

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

**İMMÜN TROMBOSİTOPENİK PURPURALI HASTALARIMIZIN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. TALHA CERAN

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2025

KONYA, 2025

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

**İMMÜN TROMBOSİTOPENİK PURPURALI HASTALARIMIZIN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. TALHA CERAN

ORCID: 0009-0005-6812-7504

UZMANLIK TEZİ

Danışman: PROF. DR. HÜSEYİN TOKGÖZ

KONYA, 2025

TEŞEKKÜR

Eğitim süresi boyunca yaptığı katkılarından dolayı Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Hüseyin Çaksen'e

Tez yazım sürecinde destekçim olan danışman hocam Prof. Dr. Hüseyin Tokgöz'e

Bilgi ve tecrübelerini aktaran tüm hocalarıma,

Asistanlık sürem boyunca birlikte çalıştığım tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmeme vesile olan, desteklerini esirgemeyen kıymetli aileme,

Teşekkürlerimi sunarım...

Mayıs 2025

Dr. Talha CERAN

ÖZET

İMMÜN TROMBOSİTOPENİK PURPURALI HASTALARIMIZIN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. TALHA CERAN

UZMANLIK TEZİ, KONYA, 2025

İmmün trombositopenik purpura (İTP), düşük trombosit sayısı ve kanama riskinin artışıyla karakterize, çocuklarda en sık edinsel trombositopeni sebebi olan otoimmün bir hastalıktır. Genellikle çocukluk çağında İTP iyi prognozludur ve spontan düzelleme oranı yüksektir. Bu çalışmamızda kliniğimizde İTP tanısı alan ve takip edilen çocukların klinik ve demografik özelliklerini, laboratuvar değerlerini, uygulanan tedavileri ve tedavi cevaplarını inceleyip bunların kronikleşme üzerine etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalında Nisan 2020- Nisan 2024 tarihleri arasında İTP tanısı alan ve yaşları 1 ay-18 yıl arasında değişen hastaların dosyalarındaki kayıtlar retrospektif olarak incelendi. Hastalığın başlangıcından itibaren ilk 3 ay içinde olan vakalar akut, 3-12 ay içerisindeki vakalar persistan, 12 ayın üzerinde olan vakalar ise kronik İTP olarak isimlendirildi. Hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri, aşılama ve enfeksiyon öyküleri, uygulanan tedaviler ve tedavi cevapları değerlendirilip bunların hastalığın kronikleşmesi üzerine etkileri araştırıldı.

Çalışmaya yaşları 1 ay-18 yıl arasında değişen, ortancası 5,0 yıl olan 114 hasta dahil edildi. Hastaların 57'si (%50) kız, 57'si (%50) erkekti. Hastaların 83'ü (%72,8) akut, 21'i (%18,4) kronik, 10'u (%8,8) persistandı. Hastalığın kronikleşme durumu ile başvuru yaşı arasında anlamlı fark vardı. Çalışmamızda kızlarda kronikleşme oranı daha yüksek olmakla beraber, hastalığın kronikleşme durumu ile cinsiyet arasında anlamlı fark yoktu. Hastaların ilk başvuru şikâyetleri 62'sinde (%54,4) vücutta morarma (ekimoz), 15'inde (%13,2) vücutta döküntü (peteşi), 4'ünde (%3,5) diş eti kanaması, 21'inde (%18,4) burun kanaması, 2'sinde (%1,8) menstrual siklus kanamasının uzun veya çok olması ve 10'unda (%8,8) kanama dışı şikâyetlerdi (hematüri, hematokezya, melena). Hiçbir hastamızda ölümcül komplikasyon olan intrakraniyal kanama görülmedi. Viral enfeksiyon öyküsü olanların oranı akut hastaların 52'sinde (%62,7), kronik hastaların 13'ünde (%61,9) ve

persistan hastaların 3'ünde (%30,0) saptandı. Hastalığın kronikleşme durumu ile viral enfeksiyon öyküsü arasında anlamlı fark yoktu. Tanı anında trombosit sayısı akut, persistan ve kronik gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermedi. Nötrofil sayısı akut hastalarda anlamlı olarak daha düşük bulundu. Lenfosit sayısında akut hastalarda daha yüksek bir medyan değer izlenmiş olup, bu fark sınırdan anlamlılık göstermektedir. Hemogloblin, ortalama trombosit hacmi (MPV), eozinofil, lökosit, B12 vitamini, ferritin ve C-reaktif protein (CRP) düzeylerinde ise gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Anti-nükleer antikor (ANA) pozitifliği, akut İTP grubunda %21,2, kronik İTP grubunda %36,8 ve persistan İTP grubunda %33,3 oranında bulunmuştur. ANA pozitif saptanan 1 hastamızda ilerleyen dönemde Sistemik lupus eritematozus (SLE) geliştiği gözlenmiştir. Çalışmamızda 108 hastaya (%94,7) tedavi başlandığı, bu hastalarda en sık tercih edilen tedavi yönteminin %64,8 ile intravenöz immünoglobülin (IVIG), ardından %31,5 ile pulse steroid ve %3,7 ile IVIG + pulse steroid kombinasyonu olduğu belirlendi. Ayrıca hastalara 1 yıl içerisinde ortalama bir kez steroid ve ortalama bir kez IVIG uygulandığı, tedavi süresinin ortalama bir gün ve yanıt süresinin ortalama üç gün olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda, İTP tanısı alan akut hastaların 79'una (%95,2), kronik hastaların 19'una (%90,5) ve persistan hastaların tamamına tedavi başlandığı; IVIG tedavisinin en sık akut (%70,9) ve persistan (%70,0) hastalarda uygulandığı, kronik hastalarda ise daha az tercih edildiği (%36,8) gözlenmiştir. Pulse steroid tedavisi ise özellikle kronik hastalarda (%57,9) daha yaygınken, akut (%25,3) ve persistan (%30,0) olgularda daha az oranda kullanılmıştır. Çalışmamızda bir yıl içinde uygulanan tedavi sayısı ve süreleri değerlendirildiğinde, akut hastalara uygulanan steroid (ortalama 1) ve IVIG (ortalama 1) sayılarının kronik hastalara kıyasla (her ikisi için ortalama 2) anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır. Ayrıca, tedavi süresi ortancası akut hastalarda 1 gün, kronik hastalarda ise 3 gün olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ancak, tedavi yanıt zamanı ile hastalığın kronikleşme durumu arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Sonuç olarak çalışmamızda pediatrik İTP olgularının çoğunun akut formda seyrettiği, kronik olguların oranının ise literatürle uyumlu olduğu saptanmıştır. Kızlarda kronikleşme oranı daha yüksek olsa da cinsiyetin etkisi anlamlı bulunmamıştır. Tanı yaşı kronikleşme ile ilişkili olup, kronik olgular daha ileri yaşta başvurmuştur. Aşı ve viral enfeksiyon öyküsü sıklıkla akut olgularla ilişkili bulunmuş, kronikleşmeye etkileri sınırlı kalmıştır. En sık başvuru şikayetleri ekimoz ve peteşi olup, ciddi komplikasyon

izlenmemiştir. Başlangıç trombosit düzeyleri ve bazı hematolojik parametreler hastalık seyrini öngörmeye yeterli olmamıştır. Otoimmün belirteçler kronik ve persistan olgularda daha sık görülmüş, Epstein Barr virüsü (EBV) en yaygın viral etken olarak saptanmıştır. Tedavi yaklaşımları evreye göre farklılık göstermiş; akut olgularda IVIG, kronik olgularda pulse steroid daha sık kullanılmıştır. Akut olgularda daha kısa sürede tedavi yanıtı alınırken, kronik olgular daha uzun ve yoğun tedavi gerektirmiştir. Bu bulgular, İTP yönetiminde çok faktörlü değerlendirme ve bireyselleştirilmiş yaklaşımın önemini vurgulamaktadır. İTP’de kronikleşme risk faktörlerinin bilinmesi, yüksek riskli olguların erken tanınmasını ve uygun tedavi ile morbidite ve mortalitenin azaltılmasını sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: İmmün trombositopenik purpura, trombositopeni, çocuk

ABSTRACT

EVALUATION OF OUR PATIENTS WITH IMMUNE THROMBOCYTOPENIC PURPURA

DR. TALHA CERAN

SPECIALIZATION THESIS, KONYA, 2025

Immune thrombocytopenic purpura (ITP) is an autoimmune disorder characterized by low platelet count and increased risk of bleeding, and is the most common cause of acquired thrombocytopenia in children. Generally, ITP in childhood has a good prognosis with a high rate of spontaneous resolution. In this study, we aimed to evaluate the clinical and demographic characteristics, laboratory values, treatments and treatment responses of children diagnosed with ITP and followed up in our clinic and to evaluate their effects on chronicity.

The records in the files of patients aged between 1 month and 18 years who were diagnosed with ITP between April 2020 and April 2024 in Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine, Department of Paediatric Haematology and Oncology were retrospectively analysed. Cases within the first 3 months from the onset of the disease were defined as acute, cases within 3-12 months were defined as persistent, and cases over 12 months were defined as chronic ITP. Clinical and laboratory characteristics, vaccination and infection histories, treatments and treatment responses of the patients were evaluated and their effects on the chronicity of the disease were investigated.

The study included 114 patients aged between 1 month and 18 years, with a median age of 5.0 years. 57 (50%) of the patients were female and 57 (50%) were male. The disease was acute in 83 (72.8%), chronic in 21 (18.4%) and persistent in 10 (8.8%) patients. There was a significant difference between the chronicity of the disease and the age at presentation. Although the rate of chronicity was higher in girls in our study, there was no significant difference between the chronicity of the disease and gender. The initial presenting complaints were bruising (ecchymosis) in 62 (54.4%), rash (petechiae) in 15

(13.2%), gingival bleeding in 4 (3.5%), epistaxis in 21 (18.4%), prolonged or profuse menstrual cycle bleeding in 2 (1.8%) and non-bleeding complaints (haematuria, haematochezia, melena) in 10 (8.8%). Intracranial haemorrhage, which is a fatal complication, was not seen in any of our patients. The proportion of patients with a history of viral infection was found in 52 (62.7%) of acute patients, 13 (61.9%) of chronic patients and 3 (30.0%) of persistent patients. There was no significant difference between the chronicity of the disease and the history of viral infection. Platelet count at the time of diagnosis did not show a statistically significant difference between acute, persistent and chronic groups. Neutrophil count was significantly lower in acute patients. Lymphocyte count showed a higher median value in acute patients and this difference was borderline significant. Haemoglobin, mean platelet volume (MPV), eosinophils, leukocytes, vitamin B12, ferritin and C-reactive protein (CRP) levels were not significantly different between the groups. Anti-nuclear antibody (ANA) positivity was found in 21.2% in the acute ITP group, 36.8% in the chronic ITP group and 33.3% in the persistent ITP group. Systemic lupus erythematosus (SLE) was observed in 1 patient who was ANA positive. In our study, treatment was initiated in 108 patients (94.7%) and the most preferred treatment method was intravenous immunoglobulin (IVIG) with 64.8%, followed by pulse steroid with 31.5% and IVIG + pulse steroid combination with 3.7%. In addition, it was found that steroid and IVIG were administered to the patients a median of once in 1 year, the median duration of treatment was one day and the median duration of response was three days. In our study, treatment was initiated in 79 (95.2%) of acute patients, 19 (90.5%) of chronic patients and all persistent patients diagnosed with ITP; IVIG treatment was most frequently administered in acute (70.9%) and persistent (70.0%) patients, and was less preferred in chronic patients (36.8%). Pulse steroid therapy was used more commonly in chronic patients (57.9%) and less frequently in acute (25.3%) and persistent (30.0%) cases. In our study, when the number and duration of treatments administered within one year were evaluated, it was found that the number of steroids (median 1) and IVIG (median 1) administered to acute patients was significantly lower than in chronic patients (median 2 for both). In addition, the median duration of treatment was 1 day in acute patients and 3 days in chronic patients, and this difference was statistically significant. However, no significant difference was found between treatment response time and chronicity of the disease.

In conclusion, in our study, it was found that most of the pediatric ITP cases progressed in acute form and the rate of chronic cases was compatible with the literature. Although the rate of chronicization was higher in girls, the effect of gender was not found to be significant. Age at diagnosis was associated with chronicization and chronic cases presented at an older age. History of vaccination and viral infection were frequently associated with acute cases and their effect on chronicization was limited. The most common presenting complaints were ecchymosis and petechiae, and no serious complications were observed. Baseline platelet levels and some hematologic parameters were not sufficient to predict disease course. Autoimmune markers were more frequent in chronic and persistent cases and Epstein Barr virus (EBV) was the most common viral agent. Treatment approaches differed according to the stage; IVIG was used more frequently in acute cases and pulse steroids in chronic cases. While treatment response was obtained in a shorter time in acute cases, chronic cases required longer and more intensive treatment. These findings emphasize the importance of multifactorial evaluation and individualized approach in ITP management. Knowledge of the risk factors for chronicity in ITP will enable early recognition of high-risk cases and reduce morbidity and mortality with appropriate treatment.

Keywords: Immune thrombocytopenic purpura, thrombocytopenia, child

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa no</u>
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER.....	x
TABLolar.....	xii
ŞEKİLLER.....	xiv
KISALTMALAR.....	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Trombositopeni.....	4
2.2. İmmün Trombositopenik Purpura	5
2.2.1. İmmün Trombositopenik Purpuranın Tarihçesi.....	6
2.2.2. İmmün Trombositopenik Purpuranın Epidemiyolojisi	7
2.2.3. İmmün Trombositopenik Purpuranın Patofizyolojisi.....	7
2.2.4. Sekonder İmmün Trombositopenik Purpurada Patofizyoloji.....	8
2.2.4.1. Sekonder İmmün Trombositopenik Purpuraya Neden Olan Bazı Hastalıkların Etki Mekanizmaları.....	9
2.2.5. İmmün Trombositopenik Purpurada Genetik Faktörler	11
2.2.6. İmmün Trombositopenik Purpurada Klinik Bulgular	12
2.2.7. İmmün Trombositopenik Purpurada Laboratuvar Bulguları.....	13
2.2.8. İmmün Trombositopenik Purpuranın Tanısı	15
2.3. Tedavi.....	15

2.3.1. Akut İmmün Trombositopenik Purpuranın Tedavisi.....	16
2.3.2. Kronik İmmün Trombositopenik Purpuranın Tedavisi.....	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
3.1. Çalışma Türü ve Evreni.....	23
3.2. Çalışmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri.....	23
3.3. Çalışmada Kullanılan Veri Toplama Araçları.....	23
3.4. Verilerin İstatistiksel Analizi.....	24
3.5. Çalışmanın Etik Boyutu.....	24
4. BULGULAR.....	25
5. TARTIŞMA.....	38
6. SONUÇLAR.....	45
7. KAYNAKLAR.....	47
8. EKLER.....	58

TABLolar

Sayfa no

Tablo 2.1. İTP’de sınıflama ve genel tanımlamalar	6
Tablo 2.2. Çocuklarda sıklıkla trombositopeni oluşturabilen ilaçlar	11
Tablo 2.3. Akut ve kronik İTP’nin özelliklerinin karşılaştırılması	12
Tablo 2.4. Kanama şiddetine göre sınıflandırma	13
Tablo 2.5. ASH 2019 rehberine göre kemik iliği aspirasyonu ile ilgili öneriler	14
Tablo 4.1. Hastaların demografik ve hastalık özellikleri	26
Tablo 4.2. Hastaların ilk başvuru şikâyetlerinin dağılımı	27
Tablo 4.3. Hastaların laboratuvar parametrelerine ait değerler	28
Tablo 4.4. Hastaların serolojik özellikleri	29
Tablo 4.5. Hastaların kemik iliği aspirasyonu sonucu	30
Tablo 4.6. Hastaların tedavilerine ilişkin özellikler	30
Tablo 4.7. Hastalığın sınıflandırılmasına göre demografik ve hastalık özelliklerinin karşılaştırılması	31
Tablo 4.8. Hastalığın sınıflandırılmasına göre ilk başvuru şikâyetlerinin dağılımı	32
Tablo 4.9. Hastalığın sınıflandırılma durumu ile laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması	33
Tablo 4.10. Hastalığın sınıflandırılmasına göre serolojik özelliklerin dağılımı	34
Tablo 4.11. Hastalığın sınıflandırılmasına göre kemik iliği aspirasyonu bulgularının dağılımı	35

Tablo 4.12. Hastalığın sınıflandırılma durumu ile tedavilerine ilişkin özelliklerin karşılaştırılması	36
Tablo 4.13. Hastalığın sınıflandırılma durumu ile tedavi süreleri ve tedavi sıklığının karşılaştırılması	37

ŞEKİLLER

Sayfa no

Şekil 4.1. İTP hastalarının akut, kronik ve persistan olarak gruplandırılması.....27

KISALTMALAR

ADP	: Adenozin difosfat
ANA	: Anti-nükleer antikor
Anti ds-DNA	: Çift zincirli DNA antikor
ASH	: Amerikan hematoloji derneği
ATP	: Adenozin trifosfat
Breg	: Düzenleyici B hücreleri
CagA	: Sitotoksinle ilişkili gen A
CMV	: Sitomegalovirüs
CRP	: C-reaktif protein
DNA	: Deoksiribonükleik asit
EBV	: Epstein Barr virüsü
HbsAg	: Hepatit B yüzey antijeni
HCV	: Hepatit C virüsü
HIV	: İnsan immün yetmezlik virüsü
HLA	: Human leucocyte antigen
HP	: Helicobacter pylori
ICD	: International classification of diseases
IVIG	: İntravenöz immünoglobülin
İTP	: İmmün trombositopenik purpura
KİA	: Kemik iliği aspirasyonu
MHC	: Majör histokompatibilite kompleks
MPV	: Ortalama trombosit hacmi
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
TRA	: Trombopoetin reseptör agonistleri
Treg	: Düzenleyici T hücreleri
VWf	: Von Willebrand faktör

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İmmün trombositopenik purpura (İTP), dolaşımdaki trombositlerin otoantikolar aracılığıyla aşırı yıkımı ile oluşan ve kanama riskinde artışa sebep olan, çocuklardaki en sık edinsel trombositopeni sebebidir. Genellikle izole trombositopeni mevcut olup, trombosit sayısı 100.000/mm³'ün altındadır. İmmün trombositopeni, düşük trombosit sayısı, trombosit yaşam ömrünün kısalışı, plazmadaki antirombosit faktörlerin varlığı ve kemik iliğindeki megakaryosit artışı ile belirlenir (Rodeghiero ve ark. 2009).

Çocukluk çağındaki İTP sıklığı net şekilde bilinmemekle beraber yıllık insidansı 100.000'de 4,0-5,3 arasındadır. İTP hastalığının süresine göre akut, persistan ve kronik olarak; altta yatan hastalığın varlığına göre de primer ve sekonder olarak sınıflandırılmaktadır (Kalyoncu ve ark. 2009).

Primer İTP izole trombositopeni ile seyredip diğer sebeplerin dışlanması ile tanı konulan otoimmün bir hastalık iken; sekonder İTP, primer İTP dışındaki bütün immün trombositopenileri kapsar. Etiyolojisi net olarak bilinmemekle beraber viral enfeksiyonların, immünolojik ve çevresel sebeplerin etken olduğu düşünülmektedir (Rodeghiero ve ark. 2009).

Akut İTP tanı anından itibaren ilk 3 ayı kapsarken, persistan İTP tanı anından itibaren 3-12 aylar arasında olup spontan remisyona girmeyen veya tedavi kesildiğinde remisyonda kalamayan hastaları kapsar. Kronik İTP ise 12 ay ve daha uzun süre devam eden İTP olarak tanımlanır (Kistangari ve McCrae 2013).

