

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

İMMÜN TROMBOSİTOPENİ TANILI
ÇOCUKLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ceren TÜRKÖZKAN İBİŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Mart 2023

İSTANBUL

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

**İMMÜN TROMBOSİTOPENİ TANILI
ÇOCUKLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ceren TÜRKÖZKAN İBİŞ

TEZ DANIŞMANI
Başasistan Dr. Sema YILDIRIM

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Şubat 2023

İSTANBUL

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde asistan hekim olan Dr. Ceren TÜRKÖZKAN İBİŞ'in hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "İMMÜN TROMBOSİTOPENİ TANILI ÇOCUKLARIN DEğERLENDİRİLMESİ" başlıklı uzmanlık tezi başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı:

Başasistan Dr. Sema YILDIRIM
İstanbul Medeniyet niversitesi

.....

Üyeler

Prof. Dr. Fahri OVALI

.....

Prof. Dr. Çağatay NUHOğLU

.....

Tez Savunma Tarihi: 22/03/2023

TEŞEKKÜR

Tez sürecimin tüm aşamalarında her zaman yanımda olan ve beni manevi olarak destekleyen, bilimsel olarak yol gösteren sevgili ablam, değerli hocam *Dr. Sema YILDIRIM*'a

Asistanlık sürecim boyunca eğitimime katkısı olan; duruşuyla ve hekimliğiyle bana örnek olan tüm değerli hocalarıma,

Yine bu süreçte birlikte çalışma fırsatı bulduğum, kendimi evimde hissetmemi sağlayan, başta asistan arkadaşlarım olmak üzere tüm Göztepe ailesine,

Beni yetiştiren, bugünlere gelmemi sağlayan, bana her zaman destek olan sevgili aileme,

Beni sahiplenen, kucaklayan, bana her türlü desteği sağlayan sevgili ikinci aileme,

Son olarak da varlığıyla hayatıma ışık olan en büyük destekçim canım eşim *Erhan İBİŞ*'e

Sonsuz teşekkürler

Ceren TÜRKÖZKAN İBİŞ

İÇİNDEKİLER

ONAY.....	i
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	viii
RESİMLER LİSTESİ.....	ix
TABLolar ve ŞEMALAR LİSTESİ.....	x
GRAFİKLER LİSTESİ.....	xi
ÖZET	xii
ABSTRACT.....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. İMMÜN TROMBOSİTOPENİ.....	3
2.2. TARİHÇE	3
2.3. EPİDEMİYOLOJİ	4
2.4. PATOFİZYOLOJİ	4
2.4.1. Trombosit yapı ve fonksiyonu	4
2.4.2.1. Trombositopeni Ayırıcı Tanısı	6
2.4.3. İmmün trombositopeni	10
2.5. KLİNİK ÖZELLİKLER.....	12
2.6. LABORATUVAR BULGULARI	14
2.6. KRONİK ITP	18
2.7. TEDAVİ.....	19
2.7.1. ITP'nin Birinci Basamak Tedavisi.....	20
2.7.1.1. Kortikosteroidler.....	21
2.7.1.2. İntravenöz İmmünglobulin (IVIG)	21
2.7.1.3. Anti-D İmmünglobulin	22
2.7.2. İkinci Basamak Tedavi.....	23
2.7.2.1. Trombopoetin reseptör agonistleri (TPO-RA).....	23
2.7.2.2. Rituksimab	24
2.7.2.3. Splenektomi	25
2.7.3. Diğer Tedaviler	25
2.7.3.1. Azatiopürin	25

2.7.3.3. Siklofosfamid.....	26
2.7.3.4. Danazol	26
2.7.3.5. Dapson	26
2.7.3.6. Mikofenolat Mofetil	26
2.7.3.7. Vinka Alkaloidleri	27
2.7.4. Acil ve Destek Tedaviler.....	27
2.8. PROGNOZ.....	28
3. MATERYAL METOT	29
4. BULGULAR.....	32
5. TARTIşMA.....	47
6. SONUÇLAR.....	54
REFERANSLAR	56

KISALTMALAR

ANA	: Anti nükleer antikor
Anti-dsDNA	: Çift zincirli DNA antikor
ASH	: Amerikan Hematoloji Derneği
B-reg	: B hücre regülatörü
CMV	: Sitomegalovirus
DaBT	: Difteri, boğmaca, tetanoz
EBV	: Epstein Barr virüs
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
GP	: Glikoprotein
HCV	: Hepatit C Virüsü
HIV	: İnsan immün yetmezlik virüsü
Hib	: Hemofilus İnfluenza tip B
HSV	: Herpes simpleks virüs
Ig	: İmmünglobulin
İKK	: İntrakraniyal kanama
İL	: İnterlökin
IQR	: Medyan
İPA	: İndirekt polio aşısı
İTP	: İmmün trombositopenik purpura
IVIG	: İntravenöz immünglobulin
KİA	: Kemik iliği aspirasyonu
KKK	: Kızamık, kızamıkçık, kabakulak
KPA	: Konjuge pnömokok aşısı
LDH	: Laktat dehidrogenaz

MMF	: Mikofenolat Mofetil
MPV	: Ortalama trombosit hacmi
RES	: Retiküloendotelyal sistem
SD	: Standart sapma
TPO	: Trombopoetin
TPO-RA	: Trombopoetin reseptör agonisti
TSH	: Tiroid uyarıcı hormon
YDMP	: Yüksek doz metilprednizolon



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1.	Hemostaz mekanizması	5
Şekil 2.2.	Trombositopeni etyolojisi.....	7
Şekil 2.3.	ITP'nin hücrel patojenik mekanizması	12
Şekil 2.4.	Alt ekstremitelerde görülen peteşi-purpura	14
Şekil 2.5.	İntrakraniyal kanaması olan ITP'li bir hastanın kranial tomografi görüntüleri	14
Şekil 2.6.	Romiplostim ve Eltrombopag etki mekanizması	24
Şekil 4.1.	Vakaların cinsiyete göre dağılımı.....	32
Şekil 4.2.	Hasta başvurularının mevsime göre dağılımı	32



RESİMLER LİSTESİ

- Resim 2.1.** Periferik yaymada büyük trombosit gösterilmektedir 15
- Resim 2.2.** Kemik iliği aspirat yaymasında megakaryosit artışı ve immatür megakaryositler görülmekte 16



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2.1.	Trombosit hacmine göre trombositopeni nedenleri.....	6
Tablo 2.2.	Trombositopeninin patofizyolojik sınıflaması.....	8
Tablo 2.3.	Modifiye Buchanan ve Adix kanama skorlaması.....	13
Tablo 2.4.	ASH 2019 kanama sınıflaması	13
Tablo 2.5.	ITP tanısında kullanılan testler	18
Tablo 2.6.	ITP’de tedavi basamakları	20
Tablo 2.7.	Tedavi yanıtının değerlendirilmesi	30
Tablo 4.1.	Tam kan sayımı bulguları	34
Tablo 4.2.	Biyokimya bulguları	34
Tablo 4.3.	IVIG ve kortikosteroidlerin doz bilgileri.....	36
Tablo 4.4.	Çalışma gruplarına göre demografik özellikler	38
Tablo 4.5.	Çalışma gruplarına göre mevsim.....	39
Tablo 4.6.	Çalışma gruplarına göre özgeçmiş ve aile öyküsü	39
Tablo 4.7.	Çalışma gruplarına göre tetikleyici faktörler.....	40
Tablo 4.8.	Çalışma gruplarına göre muayene bulgusu	40
Tablo 4.9.	Çalışma gruplarına göre viral panel.....	41
Tablo 4.10.	Çalışma gruplarına göre otoimmün panel	41
Tablo 4.11.	Çalışma gruplarına göre laboratuvar değerleri	42
Tablo 4.12.	Prognoz gruplarına göre tedavi ²	44
Tablo 4.13.	Prognoz gruplarına göre tedavi ²	44
Tablo 4.14.	Tedaviye göre remisyon süresi	45
Tablo 4.15.	Uygulanan tedaviye yanıt oranları.....	45
Tablo 4.16.	Kronikleşmeye etki eden risk faktörleri-Lojistik regresyon analizi	46

GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 4.1.	Hastaların ilk muayene bulguları*.....	33
Grafik 4.2.	Birinci basamak tedavi	36
Grafik 4.3.	Vakaların remisyon süresine göre dağılımı	37
Grafik 4.4.	Yaşın hastalığın prognozuna etkisi.....	38
Grafik 4.5.	Hasta gruplarında başvuru trombosit değerleri oranları	42



ÖZET

İMMÜN TROMBOSİTOPENİ TANILI ÇOCUKLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

İmmün trombositopeni (ITP), antitrombosit antikorlar tarafından trombosit yıkımının artışıyla oluşan otoimmün bir kanama diyatezidir. Çocukluk çağında en sık görülen trombositopeni nedenidir. Genellikle iyi seyirlidir ve kendini sınırlar. Bu çalışmada ITP tanılı çocukların demografik ve klinik özellikleri, laboratuvar bulguları, uygulanan tedaviler ve tedavi yanıtları incelenerek bunların kronikleşme üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Bu çalışmaya Ocak 2015-Aralık 2022 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ile Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı kliniklerinde İTP tanısı ile takip ve tedavi edilen 0-18 yaş arası hastalar dahil edildi. Üç ay içinde remisyona giren hastalar akut, 3-12 ay içinde remisyona girenler persistan, 12 aydan uzun sürenler ise kronik ITP olarak değerlendirildi. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri, geçirilmiş enfeksiyon ve aşılama öyküleri, aldıkları tedaviler bu gruplar arasında karşılaştırılarak değerlendirildi. Uygulanan tedaviler ile remisyon süreleri arasındaki ilişki araştırıldı.

Çalışmaya dahil edilen 154 hastanın 79'u kız 75'i erkekti. Hastaların başvuru sırasındaki ortalama yaşı $5\pm4,1$ yıl, medyan yaşı 4,3 yıldır. Hastaların %35,1'i kış mevsiminde başvurmuştu. Hastaların %55,8'inde tetikleyici faktör mevcuttu. Bu faktörler arasında en sık (%57,5) saptanan ise akut üst solunum yolları enfeksiyonuydu. Ekimoz (%54,5), peteşi (%43,5) ve ıslak purpura (%8,4) en sık saptanan muayene bulgularıydı. Hastaların %13,6'sı tedavisiz izlenirken %67,4'ü intravenöz immünglobulin (IVIG), %21,9'u kortikosteroid, %32,4'ü ise her iki tedaviyi birlikte almıştı. Hastaların %60,1'i akut, %16,9'u persistan ve %23'ü kronik ITP olarak değerlendirildi. Akut hastalık oranı 2 yaş altı grupta belirgin yüksek iken 10 yaş üstünde kronik hastalık oranı anlamlı olarak artmıştı. Kış mevsiminin kronikleşme açısından anlamlı şekilde daha az riskli olduğu saptandı. Geçirilmiş enfeksiyon ve aşılama öyküsü bulunma oranı akut grupta kronik gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti. Hastalarda peteşi varlığının kronikleşme riskini azalttığı saptandı. Akut grubun %77,5'inde, persistan grubun %52'sinde, kronik grubun %58,8'inde başvuru trombosit değeri $20\times10^9/L$ altında idi. Başvuru trombosit sayıları $20\times10^9/L$ altında olduğunda hastalığın akut seyretme eğiliminde olduğu gözlemlendi. Remisyon süresi tedavi almayan hastalarda 3 ± 5 ay, IVIG alan hastalarda 3 ± 7 ay, kortikosteroid alan hastalarda 33 ± 35 ay, IVIG ve kortikosteroid birlikte alan hastalarda ise 16 ± 18 ay idi. Tedavisiz

izlenen hastalarda hastalık süresinin tedavi alanlara göre daha kısa olduğu saptandı. Remisyon süresi yalnızca IVIG alan hastalarda, yalnızca kortikosteroid alan hastalara ve IVIG ile kortikosteroidi birlikte alan hastalara göre daha kısaydı. Yüksek doz metilprednizolon (YDMP) tedavisinin kronikleşme ile ilişkili olduğu görüldü. On yedi hastaya ikinci basamak tedavi verildi. Majör kanaması olan bir hasta intrakraniyal kanama geçirmişti.

Çalışmamızda ileri yaş, tetikleyici faktör olmaması, tedavisiz izlem, kortikosteroid tedavisi, YDMP tedavisi istatistiksel olarak kronikleşme ile ilişkilendirildi. Kış mevsimi ve peteşi kronik hastalık riskini azalttığı saptandı.

Anahtar Kelimeler: İmmün trombositopeni, çocukluk çağı, prognoz, kortikosteroid

ABSTRACT

EVALUATION OF CHILDREN WITH IMMUNE THROMBOCYTOPENIA

Immune thrombocytopenia (ITP) is an autoimmune disease characterized by thrombocytopenia which is induced by antiplatelet antibodies. It is the most common cause of thrombocytopenia in childhood. It is generally self-limited and has a good prognosis. In this study, we examined the demographic and clinical characteristics, laboratory findings, the type of treatment and treatment responses. We aimed to evaluate the relationship between these factors and chronicity and establish risk factors for chronic disease.

We retrospectively evaluated children with ITP diagnosis who were referred to Department of Pediatrics and Department of Hematology and Oncology, Istanbul Medeniyet University from January 2015 to December 2022. We defined acute ITP which limits itself in 3 months from the onset, persistent ITP which lasts between 3-12 months and chronic ITP which lasts longer than 12 months. We evaluated demographic, clinic and laboratory findings, previous infections and vaccinations, the treatments given, responses to these treatments and the association among these factors and chronicity.

Among 154 patients who were enrolled this study, 79 of them were girls and 75 of them were boys. The mean age was $5\pm 4,1$ years and the median age was 4,3 at the time of the diagnosis. 35,1% of the patients were referred during winter. 55,8% of them had a previous infection and/or vaccination, mostly (57,5%) an upper respiratory tract infection. The most common symptoms were ecchymosis (54,5%), petechia (43,5%) and wet purpura (8,4%). 13,6% of the patients hadn't given any treatment at all, they were only observed. Among all patients 60,1% were diagnosed as acute, 19,6% as persistent and 23% as chronic ITP. The patients who are younger than 2 years were mostly diagnosed as acute ITP, while patients who are older than 10 years were diagnosed as chronic ITP. Winter season decreased the risk of chronicity. The rate of previous infections and/or vaccinations were higher in acute disease. Presence of petechias at the time of diagnosis reduced the risk of chronicity. At the time of diagnosis 77,5% of the acute patients, 52% of persistent patients and 58,8% of the chronic patients had less than $20\times 10^9/L$ platelets. We observed that if the platelet count is less than $20\times 10^9/L$ at the time of diagnosis, it is likely to be acute disease. The time of remission was 3 ± 5 months among the children who were only observed; 3 ± 7 months among those who had IVIG treatment; 33 ± 35 months who had corticosteroid treatment. The time of remission was significantly shorter with the patients who were only observed. The time of remission was shorter among patients who were only

treated with IVIG than among those with only corticosteroids and combination of IVIG and corticosteroids. Mega dose methylprednisolone treatment was related to chronicity. Seventeen patients had second line therapy. One patient had intracranial bleeding.

We found out that older age, absence of previous infections and/or vaccination, observation, corticosteroid therapy, mega dose methylprednisolone treatment increases the risk for chronic disease. Winter season and presence of petechias reduces the risk of chronicity.

Keywords: Immune thrombocytopenia, childhood, prognosis, corticosteroid



1. GİRİŞ VE AMAÇ

İmmün trombositopeni (ITP), antikor duyarlı trombositlerin retiküloendotelial sistemde (RES) yıkılmasıyla meydana gelen bir kanama diyatezidir (1). Trombosit sayısının $100 \times 10^9/L$ altında olması ve trombositopeni yapan başka neden olmaması ile tanı konur (2). Splenomegali olmaksızın izole trombositopeni görülür (1). Trombosit fonksiyonları korunur ancak yıkım arttığı için semptomlar ortaya çıkar (3). Çocukluk çağıının en sık kazanılmış trombositopeni nedenidir (4). Amerikan Hematoloji Derneği (ASH) 2019 rehberine göre (5) ITP insidansının 2-5/100.000 olduğu bildirilmiştir.

Primer ITP, izole trombositopeni ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Sekonder ITP ise altta yatan enfeksiyöz, otoimmün hastalıklar ya da ilaç, aşı vb. gibi bir sebebe bağlı olarak gelişen trombositopenidir (3).

Akut ITP’de hastalık 3 ay içinde kendini sınırlar. 3-12 ay sürdüğünde persistan ITP, bir yıldan uzun sürdüğünde ise kronik ITP olarak kabul edilir. (3).

ITP uluslararası çalışma grubunun verilerine göre en sık görülen semptomlar peteşi ve ekimozlardır. Vakaların %18’inde bu bulgulara ek olarak dişeti ve burun kanaması mevcut iken, %11’inde ise hiçbir kanama bulgusu saptanmamıştır (4).

ITP çocuklarda genellikle iyi seyirli, kendini sınırlayan bir hastalıktır. Semptomları genellikle hafiftir ve majör kanama riski çok düşüktür (6). İntrakraniyal kanama insidansı %1’in altındadır. Majör kanama, hayatı tehdit eden kanama ya da intrakraniyal kanama olarak tanımlanır (5). Trombosit sayısının $10 \times 10^9/L$ altına düştüğü durumlarda, travma varlığında, önceki ıslak purpura öyküsünde, arteriovenöz malformasyon varlığında ve antikoagülan ya da antitrombosit ilaca maruziyet durumlarında majör kanama riski artar (6-8).

Kanama bulgusu olmayan ya da minör kanaması olan hastalar ayaktan takip edilebilir. Hayatı tehdit edici olmayan mukozal kanama ya da hayat kalitesinin bozulması durumunda ilk basamak tedavide öncelikli olarak kortikosteroid tedavi önerilmektedir. Trombosit sayısının daha hızlı yükselmesini gerektiren durumlarda ise intravenöz immünglobulin (IVIG) ya da anti-D immünglobulin (Ig) ilk sırada kullanılabilir (9,10). Birinci basamak tedavi ile semptomları ve kanama riski kontrol altına alınamayan, trombosit sayısı hemostaza yetecek kadar yükseltilemeyen hastalarda ikinci basamak tedavi seçenekleri düşünülmelidir. Splenektomi, Rituksimab, trombopoetin reseptör

agonistleri (TPO-RA), bazı immünsupresif ajanlar ikinci basamak tedaviler arasında sayılabilir (11).

Çalışmamızda İstanbul Medeniyet Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Genel Pediatri ve Çocuk Hematoloji-Onkoloji servis ve polikliniklerinde İTP tanısı ile takip ve tedavi edilen çocukların dosyalarının geriye dönük incelenmesi, demografik ve klinik özelliklerinin belirlenmesi, altta yatan etyolojik özelliklerinin tespiti, hastalığın seyri ve tedavi seçeneklerinin incelenmesi planlandı. Yaş, cinsiyet, laboratuvar ve klinik özelliklerin tedaviye yanıt ve hastalığın seyri üzerine etkisinin araştırılması ve bu yolla hastalığın risk faktörlerinin belirlenerek hastalığa bağlı mortalite ve morbiditenin azaltılması amaçlandı.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. İMMÜN TROMBOSİTOPENİ

İmmün trombositopeni (ITP), antitrombosit antikorlar tarafından trombosit yıkımının artışıyla oluşan bir bozukluktur (12). Trombosit sayısının $100 \times 10^9/L$ altında olması ve trombositopeni yapan başka neden olmaması ile tanı konur (2). ITP kısaltması yakın zamana kadar immün trombositopenik purpura için kullanılmaktayken, hastalığın oluşum mekanizması anlaşıldıkça immün trombositopeni olarak revize edildi (13).

Primer ITP, izole trombositopeni ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Sekonder ITP ise altta yatan enfeksiyöz, otoimmün hastalıklar ya da ilaç, aşı ve benzeri bir sebebe bağlı olarak gelişen trombositopenidir (3).

Akut ITP’de hastalık 3 ay içinde kendini sınırlar. 3-12 ay sürdüğünde persistan ITP, bir yıldan uzun sürdüğünde ise kronik ITP olarak kabul edilir. (3).

ITP çocuklarda genellikle iyi seyirli, kendini sınırlayan bir hastalıktır. Semptomları genellikle hafiftir ve majör kanama riski çok düşüktür. Tedavi seçeneklerinin tümü semptomatiktir; trombosit sayısını yükseltmeyi hedefler. Altta yatan patolojiyi düzeltmeye ya da tam remisyon sağlamaya yönelik değildir. Hastalığın doğal seyrini değiştirmez (6).

2.2. TARİHÇE

ITP tanımlaması ilk defa 1735 yılında Alman şair Paul Werlhof tarafından yapılmıştır. Şair, ‘hiçbir sebep olmadan ağzından ve burnundan kanayan ve simsiyah koyu kıvamlı kusan genç bir kadın’ tariflemektedir. ‘Boynunda ve kollarında morumsu, mor ve siyah renkli benekler oluştuğu’nu belirtmektedir. Bu nedenle ITP, ‘Werlhof hastalığı’ olarak da bilinir (14).

Trombositler ilk defa 1874 yılında Kanadalı William Osler tarafından tanımlanmıştır (15). 1881 yılında ise İtalyan patoloğ Giulio Bizzozero tarafından hemostazda rol aldığı bulunmuştur (16). 1889 yılında George Hayem tarafından purpura ve trombositopeni arasındaki ilişki tanımlanmıştır. 1916 yılında ITP hipotezini günümüzdeki şekline benzer olarak ortaya atan Çekoslovakyalı tıp öğrencisi Paul Kaznelson, ilk defa trombositlerin dalakta yıkıldığını savunmuş ve hocası ile birlikte ITP nedenli ilk splenektomiye gerçekleştirmiştir (16,17). 1938 yılında Troland ve Lee kronik ITP tanılı hastaların dalaklarından elde edilen trombositopen adı verilen bir maddeyi tavşanlara

enjekte ederek tavşanlarda geçici trombositopeni oluşturmuştur. Böylece aktarılan bir plazma faktörü ilk defa fark edilmiştir (18).

1951 yılında Harrington ve Hollingsworth tarafından yapılan deneyde kronik ITP tanılı bir hastayla Harrington arasında kan değişimi yapılmıştır. Değişim sonrası Harrington'da kısa süreli bir trombositopeni gözlenmesi üzerine trombositopeninin nedeni humoral faktörlerle ilişkilendirilmiştir (19). Aynı yıl Maxwell Wintrobe tarafından ilk kez kortikosteroid tedavisi denenmiştir (20).

1981 yılında dalakta bulunan antitrombosit antikorlar ve trombosit bağlayan immünglobulin G'lerin (IgG) keşfi ve Imbach tarafından ilk IVIG tedavisi gerçekleştirilmiştir (21). İki yıl sonra Bussel ve arkadaşları tarafından anti-D Ig uygulaması literatüre kazandırılmıştır (22). Sonraki yıllarda hedefe yönelik tedavilerin keşfedilmesiyle monoklonal antikorlar ve TPO-RA'ların kullanımı yaygınlaşmıştır (17).

2.3. EPİDEMİYOLOJİ

Amerikan Hematoloji Derneği 2019 rehberine göre(5) ITP insidansının 2-5/100.000 olduğu bildirilmiştir. Pediatrik popülasyonda hastaların %54'ü erkek, %46'sı kadın cinsiyettedir. Erkek çocuklarda ortalama yaş 5, kız çocuklarda ise 6 olarak saptanmıştır. Hastaların %46'sı beyaz ırk, %27'si sarı ırk, %21'i Latin kökenli, %3'ü ise siyah ırka aittir. Pediatrik popülasyonun yaklaşık %3'ünde eşlik eden komorbid durum (splenomegali, kanser, diyabet vb.) mevcuttur. Hastaların %2'sinde ailede trombositopeni öyküsü bulunmaktadır (23).

Japonya'da yapılan bir çalışmada pik yaşın erkeklerde bir yaş altı, kızlarda bir yaş olduğu görülmüş. Cinsiyete göre değerlendirildiğinde 1,24:1 oranla erkeklerde daha sık görülmüştür. Özellikle 7 yaşına kadar bu oranın 1,38:1 olduğu saptanmıştır (24).

Bir başka çalışmada yine %52 ile erkek cinsiyet baskınlığı gözlenmiştir. İncelenen hastaların %67'si 1-10 yaş, %22'si 10-18 yaş ve %11'i bir yaş altındadır. Mevsimsel fark gözlenmemiştir (25).

2.4. PATOFİZYOLOJİ

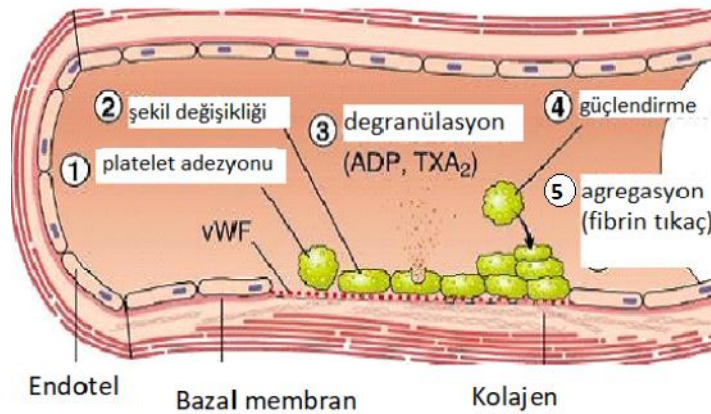
2.4.1. Trombosit yapı ve fonksiyonu

Trombositler, kemik iliğinde üretilen megakaryositlerin çekirdeksiz hücresel parçalarıdır. Periferik kanda 10-14 gün kalırlar (26). Primer olarak hemostaz ile

ilişkilidirler (27). CD34+ megakaryosit öncüller, kök hücre faktörü (SCF), interlökin (IL)-3, IL-11 ve trombopoetin (TPO) için reseptör taşırlar. Bunların tümü trombosit oluşumunda görevlidir; ancak TPO özellikle megakaryosit olgunlaşmasının son basamakları ve trombosit oluşumuna kadar olan süreç için mutlak gereklidir (28).

