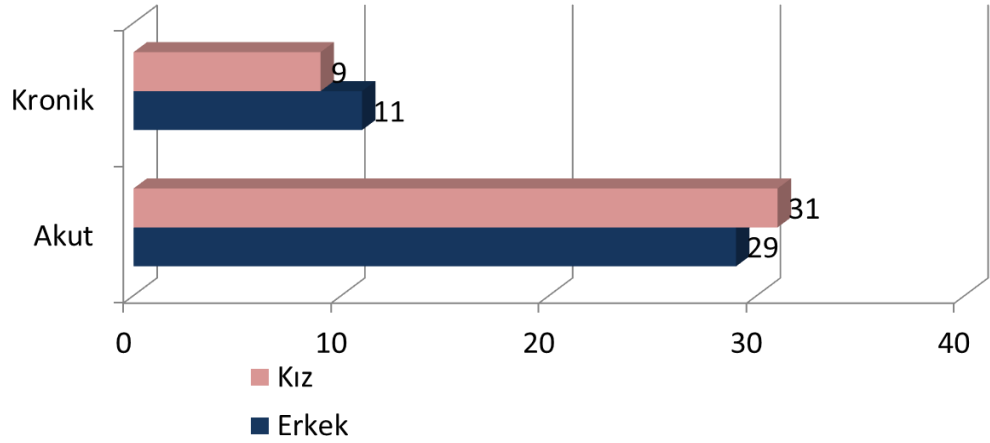
BULGULAR

Çalışmamıza Ocak 2006- Ocak 2016 tarihleri arasında, Okmeydanı Eğitim ve Hastanesi Çocuk Hematoloji Kliniği 'nde İTP tanısı alan ve IVIG tedavisi verilen 3 ay- 16 yaş arasındaki 80 vaka alınmıştır. Olgular en az 1 yıl boyunca takip edilerek akut ve kronik olarak 2 gruba ayrılmıştır. 60 olgu (% 75) akut İTP, 20 olgu (%25) kronik İTP olarak (şekil 2.1) sınıflandırılmıştır.



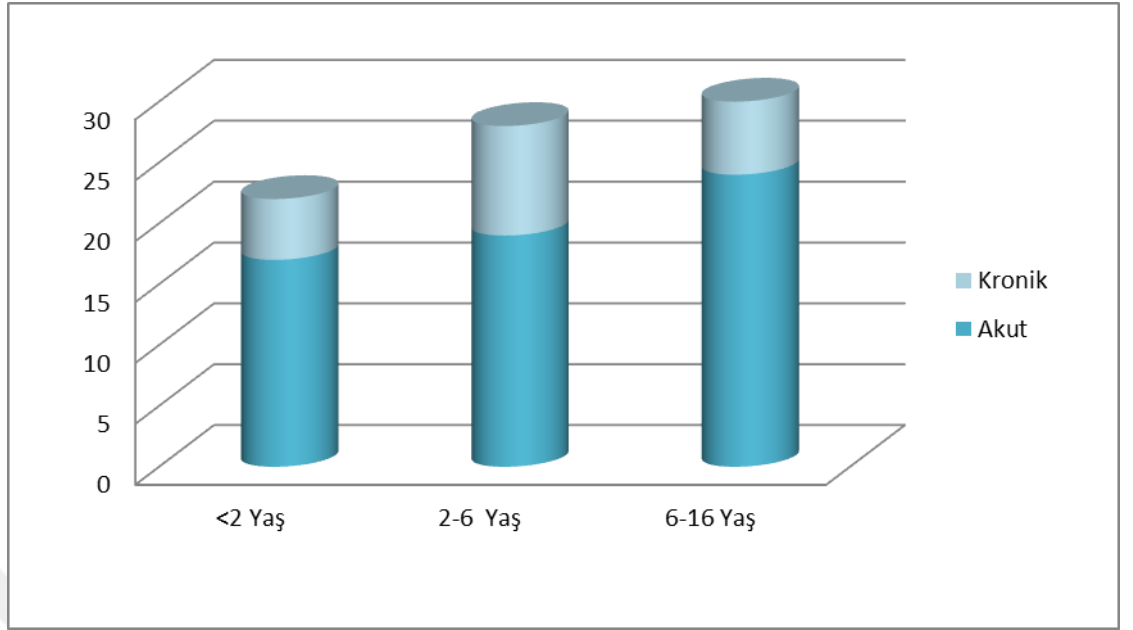
Şekil 2.1: Olguların kronikleşme oranı

Olguların cinsiyet dağılımı değerlendirildiğinde akut İTP 'lerin %50.8 'i kız (31 olgu) , % 49,2 sinin (29 olgu) erkek cinsiyet olduğu belirlenmiştir (Şekil 2.2). Kronik İTP' lerin %55 'i (11 olgu) erkek ,% 45' i (9 olgu) kız cinsiyet olarak belirlenip aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,796).



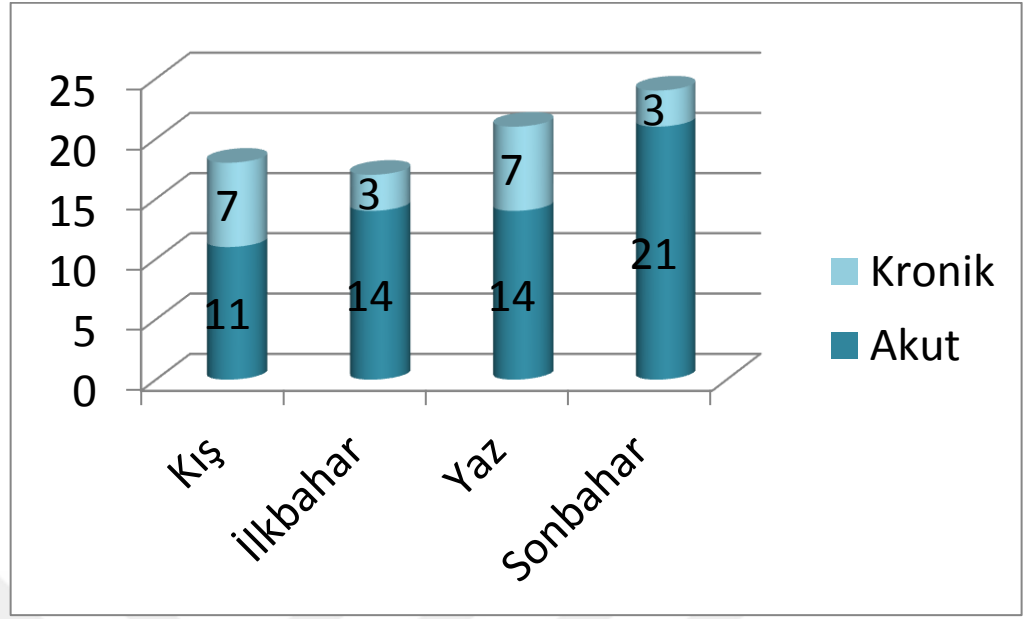
Şekil 2.2: Olguların cinsiyet dağılımı

İmmün Trombositopeni' nin 2-6 yaş arasında arttığını gösteren çalışmalar olduğundan olguların yaş dağılımı ile İmmün Trombositopenin kronikleşmesi arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve vakalar infant (0-2 yaş), oyun çağı (2-6 yaş) ve okul çağı olarak 3 sınıfa ayrılarak incelenmiştir. İnfant gruptaki olgu sayısı 22 iken bunların %77 'si akut, %23 'ü kronik İTP olarak seyretmiştir. 2-6 yaş grubunda 28 vaka saptanırken bunların %67'si akut, %33'ü kronik, 6-16 yaş dilimindeki 30 olgunun %24'ü akut, %6'sı kronik seyretmiştir. Yaş dağılımının İmmün Trombositopeninin kronikleşmesi üzerine etkisi incelendiğinde; istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.106$).



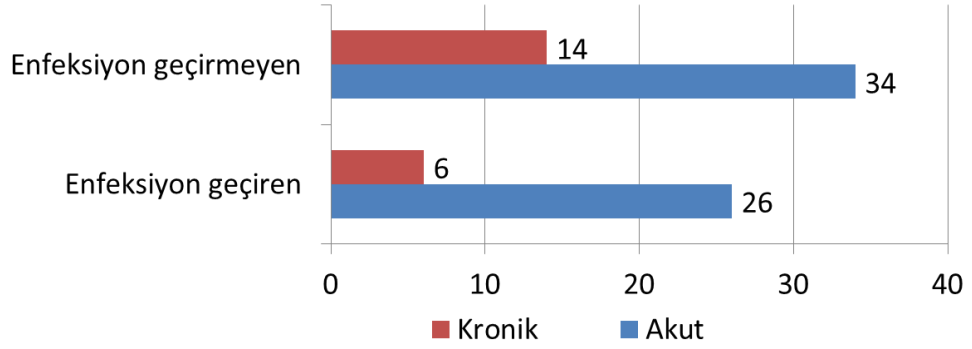
Şekil 2.3: Yaş dağılımı ve kronikleşme ilişkisi

Tüm olguların mevsimsel dağılımı incelendiğinde kış aylarında akut İTP lilerin %17 'si, kronik İTP 'lilerin % 35' nin, ilkbahar aylarında akut İTP lilerin %24 'ünün , kronik İTP 'lilerin % 15' nin, yaz aylarında akut İTP lilerin %24 'ünün, kronik İTP 'lilerin % 35' nin, sonbahar aylarında akut İTP lilerin %33 'ünün, kronik İTP 'lilerin % 15' nin (Şekil 2.4) ilk tanılarını aldıkları görülmüştür. Mevsimsel ilişki ile kronikleşme arasında anlamlı istatistiksel fark bulunamamıştır ($p=0,138$).



