

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İMMUN TROMBOSİTOPENİK PURPURA HASTALARINDA
ANTİ-FOSFOLİPİD ANTİKORLARIN ÇALIŞILMASI**

DR. ŞAHİKA ŞAHİNKAYA

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2015

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İMMUN TROMBOSİTOPENİK PURPURA HASTALARINDA
ANTİ-FOSFOLİPİD ANTİKORLARIN ÇALIŞILMASI**

DR. ŞAHİKA ŞAHİNKAYA

UZMANLIK TEZİ

Danışman: PROF. DR. ÜMRAN ÇALIŞKAN

KONYA, 2015

TEŞEKKÜR

Tez danıőmanım olarak her zaman destekçim olan, bilgi ve tecrübelerinden devamlı faydalandığım hocam sayın Prof. Dr. Ümran Çalışkan'a,

Asistanlığım süresince, eğitime yapmış oldukları katkılardan dolayı Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı öğretim üyelerine,

Çalıőmamdaki desteklerinden dolayı Doç. Dr. Mehmet Özdemi'e

Tez yazım aőamasındaki yardımlarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Hüseyin Tokgöz'e,

Asistanlık süremde çalıőmaktan mutluluk duyduğum pek çok şey paylaőtığım sevgili asistan arkadaşlarıma, hemőire ve personel arkadaşlarıma,

Her zaman yanımda olan sevgili aileme teőekkürlerimi sunarım.

Dr.Şahika ŞAHİNKAYA

Haziran, 2015

ÖZET

İMMUN TROMBOSİTOPENİK PURPURA HASTALARINDA ANTI-FOSFOLİPİD ANTİKORLARIN ÇALIŞILMASI

Dr. ŞAHİKA ŞAHİNKAYA

UZMANLIK TEZİ, 2015

Kesitsel bir araştırma olan bu çalışmada Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Hematoloji bilim dalında Mart 2014- Mart 2015 tarihleri arasında immün trombositopenik purpura tanısı alan 40 çocuk değerlendirilmiştir. Bu tez çalışmasında İTP tanısı alan çocuk hastalarda antifosfolipid antikörlerin İTP klinik ve laboratuvar bulgularıyla, tedaviye olan yanıtla ve hastalığın prognozuyla olan ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık. Çalışmaya alınan tüm vakaların demografik verileri, başvuru şikayeti (mukozal kanama, cilt bulguları), başvurudaki trombosit sayıları, ortalama trombosit hacmi (MPV), C-reaktif protein (CRP) değerleri, immünoglobulin düzeyleri, kollajen doku hastalıkları belirteçleri (C3, C4, anti-nükleer antikör (ANA)) kaydedildi. Ailede benzer hastalık öyküsü sorgulandı. Tüm vakaların cilt ve mukozal kanama bulguları açısından ayrıntılı fizik muayenesi yapıldı. Etiyolojik sebeplerin saptanması amacıyla son bir ay içerisinde geçirilmiş enfeksiyonlar, aşılama öyküsü sorgulandı. Hastaların aldıkları tedaviler ve tedavi yanıtları (tedavi sonrası 3-7. günlerdeki trombosit sayıları), hastalığın seyri (akut ya da persistan) kaydedildi. İTP tanı anında; anti-fosfolipid antikörler; lupus antikoagulanı (LA), anti kardiyolipin antikörler (aCL), anti beta 2 glikoprotein I antikörleri çalışıldı. Tanı anında pozitiflik saptanan hastalardan 12 hafta sonra doğrulama amaçlı olarak anti-fosfolipid antikörler yeniden çalışıldı.

Vakaların yaş ortalaması $6,13 \pm 4,63$ yılıdır. Vakaların 21'i (%52,5) kız, 19'u (%47,5) erkekti. Çalışmamızdaki hastaların 12'sinde (%30) tanı anında anti-fosfolipid antikörler (AFA) pozitif olarak saptanmıştı. Tanı anında AFA pozitif olan vakalardan 12 hafta sonra yeniden AFA çalışıldı. Vakaların üçünde (%25) AFA pozitifliği sebat ediyordu. Kontrolde AFA pozitifliği %7,5'a (3/40) gerilemişti. Tanıda AFA pozitif olan 12 hastanın birinde (%8,3) her üç AFA pozitif, birinde (%8,3) hem aCL IgM, hem LA pozitif. Tek antifosfolipid antikörü pozitif olan on hasta vardı. Yedi hastada (%58,3) anti beta 2

glikoprotein I (bir hastada IgM, altı hastada IgG), iki (%16,7) hastada aCL IgM, bir (%8,3) hastada LA pozitif. Kontrolde AFA pozitifliği sebat eden üç hastanın birinde (%33,3) hem LA, hem anti-beta 2 glikoprotein I (IgM ve G), ikisinde (%66,7) anti-beta 2 glikoprotein IgG pozitif. Tanı esnasında ve kontrolde AFA pozitifliği ve cinsiyet grupları, başvuru anındaki trombosit sayısı, MPV, CRP değeri, IgG düzeyi, hastalığın akut ya da persistan olarak seyretmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmedi.

İTP hastalarının tanı anındaki ve kontroldeki AFA pozitifliği, yaş değişkeni bakımından karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık saptandı ($p<0,05$). Tanı anında ve kontrolde AFA negatif olan hastaların yaşlarının, pozitif olanların yaşına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede küçük olduğu görülmektedir ($p<0,05$). Tanıda AFA pozitif olan hastaların yaş ortalaması $7,82\pm 3,95$ yılı. Tanıdan 12 hafta sonraki kontrolde AFA pozitif olan hastaların yaş ortalaması $11,64\pm 3,76$ yıl idi. Bir-12 ay aralığındaki üç hastanın hiçbirinde AFA pozitifliği izlenmezken, 1-9 yıl aralığında AFA pozitifliği tanı anında %25 (7/28), kontrolde %3,57 (1/28) idi. Dokuz yaş ve üzerindeki grupta tanıda AFA pozitifliği %55,5 (5/9), kontrolde %22,2 (2/9) idi.

Sonuç olarak, gelecekteki trombotik komplikasyonlar açısından riskli olan çocukları belirleyebilmek için çocukluk çağında İTP hastalarında anti-fosfolipid antikörlerin araştırılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, immün trombositopenik purpura, anti-fosfolipid antikör.

ABSTRACT

STUDY OF ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES IN PATIENTS WITH IMMUNE THROMBOCYTOPENIC PURPURA

DR. ŞAHİKA ŞAHİNKAYA

DOCTORAL THESIS, 2015

The cross-sectional study has been performed at Necmettin Erbakan University, Faculty of Medicine, Department of Pediatric Hematology, from March 2014 to March 2015. The aim of this study is to evaluate the relation between anti-phospholipid antibodies and the clinic course, laboratory findings, response to treatment and prognosis of ITP in pediatric patients. All the case's demographic data, approach complaints (mucosal bleeding, skin findings, others) platelet counts at time of diagnosis, MPV, CRP values, immunoglobulin levels and markers of collagen diseases (C3,C4, ANA) were recorded. Family history was questioned for similar diseases. All the cases physically examined for skin and mucosal bleeding findings. The patients were questioned for infectious diseases and vaccination within last one month to research etiologic reasons. The medical treatments of the patients, their response to treatment (3-7th day platelet counts) and the course of the diseases were recorded. At the time of ITP diagnosis, anti-phospholipid antibodies; lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies, anti-beta-2 glycoprotein I antibodies were studied. The positive results studied again for correction after 12 week later. The cases mean age were 6.13 ± 4.63 years.

In this study, 21 (52.5%) females and 19 (47.5%) males were enrolled. Twelve patients' AFA levels were positive at the time of diagnosis. After 12 week later the AFA positive cases studied again and 3 cases' AFA still positive. AFA positiveness declined 7.5%. All 3 AFA were positive only in one patient, and aCL IgM, LA both positive in only one patient. Single AFA antibody was positive in 10 patients. Anti beta 2 glycoprotein I positiveness was 58.3%, aCL positiveness was 16.7%, LA positiveness was 8.3%. Control AFA still positive in three patients, one of them LA and anti beta 2 glycoprotein I (IgG and IgM) both positive and two of them only anti beta 2 glycoprotein I IgG was positive. There wasn't a significant difference between AFA positiveness (at the time of diagnosis and control) and gender groups, platelet counts, MPV, CRP, IgG levels or course of disease.

According to age variable there was a significant difference in AFA positiveness between the time of diagnosis and control ($p < 0.05$). At the time of diagnosis and control AFA negative patients ages statistically significant lower than positive ones. At the time of diagnosis AFA positive patients mean age was 7.82 ± 3.95 years. Twelve weeks later from the time of diagnosis AFA positive patients mean age 11.64 ± 3.76 years.

According age interval; in one month-1 year group there was three patients and none of them were no AFA positive. One- nine year interval; AFA positiveness was 25% at the time of diagnosis and 3.57% at control. Nine-19 year interval; AFA prevalence was 55.5% at time of ITP diagnosis, and 22.2% at control.

In conclusion, we suggest that, in childhood ITP patients, anti-phospholipid antibodies must research to determine the patients who are at risk for future thrombotic complications.

Key Words: Child, immune thrombocytopenic purpura, anti-phospholipid antibodies

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
TABLolar	viii
ŞEKİLLER	xii
SİMGELER ve KISALTMALAR	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. İmmun trombositopenik purpura	5
2.1.1. Giriş ve tanım	5
2.1.2. Epidemiyoloji	5
2.1.3. Tarihsel bakış	6
2.1.4. Patofizyoloji	7
2.1.4.1. B hücrelerin rolü	8
2.1.4.2. Fc gama resptörler ve retiküloendotelyal sistem	8
2.2.4.3. Kompleman sistemi	9
2.2.4.4. T hücre fenotipi	9
2.2.4.5. Trombositler	10
2.2.4.6. Kronik hastalık İTP ilişkisi	10
2.2.4.7. Aşıların etkisi	10
2.2.4.8. Otoimmün bozukluklar	11
2.2.4.9. Genetik yatkınlık	11
2.1.5. Klinik	11
2.1.6. Tanı ve ayırıcı tanı	14
2.1.7. Tedavi	19
2.1.7.1. Gözlemsel yaklaşım	22
2.1.7.2. Glukokortikoidler	22
2.1.7.3. İntravenöz immünoglobulin (İVİG)	24
2.1.7.4. Anti D	27
2.1.7.5. Splenektomi	28
2.1.7.6. Rituximab	29
2.1.7.7. Trombopoetik ajanlar	30
2.1.7.8. Plazmaferez	31
2.1.7.9. Trombosit transfüzyonu	31
2.1.7.10. Danazol	31
2.1.7.11. Azotiopürin (ya da 6-merkaptopürin)	32
2.1.7.12. Siklofosfamid	32
2.1.7.13. Vinka alkaloidleri	33
2.1.7.14. Siklosporin A	33
2.1.7.15. Mikofenolat mofetil	33
2.1.7.16. Acil tedavi	33
2.2. ANTİFOSFOLİPİD ANTİKORLAR	34
2.2.1. Tanım	34
2.2.2. Antifosfolipid antikorların klinik anlamı	36
2.2.2.1. Antifosfolipid antikor sendromu	36
2.2.2.2. Romatolojik ve otoimmün hastalıklarda anti-fosfolipid antikorlar	39

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
2.3. İMMUN TROMBOSİTOPENİK PURPURA VE ANTİFOSFOLİPİD	
ANTİKORLAR	40
3. GEREÇ VE YÖNTEM	44
4. BULGULAR	47
5. TARTIŞMA	58
6. SONUÇLAR	63
7. KAYNAKLAR	67

TABLULAR

	<u>Sayfa</u>
Tablo 2.1. Çocuklarda trombositopeninin patofizyolojik sınıflandırılması.....	3
Tablo 2.2. Hastalığın önerilen tanımlamaları.....	6
Tablo 2.3. Primer ve sekonder immün trombositopenik purpuranın immün profili.....	7
Tablo 2.4. Çocuklarda kanama skoru	13
Tablo 2.5. Yeni tanı ve kronik immün trombositopenik purpuranın özellikleri.....	14
Tablo 2.6. İTP tanısında temel elemanlar	17
Tablo 2.7. Antikor aracılı immün trombositopeni yapabilen ilaçlar.....	19
Tablo 2.8. Amerikan Hematoloji Derneği'ne göre tedavi kararı.....	21
Tablo 2.9. İmmün trombositopenik purpurada kortikosteroid kullanımının olumlu ve olumsuz etkileri.....	24
Tablo 2.10. İTP'de standart tedavi modaliteleri.....	25
Tablo 2.11. Farklı tedavi rejimlerinde trombosit sayısının 20.000/mm ³ 'ün üzerine yükselme hızları.....	25
Tablo 2.12. Çocuklarda immün trombositopenik purpura tedavi rejimlerinin karşılaştırılması.....	27
Tablo 2.13. Antifosfolipid antikor sendromu tanı kriterleri.....	37
Tablo 2.14. Anti-fosfolipid antikor sendromunun klinik özellikleri.....	38
Tablo 4.1. AFA gruplarının cinsiyet değişkeni bakımından karşılaştırılması.....	49
Tablo 4.2. AFA gruplarının yaş değişkeni bakımından karşılaştırılması.....	50
Tablo 4.3. AFA gruplarının trombosit değişkeni bakımından karşılaştırılması.....	51
Tablo 4.4. Başvuru semptomlarına göre tanıda AFA gruplarının karşılaştırılması.....	51
Tablo 4.5. Başvuru semptomlarına göre kontrolde AFA gruplarının karşılaştırılması.....	52
Tablo 4.6. AFA gruplarının enfeksiyon değişkeni bakımından karşılaştırılması.....	52
Tablo 4.7. AFA gruplarının MPV değişkeni bakımından karşılaştırılması.....	53
Tablo 4.8. AFA gruplarının CRP değişkeni bakımından karşılaştırılması.....	53
Tablo 4.9. AFA gruplarının viral seroloji değişkeni bakımından karşılaştırılması.....	54
Tablo 4.10. AFA gruplarının tedaviye yanıt değişkeni bakımından karşılaştırılması.....	56
Tablo 4.11. Tedavi değişkenine göre AFA pozitifliğinin karşılaştırılması.....	57
Tablo 4.12. AFA gruplarının hastalık tipi değişkeni bakımından karşılaştırılması.....	57

ŞEKİLLER

	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1 İmmun trombositopenik purpura patofizyolojisi.....	7
Şekil 2.2. İzole trombositopeni ayırıcı tanı algoritması.....	15
Şekil 2.3. İmmun trombositopenik purpurada tedavi algoritması.....	32
Şekil 4.1. İTP tanı anındaki trombosit değerleri dağılımı.....	47
Şekil 4.2. İTP tanı anında anti-fosfolipid antikor pozitifliği.....	47
Şekil 4.3. Tanıdan 12 hafta sonra AFA pozitif sebat eden hastaların dağılımı	48
Şekil 4.4. Tanı anında AFA pozitifliğinin antikor tiplerine göre dağılımı.....	48
Şekil 4.5. Kontrolde AFA pozitifliğinin antikor tiplerine dağılımı.....	49
Şekil 4.6. Yaş aralıklarına göre AFA pozitifliği.....	50
Şekil 4.7. Tanı anı AFA pozitif, viral seroloji borderline pozitif olan hastalar.....	54
Şekil 4.8. Viral seroloji pozitifliğinin dağılımı.....	54
Şekil 4.9. Tedaviye tam yanıtta AFA dağılımı.....	56
Şekil 4.10. Akut İTP’de AFA dağılımı.....	58

SİMGELER ve KISALTMALAR

aCL: Antikardiyolipin
AFA: Antifosfolipid antikor
AFAS: Antifosfolipid antikor sendromu
ANA: Antinükleer antikor
ASH: Amerikan hematoloji derneği
CMV: Sitomegalo virus
DİK: Dissemine intravasküler koagulasyon
dRVTT:
EBV: Ebstein-Barr virus
EBV VCA: Ebstein-Barr virus viral kapsid antijeni
ELISA: Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay
Gp: Glikoprotein
H.Pylori: Helikobakter pilori
HCV: Hepatit C virus
HIV: İnsan bağışıklık yetmezlik virusu
HLA: İnsan lökosit antijeni
IWG: Uluslar arası çalışma grubu
IFN: İnterferon
Ig: İmmünoglobulin
IL: İnterlökin
İKK: İnttrakraniyal kanama
İTP: İmmun trombositopenik purpura
İV: İntravenöz
İVİG: İntravenöz immünoglobulin
KAFAS: Katastrofik antifosfolipid antikor sendromu
LA: Lupus antikoagulanı
PT: Protrombin zamanı
PTT: Parsiyel tromboplastin zamanı
SLE: Sistemik lupus eritematozus
Tc: T sitotoksik
Th: T helper
TTP: Trombotik trombositopenik purpura

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İmmun trombositopenik purpura (İTP), çocukluk çağında sık görülen edinsel kanama bozukluklarından biridir. Trombositopeni, azalmış trombosit ömrü, plazmada anti-trombosit antikor varlığı, kemik iliğinde artmış/normal megakaryosit varlığı ile karakterizedir (Bussel and Renaud 2011).

Trombosit membran glikoproteinlerine karşı oluşan antikorlar aracılığı ile trombositlerin retiküloendotelial sistem elemanlarınca yıkılması, trombositopeninin bilinen ana nedenidir (McMillan 2008).

Akut İTP 1-9 yaşları arasında sık görülür, 2-5 yaş arasında pik yapar. Vaka dağılımı mevsimsel özellik gösterir, kış ve sonbahar aylarında sıklığı artar. Altı aylık izlemde, hastaların %85'inde trombosit sayıları normale dönerken %15 hastada persistan trombositopeni devam eder (Bussel and Renaud 2011, Scott and Montgomery 2011). Başvuruda çocuklar vücutta yaygın morluklar dışında genellikle sağlıklıdır. Hastada ateş yoktur, trombositopeniyi düşündürür ekimozlar ve peteşiler izlenir. Öyküde yakın zamanda geçirilmiş bir hastalık, aşılama ya da ailede viral enfeksiyon çoğu zaman vardır (Scott and Montgomery 2011). Yakınlmaların şiddeti trombositopeninin derinliği ile ilişkilidir. Peteşi, purpura, burun kanaması, diş eti kanaması ve menoraji gibi mukokütanoz kanamalar nispeten yaygındır, gastrointestinal kanama ve gros hematüri nadirdir (Kim ve ark 2013). Trombosit sayısı $10.000/mm^3$ 'ün altında olmadıkça, klinik olarak anlamlı spontan kanama genellikle oluşmaz. Trombosit sayısı $20.000/mm^3$ 'ün altına olan hastalarda peteşi, purpura ve ekimoz meydana gelir. Peteşiler trombosit ilişkili kanamanın karakteristik bulgularındandır (Izak and Bussel 2014).

Anti-fosfolipid antikor sendromu (AFAS); klinikte tekrarlayan arteriyal-venöz tromboz, gebelikte artmış morbidite, laboratuvar incelemelerinde antikardiyolipin antikorlar, anti beta 2 glikoprotein I antikorlar ve lupus antikoagulanını içeren anti-fosfolipid antikorların kalıcı varlığı ile karakterize otoimmün bir bozukluktur (Lim 2013). Antifosfolipid antikorlar venöz ve arteriyal tromboz ile ilişkilidir. Bu antikorların tromboza yol açma mekanizması tam anlaşılamamıştır. AFAS tanısı için klinik ve laboratuvar anormallikleri birlikte bulunmalıdır. Laboratuvar bulguları 12 hafta boyunca devam etmelidir. Sağlıklı çocuklarda da lupus antikoagulanı, geçirilmiş bir viral enfeksiyonla ilişkili olarak, geçici olarak bulunabilir (Scott and Montgomery 2011). Sistemik lupus eritematozusta ayrıca başka otoimmün bozukluklarda, otoimmün lenfoproliferatif

hastalıkta, viral enfeksiyonlardan sonra, postpartum dönemde ya da menopozda saptanabilir. Lupus antikoagulanı kanamaya eğilim ile ilişkili değildir, fakat varlığında tromboz ve tekrarlayan düşük riski artmıştır (Hiller 2007).

İzole immün trombositopenik purpurası (İTP) olan erişkin hastalarda sıklıkla anti-fosfolipid antikorlar da pozitifdir. İlk defa Harris ve arkadaşları (1985) İTP hastalarının %30'unda tanı anında anti-fosfolipid antikorların pozitif olduğunu yayınlamışlardır. Fakat farklı çalışmalarda bu pozitifliğin %75'e kadar çıkabildiği yayınlanmıştır (Diz-Küçükkaya ve ark 2001, Pierrot-Deseilligny Despujol ve ark 2008, Uthman ve ark 2008).

İTP hastalarında paradoks olarak tromboz riskinde artış vardır. Çalışmalar göstermiştir ki immün trombositopenik purpurada normal popülasyona göre arteriyal ve venöz tromboz riski artmıştır (Enger ve ark 2010, Sarpatvari ve ark 2010, Severinsen ve ark 2011, Norgaard ve ark 2012). Yapılan farklı çalışmalarda; İTP tanısı alan ve anti-fosfolipid antikor pozitifliği olan hastaların %7,3-45,6'sında tromboembolik olay meydana gelmiştir (Diz-Küçükkaya ve ark. 2001, Pierrot-Deseilligny Despujol ve ark. 2008).

Bu tez çalışmasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji bölümünde İTP tanısı alan çocuk hastalarda tanı anında ve tanıdan 12 hafta sonra antifosfolipid antikorların varlığını, antikorların İTP klinik ve laboratuvar bulgularıyla, tedaviye olan yanıtla ve hastalığın prognozuyla olan ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

Purpuralar cilt ve müköz membranlarda meydana gelen kapiller hemorajiler ile karakterize sendromlardır. Spontan peteşi ve ekimozlar yaygın olarak karşılaşılan lezyonudur. Primer hemostaz bozukluğunun göstergesidir (Hiller 2007). Purpuralar, trombosit sayısına göre trombositopenik ve trombositopenik olmayan purpuralar olmak üzere iki ana gruba ayrılır (Ağaoğlu ve ark 2010).

Normal trombosit sayısı tüm yaş gruplarında 150.000-450.000/mm³, tür(150-450x10⁹/L). Trombositler 1-3 µm boyutunda çekirdeksiz hücrelerdir. Tüm trombositlerin 2/3'ü dolaşımda, 1/3'ü dalakta bulunur. Dolaşımdaki yaşam süreleri yaklaşık 8-10 gündür. Ortalama trombosit hacmi (MPV) 8,9 ± 1,5 fl'dir. Trombositlerin ana hücreleri kemik iliğindeki megakaryoblastlardır. Kemik iliğinden üretimleri trombopoetin ile kontrol edilir.

Trombositopeni hafif (100-150.000/mm³), orta derecede (50-100.000/ mm³) ve ciddi (<50.000/ mm³) olarak tanımlanır (Stasi 2011).

Trombositopeninin üç ana nedeni vardır; kemik iliğinde trombositlerin yetersiz yapımı, trombositlerin artmış yıkımı, dalak gibi bir organda göllenerek dolaşımdan çekilmeleri (Hiller 2007, Izak and Bussel 2014) (Tablo 2.1).

Kanama bulgusu olmadan, laboratuvar sonuçlarında tesadüfen saptanmış trombositopeni, mutlaka periferik yayma ile doğrulanmalıdır. EDTA'lı tüplerde trombositlerin in vitro aglütinasyonuna bağlı psödotrombositopeni dışlanmalıdır (Hiller 2007).

Tablo 2.1. Çocuklarda trombositopeninin patofizyolojik sınıflandırılması (Bussel and Renaud 2011)

<p>I. Artmış trombosit yıkımı (Kemik iliğinde normal ya da artmış megakaryositler, megakaryositik trombositopeni)</p> <p>A. İmmun trombositopeniler</p> <p>1. İdiyopatik</p> <p>a. İmmun (idiyopatik) trombositopenik purpura</p> <p>2. Sekonder</p> <p>a. Enfeksiyonun indüklediği (örn; HIV, CMV, EBV, su çiçeği, kızamık, kızamıkçık, tifo, hepatit, parvovirüs B19; bakteriyel, tüberküloz, kabakulak, boğmaca)</p> <p>b. İlaç kullanımı ile indüklenen</p> <p>c. Transfüzyon sonrası purpura</p> <p>d. Otoimmün hemolitik anemi (Evans sendromu)</p> <p>e. Sistemik lupus eritematozus</p> <p>f. Hipertiroidizm</p> <p>g. Lenfoproliferatif hastalıklar</p> <p>3. Neonatal immün trombositopeniler</p> <p>a. Neonatal otoimmün trombositopeni</p> <p>b. Neonatal alloimmün trombositopeni</p> <p>c. Eritroblastosis fetalis – Rh uygunsuzluğu</p> <p>B. İmmün olmayan trombositopeniler</p> <p>1. Trombosit tüketimine bağlı</p> <p>a. Mikroanjyopatik hemolitik anemi: Hemolitik üremik sendrom, trombotik trombositopenik purpura</p> <p>b. Dissemine intravasküler koagülasyon</p> <p>c. Virüse bağlı hemofagositik sendrom</p> <p>d. Kasabach-Merritt sendromu (dev hemanjiyom)</p> <p>e. Siyanotik kalp hastalıkları</p> <p>2. Trombosit yıkımına bağlı</p> <p>a. İlaç kullanımı (ristotetin, protamin sülfat, bleomisin, vb.)</p> <p>b. Sol ventrikül çıkış obstrüksiyonu</p> <p>c. Enfeksiyonlar</p> <p>d. Kardiyak (prostetik kalp kapakları, intrakardiyak defektlerin tamiri, sol ventrikül çıkış obstrüksiyonu)</p> <p>e. Malign hipertansiyon</p> <p>II. Trombosit dağılım bozuklukları ya da periferde göllenme:</p> <p>A. Hipersplenizm (portal hipertansiyon, Gaucher hast., konjenital siyanotik kalp hastalıkları, neoplazi, enfeksiyonlar)</p> <p>B. Hipotermi</p>

III. Azalmış trombosit üretimi- Yetersiz trombopoez

(kemik iliğinde azalmış megakaryositler, amegakaryositik trombositopeni):

A. Hipoplazi/Megakaryositlerin baskılanması

1. İlaçlar (klorotiazid, östrojen deriveleri, etanol, tolbutamid, vb.)

2. Konstitüsyonel

- Trombositopeni-radius yokluğu/TAR sendromu
- Konjenital amegakaryositik trombositopeni
- Radio-ulnar sinostoz ile görülen amegakaryositik trombositopeni
- Trombositopeni-korpus kallozum agenezisi sendromu
- Paris-Trousseau sendromu
- Rubella sendromu
- Trizomi 13-18

3. Etkisiz trombopoez

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

4. Kontrol mekanizması bozuklukları

- Trombopoietin eksikliği
- Tidal trombosit disgenезisi
- Siklik trombositopeniler

5. Metabolik bozukluklar

- Metilmalonik asidemi
- Ketotik glisinemi
- Holokarboksilaz sentetaz eksikliği
- İsovalerik asidemi
- İdiyopatik hiperglisinemi
- Hipotiroidili annelerden doğan çocuklar

6. Herediter trombosit bozuklukları

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

7. Edinsel aplastik bozukluklar

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

B. Kemik iliğini infiltre eden durumlar

1. Benign

- Osteopetrozis
- Depo hastalıkları

2. Malign

- Primer: Lösemiler, myelofibrozis, langerhans hücre histiyositozu, histiositik meduller retikülozis)
- Sekonder: Lenfoma, nöroblastom, diğer solid tümör metastazları

IV. Psödotalrombositopeni:

A. Kan alınırken trombosit aktivasyonu

B. Megatrombositlerin sayılamaması

C. EDTA ile trombositlerin in vitro aglütinasyonu

D. Trombosit glikoprotein reseptörlerini bağlayan monoklonal antikorlar (abciximab, eptifibatid, trobifan)

2.1. İMMUN TROMBOSİTOPENİK PURPURA

2.1.1. Giriş ve tanım

İmmun trombositopenik purpura, diğer adıyla immün trombositopeni ya da idiyopatik trombositopenik purpura; mukozal kanama ve trombositopeni ile karakterize edinsel bir hastalıktır (Stasi 2011). Sağlıklı bir çocukta sıklıkla bir üst solunum yolu enfeksiyonunu takiben ortaya çıkan peteşiyal purpurik döküntü en sık başvuru şeklidir (Freedman 2003).

İTP geleneksel olarak trombosit sayısının $150.000/\text{mm}^3$ 'ün altında seyrettiği süre göz önünde bulundurularak akut ya da kronik olarak tanımlanmaktaydı (Labarque and Van Geet 2014). Akut İTP'de trombosit sayısı tanıdan sonra 6 ay içinde normale döner ve nüks görülmez. Kronik İTP'de trombosit sayısı 6 ayda normale dönmez. Kronik İTP'nin bir tipi olarak kabul edilen yineleyici tipte ise trombosit sayısı normale döndükten sonra tekrar düşüş gösterir (Ağaoğlu ve ark 2010). 2007 yılından itibaren yeni sınıflandırma kullanılmaktadır. Uluslararası çalışma grubu (IWG) tarafından önerilen yeni sınıflandırma; yeni tanı (trombosit sayısı 3 ay ve/veya daha kısa süreyle $<100.000/\text{mm}^3$), persistan (trombosit sayısı 3-12 ay süreyle $<100.000/\text{mm}^3$) ve kronik (>12 ay, trombosit sayısı $<100.000/\text{mm}^3$) tanımını önermektedir (Çelik ve ark 2013, Labarque and Van Geet 2014). (Tablo 2.2).

Bazı batı toplumlarında tamamen sağlıklı kişilerde trombosit sayısının $100.000/\text{mm}^3$ - $150.000/\text{mm}^3$ arasında saptanması nedeniyle trombosit limiti $100.000/\text{mm}^3$ olarak kabul edilmiştir (Rodeghiero ve ark 2009).

Hastalığın immün aracılıklı mekanizması nedeniyle 'immün' terimi kullanılmaya devam edilmiştir. Altta yatan başka bir hastalık olmadığını belirtmek için 'idiyopatik' yerine 'primer' terimi seçilmiştir. Altta yatan başka bir hastalık ya da ilaç kullanımı varlığı 'sekonder İTP' ya da 'sekonder immün trombositopeni' olarak adlandırılmaktadır (Rodeghiero ve ark 2009). (Tablo 2.2)

2.1.2. Epidemiyoloji

İTP insidansı çocuklarda yılda $4-5,3/100.000$ 'dir (Ağaoğlu ve ark 2010, Journeycake 2012). Çocuklarda İTP vakalarının %85-90'ı akut, kendini sınırlayan tiptedir. Çocuklarda vakaların %10-15'ini oluşturan kronik İTP'ye daha çok 10 yaşından büyük kız çocuklarında rastlanır. Hastalık 1-5 yaş aralığında pik yapar, bu yaş aralığında erkek çocuklarda daha siktir (Fogarty and Segal 2007, Ağaoğlu ve ark 2010). Mevsimsel patern gösterir, ilkbahar başlangıcında ve kış aylarında pik yapar (Bussel and Renaud 2011).