Ortalama trombosit boyutu 1-4µm'dir. Ortalama hacmi (MPV) 8,9±1,5 fL'dir. Total trombosit sayısının 1/3'ü dalakta, 2/3'ü dolaşımda bulunur (29). Periferik dolaşımda 150-450×10⁹/L adet bulunur (26). Her bir megakaryosit 5000-10000 adet trombosit üretebilir. Yaşlı trombositler dalak ve karaciğerde bulunan Kupfer hücreleri tarafından fagosit edilirler (27).

Trombositler, endotel bütünlüğü sağlanmış haldeyken kanda sakince dolaşırlar. Bu durum, sinyal baskılayıcı prostasiklin (PGI₂) ve nitrik oksit (NO) ile trombosit agonistlerinin sağlam endotelde birleşmemesi sonucu sağlanır. Yaralanma durumunda trombin aracılığıyla trombositler aktive olarak şekil değiştirir, birbirine yapışır ve depo granüllerini salgılar. Hasarlı endotelden salınan von Willebrand faktör (VWF) ise trombositlerin endotele tutunmasını sağlar. Böylece fibrin ağı oluşturularak koagülasyon kaskadı başlatılır (30,31). Hemostaz mekanizması Şekil 2.1.'de gösterilmektedir.



Şekil 2.1. Hemostaz mekanizması (30)

2.4.2. Trombositopeni

Trombosit sayısının 100×10⁹/L'nin altına düşmesi trombositopeni olarak tanımlanır. Kanama bulguları genellikle 50×10⁹/L'nin altında görülür. Edinsel ya da konjenital üretim bozuklukları, dalak ya da başka bir organda sekestrasyon, trombosit yıkımının hızlanması, trombositopeniye sebep olur (32). Genellikle, trombosit sayısı

75x10⁹/L altında ise primer hemostaz mekanizması bozulmaya başlar. 50x10⁹/L altına düştüğünde spontan kanama ihtimali artar. 20x10⁹/L altında yaşamı tehdit eden kanama riski artar (33).

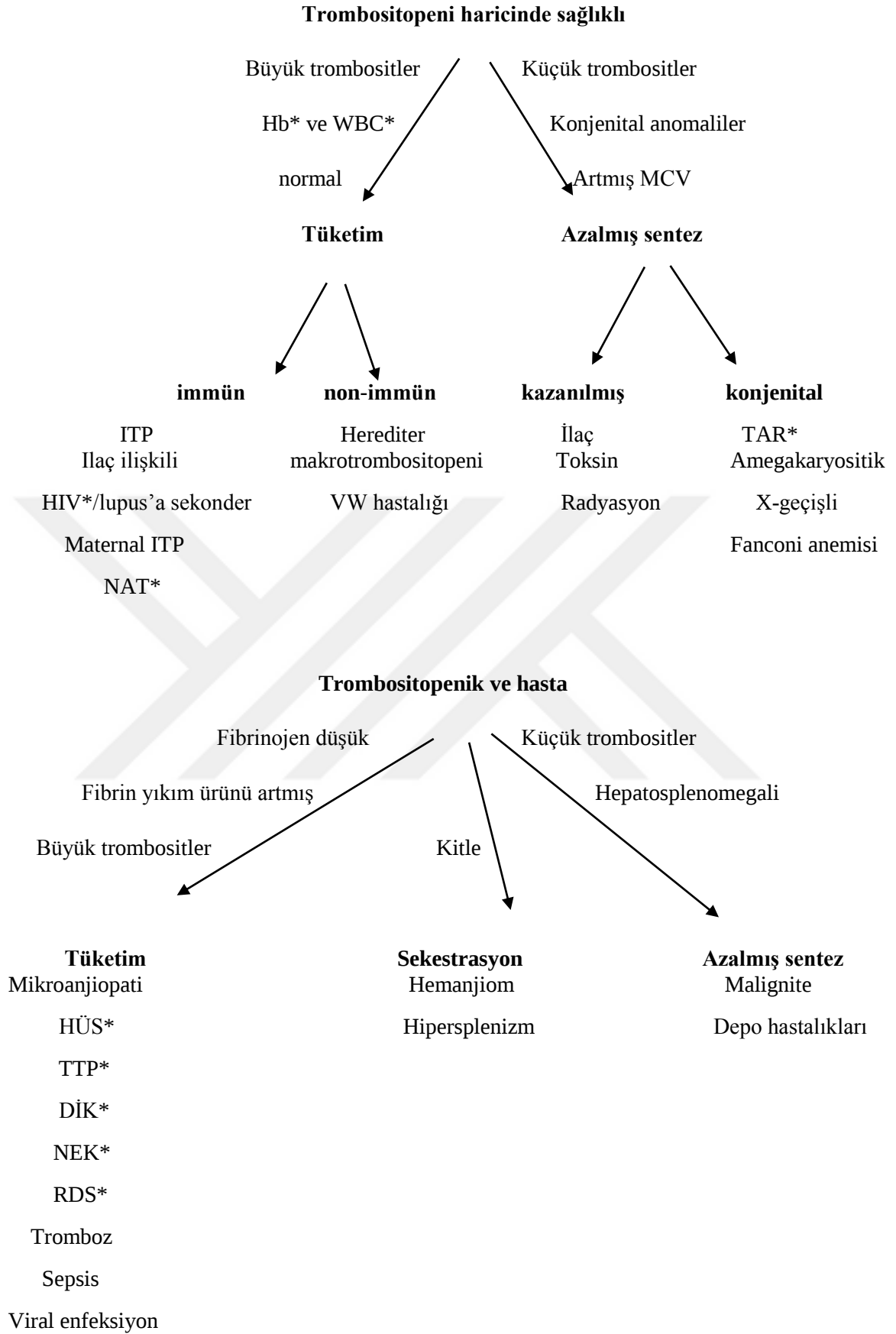
Trombositopeni tanısı açısından altın standart parmak ucundan alınan kandan yapılan periferik yaymadır. Periferik yayma trombosit sayısı, morfolojisi ve boyutu hakkında bilgi verir. Bu yöntemle diğer serileri inceleme imkanı da vardır. Gereklik halinde kemik iliği aspirasyonu yapılarak yaymada megakaryosit varlığı, boyutu ve morfolojisi ile birlikte diğer öncül seriler incelenir. Etiyolojiye yönelik son basamak olarak akım sitometri de yapılabilir (33,34).

2.4.2.1. Trombositopeni Ayırıcı Tanısı

Trombosit hacmine (Tablo 2.1), diğer mevcut klinik özelliklere ve laboratuvar bulgularına (Şekil 2.2), trombosit dağılımı, megakaryosit varlığı vb. (Tablo 2.2) faktörlere göre birçok hastalık ve sendrom trombositopeniye neden olabilir.

Tablo 2.1. Trombosit hacmine göre trombositopeni nedenleri (29)

MAKROTROMBOSİTLER (MPV ↑)
ITP Trombosit üretim hızını arttıran her durum (DİK, enfeksiyonlar vb.) Bernard-Soulier sendromu May-Hegglin anomalisi ve diğer MYH9 geni ile ilişkili hastalıklar Montreal trombosit sendromu Gri trombosit sendromu Çeşitli mukopolisakkaridozlar
NORMAL BOYUTLU TROMBOSİTLER (MPV NORMAL)
Kemik iliği hiposelüleritesi Kemik iliğini infiltr eden hastalıklar (malignite, myelofibrozis, enfeksiyonlar vb.)
MİKROTROMBOSİTLER (MPV ↓)
Wiskott-Aldrich sendromu TAR sendromu Bazı depo granül eksiklikleri Sitomegalovirus enfeksiyonu



Şekil 2.2. Trombositopeni etyolojisi (32)

*Hb: Hemoglobin, WBC: beyaz küre, NAT: Neonatal alloimmün trombositopeni, VW: von Willebrand, TAR: Trombositopeni ve Radius yokluğu, HÜS: Hemolitik üremik sendrom; TTP: Trombotik trombositopenik purpura, DİK: Yaygın damar içi koagülasyon, NEK: Nekrotizan enterokolit, RDS: Solunum distres sendromu

Tablo 2.2. Trombositopeninin patofizyolojik sınıflaması (12,35–39)

Artmış trombosit yıkımı (Kemik iliğinde normal ya da artmış megakaryositler; megakaryositik trombositopeni)	
1) İmmün trombositopeni (yapım da azalmıştır)	a) İdiopatik • ITP b) Sekonder • Enfeksiyon ile tetiklenmiş (viral, tüberküloz, tifo, vb.) • İlaç ilişkili • Transfüzyon sonrası purpura • Otoimmün hemolitik anemi (Evans sendromu) • SLE • Hipertiroidi • Lenfoproliferatif bozukluklar c) Neonatal immün trombositopeniler • Neonatal otoimmün trombositopeni • Neonatal alloimmün trombositopeni • Eritroblastozis fetalis, Rh uyumsuzluğu
2) Non-immün trombositopeniler	a) Trombosit tüketimine bağlı • Mikroanjiopatik hemolitik anemiler (HÜS, TTP, vb.) • DİK • Virüs ilişkili hemofagositik sendrom • Siyanotik kalp hastalıkları • Kasabach-Merrit sendromu (dev hemanjiom) b) Trombosit yıkımına bağlı • İlaçlar (bleomisin, ristosetin, protamin sülfat) • Enfeksiyonlar • Sol ventriküler çıkış obstrüksiyonu • Malign hipertansiyon • Kardiyak (prostetik kalp kapağı, intrakardiyak defekt onarımı, vb.)
TROMBOSİT DAĞILIMINDA BOZUKLUK YA DA SEKESTRASYON	
1) Hipersplenizm (Gaucher hastalığı, portal hipertansiyon, siyanotik konjenital kalp hastalıkları, vb.)	
2) Hipotermi	
TROMBOPOEZ DEFEKTİ (AZALMIŞ TROMBOSİT ÜRETİMİ)	
1) Megakaryositlerde hipoplazi ya da supresyon	a) İlaçlar (klortiazidler, östrojenler, etanol, tolbutamid, vb.) b) Yapısal • TAR sendromu • Konjenital amegakaryositik trombositopeni • Radyo-ulnar sinostozun eşlik ettiği amegakaryositik trombositopeni

- Trombositopeni ve corpus kallosum agenezisi sendromu
- Paris-Trousseau sendromu
- Rubella sendromu
- Trizomi 13, 18
- c) İnefektif trombopoez
 - Megaloblastik anemi (folat ve B12 eksikliği)
 - Şiddetli demir eksikliği anemisi
 - Ailesel trombositopeniler
 - Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri
- d) Kontrol mekanizmalarında bozukluk
 - Trombopoetin eksikliği
 - Siklik trombositopeni
 - Tidal trombosit disgenezi
- e) Metabolik bozukluklar
 - Metilmalonik asidemi
 - Ketotik glisinemi
 - Holokarboksilaz sentetaz eksikliği
 - İzovaleik asidemi
 - İdiopatik hiperglisinemi
 - Hipotiroidili anneden doğan bebek
- f) Herediter trombosit bozuklukları
 - Bernard-Soulier sendromu
 - May-Hegglin anomalisi ve diğer MYH-9 geni ilişkili bozukluklar
 - Wiskott-Aldrich sendromu
 - Cinsiyet ilişkili trombositopeni
 - Akdeniz trombositopenisi
- g) Kazanılmış aplastik bozukluklar
 - İdiopatik
 - İlaç ilişkili
 - Radyasyon ilişkili
 - Viral enfeksiyonlar
- 2) Kemik iliği infiltrasyonu
 - a) Benign
 - Osteopetrozis
 - Depo hastalıkları
 - b) Malign
 - De novo; lösemiler, miyelofibrozis, Langerhans hücreli histiositoz, histiositik medüller retükilozitoz
 - Sekonder; lenfomalar, nöroblastom, diğer solid tümör metastazları

PSÖDOTROMBOSİTOPENİLER

- 1) Kan koleksiyonu sırasında oluşan trombosit aktivasyonu
- 2) Megatrombositlerin sayımında hata
- 3) EDTA'ya bağlı in vitro trombosit aglütinasyonu
- 4) Absiksimab, eptifibatid, tirobifan gibi trombosit glikoprotein reseptörüne bağlanan monoklonal antikor kullanımı

2.4.3. İmmün trombositopeni

Çocukluk çağıının en sık kazanılmış trombositopeni nedenidir (4). Antikor duyarlı trombositlerin retiküloendotelyal sistemde yıkılmasıyla karakterizedir. Splenomegali olmaksızın izole trombositopeni görülür (1). Trombosit fonksiyonları korunmuştur. Yakın zamanda geçirilen viral bir hastalık için üretilmiş olan antikorların trombosit antijenleriyle çapraz reaksiyon ile bağlanması ya da uzun süredir baskılanan otoreaktif antikorların periferik dolaşımında aktif hale gelmesi sonucunda ITP ortaya çıkar (40).

Sıklıkla IgG, nadiren IgM ya da IgA otoantikorların trombosit yüzeyinde bulunan glikoprotein reseptörlerine (GP) bağlanarak yıkımının artmasıyla trombositopeni gelişir. Bu antikorların en sık bağlandıkları trombosit antijeni (GP) IIb/IIIa olmakla birlikte, GP Ib/IX, GP Ia/IIa, ve GP VI bağlandıkları diğer antijenlerdir (11,40,41). Oluşan otoantikorlar klasik yüzey glikoproteinlerinin yanında sitozolik proteinlere de bağlanabilir. Bu durumda protein degradasyonuna sebep olarak antijen sunan hücreler tarafından T hücrelere sunulurlar (42).

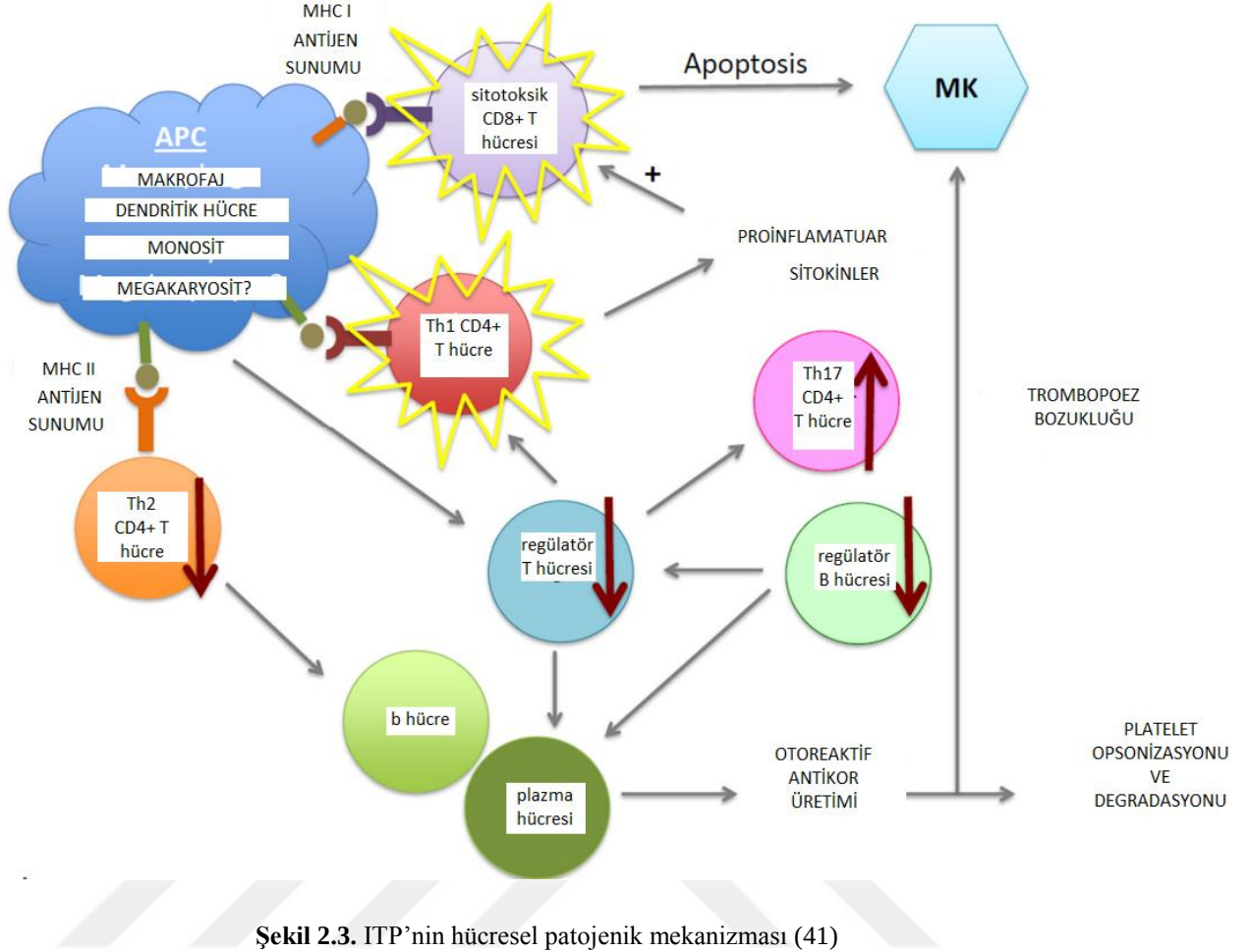
B hücrelerin etkisi: GP IIb/IIIa ve diğer glikoprotein reseptörler B hücreleri tarafından üretilerek dolaşıma salınır. ITP’de bu reseptörlerin kullanımı arttığı için serbest reseptör miktarı azalır; dolayısıyla pozitif geri besleme mekanizmasıyla B hücre üretimi uyarılır. Sonuç olarak, B hücre seçimi, sağ kalımı ve proliferasyonu için gerekli olan B hücre regülatörü (B-reg) ve B hücre aktive edici faktör (BAFF) düzeyleri artmıştır (43). B hücrelerinin aynı zamanda dalağın kırmızı pulpasında da artmış olduğu gözlenmiştir (36). Bununla birlikte, periferik toleransı düzenleyen CD19+, CD41, CD38 B-reg hücrelerin fonksiyonu bozulmuştur. Bu hücreler sağlıklı bireylerde IL-10 aracılığıyla etki gösterirler. ITP’de B hücrelerinden salınan IL-10 düzeyinin azaldığı gösterilmiştir. Bu sitokin/kemokin dengesizliği sonucu antijen sunan hücreler üzerinde B hücrelerin baskılayıcı etkisi azalır (44). Ayrıca azalan IL-10 seviyeleri düzenleyici T hücrelerde de fonksiyon bozukluklarına sebep olur (41).

T hücrelerin etkisi: Literatürde ITP patogenezindeki T ve B hücre ilişkisi ‘patojenik döngü’ olarak tanımlanmıştır. Fc ile işaretlenmiş trombositler RES’te makrofajlar aracılığıyla yakalanarak CD4+ T hücrelere sunulurlar. Bu T hücreleri de antikor üretimini sağlamak için B hücrelerinin üretimini uyarır (45). Aynı zamanda ITP’li hastalarda VLA-4 aktivitesinin arttığı gözlenmiştir. Bu molekül, CD8+ T hücrelerini hem periferik kanda hem de kemik iliğinde aktive eder. Bu yolla trombositlerin hücre aracılı yıkımı gerçekleşir. (46). Ek olarak ITP’li hastalarda düzenleyici T hücrelerin sayısı da

azalmıştır. Böylece T hücrelerin üzerindeki immün baskılanmayı ortadan kaldırarak, bununla birlikte kemokin/sitokin oranında dengesizliğe sebep olarak hastalığı tetikler (47,48).

Retiküloendotelyal sistemin etkisi: Antijen sunan hücreler dentritik hücreleri, makrofajları ve bazı durumlarda B hücrelerini kapsar. İnflamasyon durumunda aktiviteleri artan bu hücreler organizmaya ait antijenleri de T hücrelere sunabilir; bu da otoimmün hastalıkların temelini oluşturur (41). Dentritik hücreler en etkili antijen sunan hücrelerdir (49). ITP'li hastalarda dentritik hücreler T hücre proliferasyonunu arttırarak trombosit antijenlerinin RES'e sunumunu arttırır (50). Ayrıca interferon alfa ve beta salınımı da bozulur ve immün sistemin diğer elemanlarının sinyalizasyonu etkilenecek yukarıda anlatılan durumların temelini oluşturur (51).

Megakaryopoezin bozulması: ITP'de megakaryositler de oldukça etkilenir. Plazmadaki otoantikörler nedeniyle CD34+ öncül hücrelerden megakaryosit dönüşümü azalır (41). Plazma TPO düzeyleri genellikle yükselmez; ancak IL-6, IL-11 gibi megakaryosit düzenleyici sitokinlerin düzeyi artar (52,53). Megakaryositler, kemik iliğinde plazma hücreleri gibi antikör üreten hücrelerin ve sitotoksik T hücre üreten mezenkimal kök hücrelerin proliferasyonunu da etkiler. Böylece dolaylı olarak hastalığın kendini kısıtlamasına yardımcı olur (1). Bu mekanizmalar Şekil 2.3.'te özetlenmiştir.



2.5. KLİNİK ÖZELLİKLER

ITP, genellikle daha öncesinde tamamen sağlıklı bir çocukta aniden gelişen peteşi (Şekil 2.4.) ve purpura ile kendini gösterir. Mukozal kanama da eşlik edebilir. Fizik muayenede peteşi, purpura, mukozal kanama dışında özellik yoktur. Splenomegali, lenfadenopati, kemik ağrısı, yorgunluk oldukça nadir görülür. Bir kısım hastada ise hiçbir bulgu olmadan tesadüfen yapılan tam kan sayımında yakalanabilir (32).

ITP uluslararası çalışma grubunun verilerine göre en sık görülen semptomlar peteşi ve ekimozlardır. Vakaların %18'i bununla birlikte dişeti kanaması ve epistaksis ile başvurmuştur. %11'inde ise hiçbir kanama bulgusu saptanmamıştır (4,54).

Kanama bulgularına göre hastalığın şiddeti belirlenir. Nadiren majör kanama görülür. Majör kanama, hayatı tehdit eden ya da transfüzyon gerektiren kanamayı tanımlar (Şekil 2.5.). Trombosit sayısının $10 \times 10^9/L$ altına düştüğü durumlar, travma varlığı, önceki ıslak purpura öyküsü ve antikoagülan ya da antitrombosit ilaca maruziyeti majör kanama

açısından risk oluşturmaktadır (7). Tablo 2.3 ve 2.4'te kanama şiddeti sınıflamaları görülmektedir.