Çocuklarda İTP vakalarının çoğunluğu kendiliğinden düzelme gösterirken tedavi ihtiyacı olan veya kronik İTP'ye ilerleyen vakalar da gözlenmektedir. Birçok çalışmada kronik İTP için risk faktörü olarak cinsiyet, yaş, başvuru anındaki trombositopeni derecesi, öncesinde viral enfeksiyon ya da aşılanma öyküsü olması, ani/sinsi başlangıç gibi etkenlerin rol alabileceği gösterilmiştir (ElAlfy ve ark. 2010).

İTP genelde hafif kanama belirtileri ile seyreder. İntrakraniyal kanama ender olarak görülse de ölümcül komplikasyondur. Tedavide amaç normal trombosit sayısına ulaşmaktan ziyade hemostazı sağlayabilecek kadar trombosit düzeyini elde edebilmektir.

Trombosit sayısı $<20.000/\text{mm}^3$ olan ve kanaması mevcut hastalar tedavi edilmelidir. Tedavinin hedefi başışıklık sistemini baskılayıp trombositlere karşı antikor gelişimine engel olunması ve dalakta trombositlerin parçalanmasının önüne geçilmesidir. Birinci basamak tedaviler olarak intravenöz immünoglobülin (IVIG), kortikosteroidler veya anti-D immünoglobülin önerilmektedir (Neunert ve ark. 2019; Behrman ve Kliegman 2004). İkinci basamak tedavi olarak rituksimab, trombopoetin reseptör agonistleri ve diğer immünsüpresif ajanlar hastanın durumuna göre tercih edilmektedir. Bu tedavilere cevap alınmayan, sık ve ciddi şekilde kanaması mevcut olan hastalarda splenektomi farklı bir seçenektir (Behrman ve Kliegman 2004).

Çalışmamızda Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalında İTP tanısı ile takip ve tedavi edilen çocukların retrospektif değerlendirilmesi, demografik bulguların tespit edilmesi, akut, persistan ve kronik İTP'li hastaların özelliklerinin belirlenmesi ve karşılaştırılması, hastalığın viral enfeksiyonlar ile birlikteliği, kronikleşme için risk faktörlerinin araştırılması, tedavi cevaplarının değerlendirilmesi, ekonomik ve etkili tedavilerin tercih edilmesi ve İTP'ye bağlı mortalite ve morbiditenin önüne geçilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Trombosit, asıl olarak hematopoetik soydan megakaryositlerden üretilen küçük, çekirdeksiz bir hücredir. Megakaryositlerden trombosit üretimi, kemik iliğinde veya akciğerde meydana geldiği düşünülen sistematik bir süreçtir (Holinstat 2017). Trombositin ömrü, megakaryositten oluşumu ve ayrılmasından sonra 5 ile 7 gün arasındadır (Thon ve Italiano 2012).

Trombopoetin trombositopeniye yanıt olarak ortaya çıkan ve dolaşımdaki trombosit sayısını artırabilen humoral bir faktör olarak tanımlanmıştır (Hitchcock ve ark. 2021). Trombopoetin plazma konsantrasyonları, trombosit sayısı ve megakaryosit kitlesi ile ters orantılıdır (Hitchcock ve Kaushansky 2014).

Trombositlerin 1/3'ü dalakta, 2/3'ü periferik dolaşımda bulunup periferik dolaşımdaki trombosit sayısı yaklaşık olarak 150.000-400.000/mm³'tür. Trombosit çapı 1-4 mikron aralığında, ortalama trombosit hacmi (MPV) ise $8,9 \pm 1,5$ femtolitre değerindedir. Olgunlaşan trombositler granül içeriklerini ve membran proteinlerini kaybetmeye bağlı olarak küçülürler (Behrman ve Kliegman 2004).

Trombositler hemostazda, trombozda, anjiyogenezde, inflamasyonda, yara iyileşmesinde ve bağışıklıkta önemli rol oynar (Van der Meijden ve Heemskerk 2019). Endotel hasarı, dolaşımdaki trombositlerin glikoprotein VI, integrin $\alpha 2\beta 1$ ve glikoprotein Ib-V-IX reseptörleri aracılığıyla ortaya çıkan subendotelyal kollajen ve Von Willebrand faktör (VWf) ile etkileşime girmesiyle trombüs oluşumunu tetikler (Versteeg ve ark. 2013). Aktifleşen trombositler adenosin difosfat (ADP), adenosin trifosfat (ATP) gibi maddelerin salınımına, tromboksan A₂ üretimine ve glikoprotein IIb-IIIa reseptörünün aktivasyonuna sebep olur. Fibrinojen trombositlerdeki glikoprotein IIb-IIIa reseptör kompleksine bağlanıp trombositleri birbirine bağlar ve trombosit tıkaçını oluşturur. Trombosit işlevinde bozulma veya sayısında azalma kanamalara neden olur. Genelde mukokutanöz kanamalara neden olan bu bozukluklar, primer hemostaz hastalıkları açısından ayırt edicidir (Behrman ve Kliegman 2004; Periyah ve ark. 2017).

2.1. Trombositopeni

Trombositopeni, trombosit sayısının $150.000/\text{mm}^3$ 'ten az olması durumudur. Trombositopeni değerlendirilirken trombositlerin morfoloji ve sayısı, küme oluşturması, diğer kan elemanlarının morfolojik ve sayısal yönden değerlendirilmesi için parmak ucundan periferik kan yayması yapılmalıdır (Aydoğdu ve ark. 2016).

Genellikle trombosit sayısı $50.000/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmedikçe spontan kanamaya, $20.000/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmedikçe hayatı tehdit eden kanamaya neden olmaz. Ciddi kanaması olan hastalarda trombosit sayısı genellikle $10.000/\text{mm}^3$ 'ün altındadır (Aydoğdu ve ark. 2016). Trombositopeninin klinik belirtileri olarak; cilt veya mukozalarda peteşi, purpura, ekimoz, diş eti kanamaları, burun kanaması, gastrointestinal kanama, hematüri ve menoraji görülebilir. Ender olarak da intrakraniyal kanama görülebilir (Choi ve McClure 1967).

Trombositopeni sebepleri oluşum mekanizmalarına göre 3 ana başlık altında gruplandırılabilir (Smock ve Perkins 2014; McGuinn ve Bussel 2016);

Artan Trombosit Yıkımı: Trombositopeninin en sık oluşum mekanizmasıdır. İmmünolojik ya da non-immünolojik sebeplerle meydana gelebilir. İmmün aracılı trombositopeni, antikorlarla kaplı olan trombositlerin retiküloendotelial sistem tarafından, özellikle dalaktaki makrofajlar ile yıkımı sonucu oluşur. Non-immünolojik yıkım sebepleri ise trombotik trombositopenik purpura, hemofagositik sendrom, hemolitik üremik sendrom, yaygın damar içi pıhtılaşma, Kasabach-Merritt sendromu ve siyanotik kalp hastalıkları gibi hastalıklarda görülür; genellikle artmış trombosit yıkımından kaynaklanır (Smock ve Perkins 2014; McGuinn ve Bussel 2016).

Azalan Trombosit Üretimi: Konjenital veya edinsel sebeplerle gerçekleşebilir. En sık nedeni kemoterapötik ve immünsüpresif ajanların kullanımı veya radyasyon tedavisine bağlı olarak gelişen kemik iliğinin baskılanmasıdır. Lenfoma, lösemi, nöroblastom gibi kemik iliğini infiltre eden hastalıklar, aplastik anemi, miyelodisplastik sendrom, B12 vitamini eksikliği, bazı enfeksiyon ve metabolik hastalıkları trombosit yapımının bozulmasına sebep olup trombositopeniye yol açan diğer hastalıklardır. Konjenital sebeplerle gerçekleşen trombositopeniler ise daha ender görülen ve genelde doğumdan itibaren trombosit sayısının düşük olduğu durumlardır. Aile öyküsünün olması, verilen tedaviye rağmen trombosit sayısında yeterli artışın olmaması ve hastalarda eşlik eden

fiziksel anomalilerin bulunması konjenital trombositopeniyi düşündürür (Smock ve Perkins 2014; McGuinn ve Bussel 2016).

Trombosit Dağılım Bozuklukları: Trombositlerin büyümüş olan dalakta sekestrasyonu sonucu meydana gelen trombositopeni görülür. Kronik karaciğer hastalığı veya dalağı tutan bazı depo hastalıklarında splenomegali gelişerek trombositlerin büyük kısmı dalakta birikir ve yıkım artar, bu durum hipersplenizm olarak adlandırılır. Hipersplenizmde trombositopeniye ilaveten; anemi, lökopeni ve artmış kemik iliği aktivitesi de görülür (Smock ve Perkins 2014).

2.2. İmmün Trombositopenik Purpura

İTP, trombosit antijenlerine karşı otoantikörlerin sebep olduğu izole trombositopeni ($100.000/\text{mm}^3$) ile karakterize olan, trombositopeni yapan diğer hastalıkların dışlanması ile tanı konulabilen edinilmiş otoimmün bir hastalıktır (Russo ve ark. 2024).

İTP süre aralığına bağlı olarak akut, persistan ve kronik olmak üzere üç gruba ayrılır. Akut İTP tanı anından itibaren ilk 3 ayda düzelen vakalar için kullanılır. Persistan İTP, tanı anından itibaren 3-12. aylar arasında olup, kendiliğinden remisyona girmeyen veya tedavi kesildiğinde remisyonda kalamayan olguları kapsamaktadır. Kronik İTP ise, 12 ay ve daha uzun süre devam eden İTP olarak tanımlanır. Hastaların %85'inde trombosit sayıları ilk altı aylık izlemde normal sayıya ulaşırken, hastaların %15'inde ise persistan trombositopeni şeklinde devam eder (Rodeghiero ve ark. 2009).

Klinik olarak çoğu hastada asemptomatiktir. Semptom olarak, ekimoz, cilt ve mukozal kanamalar, gastrointestinal kanama veya intrakraniyal kanama gibi ciddi düzeyde kanamalar görülebilir (Provan ve ark. 2010) . Hastalık ile ilgili sınıflama ve genel tanımlamalar Tablo 2.1'de belirtilmiştir.

Tablo 2.1. İTP’de sınıflama ve genel tanımlamalar (Rodeghiero ve ark.2009)

Etiyolojiye göre	Primer İTP; İzole trombositopeni ile seyreden otoimmün hastalıktır. Trombositopeni yapan diğer sebeplerin dışlanması ile tanı konur. Sekonder İTP; Primer İTP haricindeki bütün immün aracılı trombositopeni sebepleridir. İlişkili olduğu hastalıkla birlikte adlandırılır.
Hastalığın süresine göre	Akut İTP; Tanı anından itibaren ilk 3 ay içerisindeki hastaları kapsar. Persistan İTP; Tanı anından itibaren 3-12 aylar arasında olup kendiliğinden remisyona girmeyen veya tedavi kesildiğinde remisyonda kalamayan olguları kapsar. Kronik İTP; 12 ay veya daha uzun süren olguları kapsar.
Tedavi cevabına göre	Tam cevap; Tedavi sonrasında trombosit sayısının $100.000/mm^3$ ’ün üstünde olduğu hastaları kapsar. Kısmi cevap; Trombosit sayısının $30-100.000/mm^3$ aralığında ya da ilk trombosit sayısının en az iki katına ulaşmış hastaları kapsar. Cevapsız; Trombosit sayısının $30.000/mm^3$ ’ün altında olduğu ya da ilk trombosit sayısının iki katına ulaşmamış hastaları kapsar. Kortikosteroid bağımlı; Trombosit sayısının $30.000/mm^3$ ’ün üstünde olduğu ya da kanamanın önlenmesi için devamlı veya aralıklı olarak en az 2 ay kortikosteroid kullanması gereken hastaları kapsar. Bu hastalar yanıtız kabul edilir. Dirençli; Splenektomi yapılmış ve splenektomi sonrasında trombositopenik ilerleyen, kanama bulguları olan ya da tedavi gerektiren hastaları kapsar.

2.2.1. İmmün Trombositopenik Purpuranın Tarihçesi

Purpura klinik semptom olarak Greko-Romen döneminde tanınmış ve Galen ve Hipokrat purpurayı kırmızı çıkıntılar olarak tanımlamıştır. 10. yüzyılda İbn-i Sina purpurayı kronik formunda tanımlamıştır (Jones ve Tocantins 1933).

Werlhof, İTP'nin (Morbus Maculosus Haemorrhagicus) ilk klasik vakasını tanımladı ve hastalık bu sebeple Werlhof Hastalığı olarak da bilinir (Imbach ve ark. 2002).

Harrington'un tarihsel deneyi, plazmadaki antiplatelet faktörünün İTP'nin nedeni olduğunu ileri sürmüştür. Daha sonra 1965'te Boston'da Shulman ve arkadaşları, İTP'li hastaların plazmasındaki nedensel faktörün 7S immüno globülin G fraksiyonu ile ilişkili olduğunu ve bu faktörün humolog ve otolog trombositlere bağlandığını göstermiştir. Bu

çalışmalar sonrasında İTP tedavisinin etki mekanizması antitrombosit antikoru azaltmaya yönelik olmuştur (Imbach ve ark. 2002).

2.2.2. İmmün Trombositopenik Purpuranın Epidemiyolojisi

İTP, çocuklarda görülen en sık edinsel trombositopeni sebebidir. İTP genellikle 1-9 yaş aralığında görülürken, 2-5 yaş aralığında pik yapmaktadır. İnsidansı 100.000'de 4,0-5,3 arasındadır (Kalyoncu ve ark. 2009). Çocuklarda İTP genellikle tanıdan sonraki 6 ile 12 ay içerisinde tedavi ile veya tedavi verilmeden spontan iyileşir. Ancak, pediatrik hastaların %20-25'inde kronik, %70-75'inde akut İTP formu görülür (Kühne 2017). Pediatrik hastaların %50-65'inde İTP'den 1-4 hafta önce üst solunum yolu enfeksiyonu görülür (Lim ve ark. 2021).

2.2.3. İmmün Trombositopenik Purpuranın Patofizyolojisi

Günümüzde İTP'nin patofizyolojisi net olarak bilinmemekle birlikte tek bir hastalık modeli olmadığı ve patofizyolojisinde çeşitli faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir (Martínez-Carballeira ve ark. 2024).

İTP tanılı hastaların kemik iliğindeki megakaryosit sayısı genellikle artmış olsa da, aslında İTP'de megakaryositlerin normal veya azalmış sayıda bulunabileceği gözlemlenmiştir. Bu değişkenlik bazı hastalarda, azalmış trombosit üretiminin İTP patogenezinde anahtar bir unsur olabileceğini gösterir. İTP'nin patogenezinin hem artmış periferik trombosit yıkımını hem de azalmış kemik iliği trombosit üretimini içerdiği gösterilmiştir (Stasi 2012).

Hümmoral cevap ve trombosit antikoru: Shulman ve arkadaşları (1965) tarafından trombositopeniye sebep olan plazma faktörünün trombositlerce adsorbe edilebileceği ve bu faktörün plazmanın immünoglobülin G fraksiyonunda mevcut olduğu gösterildi. Bu durum, antitrombosit faktörünün bir antikor olduğu hipotezinin oluşumuna yol açtı. Serolojik tekniklerin ilerlemesiyle beraber, bu antikorların ağırlıklı olarak glikoprotein IIb-IIIa'ya ve daha az sıklıkla glikoprotein Ib-IX gibi diğer trombosit glikoproteinlerine yönelik olduğu gösterildi (He ve ark. 1995).

Dalak, antikor üretiminin esas yeridir ve antikorla kaplı trombositlerin yok edilmesinden sorumludur. Bu sebeple dalak, İTP patofizyolojisinde önemli bir öge olarak kabul edilmiştir (Kuwana ve ark. 2002).

Bozulmuş megakaryosit üretimi ve sağ kalımı son zamanlarda İTP patogenezinde önemli bir etken olarak belirtilmiştir. 1940'lı yıllarda megakaryositlerdeki morfolojik değişiklikler ışık mikroskopuyla tespit edilmiştir. İTP'li hastaların kemik iliğinde, sitoplazmik granülariteden noksan genç megakaryositlerin sayısının arttığı ve trombosit oluşumuna dair kanıtların, sitoplazma ve çekirdekte dejeneratif değişikliklerin olduğu anormal megakaryositopoez gözlenmiştir (Diggs ve Hewlett 1948). Elektron mikroskobu kullanılarak yapılan bazı çalışmalarda megakaryositlerin fagositozu da görülmüştür. İTP'de megakaryosit sağ kalımının, megakaryositlere karşı yönlendirilen antikolarla azaldığı ve bunun sonucunda megakaryosit olgunlaşmasının baskılanıp trombosit üretiminin azaldığı gösterilmiştir (Chang ve ark. 2003).

T hücre aracılı bağışıklık yanıtı: Trombositlere karşı reaktif CD4+ T hücreleri, İTP'li hastaların periferik kanında bulunmuştur ve glikoprotein IIb-IIIa, T hücresi reseptörünün asıl hedefidir. Aynı zamanda, İTP'li hastalarda trombosit otreaktivitesi olan CD8+ sitotoksik T hücrelerinin varlığı da gösterilmiştir (Olsson ve ark. 2003). Glikoprotein IIb-IIIa'ya karşı yönlendirilen T hücreleri sağlıklı bireylerde de bulunduğundan, İTP'deki bağışıklık düzensizliğinde bozulmuş periferik toleransın rol aldığı varsayılmaktadır (Semple ve ark. 2010).

Düzenleyici T hücreleri (Treg), bağışıklığın baskılayıcıları olarak işlev gören ve periferik bağışıklık toleransının korunmasına yardımcı olan T lenfositlerinin bir alt kümesidir. Treg'lerdeki kusurların otoimmün hastalıkların gelişiminde merkezi rol oynadığı düşünülmektedir (Sakakura ve ark. 2007) . İTP'li hastalarda Treg'lerin hem sayılarının azaldığı hem de işlevsel açıdan bozulduğu görülmüştür (Liu ve ark. 2007).

Diğer hücrel mekanizmalar: Düzenleyici B hücreleri (Breg) de Treg'ler gibi otoimmüniteyi baskılar ve periferik bağışıklık toleransını korur (Mauri ve Bosma 2012) . Kronik İTP'li hastalarda Breg'lerin işlevini inceleyen bir çalışmada, trombosit sayısı düşük olan bireylerin periferik kanlarında daha düşük Breg seviyelerinin olduğu ve Breg'lerin işlevlerinde bozulma olduğu gözlemlenmiştir (Li ve ark. 2012).

2.2.4. Sekonder İmmün Trombositopenik Purpurada Patofizyoloji

Çocukluk çağı İTP'sinin birçok hastada akut bir viral enfeksiyon tarafından tetiklendiği görülür. Bu hastalarda trombositopeni için olası mekanizmalar arasında trombositler tarafından viral antijenlerin anormal ekspresyonu, immün komplekslerin

trombosit yüzeyine bağlanması ve viral-trombosit antijenleri arasında çapraz reaksiyon gösteren antikorların oluşumu yer alır (Stasi ve ark. 2009).

İTP; *Helicobacter pylori* (HP), Evans sendromu, sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi kronik hastalıklarla ve hepatit C virüsü (HCV), insan immün yetmezlik virüsü (HIV), sitomegalovirüs (CMV), Parvovirüs B19 gibi çeşitli viral enfeksiyonlarla ilişkili olabilmektedir (Johnson ve ark. 2024).