Tablo 2.2 Hastalığın önerilen tanımlamaları (Rodeghiero ve ark 2009)

Primer İTP	Primer İTP, izole trombositopeni ile karakterize oto-immun bir bozuktur. Primer İTP bir dışlama tanısıdır, trombositopeninin klinik ve laboratuvar olarak başka bir sebebi yoktur. Problem, hastanın kanama riskinde artış olmasıdır. Hastada kanama yakınması olmak zorunda değildir.
Sekonder İTP	Primer İTP dışındaki diğer immün aracılıklı trombositopeniler (lupus ilişkili İTP, HIV ilişkili İTP, ilaçla indüklenen İTP)
Hastalığın fazları:	
Yeni tanı	Tanı sonrası ilk 3 ay
Persistan	Tanı sonrası 3-12 ay. Spontan remisyon izlenmeyen ya da tedaviye tam yanıt alınamayan hastaları kapsar.
Kronik Şiddetli	12 aydan uzun süren Tanı anında tedavi gerektiren kanama semptomlarının olması, veya daha yüksek doz ya da farklı bir trombosit yükseltici ajanla tedavi

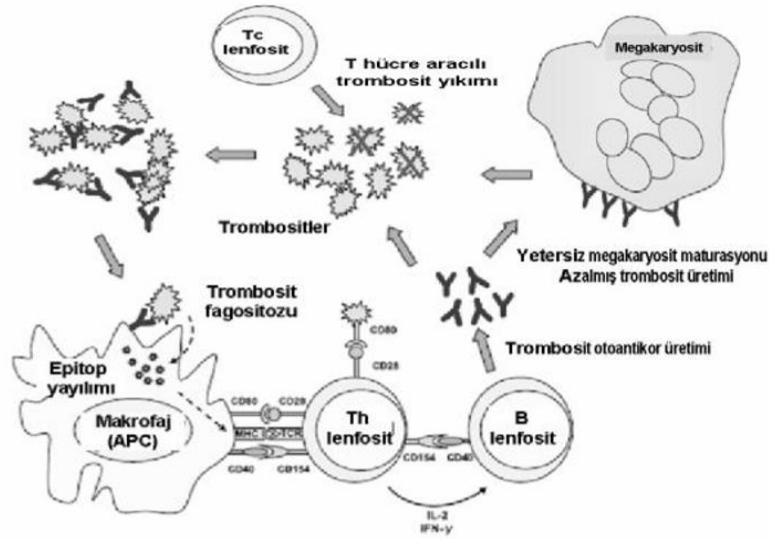
2.1.3. Tarihsel bakış

Klasik İTP ilk olarak 1735'te Alman Paul Werlhof tarafından tanımlanmıştır. Purpurik döküntüleri 'boyunda ve kollarda kısmen siyah, kısmen mor renkli lekeler' şeklinde tanımlamış ve hastalık bu tanım nedeniyle 'Werlof hastalığı' olarak anılmaya başlanmıştır. Trombositler 1874'te Kanada'lı fizikçi William Osler tarafından kanda dolaşan 'soluk taneli kitleler' olarak çizilmiş, dolaşımdan ayrıldıklarında aglütine olduklarını gözlemlemiştir. 1889'da George Hayem purpura ve trombositopeni arasındaki ilişkiyi bir hastanın trombosit sayımını yaparak göstermiştir. 1916'da Paul Kaznelson trombositlerin dalakta aşırı yıkımını göstermiştir. Uzun süredir İTP tanısı olan bir hastaya splenektomi yaptırmış, operasyon önesi $5.000/\text{mm}^3$ olan trombosit sayısı post-operatif $500.000/\text{mm}^3$ 'e yükselmiştir. 1951'de William Harrington, kendisiyle aynı kan grubuna sahip, kronik purpurası olan bir hastadan kendisine kan transfüzyonu uygulamış ve işlem öncesi $250.000/\text{mm}^3$ olan trombosit sayısının $6.000/\text{mm}^3$ 'e düştüğünü göstermiştir. Böylece trombositopenik faktör varlığını ispatlamıştır. Aynı yıl Evans bu plazma faktörünün antitrombosit antikor olduğunu saptamıştı. Bu otoantikörlerin hedefinin trombosit yüzey glikoproteinleri (Gp IIb/IIIa ve Ib/IX) olduğu belirlenmiştir. Fakat laboratuvar incelemelerinde İTP hastalarının %50'sinde bu otoantikörlerin saptanamamıştır, bu durum trombositopeniye yol açan başka mekanizmalar olabileceğini düşündürmüştür. Splenik makrofajlardaki Fc reseptörlerinin önemi 1981'de tedavide intravenöz immünoglobulin (İVİG) kullanılması ile gözlemlenmiştir. Bundan 2 yıl sonra

tedavide anti-D kullanılmıştır. Moleküler biyolojideki gelişmeler ve hedefe yönelik tedaviler ile monoklonal antikorlar ve trombopoetin reseptör agonistlerinin kullanımı denenmiştir (Anoop 2012, Stasi 2011, Freedman 2003).

2.1.4. Patofizyoloji

İTP’de görülen immün değişiklikler karmaşıktır (Tablo 2.3). Günümüzde en bilinen teori, trombositlerin Fc gama reseptör aracılıklı olarak dalak ve karaciğerde yıkılmasıdır. Bununla birlikte, yeni kanıtlara göre, immün sistemin tüm komponentlerinde immün değişiklikler oluşmakta ve tüm bunların sonucunda trombosit yaşam süresi kısaltılmakta ve trombosit üretimi inhibe olmaktadır (Johnsen 2012, Çelik ve ark 2013) (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. İmmün trombositopenik purpura patofizyolojisi

Tablo 2.3. Primer ve sekonder immün trombositopenik purpuranın immün profili (Johnsen 2012)

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

*T hücre dengesi: Th1/Th2, Treg, T17

** Mononükleer fagositler

2.1.4.1. B hücrelerinin rolü

1951'deki Harrington deneyi, plazma kaynaklı faktör tarafından oluşan trombosit yıkımının ilk kanıtıdır. İlerleyen yıllarda bu faktörün anti-trombosit antikorlar olduğu anlaşılmıştır. Bu antikorların hedefinin sıklıkla trombosit yüzeyindeki glikoprotein (Gp) IIb/IIIa ve GpIb/IX kompleksleri olduğu saptanmıştır. Daha sonra yapılan çalışmalarda İTP hastalarının plazmasında ve trombositleri üzerinde GpIb/IX, GpIa/IIb, GpV, GpIV ve diğer spesifik glikoproteinlere karşı IgG, IgA, IgM tipinde otoantikorlar saptanmıştır (Berchtold ve ark 1989a, Koerner ve ark 1989, Nielsen ve ark 2003). Genellikle hastalarda birden fazla glikoproteine karşı antikor vardır. Hastaların %50-85'inde IgG tipi otoantikorlar, %50'sinde diğer tip antikorlar tanımlanmıştır (IgA, IgM) (Koerner ve ark 1989). Fakat, İTP hastalarının %50'sinde bu antikorlar tespit edilemez (Bussel and Renaud 2011). Bu durum hastalığın fizyopatolojisinde başka mekanizmaların da olduğunu düşündürür. Retiküloendotelial sistem makrofajları ve dendritik hücreler, trombosit membran glikoproteinlerine karşı gelişmiş antikorlarla opsonize olmuş trombositleri fagosite eder. Hücre içinde parçalanan trombositlerin yüzeyinde bulunan yeni antijenik yapılar hücre yüzeyine taşınır ve buradaki MHCII reseptörleri aracılığı ile T hücrelerine sunulur. T hücreleri tarafından bu antijenik yapılara karşı otoantikor yapılması için B hücreleri uyarılır. Bu mekanizmaya 'İTP'de epitop yayılımı' denir (Cines ve ark 2009, Johnsen 2012).

İTP hastalarında oldukça düşük trombosit sayısına rağmen ciddi kanamaların sık görülmemesi, antikorların trombositlerin yıkımına neden olduğu ancak trombosit fonksiyonlarını bozmadığını düşündürmektedir. Antikorla kaplı trombositler dalağa geldiklerinde, Fc reseptör aracılığıyla mononükleer fagositler tarafından dolaşımdan uzaklaştırılır. Trombositlere karşı oluşan antikorların aynı zamanda megakaryositlerin üzerinde bulunan GpIIb/IIIa ve GpIb gibi reseptörlere bağlanarak megakaryosit üretimini azalttığı da gösterilmiştir. Bu antikorların megakaryositlerin proliferasyonunu ve maturasyonlarını bozabileceği ve erken sürede yıkılmalarına neden olabileceği düşünülmektedir (Di Paola and Buchanan 2002, Chang ve ark 2003).

2.1.4.2. Fc gama reseptörler ve retiküloendotelial sistem

Fc gama reseptörler monositik fagositer sistem hücre yüzeylerinde bulunur, antikorlara yapışır ve opsonizasyona yol açar. Fc gama reseptör sistemi aktivatör 'Fc gama RI, RII, RIII' ve inhibitör 'Fc gama RIIb' olarak ayrılmaktadır. Aktivatör reseptör Fc gamaRII ve RIIIa indirekt olarak antikor kaplı trombosit yıkımında rol almaktadır. Bazı veriler, Fc gama RIIb reseptörlerinin azalmasının İTP'de rol oynadığını göstermektedir

(Johnsen 2012). İTP’de makrofajlardaki Fc γ reseptör dengesi Fc gama reseptör aracılıklı antijen-antikor kompleksi yıkımını arttıracak şekilde değişmiştir (Wilson 2015).

2.1.4.3. Kompleman sistemi

Antikorlar; reseptör aracılıklı yıkımda görev almak dışında, kompleman sistemi üzerine de etki gösterirler. Anti-trombosit antikor kaplı hücreler kompleman aracılıklı immunité ile dolaşımdan temizlenir (Johnsen 2012).

2.1.4.4. T hücre fenotipi

Hayvan çalışmaları göstermiştir ki, immün hemostaz tip 1 (İnterferon (IFN) gama, interlökin (IL) 2, TNF alfa, TNF beta1 ilişkili) (T helper 1) ve tip 2 (IL4, IL5, IL6, IL10, IL13 ilişkili) (T hepler 2) yanıtlar arasındaki denge ile sağlanır (Semple and Freedman 1995, Johnsen 2012). Bununla birlikte insanlarda tip 1 ve tip 2 T hücre ve sitokin profili ayrımı net değildir. Tip 1 yanıtın klasik olarak hücre içi patojenlere karşı yanıtta görevli olduğu düşünülür, tip 1 yanıt genellikle pro-inflamatuvar, hücre aracılıklı, kompleman onarım fenotipini düzenler. Tip 2 yanıtın hücre dışı patojenlere karşı ve aşırı duyarlılık reaksiyonunda etkili olduğu düşünülmektedir. Bir antiinflamatuvar olayda bir grup baskın hale gelirken negatif feed back ile diğer grubun yanıtı suprese olur.

Erişkin primer kronik İTP hastaları yüksek Th1/Th2 (CD4+ helper hücreler) ve yüksek Tc1/Tc2 (CD8+ sitotoksik hücreler) oranına sahiptir. Th1/Th2 oranındaki dengesizlik hastalığın ciddiyetiyle ters orantılıdır, yani Th1/Th2 oranı arttıkça trombosit sayısı düşer (Johnsen 2012). Aynı zamanda İTP hastalarında CD4+CD25+ T reglatuvar hücre sayısı da azalmıştır, bu hücrelerin görevi T hücre yanıtını baskılamaktır. T reglatuvar hücre sayısındaki azalma hastalığın ciddiyetiyle ilişkilidir (Yehudai ve ark 2013, Rinaldi ve ark 2014).

T hücrelerin otoimmün hastalıklarda görevli bazı alt tipleri de vardır. IL-17 salgılatan T hücreleri pro-inflamatuvar sürecin bir parçasıdır. İTP’de IL-17 salgılatan T hücre altgrupları; CD4+ Th17 ve CD8+ Tc17 hücreler artmıştır (Yehudai ve ark 2013). Th22 hücreler çeşitli otoimmün hastalıklarda artmıştır. İTP’de de Th22 hücrelerinde artış izlenmiş ve bu artış Th1 ve Th17 hücrelerinin artışı ile ilişkili bulunmuştur. IL21; CD4+ T hücreler ve doğal öldürücü T hücreler tarafından üretilen ve Th17 ve B hücrelerinin up-regulasyonuna yol açan bir sitokindir. Yeni tanı, tedavi almamış, İTP hastalarında T hücrelerinde IL21 ekspresyonu artmıştır (Johnsen 2012).

Araştırmalar İTP’de tip 1 T hücre yanıtı ile artmış Th17 yanıtını destekliyor. Benzer immün düzensizlikler diğer otoimmün bozukluklarda da mevcuttur. Bu

proinflamatuar, hücre aracılıklı, kompleman onarımı aracılıklı yanıtın trombositlerin oto-antikor aracılıklı immun yıkımını provoke ettiği tahmin edilmektedir (Johnsen 2012).

İTP patogeneğinde T hücreleri önemli role sahiptir. B hücrelerinin anti-trombosit antikor üretimi antijen spesifik CD4+ T hücrelerinin yardımıyla gerçekleşmektedir (Nugent 2006, Kuwana and Ikeda 2005).

2.1.4.5. Trombositler

Trombositler de immun sistemin aktif bir parçasıdır ve kendileri immun yanıtta katkıda bulunabilirler. CXCL5, CCL5, epidermal büyüme faktörü, CD154 (diğer adıyla CD40 ligand) sitokinlerinin ekspresyonu İTP ve aplastik anemide artmıştır. Bu sitokinlerin düzeyi trombositopeninin derinliği ile ilişkili bulunmuştur. Çalışmalar göstermiştir ki, bu trombosit kaynaklı sitokinler hem Th1/Th2 dengesinde görev almakta, hem de hematopoezi etkilemektedir (Beardsley 2006, Feng ve ark 2012).

2.1.4.6. Kronik hastalık İTP ilişkisi

İTP; *Helicobacter pylori*, HIV, hepatit C gibi bazı hastalıklarla birlikte görülebilir. *H. pylori* eradikasyonu ile *H. pylori* ilişkili İTP'nin tedavi olduğu gösterilmiştir, fakat tedavi başarısı coğrafi popülasyonlar arasında farklılık gösterir. *H. pylori* Cag A antijenindeki moleküler benzerlik nedeniyle otoimmun trombosit yanıtını provoke ediyor olabilir. Ayrıca, *H. pylori* ilişkili İTP'de immun dengede sapmalar izlenmiştir. Monositlerde fagositik aktivite artmış, FcγRIIIb azalmış; opsonizasyonda akselerasyon izlenmiştir. *H. pylori* tedavisi ile normale dönmüştür (Kuwana and Ikeda 2005, Johnsen 2012).

Erişkinlerde *H. pylori* enfeksiyonu ile İTP ilişkisini bildiren çok sayıda yayın vardır (Cines ve ark 2009). Fakat çocuklarda bu enfeksiyon ile kronik İTP birlikteliğini gösteren yayın sayısı yetersizdir. Anti-HIV antikorlar trombosit yüzey glikoproteinleri ile çapraz reaksiyon gösterir. HIV anti-GpIIIa'yı provoke eder, HCV doğrudan trombositlere bağlanarak dolaşımında anti HCV antikor-antijen-trombosit kompleksi oluşturur. HCV ve HIV'de viral replikasyonun baskılanması ile trombositopeni düzelir (Neefjes ve ark 2007, Johnsen 2012).

2.1.4.7. Aşıların etkisi

Kızamık-kızamıkçık-kabakulak aşısının nadir komplikasyonlarından birinin İTP olduğu bilinmektedir. Bu çocukluk çağı hastalıklarında olduğu gibi, aşı antijenleri ile immun sistem uyarılmaktadır. Son çalışmalar, kızamık-kızamıkçık-kabakulak aşısı ile artmış İTP riski olduğunu desteklemektedir, fakat bu durum oldukça nadirdir. Araştırmacılar hepatit A, suçiçeği, büyük çocuklarda tetanoz-difteri-boğmaca aşısı ile de

artmış İTP riski belirtiyor. Bu gözlemler moleküler benzerlik teorisiyle ilişkilidir ve/veya duyarlı kişilerde özgül antijenlere maruziyet ile immun provakasyon başlamakta trombositlere karşı var olan tolerans ortadan kalkmaktadır (Cecinati ve ark 2013).

2.1.4.8. Otoimmün bozukluklar

Sistemik lupus eritematozus, antifosfolipid antikör sendromu, romatoid artrit hastalarında İTP gelişimine eğilim vardır. Bu hastalarda sekonder İTP tanısı koymak zordur, çünkü alttaki hastalığa ya da kullanılan ilaçlara bağlı olarak non-immun trombositopeni yaygındır. Birçok otoimmün hastalığın gelişim mekanizması bilinmemektedir. Bir self-antijene karşı oluşan immun disregülasyon, diğer self-antijenlere karşı var olan toleransı bozabilir. İTP’de görülen Th1/Th2 dengesinde sapma, atmış Th17 yanıtı gibi immun disregülasyon bulguları diğer otoimmün hastalıklarda da yaygındır (Furst and Emery 2014, Johnsen 2012).

2.1.4.9. Genetik yatkınlık

Kalıtımsallık nadir olmakla beraber, Fc gamma reseptörlerinde genetik polimorfizmler predispoze edici olarak tanımlanmıştır. Monozigot ikizlerde ve bazı ailelerde bildirilen İTP vakalarında otoantikör üretiminin arttığı gösterilmiştir. Belirli etnik gruplarda ise HLA (insan lökosit antijeni)-DRw2 ve DRB1 * 0410 allelleri daha sık bulunmuştur. HLA DR4 ile steroide kötü yanıt, HLA DRB1 * 0410 ile steroide iyi yanıt ve HLA DRB1 * 1501 ile splenektomiye kötü yanıt arasında ilişki bulunmuştur (Cines ve ark 2002, Johnsen 2012).

İTP’li hastalarda HLA antijenlerinden B3 ve B12 beklenenden daha fazla bulunmuştur. Bu durumun hastalık için predispozan olabileceği düşünülmektedir (Ağaoğlu ve ark 2010).

2.1.5. Klinik

Çocukluk çağında İTP’nin tipik başvurusu; sağlıklı bir çocukta aniden ortaya çıkan peteşi, purpura ve ekimoz şeklindedir. Ekimozlar en çok alt ekstremiteletin ön yüzlerinde, kostalar, skapulalar, omuzlar gibi çıkıntılı kemiklerin üzerinde görülür. Peteşiler cildin her yerinde, subkonjonktivada, ağız mukozası ve yumuşak damakta bulunabilir (Ağaoğlu ve ark 2010). Cilt altı hematomlar, müköz membraları kapsamayan peteşiler ‘kuru’ hemoraji; burun kanaması, dişeti kanaması, hematüri, menoraji ve gastrointestinal sistem kanamaları ‘ıslak’ hemoraji olarak adlandırılır (Kühne and Imbach 2013). Öyküde genellikle 1-3 hafta öncesine ait bir viral enfeksiyon vardır. Nadiren, kızamık, kızamıkçık, suçiçeği aşısı ya da başka bir canlı aşı öyküsü de olabilir. Hastaların üçte birinden azında burun kanaması ve oral mukoza kanaması görülür. Hematüri, hematokezya veya melena vakaların %10’undan

azında görülür. Adölesan kızlarda menoraji görülebilir. İTP'li çocuklarda trombosit sayısının çok düşük olmasına rağmen kanama epizodları trombosit yapım bozukluğu olan hastalara göre daha az şiddetlidir. Bu durum İTP'de artmış trombosit yapımı ve dolaşımdaki genç, büyük, hemostatik açıdan etkin trombositlerle açıklanmaktadır. Orta kulak, retina kanamaları ender olarak görülen önemli komplikasyonlardandır. İntrakraniyal kanama (İKK) İTP'nin en korkulan komplikasyonlarından biridir. Sıklığı %0,1-0,5'tir (Bolton-Maggs 2003). Hastaların büyük kısmında trombosit sayısı $10.000/\text{mm}^3$ 'ün altındadır. Genellikle yalnız hastalığın başlangıç döneminde (tanı anı ya da ilk hafta içinde) görülür. İntrakraniyal kanama geçiren İTP hastalarının %75'inden fazlası hayatta kalır, vakaların yaklaşık 1/3'nde nörolojik sekel kalır. Kafa travması, hematüri, ciddi hemoraji varlığı, arterio-venöz malformasyon ve aspirin kullanımı İKK için bilinen risk faktörleridir (Ağaoğlu ve ark 2010, Bussel and Renaud 2011, Scott and Montgomery 2011).

Trombosit sayısı $50.000/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde olan hastalar genellikle rastlantısal olarak tanı alır. Trombosit sayısı $30.000-50.000/\text{mm}^3$ olanlar minor travma ile kolay morarmadan yakınır. Trombosit sayısı $10.000-30.000/\text{mm}^3$ arasındaysa spontan peteşi ve ekimozlar görülebilir. Trombosit sayısı $10.000/\text{mm}^3$ 'ün altında olanlar iç kanama açısından risklidir (Cines ve ark 2002). İngiltere'de kanama şiddetini belirlemek için trombosit sayısına bağlı olmayan, semptom temelli bir sınıflandırma kullanılmaktadır (Ağaoğlu ve ark 2010, Scott and Montgomery 2011):

- Semptom yok.
- Hafif semptomlar: Peteşi, purpura, aralıklı burun kanaması, günlük hayatta az miktarda kısıtlanma
- Orta semptomlar: Ciddi cilt ve mukozal lezyonlar, şiddetli burun kanaması ve menoraji
- Ciddi semptomlar: Menoraji, epistaksis, melenayı içeren; hastaneye yatış ya da transfüzyon gerektiren kanama epizodları. Hayat kalitesini bozan şiddette semptomlar. (Tablo 2.4)

Hemorajik semptomlar dışında fizik muayene doğaldır. Şiddetli kanaması olan hastalar dışında solukluk görülmez. Hastaların %10'unda dalağın ucu palpe edilebilir. Splenomegali varlığı enfeksiyöz mononükleoz, SLE, hipersplenizm gibi tanıları akla getirmelidir. Tetikleyici etken bir viral enfeksiyon ise servikal lenfadenomegali palpe edilebilir (Bussel and Renaud 2011, Wilson 2015).

Çocukluk çağında İTP 2-6 yaşları arasında pik yapar. Adölesan yaş ya da infantil dönemdeki hastalarda başka immun bozukluklar ile birlikte seyretme ve kronikleşme daha

sıktır. İTP'li çocukların %90'ında trombosit sayısı 9-12 ay içinde normale döner. Tablo 2.5'te yeni tanı/kronik İTP'nin tanı özellikleri yer almaktadır (Ağaoğlu ve ark 2010, Bussel and Renaud 2011).

Hastaların %50'sinin trombosit sayısı ilk 2 ayda normale döner, ilk 3 ayda 2/3'ünün trombositopenisi düzelir. İlk 6 ay persistant trombositopeni izlenen hastaların %25'nden fazlasının trombosit sayısı sonraki 6 ay içinde normale döner (D'Orazio ve ark 2013).

İTP'de erken remisyon kriterlerinin tanımlanması zordur. Fakat tanı anında ailelere rehberlik etmek açısından önemlidir. Farklı çalışmalar bazı faktörlerin trombositopeni süresinin kısalığı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Tanı anında 10 yaşından küçük olmak, semptomlarda ani başlangıç (<2 hafta), öyküde viral enfeksiyon varlığı, çok düşük trombosit sayısı (<5.000/mm³) ve ıslak purpura varlığı erken remisyon kriterleridir (Edslev ve ark 2007). Ayrıca, erkek cinsiyet ve tanı anında IgG düzeyinin yüksek olması da iyi prognoz ile ilişkilidir. Ahmed ve arkadaşlarının (2010) çalışmasında, başvuru sırasında lökosit sayısının 6.250/mm³'nin altında olması ve mutlak lenfosit sayısının 3.050/mm³'nin altında olması persistan İTP gelişimi için önemli bir risk faktörü olarak belirtilmiştir.

Tablo 2.4. Çocuklarda kanama skoru (Kühne and Imbach 2013)

Bolton-Maggs	Buchanan ve Adix	Wentland ve ark.
Asemptomatik: Başka bir nedenle yapılan tam kan sayımında rastlantısal olarak saptanan trombositopeni	İTP'li çocuklarda hemoraji derecelendirmesi: Genel kanama şiddeti (0-5)	Prognostik bilgi veren klinik özellikler (ağırlık): Akut başlangıç(5) <10 yaş (3)
Hafif: Peteşi, purpura, aralıklı burun kanaması, günlük hayatta az miktarda kısıtlanma	Epistaksis derecesi (0-4) Ağız içi kanama derecesi (0-4)	Viral enfeksiyon öyküsü (2) Trombosit sayısı <5.000/mm ³ (1)
Orta: Mukozal lezyonlar, daha şiddetli burun kanaması ve menoraji	Cilt kanaması derecesi (0-4)	Islak purpura (1)
Ciddi: Hastaneye yatış ya da transfüzyon gerektiren kanama epizodları (epistaksis, melena ve/veya menoraji), hayat kalitesini bozan şiddette semptomlar		Erkek cinsiyet (1) Yüksek skor(10-14) düşük riskli hastaları tanımlar

Tablo 2.5. Yeni tanı ve kronik immün trombositopenik purpuranın özellikleri (Bussel and Renaud 2011)

	Yeni tanı	Kronik
Yaş	2-6 yaş arası çocuklar	Erişkin
Cinsiyet farkı	Yok	Kadın:erkek=2:1
Enfeksiyon öyküsü	%80 vakada mevcut	Nadir
Mevsimsel özellik	Bahar aylarında sık	Yok
Otoimmünite varlığı	Nadir	Yaygın
Başlangıç şekli	Akut	Sinsi
Trombosit sayısı	<20.000/mm ³	20.000-80.000/mm ³
Eosonofili/lenfositoz	Nadir	Nadir
IgG/IgA düzeyi	Normal	Düşük
Süre	2-8 hafta	>1 yıl
Prognoz	Vakaların %70-80'nde spontan remisyon	Remisyonlarla seyreden kronik trombositopeni

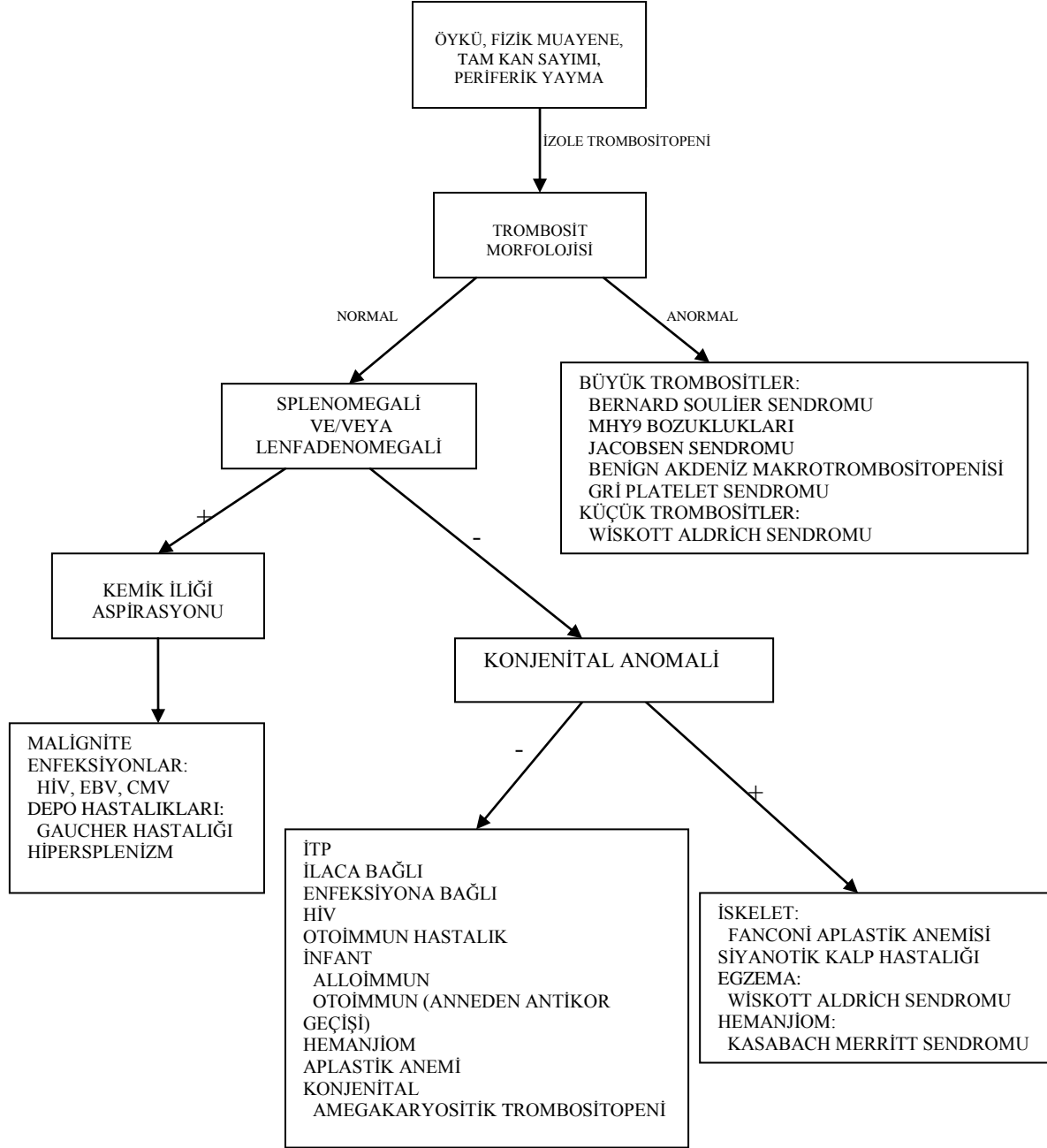
2.1.6. Tanı ve ayırıcı tanı

Çocuklarda İTP tanısı için altın standart bir test yoktur, İTP aslında bir dışlama tanısıdır. Tanıda üç kriter önemlidir:

- İzole trombositopeni dışında normal tam kan sayımı ve periferik yayma bulguları;
 - Periferik yayma incelemesinde sıklıkla büyük trombositler vardır (Çok fazla sayıda megatrombosit Bernard-Soulier, MYH9 bozukluğu gibi ayırıcı tanıları akla getirmelidir).
 - Psödotrombositopeni dışlanmalıdır.
 - Trombotik trombositopenik purpura, Evans sendromu dışlanmalıdır (Anemi, retikülositoz).
- Hepatosplenomegali, lenfadenopati, radius anomalisinin olmaması (oligodaktili, baş parmak/radius hipoplazi/aplazi)
 - Klasik İTP tedavisine (İVİG, anti-D, steroid) yanıt alınması (Bussel and Renaud 2011) (Şekil 2.2)

Hastaların %80'ninde trombosit sayısı 20.000/mm³'ün altındadır. Lökosit ve eritrosit sayısı çoğunlukla normaldir. %15 kadar hastada kanamanın şiddetine bağlı olarak anemi görülebilir. Derin anemi varlığı, eşlik eden otoimmün hemolitik anemiyi işaret edebilir (Evans sendromu gibi). Ortalama trombosit hacmi (MPV) genellikle normalin üst sınırındadır veya artmıştır. MPV düşükse başka tanıları akla getirilmelidir (Wiskott-Aldrich sendromu gibi). Retikülosit sayımı normal olmalıdır. Retikülosit sayısının artması; Evans sendromu gibi başka bir immün aracılıklı hemotolojik süreçten ya da

trombositopeninin yol açtığı fazla miktarda kanamaya bağlı kompensatuvar kemik iliği yanıtından kaynaklanabilir (D'Orazio ve ark 2013, Wilson 2015).