Tablo 2.3. Modifiye Buchanan ve Adix kanama skorlaması (55)

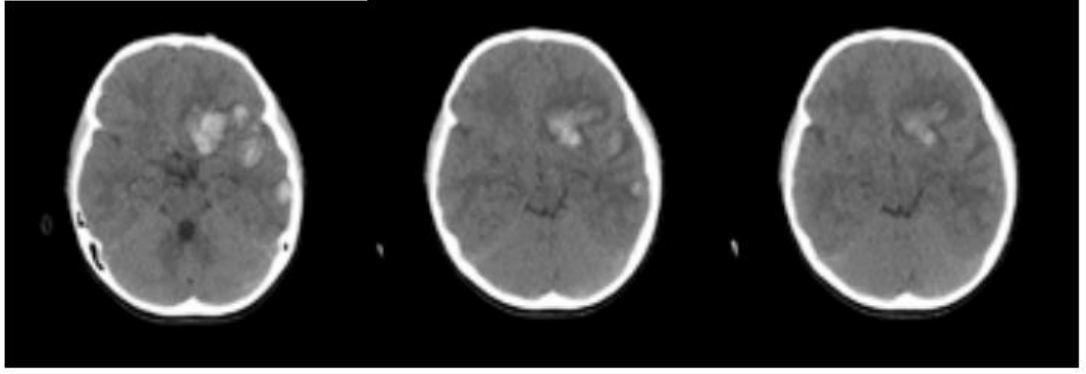
DERECE	ŞİDDET	TANIM
0	Kanama yok	-
1	Minör kanama	Sayıcı 100'den az peteşi ve/veya 5'ten az 3cm'den küçük ekimoz. Mukozal kanama yok.
2	Hafif dereceli	Sayıcı 100'den fazla peteşi ve/veya 5'ten fazla 3 cm'den büyük ekimoz.
3	Orta dereceli-hafif risk	Burunda kurutlanmış kan, ağrısız oral purpura, oral ya da palatal peteşi, molar dişler etrafında purpura, 5 dakikadan kısa süren hafif epistaksis
3	Orta dereceli-yüksek risk	5 dakikadan uzun süren epistaksis, hematüri, hematokezya, ağrılı oral purpura, ciddi menoraji
4	Şiddetli	Acil medikal müdahale gerektiren mukozal kanama ya da internal hemoraji (akciğer, kas içi, eklem, vb.)
5	Fatal	Kanıtlanmış intrakraniyal hemoraji ya da herhangi bir yerde olan hayatı tehdit eden kanama

Tablo 2.4. ASH 2019 kanama sınıflaması (5)

Kanama yok	-
Minör kanama	Majör kanama kriterini karşılamayan her kanama
Majör kanama	Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 3 ya da 4. derece kanama veya Buchanan şiddetli kanama veya Bolton-Maggs ve Moon majör kanama veya IBLIS 2. derece ya da daha şiddetli veya hayatı tehdit eden ya da intrakraniyal kanama



Şekil 2.4. Alt ekstremitelerde görülen peteşi-purpura



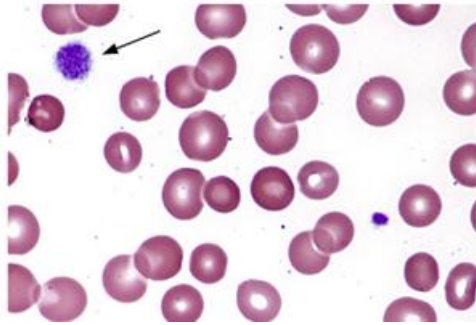
Şekil 2.5. İntrakraniyal kanaması olan ITP'li bir hastanın kranial tomografi görüntüleri (56)

2.6. LABORATUVAR BULGULARI

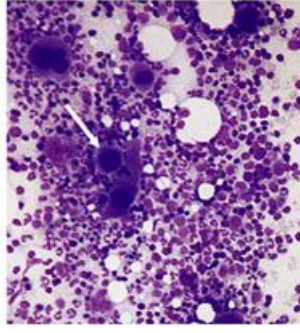
İmmün trombositopeni bir dışlama tanısı olduğu için izole trombositopeni ayırıcı tanılarına yönelik tetkikler yapılır (Tablo 2.5). Yapılması gereken ilk tetkik tam kan sayımı ve periferik yaymadır (54). Tam kan sayımında tipik olarak izole trombositopeni (trombosit sayısı $100 \times 10^9/L$ altında) görülmesi beklenir (8). Diğer kalıtsal trombositopeni nedenlerini dışlamak açısından hemogramda MPV bakılabilir. Lösemi ya da aplazi/miyelodisplaziyi dışlamak için diğer seriler incelenir. Periferik yaymada trombosit boyutuna ve morfolojisine bakılır. ITP'de üretim arttığı için periferde genç trombositler görülebilir, boyutları daha büyüktür (Resim 2.3). Periferik yaymada maligniteler açısından blast hücreleri taranır. Haricinde mikroanjiyopatik durumlar ya da

konjenital trombositopeniler gibi diğer patolojiler açısından da incelenir. Psödotrombositopeni dışlanmalıdır (40).

Kemik iliği aspirasyonu (KİA), atipik bulgusu olmayan ITP'li hastalara rutin olarak yapılmaz (11). Amerikan Hematoloji Derneğinin 2011 ve 2019 yılında yayınlanan rehberlerinde KİA incelemesinin tipik bulguları olan çocuk ve ergenlerde, ayrıca IVIG tedavisine yanıt vermeyen hastalarda yapılmasının gerekli olmadığı bildirilmiştir. Ayrıca splenektomi öncesinde ve kortikosteroide dirençli olgularda da mutlak gerekli olmadığı söylenmiştir (5,8). Remisyon sonrası relaps olan, birinci basamak tedavilerin tümüne yanıtı olmayan, kemik ağrısı, ateş gibi atipik semptomları olan, bisitopeni ya da pansitopeni gibi ek bulguları olan hastalara kemik iliği yetmezliğini ya da maligniteyi dışlamak amacıyla kemik iliği incelemesi yapılabilir. Yapılırsa, aspirasyon materyalinden direkt yayma, biyopsi materyalinden patoloji, akım sitometri ve sitogenetik analiz tetkikleri yapılmalıdır (54,57,58). ITP'de kemik iliği aspirasyonunda megakaryositler artmıştır ve sıklıkla olgunlaşmamıştır (Resim 2.4). Tomurcuklanma yoktur. Eritroid ve miyeloid hücreler normaldir. Nadiren eozinofil artışı görülebilir. Belirgin kan kaybı varsa eritroid hiperplazi saptanır (8). Yapılan incelemelerde hastaların yaklaşık 1/3'ünde retükilin lifleri saptanmıştır. Bu durum hastalığın şiddetiyle, kliniğiyle ya da morbiditesiyle ilişkili bulunmamıştır (59,60).



Resim 2.1. Periferik yaymada büyük trombosit gösterilmektedir (6).



Resim 2.2. Kemik iliği aspirat yaymasında megakaryosit artışı ve immatür megakaryositler görülmekte (6).

Koagülasyon profilinde protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı, uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) ve fibrinojen normaldir. Kanama zamanı uzamış olabilir.

Viral ajanların ve aşılamanın etyolojide yeri olduğu bilinmektedir. Bu nedenle ilk aşamada insan immün yetmezlik virüsü (HIV), hepatit C virüsü (HCV), parvovirüs, Epstein-Barr virüsü (EBV), sitomegalovirüs (CMV) vb. etmenler araştırılmalıdır. Helicobacter Pylori, erişkinde ITP'ye neden olduğuna dair kuvvetli kanıtları olan bir bakteridir ve eliminasyon sonrası ITP açısından klinik iyileşme görülmektedir. Ancak çocuklarda buna dair bir kanıt gösterilemediği için rutin olarak test edilmesi gerekliliği tartışmalıdır (5,6,54).

Bazal IgG, IgA, IgM düzeyleri çalışılmalıdır. Özellikle persistan ve kronik ITP'lerde önem taşımaktadır. Direkt Coombs testi hastaların yaklaşık %20'sinde pozitif bulunmuştur. Pozitiflik durumunda haptoglobulin, laktat dehidrogenaz (LDH), bilirubin, retikülosit düzeyleri de çalışılarak hemoliz değerlendirilmelidir. Kan grubu ve Rh tayini, özellikle tedavide anti-D Ig düşünülen hastalarda önemlidir (8,11,54). TPO düzeyleri ITP'de genellikle normal saptanır (5,6,8,11,54).

Spesifik trombosit proteinlerine karşı oluşturulan antiglikoprotein antikor tayini rutinde önerilmemektedir. Yüksek özgüllükleri ve düşük duyarlılıkları olduğu için zor ve karmaşık vakalarda faydalı olabilir. Trombosit ilişkili IgG düzeyi ise immün ve non-immün trombositopeni ayrımı açısından faydalı değildir, her ikisinde de yüksektir (6,11,54).

Anti-fosfolipit antikor, anti-kardiyolipin antikor ve lupus antikoagülanı ITP tanılı, eşlik eden hastalığı bulunmayan erişkin hastaların yaklaşık %46'sında pozitif görülmüştür; ancak tedavi cevabını etkilemediği için, tromboz vb. semptomları olmayan

hastalarda rutin bakılması önerilmemektedir. Anti-nükleer antikor (ANA) çocuk hastaların %9'unda pozitif bulunmuştur ve kronikleşmeye işaret edebilir (6,11,54).

ITP'li hastaların %8-14'ünde hipertiroidi geliştiği görülmüştür. Bu hastalar tiroglobuline karşı antikor geliştirerek hiper ya da hipotiroidi olabilir. Bu nedenle anti-tiroglobulin antikor, serbest T4 ve tiroid uyarıcı hormon (TSH) ölçülerek riskli hastalar belirlenebilir (11). ITP'li hastalarda yapılması gereken laboratuvar tetkikleri Tablo 2.5'te özetlenmiştir.



Tablo 2.5. ITP tanısında kullanılan testler (54)

İLK BASAMAK TETKİKLER
Tam kan sayımı Retikülosit sayımı Periferik yayma Niceliksel immünglobulin düzey ölçümü Kan grubu (Rh dahil) Direkt Coombs testi
FAYDALI OLABİLECEK EK TETKİKLER
Trombosit glikoproteinine karşı özgül antikorlar Antifosfolipid antikorlar Anti-tiroid antikorlar ve tiroid işlevleri Antinükleer antikorlar Parvovirüs, EBV ve CMV için PCR Kemik iliği aspirasyonu Direkt antiglobulin testi Helicobacter Pylori
YARARI BİLİNMEYEN YA DA KANITLANMAMIŞ TETKİKLER
Trombopoetin Trombosit antijeni spesifik IgG Kanama zamanı Serum kompleman düzeyi

2.6. KRONİK ITP

Tanı aldıktan sonra 12 aydan uzun süre sürekli ya da aralıklı devam eden trombositopeni kronik ITP olarak tanımlanır (3). ITP tanısı alan çocukların yaklaşık %10-20'si kronikleşir (23,61). Daha büyük yaşlarda tanı alan çocuklar, tanı anında trombositopeninin çok derin olmaması ($20 \times 10^9/L$ 'den daha fazla), semptomların hafif olması, öncesinde geçirilmiş enfeksiyon ya da aşı öyküsü olmaması, tanıda mukozal kanama olmaması hastalığın kronikleşmesi açısından risk oluşturur (61–64). Bazı genetik faktörler de kronikleşmeyle ilişkili bulunmuştur. Örneğin CD28, CTLA4, DNAM1, FCGR2B, ICOS, LAG3, PD1, TIM3, TLR4, TNFSF4 genlerinde polimorfizmi olan hastalarda tedaviye direnç ve kronikleşme daha belirgindir (65). Yapılan geniş çaplı bir randomize kontrollü çalışmada erken tedavi verilmesiyle kronik ITP gelişimi arasında ilişki bulunamamıştır (62).

Uzun süre devam eden trombositopenilerde kanama riskinin zamana bağılı olarak artmış olduğu bulunmuş, ancak tedaviyle bu risk artışı ortadan kalkmıştır (61,63). Hastaların yaklaşık %50'sinin spontan remisyona girdiği gözlenmiştir. 10 yaş altı çocuklarda spontan remisyon beklentisi daha yüksektir (66).

2.7. TEDAVİ

Çocuklarda ITP genellikle kendini sınırlayan bir hastalıktır. Semptomları genellikle hafiftir ve majör kanama riski çok düşüktür (6). Tedavide asıl amaç trombosit sayısını hızlıca yükseltmek değil, hemostaz için yeterli olacak seviye olan $30 \times 10^9/L$ üzerine çıkarmaktır (67). Tedavi trombosit sayısını yükseltme hedefiyle yapılan semptomatik tedavidir, altta yatan patolojiyi düzeltmeye ya da tam remisyon sağlamaya yönelik değildir. Hastalığın doğal seyrini değiştirmez. Tedaviyle intrakraniyal kanama insidansının düştüğüne dair bir kanıt yoktur (6).

Amerikan Hematoloji Derneği'nin 2011 ve 2019 kılavuzlarına göre, hastanın bireysel özellikleri ve sosyokültürel durumu göz önünde bulundurularak, trombosit sayısı $20 \times 10^9/L$ üstünde ve altında olan ve kanama bulgusu olmayan ya da minör kanaması olan hastaların öncelikle tedavisiz izlenmesi önerilmektedir. Kanama bulgusu olmayan ya da minör/hafif kanaması olan hastalar 24 ve 72. saatlerinde değerlendirilmek koşuluyla ayaktan takip edilebilir (9,10). Tedavisiz takip edilmeye karar verilen hastanın ailesi ya da bakım verenine mutlaka riskler ve kanama belirtiçleri ayrıntılı olarak anlatılmalıdır. Riskli spor aktivitelerinden ve diğer riskli aktivitelerden kaçınması önerilmelidir. Uyum sağlayamayacağı düşünülen hastalarda medikal tedavi düşünülmelidir. Bu hastalar, ibuprofen, aspirin gibi NSAID grubu ilaçlardan ve diğer antitrombosit ve antikoagülan ilaçlardan kaçınmaları gerektiği konusunda da bilgilendirilmelidir (67).

Hematüri, menoraji, GİS kanama gibi ciddi kanama insidansı yeni tanı ITP'de %3-6 arasında bulunmuştur. İntrakraniyal kanama insidansı ise %0,1-0,5 arasında bulunmuştur (4). Bu nedenle 'bekle ve gör' stratejisi, tedavilerin olası yan etkilerinden ve toksisitelerinden kaçınmak için tercih edilebilir bir yöntemdir. Ancak majör kanama durumunda hastaneye yatırılarak tedavi verilmelidir (3).

Tablo 2.6'da ITP tedavi basamakları listelenmiştir.

Tablo 2.6. ITP’de tedavi basamakları (5)

	KULLANILAN PREPARAT
BİRİNCİ BASAMAK TEDAVİ	Deksametazon
	Prednizon
	IVIG
	Anti-D Ig
İKİNCİ BASAMAK TEDAVİ	Splenektomi
	Rituksimab
	Avatrombopag
	Eltrombopag
	Romiplostim
DİĞER TEDAVİLER	Azatiopürin
	Danazol
	Dapson
	Fostamatinib
	Mikofenolat Mofetil (MMF)
	Siklofosfamid
	Siklosporin A
	Vinblastin
	Vinkristin

2.7.1. ITP’nin Birinci Basamak Tedavisi

Amerikan Hematoloji Derneği 2019 kılavuzuna göre, hayatı tehdit edici olmayan mukozal kanama ya da hayat kalitesinin bozulması durumunda ilk basamak tedavide öncelikli olarak kortikosteroidler önerilmektedir. Trombosit sayısının daha hızlı yükselmesini gerektiren durumların varlığında ise IVIG ya da anti-D immünglobulin ilk sırada kullanılabilir. 2011 kılavuzunda IVIG dozu 0,8-1g/kg ve tek doz olarak önerilmiştir. Anti-D Ig ise Rh+ kan grubu olan ve splenektomi yapılmamış olan çocuklar için uygundur. Hemolitik anemisi ya da ciddi kan kaybına bağlı hemoglobin düşüşü olan çocuklar için önerilmez (9,10).

2.7.1.1. Kortikosteroidler

Kortikosteroidlerin ITP’de etki mekanizması şu şekildedir:

1. Antikor kaplı trombositlerin fagositozunu baskılar.
2. Anti-trombosit antikorların üretimini engeller.
3. Otoimmün cevaba neden olan T hücrelerini baskılar.
4. Trombosit yapımını uyarır.
5. Kapiller stabiliteyi artırır; böylece trombositopeniye bağlı endotel bozukluğunu ve kanamayı azaltır (12,26).

Kortikosteroidler, 1950’li yıllarda ITP tedavisi için ilk önerildiğinden beri aktif olarak kullanılmaktadır. Bugüne kadar farklı doz ve sürelerde kullanımı denenmiştir (68). Standart doz prednizolon (1-2mg/kg/gün) en sık tercih edilen rejimdir. Türk Hematoloji Derneği’nin 2011 kılavuzunda tedavi süresi en fazla 3 hafta ile sınırlandırılmıştır; ancak son ASH kılavuzunda (2019) 7 günden uzun süren kortikosteroid tedavisi önerilmemektedir (8,10). Bir başka seçenek olarak oral prednizolon ya da intravenöz metilprednizolon 4mg/kg/gün dozda 3 gün süreyle verilebilir ve azaltılarak kesilir. Eşdeğer tedavi olarak oral deksametazon 0,6mg/kg/gün dozda 4 gün süreyle verilebilir (69). Hayatı tehdit eden kanamalarda uygulanacak tedavi için ise en sık yüksek doz metilprednizolon (YDMP) tercih edilir. Türkiye’de en sık 30mg/kg/gün dozda ve en fazla 3 gün süreyle olan YDMP tedavi rejimi uygulanmaktadır (8,10).

Sistemik kortikosteroidler, özellikle uzun süreli kullanımda, hipotalamik-pituitier-adrenal aksı bozarak iyatrojenik Cushing sendromuna neden olur (70). Buna bağlı Cushingoid fenotip, parşömen cilt, ekimozlar, kemik kırıkları, mikozlar, katarakt görülebilir (71). Kısa süreli kullanımlarda dahi, özellikle sepsis, venöz tromboemboli ve kemik fraktürü riski artar (72). En sık görülen yan etkileri arasında hiperglisemi, hipertansiyon, kilo artışı, Cushingoid görünüm, ciltte incelme ve strialar, akne, enfeksiyona yatkınlık, katarakt, GİS kanama, gastrik ülser, osteoporoz, kas atrofisi sayılabilir (71,72).

2.7.1.2. İntravenöz İmmünglobulin (IVIG)

ITP’de IVIG ilk defa 1981 yılında Imbach ve arkadaşları tarafından uygulanmaya başlanmıştır ve o zamandan beri yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada 1-2g/kg IVIG kullanımının trombosit sayısını kısa zamanda iyileştirdiğini saptanmıştır (73). Zaman içinde yapılan çalışmalar sonucunda 0,8g/kg/gün IVIG dozunun yeterli olduğu ve yan

etkilerin azaldığı ortaya çıkmıştır. Erişkinlerde 0,4g/kg/gün dozda 5 gün süreli tedaviden de yanıt alınmıştır (5,67,74).

IVIG, makrofajlarda bulunan Fc reseptörlerini baskılayarak trombosit yıkımını engeller (74). Oluşan antikorun tipine göre yanıtın tedavi yanıtının değiştiğine dair çok sayıda çalışma bulunmaktadır. GPIb/IX antikorlu bulunan hastalarda yanıtın daha zayıf olduğu iddia edilmekle birlikte yeterli kanıt bulunamamaktadır (54).

IVIG tedavisi ile hızlı ancak kısa süreli bir yanıt elde edilir. Kalıcı remisyon sağlamaz. Kronikleşme üzerine etkisi yoktur. 2-4 hafta içinde trombosit sayısı tekrar başlangıç düzeyine inebilir. Bu nedenle IVIG tedavisi sadece trombositlerin hızlı yükselmesi istenen durumlarda ya da yüksek doz kortikosteroidten kaçınmak amacıyla kullanılabilir (74).

En sık görülen yan etkileri ateş ve baş ağrısıdır ve genellikle yüksek doz (2g/kg) tedavi sonrası görülür. Sık olmayan ancak klinik açıdan önemli bir diğer yan etki de IVIG sonrası oluşan allo-antikorlara bağlı olarak gelişen hemolitik anemi ve nötropenidir. Yine aynı sebeplerle aseptik menenjit gelişebilir; tedaviden birkaç gün sonra kendini gösterir ve kendini sınırlayan tarzdır (6). Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), IVIG sonrası tromboz gelişme riskinin olduğunu bildirmiştir (75). IVIG preparatları düşük miktarlarda IgA içerebileceğinden IgA eksikliği olan hastalarda anafilaktoid reaksiyonlara yol açabilir. Ayrıca renal yetmezlik, tansiyon değişiklikleri, taşikardi, yorgunluk hissi bildirilen yan etkiler arasındadır (67).

2.7.1.3. Anti-D İmmünglobulin

Anti-D Ig, 1980'li yıllardan beri ITP tedavisinde kullanılmaktadır. Çocukların %50-77'sinde trombosit sayısını 24-48 saat içinde yükseltir. Rh pozitif eritrositlere bağlanarak bunları dalağa taşır ve makrofajlarda bulunan Fc reseptörlere sunar. Böylece bu reseptörleri doygunluğa ulaştırarak antikor kaplı trombosit yıkımını azaltır. Bundan dolayı yalnızca Rh pozitif ve splenektomi yapılmamış hastalarda kullanılabilir. Yine aynı mekanizmayla hemolitik anemiye yol açar; bu nedenle Evans Sendromu gibi hemolitik anemiyle birlikte giden ITP'lerde ve anemisi olan hastalarda kullanılamaz. Şiddetli intravasküler hemoliz gelişen hastalarda çoklu organ yetmezliği ve ölüm ile sonuçlanan tablolar oluşturabilir. Renal fonksiyon bozukluklarında, şüpheli EBV enfeksiyonlarında, yüksek ateşli çocuklarda kullanılmamalıdır. Tüm bu yan etkilerden ve olası risklerden dolayı günümüzde anti-D Ig kullanımı oldukça kısıtlıdır. Tercih edildiğinde, infüzyon bitiminden sonra 8 saat olası yan etkiler açısından yakın izlenmelidir. Daha sonraki

takiplerde de hemoglobin, direkt Coombs, retikülosit ve indirekt bilirubin testlerinin yapılması önerilir (74,76,77).

2.7.2. İkinci Basamak Tedavi

Birinci basamak tedavi ile semptomları ve kanama riski kontrol altına alınamayan, trombosit sayısı hemostaza yetecek kadar yükseltilemeyen hastalarda ikinci basamak tedavi seçenekleri düşünülür. Tedavi seçimi yapılırken hastanın yaşı, medikal durumu, özgeçmiş ve soy geçmişi, hastanın ve yakınlarının isteği, tedavinin uygulama kolaylığı göz önünde bulundurulmalıdır (11). İkinci basamak tedavi seçenekleri Tablo 6'da özetlenmiştir.

2.7.2.1. Trombopoetin reseptör agonistleri (TPO-RA)

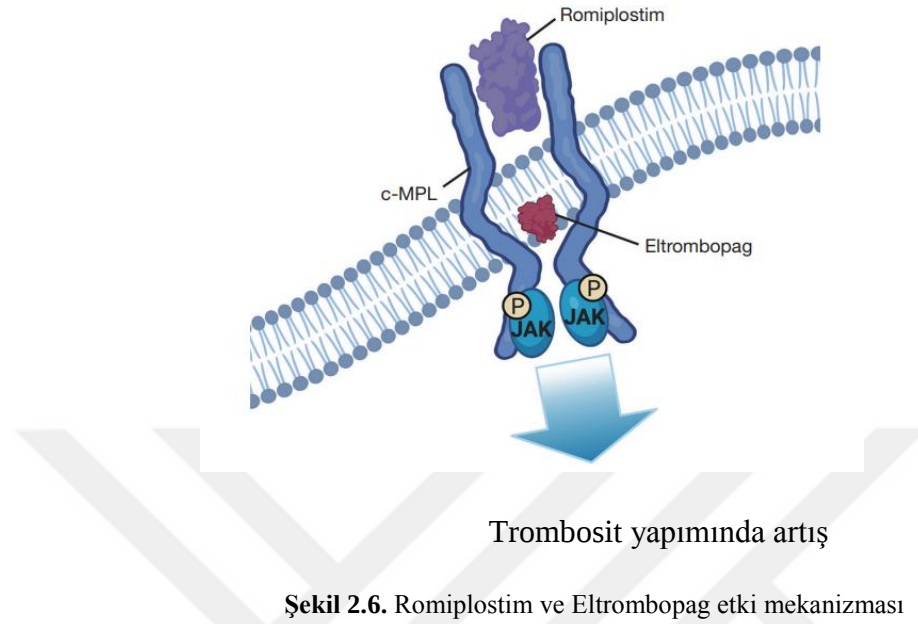
ASH 2019 kılavuzuna göre ikinci basamak tedavide ilk seçenek TPO-RA olarak önerilmektedir (5). Bu ajanlar, TPO reseptörlerinde bulunan c-MPL'ye bağlanarak megakaryositleri uyarıp trombosit yapımını hızlandırmaktadır. Romiplostim, Eltrombopag ve Avatrombopag olmak üzere üç adet kullanılabilir formu bulunmaktadır. İlaç seçimi doktora ve ilacın ulaşılabilirliğine bağlıdır (76,78,79).

Eltrombopag 2015 yılında FDA onayı almıştır. Küçük, peptit olmayan bir moleküldür. TPO reseptörünün jukstamembran parçasıyla etkileşime girerek etkisini gösterir (Şekil 2.6). Günde bir kez, oral yoldan kullanılır. 25-75mg/gün doz aralığında kullanılır. Kalsiyum içeren besinlerle alımı emilimini azaltacağından hasta bu konuda uyarılmalıdır. Etkisi tedavi başlangıcından sonraki 2. haftada görülür. Tedavi süresi 1,5 yıla kadar uzatılabilir. En sık görülen yan etkisi baş ağrısıdır. Bunun haricinde kemik iliğinde retikülin artışı, tromboz, rebound trombositopeni, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma görülebilir (77,79–81).

Romiplostim 2018 yılında FDA onayı almıştır. İki adet peptitten oluşur. IgG1'in ağır zincirine bağlanarak c-MPL'nin ekstraselüler parçasına bağlanarak etki eder (Şekil 2.6). Haftada bir kez 1-10mcg/kg dozda deri altı enjeksiyon şeklinde uygulanır. Uygulama sonrası 1-4 hafta içinde yanıt alınır. 4 yıl süreyle kullanılabilir. En sık yan etkileri baş ağrısı, yorgunluk, eklem ağrısı, burun kanamasıdır. Kemik iliğinde retikülin artışı, tromboz ve rebound trombositopeni yapabilir (77,78,82–84).

Avatrombopag 2019 yılında FDA onayı almıştır. TPO reseptörünün transmembran bölgesine bağlanarak etki gösterir. Günde bir kez 20-40 mg dozda oral yoldan kullanılır. En sık yan etkileri yorgunluk, baş ağrısı, eklem ağrısı, burun kanamasıdır. Tromboz,

nazofarenjit, periferik ödem, hiponatremi de yapabilir. Şu an için klinik deneyim diğer TPO-RA'lara göre daha azdır (85–87).