2.2.4.1. Sekonder İmmün Trombositopenik Purpuraya Neden Olan Bazı Hastalıkların Etki Mekanizmaları:

HP enfeksiyonu: İTP, HP ile ilişkisi düşünülen bir hastalıktır. Kesin patofizyolojisi hala belirsizdir. Sitotoksinle ilişkili gen A (CagA) proteini antijeniktir ve anti-cagA antikorlarını tetikler. CagA ve trombosit ilişkili immünoglobülin G arasında moleküler taklit olduğu düşünülmektedir. Anti-cagA antikorları, glikoprotein IIb-IIIa trombosit yüzey antijeni ile çapraz reaksiyona girer ve konak retiküloendotelial sisteminde hızlandırılmış bağışıklık kompleksi oluşumu ve trombositlerin temizlenmesiyle neticelenir. Başka bir teori, HP'ye bağlı Vwf'nün glikoprotein Ib reseptörü ile etkileşimi nedeniyle konak retiküloendotelial sisteminde trombosit aktivasyonunun ve temizlenmesinin arttığını öne sürmektedir. Diğer yandan, HP pozitif hastalardan alınan monositler, artmış trombosit fagositozu ile sonuçlanan düşük inhibitör Fc- γ reseptörü IIB düzeylerini göstermektedir ve bu da artmış fagositer bozulma teorisini desteklemektedir (Zain ve ark. 2019). HP'nin eradikasyonu ile trombosit sayısının önemli oranda arttığı gösterilmiştir. HP eradikasyonundan sonra farklı coğrafi bölgelerde trombosit sayısında değişken bir artışın sebebini belirlemek için daha fazla çalışma yapılması gereklidir (Hwang ve ark. 2016).

Evans sendromu: Evans sendromu İTP tanılı hastaların %5'inden azında görülen, otoimmün hemolitik anemi ve immün trombositopeni ile karakterize, bazen immün nötropenin de eşlik ettiği ender görülen bir hastalıktır. İmmünoglobülin G yapısındaki otoantikorların trombosit yüzeyindeki glikoprotein IIb-IIIa antijenlerine yapışarak yıkıma neden olmasıyla oluşur. Yıkım sonrası oluşan hemoliz genellikle dirençlidir (Shaikh ve Mewawalla 2023).

SLE: İTP ve SLE, patogenezlerinde birçok benzer özelliğe sahiptir ve trombositler SLE patogenezinde aktif olarak rol alabilir. Mikropartikülleri, mitokondriyal antijenleri serbest bırakıp SLE'de dolaşımdaki otoantijenik yüke katkıda bulunurlar. Trombositler SLE'de

aktive edilip FcGRIIA ve Toll benzeri reseptörler dahil olmak üzere immün reseptörleri eksprese ederler. Primer İTP hastalarında pozitif Anti-nükleer antikorun gelecekteki SLE gelişimi için ana risk faktörlerinden biri olduğu gözlemlenmiştir (Pamuk ve ark. 2023).

HIV enfeksiyonu: HIV enfeksiyonlu hastaların yaklaşık %5-10'unda hastalık süresi boyunca trombositopeni gelişir ve İTP, HIV enfeksiyonunun tek klinik belirtisi olabilir. Ancak, trombosit yıkımına yol açan bağışıklık mekanizması belirsizdir. Antiplatelet immünoglobülin G antikorlarının yüksek seviyeleri; dolaşan immün komplekslerin ve tamamlayıcıların nonspesifik birikimi, trombositlerin artmış klirensinin sebebi olarak öne sürülmüştür. Ancak, yapılan çalışmalar antiplatelet immünoglobülin G antikorlarının yüksek seviyelerinin çocuklarda trombositopeni gelişimiyle nedensel olarak ilişkili olmadığını göstermiştir. Megakaryositlerde viral ribonükleik asitin varlığına dair kanıtlarla, HIV'in trombositopeninin patofizyolojisinde doğrudan bir rolü olabilir (Shah 2013).

HCV enfeksiyonu: HCV-İTP patofizyolojisinin karmaşık ve multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. HCV yapısal proteini E2, B hücresi koreseptörünün bir parçası olan CD81'e bağlanarak poliklonal B hücrelerini aktive eder. Trombositopeni olmasa bile antiplatelet glikoprotein antikorları yaygındır. Glikoprotein IIIa ile çapraz reaksiyon gösteren antiviral antikorlar tanımlanmıştır. Trombopoetin üretimi hastalığın ilerleyen evresinde azalabilir. Megakaryositlerin enfeksiyonu trombosit üretimini bozabilir. Ayrıca hepatite sekonder olarak gelişen hipersplenizm de trombositopeninin diğer sebebidir (Cines ve ark. 2009).

Aşılar: Akut İTP, çeşitli enfeksiyöz ajanlara karşı aşılama sonrası ortaya çıkabilir (özellikle canlı aşılar). Kızamık, kızamıkçık, kabakulak aşıları tahmini insidansı, maruziyetten sonraki 42 gün içinde gelişen trombositopeni olarak tanımlanan 40.000 dozda 1'dir. Bu oran su çiçeği, hepatit B, *Haemophilus influenzae* B, pnömokok aşıları sonrası daha azdır. Trombositopeni genelde şiddetlidir. %80'den fazlası tipik olarak 2 ile 3 hafta içinde iyileşir, %10'dan azı kronik İTP'ye dönüşür. Patofizyoloji hala net olarak bilinmemektedir, ancak birkaç hastada glikoprotein IIb-IIIa'ya karşı antikorlar tanımlanmıştır (Cines ve ark. 2009).

Çocuklarda sıklıkla trombositopeni oluşturabilen ilaçlar Tablo 2.2'de gösterilmiştir.

Tablo 1.2. Çocuklarda sıklıkla trombositopeni oluşturabilen ilaçlar (Reese ve ark. 2013)

Antibiyotikler	Trimetoprim-sülfametoksazol, penisilin, pentamidin, kloramfenikol, rifampisin, paraaminosalisilat
Antikonvülzan ilaçlar	Valproik asit, fenitoin, karbamazepin, primidon, klonazepam
Antiinflamatuvar ilaçlar	İbuprofen, naproksen, asetaminofen, diklofenak, sulfasalazin, fenilbutazon, indometazin, asetil salisilik asit, meklofenat, mefenamik asit, piroksikam, oksifenbutazon
H2 reseptör blokörleri	Ranitidin, simetidin
Kardiyovasküler sistem tedavisinde kullanılan ilaçlar	Kaptopril, digoksin, digitoksin, spironolakton, furosemid, amiodaron, asetozolamid, prokainamid, klortalidon, alfa-metildopa, hidroklorotiazid, klorotiazid
Diğer	Heparin, kinin, kinidin, sülfonilüre, penisilamin, kemoterapötikler

2.2.5. İmmün Trombositopenik Purpurada Genetik Faktörler

İTP'nin etyolojisi hala belirsiz olmakla beraber genetik ve çevresel faktörlerin rol aldığı bilinmektedir. Hastalığın tedavisine yanıtında rol alan genetik faktörler ve akut/kronik olarak gelişimi konusunda çalışmalar yapılmaktadır (Parlar ve ark. 2021).

İTP için potansiyel duyarlılık etkenlerini belirlemek amacıyla yapılan çalışmalar, birkaç grup Majör Histokompatibilite Kompleks (MHC) genlerinin belirlenmesine odaklanmıştır; fakat İTP'deki bu Human Leucocyte Antigen (HLA) ilişki çalışmalarından elde edilen bulgular sonucunda İTP'nin gelişimi veya tedaviye yanıtının HLA Class 1 ve DR antijenleriyle ilişkisi üzerine netlik sağlanamamıştır. Nomura ve arkadaşları (1998), İTP tanılı 100'den fazla Japon hastada HLA sınıf II genlerinin klinik önemini incelemiş ve DRB1*0410 alelinin sıklığının İTP'li hastalarda kontrol grubuyla karşılaştırdığında önemli oranda arttığını göstermiştir. Üstelik, bu alelin prednizolona iyi yanıt veren hastalarda önemli oranda daha az sıklıkta bulunduğu gösterilmiştir. Stanworth ve arkadaşları (2002) yaptıkları çalışmada HLA-A2 taşıyıcılığının kronik İTP'li ve splenektomi gerektiren hastalarda sıklıkla artmış olduğunu göstermiştir.

İTP'nin gelişmesinde fagositler üzerindeki immünooglobülin bağlayan Fc γ reseptör polimorfizmi etken olabilir. Fc γ R11A genetik polimorfizminin İTP'li hastalarda kontrol grubuna göre daha yaygın olduğu gözlenmiştir (Amorim ve ark. 2012). Cooper ve arkadaşlarının (2004) yaptıkları bir çalışmada, Fc γ R11A genetik polimorfizmine sahip

hastaların IVIG ve anti-D immünoglobülin tedavisine cevaplarının daha iyi olduğu gösterilmiştir.

2.2.6. İmmün Trombositopenik Purpurada Klinik Bulgular

Çocuklarda İTP'nin tanısı trombositopeni yapan diğer sebeplerin dışlanmasıyla konur. Genellikle hastalarda 2-3 hafta öncesinde viral enfeksiyon geçirme veya aşılama öyküsü bulunur (Provan ve ark. 2010).

Peteşi, ekimoz ve mukoza kanamaları (mukokutanöz kanamalar) İTP ile beraber olan klinik bulgulardır. Purpura haricinde fizik muayene bulguları normaldir. Olguların yarısında klinik bulgular hafiftir. Peteşiler yanak mukozasında, yumuşak damakta, ciltte, subkonjunktivada görülür. Ekimozlar genelde alt ekstremitelerin ön yüzeylerinde ve kemik çıkıntılarının (kaburgalar, omuzlar, skapula, bacaklar ve pubik bölge) üzerinde görülür. Bu özellikteki cilt kanamalarına ek olarak burun kanaması, diş eti kanaması, sindirim sistemi kanaması ve hematüri de gözlenebilir (Bussel 2011). Ciddi menoraji, retinal, orta kulak ve korkulan komplikasyonlardan birisi olan merkezi sinir sistemi kanaması da görülebilir (Telci ve ark. 2021; Elalfy ve ark. 2021).

Akut İTP genelde 2-6 yaşlar arası sağlıklı çocukların viral bir enfeksiyon geçirmesinin ardından başlayıp erkek ve kızlarda eşit oranda gözlenir. Trombositopeni altı aydan daha az sürede düzelir. Kronik İTP ise genelde dokuz yaşından büyük çocuklarda (kızlarda 3 kat daha fazla oranda) görülür. Trombositopeni 12 aydan uzun sürer. Akut İTP daha çok ilkbahar ve kış aylarında sık olarak görülürken, kronik İTP ise mevsimsel olarak değişkenlik göstermez (Yolbaş ve Güneş 2013). Akut ve kronik İTP'nin özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 2.3'te gösterilmiştir.

Tablo 2.3. Akut ve kronik İTP'nin özelliklerinin karşılaştırılması (Jung ve ark. 2016; Yolbaş ve Güneş 2013)

Özellik	Akut İTP	Kronik İTP
Geçirilmiş enfeksiyon görülme oranı	Hastaların %50-80'i	Ender
Erkek/Kız oranı	1/1	1/3
Yaş	2-6 yaş arası	Adölesan
Başlama şekli	Akut	Sinsi
Mevsimsel dağılım	İlkbahar-kış ayları	Yok
Tanı anındaki trombosit sayısı	< 20.000/mm ³	40.000-80.000/mm ³
Prognoz durumu	%80 oranında kendiliğinden iyileşme	Değişken seyir

Kanamamanın ciddiyetini trombosit sayısından bağımsız olarak yalnızca belirti ve klinik bulgulara dayanarak değerlendiren sınıflandırma çocukluk çağında sık kullanılır (Del Vecchio ve ark. 2008). Bu sınıflamadan Tablo 2.4'te bahsedilmiştir.

Tablo 2.4. Kanama şiddetine göre sınıflandırma (Del Vecchio ve ark. 2008)

Kanama Şiddeti	Kanama durumu
Hafif	Peteşial döküntü, 5 cm'den küçük ekimoz Burun kanaması (bası ile duran)
Orta	Çok sayıda peteşial döküntü, 5 cm'den büyük ekimoz Burun kanaması (20 dakikadan uzun süren) Dişeti, sindirim sistemi, boğaz kanamaları Hemoglobinde 2 gr'dan az düşüş görülmesi
Ağır	Burun kanaması (koter, tampon gereken) Hemoglobinde 2 gr'dan fazla düşüş görülmesi, organ içi şüpheli kanamalar
Hayatı tehdit eden kanama	İntrakraniyal kanamalar Hipotansiyona sebep olan kanamalar Kan transfüzyonuna ihtiyaç duyulan kanama

Fizik muayenede genellikle kanama bulguları dışında belirgin özellik görülmez. Kanama ciddi olmadıkça solukluk izlenmez. Splenomegali hastaların %10'undan daha azında saptanabilir ve genelde viral enfeksiyonla birliktelik gösterir. Splenomegalinin görülmesi lösemi, SLE, enfeksiyöz mononükleoz veya hipersplenizm durumlarını akla getirmelidir. Viral hastalık olmadıkça servikal lenfadenopati de görülmez, hepatomegali beklenmez (Bussel 2011).

2.2.7. İmmün Trombositopenik Purpurada Laboratuvar Bulguları

Hemogram: Hemogramda trombosit sayısı daima $150.000/\text{mm}^3$ 'ün altındadır (son kılavuzlara göre $<100.000/\text{mm}^3$), yaygın kanama bulgusu olan hastalarda $<20.000/\text{mm}^3$ 'tür (Matzdorff ve ark. 2018). MPV artmıştır. Çoğunlukla hemogramda izole trombositopeni görülür. Kan kaybına bağlı olarak anemi görülebilir (Neunert ve ark. 2019). Bazı olgularda hafif eozinofili de gözlenebilir (Provan ve ark. 2019).

Periferik yaymanın değerlendirilmesi: Hemogramda görülen trombositopeni parmak ucundan yapılmış periferik yayma ile değerlendirilmelidir; psödotrombositopeni ve diğer hematolojik sebeplerin olmadığı kanıtlanmalıdır. Trombosit morfolojisi ve küme oluşumunun yanında, eritrosit ve lökosit morfolojisi de ayrıca değerlendirilmelidir. Genellikle trombositopeni dışında anormal bulgu görülmez (Cuker ve Cines 2010).

Kemik iliği aspirasyonu (KİA) değerlendirilmesi: KİA değerlendirmesinde megakaryositler ve megakaryoblastlar normal veya artmış olarak görülür. Megakaryositler genelde olgunlaşmamıştır ve tomurcuklanma gözlenmez. Eritroid ve myeloid seriler normaldir. Tipik İTP bulguları bulunan çocuklarda KİA yapılması rutin olarak önerilmemektedir. Ama kemik ağrısı, hepatosplenomegali, lenfadenopati gibi sistemik belirtisi olan hastalarda; lökopeni/lökositoz, kanama ile açıklanamayan anemi durumunda ve tedaviye cevap vermeyen hastalarda KİA incelemesi yapılması gereklidir (Provan ve ark. 2019; Faki Osman 2012). KİA bulguları, klinik ile uyumlu olan hastalarda İTP tanısını destekler durumdadır. Asıl amaç maligniteler ve diğer hematolojik hastalıklar ile ayırıcı tanının yapılmasıdır (Jubelirer ve Harpold 2002).

Amerikan Hematoloji Derneği (ASH) 2019 rehberine göre KİA ile ilgili öneriler Tablo 2.5'te gösterilmiştir (Neunert ve ark. 2019).

Tablo 2.5. ASH 2019 rehberine göre kemik iliği aspirasyonu ile ilgili öneriler (Neunert ve ark. 2019)

Kemik iliği aspirasyonu incelemesi, tipik İTP bulguları olan çocuk ve adolesanlarda zorunlu değildir.

Kemik iliği aspirasyonu incelemesinin, IVIG tedavisine cevap vermeyen hastalarda da mutlaka yapılması zorunlu değildir.

Kemik iliği aspirasyonu incelemesinin, steroid tedavisi veya splenektomi öncesi de mutlaka yapılması zorunlu değildir.

Koagülasyon parametreleri: Kanama zamanı genellikle uzamıştır. Kanama zamanı trombosit sayısını yansıtmaz ve İTP tanısında rutin olarak bakılması önerilmez. Protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı ve fibrinojen değerleri normal aralıktadır. Rutin olarak bakılması önerilmez; ancak koagülopati düşünülen hastalarda bakılabilir (Faki Osman 2012).

Antiplatelet antikor ölçümü: İTP tanısını koymaya yardımcı olmaz ve bu sebeple rutin olarak yapılmamalıdır (Faki Osman 2012).

Diğer tetkikler: Coombs testi, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, monospot ve/veya EBV, CMV ve parvovirüs titreleri klinik açıdan gerekli ise yapılmalıdır (Celkan 2012).

ASH kılavuzuna göre ANA ve HP antijen testi İTP tanısında rutin önerilmemektedir. HBV, HIV ve HCV enfeksiyonları taramasının lüzumu ise hala belirsizdir (Sahi ve Chandra 2020).

2.2.8. İmmün Trombositopenik Purpuranın Tanısı

Tanı sekonder trombositopeni yapan sebeplerin dışlanmasıyla konur. Yapılan tüm testler belirleyici olmaktan öte ayırıcı tanı yapmaya yöneliktir. Labaratuvar, öykü ve fizik muayene bütünsel olarak değerlendirilmelidir. İTP’de fizik muayenede; kanama bulgularına (kanamanın şiddeti, tipi), enfeksiyon bulgularına, konjenital hastalık düşündürülen dismorfik bulgulara ve karaciğer-lenf nodu-dalak palpasyonuna dikkat edilmelidir. Öyküde ise kanama semptomlarına (kanamanın şiddeti, tipi, süresi, daha önceki kanama öyküsü), sistemik semptomlara, ailede trombositopeni veya kan hastalığı öyküsüne, trombositopeni yapabilen ilaç kullanımına, 6 aydan küçük çocuklarda perinatal/maternal öyküye, yaşam şekline ve kanama riskini artırmaya eşlik eden durumlara dikkat edilmelidir (Provan ve ark. 2010).

2.3. Tedavi

Çocukluk çağında İTP genellikle tedavi ihtiyacı olmadan kendini sınırlayan benign seyirli bir hastalıktır. Günümüzde uygulanan medikal tedavilerin İTP’nin doğal seyrini değiştirdiğine dair bir kanıt bulunmamaktadır. Genellikle medikal tedaviler altta yatan patolojiyi tedavi etmez ve tam remisyona için kesin sonuç vermez. Tedavide maksat, normal trombosit sayısına ulaşmaktan ziyade, yeterli hemostazı sağlayabilecek trombosit düzeyini elde etmek ve hayati kanamaların önüne geçebilmektir (Treutiger ve ark. 2007).

Hastaların bireysel özellikleri gözetilerek dikkatli biçimde tedavisiz izlenebilir veya medikal tedaviler gerekebilir (Bekker ve Rosthøj 2011). Trombosit sayısının $<10.000/mm^3$ olması ciddi kanama ihtimalini artırsa da, tek başına bir unsur değildir. Verilen tedavi kararı hastanın kanama derecesi, kanama riski durumu, hastaneye ulaşma imkanı, eşlik eden hastalıkları, tanı aldığı zamanındaki yaşı ve hastalığın süresi gibi birden fazla duruma göre verilmelidir. 2019 ASH kılavuzunda yeni tanı İTP’li hastalarda kanama bulgusu yoksa ya da hafif kanama görülüyorsa, trombosit sayısından bağımsız olarak hastalar tedavi verilmeden izlenebilir ama tedavisiz izlem kararı verilen hastaların 24-72 saat içinde bir hematolog tarafından görülüp değerlendirilmesi tercih edilir (Neunert ve ark. 2019) . Kanama durumu ciddi olmayan hastalar önce haftalık sonrasında daha seyrek aralıklarla

yapılan kontrollerle evden gözlenebilir. Yalnızca cilt döküntüsü mevcut olan hastalarda sık aralıklarla kan sayımı yapılması gereksizdir ancak trombosit sayısının $20.000/mm^3$ 'ün altında olduğu durumlarda ilk 7-10 gün yakın takip gerekir (Lu ve ark. 2014).