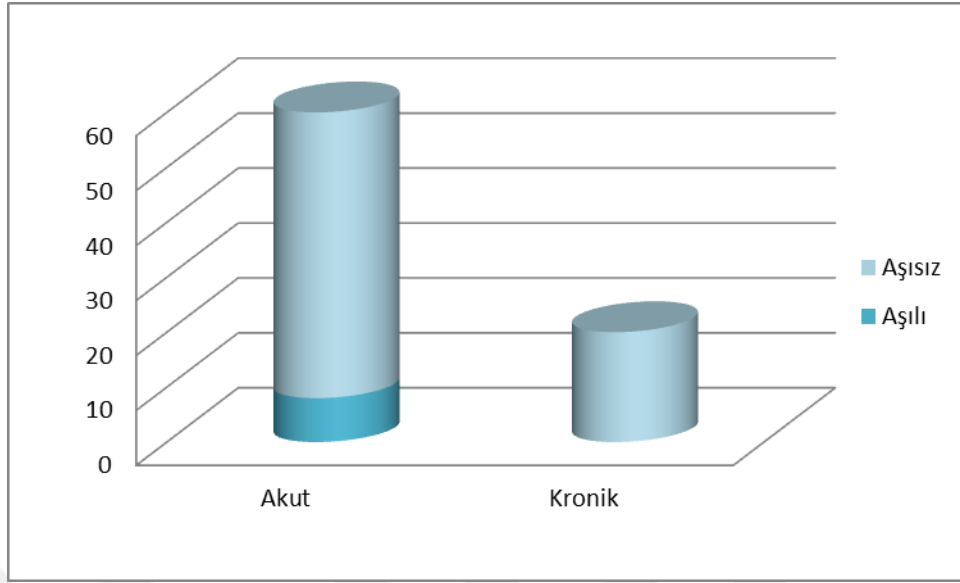
Şekil 2.4: Olguların mevsimlere göre dağılımı

Enfeksiyon öyküsü ve kronikleşme arasındaki ilişki (Şekil 2.5) incelendiğinde; 26 akut İTP' li olguda (%43) son 6 hafta içinde enfeksiyon geçirme öyküsü saptanırken, kronik İTP' lerde 6 olguda (%30) benzer öykü saptanmıştır. Son 6 hafta içerisinde enfeksiyon geçirme öyküsü ile İTP' nin kronikleşmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,429$). Geçirilen enfeksiyonlar değerlendirildiğinde akut İTP hastaları içerisinde 17 hastanın (%65) üst solunum yolu enfeksiyonu sonrası, 6 hastanın (%23) akut gastroenterit sonrası, 3 hastanın suçiçeği sonrası akut İTP tanısı aldığı belirlenmiştir. 2 hasta EBV tanısı alırken bir hastanın HBV taşıyıcısı olduğu belirlenmiştir. Kronik İTP tanısı alan hastalarımızdan 3 tanesinin son 6 hafta içinde ÜSYE geçirme öyküsü, 2 hastanın bronşiolit geçirme ve 1 hastanın suçiçeği geçirme öyküsü olmuştur.



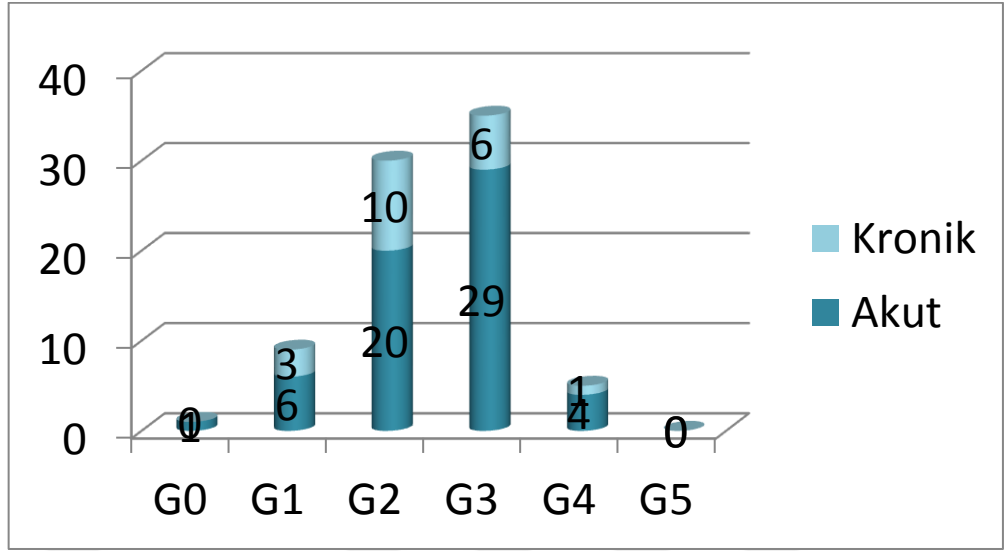
Şekil 2.5: Olgulara göre enfeksiyon dağılımı

İmmun Trombositopeni öncesi aşı olmanın kronikleşme üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisinin olmadığı saptanmıştır. Akut İTP'lerin %11 inde (7 olgu) trompositopeni gelişmeden önceki 6 hafta içinde aşı olma öyküsü varken kronik İTP'lerde son 6 hafta içinde aşı öyküsü saptanmadı (Şekil 2.6). Akut İTP tanısı almadan önce 2 hasta KKK aşısı, 4 hasta karma aşı, 1 hasta HAV aşısı, 1 hasta BCG aşısı olmuştur.



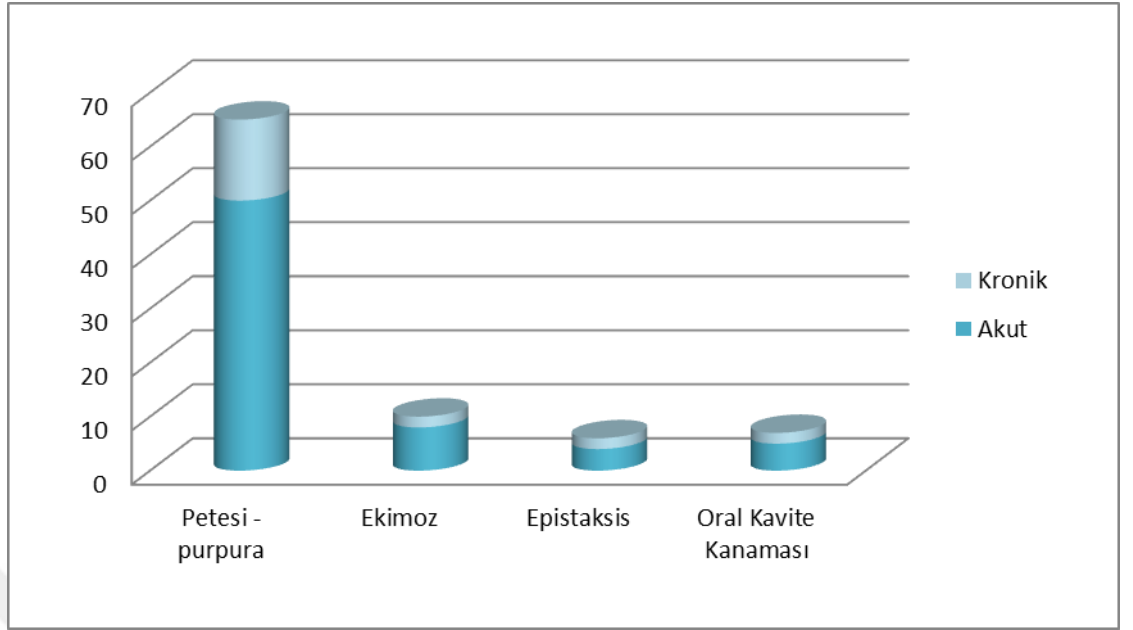
Şekil 2.6: Olguların aşılama oranı

Akut ve kronik İTP olgularının başvurudaki kanama bulguları derecelendirildiğinde, kanamanın şiddeti ile kronikleşme arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,518$). Fizik muayeneki kanama bulguları Buchanan pediatrik İTP sınıflama skoruna (Tablo 1.4) göre grade 0' dan 5 'e kadar derecelendirildi ve akut İTP olgularının içinden 1' inin asemptomatik, 6 olgunun minor, 20' inin hafif, 29 olgunun orta, 4 olgunun ağır (aktif) derecede kanama şikayetiyle başvurduğu saptandı. (şekil 2.7) Hayatı tehdit edici ve kafa içi kanama şikayeti görülen hastamız olmadı. Kafa travması sonrası başvuran 2 hastamızda çekilen beyin BT ve klinik gözlem sonucunda hayatı tehdit edici kanama gözlenmedi. Kronik İTP olgularının 3'ü minör kanama, 10 olgu hafif, 6 olgu orta derecede, 1 olgu aktif (ağır) kanama şikayetiyle başvururken, hayatı tehdit edici ağır ve fatal kanama ile başvuran hastamız olmadı.



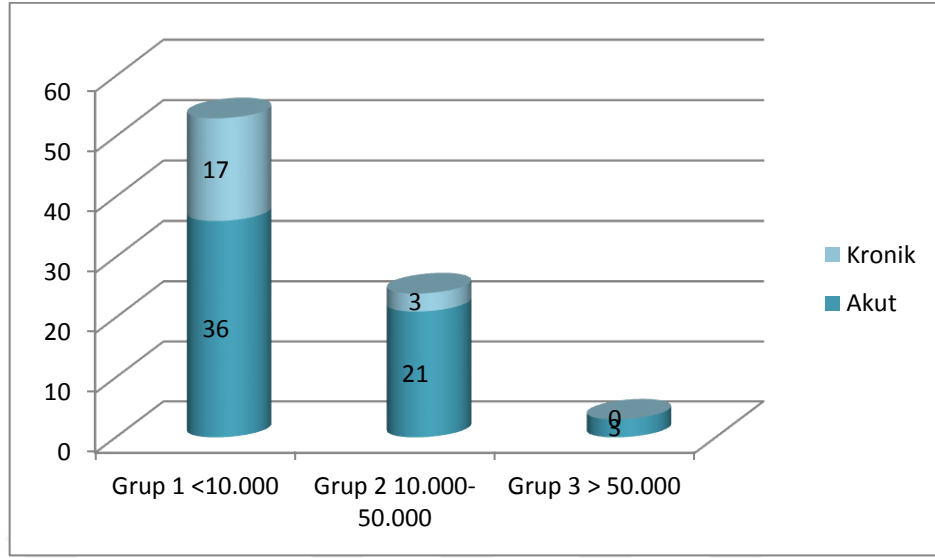
Şekil 2.7: kanamanın şiddeti ile kronikleşme arasındaki ilişki

Hastaların başvuru şikayetleri değerlendirildiğinde yalnızca peteşi ve purpura ile başvuran akut ITP hastalarının %83,3 ' ü iken, kronik ITP 'lerde bu oran %75 , ekimoz ile başvuranlarda bu oran %13,3 % 10 , epistaksis ile başvuranlar değerlendirildiğinde bu oran %6,6 ve %10, oral kavite kanaması ile başvuranlarda %8,3 ve %10 olarak belirlendi. 1 hastamızda hematüri saptanırken , kafa travması geçiren 2 hastamızda kranial kanama saptanmadı. Bu bulguların kronikleşme üzerindeki etkisi incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (>0,05) .