2.7.2.2. Rituksimab

Pre-B ve matür B hücrelerin yüzeyinde bulunan CD20 antijenine karşı geliştirilmiş kimerik monoklonal antikordur. CD20 antijenine bağlandığında kompleman ya da Fc reseptör aracılı B hücre yıkımını başlatır. Böylece trombosit glikoproteinlerine karşı gelişen otoantikör yapımı azalır (67,77,88).

375mg/m² dozda, intravenöz yolla, haftada bir olarak 4 haftalık tedavi uygulanır. Etkisini 1-8 hafta içinde gösterir. Yapılan bazı çalışmalarda daha düşük dozlarla da aynı etki elde edilmiştir (89). Etkisi TPO-RA'larla karşılaştırıldığında biraz daha düşüktür. 5 yıllık izlemde çocukların yalnızca %26'sı trombosit düzeylerini koruyabilmiştir (77). Sistemik lupus eritematozusa sekonder gelişen ITP'de primer ITP'ye göre daha etkili olduğu görülmüştür (90).

Hepatit B virüs reaktivasyonuna sebep olabilir. Otoimmün lenfoproliferatif sendrom (ALPS) ve diğer bazı immün yetmezlik durumlarında hipogamaglobulinemiye derinleştirebilir, nötropeni süresini uzatabilir ve derinleştirebilir. İmmün yetmezlik durumlarında (malignite, konjenital immün yetmezlik durumları, vb.) enfeksiyonları tetikleyebilir. Çok nadir olarak, dozdan bağımsız, progresif multifokal lökoensefalopatiye neden olabilir. Sık görülen yan etkileri arasında ise karın ağrısı, bulantı, ishal, baş ağrısı,

transaminaz yüksekliği, kemik iliği baskılanması, enfeksiyonlar, akciğer hasarı, hipersensitivite reaksiyonları, kilo artışı yer alır (77,88,91).

2.7.2.3. Splenektomi

Geçmişte, ilk basamak tedavilere yanıt vermeyen ITP'li hastalarda ikinci basamak tedavide ilk tercih splenektomi iken son yıllarda geliştirilen yeni farmakolojik tedaviler sonrasında splenektomi geri planda kalmıştır. Günümüzde splenektomi mümkün olduğunca ötelenmeye çalışılmaktadır.

Hızlı yanıt alınması ve yanıtın uzun süreli olması splenektominin üstün taraflarıdır. Splenektomi sonucunda, üretilen antikor miktarı ile birlikte fagosite edilen trombosit miktarı azalır; böylece trombosit sayısı artar. Çocuklarda erişkinlere oranla daha az tercih edilmektedir; çünkü çocuklarda spontan remisyon ihtimali daha fazladır ve splenektomi komplikasyonları erişkinlere göre daha sık görülür. Özellikle 5 yaş altında yapılırsa kapsüllü bakterilerin neden olduğu sepsis riski artar. Bunun dışında kanama, anesteziye bağlı komplikasyonlar ve operasyon sonrası komplikasyonlar (enfeksiyon vb.) açısından da riskler bulunmaktadır. Splenektomi, 5 yaşın üstündeki çocuklarda, en az 1 yıldır devam eden ve diğer tüm tedavilere yanıtsız hastalar için düşünülmelidir. Nadiren hayatı tehdit eden kanamalarda acil tedavi olarak kullanılır (5,9,11,55,66,92).

Splenektomi ile kapsüllü bakterilerin neden olduğu sepsis riski çok artmaktadır. Bu nedenle, mümkünse operasyon öncesinde, Hemofilus influenza, pnömokok ve meningokok aşıları yapılmalıdır. Profilaktik penisilin her yaşta kullanılabilir ancak gerekliliği tartışmalıdır. Antibiyotik profilaksisi, 5 yaş altı splenektomi yapılanlara, bilinen immün yetmezliği olanlara ve splenektomi sonrası ilk 1 yılda önerilebilir (93).

2.7.3. Diğer Tedaviler

2.7.3.1. Azatiopürin

1957 yılından beri otoimmün hastalıkların tedavisinde ve transplantasyon sonrası rejeksiyonu önlemek için kullanılmaktadır. 6-merkaptopürine dönüşerek pürin sentezini, dolayısıyla DNA sentezini engeller (5). 1-3mg/kg/gün dozda, oral yoldan verilir. Tedavi cevabı için en az 3-4 hafta beklenmelidir. Diğer tedavilerle kıyaslandığında, beklenen yanıt oranı daha düşüktür. En sık yan etkisi nötropenidir. Bu nedenle hastalar 2-4 haftada bir hemogram kontrolü için çağırılmalıdır (67,74).

2.7.3.2. Siklosporin A

Tolypocladium inflatum adlı bakteriden elde edilen 11 aminoasitli siklik bir peptiddir. Potent bir immün baskılayıcıdır. Siklofilin adlı proteine bağlanarak kalsinörin aktivitesini inhibe eder; böylece T hücre aktivitesini baskılar. 2,5-8mg/kg/gün dozda oral yoldan kullanılır. İstenen plazma düzeyi 150-400ng/ml'dir. Etkisi 3-4 haftada ortaya çıkar. Tedaviye yanıt oranları yüksektir. Serum kreatinin yüksekliği, yorgunluk, hipertansiyon, dispepsi, tremor görülebilir (5,67,74).

2.7.3.3. Siklofosfamid

Kemoterapötik ve immün baskılayıcı alkilleyici ajandır. 1-2mg/kg/gün dozda oral yoldan kullanılır. Dozu lökosit sayısına göre titre edilir. Etkisinin ortaya çıkma süresi değişkendir; 1 haftadan 16 haftaya kadar uzayabilir. Beklenen yanıt oranı da oldukça değişkendir. Kemik iliği depresyonu gibi sitostatik ajanların genel yan etkileri dışında nadiren mesane kanseri, sekonder lösemi bildirilmiştir. Üremeyi etkileyebilir (5,67,74).

2.7.3.4. Danazol

Modifiye bir steroid molekülüdür. Androjenik ve glukokortikoid etkileri minimaldir. İmmün baskılayıcı etkisi ön plandadır. Ayrıca Fc reseptörlerinin monosit bağlayıcı kısımlarını inhibe eder. 1971 yılından beri anjiyoödem, endometriyozis ve ITP tedavisi için kullanılmaktadır. Çocuklarda 15mg/gün dozda kullanım önerilmektedir. 3-6 ay içinde etki gösterir. Sık görülen yan etkileri arasında transaminaz yüksekliği, virilizasyon, hipertrikoz, miyalji olarak sayılabilir (5,67,74).

2.7.3.5. Dapson

Antibakteriyel ve antienflamatuvar bir ajandır. Nötrofillerdeki myeloperoksidazları inhibe ederek antienflamatuvar etki gösterir. 50-100mg/gün dozda oral yoldan kullanılır. 1 ay içinde etkisi görülür. Beklenen yanıt oranı değişkendir. Glukoz 6-fosfataz eksikliği olanlarda kullanımı önerilmemektedir. Hastalar methemoglobinemi açısından izlenmelidir (5,67).

2.7.3.6. Mikofenolat Mofetil

Penicillium fungi adlı mantardan elde edilen antibakteriyel ve immün baskılayıcı ajandır. Pürin sentezini inhibe ederek T ve B hücrelerini baskılar. 1300 mg/m² dozda oral

yoldan uygulanır. 4-6 hafta içinde etkisi görülür. En sık görülen yan etkisi şiddetli baş ağrısıdır. Teratojendir. Kemik iliğini baskılar ve buna bağlı yan etkiler görülebilir (5,67).

2.7.3.7. Vinka Alkaloidleri

Tübülini bağlayarak mikrotübül oluşumunu engeller, böylece hücreleri apoptoza yönlendirir. Lenfosit inhibisyonu ve makrofaj fonksiyonlarının inhibisyonu ile immün baskılayıcı etki gösterirler. En iyi bilinen iki türü vinkristin ve vinblastindir. Vinkristin haftalık $1,5\text{mg}/\text{m}^2/\text{doz}$ intravasküler olarak uygulanır. Vinblastin $6\text{mg}/\text{m}^2/\text{gün}$ dozda intavenöz olarak uygulanır. 7 gün içinde hızlıca cevap alınması beklenir, bu süre 1 aya kadar uzayabilir. Şiddetli kemik iliği baskılanması gibi ciddi yan etkileri mevcuttur. En sık görülen yan etkileri nöropati, nefropati, infüzyon yerinde tromboflebitir (5,67).

2.7.4. Acil ve Destek Tedaviler

ITP'de hayatı tehdit eden kanamalar çok nadir görülür. İntrakraniyal kanama, ağır menstrüel kanamalar, majör travmalar, hemodinamik instabiliteye neden olan her türlü mukozal kanamada hastaya acil medikal destek verilmelidir (54).

İntrakraniyal kanama, acil cerrahi girişim, majör travma gibi yoğun kanamayla seyreden ve trombosit sayısının hızlı yükseltilmesi istenen durumlarda trombosit transfüzyonu yapılabilir. Başlangıçta $10\text{-}30\text{ ml/kg}$ dozda intravenöz yoldan hızlı infüzyonla verilir ve sık trombosit takibi yapılarak gerektiğinde transfüzyon tekrar edilir (9,11).

Riskli hastalarda hızlı tedavi için metilprednizolon 30mg/kg/gün dozda 3-4 gün süreyle ya da IVIG 1g/kg/gün dozda 3 gün süreyle verilebilir. Uygun hastalarda anti-D Ig 75 mcg/kg tek doz verilebilir. Bu tedaviler tek başına ya da kombinasyon olarak uygulanabilir (9,74).

Hayatı tehdit eden ve medikal tedavilere cevap vermeyen durumlarda acil splenektomi düşünülebilir. Ancak, aşılamaya fırsat vermemesi ve ağır kanama riski nedeniyle çok tercih edilmemektedir. Yapıldığında hızlı ve yüksek oranlı yanıt beklenmektedir (77,94).

Oral ya da nazal mukozal kanamalarda, menorajide, dental işlemler öncesinde hemostazı desteklemek amacıyla plazminojen aktivatör inhibitörü olan traneksamik asit kullanılabilir. Ağır kanamalarda etkinliği yoktur. $15\text{-}25\text{ mg/kg/doz}$ oral yoldan ya da 10 mg/kg/doz intravenöz yoldan verilebilir. 8 saatte bir tekrarlanabilir (74,95,96).

2.8. PROGNOZ

Çocukluk çağında görülen trombositopeninin en sık nedeni olan ITP, genellikle kendini sınırlar ve iyi seyirlidir, nadiren kronikleşir (61). Yapılan çalışmalarda hastaların 1/3'ünde persistan ITP görülürken, bunların %25'i hastalığın başlangıcından sonraki 12 ay içinde gerilemiştir. Kronik ITP'lerin büyük çoğunluğu da 24 ay içinde gerilemiştir (97). Hastalığın seyri ve kronikleşme ihtimalinin başlangıç trombosit sayısından ve tedaviden bağımsız olduğu bildirilmiştir (98). Ayrıca erken tedavi vermenin prognoza etkisi olmadığı, yalnızca semptomatik iyileşme sağladığı görülmüştür (66).

Yapılan çalışmalarda hastalığın kronikleşme riskini arttıran bazı faktörler saptanmıştır. Bu faktörler şu şekilde sıralanabilir (99–101): Kız cinsiyet, tanı yaşının 10 yaştan büyük olması, öncesinde enfeksiyon veya aşılama öyküsü olmaması, semptomların belirgin olmaması, tanı anında trombosit sayısının $20 \times 10^9/L$ üzerinde olması, ANA pozitifliği.

ITP'de hayatı tehdit edici kanama oldukça nadir görülür (6). Farklı çalışmalarda intrakraniyal kanama riskinin %1'in altında olduğu gösterilmiştir (102,103). Uzun dönem izlemde kanama riskinin trombosit sayısından bağımsız olduğu görülmüştür (97). Trombosit sayısı $20 \times 10^9/L$ altında olan hastalarda bile transfüzyon gerektiren kanama oldukça nadir görülmüştür (23). Kanama riski, tanı anındaki kanama semptomlarından da bağımsızdır; ancak bu durumun kanamalı hastalara verilen tedaviyle ilgili olup olmadığı tartışmalıdır. Kanama riski ile verilen medikal tedavi arasındaki ilişki bilinmemektedir (66).

3. MATERYAL METOT

Bu çalışmaya Ocak 2015-Aralık 2022 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ile Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı kliniklerinde İTP tanısı ile takip ve tedavi edilen 0-18 yaş arası hastalar dahil edildi. Hastane otomasyon sisteminden tanı kodları aracılığıyla İTP tanısı alan çocukların listesi temin edildi. Bu liste için ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) tanı kodlarından içerisinde trombositopeni kodu (D69.6) olan hastalar taranarak trombositopeni tanılı 1070 hasta saptandı. Listedeki hastaların epikriz, muayene ve sonuç kayıtları incelendiğinde İTP tanısı alan 283 hastanın 129'u yeterli düzeyde veriye ulaşıl原因aması, başka bir merkezde tanı ve tedavi gördükten sonra hastanemize başvurmuş olması ya da tanı sonrası kontrollere gelmemesi nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. En az 1 yıl düzenli takip kaydına ulaşılan 154 İTP tanılı hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya alınan hastaların yaş, cinsiyet, bilinen otoimmün ve otoenflamatuvar hastalık öyküsü, aile öyküsü, başvuru şikayetleri, başvuru öncesinde enfeksiyon, aşılama, ilaç kullanma öyküleri ve muayene bulguları incelendi. Hastaların kanama bulguları, Tablo 2.4'te gösterilen kriterlere göre, majör ve minör şeklinde sınıflandırılarak değerlendirildi (5).

Hastaların trombosit, MPV, PDW, hemoglobin, beyaz küre, eozinofil değerleri kaydedildi. Viral seroloji testleri (EBV IgM, CMV IgM, Parvovirüs IgM, Rubella IgM, Herpes Simplex tip1 ve tip2 IgM, Varicella Zoster IgM, anti HIV, anti HCV ve HbsAg), solunum yolu viral paneli (RSV, Influenza A ve B, Coronavirus, COVID-19, Mycoplasma, Bocavirus, H. Influenza, pnömokok), otoimmünite testleri (ANA, anti ds-DNA, anti kardiyolipin ve antifosfolipit antikorlar, C3, C4, anti-SSA, anti-SSB) ve immünglobulinler, B12, folat, ferritin, demir değerleri ile kemik iliği aspirasyon incelemesi yapılan hastaların sonuçları kaydedildi. Bu parametrelerin kronik hastalık açısından risk oluşturma durumunu araştırdık.

Hastalar yaş bakımından 0-2 yaş, 2-10 yaş ve 10-18 yaş olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Ayrıca başvuru sırasındaki trombosit değerleri açısından $20 \times 10^9/L$ altı, $20-50 \times 10^9/L$ ve $50 \times 10^9/L$ ve üstü olmak üzere 3 grupta değerlendirildi. Bu gruplar arasında, hastalığın kronikleşmesi açısından farklılık olup olmadığını incelendi.

Hastalara birinci basamakta verilen IVIG ve kortikosteroid tedavileri ve bunların dozları kaydedildi. Kronikleşme üzerine etkileri incelendi. Tedavide kullanılmış ise ikinci

basamak tedavileri kaydedildi. Tedaviye yanıtları Tablo 2.7’de gösterildiği şekilde değerlendirildi.

Tablo 2.7. Tedavi yanıtının değerlendirilmesi (3)

Tam yanıt	Trombosit sayısının $100 \times 10^9/L$ üzerinde olması ve kanama semptomu olmaması
Kısmi yanıt	Trombosit sayısının $30 \times 10^9/L$ üzerine çıkması ve başlangıç trombosit sayısının en az iki katına çıkmış olması; kanama semptomu olmaması
Yanıtsız	Trombosit sayısının $30 \times 10^9/L$ altında olması veya başlangıç trombosit sayısının iki katına ulaşamaması veya kanama semptomu olması

Hastalığın başlangıcından itibaren ilk 3 ay içinde remisyona giren hastalar akut, 3-12 ay içerisindekiler persistan, 12 ayın üzerinde olanlar ise kronik İTP olarak adlandırıldı. Splenektomi uygulanmış ve splenektomi sonrası trombositopenik seyreden ve tedavi gerektiren hastalar ise refrakter İTP olarak tanımlandı (5).

Bu tez çalışması, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu 2022/071 no’lu kararı ile tıbbi etik açıdan uygun bulunmuştur.

Veri Analizi ve İstatistiksel Yöntemler

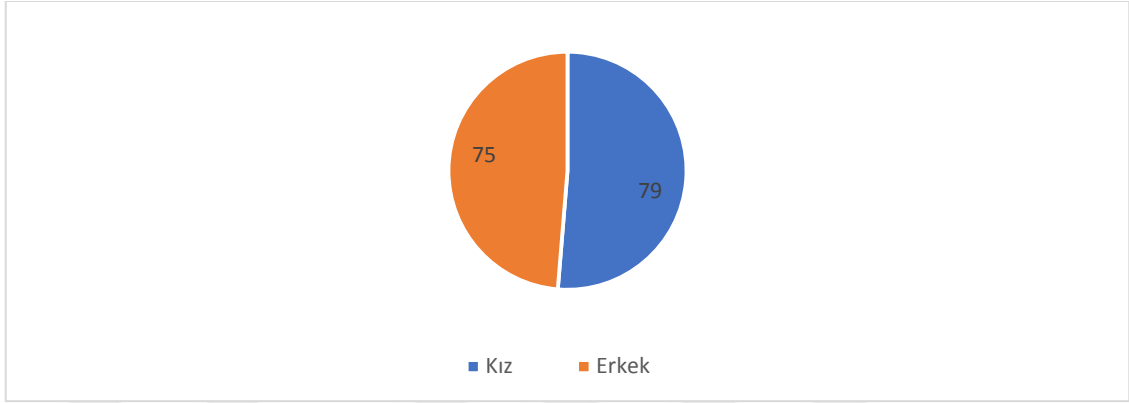
Bu tez çalışmasında değerlendirilen hastaların demografik ve klinik özellikleri sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum gibi tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerle değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için frekans (n) ve yüzde (%), sürekli değişkenler için normal dağılım varsayımının sağlandığı durumda ortalama±standart sapma (SD) ve sağlanmadığı durumda medyan (IQR) değerleri ile sunuldu. Normallik varsayımı Kolmogorov Smirnov testi ile kontrol edildi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin analizinde Fisher’s Exact Test, Pearson ki-kare testi, Yates ve Bonferroni düzeltmeleri kullandı. Bağımsız ikiden fazla grup sürekli değişkenlerinin parametrik olmayan karşılaştırmasında Kruskal Wallis H testi ve post hoc Bonferroni düzeltmesi yapıldı. Hastalarda bağımlı değişkenler ile ilişkili bağımsız risk faktörlerinin belirlenmesi için tek ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı ve tek değişkenli analizlerde $p < 0,05$ çıkan değişkenler çok değişkenli modele dahil edildi. Elde edilen sonuçlar Odds oranı (OR) ve %95 güven aralıkları ile sunuldu. Tüm analizler IBM

SPSS 23.0 paket programı (IBM Corp., Armonk, NY) ile yapıldı. 0,05'den küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

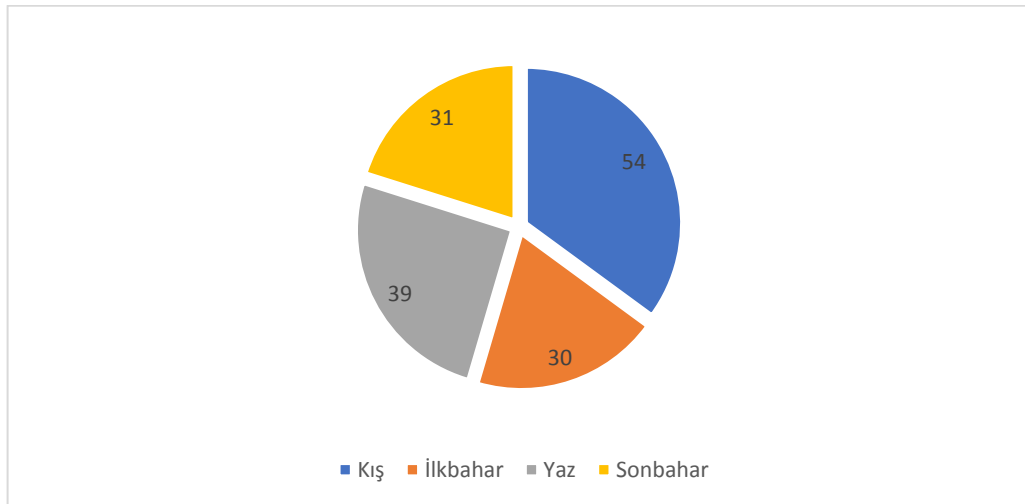
Çalışmaya dahil edilen 154 immün trombositopeni tanılı hastanın 79'u kız (%51,3), 75'i erkekti (%48,7). Kız/erkek oranı 1,05/1 idi.



Şekil 4.1. Vakaların cinsiyete göre dağılımı

Hastaların başvuru sırasındaki ortalama yaşı $5\pm4,1$ yıl, medyan yaşı 4,3 yıl (1 ay-17,8 yıl) idi. Hastaların 48'i 2 yaş altı, 87'si 2-10 yaş arası, 19'u 10 yaş üstü idi.

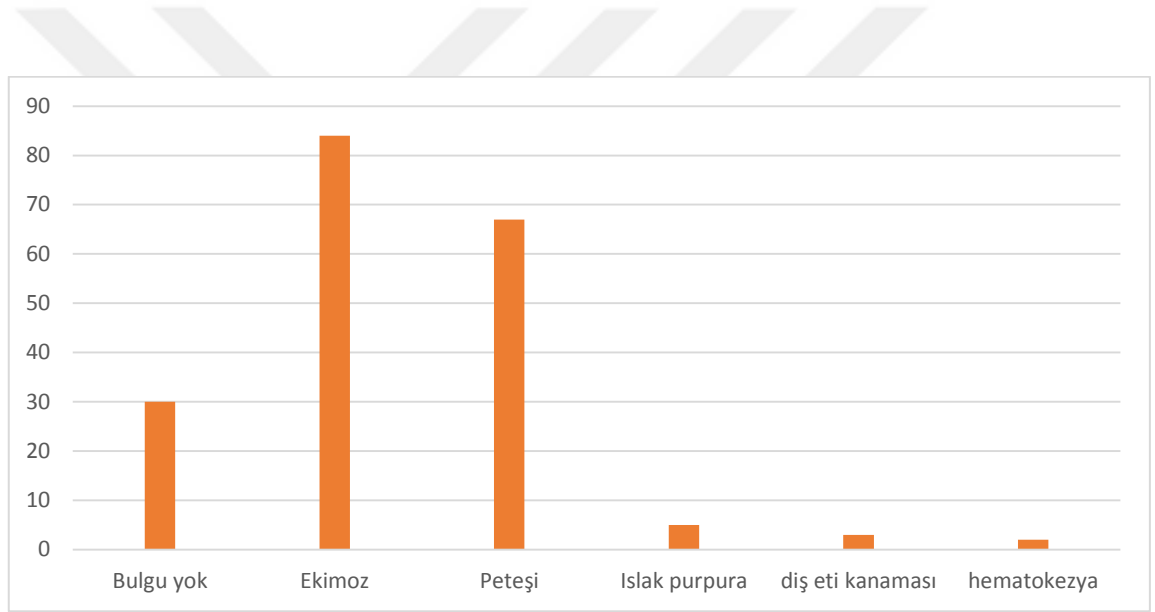
Başvuru zamanını incelediğimizde 24 (%15,6) hasta ocak ayında tanı almış olup, ocak ayı en sık başvurunun yapıldığı aydır. Bunu 18 (%11,7) başvuru ile haziran ayı ve 17 (%11) başvuru ile aralık ayları takip etmektedir. Hastaların 54'ü (%35,1) kış mevsiminde, 39'u (%25,3) yaz mevsiminde, 31'i (%20,1) sonbahar ve 30'u (%19,5) ilkbahar mevsiminde başvurmuştur.



Şekil 4.2. Hasta başvurularının mevsime göre dağılımı

Hastaların özgeçmiş ve aile öyküsü verileri kaydedildi. Bir (%0,6) hastada çölyak tanısı, bir hastada çölyak ve tip1 diabetes mellitus, bir hastada Reynaud sendromu, bir hastada ise üveit tanıları mevcuttu. İki (%1,3) hastanın annesinde, 1 (%0,6) hastanın annesi ve erkek kardeşinde ITP tanısı mevcutken, 1 (%0,6) hastanın ise annesi gebelikte ITP geçirmişti. Yüz elli (%97,4) hastanın özgeçmişinde ve aile öyküsünde özellik yoktu.

Otuz (%19,5) hastada herhangi bir muayene bulgusu yoktu. Bu hastalar başka sebeplerle kan verdiğinde tesadüfi olarak izole trombositopeni saptanan ve bu şekilde tanı alan hastalardı. Seksen dört (%54,5) hastada ekimoz, 67 (%43,5) hastada peteşi, 13 (%8,4) hastada ıslak purpura, 5 (%3,2) hastada purpura, 3 (%1,9) hastada diş eti kanaması, 2 (%1,3) hastada kanlı dışkılama ilk muayene bulguları olarak saptanan semptomlardı.