İntrakraniyal kanama gibi hayatı tehdit eden kanama veya belirgin kan kaybına sebep olan durumlarda (uzamış burun kanaması, gastrointestinal kanama, hematüri, menoraji gibi) trombositopeni seviyesinden bağımsız olarak hastaların hastaneye yatırılıp tedavi edilmesi gereklidir (Neunert ve ark. 2015).

İTP'nin seyri uzun sürebileceğinden çocuk günlük etkinliklerinden geri kalmamalıdır. Ama travma riski yüksek olan sporlardan kaçınmalıdır. Özellikle trombosit sayısı $30.000/mm^3$ 'ün altında olan çocuklar travma konusunda daha dikkatli davranmalıdır (D'Orazio ve ark. 2013). Hastaların kanama riskini artıran; ibuprofen, aspirin, nonsteroidal antiinflamatuvar ve antikoagülan ilaçlardan kaçınması gerektiği bildirilmelidir. Kas içi enjeksiyonlardan kaçınılmalıdır (Provan ve ark. 2010).

2.3.1. Akut İmmün Trombositopenik Purpuranın Tedavisi

Akut İTP'de ilk basamak tedavi olarak kortikosteroidler, IVIG veya anti-D immünoglobülin verilmektedir. Hayatı tehdit edici kanama veya acil cerrahi girişim durumlarında trombosit süspansiyonu transfüzyonu yapılmalıdır. Bu tedavilerin kronikleşmeyi önleyici etkisi gösterilememiştir (Neunert ve ark. 2019).

Kortikosteroid Tedavisi

İTP tedavisinde kortikosteroidlerin kullanılması 1950'lerde başlamış olup günümüzde halen en sık tercih edilen tedaviler arasındadır (Faki Osman 2012). 2019 ASH kılavuzunda; kortikosteroidler uygun maliyet, erişim kolaylığı, klinikte yatış gerektirmemesi, kan donörü gerekliliğinin olmaması gibi sebeplerden ötürü IVIG ve anti-D immünoglobüline göre daha üstün bulunmuş ve hayatı tehdit etmeyen kanaması olan çocuklarda ilk seçenek olarak önerilmiştir. İTP tanılı çocukların %75'i steroid tedavisine 2-7 günde cevap vermektedir (Neunert ve ark. 2019).

İTP'de kortikosteroidlerin bilinen etki mekanizmaları; trombosit yapımını indüklemesi, antikor oluşumunu inhibe etmesi, T hücre yanıtını baskılaması, antikorla kaplı trombositlerin fagositozunu önleyerek trombositlerin yaşam süresini uzatması ve

kapiller stabiliteyi artırıp trombositopeniye bağlı kanamayı ve endotel bozukluğunu azaltmasıdır (Behrman ve Kliegman 2004; McGuinn ve Bussel 2016).

Yapılan çalışmalarda steroid tedavisi farklı doz ve rejimlerde verilmiş olup bu rejimlerin birbirlerine üstünlükleri gösterilememiştir (Monteagudo ve ark. 2019) . Bu rejimler řu şekildedir (Türk Hematoloji Derneği 2011):

1. Standart dozda prednizolon: Çoğu ülkede en sık tercih edilen rejimdir. 1-2 mg/kg/gün (en çok 60 mg/gün) olmak üzere 2 hafta verilip azaltılarak kesilir. Toplam süre 3 haftayı geçmemelidir.

2. Yüksek dozda metilprednizolon: Genellikle acil durumlarda uygulanır.

a. 3 gün boyunca 30 mg/kg ve 4 gün boyunca 20 mg/kg olmak üzere toplam 7 gün verilir. Ülkemizde en sık kullanılan rejimdir.

b. 30 mg/kg/gün ya da 500 mg/m² dozunda en çok 1 gr/gün olmak üzere toplam 3 günde verilir.

c. 7,5 mg/kg/gün olmak üzere toplam 4 günde verilir.

d. 15 mg/kg/gün olmak üzere toplam 4 günde verilir.

3.Oral prednizon ya da intravenöz metilprednizolon: 4 mg/kg/gün 4 gün boyunca (en çok 180 mg/gün) 3 dozda, sonrasında 3 gün boyunca 2 mg/kg/doz verilip kesilir.

4.Oral deksametazon: 16-24 mg/m²/gün veya 0,6 mg/kg/gün olmak üzere 4 gün boyunca tek dozda, genelde 28 günlük döngülerde 4-6 kür olarak verilir.

Yapılan çalışmalarda metilprednizolon ile anti-D immünoglobülin ve deksametazon ile metilprednizolon karşılaştırıldığında tedaviye yanıt oranlarında anlamlı farklılık saptanmamıştır (Su ve ark. 2009).

Steroidlerin sık görülen yan etkileri arasında hiperglisemi, hipertansiyon, cushingoid görünüm, strialar, kilo artışı, enfeksiyona yatkınlık, katarakt, gastrik şikayetler, osteoporoz, akne, duygu durumunda farklılıklar ve uyku bozukluğu sayılabilir. Kortikosteroidlerin yan etkileri özellikle yüksek dozda ve uzun süre kullanımda

görülmektedir. Bu sebeple steroid tedavisi olabildiğince erken sürede kesilmelidir (Matzdorff ve ark. 2018).

IVIG Tedavisi

IVIG preparatları binden fazla donörün plazmasından elde edilir. İTP tedavisinde ilk olarak 1981’de Imbach ve arkadaşları tarafından bir grup hastada kullanılmıştır (Celik ve ark. 2013) . Tesir mekanizması retiküloendotelyal sistemde Fc reseptör blokajı yapıp fagositik hücrelerin aktivitesini inhibe eder ve antikor bağlı trombositlerin yıkılmasını engeller. Çok ağır kanamalı olguların tedavilerinde IVIG kullanılmalıdır, çünkü IVIG yalnız başına steroid kullanımına göre trombosit sayısını daha hızlı artırır (Matzdorff ve ark. 2018). Fakat etkisi daha kısa sürelidir. Hastalığın erken döneminde IVIG tedavisi daha etkin bulunsa da, relaps açısından metilprednizolon ile arasında bir fark olmadığı gösterilmiştir. IVIG tedavisinden 2-4 hafta sonra trombosit sayıları başlangıç değerine ulaşmaktadır (Türk Hematoloji Derneği 2011; Neunert ve ark. 2011).

Tedavi dozu 0,8-1 gr/kg’dır. Başlangıçta daha yavaş verilmek üzere 6-8 saatte infüzyon şeklinde verilmesi önerilir. Klinik durum ve trombosit sayısının takibine göre doz tekrarına karar verilmesi tavsiye edilmektedir (Blanchette ve Bolton-Maggs 2008).

Tedaviye bağlı oluşan yan etkiler hastaların yaklaşık %5’inde görülmektedir. Bunlardan bazıları; aseptik menenjit, anafilaksi, ateş, alloimmün hemolitik hastalık, renal yetmezlik ve trombozdur (Blanchette ve Bolton-Maggs 2008; Mitka 2013).

Anti-D İmmüoglobülin Tedavisi

Anti-D immüoglobülin, eritrositlerdeki D antijenine spesifik şekilde bağlanan poliklonal bir immüoglobülinidir. Dalakta antikora bağlanmış olan eritrositleri Fc reseptörleri tutup trombosit klirensini azaltırlar. Ayrıca anti-D immüoglobülin, makrofaj aktivasyonunu engeller ve antikor bağlı trombositleri nötralize eder. Rh pozitif ve splenektomi yapılmamış hastalarda alternatif tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır (Matzdorff ve ark. 2018). Anti-D immüoglobülinin IVIG’e göre avantajlı olmasında daha uygun maliyetli olması, daha hızlı şekilde verilebilmesi ve daha az donör maruziyeti gerektirmesi etkilidir. Çocukların %50-77’sinde trombosit sayısını 24-48 saatte

yükseltebilmektedir ve tesiri yaklaşık olarak 1-5 hafta kadar sürmektedir (Long ve ark. 2012; Provan ve ark. 2019).

Anti-D immünoglobülinin yan etkileri arasında ender olarak ateş, döküntü, baş ağrısı, hafif hemolitik anemi görülebilir. Genelde tedavi sonrası 0.5-1 g/dl kadar hemoglobin düşüşü olmaktadır; bu sebeple hemoglobin seviyesi düşük olan hastalara verilmesi önerilmemektedir. Ender görülmesine rağmen asıl korkulan komplikasyonu ise intravasküler hemolize sebep olabilmesidir (Cheung ve Liebman 2009) . Anti-D immünoglobülin 50-75 µg/kg/gün intravenöz, tek doz olarak verilir ve infüzyondan sonraki ilk 8 saat içerisinde hemoliz açısından idrar takibi önerilir (Faki Osman 2012).

Diğer Destek Tedaviler

Trombosit transfüzyonu; trombosit yarı ömrünü kısaltması ve immün cevabı artırması sebebiyle İTP tedavisinde genellikle etkisizdir. Ancak trombosit sayısının çok düşük olduğu hastalarda yaşamı tehdit edici kanama durumunda trombosit sayısı 50.000/mm³'ün üzerine çıkana kadar kullanılmalıdır. Normal dozlarda verilen trombosit transfüzyonu yetersiz kalabilir, genellikle normalin 2-3 katı dozda trombosit süspanasyonu gerekir. Bu dönemde ilave olarak IVIG ve/veya kortikosteroid tedavilerinin de verilmesi gerekir (Raj 2017; Grainger ve Thind 2017).

Traneksamik asit; plazminojen aktivasyonunu inhibe eden antifibrinolitik ilaç olup, fibrin stabilitesine destek olmaktadır. Hafif oral mukozal kanamalarda, menorajide ve diş işlemleri öncesinde hemostazı desteklemek amacıyla kullanılmaktadır. Oral olarak 15-25 mg/kg, intravenöz olarak 10 mg/kg olarak 8 saatte bir kullanılabilir (Randall ve ark. 2020).

2.3.2. Kronik İmmün Trombositopenik Purpuranın Tedavisi

Kronik İTP tanılı çocukların tedavisindeki asıl amaç, kanama ataklarını engellemek veya başlayan atağı durdurmandır. Trombosit sayısından ziyade hastanın klinik durumu gözetilerek tedavi kararı verilmelidir. Tedavide amaç, hemostazı sağlayacak kadar trombosit sayısına ulaşmaktır. Kronik İTP tanılı çocukların çoğunda yaralanma veya ameliyat ihtiyacı olmadıkça tedaviye gerek duyulmamaktadır. Trombosit sayısı 30.000/mm³'ün üzerinde olan, risk faktörü olmayan asemptomatik veya minimal semptomu bulunan hastalarda en uygun yaklaşım, hastayı tedavisiz olarak yakından izlemektir (İngiliz Hematoloji Standartları Komitesi 2003).

Birinci basamak tedavisi olan kortikosteroidler, IVIG veya anti-D Ig kronik İTP'li hastalarda splenektomiye geciktirmek için idame ve atak tedavileri olarak verilebilir. Birinci basamak tedavilere yanıt vermeyen veya relaps gelişen hastalarda ikinci basamak tedavilere geçiş düşünülmelidir (Türk Hematoloji Derneği 2011).

İTP'de ikinci basamak tedaviler şunlardır:

1.Trombopoetin Reseptör Agonistleri (TRA)

Eltrombopag ve romiplastim, pediatrik İTP vakaları için Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi tarafından tasdiklenen ajanlardır. Romiplastim hastalığın başlangıcından 6 ay geçmiş ve 1 yaş üzerindeki hastalar için tasdiklenmiştir (Grainger ve ark. 2021; Neunert ve Rose 2019) . Bu ajanlar kemik iliğinde megakaryositleri c-Mpl reseptörleri aracılığıyla uyarıp trombopoezi tetiklemektedir. ASH 2019 kılavuzunda birinci basamak tedavilerine cevap vermeyen hastalarda TRA'ların kullanımı, splenektomi ve rituksimab kullanımı öncesinde önerilmektedir. Eltrombopag veya romiplastim seçimi ise doktorun tercihinine ve ilacın ulaşılabilirliğine göre olmalıdır (Neunert ve ark. 2019).

Eltrombopag ve romiplastim tedavisi başlandığında trombosit sayısı hedefe ($>50.000/mm^3$) yükselene kadar haftalık olarak trombosit düzeyi kontrol edilmeli, daha sonra aylık takibi yapılmalıdır. Trombosit sayısı $200.000-400.000/mm^3$ olduğunda ise doz azaltılmalıdır. Trombosit reseptör agonistlerinin kanamanın öngörüldüğü dönemlerde aralıklı olarak kullanılmasını öneren görüşler vardır, ancak etkinliği hala tam olarak kanıtlanamamıştır. Etkilerinin başlaması uzun sürdüğünden acil kanamalarda yerleri yoktur (Imbach ve Crowther 2011; Tarantino ve ark. 2014).

2.Monoklonal Antikorlar

Rituksimab; B hücre CD20 antijenine karşı gelişen monoklonal antikordur. B hücrelerine bağlandıktan sonra kompleman veya Fc reseptörler vasıtasıyla B hücrelerinin yıkımını hızlı bir şekilde tetikleyip B hücreleri tarafından trombositlere karşı antikor oluşumuna engel olmaktadır (Reff ve ark. 1994). Evans sendromu ve dirençli İTP rituksimab tedavisinden yarar görmektedir. Pediatrik hastalarda optimal dozu tanımlanmış olmasa da, haftada bir olmak üzere $375 mg/m^2$ veya $100 mg/m^2$ şeklinde 4 hafta üst üste verilmesi önerilmektedir. Düşük dozda yanıt süresi daha uzundur (Arnold ve ark. 2007) . Hastaların yaklaşık 2/3'ünde trombosit sayısında artış görülmüş olup bazılarında altı aydan uzun sürdüğü

görülmüştür. Ateş, ürtikeryal döküntü, baş ağrısı, baş dönmesi, miyalji, hipotansiyon, hipertansiyon gibi yan etkileri görülebilmektedir (Kim ve Despotovic 2021).

Alemtuzumab; T ve B hücre yüzeylerinde bulunan CD52'ye karşı geliştirilmiş monoklonal antikordur. T ve B hücrelerinin yıkımına neden olarak humoral ve hücre sel immün sistemini baskılar. Hemolitik anemi, saf eritrosit aplazi, İTP ve Evans sendromunda etkilidir. Tedaviye bağlı oluşabilen yan etkiler lenfopeni, fırsatçı enfeksiyonlar ve intravasküler hemolizdir (Willis ve ark. 2001).

3.Splenektomi

Splenektomi, çocuk hastalarda daha az tercih edilir. Çünkü erişkin hastalara kıyasla, spontan remisyon olasılığı ve komplikasyon riski daha fazladır. Splenektomi sonrası fulminan sepsis riski, özellikle 5 yaş altındaki çocuklar için, intrakraniyal kanama riskinden daha fazladır. Ek olarak ameliyat esnasında kanama, anestezi komplikasyonları, postoperatif enfeksiyonlar splenektomiyi riskli kılan diğer faktörlerdir (Di Paola ve Buchanan 2002). Beş yaş üzerindeki çocuklarda, hastalığın başlangıcından itibaren en az bir sene geçmiş ve kombine tedaviler dahil üzere öteki tedavilere cevap alınamamışsa splenektomi yapılması düşünülebilir. Yaşamı tehdit eden ve kontrol altına alınamayan kanamalarda, splenektomi gerekebilir. Bunlar haricinde acil splenektomiden kaçınılmalıdır. Çocuklarda İTP vakalarında splenektomi başarısı %80'e ulaşmaktadır (Kim ve Despotovic 2021).

Splenektominin İTP hastalarında uzun dönemde etkileri hala net olarak bilinmemektedir. Hastaların %20-25'i splenektomiye cevapsızdır. Bu hastalarda alternatif tedaviler düşünülmelidir (Vianelli ve ark. 2013).

4.Diğer Tedavi seçenekleri

Danazol; etki mekanizması net olarak bilinmemekle beraber, İTP tedavisinde trombosit sayısını arttırdığı gözlenmiştir. Tavsiye edilen tedavi dozu çocuklarda 15 mg/gün'dür. Kilo alımına, virilizasyona, akneye, amenoreye, döküntüye, karaciğer fonksiyon bozukluklarına, duygu durum değişikliklerine neden olabilmektedir (Neunert ve ark. 2019).

Azatioprin; pürin sentezini ve dolayısıyla DNA sentezini inhibe ederek immünsüpresif etki gösterir. Genellikle otoimmün hastalıklarda ve solid organ transplantasyonu sonrasında kullanılır. Standart dozu oral şekilde 1-3 mg/kg/gün'dür. Başta steroidlerle

kombine şekilde verilir, sonrasında steroidin dozu azaltılıp kesilir. Hastaların %30'unda nötropeni geliştiğinden, 2-4 hafta aralıklarla kan sayımı kontrolü önerilir. Tedaviye cevabı yavaştır (Matzdorff ve ark. 2018). Yan etkileri arasında bulantı, enfeksiyona yatkınlık, karaciğer fonksiyon bozuklukları ve anemi gözlelenebilir (Neunert ve ark. 2019).

Vinka alkaloidleri (Vinkristin, Vinblastin); tübüline bağlanıp makrofaj fonksiyonunu bozarak trombosit fagositozunu inhibe ederler. Vinkristinin haftalık dozu 1.5 mg/m², vinblastinin haftalık dozu ise 6 mg/m²'dir. Dozlar 1 ay süresince haftada bir olmak üzere tekrarlanır. Yanıt alınmazsa ek doz verilmez. Ciddi yan tesirleri olduğundan günümüzde pek kullanılmamaktadır. Vinkristinin nörotoksik etkileri (periferal nöropati); vinblastinin ise kemik iliği süpresyonu, hiponatremi ve kabızlık gibi yan etkileri görülebilmektedir (Matzdorff ve ark. 2018; Neunert ve ark. 2019).

Mikofenolat Mofetil; T ve B lenfositlerinin sentezini inhibe eden immünesupresif ajandır. Pediatrik hasta grubunda primer İTP tedavisinde kullanımıyla ilgili sınırlı veri bulunmasına rağmen, kronik İTP'nin daha az şiddetli formları olan veya otoimmün sitopenileri (Evans sendromu veya otoimmün lenfoproliferatif sendrom) bulunan hastalarda etkili olabilmektedir. Önerilen dozaj 20-40 mg/kg/gün, 2 doz şeklindedir. Genel yanıt oranı %50-60'a kadar ulaşabilir ve yanıt süresi 4-6 hafta arasındadır. Kullanımı tolere edilebilir durumdadır ve başlıca yan etkileri baş ağrısı ve gastrointestinal rahatsızlıklardır (Monteagudo ve ark. 2019). Ender de olsa uzun süreli kullanımında malignite ve progresif multifokal lökoensefalopati riskinin arttığı bildirilmiştir (Zhang ve ark. 2005; Miano ve ark. 2016).

Siklosporin A; T hücre aktivitesini inhibisyona uğratar. Monoterapi veya steroidlerle kombine şekilde kullanılır. 3-6 mg/kg/gün (maksimum 200 mg/gün) oral şekilde başlanıp, sonraki dozları ilaç düzeyine bakılarak ayarlanır. Kandaki hedef siklosporin düzeyinin değeri 150-400 ng/ml'dir. Yan tesirleri; halsizlik, diş eti hiperplazisi, hipertansiyon, nefrotoksisite ve nötropenidir. Tedaviye cevabı yavaştır, etkinliği için en az 2-3 ay boyunca beklenmelidir (Matzdorff ve ark. 2018; Neunert ve ark. 2019).