Şekil 2.2. İzole trombositopeni ayırıcı tanı algoritması (Hastings ve ark 2012)

İTP'den şüphelenilen her hastada periferik yayma yapılmalıdır. Periferik yaymada izole trombositopeni izlenir. Diğer serilere ait kan elemanları normaldir. Trombositler büyük ve granüllü olabilir. Lökosit ve eritrosit anormallikleri (şizositler, nukleuslu

eritrositler, n6tropeni, blast gibi) İTP tanısından uzaklaştırır ve ileri inceleme gerektirir (D'Orazio ve ark 2013).

Akut İTP'de kemik iliği incelemesinin gerekliliği tartişmalıdır. Ortak g6r6ř; y6netim şekli sadece g6zlem, tedavi İVİG ya da anti-D ile olacaksa kemik iliği aspirasyonunun gerekli olmadığı y6n6ndedir. Glukokortikoid tedavisine başlanacaksa l6semi olasılığını dışlamak i7in kemik iliği aspirasyonu yapılmalıdır (Wilson 2015). Halsizlik, uzun s6ren ateş, kemik/eklem ağrısı, a7ıklanamayan makrositoz veya n6tropenisi olan atipik vakalarda kemik iliği incelemesi yapılmalıdır (Cines ve ark 2002). Kemik iliği aspirasyonu ya da biyopsisinde normal/artmış megakaryositler izlenir. İTP i7in tanısai bir kemik iliği bulgusu yoktur (Mahabir ve ark 2013). Kemik iliği değerlendirilmesinde fibrozis, hiposell6larite, myelodisplazi ya da l6semik blast varlığı İTP tanısıyla uyumlu değildir. K676k, hipolobule megakaryositler veya megakaryositlerin olmaması yetersiz megakaryopoez ile seyreden kalıtsal bozuklukları d6ř6nd6rmelidir (Geddis and Balduini 2007). Eosonofili ve artmış eosonofil 6nc6lleri izlenebilir, prediktif değeri yoktur. Tipik İTP bulguları olan 322 hastaya doğrulama ama7lı yapılan kemik iliği incelemesinde farklı bir tanıya ulaşılmamıştır, ABD'de yapılan bir 7alışmada; 2.000 l6semi hastasının hi7birinin izole trombositopeni ile başvurmadığı yayınlanmıştır (Segel and Feig 2009, Dubansky ve ark 1989) (Tablo 2.6).

Kan grubu incelemesi hastanın anti-D (WinRho) tedavisine uygun olup olmadığını anlamak i7in yapılır. Sadece Rh pozitif hastalar anti-D tedavisi i7in uygundur (D'Orazio ve ark 2013).

Direkt Coombs testi pozitifliği eşlik eden hemolitik anemiye işaret eder. Anti-D tedavisi otoimm6n hemolitik anemi ř6phesi varsa hemolizi derinleştireceği i7in kullanılmaz (D'Orazio ve ark 2013).

Serum laktat dehidrogenaz ve 6rik asit İTP'de normaldir, birinde veya her ikisinde artış malignite ihtimalini d6ř6nd6r. Serum elektrolitleri, 6re, kreatinin İTP'de genellikle normaldir. Anormal değerler hemolitik 6remik sendromu d6ř6nd6rmelidir (D'Orazio ve ark 2013).

Antitrombosit antikorlar hastaların %60-80'inde saptanabilir, fakat tanısai ya da prognostik anlamı yoktur (Bussel and Renaud 2011, D'Orazio ve ark 2013).

Pıhtılaşma testleri; protrombin zamanı (PT), parsiyel tromboplastin zamanı (PTT), fibrinojen normaldir (Bussel and Renaud 2011).

Tablo 2.6. İmmun trombositopenik purpura tanısında temel elemanlar (Geddis and Balduini 2007)

Öykü:	
Tipik bulgular:	Trombositopeniye ait bulguların akut başlaması veya daha önce trombosit sayısının normal olması Son zamanlara geçirilmiş viral enfeksiyon veya canlı viral aşı öyküsü
Atipik bulgular:	Ateş, tekrarlayan viral enfeksiyonlar, kilo kaybı, halsizlik, kemik ve eklem ağrıları, veya döküntü (malignite, aplastik anemi, sistemik otoimmün hastalık) Trombositopeni yapabilen ilaç kullanımı. Ailede trombosit sayısı düşük olan, veya böbrek hastalığı/sağırılık/katarakt/fiziksel anormallikler/lösemi-mielodisplastik sendromu olan bireylerin varlığı (kalıtsal trombositopeniler) Egzema veya immün yetmezlik ilişkili semptomlar (Wiskott-Aldrich sendromu, HIV)
Fizik muayene:	
Tipik bulgular:	Peteşi, morarma, kanama
Atipik bulgular:	Hepatosplenomegali, lenfadenopati, solukluk, sarılık, egzema, Café au lait lekeleri, kısa boy, anormal parmaklar, anormal yüz (Fanconi anemisi) Retiküler hipopigmentasyon, tırnak anormallikleri, lökoplaki (diskeratozis konjenita) İskelet anormallikleri (Fanconi anemisi, radius yokluğu ile trombositopeni, radial-ulnar sinoztoz ile amegakaryositik trombositopeni) Kalpte üfürüm, nörolojik anormallikler, anormal yüz görünümü (Paris-Trousseau, Down, DiGeorge, Noonan sendromu)
Periferik yayma:	
Tipik bulgular:	Bazı trombositlerde büyüklük olan izole trombositopeni
Atipik bulgular:	Dev trombositler, özellikle trombositlerin >%20'sinin çaplarının >4µm, ve >%3'ünün >8µm olması (<i>MYH9</i> -ilişkili hastalık, Bernard-Soulier sendromu) Küçük trombositler (Wiskott-Aldrich sendromu, X'e bağlı trombositopeni) Soluk dev trombositler (Gri trombosit sendromu) Dev trombosit granülleri (Paris-Trousseau sendromu) Nötrofillerde Döhle benzeri cisimcikler (<i>MYH9</i> ile ilişkili hastalık) Eritrositlerde anizopoikilositoz (talasemi ile X'e bağlı trombositopeni, diseritropoetik anemi ile trombositopeni) Makrositoz veya nötropeni ile başlayan kemik iliği yetmezliği (konjenital amegakaryositik trombositopeni, Fanconi anemisi, diskeratozis konjenita)

Ayırıcı tanıda aşağıdaki trombositopeni nedenleri dışlanmalıdır (Bussel and Renaud 2011):

- Kalıtsal nedenler; aile öyküsü, iskelet anomalilerinin, kardiyak/renal/nörolojik anomalilerin varlığı
- Gebelik
- İnsan bağışıklık yetmezlik virüsü (HIV), hepatit C virus, sitomegalovirus (CMV) enfeksiyonu varlığı
- İmmün yetmezlikler (hipogamaglobulinemi; yaygın değişken immün yetmezlik)
- Lenfoproliferatif bozukluklar
- İlaç kullanımı; kinin, valpoat, heparin, östrojen deriveleri (Tablo 2.7).

Tedaviye yanıt alınamayan, persistan, kronik vakalarda ek laboratuvar incelemeleri gereklidir (Bussel and Renaud 2011, Provan ve ark 2010):

- Otoimmünite varlığı (ANA, anti-ds DNA)
- Tiroidin incelenmesi (tiroid stimulan antikor, tiroid antikoru)
- İmmünoglobulin ölçümü (IgG, M, A)
- Karaciğer fonksiyon testleri
- Polimeraz zincir reaksiyonu ile Epstein-Barr virus (EBV), CMV, parvovirus, HIV testleri
- Kemik iliği aspirasyonu veya kemik iliği biyopsisi (yukarıda bahsedilen tanı kriterlerini karşılayan izole trombositopenide gerekli değil, tedaviye yanıt alınamayan hastalarda yapılmalıdır)
- Anti-fosfolipid antikoru (vakaların %15'inde saptanır), lupus antikoagulanı (PTT uzun olan, persistan baş ağrısı ve/veya trombozu olanlarda)
- Antitrombosit antikoru (sensitivitesi ve spesifitesi yoktur, rutinde kullanılmaz)

Retrospektif çalışmalarda komplike olmayan İTP vakalarının %30'unda ANA varlığı gösterilmiştir. Bu grup hastalar ileride ortaya çıkabilecek otoimmün semptomlar açısından değerlendirilmelidir (Wilson 2015). Hepatik transaminazlar ve bilirubin komplike olmayan İTP'de normaldir. Aktif *H.pylori* enfeksiyonu ile bazı erişkin İTP vakaları ilişkili bulunmuştur. İTP'li çocuklarda *H.pylori* testi rutinde önerilmez. İTP, HIV enfeksiyonunda görülebilir. Çocuklarda rutin HIV incelemesi önerilmez. İdrar incelemesi gizli hematüriyi dışlamak için yardımcıdır. İdrarda eritrosit ya da hemoglobin pozitifliğinde SLE, Evans sendromu ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Kantitatif immün

globulin testleri; İTP yaygın değişken immün yetmezlik sendromunun bir parçası olabileceği için yapılabilir (D'Orazio ve ark 2013).

Tablo 2.7. Antikor aracılı immün trombositopeni yapabilen ilaçlar (Bussel and Renaud 2011)

Analjezik ve anti-inflamatuar ilaçlar	Asetaminofen, asetil salisilik asit, diklofenak, ibuprofen, indometasin, meklofenat, mefenamik asit, naproksen, fenilbutazon, sulfasalazin
Antibiyotikler	Antitüberküloz ilaçlar: Etambutol, izoniazid, paraaminosalisilik asit, rifampisin, streptomisin Penisilinler: Ampisilin, Metisilin, mezlosilin, piperasilin Sefalosporinler: Seftazidim, sefalotin Sülfonamidler: Sulfametoksazol Diğerleri: Amfoterisin B, siprofloksasin, klaritromisin, gentamisin, nalidiksik asit
Antikonvülzanlar, sedatif ilaçlar ve antidepresanlar	Amitriptilin, karbamazepin, diazepam, haloperidol, imipramin, lityum, mianserin, fenitoin, vaproik asit
Antihipertansifler ve kardiyak ilaçlar	Asetazolamid, amiodaron, kaptopril, metil dopa, hidroklorotiazid, klorotiazid, digoksin, digitoksin, furosemid, klortalidon, prokainamid, spiranolakton
H2 reseptör antagonistleri	Simetidin, ranitidin
Antineoplastik ilaçlar	Aktinomisin D, aminoglutetimid, tamoksifen
Diğer	Kinin, kinidin, danazol, desferrioksamin, heparin, interferon α , klorfeniramin, antazolin, klorpropamid, iyotlu kontrast ajanlar, altın tuzları, levamisol, lidokain, morfin, papaverin, tiklopidin, glibenklamid, isotretinoin, vankomisin

2.1.7. Tedavi

Çocukluk çağında İTP çoğu vakada tedavi gerektirmeyen, benign, kendini sınırlayan bir hastalıktır. Çocukluklarda ve erişkinlerde yeni tanı İTP'nin başvuru semptomları ve trombosit sayıları benzer olmakla birlikte terapötik yaklaşımlar farklılık göstermektedir. İTP çocuklarda kendini sınırlayan bir hastalık olmasına karşın

erişkinlerde komorbidite ve komedikasyon ihtimali fazladır. Medikal tedavinin hastalığın doğal seyrini değiştirdiğine dair kanıt yoktur. Tedavi endikasyonları uygulayıcılar arasında değişir. Amerikan Hematoloji Derneği'nin ortaya koyduğu uygulama rehberinin önerisi; İTP'li çocuklarda trombosit sayısı $20.000/\text{mm}^3$ 'ün altındaysa ve belirgin mukozal membran kanaması varsa veya trombosit sayısı $10.000/\text{mm}^3$ 'ün altındaysa ve purpura varsa İVİG ya da glukokortikoid ile tedavi uygulanması yönündedir (Wilson 2015) (Tablo 2.8). İngiliz Hematoloji Grubu'nun önerisi; trombosit sayısına göre değil çocuğun kliniğine göre tedavinin uygulanması yönündedir. Mukozal ya da daha şiddetli bir kanama bulgusu olmadan sadece ekimozu olan çocuklar trombosit sayısından bağımsız olarak sadece takip edilebilir. Çocuklarda hastaneye yatışı ve/veya kan transfüzyonunu gerektirecek kadar şiddetli kanama yaklaşık %3 vakada görülür. Tanı anında kanama bulgusu olmayan ya da hafif kanması olan, trombosit sayısı $20.000/\text{mm}^3$ ve üzerine olan hastalarda takip eden 4 hafta içinde şiddetli kanama oranı %0,6'dır. Tedavi tartışmasının temelinde intrakraniyal kanama riski bulunmaktadır. Oniki vaka serisini içeren, 1293 çocuğu kapsayan bir araştırmada İKK riski %0,9 olarak bulunmuştur (Wilson 2015). Diğer araştırmalar bu oranın %0,1-%0,5 olduğunu bildirmiştir (Bolton-Maggs 2003). Trombosit sayısı $20.000/\text{mm}^3$ 'nin altında olan ve kafa travması, aspirin kullanımı, arteriovenöz malformasyon gibi ek risk faktörleri olan çocuklarda İKK ihtimali artmıştır. Ancak, tek başına trombosit sayısı kanama semptomlarının şiddetini öngörmek için yetersizdir. Medikal tedavinin İKK insidansını azalttığına dair bir kanıt yoktur. Aslında retrospektif çalışmalar intrakraniyal kanamanın glukokortikoid ya da İVİG tedavisinden önce ya da tedavi sırasında meydana geldiğini göstermektedir. İTP'de İKK insidansının az olması hangi tedavinin riski azalttığına yönelik randomize kontrollü çalışmaların yapılmasını kısıtlamaktadır. Uygulanan farmakolojik tedavi ne olursa olsun aileye detaylı bilgi verilmeli ve dikkatli bir takip sağlanmalıdır. Çocuğun aktiviteleri kısıtlanmalı, aspirin kullanımından kaçınılmalıdır. Ciddi kanaması olan çocuklar hastaneye yatırılmalıdır, komplike olmayan İTP hastalarına rutin hospitalizasyon önerilmez (Kühne and Imbach 2013, Wilson 2015).

Kaznelson tarafından 1916'da splenektomi uygulanmış ve küratif tedavi ihtimali kanıtlanmıştır. Wintrobe 1950'lerde kortikosteroidleri tanıtmıştır, bu tedavi günümüzde de çocukluk çağı ve erişkinde İTP'nin ilk tedavi seçeneklerini oluşturmaktadır. 1981'de Imbach ve ark. İTP'li çocuklarda immünoglobulinin etkinliğini fark etmiştir. Kısa bir süre sonra Rhesus antikörlerinin (anti-D) tedavide etkili olduğu gösterildi (Kühne and Imbach 2013). Bununla birlikte, trombosit sayısında hızlı bir düzelme isteniyorsa ya da kanama

varsa kortikosteroidler ve immünoglobulinler İTP'nin ilk tedavi seçeneğini oluşturur. Son dekadlarda, kronik İTP tedavisinde trombopoetin reseptör agonistleri, romiplostim ve eltrombopag yüksek etkinliği ve olumlu yan etki profili ile başarıyla kullanmaya başlanmıştır.

Trombopoetin reseptör agonistleri, rituximab ve diğer immunsupresifler çocuklarda kronik semptomatik İTP'de kullanılmaktadır. Nadiren persistan İTP'de splenektomiye ertelemek amacıyla tercih edilebilirler. Splenektomi yeni tanı ve persistant İTP tanılı çocuklarda uygun bir tedavi seçeneği değildir. Ayrıca, kronik İTP tanılı çocuklar kendiliğinden iyileşebilir (Kühne and Imbach 2013).

Tablo 2.8. Amerikan Hematoloji Derneği'ne göre tedavi kararı (George ve ark 1996)

Klinik bulgu	Trombosit sayısı <math><10.000/mm^3</math>	Trombosit sayısı $10.000-20.000/mm^3$	Trombosit sayısı $20.000-50.000/mm^3$
Purpura	İVİG, steroid, ± hastaneye yatış	Steroid, ±İVİG, ± hastaneye yatış	Oral steroid, ± İVİG
Yaş purpura	İVİG, yüksek doz steroid, hastaneye yatış	İVİG, yüksek doz steroid, hastaneye yatış	Steroid, hastaneye yatış, ± İVİG
Hayatı tehdit eden kanama	Hastaneye yatırılarak tedavi (İVİG, yüksek doz steroid)	Hastaneye yatırılarak tedavi (İVİG, yüksek doz steroid)	Hastaneye yatırılarak tedavi (İVİG, yüksek doz steroid)

Kronik İTP hastalarında tedavinin asıl amacı kür sağlamak değil, kanamayı önlemektir. Akut İTP'de olduğu gibi, trombosit sayısına göre değil, semptomaya göre tedaviye karar verilir. Tedavi planlanırken, tedavinin potansiyel yan etkileri ile kanama riski dengelenmelidir. Çünkü tedavinin amacı, trombosit sayısını normal aralıkta değil güvenli aralıkta tutmaktır. Gözlemsel yaklaşım özellikle minimal semptomu olan hastalar için uygundur (Wilson 2015).

Tedavi yanıtını değerlendirmek için komplet yanıt, kısmi yanıt ve tedaviye yanıtız terimleri kullanılır (Rodeghiero ve ark 2009).

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

2.1.7.1. Gözlemsel yaklaşım

İTP'nin kendini sınırlayıcı karakterde olması ve hayatı tehdit eden kanama insidansının düşük olması bu yönetim şeklinin temel dayanağını oluşturmaktadır. Girişimsel olmayan strateji günümüzde birçok uygulama kılavuzunda yer almaktadır. Sartorius'un randomize kontrollü çalışmasında bir gruba kortikosteroid verilirken diğer gruba plasebo uygulanmıştır. Kortikosteroid alan grupta trombosit sayısında hızlı bir artış izlenmiştir. Yazarlar ciddi trombsitopenisi olan çocuklarda kortikosteroid kullanılması konusunda görüş birliğine ulaşmışlardır. Plasebo grubunda da trombosit sayısı yükselmiştir. Ancak, gözlemsel strateji hakkında az sayıda kanıta dayalı yayın mevcuttur. Ciddi trombositopenisi olan hastalar aspirin ve non-steroid antiinflamatuvarlar gibi trombosit fonksiyonlarını inhibe eden ilaçları kullanmamalıdır ve kafa travmasından kaçınılmalıdır (Ambruso ve ark 2005, Kühne and Imbach 2013, Sartorius 1984).

Kanama semptomu olarak sadece purpurası olan bir çocukta medikal tedavi gerekli olmayabilir. Trombosit sayısı $20.000/mm^3$ 'ün üzerinde olan ve minor purpurası olan hastalar için medikal tedaviye gerek olmadığı yönünde bir uzlaşma vardır (Wilson 2015).

Kanama skoru kullanıldığında, hafif kanama semptomları olan çocuklarda gözlemsel yaklaşım kullanılabilir. Ailelerin kaygıları hastalığın doğal seyri anlatılarak giderilebilir. Ailelere genel önleyici tedbirler ve düzenli klinik ve laboratuvar takip gerekliliği de anlatılmalıdır. Klinik olarak stabil bir çocukta 1-2 haftadan daha sık tam kan sayımı yapılmasına gerek yoktur. Okul ya da işten ayrılmaya gerek yoktur. Baş ya da karın yaralanmasına yol açabilecek temas sporlarından kaçınılmalıdır (Hastings ve ark 2012).

2.1.7.2. Glukokortikoidler

Randomize kontrollü çalışmalar, prednizolon tedavisinin plaseboya göre trombosit sayısını daha hızlı normale yükselttiğini göstermiştir (Wilson 2015).

Steroidin etki mekanizmaları:

- Antikor kaplı trombositlerin fagositozunu inhibe ederek trombosit yaşam süresini uzatmak,
- B lenfositlerin anti-trombosit antikor yapımını inhibe etmek,
- Trombosit üretimini arttırmak,
- Mikrovasküler endotelial stabiliteyi artırarak kanamayı azaltmak (Bussel and Renaud 2011, Wilson 2015).

Prednizolon tedavisinde çeşitli dozlar kullanılmaktadır. Geleneksel glukokortikoid tedavi yaklaşımı, 2 mg/kg/gün prednizolon (max: 60-80 mg/gün) yaklaşık 21 gün süreyle kullanılması şeklindedir (Wilson 2015). Yapılan bir çalışmada; 3 hafta süreyle 2

mg/kg/gün prednizolon kullanan çocukların %90'ında 10 gün içinde trombosit sayısı 30.000'nin üzerine çıkmıştır. Plasebo alan grupta ise bu oran %45 olarak bulundu. Başka bir çalışmada, prednisolon tedavisi 2 mg/kg/gün 14 gün uygulanmış, daha sonra doz azaltılarak 21 günde kesilmiştir. Tedavinin yedinci gününde plasebo grubuna göre tedavi grubunda daha yüksek trombosit sayısı, daha düşük kanama skoru kaydedilmiştir (Labarque and Van Geet 2014). Başka bir seçenek ise 4 mg/kg/gün, 7 gün süreyle başlamak, dozu azaltarak 21 güne tamamlamak şeklindedir. Bu yöntemin de etkinliği benzer olmakla birlikte daha az yan etki görülür. Dört gün süreyle, 4 mg/kg/gün oral prednizolon kullanımı da etkin bir tedavi şeklidir ve azaltılarak kesilmesine gerek yoktur. Başka bir alternatif megadoz pulse tedavidir. 30 mg/kg/gün, metilprednizolon 3 gün süreyle kullanılır (Wilson 2015). 30 mg/kg metilprednizolon 50-100 ml serum fizyolojik içinde intravenöz 30 dakikada verilir. Megadoz hastaların %90'ında trombosit sayısı 72 saat içinde $20.000/mm^3$ 'ün üzerine çıkar. Oral metilprednizolon tedavisi 30 mg/kg/gün 3 gün, devamında 20 mg/kg/gün dört gün süreyle uygulandığında, hastaların %80'inde 72 saat içinde trombosit sayısı $50.000/mm^3$ 'nin üzerine çıkar. Kortikosteroid tedavisinde doz rejimlerinin birbirlerine üstünlüğü yoktur. Fakat yan etkileri dolayısıyla uzun dönem kortikosteroid kullanımından kaçınılmalıdır (Labarque and Van Geet 2014, Özsoylu ve ark 1993).

Glukokortikoid tedavisinin cushingoid yüz, kilo artışı, sıvı retansiyonu, akne, ruh halinde değişiklikler, hiperglisemi, hipertansiyon, psödotümör serebri, katarakt, büyüme geriliği, avasküler nekroz ve osteoporoz gibi yan etkileri kronik ya da tekrarlayan tedavilerde görülebilir (Hastings ve ark 2012). Carcao ve arkadaşlarının çalışmasında, 4 gün süreyle 4 mg/kg/gün oral prednizolon tedavisi ciddi yan etki olmadan etkili bulunmuştur. Hastaların %83'ünde 48 saat içinde trombosit sayısı hızla $20.000/mm^3$ 'ün üzerine yükselmiş ve az sayıda yan etki tespit edilmiştir (Labarque and Van Geet 2014). Uzun süre steroid kullanımı önerilmez. Uzun süre steroid kullanımı trombosit üretimini baskılar (Tablo 2.9).

Bazı hastalarda tedavi sonrası trombositopeni tekrarlayabilir ve yeniden tedavi ihtiyacı oluşabilir. Relapsta gözlem ve aktivite kısıtlanması yeterli olabilir ya da aralıklı İVİG ve/veya pulse steroid kullanılabilir. Dirençli trombositopenisi olan hastalarda dexametazon da kullanılabilir (Hastings ve ark 2012). Dexametazon 40 mg/kg/gün ($24 mg/m^2$), oral olarak, dört gün süreyle, 14 günde bir üç siklus şeklinde kullanıldığında %85 vakada yanıt alınır (Bussel and Renaud 2011).

Tablo 2.9. İmmun trombositopenik purpurada kortikosteroid kullanımının olumlu ve olumsuz etkileri (Ağaoğlu ve ark 2010)

Olumlu etkiler:	Kapiller endotelin geçirgenliğini azaltır. Kanama zamanının kısalmasını hızlandırır. Kanama belirtilerinin daha erken kaybolmasını sağlar. Serebral kanama görülmez. Antikorla kaplanmış trombositlerin RES’de fagositozunu engelleyerek trombosit yaşam süresini uzatır. Antijen-antikor birleşimini yavaşlatır. Antitrombosit antikor yapımını azaltır.
Olumsuz etkiler:	Serebral kanamaları her zaman önlemez. Uzun süreli kullanımda yan etkiler kaçınılmaz olur. Trombositopeninin altta yatan nedeni maskelenebilir.

2.1.7.3. İntravenöz immünoglobulin G (İVİG)

İTP tanılı çocuklarda İVİG ile trombositopeninin düzelttiği ilk olarak Imbach ve arkadaşları (1981) tarafından yayınlamıştır. İVİG retiküloendotelial sistem makrofajlarındaki Fc reseptörlerini bloke eder ve antikor kaplı trombositlerin yıkımını inhibe eder. Fc reseptör ekspresyonunu veya affinitesini düzenler. Sitokinler üzerindeki etkisi terapötik etkisinde önemlidir. Monositlerden proinflamatuvar sitokin salınımını azaltır. Treg hücrelerin sayı ve fonksiyonunu değiştirerek hücrel immunitiyi etkiler. Samuelson ve arkadaşları İVİG alan farelerde 4 saat içinde monositlerden FcγRIIB ekspresyonunda artış olduğunu göstermişlerdir. FcγRIIB üzerinden nasıl etki gösterdiği net değildir. Komplemanın trombositlere bağlanmasını inhibe eder. İVİG anti-idiotipik antikorlar içerir (Stasi ve ark 2008, Labarque and Van Geet 2014, Wilson 2015). İVİG tedavisinin uzun dönem etkileri anti-idiotipik antikorlar ile ilişkilendirilmiştir. Kronik İTP tanılı çocuk ve erişkinlerin %70-80’inde GpIIb-IIIa ve GpIb-IX’a karşı antikorlar bulunur. İVİG anti-GpIIb-IIIa otoantikorlarına karşı anti-idiotipik antikorlar içerir. Bu anti-idiotipik antikorlar, otoantikorların trombosit yüzeyindeki GpIIb-IIIa’ya bağlanmasını inhibe eder (Berchtold ve ark 1989b, Imbach 2006).

Geleneksel İVİG tedavi dozu, 2 gr/kg, 2-5 güne bölünerek verilmesi şeklindedir. Ancak birçok çalışma düşük dozların da etkin olduğunu bildirmektedir. Yapılan bir randomize klinik çalışmada; 0,8 gr/kg İVİG alan çocuklarda, 2 gün içinde 2 gr/kg İVİG alanlarla eş değer hızda yanıt izlendi. Son çalışmalar, daha düşük doz (250 mg/kg/gün, 2 gün) İVİG tedavisinin de olumlu sonuçları olduğunu gösterdi (Imbach 2006, Wilson 2015)

(Tablo 2.10). İVİG tedavisi alan çocuklarda (trombosit sayısı $<20.000/\text{mm}^3$), kortikosteroid tedavisi alanlara göre trombosit sayısında daha hızlı ve daha fazla artış olmaktadır (Tablo 2.11) (Imbach 2006). Beck tarafından yapılan bir meta-analiz göstermiştir ki; İVİG alan çocukların trombosit sayıları $20.000/\text{mm}^3$ 'ün üstüne steroid alanlara göre daha çabuk yükselmiştir. Bu sonuç tedavi dozundan ve süresinden bağımsızdır. Tamminga ve arkadaşları başlangıçta İVİG ile tedavi edilen hastalarda (İVİG almayanlarla karşılaştırıldığında) altı ay süreyle trombosit sayısının normal değerlerde olduğunu göstermişlerdir. Ancak bu bulgu prospektif çalışmalarla doğrulanmamıştır (Labarque and Van Geet 2014).

Tablo 2.10. İmmun trombositopenik purpurada standart tedavi modaliteleri (Imbach 2006)

İntravenöz immüoglobulin (İVİG):	
Başlangıç tedavisi	0,8 gr/kg, tek doz İlk infüzyondan 72 saat sonra hastanın trombosit sayısı $<30.000/\text{mm}^3$ ise aynı doz tekrarlanır
Acil kanama	0,8 gr/kg, 1-2 defa, kortikosteroid ve trombosit transfüzyonu ile birlikte
Kronik İTP	0,4gr/kg, 2-8 haftada bir
Kortikosteroidler:	
Prednizon	4 mg/kg/gün, oral ya da intravenöz, 7 gün; sonra 7 gün içinde azaltılır
Acil kanama	Metilprednizolon 8-12 mg/kg, İV, ya da dexametazon 0,5-1 mg/kg, İV ya da oral, İVİG ya da trombosit transfüzyonu ile birlikte
Anti-D (anti-Rh)	50 $\mu\text{g}/\text{kg}$, İV

Tablo 2.11. Farklı tedavi rejimlerinde trombosit sayısının $20.000/\text{mm}^3$ 'ün üzerine yükselme hızları (Imbach 2006)

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

İki yaşından küçük çocukların tedavisinde steroid yerine İVİG tercih edilir, çünkü bu yaş grubunun steroidde yanıt oranı düşüktür. Retrospektif bir çalışmada İVİG alanlarda kronik hastalık oranının steroid alanlara göre daha düşük olduğu yayınlanmıştır (Bussel and Renaud 2011). Tekrarlayan İVİG tedavisi ile trombosit sayısı 20.000-30.000/mm³'ün üstünde tutulabilir ve bu da splenektomiye önlemek için yararlıdır (George ve ark 1996). Kortikosteroidlere alternatif bir tedavi olarak İVİG daha pahalıdır ve önemli yan etkileri vardır (Bussel and Renaud 2011). Akut ve kronik İTP tedavisinde İVİG kullanımının mortalite ve morbiditeyi azalttığına dair kanıt yoktur (George ve ark 1996).