Şekil 2.8: : Kanama yeri ile kronikleşme arasındaki ilişki

Hastaların tanı anındaki trombosit sayıları 10.000'nin altı (Grup 1), 10.000-50.000 arası(Grup 2) ve 50.000' nin üzeri(Grup 3) olarak 3 grup şeklinde değerlendirildiğinde (Şekil 2.9) , Grup 1 hastalarının % 67' sinin akut seyirli olup, %32' sinin kronikleştiği, Grup 2 hastalarının % 41.1' inin akut, %58.8' inin kronikleştiği tespit edildi. Grup 3' deki 3 olgunun tamamı akut seyir gösterdi. Olguların trombosit sayılarının düşüklüğü ile kronikleşme arasında istatistiksel olarak ilişki bulunamadı ($p=0,784$).



Şekil 2.9: Trombosit sayısı ile kronikleşme ilişkisi

Tablo 2.9: Ortalama trombosit değerleri(mm³)

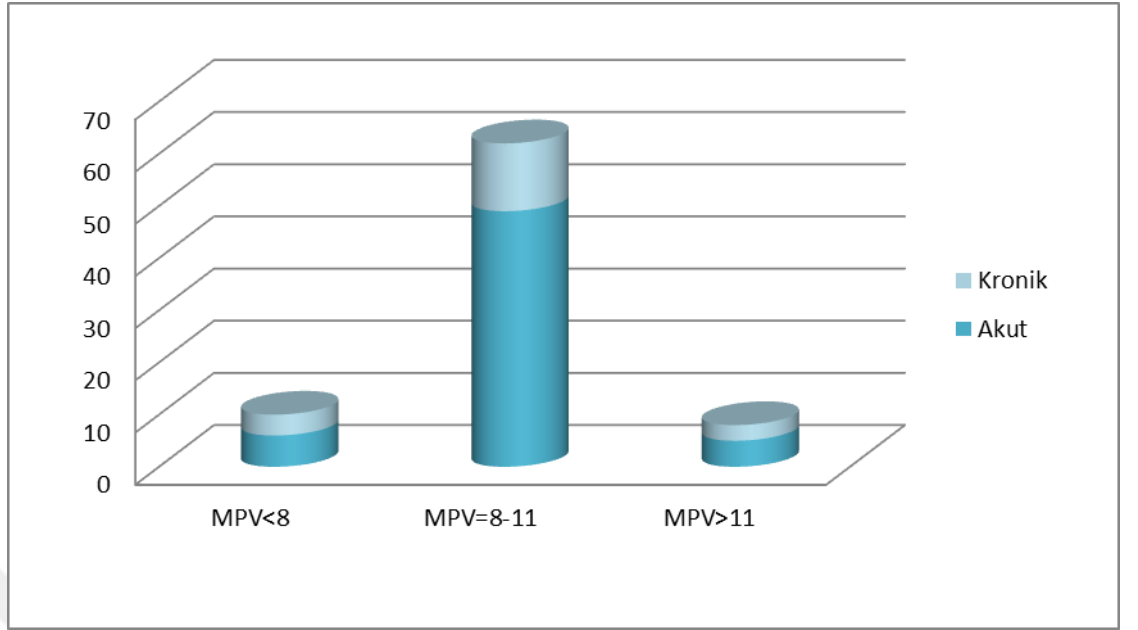
	trombosit sayısı
Akut İTP	11.210±10.342 (0-23.000)
Kronik İTP	10.833±9.953 (0-19.000)
Enfeksiyon öyküsü	
olanlarda	12.318±11.374 (0-34.000)
olmayanlarda	13.750±12.459 (1000-42.000)
Aşılama öyküsü	
olanlarda	13.679±12.186 (1000-29.000)
olmayanlarda	10.347±9.751 (1000-43.000)
Kanama şiddetine göre	
G0	14.090±14.064 (2000-17.000)
G1	11.850±8.275 (2000-43.000)
G2	9.125 ± 9.934 (1000-30.000)
G3	8.347±7.654 (0-34.000)
G4	7.236±7.108 (0-15.000)

Tablo 2.9’da belirtildiği gibi trombosit sayısı ve İTP tipi ($p=0,101$), enfeksiyon öyküsü ($p=0.424$), aşı öyküsü ($p=0.546$), kanama şiddeti ($p=0,660$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Özellik	Grup	n	(%)	p	
Trombosit	Akut İTP	Plt<10.000	36	60%	$p=0,784$
		Plt=10.000-50.000	21	35%	
		Plt>50.000	3	5%	
	Kronik İTP	Plt<10.000	17	85%	
		Plt=10.000-50.000	3	15%	
		Plt>50.000	0	0%	
MPV	Akut İTP	MPV<8	7	11%	$p=0,513$
		MPV=8-11	41	68%	
		MPV>11	12	20%	
	Kronik İTP	MPV<8	4	20%	
		MPV=8-11	11	55%	
		MPV>11	5	25%	

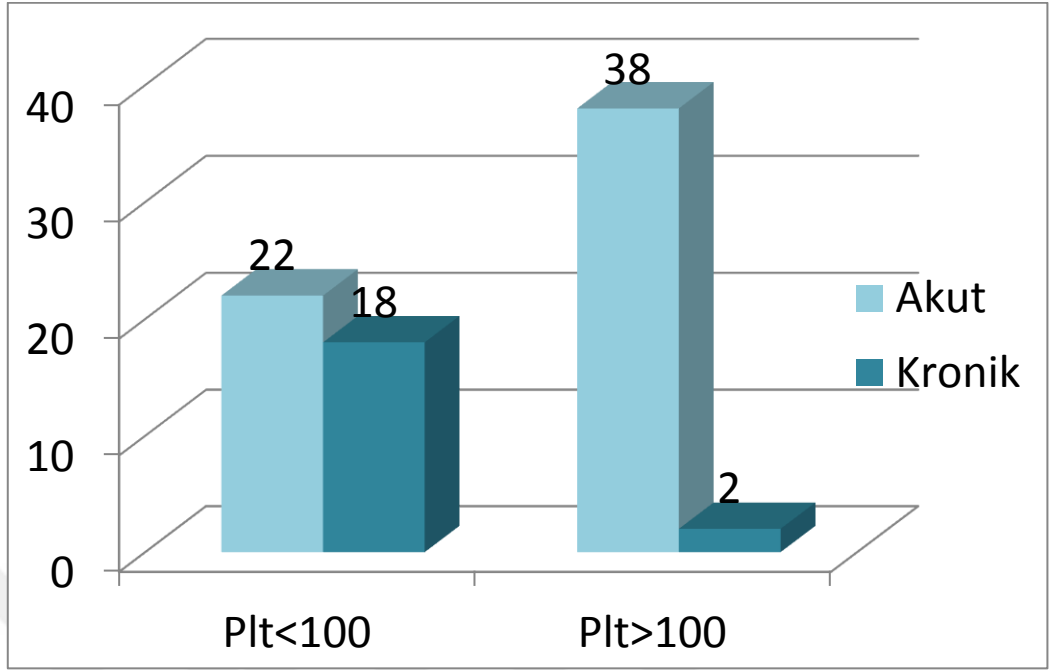
Tablo: 2.10: Akut ve kronik İTP’ nin trombosit ve MPV aralıklarına göre sınıflandırılması

Ortalama trombosit hacmine (MPV=8-11) göre hasta grupları karşılaştırıldığında (şekil 2.10) hastaların MPV değerlerinin genellikle 8-11 arası olduğu ancak kronikleşme ile istatistiksel açıdan anlamlı fark olmadığı saptanmıştır. ($p=0,513$)



Şekil 2.10: MPV ile kronikleşme arasındaki ilişki

Akut İTP’de %82.4 ve kronik İTP’de %65,4 oranında sadece peteşi, purpura görülürken, epistaksis akut İTP ‘ de %8,5 kronikleşen olgularda %7,5 görülmüş, dişeti kanaması akut ITP’ de %9.7 oranında , kronik İTP ‘ de % 6 oranında görülmüştür.



Şekil 2.11: Hastaların 1. Ay trombosit değerleri ile kronikleşme arasındaki ilişki

Hasta sayıları ve IVIG sonrası 1. aydaki platelet değerleri ($\times 10^3/\mu\text{L}$) ilişkisi değerlendirildiğinde remisyon üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etki saptandı. (**P=0.039**)

2 olguda 1. aydaki plt $>100 \times 10^3/\mu\text{L}$ olmasına rağmen kronikleşme ile sonuçlandı.