Siklofosfamid; Dirençli İTP'lerde kullanılan alkilleyici ajandır. 1,5-3 mg/kg/gün oral şekilde verilir; dozu lökosit sayımına göre belirlenir. Sitotoksik olup kemik iliği süpresyonu yapar. Siklofosfomide sekonder olarak gelişen lösemiler bildirilmiştir. Diğer

yan tesirleri; enfeksiyona yatkınlık, infertilite ve hemorajik sistittir (Arnold ve ark. 2007; Neunert ve ark. 2019).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Türü ve Evreni

Çalışmamız retrospektif ve kesitsel olarak tasarlanmıştır. Çalışmamıza Nisan 2020 ile Nisan 2024 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Acil ve Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Kliniğine başvurup İTP tanısı konulan 114 hasta dahil edildi.

3.2. Çalışmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri

Trombositopenisi mevcut olup yalnızca İTP tanısı alan çocuklar çalışmaya dahil edilmiştir.

3.3. Çalışmada Kullanılan Veri Toplama Araçları

Bu tez çalışmasına Nisan 2020-Nisan 2024 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı'nda İTP tanısı ile takip ve tedavi edilen 1 ay -18 yıl arası hastalar dahil edildi. Çalışma retrospektif olarak planlanmış olup İTP tanısı konulan hastaların kayıtlarına ulaşmak için hastane otomasyon sisteminden tanı kodları vasıtasıyla hasta listesi elde edildi. Bu liste için ICD-10 (International Classification of Diseases-10) tanı kodlarından içerisinde trombositopeni kodu (D69.6) bulunan hastalar tarandı ve bu listedeki hastaların dosyaları incelendi. Trombositopeni tanılı 436 hastanın 268'i İTP dışı sebeplere sahip olduğundan çalışmaya dahil edilmedi. Tanısı İTP olan hastalardan 54'ü ise yeterli veriye ulaşamadığı için çalışmaya dahil edilmedi. Kalan İTP tanısı alan 114 hastanın demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar özellikleri, tedavileri ve tedaviye verdikleri cevaplar, kronikleşme oranları ve bununla ilişkili faktörler değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, cinsiyet, aile öyküsü, akraba evliliği, başvuru anındaki şikayetleri, başvuru öncesindeki aşılama, enfeksiyon ve kullandıkları ilaç

öyküleri, muayene bulguları, kanama dereceleri incelendi. Hastaların platelet, MPV, hemoglobin, lökosit, lenfosit, nötrofil, eozinofil, viral seroloji testleri (EBV IgM, CMV IgM, parvovirüs IgM, herpes simpleks tip1-2 IgM, rubella IgM, anti HIV, anti HCV ve HbsAg antijeni), otoimmünite testleri (direkt coombs, ANA, anti ds-DNA), B12, ferritin, CRP (C-reaktif protein) değerleri kaydedildi. Ayrıca KİA yapılan hastaların bulguları kaydedildi. Elde edilen verilerin kronikleşme üzerine etkileri araştırıldı.

Hastalığın başlangıcından itibaren ilk 3 ay içinde olan vakalar akut, 3-12 ay içerisindeki vakalar persistan, 12 ayın üzerinde olan vakalar ise kronik İTP olarak isimlendirildi.

3.4. Verilerin İstatistiksel Analizi

Veri girişi ve istatistiksel analiz SPSS for Windows version 18.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi. Sayısal verilerin değerlendirilmesinde ortanca (1. çeyreklik-3. çeyreklik) değerleri; kategorik verilerin özetlenmesinde frekans dağılımları ve yüzdeler kullanıldı. Normal dağılmayan sayısal verilerle kategorik verilerin karşılaştırılması Man-Whitney *U* testi kullanılarak yapıldı. Normal dağılmayan üç ve daha fazla grubun sayısal verilerle değerlendirilmesinde Kruskal Wallis testi kullanıldı. Kruskal Wallis testi sonucu anlamlı olan gruplar arasında ikili karşılaştırmalar için posthoc Man-Whitney *U* testi ve Bonferroni düzeltmesi yapıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel olarak $p < 0.05$ olan durumlar anlamlı kabul edildi.

3.5. Çalışmanın Etik Boyutu

Etik kurul onayı Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır. 2024/4854 numaralı, 15.03.2024 tarihli etik kurul onayı Ek-1 ile sunulmuştur.

4. BULGULAR

Çalışmaya yaşları 1 ay-18 yıl arasında değişen, ortancası 5,0 yıl olan 114 hasta dahil edildi. Hastaların 57'si (%50) kız, 57'si (%50) erkekti. Hastaların 111'inde (%97,4) aile öyküsü bulunmazken, üçünde (%2,6) aile öyküsü vardı. Aile öyküsü olanların birinde (%33,3) anne ve kardeş talasemi taşıyıcısı, birinde (%33,3) dede akciğer kanseri, birinde (%33,3) kardeşte Faktör 7 eksikliği vardı. Hastaların 11'inde (%9,6) akraba evliliği vardı, aynı köyden olan ancak akraba evliliği bulunmayanların sayısı 13 (%11,4) idi. Hastaların 106'sında (%93,0) ek hastalık yok, sekizinde (%7,0) en az bir ek hastalık vardı. Ek hastalık bulunanların birinde (%11,1) adenoid vejetasyon, birinde (%11,1) CMV sekelli epilepsi, birinde (%11,1) serebral palsi ve epilepsi, birinde (%11,1) DiGeorge sendromu ve immün yetmezlik, birinde (%11,1) Down sendromu, birinde (%11,1) Duchenne musküler distrofi, birinde (%11,1) epilepsi ve otizm, birinde (%11,1) talasemi taşıyıcılığı saptandı. Hastaların 44'ünde (%3,5) aşılama öyküsü, 68'inde (%59,6) viral enfeksiyon öyküsü mevcuttu (Tablo 4.1.).

Tablo 4.1. Hastaların demografik ve hastalık özellikleri

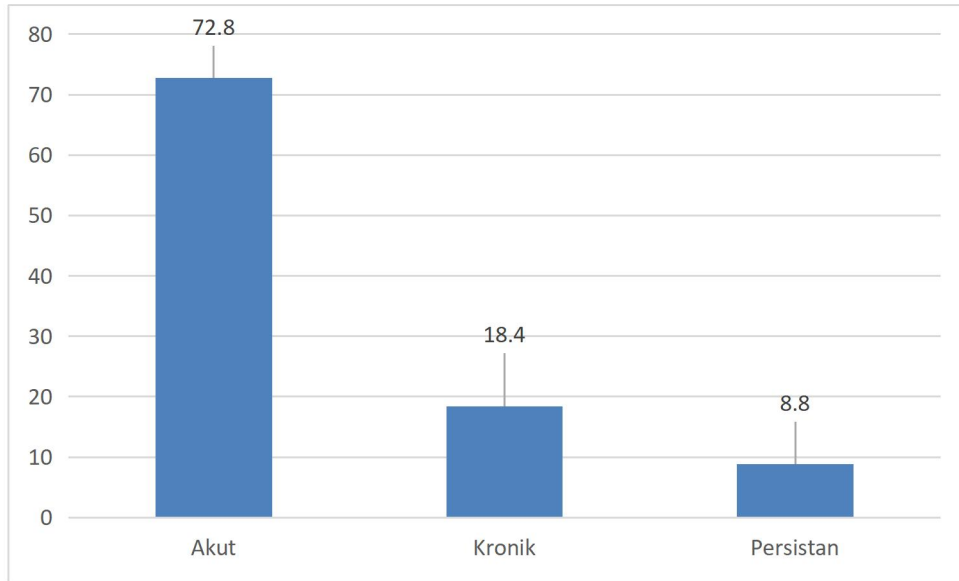
Özellikler	Tüm Hasta Grubu (N=114) n (%)
Yaş (yıl)/Ortanca (1-3. Çeyreklik)	5,0 (1,9-8,0)
Cinsiyet	
Kız	57 (50,0)
Erkek	57 (50,0)
Aile öyküsü	
Yok	111 (97,4)
Var	3 (2,6)
Aile öyküsü türü (n=3)	
Anne ve kardeş talasemi taşıyıcısı	1 (33,3)
Dede akciğer kanseri	1 (33,3)
Kardeşte Faktör 7 eksikliği	1 (33,3)
Akraba evliliği	
Yok	90 (78,9)
Var	11 (9,6)
Yok, ama aynı köyden	13 (11,4)
Ek hastalık varlığı	
Yok	106 (93,0)
Var	8 (7,0)
Ek hastalık türü (n=8)	
Adenoid vejetasyon	1 (11,1)
Sitomegalovirüs sekelli, epilepsi	1 (11,1)
Serebral palsi, epilepsi	1 (11,1)
Digeorge sendromu, immün yetmezlik	1 (11,1)
Down sendromu	1 (11,1)
Duchenne musküler distrofi	1 (11,1)
Epilepsi, otizm	1 (11,1)
Talasemi taşıyıcısı	1 (11,1)
Aşılama öyküsü	
Yok	110 (96,5)
Var	44 (3,5)
Viral enfeksiyon öyküsü	
Yok	46 (40,4)
Var	68 (59,6)

Hastaların ilk başvuru şikâyetleri 62'sinde (%54,4) vücutta morarma (ekimoz), 15'inde (%13,2) vücutta döküntü (peteşi), dördünde (%3,5) diş eti kanaması, 21'inde (%18,4) burun kanaması, ikisinde (%1,8) menstrual siklus kanamasının uzun veya çok olması ve 10'unda (%8,8) kanama dışı şikâyetlerdi (hematüri, hematokezya, melena) (Tablo 4.2.).

Tablo 4.2. Hastaların ilk başvuru şikâyetlerinin dağılımı

Şikâyetler	Tüm Hasta Grubu (N=114)
	n (%)
Vücutta morarma (ekimoz)	62 (54,4)
Burun kanaması	21 (18,4)
Vücutta döküntü (peteşi)	15 (13,2)
Kanama dışı şikâyetler (hematüri, hematokezya, melena)	10 (8,8)
Diş eti kanaması	4 (3,5)
Menstrual siklus kanamasının uzun veya çok olması	2 (1,8)

Hastaların 83'ü (%72,8) akut, 21'i (%18,4) kronik, 10'u (%8,8) persistandı (Şekil 4.1.).



Şekil 4.1. İTP Hastalarının Akut, Kronik ve Persistan Olarak Gruplandırılması

Hastaların tanı anında platelet ortalaması 12.550 ± 11.250 hücre/mm³ ve ortancası 8.500 hücre/mm³ idi. Hemoglobin ortalaması $12,14 \pm 1,44$ g/dL, nötrofil ortalaması 4.180 ± 2.220 hücre/mm³, eozinofil ortalaması 200 ± 220 hücre/mm³, MPV ortalaması $11,20 \pm 1,89$ fL, lökosit ortalaması 94.440 ± 3.260 hücre/mm³, lenfosit ortalaması 4.320 ± 2.260 hücre/mm³, B12 vitamini ortalaması $386,81 \pm 178,02$ ng/L ve ferritin ortalaması $54,53 \pm 79,90$ ug/L olarak bulundu (Tablo 4.3.).

Tablo 4.3. Hastaların laboratuvar parametrelerine ait değerler

Parametreler	Tüm Hasta Grubu (N=114)	
	Ortalama \pm SS	Ortanca (1-3. Çeyreklik)
Tanı anında platelet (hücre/mm ³)	12.550 ± 11.250	8.500 (5.000-16.000)
Hemoglobin (g/dL)	$12,14 \pm 1,44$	12,30 (11,27-13,20)
Nötrofil (hücre/mm ³)	4.180 ± 2.220	3.510 (2.560-5.440)
Eozinofil (hücre/mm ³)	200 ± 220	130 (70-260)
Ortalama trombosit hacmi (fL)	$11,20 \pm 1,89$	11,6 (9,6-12,6)
Lökosit (hücre/mm ³)	94.440 ± 3.260	8.700 (7.290-11.120)
Lenfosit (hücre/mm ³)	4.320 ± 2.260	3.950 (2.590-5.320)
B12 vitamini (ng/L) (n=53)	$386,81 \pm 178,02$	348,0 (264,0-482,0)
Ferritin (ug/L) (n=35)	$54,53 \pm 79,90$	28,2 (18,1-70,0)

Hastaların 24'ünde (%25,5) ANA, üçünde (%3,2) anti-ds DNA, 22'sinde (%20,0) viral seroloji pozitifliği. Viral serolojisi pozitif olan 22 hastanın birinde (%4,5) CMV IgM, 16'sında (%72,7) EBV VCA IgM, birinde (%4,5) HSV Tip 1 IgM, ikisinde (%9,1) parvovirüs IgM, ikisinde (%9,1) rubella IgM pozitifliği (Tablo 4.4.).

Tablo 4.4. Hastaların serolojik özellikleri

Özellikler	Tüm Hasta Grubu
	(N=114) n (%)
Anti-nükleer antikor (n=94)	
Negatif	70 (74,5)
Pozitif	24 (25,5)
Çift zincirli DNA antikor (n=93)	
Negatif	90 (96,8)
Pozitif	3 (3,2)
Anti-İnsan immün yetmezlik virüsü (n=69)	
Negatif	69 (100,0)
Pozitif	0 (0)
Anti-Hepatit A virüsü (n=69)	
Negatif	69 (100,0)
Pozitif	0 (0)
Hepatit B yüzey antijeni (n=68)	
Negatif	68 (100,0)
Pozitif	0 (0)
Direkt Coombs (n=97)	
Negatif	97 (100,0)
Pozitif	0 (0)
Viral seroloji (n=110)	
Negatif	88 (80,0)
Pozitif	22 (20,0)
Viral seroloji sonucu (n=22)	
Epstein Barr virüsü viral capsid antigen IgM +	16 (72,7)
Parvovirüs IgM +	2 (9,1)
Rubella IgM +	2 (9,1)
Sitomegalovirüs IgM +	1 (4,5)
Herpes Simplex Virus Tip 1 IgM +	1 (4,5)

Hastaların kemik iliği aspirasyonunda 109’unda (%95,6) megakaryosit artışı, ikisinde (%1,8) megakaryosit azalması saptandı. Hastaların üçünde (%2,6) megakaryositler normal olarak belirlendi (Tablo 4.5.).

Tablo 4.5. Hastaların kemik iliği aspirasyonu sonucu

Kemik iliği sonucu	Tüm Hasta Grubu (N=114)
	n (%)
Megakaryosit artmış	109 (95,6)
Megakaryosit normal	3 (2,6)
Megakaryosit azalmış	2 (1,8)

Hastaların 108’ine (%94,7) tedavi başlandıği belirlendi. Başlanan tedavi türleri %64,8 ile IVIG, %31,5 ile pulse steroid, %3,7 ile IVIG + pulse steroiddi. Hastaların dördüne (%3,7) 0,8 gr/kg dozdan (IVIG), 66’sına (%61,1) 1 gr/kg dozdan (IVIG), dördüne (%3,7) 1 gr/kg/doz (IVIG) + 30 mg/kg/gün’den (pulse steroid), 34’üne (%31,5) ise 30 mg/kg/gün’den (pulse steroid) tedavi başlandıği saptandı (Tablo 4.6.).

Tablo 4.6. Hastaların tedavilerine ilişkin özellikler

Özellikler	Tüm Hasta Grubu (N=114)
	n (%)
Tedavi başlanma durumu	
Hayır	6 (5,3)
Evet	108 (94,7)
Başlanan tedavi türü (n=108)	
İntravenöz immünoglobülin	70 (64,8)
Pulse steroid	34 (31,5)
İntravenöz immünoglobülin + pulse steroid	4 (3,7)
Başlanan tedavi dozu (n=108)	
1 gr/kg/doz (intravenöz immünoglobülin)	66 (61,1)
30 mg/kg/gün (pulse steroid)	34 (31,5)
1 gr/kg/doz + 30 mg/kg/gün (intravenöz immünoglobülin + pulse steroid)	4 (3,7)
0,8 gr/kg/doz (intravenöz immünoglobülin)	4 (3,7)

Başvuru yaşı ortanca değeri akut olanlarda 3,0 yıl (1,5-7,0), kronik olanlarda 7,0 yıl (5,0-13,0) ve persistan olanlarda 5,5 yıl (2,6-9,2) olarak bulundu. Hastalığın kronikleşme durumu ile başvuru yaşı arasında anlamlı fark vardı ($p<0,001$). Farkın akut olanların yaş ortancasının kronik olanlardan daha düşük olmasından kaynaklandığı belirlendi. Akut olanların 40'ı (%48,2), kronik olanların 13'ü (%61,9) ve persistan olanların dördü (%40,0) kızdı. Hastalığın kronikleşme durumu ile cinsiyet arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,428$). Akut olanların tamamında aile öyküsü yokken, kronik olanların 19'unda (%90,5), persistan olanların dokuzunda (%90,0) aile öyküsü saptanmadı. Akraba evliliği olmayanlar akut hastaların 68'inde (%81,9), kronik hastaların 15'inde (%71,4) ve persistan hastaların yedisinde (%70,0) mevcuttu. Akraba evliliği olanların oranı sırasıyla %9,6, %9,5 ve %10,0 olarak saptandı. Aynı köyden olup akraba evliliği bulunmayanlar akut hastaların yedisinde (%8,4), kronik hastaların dördünde (%19,0) ve persistan hastaların ikisinde (%20,0) mevcuttu. Ek hastalık varlığı akut hastaların beşinde (%6,0), kronik hastaların ikisinde (%9,5) ve persistan hastaların birinde (%10,0) görüldü. Aşılama öyküsü olanlar yalnızca akut hastaların dördünde (%4,8) tespit edildi. Viral enfeksiyon öyküsü olanların oranı akut hastalarda %62,7, kronik hastalarda %61,9 ve persistan hastalarda %30,0 olarak saptandı. Hastalığın kronikleşme durumu ile viral enfeksiyon öyküsü arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,135$) (Tablo 4.7.).

Tablo 4.7. Hastalığın sınıflandırılmasına göre demografik ve hastalık özelliklerinin karşılaştırılması

Özellikler	Akut (N=83) ^a n (%)	Kronik (N=21) ^b n (%)	Persistan (N=10) ^c n (%)	p	post- hoc**
Başvuru yaşı (yıl)/Ortanca (1- 3. Çeyreklik)	3,0 (1,5- 7,0)	7,0 (5,0-13,0)	5,5 (2,6-9,2)	<0,001*	a<b
Cinsiyet					
Kız	40 (48,2)	13 (61,9)	4 (40,0)	0,428***	
Erkek	43 (51,8)	8 (38,1)	6 (60,0)		
Aile öyküsü					
Yok	83 (100,0)	19 (90,5)	9 (90,0)	-	
Var	-	2 (9,5)	1 (10,0)		
Akraba evliliği					
Yok	68 (81,9)	15 (71,4)	7 (70,0)	-	
Var	8 (9,6)	2 (9,5)	1 (10,0)		
Yok, ama aynı köyden	7 (8,4)	4 (19,0)	2 (20,0)		
Ek hastalık varlığı					
Yok	78 (94,0)	19 (90,5)	9 (90,0)	-	

Var	5 (6,0)	2 (9,5)	1 (10,0)	
Aşılama öyküsü				
Yok	79 (95,2)	21 (100,0)	10 (100,0)	-
Var	4 (4,8)	-	-	
Viral enfeksiyon öyküsü				
Yok	31 (37,3)	8 (38,1)	7 (70,0)	0,135***
Var	52 (62,7)	13 (61,9)	3 (30,0)	

*Kruskall-Wallis H testi; **Mann-Whitney U testi; ***Ki-kare testi

Vücutta morarma (ekimoz) şikayeti akut hastaların 47'sinde (%56,6), kronik hastaların 10'unda (%47,6) ve persistan hastaların beşinde (%50,5) mevcuttu. Vücutta döküntü (peteşi) şikayeti akut hastaların 11'inde (%13,3), kronik hastaların üçünde (%14,3) ve persistan hastaların birinde (%10,0) saptandı. Diş eti kanaması akut hastaların ikisinde (%2,4), kronik hastaların birinde (%4,8) ve persistan hastaların birinde (%10,0) görüldü. Burun kanaması akut hastaların 16'sında (%19,3), kronik hastaların dördünde (%19,0) ve persistan hastaların birinde (%10,0) tespit edildi. Menstrual siklus kanamasının uzun veya çok olması sadece kronik ve persistan hastalarda sırasıyla %4,8 ve %10,0 oranında bulundu. Kanama dışı şikayetler (hematüri, hematokezya, melena) akut hastaların yedisinde (%8,4), kronik hastaların ikisinde (%9,5) ve persistan hastaların birinde (%10,0) görüldü (Tablo 4.8.).