İVİG yan etkileri;

- Baş ağrısı: İVİG infüzyonu sonrası hastaların %50'sinden fazlasında görülür. Geçici bir yan etkidir, bazen şiddetli olabilir (ciddi vakalarda yüksek doz steroid; 0,15-0,3 mg/kg, intravenöz dexametazon uygulanabilir). İTP'de şiddetli baş ağrısı intrakranyal kanamada da görülür, klinik endikasyon varsa bilgisayarlı tomografi görüntüleme yapılabilir.
- Ateş ve titreme: %1-3 sıklıkla görülür. Profilaktik asetaminofen (10-15 mg/kg, 4 saat arayla, gereğinde) ve difenhidramin (1 mg/kg, 6-8 saat arayla, gereğinde) kullanımı insidansını ve şiddetini azaltabilir.
- Direkt antiglobulin testi pozitif hemolitik anemi; İVİG içerisinde bulunan kan grubu antikoru nedeniyle (anti-A, anti-B, anti-D)
- Anaflaksi: Birçok İVİG preparatı düşük miktarda IgA ve IgE içerebilir. Total IgA eksikliği olanlarda var olan antikoru ile düşük miktardaki IgA reaksiyon gösterir.
- Aseptik menenjit: İVİG tedavisi (2 g/kg) alanların yaklaşık %10'nunda aseptik menenjit izlenmiştir. Hastalarda şiddetli, uzun süren baş ağrısı, fotofobi görülür. Hastaları, aileleri ve klinisyenleri endişelendiren bu semptomlar; ek tanısal incelemelere (bilgisayarlı tomografi gibi) ya da hastanede kalış süresinin uzamasına yol açar.
- Akut böbrek yetmezliği
- Akciğer yetmezliği
- Tromboz
- Viral transmisyon (Geçmişte hepatit C geçişi bildirilmiştir) (Bussel and Renaud 2011, Wilson 2015). (Tablo 2.12)

İVİG sonrası hafif ya da orta şiddette nötropeni görülebilir, genellikle 48 saat içinde düzelir ve kemik iliği aspirasyonu incelemesi gerektirmez (Nugent 2006).

Tablo 2.12. Çocuklarda immün trombositopenik purpura tedavi rejimlerinin karşılaştırması (Nugent 2006)

Tedavi yanıtı:	Prednizon	İVİG	Anti-D
48 saat içinde trombosit sayısının 20.000/mm ³ 'ün üstüne çıkma oranı	Hastaların %60-70'i	Hastaların %70-80'i	Hastaların %77'si
Yaygın yan etkiler	Kilo artışı, irritabilite, hipertansiyon, mide ağrısı, hiperglisemi	Post-infüzyonal baş ağrısı, allerjik reaksiyonlar, ateş, titreme	Hemoliz, titreme, ateş, baş ağrısı
Nadir görülen ciddi yan etkiler	Gastrik ülser, reflü, kanama, hipertansiyona bağlı İKK	Anaflaksi, aseptik menenjit, böbrek yetmezliği	Bel ağrısı, myalji ile masif hemoliz, anemi
Başlangıçtaki tedavi yanıtının devam ettiği süre	İlacın azaltılmaya başlamasından itibaren 30 gün	21-72 gün (trombosit sayısı >20.000/mm ³)	21-48 gün

2.1.7.4. Anti-D

Anti-D plazma kaynaklı bir immünoglobulin preparatıdır. Yüksek titrede anti-Rh(D) antikoru olan donörlerden hazırlanır. Anti-D, İTP hastalarında trombosit sayısında artış ile birlikte hafif/orta şiddette bir anemiye yol açar. Kronik İTP tedavisindeki rolü iyi bilinmektedir. Anti-D yalnızca Rh-pozitif hastalarda kullanılabilir (Wilson 2015). Anti-D, eritrositler üzerinde exprese olan, Rhesus D antijene bağlanarak çalışır. Anti-D kaplı eritrositler ile anti-trombosit antikor kaplı trombositler retiküloendotelial sistemin Fc reseptörlerine bağlanmak için yarışır. Böylece trombosit klirensi yavaşlar (Bussel and Renaud 2011). Splenektomili hastalar anti-D tedavisine daha az yanıt verir (Wilson 2015).

Önerilen tedavi dozu 50-75 µg/kg, kısa sürede intravenöz infüzyon ya da subkutan enjeksiyon şeklindedir (Despotovic ve ark 2012). Çalışmalar anti-D tedavisinin Rh pozitif çocukların %80'ninde trombosit sayısını yükselttiğini göstermiştir. Hastaların %70'nde bir gün içinde yanıt alınır (Bussel and Renaud 2011). Anti-D'nin terapötik etkisi 1-5 hafta kadar devam etmektedir (Imbach 2006, Wilson 2015). İVİG tedavisine göre daha ucuzdur ve daha kısa sürede uygulanır (Wilson 2015).

Baş ağrısı, bulantı, titreme, baş dönmesi ve ateş infüzyonların %3'ünde görülür. Anti-D Rh pozitif eritrositlere bağlandığı için hemoliz tedavinin kaçınılmaz yan etkisidir. Hemoglobin düzeyi ortalama 0,5-2 g/dl düşer (Despotovic ve ark 2012). Müdahale gerektiren hemoliz nadirdir. İntravasküler hemoliz insidansı %0,1-%1,5'tir. Bazı hastalarda neden ciddi intravasküler hemoliz görüldüğü bilinmemektedir. Anti-D'nin subkutan olarak yapılması daha az oranda ciddi intravasküler hemoliz ile ilişkilidir (Bussel and Renaud 2011, Çelik ve ark 2013, Wilson 2015). Bazı vakalarda diffüz intravasküler koagülasyon ve böbrek yetmezliği bildirilmiştir (Gaines 2005, Çelik ve ark 2013, Cooper 2014).

2.1.7.5. Splenektomi

Splenektomi medikal tedaviye yanıtız akut hayatı tehdit eden kanaması olan ciddi İTP'de ve/veya kanaması olan ve medikal tedaviye yanıtız kronik İTP'de endikedir. Splenektomi ile hastaların üçte ikisinin trombosit sayısı düzelir (Bussel and Renaud 2011). Amerikan Hematoloji Topluluğu uygulama kılavuzları; en az bir yıldır devam eden ve kanama semptomları olan ve trombosit sayısı $10.000/\text{mm}^3$ 'nin altında olan (3-12 yaş) ya da trombosit sayısı $10.000-30.000/\text{mm}^3$ arası (8-12 yaş) İTP hastalarında splenektomiyi önermektedir. İngiltere'deki uygulama kılavuzları da benzer şekildedir (Wilson 2015). Dalak çoğu hastada trombosit yıkımı ve oto-antikör üretiminden sorumlu ana yer olduğu için splenektomi tedavisi etkindir (Hiller 2007). Hastaların %85'inde trombosit sayısı hızla düzelir ve yaklaşık %70'inde takip eden 5 yıl boyunca bu sayı korunur. Onaltı vaka serisini kapsayan, toplamda 271 splenektomi yapılan kronik İTP tanılı çocuğu inceleyen bir çalışmada komplet remisyon oranı %72 olarak yayınlanmıştır. Fakat vakaların splenektomiye yanıtı öngörmek mümkün değildir. Relaps çoğunlukla splenektomiden sonraki ilk iki yıl içinde görülür. Trombositopeni sebat ediyorsa aksesuar dalak düşünölmelidir. Persistan trombositopenisi olan hastaların %40'nda aksesuar dalak vardır. Tc 99m sülfür kolloid taraması ile görüntölenebilir. Aksesuar dalak yoksa rituximab ve TPO reseptör agonistleri gibi alternatif tedaviler düşünölmelidir (Journeycake 2012, Wilson 2015).

Laparoskopik splenektomi; işlem sonrası daha az ağrı, daha kısa hastanede kalış süresi, daha küçük insizyon, gastro-intestinal fonksiyonların erken düzelmesi, normal akitivitelerin daha hızlı yeniden başlaması nedeniyle açık ameliyata tercih edilir. Yeterli hemostazı sağlamak için, trombosit sayısı operasyondan önce glukokortikoid, İVİG ya da anti-D ile yükseltilebilir. Profilaktik trombosit transfüzyonu yapılmaz, operasyon sırasında kanama olması halinde önerilir (Journeycake 2012, Wilson 2015).

Splenektomi sonrası en önemli risk kapsüllü organizmaların etken olduğu fatal sepsistir. Sepsis riskini azaltmak için hastalara splenektomiden en az iki hafta önce pnömokok, *Haemophilus influenza* tip b ve meningokok aşılı yapılmalı ve 5 yılda bir tekrarlanmalıdır. Ayrıca, 5 yaşından küçük splenektomili hastalar için penisilin profilaksisi endikasyonu vardır (Ambruso ve ark 2005, Journeycake 2012, Wilson 2015).

Uzun dönemdeki sepsis riskine ek olarak, splenektomili hastalar geç trombotik olaylar açısından izlenmelidir. İTP nedeniyle splenektomi yapılan hastaların venöz tromboz, ateroskleroz ve pulmoner hipertansiyon oranı bilinmemektedir. Herediter sferositoz, talasemi gibi hematolojik hastalıklar nedeniyle splenektomi yapılanlarda bu komplikasyonlar tanımlanmıştır (Journeycake 2012, Cooper 2014).

2.1.7.6. Rituximab

Rituximab B hücre yüzeyindeki transmembran CD20 antijenine bağlanan şimerik bir insan-fare monoklonal antikorudur. B hücre kaynaklı non-Hodgkin lenfoma tedavisinde kullanım izni vardır (Bussel and Renaud 2011). Pre-B ve B hücrelerinin hızla tüketimine yol açar ve bu etki 6-12 ay devam eder. Pre-B hücreler T hücrelere antijen sunumunda görevlidir ve bu etkileşimin bozulması oto-immun yanıtı azaltabilir (Wilson 2015). Ayrıca, rituximab'ın Treg hücre sayısını arttırdığı ve GPIIb/IIIa'ya karşı oluşan otoreaktif Th1 hücre aktivasyonunu önlediği gösterilmiştir (Journeycake 2012).

Kronik İTP'de dört dozluk rituximab uygulamasının başlangıç yanıt oranı %30-50'dir. Kronik ciddi İTP'de uzun dönem yanıt %31-37'dir (Bussel and Renaud 2011). İTP'de %60 başlangıç yanıt oranı izlenir. Yanıt alınan çocukların yaklaşık %60'nda trombosit sayısı bir yıl boyunca $50.000/\text{mm}^3$ 'ün üstündedir ve %80 ihtimalle bu yanıt iki yıl sürer. Çocukların ortalama %26'sında beş yıl süren bir yanıt izlenir (Journeycake 2012). Rituximab yanıtı, hemen (bir hafta içinde) ya da gecikmiş olarak (üçüncü ayda) görülebilir (Wilson 2015). Patel ve arkadaşları (2012) yaş, cinsiyet, İTP süresi ve önceki tedavi yanıtının rituximaba olan yanıtı belirlemediğini saptamıştır. Splenektomi öyküsü de yanıt oranını etkilememektedir. Diğer tedavilere kısmi yanıt veren çocuklarda, komplet yanıt alınanlara göre rituximab ile daha sık relaps oluşmaktadır. Grace ve arkadaşları (2012) tarafından yapılan çok değişkenli analizde; kortikosteroid tedavisine yanıt verenlerin ve sekonder İTP öyküsü olanların rituximab tedavisine daha iyi yanıt verdiği yayınlanmıştır. Araştırmacıların teorisi; rituximab ve glukokortikoidlerin B ve T hücrelerini birlikte etkileyerek immun sistemde benzer bir etki oluşturdukları yönündedir.

Rituximab standart tedavisi; $375 \text{ mg}/\text{m}^2$, İV, haftalık dozun dört hafta süreyle uygulanması şeklindedir. Bazı çalışmalarda daha düşük dozlarda da aynı etkinin görüldüğü

yayınlanmıştır. Optimal doz henüz tespit edilmemiştir (Nugent 2006, Bussel and Renaud 2011, Journeycake 2012).

Rituximab yan etkileri:

- Ateş ve titreme: İlk infüzyonda yaygındır
- Serum hastalığı: Kronik İTP tanılı çocuklarda %5-10 sıklıkla görülür
- Baş ağrısı, mide bulantısı ve kusma
- Hipotansiyon (nadir)
- Taşikardi
- Mukokutanöz reaksiyonlar: İlk infüzyon sırasında ürtiker, Stevens-Johnson sendromu, likenoid dermatit, vezikülobulbar dermatit, toksik epidermal nekroliz
- Şiddetli ve uzun süreyle periferik B hücrelerin azalması (Hepatit B reaktivasyonu görülebilir, hepatit B taşıyıcılarına rituximab tedavisi verilmemelidir)
- Progresif multifokal lökoensefalopati: İTP’de tek vakada bildirilmiştir (Bussel and Renaud 2011, Journeycake 2012).

Özellikle tekrarlayan tedavilerde hipogamaglobulinemiden endişe duyulur. Hipogamaglobulinemi riski nedeniyle; rituximab infüzyonu öncesinde ve infüzyondan sonra yıllık olarak immünoglobulin düzeylerinin kontrol edilmesi önerilmektedir. İmmünoglobulin düzeyleri düşükse İVİG verilebilir (Patel ve ark 2012).

2.1.7.7: Trombopoetik ajanlar

İTP’de trombosit üretimi artmış trombosit yıkımını dengelemeye yeterli değildir. Kronik İTP tedavisinde iki yeni ilaç trombopoezi uyararak etki gösterir (Wilson 2015). İki sentetik TPO molekülü erişkinlerde kronik İTP’de kullanım iznine sahiptir. Romiplostim; trombopoezi uyarıcı bir proteindir, haftalık olarak subkutan uygulanır. Eltrombopag, oral olarak kullanılan, TPO reseptör agonistidir (Labarque and Van Geet 2014). Romiplostim 1–10 µg/kg/hafta dozda subkutan uygulanır. Eltrombopag tedavisinin belirlenmiş bir pediatrik dozu yoktur, erişkinde 25-75 mg/gün, 25-50 mg tabletler şeklinde oral olarak kullanılır (Cines and Bussel 2005, Bussel and Renaud 2011). Çocuklarda çalışmalar kısıtlıdır ve hala çalışmalar devam etmektedir. Romiplostim ile yapılan iki randomize kontrollü çalışmada, çocukların %80’nden fazlasında trombosit sayısının 50.000/mm³’ün üzerine yükseldiği yayınlanmıştır (Journeycake 2012, Labarque and Van Geet 2014). Romiplostim ve eltrombopag kullanan hastaların beş yıllık verileri toplandığında, TPO agonistlerinin toleransının iyi olduğu ve kurtarma tedavisi ve immunsupresyon ihtiyacının

azaldığı görülmüştür. Uygulama sırasında yan etkiler; romiplostim ile baş ağrısı, nazofarenjit ve bitkinlik; eltrombopag ile mide bulantısı ve kusmadır (Stasi 2012).

Uzun dönem kullanımlarında en büyük endişe trombozudur. Trombosit sayısının artışı ile tromboz arasında bir korelasyon görülmemektedir, fakat riski en aza indirmek için hedef trombosit sayısının 50.000-100.000/mm³ aralığında tutulması önerilmektedir. Megakaryositlerin TPO reseptör agonistleri ile uzun süre uyarılmaları sonrası myelofibrosis formasyonundan endişelenilmektedir. Eltrombopag kullanımında karaciğer toksisitesi açısından endişe duyulur. Karaciğer testlerinde geçici olarak anormal sonuçlar izlenebilir. Karaciğer yetmezliğinde doz azaltılması gereklidir. Ayrıca bu ajanlar, başlangıç tedavisinde İVİG ve kortikosteroidlerin yerini ya da kurtarma ilaçlarının yerini alamazlar, çünkü bu ajanlar ile tedavi yanıtı ortalama 2 hafta içinde oluşmaktadır (Gernsheimer 2008, Bussel and Renaud 2011, Journeycake 2012, Stasi 2012, Cooper 2014) (Şekil 2.3).

2.1.7.8. Plazmaferez

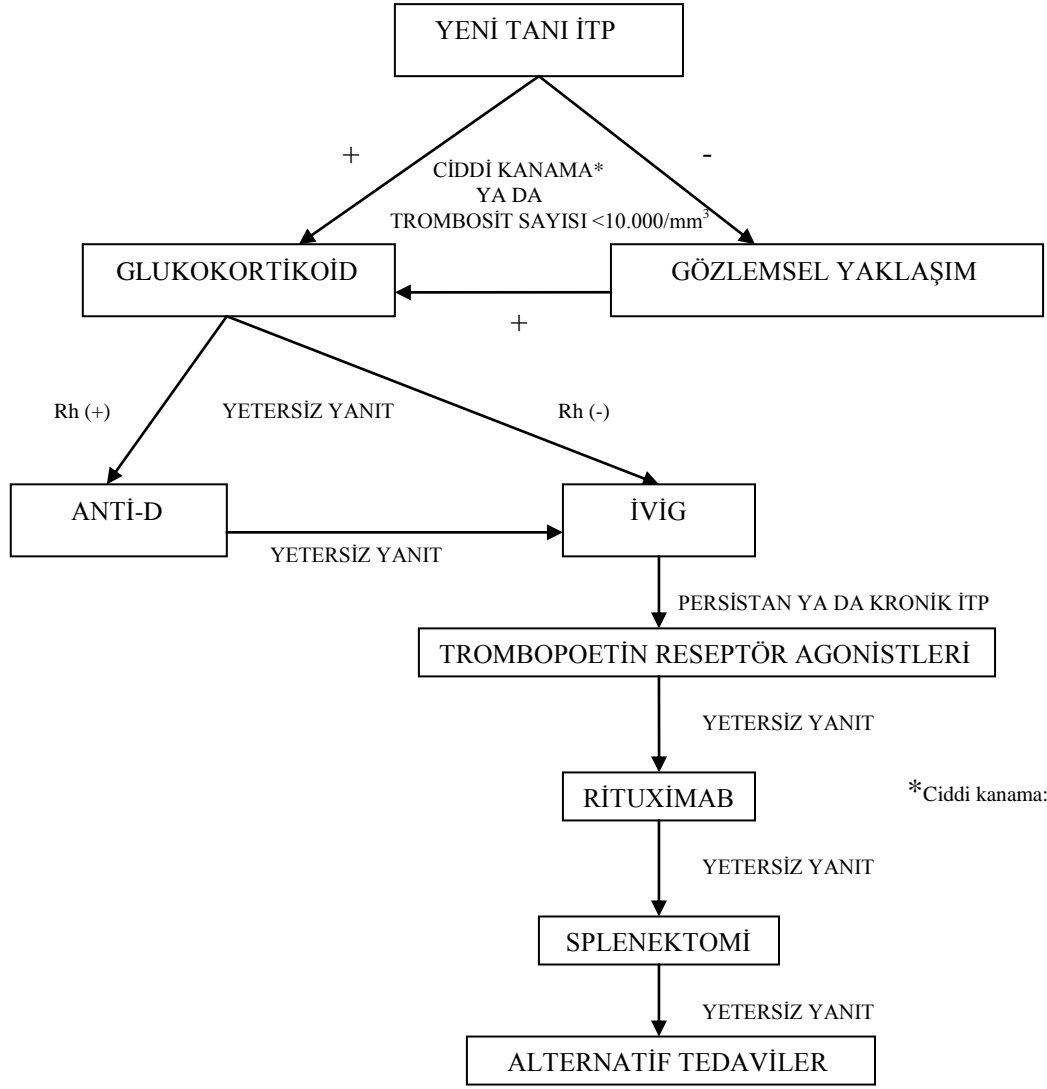
Plazmaferez önceden sentezlenmiş trombosit antikorları uzaklaştırır. Nadir olarak diğer terapilerin etkinliğini hızlandırmak için yararlı olabilir (Bussel and Renaud 2011). Kronik İTP'de %20-30 vakada geçici bit yanıt izlenir (Imbach 2006).

2.1.7.9. Trombosit transfüzyonu

İntrakranyal kanama, iç kanama ve acil cerrahi gibi nadir durumlarda trombosit transfüzyonuna ihtiyaç duyulur. Trombosit yaşam süresi kısadır, fakat hemostatik aktivite sağlar (Bussel and Renaud 2011).

2.1.7.10. Danazol

Androjenik steroid danazol trombositoz yan etkisi nedeniyle İTP tedavisinde kullanılır. Önerilen tedavi dozu 100-150 mg/m²/doz, oral, 3 doz şeklindedir (Imbach 2006). Tedaviye yanıt genellikle 2 aylık kullanımdan sonra izlenir, trombosit sayısını korumak için tedaviye devam edilmelidir. Danazol özellikle kontrol edilemeyen menoraji semptomu olan geç adölesan ya da erişkinlerde yararlı olabilir. Akne, sıvı retansiyonu, hirsutizm, baş ağrısı, mide bulantısı, oligo/amenore yan etkileridir (Wilson 2015).



*Epistaksis, mukozal kanama, gastro-intestinal kanama, genito-üriner ya da sinir sistemi kanaması

Şekil 2.3. İmmun trombositopenik purpurada tedavi algoritması (Bredlau ve ark 2011)

2.1.7.11. Azatioprin (ya da 6-merkaptopürin)

Kronik refrakter İTP’de etkinliği gösterilen ilk ilaçlardandır. 2-3 mg/kg/gün dozda gece yatarken kullanılır. Tedaviye yanıtız denilebilmesi için 4-6 ay kullanılması gerekir. Tek başına ya da düşük doz steroid ile kullanıldığında hastaların %30’nda tedaviye yanıt alınır. Doz kısıtlayıcı yan etkisi nötropenidir (Kalpatthi and Bussel 2008, Wilson 2015).

2.1.7.12. Siklofosfamid

Azatioprin ile benzer yanıt oranı izlenir. Miyelosupresyon, alopesi, mide bulantısı, infertilite, teratojenite, hemorajik sistit ve artmış malignite riski yan etkileridir (Provan ve ark 2006, Wilson 2015).

2.1.7.13. Vinca alkaloidleri (Vinkristin, Vinblastin)

Sıklıkla kullanılan vinkristin dozu; 1,5 mg/m² (max: 2 mg), intravenöz; vinblastin dozu; 6 mg/m² (max: 2 mg), intravenöz şeklindedir. Doz 1 ay boyunca haftalık olarak tekrarlanır, yanıt alınan hastalar güvenli trombosit sayısını korumak için 2-3 hafta aralıklarla tekrarlayan dozlara ihtiyaç duyar. Erişkinlerde vakaların tedaviye yanıt oranı %12'dir; kısmi yanıt %35 vakada görülür. Yan etkileri; periferik nöropati, konstipasyon, alopesidir. Vinkristine doz-bağımlı mielosupresyon yapar (Wilson 2015).

2.1.7.14. Siklosporin A

Siklosporin A, 5 mg/kg/gün, iki doza bölünerek kullanılır. Serum ilaç düzeyinin 100-200 ng/ml aralığında olması istenir. Hipertansiyon, nefrotoksisite, hepatotoksisite yan etkileridir (Provan ve ark 2006, Kalpatthi and Bussel 2008).

2.1.7.15. Mikofenolat mofetil

İmmunomodülatuar bir ilaç olan mikofenolat mofetilin steroide dirençli kronik İTP'de etkin olduğunu gösteren yayınlar vardır. Mikofenolat mofetil, T ve B hücre proliferasyonunu inhibe eder. Evans sendromu ve otoimmün lenfoproliferatif sendromda yararlıdır (Provan ve ark 2006, Kalpatthi and Bussel 2008).

2.1.7.16. Acil tedavi

Intrakraniyal kanama ya da hayatı tehdit eden diğer kanamalarda acil tedavi gereklidir. Hastaneye yatırılarak tedavi uygulanır. Trombosit fonksiyonlarını bozan ilaç kullanımını önleme, kan basıncı kontrolü gibi genel önlemler uygulanır. Kombinasyon tedavisi uygundur;

- İVİG (1 gr/kg/gün, 2-3 gün),
- İntravenöz metilprednizolon (30 mg/kg/gün, 1-3 gün),
- Anti-D 75 µg/kg (tek doz),
- Trombosit transfüzyonu (bolus uygulanır, gerekli olursa devamlı infüzyon şeklinde devam edilir),
- Rekombinant faktör VIIa (Bussel and Renaud 2011).

İVİG ve anti-D; sinerjistik mekanizmalar ile fagositer hücreleri inhibe eder. Bu nedenle şiddetli kanamalarda birlikte kullanılabilirler. İTP hastalarında trombositler hızla yıkılır; yine de transfüze edilen trombositler geçici olarak hemostatik destek sağlar. Trombosit transfüzyonu genellikle İVİG sonrası yapılır, ve trombosit sayısındaki artıştan bağımsız olarak kanama kontrolünde etkilidir. Kanama; trombosit transfüzyonu, İVİG ve metilprednizolon tedavisine rağmen devam ediyorsa, intravenöz rekombinant faktör VIIa

kullanılabilir. Acil kanamaların yönetiminde splenektomi önerilmez. İntrakranyal kanamaların uygun tedavi yaklaşımında; mekanik ventilasyon, mannitol gibi destek tedaviler de yer alır (Cines and Bussel 2005, Stasi ve ark 2008, Cooper 2014).

2.2. ANTİ-FOSFOLİPID ANTİKORLAR

2.2.1. Tanım

Anti-fosfolipid antikorlar (AFA) ilk olarak 1906'da Wassermann tarafından sifilizi olan bir hastanın serumunda tespit edilmiştir. 1941'de bu antijen mitokondriyal fosfolipid; kardiyolipin olarak tanımlanmıştır. Sifilizde kullanılan VDRL testi kardiyolipine dayanmaktadır. 1950'lerde toplum taramalarında sifiliz klinik ve laboratuvar bulguları olmayan SLE hastalarında VDRL testi yanlış pozitif olarak saptanmıştır. Ve bu fenomen lupus antikoagulanı olarak tanımlanmıştır. Lupus antikoagulanı, tromboembolizm ve gebelik kaybı arasındaki ilişki 1960'larda tanımlandı. 1983'te Harris ve ark. ilk olarak solid faz radyoimmunoassay ile antikardiyolipin antikorlarını tanımladılar, ve sonra antikardiyolipin antikorunun ölçümü için ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) yöntemini kullandılar. 1985'te tromboz ile olan ilişkisi nedeniyle antifosfolipid antikor sendromu terimi kullanıldı. 1990'larda antifosfolipid antikorların kardiyolipine bağlanması için plazma fosfolipid bağlayıcı protein beta 2 glikoprotein I'in kofaktör olarak gerekli olduğu tespit edilmiştir (Harris ve ark 1983, Baker ve ark 2008).

Anti-fosfolipid antikorlar; membran anyonik fosfolipidlerine bağlı olan plazma proteinlerine karşı oluşan antikorlardır. Hücrelerdeki plazma membranlarının iç ve dış katmanlarında fosfolipid sınıflarının dağılımı asimetriktir. Plazma membranındaki fosfolipidlerin %50-60'ı sfingomyelin ve fosfatidilkolin, %20-30'u fosfatidiletanolamin, %10-15'i fosfatidilserin ve %5'ten azı da fosfatidilinositolden oluşur (Neil ve ark 1991). Birçok antifosfolipid antikor tanımlanmıştır. Üzerinde en çok çalışılan anti-fosfolipid antikorlar; lupus antikoagulanı (LA), antikardiyolipin (aCL) IgG-M-A izotipleri, anti beta 2 glikoprotein I (β 2GPI), antifosfatidiletanolamin (aPE), antifosfatidilserin (aPS), antifosfatidilkolindir (aPC)'dir. Antikardiyolipin hücre membranına bağlanmak için, anti beta 2 glikoprotein I ve protrombine ihtiyaç duyar (Tolbert and Carpenter 2013). Anti-fosfolipid antikorların varlığı; tüm vakalarda olmamakla birlikte, tekrarlayan arteriyal veya venöz tromboz, trombositopeni, hemolitik anemi veya Coombs testinde pozitiflik ve kadınlarda tekrarlayan fetal kayıpla karakterize bir klinik sendrom için risk oluşturmaktadır (Neil ve ark 1991). Anti-fosfolipid antikorlar sağlıklı kişilerde, non-spesifik olarak, % 1-5

sıklıkla bulunabilir (Misita and Moll 2005, Diz-Küçükkaya 2015). İleri yaşta ve SLE hastalarında bu oran %12-50'dir (Petri 2000). Sağlıklı çocuklarda geçici olarak ve düşük titrede; aşılama, ilaç kullanımı, enfeksiyonlara sekonder olarak bulunur. Çocuklarda kalıcı antifosfolipid antikorlar trombotik olay riskini artırır (Tolbert and Carpenter 2013). Enfeksiyonların seyrinde saptanan otoimmün aCL ve anti-beta 2 glikoprotein I antikorlarının bakteri veya virus antijenleriyle çapraz reaksiyon gösteren epitoplarla ilgili olduğu düşünülmektedir (Gharavi ve ark 1999). Viral bir enfeksiyonun seyri sırasında anti-fosfolipid antikor saptandıysa, birkaç ay sonra antikorun kaybolduğunun gösterilmesi için test tekrarlanmalıdır (Acharya 2011).

Antikardiyolipin antikorlar direkt olarak mitokondri iç membranının önemli bir komponenti olan kardiyolipine karşı oluşur. Kardiyolipin; membran potansiyelinin devamlılığını sağlayan birçok enzimin optimal fonksiyonu için esansiyeldir. Antikardiyolipin antikorlar; IgG, M, A; veya beta 2 glikoprotein bağımlı ve bağımsız olarak sınıflandırılır. Apolipoprotein H'ye bağlanan alt tipi, protein C inhibisyonuna ve koagülasyon kaskadında ortak yolun disregülasyonuna yol açar. Antikardiyolipin antikorlar; anti-fosfolipid antikor sendromu, SLE, sifiliz ve Behçet hastalığında pozitifdir (Tolbert and Carpenter 2013). Antikardiyolipin antikorların ölçümü ELISA ile yapılır. IgG ve IgM antikardiyolipin antikorlar; GPL ve MPL ünitesi olarak ifade edilir. Bir GPL ya da MPL ünitesi sırasıyla, 1 µg/ml IgG ve IgM antikoruna karşılık gelir. Sadece yüksek titreler anlamlı kabul edilir (Sibilia 2003). Düşük titreler normal popülasyonda da izlenir, ılımlı ya da yüksek pozitif (>40 GPL ya da >40 MPL) değerler saptandığında antifosfolipid antikor sendromu düşünülmelidir (Miyakis ve ark 2006).

