

# Trombositopeni Ön Tanısı ile Tetkik Edilen Çocukların Klinik ve Laboratuvar Bulgularının Retrospektif İncelenmesi

## Clinical and Laboratory Analysis of Children Who Follow Up with Thrombocytopenia: a Retrospective Study

Yasemin Denkboy Öngen (0000-0002-5657-4260), Birol Baytan (0000-0002-9375-2855)

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

**Cite this article as:** Denkboy Öngen Y, Baytan B. Trombositopeni ön tanısı ile tetkik edilen çocukların klinik ve laboratuvar bulgularının retrospektif incelenmesi. J Curr Pediatr. 09 January 2025 DOI:10.4274/jcp.2024.93695 [Epub Ahead of Print].



### Anahtar kelimeler

Çocukluk çağı trombositopenisi, immün trombositopeni, yenidoğan trombositopenisi

### Keywords

Childhood thrombocytopenia, immune thrombocytopenia, newborn thrombocytopenia

**Geliş Tarihi/Received** : 29.07.2024

**Kabul Tarihi/Accepted** : 23.08.2024

**Epub** : 09.01.2025

**Yayınlanma Tarihi/**

**Published Date** :

**DOI:**10.4274/jcp.2024.93695

### Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Yasemin Denkboy Öngen  
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Bursa, Türkiye

**E-posta:** ydenkboyongen@uludag.edu.tr

### Öz

**Giriş:** Trombositler pıhtı tıkaçının oluştuğu hemostazın ilk fazında önemli rol oynayan hücrelerdir. Trombositlerin sayısı veya fonksiyon bozuklukları kanamaya yol açabilir. Çocukluk çağına trombositopeni etiyojisinden birçok durum sorumluyken en sık nedeni immün trombositopenilerdir. Çalışmanın amacı; trombositopeni gelişen çocuklarda, nedenleri araştırmak, tedavi ve takip stratejilerini değerlendirmek, tanıdaki ve tedavideki gecikmeleri azaltmak olarak belirlendi.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamızda Ocak 2010-Aralık 2015 tarih aralığında kliniğimize başvuran D69.3, D69.4, D69.5, D69.6 İCD kodlarından en az biri verilmiş olan 1500 hasta değerlendirildi. Dahil edilme kriterlerine uymayan hastalar çalışma dışında bırakılınca toplam 440 hasta ile trombositopeni formu dolduruldu.

**Bulgular:** Çalışmamızda yıllık trombositopeni insidansı 100 000 hastada 8,4 ve İTP insidansı 5,1 olarak bulundu. Hastaların %59'u erkek, %41'i kız cinsiyete sahipti ve ortalama yaşı 6,6±2,1 yıl 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. Aşı öyküsü sorgulandığında; 40 hastada son 6 hafta içinde aşı yaptırma öyküsü mevcuttu. İTP hastalarının %10,5'inde ilaç kullanımına bağlı trombositopeni saptandı. Tüm hastaların %6,1'inin yenidoğan döneminde olduğu görüldü. İTP hastalarının %53,1'ine tedavi verildi. İntravenöz immunglobulin tedavisine yanıt süresi 36,8±1,2 saat ve steroid tedavisine yanıt süresi 63,2±1,2 saat olarak bulundu. İTP hastalarının %80,6'sında trombosit normale dönme süresi 0-3 ay arasındaydı. Kronikleşme görülen 36 hastanın 25'inin birincil İTP ve 11'inin ikincil İTP olduğu görüldü.

**Sonuç:** Çocukluk çağına 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, immün trombositopeniler, aplastik anemi gibi kemik iliği supresyonu yapan hastalıklar ya da altta yatan enfeksiyonlar, solid maligniteler saptanabilmektedir. Tedavide hastaların birçoğunda trombosit düzeyinin komplikasyon geliştirmeden ilk 3 ayda kendiliğinden normale dönmesi göz önünde bulundurularak uygun hastalarda "izle ve bekle" stratejisinin uygulanması önemlidir.