Grafik 4.1. Hastaların ilk muayene bulguları*

*53 hastada birden fazla bulgu mevcuttu

Seksen altı (%55,8) hastada tanı öncesinde geçirilmiş enfeksiyon, aşı öyküsü ya da ilaç kullanımı saptanmazken, 62 (%40,3) hastada başvurudan önceki 2 hafta içinde geçirilmiş enfeksiyon öyküsü mevcuttu. Bu enfeksiyonlar sırasıyla 38 (%57,5) akut üst solunum yolu enfeksiyonu, 8 (%12,1) akut gastroenterit, 4 (%6) alt solunum yolu enfeksiyonu, 2 (%3) idrar yolu enfeksiyonu, 2 (%3) otit, 1 (%1,5) kriptik tonsillit idi. Bir (%1,5) hasta akut apandisit nedeniyle hastanede yatmaktaydı. Sadece ateş saptanan 9 (%13,6) hasta ise viremi olarak kabul edildi.

İki (%1,3) hastada semptomlar aşı sonrası gelişmişti. 4 (%2,6) hastada ise enfeksiyon dönemi ve aşılama peş peşe olduğu için her iki etken de tetikleyici faktör olarak

değerlendirildi. Aşı sonrası olarak değerlendirilen 6 hasta kendi içinde incelendiğinde bu aşılardan 1 (%16,6) tanesi DaBT-İPA-Hib (difteri, aselüler boğmaca, tetanoz, indirekt polio, H. İnfluenza tip B) ve KPA (konjuge pnömokok); 1 (%16,6) tanesi KPA, KKK (kızamık, kızamıkçık, kabakulak) ve suçiçeği; 2 (%33,3) tanesi KKK ve DaPT-İPA, 1 (%16,6) tanesi KKK; 1 (%16,6) tanesi de HBV (hepatit B virüs), OPA (oral polio) ve DaBT-İPA-Hib olarak tespit edildi.

Hastaların laboratuvar bulgularında; ortalama trombosit sayısı $18,5 \pm 19,7 \times 10^9/L$ ($1-87 \times 10^9/L$), ortalama beyaz küre değeri $9,8 \pm 3,7 \times 10^9/L$ ($2,2-24,8 \times 10^9/L$), ortalama hemoglobin değeri $11,9 \pm 1,3$ g/dl ($7,9-16,7$), ortalama MPV değeri $10,4 \pm 1,9$ fL ($6-15,7$), ortalama eozinofil değeri $252 \pm 214/mm^3$ ($0-910$) saptandı. Hastaların laboratuvar bulguları Tablo 4.1 ve Tablo 4.2’de gösterildiği gibidir.

Tablo 4.1. Tam kan sayımı bulguları

Laboratuvar bulgusu	Medyan (Min-Maks)	Ortalama $\pm$ SD
Trombosit sayısı ($\times 10^3/L$)	11 (1-87)	$18,578 \pm 19,708$
MPV (fL)	10,7 (6-15,7)	$10,4 \pm 1,9$
PDW (fL)	16,3 (12,7-24,3)	$16,7 \pm 2$
Hemoglobin (g/dL)	12 (7,9-16,7)	$11,9 \pm 1,3$
Beyaz küre ($\times 10^3/L$)	9,1 (2,230-24,8)	$9,893 \pm 3,754$
Eozinofil (mm^3)	200 (0-910)	252 ± 214

Tablo 4.2. Biyokimya bulguları

Laboratuvar bulgusu	Medyan (Min-Maks)	Ortalama $\pm$ SD
CRP (mg/dl)	0,2 (0-62,9)	$4,7 \pm 10,9$
Sedimentasyon (mm/sa)	14 (2-72)	$19,8 \pm 18,7$
LDH (U/L)	311 (48-694)	314 ± 84
Ürik asit (mg/dl)	3,7 (1,5-7)	$3,7 \pm 1$
Demir (ug/mL)	52 (14-199)	56 ± 31
Ferritin (ml/ng)	38 (1,4-852)	74 ± 120
Folat (ng/ml)	10,3 (2,5-20)	$10,7 \pm 4,3$
B12 (pg/ml)	366 (117-952)	421 ± 199

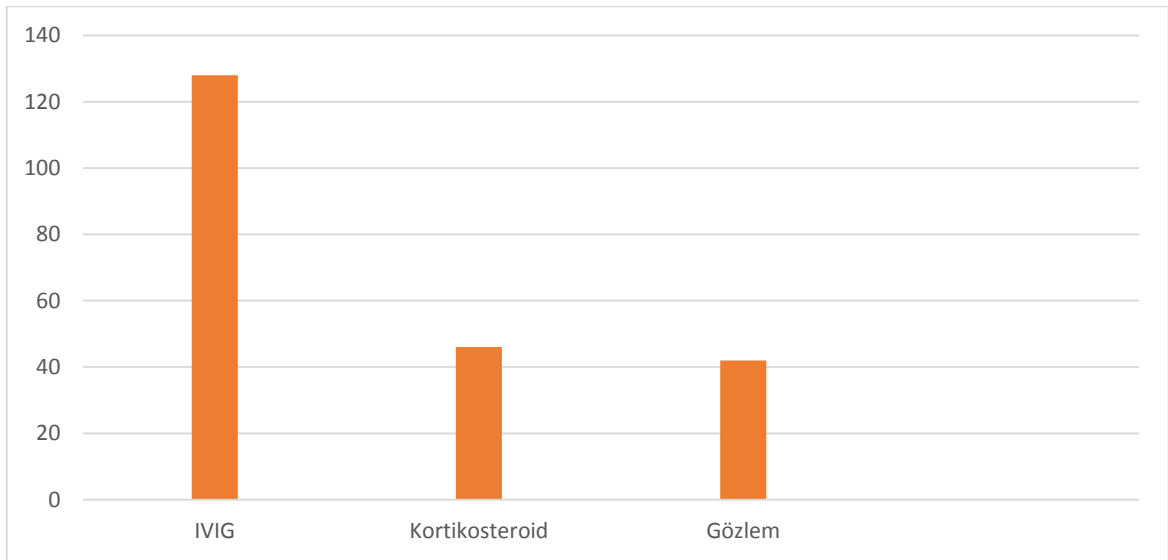
Yüz onaltı hastada viral seroloji ve/veya viral solunum yolu paneli çalışıldı. Altı (%5,2) hastada parvovirus IgM, 5 (%4,3) hastada EBV IgM, 4'ünde (%3,4) CMV, 3'ünde (%2,6) Rubella IgM pozitifliği mevcuttu. Solunum yolu panelinde ise bir (%0,9) hastada Influenza A PCR, bir (%1,5) hastada H. İnfluenza, bir (%1,5) hastada ise RSV tespit edildi. Hastaların 5'inde (%7,5) COVID-19 virüsü gösterildi. Bir (%1,5) hastanın idrar kültüründe E. Coli üremesi mevcuttu.

78 hastamızda otoimmün belirteçlere bakılmıştı. 7 (%9) hastada ANA bir pozitif, 2 (%2,6) hastada ANA iki pozitif, 4 (%5,1) hastada ise ANA üç pozitif idi. 2 (%2,6) hastada C4 düşüklüğü, bir (%1,3) hastada antikardiyolipin IgM pozitifliği, bir (%1,2) hastada C3 düşüklüğü, bir (%1,3) hastada anti-SSA pozitifliği saptandı. Bu hastaların takiplerinde herhangi bir otoimmün ya da otoenflamatuvar hastalık tanısı almadığı görüldü.

Hastaların 86'sına (steroid öncesi, dirençli seyreden, IVIG tedavisine rağmen istenen trombosit düzeyine ulaşamayan, tekrarlayan yatışları olan) kemik iliği aspirasyonu yapılmıştı. Yapılan kemik iliği incelemelerinin 41'inde (%47,7) megakaryosit artışı, 6'sında (%3,9) hiposelüler kemik iliği, 1'inde (%1,1) ise makrofaj artışı saptanmıştı. Otuz sekiz (%44,2) hastanın kemik iliği incelemesinde ise patolojik özellik yoktu.

Hastalar aldıkları tedavi açısından değerlendirildiğinde toplamda 40 hasta ortalama $12,3 \pm 4,1$ (8-51) gün süreyle gözlenmişti. Bu hastaların 21'ine (%13,6) takipleri süresince herhangi bir tedavi verilmemişti. Hastaların 10'u (%6,5) gözlem süresinde platelet değerlerinde istenen yükselme görülmeyince IVIG ve kortikosteroid tedavilerini birlikte almıştı. Aynı şekilde bir (%0,6) hasta tek başına kortikosteroid alırken 8 (%5,1) hasta da tek başına IVIG tedavisi almıştı.

Hastaların 73'ü (%47,4) sadece IVIG tedavisi, 3'ü (%1,9) ise sadece kortikosteroid tedavisi almıştı. 30 (%19,4) hasta ise IVIG ve kortikosteroid tedavilerini birlikte almıştı. Bir (%0,6) hasta ise IVIG, steroid ve anti-D tedavilerinin her birini almıştı. 5 (%3,2) hasta steroide yanıtız olarak değerlendirildi. Hastaların aldığı birinci basamak tüm tedaviler Grafik 4.4'de gösterilmiştir. Doz bilgileri Tablo 4.3'de gösterilmiştir.



Grafik 4.2. Birinci basamak tedavi

Tablo 4.3. IVIG ve kortikosteroidlerin doz bilgileri

	Doz	n (%)
IVIG	0,5 g/kg	16 (%11)
	0,6 g/kg	3 (%2,1)
	0,7 g/kg	1 (%0,6)
	0,8 g/kg	7 (%4,8)
	1 g/kg	90 (%62,1)
	2 g/kg	1 (%0,6)
Kortikosteroid*	YDMP	59 (%38,5)
	Düşük doz kortikosteroid	42 (%27,4)

*18 hasta hem YDMP hem düşük doz kortikosteroid almıştır

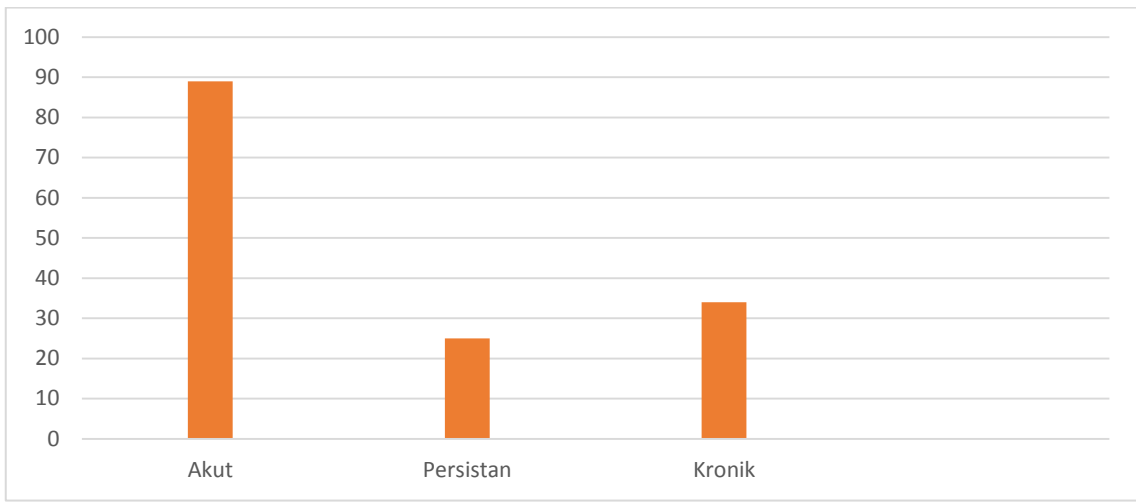
Hastaların 17'sine (%11) ikinci basamak tedavi verildiği saptandı. 11 (%7,1) hasta yalnızca eltrombopag, 1 (%0,6) hasta yalnızca rituksimab kullanmıştı. 5 (%3,2) hasta birden fazla ikinci basamak ajan ile tedavi edilmişti. Bunlardan ikisi (%1,3) eltrombopag ve siklosporin; biri (%0,6) eltrombopag, romiplostim ve siklosporin; biri (%0,6) eltrombopag, siklosporin ve hidroksiklorokin; bir (%0,6) hasta ise eltrombopag, siklosporin, romiplostim, rituksimab, vinkristin, mikofenolat mofetil ve sirolimus ajanlarını kombine olarak kullanmıştı.

Hastalarımızın yalnızca birine (%0,6), verilen IVIG, kortikosteroid, eltrombopag, romiplostim tedavilerine yanıt alınamaması üzerine, tanıdan 48 ay sonra splenektomi

yapılmış; ancak kür sağlanamamıştı. Refrakter ITP tanısı alan hastanın trombosit değerleri splenektomi sonrası başlanan siklosporin A tedavisi ile bir ay içinde $30 \times 10^9/L$ üzerine çıkarılmıştı.

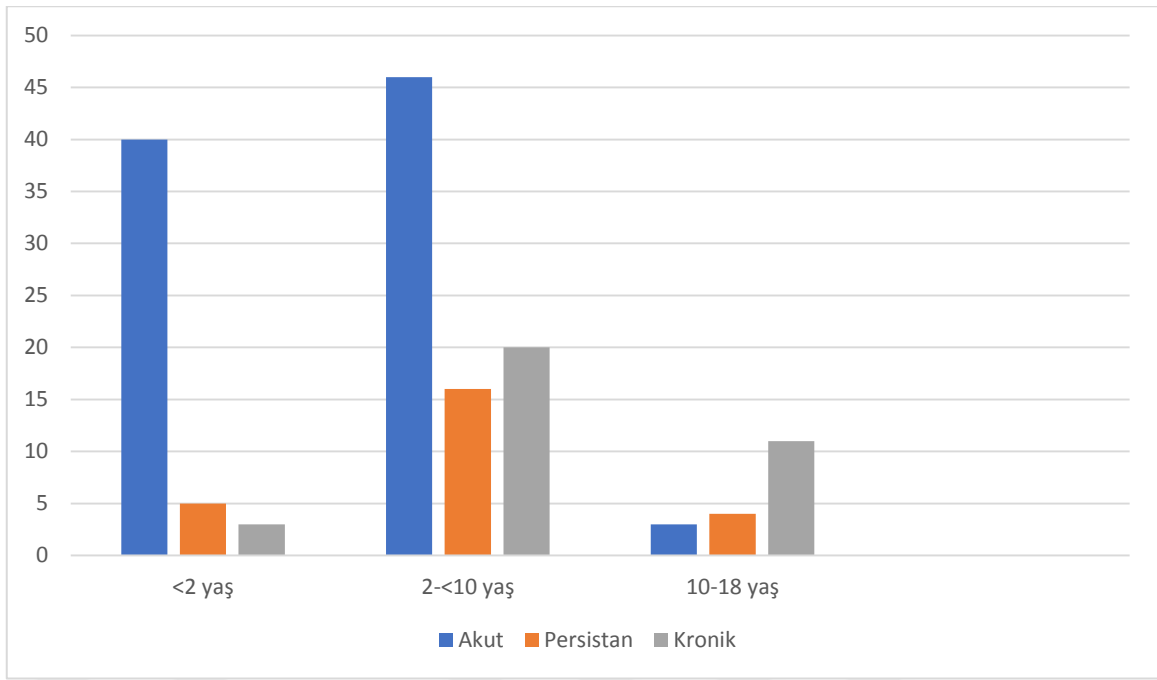
Hastaların takibinde 5 (%3,3) hastada hematüri, bir (%0,6) hastada hematokezya, birinde (%0,6) intrakraniyal kanama ve bir (%0,6) hastada ise göz içi kanama gelişirken, 143 (%95,3) hastada herhangi bir komplikasyon gelişmemişti.

Hastalığın seyri açısından bakıldığında hastaların 89'u (%60,1) akut, 25'i (%16,9) persistan ve 34'ü (%23,0) kronik grupta yer almaktadır (Grafik 4.5).



Grafik 4.3. Vakaların remisyon süresine göre dağılımı

Akut ITP'de ortalama yaş $3,4 \pm 2,8$ iken kronik ITP'de $7,5 \pm 4,5$ olarak saptandı. Hastaların remisyon süresine göre ayrıldıkları gruplar yaş grupları ile analiz edildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu tespit edilmiş ($p < 0,001$) ve farkın kaynaklandığı grupları ayırt edebilmek için ileri analiz yapılmıştır. Yapılan analizlere göre akut ITP'lilerde kronik ITP'lilere göre 2 yaş altındaki hastaların oranı daha yüksek iken (%44,9 ve %8,8), 10-18 yaş aralığındaki hastaların oranı daha düşüktü (%3,4 ve %38,2). 2-10 yaş aralığındaki hastaların dağılımı ise tüm gruplarda istatistiksel olarak benzerdi. Cinsiyet dağılımları incelendiğinde ise akut ITP'li hastaların %47,2'sinin, persistan ITP'li hastaların %56'sının, kronik ITP'li hastaların %61,8'inin kız olduğu ve cinsiyetin hastalığın remisyon süresine göre anlamlı olarak değişmediği saptandı ($p = 0,319$) (Grafik 4.6, Tablo 4.4).



Grafik 4.4. Yaşın hastalığın prognozuna etkisi

Tablo 4.4. Çalışma gruplarına göre demografik özellikler

Değişkenler	Akut (n=89)	Persistan (n=25)	Kronik (n=34)	p*
Yaş				
2 yaş altı	40(44,9) ^a	5(20) ^{a,b}	3(8,8) ^b	<0,001
2-<10 yaş	46(51,7) ^a	16(64) ^a	20(58,8) ^a	
10-18 yaş	3(3,4) ^a	4(16) ^{a,b}	11(32,4) ^b	
Cinsiyet				
Kız	42(47,2)	14(56)	21(61,8)	0,319
Erkek	47(52,8)	11(44)	13(38,2)	

*Pearson Ki kare, Yates düzeltmesi, Fisher's Freeman Halton Exact test.

Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir.

Mevsimlere göre yapılan analizlerde kış mevsiminin persistan ve kronik ITP'liler için istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Persistan ITP'li hastaların %52'si kronik ITP'li hastaların %17,6'sı kış mevsiminde tanı aldığı görüldü (p=0,013) (Tablo 4.5). Kış mevsiminde tanı alan hastalar persistan seyretme eğilimindeyken kronikleşe eğilimi göstermediği saptandı.

Tablo 4.5. Çalışma gruplarına göre mevsim

Değişkenler	Akut (n=89)	Persistan (n=25)	Kronik (n=34)	p*
Mevsim				
Yaz	25(28,1)	2(8)	11(32,4)	0,013
Sonbahar	19(21,3)	3(12)	7(20,6)	
Kış	34(38,2) ^{a,b}	13(52) ^b	6(17,6) ^a	
İlkbahar	11(12,4)	7(28)	10(29,4)	

*Pearson Ki kare, Yates düzeltmesi, Fisher's Freeman Halton Exact test.
Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir.

Akut grupta yer alan 1 (%1,1) hastanın ve kronik grupta yer alan 3 (%8,8) hastanın özgeçmişinde özellik var iken persistan grupta yer alan hiçbir hastanın özgeçmişinde özellik yoktu. Hastaların ek hastalık varlığı ile hastalığın prognozu arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü (p=0,062). Hastaların aile öyküleri incelendiğinde de prognoz açısından anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,772) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Çalışma gruplarına göre özgeçmiş ve aile öyküsü

Değişkenler	Akut (n=89)	Persistan (n=25)	Kronik (n=34)	p*
Özgeçmiş				
Özellik yok	88(98,9)	25(100,0)	31(91,2)	0,062
Özellik var	1(1,1)	0(0)	3(8,8)	
Aile öyküsü				
Yok	86(96,6)	24(96)	34(100)	0,772
Var	3(3,3)	1(4)	0(0)	

*Pearson Ki kare, Yates düzeltmesi, Fisher's Freeman Halton Exact test.

Tetikleyici faktör bulunması ile hastalığın kronikleşmesi arasında anlamlı bir ilişki olduğu (p=0,031) ve yapılan ileri analizlerde bu farkın akut ve kronik ITP hastaları arasında olduğu görüldü. Akut gruptaki hastaların %51,7'sinde, persistan gruptaki hastaların %36'sında, kronik gruptaki hastaların %26,5'inde tetikleyici faktör bulunmaktaydı. Tetikleyici faktör bulunma oranı akut ITP'li hastalarda kronik ITP'lilere göre anlamlı olarak daha yüksekti (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Çalışma gruplarına göre tetikleyici faktörler

Değişkenler	Akut (n=89)	Persistan (n=25)	Kronik (n=34)	p*
Tetikleyici faktörler				
Yok	43(48,3) ^a	16(64) ^{a,b}	25(73,5) ^b	0,031
Var	46(51,7) ^a	9(36) ^{a,b}	9(26,5) ^b	

*Pearson Ki kare, Yates düzeltmesi, Fisher's Freeman Halton Exact test.
Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir.

Hasta grupları muayene bulguları açısından değerlendirildiğinde akut ITP'li hastaların %87,6'sında, persistan ITP'li hastaların %60'ında, kronik ITP'li hastaların %79,4'ünde muayene bulgusu saptandı. Akut grup ile persistan grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,007$). Muayene bulguları ayrı ayrı incelendiğinde ekimoz ve peteşi bulguları ile hasta grupları arasında anlamlı ilişkiler olduğu saptandı. Ekimoz bulgusu akut ITP'li hastaların %58,4'ünde, persistan ITP'li hastaların %32'sinde, kronik ITP'li hastaların %64,7'sinde olup, persistan ve kronik grupları arasındaki fark anlamlı idi ($p=0,029$). Peteşi bulgusu akut ITP'li hastaların %51,7'sinde, persistan ITP'li hastaların %36'sında, kronik ITP'li hastaların %26,5'inde görüldü, akut ve kronik grupları arasındaki fark anlamlı idi ($p=0,030$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Çalışma gruplarına göre muayene bulgusu

Değişkenler	Akut (n=89)	Persistan (n=25)	Kronik (n=34)	p*
Muayene bulgusu				
Yok	11(12,4) ^a	10(40) ^b	7(20,6) ^{a,b}	0,007
Var	78(87,6) ^a	15(60) ^b	27(79,4) ^{a,b}	
Muayene bulguları				
Ekimoz	52(58,4) ^{a,b}	8(32) ^b	22(64,7) ^a	0,029
Epistaksis	4(4,5)	3(12)	1(2,9)	0,302
Peteşi	46(51,7) ^a	9(36) ^{a,b}	9(26,5) ^b	0,030
Purpura	3(3,4)	0(0)	1(2,9)	0,999
Islak purpura	10(11,2)	0(0)	2(5,9)	0,162
Diş eti kanaması	1(1,1)	1(4)	0(0)	0,362
Hematokezya	2(2,2)	0(0)	0(0)	0,999

*Pearson Ki kare, Yates düzeltmesi, Fisher's Freeman Halton Exact test.
Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir.

Viral seroloji açısından akut ITP'li hastaların %22,1'inde, persistan ITP'lilerin %5,9'unda, kronik ITP'lilerin %3,4'ünde pozitiflik saptandı. Çalışma gruplarına göre viral panel incelemesi açısından anlamlı bir ilişki tespit edilmiş ancak yapılan Bonferroni düzeltmesi sonucu fark ortadan kaybolmuştur (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Çalışma gruplarına göre viral panel

Değişkenler	Akut (n=68)	Persistan (n=17)	Kronik (n=29)	p*
Viral panel				
Yok	53(77,9) ^a	16(94,1) ^a	28(96,6) ^a	0,033
Var	15(22,1) ^a	1(5,9) ^a	1(3,4) ^a	

*Pearson Ki kare, Fisher's Freeman Halton Exact test, Bonferroni düzeltmesi.
Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir

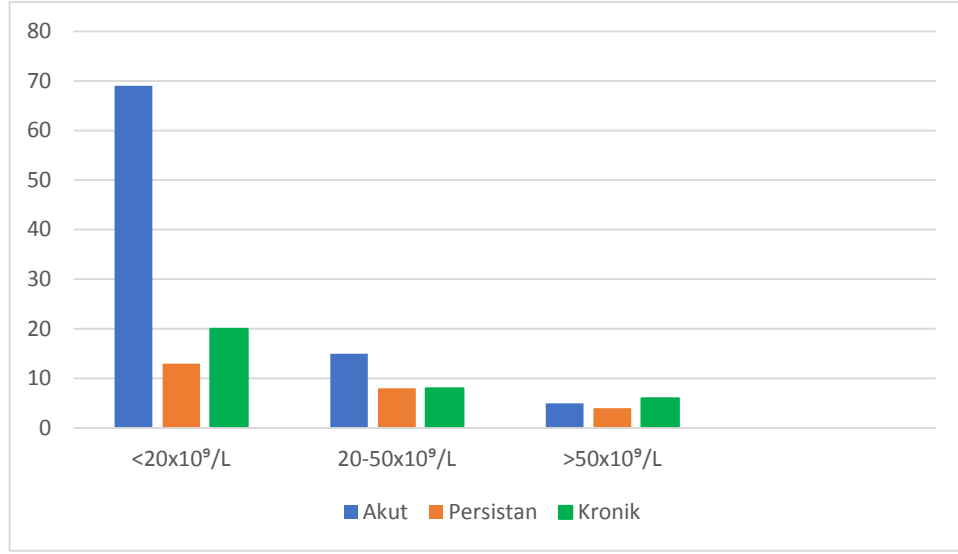
Akut ITP'li hastaların %21,9'unda, persistan ITP'lilerin %12,5'inde, kronik ITP'lilerin %30,8'inde otoimmün panel incelemesinde pozitif sonuç mevcuttur ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,403) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Çalışma gruplarına göre otoimmün panel

Değişkenler	Akut (n=32)	Persistan (n=16)	Kronik (n=26)	p*
Otoimmün panel				
Negatif	25(78,1)	14(87,5)	18(69,2)	0,403
Pozitif	7(21,9)	2(12,5)	8(30,8)	

*Pearson Ki kare, Yates düzeltmesi, Fisher's Freeman Halton Exact test

Çalışma gruplarına göre laboratuvar değerleri analiz edildiğinde yalnızca başvuru trombosit değeri ile anlamlı bir ilişki olduğu tespit edildi. Yapılan ileri analizlerde farkı oluşturan grubun trombosit değeri $20 \times 10^9/L$ altında olan hastalar olduğu anlaşıldı. Akut ITP'li hastaların %77,5'inde, persistan ITP'lilerin %52'sinde, kronik ITP'lilerin %58,8'inde başvuru trombosit değeri $20 \times 10^9/L$ altında idi (Grafik 4.7). Akut grup ile persistan grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0,037) iken, MPV (p=0,075), hemoglobin (p=0,192), PDW (p=0,308), beyaz küre (p=0,287), eozinofil (p=0,959), CRP (p=0,858), sedimentasyon (p=0,730) ve ferritin (p=0,956) düzeyleri ile hasta grupları arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.11).