Hastaların koagülasyon parametreleri değerlendirildiğinde (aPTT, PT, INR) akut İTP tanısı alan hastaların ortalama PT değeri 12,3 sn (10-14), aPTT değeri 26,2 sn (19.5-31.1), INR 1,1 (0.8-1.2) bulunurken (TABLO 2.10), kronik İTP hastalarının ortalama PT değeri 11,8 sn (10-14), aPTT değeri 25,2 sn (19.5-31.1), INR 1,0 (0.8-1.2) saptanmış ve istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

	AKUT	KRONİK
Yaş ortalaması	27 ay	67 ay
Erkek/kız	29/31	11/19
Enfeksiyon öyküsü	43%	30%
Aşı öyküsü	11%	0%
plt sayısı (mm ³)	11.210±12.342	10.833±9.953
WBC (x10 ³ /µL)	11.631±6.2	9.85±2.7
hemoglobin(g/dl)	11.1±1.8	9.10±1.18
MPV (fl)	8.12±1.62	9.10±1.18
PDW	14.5±3.87	15.6±2,18
PCT (%)	0.164±0.28	0.034±0.058
PT	12.3±2.45	11.80±3.15
aPTT	26.2±4.260	25.20±3.953
CRP	3.24±2.15	3.82±1.95

Tablo 2.11.: Akut ve Kronik İTP hastalarının ortalama bulgularının karşılaştırılması

Grup		ort±SD	p
Ortalama WBC (x10 ³ /µL)	Akut	11.631±6.2	0,733
	Kronik	9.85±2.7	
Ortalama hemoglobin(g/dl)	Akut	11.1±1.8	0,326
	Kronik	12.3±1.86	
PT	Akut	12.3±2.45	0,475
	Kronik	11.80±3.15	
Aptt	Akut	26.2±4.260	0,398
	Kronik	25.20±3.953	
CRP	Akut	3.24±2.15	0,406
	Kronik	3.82±1.95	

Tablo 2.12.: Akut ve Kronik İTP hastaların laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

İTP tanısı alan ve IVIG tedavisi alan hastaların 48 saat sonraki platelet sayısı değerlendirildiğinde ortalama 35.000 değerine ulaştığı görülmüş, kronik İTP hastalarında bu değer 20.000 olarak bulunmuştur. Tedavi verilen akut İTP hastalarından 3 tanesine 2. Kez IVIG verilme ihtiyacı duyulurken kronik İTP hastalarından tekrar IVIG ihtiyacı olan olmamıştır.

Anti trombosit antikorlar tüm hastalara bakılmadığı için kronikleşme ile ilişkisi değerlendirilememiştir.

İTP tanısı alan hastalarımızdan 1 tanesine splenektomi yapıldı, diğerleri takip edilmeye devam edildi.

Verilen IVIG tedavisine yan etki olarak bir hastamızda baş ağrısı ve kusma saptandı. 3 hastada geçirdikleri enfeksiyonla ilgili bulgular saptandı ancak IVIG yan etkisi olarak yorumlanmadı.

Akut İTP olguların %26'sına, kronik İTP olguların %37'sine kemik iliği aspirasyonu yapılmıştır. Kemik iliği aspirasyonlarının hepsi tedavi başlanmasından önce yapılmıştır ve hiçbir olguda kemik iliği bulguları İTP tanısını değiştirmemiştir. Hiçbir olguda uygulama ile ilişkili komplikasyon görülmemiştir.



TARTIŞMA

İmmun Trombositopeni, çocukluk çağının en sık karşılaşılan edinsel trombositopeni nedenidir . Tanı sırasında ve başlangıç tedavisinden sonra çocukluk çağı İTP'sinin sonucunun güvenilir tahminlerini belirlemek önemlidir. Bu, klinisyenlere hastaları ve ailelerine beklenen klinik seyir hakkında spesifik bilgiler vermelerini ve hastalığın terapötik yönetimi ile ilgili karara rehberlik yapmalarını kolaylaştıracaktır. İVİG, İTP tedavisinde kullanılan; yeterli hemostazı sağlayacak trombosit düzeyini hızlı yükselttiği için son yıllarda tedavide ön plana çıkmış tedavi yöntemidir.

Çalışmamızda, 3 ay-16 yaş arasında olup İTP tanısı alan ve IVIG tedavisi verilen hastaların klinik, laboratuvar ve tedavi özelliklerinin trombosit sayısında düzelme ve kronikleşme üzerindeki etkisi karşılaştırılmıştır.

Çalışmaya alınan 80 olgunun 1 yıl sonraki takibinde %25 'inin kronikleştiği gözlemlendi. İVİG ile tedavi olmuş 80 hastanın 20'sinde (% 25) kronik İTP gelişti. Bu bulgular literatürdeki diğer tedavi yöntemlerinin de kullanıldığı çalışmalardaki % 18 - %30 aralığına benzerdi. Kronik İTP'nin spontan iyileşme oranını araştıran çeşitli ülkelerden kaynaklı birkaç retrospektif çalışma bulunmaktadır. Genel remisyon oranları hastaların 0,7-8,6 yıllık takip süresi ile % 33-67 arasındaydı. Donato ve arkadaşları, splenektomi uygulanmayan, kronik İTP'li 325 hastayı 4 yıllık medyan takip süresi ile izledi ve % 33'lük bir remisyon oranı buldu. Kronik İTP tanılı çocuklarla yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır ve bu çalışmalar ışığında kronikleşme sınırının 12 aydan ileriye taşınması olasıdır.

Literatürde ilk tanıda ilaç tedavisinin kronik hastalığın gelişiminde muhtemel bir prognostik faktör olduğu bildirilmiştir. Yıldız ve ark.'nın , tedavi almayan bir grupta

rekürrens, kortikosteroid veya IVIG ile tedavi edilen çocuklarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşük olduğunu bulmakla birlikte Tamminga ve ark. IVIG ile ilk tedavinin diğer bilinen risk faktörlerinden bağımsız olarak ilk 6 ayda trombosit sayısının yükselmesinde küçük ancak kesin bir artış ile ilişkili olduğunu göstermiştir. İlaç tedavisinin kronik hastalık gelişiminde prognostik faktör olup olmadığını anlayabilmek için tedavisiz izlenen İTP hastalarının daha büyük gruplar oluşturduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

Literatürde kronik İTP gelişme riski taşıyan hastaları belirlemek için birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların sonucu olarak; yaş, cinsiyet, öncesi enfeksiyon geçirme öyküsü, semptomların süresi, kanama eğilimi, tanıdaki trombosit sayısı ve laboratuvar değerleri gibi parametrelerin, çocukluk dönemi İTP seyrinin potansiyel belirteci olarak önemli bir seviyede desteklediğini göstermiştir.

Bizim çalışmamızda 80 hastanın yaş ortalaması $71,40 \pm 46,18$ ay, yaş dağılımı ise 24-180 ay arasındaydı. İTP'li çocukların çoğunluğunda (% 70-75) akut seyir bildirilmiştir; Bununla birlikte, bebekler ve ergenlerin iyileşme oranları farklı bulunmuştur. Bu yaş dağılımı Bennett ve arkadaşlarının 498 hastada yaptığı 3 ay-20 yaş arasındaki çalışmayla benzerlik göstermiştir (97). Kıtalararası İTP Çalışma Grubu (ICIS I, 1997-2000), yeni tanı konmuş 2.540 İTP'li çocuğu izledi. Bu grubun % 7.6' sını oluşturan 203 infant % 77 oranında iyileşme gösterirken, büyük çocuklardaki % 68.6'lık iyileşmeye oranla önemli derecede yüksekti ($p < 0,01$) Donato ve arkadaşları, Arjantin'de çocukluk çağı 275 İTP'li olguyu incelemiş bebeklerde % 89.8'lik yüksek bir iyileşme oranının yanında daha büyük çocuklarda % 68.6 lik akut seyre ulaşmışlardır. Buna karşılık, ergenlik çağındaki hastalığın başlangıçtaki iyileşme oranları yalnızca % 32- % 53 arasında değişmekte ve bu da daha genç çocuklara kıyasla anlamlı olarak daha kötü bir prognoz göstermektedir. ICIS I'deki (Intercontinental Cooperative İTP Çalışma Grubu) 2.540 çocuğun 311'inde 10-16 yaş ve iyileşme oranı yalnızca % 53 iken, 1 ile 10 yaş arasındaki çocuklarda % 72 bulundu. Donato ve ark., teşhis sırasında 9-18 yaşları arasındaki 210 çocuğun % 49'unda ,1-8 yaş arasındaki çocuklar için % 71.3 iyileşme oranı, Lowe ve Buchanan, 10-18 yaşlarında İTP tanısı konmuş çocukları retrospektif olarak incelemiş ve yalnızca % 32'lik bir iyileşme oranı

bulmuştur. Bizim çalışmamızda 2 yaş üstü kronik İTP olgusu sayısal olarak daha fazla bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

İTP ‘ nin 2 -5 yaş arasında artış gösterip, erkeklerde hafif artış olduğu bildirilmiş olsa da, olgularımızın 40’ı erkek (%50), 40’ı kız (%50) olup, erkek/kız oranı 1,0 olarak tespit edildi. Blanchette arkadaşlarının 2001’de yaptıkları 2190 vakalılık seride 1140 erkek (%54.8), 909 kız (%45.2) olup erkek/kız oranı 1.25 (105), Moser ve arkadaşlarının çalışmasındaki oran 1.5 idi (106), Bizim sonuçlarımız, literatürdeki oranlara göre daha düşük bulunmuştur.

İTP ile mevsimsel ilişkiye bakıldığında çalışmamızda mevsimlere göre dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ancak akut İTP ‘lerin 22 olgu ile en çok sonbahar aylarında , kronik İTP’lerin 7 olgu ile daha çok kış ve yaz aylarında tanı aldığı görüldü. Kış ve sonbahar mevsimlerinde daha sık viral enfeksiyon geçirildiğini ve buna bağlı olarak daha sık İTP geliştiğini öne süren çalışmalarla paralel sonuç elde edildi. Kiefel ve arkadaşları kış ve ilkbahar mevsiminde, Lusher ve arkadaşları, ilkbaharda başvuruların daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (107, 108).

Başvurudan önceki 6 hafta içinde enfeksiyon hikayesi, akut İTP’lerin 26 tanesinde (%32.50) kronik İTP’lerin 6 ‘sında (%7,5) vardı. Kronikleşme ve enfeksiyon geçirme arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p>0,05$). Literatürde çocuklarda İTP ve viral enfeksiyon hikayesi ; Blanchette ve arkadaşlarının 1993’teki çalışmalarında 34/53 (%63) vakada, Lusher’in 1966’daki çalışmasında 122/152 (%80) vakada olacak şekilde bildirilmiştir. Ancak bizim çalışmamız, İTP’nin enfeksiyonlarla kronikleşme ilişkisini desteklememektedir (77, 108)

Geçirilen viral enfeksiyon etiyolojisini, kronikleşme üzerine etkilerini saptamak için alınan anamnez ve yapılan serolojik testlerde akut İTP hastaları içerisinde 17 hastanın (%65) üst solunum yolu enfeksiyonu sonrası, 6 hastanın (%23) akut gastroenterit sonrası, 3 hastanın suçüçeği sonrası akut İTP tanısı aldığı

belirlenmiştir. 2 hasta EBV tanısı alırken bir hastanın HBV taşıyıcısı olduğu belirlenmiştir. Kronik İTP tanısı alan hastalarımızdan 3 tanesinin son 6 hafta içinde ÜSYE geçirme öyküsü, 2 hastanın bronşiolit geçirme ve 1 hastanın suçiçeği geçirme öyküsü saptanmıştır. Geçirilen enfeksiyonun kronikleşme üzerine etkisinin olmadığı istatistiksel olarak saptandı ($p=0,429$) ÜSYE ile kronikleşme arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Kronikleşme görülen 20 olgunun 6'sında (%30) enfeksiyon görülmektedir. ÜSYE dışındaki viral enfeksiyon saptanan hasta sayısı az olduğundan tedaviye cevap ve kronikleşmeye etkileri tam olarak değerlendirilememiştir. Bu konudaki verilerin daha geniş bir hasta çalışması ile yorumlanması gerekmektedir.