Lupus antikoagulanı hem prokoagulan, hem antikoagulan fonksiyona sahiptir. İn vivo olarak, trombosit yüzeyindeki fosfolipidlerle etkileşerek, trombosit adhezyon ve agregasyonunu arttırdığı, trombüs oluşumunu hızlandırdığına inanılmaktadır. İn vitro olarak; koagülasyonda görevli fosfolipidlerle etkileşerek aglütinasyonu inhibe eder ve aktive parsiyel tromboplastin zamanını (aPTT) uzatır (Tolbert and Carpenter 2013). Lupus antikoagulanın ölçümü için aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), dilue Russel viper venom zamanı (dRVVT), kaolin pıhtılaşma zamanı gibi testler kullanılmaktadır. Pıhtılaşma testlerindeki uzama; hastaya ait plazmanın normal bir kişinin plazmasıyla 1:1 dilüe edilmesi ile düzelmez. Lupus antikoagulanının tespitinde genellikle iki test birlikte kullanılır (Tripodi 2009, Favaloro 2013). HLA-DR antijenleri (DR7 ve DRW35) lupus antikoagulanı gelişiminde rol oynamaktadır (Acharya 2011).

Lupus antikoagulanı aşağıdaki durumlarla ilişkili olabilir:

- HIV enfeksiyonu
- Viral enfeksiyonlar
- Malignite
- Sistemik antibiyotik kullanımı
- Bazı ilaçlar (klorpromazin, dilantin, alfa-interferon, prokainamid, fenitoin, kinin)
- SLE
- Arteryal ya da venöz trombotik olaylar
- ‘Lupus benzeri’ kronik otoimmün bozukluklar
- Tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlar (Acharya 2011).

Anti beta 2 glikoprotein I antikorlar (diğer adıyla anti-apolipoprotein H antikor) genellikle antikardiyolipin antikorlar ve lupus antikoagulanı ile birlikte bulunur. Çoğunlukla lupus gibi otoimmün hastalıklarda bulunur, ve bu hastalıklarda görülen derin ven trombozuyla ilişkilidir. Anti beta 2 glikoprotein I antikorlar aktive faktör X (Faktör Xa) üretimini arttırmırlar. Faktör Xa, koagulasyon kaskadında protrombinin trombine dönüşümünü sağlar. Trombin; fibrinojeni fibrine dönüştürür ve pıhtı oluşumunu sağlar. Beta 2 glikoprotein I, antikardiyolipin antikorlarının bazılarının tanınması için gereklidir. Beta 2 glikoprotein I'e bağlanan antikardiyolipin antikorlar tromboz riskini arttırmırlar (Tolbert and Carpenter 2013).

2.2.2. Anti-fosfolipid antikorların klinik anlamı

2.2.2.1. Anti-fosfolipid antikor sendromu

İlk olarak Hughes, Haris ve Gharavi tarafından 1986'da tanımlanan anti-fosfolipid antikor sendromu (AFAS); fosfolipid ve fosfolipid bağlayıcı proteinlere karşı otoantikorların oluştuğu akkiz trombofilik bir bozukluktur (Levine ve ark 2002). Klinik olarak asemptomatik formdan, hayatı tehdit edici katastrofik anti-fosfolipid antikor sendromuna kadar geniş bir aralıkta izlenir. 2006'da revize edilmiş tanı kriterlerine göre; bir hastanın kesin AFAS tanısı alması için kalıcı yüksek titrede anti-fosfolipid antikor pozitifliği ile birlikte, arteryal ve/veya venöz tromboz öyküsü ya da tekrarlayan gebelik morbiditesi olmalıdır (Tablo 2.13) (Miyakis ve ark 2006). Venöz tromboz, arteryal tromboza göre daha sıktır. AFAS'de en sık başvuru şekli alt extremitede derin ven trombozudur (Levine ve ark 2002, Acharya 2011). Primer AFAS başka bir otoimmün hastalık ya da enfeksiyon, malignite, hemodiyaliz veya ilaç kullanımı gibi kolaylaştırıcı bir

faktör olmadan idiyopatik trombozu olan hastaları tanımlar. Sekonder AFAS terimi; tromboz ve anti-fosfolipid antikor pozitifliği ile birlikte otoimmün bozukluğu (SLE, romatoid artrit) olan hastalar için kullanılır (Asherson and Cervera 1994).

Tablo 2.13. Antifosfolipid antikor sendromu tanı kriterleri (Miyakis ve ark 2006)

Kesin APS tanısı için en az bir klinik kriter ve en az bir laboratuvar kriterinin varlığı gerekmektedir.

Klinik kriterler

- Vasküler tromboz:

Herhangi bir doku veya organda, bir veya daha fazla arteriyel, venöz veya küçük damar trombozu** epizodu. Tromboz varlığı uygun görüntüleme teknikleriyle veya histopatolojik olarak doğrulanmış olmalıdır. Histopatolojik tanı sırasında damar duvarında tromboz ile ilişkili belirgin inflammasyon saptanmamalıdır,

- Gebelik morbiditesi:

10. gestasyon haftasının üzerinde bir veya daha fazla açıklanamayan fetal kayıp (normal fetal morfoloji ultrasonografi veya fetusun direkt muayenesi ile tespit edilmiş olmalıdır), veya 34. gestasyon haftasından önce ciddi preeklampsi, eklampsi veya ciddi plasental yetmezlik nedeniyle bir veya daha fazla, morfolojik olarak normal yenidoğan prematür doğum veya 10. gestasyon haftasından önce, annede anatomik veya hormonal bozukluğun olmadığı, anne ve babada kromozom anomalilerin dışlandığı, üç veya daha fazla açıklanamayan ardışık düşük

Laboratuvar kriterleri*: En az 12 hafta ara ile en az 2 pozitiflik saptanmalıdır

- Plazmada lupus antikoagulan pozitifliği; DRVVT ve APTT veya diğer testlerin kombinasyonu

- Antikardiyolipin antikor IgG ve/veya IgM izotipinin, serum veya plazmada, ELISA yöntemi ile, orta veya yüksek titrede saptanması(>40 GPL/MPL ünite veya >99 persantil)

- Anti-beta-2 glikoprotein-I IgG ve/veya IgM izotiplerinin, ELISA yöntemi ile önerilen prosedürlerle 99. persentilin üzerinde saptanması

*Laboratuvar pozitifliği ile klinik bulgular arasında beş yıldan fazla süre geçmemelidir.

**Yüzeyel venöz tromboz klinik kriter değildir.

Montpellier antifosfolipid çalışmasında 1014 hasta incelenmiştir ve antikardiyolipin antikor sıklığı %7,1 olarak tespit edilmiştir. Fakat antikor pozitifliği izlenenlerin sadece %28'nde AFAS klinik özellikleri mevcuttu (Schved ve ark 1994). AFAS kadınlarda daha yaygındır. Klinik bulguların ortalama başlangıç yaşı 31'dir. Artrit, livedo retikularis ve migren kadınlarda daha sık görülen klinik özelliklerdir. Myokardiyal enfarktüs, epilepsi ve alt extremitede arteriyel trombüs ise erkeklerde daha sık izlenir. Kore ve internal jugular tromboz ile başvuru çocuklarda erişkinlere göre daha siktir (Cervera ve ark 2002). Hemen her organ ya da sistem büyük damar ya da mikrodamar trombozu sonuçlarından etkilenebilir (Levine ve ark 2002) (Tablo 2.14).

Tablo 2.14. Antifosfolipid antikor sendromunun klinik özellikleri (Levine ve ark 2002)

Büyük damarların trombozu:	
Nörolojik	Geçici iskemik atak, iskemik inme, kore, nöbet, demans, transvers myelit, ensefalopati, migren, psödötümör serebri, serebral venöz tromboz, mononöritis multiplex
Oftalmik	Retinal ven ve/veya arter trombozu, amarozis fugax
Kutanöz	Yüzeysel filebit, bacak ülserleri, distal iskemi, blue toe sendromu
Kardiyak	Myokard enfarktüsü, valvüler vegetasyon, intrakardiyak trombüs, ateroskleroz
Pulmoner	Pulmoner emboli, pulmoner hipertansiyon, pulmoner arteriyel tromboz, alveolar hemoraji
Arteryal	Aortun trombozu
Renal	Renal ven/arter trombozu, renal enfarktüs, akut böbrek yetmezliği, proteinüri, hematüri, nefrotik sendrom
Gastro-intestinal	Budd-Chiari sendromu, hepatik/safra kesesi/barsak enfarktı, pankreatit, asit, özafagus perforasyonu, iskemik kolit
Endokrin	Adrenal yetmezlik, testiküler enfarkt, hipofiz yetmezliği
Venöz tromboz	Ekstremitelerde tromboz, adrenal tromboz, hepatik tromboz, splenik ven trombozu, vena cava trombozu
Obstetrik komplikasyonlar	Gebelik kaybı, intrauterin büyüme geriliği, HELLP sendromu(hemolitik anemi, karaciğer enzimlerinde artış, trombositopeni), oligohidramniyoz, preeklampsi
Hematolojik	Trombositopeni, hemolitik anemi, hemolitik üremik sendrom, trombotik trombositopenik purpura
Diğer	Nazal septal perforasyon, kemiğin avasküler nekrozu
Mikrovasküler tromboz:	
Oftalmik	Retinit
Kutanöz	Livedo retikularis, yüzeysel gangren, purpura, ekimoz
Kardiyak	Miyokard enfarktüsü, miyokardiyal mikrotrombüs, miyokardit, kapak anomalileri
Pulmoner	Akut respiratuvar distres sendromu, alveolar hemoraji
Renal	Akut böbrek yetmezliği, trombotik mikroangiopati, hipertansiyon
Gastro-intestinal	İntestinal/splenik/hepatik infarkt
Hematolojik	Dissemine intravasküler koagülasyon (sadece katastrofik antifosfolipid antikor sendromunda)
Diğer	Mikrotrombüs, mikroinfarkt

Kesin tanı hastalar; için bir ya da daha fazla arteriyel, venöz ya da mikrovasküler tromboz epizodu geçirmiş olmalıdır. Tromboz plasentada da olabilir ve fetusun ölümü ya da erken doğum ile sonuçlanabilir. Tanımlanan laboratuvar kriterlerine göre; antikardiyolipin antikor IgG veya M veya lupus antikoagulanı yüksek titrede pozitif olmalıdır ve 12 hafta sonra test doğrulama amaçlı tekrarlanmalıdır. Anti beta 2

glikoprotein I IgG ve M pozitifliği 2006'da tanı kriterlerine eklenmiştir (Miyakis ve ark 2006).

Carvera ve arkadaşlarının (2002) 1000 kişiyi kapsayan çalışmasında, anti-fosfolipid antikor sendromu tanımlı hastaların %53,1'i primer APS idi. En yaygın klinik özellikler; derin ven trombozu (%31,7), trombositopeni (%21,9), inme (%13,1), yüzeysel tromboflebit (%9,1), pulmoner emboli (%9), gebelik kaybı (%8,3), geçici iskemik atak (%7) ve hemolitik anemi (%6,6) idi (Cervera ve ark 2002).

Klorpromazin, fenitoin, hidralazin, prokainamid, kinidin, interferon ve kokain kullanımının anti-fosfolipid antikor oluşumunu indüklediği gösterilmiştir. Oluşan antikorların çoğu IgM tipindedir, düşük seviyededir ve tromboz insidansında artış ile ilişkili değildir (Bick and Baker 1992).

Katastrofik anti-fosfolipid antikor sendromu (KAFAS); AFAS hastalarının %1'inden azında görülen, çoklu organ yetmezliğine yol açan birden fazla küçük damar tıkanıklıkları ile karakterizedir. Renal trombotik mikroangiopatiye bağlı böbrek yetmezliği, erişkin respiratuvar distres sendromuna bağlı akut solunum güçlüğü, mikroenfarktüsle ilgili serebral hasar, mikrotrombüse bağlı miyokardiyal yetmezlik klinik özelliklerindedir. Katastrofik APS kadınlarda erkeklere göre daha yaygındır. Asherson ve arkadaşlarının (1998) 1998'de yayınlanan çalışmasında; hastaların %56'sı primer APS tanıydı, %30'u SLE, %12'si lupus benzeri sendrom, %1'i romatoid artrit hastasıydı. Laboratuvar bulgusu olarak trombositopeni, hemolitik anemi, dissemine intravasküler koagülasyon görülebilir. Lupus antikoagulanı, antikardiyolipin antikorlar, anti-ds DNA, ANA yaygın olarak bulunur. KAFAS gelişimi için tetikleyici faktör enfeksiyonlar, cerrahi girişim ya da ilaç kullanımı olabilir (Asherson ve ark 1998, Nayer and Ortega 2014).

2.2.2.2. Romatolojik ve otoimmün hastalıklarda anti-fosfolipid antikorlar:

Anti-fosfolipid antikor sendromu ile ilişkili olan bağ dokusu hastalıkları genellikle SLE ve romatoid artritir (Cervera ve ark 1993). Antifosfolipid antikor gelişimi ile ilgili olan diğer otoimmün bozukluklar; polimyaljia romatika, Behçet hastalığı, Sjögren sendromu, rekürren polikondrit, dev hücreli arterit, Takayasu arteriti, otoimmün hemolitik anemi, Evans sendromu ve immün trombositopenik purpuradır. SLE ve romatid artrit ile olan ilişkisi kanıtlanmıştır, fakat diğer bozukluklarla olan ilişkisine dair kanıtlar vaka bildirimlerine dayanmaktadır (Levine ve ark 2002). SLE hastalarında lupus antikoagulanı pozitifliği prevalansı %15-30'dur (Love and Santoro 1990, Cervera ve ark 1993). Anti-fosfolipid antikor pozitifliği olan SLE hastalarının %50-70'nde 20 yıllık izlemde AFAS geliştiği gözlemlenmiştir. Ancak, anti-fosfolipid antikor pozitifliği olan hastaların

%30'unda trombotik komplikasyonların klinik kanıtları izlenmiştir. AFAS gelişen SLE hastalarının kümülatif yaşam süresi, AFAS izlenmeyen SLE hastalarına oranla 15 yıl daha kısadır (Ruiz-Irastorza ve ark 2004). Artrit, livedo retikularis, trombositopeni, lökopeni ya da emolitik anemi; AFAS ve SLE'nin birlikte olduğu hastalarda daha sıktır (Cervera ve ark 2002, Arnout and Jankowski 2004). Bu hastalarda tromboza bağlı vasküler oklüzyonlar görülebilir (Levine ve ark 2002). SLE hastalarında Libman-Sacks verrüköz vegetasyonlarına bağlı olarak kardiyak tromboemboli görülebilir. Tromboemboliler kapaklarda oluşan darlık ve yetmezlikten sorumludur. Mitral ve aort kapak lezyonları antikardiyolipin antikorlar ve AFAS'nin diğer klinik özellikleri ile, aynı zamanda SLE'nin süresi ve aktivasyonu ile ilişkilidir (Moyssakis ve ark 2007). Kalp kapak etkilenmesinde; IgG tipi antikardiyolipin antikorlar, IgM tipine göre daha spesifiktir. SLE tanılı 93 hastayla yapılan bir çalışmada; yüksek seviyede antikardiyolipin antikor pozitifliği olan hastaların %50'sinde, orta seviyede antikardiyolipin antikor pozitifliği olan hastaların %37'sinde ve antikardiyolipin antikor yüksekliği olmayan hastaların sadece %14'ünde en az bir kalp kapak anomalisi izlenmiştir (Hojnik ve ark 1996).

Romatoid artrit genetik yatkınlığı olan sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Fenotipik olarak büyük, orta ve küçük eklemlerde simetrik sinovit ile karakterizedir. Farklı çalışmalarda romatoid artritte AFA sıklığı %7-37 olarak bulunmuştur. Fakat bu antikorların varlığı trombotik bir durum ile korele değildir. Bir çalışmada, 243 romatoid artrit hastasında aCL antikor pozitifliği %33 olarak bulunmuştur. aCL antikor pozitif olan hastaların %70'nde, negatif olanların %22'sinde rekürren spontan düşüklükler izlenmiştir. Bir çalışmada, romatoid nodüller ile antikardiyolipin antikor varlığı arasında güçlü bir korelasyon izlenmiştir. Romatoid artrit hastalarında, tedavide infliximab kullanımı ile aCL antikor düzeylerinde artış izlenmiştir (Jeleniewicz ve ark 2012, Ostrowski and Robinson 2008, Wolf ve ark 1994).

2.3. İMMUN TROMBOSİTOPENİK PURPURA VE ANTİFOSFOLİPİD ANTİKORLAR:

Trombositopeni antifosfolipid antikor sendromu tanılı hastaların %20-40'nda izlenmektedir (Artim-Esen ve ark 2015). Genellikle orta düzeydedir (trombosit sayısı 70-120.000/mm³) ve benignidir. Nadiren kanama komplikasyonları ile ilişkilidir. Genellikle müdahale gerektirmez (Galli ve ark 1996, Cuadrado ve ark 1997). Düşük trombosit sayısı

bazen antifosfolipid antikor sendromunun tek bulgusu olarak görülebilir fakat daha sık olarak diğer klinik bulgularla birlikte. Son çalışmalar, trombositopeni prevalansının primer AFAS ile, SLE ilişkili AFAS'da benzer olduğunu göstermektedir. Ciddi trombositopeni genellikle katastrofik antifosfolipid antikor sendromunda (KAFAS); dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) ya da trombotik trombositopenik purpura (TTP) ile birlikte görülür (Cuadrado ve ark 1997, Artim-Esen ve ark 2015). Trombositopeniye (trombosit sayısı $<100.000/mm^3$); antifosfolipid antikor sendromu laboratuvar kriterleri eşlik ediyorsa, en az 12 hafta arayla doğrulama amaçlı tekrarlanmalıdır, trombotik trombositopenik purpura, dissemine intravasküler koagülasyon, psödotrombositopeni veya heparin ile indüklenen trombositopeni dışlanmalıdır (Miyakis ve ark 2006).

Anti-fosfolipid antikorları pozitif olan hastalarda trombositopeni mekanizmaları (Artim-Esen ve ark 2015):

- Trombosit aktivasyonunda ve yıkımında artış
 1. İmmun aracılıklı (anti-fosfolipid antikor ilişkili, sekonder İTP)
 2. Trombotik mikroanjyopati (KAFAS, TTP, atipik hemolitik üremik sendrom)
 3. İlaçla indüklenen (heparin gibi)
- Trombosit üretiminde azalma
 1. Hemofagositik sendrom
 2. Kemik iliği nekrozu
- Trombosit havuzunda artış
- Psödotrombositopeni

Anti-fosfolipid antikorlar İTP'ye eşlik edebilir ve bu ilişki ilk olarak Harris ve arkadaşlarının (1985) 1985'teki çalışmasında ortaya konmuştur. Bu çalışmada İTP hastalarında tanı anındaki anti-fosfolipid antikor pozitifliği %30 olarak bulunmuş, fakat anti-fosfolipid antikor varlığı ile klinik durum arasındaki ilişki belirtilmemiştir (Harris ve ark 1985). Farklı çalışmalarda İTP hastalarında anti-fosfolipid antikor pozitifliği prevalansı %75'e kadar çıkmaktadır, prevalans değerlerindeki çeşitlilik farklı fosfolipid antijenlerine karşı oluşan antikorların ölçülmüş olması gibi teknik farklılıklara bağlanabilir (Stasi ve ark 1994, Funachi ve ark 1997, Diz-Küçükaya ve ark 2001, Bidot ve ark 2005, Bidot ve ark 2006). İTP hastalarında anti-fosfolipid antikor varlığının klinik önemi tartışmalıdır ve uluslararası uzmanlar tarafından İTP hastalarında anti-fosfolipid antikorların etkisine ilişkin net öneriler belirlenmiş değildir (Artim-Esen ve ark 2015). 1996'da American

Society of Hematology kılavuzlarda rasyonel bir yaklaşım yayınladı. Onüç uzmanın katıldığı panelin sonucunda İTP hastalarında rutin olarak anti-fosfolipid antikor varlığının araştırılmasının gerekli olmadığı bildirildi (George ve ark 1996, Atsumi ve ark 2005). Sapporo kriterleri ve İTP kılavuzlarına göre, anti-fosfolipid antikorların ve trombositopeninin birlikte olduğu hastalar, AFAS klinik bulguları yoksa İTP olarak tanı ve tedavi almaktadır (Atsumi ve ark 2005, Artim-Esen ve ark 2015). British Committee for Standards in Haematology kılavuzları ise sadece çocuklarda ve gebelerde antikor araştırmayı önermektedir (British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force 2003).

İTP’de antifosfolipid antikor insidansı yüksektir, İTP’deki antifosfolipid antikorlar niteliksel olarak AFAS’tan farklıdır. Beta-2 glikoprotein I’e karşı oluşan antikorlar AFAS’da baskın olarak bulunur ve genellikle lupus antikoagulanı ile ilişkilidir. İTP’de ise; kardiyolipin, fosfatidilkolin, fosfatidilserin ve fosfotidiletanolamine karşı oluşan ve çoğunlukla IgG yapısındaki antikorlar fazladır ve lupus antikoagulanı ile ilişkili değildir. Bazı antifosfolipid antikorların trombositlere bağlandığı ve aktive ederek trombositopeniyi indüklediği bilinmektedir. Birden fazla antikor pozitifliği İTP’ye göre AFAS’da daha yaygındır. Bu farklılıklar AFAS’taki trombotik komplikasyonlardan, İTP’de kanama komplikasyonlarından sorumlu mekanizmaları yansıtabilir. Antifosfolipid antikorlardaki niteliksel farklılık iki hastalığın zıt klinik bulgularına neden olabilir (Harris ve ark 1985, Bidot ve ark 2006).

Antifosfolipid antikorlar; trombositleri aktive edip, trombosit adezyonunu ve tromboxan sentezini artırıp trombüs oluşumuna yol açabilir. Düşük trombin veya adenosin difosfat varlığında antifosfolipid antikorların trombosit aktivasyonuna sebep olabileceği, trombositlerdeki glikoprotein IIb/IIIa ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir (Campbell ve ark 1995). Koagülasyon kaskadında, trombin ile trombomodulinin birleşmesi ile oluşan kompleks protein C’yi aktive etmektedir. Aktive protein C ile, faktör Va ve faktör VIIIa inhibe olur; koagülasyon kaskadı ve trombin oluşumu engellenir. Antifosfolipid antikorların protein C aktivasyonunu inhibe ederek trombin oluşumunu arttırdığını gösteren çalışmalar vardır (Smirnov ve ark 1995).

Diz-Küçükkaya ve arkadaşlarının (2001) 82 yeni tanı İTP hastasını prospektif olarak değerlendirdikleri çalışmada tromboz prevalansını yayınlamışlardır. Tanı anında, hastaların %38’nde (31/82) antifosfolipid antikorlar pozitif saptanmıştır. Beş yıllık izlemde, antifosfolipid antikorları pozitif olan hastaların %60’nda tromboz gelişmiştir fakat

antifosfolipid antikorları olmayan hastaların yalnızca %2,3'ünde tromboz meydana gelmiştir (Diz-Küçükkaya ve ark 2001). Bu bulgu İTP hastalarında antifosfolipid antikorların kalıcı olarak var olmasının tromboz riskini arttırdığını göstermektedir. Antifosfolipid antikor pozitifliği olan bazı İTP vakalarında, immünosupresif tedavi sonrası artan trombosit sayısını trombotik komplikasyonlar izlemiştir. Antifosfolipid antikorları olan ve trombositopenik hastaların tromboz açısından risk altında olduklarının farkında olmak, bu hastaları yakından takip etmek önemlidir. Ciddi trombositopenisi olan hastalarda da trombotik komplikasyonlar meydana gelebilir (Diz-Küçükkaya ve ark 2001, Atsumi ve ark 2005).

2002 yılında yapılan, pediatrik İTP hastalarında lupus antikoagulanı varlığının araştırıldığı bir çalışmada; tanı anında lupus antikoagulanı pozitifliği %27,5 (11/40) olarak bulunmuştur. Lupus antikoagulanı pozitif olan hastalarla negatif olan hastalar arasında yaş, başvuru anındaki trombosit sayısı veya metilprednizolon tedavisine yanıt açısından istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır. Lupus antikoagulanı pozitif olan 11 hastanın beşinde pozitiflik 6 ay sonra da sebat ediyordu. Bu pediatrik yaş grubundaki lupus antikoagulanı pozitifliği sıklığı erişkin çalışmalarıyla benzerdi (Dash ve ark 2004).

2008 yılında yayınlanan bir çalışmada 3-20 yaş aralığındaki pediatrik İTP hastalarındaki antifosfolipid antikorlar kronikleşme ve otoimmün hastalıklar ile ilişkilendirilmiştir. Kronik İTP hastalarında antikardiyolipin IgM, antikardiyolipin IgG ve anti beta 2 glikoprotein I (IgG) ortalama konsantrasyonları akut İTP veya kontrol grubu hastalarına göre belirgin yüksek saptanmıştır. Kronik İTP hastalarının %77,8'nde antikardiyolipin IgG ve tamamında anti-beta 2 glikoprotein I IgG yüksekti. Artmış IgG konsantrasyonu steroid tedavi direnci ile pozitif korelasyon göstermektedir. Dört yıllık izlemde, hastaların %16,7'sinde SLE'nin klinik ve laboratuvar kriterleri gelişmiştir (bir akut İTP, altı kronik İTP hastasında). Çalışmanın başlangıcında bu yedi hastanın tamamında serum antikardiyolipin IgG konsantrasyonu, altı hastada ise anti beta 2 glikoprotein I konsantrasyonu artmıştı. Yazarlara göre, antikardiyolipin ve anti beta 2 glikoprotein I'e karşı oluşan IgG sınıfı antikorlar; İTP'de antifosfolipid sendrom veya otoimmün hastalık gelişimi için belirleyici faktör olabilirler. El-Bostany ve arkadaşlarına (2008) göre, İTP'de antifosfolipid antikorlar trombositopeni patogenezisiyle ilişkili değildir.

Bununla birlikte, İTP ve antifosfolipid antikorlar arasındaki ilişki belirsizdir. Bazı otörler; hem trombositopenik olan hem de antifosfolipid antikorları olan hastalar için 'hematolojik AFAS' terimini kullanmayı önermektedir (Cervera ve ark 2011).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada amacımız immun trombositopenik purpura tanılı 1 ay- 18 yaş arası hastalarda antifosfolipid antikorların İTP klinik ve laboratuvar bulgularıyla, tedaviye olan yanıtla ve hastalığın prognozuyla olan ilişkisini değerlendirmektir. Kesitsel bir araştırma olan bu çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Hematoloji bilim dalında Mart 2014- Mart 2015 tarihleri arasında İTP tanısı alan 40 çocuk alınmıştır. Çalışma protokolü için Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 2014/60 sayılı kararı ile onay alındı. Çalışmaya alınan hastalar ve ebeveynleri sözlü ve yazılı olarak çalışma hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirildi. Çalışmamız Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Fonu tarafından tez projesi kapsamında 141518011 proje numarası ile desteklenmiştir.

Çalışmaya 1 ay-18 yaş arası, klinik ve laboratuvar bulguları ile İTP tanısına sahip olan, aydınlatılmış onam formunu imzalayarak çalışmaya katılmayı kabul eden 40 hasta dahil edildi. İTP tanısında dikkate alınan kriterler;

1. Kanama bulguları dışında normal fizik muayene bulgularının olması, yaşına göre anlamlı splenomegali ve lenfadenopatinin bulunmaması,
2. Tam kan sayımında ve periferik yaymada trombositopeni saptanması, eritrosit ve beyaz kürelerin normal bulunması,
3. Kemik iliği incelemesinde megakaryosit sayısının normal veya artmış bulunması, myeloid ve eritroid serinin normal olması.

Dissemine intravasküler koagülasyon, trombotik trombositopenik purpura, hemolitik üremik sendrom, Kasabach-Merrit sendromu veya malignite tanılı hastalar çalışmaya alınmadı.

Çalışmaya alınan tüm vakaların demografik verileri, başvuru zamanı (ay olarak), başvuru şikayeti (mukozal kanama, cilt bulguları, diğer sistemik kanama bulguları) kaydedildi. Ailede benzer hastalık öyküsü sorgulandı. Tüm vakaların cilt ve mukozal kanama bulguları açısından ayrıntılı fizik muayenesi yapıldı. Etyolojik sebeplerin saptanması amacıyla son bir ay içerisinde geçirilmiş enfeksiyonlar, aşılama öyküsü sorgulandı. Hastanın varsa daha önce kullanmış olduğu ilaçlar ve halen kullanmakta olduğu ilaçlar kaydedildi.

Etyolojik sebeplerin ve eşlik edebilecek diğer faktörlerin saptanması amacıyla hastalardan tam kan sayımı, periferik yayma, koagülasyon testleri, akut faz reaktanları, viral seroloji, direkt Coombs testi, immünoglobulin düzeyleri, ANA, C3-C4 düzeyi çalışıldı.

Hastaların aldıkları tedaviler ve tedavi yanıtları (tedavi sonrası 3-7. günlerdeki trombosit sayıları) kaydedildi.

- Tedaviye tam yanıt; tedavinin 7. gününde, trombosit sayısının $100.000/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde olması ve kanama olmaması
- Kısmi yanıt: Trombosit sayısının $30.000/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde olması ve bazal trombosit sayısının en az iki kat artması ve kanama olmaması
- Tedaviye yanıtızsız: Trombosit sayısının $30.000/\text{mm}^3$ 'ün altında olması ya da bazal trombosit sayısındaki artışın 2 kattan az olması ya da kanama olması olarak kabul edildi.

İTP tanı anında; anti-fosfolipid antikorlar; lupus antikoagulanı, anti kardiyolipin antikorlar, anti beta 2 glikoprotein I antikorları çalışıldı. Tanı anında pozitiflik saptanan hastalardan 12 hafta sonra doğrulama amaçlı olarak anti-fosfolipid antikorlar yeniden çalışıldı. Tetkikler Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi hematoloji ve mikrobiyoloji laboratuvarlarında çalışıldı. Hastalardan alınan örnekler; 2500 devirde 15 dk santrifüj edildikten sonra plazma ayrıldı, aynı koşullarda ikinci santrifüj işlemi uygulandı. Lupus antikoagulanı için tarama testi olarak dilue Russel Viper Venom Time (STA Staclot DRVVT screen, Diagnostica Stago, France) ve Lupus Anti-koagulanı sensitif PTT (PTT-LA, Diagnostica Stago, France) kullanıldı. Bu testlerde pozitiflik saptanan örneklerle doğrulama testleri olarak dilüe Russel Viper Venom Time confirm (STA Staclot Confirm) ve havuz plazma (hematoloji laboratuvarında rutinde kullanılan) ile karıştırılıp yeniden lupus anti-koagulanı sensitif PTT (Staclot LA, Diagnostica Stago, France) uygulandı. PTT-LA için 45 sn'nin üzeri değerler pozitif, DRVV screen için 31-42 sn arası değerler normal, DRVV confirm için 30-37 sn arası değerler normal, LA doğrulama testinde 8 sn'nin altındaki değerler negatif; üzerindeki değerler pozitif olarak değerlendirildi.