## Abstract

**Introduction:** Platelets are cells that play an important role in the first phase of hemostasis, where the clot plug is formed. Disorders in the number or function of platelets can lead to bleeding. While many conditions are responsible for the etiology of thrombocytopenia in childhood, the most common cause is immune thrombocytopenia. The aim of the study was to investigate the causes, evaluate treatment and follow-up strategies, and reduce delays in diagnosis and treatment in children who develop thrombocytopenia.

**Materials and Methods:** In our study, 1500 patients who applied to our clinic between January 2010 and December 2015 and were given at least one of the ICD codes D69.3, D69.4, D69.5, and D69.6 were evaluated. When patients who did not meet the inclusion criteria were excluded from the study, a total of 440 patients were asked to fill out the thrombocytopenia form.

**Results:** In our study, the incidence of thrombocytopenia was 8.4: 100.000, and the incidence of İTP was 5.1. 59% of patients were male, and 41% were female. The mean age was 6.6±2.1 years. The most common cause of thrombocytopenia was found to be immune thrombocytopenia (İTP). 49.2% of İTP patients had a history of upper respiratory tract infection. 40 patients had a history of vaccination within the last 6 weeks. Drug-induced thrombocytopenia was detected in 10.5% of İTP patients. It was seen that 6.1% of all patients were in the neonatal period. Treatment was given to 53.1% of İTP patients. The response time to intravenous immunoglobulin and steroid treatments was 36.8±1.2 and 63.2±1.2 hours, respectively. Platelet recovery time was between 0-3 months in 80.6% of İTP patients. Of the 36 chronic İTP patients, 25 had primary İTP, and 11 had secondary İTP.

**Conclusion:** Thrombocytopenia is a rare laboratory result in childhood. In patients with thrombocytopenia, detailed history, physical examination, and correct laboratory tests can be used to detect congenital thrombocytopenia syndromes, leukemia, İTP, aplastic anemia or underlying infections, and solid malignancies. Considering that platelet levels return to normal spontaneously in the first three months without developing complications in most patients, it is important to apply the “watch and wait” strategy in appropriate patients.

## Giriş

Trombositler pıhtı tıkaçının oluştuğu hemostazın ilk fazında önemli rol oynayan hücrelerdir. 100.000/mm<sup>3</sup> altındaki değerler trombositopeni olarak kabul edilmektedir (1). Çocukluk çağında trombositopeni etiyojisinden birçok durum sorumluyken en sık nedeni immun trombositopenilerdir (İTP) (1-2). Bu çalışmanın amacı; trombositopeni gelişen çocuklarda, nedenleri araştırmak, tedavi ve takip stratejilerini değerlendirmek, tanıdaki ve tedavideki gecikmeleri azaltmak olarak belirlendi.

## Gereç ve Yöntem

### Hasta Seçimi

Ocak 2010-Aralık 2015 tarih aralığında başvuran D69.3, D69.4, D69.5, D69.6 Altı İCD kodlarından en az biri verilmiş olan 1500 hasta değerlendirildi. 674 hastada trombositopeni olmaması nedeniyle çalışmaya alınmadı (hatalı tanı kodu). Trombositopeni saptanan 826 hastadan; 73 hastanın dosyasına ulaşılamamasından, 232 hasta aktif kemoterapi tedavisi almakta olduğundan ve 81 hasta malign olmayan kronik hematolojik hastalık nedeni takipli olduğu için çalışmadan çıkarıldı. Toplamda 440 hasta ile çalışma yapıldı. Birincil İTP hastalarından; üç hasta yatış gerektirdiği ve kliniğimizde yer olmaması dolayısıyla sevk edildiği, sekiz hasta takipten çıktığı

için çalışmadan çıkarıldı. İkincil İTP hastalarından dört hasta takipten çıktığı için çalışmadan çıkarıldı. Geriye kalan 258 hastada İTP tanısı ile analiz tamamlandı.

### Laboratuvar

Trombositopeni, 50-100.000/mm<sup>3</sup> arası hafif, 20.000-49.900/mm<sup>3</sup> arası orta, 10.000-19.900/mm<sup>3</sup> arası ağır ve 0-9.900/mm<sup>3</sup> arası ciddi trombositopeni olarak değerlendirildi (3). Hastalarda lökosit ve hemoglobin değerleri “Lanzkowsky’s Manual of Pediatric Hematology and Oncology 6th edition, 2016” referans değerlerine göre belirlendi (3). 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 (3). Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Onayı (tarih: 16.02.2016, karar no: 2016-3/10) alındı.

### İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM SPSS-23 paket programı kullanılarak yapıldı. Frekans analizleri, ikili gruplu kategorik değişkenler için Pearson ki-Kare ve Fisher’s 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) kullanıldı. p<0,05 anlamlı olarak kabul edildi.

## Bulgular

Ocak 2010-Aralık 2015 tarih aralığında merkezimize yapılan tüm başvurular ve trombositopeni olguları değerlendirildiğinde, trombositopeni insidansı 100.000 hastada 8,4 olarak bulundu. Çalışmaya alınan hastaların erkek-kız oranı 1,43:1 idi ve ortalama hasta yaşı  $6,6 \pm 2,1$  yıl olarak hesaplandı. Tanı dağılımının %60,7 İTP, %26,8 maligniteye ikincil trombositopeni, %6,1 yenidoğan trombositopenisi, %5 otoimmün hastalıklara bağlı trombositopeni, %0,7 immün yetmezlik nedeniyle trombositopeni ve %0,7 enfeksiyona ikincil trombositopeni olduğu görüldü (Tablo 1).

### İmmün Trombositopeni (İTP)

258 hastaya İTP tanısı konuldu. İTP insidansı 5,1:100.000 olarak bulundu. En sık başvuru şikâyeti dış merkezde trombositopeni saptanıp üst merkeze sevk edilmeydi (%45,7). Diğer en sık nedenler döküntü (%22,1) ve vücutta morluk saptanmasıydı (%15,9). Erkek-kız oranı 1,41:1 idi (birincil İTP 1,28:1, ikincil İTP 1,48:1). Olguların %46,1'i 2-10 yaş aralığında (oyun çocuğu) iken; %31'inin 28 gün-2 yaş (süt çocuğu) ve %22,9'unun 10 yaş üstünde (ergenlik ve adölesan çağı) olduğu görüldü. Başvurunun mevsimsel dağılımı ise sırayla yaz (%32,2), ilkbahar (%25,2), kış (%25,2) ve sonbahar (%17,4) olarak bulundu. Tüm İTP olgularının %83'ünde lökosit sayıları; %91,5'inde hemoglobin düzeyi normal aralıktaydı. Olguların %34,1'inde hafif, %23,3'ünde orta, %23,3'ünde ciddi ve %15,5'inde ağır trombositopeni saptandı. Olguların %65,5'i ikincil İTP, %34,5'i birincil İTP tanısı aldı. Viral serolojik tetkikler öykü ve fizik muayeneye göre çalışıldı (%57,8) ve yalnızca olguların %12,1'inde pozitif saptandı: Sitomegalovirus (CMV) IgM (n:7), Epstein Barr virüs (EBV) IgM pozitifliği (n:7), Parvovirus IgM (n:5), suçiçeği IgM (n:2), Salmonella IgM (n:1) ve Kızamık IgM (n:1). İTP hastalarının %53,9'unda aile öyküsü, ek hastalık, özgeçmiş ve klinik seyir sorgulanarak otoimmün tetkikler çalışıldı. Hastaların %82 hastada negatif, %18 hastada pozitif olarak bulundu: Anti-nükleer antikor (ANA) (n:23), anti trombosit antikor (n:6), anti kardiyolipin IgM (n:5) ve anti çift zincir (ds) DNA (n:3). Yüz otuz dört (%52) İTP hastasında direk coombs testi yapıldı. Bu hastalardan sadece 2'sinde direk coombs pozitif olarak bulundu. Bu hastalar Evans sendromu açısından takibe alındı, izlemde hemolitik anemi görülmedi.

