



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TROMBOSİTOPENİ ÖN TANISI İLE TETKİK EDİLEN ÇOCUKLARIN
KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARININ RETROSPEKTİF
İNCELENMESİ**

Dr. Yasemin DENKBOY ÖNGEN

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2017



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TROMBOSİTOPENİ ÖN TANISI İLE TETKİK EDİLEN ÇOCUKLARIN
KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARININ RETROSPEKTİF
İNCELENMESİ**

Dr. Yasemin DENKBOY ÖNGEN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Birol BAYTAN

BURSA-2017

İÇİNDEKİLER

ÖZET	ii
SUMMARY	iv
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	5
1. Normal hemostaz.....	5
2. Normal trombosit özellikleri.....	5
3. Çocukluk çağında trombositopeni etyolojisi.....	7
3.1. İmmun trombositopeniler.....	7
3.2. Yenidoğan trombositopenisi.....	17
3.3. Kalıtsal trombositopeniler.....	24
3.4. Dev hemanjioma.....	26
3.5. Trombositopeni görülebilen diğer hastalıklar.....	26
GEREÇ VE YÖNTEM	28
BULGULAR	30
TARTIŞMA	46
KAYNAKLAR	55
EKLER	59
Ek-1 Kısaltmalar.....	59
Ek-2 Şekiller dizini.....	62
Ek-3 Tablolar dizini.....	63
Ek-4 Trombositopeni çalışma formu.....	64
TEŞEKKÜR	66
ÖZGEÇMİŞ	67

ÖZET

Çalışmamız Ocak 2010-Aralık 2015 tarih aralığında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Hastanesi'ne başvuran ve trombositopeni saptanan çocuklarda; nedenleri araştırmak, tedavi ve takip stratejilerini değerlendirmek, tanıdaki ve tedavideki gecikmeleri azaltmak amacıyla yapıldı.

Çalışmada 2005-2015 yılları arasında trombositopeni ile ilişkili İCD kodu olan 1500 hastanın klinik ve laboratuvar bulguları elektronik dosya sisteminden geriye dönük olarak incelendi. Altı yüz yetmiş dört hastanın hemogramında trombositopeni saptanmadığı için (yanlış İCD kodu girilmiş), 73 hastanın dosyasına ulaşılamadığı için, 232 hasta aktif kemoterapi tedavisine devam ettiği için ve 81 hasta bilinen malign olmayan hematolojik hastalık ile takipli olduğundan çalışmadan çıkarıldı. Toplam 440 hasta ile trombositopeni formu dolduruldu.

Hastaların %59'u (n:259) erkek, %41'i (n:181) kız cinsiyete sahipti ve ortalama yaşı $6,6 \pm 2,1$ yıl (1 gün-18 yaş) olarak hesaplandı. En sık trombositopeni nedeni %62 ile immün trombositopeni (İTP) olarak bulundu. İTP hastalarının % 49,2'sinde geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü mevcuttu. İTP hastalarının %7'sinde viral seroloji pozitifliği saptandı. Otoimmün tetkikler %18 hastada pozitif olarak bulundu. Aşı öyküsü sorgulandığında; 40 hastada son 6 hafta içinde aşı yaptırma öyküsü mevcuttu. İmmün trombositopeni olarak değerlendirilen 258 hastanın 27'sinde (%10,5) ilaç kullanımına bağlı trombositopeni saptandı. Tüm hastaların %6,1'inin (n:27) yenidoğan döneminde olduğu görüldü. İTP hastalarının 137'sine (%53,1) tedavi verildi. Tüm İTP hastalarının 208'inde (%80,6) trombosit normale dönme süresi 0-3 ay arasındaydı. Kronikleşme görülen 36 hastanın 25'inin (%28,1) birincil İTP ve sadece 11'inin (%6,5) ikincil İTP olduğu görüldü. İTP ile izlenen 23 hastada kanama atağı saptandı. Bu kanama atakları yaşamı tehdit edecek ciddiyette değildi ve yalnızca tedavi planında belirleyici oldu.

Çeşitli çalışmalarda kızlarda İTP sıklığının daha fazla olduğu belirtilmekte olup; otoimmunitenin daha sık görülmesi kız çocuklarda İTP'nin daha sık görülmesini açıklayıcı olabilir. Çalışmamızda yılda başvuran trombositopeni insidansı 100 000 hastada 8,4 ve İTP insidansı 5,1 olarak bulunmuştur bu sonuçlar literatür ile uyumludur. Bir çok çalışmada İTP'nin en sık görülme yaş aralığı 6-10 yaş civarı olarak belirtilmiştir. Çalışmamızda da benzer şekildedir. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak mevsimsel farklılık saptanmamış olup geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu predispozan olarak bulunmuştur. Otoantikör pozitifliği saptanan hastalar değerlendirildiğinde kronikleşme açısından ilişki bulunamadı. Aşı sonrası gelişen İTP hastalarında aşıların tekrar dozunda tekrar İTP gelişimi izlenmedi. Özellikle antiepileptik olarak kullanılan ilaçların yan etkisi olarak trombositopeni gelişebileceği gözlemlendi. Yenidoğan döneminde trombositopeni saptanan hastaların altta yatan sebebe yönelik tedavisi sonucu trombosit sayılarının normale geldiği görüldü. İntravenöz immunglobulin tedavisine yanıt süresi $36,8 \pm 1,2$ saat ve steroid tedavisine yanıt süresi $63,2 \pm 1,2$ saat olarak bulundu. Birincil ITP olan olgularda kronikleşme oranı ikincil ITP olgularına göre anlamlı oranda daha fazla olduğu görüldü ($p < 0,001$). Tedavisiz izlenen 121 (%46,9) hastanın trombosit düzeyinin komplikasyon geliştirmeden ilk 3 ayda kendiliğinden normale dönmesi ve verilen farmakolojik tedavilerin de yan etkilerinin olabilmesi nedeniyle "izle ve bekle" stratejisi tarafımızca öncelikle uygulanmaktadır.

Anahtar kelimeler: Çocukluk çağı trombositopenisi; immün trombositopeni; yenidoğan trombositopenisi.

SUMMARY

CLINICAL AND LABORATORY ANALYSIS OF CHILDREN WHO FOLLOW UP WITH THROMBOCYTOPENIA: A RETROSPECTIVE STUDY

This study was accomplished in Uludag University Faculty of Medicine between January 2010 and December 2015 to investigate etiologies, evaluate treatment and follow-up strategies and prevent delays of diagnosis and treatment in patients with thrombocytopenia.

Clinical and laboratory data of 1500 patients having ICD codes related with thrombocytopenia between 2005 and 2015 were evaluated retrospectively from the electronic file system database. A number of patients were excluded because of wrong ICD code entry with normal platelet count (n=674), inaccessible files (n=73), continuing chemotherapy (n=232) and having formerly known benign hematologic diseases (n=81). Total of 440 patients filled thrombocytopenia forms.

Fifty-nine percent of patients were male (n=529), 41% were female (n=181) and the mean age was 6.6 ± 2.1 years (age range 1 day to 18 years). The most common etiology was immune thrombocytopenia (ITP) (62%). There was history of upper respiratory tract infection (URTI) in 49.2% and positive viral serology in 7% of ITP patients. There was history of vaccination on the last 6 weeks in 40 patients. Drug induced thrombocytopenia was detected in 27 of 258 patients having ITP (10.5%). Newborns constituted 6.1% of all patients (n=27). Treatment was given to 137 patients having ITP (53.1%). Normalization time of the platelet count was between 0 to 3 months in 208 of ITP patients (80.6%). Primary ITP was diagnosed in 25 (28.1%) and secondary ITP in 11 (6.5%) of 36 patients having chronic disease. Attack of hemorrhage was observed in 23 patients having ITP. These attacks were not life-threatening and were only decisive in the treatment plan.

Some studies report that ITP is more frequent in girls. This can be explained with more autoimmunity seen in these patients. Incidence of

annually referring thrombocytopenia and ITP were 8.4 and 5.1/100000, respectively in our study and these results were concomitant with the literature data. Age range which ITP is most commonly seen is reported as 6-10 years in most studies and our results are quite similar. Seasonal difference was not observed and former URTI was found as the predisposing factor in our study, concomitant with the literature. There was no correlation between chronicity and autoantibody positivity. Post-vaccination ITP did not relapse after maintenance dose of the vaccine. Thrombocytopenia was seen to generate after anti-epileptic drug usage. Thrombocytopenia recurred after treating the underlying cause in neonates. Response times to intravenous immunoglobulin and steroid treatments were 36.8 ± 1.2 hours and 63.2 ± 1.2 , respectively. Chronicity ratio was seen to be statistically higher in patients with primary ITP than with secondary ITP ($p < 0.001$).

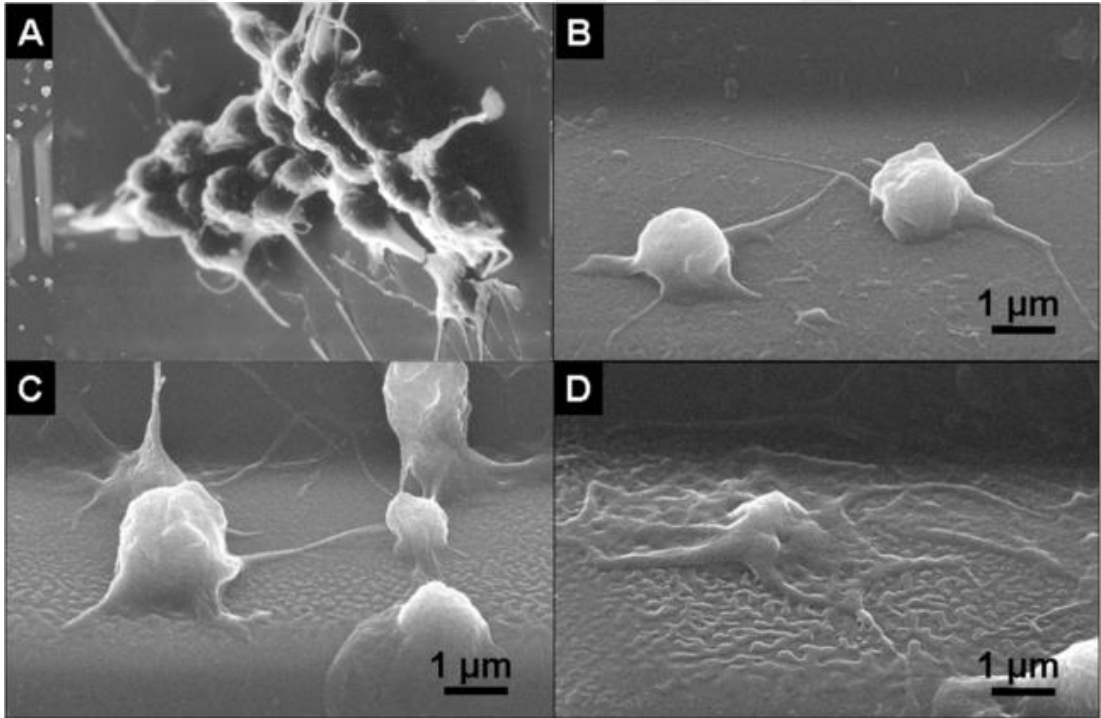
“Watch-and-wait” strategy is principally preferred in our clinic; because platelet counts of 121 (46.9%) untreated patients normalized spontaneously in 3 months without any complication and of potential side effects of pharmacologic treatments.

Keywords: Childhood thrombocytopenia, immune thrombocytopenia, newborn thrombocytopenia.

GİRİŞ ve AMAÇ

Trombositler pıhtı tıkaçının oluştuğu hemostazın ilk fazında önemli rol oynayan hücrelerdir. Trombositlerin sayı veya fonksiyon bozuklukları kanamaya yol açabilir. Bu kanamalar en sık ciltte ve mukozalarda görülen peteşi, purpura, ekimoz; burun kanaması, hematüri, menoraji ve gastrointestinal kanama hatta intrakraniyal kanama ile karşımıza çıkabilir (1).

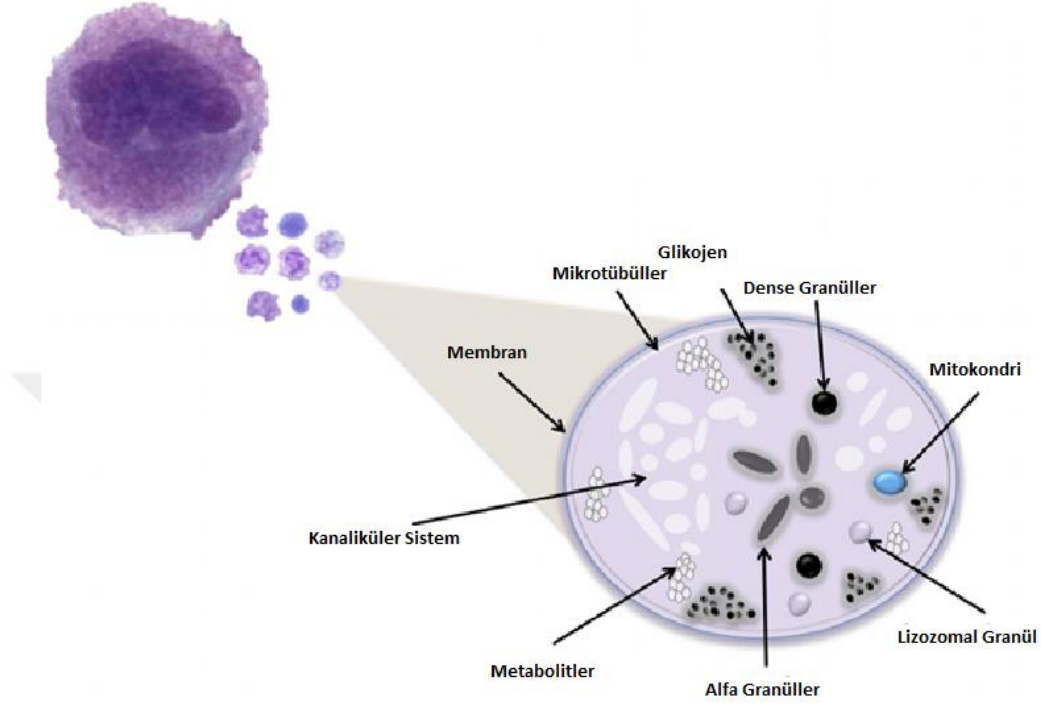
Trombositler 1-4 mikron (μm) büyüklüğünde olup (genç trombositler daha iri olarak görülmektedir) ortalama trombosit hacmi (MPV) $8,9\pm 1,5 \mu\text{m}^3$ tür (Şekil 1). Trombositlerin 1/3'ü dalakta kalan 2/3'ü ise sistemik dolaşımdadır. Ortalama yaşam süresi 9-10 gündür. Normal trombosit sayısı tam kanda $100\ 000\text{-}450\ 000/\text{mm}^3$ arasındadır. $100\ 000/\text{mm}^3$ altındaki değerler trombositopeni olarak kabul edilmektedir (1).



Şekil-1: Elektron mikroskopunda trombosit görünümü ve boyutu

Trombositler esas olarak megakaryosit sitoplazmalarının parçalarıdır. Nükleusları yoktur. Sitoplazmalarında aerobik metabolizma için; mitokondri, anerobik glikozis için; glikojen depoları ve koagülasyon için önemli maddeler

bulunduran spesifik granüller bulundururlar (Şekil 2). Trombosit hacminin yaklaşık %20'sini bu granüller oluştururken, protein içeriğinin %25'ini trombosit kasılması için gerekli olan aktin ve myozin oluşturur (2).



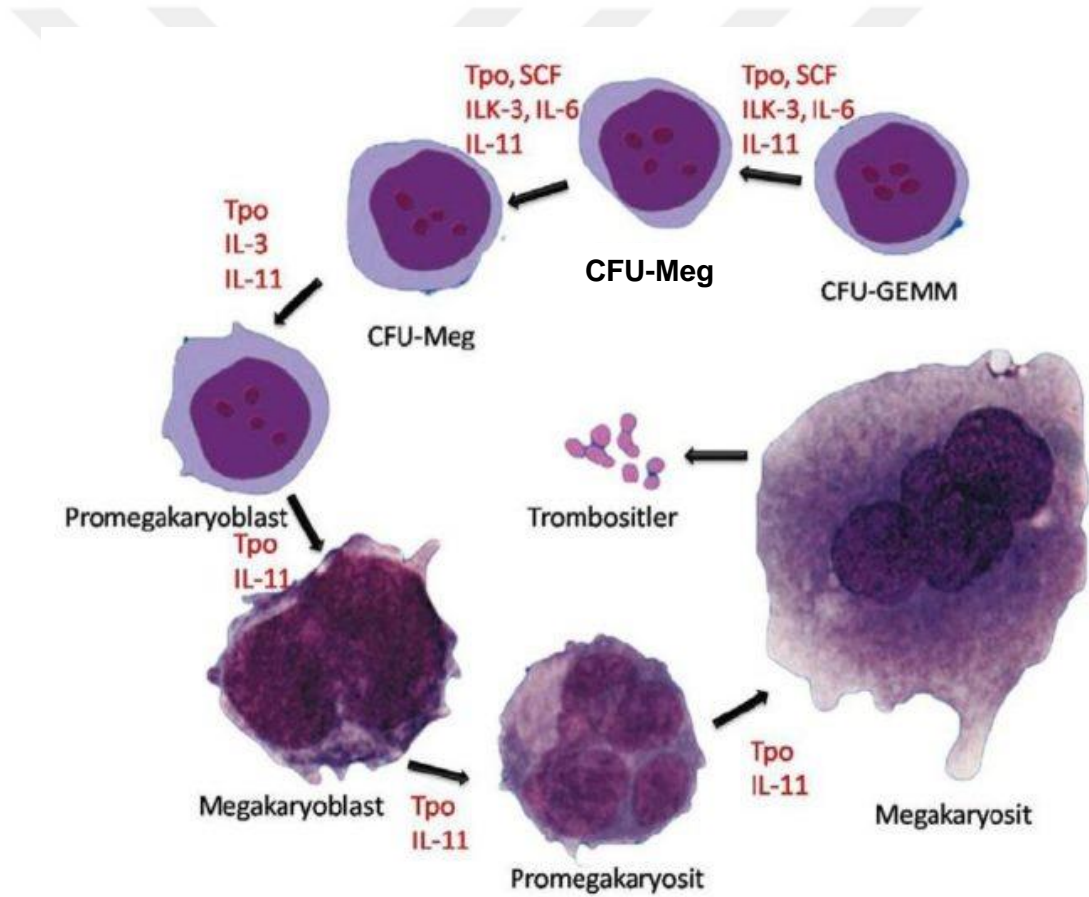
Şekil-2: Megakaryosit ve trombosit görünümü

Sağlam endotel hücrelerinin esas görevi trombüs formasyonunun önlenmesidir. Dolaşım içinde akan trombositler hasarlı bir damarın subendotelial dokusu ile temas ettiğinde kollajene integrin reseptör glikoprotein (GP) Ia/IIa, Von Willebrand faktöre (vWF) glikoprotein (GP) Ib/IX-V reseptörü aracılığıyla bağlanır. Bu bağlanma trombositlerde erken aktivasyon işleminin başlamasına neden olur ve trombositler şekil değişikliğine uğrayarak psödopodlar uzanır ve trombosit adezyonu sağlanır. Primer homeostaz sağlanır ve aktive trombositler koagülasyon kaskatını başlatır (2).

Yeni trombosit üretimi megakaryositin sorumluluğundadır. Trombopoetin (TPO) trombosit üretiminde en önemli düzenleyici hormondur. TPO geni 3.kromozomda (3q26-27) yer alır. TPO mesajcı ribonükleik asit

(mRNA) karaciğer, böbrek ve kemik iliği stromasında salınır. TPO reseptörü hem megakaryositlerde hem de trombositlerde bulunur (2)(Şekil-3).

Trombositopeni tanısı en sık trombosit sayısının laboratuvar ölçümü ve bunun parmak ucundan yapılan periferik yayma ile doğrulanması ile konulur. Bazen trombosit sayısı düşük olmadan da otomatik cihazlarda düşük olarak sonuçlanabilir; sebebi etilen diamin tetraasetik asit (EDTA) antikor ile indüklenmiş aglütinasyon, soğuk aglütininler ve trombosit satellitizmi olabilir (trombosit-lökosit rozet formasyonu)(2).



Şekil-3: Megakaryosit ve trombosit oluşumu*

*TPO: Trombopoetin, IL: İnterlökin, SCF: Kök hücre faktörü, CFU-GEMM: Myeloid hücre serisini düzenleyici ünite, CFU-Meg: Megakaryoblast düzenleyici ünite

Çalışmamızda 2010-2015 yılları arasında Uludağ Üniveristesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvuran ve trombositopeni ile ilişkili İCD kodu olan

1500 hasta değerlendirildi. Çalışmanın amacı; trombositopeni gelişen çocuklarda; nedenleri araştırmak, tedavi ve takip stratejilerini değerlendirmek, tanıdaki ve tedavideki gecikmeleri azaltmak olarak belirlendi.