Tablo 4.8. Hastalığın sınıflandırılmasına göre ilk başvuru şikayetlerinin dağılımı

Şikayetler	Akut	Kronik	Persistan
	(N=83)	(N=21)	(N=10)
	n (%)	n (%)	n (%)
Vücutta morarma (ekimoz)	47 (56,6)	10 (47,6)	5 (50,5)
Vücutta döküntü (peteşi)	11 (13,3)	3 (14,3)	1 (10,0)
Diş eti kanaması	2 (2,4)	1 (4,8)	1 (10,0)
Burun kanaması	16 (19,3)	4 (19,0)	1 (10,0)
Menstrual siklus kanamasının uzun veya çok olması	-	1 (4,8)	1 (10,0)
Kanama dışı şikâyetler (hematüri, hematokezya, melena)	7 (8,4)	2 (9,5)	1 (10,0)

Tanı anında platelet ortanca değeri akut hastalarda 8.000 hücre/mm³ (4.000-15.000), kronik hastalarda 10.000 hücre/mm³ (6.500-22.000) ve persistan hastalarda 13.000

hücre/mm³ (7.500-28.000) olarak bulundu (p=0,100). Hemoglobin düzeyi akut hastalarda 12,3 g/dL (11,2-13,2), kronik hastalarda 12,3 g/dL (11,4-13,1) ve persistan hastalarda 12,2 g/dL (11,4-13,3) olarak belirlendi (p=0,984). Nötrofil sayısı akut hastalarda 3.110 hücre/mm³ (2.350-5.100), kronik hastalarda 4.730 hücre/mm³ (3.330-6.810) ve persistan hastalarda 4.500 hücre/mm³ (2.630-5.970) olarak tespit edildi. Hastalığın kronikleşme durumu ile nötrofil değeri arasında fark vardı (p=0,024). Akut hastaların nötrofil değeri kroniklerden daha düşüktü. Eozinofil sayısı akut hastalarda 120 hücre/mm³ (70-230), kronik hastalarda 140 hücre/mm³ (80-400) ve persistan hastalarda 140 hücre/mm³ (70-280) olarak ölçüldü (p=0,588). MPV değeri akut hastalarda 11,6 fL (9,0-13,2), kronik hastalarda 11,1 fL (9,6-12,5) ve persistan hastalarda 11,5 fL (9,9-12,6) olarak saptandı (p=0,994). Lökosit sayısı akut hastalarda 8.830 hücre/mm³ (7.330-11.500), kronik hastalarda 8.470 hücre/mm³ (7.400-11.220) ve persistan hastalarda 8.450 hücre/mm³ (6.760-10.670) olarak bulundu (p=0,822). Lenfosit sayısı akut hastalarda 4.200 hücre/mm³ (2.930-5.900), kronik hastalarda 2.880 hücre/mm³ (2.260-4.130) ve persistan hastalarda 3.310 hücre/mm³ (2.070-5.370) olarak ölçüldü (p=0,050). B12 vitamini düzeyi akut hastalarda 373,0 ng/L (287,0-487,0), kronik hastalarda 355,0 ng/L (213,7-505,5) ve persistan hastalarda 254,5 ng/L (233,5-325,0) olarak belirlendi (p=0,226). Ferritin düzeyi akut hastalarda 31,4 ug/L (21,4-70,1), kronik hastalarda 24,9 ug/L (11,7-61,4) ve persistan hastalarda 22,4 ug/L (7,7-91,4) olarak saptandı (p=0,341). CRP düzeyi akut hastalarda 0,1 mg/L (0-4,8), kronik hastalarda 1,0 mg/L (0-5,4) ve persistan hastalarda 1,3 mg/L (0-11,2) olarak tespit edildi (p=0,858) (Tablo 4.9.).

Tablo 4.9. Hastalığın sınıflandırılma durumu ile laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

Parametreler	Akut (N=83) ^a	Kronik (N=21) ^b	Persistan (N=10) ^c	p*	post-hoc**
	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortanca (1-3. Çeyreklik)		
Tanı anında platelet (hücre/mm ³)	8.000 (4.000-15.000)	10.000 (6.500-22.000)	13.000 (7.500-28.000)	0,100	
Hemoglobin (g/dL)	12,3 (11,2-13,2)	12,3 (11,4-13,1)	12,2 (11,4-13,3)	0,984	
Nötrofil (hücre/mm ³)	3.110 (2.350-5.100)	4.730 (3.330-6.810)	4.500 (2.630-5.970)	0,024	a<b
Eozinofil (hücre/mm ³)	120 (70-230)	140 (80-400)	140 (70-280)	0,588	
Ortalama trombosit hacmi (fL)	11,6 (9,0-13,2)	11,1 (9,6-12,5)	11,5 (9,9-12,6)	0,994	
Lökosit (hücre/mm ³)	8.830 (7.330-11.500)	8.470 (7.400-11.220)	8.450 (6.760-10.670)	0,822	
Lenfosit	4.200 (2.930-5.900)	2.880 (2.260-4.130)	3.310 (2.070-5.370)	0,050	

(hücre/mm ³)				
B12 vitamini (ng/L) (n=53)	373,0 (287,0-487,0)	355,0 (213,7-505,5)	254,5 (233,5-325,0)	0,226
Ferritin (ug/L) (n=35)	31,4 (21,4-70,1)	24,9 (11,7-61,4)	22,4 (7,7-91,4)	0,341
C-reaktif protein (mg/L) (n=91)	0,1 (0-4,8)	1,0 (0-5,4)	1,3 (0-11,2)	0,858

*Kruskall-Wallis H testi; **Mann-Whitney U testi

ANA pozitifliği akut hastaların 14'ünde (%21,2), kronik hastaların yedisinde (%36,8) ve persistan hastaların üçünde (%33,3) saptandı. Anti-ds DNA pozitifliği ise akut hastaların birinde (%1,6), kronik hastaların birinde (%5,0) ve persistan hastaların birinde (%11,1) bulundu. Viral seroloji pozitifliği akut hastaların 21'inde (%26,3), kronik hastaların birinde (%4,8) mevcuttu ve persistan hastalarda viral seroloji pozitifliği yoktu. Viral seroloji pozitifliği olanlar arasında CMV IgM pozitifliği akut hastaların birinde (%4,8) mevcuttu. EBV VCA IgM pozitifliği akut hastaların 15'inde (%71,4) ve kronik hastaların tamamında saptandı. HSV Tip 1 IgM pozitifliği akut hastaların birinde (%4,8) mevcuttu. Parvovirüs IgM pozitifliği akut hastaların ikisinde (%9,5) görüldü. Rubella IgM pozitifliği ise akut hastaların ikisinde (%9,5) tespit edildi (Tablo 4.10.).

Tablo 4.10. Hastalığın sınıflandırılmasına göre serolojik özelliklerin dağılımı

Özellikler	Akut	Kronik	Persistan
	(N=83) ^a	(N=21) ^b	(N=10) ^c
	n (%)	n (%)	n (%)
Anti-nükleer antikor (n=94)			
Negatif	52 (78,8)	12 (63,2)	6 (66,7)
Pozitif	14 (21,2)	7 (36,8)	3 (33,3)
Çift zicirli DNA antikor (n=93)			
Negatif	63 (98,4)	19 (95,0)	8 (88,9)
Pozitif	1 (1,6)	1 (5,0)	1 (11,1)
Viral seroloji (n=110)			
Negatif	59 (73,8)	20 (95,2)	9 (100,0)
Pozitif	21 (26,3)	1 (4,8)	-
Viral seroloji sonucu (n=22)			
Epstein Barr virüsü viral capsid antigen IgM +	15 (71,4)	1 (100,0)	-
Parvovirüs IgM +	2 (9,5)	-	-
Rubella IgM +	2 (9,5)	-	-

Sitomegalovirüs IgM +	1 (4,8)	-	-
Herpes Simplex Virus Tip 1 IgM +	1 (4,8)	-	-

Megakaryosit artışı akut hastaların 80'inde (%96,4), kronik hastaların 19'unda (%90,5) ve persistan hastaların tamamında görüldü. Megakaryosit normal olanlar akut hastaların ikisinde (%2,4) ve kronik hastaların birinde (%4,8) mevcuttu. Megakaryosit azalması akut hastaların birinde (%1,2), kronik hastaların birinde (%4,8) saptandı (Tablo 4.11.).

Tablo 4.11. Hastalığın sınıflandırılmasına göre kemik iliği aspirasyonu bulgularının dağılımı

Kemik iliği bulguları	Akut (N=83)	Kronik (N=21)	Persistan (N=10)
	n (%)	n (%)	n (%)
Megakaryosit artmış	80 (96,4)	19 (90,5)	10 (100,0)
Megakaryosit normal	2 (2,4)	1 (4,8)	-
Megakaryosit azalmış	1 (1,2)	1 (4,8)	-

Akut hastaların 79'una (%95,2), kronik hastaların 19'una (%90,5) ve persistan hastaların tamamına tedavi başlandığı belirlendi. Başlanan tedavi türü açısından IVIG tedavisi akut hastaların 56'sında (%70,9), kronik hastaların yedisinde (%36,8) ve persistan hastaların yedisinde (%70,0) kullanıldı. Pulse steroid tedavisi akut hastaların 20'sinde (%25,3), kronik hastaların 11'inde (%57,9) ve persistan hastaların üçünde (%30,0) kullanıldı. IVIG + pulse steroid kombinasyonu akut hastaların üçünde (%3,8), kronik hastaların birinde (%5,3) kullanıldı. Başlanan tedavi dozu açısından 0,8 gr/kg/doz IVIG verilenler akut hastaların üçünde (%3,8), kronik hastaların birinde (%5,3) belirlendi. 1 gr/kg/doz IVIG verilenler akut hastaların 53'ünde (%67,1), kronik hastaların altısında (%31,6) ve persistan hastaların yedisinde (%70,0) bulundu. 1 gr/kg/doz+30 mg/kg/gün (IVIG + pulse steroid) verilenler akut hastaların üçünde (%3,8), kronik hastaların birinde (%5,3) kaydedildi. 30 mg/kg/gün pulse steroid verilenler akut hastaların 20'sinde (%25,3), kronik hastaların 11'inde (%57,9) ve persistan hastaların üçünde (%30,0) saptandı (Tablo 4.12.).

Tablo 4.12. Hastalığın sınıflandırılma durumu ile tedavilerine ilişkin özelliklerin karşılaştırılması

Özellikler	Akut (N=83)	Kronik (N=21)	Persistan (N=10)
	n (%)	n (%)	n (%)
Tedavi başlanma durumu			
Hayır	4 (4,8)	2 (9,5)	-
Evet	79 (95,2)	19 (90,5)	10 (100,0)
Başlanan tedavi türü (n=108)			
İntravenöz immünoglobülin	56 (70,9)	7 (36,8)	7 (70,0)
Pulse steroid	20 (25,3)	11 (57,9)	3 (30,0)
İntravenöz immünoglobülin + pulse steroid	3 (3,8)	1 (5,3)	-
Başlanan tedavi dozu (n=108)			
1 gr/kg/doz (intravenöz immünoglobülin)	53 (67,1)	6 (31,6)	7 (70,0)
30 mg/kg/gün (pulse steroid)	20 (25,3)	11 (57,9)	3 (30,0)
1 gr/kg/doz + 30 mg/kg/gün (intravenöz immünoglobülin + pulse steroid)	3 (3,8)	1 (5,3)	-
0,8 gr/kg/doz (intravenöz immünoglobülin)	3 (3,8)	1 (5,3)	-

Bir yıl içinde verilen steroid ortancası akut hastalarda bir, kronik hastalarda iki, persistan hastalarda birdi. Akut hastalara bir yılda verilen steroid ortancası kroniklerden anlamlı düşüktü ($p<0,001$). Bir yıl içinde verilen IVIG ortancası akut hastalarda bir, kronik hastalarda iki, persistan hastalarda birdi. Akut hastalara bir yılda verilen IVIG ortancası kronik olan hastalardan anlamlı düşüktü ($p<0,001$). Tedavi süresi ortancası akut hastalarda bir, kronik hastalarda üç, persistan hastalarda bir gündü. Tedavi süresi ile hastalığın

kronikleşme durumu arasında anlamlı fark vardı (p=0,048). Farkın akut hastaların tedavi süresi ortancasının kroniklerden daha düşük olmasından kaynaklandığı belirlendi. Hastalığın kronikleşme durumu ile tedavi yanıt zamanı arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,504) (Tablo 4.13.).

Tablo 4.13. Hastalığın sınıflandırılma durumu ile tedavi süreleri ve tedavi sıklığının karşılaştırılması

Özellikler	Akut (N=83) ^a	Kronik (N=21) ^b	Persistan (N=10) ^c	p*	post- hoc**
	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortanca (1-3. Çeyreklik)		
Steroid tedavi sayısı/yıl (n=54)	1 (1-1)	2 (1,7-4)	1 (1-1,7)	<0,001	a<b
İntravenöz immünoglobülin tedavi sayısı/yıl (n=91)	1 (1-1)	2 (1-3)	1 (1-1)	<0,001	a<b
Tedavi süresi/gün (n=107)	1 (1-4)	3 (1-7)	1 (1-7)	0,048	a<b
Tedavi yanıt zamanı/gün (n=109)	3 (2-4)	3 (2-4,7)	3 (2-5,2)	0,504	

*Kruskall-Wallis H testi; **Mann-Whitney U testi

5. TARTIŞMA

İTP çocukluk çağında en sık karşılaşılan edinsel kanama bozukluğudur ve trombositopeniye yol açabilecek başka bir altta yatan sebep olmaksızın, izole düşük trombosit sayısı ($<100.000/mm^3$) ile karakterizedir (Yang ve ark. 2024). Etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olmakla beraber, hastalığın gelişiminde çeşitli immünolojik, enfeksiyöz ve çevresel faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir (Giordano ve ark. 2021). Çocuklarda İTP'nin kronikleşmesinde; ileri yaş, kız cinsiyet, tanı anında yüksek trombosit sayısı, enfeksiyon öyküsünün olmaması, sadece steroid tedavisi uygulanması ve mevsimsel etkenler gibi çeşitli klinik ve çevresel faktörlerin etkili olduğu gösterilmiştir (Küçük ve ark. 2023). Bu çalışmada kliniğimizde İTP tanısı alan 114 hastanın demografik özellikleri ile klinik ve laboratuvar bulgularının, uygulanan tedaviler ve hastaların tedaviye yanıtlarının, kronikleşme oranlarının ve kronikleşme ile ilişkili faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Hastaların 57'si (%50) kız, 57'si (%50) erkekti. Akut olanların 40'ı (%48,2), kronik olanların 13'ü (%61,9) ve persistan olanların dördü (%40,0) kızdı. Literatürde 2023 yılında yapılan bir çalışmada kız çocuklarının erkeklere kıyasla kronik İTP gelişme riskinin yaklaşık 4,1 kat daha fazla olduğu belirtilmiştir (Çetin ve ark. 2023). Çalışmamızda kızlarda kronikleşme oranı daha yüksek olmakla beraber, hastalığın kronikleşme durumu ile cinsiyet arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,428$).

İTP, sıklıkla 1 ile 9 yıl aralığında görülmekte olup, en yüksek insidans 2 ile 5 yıl arasında izlenmektedir (Parlar ve ark. 2021). Literatürde 2023 yılında yapılan bir çalışmada tanı yaşı ile İTP'nin kronikleşme riski arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Çalışmada daha ileri yaşta tanı alan çocuklarda kronik İTP gelişme olasılığının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Rosu ve ark. 2023). Çalışmamızda başvuru yaşı ortanca değeri akut olanlarda

3,0 yıl (1,5-7,0), kronik olanlarda 7,0 yıl (5,0-13,0) ve persistan olanlarda 5,5 yıl (2,6-9,2) olarak bulundu. Literatürdeki çalışmalara benzer olarak çalışmamızda hastalığın kronikleşme durumu ile başvuru yaşı arasında anlamlı fark vardı ($p<0,001$). Farkın akut olanların yaş ortancasının kronik olanlardan daha düşük olmasından kaynaklandığı belirlendi. Bu bulgu, tanı yaşının İTP'nin seyri üzerinde belirleyici bir faktör olabileceğini düşündürmektedir.

Kaptan ve Türkkan (2019) yılında yaptığı çalışmada, İTP tanısı alan 80 çocuk hastanın klinik özellikleri incelenmiş ve hastaların aşılama öyküleri ile hastalığın seyri arasındaki muhtemel ilişki değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, akut İTP tanısı alan çocukların %11'inde trombositopeni gelişiminden önceki 6 hafta içerisinde aşı uygulaması bulunduğu gözlenirken, kronik İTP gelişen hiçbir hastada benzer bir öyküye rastlanmamıştır (Kaptan ve Türkkan 2019). Çalışmamızda literatürdeki çalışmalara benzer olarak aşılama öyküsü olanlar yalnızca akut hastaların dördünde (%4,8) tespit edildi. Bu bulgu, aşıların İTP gelişiminde rolü olsa bile, bunun genellikle geçici ve akut formda sınırlı kaldığı, kronikleşme açısından anlamlı bir risk oluşturmadığını düşündürmektedir.

Çocuklarda İTP vakalarının yaklaşık %40-50'sinde, tanıdan önceki 1-6 hafta içinde viral enfeksiyon öyküsü bulunmaktadır. Bu enfeksiyonlar genellikle İTP'nin akut formunun tetikleyicisi olabilir (Aslan ve ark. 2019) . Güncel Pediatri dergisindeki yayınlanan bir çalışmada, İTP tanısı konulan çocuklarda viral enfeksiyon öyküsünün İTP'nin kronikleşme süreci üzerindeki etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ifade edilmiştir (Denkboy Öngen ve Baytan 2025). Çalışmamızda viral enfeksiyon öyküsü olanların oranı akut hastalarda %62,7, kronik hastalarda %61,9 ve persistan hastalarda %30,0 olarak saptandı. Literatüre uygun olarak çalışmamızda hastalığın kronikleşme durumu ile viral enfeksiyon öyküsü arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,135$). Bu bulgu, viral enfeksiyonların daha çok İTP'nin akut başlangıcında rol oynadığını, ancak kronikleşme riskini doğrudan artırmadığını düşündürmektedir.