Anti kardiyolipin IgM, anti kardiyolipin IgG, anti beta-2 glikoprotein IgG, anti beta-2 glikoprotein IgM antikorları mikrobiyoloji laboratuvarında, ELISA yöntemi ile çalışıldı.

Anti- β 2-GP I IgM ve IgG antikorları İmmuLisa Enhanced B2GP1 ELISA (İmmco diagnostics, USA) kiti kullanılarak üreticinin belirttiği şekilde çalışıldı. 5 μ L hasta örneği,

500 µL Serum Diluent ile karıştırılarak 1:101 dilüsyonunda örnekler hazırlandı. Hazırlanan örneklerden 100 µL ELISA plağındaki kuyucuklara eklenerek 30 dakika oda ısısında inkübe edildi. Her seferinde 200 µL wash buffer kullanılarak örnekler dört kez yıkandı. En son aspirasyon aşamasından sonra 100 µL IgM veya IgG Conjugate kuyucuklara eklenerek 30 dakika oda ısısında inkübe edildi. Her seferinde 200 µL Wash Buffer kullanılarak örnekler dört kez yıkandı. En son aspirasyon aşamasından sonra 100 µL TMB chromogen kuyucuklara eklenerek karanlıkta, oda ısısında 30 dakika inkübe edildi. Daha sonra 100 µL stop solüsyonu kullanılarak reaksiyon durduruldu. Absorbans değerleri 480 nm'e okunarak sonuçlar değerlendirildi. Cut off değerleri; beta 2 antiglikoprotein IgG ve IgM için, 25 U/ml olarak kabul edildi.

Anti-kardiyolipin IgM ve IgG antikoları Imtec Cardioliipin Antibodies IgM/G ELISA kiti (Human Gesellschaft für biochemica und diagnostica, Germany) kullanılarak üreticinin belirttiği şekilde çalışıldı. 10 µL hasta örneği, 1 mL Serum Diluent ile karıştırılarak 1:101 dilüsyonunda örnekler hazırlandı. Hazırlanan örneklerden 100 µL ELISA plağındaki kuyucuklara eklenerek bir saat oda ısısında inkübe edildi. Her seferinde 250 µL Wash Buffer kullanılarak örnekler üç kez yıkandı. En son aspirasyon aşamasından sonra 100 µL IgM veya IgG Conjugate kuyucuklara eklenerek 30 dakika oda ısısında inkübe edildi. Her seferinde 250 µL Wash Buffer kullanılarak örnekler 3 kez yıkandı. En son aspirasyon aşamasından sonra 100 µL Chromogen kuyucuklara eklenerek karanlıkta, oda ısısında 10 dakika inkübe edildi. Daha sonra 100 µL Stop solüsyonu kullanılarak reaksiyon durduruldu. Absorbans değerleri 450 nm'e okunarak sonuçlar değerlendirildi.

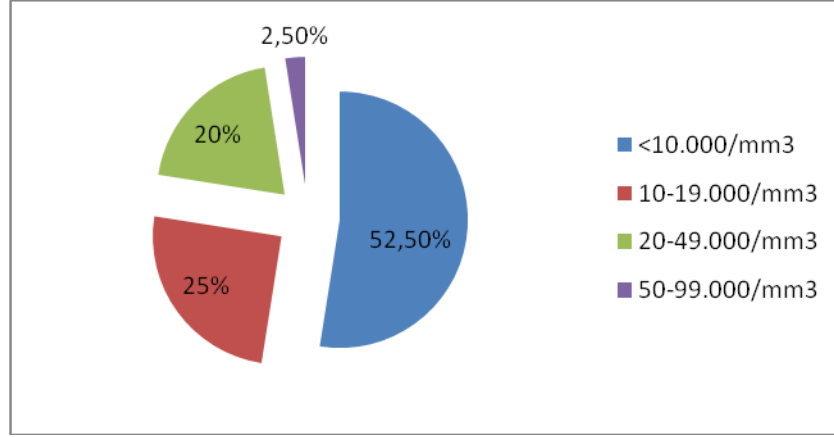
Sapparo kriterleri (Miyakis ve ark 2006) göz önünde bulundurularak; anti kardiyolipin IgM için 40 MPL, anti kardiyolipin IgG için 40 GPL'nin üzerindeki değerler pozitif kabul edildi.

Bu çalışmada elde edilen veriler SPSS 20 paket programı ile değerlendirilmiştir. Verilerin frekans ve yüzdesel dağılımları verilmiştir. Normallik testi sonucunda (Shapiro-Wilk), gruplar arasında farklılık incelenirken ikili gruplarda normal dağılmayan değişkenlerde Mann Whitney U testi kullanılmıştır. İki'den fazla gruplarda ise normal dağılmayan değişkenlerde Bonferroni düzeltilmeli Kruskal Wallis H testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasında ilişki için Ki-kare testi uygulanmıştır.

Gruplar arası farklılık incelenirken; anlamlılık seviyesi olarak 0,05 kullanılmış olup $p < 0,05$ olması durumunda gruplar arası anlamlı farklılığın olduğu, $p > 0,05$ olması durumunda ise gruplar arası anlamlı farklılığın olmadığı belirtilmiştir.

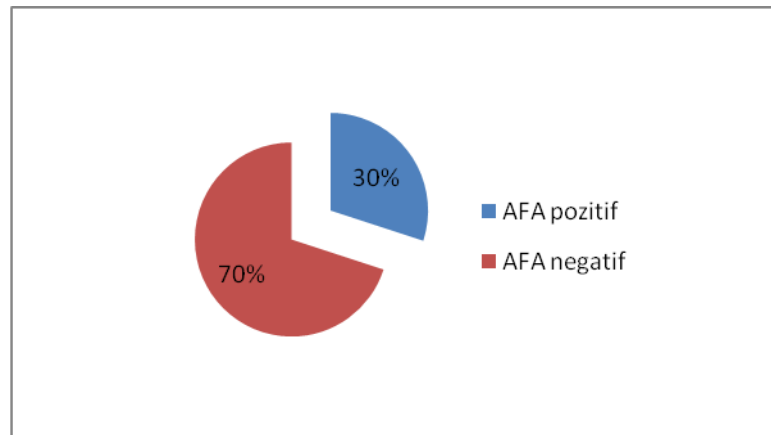
4. BULGULAR

İTP tanı kriterlerini taşıyan 1 ay- 18 yaş aralığındaki 40 yeni tanı İTP vakası çalışmaya dahil edildi. Vakaların yaş ortalaması $6,13 \pm 4,63$ yılı. Vakaların 21'i (%52,5) kız, 19'u (%47,5) erkekti. Hastaların başvuru ortalaması trombosit sayısı $14.225 \pm 13.822/\text{mm}^3$ idi. 21 (%52,5) hastanın başvuru anındaki trombosit değeri $10.000/\text{mm}^3$ 'ün altındaydı (Şekil 4.1).

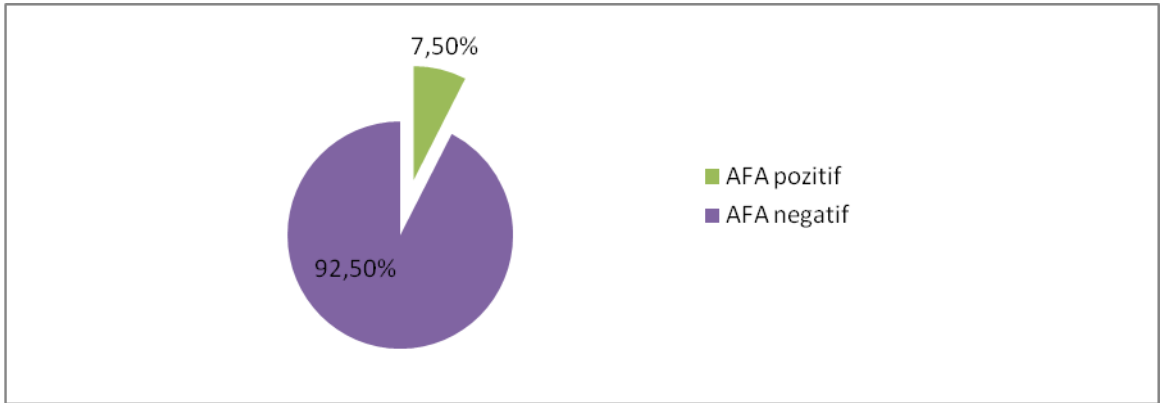


Şekil 4.1. İTP tanı anındaki trombosit değerleri dağılımı

Çalışmamızdaki hastaların 12'sinde (%30) tanı anında anti-fosfolipid antikorlar (AFA) pozitif olarak saptanmıştı (Şekil 4.2). Tanı anında AFA pozitif olan vakalardan 12 hafta sonra yeniden AFA çalışıldı, vakaların üçünde (%25) AFA pozitifliği sebat ediyordu. Kontrolde AFA pozitifliği %7,5'a gerilemişti (Şekil 4.3).



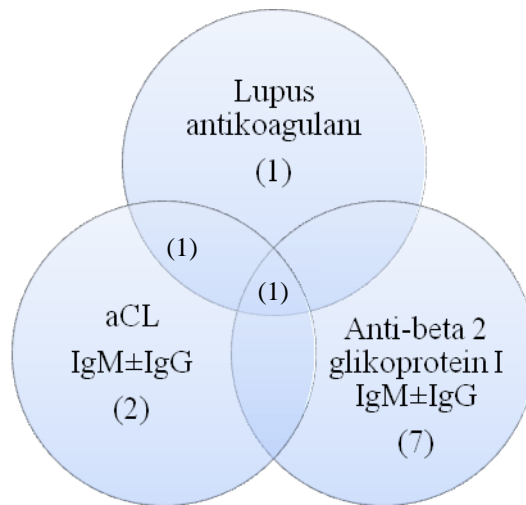
Şekil 4.2. İTP tanı anında anti-fosfolipid antikor pozitifliği



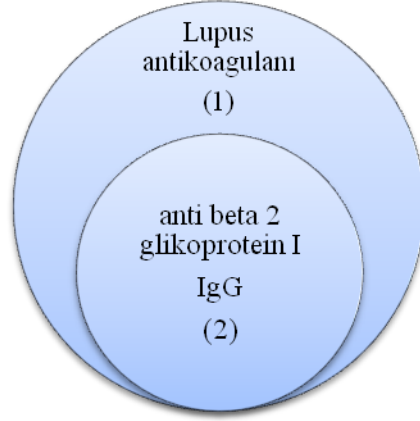
Şekil 4.3. Tanıdan 12 hafta sonra AFA pozitif sebat eden hastaların dağılımı

Tanı anında AFA pozitif olan hastaların birinde (%8,3) anti-kardiyolipin IgM ve G, anti-beta 2 glikoprotein I IgM ve G, lupus antikoagulanı birlikte pozitifliği. Aynı hastada tanıda ANA ve anti-ds DNA pozitifliği de saptandı. Hastanın 12 hafta sonra bakılan kontrol antikorlarında aCL IgM ve G negatifleşmişti; beta 2 glikoprotein IgM, G ve LA pozitifliği sebat ediyordu. Hastanın takibinde anti-ds DNA negatifleşti. Hasta SLE açısından değerlendirilmiştir. Trombositopeni ve ANA pozitifliği dışında SLE klinik ve/veya laboratuvar bulgusu olmayan hastada SLE tanısı dışlanmıştır.

Bir hastada (%8,3) tanı anında aCL IgM ve lupus antikoagulanı pozitifliği izlendi. İki (%16,7) hastada aCL IgM, bir (%8,3) hastada anti-beta 2 glikoprotein IgM, altı (%50) hastada anti-beta 2 glikoprotein IgG, bir (%8,3) hastada lupus antikoagulanı tek başına pozitifliği (Şekil 4.4). 12 hafta sonraki kontrolde iki hastanın anti-beta 2 glikoprotein IgG pozitifliği sebat ediyordu (Şekil 4.5). Bu iki hastanın kollagen doku hastalıkları açısından gönderilen ANA negatifti.



Şekil 4.4. Tanı anında AFA pozitifliğinin antikor tiplerine göre dağılımı



Şekil 4.5. Tanıdan 12 hafta sonra AFA pozitifliğinin antikor tiplerine dağılımı

Tanıda ve kontrolde AFA pozitifliği ve cinsiyet grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 4.1). Çalışmamızdaki 21 (%52,9) kız hastanın yedisinde (%33,3) tanıda AFA pozitifliği, kontrolde iki (%9,52) hastada AFA pozitifliği sebat ediyordu. Ondokuz erkek hastanın beşinde (%26,3) tanıda AFA pozitifliği, kontrolde bir (%5,3) hastada AFA pozitifliği sebat ediyordu. Verilerden elde edilen sonuçlara göre '*Tanı anında ve/veya kontrolde AFA değerlerinin negatif ya da pozitif olma durumu cinsiyete bağlı bulunmamıştır ($p>0,05$)*'.

Tablo 4.1. AFA gruplarının cinsiyet değişkeni bakımından karşılaştırılması

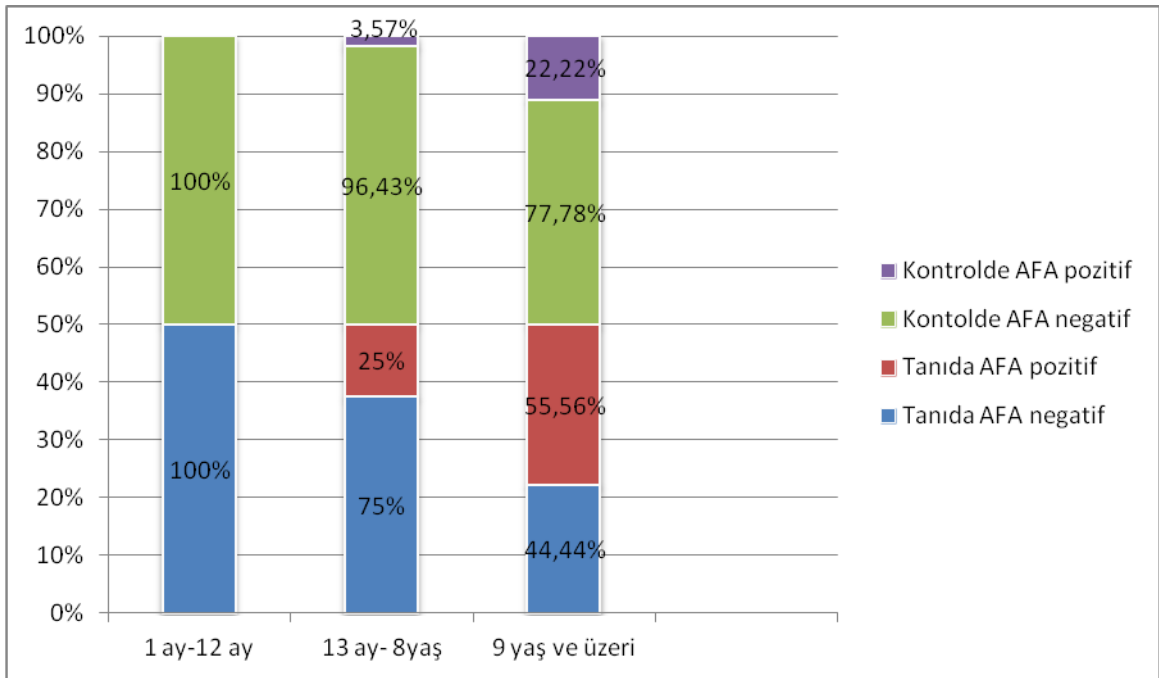
		Cinsiyet				Ki-Kare Test	
		Kız		Erkek		Ki-kare	p
		n	%	n	%		
AFA TANI	negatif	14	66,67	14	73,7	0,234	0,629
	pozitif	7	33,33	5	26,3		
	Total	21	100,00	19	100,0		
AFA KONTROL	negatif	19	90,48	18	94,7	Fisher's Exact Test	1,000
	pozitif	2	9,52	1	5,3		
	Total	21	100,00	19	100,0		

İTP hastalarının tanı anındaki AFA pozitifliği, yaş değişkeni bakımından karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık görülmektedir ($p<0,05$). Tanı anında AFA negatif olan hastaların yaş değerlerinin, pozitif olanların yaş değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede küçük olduğu görülmektedir (Tablo 4.2). Tanıda AFA pozitif olan hastaların yaş ortalaması $7,82\pm 3,95$ yıldır. Kontrol AFA pozitifliği yaş değişkeni bakımından karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık görülmektedir ($p<0,05$). Tanıdan 12 hafta sonra AFA negatif olan hasta grubunun yaş değerlerinin, pozitif hastaların yaş değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede

küçük olduğu görülmektedir (Tablo 4.2). Kontrolde AFA pozitif olan hastaların yaş ortalaması $11,64 \pm 3,76$ yıldır. Bir-12 ay aralığındaki üç hastada AFA pozitifliği izlenmezken, bir yaş-dokuz yaş aralığındaki 28 hastanın yedisinde (%25) tanı anında, birinde (%3,57) kontrolde AFA pozitifliği. Dokuz yaş ve üzerindeki dokuz hastanın beşinde (%55,5) tanı anında, ikisinde (%22,2) kontrolde AFA pozitifliği (Şekil 4.6).

Tablo 4.2. AFA gruplarının yaş değişkeni bakımından karşılaştırılması

		Yaş						Mann Whitney U Test		
		n	Ortalama	Medyan	Min	Max	SD	Mean Rank	H	p
AFA TANI	negatif	28	5,41	4,25	0,28	17,67	4,78	18,11	101,0	0,048
	pozitif	12	7,82	7,58	1,83	14,58	3,95			
	Total	40	6,13	5,20	0,28	17,67	4,63			
AFA KONTROL	negatif	37	5,69	4,74	0,28	17,67	4,44	19,43	16,0	0,043
	pozitif	3	11,64	12,93	7,40	14,58	3,76			
	Total	40	6,13	5,20	0,28	17,67	4,63			



Şekil 4.6. Yaş aralıklarına göre AFA pozitifliği

Tanı anı ve kontrol AFA pozitifliği, trombosit değişkeni bakımından karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p > 0,05$). Tanıda ve kontrolde AFA pozitif ve negatif olan hasta gruplarının trombosit sayılarının birbirine yakın olduğu görülmektedir (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. AFA gruplarının trombosit değışkeni bakımından karşılaştırılması

		Trombosit						Mann Whitney U Test		
		n	Ortalama	Medyan	Min	Max	SD	Mean Rank	H	p
AFA	negatif	28	14142,86	8500	2000	56000	14400,91	19,75	147,0	0,534
TANI	pozitif	12	14416,67	10500	4000	47000	12971,71	22,25		
	Total	40	14225,00	8500	2000	56000	13822,11			
AFA	negatif	37	13837,84	9000	2000	56000	13122,32	20,38	51,0	0,817
KONTROL	pozitif	3	19000,00	6000	4000	47000	24269,32	22,00		
	Total	40	14225,00	8500	2000	56000	13822,11			

Başvuru semptomları ve tanıda AFA pozitifliği arasındaki ilişki, istenilen seviyede veri olmaması nedeni ile istatistiksel olarak test edilememiştir (Tablo 4.4). Tanıda AFA negatif hastalarda en sık başvuru semptomu peteşi, purpura, ekimoz gibi cilt bulgularıydı (%60,71). On (%30,71) hastada cilt bulgularıyla birlikte mukozal kanama bulguları da mevcuttu. Tanıda AFA pozitif olan hastaların beşi (%41,67) peteşi-purpura-ekimoz ile başvurmuştu. Üç (%25) hastada cilt ve mukozal kanama bulgusu birlikte mevcuttu. İki (%16,67) hasta asemptomatikti. İki (%16,67) hastada cilt ve mukozal kanama bulgularıyla birlikte gastrointestinal sistem kanama bulguları da vardı.

Tablo 4.4. Başvuru semptomlarına göre tanıda AFA gruplarının karşılaştırılması

Başvuru		AFA TANI				Ki-Kare Test	
		negatif		pozitif		Ki-kare	p
		n	%	n	%		
	asemptomatik	0	0,00	2	16,67	**	**
	peteşi-purpura-ekimoz	17	60,71	5	41,67		
	burun kanaması	1	3,57	0	0,00		
	cilt ve mukoza bulgusu	10	35,71	3	25,00		
	cilt ve mukoza bulgusu ve gis kanama	0	0,00	2	16,67		
	Total	28	100,00	12	100,00		

**p değeri hesaplanamamıştır

Başvuru semptomları ve kontrolde AFA pozitifliği arasındaki ilişki, istenilen seviyede veri olmaması nedeni ile istatistiksel olarak test edilememiştir (Tablo 4.5). Kontrolde AFA negatif olan hastaların 21'inin (%56,76) peteşi, purpura, ekimoz semptomu ile 12'sinin (%32,43) cilt ve mukozal kanama bulguları ile başvuru yaptığı gözlenmektedir. Kontrolde AFA pozitifliği sebat eden üç hastanın biri (%33,3) asemptomatikti. Bir (%33,3) hasta peteşi, purpura, ekimoz ile başvurmuştu. Bir (%33,3) hastada cilt ve mukozal kanama bulguları birlikte izlenmekteydi.

Tablo 4.5. Başvuru semptomlarına göre kontrolde AFA gruplarının karşılaştırılması

Başvuru		AFA KONTROL				Ki-Kare Test	
		negatif		pozitif		Ki-kare	p
		n	%	n	%		
	asemptomatik	1	2,70	1	33,33	**	**
	peteşi-purpura-ekimoz	21	56,76	1	33,33		
	burun kanaması	1	2,70	0	0,00		
	cilt ve mukoza bulgusu	12	32,43	1	33,33		
	cilt ve mukoza bulgusu ve gis kanama	2	5,41	0	0,00		
	Total	37	100,00	3	100,00		

Tanıda ve kontrolde AFA pozitif saptanan hastalar ve tanı anında ve/veya son bir ay içinde enfeksiyon öyküsü varlığı arasındaki ilişki, istenilen seviyede veri olmaması nedeni ile istatistiksel olarak test edilememiştir (Tablo 4.6). Öyküde enfeksiyon ve/veya aşı olmayan hastaların beşinde (%25) tanıda AFA pozitifliği; ikisinde (%10) kontrolde de AFA pozitifliği sebat ediyordu. Son bir ay içinde kızamık-kızamıkçık-kabakulak aşısı olan bir hastada AFA negatifliği.

Tablo 4.6. AFA gruplarının enfeksiyon değişkeni bakımından karşılaştırılması

		Enfeksiyon										Ki-Kare Test	
		yok		aşı		üsyeye		age		üsyeye+age		Ki-kare	p
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
AFA TANI	negatif	15	75,00	1	100,0	10	66,67	1	33,3	1	100,00	**	**
	pozitif	5	25,00	0	0,0	5	33,33	2	66,7	0	0,00		
	Total	20	100,00	1	100,0	15	100,00	3	100,0	1	100,00		
AFA KONTROL	negatif	18	90,00	1	100,0	14	93,33	3	100,0	1	100,00	**	**
	pozitif	2	10,00	0	0,0	1	6,67	0	0,0	0	0,00		
	Total	20	100,00	1	100,0	15	100,00	3	100,0	1	100,00		

Tanı anında ya da kontroldeki AFA pozitifliği ile MPV değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemektedir ($p>0,05$) (Tablo 4.7). Çalışmamızdaki 40 hastanın üçünde MPV ölçülemedi. MPV normal olan 20 (%54) hastanın beşinde (%25) tanı anında AFA pozitifliği. Kontrolde iki (%10) hastada AFA pozitifliği sebat ediyordu. MPV değeri artmış olan 17 (%46) hastanın beşinde (%29,4) tanıda AFA pozitifliği. Kontrolde bir (%5,88) hastada pozitiflik sebat ediyordu. Verilerden elde edilen sonuçlara göre '*AFA tanı ve/veya kontrol değerlerinin negatif ya da pozitif olması MPV değişkeninin normal ya da artmış olmasına bağlı bulunmamıştır*($p>0,05$)'.

Tablo 4.7. AFA gruplarının MPV değişkeni bakımından karşılaştırılması

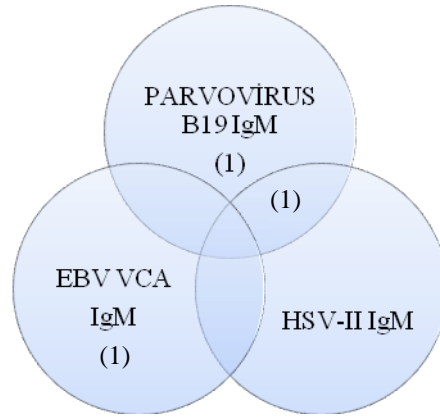
		MPV				Ki-Kare Test	
		normal		artmış		Ki-kare	p
		n	%	n	%		
AFA TANI	negatif	15	75,00	12	70,59	Fisher's Exact Test	1,00
	pozitif	5	25,00	5	29,41		
	Total	20	100,00	17	100,00		
AFA KONTROL	negatif	18	90,00	16	94,12	Fisher's Exact Test	1,00
	pozitif	2	10,00	1	5,88		
	Total	20	100,00	17	100,00		

Tanı anındaki ve kontroldeki AFA pozitifliği ile CRP pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemektedir ($p>0,05$) (Tablo 4.8). Verilerden elde edilen sonuçlara göre '*AFA tanı ve/veya kontrol değerlerinin negatif ya da pozitif olması, CRP'nin normal ya da artmış olmasına bağlı bulunmamıştır*($p>0,05$)'.

Tablo 4.8. AFA gruplarının CRP Değişkeni bakımından karşılaştırılması

		CRP				Ki-Kare Test	
		normal		artmış		Ki-kare	p
		n	%	n	%		
AFA TANI	negatif	23	69,70	5	71,4	Fisher's Exact Test	1,000
	pozitif	10	30,30	2	28,6		
	Total	33	100,00	7	100,0		
AFA KONTROL	negatif	30	90,91	7	100,0	Fisher's Exact Test	1,000
	pozitif	3	9,09	0	0,0		
	Total	33	100,00	7	100,0		

Tanı anındaki ve kontroldeki AFA pozitifliği ile viral seroloji grupları arasındaki ilişki, istenilen seviyede veri olmaması nedeni ile istatistiksel olarak test edilememiştir (Tablo 4.9). Viral serolojisi sınırda (borderline) pozitif (%10) olan dört hastanın üçünde (%75) tanıda, birinde (%25) hem tanıda hem de kontrolde AFA pozitifliği. AFA pozitif olan üç hastanın birinde (%33,3) EBV VCA IgM, birinde (%33,3) Parvovirus B19 IgM, birinde (%33,3) HSV-II IgM ve Parvovirus B19 IgM birlikte pozitifliği. Parvovirus B19 serolojisi borderline pozitif olan hastada anti- β 2 glikoprotein I IgG, EBV serolojisi borderline pozitif olan hastada ise hem aCL IgM hem de LA tanıda pozitifliği. Tanı anında hem HSV-II IgM hem parvovirus IgM borderline pozitifliği olan hastanın kontrolde de AFA pozitifliği sebat ediyordu (Şekil 4.7).

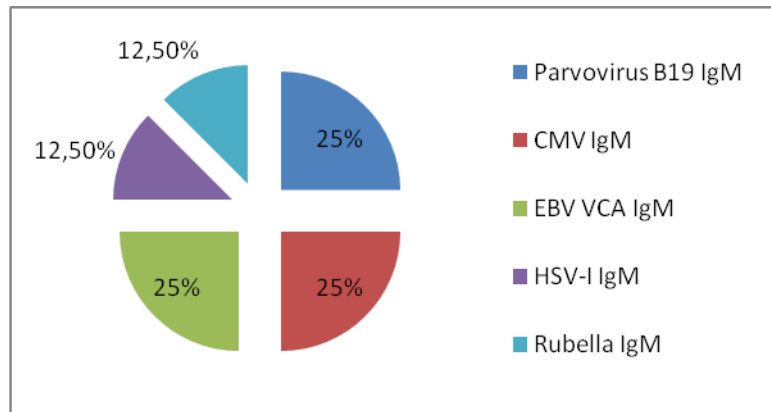


Şekil 4.7. Tanı anı AFA pozitif, viral seroloji borderline pozitif olan hastalar

Viral serolojisi pozitif olan sekiz (%20) hastada AFA negatifti. Viral serolojisi pozitif olan sekiz (%20) hastanın ikisinde (%25) Parvovirus B19 IgM, ikisinde (%25) EBV VCA IgM, ikisinde (%25) CMV IgM, birinde (%12,5) Rubella IgM, birinde (%12,5) HSV-I IgM pozitif (Şekil 4.8). Rubella IgM pozitif olan hastaya son 1 ay içinde kızamık-kızamıkçık-kabakulak aşısı yapılmıştı.

Tablo 4.9. AFA gruplarının viral seroloji değişkeni bakımından karşılaştırılması

		Viral seroloji						Ki-kare Test	
		negatif		borderline		pozitif		Ki-kare	p
		n	%	n	%	n	%		
AFA TANI	negatif	19	67,86	1	25,0	8	100,00	**	**
	pozitif	9	32,14	3	75,0	0	0,00		
	Total	28	100,00	4	100,0	8	100,00		
AFA KONTROL	negatif	26	92,86	3	75,0	8	100,00	**	**
	pozitif	2	7,14	1	25,0	0	0,00		
	Total	28	100,00	4	100,0	8	100,00		



Şekil 4.8. Viral seroloji pozitifliğinin dağılımı

Tanı anında ya da kontroldeki AFA pozitifliği ile IgG düzeyinin normal ya da azalmış olması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemektedir ($p>0,05$). IgG düzeyi azalmış olan dokuz (%22,5) hastanın birinde (%11,1) tanı anında AFA pozitif. Oniki hafta sonra bakılan kontrolde hastada AFA negatifleşmişti. Verilerden elde edilen sonuçlara göre '*AFA tanı veya kontrolde pozitif olması IgG düzeyinin normal ya da azalmış olmasına bağlı bulunmamıştır*($p>0,05$)'.

Tanı ve kontrolde AFA pozitifliği ile IgM düzeyleri arasındaki ilişki istenilen seviyede veri olmaması nedeni ile istatistiksel olarak test edilememiştir. IgM düzeyi normal olan 34 (%85) hastanın 12 (%35,3)'ü tanı anında AFA pozitif. Hastaların üçünün (%8,8) kontrolde AFA pozitifliği sebat ediyordu. IgM düzeyi düşük olan dört (%10), artmış (%5) olan iki hastada AFA negatif.