GENEL BİLGİLER

1. Normal Hemostaz

Vasküler endoteldeki herhangi bir hasar pıhtı formasyonu oluşması için güçlü bir uyarı oluşturur. Lokalize olarak pıhtı formasyonu vasküler devamlılığını iyileştirirken kan kaybını azaltır. Patolojik tromboza engel olmak için; sağlam endotel hücrelerinin antikoagulan özelliği, kanda dolaşan aktive koagülasyon inhibitörleri ve lokalize fibrinolitik enzimler mevcuttur (1).

Endotelde hasarlı bölgeye trombosit agregasyonu olur. Adenozin difosfat (ADP) ve trombospondin trombositlerin kollajene yapışmasını ve degranülasyonunu artırır. Plazmalemmada oluşan araşidonik asit tromboksan A₂'ye dönüştürülür. Tromboplastin, protrombini trombine dönüştürür. Kalsiyum varlığında fibrinojen fibrine dönüşür. Onarım gerçekleştiğinde endotel hücrelerden salınan plazminojen aktivatörü plazminojeni plazmine çevirir. Delta (λ) granüllerindeki hidrolitik enzimlerin de katkısıyla pıhtı çözülür, patolojik trombus oluşumuna engel olunur (2).

2. Normal trombosit özellikleri

Normal kanda dolaşan trombositler; $8,9 \pm 1,5 \mu\text{m}^3$ hacminde, uzun eksenli 1-4 mikron boyutunda olan dikdörtgene benzer disklerdir. Trombosit granülleri ve içerikleri aşağıda sıralanmıştır (Şekil 4,5).

1. Dense Body: Adenozin trifosfat (ATP), adenozin difosfat (ADP), serotonin, kalsiyum, fosfat, guanin nükleotid.

2. Alfa Granüller:

A. Enzimler: Alfa (α)-1 antitripsin, alfa (α)-2 makroglobulin, alfa (α)-2 antiplasmin, kompleman (C)1-esteraz inhibitörü.

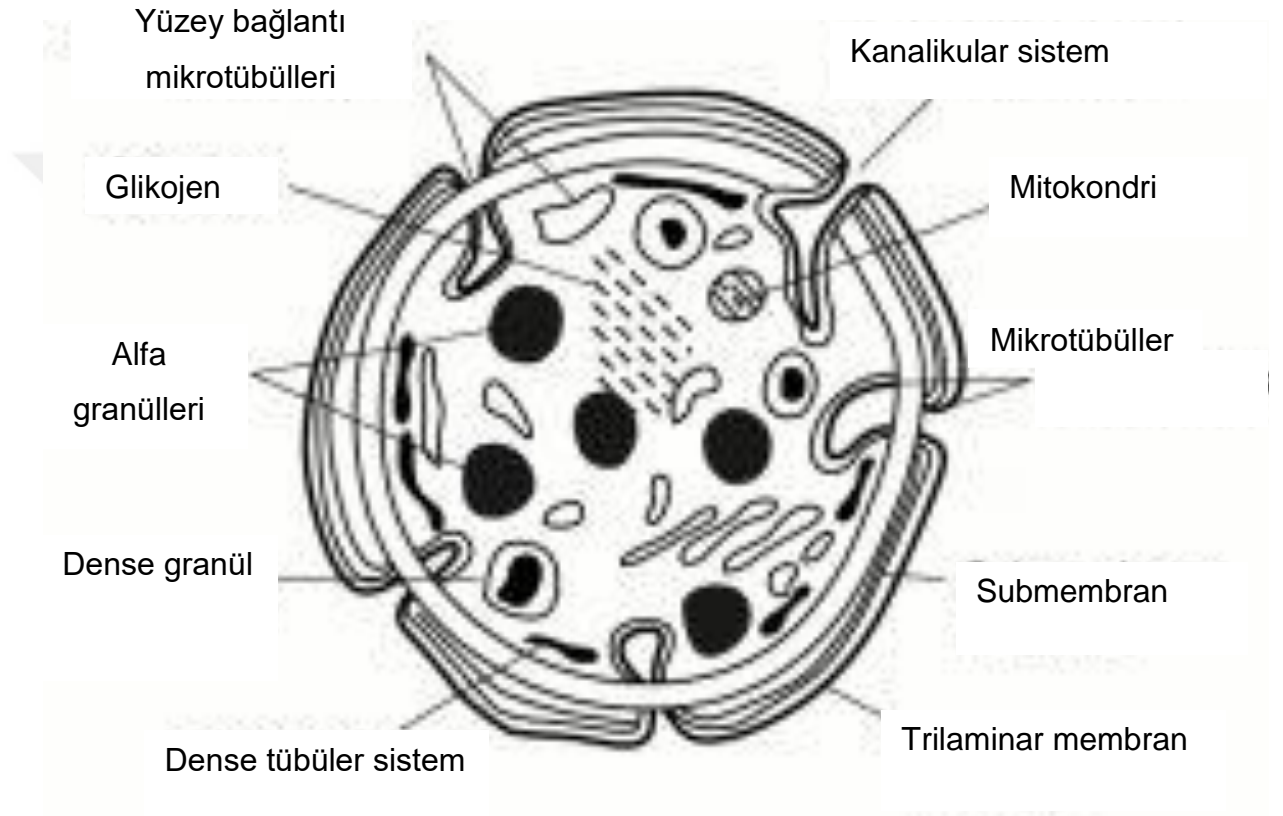
B. Adezyon Proteinleri: Fibrinojen, fibronektin, Von Willebrand faktör (vWF), trombospondin, vitronektin, glikoprotein (GP) IIb-IIIa, P-selektin.

C. Büyüme Faktörleri: Trombosit-türevi büyüme faktörü (PDGF), dönüştürücü büyüme faktörü (TGF)-beta (β), epidermal büyüme faktörü, endotelial büyüme faktörü.

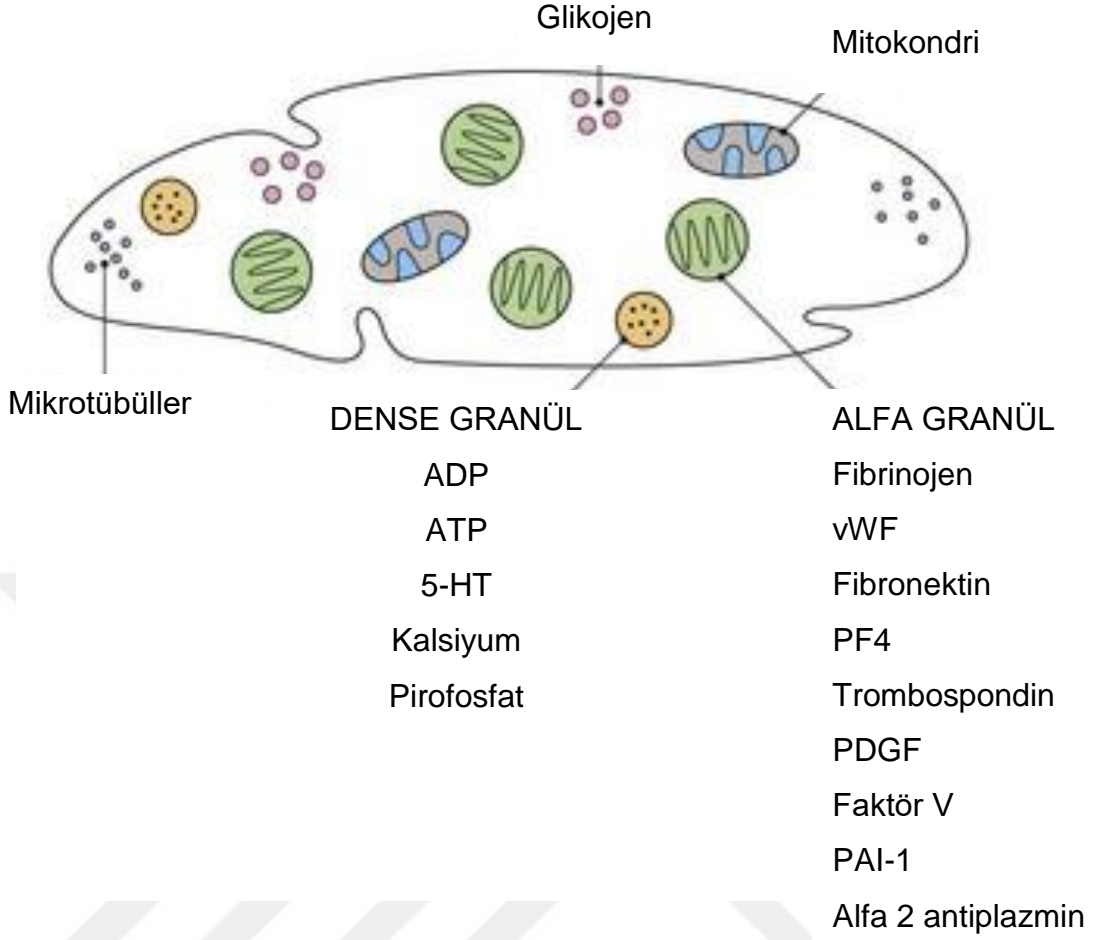
D. Sitokin Benzeri Proteinler: İnterlökin (IL) 1, farklılaşma kümesi (CD)40 ligand, trombosit faktör (PF)4, beta (β)-tromboglobulin (BTG).

E. Koagülasyon Faktörleri: Yüksek molekül ağırlıklı kininojen (HMWK), plazminojen, plazminojen aktivatör inhibitör (PAI)1, faktör V, faktör XI, fibrinojen, protein S.

3. Lizozomlar: Beta (β) Galaktosidaz, beta (β) glukuronidaz, alfa (α) arabinosid, N-asetil glukozamidaz, elastaz, kollejenaz, katepsin.



Şekil-4: Trombosit granülleri



Şekil-5: Trombosit granülleri ve içerikleri

PAI: Plazminojen aktivatör inhibitör 1, **ATP:** Adenozin trifosfat, **ADP:** Adenozin difosfat, **5-HT:** Serotonin, **PDGF:** Trombosit-türevi büyüme faktörü, **vWF:** Von Willebrand faktör, **PF-4:** Trombosit faktör 4

3. Çocukluk Çağında Trombositopeni Etyolojisi

3.1. İmmun Trombositopeniler

İmmun trombositopeni (İTP: eskiden idiopatik trombositopenik purpura veya immün trombositopenik purpura olarak adlandırılırdı) dolaşımdaki trombositlerin yıkımının artması ile karakterize, kendi kendini sınırlayan; otoimmün, çocukluk çağının en sık karşılaşılan edinsel trombositopeni nedenidir. İmmün trombositopenide periferdeki trombosit yıkımı, kemik iliğinde megakaryosit artışı ile dengelenmeye çalışılırken gelişen antitrombosit antikolları trombosit yapımını etkileyebilir ve nadir de olsa kemik iliğinde megakaryosit sayısı azalmış olarak saptanabilir (1).

Kuzey Amerika'da yapılan çalışmalarda 1 ile 14 yaş arasında 7,2-9,5/100 000 hastada görüldüğü belirtilmiş; cinsiyet ve ırk açısından görülme sıklığında anlamlı fark gösterilmemiştir (1).

Çocuklarda immün trombositopeni genellikle bir enfeksiyon veya aşılama sonrası akut olarak ortaya çıkar ve kısa zamanda kendiliğinden düzelme eğilimindedir. Erişkin hastalarda ise İTP genellikle uzun dönem izlem ve çoğunlukla tedavi gerektiren kronik bir hastalıktır. Bu nedenle erişkin ve çocuk hastalarda tedavi ve takip yaklaşımı farklıdır (3).

Birincil İTP enfeksiyon, ilaç kullanımı, aşılama öyküsü olmayan herhangi bir neden bulunmayan daha öncesinde sağlıklı olan kişilerde saptanan immün aracılıklı trombositopenidir. İkincil İTP ise enfeksiyonlar (insan bağışıklık yetmezliği virüsü, helicobacter pylori, hepatit C ve sitomegalovirus) aşılama sonrası veya ilaç kullanımına bağlı gelişen trombositopenidir (1,4). Chiang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada atopik diyatezi olan hastalarda birincil İTP gelişme riskinin yüksek olduğu belirtilmiştir. Bu alerjik hastalıklar arasında alerjik rinit en sık İTP'ye eşlik etmektedir (5).

2011'de Amerikan Hematoloji Derneği İTP konusunda önerilerini bir kılavuzda toplamıştır, buna göre (6):

1) İTP kısaltması: Hipokrat ve Galen döneminden itibaren purpura ya da kırmızı lekeler "porphyra"dan esinlenerek söylenmektedir ve mor-balık anlamına gelir. Purpura hastaların büyük bir kısmında olmadığı için idiyopatik trombositopenik purpura yerine immün trombositopeni teriminin kullanılması önerilmektedir (6).

2) Trombositopeni sınırı: 100 000/mm³ olarak kabul edilmiştir. Çünkü trombosit sayısı 100-150 000/mm³ arasında olan erişkinlerde 10 yıllık takipte ağır trombositopeni gelişme riski %6,9 olarak bulunmuştur. Bazı Afrika-Asya ülkelerinde trombositlerin normal bireylerdeki dağılımı incelendiğinde alt sınırın 100-150 000/mm³ arasında değişebildiği gösterilmiştir. Ayrıca bu alt sınır, gebeliğe bağlı trombositopeniyi dışlamak için daha uygun bulunmuştur (6).

3) İmmün trombositopenik purpurada etyolojik değerlendirme: Etyolojide rol oynayan etmenlere göre birincil ve ikincil İTP olarak iki gruba ayrılmıştır:

a. Birincil İTP: Birincil İTP sadece trombositopeni ($<100\ 000/\text{mm}^3$) ile seyreden otoimmün bir hastalıktır. Birincil İTP teşhisi bir dışlama tanısıdır, klinik ve laboratuvar olarak kesin İTP tanısı konulamaz, trombositopeni yapan diğer sebeplerin bulunmadığının gösterilmesi gerekmektedir.

b. İkincil İTP: Birincil İTP dışındaki bütün immün trombositopeniler bu gruptadır. Tanımlarken neden olan durum parentez içine yazılarak verilmesi önerilmektedir. Örneğin: İkincil İTP (SLE ile ilişkili).

4) İmmün trombositopenik purpura dönemleri: İTP trombositopeninin süresine göre akut, yineleyen ve kronik olarak sınıflandırılırdı. Yeni kılavuzlarda bu tanımlamalar şöyle gruplanmaktadır:

a. Yeni tanı konmuş İTP: Akut İTP geriye dönük bir tanımlama olup, hastanın başvurusundan önceki dönemi bilinemeyeceğinden akut yerine 'yeni tanı konmuş İTP' kavramı kabul edilmiştir. Tanıdan itibaren ilk üç ayı kapsamaması uygun görülmüştür.

b. Persistan (ısrarcı) İTP: Tanıdan itibaren 3-12 aylarda olup hala remisyona girmeyen, veya tedavi kesildiğinde remisyonda kalamayan olguları kapsar. Bu dönemde hala kendiliğinden remisyona girme olasılığı vardır.

c. Kronik İTP: On iki ay veya daha fazla süren İTP olguları bu grupta tanımlanır. Eski kılavuzda altı aydan uzun süren trombositopenide kronikleşmeden bahsedilirdi, ancak 6-12 ay arasında eskiden kronik diye belirtilen grubun önemli bir bölümünün bir yıl civarında normal değerlere ulaştığının görülmesi üzerine bu süre bir yıla uzatılmıştır. Ayrıca kronik İTP de beş yılda %30, 10 yılda ise %44 kendiliğinden düzelme olasılığı vardır (7).

5) İmmün trombositopenik purpura şiddeti: Son kılavuzlar sadece klinik olarak anlamlı kanama bulguları olan olgulara ağır İTP denilmesini önermektedir. Kanama bulgularını değerlendiren ölçekler olmadığından, bu tanımlama hekimin kararına dayanmaktadır.

a. Tedaviye yanıtın tanımlanması: Yanıt için mutlaka klinik bulguların da düzelmesi gereklidir.

- b. Tam yanıt: Trombosit sayısı $>100\ 000/\text{mm}^3$ olmasıdır.
- c. Yanıt: Trombosit sayısı $30-100\ 000/\text{mm}^3$ olan ve başlangıç trombosit sayısının en az iki katına ulaşmış olgulardır.
- d. Yanıtsız: Trombosit sayısı $30\ 000/\text{mm}^3$ olması veya kanamanın önlenmesi için devamlı veya aralıklı olarak en az iki ay kortikosteroid kullanması gereken olgulardır.
- e. Refrakter İTP: Bu tanımlama için iki gereklilik vardır: Birincisi splenektomi uygulanmış olmalıdır. İkincisi splenektomi sonrası trombositopenik seyreden hastada kanama bulguları veya tedaviyi gerektirecek klinik koşullar olmalıdır.

3.1.1. Patofizyoloji

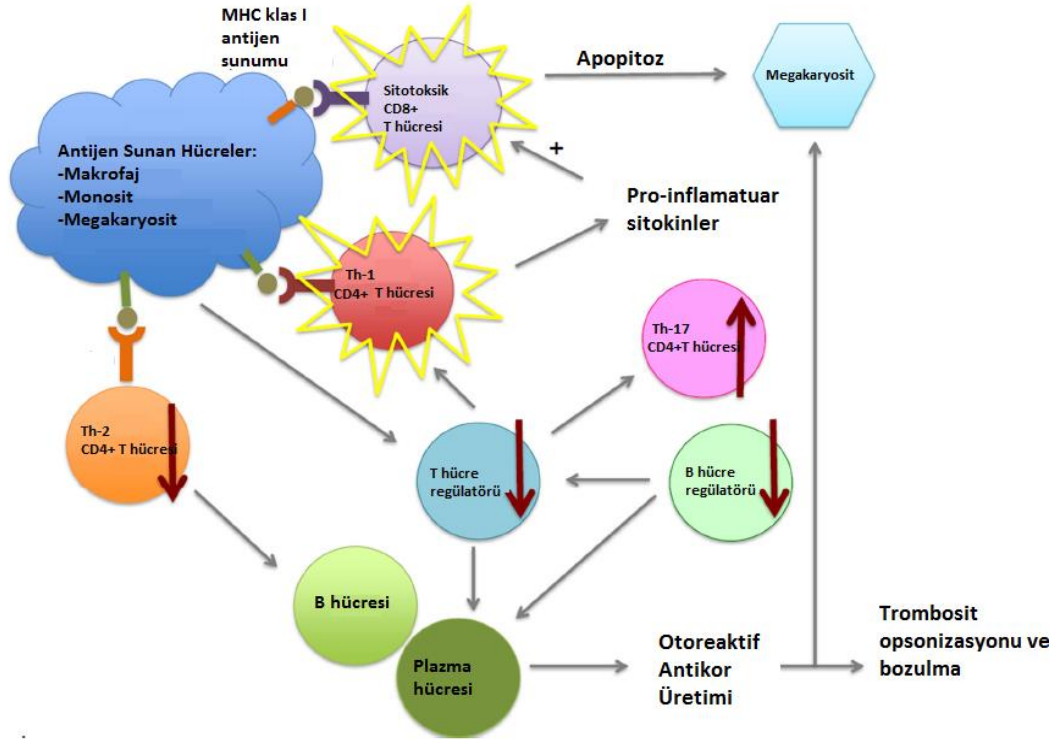
Trombosit glikoprotein komplekslerine (GPIIb/IIIa, GPIb/IX, GPIa/IIA, GPV ve GPIV) karşı oluşan ve genellikle IgG tipinde olan anormal bir otoantikor dolaşan trombosit membranlarına bağlanmaktadır. Olguların %75'inde otoantikorlar GPIIb/IIIa ve GPIb/IX'a karşı oluşmuştur. Bu otoantikorların viral veya bakteriyel enfeksiyonlara karşı immun cevap sırasında oluştuğu ve membran proteinleri ile çapraz reaksiyon verdiği düşünülmektedir (8,9)(Şekil-6).

3.1.2. Klinik Bulgular

Daha öncesinde sağlıklı olduğu bildirilen çocuklarda akut İTP ani başlayan peteşi, purpura ve trombositopeni ($<20-30\ 000/\text{mm}^3$) ile karşımıza çıkar. Genellikle aşı ve enfeksiyon sonrası ortaya çıkmasının yanında hiçbir neden olmadan birincil olarak da görülebilmektedir (8,9).