Hastaların çoğunda peteşi ve ekimozlar varken üçte birinden azında epistaksis ve oral mukozal kanama görülebilir. Hematüri, hematokezya veya melena ise vakaların %10'dan azında görülür. Adölesan kızlar menoraji ile başvurabilirler. En korkulan komplikasyon ise intrakraniyal kanamadır ve riski %0,1–0,9 arasında değişmektedir (Aslan ve ark. 2019) . Çalışmamızda hastaların ilk başvuru şikâyetleri 62'sinde (%54,4) vücutta morarma (ekimoz), 15'inde (%13,2) vücutta döküntü (peteşi),

dördünde (%3,5) diş eti kanaması, 21'inde (%18,4) burun kanaması, ikisinde (%1,8) menstrual siklus kanamasının uzun veya çok olması ve 10'unda (%8,8) kanama dışı şikayetlerdi (hematüri, hematokezya, melena). Hiçbir hastamızda ölümcül komplikasyon olan intrakraniyal kanama görülmedi.

Pediyatrik İTP, çoğu zaman akut seyirli olup, çocukluk çağında genellikle kendiliğinden iyileşme eğilimindedir. Güncel literatürde, çocuklarda İTP'nin %70–80 oranında akut formda seyrettiği, ancak yaklaşık %20–25'inde hastalığın kronik forma ilerleyebileceği belirtilmektedir (Lee 2023) . Bu doğrultuda, çalışmamızda yer alan hastaların 83'ünün (%72,8) akut, 21'inin (%18,4) kronik ve 10'unun (%8,8) persistan İTP tanısı almış olması, literatürdeki bulgularla uyumluluk göstermektedir. Persistan İTP oranının nispeten düşük olması, olguların büyük kısmında ya hızlı iyileşme süreci izlendiğini ya da hastaların izlem süresi boyunca kronik sınıfa geçmeden remisyona girdiğini düşündürmektedir. Ayrıca kronik İTP oranının literatürdeki sınırlar içerisinde kalması, klinik faktörlerin etkili şekilde yönetildiğini göstermektedir.

Literatürde 2023 yılında yapılan bir çalışmada, tanı anındaki trombosit sayısı 10.000 hücre/mm³ üzerinde olan çocuklarda spontan remisyon oranlarının daha yüksek olduğu, dolayısıyla daha yüksek başlangıç trombosit düzeylerinin kronikleşme riskini azaltabileceği bildirilmiştir (Rosu ve ark. 2023) . Çalışmamızda ise tanı anındaki platelet ortalaması 12.550±11.250 hücre/mm³ ve ortanca değeri 8.500 hücre/mm³ olarak bulunmuştur. Hastalar seyir tipine göre gruplandırıldığında, tanı anındaki platelet ortanca değeri akut olgularda 8.000 hücre/mm³ (4.000–15.000), kronik olgularda 10.000 hücre/mm³ (6.500–22.000) ve persistan olgularda 13.000 hücre/mm³ (7.500–28.000) olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamakla birlikte (p=0,100), kronik ve persistan hastalarda ortanca trombosit değerlerinin daha yüksek olması dikkat çekicidir. Bu bulgu, literatürdeki bazı çalışmalarla çelişmekle birlikte, İTP'nin seyrini belirlemede yalnızca tanı anındaki trombosit düzeyinin yeterli bir belirteç olmayabileceğini göstermektedir. Bu bağlamda, hastaların yaşları, cinsiyetleri, prodromal enfeksiyon öyküleri, mukozal kanama gibi klinik semptomları ve bağışıklık yanıtları gibi çoklu faktörlerin birlikte değerlendirilmesi daha doğru bir yaklaşım olacaktır.

Çalışmamızda hemoglobin ortalaması 12,14±1,44 g/dL, nötrofil ortalaması 4.180±2.220 hücre/mm³, eozinofil ortalaması 200±220 hücre/mm³, MPV ortalaması 11,20±1,89 fL, lökosit ortalaması 94.440±3.260 hücre/mm³, lenfosit ortalaması

4.320±2.260 hücre/mm³, B12 vitamini ortalaması 386,81±178,02 ng/L ve ferritin ortalaması 54,53±79,90 ug/L olarak bulundu. Hemogloblin düzeyleri akut, kronik ve persistan gruplar arasında benzer bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,984). Nötrofil sayısı ise akut hastalarda anlamlı olarak daha düşük bulunmuş (p=0,024), bu durum hastalığın kronikleşme süreciyle nötrofil artışı arasında olası bir ilişkiyi düşündürmektedir. Lenfosit sayısında akut hastalarda daha yüksek bir medyan değer izlenmiş olup, bu fark sınırdan anlamlılık göstermektedir (p=0,050). MPV, eozinofil, lökosit, B12 vitamini, ferritin ve CRP düzeylerinde ise gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (sırasıyla p=0,994; p=0,588; p=0,822; p=0,226; p=0,341; p=0,858). Literatürde, İTP hastalarında MPV'nin genellikle yüksek olduğu ve bunun artmış trombosit yıkımıyla ilişkili olabileceği belirtilmektedir (Walle ve ark. 2023). Nötrofillerin ise özellikle kronik İTP'de immün disregülasyonla ilişkili olabileceği gösterilmiştir (Kremer ve ark. 2022). Çalışmamızda gözlenen bulgular, İTP'nin farklı evrelerinde bazı hematolojik değişkenlerin sınırlı da olsa anlamlı farklılık gösterebileceğini ortaya koymakta, ancak tek başlarına bu parametrelerin hastalığın evresini belirlemede yeterli olmadığını düşündürmektedir.

Akut İTP'de KİA, tüm hastalara rutin olarak önerilmemekle birlikte; steroid tedavisi planlanan, periferik yaymada atipik hücre görülen, organomegali veya lenfadenopati saptanan ve tedaviye yanıtı olmayan olgularda maligniteyi dışlamak amacıyla tercih edilmektedir. Literatürde, KİA bulguları genellikle artmış ya da normal sayıda immatür megakaryositlerle karakterizedir; myeloid ve eritroid seriler ise sıklıkla normal izlenmektedir. Literatürde bildirilen bir çalışmada, kemik iliği incelemesi yapılan hastaların %81,8'inde megakaryosit artışı, %2,5'inde immatür megakaryosit varlığı ve %15,7'sinde normal megakaryositler saptanmıştır (Aslan ve ark. 2019). Çalışmamızda ise kemik iliği aspirasyonu yapılan hastaların 109'unda (%95,6) megakaryosit artışı, üçünde (%2,6) megakaryositlerin normal olduğu ve ikisinde (%1,8) megakaryosit azalması saptanmıştır. Alt gruplara göre değerlendirildiğinde megakaryosit artışı akut İTP olgularının 80'inde (%96,4), kronik olguların 19'unda (%90,5) ve persistan olguların tamamında (%100) izlenmiştir. Megakaryositlerin normal olduğu olgular akut İTP'de iki hastada (%2,4), kronik İTP'de bir hastada (%4,8) görülürken; megakaryosit azalması yalnızca akut hastaların birinde (%1,2) ve kronik hastaların birinde (%4,8) saptanmıştır. Bu veriler, çalışmamızdaki megakaryosit artışı oranının literatürde bildirilen oranlardan daha yüksek olduğunu ve özellikle akut İTP olgularında belirgin bir kemik iliği cevabının

bulduğunu göstermektedir. Kronik seyirli olgularda ise megakaryosit cevabının daha değişken olması, hastalığın farklı immün patogeneze işaret edebileceği gibi, kemik iliği rezervinin zamanla etkilenebileceğini de düşündürmektedir.

Çalışmamızda İTP tanısı alan hastaların 24'ünde (%25,5) ANA, üçünde (%3,2) ise Anti-dsDNA pozitifliği tespit edilmiştir. ANA pozitifliği, akut İTP grubunun 14'ünde (%21,2), kronik İTP grubunun yedisinde (%36,8) ve persistan İTP grubunun üçünde (%33,3) bulunmuştur. Anti-dsDNA pozitifliği ise sırasıyla akut hastaların birinde (%1,6), kronik hastaların birinde (%5,0) ve persistan hastaların birinde (%11,1) saptanmıştır. Bu veriler, otoimmün belirteçlerin özellikle kronik ve persistan olgularda daha yüksek oranda görüldüğünü ortaya koymaktadır. Literatürde SLE gibi otoimmün hastalıkların İTP ile birlikte görülebileceği bildirilmiştir. Literatürde yapılan bir çalışmada ANA pozitifliği saptanan çocuk hastaların %3,6'sına takip sürecinde SLE tanısı konulmuştur (Denkboy Öngen ve Baytan 2025) . Çalışmamızda da ANA pozitif saptanan 1 hastada ilerleyen dönemde SLE geliştiği gözlenmiştir.

EBV, CMV, hantavirüs, varisella-zoster, HIV, herpes virüsleri, HCV İTP ile ilişkilendirilen viral serolojilerdir (Rasizadeh ve ark. 2024). Viral enfeksiyonların ardından gelişen immün trombositopenide, viral antijenler ile trombosit antijenleri arasındaki moleküler benzerlik nedeniyle bağışıklık sisteminin trombositlere karşı çapraz reaksiyon gösterdiği ve bunun sonucunda trombositlerin dolaşımdan elimine edildiği öne sürülmektedir. Literatürde yapılan bir çalışmada İTP hastalarının %12,1'inde viral seroloji pozitif olarak saptandı; CMV IgM (n=7), EBV IgM (n=7), Parvovirus IgM (n=5), suçiçeği IgM (n=2), Salmonella IgM (n=1) ve Kızamık IgM (n=1) (Denkboy Öngen ve Baytan 2025) . Çalışmamızda hastaların 22'sinde (%20) viral seroloji pozitifliği. Viral serolojisi pozitif olan 22 hastanın birinde (%4,5) CMV IgM, 16'sında (%72,7) EBV VCA IgM, birinde (%4,5) HSV Tip 1 IgM, ikisinde (%9,1) Parvovirüs IgM, ikisinde (%9,1) Rubella IgM pozitifliği. Viral seroloji pozitifliği akut hastaların 21'inde (%26,3), kronik hastaların birinde (%4,8) vardı ve persistan hastalarda viral seroloji pozitifliği yoktu. Viral seroloji pozitifliği olanlar arasında CMV IgM pozitifliği akut hastaların birinde (%4,8) bulundu. EBV VCA IgM pozitifliği akut hastaların 15'inde (%71,4) ve kronik hastaların birinde (%100,0) saptandı. HSV Tip 1 IgM pozitifliği akut hastaların birinde (%4,8) belirlendi. Parvovirüs IgM pozitifliği akut hastaların ikisinde (%9,5) görüldü. Rubella IgM pozitifliği ise akut hastaların ikisinde (%9,5) tespit edildi. Seroloji pozitifliği bulunan hastaların çoğunluğunda enfeksiyonun spesifik klinik bulguları yoktu.

Çalışmamızda 108 hastaya (%94,7) tedavi başlandığı, bu hastalarda en sık tercih edilen tedavi yönteminin %64,8 ile IVIG, ardından %31,5 ile pulse steroid ve %3,7 ile IVIG + pulse steroid kombinasyonu olduğu belirlendi. Hastaların dördüne (%3,7) 0,8 gr/kg, 66'sına (%61,1) 1 gr/kg dozunda IVIG uygulanmış; 34'üne (%31,5) 30 mg/kg/gün pulse steroid ve dördüne (%3,7) ise kombine tedavi verilmiştir. Ayrıca hastalara 1 yıl içerisinde ortalama bir kez steroid ve ortalama bir kez IVIG uygulandığı, tedavi süresinin ortalama 1 gün ve yanıt süresinin ortalama 3 gün olduğu saptanmıştır. Bu bulgular, literatürdeki retrospektif bir çalışmayla karşılaştırıldığında daha agresif bir tedavi yaklaşımının benimsendiğini göstermektedir; çünkü söz konusu çalışmada tedavi oranı %53,1 olarak bildirilmiştir (Denkboy Öngen ve Baytan 2025) . Bu durum, literatürde özellikle hafif semptomlu olgularda 'izle ve bekle' stratejisinin yaygınlığını ortaya koyarken, tedaviye başlama oranı ve tercih edilen yöntemlerin merkezler arasında farklılık gösterebildiğini göstermektedir. IVIG'e ortalama 36,8 saat içinde yanıt alındığı belirtilen literatürdeki aynı çalışmada doz aralığı 0,8–1 gr/kg arasında bildirilmiş olup, bu durum çalışmamızdaki dozlarla benzerlik göstermektedir. Her iki çalışmada da pulse steroid tedavisi yaklaşık benzer oranlarda tercih edilmiş olup, uygulama süresi ve sıklığı açısından farklılıklar dikkat çekmektedir. Bu bulgular, İTP tedavisinde klinik protokollerin standardizasyonunun önemini ve merkezler arası farklılıkların hasta yönetimine olan etkisini vurgulamaktadır.

Çalışmamızda, İTP tanısı alan akut hastaların 79'una (%95,2), kronik hastaların 19'una (%90,5) ve persistan hastaların tamamına tedavi başlandığı; IVIG tedavisinin en sık akut hastaların 56'sında (%70,9) ve persistan hastaların yedisinde (%70,0) uygulandığı, kronik hastaların ise yedisinde tercih edildiği (%36,8) gözlenmiştir. Pulse steroid tedavisi ise özellikle kronik hastalarda (%57,9) daha yaygınken, akut (%25,3) ve persistan (%30,0) olgularda daha az oranda kullanılmıştır. Bu bulgular, özellikle akut evrede IVIG'in tercih edilme oranının yüksekliğini, tedaviye hızlı yanıt beklentisinin bir yansıması olarak göstermektedir. Benzer şekilde, literatürde yeni tanı almış pediatrik İTP hastalarında IVIG ve IVIG + prednizolon kombinasyonunun karşılaştırıldığı bir çalışmada, kombinasyon tedavisinin tek başına IVIG'e göre daha hızlı ve kalıcı bir trombosit yanıtı sağladığı rapor edilmiştir (Gupta ve ark. 2023). Kronik hastalarda pulse steroidlerin daha sık uygulanması ise Provan ve ark. tarafından vurgulanan, uzun süreli immüsupresyonun gerekliliğine işaret eden önerilerle örtüşmektedir (Provan ve ark. 2019) . Sonuç olarak, çalışmamızın bulguları, literatürdeki güncel çalışmalarla büyük ölçüde uyumlu olup, tedavi tercihlerinin

hastalığın evresine, yanıt hızına ve maliyet-etkinlik değerlendirmelerine göre şekillendiğini desteklemektedir.

Çalışmamızda bir yıl içinde uygulanan tedavi sayısı ve süreleri değerlendirildiğinde, akut hastalara uygulanan steroid (ortanca 1) ve IVIG (ortanca 1) sayılarının kronik hastalara kıyasla (her ikisi için ortanca 2) anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Ayrıca, tedavi süresi ortancası akut hastalarda 1 gün, kronik hastalarda ise 3 gün olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,048$). Ancak, tedavi yanıt zamanı ile hastalığın kronikleşme durumu arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Literatürle karşılaştırıldığında, benzer şekilde kronik hastalarda daha uzun süreli ve yoğun tedaviye ihtiyaç duyulduğu, akut olgularda ise daha kısa sürede yanıt alınabildiği belirtilmiştir. Özellikle IVIG tedavisinin akut evrede erken uygulanmasının hastalığın ilerleyişini yavaşlattığı, kronikleşme riskini azalttığı bildirilmektedir. Bu durum, akut dönemde uygulanan etkili ve zamanında müdahalenin, hastalığın seyrini belirlemede kritik rol oynadığını ve kronikleşmenin önlenmesinde önemli bir faktör olabileceğini göstermektedir (Gupta ve ark. 2023).

6. SONUÇLAR

- Çalışmamızda, kız çocuklarında kronik İTP oranı daha yüksek olmakla birlikte, cinsiyetin hastalığın kronikleşme sürecine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,428$).
- Çalışmamızda, tanı yaşı ile hastalığın kronikleşme durumu arasında anlamlı bir ilişki saptanmış; kronik İTP gelişen olguların başvuru yaşlarının akut olgulara kıyasla belirgin şekilde daha yüksek olduğu görülmüştür.
- Çalışmamızda aşı öyküsü yalnızca akut İTP tanısı alan hastalarda gözlenmiş olup, kronik olgularda böyle bir ilişkiye rastlanmamıştır.
- Çalışmamızda viral enfeksiyon öyküsünün İTP'nin akut başlangıcında daha sık gözleendiği, ancak hastalığın kronikleşme süreci üzerinde anlamlı bir etkisinin bulunmadığı görülmüştür.
- Çalışmamızda İTP tanısıyla başvuran olguların en sık başvuru semptomu vücutta morarma (ekimoz) ve vücutta döküntü (peteşi) iken, mukozal ve gastrointestinal sistem kanamaları daha nadir görülmüştür; intrakraniyal kanama gibi hayatı tehdit eden komplikasyonlara ise hiçbir hastada rastlanmamıştır.
- Çalışmamızda pediatrik İTP olgularının büyük oranda akut formda seyrettiği ve kronik form oranının literatürde bildirilen sınırlar içinde kaldığı görülmüş olup, bu durum klinik sürecin etkin şekilde yönetildiğini ve hastaların çoğunda kendiliğinden iyileşme eğiliminin korunduğunu göstermektedir.
- Çalışmamızda tanı anındaki trombosit düzeylerinin hastalığın seyri ile doğrudan ilişkili olmadığı görülmüş, kronik ve persistan olguların daha yüksek ortanca trombosit değerlerine sahip olması literatürdeki bazı bulgularla çelişmiştir. Bu durum, İTP'nin prognozunu belirlemede yalnızca başlangıç trombosit düzeyinin yeterli bir belirteç olmayabileceğini ve klinik seyrin çok faktörlü değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir.
- Çalışmamız, İTP evrelerinde bazı hematolojik parametrelerde sınırlı farklılıklar olabileceğini, ancak bu değişkenlerin hastalık seyrini belirlemede tek başına yeterli olmadığını ortaya koymuştur.

- Çalışmamızda megakaryosit artışı özellikle akut İTP olgularında belirgin olup, kronik olgularda daha değişken bir kemik iliği yanıtı gözlenmiştir.
- Çalışmamızda, otoimmün belirteçlerin özellikle kronik ve persistan İTP olgularında daha yüksek oranlarda saptanması, bu alt gruplarda alta yatan sistemik otoimmün hastalıkların gelişimi açısından dikkatli izlem gerektiğini ortaya koymaktadır.
- Çalışmamızda, İTP hastalarının 22'sinde (%20) viral seroloji pozitifliği saptanmış olup, en sık etken EBV idi; viral seroloji pozitifliğinin büyük oranda akut olgularda görülmesi, enfeksiyonların özellikle hastalığın başlangıç döneminde rol oynayabileceğini düşündürmektedir.
- Çalışmamızda gözlenen tedavi yaklaşımı, İTP yönetiminde izlenen klinik karar süreçlerinin merkezden merkeze değişebileceğini ve bu farklılıkların hasta sonuçlarını etkileyebileceğini düşündürmektedir.
- Çalışmamızda, tedavi tercihlerinin İTP'nin evresine göre farklılık gösterdiği; akut ve persistan olgularda IVIG'in, kronik olgularda ise pulse steroidin daha sık tercih edildiği gözlenmiştir. Bu durum, hastalığın seyrine göre yanıt süresi, immüsupresyon gereksinimi ve maliyet-etkinlik gibi faktörlerin tedavi seçiminde belirleyici olduğunu ortaya koymaktadır.
- Çalışmamızda, akut İTP olgularında daha kısa süreli ve daha az sayıda tedavi uygulamasıyla yanıt alınabilirken, kronik olguların daha uzun ve yoğun tedavi gereksinimi gösterdiği; ancak tedaviye yanıt süresi ile hastalığın kronikleşme durumu arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı saptanmıştır.