Grafik 4.5. Hasta gruplarında başvuru trombosit değerleri oranları

Tablo 4.11. Çalışma gruplarına göre laboratuvar değerleri

Değişkenler	Akut (n=89)	Persistan (n=25)	Kronik (n=34)	p*
Başvuru trombosit				
<20x10 ⁹ /L	69(77,5) ^a	13(52) ^b	20(58,8) ^{a,b}	0,037
20-50x10 ⁹ /L	15(16,9) ^a	8(32) ^a	8(23,5) ^a	
>50x10 ⁹ /L	5(5,6) ^a	4(16) ^a	6(17,6) ^a	
MPV				
Normal	71(79,8)	16(64)	30(88,2)	0,075
Yüksek	18(20,2)	9(36)	4(11,8)	
Hemoglobin				
Normal	66(74,2)	22(88)	29(85,3)	0,192
Düşük	23(25,8)	3(12)	5(14,7)	
PDW				
Normal	40(44,9)	12(48)	20(58,8)	0,308
Düşük	12(13,5)	4(16)	7(20,6)	
Yüksek	37(41,6)	9(36)	7(20,6)	
Beyaz küre				
Normal	77(86,5)	23(92)	33(97,1)	0,287
Yüksek	9(10,1)	2(8)	0(0)	
Düşük	3(3,4)	0(0)	1(2,9)	

Değişkenler	Akut (n=89)	Persistan (n=25)	Kronik (n=34)	p*
Eozinofil				
Normal	74(83,1)	21(84)	29(85,3)	0,959
Yüksek	15(16,9)	4(16)	5(14,7)	
CRP				
Normal	68(79,1)	14(77,8)	25(83,3)	0,858
Yüksek	18(20,9)	4(22,2)	5(16,7)	
Sedimentasyon				
Normal	17(65,4)	7(70)	7(53,8)	0,730
Yüksek	9(34,6)	3(30)	6(46,2)	
Ferritin				
Normal	32(91,4)	12(85,7)	16(88,9)	0,956
Yüksek	2(5,7)	1(7,1)	1(5,6)	
Düşük	1(2,9)	1(7,1)	1(5,6)	

*Pearson Ki kare, Yates düzeltmesi, Fisher's Freeman Halton Exact test.
Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir.

Hastanın ilk başvurusunda uygulanan tedavi seçenekleri açısından analiz edildiğinde tedavisiz izlem ve kortikosteroid kullanım oranlarının gruplar arasında anlamlı olarak değiştiği görülmektedir. Tedavisiz takip edilen hastaların persistan ve kronik hastalık oranı akut hastalık oranına göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı (sırasıyla %40, %52,9 ve %12,4; $p<0,001$). Kortikosteroid kullanan hastalarda kronikleşme oranı akut ve persistan kalma oranına göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (%14,6, %32,0 ve %70,6; $p<0,001$). IVIG ve anti-D Ig kullanımında ise akut, persistan ve kronik hastalık açısından farklılık saptanmadı (sırasıyla %84,3, %68, %88,2 ve %0,%0,%2,9) ($p>0,05$) (Tablo 4.12). Kortikosteroid alan grup içinde YDMP tedavisi alanlar ayrıca incelendiğinde, kronik hastalık oranı akut ve persistan hastalık oranına göre daha yüksek saptandı (sırasıyla %58,8, %28,0 ve %14,6; $p<0,001$)

Tablo 4.12. Prognoz gruplarına göre tedavi²

Değişkenler	Akut (n=89)	Persistan (n=25)	Kronik (n=34)	p*
Tedavi				
Gözlem	11(12,4) ^a	10(40) ^b	18(52,9) ^b	<0,001
IVIG ¹	75(84,3)	17(68,0)	30(88,2)	0,101
Kortikosteroid	13(14,6) ^a	8(32,0) ^a	24(70,6) ^b	<0,001

*Pearson Ki kare, Yates düzeltmesi, Fisher's Freeman Halton Exact test.

¹ intravenöz immünglobulin

² tüm tedaviler

Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir.

xTek başına verilen tedaviler incelendiğinde ise remisyon süresi ile tedaviler arasındaki fark anlamlı bulundu ($p<0,001$) ve farkı oluşturan grupları belirlemek için ileri analiz yapıldı. Yapılan analizlere göre tek başına IVIG kullanım oranı akut ITP'li hastalarda persistan ve kronik ITP'lilere göre anlamlı olarak daha fazla (%70,8, %28,0 ve %17,6), tek başına kortikosteroid kullanım oranı persistan grupta akut gruba göre anlamlı olarak daha fazla (%0 ve %8,0), IVIG ile kortikosteroid tedavilerinin birlikte kullanım oranı akut ITP'li hastalarda persistan ve kronik ITP'lilere göre anlamlı olarak daha düşük saptandı.

Tablo 4.13. Prognoz gruplarına göre tedavi²

Değişkenler	Akut (n=89)	Persistan (n=25)	Kronik (n=34)	p*
Tedavi				<0,001
Gözlem	13(14,6) ^a	6(24,0) ^a	2(5,9) ^a	
IVIG ¹	63(70,8) ^a	7(28,0) ^b	6(17,6) ^b	
Kortikosteroid	0(0) ^a	2(8) ^a	2(5,9) ^{a,b}	
IVIG ¹ +Kortikosteroid	13(14,6) ^a	10(40,0) ^b	24(70,6) ^b	

*Pearson Ki kare, Yates düzeltmesi, Fisher's Freeman Halton Exact test.

¹ intravenöz immünglobulin

² tek başına verilen tedavi

Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir.

Tanıdan remisyona kadar geçen ortalama süre (remisyon süresi) tedavi almayan hastalarda 3 ± 5 ay, IVIG alan hastalarda 3 ± 7 ay, kortikosteroid alan hastalarda 33 ± 35 ay, IVIG ve kortikosteroid birlikte alan hastalarda ise 16 ± 18 ay olup istatistiksel olarak

anlamlı idi ($p<0,001$). Hastalığın remisyona girme süresi yalnızca IVIG alan hastalarda, yalnızca kortikosteroid alan hastalara ($p=0,002$) ve IVIG ile kortikosteroidi birlikte alan hastalara ($p<0,001$) göre daha kısa saptandı. Ayrıca tedavi almayan hastalarda da hastalık süresi kortikosteroid alan hastalara ($p=0,030$) ve IVIG ile kortikosteroidi birlikte alan hastalara ($p=0,005$) göre daha kısa idi (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Tedaviye göre remisyon süresi

Tedavi	n	Tanıdan remisyona kadar geçen süre (ay)		p [‡]
		Ort±SS	Medyan (IQR)	
Gözlem	21	3±5	1(1-1)	<0,001
IVIG ¹	74	3±7	1(1-1)	
Kortikosteroid	4	33±35	23(7-58)	
IVIG ¹ +Kortikosteroid	48	16±18	9(1-26)	

[‡]Kruskal Wallis test, post hoc Bonferroni düzeltmesi.

¹intravenöz immünglobulin

Kullanılan tedaviye yanıt açısından hastaları incelediğimizde yalnızca IVIG alan hastaların %13,9'u tedaviye yanıtızsız, %34,2'si tam yanıtı, %51,9'u kısmi yanıtıydı. Yalnızca kortikosteroid alan hastaların %25'i yanıtızsız, %25'i tam yanıtı, %52,1'i kısmi yanıtıydı. Bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,295$) (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Uygulanan tedaviye yanıt oranları

Tedavi, n(%)	Tedavi yanıtı			p*
	Yanıtızsız (n=28)	Tam yanıt (n=42)	Kısmi yanıt (n=83)	
IVIG ¹	11(13,9)	27(34,2)	41(51,9)	0,295
Kortikosteroid	1(25,0)	1(25,0)	2(50,0)	
IVIG ¹ +Kortikosteroid	13(27,1)	10(20,8)	25(52,1)	

*Pearson Ki kare, Fisher's Freeman Halton Exact test.

¹intravenöz immünglobulin

Hastalarda kronikleşemeye etki eden faktörler tek ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile incelenmiş ve sonuçlar Tablo 4.16'da sunulmuştur. İleri yaş (OR: 1,214; %95 CI: 1,100-1,339; $p<0,001$), tetikleyici faktör olmaması (OR: 0,386; %95 CI:

0,166-0,900; p=0,027), tedavisiz izlem (OR: 4,982; %95 CI: 2,187-11,349; p<0,001), ilk başvuru sırasında tedavide kortikosteroid (OR: 10,629; %95 CI: 4,424-25,538; p<0,001) ve YDMP (OR: 6,714; %95 CI: 2,909-15,495; p<0,001) kullanılmış olması kronikleşme ile ilişkili bulunmuştur. Kış mevsiminde tanı almak (OR: 0,305; %95 CI: 0,117-0,796; p=0,015) ve peteşi varlığı (OR: 0,386; %95 CI: 0,166-0,900; p=0,027) ise kronikleşme riskini azaltmaktadır. Tek değişkenli analizde p<0,05 çıkan faktörler çok değişkenli modele dahil edilmiştir. Buna göre tedavisiz izlemin (OR: 12,544; %95 CI: 3,005-52,357; p=0,001) kronikleşme riskini arttırdığı belirlenmiştir.

Tablo 4.16. Kronikleşmeye etki eden risk faktörleri-Lojistik regresyon analizi

Kronikleşme	Tek değişkenli		Çok değişkenli	
Değişkenler	OR (%95 GA)	p	OR (%95 GA)	p
Yaş (yıl)	1,214(1,100-1,339)	<0,001	1,074(0,946-1,219)	0,269
Tetikleyici faktör	0,386(0,166-0,900)	0,027	2,473(0,822-7,439)	0,107
Muayene bulgusu	0,871(0,335-2,267)	0,777		
Kış mevsimi	0,305(0,117-0,796)	0,015	2,380(0,737-7,693)	0,147
Ekimoz	1,650(0,746-3,649)	0,216		
Peteşi	0,386(0,166-0,900)	0,027	1,395(0,434-4,488)	0,577
Viral panel	0,154(0,019-1,217)	0,076		
Plt (<20x10 ⁹ /L)	0,557(0,252-1,236)	0,150		
Gözlem	4,982(2,187-11,349)	<0,001	12,544(3,005-52,357)	0,001
Steroid	10,629(4,424-25,538)	<0,001	0,093(0,006-1,339)	0,081
Pulse	6,714(2,909-15,495)	<0,001	0,406(0,025-6,548)	0,525

Tek değişkenli analizde p<0,05 çıkan değişkenler çok değişkenli analize dahil edildi (Nagelkerke R Square:0,538).

5. TARTIŞMA

ITP, çocuklarda en sık görülen kazanılmış kanama bozukluğudur (104). Oto-reaktif antikorların periferik dolaşıma geçerek immün cevabı tetiklemesi sonucu oluşur (40). Çoğunlukla kendini sınırlayan bir hastalıktır (103). Etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamakla birlikte enfeksiyonlar, bazı ilaçlar ve aşılar tetikleyici olarak suçlanmaktadır (40). Birçok çalışmada hastalığın kronikleşmesine yol açan risk faktörleri üzerine araştırma yapılmıştır. Yaş, cinsiyet, tetikleyici faktörlerin varlığı, muayene bulguları ve başvuru trombosit düzeylerinin hastalığın kronikleşmeyle ilişkili olduğu görülmüştür (105). Bu tez çalışmasında, hastanemizde ITP tanısı almış ve tedavi edilmiş olan 154 hasta demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri, uygulanan tedaviler ve bu parametrelerin kronik hastalık oluşumuyla ilişkileri açısından değerlendirildi.

ITP'de ortalama tanı yaşı 1-6 yıldır (106). Hırvatistan'da yapılan bir çalışmada ortalama tanı yaşı $5,7 \pm 4,4$ yıl olarak bulunmuştur (25). Arjantin'de yapılan bir çalışmada tanı anında yaş ortalaması $4,6 \pm 3,8$ yıl olarak saptanmıştır (103). Çalışmamızda, literatürdekine benzer olarak hastalarımızın yaş ortalaması $5 \pm 4,1$ yıl bulundu. Kühne'nin yaptığı bir çalışmada 10 yaş üstünde tanı alan hastalarda kronik hastalık riskinin arttığı belirtilmiştir (106). Güngör ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada da tanı yaşının 10 yıl üstü olmasının kronik hastalık açısından risk oluşturduğunu belirtilmektedir (100). ASH 2019 kılavuzunda (5) 1 yaş altında spontan remisyon oranı %74 iken, 10 yaş üstünde bu oranın %62'ye, erişkin yaş grubunda ise %20-45 aralığına gerilediği bildirilmiştir. Arjantin'de yapılan çalışmada 1 yaş altı çocukların %95'inin kısa sürede remisyona girdiği görülmüştür. 9 yaş ve üstündeki çocuklarda ise kronikleşme oranının anlamlı şekilde arttığı ($p < 0,02$) görülmüştür (103). Bizim çalışmamızda akut ITP'de ortalama yaş $3,4 \pm 2,8$ yıl; kronik ITP'de ise $7,5 \pm 4,5$ yıl olarak saptandı. Akut ITP'lilerde kronik ITP'lilere göre 2 yaş altındaki hastaların oranı daha yüksek iken (%44,9 ve %8,8), 10-18 yaş aralığındaki hastaların oranı daha düşüktü (%3,4 ve %38,2). 2-10 yaş aralığındaki hastaların dağılımı ise tüm gruplarda istatistiksel olarak benzerdi.

Çocukluk çağı ITP'de her iki cinsiyet arasında risk açısından belirgin fark bulunmamaktadır. Kıtalar arası yapılan geniş çaplı bir çalışmada hastaların %51,7'sinin erkek cinsiyette olduğu görülmüştür; ancak kronikleşmeyle bir ilişki kurulmamıştır (66). Kronikleşme açısından risk faktörlerini belirlemek amacıyla yapılan bir çalışmada, kadın cinsiyetin daha yüksek riskli olduğu savunulmuştur (105). Çalışmamızda hastalarımızın %51,3'ünün kız, %48,7'sinin erkek olduğu saptandı. Kız/erkek oranı 1,05/1 idi. Literatüre

benzer şekilde istatistiksel olarak cinsiyet ile kronikleşme arasında bizim çalışmamızda da anlamlı fark bulunamadı ($p<0,05$).

Hırvatistan'da yapılan 15 yıllık bir çalışmada ITP vakalarının ilkbaharda artış eğilimi olmasına rağmen mevsimler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (25). Arjantin'de yapılan bir çalışmada hastalar en sık (%32,2) ilkbahar aylarında tanı almıştır ancak kronikleşmeyle ilişkisine değinilmemiştir. (103). Çalışmamızda ise literatürden farklı olarak vakaların çoğu kış mevsiminde ($n=54$, %35,1) tanı almış olup, özellikle ocak ayı ($n=24$, %15,6) en sık başvurunun yapıldığı ay olarak saptandı. Kış mevsiminin kronikleşme açısından anlamlı şekilde daha az riskli olduğu görüldü ($p=0,015$).

Enfeksiyonların, aşıların ve ilaçların ITP'yi tetiklediği bilinmektedir (9,40). Nugent'in çalışmasında (40) enfeksiyon ve aşılar ile hastalığın patofizyolojisi arasındaki ilişki açık bir şekilde anlatılmaktadır. ASH 2019 kılavuzunda (5) özellikle KKK aşısıyla hastalığın tetiklendiği vurgulanarak buna yönelik önerilerde bulunmaktadır. Daha önce ülkemizde yapılmış bir çalışmada ITP öncesinde geçirilmiş viral enfeksiyon ile hastalık oluşumu arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0,001$) (107). Başka bir çalışmada ise hastaların %42,7'sinin üst solunum yolu enfeksiyonu ile; %4,3'ünün KKK aşısı ile tetiklendiği gösterilmiştir (100). Çalışmamızda, hastalarımızın son 2 hafta içinde geçirdiği enfeksiyon öyküsü, yapılan aşılar ve kullandığı ilaçlar incelendi. 68 (%44,2) hastamızda en az bir tetikleyici faktör saptandı. Hiçbir hastamızda ilaç alımı sonrası ITP gelişmemişti. 66 (%42,9) hastada geçirilmiş enfeksiyon öyküsü mevcuttu. Bunların büyük çoğunluğu (%57,5) akut üst solunum yolu enfeksiyonuydu. 6 hastamızda aşı sonrası semptomlar ortaya çıkmıştı. Aşılar sağlık bakanlığının belirlediği aşı takvimine göre yapılmıştı ve çoklu aşılama olduğu için belirli bir aşı suçlanmadı. Bruin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, tetikleyici enfeksiyon olmaksızın başlayan ITP'de kronikleşme riskinin 3-6 kat arttığı görülmüştür (108). Çalışmamızda tetikleyici faktör bulunma oranı akut grupta kronik gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,031$). Ayrıca, tetikleyici faktör varlığının kronikleşme riskini anlamlı olarak azalttığı görüldü.

ITP'de en sık başvuru şikayeti peteşi ve ekimozdur (107). Neunert ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada en sık görülen kanama bölgesi deridir (peteşi, purpura, ekimoz); bunu epistaksis takip eder (66). Çalışmamızda 30 (%19,5) hastamızda herhangi muayene bulgusu yoktu. Bu hastalar, başka sebeplerle kan verdiğinde tesadüfen trombositopeni saptanan hastalardı. Şikayeti bulunan hastalarımızın ise en sık bulgusu ekimoz (%54,5), peteşi (%45,5) ve ıslak purpura (%8,4) idi. Muayene bulgusu pozitif olan

hastalar akut seyretme eğilimindeydi. Muayene bulguları tek tek incelendiğinde kronik hastalarda başlangıç bulgusu olarak ekimozun anlamlı şekilde daha sık görüldüğü saptandı. Başvuru şikayeti peteşi olan hastalar ise akut seyretme eğilimindeydi. Lojistik regresyon analizinde muayene bulgusunun varlığı ya da yokluğu kronikleşmeyle ilişkilendirilemedi; ancak peteşi varlığı kronikleşme riskini azaltmaktaydı.

Yukarıda anlatılan bilgilerle paralel olarak; etyoloji araştırmak için yapılan viral seroloji testlerinde de enfeksiyon ve hastalık ilişkisi birçok çalışmada gösterilmiştir. Ülkemizde yapılmış olan bir çalışmada seroloji pozitifliği olan hastalarda en sık görülen etken (%6,2) Rubella, bunu takiben CMV ve EBV olarak görülmüştür (100). Mitura-Lesiak ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada özellikle CMV ve EBV ile tetiklenen ITP'ler vurgulanmıştır (109). Literatürde COVID-19 enfeksiyonu geçiren ya da bu enfeksiyona karşı aşılanan çocuklarda ITP geliştiğini bildiren vaka yayınları mevcuttur (110,111). Çalışmamıza dahil edilen 154 hastanın 116'sına viral seroloji ve/veya solunum yolu viral paneli testleri uygulanmıştı. Bunlardan 6'sında (%5,2) parvovirüs IgM, 5'inde (%4,3) EBV IgM, 4'ünde (%3,4) CMV IgM, 3'ünde (%2,6) Rubella IgM pozitif bulunmuştu. Solunum yolu viral panelinde 5 (%4,3) hastada COVID-19, bir hastada RSV, bir hastada Influenza A ve bir hastada H. Influenza gösterilmişti. Bir hastanın (%0,6) idrar kültüründe E. Coli üremesi saptanmıştı. Çalışmamızda bu bulgular ile kronikleşme arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Güngör ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada %6,9 hastada ANA pozitifliği, %3,4 hastada anti, ds-DNA pozitifliği, %1,5 hastada C3 düşüklüğü ve %2 hastada C4 düşüklüğü saptanmıştır. Bu sonuçların kronikleşmeye etkisi bulunamamıştır (100). Bir meta-analizde ANA değerinin yüksekliğinin kronikleşme açısından risk oluşturduğu bildirilmiştir (62). Çalışmaya alınan hastalarımız arasında 78 hastada otoimmün belirteçler çalışılmıştı. Yedi hastada (%9) ANA bir pozitif, 2 hastada (%2,6) ANA iki pozitif, 4 hastada ise (%5,1) ANA üç pozitif idi. 2 hastada (%2,6) C4 düşüklüğü, bir hastada (%1,3) antikardiyolipin IgM pozitifliği, bir hastada (%1,2) C3 düşüklüğü, bir hastada (%1,3) antiSSA pozitifliği saptandı. Bu hastalarımız takiplerinde herhangi bir otoimmün ya da otoenflamatuvar hastalık tanısı almamıştı. İstatistiksel olarak otoimmün belirteç pozitifliği ile kronikleşme arasında bizim çalışmamızda anlamlı fark saptanmadı.

On iki çalışmanın incelendiği kapsamlı bir meta-analizde başvuru anındaki yüksek trombosit sayısının kronikleşme riskini arttırdığı saptanmıştır (62). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, tanı anındaki trombosit sayısının $20 \times 10^9/L$ üzerinde olmasının kronik hastalık riskini arttırdığı tespit edilmiştir (100). Arjantin'de yapılan bir çalışmada tanı anındaki

trombosit sayısının $10 \times 10^9/L$ altında olması iyileşme süresinin kısa olmasıyla ilişkilendirilmiştir (103). Literatüre benzer şekilde, biz de çalışmamızda trombosit sayısının $20 \times 10^9/L$ altında olduğu başlangıç değerlerinde hastalığın kronikleşme riskinin azaldığını gördük ($p < 0,05$). Literatürde kronik hastalıkta MPV değerlerinin daha yüksek olduğu bildirilmektedir (62,112). Ancak biz çalışmamızda böyle bir sonuca ulaşamadık.

Zufferey ve arkadaşlarının son yıllarda yaptığı bir çalışmada CRP yüksekliğinin hastanın iyileşme süresini uzattığını iddia etmiş ve bunu patogenezele ilişkilendirmişlerdir (41). Ancak bu iddiayla ilgili henüz literatürde kanıt olacak yeterli çalışma yoktur. Çalışmamızda kaydedilen 140 CRP değerinin %20,7'si yüksek bulundu. İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde bu değer kronikleşmeyle arasında anlamlı bir ilişki saptamadık.

ITP kendini sınırlayan, selim seyirli bir hastalıktır (40). Tedavi hastalığın patofizyolojisine yönelik değil, semptomatiktir (58,67). Son yıllarda 'bekle ve gör' stratejisi ön plana çıkmıştır (5,77). Erken tedavi verilmesinin kronikleşmeyle ya da komplikasyonların önlenmesiyle ilişkisi olmadığı bildirilmektedir. Trombosit sayısını kısa süre içinde yükseltmek oluşabilecek kanama ihtimalini azalttığı için göreceli olarak komplikasyon riskini azaltmaktadır (113). Güngör ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların %11,8'i tedavisiz izlenmiştir. Bu hastalarda kronik hastalık gelişme oranının tedavi alan gruplara göre daha yüksek olduğu görülmüştür (100). Roganovic ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hastaların %77'si tedavisiz izlenmiştir. İyileşme süresi açısından tedavi verilen grupla aralarında belirgin fark görülmemiştir (25). Bizim çalışmamızda 21 (%13,2) hastamız hiçbir tedavi verilmeden izlenmiştir. Bu hastalarda kronikleşme açısından anlamlı fark bulunmamıştır. 18 hasta ise bir süre tedavisiz izlenmiş ve sonrasında birinci basamak en az bir tedavi uygulanmıştır. Gözlem yapılan tüm hastalar incelendiğinde hastaların persistan ve kronik hastalık oranı akut hastalık oranına göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmasının yanı sıra kronikleşme için bir risk faktörü olduğu görüldü. Bununla birlikte, tedavisiz izlenen hastaların başlangıç trombosit sayıları genellikle $50 \times 10^9/L$ üzerindeki hastalardı ve kanama riski oldukça düşük olduğundan tedavi ihtiyaçları yoktu. $50 \times 10^9/L$ üzerindeki başlangıç trombosit değerlerinin hastalığın kronikleşme riskini arttırdığı bilinmekle birlikte çalışmamızda da literatüre uygun sonuçlara ulaşıldı. Dolayısıyla, elde edilen tedavisiz izlemle kronikleşme arasındaki bağlantının bu faktörle ilişkili olduğu düşünülerek bu sonuç göz ardı edildi.