3.1.3. Tanı

Amerikan pediatri akademisinin 2011 klavuzunda İTP tanısında önerilen tetkikler Tablo-1'de sıralanmıştır. İkincil trombositopeniye neden olan ilaçlar Tablo-2'de sıralanmıştır (2,6).



Şekil-6: İTP'nin hüresel patogenezi.

İTP'nin patogenezinde birçok hücre yer almaktadır. B hücreleri ve plazma hücreleri karaciğer ve dalakta üretilerek megakaryositler ve trombositlere bağlanan otoantikorların yok edilmesini sağlar. Bu sistemdeki bozukluk İTP'ye yol açar. Aynı zamanda hüresel immun yanıt da etkilenmektedir. T ve B hücre regülatörleri de plazma hücrelerinin otoaktivasyonuna katkı sağlamaktadır.

Tablo-1: Amerikan Hematoloji Derneği kılavuzunda İTP tanısında önerilen tetkikler

Yapılması gerekli tetkikler	Hastanın öyküsü Aile öyküsü Fizik muayene Tam kan ve retikülosit sayımı Periferik yayma immünglobulin düzey ölçümü Kemik iliği aspirasyonu (seçilmiş olgularda) Kan grubu Direkt Coombs testi H.pylori, HIV, HCV
Hasta yönetiminde faydası olabilecek testler	Trombosit glikoproteinine karşı özgül antikorlar Antifosfolipid antikorlar Anti-tiroid antikorlar ve tiroid işlevleri Antinükleer antikorlar Parvovirüs ve CMV için PCR Trombopoetin, Retiküle trombositler Pa-IgG Trombosit yaşam çalışmaları Kanama zamanı Serum kompleman düzeyi
Yararı bilinmeyen ya da kanıtlanmamış tetkikler	

İTP: İdiopatik trombositopenik purpura, **HIV:** insan bağışıklık yetmezliği virüsü, **HCV:** Hepatit C virüsü, **CMV:** sitomegalovirüs, **PCR:** Polimeraz zincirleme tepkimesi, **Ig:** İmmünglobulin

Tablo-2: İlaça Bağlı Trombositopeni Nedenleri

Antiinflamatuvar İlaçlar	Antibiyotikler
Asetaminofen	Etambutol
Asetilsalisilik asit	İzoniazid
Diklofenak	Para-aminosalisilik Asit
İbuprofen	Rifampin
İndometazin	Streptomisin
Meklofenamat	Penisilinler
Mefanamik asit	Sefalosporinler
Naproksen	Sülfonamidler
Oksifenbutazon	Amfoterisin B
Fenilbutazon	Siprofloksasin
Piroksikam	Klaritromisin
Sulfasalazin	Flukonazol
Sulindak	Gentamisin
Tolmetin	İndinavir
Antikonvulzanlar	Kardiyak ve Antihipertansif İlaçlar
Amitriptilin	Asetazolamid
Karbamazepin	Amiodaron
Diazepam	Kaptopril
Desipiramin	Klorotiazid
Doksepin	Klortalidon
Haloperidol	Digoksin
Lityum	Furosemid
Fenitoin	Hidroklorotiyazid
Valproik asit	Alfa metildopa
Lidokain	Spironalakton
İnterferon alfa	Prokainamid
	Diğer İlaçlar
Simetidin	Novobiosin
Ranitidin	Vankomisin
Kinidin	Aktinomisin D
Kinin	Tamoksifen
Antazolin	İsotretinoin
Danazol	Minoksidil
Dietilstilbestrol	Morfin
Altın tuzları	Papaverin
Heparin	Tiklopidin

3.1.4. Tedavi

Mukoza kanaması olmayıp sadece peteşi ve/veya purpura mevcutsa hastalarda izlem ve aktivite kısıtlaması önerilir. Tedavi kararı trombosit sayısından ziyade hastanın kliniği birlikte değerlendirilerek verilir. Antikoagülan ve antitrombosit ilaç alımı yasaklanır (10).

3.1.4.a. Steroid Tedavisi

İntravenöz immunglobulinlere göre daha ucuz ve kullanışlı olmasına rağmen tedaviye başlamadan önce kemik iliği örnekleme yapıp löseminin dışlanması gerektiği unutulmamalıdır (11).

3 mekanizma ile etki eder(1):

1-Antikor ile kaplı trombositlerin dalakta fagositozunu önler, trombosit yaşamını uzatır.

2-Kapiller direnci artırır, vaskuler stabiliteyi sağlar.

3-Trombosit antikorunu sentezini engeller.

Akut İTP tedavisinde çeşitli süre ve dozlarda steroid verilmektedir:

a) Mega doz metilprednizolon: 30 mg/kg/gün ilk 3 gün ve 20 mg/kg/gün sonraki 4 gün olarak tedavi verilir. Kronik İTP vakalarında bir hafta 30 mg/kg/gün ve daha sonra 20 mg/kg/gün bir hafta verilmesi şeklinde önerilmektedir (11).

b) İkinci steroid verme seçeneği 2 mg/kg/gün metilprednizolon verilmesidir. Üç gün tam doz verilir. Azaltarak kesmeye gerek yoktur.

c) Deksametazon tedavisi de tercih edilebilmektedir.

Gastrik yan etkileri açısından mide koruyucu tedavi ve diyet önerisi verilmelidir (12).

3.1.4.b. İntravenöz İmmunglobulin (İVİG) Tedavisi

Etkisini 3 mekanizma ile göstermektedir (10):

1. Retiküloendotelyal Fc reseptör blokajı,
2. Otoantikor sentezinde azalma,
3. Trombositler ve megakaryositlerin trombosit antikorlarından korunması.

Uygulama doz şeması Tablo-3'te verilmiştir (1,6).

Tablo-3: Günlük İVİG uygulama doz şeması

0,8 g/kg/gün	1 gün
1 g/kg/gün	2 gün
400 mg/kg/gün	2 gün
500 mg/kg/gün	2 gün
0,4 g/kg/gün	5 gün

En önemli yan etki kusma ve baş ağrısıdır. Bu yan etkilerin önlenmesi için İVİG infüzyonu 18-24 saat gibi uzun sürede yapılmalı ve yeterli sıvı alması sağlanmalıdır. Yan etkiler daha çok erişkin dönemde belirtilmesine karşın Lorenzana ve ark. tarafından İVİG tedavisi sonrası multifokal serebral infarkt gelişen bir vaka bildirilmiştir (9).

3.1.4.c. Anti-D İmmunglobulin Tedavisi

Anti-D immunglobulin: Rh D pozitif eritrositlere sahip hastalarda retiküloendotelyal hücrelerin Fc reseptörlerinde (FcγIIIR) blokaj ve trombosit yaşam süresinin uzaması ile etki etmektedir. Tedavide yeri olmakla birlikte etkisinin 48 saatten sonra çıkmasından dolayı acil tedavide kullanılmamaktadır. Anti-D immunglobulin 50-75 µg/kg dozda 3-5 dakika süre içinde Rh pozitif hastalara verilmektedir. Trombosit sayısı ve hemoglobin düzeyi 1 hafta sonra kontrol edilmeli, hemolitik anemi açısından izlenmelidir (10).

3.1.4.d. Rituksimab Tedavisi

CD20'ye özgün bir monoklonal antikordur ve B hücrelerinin hızla azalmasını sağlar. CD20 pozitif B lenfositlerinin yüzeyine bağlanır ve kompleman sisteminin aktivasyonu ile hücre lizise uğrar ayrıca Fc reseptör bağlama yolu ile antikor bağımlı hücrel sitotoksositeye de aracılık eder. Bu etki 6-12 ay kadar sürer. 375 mg/m² dozunda, dört haftada bir uygulanır (14).

3.1.4.e. Splenektomi Tedavisi

Kronik İTP ile takip edilen hastalarda uygulanır. Bir yıldan uzun süreli trombositopenisi olan, diğer tedavilere yanıt vermeyen olgularda splenektomi %75-80 başarı sağlamaktadır. Splenektomi sonrası nadir de olsa sepsis gelişme riski olması nedeni ciddi kanamalar dışında önerilmemektedir. Tanıdan itibaren ilk 2 yılda splenektomi nadir uygulanmakla birlikte; şikâyetleri (purpura, burun kanaması vb.) olan ve trombosit sayıları 30 000 altında seyreden hastalarda 2 yıl içinde uygulanabilmektedir (10).

Splenektomi öncesi aksesuar dalak araştırılmalı ve kapsüllü bakteri enfeksiyonu riskine karşı splenektomi operasyonundan 3-4 hafta önce meningokok, pnömokok ve h.influenza (kapsüllü bakteriler) aşılması

yapılmalıdır. İzlemede aşı beş yılda bir tekrarlanmalıdır. İVİG uygulamasına iyi yanıt alınan hastalarda splenektomi ile normale dönme oranının daha yüksek olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (10).

3.1.4.f. Rekombinant Faktör VIIa Tedavisi

Rekombinant faktör VIIa (rFVIIa) etkisini FVIIa/doku faktörü kompleksinin oluşması ile faktör IX ve X'un hızla artmasını sağlayıp yüksek trombin oluşması ile göstermektedir (15). Yalnızca ciddi aktif kanaması olan hastalarda kullanılmaktadır. Ülkemizde bu endikasyonda sosyal güvenlik kurumu onayı yoktur.

3.1.4.g. Trombopoetik Ajan Tedavisi

Trombopoetik ajanlarla tedavi erişkin hastalarda %60-70 başarı sağlamaktadır. Çocuk hastalarda da deneyim gün geçtikçe artmaktadır (Tablo 4). Bussel ve ark. Tarafından 2011 yılında kronik İTP ile izlenen 22 hasta ile yapılan bir çalışmada romiplostim tedavisi 17 hastaya subkutan olarak haftada bir 1-10 mikrogram/kg 12 hafta uygulanmış ve 15 hastada tedavi yanıtı alınmış olarak belirtilmiştir (1). Elalfy ve ark. tarafından 2011 yılında yapılan bir çalışmada 18 hastada 5 haftalık tedavide %91 yanıt elde edilmiştir. Romiplastim yan etkileri; baş ağrısı, myelodisplastik sendrom (MDS), uykusuzluk, parestezi, miyalji ve ekstremitte ağrısı olarak bildirilmiştir. (16). Eltrombopag kullanımı 2008 yılında erişkin hastalar için Dünya Sağlık Örgütü onayı almış olup; 2011 yılında da 6 yaş üstü tedaviye dirençli İTP ile izlenen çocuklarda onay almıştır ancak birinci basamak tedavi için önerilmemektedir (17). Eltrombopag yan etkileri; miyalji, parestezi ve hepatotoksisitedir. Karaciğer fonksiyon testleri yakın takip edilmelidir.

3.1.4.h. Trombosit Süspansiyonu Tedavisi

Yaşamı tehdit eden aktif ciddi kanaması olan hastalarda kullanılmaktadır (10). Trombosit düzeyinde kısa süreli yükselme sağlar ve zaman kazandırmada önemlidir.

3.1.4.i. Diğer Tedaviler

Azatioprin; 40 yıldan daha uzun süre İTP ile izlenen hastalarda danazol ile kombine verilir. Siklofosfamid; intravenöz formunun oral forma göre daha etkin olduğu görülmüştür. Vinka alkaloidleri (vinkristin, vinblastin);

etkisi kısa sürelidir. Siklosporin A; rölatif olarak etkilidir ancak kür sağlamaz. Mikofenolat mofetil de kullanılabilir (1).

Tablo-4: Trombopoetin Analogları Karşılaştırması

	Romiplastim	Eltrombopag
Form	Enjeksiyonluk Toz	Tablet
Uygulama	Subkutan	Oral
Saklama	Buzdolabı	Oda Sıcaklığı
Metabolizma	Bilinmiyor	Substrat:CYP1A2*, CYP2C8 İnhibitör:CYP1A2, CYP2C8
Yan Etkiler	Baş ağrısı Enjeksiyon yerinde reaksiyon MDS	Parestezi Miyalji Hepatotoksisite

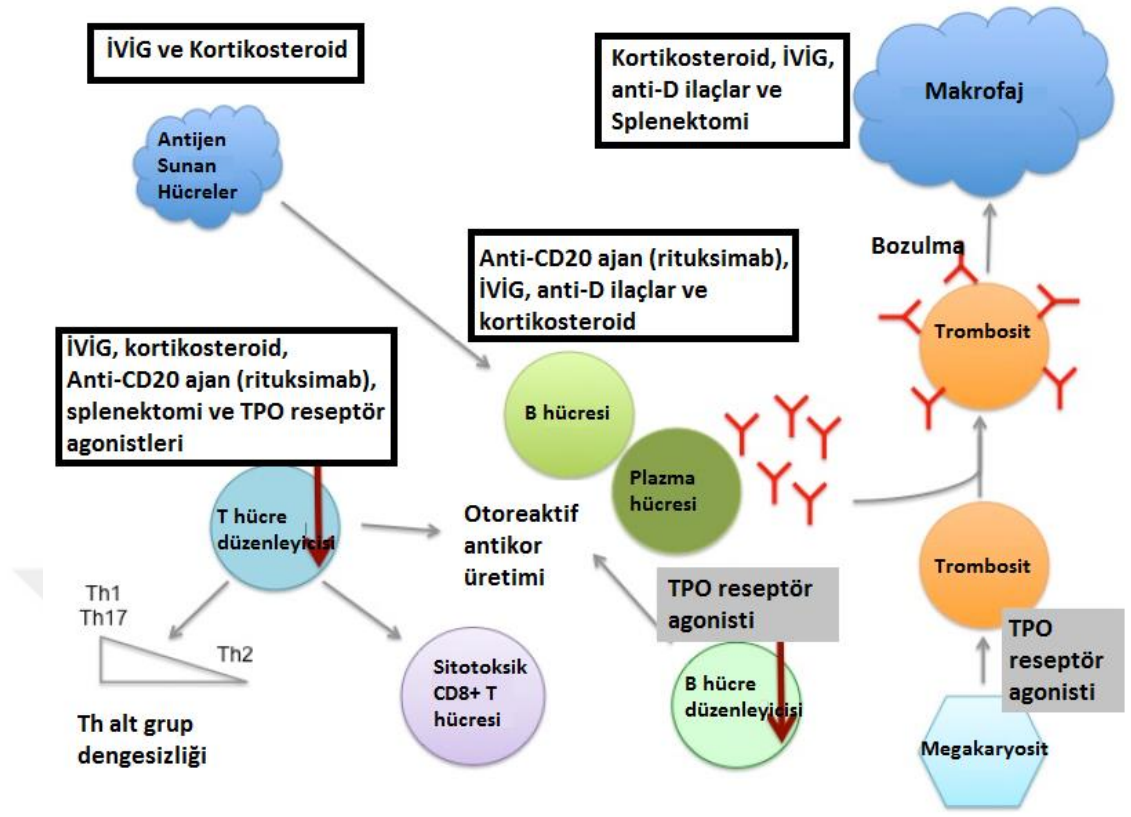
CYP: sitokrom P450

3.1.5. İTP Tedavi Yanıtı

İTP hastalarında tedavi yanıtı değerlendirilmesi Tablo-5'te verilmiştir (6).

Tablo-5: Tedavi Yanıtı Değerlendirme Şeması

Tam Yanıt	Trombosit Sayısı $>100\ 000/\text{mm}^3$
Yanıt	Trombosit Sayısı $30\text{-}100\ 000/\text{mm}^3$ ve başlangıç trombosit sayısının 2 katına ulaşmış olgular
Yanıtızsız	Trombosit Sayısı $<30\ 000/\text{mm}^3$ ve başlangıç trombosit sayısının 2 katına ulaşamamış olgular
İlaç Bağımlı	Trombosit Sayısı $>30\ 000/\text{mm}^3$ olması ve kanamanın önlenmesi için devamlı veya aralıklı 2 ay steroid kullanması gereken olgular
Refrakter	Splenektomi yapılan olgularda trombositopenik kanamanın devam etmesi



Şekil-7: İTP'de kullanılan ilaçların etki mekanizması

3.2.Yenidoğan trombositopenisi

Yenidoğan dönemi doğumdan sonraki ilk 28 günü kapsamakta olup bebeğin uterus dışındaki yaşama uyum sağlamaya çalıştığı oldukça önemli bir dönemdir (18). Ülkemizde 0-1 yaş arasındaki ölümlerin yaklaşık yarısının yenidoğan döneminde olması nedeniyle bu dönemde iyi bir değerlendirme çok önemlidir. Bu hastalarda konjenital, enfeksiyöz, solunumsal, anatomik ve hematolojik nedenlere bağlı mortalite ve morbidite sık görülmektedir (18).

Yenidoğanlarda en sık görülen hematolojik bozukluklardan biri trombositopenidir (19,20). Çalışmalarda yenidoğanlarda trombositopeni prevalansı %1-3 oranında olarak bildirilmektedir (1). Bu oran yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda %20-30'a kadar artmaktadır (1,21).

Yenidoğan trombositopenisine birçok hastalık neden olabilmektedir. Erken başlangıçlı (yaşamın ilk 72 saatinde) ve geç başlangıçlı (72 saatten daha sonra ortaya çıkan) olarak sınıflandırılmaktadır. Yenidoğanlarda

trombositopeni nedenleri erişkindeki nedenlere benzerdir; trombosit tüketiminin artması, trombosit üretiminin azalması, hipersplenizm veya kombinasyonu olarak görülür (19).

Yenidoğan trombositopenisi başta intrakraniyal kanama olmak üzere akciğer, böbrek ve gastrointestinal kanamaya neden olabilir. Hasta yenidoğanlarda trombositopeni; sepsis, yaygın damar içi pıhtılaşma (DİC), solunumsal distres sendromu (RDS) ve maternal ilişkili olarak gestasyonel diyabet, gestasyonel hipertansiyon ve intrauterin büyüme gelişme geriliği (IUGR) ile ilişkili olarak da görülebilmektedir (1).

Trombosit sayısı fetal hayat boyunca progresif olarak artar ve birinci trimesterin sonunda $150\ 000/\text{mm}^3$ civarına ulaşır. Yirmi iki hafta ve üzeri sağlıklı yenidoğanlarda trombosit sayısı erişkinlerle aynı düzeydedir (19). Birçok çalışmaya göre trombosit düzeyi normal olan annelerden doğan term yenidoğanların %98'inde fazlasında trombosit sayısı normal düzeydedir (20-22). Yaşama bağdaşan herhangi bir gestasyonel haftada doğan tüm yenidoğanlarda trombosit sayısının $150\ 000/\text{mm}^3$ 'ten düşük olması trombositopeni olarak kabul edilir (23).

Gebelik süresince yakın izlem ve ciddiyete göre tedavi ihtiyacı gerekebilmektedir (23). Yenidoğan trombositopenisinin altta yatan nedeni trombositopeninin başlama zamanına göre ilişkilendirilir (21). Yaşamın ilk 3 gününden sonra başlayan trombositopenilerin %80'inden fazlasında altta yatan sebep sepsis veya nekrotizan enterokolittir (NEK). Bu klinik durumlarda trombositopeni genellikle 1-3 gün içerisinde hızla gelişir ve çoğunlukla ciddi trombositopeni mevcut olup iyileşme birkaç haftayı bulabilmektedir (21) (Tablo 6).

Erken başlangıçlı trombositopeni en çok gestasyonel hipertansiyon veya gestasyonel diyabeti olan annelerin bebeklerinde veya intrauterin gelişme geriliği (İUGR) olan yenidoğanlarda kronik fetal hipoksiye bağlı olarak gelişmektedir. Genellikle hafif ya da orta düzeyde olup birçok hastada yaklaşık 10 gün içerisinde kendisini sınırlar (19). Bu hastalarda trombositopeninin esas nedeni azalmış megakaryopoezdir. Trombosit düzeyi $<50\ 000/\text{mm}^3$ veya yenidoğan hasta görünümü ise plasental yetmezliğe

İkincil olması çok beklenmez. Bu durumda sepsis, yenidoğanın alloimmun trombositopenisi gibi başka tanılar araştırılmalıdır (19). Yenidoğanın alloimmun trombositopenisi olguların %5'inden daha azında görülse de erken trombositopeninin önemli nedenlerinden biridir. Yenidoğanın alloimmun trombositopenisi ekarte edildiğinde ve kronik fetal hipoksi düşünülmediğinde trombositopeni nedeni prenatal viral enfeksiyonlar, perinatal bakteriyel, perinatal asfiksi veya anöploidi (trizomi 13,18,21 veya triploidi) olabilir (21).

3.2.a. Neonatal Alloimmun Trombositopeni

Neonatal alloimmun trombositopeni (NATP) yenidoğan döneminde en sık görülen ciddi trombositopeni nedenidir. Bin doğumda bir sıklıkla görülür. Sağlıklı görünen bir yenidoğanda annede trombositopeni mevcut değilse öncelikle neonatal alloimmun trombositopeni düşünülür. İlk doğumda risk daha fazla olup antenatal tedaviler ile hastalığın ağırlığı azaltılabilir (1,21). İlk vaka yaklaşık 60 yıl önce tanımlanmıştır (24).