Literatürde tanı konulmadan son 6 hafta içerisinde enfeksiyon geçirme ve aşı olma öyküsü ile remisyon arasında olumlu ve olumsuz istatistiksel ilişki gösteren birçok çalışma vardır. Aşı ile ilişkili otoimmünite, yalnızca antijen aracılı yanıtlardan değil aynı zamanda adjuvanlar ve diğer aşı bileşenlerinden kaynaklanabilmektedir. Patojenik otoantikörlerin trombosit ve megakaryositlere bağlanması, opsonizasyon, komplemanın doğrudan aktivasyonu veya apoptotik yolaklar gibi farklı mekanizmalarla trombositopeniye neden olabilir. Otoantikör hipotezi, tüm İTP olgularını açıklamak için yeterli değildir. Anti-platelet antikör negatif vakalarda, T hücre immün aracılı mekanizmaya dayalı tamamlayıcı bir mekanizma önerilmiştir. Özellikle, T hücre alt grupları, IFN- γ ve TNF gibi pro-inflamatuar sitokinlerin artması, ve CXCL10 olarak kemokinler ile düzensizleşmiş gibi gözükmemektedir. Aşılar insanlık tarihinin en çarpıcı keşiflerinden biridir ve etkinliği uzun süre daha devam edecektir. Yine de, advers olayların ortaya çıkışı ve otoimmün olaylar aşılamanın ardından tanımlanmıştır ve İTP bunlardan birini temsil edebilir.

Çalışmamızda İmmun Trombositopeni öncesi aşı olmanın kronikleşme üzerine etkisi incelendiğinde akut İTP'lerin %11 inde trompositopeni gelişmeden önceki 6 hafta içinde aşı olma öyküsü varken kronik İTP 'lerde son 6 hafta içinde aşı öyküsü

saptanmadı. Akut İTP tanısı almadan önce 2 hasta KKK aşısı, 4 hasta karma aşı, 1 hasta HAV aşısı, 1 hasta BCG aşısı olmuştur. Aşılama ile immun trombositopeninin kronikleşmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemekle birlikte ($p>0,05$) KKK ve DTaB aşıları hastalarımızda ön plana çıkmıştır. Pasif sürveyans sistemleri açıkça göstermektedir ki, İTP gelişimiyle en çok ilişkili aşı KKK' dir.

Buchanan ve Adix (49) immun trombositopeni tanısı alan çocukların kanama bulgularını değerlendirerek, hastaların major kanama riskini belirleyen trombosit sayılarından ziyade klinik bulgularının olduğu ve buna göre tedavi edilmeleri gerektiğini öne sürmüşlerdir. Çalışmamızda, başvuran olgular Buchanan ve Adix' in son 24 saatteki semptomlara göre derecelendirerek geliştirdiği ölçeğe göre sınıflandırıldı. Akut İTP olgularının içinden 7 olgunun minor, 22' inin hafif ve 31 olgunun orta derecede kanama şikayeti, Kronik İTP olgularının 3'ü minör kanama, 10 olgu hafif, 7 olgu orta derecede kanama şikayetiyle başvururken, hayatı tehdit edici ağır ve fatal kanama ile başvuran hastamız olmadı. Kanamanın şiddeti ve kronikleşme arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Tanı anındaki kanama bulgularının ağırlığı ile remisyon arasında pozitif korelasyon gösteren çalışmalar mevcuttur ancak hastanın şiddetli kanama eğilimi muhtemelen farmakolojik tedaviyi uygulama kararı ile ilişkili olduğu için, bu değişkenler arasındaki etkileşimin anlamlı olmadığı öne sürülmektedir.

Kanama şiddeti ile trombosit sayısı, MPV değerleri, enfeksiyon ve aşılama öyküsü arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Vaka sayısının az olmasının etkili olduğu düşünüldü. Kanama derecesi , platelet sayıları ve kronikleşme arasında karşılaştırma yapıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. İTP'de tedavi verilmesinin asıl amacı korkulan intrakraniyal kanama gibi komplikasyonları önlemektir. Kanama bulgularının derecelendirilmesinin (61,109), tanı anında major kanama riski olan hastaları belirleyerek hangi vakaların tedavi alması gerektiği konusunda yardımcı olabileceği ve böylece tedavi yan etkileri ve maliyetinin azaltılabileceği ileri sürülmüştür .

Çocuklarda İmmun Trombositopeni fizik muayene ve anamnez bulguları ile tanısı konulan, öncelikle diğer hastalıkların ekarte edilmesini gerektiren bir hastalıktır. Hastalığın tanısını koyduracak güvenilir bir laboratuvar testi olmadığı gibi tedavi yanıtını değerlendiren parametreler de belirlenememiştir. Hastalığın seyirindeki en korkulan komplikasyon kafa içi kanama gibi hayatı tehdit edici durumların önlenbilmesidir. İmmun Trombositopeni' de platelet sayısını daha hızlı arttırdığı ileri sürülen IVIG tedavisi diğer tedavi seçeneklerinin önüne geçmiştir. Çalışmamızda yeni tanı konulmuş ve IVIG verilen hastalarımız değerlendirildiğinde en sık başvuru nedenleri 65 (%81,25) vakada peteşi-purpura, 10 (%12,50) vakada ekimoz, 7 (%8,75) vakada oral kavitede kanama, 6 (%7,5) vakada epistaksis şeklindeydi. Bir hastamızda hematüri saptandı. Bu bulgular literatür ile uyumluydu . Hastalarımızın hiçbirinde kanamaya bağlı komplikasyon ve sekel saptamadık. Tedavi sonrası platelet sayılarının hızlı yükselmesi ve hasta ile ailenin hastalık hakkında ayrıntılı bilgilendirilmesinin prognoz için daha önemli olduğu ileri sürülmüştür.

Hastaların laboratuvar bulguları (ortalama PLT sayısı,WBC, PDW, PCT, MPV, Hb, PT, aPTT , INR değerleri) kronikleşme açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Hemogloblin değerinde düşüklüğe neden olabilecek kadar ağır kanamaya bu grupta hiçbir olguda rastlanmadı. Antitrombosit antikorlar olguların çoğunda bakılmadığı için gruplar arasında istatistiksel analiz yapılamamıştır.

Akut ITP olguların %16.6'sına, kronik ITP olguların %100'üne kemik iliği aspirasyonu yapılmıştır. Yapılan kemik iliği aspirasyonları tedavi başlamadan önce yapılmış ve hiçbir olguda bulgular İmmun Trombositopeni tanısını değiştirmemiştir. Megakaryositer seri artışı, KİA yapılan tüm hastalarda saptandı. Vakalarımızın hiç birinde aplastik anemi , lösemi, miyelofibroz, konjenital amegakaryositik trombositopeni veya solid tümör metastazları gibi diğer trombositopeni nedenleri saptanmamıştır. Elde edilen bu bulgu, literatürde de bildirildiği gibi kemik iliği aspirasyonunun her vakaya yapılmasının gerekli olmadığı, fizik muayene veya

laboratuvar değerlerinde şüphelenilen veya steroid verilmesi planlanan vakalara yapılması gerektiği görüşünü desteklemektedir .

Sonuç olarak ; çalışmamızda çocukluk ağı İmmun Trombositopenisinin %25 'inin kronikleştiği gözledik. Bu oran IVIG dışındaki diğer tedavileri alan hastalarda da benzer şekilde gözlendiğinden IVIG tedavisinin kronikleşmeyi azaltma yönünden anlamlı etkisinin olmadığını saptadık. IVIG tedavisinin kronikleşmeyi etkileyen faktörlerini saptamaya yönelik; cinsiyet, mevsimsel dağılım, geçirilmiş enfeksiyon, aşılanma hikayesi, tanıdaki ortalama trombosit sayıları, MPV, PDW, PCT, WBC, CRP, PT, aPTT gibi laboratuvar değerleri , kanama yeri ve kanama şiddeti açısından anlamlı fark saptanmadı. Kanama riskini belirlemek için vakalarımızdaki kanama bulgularının şiddetini ve dağılımını sınıflandırdık. Ancak riski etkilediğine yönelik anlamlı sonuç bulamadık. Hasta sayıları ve IVIG sonrası 1. aydaki platelet değerleri ($\times 10^3/\mu\text{L}$) ilişkisi değerlendirildiğinde ise remisyon üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etki saptandı.

Çalışmamızda IVIG ile tedavi olan İTP olguların kronikleşme oranında farklılık saptanmamıştır. Ancak literatürde IVIG ve IVIG+kortikosteroid tedavisinin kronikleşmeyi azalttığı yönünde birçok çalışma bulunmaktadır. Bununla birlikte, İTP'li küçük çocuklar için sadece bu bulguyu temel alarak n farmakolojik tedavi önermek uygun olmayacaktır. Ciddi kanamalı çocuklarda da tek ajan tedavisi üzerine kombinasyon tedavisinin reçete edilmesi için düşünülmelidir. Bununla birlikte, çocukluk ağı İTP'sinde kronikleşmenin ciddi sonuçlarının olmadığı ve çoğunun önceden terapiye ihtiyaı olmadığından, tedavi seçiminden en fazla fayda sağlayacak popülasyonu tanımlamak için daha fazla kanıt gerekmektedir. IVIG dirençli kronik İTP'lerde yapılacak çalışmalar hastalığın patofizyolojisini aydınlatmada yol gösterici olabilir.