7. KAYNAKLAR

- Amorim DM, Silveira Vda S, Scrideli CA, Queiroz RG, Tone LG. Fcγ receptor gene polymorphisms in childhood immune thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2012;34(5):349-52.
- Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, Meyer RM, Cook RJ, Sigouin C, et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med.* 2007;146(1):25-33.
- Aslan M, Özgen Ü, Aslan N. The retrospective evaluation of patients diagnosed with acute immune thrombocytopenic purpura and comparison of high dose methylprednisolone and intravenous immunoglobulin treatments. *Ortadoğu Tip Derg.* 2019;11(2):137-43.
- Aydoğdu S, Karaman S, Karakaş Z. Çocuklarda trombositopeniye yaklaşım. *Çocuk Dergisi* 2016;16:67-73.
- Behrman RE, Kliegman RM. Platelet and blood vessel disorders. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. *Nelson textbook of pediatrics.* 17th ed. Philadelphia (PA): Saunders; 2004. p. 1670–1.
- Bekker E, Rosthøj S. Successful implementation of a watchful waiting strategy for children with immune thrombocytopenia. *Dan Med Bull.* 2011;58(4):A4252.
- Blanchette V, Bolton-Maggs P. Childhood immune thrombocytopenic purpura: diagnosis and management. *Pediatr Clin North Am.* 2008;55(2):393-420, ix.
- 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.
- Bussel JB. Disorders of platelets. In: Lanzkowsky P, editor. *Manual of pediatric hematology and oncology.* 5th ed. San Diego: Elsevier Academic Press; 2011. p. 321–77.
- Celik M, Bulbul A, Aydogan G, Tugcu D, Can E, Uslu S, et al. Comparison of anti-D immunoglobulin, methylprednisolone, or intravenous immunoglobulin therapy in

- newly diagnosed pediatric immune thrombocytopenic purpura. *J Thromb Thrombolysis*. 2013;35(2):228-33.
- Celkan T. Changes in childhood ITP treatment and follow-up in 2011. *Turk Pediatr Ars*. 2012;47(1):8-17.
- 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 megakaryocytopoiesis in vitro. *Blood*. 2003;102(3):887-95.
- Cheung E, Liebman HA. Anti-RhD immunoglobulin in the treatment of immune thrombocytopenia. *Biologics*. 2009;3(1):57-62.
- Choi SI, McClure PD. Idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Can Med Assoc J*. 1967;97(10):562-8.
- Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, Luning Prak ET. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood*. 2009;113(26):6511-21.
- Cooper N, Heddle NM, Haas M, Reid ME, Lesser ML, Fleit HB, et al. Intravenous (IV) anti-D and IV immunoglobulin achieve acute platelet increases by different mechanisms. *Br J Haematol*. 2004;124(4):511-8.
- Cuker A, Cines DB. Immune thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010;2010:377-84.
- Çetin E, Aydoğdu İ, Gürlek Gökçebay D, Tekgündüz E, Demircioğlu F, Tunç B, et al. Assessment of clinical and laboratory predictors for chronic childhood immune thrombocytopenia. *J Pediatr Res*. 2023;10(4):331-9.
- Del Vecchio GC, De Santis A, Giordano P, Amendola G, Baronci C, Del Principe D, et al. Management of acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura according to AIEOP consensus guidelines: assessment of Italian experience. *Blood Cells Mol Dis*. 2008;119(1):1-7.
- Denkboy Öngen Y, Baytan B. Trombositopeni ön tanısı ile tetkik edilen çocukların klinik ve laboratuvar bulgularının retrospektif incelenmesi. *Güncel Pediatri*. 2025;23(1):1-7.

- Di Paola JA, Buchanan GR. Immune thrombocytopenic purpura. *Pediatr Clin North Am.* 2002;49(5):911-28.
- Diggs LW, Hewlett JS. A study of the bone marrow from 36 patients with idiopathic hemorrhagic, thrombopenic purpura. *Blood.* 1948;3(10):1090-104.
- D'Orazio JA, Neely J, Farhoudi N. ITP in children: pathophysiology and current treatment approaches. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2013;35(1):1-13.
- ElAlfy M, Farid S, Abdel Maksoud A. Predictors of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Blood Cancer.* 2010;54(7):959-62.
- Elalfy MS, Eltonbary KYEM, El Ghamry IR, Elalfy O, Wahid M, Badr M, et al. Intracranial hemorrhage in primary immune thrombocytopenia (ITP): 20 years' experience in pediatrics. *Eur J Pediatr.* 2021;180(5):1545-52.
- Faki Osman ME. Childhood immune thrombocytopenia: Clinical presentation and management. *Sudan J Paediatr.* 2012;12(1):27-39.
- Giordano P, Lassandro G, Giona F, Del Vecchio GC, Nobili B, Perrotta S, et al. Immune thrombocytopenia in children and adolescents: a nationwide survey on clinical characteristics, management and outcome. *Blood Transfus.* 2021;19(3):234-43.
- Grainger JD, Kühne T, Hippenmeyer J, Cooper N. Romiplostim in children with newly diagnosed or persistent primary immune thrombocytopenia. *Ann Hematol.* 2021;100(9):2143-54.
- Grainger JD, Thind S. A practical guide to the use of eltrombopag in children with chronic immune thrombocytopenia. *Pediatr Hematol Oncol.* 2017;34(2):73-89.
- Gupta P, Datta S, Basu S, Sen J, Molla HR, Bhattacharya S, et al. A study on intravenous immunoglobulin with and without prednisolone in newly diagnosed pediatric primary immune thrombocytopenia. *Curr Pediatr Res.* 2023;27(1):1765-9.
- He R, Reid DM, Jones CE, Shulman NR. Extracellular epitopes of platelet glycoprotein Ib alpha reactive with serum antibodies from patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 1995;86(10):3789-96.

- Hitchcock IS, Hafer M, Sangkhae V, Tucker JA. The thrombopoietin receptor: revisiting the master regulator of platelet production. *Platelets*. 2021;32(6):770-8.
- Hitchcock IS, Kaushansky K. Thrombopoietin from beginning to end. *Br J Haematol*. 2014;165(2):259-68.
- Holinstat M. Normal platelet function. *Cancer Metastasis Rev*. 2017;36(2):195-8.
- Hwang JJ, Lee DH, Yoon H, Shin CM, Park YS, Kim N. The effects of *Helicobacter pylori* eradication therapy for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Gut Liver*. 2016;10(3):356-61.
- Imbach P, Kühne T, Signer E. Historical aspects and present knowledge of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2002;119(4):894-900.
- Imbach P, Crowther M. Thrombopoietin-receptor agonists for primary immune thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2011;365(8):734-41.
- Johnson BO, Nimawat A, Doar NW, Nguyen T, Thwin M. Immune thrombocytopenic purpura associated with systemic lupus erythematosus, *Helicobacter pylori* and Hepatitis B. *Cureus*. 2024;16(3):e56411.
- Jones HW, Tocantins LM. The History of Purpura Hemorrhagica. *Ann Med Hist*. 1933;5(4):349-59.
- Jubelirer SJ, Harpold R. The role of the bone marrow examination in the diagnosis of immune thrombocytopenic purpura: case series and literature review. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2002;8(1):73-6.
- Jung JY, O AR, Kim JK, Park M. Clinical course and prognostic factors of childhood immune thrombocytopenia: single center experience of 10 years. *Korean J Pediatr*. 2016;59(8):335-40.
- Kalyoncu D, Yildirmak Y, Cetinkaya F. Comparison of idiopathic thrombocytopenic purpura in children between 3 months and 2 years versus 2-5 years. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;52(5):656-8.

- Kaptan KN, Türkkan E. İmmün trombositopenik purpura tanılı çocuklarda intravenöz immüoglobulin tedavisini etkileyen prognostik faktörler ve tedavinin kronikleşme üzerine etkisi. *Güncel Pediatri*. 2019;17(3):350-8.
- Kim TO, Despotovic JM. Pediatric immune thrombocytopenia (ITP) treatment. *Ann Blood*. 2021;6:4.
- Kistangari G, McCrae KR. Immune thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2013;27(3):495-520.
- Krémer V, de Chaisemartin L, Jönsson F. The role of neutrophils in antibody-driven autoimmune cytopenias. *Int J Biochem Cell Biol*. 2022;147:106231.
- Kuwana M, Okazaki Y, Kaburaki J, Kawakami Y, Ikeda Y. Spleen is a primary site for activation of platelet-reactive T and B cells in patients with immune thrombocytopenic purpura. *J Immunol*. 2002;168(7):3675-82.
- Küçük M, Büyükkaragöz B, Tural Kara T, Yılmaz E, Erdoğan C. Çocukluk çağı immün trombositopenik purpurasında klinik seyirin değerlendirilmesi. *Konuralp Tıp Dergisi*. 2023;15(1):84–90.
- Kühne T. Diagnosis and management of immune thrombocytopenia in childhood. *Hamostaseologie*. 2017;37(1):36-44.
- Lee JM. Advances in management of pediatric chronic immune thrombocytopenia: a narrative review. *J Yeungnam Med Sci*. 2023;40(3):241-6.
- Li X, Zhong H, Bao W, Boulad N, Evangelista J, Haider MA, et al. Defective regulatory B-cell compartment in patients with immune thrombocytopenia. *Blood*. 2012;120(16):3318-25.
- Lim JH, Kim YK, Min SH, Kim SW, Lee YH, Lee JM. Epidemiology and viral etiology of pediatric immune thrombocytopenia through Korean public health data analysis. *J Clin Med*. 2021;10(7):1356.
- Liu B, Zhao H, Poon MC, Han Z, Gu D, Xu M, et al. Abnormality of CD4(+)CD25(+) regulatory T cells in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol*. 2007;78(2):139-43.

- Long M, Kalish LA, Neufeld EJ, Grace RF. Trends in anti-D immune globulin for childhood immune thrombocytopenia: usage, response rates, and adverse effects. *Am J Hematol.* 2012;87(3):315-7.
- Lu KH, George JN, Vesely SK, Terrell DR. Management of primary immune thrombocytopenia, 2012: a survey of Oklahoma hematologists-oncologists. *Am J Med Sci.* 2014;347(3):190-4.
- Martínez-Carballeira D, Bernardo Á, Caro A, Soto I, Gutiérrez L. Pathophysiology, clinical manifestations and diagnosis of immune thrombocytopenia: Contextualization from a historical perspective. *Hematol Rep.* 2024;16(2):204-19.
- Matzdorff A, Meyer O, Ostermann H, Kiefel V, Eberl W, Kühne T, et al. Immune thrombocytopenia - current diagnostics and therapy: Recommendations of a Joint Working Group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI. *Oncol Res Treat.* 2018;41 Suppl 5:1-30.
- Mauri C, Bosma A. Immune regulatory function of B cells. *Annu Rev Immunol.* 2012;30:221-41.
- McGuinn C, Bussel JB. Disorders of platelets. In: Lanzkowsky P, Lipton JM, Fish JD, editors. *Lanzkowsky's manual of pediatric hematology and oncology.* 6th ed. Amsterdam: Elsevier; 2016. p. 239-78.
- Miano M, Ramenghi Ugo, Russo G, Rubert L, Barone A, Tucci F, et al. Mycophenolate mofetil for the treatment of children with immune thrombocytopenia and Evans syndrome. *Br J Haematol.* 2016;175(3):490-5.
- Mitka M. FDA: Thrombosis risk with immune globulin products. *JAMA.* 2013;310(3):247.
- Monteagudo E, Astigarraga I, Cervera Á, Dasí MA, Sastre A, Berruero R, et al. Protocolo de estudio y tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria: PTI-2018 [Protocol for the study and treatment of primary immune thrombocytopenia: PTI-2018]. *An Pediatr (Engl Ed).* 2019;91(2):127.e1–127.e10. Spanish.

- Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA; American Society of Hematology. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011;117(16):4190-207.
- Neunert C, Noroozi N, Norman G, Buchanan GR, Goy J, Nazi I, et al. Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: a systematic review. *J Thromb Haemost*. 2015;13(3):457-64.
- Neunert C, Terrell DR , Arnold DM, Buchanan G , Cines DB , Cooper N, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019;3(23):3829-66.
- Neunert CE, Rose MJ. Romiplostim for the management of pediatric immune thrombocytopenia: drug development and current practice. *Blood Adv*. 2019;3(12):1907-15.
- Nomura S, Matsuzaki T, Ozaki Y, Yamaoka M, Yoshimura C, Katsura K, et al. Clinical significance of HLA-DRB1*0410 in Japanese patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 1998;91(10):3616-22.
- Olsson B, Andersson PO, Jernås M, Jacobsson S, Carlsson B, Carlsson LM, et al. T-cell-mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Nat Med*. 2003;9(9):1123-4.
- Pamuk ON, Ali SM, Hasni S. Development of systemic lupus erythematosus in patients with immune thrombocytopenic purpura: A systematic meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2023;22(4):103297.
- Parlar M, Acıpayam C, Dinçer S, Güllü UU, Çobanuşağı M, Maraşlı H. Çocukluk çağı immün trombositopenik purpura (İTP) hastalarının yaş gruplarına göre değerlendirilmesi. *KSU Med J*. 2021;16(3):350-6.
- Periyah MH, Halim AS, Mat Saad AZ. Mechanism action of platelets and crucial blood coagulation pathways in hemostasis. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*. 2017;11(4):319-27.

- 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.
- Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019;3(22):3780-817.
- Raj AB. Immune thrombocytopenia: pathogenesis and treatment approaches. *J Hematol Transfus*. 2017;5(1):1056.
- Randall MM, Nurse J, Singh KP. Tranexamic acid in a case report of life-threatening nontraumatic hemorrhage in immune thrombocytopenic purpura. *Clin Pract Cases Emerg Med*. 2020;4(3):421-3.
- Rasizadeh R, Hemmat N, Ghaffari H, Khosravi A, Khosravi M, Khosravi M, et al. Viruses and thrombocytopenia. *Heliyon*. 2024;10(4):e27844.
- Reese JA, Nguyen LP, Buchanan GR, Curtis BR, Terrell DR, Vesely SK, et al. Drug-induced thrombocytopenia in children. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(12):1975-81.
- Reff ME, Carner K, Chambers KS, Chinn PC, Leonard JE, Raab R, et al. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood*. 1994;83(2):435-45.
- Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold D, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children. *Blood*. 2009;113(11):2386-93.
- Rosu VE, Roşu ST, Ivanov AV, Starcea IM, Streanga V, Miron IC, et al. Predictor factors for chronicity in immune thrombocytopenic purpura in children. *Children (Basel)*. 2023;10(6):911.
- Russo G, Parodi E, Farruggia P, Notarangelo LD, Perrotta S, Casale M, et al. Recommendations for the management of acute immune thrombocytopenia in children. *Blood Transfus*. 2024;22(3):253-65.

- Sahi PK, Chandra J. Immune thrombocytopenia: American Society of Hematology Guidelines, 2019. *Indian Pediatr.* 2020;57(9):854-6.
- Sakakura M, Wada H, Tawara I, Nobori T, Sugiyama T, Sagawa N, et al. Reduced Cd4+Cd25+ T cells in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Thromb Res.* 2007;120(2):187-93.
- Semple JW, Provan D, Garvey MB, Freedman J. Recent progress in understanding the pathogenesis of immune thrombocytopenia. *Curr Opin Hematol.* 2010;17(6):590-5.
- Shah I. Immune thrombocytopenic purpura: a presentation of HIV infection. *J Int Assoc Provid AIDS Care.* 2013;12(2):95-7.
- Shaikh H, Mewawalla P. Evans syndrome [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2025 May 22].
- Shulman NR, Marder VJ, Weinrach RS. Similarities between known antiplatelet antibodies and the factor responsible for thrombocytopenia in idiopathic purpura. Physiologic, serologic and isotopic studies. *Ann N Y Acad Sci.* 1965;124(2):499-542.
- Smock KJ, Perkins SL. Thrombocytopenia: an update. *Int J Lab Hematol.* 2014;36(3):269-78.
- Stanworth SJ, Turner DM, Brown J, McCloskey D, Brown C, Provan D, et al. Major histocompatibility complex susceptibility genes and immune thrombocytopenic purpura in Caucasian adults. *Hematology.* 2002;7(2):119-21.
- Stasi R. Immune thrombocytopenia: pathophysiologic and clinical update. *Semin Thromb Hemost.* 2012;38(5):454-62.
- Stasi R, Willis F, Shannon MS, Gordon-Smith EC. Infectious causes of chronic immune thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009;23(6):1275-97.
- Su Y, Xu H, Xu Y, Yu J, Dai B, Xian Y, et al. A retrospective analysis of therapeutic responses to two distinct corticosteroids in 259 children with acute primary idiopathic thrombocytopenic purpura. *Hematology.* 2009;14(5):286-9.

- Tarantino MD, Bakshi KK, Brainsky A. Hemostatic challenges in patients with chronic immune thrombocytopenia treated with eltrombopag. *Platelets*. 2014;25(1):55-61.
- Telci F, Çögen T, Yılar S. İmmün trombositopenik purpuralı iki pediatrik olguda işitsel bulgular. *J Innov Healthc Pract*. 2021;2(2):45-50.
- Thon JN, Italiano JE Jr. Does size matter in platelet production? *Blood*. 2012;120(8):1552-61.
- Treutiger I, Rajantie J, Zeller B, Henter JI, Elinder G, Rosthøj S; NOPHO ITP Study Group. Does treatment of newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura reduce morbidity? *Arch Dis Child*. 2007;92(8):704-7.
- Türk Hematoloji Derneği. İmmün Trombositopeni Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Ankara: Türk Hematoloji Derneği; 2011.
- Van der Meijden PEJ, Heemskerk JWM. Platelet biology and functions: New concepts and clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol*. 2019;16(3):166-79.
- Versteeg HH, Heemskerk JW, Levi M, Reitsma PH. New fundamentals in hemostasis. *Physiol Rev*. 2013;93(1):327-58.
- Vianelli N, Palandri F, Polverelli N, Stasi R, Joelsson J, Johansson E, et al. Splenectomy as a curative treatment for immune thrombocytopenia: a retrospective analysis of 233 patients with a minimum follow up of 10 years. *Haematologica*. 2013;98(6):875-80.
- Walle M, Arkew M, Asmerom H, Tesfaye A, Getu F. The diagnostic accuracy of mean platelet volume in differentiating immune thrombocytopenic purpura from hypoproductive thrombocytopenia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2023;18(11):e0295011.
- Willis F, Marsh JC, Bevan DH, Killick SB, Lucas G, Griffiths R, et al. The effect of treatment with Campath-1H in patients with autoimmune cytopenias. *Br J Haematol*. 2001;114(4):891-8.
- Yang YN, Chen LW, Chen JS, Lin YC, Yeh YH, Cheng CN. Risk factors and disease trajectories of recurrent immune thrombocytopenia in children. *Br J Haematol*. 2024;205(6):2442-9.

Yolbaş İ, Güneş A. Türkiye'nin Güneydoğu'sundaki İTP olgularının özellikleri. Göztepe Tıp Dergisi 2013;28(1):71-8.

Zain MA, Zafar F, Ashfaq A, Jamil AR, Ahmad A. Helicobacter pylori: An underrated cause of immune thrombocytopenic purpura. A comprehensive review. Cureus. 2019;11(9):e5551.

Zhang WG, Ji L, Cao XM, Chen YX, He AL, Liu J, et al. Mycophenolate mofetil as a treatment for refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. Acta Pharmacol Sin. 2005;26(5):598-602.

8. EKLER

Ek-1