Neonatal dönemde trombositopeni ve buna bağlı gelişebilecek intrakraniyal kanama hastanın tüm yaşamını olumsuz etkileyeceğinden önemlidir (18). Dreyfus ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada trombosit sayısı $<25\ 000/\text{mm}^3$ olan hastalarda intrakraniyal hemoraji riski yüksek bulunmuştur (24,25).

Neonatal alloimmun trombositopeninin en sık nedeni trombositlere özgü alloantijenlerin fetomaternal uygunsuzluğudur. Yapılan çalışmalarda seroloji olarak kanıtlanan neonatal alloimmun trombositopeni hastalarında en sık HPA-1 (%78) ve ikinci sıklıkta ise HPA-5 (%19) alloantijenlerinde fetomaternal uygunsuzluk saptanmıştır (1,21,24).

HPA-1 nedenli gelişen neonatal alloimmun trombositopenide annenin HPA-1 negatif, bebeğin ise pozitif olduğu saptanmıştır. Annede bebeğin trombositlerine karşı oluşan antikorların transplasental geçişi HPA-1 pozitif olan bebeğin trombosit yıkımına ve trombositopeniye yol açmaktadır (1,22).

Tablo-6: Fetal ve Neonatal Trombositopeni Sınıflaması

Fetal	Alloimmun Konjenital enfeksiyonlar (CMV, rubella, toksoplazma gibi) Anöploidi (trizomi 18, 13, 21) Otoimmun (İTP, SLE gibi) Ciddi Rh uyuşmazlığı Kalıtsal (Wiskott-Aldrich sendromu)
Erken Başlangıçlı Neonatal (≤72 saat)	Kronik fetal hipoksi (PİH, İUGR, DM) Perinatal asfiksi Perinatal enfeksiyonlar Dissemine intravasküler koagülasyon (DİC) Alloimmun Otoimmun (İTP, SLE gibi) Konjenital enfeksiyonlar (CMV, rubella, toksoplazma gibi) Tromboz Kemik iliği yetmezliği (konjenital lösemi gibi) Kasabach-Merritt sendromu Metabolik hastalıklar (Propiyonik asidemi, metilmalonik asidemi gibi) Kalıtsal (TAR, CAMT gibi)
Geç Başlangıçlı Neonatal (>72 saat)	Geç başlangıçlı sepsis Nekrotizan enterokolit Konjenital enfeksiyonlar (CMV, rubella, toksoplazma gibi) Otoimmun Kasabach-Merritt sendromu Metabolik hastalıklar (Propiyonik asidemi, metil malonik asidemi gibi) Kalıtsal (TAR, CAMT gibi)

Rh: Rhesus faktörü, **PİH:** Pelvik inflamatuvar hastalık, **İUGR:** İntrauterin gelişme geriliği, **DM:** Diyabetes mellitus, **CMV:** Sitomegalovirus, **TAR:** Radius yokluğu ile seyreden trombositopeni, **CAMT:** Konjenital amegakaryositik trombositopeni

Klinik olarak trombositopeni, peteşi ve purpura dışında sağlıklı görünen bebeklerdir. Ateş, hepatosplenomegali ya da ek anomali eşlik etmez. Annede trombositopeni, geçirilmiş İTP ve ya sistemik lupus eritematozis öyküsü yoktur. Önceki gebelikte bebekte benzer durumun olması neonatal alloimmun trombositopeni tanısını kuvvetlendirir (22).

Tedavi verilmeyen olgularda 3-4 güne kadar trombositlerde düşme devam ederken tipik olarak ilk 2-4 haftada kendiliğinden düzelme görülür. Bu dönemde gelişebilecek en sık komplikasyon kanamadır; en önemli olanı da intrakraniyal kanama riskidir. Bu risk nedeni hastalara tedavi verilebilmektedir (22).

Tedavide; trombosit süspansiyon 10-20 ml/kg olarak etkilenen yenidoğanın kan grubundan randomize olarak hazırlanarak verilmesidir. Trombosit sayısı 30-50 000/mm³ olan hastalarda intravenöz immunglobulin 1 gram/kg/gün olarak 1-3 gün verilmektedir. İVİG tedavisi süresince metilprednizolon 8 saatte bir olacak şekilde 1 mg intravenöz yolla verilebilir. Steroid verilmesinde azaltma şeması uygulanmasına gerek yoktur (1,19,20,22).

Takipte transfontanel ultrasonografik görüntüleme yapılmalı, patolojik görünüm mevcutsa kraniyal bilgisayarlı tomografi (BT) veya kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapılmalıdır. Eğer ultrasonografik görüntülemede intrakraniyal kanama saptanırsa; trombosit sayısı 100 000/mm³ üzerinde tutulmalıdır (1).

Tedavi verilen veya verilmeyen olgularda trombosit sayısı normal düzeye dönene kadar hasta takip edilmelidir (21).

3.2.b. Neonatal Otoimmün Trombositopeni

Neonatal otoimmün trombositopeni anneden geçen otoantikörler nedeni oluşmaktadır. Annede olan İTP, SLE, hipotiroidizm ve lenfoproliferatif hastalıklar nedeni görülebilmektedir (22).

Annesi otoimmün trombositopeni ile takipli olan bebeklerin doğumunda komplikasyon görülmemektedir (21).

Doğumdan sonra trombositopeni saptanan bebeklerde neonatal alloimmün trombositopeni ile otoimmün trombositopeni ayırımında annenin trombosit sayısı önemlidir. Annede gebelik süresince görülen gestasyonel trombositopeninin, maternal İTP tanısında önemi yoktur. Gestasyonel trombositopeni %5-10 gebede görülmesine karşın maternal trombositopeni nadir görülmektedir. Gestasyonel trombositopeni neonatal trombositopeni ile

ilişkili değildir. Gestasyonel trombositopeni saptanan çoğu gebede trombosit sayısı doğum sonrası normal düzeye dönmektedir (1,21).

Alloimmun trombositopenili anneden doğan yenidoğanlarda trombositopeni çoğunlukla neonatal alloimmun trombositopenili hastalara göre daha hafif seyreder ve sadece %10-15 hastada trombosit sayısı 50 000/mm³ altındadır. Daha az sıklıkla kanama ve intrakraniyal komplikasyon görülmektedir. Genellikle normal trombosit sayısı ile doğum olup ilerleyen 1-3 günde trombosit düşüklüğü gelişmektedir (1,21).

Patofizyolojide, maternal antikorların plasenta aracılığıyla fetusa geçişi ile oluşmaktadır. Alloimmun trombositopeniden farklı olarak antikorların hedefi olan antikorlar hem anne hem bebeğin trombositlerinde bulunmaktadır. En sık görülen hedef antijenler GPIIb/IIIa veya GPIb/IX kompleksleridir. Hangi kompleksin etkileneceğini maternal ve fetal trombositlerdeki glikolizasyon belirler (1).

Gebede daha önce etkilenmiş infant öyküsü, İTP öyküsü, gebelikte trombosit sayısının 100 000/mm³ altında saptanması, annede sistemik lupus eritematozis, hipotiroidi, pre-eklampsi, HELLP sendromu (hemolitik anemi, yüksek karaciğer enzimleri ve trombositopeni) olması ve gebelikte ilaç kullanımı neonatal otoimmun trombositopenisi ön görüşünde önemlidir (1).

Hastalarda günlük tam kan sayımı takibi önemlidir. Ciddi trombositopenik olgularda transfontanel ultrason ile intrakraniyal kanama değerlendirme yapılmalıdır (22).

Neonatal alloimmun trombositopeninin aksine gebelikte tedavi verilmesinin yenidoğan trombositopeni gelişimine etkisi görülmemiştir (1,22).

Neonatal alloimmun trombositopeni ve neonatal otoimmun trombositopeni farkları Tablo-7'de verilmiştir.

Trombosit sayısı 30 000/mm³ altında olan yada aktif kanaması olan hastalara tedavi verilmelidir. Tedavide; trombosit süspansiyon 10-20 ml/kg olarak etkilenen yenidoğanın kan grubundan randomize olarak hazırlanarak verilmesidir. Diğer bir tedavi yöntemi; intravenöz immunglobulin (İVİG) 1 gram/kg/gün olarak 1-3 gün verilmektedir. İntravenöz immunglobulin tedavisi süresince metilprednizolon 8 saatte bir olacak şekilde 1 mg intravenöz yolla

verilebilir. Steroid verilmesinde azaltma şeması uygulanmasına gerek yoktur (1,19,20,22).

Tablo-7: Neonatal alloimmün trombositopeni ve neonatal otoimmün trombositopeni farkları

	Alloimmün Trombositopeni	Otoimmün Trombositopeni
Antijen	HPA-1A veya HPA-5b	GP1Ib/IIIa ve GP1b/IX
Trombosit Sayısı	Doğumda sıklıkla 20 000/mm ³ altında	Doğumda sıklıkla 50 000/mm ³ üstünde
Annenin Öyküsü	Annede trombosit sayısı normal, ek hastalık öyküsü yok	Annede trombosit sayısı düşük, annede ITP, SLE, hipotiroidi öyküsü
İntrakraniyal Kanama Riski	%10-20	%1-2'den az
Tedavi	Trombosit süspansiyonu, İVİG, metilprednizolon	İVİG, metilprednizolon, Trombosit süspansiyonu (kanama varsa)
Trombosit normale dönme süresi	Genellikle 2-4 hafta	Genellikle 3-12 hafta

HPA: İnsan trombosit antijeni, GP: Glikoprotein, İVİG: İntravenöz immunglobulin

3.2.c. Konjenital Enfeksiyonlara İkincil Gelişen Trombositopeni

Hasta yenidoğanlarda ciddi trombositopeni genellikle ilk 72 saat içinde görülmektedir. Neden olan mikroorganizmalar toksoplazmozis, rubella, sitomegalovirus, herpes simpleks gibi perinatal enfeksiyon etkenleri (TORCH); grup B streptokoklar; Listeria monositogenez; Escherichia coli yada insan bağışıklık yetmezlik virüsüdür. TORCH enfeksiyonları arasında en sık ciddi trombositopeni yapan sitomegalovirüstür. Konjenital enfeksiyonu olan hastalarda sarılık, solukluk, hepatosplenomegali ve tam olarak peteşi-purpura özelliğinde olmayan "blueberry muffin" döküntüsü görülebilmektedir. Nadir de olsa ekstramedullar hematopoez nedeniyle cilt lezyonları görülür ve bunun konjenital lösemiden ayrımı önemlidir (1).

Erken neonatal sepsiste trombositopeni görülmesinin nedenleri; yaygın damar içi pıhtılaşma ile trombosit tüketimi; bakteri, virüs veya immün

komplekslerin trombositlere yapışması ve fagositik sistem ile trombositlerin temizlenmesi; trombopoezde bozulma (1,22).

Tedavide antibiyotik uygulanmakta; ağır trombositopeni mevcutsa trombosit süspansiyonu ve İVİG verilebilmektedir.

Geç başlangıçlı sepsis, nekrotizan enterokolit, tromboz veya karaciğer hastalıklarına bağlı olarak doğumu takiben 5-7 günde trombositopeni gelişebilmektedir. Aşırı prematüre infantlarda hipogamaglobulinemi nedeni oluşabilmektedir (1).

Ayrıca eritroblastozis fetalis gelişen veya kan değişimi yapılan hastalar; annesinde diyabet, gebeliğin indüklediği hipertansiyon gelişen hastalar ve intrauterin büyüme geriliği veya intrauterin hipoksi öyküsü olan hastalarda yenidoğan trombositopenisi görülebilmektedir (1,22).

3.3. Kalıtsal Trombositopeniler

Trombositopeniler kalıtsal hastalıklarla birlikte görüldüğünde genellikle karakteristik klinik özellikler mevcuttur: Aile öyküsü, uzun dönem trombositopeni varlığı, İTP için verilen tedavilere yanıtızlık. Bu hastaların periferik yaymalarında genellikle dev trombositler görülmektedir (1).

3.3.1. Bernard Soulier Sendromu

Orta derece trombositopeni, iri trombositler, uzamış kanama zamanı, karakteristik trombosit morfolojisi ile karakterize olan otozomal resesif geçiş gösteren bir hastalıktır. GPIb glikoprotein kompleksinde eksiksiklik yada GPIb-alfa alt grubunda nokta mutasyonu nedeniyle meydana gelir. Ristosetin ile aglütinasyon yoktur. ADP, epinefrin, trombin ve kollajen ile agregasyona yanıt vardır. Antifibrinolitik tedavi temel tedavi yöntemidir. Kanama ataklarında trombosit süspansiyonu veya aktive faktör VIIa kullanılabilir (1).

3.3.2. Wiskott Aldrich Sendromu

Mikrotrombositopeni, egzama, tekrarlayan enfeksiyonlar ile seyreden, T hücre fonksiyon bozukluğu mevcut olan ve X'e bağlı kalıtılan bir hastalıktır. On birinci kromozomun kısa kolunda kodlanan Wiskott-Aldrich sendrom proteininde (WASP) mutasyon ile ortaya çıkar (23).

Yaşamın ilk aylarında trombositopeni ile ortaya çıkar. Yenidoğan döneminde melena, ilerleyen dönemlerde purpura görülür. Tekrarlayan

piyojenik enfeksiyonlar, otitis media, pnömoni ve cilt enfeksiyonları görülmektedir (1).

Trombosit sayısı genellikle 10-100 000/mm³ arasındadır. Ortalama trombosit volümü (MPV) düşüktür. ADP, epinefrin, kollajen ile agregasyon yoktur. Kan kaybına bağlı anemi, enfeksiyonlara bağlı lökositoz görülebilmektedir. Megakaryosit sayısı normal veya artmış olarak bulunur. İzohemaglutin yokluğu ve İgM düzeyinde azalma mevcutken; İgA ve İgG düzeyleri normal veya yükselmiş olarak bulunur (1,23).

Kesin tedavi allojenik kemik iliği transplantasyonudur. Enfeksiyonlar ve kanama ataklarında tedavi yönetimi önemlidir (23).

3.3.3. MYH9 Bozuklukları

Nötrofil ve trombositlerde bulunan MYH9 geni kodlayan kas dışı myozin ağır zincirinde mutasyon ile karakterizedir. May-Hegglin anomali, Sebastian, Fechtner, Epstein ve Alport sendromu MYH9 ilişkili hastalıklar olarak bilinmektedir. Trombositopeni ile ilişkili olan bu hastalıklarda görülen ek anomaliler Tablo-8'de belirtilmiştir (1). Tedavi yaklaşımı hastalığa göre değişmektedir (1).

Tablo-8: MYH9 ilişkili hastalıklar

Hastalık	Trombositopeni	Lökosit Bozukluğu	Nefrit	Sensörionöral işitme kaybı	Katarakt
May Hegglin anomali	+	+	-	-	-
Sebastian sendromu	+	+	-	-	-
Epstein sendromu	+	-	+	+	-
Fechtner sendromu	+	+	+	+	+
Alport sendromu	-	-	+	+	+

3.4. Dev Hemanjiom

Dev hemanjiom trombositopeni ve lokalize intravasküler koagülasyon ile karakterizedir. Trombositopeni ve dev hemanjiom birlikteliği Kasabach-Merrit Sendromunda görülebilmektedir. Cilt, karaciğer, dalak gibi organlarda hemanjioma görülebilmekle birlikte açıklanamayan trombositopenisi olan hastalarda bu organlar ileri görüntüleme yöntemleri ile taranmalıdır (1).

3.5. Trombositopeni Görülebilen Diğer Hastalıklar

Down sendromu, turner sendromu, trizomi 13 ve 18 ve triploidide; osteopetrozis, metastaz gibi kemik hastalıklarında; gaucher, nieman pick gibi hastalıklarda; lösemi ve hemofagositik lenfositozda trombositopeni görülebilmektedir (1,23).

Heparinin indüklediği trombositopeni (HİT) çeşitli hastalıkları nedenli heparin kullanılması gereken hastalarda gelişen, erişkin hastalarda çocuklara göre daha sık görülen ciddi bir trombositopeni nedenidir. Heparinin indüklediği trombositopeni, heparin ve platelet faktör 4 kompleksinin antikor formasyonu oluşturmasıyla meydana gelir. İlk heparin dozu sonrası 5-10 gün içinde gelişir ve trombosit sayısı sıklıkla $150\ 000/\text{mm}^3$ 'ün altındadır. Pediatrik yoğun bakım ünitesinde yatan ve sıklıkla kardiyak cerrahi geçiren hastalarda görülür.

Hemolitik üremik sendrom; trombositopeni, hemolitik anemi ve renal fonksiyon bozukluğu ile karşımıza gelmektedir. Yüzde 90 hastada shiga toksin salgılayan Escherichia coli enfeksiyonu ile ilişkilidir (genellikle O157:H7)(1,2). Tedavide destekleyici tedavi ve diyaliz uygulanır.

Psödotrombositopeni, in vitro trombosit kümelenmesinin neden olduğu hatalı düşük trombosit sayımıyla sonuçlanan bir laboratuvar bulgusudur (5). En sık etilendiamin tetraasetik asite bağlı görülmektedir (26). Psödotrombositopeni görülme sıklığının %0,1 olduğu tahmin edilmektedir. Daha nadir olmakla birlikte sodyum sitrat, heparin gibi diğer antikoagülanlarla da ilişkili psödotrombositopeni görülebilmektedir (27-28).

Fizyopatolojisi tam anlamıyla bilinmemekle beraber; EDTA'nın, kalsiyum iyonlarını bağlarken trombosit membranında bulunan glikoprotein IIb-IIIa molekülüyle etkileşerek, glikoprotein IIb epitopunu açığa çıkardığı ve

bu epitopa karşı otoantikora sahip kişilerde, trombositlerin kümelenmesine neden olduğu düşünölmektedir. Bu yüzden; trombosit kümeleri de büyüklüklerinden dolayı otomatik kan sayım cihazlarında trombosit olarak sayılamadıklarından, olduğundan daha düşük değerler raporlanmaktadır (5,26,29).

Trombositopeni kliniği olmayan ve periferik yaymasında trombosit kümeleri görölen hastalarda sitratlı ve/veya heparinli kan örnekleri çalışılmalı ve psödotrombositopeni mutlaka dışlanmalıdır (5).



GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda Ocak 2010-Aralık 2015 tarih aralığında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Hastanesi'ne başvuran D69.3, D69.4, D69.5, D69.6 İCD kodlarından en az biri verilmiş olan 1500 hasta değerlendirildi. Değerlendirilen bu hastaların 826'sında trombositopeni saptanırken, 674 hastada trombositopeni olmaması nedeni çalışmaya alınmadı (hatalı tanı kodu). Trombositopeni saptanan 826 hastadan; 73 hastanın dosyasına ulaşılamamasından, 232 hasta aktif kemoterapi tedavi almakta olduğundan ve 81 hasta malign olmayan kronik hematolojik hastalık nedeni takipli olduğu için çalışmadan çıkarıldı. Toplam 440 hasta ile trombositopeni formu dolduruldu (Ek-5).

Değerlendirmede;

1. Başvuru yakınmaları (mukozal kanama, peteşi, ekimoz vb.)
2. Trombositopeninin ortaya çıktığı yaş, başvurduğu mevsim, cinsiyet
3. Bilinen sistemik hastalık, aşılama, ilaç kullanımı
4. Son dönemde geçirilmiş enfeksiyon
5. Aile öyküsü, yenidoğan ise annede koryoamnionit, annede İTP, ilaç kullanım öyküsü
6. Eşlik eden diğer hematolojik bulgular, organomegali veya lenfadenopati varlığı
7. Tanı için yapılan tetkikler;
 - a. Hemogram-periferik yayma, biyokimya, tam idrar tetkiki
 - b. Viral belirteçler (TORCH-HİV-EBV serolojisi)
 - c. Gerekirse romatolojik tetkikler (anti-nükleer antikor, anti n deoksiribonükleik asit, kompleman 3, kompleman 4, antikardiyolipin immunglobulin M ve G)
 - d. Kemik iliği örnekleme, biyopsi
 - e. Enfeksiyon belirteçleri (C-reaktif protein, Prokalsitonin, Sedimentasyon)

8. Tedavi yöntemleri (Steroid, antibiyotik, ilaç doz azaltımı, Immunglobulin, splenektomi, tedavisiz izlem)

9. İzlemede iyileşme, kronikleşme, tekrarlama oranı ele alındı.

Çalışmamızda istatistiksel analizler IBM SPSS v.23 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Frekans analizleri, İkili gruplu kategorik değişkenler için Pearson Ki-Kare ve Fishers Exact testleri, Çok gruplu kategorik değişkenler ikili bir değişken açısından artan veya azalan bir trend (eğilim) izleyip izlemediğini araştırmak için Mantel-Haensel doğrusal ilişki testi (Ki-Kare Trend testi) kullanılmıştır.