Kronikleşmeyi n görebilmek için demografik özellikler, klinik bulgular, laboratuvar bulguları ve tedavi şekillerinden ziyade otoantikörler ve immün

trompositopeninin genetik mekanizmalarına yönelik ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.



SONUÇLAR

1. Yaptığımız bu çalışmada 3 ay- 16 yaş arasındaki İTP tanısı alıp IVIG tedavisi verilen olguların demografik özellikleri, klinik bulguları ve laboratuvar sonuçlarının kronikleşme üzerine etkisi karşılaştırılmıştır.
2. Akut İTP daha çok çocukluk çağında rastladığımız bir hastalıktır. Vakalarımızın yaş ortalaması 71,40±46,18 ay idi.
3. Vakalarımızın 32 tanesinde (%53.33) başvurudan önceki 6 hafta içinde, viral enfeksiyon hikayesi vardı. Bunlar 23 ÜSVE (%28.75), 6 akut gastroenterit (%7.5), 4 suçiçeği (%5), 1 hepatit-A (%1.66), 2 EBV enfeksiyonu (%2.5), 2 bronşiyolit (%2.5), 1 HBV taşıyıcısı (%1.25), şeklindeydi. Akut enfeksiyonların akut İTP' de etken olmakla birlikte, kronikleşme üzerinde etkisinin olmadığını düşünmekteyiz.
4. Her iki grup arasında cinsiyet, enfeksiyon öyküsü, mevsimsel dağılım açısından fark saptanmadı. İlkbahar, yaz ve kış aylarında ağırlıklı olarak tanı almış oldukları görüldü.
5. Tanı anında olguların %84'ünde trombosit sayısının $< 20.000/mm^3$ saptanmasına rağmen %80'inde hafif kanama bulguları görüldü. Ağır ya da hayatı tehdit eden kanama hiçbir olguda gözlenmedi.
6. Trombosit sayıları ile enfeksiyon öyküsü, kanama yeri, kanama şiddeti ,tedaviye yanıt ve kronikleşme arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.
7. Ortalama trombosit sayıları,WBC, MPV, PDW, PCT, CRP, PT, aPTT değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.
8. Ortalama trombosit volümü (MPV) ile kanama yeri ve kanama şiddeti arasında fark saptanmadı.
9. Kanama yeri ve kanama şiddeti ile trombosit sayıları , tedaviye yanıt ve kronikleşme açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.
10. Çalışmaya aldığımız hastaların %37.5' ine , kemik iliği aspirasyonu yapıldı ve megakaryositer seri artışı dışında patoloji saptanmadı . Kemik İliği

aspirasyonunun fizik muayane veya laboratuvar değerlerinde şüpheli bulguları olan veya steroid tedavisi verilmesi planlanan vakalara yapılmasının gerekli olduğunu gözlemledik.

11. İmmun Trombositopeni’de kronikleşmeyi ön görebilmek için demografik özellikler, klinik bulgular, laboratuvar bulguları ve tedavi şekillerinden ziyade otoantikolar ve immün trompositopeninin genetik mekanizmalarına yönelik ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu saptadık.



KAYNAKLAR

1. 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;113:2386- 2393
2. Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK et al. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: A critical review of published reports. *Am.J.Hematol.* 2010;85:174-180. Cuker A, Cines DB. Immune thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010: 377-84.
3. Pels SG. Current therapies in primary immune thrombocytopenia. *Semin Thromb Hemost* 2011; 37: 621-30.
4. 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;113:2386- 2393
5. Platelet Disorders of Infancy and Childhood. Nathan and Oski(eds) *Haematology of Infancy and Childhood* , 1993;1552-1580.
6. Acquired Platelet Defects. Nathan and Oski (eds) *Haematology of Infancy and Childhood* , Sixth Edition. Saunders Company , Philadelphia , 2003;1597-1609.
7. Bizzaro N : EDTA - dependent pseudothrombocytopenia : A clinical and epidemiological study of 112 cases with 10-year follow up. *Am J Hematol* 1995;50:103.
8. Freedman J: ITP:An overview of the Conference and Future Directions With an Abbreviated ITP History. *J Pediatr Hematol/Oncol* 2003;25:77-84.
9. Lanzkowsky P. Disorders of Platelets. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology* Fourth Edition. Elsevier Inc. 2005;250-263.

10. Kuhne T, Imbach P. Management of children and adolescents with primary immune thrombocytopenia: controversies and solutions. *Vox Sang.* 2013;104:55- 66
11. Rolleston, H. (1934) The history of hæmatology. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 27, 1161–1178.
12. Jones, H.W. & Tocantins, L.M. (1933) The history of purpura hemorrhagica. *Annals of Medical History*, 5, 349–359.
13. Lusitanus, A. (1556) *Curatationum medicinalum Centuria quatuor*. Froben, Basileae.

14. Kasnelson P. Verschwinden der hämorrhagischen Diathese bei einem Falle von essentieller Thrombopenie (Frank) nach Milzexstirpation. *Wien. Klin Wochenschr.* 1916;29:1451.
15. Marino, F. (1905) Recherches sur les plaquettes du sang. *Comptes Rendus des Seances de la Societe de Biologie et de Ses Filiales*, 58, 194–196.
16. Harrington, W.J., Minnich, V., Hollingsworth, J.W. & Moore, C.V. (1951) Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 38, 1–10.
17. Shulman N.R., Weinrach R.S., Libre E.P., et al. The role of the reticuloendothelial system in the pathogenesis of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Trans. Assoc. Am. Physicians.* 1965;78:374.
18. Woods, Jr, V.L., Kurata, Y., Montgomery, R.R., Tani, P., Mason, D., Oh, E.H. & McMillan, R. (1984a) Autoantibodies against platelet glycoprotein Ib in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood*, 64, 156–160.
19. Chang, M., Nakagawa, P.A., Williams, S.A., Schwartz, M.R., Imfeld, K.L., Buzby, J.S. & Nugent, D.J. (2003) Immune thrombocytopenic purpura (ITP) plasma and purified ITP monoclonal autoantibodies inhibit megakaryocytopoiesis in vitro. *Blood*, 102, 887–895.
20. McMillan, R. & Durette, C. (2004) Long-term outcomes in adults with chronic ITP after splenectomy failure. *Blood*, 104, 956–960.
21. Zhou B, Zhao H, Yang R, et al. Multi-dysfunctional pathophysiology in ITP. *Critical Rev in Oncol/Hematol* 2005 ; 54:107-116.
22. Semple, J.W. & Freedman, J. (1994) Natural killer cell numbers and activity in patients with chronic autoimmune thrombocytopenic purpura. *Blood*, 83, 870–871.
23. Emmons, R.V., Reid, D.M., Cohen, R.L., Meng, G., Young, N.S., Dunbar, C.E. & Shulman, N.R. (1996) Human thrombopoietin levels are high when thrombocytopenia is due to megakaryocyte deficiency and low when due to increased platelet destruction. *Blood*, 87, 4068–4071.
24. Grace RF, Long M, Kalish LA, Neufeld EJ. Applicability of 2009 international consensus terminology and criteria for immune thrombocytopenia to a clinical pediatric population. *Pediatr Blood Cancer.* 2012;58:216-220.
25. Baerenwaldt A, Nimmerjahn F, Immune regulation FcγRIIB—regulating the balance between protective and autoreactive immune responses, *Immunology and Cell Biology* (2008) 86, 482–484
26. Atabay B. Immune (İdiopathic) Thrombocytopenic Purpura : Pathophysiology, Diagnosis and Treatment . *SSK Tepecik Hast Derg* 2003;13(2):63-74. Bob Olsson, Per-Ola Andersson, Margareta Jernås, T-cell-mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura , 2003, *Nature medicine*, volume 9, number 9

27. Engelen V, Haentjens MM, Detmar SB, Koopman HM, Grootenhuis MA. Health related quality of life of Dutch children: psychometric properties of the PedsQL in the Netherlands. *BMC.Pediatr.* 2009;9:68.
28. Wang JD, Reduced expression of transforming & growth factor- β 1 and correlated elevation of interleukin-17 and interferon- γ in pediatric patients with chronic primary immune thrombocytopenia (ITP). *Pediatr Blood Cancer* 2011; 57:636 – 640
29. Rocha AM, Th17 cell commitment are increased in patients with chronic immune thrombocytopenia. *Haematologica* 2011; 96:1560 – 1564.
30. Yu J, Defective circulating CD25 regulatory T cells in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2008
31. Catani, L., Dendritic cells of immune thrombocytopenic purpura (ITP) *Experimental Hematology*, 2006
32. Li, X., (2012) Defective regulatory B cell compartment in patients with immune thrombocytopenia. *Blood*, 16, 3318–3325.
33. Zhou B, Zhao H, Yang R, et al. Multi-dysfunctional pathophysiology in ITP. *Critical Rev in Oncol/Hematol* 2005 ; 54:107-116.
34. Semple J, Milev Y, Cosgrave D, et al. Differences in serum cytokine levels in acute and chronic autoimmune thrombocytopenic purpura : relationship to platelet phenotype and antiplatelet T-cell reactivity . *Blood* 1996;87:4245-54.
35. Ogawara H, Handa H, Morita K, et al. High Th1/Th2 ratio in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol* 2003;71:283-8.
36. Kayser W, Mueller-Eckhardt C, Bhakdi S, et al. Platelet-associated complement C3 in thrombocytopenic states. *Br J Haematol* 1983;54:353-363.
37. Ellinor I. B. Peerschke, Complement activation on platelets correlates with a decrease in circulating immature platelets in patients with immune thrombocytopenic purpura, 2009 Blackwell Publishing Ltd, *British Journal of Haematology*, 148, 638–645
38. Kurata Y, Curd JG, Tamerius JD, et al: Platelet-associated complement in chronic ITP. *Br J Haematol* 1985;60:723-733.
39. Laster AJ, Conley CL, Kickler TS, Dorsch CA, Bias WB. Chronic immune thrombocytopenic purpura in monozygotic twins : genetic factors predisposing to immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1982;307:1495-8.
40. Karpatkin S, Fotino M, Winchester R. Hereditary autoimmune thrombocytopenic purpura: an immunologic and genetic study. *Ann Med* 1981;94:781-782.
41. Lippman SM, Arnett FC, Conley CL, et al. Genetic factors predisposing to autoimmune diseases : autoimmune hemolytic anemia , chronic thrombocytopenic purpura and systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1982;73:827-40.