ITP'nin birinci basamak tedavilerinin birbirlerine üstünlüğü kanıtlanmamıştır (5,114). Tedavi vermeye karar verildiğinde kortikosteroidin IVIG'e göre öncelikle tercih edilmesi önerilmektedir. Ulaşımının daha kolay olması ve daha ucuz olması, kan donörüne

ihtiyaç duyulmaması ve hastane yatışı gerektirmemesi nedeniyle tercih sebebidir (5,58). Diğer tüm tedaviler gibi kortikosteroid ve IVIG de remisyon sağlamaya yönelik değildir (58). Ülkemizde yapılan bir çalışmada yalnızca IVIG verilen hastaların %97'sinde tam yanıt görülmüştür (100). Erduran ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada IVIG tedavisinin trombosit sayısını çok hızlı yükselttiği; ancak remisyon süresine etkisi bulunmadığı gösterilmiştir (115). Japonya'da yapılan bir çalışmada doktorların IVIG tedavisini tercih etme oranlarının zamanla arttığı görülmüştür. IVIG tedavisinin trombosit sayısını hızlı arttırması ve kortikosteroid uygulaması öncesinde kemik iliği aspirasyonu yapma gerekliliğini bu artışın nedeni olarak yorumlamışlardır (24). Çalışmamızda 122 (%82,4) hastaya IVIG uygulandı ve IVIG kullanımı ile hastalığın prognozu arasında anlamlı ilişki saptanmadı. IVIG haricinde ek tedavi almayan 73 hasta tek başına incelendiğinde ise akut hastalıkta IVIG kullanım oranının anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görüldü. Benzer şekilde, tek başına IVIG tedavisi verilen hastalarda remisyon süresinin anlamlı şekilde daha kısa olduğu görüldü. Yalnızca IVIG alan hastaların %13,9'u tedaviye yanıtız, %34,2'si tam yanıtı, %51,9'u kısmi yanıtıydı ancak bu farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Kortikosteroidlerin hipertansiyon, hiperglisemi, sıvı retansiyonu gibi birçok istenmeyen etkisi mevcuttur (58,116). Bu nedenle 1 haftadan uzun süre verilmesi son yayınlanan ASH kılavuzunda önerilmemektedir (5). Kortikosteroidler bugüne kadar çok farklı dozlarda ve sürelerde uygulanmış olup hiçbir rejimin birbirine üstünlüğü gösterilmemiştir (9,54). 2018 yılında yayınlanan bir İspanyol kılavuzunda oral prednizon (1 hafta), intravenöz metilprednizolon ve oral deksametazon (4 gün) şeklinde 3 ayrı tedavi rejimi önerisi sunulmaktadır (117). Başka bir çalışmada oral prednizon ve intravenöz metilprednizolon ya da deksametazon daha uzun süreli (2-3 hafta) kullanılmıştır. Aynı çalışmada küçük bir grupta daha kısa süreli (1 hafta) tedavi denenmiş ve uzun süreli tedaviyle aynı sonuç alınmıştır (58). Yüksek riskli ya da majör kanaması olan hastalarda, trombosit sayısını hızlıca yükseltmek amacıyla yüksek doz metilprednizolon kullanılmıştır (9,58,116). Çalışmamızda kortikosteroid kullanan hastalarda kronikleşme oranı akut ve persistan kalma oranına göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Tek başına kortikosteroid kullanan hastalarda ise anlamlı fark saptanmadı. Aynı şekilde, yüksek doz metilprednizolon tedavisi oranı da kronik hastalarda anlamlı şekilde daha yüksek bulundu. Bununla birlikte kortikosteroid ve YDMP tedavileri kronikleşmeyle ilişkilendirildi. Bu bilgiye paralel olarak kortikosteroid kullanan hastalarda remisyon süresi belirgin uzamış bulundu. Tedavi yanıtıyla ilgili anlamlı sonuca ulaşamadı.

ITP tanısı almış, minör kanaması olan ve/veya hayat kalitesi etkilenmiş çocuklara IVIG tedavisi önerilmektedir (5). Özellikle trombosit sayısının hızlı yükseltilmesi gerektiği durumlarda öncelikli tercihtir (117). IVIG ile tedavisiz izlemin karşılaştırıldığı bir çalışmada, kronikleşme açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Ancak ilk 3 ayda hastaların iyileşme oranının daha yüksek olduğu ve kanamalı hadiselerin sayısının belirgin düzeyde düşük olduğu görülmüştür (118). Koçak ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada IVIG ile yüksek doz metilprednizolon tedavileri karşılaştırılmıştır. Erken ve kalıcı yanıt oranları benzer bulunmuştur. Etkinlik ve güvenlik açısından iki tedavi arasında anlamlı fark bulunamamıştır (107). Çalışmamızda tedavisiz izlem ve birinci basamak tedavi seçeneklerini kronikleşmeye etkisi, tedavi yanıtı ve remisyon süreleri açısından karşılaştırdık. Tek başına IVIG kullanım oranı akut ITP'li hastalarda anlamlı olarak yüksek, tek başına kortikosteroid kullanım oranı persistan grupta akut gruba göre anlamlı olarak daha fazla, IVIG ile kortikosteroid tedavilerinin birlikte kullanım oranı akut ITP'li hastalarda anlamlı olarak daha düşük saptandı. Tanıdan remisyona kadar geçen ortalama sürenin tedavi almayan hastalarda ve IVIG alan hastalarda anlamlı şekilde daha kısa; kortikosteroid alan hastalarda ise anlamlı olarak daha uzun olduğu belirlendi. Tedavisiz izlenen hastalarda hastalık süresi birinci basamak tedavilerden herhangi birini alan hastalara ($p=0,005$) göre daha kısa olduğu görüldü. Seçilen birinci basamak tedavi ile tedavi yanıtı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu.

Literatürde IVIG ile anti-D tedavilerinin etkinlik açısından benzer olduğu bildirilmektedir (5). Anti-D Ig infüzyonu, donör maruziyetinin IVIG'e kıyasla daha az olması nedeniyle bu açıdan daha avantajlıdır; ancak şiddetli hemoliz yapma riskinin yüksek oluşu ve Rh uygunluğu aranması nedeniyle kullanımı sınırlıdır (77). Andrew ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada anti-D tedavisi uygulanan hastaların %72'sinden tam yanıt alınmıştır (119). Bu çalışmada bir hastamız anti-D Ig tedavisi almıştı. Diğer tüm birinci basamak tedavilere yanıtı olmayan hastada, bu tedaviden de cevap alınamamıştı.

Çocukluk çağı ITP'de, tam remisyon oranının %75'leri bulmasına rağmen, splenektomiden mümkün olduğunca kaçınılmaktadır. Çünkü çocuklarda spontan remisyon olasılığı erişkine göre çok daha yüksektir ve splenektominin, özellikle sepsis gibi, ciddi komplikasyon riski çok daha fazladır (120). Arjantin'de yapılmış bir çalışmada kronik ITP tanılı 79 çocuğa splenektomi yapılmıştır. Bunların %69,5'i normal trombosit sayılarına kavuşmuştur (103). Çalışmamızda bir hastamıza splenektomi yapılmıştı. Bu hastada tüm birinci basamak ve immün baskılayıcılar dışındaki ikinci basamak tedaviler denenmiş

ancak cevap alınamamıştı. Splenektomi sonrasında da trombositopeni devam etmiş ve bu hasta refrakter ITP kabul edilmişti.

Trombopoetin reseptör agonistlerinin kullanıma girmesiyle daha önce kullanılan ikinci basamak tedaviler (immün baskılayıcılar vb.) geri planda kalmıştır. Çünkü TPO-RA'lar daha düşük toksisite düzeyleri ile daha iyi sonuçlar vermiştir (120). Eltrombopag ve romiplostim için yapılan faz 3 çalışması (EXTEND) bu ajanlar ile güvenli trombosit aralığına kabul edilebilir sürelerde çıkıldığını ve daha kalıcı yanıtlar elde edildiğini ortaya koymaktadır. Bu ajanlar aynı zamanda uzun süreli kullanımda iyi tolere edilirler ve eski tedavilerle karşılaştırıldığında çok daha güvenle kullanılabilirler (121). Çalışmamızda 17 (%11) hastamıza ikinci basamak tedavi verilmişti. Bunlardan 16'sı eltrombopag kullanmıştı. Eltrombopagdan fayda görmeyen bir hastamızın tedavisi romiplostim ile değiştirilmişti; ancak hast bu tedaviden de fayda görmemişti.

ITP'nin en korkulan komplikasyonu intrakraniyal kanama ve diğer hayatı tehdit edici kanamalardır. Neunert ve arkadaşlarının yaptığı geniş çaplı bir derlemede (122), intrakraniyal kanama riskinin %1'in altında olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada, hastaların %2,5'inde hastaneye yatış ve/veya transfüzyon gerektiren şiddetli kanama tespit edildiği raporlanmıştır. Kanamanın trombosit sayısından bağımsız olduğu bildirilmiş olup, yine de $30 \times 10^9/L$ altındaki trombosit değerlerinde kanama riskinin arttığı belirtilmiştir. Uzun bir süreyi kapsayan prospektif bir çalışmada intrakraniyal kanama hiç bildirilmemiştir (66). Çalışmamızda da literatüre benzer şekilde intrakraniyal kanama insidansı %0,6 olarak saptandı. İKK geçiren bir hasta, tüm tedavilere yanıtız ve trombosit sayıları uzun süre $1 \times 10^9/L$ civarında seyreden bir hastaydı. Majör kanama bulgusu olan başka hastamız yoktu. Bu hasta hariç hiçbir hastamızın transfüzyon ihtiyacı olmamıştı.

Çalışmamızın en büyük kısıtlılığı retrospektif bir çalışma olmasıdır. Bir kısım hasta, kayıtların yetersiz olması sebebiyle çalışmaya alınamamıştır. Dahil edilen hastaların bir kısmına taranan tüm tetkikler yapılmadığı için bu sonuçlar değerlendirilememiştir. Takipleri düzensiz olan hastaların tedavi yanıtları ve hastalık süreleri istediğimiz şekilde değerlendirilememiştir. Hastalara uygulanan tedavi rejimlerinin farklılığı nedeniyle tek bir ajan ya da ilaç dozları açısından detaylı bilgiye ulaşılamamıştır. Çalışmamız tek merkezli olduğu ve kısıtlı süreyi kapsadığı için genelleme yapmak uygun değildir. Çok merkezli, uzun süreli, prospektif olarak tasarlanmış bir çalışma ile ITP etyolojisinde rol oynayan faktörler, kronikleşmeyi etkileyen risk faktörleri, tedavi seçimleri konularında daha güvenilir bilgi edinilmelidir.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda ITP tanısı alan 154 hasta değerlendirildi.
2. Hastaların %60,1'i akut, %16,9'u persistan ve %23'ü kronik ITP tanılıdır.
3. Hastaların 79'u kız (%51,3), 75'i erkekti (%48,7). Kız/erkek oranı 1,05/1 idi. Cinsiyete göre kronikleşme oranında anlamlı farklılık görülmedi ($p > 0.05$).
4. Hastaların başvuru sırasındaki ortalama yaşı $5 \pm 4,1$ ($60,8 \pm 49,1$ ay), medyan yaşı 4,3'tü (52 ay). Hastaların yaş aralığı 1 ay-17.8 yıl idi.
5. Hastalarımızı yaş bakımından 0-2 yıl, 2-10 yıl ve 10-18 yıl olmak üzere üç gruba ayırdık. İki yaş altı grupta akut hastalık oranı belirgin yüksek iken 10 yaş üstünde ise kronik hastalık oranı anlamlı olarak yüksekti ($p < 0,001$).
6. Hastaların 54'ü (%35,1) kış mevsiminde başvurmuş olup, en sık başvuru ayı ocak ayı idi ($n=24$, %15,6) Kış mevsimi, kronikleşme açısından anlamlı şekilde daha az riskli bulundu ($p=0,015$).
7. Akut gruptaki hastaların %51,7'sinde, persistan gruptaki hastaların %36'sında, kronik gruptaki hastaların %26,5'inde tetikleyici faktör saptandı. Tetikleyici faktör bulunma oranı akut grupta kronik gruba göre anlamlı olarak daha yüksek idi ($p=0,031$).
8. Hastaların %40,3'ünde başvurudan önceki 2 hafta içinde geçirilmiş bir enfeksiyon öyküsü mevcuttu. Bu enfeksiyonlardan %57,5'i akut üst solunum yolları enfeksiyonuydu.
9. Akut ITP'li hastaların %22,1'inde, persistan ITP'lilerin %5,9'unda, kronik ITP'lilerin %3,4'ünde viral panel incelemesinde pozitiflik saptandı ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.
10. Akut ITP'li hastaların %21,9'unda, persistan ITP'lilerin %12,5'inde, kronik ITP'lilerin %30,8'inde otoimmün panel incelemesinde pozitiflik saptandı ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.
11. Hastaların %19,5'inde hiçbir muayene bulgusu yoktu. En sık muayene bulguları ise ekimoz (%54,5), peteşi (%43,5) ve ıslak purpura (%8,4) idi.
12. Akut ITP'li hastaların %87,6'sında, persistan ITP'li hastaların %60'ında, kronik ITP'li hastaların %79,4'ünde muayene bulgusu mevcuttu. Akut hastalarda bu oran persistan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,007$).
13. Akut ITP'li hastaların %58,4'ünde, persistan ITP'li hastaların %32'sinde, kronik ITP'li hastaların %64,7'sinde ekimoz mevcuttu; kronik hastalarda persistan gruba göre anlamlı olarak daha fazla ($p=0,029$) idi.

14. Akut ITP'li hastaların %51,7'sinde, persistan ITP'li hastaların %36'sinde, kronik ITP'li hastaların %26,5'inde peteşi mevcuttu, akut hastalarda kronik gruba göre anlamlı olarak daha fazla ($p=0,030$) idi.
15. Hastalarda peteşi varlığının kronikleşme riskini azalttığı saptandı ($p=0,027$).
16. Akut grubun %77,5'inde, persistan grubun %52'sinde, kronik grubun %58,8'inde başvuru trombosit değeri $20 \times 10^9/L$ altında idi. Akut hastalarda bu oran persistan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,037$).
17. 86 hastaya kemik iliği incelemesi yapılmıştı. Bunların %47,7 yaymada megakaryosit artışı mevcutken %44,2'sinde özellik saptanmamıştı. İnceleme sonucunda hiçbir hastada tanı değişikliğine gidilmemişti.
18. Yirmi bir (%13,6) hasta tedavisiz izlenmişti. Tedavisiz izlenen hastalarda hastalık süresinin tedavi alanlara göre daha kısa olduğu görüldü.
19. Hastaların %22,9'u kortikosteroid tedavisi aldı. Bu hastalarda kronikleşme oranı akut ve persistan kalma oranına göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,001$).
20. Kortikosteroid tedavisi ile tedavi yanıtı arasında anlamlı ilişki bulunamadı.
21. Çalışmamızda 73 (%49,3) hasta tek başına IVIG tedavisi aldı. Bu hastaların oranı akut ITP'li hastalarda persistan ve kronik ITP'lilere göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu.
22. Yalnızca IVIG alan 73 hastanın %13,9'u tedaviye yanıtızsız, %34,2'si tam yanıtı, %51,9'u kısmi yanıtı idi.
23. Remisyon süresi tedavi almayan hastalarda 3 ± 5 ay, IVIG alan hastalarda 3 ± 7 ay, kortikosteroid alan hastalarda 33 ± 35 ay, IVIG ve kortikosteroid birlikte alan hastalarda ise 16 ± 18 ay idi.
24. Remisyon süresi yalnızca IVIG alan hastalarda, yalnızca kortikosteroid alan hastalara ($p=0,002$) ve IVIG ile kortikosteroidi birlikte alan hastalara ($p<0,001$) göre daha kısa idi.
25. YDMP tedavisi alan hastalarda kronik ITP oranı daha yüksek idi.
26. YDMP tedavisinin kronikleşme ile ilişkili olduğu saptandı ($p<0,001$).
27. On yedi (%11) hastaya ikinci basamak tedavi verilmişti. Bu hastaların 16'sı (%10,3) eltrombopag kullanmıştı.
28. Bir (%0,6) hastaya splenektomi yapılmış; ancak yanıt alınamamıştı.
29. Bir (%0,6) hastada İKK şeklinde majör kanama gelişmişti.
30. İleri yaş, tetikleyici faktör olmaması, kortikosteroid tedavisi ve YDMP tedavisi kronikleşme ile ilişkilendirildi. Kış mevsimi ve peteşi varlığının kronikleşme riskini azalttığı saptandı.

REFERANSLAR

1. Nugent DJ. Immune Thrombocytopenic Purpura of Childhood [Internet]. Hematology. 2006. Erişim adresi: http://ashpublications.org/hematology/article-pdf/2006/1/97/1091332/097_103ash.pdf
2. Singh G, Bansal D, Wright NAM. Immune Thrombocytopenia in Children: Consensus and Controversies. The Indian Journal of Pediatrics [Internet]. 2020;87(2):150-7. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1007/s12098-019-03155-4>
3. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, vd. Standardization of Terminology, Definitions and Outcome Criteria in Immune Thrombocytopenic Purpura of Adults and Children: Report From an International Working Group. C. 113, Blood. 2009.
4. Sezgin Evim M, Baytan B, Meral Güneş A. Childhood Immune Thrombocytopenia: Long-term Follow-up Data Evaluated by the Criteria of the International Working Group on Immune Thrombocytopenic Purpura Çocukluk Çağında İmmün Trombositopeni: Uluslararası İmmün Trombositopeni Çalışma Grubunun Kriterlerine Göre Uzun İzlem Verilerinin Değerlendirilmesi. 2014;31:32-9.
5. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, vd. American Society of Hematology 2019 Guidelines for Immune Thrombocytopenia. Blood Adv. 2019;3(23).
6. Blanchette V, Bolton-Maggs P. Childhood Immune Thrombocytopenic Purpura: Diagnosis and Management. C. 55, Pediatric Clinics of North America. 2008. s. 393-420.
7. Neunert C, Noroozi N, Norman G, Buchanan GR, Goy J, Nazi I, vd. Severe Bleeding Events in Adults and Children with Primary Immune Thrombocytopenia: A Systematic Review. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2015;13(3).
8. Celkan T. 2011 Yılında Çocukluk Çağı İmmün Trombositopenik Purpura Hastalığı İzlem ve Tedavisinde Değişiklikler. Turk Pediatri Ars [Internet]. 15 Mart 2012 [a.yer 12 Ekim 2022];47(1):8-16. Erişim adresi: <http://turkarchpediatr.org//en/changes-in-childhood-ity-treatment-and-follow-up-in-2011-13583>
9. Neunert C, Lim W, Crowther MA, Cohen A, Solberg L. The American Society of Hematology 2011 Evidence-based Practice Guideline for Immune Thrombocytopenia. Blood [Internet]. 21 Nisan 2011 [a.yer 17 Ekim 2022];117(16):4190-207. Erişim adresi: <https://ashpublications.org/blood/article/117/16/4190/20799/The-American-Society-of-Hematology-2011-evidence>
10. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, vd. American Society of Hematology 2019 Guidelines for Immune Thrombocytopenia Summary of Recommendations Background. 2019; Erişim adresi: <http://ashpublications.org/bloodadvances/article-pdf/3/23/3829/1551404/advancesadv2019000966.pdf>
11. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, vd. International Consensus Report on the Investigation and Management of Primary Immune Thrombocytopenia. Blood [Internet]. 14 Ocak 2010 [a.yer 11 Ekim 2022];115(2):168-86. Erişim adresi: <https://ashpublications.org/blood/article/115/2/168/26966/International-consensus-report-on-the>
12. Fish J, Lipton J. Lankowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 6. bs. Lankowsky P, Lipton J, Fish J, editörler. Elsevier; 2016. 254-255 s.
13. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, vd. International Consensus Report on the Investigation and Management of Primary Immune Thrombocytopenia. Blood [Internet]. 14 Ocak 2010;115(2):168-86. Erişim adresi: <https://ashpublications.org/blood/article/115/2/168/26966/International-consensus-report-on-the>
14. Craig ChasF. Classic Descriptions of Disease. Am J Trop Med Hyg. 1939;s1-19(3).

15. Osler W. An Account of Certain Organisms Occurring in the Liquor Sanguinis. The Monthly Microscopical Journal [Internet]. Eylül 1874;12(3):141-8. Erişim adresi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2818.1874.tb01798.x>
16. Stasi R, Newland AC. ITP: A Historical Perspective. Br J Haematol [Internet]. 05 Mayıs 2011;153(4):437-50. Erişim adresi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2141.2010.08562.x>
17. Anoop P. Immune Thrombocytopenic Purpura: Historical Perspective, Current Status, Recent Advances and Future Directions. Indian Pediatr [Internet]. 26 Ekim 2012;49(10):811-8. Erişim adresi: <http://link.springer.com/10.1007/s13312-012-0195-1>
18. Troland CE, Lee FC. Thrombocytopen: A Substance in the Extract from the Spleen of Patients with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura that Reduces the Number of Blood Platelets. J Am Med Assoc. 1938;111(3).
19. Harrington WJ, Minnich V, Hollingsworth JW, Moore C v. Demonstration of a Thrombocytopenic Factor in the Blood of Patients with Thrombocytopenic Purpura. Journal of Laboratory and Clinical Medicine. 1990;115(5).
20. Wintrobe MM, Cartwright GE, Palmer JG, Kuhns WJ, Samuels LT. Effect of Corticotrophin and Cortisone on the Blood in Various Disorders in Man. AMA Arch Intern Med. 1951;88(3).
21. Imbach P, D'apuzzo V, Hirt A, Rossi E, Vest M. High-dose Intravenous Gammaglobulin for Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in Childhood. The Lancet [Internet]. 06 Haziran 1981 [a.yer 18 Şubat 2023];317(8232):1228-31. Erişim adresi: <http://www.thelancet.com/article/S0140673681924004/fulltext>
22. Bussel JB, Graziano JN, Kimberly RP, Pahwa S, Aledort LM. Intravenous Anti-D Treatment of Immune Thrombocytopenic Purpura: Analysis of Efficacy, Toxicity, and Mechanism of Effect. Blood. 1991;77(9).
23. Kuhne T, Berchtold W, Michaels LA, Wu R, Donato H, Espina B, vd. Newly Diagnosed Immune Thrombocytopenia in Children and Adults: A Comparative Prospective Observational Registry of the Intercontinental Cooperative Immune Thrombocytopenia Study Group. Haematologica [Internet]. 01 Aralık 2011;96(12):1831-7. Erişim adresi: <http://www.haematologica.org/cgi/doi/10.3324/haematol.2011.050799>
24. Shirahata A, Fujisawa K, Ishii E, Ohta S, Sako M, Takahashi Y, vd. A Nationwide Survey of Newly Diagnosed Childhood Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in Japan. J Pediatr Hematol Oncol [Internet]. Ocak 2009;31(1):27-32. Erişim adresi: <https://journals.lww.com/00043426-200901000-00007>
25. Roganovic J, Letica-Crepulja M. Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: A 15-year Natural History Study at the Children's Hospital Rijeka, Croatia. Pediatr Blood Cancer [Internet]. 15 Ekim 2006;47(S5):662-4. Erişim adresi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pbc.20995>
26. Kleigman, Stanton, st. Geme, Schor. Nelson Textbook of Pediatrics. 21. bs. Elsevier; 2019. 10273-10274 s.
27. Ghoshal K, Bhattacharyya M. Overview of Platelet Physiology: It's Hemostatic and Nonhemostatic Role in Disease Pathogenesis. Benz EJ, Sonati M de F, Olcay L, editörler. The Scientific World Journal [Internet]. 2014;2014:781857. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1155/2014/781857>
28. Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look TA. Hematology of Infancy and Childhood. 6. bs. C. 1. Saunders; 2003. 220-221 s.
29. Fish et al. Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 7. bs. Fish JD, Lipton JM, Lanskowsky P, editörler. Elsevier; 2021.
30. Periyah MH, Halim AS, Saad AZM. Mechanism Action of Platelets and Crucial Blood Coagulation Pathways in Hemostasis. C. 11, International Journal of Hematology-Oncology and Stem Cell Research. 2017.