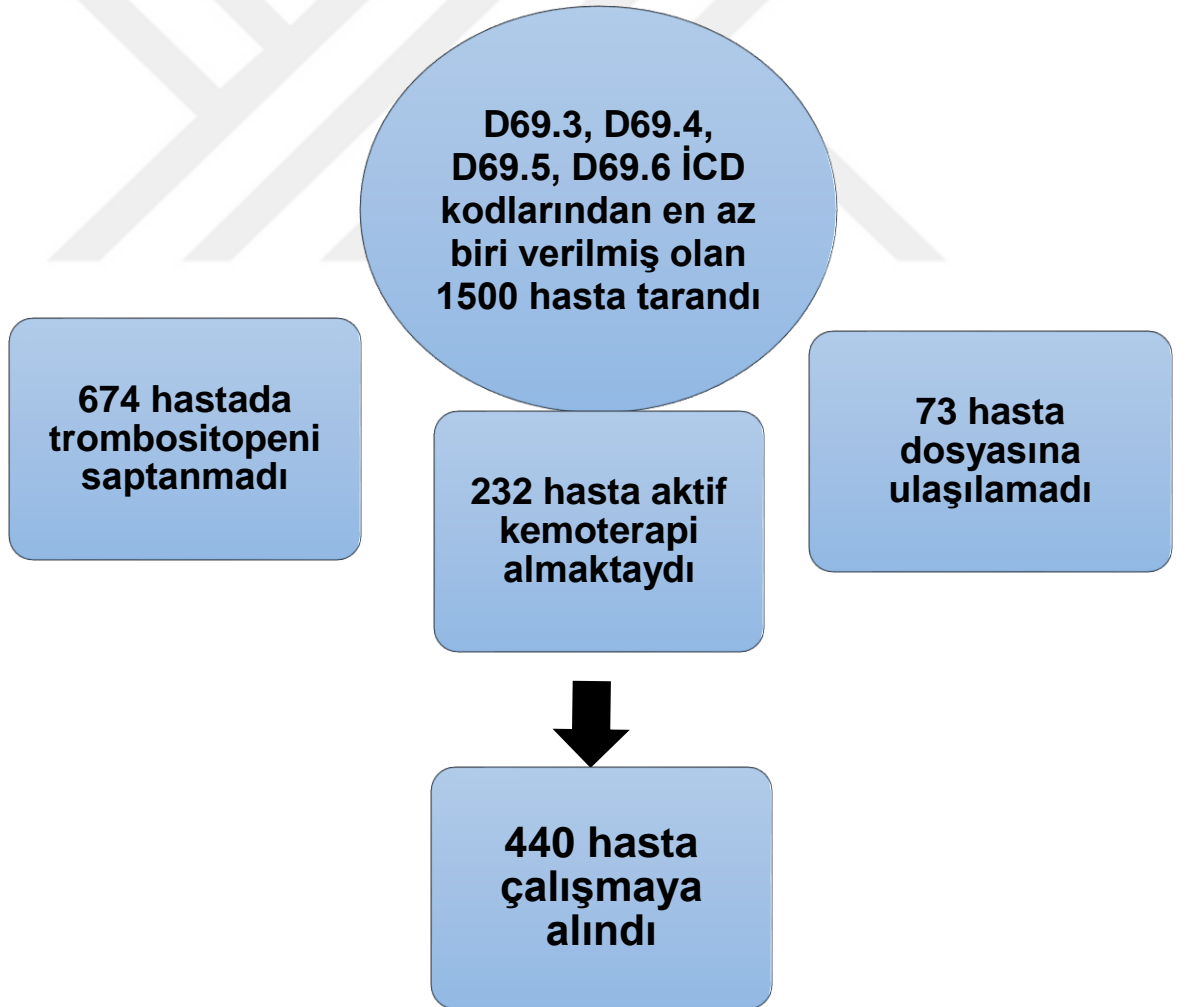
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Karar No: 2016-3/10

Karar tarihi: 16 Şubat 2016

BULGULAR

Çalışmamızda Ocak 2010-Aralık 2015 tarih aralığında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvuran D69.3, D69.4, D69.5, D69.6 İCD kodlarından en az biri verilmiş olan 1500 hastanın dosyası tarandı. Bu hastalardan 826'sında trombositopeni saptanırken, 674 hastada trombositopeni olmaması nedeniyle çalışmaya alınmadı. Trombositopeni saptanan 826 hastadan; 73 hastanın dosyasına ulaşılamamasından dolayı, 232 hasta aktif kemoterapi tedavi almakta olduğundan ve 81 hasta malign olmayan kronik hematolojik hastalık nedeniyle takipli olduğu için çalışmadan çıkarıldı (Şekil-8).



Şekil-8: Çalışmaya alınan hastaların değerlendirilmesi



Şekil-9: Trombositopeni saptanıp çalışmaya alınan hastaların dağılımı

*Nöroblastom, lenfoma, akut lenfoblastik lösemi, akut myeloblastik lösemi, juvenil monomyelositer lösemi, kronik myelositer lösemi

**Wiskott aldrich hastalığı, bernard solier hastalığı, scwachman diamond hastalığı, hiper İgM sendromu, noonan hastalığı, , hemanjiom, costmann hastalığı, ağır kombine immun yetmezlik, leishmaniazis, hemolitik üremik sendrom, sistemik lupus eritromatozis, tüberküloz hastalığına ikincil hemafagositik lenfohistiyositoz, siroz, kobalamin C defekti, erken neonatal sepsis, alloimmun trombositopeni, SLE'li anne bebeği ve İTP'li anne bebeği

Toplam 440 hasta ile trombositopeni formu dolduruldu. Trombositopeni saptanıp çalışmaya alınan tüm hastaların tanılara göre dağılımı Tablo-9'da verilmiştir.

Çalışmaya alınan 440 hastanın %59'u (n:259) erkek, %41'i (n:181) kız cinsiyete sahipti ve tüm hastaların ortalama yaşı $6,6 \pm 2,1$ yıl (1 gün-18 yaş) olarak hesaplandı. Hastaların yaş dağılımı Tablo-10'da verilmiştir.

Tablo-9: Trombositopeni saptanıp çalışmaya alınan tüm hastaların tanılara göre dağılımı

	Hastalık	n	%
İTP (n:267)*	Birincil İTP	97	22
	İkincil İTP	170	40
Malignite (n:118)	Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL)	90	20,4
	Akut Myeloblastik Lösemi (AML)	22	5
	Juvenil Monomyelositer Lösemi (JMML)	2	0,5
	Kronik Myelositer Lösemi (KML)	1	0,2
	Lenfoma	1	0,2
	Nöroblastom	2	0,5
	Yenidoğan (n:27)	Erken neonatal sepsis	10
İtpli anne bebeği		5	1,1
Alloimmun trombositopeni		2	0,5
Koryoamniyonit		2	0,5
Hepatit B aşı öyküsü		3	0,7
Lupuslu anne bebeği		1	0,2
Schwachman Diamond		1	0,2
Bernard Soulier hastalığı		1	0,2
Wiskott Aldrich sendromu		1	0,2
Karaciğerde hemanjiom		1	0,2
İmmun Yetmezlikler (n:3)		Hiper İgM Send+ Noonan Sendromu	1
	Kostman Hastalığı	1	0,2
	SCİD	1	0,2
Otoimmün Hastalıklar (n:22)	Kobalamin C Defekti	1	0,2
	SLE	2	0,4
	Siroz	1	0,2
	Psödotrombositopeni (EDTA Fenomeni)	5	1,1
	Bernard Soulier hastalığı	2	0,4
	Aplastik Anemi	11	0,25
Enfeksiyona İkincil (n:3)	Leishmaniazis	1	0,2
	Tüberküloza İkincil Hemofagositik Lenfositik Lenfositik (HLH)	1	0,2
	Hemolitik Üremik Sendrom	1	0,2

SCİD: Ağır kombine immün yetmezlik, **SLE:** sistemik lupus eritematozis, **EDTA:** etilendiamin tetraasetik asit

*3 hasta yenidoğan döneminde gösterildi, 3 hasta kronik hastalık ve ikincil İTP olması nedeniyle kronik hastalığı ile tabloya alındı.

Tablo-10: Tüm hastaların yaş dağılımı

	Vaka sayısı (n)	Yüzde (%)
0-28 gün	27	6,1
28 gün-2 yaş	103	23,4
2-10 yaş	201	45,7
10 yaş ve üzeri	109	24,8
Toplam	440	100,0

Trombositopeni saptanıp çalışmaya alınan tüm hastaların başvuru nedenleri Tablo-11'de verilmiştir.

Tablo-11: Tüm hastaların başvuru yakınması dağılımı

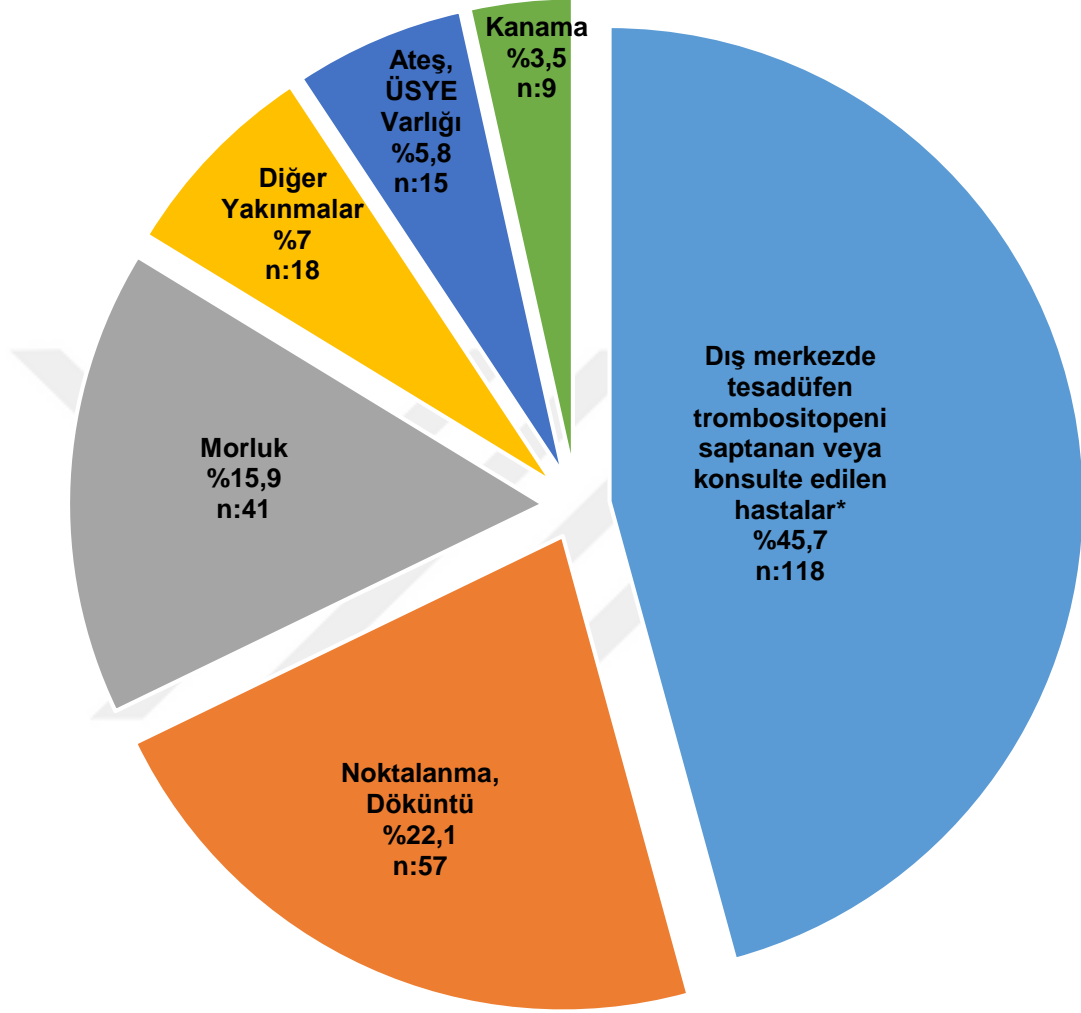
	Vaka Sayısı (n)	Yüzde (%)
Dış merkezde saptanan veya konsulte edilen hastalıklar	209	47,5
Diğer Yakınmalar**	72	16,4
Noktalanma, döküntü	64	14,5
Morluk	48	10,9
Üst solunum yolu enfeksiyonu, ateş	34	7,7
Kanama*	13	3,0
Toplam	440	100,0

*Kanama: diş eti, burun ve adet kanaması

**Diğer yakınmalar: halsizlik, huzursuzluk, kene ısırması, bacak ağrısı, adet düzensizliği

Çalışmamızda 273 hastada İTP saptandı (273/440). Birincil İTP hastalarından; 3 hasta yatış gerektirdiği ve kliniğimizde yer olmaması dolayısıyla sevk edildiği, 8 hasta takipten çıktığı için çalışmadan çıkarıldı. İkincil İTP hastalarından 4 hasta takipten çıktığı için çalışmadan çıkarıldı.

Geriye kalan 258 hastada İTP tanısı ile analiz tamamlandı (258/440). İTP hastalarının geliş şikâyetlerine göre dağılımı Şekil-10'da verilmiştir.



Şekil-10: İmmun Trombositopeni Hastalarında Geliş Yakınması Dağılımı

*Ateş, öksürük, halsizlik gibi herhangi bir yakınma ile dış merkeze başvurup tesadüfen trombositopeni saptanarak tarafımıza yönlendirilen hastalar veya başka klinikte yatarken tesadüfen trombositopeni saptanıp konsulte edilen hastalar,

**ÜSYE: Üst solunum yolu enfeksiyonu, kanama (uzamış adet kanaması, diş eti kanaması, burun kanaması), diğer yakınmalar (halsizlik, huzursuzluk, kene ısırması, bacak ağrısı, adet düzensizliği)

İTP hastalarında demografik özellikleri Tablo-12'de verilmiştir.

Tablo-12: İmmun Trombositopeni hastalarında demografik özellikler

	Özellik	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
İTP	Birincil İTP	89	34,5
	İkincil İTP	169	65,5
Cinsiyet	Kız	112	41,5
	Erkek	158	58,8
Yaş	28 gün-2 yaş	80	31,0
	2 yaş-10 yaş	119	46,1
	10 yaş üstü	59	22,9
Mevsim	Yaz	83	32,2
	Kış	65	25,2
	İlkbahar	65	25,2
	Sonbahar	45	17,4
	ÜSYE* bulgusu	127	49,2
	Aşı Öyküsü**	37	15,5
	İlaç Kullanımı	27	10,5

*ÜSYE: Üst solunum yolu enfeksiyonu

**Son 15 gün içinde aşı yapılan hastalar (3 hasta yenidoğan döneminde olduğu için İTP arasında değerlendirilmedi.)

Trombositopeni değerlendirilirken 50-100 000/mm³ arası hafif trombositopeni, 20 000-49 900/mm³ arası orta trombositopeni, 10 000-19 900/mm³ arası ağır trombositopeni ve 0-900 900/mm³ arası ciddi trombositopeni olarak değerlendirildi (30).

Hastalarda lökosit ve hemoglobin değerleri Lanzkowsky's Manual of pediatric hematology and oncology 6th edition Elsevier academic press, 2016 referans değerlerine göre belirlenmiştir (30).

Hastalarda ortalama trombosit hacmi değerlendirilirken 6,5-11 femtolitre (fl) arası normal olarak, 6,5 fl altı düşük, 11 fl üstü değerler yüksek olarak alındı. Trombositopeni sebebiyle cihazın değer veremediği hastalar da belirtildi. İTP hastasının tam kan sayımı dağılımı Tablo-13'te verilmiştir.

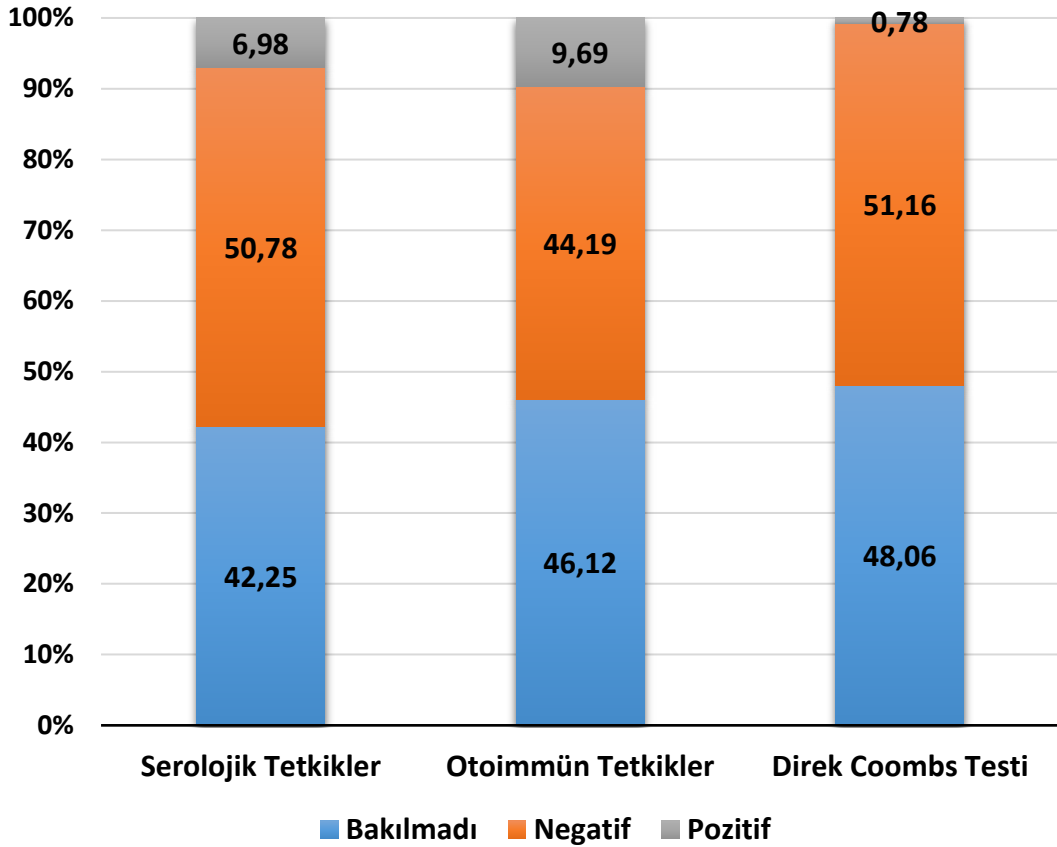
Tablo-13: İmmun Trombositopeni Hastalarında tam kan sayımı özellikleri

		Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
Lökosit Sayısı (WBC)	Normal	215	83,3
	Lökositoz	30	11,6
	Lökopeni		5,1
Hemoglobin (Hb)	Normal	236	91,5
	Anemi	22	8,5
Trombosit Sayısı (Plt)	Hafif trombositopeni	88	34,1
	Orta trombositopeni	60	23,3
	Ağır trombositopeni	40	15,5
	Ciddi trombositopeni	60	23,3
Ortalama Trombosit Volümü (MPV)	Cihaz tarafından okunamayan	140	54,3
	Normal	85	32,9
	Yüksek	32	12,4
	Düşük	1	0,4

İTP hastalarının %57,8'inde (149/258) öyküsü ve fizik muayenesine göre viral serolojik tetkikler çalışıldı. Yüzde 50,8 (131/258) hastada serolojik tetkikler negatif olarak saptandı. Yüzde 7 (18/258) hastada seroloji pozitifliği görüldü. Sitomegalovirus (CMV) İgM (n:7), Epstein Barr virüs (EBV) İgM

pozitifliği (n:7), parvovirus İgM (n:5), suçiçeği İgM (n:2), salmonella İgM (n:1) ve kızamık İgM (n:1) saptandı.

İTP hastalarının %53,9'unda (139/258) aile öyküsü, ek hastalık, özgeçmiş ve klinik seyir sorgulanarak otoimmün tetkikler çalışıldı. Hastaların %82 (114/139) hastada negatif, %18 (25/139) hastada pozitif olarak bulundu. Anti-nükleer antikor (ANA) (23/139), anti trombosit antikor (6/139), anti kardiyolipin İgM (5/139) ve anti çift zincir (ds) DNA (3/139) pozitifliği saptandı. Yüz otuz dört (134/258,%52) İTP hastasında direk coombs testi yapıldı. Bu hastalardan sadece 2'sinde (2/134,%1,5) direk coombs pozitif olarak bulundu. Bu hastalar Evans sendromu (İTP ve otoimmün hemolitik anemi birlikteliği) açısından takibe alındı. Hastaların otoimmün tetkikleri, serolojik tetkikler ve direk coombs tetkikine göre dağılımı Şekil-11'de verilmiştir.