42. Boehm U, Klamp T, Groot M, Howard JC. Cellular responses to interferon-gamma. *Annu Rev Immunol* 1997;15: 749–795.
43. Douglas B, Blanchette VS. Immune Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med* 2002; 346;13:995-1008.
44. Nomura S, Matsuzaki T, Ozaki Y, et al. Clinical significance of HLA-DRB1*0410 in Japanese patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1998;91:3616- 3622.
45. Berchtold P, Mc Millan R, Tani P, Sommerville-Nielsen, Blanchette VS. Autoantibodies against platelet membrane glycoproteins in children with acute and chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 1989;74:1600-1602.
46. Salmon JE, Edberg JC, Brogle NL, Kimberly RB. Allelic polymorphism of human Fc γ receptor IIA and Fc γ receptor IIB: Independent mechanisms to differences in human phagocyte function. *J Clin Invest* 1992;89:1247-1281.
47. Foster CB, Zhu S, Erichsen HC, et al. The Early Chronic ITP Study Group, Polymorphism in inflammatory cytokines and Fc gamma receptors in childhood chronic immune thrombocytopenic purpura: a pilot study. *Br J Haematol* 2001;113:596-599.
48. Fujimoto TT, Inoue M, Shimomura T, Fujimura K. Involvement of Fc gamma receptor polymorphism in the therapeutic response of idiopathic thrombocytopenic purpura. *B J Haematol* 2001;115:125-130.
49. Buchanan GR, Adix L, Buchanan GR, Adix L. Grading of hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J.Pediatr.* 2002;141:683-688.
50. Kurata Y, Fujimura K, Kuwana M, Tomiyama Y, Murata M. Epidemiology of primary immune thrombocytopenia in children and adults in Japan: a population-based study and literature review. *Int J Hematol* 2011; 93: 329-35.
51. Yıldız İ, Özdemir G, Soylu S, ve ark. Çocukluk çağında immün trombositopenik purpura: 32 yıllık deneyim sonuçları. *Türk Hematoloji Derneği kongresi 2011, Ankara, sözlü bildiri: 0074, SO18: 49.*
52. Panepinto JA, Brousse DC. Acute Idiopathic Thrombocytopenic Purpura of Childhood – Diagnosis and Therapy . *Pediatric Emergency Care* 2005;21;10:691-5.
53. Sutor AH, Harms A, Kaufmehl K. Acute Immune Thrombocytopenia (ITP) in Childhood: Retrospective and Prospective Survey in Germany. *Semin Thromb Hemost* 2001;27:253-267.
54. Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatrici*, 3.Baskı 2002;2:1078-1082.
55. Kuhne T, Berchtold W, Michaels LA et al. Newly diagnosed immune thrombocytopenia in children and adults: a comparative prospective observational registry of the Intercontinental Cooperative Immune Thrombocytopenia Study Group. *Haematologica* 2011;96:1831-1837.
56. O'Leary ST, Glanz JM, McClure DL et al. The risk of immune thrombocytopenic purpura after vaccination in children and adolescents. *Pediatrics* 2012;129:248- 255.

57. Neunert CE, Buchanan GR, 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;121:4457-4462.
58. George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. Idiopathic Thrombocytopenic Purpura :A Practice Guideline Developed by Explicit Methods for The American Society of Hematology. *Blood* 1996;88(1):3-40.
59. Bussel J. Disorders of platelets. In: Lanzkowsky P (ed). *Manual of pediatric hematology and oncology*. 5th ed. San Diego: Elsevier Academic Press, 2011: 321-77.
60. Del Vecchio GC, De Santis A, Giordano P, et al. Management of acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura according to AIEOP consensus guidelines: assessment of Italian experience. *Acta Haematol* 2008; 119: 1-7.
61. Buchanan GR, Adix L, Buchanan GR, Adix L. Grading of hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J.Pediatr*. 2002;141:683-688.
62. Bennett CM, Rogers ZR, Kinnamon DD et al. Prospective phase 1/2 study of rituximab in childhood and adolescent chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2006;107:2639-42
63. British Committee for Standards in Hematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br.J.Haematol*. 2003;120:574-596.
64. Rodeghiero F, Michel M, Gernsheimer T et al. Standardization of bleeding assessment in immune thrombocytopenia: report from the International Working Group. *Blood*. 2013;121:2596-2606.
65. Choudhary DR, Naithani R, Mahapatra M, Kumar R, Mishra P, Saxena R. Intracranial hemorrhage in childhood immune thrombocytopenic purpura. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52: 529-31.
66. Koçak U, Aral YZ, Kaya Z, Oztürk G, Gürsel T. Evaluation of clinical characteristics, diagnosis and management in childhood immune thrombocytopenic purpura: a single center's experience. *Turk J Pediatr* 2007; 49: 250-5.
67. Cuker A, Cines DB. Immune thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010: 377-84.
68. Buchanan GR. ITP: How much treatment is enough ? *Contemporary Pediatric* 2000;4:112.
69. Lanzkowsky P. Disorders of Platelets. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology Fourth Edition*. Elsevier Inc. 2005;250-263.
70. Bekker E, Rosthøj S. Successful implementation of a watchful waiting strategy for children with immune thrombocytopenia. *Dan Med Bull* 2011; 58: A4252.
71. Nathan D.G., Orkin H.S., Ginsburg D., Look A.T. Acquired Platelet Defects. *Haematology of Infancy and Childhood, Sixth Edition*. Saunders Co, Philadelphia. 2003;1597-1609.

72. Arceci R. J., Hann I. M., Smith O. P. Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. Pediatric Hematology, Third Edition. Blackwell Publishing. 2006;526-547.
73. Osborn L. M., DeWitt T. G., First L.R., Zenel J.A. Trombosit Hastalıkları. Pediatri Cilt I. Ed. Yurdakök M. Güneş Kitapevi. 2007;698-704.
74. Devocioğlu Ö. Kanama ve pıhtılaşma bozuklukları. Pediatri, 3.Baskı . Ed. Neyzi O, Ertuğrul T. 2002;2:1078-1082.
75. Dameshek W,Rubio Jr,F Mahoney JP,et al. Treatment of ITP with prednisone. JAMA 1958;166:1805-1815.
76. Buchanan GR, Holtkamp CA. Prednisone therapy for children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura. Am J Pediatr Hematol/Oncol 1984;6:355-361.
77. Blanchette VS,Luke B,Andrew M,et al. A prospective,randomized trial of high-dose intravenous gammaglobulin G therapy, oral Prednisone therapy and no therapy in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. J Pediatr 1993;123:989-95.
78. Carcao MD, Zipursky A, Butchart S,et al. Short course oral prednisone therapy in children presenting with acute immune thrombocytopenic purpura. Acta Paediatr Suppl 1998;42:471.
79. Imbach P, Barandum S, d' Appuzzo V,et al. High-dose gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in children. Lancet 1981;1:1228-31.
80. Lazarus A.H., Andrew C.R. Mechanism of action of IVIG and anti-D in ITP. Transfus. Sci. 2003;28:249-255.
81. Kattamis AC, Shankar S, Cohen AR. Neurologic complications of treatment of childhood immune thrombocytopenic purpura with intravenously administered immunoglobulin G. J Pediatr 1997; 130: 281-3.
82. Salama A,Mueller-Eckhardt C,Kiefel V.Effect of intravenous immunoglobulin in immune thrombocytopenia /competitive inhibition of reticuloendothelial system function by sequestration of autologous red blood cells? Lancet 1983;11:193-5.
83. Lazarus A.H., Fredman J., Semple J.W. intravenous gammaglobulin and anti-D in idiopathic thrombocytopenic purpur (ITP). Transfus. Sci. 1998;19:289-94.
84. Bussel J.B., Graziano J.N., Kimberly R.P., Pahwa S., Aledort L.M. Intravenous anti-D treatment of immune thrombocytopenic purpura: analysis of efficacy, toxicity and mechanism of effect. Blood. 1991;77:1884-93.
85. Despotovic JM, Lambert MP, Herman JH, et al. RhIG for the treatment of immune thrombocytopenia: consensus and controversy. Transfusion 2011. doi: 10.1111/j.1537-2995.2011.03384.x.
86. Brah S, Chiche L, Fanciullino R, et al. Efficacy of rituximab in immune thrombocytopenic purpura: a retrospective survey. Ann Hematol 2011.
87. Stasi R., Pagana A., Stipa E. Et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adult with chronic idiopathic thrombocytopenic purpur. Blood. 2001;98:952-7.