Tanı ve kontrolde AFA pozitifliği ile IgA düzeyleri arasındaki ilişki istenilen seviyede veri olmaması nedeni ile istatistiksel olarak test edilememiştir. IgA düzeyi normal olan 33 (%82,5) hastanın 11'inde (33,3) tanı AFA pozitif. Onbir hastanın ikisinde kontrolde AFA pozitifliği sebat ediyordu. IgA düzeyi düşük olan altı (%15) hastanın AFA negatif. Hastalardan ikisinde selektif düzeyde IgA düşüktüğü vardı. IgA düzeyleri artmış olan bir (%2,5) hastanın tanı ve kontrolde AFA pozitif.

Tanı ve kontrolde AFA pozitifliği ile C3 düzeyleri arasındaki ilişki istenilen seviyede veri olmaması nedeni ile istatistiksel olarak test edilememiştir. C3 düzeyi normal olan 35 (%87,5) hastanın 11'nde (%31,4) tanı AFA pozitif. Onbir hastanın ikisinde kontrolde AFA pozitifliği sebat ediyordu. C3 düzeyi azalmış olan üç (%7,5) hastada AFA negatif. C3 düzeyi artmış olan iki (%5) hastanın birinde (%50) tanı ve kontrolde AFA pozitif.

Tanı ve kontrolde AFA pozitifliği ile C4 düzeyleri arasındaki ilişki istenilen seviyede veri olmaması nedeni ile istatistiksel olarak test edilememiştir. Tanı C4 düzeyi normal olan 30 (%75) hastanın sekizinde (%26,7) tanı AFA pozitif. Sekiz hastanın ikisinde kontrolde AFA pozitifliği sebat ediyordu. C4 düzeyi azalmış olan sekiz (%20) hastanın ikisinde (%25) tanı AFA pozitif. Kontrolde bu hastalarda AFA negatifleşmişti. C4 düzeyi artmış olan iki (%5) hastada tanı anında AFA pozitif, kontrolde hastaların birinde AFA negatifleşmişti.

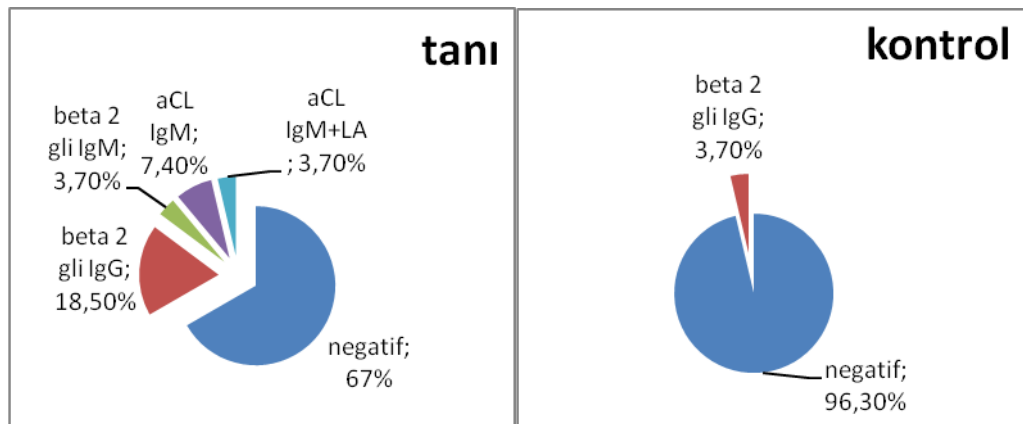
Çalışmamızdaki 40 yeni tanı İTP hastasının 39'u (%97,5) tedavi almıştır. Medikal tedavi alternatifleri olarak megadoz metilprednizolon, İVİG, intravenöz anti-D kullanılmıştır. Özellikle iki yaşından küçük hastalara İVİG tedavisi uygulanmıştır. Burun kanaması ile başvuran, başvuru anında trombosit sayısı $56.000/mm^3$ olan bir (%2,5) hasta

takibinde trombositopenisi derinleşmediği ve ciddi kanama bulgusu olmadığı için tedavi almamıştır. AFA pozitifliği ile tedaviye yanıt grupları arasındaki ilişki, istenilen seviyede veri olmaması nedeni ile istatistiksel olarak test edilememiştir (Tablo 4.10). Tedavi alan hastaların 27'sinde (%69,2) tam yanıt izlenmiştir. Tam yanıt izlenen hastaların dokuzunda (%33,3) tanıda AFA pozitifliği. Bir (%3,7) hastada anti-beta 2 glikoprotein IgM, iki (%7,4) hastada aCL IgM, beş (%18,5) hastada anti-beta 2 glikoprotein IgG pozitifliği. Bir (%3,7) hastada aCL IgM ve lupus antikoagulanı birlikte pozitifliği (Şekil 4.9). Kontrolde bir (%3,7) hastada AFA pozitifliği sebat etmişti, pozitif antikor anti-beta 2 glikoprotein IgG idi.

Tedaviye kısmi izlenen yedi (%18) hastanın birinde (%14,29) tanıda AFA pozitifliği ve kontrolde pozitiflik sebat ediyordu. Hastada tanıda aCL IgM ve G, anti-beta 2 glikoprotein I IgM ve G ve lupus antikoagulanı pozitifliği; kontrolde anti-beta 2 glikoprotein I IgM/G ve LA pozitifliği sebat ediyordu. Tedaviye yanıtız beş (%12,8) hastanın ikisinde (%40) tanıda AFA pozitifliği, kontrolde bir (%20) hastada pozitiflik sebat ediyordu. Tedaviye yanıtız hastalarda anti-beta 2 glikoprotein I IgG pozitifliği.

Tablo 4.10. AFA gruplarının tedaviye yanıt değişkeni bakımından karşılaştırılması

		tedaviye yanıt						Ki-Kare Test	
		yok		tam		kısmi		Ki-kare	p
		n	%	n	%	n	%		
AFA TANI	negatif	3	60,00	18	66,7	6	85,71	**	**
	pozitif	2	40,00	9	33,3	1	14,29		
	Total	5	100,00	27	100,0	7	100,00		
AFA KONTROL	negatif	4	80,00	26	96,3	6	85,71	**	**
	pozitif	1	20,00	1	3,7	1	14,29		
	Total	5	100,00	27	100,0	7	100,00		



Şekil 4.9. Tedaviye tam yanıtta AFA dağılımı

Tanı anında AFA pozitif olan 12 hastanın yedisine megadoz metilprednizolon, beşine İVİG tedavisi uygulanmıştı. Tanıdan 12 hafta sonraki kontrolde steroid tedavisi alan yedi hastanın beşinde (%71,4) AFA negatifleşmişti, iki hastada (%28,6) AFA pozitifliği sebat ediyordu. İVİG tedavisi alan beş hastanın dördünde (%80) AFA negatifleşmişti, ikisinde (%20) AFA pozitifliği sebat ediyordu. Tedavi değişkenine göre tanı ve kontrol AFA grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemektedir ($p>0,05$) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Tedavi değişkenine göre AFA pozitifliğinin karşılaştırılması

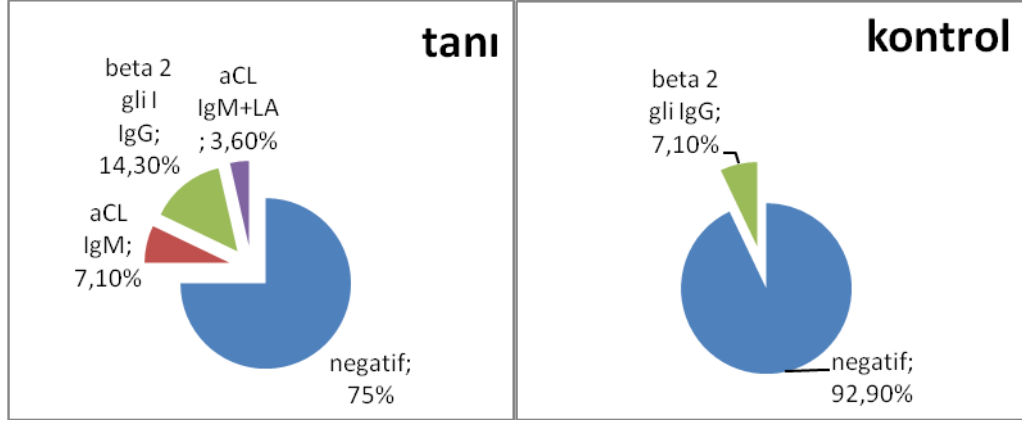
Tedavi		AFA KONTROL		Total	Ki-Kare Test	
		negatif	pozitif		Ki-Kare	p
CS	negatif	10	0	10	3,238	0,072
	pozitif	5	2	7		
	Total	15	2	17		
İVİG	negatif	13	0	13	2,753	0,097
	pozitif	4	1	5		
	Total	17	1	18		

Tüm hastalar 12 hafta boyunca aralıklı olarak takip edilmiştir. Oniki hafta sonunda trombositopenisi düzelen hastalar akut, trombositopenik seyretmeye devam eden hastalar persistan İTP olarak kabul edilmiştir. Tanı ve/veya kontroldeki AFA pozitifliği ile İTP'nin akut veya persistan olması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemektedir ($p>0,05$) (Tablo 4.12). Verilerden elde edilen sonuçlara göre '*AFA tanı ve/veya kontrol değerlerinin negatif ya da pozitif olması hastalığın akut ya da persistan olmasına bağlı bulunmamıştır*($p>0,05$)'.

Tablo 4.12. AFA gruplarının hastalık tipi değişkeni bakımından karşılaştırılması

		tip				Ki-Kare Test	
		akut		persistan		Ki-kare	p
		n	%	n	%		
AFA TANI	negatif	21	75,00	7	58,3	Fisher's Exact Test	0,453
	pozitif	7	25,00	5	41,7		
	Total	28	100,00	12	100,0		
AFA KONTROL	negatif	26	92,86	11	91,7	Fisher's Exact Test	1,000
	pozitif	2	7,14	1	8,3		
	Total	28	100,00	12	100,0		

Akut İTP tanılı 28 (%70) hastanın yedisinde (%25) tanıda AFA pozitifliği; kontrolde iki (%7,14) hastada AFA pozitifliği sebat ediyordu. Akut İTP tanı anında iki (n=2/28, %7,1) hastada anti-kardiyolipin IgM, dört (n=4/28, %14,3) hastada anti-beta 2 glikoprotein I IgG pozitifliği. Bir (n=1/28; %3,6) hastada ise anti-kardiyolipin IgM ve lupus antikoagulanı birlikte pozitifliği (Şekil 4.10). Kontrolde iki (n=2/28, %7,14) hastada anti-beta 2 glikoprotein IgG pozitifliği sebat ediyordu.



Şekil 4.10. Akut İTP’de AFA dağılımı

Persistan İTP tanılı 12 (%30) hastanın beşinde (%41,7) tanıda AFA pozitifliği, kontrolde bir (%8,3) hastada AFA pozitifliği sebat ediyordu. Persistan İTP hastalarından dördünde (n=4/12, %33,3) tanıda anti-beta 2 glikoprotein I IgG pozitifliği. Bir (n=1/12; %8,3) hastada tanıda aCL IgM ve G, anti-beta 2 glikoprotein I IgM ve G ve lupus antikoagulanı pozitifliği; kontrolde anti-beta 2 glikoprotein I IgM ve G pozitifliği sebat ediyordu.

5. TARTIŞMA

İmmun trombositopeni pediatristlerin karşılaştığı en yaygın primer hematolojik bozukluklardan birisidir. Genellikle, tam kan sayımında izole fakat bazen ciddi trombositopeni olan, sağlıklı bir çocukta meydana gelmektedir. Trombositlerin immün aracılıklı yıkımı için tetikleyici faktör, geçirilmiş bir enfeksiyon ya da kızamık-kızamıkçık-kabakulak aşısı olabilir. Fakat genellikle tanımlanamaz. Çoğu İTP’li çocukta ani başlangıçlı peteşi, morluklar ve bazen mukozal kanama (özellikle burun ve ağız içi) bulunmaktadır (Buchanan 2014). İTP, 1-6 yaş aralığında pik yapar. Erkek:kız oranı 1:1’dir, bununla birlikte küçük yaşlarda özellikle infantlarda erkek çocuklarında kızlara oranla

daha sık görülmektedir (Kühne ve ark 2001). Çalışmamızda hastalarımızın yaş ortalaması $6,13 \pm 4,63$ yıldır. Vakaların 21'i (%52,5) kız, 19'u (%47,5) erkektir.

Anti-fosfolipid antikor sendromu (AFAS); vasküler tromboz ve/veya düşük ile birlikte anti-fosfolipid antikorların (lupus antikoagulanı, antikardiyolipin antikor ve/veya anti-beta 2 glikoprotein I) kalıcı varlığı ile karakterize multisistem otoimmün bir durumdur. Atmış bir sağlıklı çocuğun rutin kontrollerinde düşük titrede anti-kardiyolipin IgG (%11,4), anti- $\beta 2$ glikoprotein I IgG (%3,3) ve IgA (%3,3) pozitif saptanmıştır. Çocukluk çağında görülen birçok bakteriyel ve viral enfeksiyon (parvovirus B19, CMV, varisella zoster virus, streptokokkal enfeksiyonlar ve gram negatif bakteriler), moleküler benzerlik yoluyla, geçici olarak AFA varlığını uyarabilir (Briones and Abshire 2003, Aguiar ve ark 2015). Çalışmamızda İTP tanısında AFA pozitifliği izlenen ve kontrolde AFA negatifleşen iki hastanın birinde Parvovirus IgM, birinde EBV-VCA IgM sınırda (borderline) pozitif saptanmıştı. Bu verilerimiz viral enfeksiyonların geçici olarak AFA pozitifliği yapabileceğini desteklemektedir.

En az 12 hafta aralıklarla AFA pozitifliğinin gösterilmesi AFAS tanısı açısından önemlidir. Pediatrik hastalara özgü olmamakla birlikte; anti- $\beta 2$ glikoprotein I IgG izotipi, IgM ve IgA izotipiyle karşılaştırıldığında AFAS için daha duyarlı ve özgüdür. Hatta, anti-kardiyolipin Ig A ve anti- $\beta 2$ glikoprotein I Ig A; Sapparo tanı kriterlerinde yer almamaktadır (Aguiar ve ark 2015, Miyakis ve ark 2006). Çocukluk çağında İTP'de AFA varlığını araştırdığımız çalışmamızda tanıda ve kontrolde baskın olarak pozitif bulduğumuz AFA; anti- $\beta 2$ glikoprotein I IgG izotipiydi. İTP tanısında anti- $\beta 2$ glikoprotein I IgG pozitifliği 40 vakada %20; AFA pozitif olanlarda %66,7 idi. Tanıdan 12 hafta sonraki kontroldeyse anti- $\beta 2$ glikoprotein I IgG pozitifliği 40 vakada %7,5 idi. Mevcut literatür ışığında bu hastaların AFAS gelişimi açısından klinik olarak yakın izlemde tutulması gerektiğini düşünmekteyiz.

AFAS'ın en yaygın non-trombotik klinik tezahürü hematolojik bozukluklardır. Trombositopeni, hemolitik anemi, lökopeni gibi hematolojik bozukluklar pediatrik AFAS'da daha belirgindir (Aguiar ve ark 2015, Ruiz-Irastorza ve ark 2010). Üçüncü basamak bir çocuk hastanesinde, AFA pozitif olan 100 çocuk ile yapılan retrospektif bir çalışmada hastaların %10'unda tromboz meydana gelmiştir. AFA ilişkili non-trombotik bulgular hastaların %77'nde izlenmiştir (Aguiar ve ark 2015). Trombositopeni ya da hemolitik anemi AFAS'ın tek bulgusu ise tedavi İTP ve otoimmün hemolitik anemi rutin tedavisi şeklinde olmalıdır. Her iki probleme de standart yaklaşım İVİG, kortikosteroid veya splenektomi içerir (Briones and Abshire 2003).

Anti-fosfolipid antikor sendromunda trombositopeni meydana gelebilir. Anti-fosfolipid antikorların; trombositlerin yüzeyindeki fosfolipidlere bağlandığı, ve anti-trombosit antikorlardan ayırt edilemediği düşünülmektedir. Bu yüzden; klinikte tromboz ya da düşük yoksa AFAS ile İTP ayırımını yapmak zorlaşmaktadır. Günümüzde, bazı İTP hastalarında serumda AFA saptanmaktadır, fakat AFAS ilişkili komplikasyonlar nadiren bildirilmektedir (Funauchi ve ark 1997).

Anti-fosfolipid antikorlar erişkin İTP vakalarının %26-46'nda gösterilmiştir. Harris arkadaşlarının 96 otoimmün trombositopenik purpura hastasının serumunda AFA varlığını araştırdığı çalışmada; aCL IgG pozitifliği %14,6 (14/96), aCL IgM pozitifliği %28,1 (27/96) olarak bulunmuştur (Harris ve ark 1985). On dört - 88 yaş aralığında 149 yeni tanı İTP hastasında tanı LA veya aCL antikor pozitifliği %46,3 (69/149), hem aCL hem LA pozitifliği %16,1 (24/149) idi. AFA pozitifliği ile; cinsiyet, yaş, başvurudaki trombosit sayısı ve kanama şiddeti arasında ilişki izlenmemiştir. AFA pozitif olan hastalarda; tedavi sonrasında ve relapslarda antikorlar yeniden çalışılmış ve AFA düzeylerinde anlamlı değişiklik izlenmemiştir. AFA pozitifliği ile hastalığın aktivasyonu arasında anlamlı ilişki bulunamadığı için yazarlar, AFA varlığının İTP patogenezinde rolü olmadığı ve tedavi sonucunu öngörmemediği sonucunu çıkarmışlardır (Stasi ve ark 1994). Biz pediatrik çalışmamızda; tanı anında LA veya aCL IgG/M pozitifliğini %12,5 olarak bulduk. aCL IgG %2,5, aCL IgM %10 vakada pozitif. Bu veri Stasi ve arkadaşlarının (1994) adölesan ve erişkin çalışmasına göre düşüktür. Düşüklüğün sebebi hasta sayımızın az olmasına bağlanabilir. Ya da çocukluk çağında İTP'de aCL pozitifliği erişkinlere göre daha düşük olabilir. Çalışmamızda İTP'de AFA pozitifliği ile cinsiyet ve başvuru semptomu arasında ilişki yoktu. Fakat, AFA pozitifliği olan İTP hastalarının yaş ortalaması anlamlı olarak yüksekti. Bu farklılık hasta popülasyonumuzun çocukluk çağı olması ile ilişkilendirilebilir.

Funauchi ve arkadaşlarının (1997) çalışmasında akut ve kronik İTP tanılı erişkin hastalarda lupus antikoagulanı sıklığı %7,4, anti-kardiyolipin antikorların sıklığı %18,5 olarak saptanmıştır. Başvuruda AFA pozitif olan hastalardan 2 ya da 3 hafta sonra AFA yeniden çalışılmıştır. Yaş aralığı 17-55 yıl olan, 24 yeni tanı, üç kronik İTP tanılı hasta ile yapılan çalışmada AFA pozitif ve negatif olan hastaların klinik bulgularında (kanamaya eğilim açısından) ve tedaviye yanıtlarında (trombosit sayılarının yükselme süresi açısından) farklılık izlenmemiştir. AFA pozitif olan İTP hastalarının %42,8'inde (3/7) serebral tromboz ya da düşük meydana gelmiş ve bu hastalar AFAS tanısı almışlardır (Funauchi ve ark 1997). Ülkemizde Diz-Küçükçkaya ve arkadaşlarının (2001) yaptığı çalışmada, 16-70 yaş aralığında 82 yeni tanı İTP hastasında tanı AFA sıklığı %37,8

(31/82) olarak bulunmuştur. Çalışmada AFA pozitifliği ile cinsiyet, yaş, başvurudaki trombosit sayısı ve metilprednizolon tedavisine yanıt arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. İTP tanı anında AFA pozitif olan ve AFAS gelişen hastalarda LA pozitifliği anlamlı olarak yüksek bulunmuştu. Fakat, AFA pozitif olan hastalarda 5 yıllık izlemde negatif olanlara göre daha sık trombotik komplikasyon izlenmiştir. Yazarlar, İTP hastalarında anti-fosfolipid antikörlerin kalıcı varlığının AFAS gelişimi için risk faktörü olduğu sonucuna ulaşmışlardır (Diz-Küçükkaya ve ark 2001). Biz henüz AFA pozitif olan İTP'li hastalarımızı prospektif olarak izlememiş olup, sadece tanı ve 12 hafta sonra kesit olarak AFA varlığına bakmış durumdayız. AFAS açısından klinik izleme devam etmeyi düşünmekteyiz. Despujol ve arkadaşlarının (2008) erişkin İTP hastalarında AFA varlığını değerlendirdiği, 15 yaş ve üzeri, 215 hasta ile yapılan çalışmada AFA sıklığı tanı anında %26 (55/215) olarak bulunmuştu. AFA pozitif olan 55 hastanın %18'inde (39/215) aCL, %0,5'inde (1/215) LA tek başına pozitif; %7 (15/215) hastada aCL ve LA birlikte pozitif olarak tespit edilmişti. aCL IgG 42 hastada pozitif, 12 (%5,6) hastada >40 IU/l ile yüksek titrede pozitif. aCL pozitif olan hastalarda anti-beta 2 glikoprotein I pozitifliği %26 idi. LA pozitifliği sadece genç yaş ile ilişkili bulunmuştu. Hastaların %30'unda 6 ay içinde trombositopeni düzelmişti. İTP'nin akut ya da kronik olması AFA pozitifliği ile ilişkili bulunmamıştır. Ortalama 31 aylık izlemde İTP hastalarının %7'nde tromboz meydana gelmişti. Tromboz izlenen hastaların %29'unda LA ve yüksek titrede (>40 IU/l) aCL pozitifliği mevcuttu. Tromboz gelişen AFA pozitif hastalar 45 yaştan küçüktü, AFA negatif olanlar ise 45 yaşın üzerindediydi. Çalışmanın sonuçlarında; yaş, LA ve yüksek aCL IgG düzeyi (>40 IU/l) tromboz ile ilişkili bulunmuştur. Yazarlara göre; AFA pozitif olan İTP hastalarında tromboz riski düşüktür ve AFA negatif olanlarda da tromboz izlenebilmektedir; yine de İTP tanı anında AFA varlığı araştırılmalıdır (Despujol ve ark 2008). Çalışmamızda pediatrik İTP hastalarında tanı anında AFA prevalansı %30 (12/40); aCL pozitifliği %10 (4/40), lupus antikoagulanı pozitifliği %7,5 (3/40), anti-beta 2 glikoprotein I pozitifliği %20 (8/40) idi. Bizim çalışmamızda çocukluk çağındaki prevalans Despujol ve arkadaşlarının (2008) erişkin çalışması ile benzer bulunmuştur. Hastalarımız 12 hafta izlenmişti, mevcut literatür değerlendirildiğinde tromboz gelişimi açısından ileri yaşta da takibine devam edilmesi gereklidir. Despujol ve arkadaşlarının (2008) erişkin çalışması ile benzer olarak; çalışmamızda AFA pozitifliği ile cinsiyet ve başvurudaki trombosit sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Farklı olarak; AFA pozitif hastaların yaş ortalaması negatif olanlara göre istatistiksel olarak artmıştı. Bu farklılığı hastalarımızın yaş aralığının bir ay-18 yaş olması ile ilişkili olabilir.

Pediyatrik İTP hastalarında; 2-13 yıl yaş aralığında 40 yeni tanı İTP hastasını kapsayan çalışmada tanı anında LA sıklığı %27,5 (11/40) olarak bulunmuştur. LA pozitif olan hastalarla negatif olan hastalar arasında yaş, başvuru anındaki trombosit sayısı veya metilprednizolon tedavisine yanıt açısından istatistiksel bir farklılık saptanmamıştı. Lupus antikoagulanı pozitif olan hastaların %45,5'nde LA 6 ay sonra da sebat ediyordu, bu hastaların hiçbiri tedavi almamıştı. LA negatifleşen altı (%54,5) hastanın ikisine ciddi trombositopeni ($<50,000/\text{mm}^3$) nedeniyle bir ay süreyle oral metilprednizolon tedavisi uygulanmıştı. Hiçbir hastada tromboz izlenmemişti (Dash ve ark 2004). Mevcut literatürden farklı olarak, çalışmamızda LA pozitifliği %7,5 (3/40) olarak saptanmıştır. Sadece bir (%33,3) hastada 12 hafta sonraki kontrolde LA pozitifliği. AFA pozitif olan hastalar ile AFA negatif hastaların başvuru anındaki trombosit sayıları, Dash ve arkadaşlarının (2004) çalışması ile benzerdi.

2005'te yayınlanan, 20-82 yaş aralığındaki 40 İTP hastası ile yapılan çalışmada İTP'nin klinik seyirindeki AFA profili incelenmiştir. Hastalar; alevlenme, stabil dönem ve remisyon olarak üç ayrı klinik evrede bulunmaktaydı. Ciddi trombositopeni ($<20.000/\text{mm}^3$) ve kanama bulgularıyla başvuran yeni tanı İTP hastaları ile, trombosit sayısı $20.000/\text{mm}^3$ ve altına düşen ve yeni bir kanama izlenen İTP tanılı hastalar; alevlenme döneminde kabul edilmiştir. Çalışmanın sonuçlarında AFA pozitifliğinin hastalığın evrelerine göre farklılık göstermekte olduğu belirtilmektedir. Hastalık alevlenmesinde en yüksek (%86 pozitif; 6/7 hasta), stabil dönemde orta (%57; 8/14), ve İTP remisyonunda en düşük (%42; 8/19) sıklıkta izlenmişti. Alevlenmede AFA pozitif olan altı hastanın beşinde remisyonunda AFA negatifleşmişti. Remisyonunda AFA pozitifliği sebat eden sekiz hastanın beşinde tromboz öyküsü vardı, üçünde anti-beta 2 glikoprotein I pozitifliği. Aktivasyonlarda IgG sınıfı AFA, hastalığın stabil olduğu dönemde ise IgM sınıfı baskın olarak izlenmişti. AFA sıklığı ve titreleri aktivasyonda remisyonla göre belirgin artmıştı. Remisyonunda hem IgG hem de IgM sınıfı antikorlar çok daha az sıklıkla bulunmaktaydı. Çalışmanın sonuçlarına göre, aktif hastalıkta (alevlenme ve stabil dönem) AFA sıklığı %66 idi. AFA insidansı İTP'nin alevlenme döneminde en yüksektir ve IgG tipi antikorlar baskındır. IgM tipi antifosfolipid antikorlar İTP'nin stabil olduğu dönemde daha yaygındır. Ve her iki sınıf da remisyonunda azalma eğilimindedir. Yazarlara göre; anti-fosfolipid antikorların İTP alevlenmesinde ve remisyonunda rolü olabilir, ya da bu antikorlar trombosit yıkımının bir sonucudur (Bidot ve ark 2005). Biz çalışmamızda; tanı ve 12 hafta sonraki kontrolde AFA çalıştık. Alevlenme ve remisyon döneminde ayrıca AFA düzeyi değerlendirilmemiştir. Fakat akut İTP hastalarında tanı anı alevlenme, 12 hafta

sonraki kontrolleri de trombositopeni düzeldiği için remisyon olarak değerlendirilirse; AFA pozitifliği tanıda %25 iken kontrolde %7,1'e gerilemesi bu literatürü desteklemektedir. Fakat Bidot ve arkadaşlarının (2005) çalışmasından farklı olarak çalışmamızda tanı anında aCL için tanıda baskın olan antikor izotipi aCL IgM iken bu antikorlar kontrolde negatifleşmişti. Anti-beta 2 glikoprotein I içinse hem tanıda hem kontrolde baskın olan izotip IgG idi.

Arfors ve arkadaşları (1996) kronik İTP tanılı, 5-83 yaş aralığındaki 40 hastada anti-kardiyolipin antikorların varlığını %30 olarak tespit etmişlerdir. Dört hastada aCL IgG veya M, dört hastada ise IgG ve IgM pozitif. Anti-kardiyolipin antikor pozitif olan hastaların hiçbirinde ANA pozitifliği izlenmemiştir (Arfors ve ark 1996). Çalışmamızda 12 persistan İTP tanılı çocuk hastanın sadece birinde (%8,3) aCL IgG/M pozitif, kontrolde ise negatifleşmişti. Literatürle olan farklılık persistan İTP hasta sayımızın az olmasına bağlanabilir, ya da persistan olan hastalarımız izlemde kalırsa kronikleşmeyecek olabilir.

Sonuç olarak; çocukluk çağında da İTP'de anti-fosfolipid antikorlar saptanmaktadır. Bu antikorlar hastalarda; öyküdeki viral enfeksiyon etkenlerine bağlı olarak geçici olarak bulunabileceği gibi, İTP'nin klinik seyri içinde de negatifleşebilmektedir. Erişkin literatür göz önünde bulundurulduğunda İTP hastalarında anti-fosfolipid antikorların kalıcı varlığı ileride gelişebilecek trombotik komplikasyonları akla getirmektedir. İTP tanısında AFA saptanan çocuk hastalar bu antikorların kalıcılığı ve ileride gelişebilecek AFAS açısından yakın izlemde tutulmalıdır. AFA pozitif olan hastalarımızda kollajen doku hastalıkları açısından klinik ve laboratuvar bulgusu olmadığı için hastalar primer AFAS gelişimi için klinik izlemde tutulmalıdır.

6. SONUÇLAR

- İTP tanı kriterlerini taşıyan 1 ay- 18 yaş aralığındaki 40 yeni tanı İTP vakası çalışmaya dahil edildi. Vakaların yaş ortalaması $6,13 \pm 4,63$ yaştı. Vakaların 21'i (%52,5) kız, 19'u (%47,5) erkekti. Hastaların başvuru ortalaması trombosit sayısı $14.225 \pm 13.822/\text{mm}^3$ idi.
- Yirmi bir (%52,5) hastanın başvuru anındaki trombosit değeri $10.000/\text{mm}^3$ 'ün altındaydı.
- Çalışmamızdaki hastaların 12'sinde (%30) tanı anında anti-fosfolipid antikorlar pozitif olarak saptanmıştı. Tanı anında AFA pozitif olan vakalardan 12 hafta sonra

yeniden AFA çalışıldı, vakaların üçünde (%25) AFA pozitifliği sebat ediyordu. Kontrolde AFA pozitifliği %7,5'a (3/40) gerilemişti.