Şekil-11: İTP hastalarında serolojik, otoimmün ve direk coombs tetkiklerin değerlendirilmesi

İTP hastalarında fizik muayene bulguları Tablo 14'te verilmiştir. En sık saptanan fizik muayene bulgusunu üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları (orofarenks, tonsil hiperemisi, postnasal akıntı, dış kulak yolu hiperemisi vb.) oluşturmaktadır.

Tablo-14: Fizik muayene bulgularına göre immün trombositopeni hastalarının dağılımı

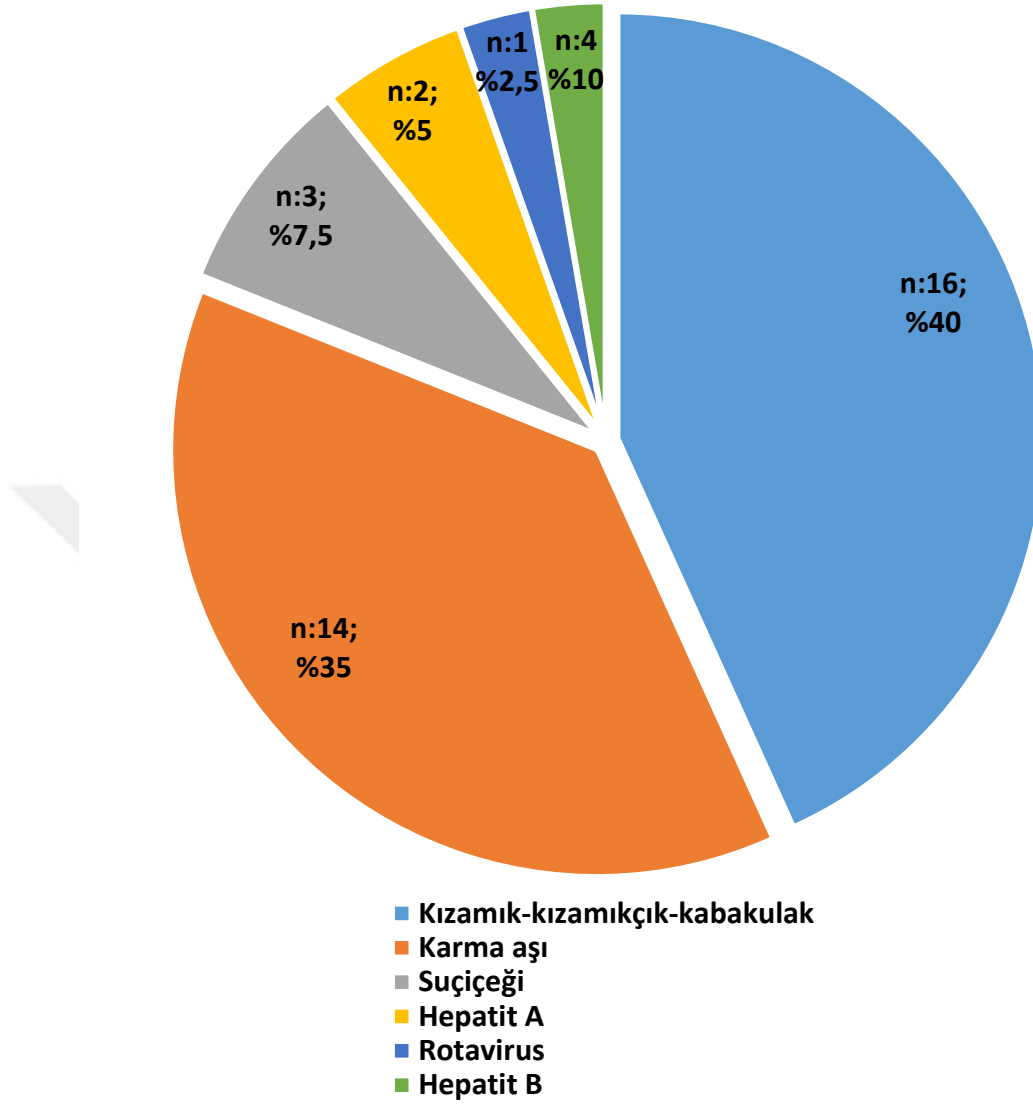
	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
ÜSYE bulguları	127	49,2
Peteşi	122	47,3
Ekimoz	12	4,7
Kanama**	12	4,7
Hepatomegali	12	4,7
Lenfadenomagali***	2	0,7

*ÜSYE: Üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları

**Kanama; burun kanaması, uzamış adet kanaması, diş eti kanaması, hematüri

***Servikal ve mandibular bölgede

Aşı öyküsü sorgulandığında İTP olarak değerlendirilen 40 hastada son 6 hafta içinde aşı yaptırma öyküsü mevcuttu. Bu uygulanan aşılardan %50 oranıyla canlı aşı (kızamık-kızamıkçık-kabakulak, suçiçeği, rotavirus) olduğu görüldü. Aşılar göre dağılım Şekil-12'de verilmiştir. İki hastada aynı anda birden fazla aşının uygulanmış olduğu görüldü. Kızamık-kızamıkçık-kabakulak aşısı ve suçiçeği aşısı (n:1) ve difteri-aselüler boğmaca-tetanoz-inaktif polio-h.influenza tip B (beşli karma aşısı) ve rotavirus aşısı (n:1) birlikte uygulanmıştı. Aşıya bağlı trombositopeni saptanan bu hastalarda daha sonraki aşı uygulamalarında trombositopeninin tekrarlamadığı görüldü.



Şekil-12: Aşıya bağlı immün trombositopeni gelişen hastalarda uygulanan aşıların dağılımı (%)

İmmün trombositopeni olarak değerlendirilen 258 hastanın 27'sinde (%10,5) ilaç kullanımına bağlı trombositopeni saptandı. Hastalarımızda valproik asit, kolşisin, karbamazepin, lamiktal, retinoik asit preparatı ve klorfeniramin maleat+oksolamin sitrat+parasetamol kombinasyonu kullanımı öyküsü mevcuttu (Tablo-15). Bu hastalarda ilaç kesimi veya doz azaltımı ile trombositopenide düzelme saptandı ve izlemde tekrarlamadığı gözlemlendi.

Tablo-15: İTP hastalarında ilaç öyküsü

	Vaka sayısı (n)	Yüzde (%)
İlaç kullanımı yok	231	89.5
Antikonvülzan İlaçlar (n:21; %8)		
Valproik asit	18	7.0
Karbamazepin	2	0.8
Lamictal	1	0,4
Diğer İlaçlar (n:6; %2,4)		
Kolşisin	4	1.6
Retinoik asit preparatı	1	0,4
Klorfeniramin maleat+oksolamin sitrat+parasetamol kombinasyonu	1	0,4
Toplam	258	100

Tüm hastaların %6,1'inin (n:27) yenidoğan döneminde olduğu görüldü. Erken neonatal sepsis saptanan 9, annesinde kronik İTP mevcut olan 5, alloimmun trombositopeni saptanan 2, annesinde koryoamniyonit öyküsü olan 2, son 15 gün içinde hepatit B aşısı öyküsü mevcut olan 3, lupuslu anne bebeği olarak değerlendirilen 1 ve karaciğerde hemanjiom saptanan hastanın trombosit normale dönme süresi 0-3 ay arasında (yeni tanı konmuş İTP) olduğu bulundu. Kandida sepsisi saptanan bir erken neonatal sepsis hastasının trombosit değerlerinin 5. ayda normale döndüğü görüldü (persistan İTP). Tablo-16'da yenidoğan döneminde olan hastaların dağılımı gösterilmiştir.

Tablo-16: Trombositopeni saptanan yenidoğan hastaların dağılımı

	Vaka sayısı (n)	Yüzde (%)
Erken neonatal sepsis	10	37,0
İTP'li anne bebeği	5	18,6
Hepatit B aşı öyküsü	3	11,1
Alloimmun trombositopeni	2	7,4
Koryoamniyonit	2	7,4
Sistemik Lupus Eritamatozisli anne bebeği	1	3,7
Schwachman Diamond	1	3,7
Bernard Solier Hastalığı	1	3,7
Wiskott Aldrich Sendromu	1	3,7
Karaciğerde hemanjiom	1	3,7
Toplam	27	100

İTP hastalarının 137'sine (137/258,%53,1) tedavi verildi. Tedaviye şu kriterler ile karar verildi: Fizik muayenesinde yaş peteşi saptanan, mukozal kanama veya diğer kanama bulguları (uzamış adet kanaması, burun kanaması, diş eti kanaması, hematüri) olan ve trombosit sayısı $10\ 000/\text{mm}^3$ altında olup periferik yaymada bunun doğrulandığı hastalara İVİG veya steroid tedavisi verildi. Fizik muayenesinde enfeksiyon bulguları olan hastalara antibiyotik tedavisi verildi.

Hastalardan 77'sine (77/258,%29,8) İVİG, 22'sine (22/258,%8,5) steroid ve 12 hastaya (12/258,%4,7) İVİG ve steroid tedavileri beraber verildi (Tablo-17). İlaça bağlı trombositopeni geliştiği düşünülen 27 hastada (27/258, %10,5) ilaç kesimi ve ya doz azaltımı uygulandı. Bir kronik İTP hastasına rituksimab (anti-CD20) tedavisi verildi. Hastaların 35'ine (35/258,%13,6) diğer tedavilerine ek olarak antibiyotik verildi.

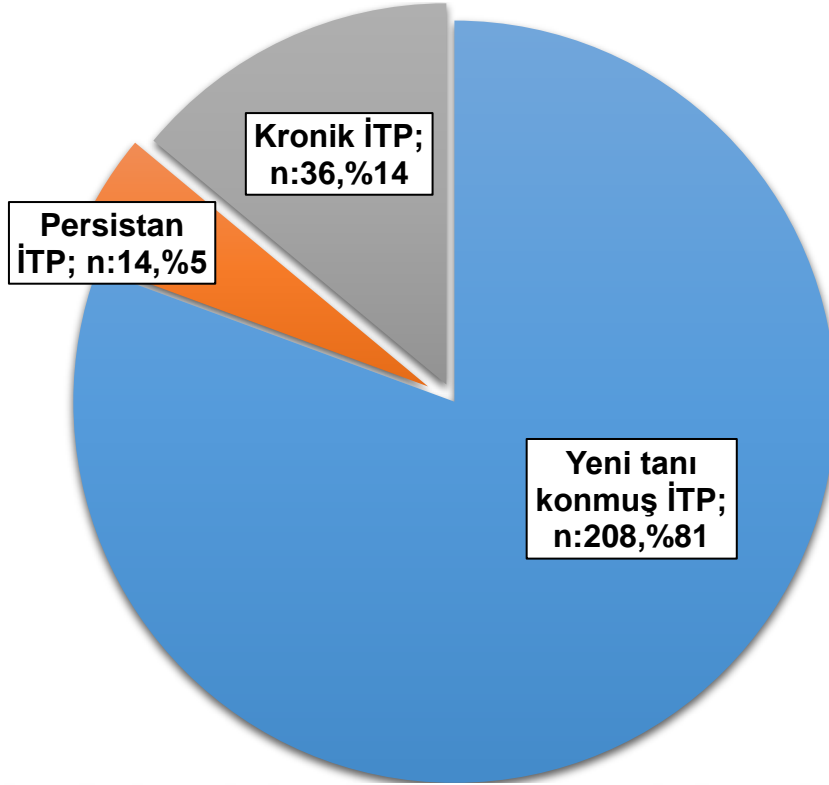
Tablo-17: İTP hastalarının tedavi durumu

	Vaka sayısı (n)	Yüzde (%)
Tedavi verilmeyen	121	46,9
İViG	77	29,8
Antibiyotik	35	13,6
İlaç kesimi	27	10,5
Steroid	22	8,5
İViG+Steroid	12	4,7
Ritüksimab (anti-CD20)	1	0,4

İViG tedavisi verilen 77 hastanın 74'ünde İViG yanıtı görüldü. Ortalama yanıt süresi $36,8 \pm 1,2$ saat olarak bulundu. İViG tedavisi verilen 3 hastada İViG yanıtı alınamadı. İViG tedavisi verilen 1 hastada İViG sonrası alerjik reaksiyon gelişti. On hastaya birden fazla İViG tedavisi verilmesi gerekti. İki hastada öncelikle İViG yanıtı olmayıp 2.dozda yanıt alındı. İki hastada önce İViG sonra steroid tedavileri uygulandı ancak iki tedaviye de yanıt alınamadı. Bu 2 hastadan birine sonrasında ritüksimab tedavisi de denendi ancak bu tedaviye de yanıt alınamadı. İki hastada İViG tedavisine yanıt alınmazken sonrasında verilen steroid tedavisine sırasıyla 48. ve 72. saatlerde yanıt alındı. Steroid tedavisi verilen 22 hastanın 18'inde steroid yanıtı görüldü. Ortalama yanıt süresi $63,2 \pm 1,2$ saat olarak bulundu. Dört hastada steroid yanıtı alınamadı. İki hastada tedaviye yanıt süresi 10 günden uzun bulundu.

Tüm İTP hastalarının 208'inde (208/258,%80,6) trombosit normale dönme süresi 0-3 ay arasındaydı. Bu hastalar yeni tanı konmuş İTP olarak adlandırıldı (eski terminolojiye göre akut İTP). 14 hastada (%5,4) trombosit normale dönme süresi 3-12 ay arasındaydı. Bu hastalar persistan (ısrarcı) İTP olarak değerlendirildi (eski terminolojiye göre subakut). İki hastada (% 0,8) trombosit normale dönme zamanı 12 aydan daha uzun sürdü, 24 ay

içinde trombosit sayısının normale döndüğü görüldü. 34 hasta ise (%13) takipte hala trombositopenik olarak izlenmektedir. Bu 36 hasta kronik İTP olarak adlandırıldı (Şekil-13).



Şekil-13: Trombosit sayısı normale dönme süresi (n)

İTP ile izlenen 23 hastada kanama atağı saptandı. Bu kanama atakları yaşamı tehdit edecek ciddiyette değildi ve yalnızca tedavi planında belirleyici oldu. Ondört hastada burun kanaması, 1 hastada dilde hematoma, 4 hastada hematüri, 1 hastada uzamış adet kanaması ve 3 hastada diş eti kanaması saptandı. Uzamış adet kanaması ile gelen hastaya östrojen tedavisi verildi. Sonrasında adet kanaması kontrol altına alındı.

Kronikleşme görülen 36 hastanın 25'inin (%28,1) birincil İTP ve sadece 11'inin (%6,5) ikincil İTP olduğu görüldü. Birincil İTP olan olgularda kronikleşme oranı ikincil İTP olgularına göre anlamlı oranda daha fazla olduğu görüldü (Tablo-18)($p < 0,001$).

Tablo-18: Birincil ve ikincil İTP hastalarının kronikleşme açısından karşılaştırılması

	Yeni Tanı Konmuş İTP	Persistan İTP	Kronik İTP	p*
Birincil İTP	55 %61,8	9 %10,1	25 %28,1	0,000
İkincil İTP	153 %90,5	5 %3	11 %6,5	

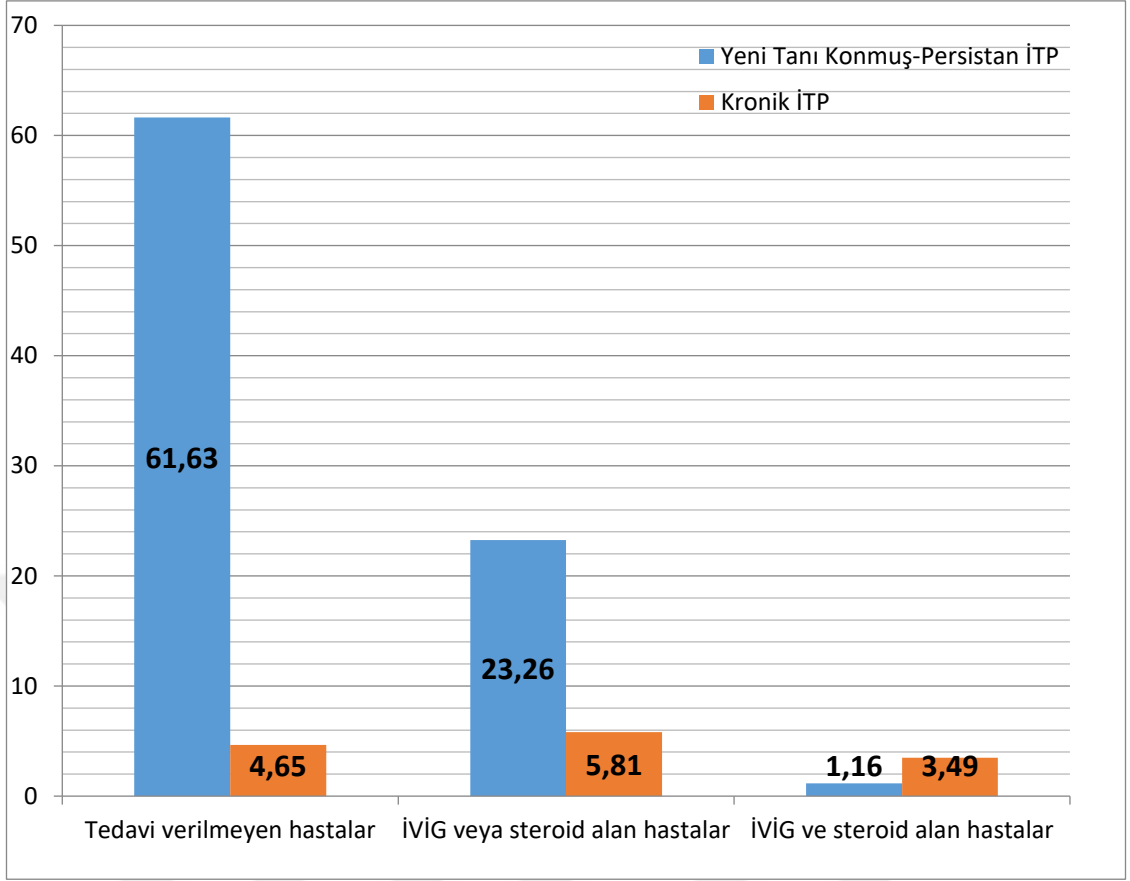
*Mantel-Haensel doğrusal ilişki testi

İTP nin kronikleşmesi; hem İVİG hem steroid alan olgularda (n/N,9/12,%75), İVİG veya steroid den birini alanlara (n/N,15/75,%20) ve tedavi almayanlara (n/N, 12/171,%7) göre anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır (Şekil-7,Tablo-19)(p<0,001).

Tablo-19: Steroid veya İVİG tedavisi verilen ve verilmeyen İTP hastalarının kronikleşme analizi

	Yeni Tanı Konmuş-Persistan İTP	Kronik İTP	TOPLAM	p*
İVİG veya steroid verilmeyen hastalar	159 %93	12 %7	171 %100	0,0000
İVİG veya steroid verilen hastalar	60 %80	15 %20	75 %100	
İVİG ve steroid verilen hastalar	3 %25	9 %75	12 %100	
TOPLAM	222 %86	36 %14	258 %100	

*Mantel-Haensel doğrusal ilişki testi



Şekil-14: Steroid veya İViG tedavisi verilen ve verilmeyen İTP hastalarının kronikleşme analizi

TARTIŞMA

Amerikan Hematoloji Derneğinin yayınladığı kılavuza göre trombosit sayısının $100000/\text{mm}^3$ altında olması trombositopeni olarak adlandırılmaktadır (6). Trombositopeni konjenital ve akkiz nedenlerle ortaya çıkabilmektedir. İmmun yetmezlikler, otoimmün hastalıklar, enfeksiyonlar, ilaç kullanımı, konjenital hastalıklar ve laboratuvar hatası sonucu karşımıza gelebilmektedir (31,32). Trombositopeninin erken tanınması; yaşamı tehdit eden ciddi kanama risklerinin azaltılması için önem taşımaktadır (1). Çalışmamızda Ocak 2010-Aralık 2015 tarih aralığında başvuran ve trombositopeni kriterlerine uyan 1500 hastanın dosyası tarandı, 440'ı çalışmaya alındı. Bu hastaların %61'ine (n:267) İTP, %27'sine (n:118) malignite ve % 12'sine (n:55) de diğer trombositopeniye neden olan tanılar konuldu.

Malignite tanısı alan hastaların %76'sı ALL, %18'i AML ve %4'ü de JMML, KML, lenfoma ve nöroblastom hastalarından oluşmaktaydı. Bu hastaların halsizlik, solukluk şikâyetlerinin yanı sıra fizik muayenelerinde hepatosplenomegali ve/veya ele gelen patolojik lenfadenopati olması ayırıcı oldu. Bu yüzden trombositopeni saptanan hastalarda altta yatan maligniteler açısından detaylı fizik inceleme yapılmasının akılda bulundurulması gerektiği görüldü.