88. Grace RF, Response to steroids predicts response to rituximab in pediatric chronic ITP. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;58(2):221-225.
89. Khellaf M, Michel M, Quittet P, et al. Romiplostim safety and efficacy for immune thrombocytopenia in clinical practice: 2-year results of 72 adults in a romiplostim compassionate-use program. *Blood* 2011; 118: 4338-45
90. Bredlau AL, Semple JW, Segel GB. Management of immune thrombocytopenic purpura in children: potential role of novel agents. *Paediatr Drugs* 2011; 13: 213-23
91. Ahn Y.S., Harrington W.J., Seelman R.C., et al. Vincristine therapy of idiopathic and secondary thrombocytopenias. *N. Engl. J. Med*. 1974;291:376.
92. Cines DB, Blanchette VS, Douglas B, Chir B. Immune thrombocytopenic purpura. *N Eng J Med* 2002;346:995-1008.
93. Sussman L.N. Azathioprine in refractory idiopathic thrombocytopenic purpur. *JAMA*. 1967;2002:259.
94. Emilia G., Messori C., Longo G., et al. Long-term salvage treatment by cyclosporin in refractory autoimmune haematological disorders. *Br. J. Haematol*. 1996;93:341.
95. Ahn Y.S., Harrington W.J., Simon S.R., et al. Danazol for the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *N. Engl. J. Med*. 1983;308:1396.
96. Celkan T., 2011 yılında çocukluk çağı immün trombositopenik purpura hastalığı izlem ve tedavisinde değişiklikler. *Türk Ped Arş* 2012; 47: 8-16.
97. Blanchette V, Carcao M. Approach to the investigation and management of immune thrombocytopenic purpura in children. *Semin Hematol* 2000; 37: 299-314.
98. Stasi R, Evangelista ML, Stipa E, Buccisano F, Venditti A, Amadori S. Idiopathic thrombocytopenic purpura: current concepts in pathophysiology and management. *Thromb Haemost*. 2008;99:4-13.
99. George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996;88:3-40.
100. Shojaiefard A, Mousavi SA, Faghihi SH, Abdollahzade S. Prediction of response to splenectomy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *World J Surg* 2008;32:488-493.
101. Tarantino MD, Bolton-Maggs PH. Update on the management of immune thrombocytopenic purpura in children. *Curr Opin Hematol*. 2007;14:526-534.
102. Douglas B, Blanchette VS. Immune Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med* 2002; 346;13:995-1008.
103. Blanchette V. Childhood chronic immune thrombocytopenic purpura: unresolved issues. *J Pediatr Hematol/Oncol* 2003;25(suppl 1):28-33.
104. Kuhne T, Imbach P, Bolton-Maggs PH et al. Newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood: an observational study. *Lancet* 2001;358:2122-2125

105. Blanchette V.S., Chir B., Carcao M. Childhood acute immune thrombocytopenic purpura: 20 Years Later. *Seminars In Thrombosis And Hemostasis*. 2003;29(6):605- 17.
106. Moser A.M., Shalev H., Kapelushnik J. Anti-d exerts a very early response in childhood acute idiopathic thrombocytopenic purpur. *Pediatr. Hematol. Oncol*. 2002;19:497-11.
107. Kiefel V., Spaeth P., Mueller-Eckhardt C. Immune thrombocytopenic purpur: Autoimmune or immune complex disease? *Br. J. Haematol*. 1986;64:57-68.
108. Lusher J.M., Zuelzer W.W. Idiopathic thrombocytopenic purpur in childhood. *J. Pediatr*. 1966;68:971-79.
109. Buchanan GR. Bleeding signs in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol/Oncol* 2003;25:42-46.



ÖZGEÇMİŞ

Dr. Kadriye Nil Dölçel

- | | |
|-----------|--|
| 1987 | İstanbul’da doğum |
| 1993-2001 | İstanbul Cemal Diker İlköğretim Okulu’nda eğitim |
| 2001-2005 | İstanbul Sakıp Sabancı Anadolu Lisesi’nde eğitim |
| 2005-2011 | Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde eğitim |
| 2011-2013 | Kocaeli Kandıra Devlet Hastanesi’nde pratisyen hekimlik |
| 2013-2018 | Halen S.B.Ü. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği’nde eğitim görmekteyim. |

IX. EKLER

OLGU RAPOR FORMU

Versiyon:01 Tarih:09.01.2017

AD SOYAD BAŞ HARFLERİ:

PROTOKOL NO:

CİNSİYETİ:

DOĞUM TARİHİ:

YAŞ:

BAŞVURUDAN ÖNCEKİ AŞILAMA ÖYKÜSÜ VE BAŞVURUDAKİ

ŞİKAYETİ:

BAŞVURUDAKİ FİZİK MUAYENE BULGULARI:

TANI TARİHİ:

TANI ÖNCESİ TAM KAN SAYIMI:

Hb:

Hct:

WBC:

Plt:

MPV:

TANI ÖNCESİ BİYOKİMYA:

Kreatinin:

BUN:

ALT:

AST:

Total Protein:

Total Bilirubin:

CRP:

TANI ÖNCESİ KOAGÜLASYON:

aPTT:

PT:

INR:

VERİLEN IVIG DOZU:

TANIDAN 48 SAAT SONRAKİ TROMBOSİT DÜZEYİ:

TANIDAN 1 VE 12 AY SONRAKİ TROMBOSİT DÜZEYİ:

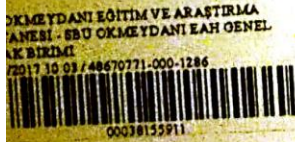


BAŞVURUYU YAPANIN

ADI -SOYADI	Ö. Emek KOCATÜRK
GÖREVİ	Eğitim Sorumlusu
ÜNVANI	Doç. Doktor
KADROSU (4/B veya Kadrolu)	Kadrolu
BİRİMİ	Dermatoloji
TC KİMLİK NO	65365131134
SİCİL NO	DR106330
KONU	Etik Kurul Karar Yazısı

Çocuk Hematoloji Kliniğinden Uzm. Dr. Emine TÜRKAN'a ait 17.01.2017 tarihli etik kur karar yazısı ektedir. Söz konusu yazının kişiye iletilmesi hususunda;
Gereğini saygılarımla arz ederim.

Ek: 1 adet karar yazısı



Doç. Dr. Ö.Emek KOCATÜRK
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı Eğitim
Ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanı

Doç. Dr. Emek KOCATÜRK
Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Dermatoloji Kliniği
Dipl. No: 22-211-145

25/11



T. C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
İstanbul İli Beyoğlu Bölgesi Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Sayı : 48670771 -514.10
Konu : Etik Kurul

Uzm. Dr. Emine TÜRKKAN
Çocuk Hematoloji Kliniği

Kliniğinizde yürütmeyi planladığınız "İmmun Trombositopenik Purpura Tanılı Hastalarda İntravenöz İmmunoglobulin Tedavisini Etkileyen Prognostik Faktörler ve Tedavinin Kronikleşme Üzerine Etkisi" isimli çalışmanız, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 17.01.2017 tarihli toplantısında alınan 585 sayılı kararına göre etik açıdan uygun bulunmuştur.

Gereğini bilgilerinize rica ederim

Ek:1 adet karar evrakı

Doç. Dr. Ö.Emek KOCATÜRK
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı
Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar
Etik Kurulu Başkanı

Doç. Dr. Emek KOCATÜRK
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı
Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar
Etik Kurulu Başkanı
0212 314 55 88
0212 314 55 88

S.B.Ü. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Tel: 0212 314 55 88
Darülaceze Cad. No: 25 Şişli / İSTANBUL

Ayrıntılı Bilgi için: Keziban TOKGÖZ
Etik kurul birimi

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	İmmun Trombositopenik Purpura Tanılı Hastalarda, İntravenöz İmmunoglobulin Tedavisini Etkileyen Prognostik Faktörler ve Tedavinin Kronikleşme Üzerine Etkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	585

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ OKMEYDANI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	Darülaceze Cad. No:25 Şişli/İSTANBUL
	TELEFON	0(212)314 55 88
	FAKS	
	E-POSTA	etikkurul@okmeydani.gov.tr

	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Uzm. Dr. Emine TÜRKKAN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Hematoloji Kliniği			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TURU	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 4	<input type="checkbox"/>		
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma	<input checked="" type="checkbox"/> Retrospektif				
Diger ise belirtiniz:					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanı
Doç. Dr. Ö. Emek KOCATÜRK İmza:

OK

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmaktadır.

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dil		
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	09.01.2017	01	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU	09.01.2017	01	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞURU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>				
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	ILAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
	GUVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>				
	DİĞER	<input type="checkbox"/>				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 585	Tarih: 17.01.2017				
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmannın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmannın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.						

Etik Kurul Başkanı
Doç. Dr. Ö. Emek KOCATÜRK İmza:

Ö.Emek

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	İmmun Trombositopenik Purpura Tanılı Hastalarda, İntravenöz İmmunoglobulin Tedavisini Etkileyen Prognostik Faktörler ve Tedavinin Kronikleşme Üzerine Etkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	585

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili			
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	09.01.2017	01	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	Bİİ GİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU	09.01.2017	01	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞURU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama					
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>					
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>					
	ILAN	<input type="checkbox"/>					
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>					
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>					
	GUVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>					
	DİĞER	<input type="checkbox"/>					
KARAR BELGELERİ	Karar No: 585		Tarih: 17.01.2017				
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın çalışmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.						

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	İmmun Trombositopenik Purpura Tanılı Hastalarda, İntravenöz İmmunoglobulin Tedavisini Etkileyen Prognostik Faktörler ve Tedavinin Kronikleşme Üzerine Etkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	585
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Doç. Dr. Ö. Emek KOCATÜRK

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Özgür Emek KOCATÜRK GÖNCÜ	DERMATOLOJİ	S.B.Ü.OKMEYDANI E.A.H.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Uzm. Dr. Emine TÜRKKAN	ÇOCUK HEMATOLOJİ	S.B.Ü.OKMEYDANI E.A.H.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Uzm. Dr. Berrin HÜNER	FİZİKSEL TIP VE REHABILİTASYON	S.B.Ü.OKMEYDANI E.A.H.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Prof. Dr. Haydar SUR	HALK SAĞLIĞI UZMANI	ÜSKÜDAR UNIVERSİTESİ	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Uzm. Dr. Müge ÖNER TAMAM	DEONTOLOJİ	S.B.Ü.OKMEYDANI E.A.H.	E <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Prof. Dr. Sadrettin PENÇE	FİZYOLOG	İSTANBUL UNIVERSİTESİ	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Uzm. Dr. Nermin GÜREL	FARMAKOLOJİ	S.B.Ü.OKMEYDANI E. A.H.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Uzm. Dr. Bilgivar KAYA	İÇ HASTALIKLARI	S.B.Ü.OKMEYDANI E. A.H.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Doç. Dr. Selver ÖZEKİNCİ	PATOLOJİ	S.B.Ü.OKMEYDANI E.A.H.	E <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Uzm. Dr. Ayşin ESENİYEL	ANESTEZİ VE REANİMASYON	S.B.Ü.OKMEYDANI E.A.H.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Feride ŞAHİN	AVUKAT	S.B.Ü.OKMEYDANI E.A.H.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Uzm. Dr. Haluk ÇABUK	ORTOPEDİ	S.B.Ü.OKMEYDANI E.A.H.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Dursun ÜNAL	SİVİL VATANDAŞ		E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanı
Doç. Dr. Ö. Emek KOCATÜRK İmza:

[Signature]

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