- Tanı anında AFA pozitif olan hastaların birinde (%8,3) anti-kardiyolipin IgM/G, anti-beta 2 glikoprotein I IgM/G, lupus antikoagulanı birlikte pozitifliği. Kontrolde; aCL IgM ve IgG negatifleşmişti; beta 2 glikoprotein IgM, IgG ve lupus antikoagulanı pozitifliği sebat ediyordu.
- Bir hastada (%8,3) tanı anında aCL IgM ve lupus antikoagulanı pozitifliği izlendi. İki (%16,7) hastada aCL IgM, bir (%8,3) hastada anti-beta 2 glikoprotein IgM, altı (%50) hastada anti-beta 2 glikoprotein IgG, bir (%8,3) hastada lupus antikoagulanı tek başına pozitifliği. Kontrolde iki hastanın anti-beta 2 glikoprotein IgG pozitifliği sebat ediyordu.
- Tanı anında aCL pozitifliği %10 (4/40), lupus antikoagulanı pozitifliği %7,5 (3/40), anti-beta 2 glikoprotein I pozitifliği %20 (8/40) idi. Kontrolde anti-beta 2 glikoprotein I pozitifliği %7,5 (3/40), LA pozitifliği %2,5 (1/40) idi.
- Tanıda ve kontrolde AFA pozitifliği ve cinsiyet grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmemiştir ($p>0,05$).
- İTP hastalarının tanı anındaki AFA pozitifliği, yaş değişkeni bakımından karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık görülmektedir ($p<0,05$). Tanı anında AFA negatif olan hastaların yaş değerlerinin, pozitif olanların yaş değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede küçük olduğu görülmektedir. Tanıda AFA pozitif olan hastaların yaş ortalaması $7,82\pm 3,95$ yılıdır.
- Kontrol AFA pozitifliği yaş değişkeni bakımından karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık görülmektedir ($p<0,05$). Tanıdan 12 hafta sonra AFA negatif olan hasta grubunun yaş değerlerinin, pozitif hastaların yaş değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede küçük olduğu görülmektedir. Kontrolde AFA pozitif olan hastaların yaş ortalaması $11,64\pm 3,76$ yılıdır. Bir-12 ay yaş aralığındaki üç hastada AFA pozitifliği izlenmezken, 1-9 yıl yaş aralığındaki 28 hastanın yedisinde (%25) tanı anında, birinde (%3,57) kontrolde AFA pozitifliği. Dokuz yaş ve üzerindeki dokuz hastanın beşinde (%55,5) tanı anında, ikisinde (%22,2) kontrolde AFA pozitifliği.
- Tanı anı ve kontrol AFA pozitifliği, trombosit değişkeni bakımından karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p>0,05$).

Tanıda ve kontrolde AFA pozitif ve negatif olan hasta gruplarının trombosit sayılarının birbirine yakın olduğu görülmektedir.

- Tanıda AFA negatif hastalarda en sık başvuru semptomu peteşi, purpura, ekimoz gibi cilt bulgularıydı (%60,71). İki (%16,67) hasta asemptomatikti. İki (%16,67) hastada cilt ve mukozal kanama bulgularına birlikte gastrointestinal sistem kanama bulguları da vardı.
- Kontrolde AFA negatif olan hastaların 21'inin (%56,76) peteşi, purpura, ekimoz ile başvurduğu gözlenmektedir. Kontrolde AFA pozitifliği sebat eden üç hastanın biri (%33,3) asemptomatikti. Bir (%33,3) hasta peteşi, purpura, ekimoz ile başvurmuştu. Bir (%33,3) hastada cilt ve mukozal kanama bulguları birlikteydi.
- Öyküde enfeksiyon ve/veya aşı olmayan hastaların beşinde (%25) tanıda AFA pozitif; ikisinde (%10) kontrolde de AFA pozitifliği sebat ediyordu. Son 1 ay içinde kızamık-kızamıkçık-kabakulak aşısı olan bir hastada AFA negatifti.
- Tanı anında ya da kontroldeki AFA pozitifliği ile MPV değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemektedir ($p>0,05$). MPV değeri artmış olan 17 (%46) hastanın beşinde (%29,4) tanıda AFA pozitif. Kontrolde bir (%5,88) hastada pozitiflik sebat ediyordu.
- Tanı anındaki ve kontroldeki AFA pozitifliği ile CRP pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemektedir ($p>0,05$).
- Viral serolojisi borderline pozitif (%10) olan dört hastanın üçünde (%75) tanıda, birinde (%25) hem tanıda hem de kontrolde AFA pozitif. AFA pozitif olan üç hastanın birinde (%33,3) EBV VCA IgM, birinde (%33,3) Parvovirus B19 IgM, birinde (%33,3) HSV-II IgM ve Parvovirus B19 IgM birlikte pozitif. Parvovirus B19 seroloji borderline pozitif olan hastada anti- β 2 glikoprotein I IgG, EBV serolojisi borderline pozitif olan hastada ise aCL IgM hem de LA tanıda pozitif. Tanı anında hem HSV-II IgM hem parvovirus IgM borderline pozitifliği olan hastanın kontrolde de AFA pozitifliği sebat ediyordu.
- Viral serolojisi pozitif olan sekiz (%20) hastada AFA negatifti. Viral serolojisi pozitif olan sekiz (%20) hastanın ikisinde (%25) Parvovirus B19 IgM, ikisinde (%25) EBV VCA IgM, ikisinde (%25) CMV IgM, birinde (%12,5) Rubella IgM, birinde (%12,5) HSV-I IgM pozitif.
- C3 düzeyi azalmış olan üç (%7,5) hastada AFA negatifti. C3 düzeyi artmış olan iki (%5) hastanın birinde (%50) tanıda ve kontrolde AFA pozitif. C4 düzeyi azalmış

olan sekiz (%20) hastanın ikisinde (%25) tanıda AFA pozitifliği. Kontrolde bu hastalarda AFA negatifleşmişti. C4 düzeyi artmış olan iki (%5) hastada tanı anında AFA pozitifliği, kontrolde hastaların birinde AFA negatifleşmişti.

- Çalışmamızdaki 40 yeni tanı İTP hastasının 39'u (%97,5) tedavi almıştır. Tedavi alan hastaların 27'sinde (%69,2) tam yanıt izlenmiştir. Tam yanıt izlenen hastaların dokuzunda (%33,3) tanıda AFA pozitifliği. Bir (%3,7) hastada anti-beta 2 glikoprotein IgM, iki (%7,4) hastada aCL Ig M, beş (%18,5) hastada anti-beta 2 glikoprotein IgG pozitifliği. Bir (%3,7) hastada aCL IgM ve lupus antikoagulanı birlikte pozitifliği. Kontrolde bir (%3,7) hastada AFA pozitifliği sebat etmişti, pozitif antikor anti-beta 2 glikoprotein IgG idi.
- Tedaviye kısmi izlenen yedi (%18) hastanın birinde (%14,29) tanıda her üç AFA da pozitifliği, ve kontrolde pozitiflik (LA, anti-beta 2 glikoprotein) sebat ediyordu. Tedaviye yanıtız beş (%12,8) hastanın ikisinde (%40) tanıda AFA pozitifliği, kontrolde bir (%20) hastada pozitiflik sebat ediyordu. Tedaviye yanıtız hastalarda anti-beta 2 glikoprotein I IgG pozitifliği.
- Tanı ve/veya kontroldeki AFA pozitifliği ile İTP'nin akut veya persistan olması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemektedir ($p>0,05$).
- Akut İTP tanılı 28 (%70) hastanın yedisinde (%25) tanıda AFA pozitifliği; kontrolde iki (%7,14) hastada AFA pozitifliği sebat ediyordu. Akut İTP tanı anında iki ($n=2/28$, %7,1) hastada anti-kardiyolipin IgM, dört ($n=4/28$, %14,3) hastada anti-beta 2 glikoprotein I IgG pozitifliği. Bir ($n=1/28$; %3,6) hastada ise anti-kardiyolipin IgM ve lupus antikoagulanı birlikte pozitifliği. Kontrolde iki ($n=2/28$, %7,14) hastada anti-beta 2 glikoprotein IgG pozitifliği sebat ediyordu.
- Persistan İTP tanılı 12 (%30) hastanın beşinde (%41,7) tanıda AFA pozitifliği, kontrolde bir (%8,3) hastada AFA pozitifliği sebat ediyordu. Persistan İTP hastalarından dördünde ($n=4/12$, %33,3) tanıda anti-beta 2 glikoprotein I IgG pozitifliği. Bir ($n=1/12$; %8,3) hastada tanıda aCL IgM ve IgG, anti-beta 2 glikoprotein I IgM ve IgG ve lupus antikoagulanı pozitifliği; kontrolde anti-beta 2 glikoprotein I (IgM ve IgG) ve LA pozitifliği sebat ediyordu.
- Tanı anında akut İTP'de; aCL pozitifliği %10,7 (3/28), lupus antikoagulanı pozitifliği %3,6 (1/28), anti-beta 2 glikoprotein I pozitifliği %14,3 (4/28) idi.
- Tanı anında persistan İTP'de; aCL pozitifliği %8,3 (1/12), lupus antikoagulanı pozitifliği %8,3 (1/12), anti-beta 2 glikoprotein I pozitifliği %41,7(5/12) idi.

7. KAYNAKLAR

- Acharya SS. Thrombotic disorders. In: Lanzkowsky P, editor. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 5th ed. London: Elsevier Inc; 2011. p. 419-460.
- Aguiar CL, Soybilgiç A, Avcin T, Myones BL. Pediatric antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep.* 2015;17(4):504.
- Ağaoğlu L, Devocioğlu Ö, Anak S, Karakaş Z, Sarıbeyoğlu E. Kan hastalıkları. In: Neyzi O, Ertuğrul T, editörler. *Pediatrici*, 4. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2010. s. 1281-1350.
- Ahmed I, Rajpurkar M, Thomas R, Chitlur M. Initial lymphocyte count and the development of persistent/chronic immune thrombocytopenic purpura. *Pediatr Blood Cancer.* 2010;55(3):508-11.
- Ambruso DR, Hays T, Lane PA, Nuss R. Hematologic disorders. In: Hay WW, Levin MJ, Sondheimer JM, Deterding RR, editors. *Current Pediatric Diagnosis and Treatment*. 17th ed. New York: McGraw-Hill; 2005. p. 855-910.
- Anoop P. Immune thrombocytopenic purpura: historical perspective, current status, recent advances and future directions. *Indian Pediatr.* 2012;49(10):811-8.
- Arfors L, Winiarski J, Lefvert AK. Prevalence of antibodies to cardiolipin in chronic ITP and reactivity with platelet membranes. *Eur J Haematol.* 1996;56(4):230-4.
- Arnout J, Jankowski M. Antiphospholipid syndrome. *Hematol J.* 2004;5:S1-5.
- Artim-Esen B, Diz-Küçükkaya R, İnanç M. The significance and management of thrombocytopenia in antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep.* 2015;17(3):494.
- Asherson RA, Cervera R, Piette JC, Font J, Lie JT, Burcoglu A et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome. Clinical and laboratory features of 50 patients. *Medicine (Baltimore)* 1998;77(3):195-207.
- Asherson RA, Cervera R. 'Primary', 'secondary' and other variants of the antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 1994;3(4):293-8.
- Asherson RA. New subsets of the antiphospholipid syndrome in 2006: "PRE-APS" (probable APS) and microangiopathic antiphospholipid syndromes ("MAPS"). *Autoimmun Rev.* 2006;6(2):76-80.
- Atsumi T, Furukawa S, Amengual O, Koike T. Antiphospholipid antibody associated thrombocytopenia and the paradoxical risk of thrombosis. *Lupus.* 2005;14(7):499-504.
- Baker WF Jr, Bick RL, Fared J. Controversies and unresolved issues in antiphospholipid syndrome pathogenesis and management. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2008;22(1):155-74.
- Beardsley DS. ITP in the 21st century. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2006:402-7.
- Berchtold P, Dale GL, Tani P, McMillan R. Inhibition of autoantibody binding to platelet glycoprotein IIb/IIIa by anti-idiotypic antibodies in intravenous gammaglobulin. *Blood.* 1989;74(7):2414-7. *b*
- Berchtold P, McMillan R, Tani P, Sommerville-Nielsen S, Blanchette VS. Autoantibodies against platelet membrane glycoproteins in children with acute and chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood.* 1989;74(5):1600-2. *a*

- Bick RL, Baker WF. Anticardiolipin antibodies and thrombosis. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1992;6(6):1287-99.
- Bidot CJ, Jy W, Horstman LL, Ahn ER, Jimenez JJ, Yaniz M et al. Antiphospholipid antibodies in immune thrombocytopenic purpura tend to emerge in exacerbation and decline in remission. *Br J Haematol.* 2005;128(3):366-72.
- Bidot CJ, Jy W, Horstman LL, Ahn ER, Yaniz M, Ahn YS. Antiphospholipid antibodies (APLA) in immune thrombocytopenic purpura (ITP) and antiphospholipid syndrome (APS). *Am J Hematol.* 2006;81(6):391-6.
- Bolton-Maggs P. Severe bleeding in idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2003;25 Suppl 1:S47-51.
- Bolton-Maggs PH. Idiopathic thrombocytopenic purpura. *Arch Dis Child.* 2000;83(3):220-2.
- Bredlau AL, Semple JW, Segel GB. Management of immune thrombocytopenic purpura in children: potential role of novel agents. *Paediatr Drugs.* 2011;13(4):213-23.
- Briones M, Abshire T. Lupus anticoagulants in children. *Curr Opin Hematol.* 2003;10(5):375-9.
- British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol.* 2003;120(4):574-96.
- Buchanan GR. Immune thrombocytopenia during childhood: new approaches to classification and management. *J Pediatr.* 2014;165(3):437-9.
- Bussel J, Renaud T. Disorders of platelets. In: Lanzkowsky P, editor. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology.* 5th ed. London: Elsevier Inc; 2011. p. 321-377.
- Campbell AL, Pierangeli SS, Wellhausen S, Harris EN. Comparison of the effects of anticardiolipin antibodies from patients with the antiphospholipid syndrome and with syphilis on platelet activation and aggregation. *Thromb Haemost.* 1995;73(3):529-34.
- Cecinati V, Principi N, Brescia L, Giordano P, Esposito S. Vaccine administration and the development of immune thrombocytopenic purpura in children. *Hum Vaccin Immunother.* 2013;9(5):1158-62.
- Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P et al. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine (Baltimore).* 1993;72(2):113-24.
- Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum.* 2002;46(4):1019-27.
- Cervera R, Tektonidou MG, Espinosa G, Cabral AR, González EB, Erkan D et al. Task force on catastrophic antiphospholipid syndrome (APS) and non-criteria APS manifestations (II): thrombocytopenia and skin manifestations. *Lupus.* 2011;20(2):174-81.
- Chang M, Nakagawa PA, Williams SA, Schwartz MR, Imfeld KL, Buzby JS et al. Immune thrombocytopenic purpura (ITP) plasma and purified ITP monoclonal autoantibodies inhibit megakaryopoiesis in vitro. *Blood.* 2003;102(3):887-95.
- Cines DB, Blanchette VS, Chir B. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 2002;346(13):995-1008.
- Cines DB, Bussel JB. How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood.* 2005;106(7):2244-51.

- Cines DB, Liebman H, Stasi R. Pathobiology of secondary immune thrombocytopenia. *Semin Hematol.* 2009;46(1 Suppl 2):S2-14.
- Cooper N. A review of the management of childhood immune thrombocytopenia: how can we provide an evidence-based approach? *Br J Haematol.* 2014;165(6): 756-67.
- Cuadrado MJ, Mujic F, Muñoz E, Khamashta MA, Hughes GR. Thrombocytopenia in the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 1997;56(3):194-6.
- Çelik M, Bülbül A, Aydoğan G, Tuğcu D, Can E, Uslu S ve ark. Comparison of anti-D immunoglobulin, methylprednisolone, or intravenous immunoglobulin therapy in newly diagnosed pediatric immune thrombocytopenic purpura; *J Thromb Thrombolysis.* 2013;35(2):228-33.
- Dash S, Marwaha RK, Mohanty S. Lupus anticoagulant in immune thrombocytopenic purpura. *Indian J Pediatr.* 2004;71(6):505-7.
- Despotovic JM, Lambert MP, Herman JH, Gernsheimer TB, McCrae KR, Tarantino MD et al. RhIG for the treatment of immune thrombocytopenia: consensus and controversy. *Transfusion.* 2012;52(5):1126-36.
- Di Paola JA, Buchanan GR. Immune thrombocytopenic purpura. *Pediatr Clin North Am.* 2002;49(5):911-28.
- Diz-Küçükkaya R, Hacıhanefioğlu A, Yenerel M, Turgut M, Keskin H, Nalçacı M et al. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in patients presenting with immune thrombocytopenic purpura: a prospective cohort study. *Blood.* 2001;98(6):1760-4.
- Diz-Küçükkaya R. Lupus anticoagulant, thrombosis, and death. *Blood.* 2015;125(22):3371-2.
- D'Orazio JA, Neely J, Farhoudi N. ITP in children pathophysiology and current treatment approaches. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2013;35(1):1-13.
- Dubansky AS, Boyett JM, Falletta J, Mahoney DH, Land VJ, Pullen J et al. Isolated thrombocytopenia in children with acute lymphoblastic leukemia: a rare event in a Pediatric Oncology Group Study. *Pediatrics.* 1989;84(6):1068-71.
- Edslev PW, Rosthøj S, Treutiger I, Rajantie J, Zeller B, Jonsson OG; NOPHO ITP Working Group. A clinical score predicting a brief and uneventful course of newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Br J Haematol.* 2007;138(4):513-6.
- El-Bostany EA, El-Ghoroury EA, El-Ghafar EA. Anti-beta2-glycoprotein I in childhood immune thrombocytopenic purpura. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2008;19(1):26-31.
- Enger C, Bennett D, Forssen U, Fogarty PF, McAfee AT. Comorbidities in patients with persistent or chronic immune thrombocytopenia. *Int J Hematol.* 2010;92(2):289-95.
- Favaloro EJ. Variability and diagnostic utility of antiphospholipid antibodies including lupus anticoagulants. *Int J Lab Hematol.* 2013;35(3):269-74.
- Feng X, Scheinberg P, Samsel L, Rios O, Chen J, McCoy JP Jr et al. Decreased plasma cytokines are associated with low platelet counts in aplastic anemia and immune thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2012;10(8):1616-23.
- Fogarty PF, Segal JB. The epidemiology of immune thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Hematol.* 2007;14(5):515-9.
- Freedman J. ITP: An overview of the conference and future directions with an abbreviated ITP history. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2003;25 Suppl 1:S77-84.

- Funauchi M, Hamada K, Enomoto H, Ikoma S, Ohno M, Kinoshita K et al. Characteristics of the clinical findings in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura who are positive for anti-phospholipid antibodies. *Intern Med.* 1997;36(12):882-5.
- Furst DE, Emery P. Rheumatoid arthritis pathophysiology: update on emerging cytokine and cytokine-associated cell targets. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(9):1560-9.
- Gaines AR; Disseminated intravascular coagulation associated with acute hemoglobinemia or hemoglobinuria following Rho(D) immune globulin intravenous administration for immune thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2005;106(5):1532-7.
- Galli M, Finazzi G, Barbui T. Thrombocytopenia in the antiphospholipid syndrome: pathophysiology, clinical relevance and treatment. *Ann Med Interne (Paris).* 1996;147(1):24-7.
- Geddis AE, Balduini CL. Diagnosis of immune thrombocytopenic purpura in children. *Curr Opin Hematol.* 2007;14(5):520-5.
- George JN, Woolf SH, Raskob GE, Wasser JS, Aledort LM, Ballem PJ et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood.* 1996;88(1):3-40.
- Gernsheimer TB. The pathophysiology of ITP revisited: ineffective thrombopoiesis and the emerging role of thrombopoietin receptor agonists in the management of chronic immune thrombocytopenic purpura. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008:219-26.
- Gharavi EE, Chaimovich H, Cucurull E, Celli CM, Tang H, Wilson WA et al. Induction of antiphospholipid antibodies by immunization with synthetic viral and bacterial peptides. *Lupus.* 1999;8(6):449-55.
- Grace RF, Bennet CM, Ritchey AK, Jeng M, Thornburg CD, Lambert MP et al. Response to steroids predicts response to rituximab in pediatric chronic immune thrombocytopenia. *Pediatr Blood Concer.* 2012;58(2):221-5.
- Harris EN, Gharavi AE, Boey ML, Patel BM, Mackworth-Young CG, Loizou S et al. Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet.* 1983;2(8361):1211-4.
- Harris EN, Gharavi AE, Hegde U, Derue G, Morgan SH, Englert H et al. Anticardiolipin antibodies in autoimmune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 1985;59(2):231-4.
- Hastings CA, Torkildson JC, Agrawal AK. *Handbook of Pediatric Hematology and Oncology Children's Hospital & Research Center Oakland.* 2nd ed. West Sussex; Wiley-Blackwell: 2012. p. 103-121.
- Hiller E. Bleeding disorders. In: Munker R, Hiller E, Glass J, Paquette R, editors. *Modern Hematology: Biology and Clinical Management*, 2nd ed. New Jersey: Humana; 2007. p. 327-380.
- Hojnik M, George J, Ziporen L, Shoenfeld Y. Heart valve involvement (Libman-Sacks endocarditis) in the antiphospholipid syndrome. *Circulation.* 1996;93(8):1579-87.
- Imbach P, Barandun S, d'Apuzzo V, Baumgartner C, Hirt A, Morell A et al. High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet.* 1981;1(8232):1228-31.
- Imbach P. Idiopathic thrombocytopenic purpura. In: Arceci RJ, Hann IM, Smith OM, editors. *Pediatric Hematology.* 3rd ed. Massachusetts: Blackwell; 2006. p. 526-547.
- Izak M, Bussel JB. Management of thrombocytopenia. *F1000Prime Rep.* 2014;6:45.
- Jeleniewicz R, Majdan M, Targońska-Stępnia B, Dryglewska M. Prevalence of antiphospholipid antibodies in rheumatoid arthritis patients and relationship with disease activity. *Pol Arch Med Wewn.* 2012;122(10):480-6.

- Johnsen J. Pathogenesis in immune thrombocytopenia: new insights. *Hematology Am Soc* 2012;306-12.
- Journeycake JM. Childhood immune thrombocytopenia: role of rituximab, recombinant thrombopoietin, and other new therapeutics. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012:444-9.
- Kalpatthi R, Bussel JB. Diagnosis, pathophysiology and management of children with refractory immune thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Pediatr*. 2008;20(1):8-16.
- Kim KJ, Baek IW, Yoon CH, Kim WU, Cho CS. Thrombotic risk in patients with immune thrombocytopenia and its association with antiphospholipid antibodies. *Br J Haematol*. 2013;161(5):706-14.
- Koerner TA, Weinfeld HM, Bullard LS, Williams LC. Antibodies against platelet glycosphingolipids: detection in serum by quantitative HPTLC-autoradiography and association with autoimmune and alloimmune processes. *Blood*. 1989;74(1):274-84.
- Kuwana M, Ikeda Y. The role of autoreactive T-cells in the pathogenesis of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol*. 2005;81(2):106-12.
- Kühne T, Imbach P, Bolton-Maggs PH, Berchtold W, Blanchette V, Buchanan GR; Intercontinental Childhood ITP Study Group. Newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood: an observational study. *Lancet* 2001;358(9299):2122-5.
- Kühne T, Imbach P. Management of children and adolescents with primary immune thrombocytopenia: controversies and solutions. *Vox Sang*. 2013;104(1):55-66
- Labarque V, Van Geet C. Clinical practice: immune thrombocytopenia in pediatrics. *Eur J Pediatr*. 2014;173(2):163-72.
- Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*. 2002;346(10):752-63.
- Lim W. Antiphospholipid syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:675-80.
- Love PE, Santoro SA. Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders. Prevalence and clinical significance. *Ann Intern Med*. 1990;112(9):682-98.
- Mahabir VK, Ross C, Popovic S, Sur ML, Bourgeois J, Lim W et al. A blinded study of bone marrow examinations in patients with primary immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol*. 2013;90(2):121-6.
- McMillan R. Hemorrhagic disorders: Abnormalities of platelet and vascular function. In: Goldman L, Ausiello DA, editors. *Cecil Medicine*, 23rd ed. London: Elsevier; 2008. p. 1289-1300.
- Misita CP, Moll S. Antiphospholipid antibodies. *Circulation*. 2005;112(3):39-44.
- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4(2): 295-306.
- Moyssakis I, Tektonidou MG, Vasilliou VA, Samarkos M, Votteas V, Moutsopoulos HM. Libman-Sacks endocarditis in systemic lupus erythematosus: prevalence, associations, and evolution. *Am J Med*. 2007;120(7):636-42.
- Nayer A, Ortega LM. Catastrophic antiphospholipid syndrome: a clinical review. *J Nephropathol*. 2014;3(1):9-17.
- Neefjes VM, Heijboer H, Tamminga RY. H. pylori infection in childhood chronic immune thrombocytopenic purpura. *Haematologica*. 2007;92(4):576.

- Neil HP, Chesterman CN, Krilis SA. Immunology and clinical importance of antiphospholipid antibodies. *Adv Immunology*. 1991;49:193-280.
- Nielsen HE, Andersen EA, Carlsen N, Nir M, Taaning E. Presence of platelet antibodies in idiopathic thrombocytopenic purpura may discriminate acute from chronic disease. *Acta Paediatr*. 2003;92(10):1208-10.
- Norgaard M, Severinsen MT, Lund Maegbaek M, Jensen AO, Cha S, Sorensen HT. Risk of arterial thrombosis in patients with primary chronic immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study. *Br J Haematol*. 2012;159(1):109-11.
- Nugent DJ. Immune thrombocytopenic purpura of childhood. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006: 97-103.
- Ostrowski RA, Robinson JA. Antiphospholipid antibody syndrome and autoimmune diseases. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2008;22(1):53-65, vi.
- Özsoylu S, Saylı TR, Öztürk G. Oral megadose methylprednisolone versus intravenous immunoglobulin for acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Hematol Oncol*. 1993;10(4):317-21.
- Patel VL, Mahévas M, Lee SY, Stasi R, Cunningham-Rundles S, Godeau B et al. Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia. *Blood*. 2012;119(25):5989-95.
- Petri M. Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *J Autoimmun*. 2000;15(2):145-51.
- Pierrot-Deseilligny Despujol C, Michel M, Khellaf M, Gouault M, Intrator L, Bierling P et al. Antiphospholipid antibodies in adults with immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2008;142(4):638-43.
- Provan D, Moss AJ, Newland AC, Bussel JB. Efficacy of mycophenolate mofetil as single-agent therapy for refractory immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 2006;81(1):19-25.
- Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010;115(2):168-86.
- Rinaldi M, Perricone C, Ortega-Hernandez OD, Perricone R, Shoenfeld Y. Immune thrombocytopenic purpura: an autoimmune cross-link between infections and vaccines. *Lupus*. 2014;23(6):554-67.
- Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group *Blood*. 2009;113(11):2386-93.
- Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet*. 2010;376(9751):1498-509.
- Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Ugalde J, Aguirre C. High impact of antiphospholipid syndrome on irreversible organ damage and survival of patients with systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med*. 2004;164(1):77-82.
- Sarpawari A, Bennett D, Logie JW, Shukla A, Beach KJ, Newland AC et al. Thromboembolic events among adult patients with primary immune thrombocytopenia in the United Kingdom General Practice Research Database. *Haematologica*. 2010;95(7):1167-75.
- Sartorius JA. Steroid treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura in children. Preliminary results of a randomized cooperative study. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1984;6(2):165-9.

- Schultz CL, Mitra N, Schapira MM, Lambert MP. Influence of the American Society of Hematology guidelines on the management of newly diagnosed childhood immune thrombocytopenia. *JAMA Pediatr.* 2014;168(10).
- Schved JF, Dupuy-Fons C, Biron C, Quère I, Janbon C. A prospective epidemiological study on the occurrence of antiphospholipid antibody: the Montpellier antiphospholipid (MAP) study. *Haemostasis.* 1994;24(3):175-82.
- Scott JP, Montgomery RR. Platelet and blood vessel disorders. In: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme J, Schor NF, Behrman RE, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics.* 19th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2011. p. 1714-1722.
- Segel GB, Feig SA. Controversies in the diagnosis and management of childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;53(3):318-24.
- Semple JW, Freedman J. Abnormal cellular immune mechanisms associated with autoimmune thrombocytopenia. *Transfus Med Rev.* 1995;9(4):327-38.
- Severinsen MT, Engebjerg MC, Farkas DK, Jensen AO, Norgaard M, Zhao S et al. Risk of venous thromboembolism in patients with primary chronic immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study. *Br J Haematol.* 2011;152(3):360-2.
- Sibilia J. Antiphospholipid syndrome: why and how should we make the diagnosis? *Joint Bone Spine.* 2003;70(2):97-102.
- Smirnov MD, Triplett DT, Comp PC, Esmon NL, Esmon CT. On the role of phosphatidylethanolamine in the inhibition of activated protein C activity by antiphospholipid antibodies. *J Clin Invest.* 1995;95(1):309-16.
- Stasi R, Evangelista ML, Stipa E, Buccisano F, Venditti A, Amadori S. Idiopathic thrombocytopenic purpura: current concepts in pathophysiology and management. *Thromb Haemost.* 2008;99(1):4-13.
- Stasi R, Stipa E, Masi M, Oliva F, Sciarra A, Perrotti A et al. Prevalence and clinical significance of elevated antiphospholipid antibodies in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 1994;84(12):4203-8.
- Stasi R. Immune thrombocytopenia: pathophysiologic and clinical update. *Semin Thromb Hemost.* 2012;38(5):454-62.
- Stasi R. Pathophysiology and therapeutic options in primary immune thrombocytopenia. *Blood Transfus.* 2011;9(3): 262-73.
- Tolbert J, Carpenter SL. Common acquired causes of thrombosis in children. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2013;43(7):169-77.
- Tripodi A. Testing for lupus anticoagulants: all that a clinician should know. *Lupus.* 2009;18(4):291-8.
- Uthman I, Godeau B, Taher A, Khamashta M. The hematologic manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Blood Rev.* 2008;22(4):187-94.
- Wilson DB. Acquired platelet defects. In: Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux S, editors. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood.* 8th ed. Philadelphia: Saunders; 2015. p. 1076-1103.
- Wolf P, Gretler J, Aglas F, Auer-Grumbach P, Rainer F. Anticardiolipin antibodies in rheumatoid arthritis: their relation to rheumatoid nodules and cutaneous vascular manifestations. *Br J Dermatol.* 1994 Jul;131(1):48-51.
- Yehudai D, Toubi E, Shoenfeld Y, Vadasz Z. Autoimmunity and novel therapies in immune-mediated thrombocytopenia. *Semin Hematol.* 2013;50 Suppl 1:S100-8.