Aplastik anemi, Wiskott Aldrich sendromu, Bernard Solier hastalığı, Schwachman Diamond hastalığı, Hiper İgM sendromu, Noonan hastalığı, hemanjiom, Kostman hastalığı, ağır kombine immün yetmezlik, leishmaniazis, hemolitik üremik sendrom, sistemik lupus eritromatozis, tüberküloz hastalığına ikincil hemafagositik lenfohistiyositoz, siroz, kobalamin C defekti, diğer tanılar olarak görüldü. Bu hastalıkların da trombositopeni ile karşımıza gelebileceği akılda bulundurulmalıdır. Ek anomali, fizik muayene bulgusu ya da aile-kardeş öyküsünün iyi sorgulanarak hastaların tanılarının konabileceği unutulmamalıdır.

Çalışmaya alınan 440 hastanın kız/erkek oranı 1:1,4 olarak bulundu. Tüm hastaların ortalama yaşı $6,6 \pm 2,1$ yıl (1 gün-18 yaş) olarak hesaplandı. Hastaların %46'sı 2-10 yaş arasındaydı. Hastaların %47,5'sini dış merkezden ya da diğer polikliniklerden trombositopeni saptanıp konsulte edilen hastalar oluşturuyordu. Bunun nedeni tam kan sayımı tetkikinin hekimler tarafından birçok şikâyete yönelik istenebilmesi ve hastanemizin sevk zincirinde 3. basamak olması olarak düşünüldü.

Literatür incelendiğinde çocukluk çağında trombositopeni insidansı açısından fikir verici net bilgi mevcut değildir. Çalışmamızda 2010-2015 yılları arasında Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları poliklinik ve kliniklerinde 1 yılda saptanan trombositopeni insidansı 100 000 hastada 8,4 olarak bulunmuştur. En sık görülen çocukluk çağı trombositopenisi olan İTP insidansı literatürde 100 000 çocukta 2,2 ile 6 arasında sıklıkta olarak bildirilmektedir (3,33-37). Çalışmamızda İTP sıklığı yılda 100 000 hastada 5,1 hasta olarak bulundu. Lee ve arkadaşlarının Kore'de 2017 yılında yaptığı çocuk ve erişkin hastaları kapsayan geniş katılımlı çalışmada yılda 100 000 hastada 5,3 hasta olarak bulunmuş (38). İTP tanısı alan hastaların %34,5'i (n:97) birincil İTP, %65,5'i (n:170) ikincil İTP olarak saptandı. İTP hastalarında kız/erkek oranı 1:1,4 olarak bulundu. Yaş aralığı %46 2-10 yaş, %31 28 gün-2 yaş ve %23 10 yaş üstü olarak değerlendirildi. Fransa'da 2008-2013 yılları arasında 259 hastada yapılan çalışmada İTP insidansının 2 ve 14 yaşlarında pik yaptığı, en sık görülme yaşının 2-9 yaş aralığı olduğu ve 6 ay-4 yaş arasında kızlarda; ergenlik yaşında ise erkeklerde daha sık görüldüğü belirtilmiştir (35). Tayland'da 2017 yılında 113 hasta ile yapılan çalışmada yine en sık görülme yaşının 6-10 yaş arası olduğu ve %62,8 oranıyla kız hastalarda daha sık görüldüğü belirtilmiştir (39). Evim ve arkadaşlarının 2000-2009 yılları arasında Türkiye'de 201 hasta ile yaptığı çalışmada da kız hastalarda daha sık görüldüğü belirtilmiştir (40). Amerika'da 2014 yılında 311 hasta ile yapılan çalışmada da %53 oranıyla kızlarda daha sık bulunmuştur (41). Kızlarda otoimmunitenin daha sık görülmesi İTP'nin de patofizyolojisinde altta yatan immun mekanizmaların olması özellikle kız çocuklarda İTP'nin daha sık görülmesini açıklayıcı olabilir.

Literatürde İTP'nin en sık ortaya çıkış döneminin viral enfeksiyon etkisine bağlı olarak bahar ayları olarak bilindiği bildirilmektedir. Çalışmamızda İTP tanısı alan hastaların en sık başvurduğu mevsim %32,2 oranıyla yaz olarak bulundu ancak mevsimler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Sırasıyla başvuru yoğunluğu olan diğer mevsimler kış, ilkbahar ve sonbahardı. Tunus'ta 2014 yılında 140 hasta ile yapılan çalışmada İTP'nin en sık bahar aylarında görüldüğü ve özellikle Mart ayında hasta sayısının arttığı belirtilmiştir (42). Ancak Evim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada mevsimsel farklılık saptanmamıştır (40). Birçok çalışmada ise mevsimle ilişkili değerlendirme yapılmamıştır (34,36,39,43).

Hastaların tam kan sayımı genel olarak değerlendirildiğinde lökosit ve hemoglobin sayıları çoğu hastada normal aralıktaydı (%83,3; %91,5). Yapılan birçok çalışmada da çoğu hastanın tam kan sayımında sadece trombositopeni saptandığı belirtilmiştir (34,36,39,43). Eğer düşük trombosit sayısına lökopeni ve anemi eşlik ediyorsa İTP dışı diğer trombositopeni sebepleri için dikkatli olunmalıdır.

İmmun trombositopeni hastalarının %7'sinde (n:18/258) viral seroloji pozitifliği görüldü. Sitomegalovirus (CMV) İgM (n:7), Epstein Barr virüs (EBV) İgM pozitifliği (n:7), parvovirus İgM (n:5), suçiçeği İgM (n:2), salmonella İgM (n:1) ve kızamık İgM (n:1) saptandı. Özellikle viral enfeksiyonlarda "moleküler benzerlik" nedeniyle trombositlere karşı antikor gelişmesi ve trombositlerin dolaşımdan temizlenmesi nedeniyle oluştuğuna dair çalışmalar bulunmaktadır. Özellikle EBV ve CMV enfeksiyonlarına bağlı trombositopeni belirtilmiştir (44). Su çiçeği enfeksiyonundan sonra İTP görülme sıklığı bir çalışmada %1,9 olarak belirtilmiştir. Suçiçeği enfeksiyonu sonrası görülen İTP'nin iyi prognoza sahip olduğu ve % 80 hastanın trombositopenisinin 2-3 ay içinde düzeldiği belirtilmiştir (45).

İmmun trombositopeni hastalarının %18'inde (n:25/139) otoimmün tetkikler pozitif olarak bulundu. Anti-nükleer antikor (ANA) (n:23/139), anti trombosit antikor (n:6/139), anti kardiyolipin İgM (5/139) ve anti çift zincir (ds) DNA (3/139) pozitifliği saptandı. Otoantikor pozitifliği ile kronikleşme açısından ilişki bulunamadı. Hastalardan sadece 2'sinde (%1,5) direk

coombs pozitif olarak bulundu. Fransa'da 2008-2013 yıllarında 259 hastada yapılan çalışmada ANA pozitifliği %25 (20/80) hastada görülmüştür (35). Kühne ve arkadaşları tarafından 2011 yılında yapılan çalışmada anti-nükleer antikor ve antifosfolipit antikor gibi tetkiklerin erişkin hastalarda daha çok değerlendirildiği çocuk hastalarda pozitifliğin daha sık görüldüğü belirtilmiştir (37). Evim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %10 hastada ANA, %8 hastada ise anti trombosit antikor pozitifliği saptanmıştır. Bu çalışmada 2 hastada da (%3) direk coombs pozitifliği bulunmuş ve hemolitik anemiler açısından ileri tetkiki yapılmıştır (40). İTP tanısı alan hastalarda SLE gibi diğer otoimmün hastalıklar ile birliktelik mevcut olabilmektedir (46,47). Hazzan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada İTP tanısı alıp tanıda ANA pozitifliği saptanan hastalar 4,2 yıl izlenmiş ve %3,6 hastanın bu izlemde SLE tanısı aldığı görülmüştür (47). Önceki çalışmalarda İTP tanısı alan hastaların %45'inde ANA pozitifliği saptandığı; bu hastaların çoğunu erişkin hastaların oluşturduğu ancak ANA pozitifliği saptanan çocuk hastalarda kronikleşme ile daha ilişkili bulunduğu belirtilmiştir (48,49). Çalışmamızda 2 hastaya SLE tanısı konulmuştur ve bu hastalarda ANA pozitifliği mevcuttur. Tanı anında ANA pozitifliği saptanan hastaların trombositopeni düzelmiş olsa bile ilk 5 yıl içinde kontrollerine devam edilmesi ve SLE gibi otoimmün hastalıklar açısından dikkatli olunması önerilir. Ayrıca direk coombs pozitifliği olan olgular uzun dönemde Evans sendromu açısından izlenmelidir.

En sık saptanan fizik muayene bulgusunu üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları (orofarenks, tonsil hiperemisi, postnasal akıntı, dış kulak yolu hiperemisi vb.) oluşturmaktadır. Benzer şekilde Fransa'da 2017 yılında yapılan çalışmada %10,5 hastada viral enfeksiyon saptandığı belirtilmiştir (35).

Tüm İTP hastalarının %15,5'inde (40/258) son 6 hafta içinde aşı yapılma öyküsü mevcuttu. Bu uygulanan aşılardan %50 oranıyla canlı aşı (kızamık-kızamıkçık-kabakulak, suçiçeği, rotavirus) olduğu görüldü. Aşıya bağlı İTP gelişim mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte "moleküler benzerlik" üzerinde durulmaktadır ve az sayıda hastada da olsa görülebileceği belirtilmektedir. O'Leary ve arkadaşlarının yaptığı bir

çalışmada 12 hastada aşılama sonrası İTP gelişmiştir. Bu hastalardan 6'sına 2.doz hepatit B aşısı, 2'sine birinci doz kızamık-kızamıkçık-kabakulak aşısı ve 1 hastaya da 1.doz suçiçeği aşısı yapıldığı belirtilmiştir. Bu 12 hastanın birinde kanama olmamasına rağmen hemoglobin düşüklüğü saptanmış Evans sendromu açısından takibe alınmıştır (50). Kanada'da aşı sonrası İTP gelişen 107 hastada yapılan çalışmada özellikle kızamık-kızamıkçık-kabakulak aşısının neden olduğu belirtilmiştir (51). Başka bir çalışmada kızamık-kızamıkçık-kabakulak aşısı ilişkili İTP'nin 100 000 aşı yapılan çocukta 1 ile 4 arasında görüldüğü yani çok sık olmadığı belirtilmiştir (44). Bulunmasından bu yana ölümlerle sonuçlanabilecek enfeksiyonların engellenmesinde katkısı şüphesiz olan aşılarla bağlı trombositopeni saptanan bu hastalarda daha sonraki aşı uygulamalarında trombositopeninin tekrarlamadığı görüldü; aşıların tekrarlayan dozlarının yapılmasında herhangi bir sakınca görülmedi.

İmmun trombositopenik hastaların 27'sinde (%10,5) ilaç kullanımına bağlı trombositopeni saptandı. 18 hastada valproik asit, 4 hastada kolşisin, 2 hastada karbamazepin, 1 hastada lamiktal ve 1 hastada retinoik asit preparatı kullanımı öyküsü mevcuttu. Bu hastalarda ilaç kesimi veya doz azaltımı ile trombositopenide düzelme saptandı ve izlemde tekrarlamadığı gözlemlendi. Bu klinik tecrübeye dayanılarak özellikle antiepileptik ilaç olarak valproik asit ve karbamazepin; sıklıkla ailevi akdeniz ateşi tedavisinde kullanılan kolşisin tedavileri verilen hastaların klinik bulguları olmasa bile aralıklı olarak tam kan sayımı tetkiklerini yapılması önerilir.

Çalışmamızda yenidoğan döneminde trombositopeni nedenleri değerlendirildi. İki hastada neonatal alloimmün trombositopeni saptanmıştır. Neonatal alloimmün trombositopeni 1000 canlı doğumda 1,5 olarak belirtilmektedir (25). Trombositopeninin oluşum mekanizmasının plasentadan geçen HPA-1a antijenlerinin fetal trombositleri yıkması olduğu düşünülmektedir (52). Evim ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptığı olgu sunumunda neonatal trombositopeninin nadir görüldüğü, ağır trombositopeni ile seyredebileceği ve dikkatli ayırıcı tanısının yapılarak ailelerin bilgilendirilmesinin önemi vurgulanmıştır (53). On hastamızda erken neonatal

sepsis nedenli trombositopeni görülmüş ve sepsis tedavisi sonucu trombositopeni gerilemiştir. Yenidoğan döneminde trombositopeni ile araştırılıp Schwachman Diamond, Wiskott Aldrich ve Bernard Solier hastalıkları tanısı alan hastaların da izlemine devam edilmektedir. Ayrıca annesinde İTP ve sistemik lupus eritamatozus nedenli yenidoğan döneminde trombositopeni saptanan hastalarımız da ek komplikasyon geliştirmeden, normal trombosit düzeyleri ile takip edilmektedir. Bayhan ve arkadaşlarının 2015 yılında Türkiye’de yaptığı bir çalışmada annesinde pregestasyonel ve gestasyonel İTP olan ve kardeşlerinde de benzer şekilde trombositopeni saptanan hastalarda İVİG, kortikosteroid tedavisi ve ya ilaçsız izlem sonrası ortalama 3,5 günde trombositopeninin düzeldiği görülmüş. Bir hastada peteşi ve bir hastada da umbilikal kord kanaması görülmüş (54). Benzer şekilde Özkan ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada gebelik öncesinde ve gebelik esnasında İTP tanısı konan hastaların bebekleri değerlendirilmiş. Yirmi dokuz bebeğin 14’ünde trombositopeni saptanmış. Trombositopeni saptanan hastaların büyük kısmı erkek olarak bulunmuş ve hastaların 5’inde mukozal kanama, 2’sinde gastrointestinal kanama izlenmiş. Trombositopeni düzelme süresi 14 ile 60 gün arasında saptanmış ve 4 hastada 30 günden daha uzun sürede düzelmesinin nedeninin maternal antitrombosit antikörlerinin pozitif olduğu düşünülmüş (55).

Fizik muayenesinde yaş peteşi saptanan, mukozal kanama veya diğer kanama bulguları (uzamış adet kanaması, burun kanaması, diş eti kanaması, hematüri) olan ve trombosit sayısı 20 000/mm³ altında olup periferik yaymada bunun doğrulandığı hastalara tedavi verildi.

Tedavide % 29,8 hastaya İVİG, %8,5 hastaya steroid ve %4,7 hastaya İVİG ve steroid beraber verildi. 2015 yılında Higashigawa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 25 hasta değerlendirilmiş. Bu hastalardan 12’sine İVİG verilmesi sonrası akut dönemde trombosit sayısının normale döndüğü, 4 hastada İVİG sonrası prednizolon tedavisi de verilmesi sonrası 3 hastada düzelme,1 hastada ise kronikleşme olduğu belirtilmiş. Kronikleşme olan 3 hastanın tedavisiz izlenen hastalar olduğu ikisine daha sonra İVİG tedavisi verilmesine rağmen kronikleşme olduğu belirtilmiş. Hiçbir hastaya ilk

tedavi olarak steroid verilmemiş olduğu belirtilmektedir (56). Lee ve arkadaşlarının 2017 yılında çocuk ve erişkin hasta 10 814 hasta ile yaptığı bir çalışmada 3388 hastaya tedavi verilmiş. Bu hastalardan 1821'i 3 aydan daha uzun süre tedavi almış (%74'ü erişkin, %31'i çocuk). İlk basamak tedavisi olarak kortikosteroidler, İVİG ve immunsüpresif ajanlar kullanılmış. Yaş arttıkça immunsüpresif ilaç verilme oranının arttığı belirtilmiş. Kortikosteroidler tedavide en çok tercih edilen ajan olmuş. Splenektomi, rituksimab tedavisi ve TPO tedavisi ikinci basamak tedavide tercih edilmiştir (38). Sfaihi ve arkadaşlarının 2014 yılında Tunus'ta yaptığı bir çalışmada da ilk basamak tedavi olarak tek başına steroid tedavisi verildiği ya da İVİG ve steroid tedavilerinin birlikte verildiği bildirilmiştir (42). Bir kronik İTP hastasına rituksimab (anti-CD20) tedavisi verildi. İVİG tedavisi verilen 77 hastanın 74'ünde İVİG yanıtı görüldü. Ortalama yanıt süresi 36,8±1,2 saat olarak bulundu. İVİG tedavisi verilen 3 hastada İVİG yanıtı alınamadı. İVİG tedavisi verilen 1 hastada İVİG sonrası alerjik reaksiyon gelişti. On hastaya birden fazla İVİG tedavisi verilmesi gerekti. İki hastada öncelikle İVİG yanıtı olmayıp 2. dozda yanıt alındı. İki hastada önce İVİG sonra steroid tedavileri uygulandı ancak iki tedaviye de yanıt alınamadı. Bu 2 hastadan birine sonrasında rituksimab tedavisi de denendi ancak bu tedaviye de yanıt alınamadı. İki hastada İVİG tedavisine yanıt alınmazken sonrasında verilen steroid tedavisine sırasıyla 48. ve 72. saatlerde yanıt alındı. Steroid tedavisi verilen 22 hastanın 18'inde steroid yanıtı görüldü. Ortalama yanıt süresi 63,2±1,2 saat olarak bulundu. Dört hastada steroid yanıtı alınamadı. İki hastada tedaviye yanıt süresi 10 günden uzun bulundu. Yıldız ve arkadaşları tarafından 491 hastada yapılan çalışmada 108 hastaya tedavi verilmemiş ve trombositopeninin kendiliğinden düzeldiği gözlenmiş. Tedavi verilen 383 hastadan 134'üne İVİG, 133'üne yüksek doz steroid, 101'ine düşük doz steroid ve 13'üne anti-D İgG verilmiş. Sadece 2 hastaya ilk tedavi olarak deksametazon tedavisi verildiği belirtilmiş. Yüksek doz steroid, düşük doz steroid veya İVİG tedavisi uygulanan hastalarda tedavi yanıtı değerlendirildiğinde farklılık saptanmadığı vurgulanmış ancak İVİG tedavisi ile daha kısa sürede (3 gün) trombositopeninin düzeldiği görülmüş (43).

Çalışmamızda da benzer şekilde İVİG tedavisine yanıt süresi $36,8 \pm 1,2$ saat ve steroid tedavisine yanıt süresi $63,2 \pm 1,2$ saat olarak bulundu.

Tüm İTP hastalarının 208'inde (%80,6) trombosit normale dönme süresi 0-6 ay arasındaydı. Bu hastalar yeni tanı konmuş İTP olarak adlandırıldı (eski terminolojiye göre akut İTP). On dört hastada (%5,4) trombosit normale dönme süresi 3-12 ay arasındaydı. Bu hastalar persistan İTP olarak değerlendirildi. İki hastada (%0,8) trombosit normale dönme zamanı 12 aydan daha uzun sürdü, 24 ay içinde trombosit sayısının normale döndüğü görüldü. Otuz dört hasta ise (%13) takipte hala trombositopenik olarak izlemektedir. Bu 36 hasta kronik İTP olarak adlandırıldı. Kronikleşme görülen 36 hastanın 25'inin (%28,1) birincil İTP ve sadece 11'inin (%6,5) ikincil İTP olduğu görüldü. Birincil İTP olan olgularda kronikleşme oranı ikincil İTP olgularına göre anlamlı oranda daha fazla olduğu görüldü ($p < 0,001$). Kronikleşme hem İVİG hem steroid alanlarda ($n/N, 9/12, \%75$), İVİG veya steroidden birini alanlara ($n/N, 15/75, \%20$) ve tedavi almayanlara ($n/N, 12/171, \%7$) göre anlamlı düzeyde yüksek olarak saptandı. bu; aslında hem İVİG hem de steroid tedavisi alan hastaların zaten geç veya zor yanıt verdiği için 2. İlaça geçilmesinden dolayı açıklanabilir. Grimaldi-Bensouda tarafından yapılan bir çalışmada hastaların izleminde Amerika özellikle uygulanan "izle ve bekle" stratejisinin uygulandığı belirtilmiştir (35). Bizim çalışmamızda da kronikleşme görülen hastaların büyük çoğunluğunun farmakolojik tedavi almasına rağmen kronik seyretmiş olması, tedavisiz izlenen 121 (%46,9) hastanın trombosit düzeyinin komplikasyon geliştirmeden ilk 3 ayda kendiliğinden normale dönmesi ve verilen farmakolojik tedavilerin de yan etkilerinin olabilmesi nedeniyle "izle ve bekle" stratejisi tarafımızca öncelikle uygulanmaktadır.