31. Brass LF. Thrombin and Platelet Activation. Chest [Internet]. Eylül 2003 [a.yer 17 Şubat 2023];124(3 Suppl):18S-25S. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12970120>
32. Robert M. Kliegman & Joseph St. Geme. Nelson Textbook of Pediatrics 2-Volume Set, 21st Edition. 19 Apr 2019. 2020;
33. Aydoğdu S, Karakaş Z, Karaman S. Çocuklarda Trombositopeniye Yaklaşım. Journal. 2016;16(2):67-73.
34. Kaptan K. Trombosit Hastalıklarında Temel Tanısal Yaklaşım. 5 İlk Basamak Kursu. Kasım 2006;
35. Price V. Auto-immune Lymphoproliferative Disorder and Other Secondary Immune Thrombocytopenias in Childhood. C. 60, Pediatric Blood and Cancer. 2013.
36. Audia S, Rossato M, Santegoets K, Spijkers S, Wichers C, Bekker C, vd. Splenic TFH Expansion Participates in B-cell Differentiation and Antiplatelet-antibody Production During Immune Thrombocytopenia. Blood. 2014;124(18).
37. Althaus K, Greinacher A. MYH9-related Platelet Disorders. C. 35, Seminars in Thrombosis and Hemostasis. 2009. s. 189-203.
38. Balduini CL, Cattaneo M, Fabris F, Gresele P, Iolascon A, Pulcinelli FM, vd. Inherited Thrombocytopenias: A Proposed Diagnostic Algorithm from the Italian Gruppo di Studio delle Piastrine. Haematologica. 2003;88(5).
39. Smock KJ, Perkins SL. Thrombocytopenia: An Update. C. 36, International Journal of Laboratory Hematology. 2014.
40. Nugent DJ. Immune Thrombocytopenic Purpura of Childhood. Hematology [Internet]. 01 Ocak 2006 [a.yer 11 Ekim 2022];2006(1):97-103. Erişim adresi: <https://ashpublications.org/hematology/article/2006/1/97/19685/Immune-Thrombocytopenic-Purpura-of-Childhood>
41. Zufferey A, Kapur R, Semple JW. Pathogenesis and Therapeutic Mechanisms in Immune Thrombocytopenia (ITP). J Clin Med [Internet]. 09 Şubat 2017 [a.yer 11 Ekim 2022];6(2). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28208757/>
42. Kuwana M, Kaburaki J, Ikeda Y. Autoreactive T Cells to Platelet GPIIb-IIIa in Immune Thrombocytopenic Purpura: Role in Production of Anti-platelet Autoantibody. Journal of Clinical Investigation. 1998;102(7).
43. Chen J fang, Yang L hua, Chang L xian, Feng J jun, Liu J qing. The Clinical Significance of Circulating B Cells Secreting Anti-glycoprotein IIb/IIIa Antibody and Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Patients with Primary Immune Thrombocytopenia. Hematology [Internet]. 18 Eylül 2012;17(5):283-90. Erişim adresi: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1179/1607845412Y.0000000014>
44. Li X, Zhong H, Bao W, Boulad N, Evangelista J, Haider MA, vd. Defective Regulatory B-cell Compartment in Patients with Immune Thrombocytopenia. Blood [Internet]. 18 Ekim 2012;120(16):3318-25. Erişim adresi: <https://ashpublications.org/blood/article/120/16/3318/30749/Defective-regulatory-Bcell-compartment-in-patients>
45. Nishimoto T, Kuwana M. CD4+CD25+Foxp3+ Regulatory T Cells in the Pathophysiology of Immune Thrombocytopenia. Semin Hematol [Internet]. Ocak 2013;50(SUPPL.1):S43-9. Erişim adresi: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0037196313000371>
46. Olsson B, Ridell B, Carlsson L, Jacobsson S, Wadenvik H. Recruitment of T Cells into Bone Marrow of ITP Patients Possibly due to Elevated Expression of VLA-4 and CX3CR1. Blood [Internet]. 15 Ağustos 2008;112(4):1078-84. Erişim adresi: <https://ashpublications.org/blood/article/112/4/1078/25262/Recruitment-of-T-cells-into-bone-marrow-of-ITP>

47. Daoxin M, Xiaojuan Z. Profile of Th17 Cytokines (IL-17, TGF- β , IL-6) and Th1 Cytokine (IFN- γ) in Patients with Immune Thrombocytopenic Purpura. Springer-Verlag. 2008;
48. Zhang J, Ma D, Zhu X, Qu X, Ji C, Hou M. Elevated Profile of Th17, Th1 and Tc1 Cells in Patients with Immune Thrombocytopenic Purpura. C. 94, Haematologica. 2009.
49. Coutant F, Miossec P. Altered Dendritic Cell Functions in Autoimmune Diseases: Distinct and Overlapping Profiles. C. 12, Nature Reviews Rheumatology. 2016.
50. Catani L, Fagioli ME, Tazzari PL, Ricci F, Curti A, Rovito M, vd. Dendritic Cells of Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP) Show Increased Capacity to Present Apoptotic Platelets to T Lymphocytes. Exp Hematol. 2006;34(7).
51. Guéry L, Hugues S. Tolerogenic and Activatory Plasmacytoid Dendritic Cells in Autoimmunity. Front Immunol [Internet]. 2013;4(MAR). Erişim adresi: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2013.00059/abstract>
52. Hou M, Andersson PO, Stockelberg D, Mellqvist UH, Ridell B, Wadenvik H. Plasma Thrombopoietin Levels in Thrombocytopenic States: Implication for a Regulatory Role of Bone Marrow Megakaryocytes. Br J Haematol. 1998;101(3).
53. Norol F, Vitrat N, Cramer E, Guichard J, Burstein SA, Vainchenker W, vd. Effects of Cytokines on Platelet Production from Blood and Marrow CD34+ Cells. Blood. 1998;91(3).
54. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, vd. Updated International Consensus Report on the Investigation and Management of Primary Immune Thrombocytopenia. Blood Adv [Internet]. 26 Kasım 2019;3(22):3780-817. Erişim adresi: <https://ashpublications.org/bloodadvances/article/3/22/3780/428877/Updated-international-consensus-report-on-the>
55. Schoettler ML, Graham D, Tao W, Stack M, Shu E, Kerr L, vd. Increasing Observation Rates in Low-risk Pediatric Immune Thrombocytopenia Using a Standardized Clinical Assessment and Management Plan (SCAMP). Pediatr Blood Cancer [Internet]. Mayıs 2017;64(5):e26303. Erişim adresi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pbc.26303>
56. Acıpayam C, Kandemir Gülmez T, Parlar M. Olgularla Hematolojik ve Onkolojik Aciller. KSU Medical Journal [Internet]. 2019 [a.yer 12 Ekim 2022];14(1):31-6. Erişim adresi: <http://tipfakultesi.ksu.edu.tr/>
57. Jubelirer SJ, Harpold R. The Role of the Bone Marrow Examination in the Diagnosis of Immune Thrombocytopenic Purpura: Case Series and Literature Review. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. 2002;8(1).
58. Guidelines for the Investigation and Management of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in Adults, Children and in Pregnancy. Br J Haematol [Internet]. Şubat 2003;120(4):574-96. Erişim adresi: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1365-2141.2003.04131.x>
59. Brynes RK, Wong RSM, Thein MM, Bakshi KK, Burgess P, Theodore D, vd. A 2-Year, Longitudinal, Prospective Study of the Effects of Eltrombopag on Bone Marrow in Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia. Acta Haematol [Internet]. 01 Mart 2017 [a.yer 13 Ekim 2022];137(2):66-72. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28006767/>
60. Rizvi H, Butler T, Calaminici M, Doobaree IU, Nandigam RC, Bennett D, vd. United Kingdom Immune Thrombocytopenia Registry: Retrospective Evaluation of Bone Marrow Fibrosis in Adult Patients with Primary Immune Thrombocytopenia and Correlation with Clinical Findings. Br J Haematol. 2015;169(4).
61. Imbach P, Kühne T, Müller D, Berchtold W, Zimmerman S, Elalfy M, vd. Childhood ITP: 12 Months Follow-up Data from the Prospective Registry I of the Intercontinental Childhood ITP Study Group (ICIS). Pediatr Blood Cancer [Internet]. Mart 2006;46(3):351-6. Erişim adresi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pbc.20453>

62. Heitink-Pollé KMJ, Nijsten J, Boonacker CWB, de Haas M, Bruin MCA. Clinical and Laboratory Predictors of Chronic Immune Thrombocytopenia in Children: A Systematic Review and Meta-analysis. *C. 124, Blood*. 2014.
63. Revel-Vilk S, Yacobovich J, Frank S, Ben-Ami T, Yechieli M, Shkalim V, vd. Age and Duration of Bleeding Symptoms at Diagnosis Best Predict Resolution of Childhood Immune Thrombocytopenia at 3, 6, and 12 Months. *Journal of Pediatrics*. 2013;163(5).
64. Glanz J, France E, Xu S, Hayes T, Hambidge S. A Population-based, Multisite Cohort Study of the Predictors of Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in Children. *Pediatrics*. 2008;121(3).
65. Wang S, Zhang X, Leng S, Xu Q, Sheng Z, Zhang Y, vd. Immune Checkpoint-Related Gene Polymorphisms Are Associated With Primary Immune Thrombocytopenia. *Front Immunol*. 2021;11.
66. Neunert CE, Buchanan GR, Imbach P, Bolton-Maggs PHB, Bennett CM, Neufeld E, vd. Bleeding Manifestations and Management of Children with Persistent and Chronic Immune Thrombocytopenia: Data from the Intercontinental Cooperative ITP Study Group (ICIS). *Blood* [Internet]. 30 Mayıs 2013;121(22):4457-62. Erişim adresi: <https://ashpublications.org/blood/article/121/22/4457/31351/Bleeding-manifestations-and-management-of-children>
67. Cuker A, Cines DB. Immune Thrombocytopenia. *Hematology* [Internet]. 04 Aralık 2010 [a.yer 17 Ekim 2022];2010(1):377-84. Erişim adresi: <https://ashpublications.org/hematology/article/2010/1/377/96297/Immune-Thrombocytopenia>
68. Faki Osman M el. Childhood Immune Thrombocytopenia: Clinical Presentation and Management. *Sudan J Paediatr* [Internet]. 2012;12(1):27-39. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27493327>
69. Buchanan GR, Holtkamp CA. Prednisone Therapy for Children with Newly Diagnosed Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *J Pediatr Hematol Oncol* [Internet]. 1984;6(4):355-62. Erişim adresi: <http://journals.lww.com/00043426-198424000-00001>
70. Schäcke H, Döcke WD, Asadullah K. Mechanisms Involved in the Side Effects of Glucocorticoids. *Pharmacol Ther*. 01 Ekim 2002;96(1):23-43.
71. Huscher D, Thiele K, Gromnica-Ihle E, Hein G, Demary W, Dreher R, vd. Dose-related Patterns of Glucocorticoid-induced Side Effects. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 01 Temmuz 2009 [a.yer 20 Ekim 2022];68(7):1119-24. Erişim adresi: <https://ard.bmj.com/content/68/7/1119>
72. Waljee AK, Rogers MAM, Lin P, Singal AG, Stein JD, Marks RM, vd. Short Term Use of Oral Corticosteroids and Related Harms Among Adults in the United States: Population Based Cohort Study. *BMJ* [Internet]. 2017;357:1415. Erişim adresi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.j1415>
73. Imbach P, D'apuzzo V, Hirt A, Rossi E, Vest M, Barandun S. High-dose Intravenous Gammaglobulin for Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in Childhood. *The Lancet* [Internet]. Haziran 1981;317(8232):1228-31. Erişim adresi: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673681924004>
74. Matzdorff A, Meyer O, Ostermann H, Kiefel V, Eberl W, Kühne T, vd. Immune Thrombocytopenia-Current Diagnostics and Therapy: Recommendations of a Joint Working Group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI. *Oncol Res Treat* [Internet]. 2018;41(5):1-30. Erişim adresi: www.karger.com/ort
75. Mitka M. FDA: Thrombosis Risk With Immune Globulin Products. *JAMA* [Internet]. 17 Temmuz 2013 [a.yer 20 Ekim 2022];310(3):247-247. Erişim adresi: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1713587>
76. Raj AB. Immune Thrombocytopenia : Pathogenesis and Treatment Approaches. *SciMed Central*. 2017;5(1).
77. Kim TO, Despotovic JM. Pediatric Immune Thrombocytopenia (ITP) Treatment. *Ann Blood*. Mart 2021;6.

78. George JN, Terrell DR. Novel Thrombopoietic Agents: A New Era for Management of Patients with Thrombocytopenia. *Haematologica* [Internet]. Ekim 2008 [a.yer 25 Ekim 2022];93(10):1445-9. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18827261/>
79. Imbach P, Crowther M. Thrombopoietin-Receptor Agonists for Primary Immune Thrombocytopenia. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 25 Ağustos 2011 [a.yer 25 Ekim 2022];365(8):734-41. Erişim adresi: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMct1014202>
80. Bussel JB, de Miguel PG, Despotovic JM, Grainger JD, Sevilla J, Blanchette VS, vd. Eltrombopag for the Treatment of Children with Persistent and Chronic Immune Thrombocytopenia (PETIT): A Randomised, Multicentre, Placebo-controlled Study. *Lancet Haematol* [Internet]. 2015 [a.yer 25 Ekim 2022];2(8):e315-25. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26688484/>
81. Tarantino MD, Bakshi KK, Brainsky A. Hemostatic Challenges in Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia Treated with Eltrombopag. *Platelets* [Internet]. 2014 [a.yer 25 Ekim 2022];25(1):55-61. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23402314/>
82. Kuter DJ, Bussel JB, Newland A, Baker RI, Lyons RM, Wasser J, vd. Long-term Treatment with Romiplostim in Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia: Safety and Efficacy. *Br J Haematol* [Internet]. Mayıs 2013 [a.yer 25 Ekim 2022];161(3):411-23. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23432528/>
83. Grainger JD, Kühne T, Hippenmeyer J, Cooper N. Romiplostim in Children with Newly Diagnosed or Persistent Primary Immune Thrombocytopenia. *Ann Hematol* [Internet]. 01 Eylül 2021 [a.yer 25 Ekim 2022];100(9):2143. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/348310729/>
84. Neunert CE, Rose MJ. Romiplostim for the Management of Pediatric Immune Thrombocytopenia: Drug Development and Current Practice. 2019; Erişim adresi: <http://ashpublications.org/bloodadvances/article-pdf/3/12/1907/1555082/advancesadv2019000279c.pdf>
85. Bussel JB. Avatrombopag. *Br J Haematol* [Internet]. 01 Kasım 2018 [a.yer 25 Ekim 2022];183(3):342-3. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30351482/>
86. Jurczak W, Chojnowski K, Mayer J, Krawczyk K, Jamieson BD, Tian W, vd. Phase 3 Randomised Study of Avatrombopag, a Novel Thrombopoietin Receptor Agonist for the Treatment of Chronic Immune Thrombocytopenia. *Br J Haematol* [Internet]. 01 Kasım 2018 [a.yer 25 Ekim 2022];183(3):479-90. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30191972/>
87. Bussel JB, Kuter DJ, Aledort LM, Kessler CM, Cuker A, Pendergrass KB, vd. A Randomized Trial of Avatrombopag, an Investigational Thrombopoietin-Receptor Agonist, in Persistent and Chronic Immune Thrombocytopenia. *Blood* [Internet]. 19 Haziran 2014 [a.yer 25 Ekim 2022];123(25):3887-94. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24802775/>
88. Tran H, Brighton T, Grigg A, Mcrae S, Dixon J, Thurley D, vd. A Multi-centre, Single-arm, Open-Label Study Evaluating the Safety and Efficacy of Fixed Dose Rituximab in Patients with Refractory, Relapsed or Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (R-ITP1000 study). *Br J Haematol* [Internet]. 01 Ekim 2014 [a.yer 25 Ekim 2022];167(2):243-51. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25041261/>
89. Zaja F, Vianelli N, Volpetti S, Battista ML, Defina M, Palmieri S, vd. Low-dose Rituximab in Adult Patients with Primary Immune Thrombocytopenia. *Eur J Haematol* [Internet]. Ekim 2010 [a.yer 25 Ekim 2022];85(4):329-34. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20546023/>
90. Serris A, Amoura Z, Canoui-Poitine F, Terrier B, Hachulla E, Costedoat-Chalumeau N, vd. Efficacy and Safety of Rituximab for Systemic Lupus Erythematosus-Associated Immune Cytopenias: A Multicenter Retrospective Cohort Study of 71 Adults. *Am J Hematol* [Internet]. 01 Mart 2018 [a.yer 25 Ekim 2022];93(3):424-9. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29247540/>
91. Chugh S, Darvish-Kazem S, Lim W, Crowther MA, Ghanima W, Wang G, vd. Rituximab Plus Standard of Care for Treatment of Primary Immune Thrombocytopenia: a Systematic Review and Meta-analysis. *Lancet Haematol* [Internet]. 01 Şubat 2015 [a.yer 25 Ekim 2022];2(2):e75-81. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26687612/>

92. George JN. Management of Immune Thrombocytopenia- Something Old, Something New. *N Engl J Med* [Internet]. 11 Kasım 2010 [a.yer 25 Ekim 2022];363(20):1959-61. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21067388/>
93. Newland A, Provan D, Myint S. Preventing Severe Infection After Splenectomy. *BMJ* [Internet]. 20 Ağustos 2005 [a.yer 25 Ekim 2022];331(7514):417-8. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16110056>
94. Psaila B, Petrovic A, Page LK, Menell J, Schonholz M, Bussel JB. Intracranial Hemorrhage (ICH) in Children with Immune Thrombocytopenia (ITP): Study of 40 Cases. *Blood* [Internet]. 26 Kasım 2009 [a.yer 26 Ekim 2022];114(23):4777-83. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19767509/>
95. Saudi A, Bafaqih H, Chehab M, Almohaimeed S, Thabet F, Alhejaily A, vd. Pilot Trial of a Novel Two-step Therapy Protocol Using Nebulized Tranexamic Acid and Recombinant Factor VIIa in Children with Intractable Diffuse Alveolar Hemorrhage. Erişim adresi: www.annsaudimed.net
96. Randall MM, Nurse J, Singh KP, Walsh S. UC Irvine Clinical Practice and Cases in Emergency Medicine Title Tranexamic Acid in a Case Report of Life-threatening Nontraumatic Hemorrhage in Immune Thrombocytopenic Purpura *Journal Clinical Practice and Cases in Emergency Medicine*, 4(3) Publication Date Copyright Information Tranexamic Acid in a Case Report of Life-threatening Nontraumatic Hemorrhage in Immune Thrombocytopenic Purpura. 2020; Erişim adresi: http://escholarship.org/uc/uciem_cpccm
97. Kühne T, Buchanan GR, Zimmerman S, Michaels LA, Kohan R, Berchtold W, vd. A Prospective Comparative Study of 2540 Infants and Children with Newly Diagnosed Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP) from the Intercontinental Childhood ITP Study Group. *Journal of Pediatrics* [Internet]. 2003 [a.yer 26 Ekim 2022];143(5):605-8. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14615730/>
98. Rosthøj S, Hedlund-Treutiger I, Rajantie J, Zeller B, Jonsson OG, Elinder G, vd. Duration and Morbidity of Newly Diagnosed Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in Children: A Prospective Nordic Study of an Unselected Cohort. *Journal of Pediatrics* [Internet]. 01 Eylül 2003 [a.yer 26 Ekim 2022];143(3):302-7. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14517509/>
99. Heitink-Polí KMJ, Nijsten J, Boonacker CWB, de Haas M, Bruin MCA. Clinical and Laboratory Predictors of Chronic Immune Thrombocytopenia in Children: A Systematic Review and Meta-analysis Key Points. 2014; Erişim adresi: <http://www.prisma-statement.org>
100. Güngör T, Arman Bilir Ö, Koşan Çulha V, Güngör A, Kara A, Azık FM, vd. Retrospective Evaluation of Children with Immune Thrombocytopenic Purpura and Factors Contributing to Chronicity. *Pediatr Neonatol*. 2019;60(4).
101. Ahmed S, Siddiqui AK, Shahid RK, Kimpo M, Sison CP, Hoffman MA. Prognostic Variables in Newly Diagnosed Childhood Immune Thrombocytopenia. *Am J Hematol*. 2004;77(4).
102. Jayabose S, Levendoglu-Tugal O, Ozkaynak MF, Visintainer P, Sandoval C. Long-term Outcome of Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in Children. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2004;26(11).
103. Donato H, Picón A, Martinez M, Rapetti MC, Rosso A, Gomez S, vd. Demographic Data, Natural History, and Prognostic Factors of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in Children: A Multicentered Study from Argentina. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. Nisan 2009;52(4):491-6. Erişim adresi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pbc.21872>
104. Chotsampancharoen T, Sripornsawan P, Duangchoo S, Wongchanchailert M, McNeil E. Predictive Factors for Resolution of Childhood Immune Thrombocytopenia: Experience from a Single Tertiary Center in Thailand. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(1).
105. Edslev PW, Rosthøj S, Treutiger I, Rajantie J, Zeller B, Jonsson OG. A Clinical Score Predicting a Brief and Uneventful Course of Newly Diagnosed Idiopathic Trombocytopenic Purpura in Children. *Br J Haematol*. 2007;138(4).

106. Kühne T. Diagnosis and Management of Immune Thrombocytopenia in Childhood. *Hamostaseologie*. 2017;37(1).
107. Koçak Ü, Aral YZ, Kaya Z, Öztürk G, Gürsel T. Evaluation of Clinical Characteristics, Diagnosis and Management in Childhood Immune Thrombocytopenic Purpura: A Single Center's Experience. *Turkish Journal of Pediatrics*. 2007;49(3).
108. Bruin M, Bierings M, Uiterwaal C, Révész T, Bode L, Wiesman ME, vd. Platelet Count, Previous Infection and FCGR2B Genotype Predict Development of Chronic Disease in Newly Diagnosed Idiopathic Thrombocytopenia in Childhood: Results of a Prospective Study. *Br J Haematol*. Aralık 2004;127(5):561-7.
109. Mitura-Lesiak M, Filiks-Litwin B, Malek U, Kowalczyk JR. Clinical Course, Diagnostic and Therapeutic Management of Immune Thrombocytopenic Purpura in Children. *Med Wieku Rozwoj*. 2004;8(4 Pt 1).
110. Lassandro G, Carriero F, Palladino V, Vecchio GC del, Giordano P. Quick Drop of Platelet Counts in Children with Chronic Immune Thrombocytopenia After COVID-19 mRNA Vaccination: Case Reports. *Clin Exp Vaccine Res* [Internet]. 2022 [a.yer 09 Şubat 2023];11(3):290. Erişim adresi: <https://cevr.org/DOIx.php?id=10.7774/cevr.2022.11.3.290>
111. Raluca Marinescu A, Elena Lazureanu V, Filaret Musta V, Daniela Nicolescu N, Mocanu A, Georgiana Cut T, vd. Severe Thrombocytopenic Purpura Associated with COVID-19 in a Pediatric Patient. 2022 [a.yer 09 Şubat 2023]; Erişim adresi: <https://doi.org/10.2147/IDR.S363716>
112. Yildirmak Y, Yanikkaya-Demirel G, Palanduz A, Kayaalp N. Antiplatelet Antibodies and Their Correlation with Clinical Findings in Childhood Immune Thrombocytopenic Purpura. *Acta Haematol*. 2005;113(2).
113. Treutiger I, Rajantie J, Zeller B, Henter JI, Elinder G, Rosthøj S. Does Treatment of Newly Diagnosed Idiopathic Thrombocytopenic Purpura Reduce Morbidity? *Arch Dis Child*. 2007;92(8).
114. Celik M, Bulbul A, Aydogan G, Tugcu D, Can E, Uslu S, vd. Comparison of anti-D Immunoglobulin, Methylprednisolone, or Intravenous Immunoglobulin Therapy in Newly Diagnosed Pediatric Immune Thrombocytopenic Purpura. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 06 Şubat 2013;35(2):228-33. Erişim adresi: <http://link.springer.com/10.1007/s11239-012-0801-z>
115. Erduran E, Aslan Y, Gedik Y, Orhan F. A Randomized and Comparative Study of Intravenous Immunoglobulin and Mega Dose Methylprednisolone Treatments in Children with Acute Idiopathic thrombocytopenic purpura. *Turkish Journal of Pediatrics*. 2003;45(4).
116. de Mattia D, del Principe D, del Vecchio GC, Jankovic M, Arrighini A, Giordano P, vd. Acute Childhood Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: AIEOP Consensus Guidelines for Diagnosis and Treatment. *Haematologica*. 2000;85(4).
117. Monteagudo E, Astigarraga I, Cervera Á, Dasí MA, Sastre A, Berruero R, vd. Protocol for the Study and Treatment of Primary Immune Thrombocytopenia: ITP-2018. *Anales de Pediatría (English Edition)*. 2019;91(2).
118. Heitink-Polle KMJ, Uiterwaal CSPM, Porcelijn L, Tamminga RYJ, Smiers FJ, van Woerden NL, vd. Treatment with Intravenous Immunoglobulin Does Not Prevent Chronic Immune Thrombocytopenia in Children: Results of a Randomized Controlled Trial. *Blood*. 2016;128(22).
119. Andrew M, Blanchette VS, Adams M, All K, Barnard D, Chan KW, vd. A Multicenter Study of the Treatment of Childhood Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura with Anti-D. *Journal of Pediatrics*. 1992;120(4).
120. Kistangari G, McCrae KR. Immune Thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am*. Haziran 2013;27(3):495-520.
121. Wong RSM, Saleh MN, Khelif A, Salama A, Portella MSO, Burgess P, vd. Safety and Efficacy of Long-term Treatment of Chronic/Persistent ITP with Eltrombopag: Final Results of the EXTEND Study. *Blood*. 2017;130(23).

122. Neunert C, Noroozi N, Norman G, Buchanan GR, Goy J, Nazi I, vd. Severe bleeding Events in Adults and Children with Primary Immune Thrombocytopenia: A Systematic Review. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 01 Mart 2015;13(3):457-64.