Çocukluk çağında trombositopeni nadir saptanan bir laboratuvar sonucudur. Trombositopeni saptanan hastalarda iyi bir öykü, özgeçmiş-soygeçmiş incelemesi; detaylı fizik muayene ile doğru laboratuvar testleri kullanılarak konjenital trombositopeni sendromları, lösemi, immun trombositopeniler, aplastik anemi gibi kemik iliği supresyonu yapan hastalıklar ya da altta yatan enfeksiyonlar, solid maligniteler

saptanabilmektedir. Günümüzde artık birçok sağlık kuruluşunda tam kan sayımı tetkiki yapılabiliyor olması trombositopenik hastaların saptanmasını kolaylaştırmakla birlikte oluşabilecek cihaz hatalarının önlenmesi adına trombositopeni saptanan hastaların periferik yaymalarının değerlendirilmesi ve acil tedavi gerektiği düşünölen hastaların üst merkezlere vakit kaybetmeden sevk edilmesi gerektiği unutulmamalıdır. Teknolojinin gelişmesiyle yeni gelişen cihazlar, testler hekimlerin tanıya varmasını kolay hale getirirken tam kan sayımı değerlendirmesinin klinik ile birlikte değerlendirilerek detaylı biçimde yapılması hala önemini korumaktadır.



KAYNAKLAR

1. Mcguinn C, Bussel J. Disorders of platelets. Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 6th edition. Elsevier Academic Press; 2016. 239-78.
2. Robert SH, Kenneth AA, Henry MR. Hematology in Clinical Practice. 4th edition. 2009; 319-79.
3. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T. Standardization of Terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: Report from an international working group. Blood 2009;113:2386-93.
4. Cheng Y, Xiong H, XU Zhi-L. Association between Helicobacter pylori infection and newly diagnosed childhood immune thrombocytopenia (J). CJCP 2015;17 (1):22-5.
5. Chiang MR, Wei CC, Muo CS, Fu LS, Li TC, Kao CH. Association of primary immune thrombocytopenia and common allergic diseases among children. Pediatr Res. 2015; 77(4):597-601.
6. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA. Evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. Blood 2011;117:4190-207.
7. Bansal D, Bhamare TA, Trehan A, Ahluwalia J, Varma N, Marwaha RK. Outcome of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children. Pediatr blood cancer 2010;54:403-7.
8. Fogarty PF, Segal JB. The epidemiyoloji of immune thrombocytopenic purpura. Curr opin Hematol 2007;14:515-9.
9. Geddis AE, Balduini CL. Diagnosis of immune thrombocytopenic purpura in children. Curr opin Hematol 2007;14:520-5.
10. Tarantino MD, Bolton-Maggs PHB. Update on the management of immune thrombocytopenic purpura in children. Curr Opin Hematol 2007;14:526-34.
11. Ozsoylu S. İmmune thrombocytopenic purpura and Mega Dose Methyl Prednisolone. J Turgut Özal Med Cent 2014;21:87-8.
12. Gunes AM. İmmun Trombositopenik Purpura Tanı ve Tedavisine Güncel Yaklaşım- Derleme. The Journal of current pediatrics 2003;1:1.
13. Lorenzana A, Armin S, Sharma A, Allarakhia I, Witkowski A. Cerebral Infarctions After Intravenous Immunoglobulin Therapy for ITP in a Child: Pediatric Neurology 2014;50:188-91.
14. Wang J, Wiley JM, Luddy R, Greenberg J, Feuerstein MA, Bussel JB. Chronic immune thrombocytopenic purpura in children: Assessment of Rituximab treatment. J Pediatri 2005;146:212-21.
15. Culic S. Recombinant factor viia for refractive haemorrhage in autoimmune idiopathic thrombocytopenic purpura. Br J Hematol 2003;120:909-10.
16. Elalfy M, Abdelmaksoud A, Eltonbary K. Romiplostim in children with chronic refractory ITP: randomized placebo controlled study. Ann Hematol 2011;90(11):1341-4.

17. Garzon AM. Use of Thrombopoietin Receptor Agonists in Childhood Immune Thrombocytopenia. *Front Pediatr.* 2015;3:70.
18. Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A. *Temel Pediatri, Türkiye Milli Pediatri Derneği*, 2010:1000-14.
19. Sola-vishner M, Saxonhouse MA, Brown RE. Neonatal Thrombocytopenia: What we do and dont know. *Early Hum dev.* 2008; 84:499–506.
20. Roberts I, Murray NA. Neonatal Thrombocytopenia: Causes and Management. *Arch dis child fetal neonatal ed.* 2003;88:359-436.
21. Roberts I, Stanworth S, Murray NA. Thrombocytopenia in the Neonate. *Blood rev.* 2008;22: 173-86.
22. Wilson DB; Acquired Platelet Defects, Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. Sixth edition. 2003;1597-615.
23. Robert SH, Kenneth AA, Henry MR, Hematology in Clinical Practice, 4th edition. 2009;319-79.
24. Curtis B. Resent progress in understanding the pathogenesis of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia; *British J. Of Haematology*, 2015;1711:671-82.
25. Dreyfus M, Kalpan C, Verdy E, et al. Frequency of immune thrombocytopenia in newborns: A prospective study. Immune Thrombocytopeni Work Group. *Blood.* 1997;89:4402-6.
26. Berkman N, Michaeli Y, Or R, Eldor A. EDTAdependent pseudothrombocytopenia: a clinical study of 18 patients and a review of the literature. *Am J Hematol* 1991;36(3):195-201.
27. Payne BA, Pierre RV. Pseudothrombocytopenia: a laboratory artifact with potentially serious consequences. *Mayo Clin Proc* 1984;59(2):123–5.
28. Casonato A, Bertomoro A, Pontara E, Dannhauser D, Lazzaro AR, Girolami A. EDTA dependent pseudothrombocytopenia caused by antibodies against the cytoadhesive receptor of platelet gplIIBIIIA. *J Clin Pathol.* 1994;47(7):625-30.
29. Mori M, Kudo H, Yoshitake S, Ito K, Shinguu C, Noguchi T. Transient EDTA dependent pseudothrombocytopenia in a patient with sepsis. *Intensive Care Med.* 2000;26(2):218-20.
30. Mcguinn C, Bussel J. Disorders of platelets. *Lanzkowsky's Manual of pediatric hematology and oncology.* 6th ed. Elsevier academic press. 2016;709-21.
31. Flaujac C, Boukour S, Cramer-Borde E. Platelets and viruses: an ambivalent relationship. *Cell. Mol. Life Sci.* 2010;67:545-56.
32. Assinger A. Platelets and Infection-An Emerging Role of Platelets in Viral Infection. *Front Immunol.* 2014;5:649.
33. Donato H, Picon A, Martinez M, et al. Demographic data, natural history and prognostic factors of idiopathic thrombocytopenic purpura in children: a multicentered study from Argentina. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;52(4):491-6.
34. Imbach P, Kühne T, Müller D, et al. Childhood ITP: 12 months follow up data from the prospective registry I of the Intercontinental Childhood ITP Study Group (ICIS). *Pediatr Blood Cancer.* 2006;46(3):351-6.

35. Grimaldi-Bensouda L, Nordon C, Leblanc T, et al. Childhood immune thrombocytopenia: A nationwide cohort study on condition management and outcomes. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64:e26389.
36. Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, et al. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: a critical review of published reports. *Am J Hematol*. 2010;85(3):174-80.
37. Kühne T, Berchtold W, Micheals LA, et al. Newly diagnosed immune thrombocytopenia in children and adults: a comparative prospective observational registry of the Intercontinental Cooperative Immune Thrombocytopenia Study Group. *Haematologica*. 2011;96(12):1831-7.
38. Lee JY, Lee JH, Lee H, et al. Epidemiology and management of primary immun thrombocytopenia: A nationwide population-based study in Korea. *J. Throm. Res*. 2017;155:86-91.
39. Chotsampancharoen T, Sripornsawan P, Duangchoo S, et al. Clinical Outcome of childhood chronic immune thrombocytopenia: A 38-year experience from a single tertiary center in Thailand. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64:e26598.
40. Evim MS, Baytan B, Gunes AM. Childhood immune thrombocytopenia: Long-term follow-up data evaluated by the criteria of the International Working Group on Immune Thrombocytopenic Purpura. *Turk J Haematol*. 2014;31:32-9.
41. Schultz CL, Mitra N, Schapira MM, et al. Influence of the American Society of Hematology Guidelines on the Management of Newly Diagnosed Childhood Immune Thrombocytopenia. *JAMA Pediatr*. 2014;168(10):e142214.
42. Sfaihi L, Kassab O, Medhaffar M, et al. Primary immune thrombocytopenia in childhood: a regional study in the South of Tunisia. *La Tunisie Medicale*. 2014;92:219-23.
43. Yildiz I, Ozdemir N, Celkan T, et al. Initial Management of Childhood Acute Immune Thrombocytopenia: Single Center Experience of 32 Years. *Ped. Hematology and Oncology*. 2015;32:406-14.
44. Wu Z, Zhou J, Wei X, et al. The role of Epstein Barr virus (EBV) and cytomegalovirus (CMV) in immune thrombocytopenia. *Hematology*. 2013;18(5):259-99.
45. Amir A, Gilad O, Yacobovich J, et al. Post varicella Thrombocytopenic purpura. *Acta Paediatr* 2010;099(9):1385-8.
46. Ktona E, Barbullushi M, Backa T, et al. Evaluation of thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus and correlation with different organs damages. *Mater Sociomed*. 2014;26(2):122-4.
47. Hazzan R, Mukamel M, Yacobovich J, et al. Risk factors for future development of systemic lupus erythematosus in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Blood Cancer*. 5.Suppl. 2006;47:657-9.
48. Altintas A, Ozel A, Okur N, et al. Prevalence and clinical significance of elevated antinuclear antibody test in children and adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Thrombolysis*. 2007;24(2):163-8.

49. Heitink-Polle KM, Nijsten J, Boonacker CW, et al. Clinical and laboratory predictors of chronic immune thrombocytopenia in children: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2014;124(22):3295-307.
50. O'Leary ST, Glanz JM, McClure DL, et al. The risk of immune thrombocytopenic purpura after vaccination in children and adolescents. *Pediatrics*. 2012;129(2):248-5.
51. Rajantie J, Zeller B, Treutiger I, et al. Vaccination associated thrombocytopenic purpura in children. NOPHO ITP working group and five national study groups. *Vaccine* 2007;25(10):1838-40.
52. Williamson LM, Hackett G, Rennie J, et al. The natural history of fetomaternal alloimmunization to the platelet-specific antigen HPA-1a (PIA1,Zwa) as determined by antenatal screening. *Blood*. 1998;92:2280-7.
53. Evim MS, Gunes AM. Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia. *The Journal of current pediatrics*. 2011;9:93-6.
54. Bayhan T, Tavit B, Korkmaz A, et al. Neonates Born to mothers with immune thrombocytopenic purpura: a single-center experience of 20 years. *Blood*. 2016;27:19-23.
55. Özkan H, Çetinkaya M, Köksal N, et al. Neonatal outcomes of pregnancy complicated by idiopathic thrombocytopenic purpura. *Journal of Perinatology*. 2010;30:38-44.
56. Higashigawa M, Takatoshi M, Yoshino A. Incidence of childhood primary immune thrombocytopenic purpura. *Pediatrics International* 2015;57:1041-3.

EKLER

EK-1 KISALTMALAR

Ab		Antikor
ADP		Adenozin difosfat
AKA		Antikardiyolipin antikor
ALL		Akut lenfositik lösemi
AML		Akut myelositik lösemi
ANA		Anti nükleer antikor
ATP		Adenozin trifosfat
BT		Bilgisayarlı tomografi
BTG		Beta (β)-tromboglobulin
C		Kompleman
CAMT		Konjenital amegakaryositik trombositopeni
CD		Farklılaşma kümesi
CFU-GEMM		Myeloid hücre serisini düzenleyici ünite
CFU-Meg		Megakaryoblast düzenleyici ünite
CMV		Sitomegalovirus
CYP		Sitokrom P450
DIC		Yaygın damar içi pıhtılaşma
DM		Diyabetes mellitus
DNA		Deoksi ribonükleik asit
EBV		Ebstein Barr Virüs
EDTA		Etilen diamin tetraasetik asit
fl		femtolitre
GAG		Glikozaminoglikan
GP		Glikoprotein
Hb		Hemoglobin
H.pylori		Helicobacter pylori

HELLP		Hemoliz, karaciğer enzimlerinde artış, trombositopeni
HCV		Hepatit C virüsü
HİV		İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü
HLH		Hemofagositik Lenfositik Lenfohistiyositoz
HMWK		Yüksek molekül ağırlıklı kininojen
HPA		İnsan trombosit antijeni
HÜS		Hemolitik üremik sendrom
İg		İmmunoglobulin
İL		İnterlökin
İVİG		İntravenöz İmmunglobulin
İTP		İmmün trombositopeni
İUGR		İntrauterin büyüme gelişme geriliği
JMML		Juvenil Monomyelositer Lösemi
KML		Kronik myelositer lösemi
MDS		Myelodisplastik sendrom
MHC		Temel doku uyumluluğu kompleksi
MPV		Ortalama trombosit volümü
MRG		Manyetik rezonans görüntüleme
mRNA		Mesajcı ribonükleik asit
NATP		Neonatal alloimmun trombositopeni
NEK		Nekrotizan enterokolit
PAI		Plazminojen aktivatör inhibitör
PCR		Polimeraz zincirleme tepkimesi
PDGF		Trombosit-türevi büyüme faktörü
PF4		Trombosit faktör 4
PİH		Pelvik inflamatuvar hastalık
PI		Fosfolipid
Plt		Trombosit
RDS		Solunumsal distres sendromu
Rh		Rhesus faktör

SCF		Kök hücre faktörü
SCID		Ağır kombine immun yetmezlik
SLE		Sistemik lupus eritematozus
TAR		Radius yokluğu ile seyreden trombositopeni
TGF		Dönüştürücü büyüme faktörü
Th		T helper
TORCH		Toksoplazmozis, rubella, sitomegalovirus, herpes simpleks gibi perinatal enfeksiyon etkenleri
TPO		Trombopoetin
ÜSYE		Üst solunum yolu enfeksiyonu
vWF		von Willebrand Faktör
WASP		Wiskott-Aldrich sendrom proteini
WBC		Lökosit sayısı
5-HT		Serotonin

EK-2 ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil-1: Elektron mikroskobunda trombosit görünümü ve boyutu

Şekil-2: Megakaryosit ve trombosit görünümü

Şekil-3: Megakaryosit ve trombosit oluŐunu

Şekil-4: Trombosit granülleri

Şekil-5: Trombosit granülleri ve içerikleri

Şekil-6: İTP'nin hücresel patogenezi

Şekil-7: İTP'de kullanılan ilaçların etki mekanizması

Şekil-8: Çalışmaya alınan hastaların değerlendirilmesi

Şekil-9: Trombositopeni saptanıp çalışmaya alınan hastaların dağılımı

Şekil-10: İmmun trombositopeni hastalarında geliş yakınıması dağılımı

Şekil-11: İTP hastalarında serolojik, otoimmun ve direk coombs tetkiklerin değerlendirmesi

Şekil-12: AŞıya bağlı immun trombositopeni gelişen hastalarda uygulanan aşıların dağılımı (%)

Şekil-13: Trombosit sayısı normale dönme süresi (n)

Şekil-14: Steroid veya İVİG tedavisi verilen ve verilmeyen İTP hastalarının kronikleşme analizi

EK-3 TABLOLAR DİZİNİ

- Tablo-1: Amerikan Hematoloji Derneği kılavuzunda İTP tanısında önerilen tetkikler
- Tablo-2: İlaça Bağlı Trombositopeni Nedenleri
- Tablo-3: Günlük İVİG uygulama doz şeması
- Tablo-4: Trombopoetin Analogları Karşılaştırması
- Tablo-5: Tedavi Yanıtı Değerlendirme Şeması
- Tablo-6: Fetal ve Neonatal Trombositopeni Sınıflaması
- Tablo-7: Neonatal alloimmün trombositopeni ve neonatal otoimmün trombositopeni farkları
- Tablo-8: MYH9 ilişkili hastalıklar
- Tablo-9: Trombositopeni saptanıp çalışmaya alınan tüm hastaların tanılara göre dağılımı
- Tablo-10: Tüm hastaların yaş dağılımı
- Tablo-11: Tüm hastaların başvuru yakınması dağılımı
- Tablo-12: İmmün Trombositopeni hastalarında demografik özellikler
- Tablo-13: İmmün Trombositopeni Hastalarında tam kan sayımı özellikleri
- Tablo-14: Fizik muayene bulgularına göre immün trombositopeni hastalarının dağılımı
- Tablo-15: İTP hastalarında ilaç öyküsü
- Tablo-16: Trombositopeni saptanan yenidoğan hastaların dağılımı
- Tablo-17: İTP hastalarının tedavi durumu
- Tablo-18: Birincil ve İkincil İTP hastalarının kronikleşme açısından karşılaştırılması
- Tablo-19: Steroid veya İVİG tedavisi verilen ve verilmeyen İTP hastalarının kronikleşme analizi

EK-4 TROMBOSİTOPENİ HASTA ÇALIŞMA FORMU

Adı-Soyadı		Doğum tarihi:	
Dosya no		İlk Geliş tarihi	
Cinsiyet		Öyküde ÜSYE	
Geliş yakınması		Öyküde Aşı	
Geliş Muayenesi		Mevsim	
Geliş Lab:	Hb: Hct: Plt: Wbc: Mpv:	Periferik yayma:	
Tedavi:	Verilmedi: Verildi:	İVİG: Steroid: İVİG+steroid Antibiotik Trombosit süspansiyonu İlaç kesimi	
Tedavi ilişkili yan etki:			
Tedavi yanıtı:			
Onkolojik hastalık mı		Lösemi mi	
Yenidoğan mı		Yenidoğan ise koryoamnionit	
Takiplerindeki Trombosit sayıları			
Akut: Persistan: Kronik:		Trombosit sayısı normale	150000: 100000:

		dönme zamanı	
Kemik iliği:		Tanıdan sonraki dönemler	3. ay: 6.ay: 1.yıl:
NOT:			
	Kanama epizotları	Trombosit sayısı öncesi sonrası	Verilen tedavi
Tarih			
Komplikasyon:			
Oto antikor Direkt coombs Viral seroloji			
Kanama atakları arası trombositler			
Ciddi kanama atağı var mı:			
Splenektomi:	Evet Hayır Cevap		
En son kontrol :			
NOT			

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın planlama, yürütme ve değerlendirme aşamalarında ve 4,5 yıllık pediatri uzmanlık eğitimi sürecimde benden desteğini ve sabrını esirgemeyen tez hocam sayın Prof. Dr. Birol BAYTAN'a, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Adalet MERAL GÜNEŞ'e, tez sürecimde yardımını ve desteğini hep yanımda hissettiğim sayın Doç. Dr. Melike SEZGİN EVİM'e, uzmanlık eğitimimde önemli katkıları olan, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Nilgün KÖKSAL'a, geçmiş dönem Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Berrin SEVİNİR'e, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları öğretim üyelerine, birlikte yorucu, yıpratıcı ama çok güzel günler geçirdiğim başta Uzm. Dr. Uğur YAKUT olmak üzere sevgili eş kıdemlerime, tezimin istatistik aşamasında yanımda olan Uzm. Dr. Zeynep Gizem ERGÜN ÖZDEL'e, Uzm. Dr. Kadir HACIKURT'a ve sevgi, saygı çerçevesinde gece gündüz birlikte çalıştığım araştırma görevlisi arkadaşlara teşekkürü bir borç bilirim.

Ayrıca Uludağ Üniversitesi'nin bana bir armağanı olan, yoğun asistanlık sürecimde bir gün bile desteğini benden esirgemeyen sevgili eşim Dr. Gökhan ÖNGEN'e, bu yaşıma kadar eğitim sürecimin her aşamasında sevgisini, desteğini, gücünü hep yanımda hissettiğim annem Belgin DENKBOY ve babam Erhan DENKBOY'a ve tüm aileme sonsuz sevgi ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Yasemin DENKBOY ÖNGEN

ÖZGEÇMİŞ

19 Ekim 1987 tarihinde Eskişehir’de doğdum. İlk ve orta öğrenimimi 1994-2002 yılları arasında Eskişehir Dumlupınar İlkokulu’nda, lise öğrenimi 2002-2006 yılları arasında Eskişehir Kılıçoğlu Anadolu Lisesi’nde tamamladıktan sonra 2006 yılında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi’ni kazanarak tıp eğitimime başladım ve 2012 yılında mezun oldum. Bursa İnegöl Devlet Hastanesi’nde 6 aylık mecburi hizmet sürecim sonrası Şubat 2013-Ağustos 2017 tarihleri arasında Uludağ üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’nda araştırma görevlisi olarak görev yaptım.