**Tablo 1. Trombositopeni saptanıp çalışmaya alınan tüm hastaların tanılara göre dağılımı**

	Hastalık	Olgu sayısı
İTP (n:267)*	Birincil İTP	97
	İkincil İTP	170
Malignite (n:118)	Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL)	90
	Akut Myeloblastik Lösemi (AML)	22
	Juvenil Monomyelositer Lösemi (JMML)	2
	Kronik Myelositer Lösemi (KML)	1
	Lenfoma	1
	Nöroblastom	2
Yenidoğan (n:27)	Erken neonatal sepsis	10
	İtpli anne bebeği	5
	Alloimmün trombositopeni	2
	Koryoamniyonit	2
	Hepatit B aşı öyküsü	3
	Lupuslu anne bebeği	1
	Schwachman diamond	1
	Bernard Soulier hastalığı	1
	Wiskott Aldrich sendromu	1
Karaciğerde hemanjiom	1	
İmmün yetmezlikler (n:3)	Hiper İgM Send+ Noonan Sendromu	1
	Kostman hastalığı	1
	SCİD	1
Otoimmün hastalıklar (n:22)	Kobalamin C defekti	1
	SLE	2
	Siroz	1
	Psödötrombositopeni (EDTA Fenomeni)	5
	Bernard soulier hastalığı	2
	Aplastik anemi	11
Enfeksiyona ikincil (n:3)	Leishmaniazis	1
	Tüberküloza ikincil hemofagositik lenfositik lenfositik (HLH)	1
	Hemolitik üremik sendrom	1

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. Çalışmadan ayrılan İTP olguları nedeniyle istatistik 258 olgu ile tamamlandı

İTP hastalarında en sık saptanan fizik muayene bulgularını üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) bulguları (%49,2) ve peteşi (%47,3) oluşturmaktaydı.

Aşı öyküsü sorgulandığında İTP olarak değerlendirilen 40 hastada son 6 hafta içinde aşı yaptırma öyküsü mevcuttu (%15,5). Bu aşuların %50 oranıyla canlı aşı (kızamık-kızamıkçık-kabakulak, suçiçeği, rotavirus) olduğu görüldü (Şekil 1). İki hastada aynı anda birden fazla aşının uygulanmış olduğu görüldü (Kızamık-kızamıkçık-kabakulak ve suçiçeği; difteri-aselüler boğmaca-tetanoz-inaktif polio-H. influenza tip B (beşli karma aşısı) ve rotavirus). Aşıya bağlı trombositopeni saptanan bu hastalarda daha sonraki aşı uygulamalarında trombositopeninin tekrarlamadığı görüldü. 27 İTP olgusunda (%10,5) ilaç kullanımına bağlı trombositopeni saptandı ve en sık sebebi antiepileptik ilaç kullanımıydı (%77,7). Bu hastalarda ilaç kesimi veya doz azaltımı ile trombositopenide düzelmeye saptandı ve izlemde tekrarlamadığı gözlemlendi.

#### *Yenidoğan Trombositopenisi*

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).

#### *İmmun Trombositopenide Tedavi*

İTP hastalarının 137'sine (%53,1); fizik muayenede yaş peteşi, mukozal kanama veya diğer kanama bulguları (uzamış âdet kanaması, burun kanaması, diş eti kanaması, hematüri) ve trombosit sayısı  $10.000/mm^3$  altında olup periferik yaymada bunun doğrulanması şartıyla tedavi verildiği görüldü. Hastalardan 77'sine (%29,8) intravenöz immunoglobulin (İVİG), 22'sine (%8,5) steroid ve 12'sine (%4,7) İVİG ve steroid tedavileri beraber verilmişti. Bir kronik İTP hastası Rituksimab (anti-CD20) tedavisi aldı. İVİG tedavisi verilen 77 hastanın 74'ünde İVİG yanıtı görüldü, 3 hastada yanıt alınamadı. Ortalama yanıt süresi  $36,8\pm 1,2$  saat olarak bulundu. 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 alınmadı. Bu 2 hastadan birine sonrasında Rituksimab tedavisi de denendi ancak bu tedaviye de yanıt alınmadı. 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  $63,2\pm 1,2$  saat olarak bulundu. Dört hastada steroid yanıtı alınmadı. İki hastada tedaviye yanıt süresi 10 günden uzun bulundu.

#### *İmmun Trombositopenide Kronikleşme*

İTP olgularının trombosit normale dönme süreleri; %80,6 0-3 ay (yeni tanı konmuş İTP), %5,4 3-12 ay (persistan İTP) ve %14 12 aydan daha uzun (kronik İTP) saptandı (2 olguda 12-24 ay). 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 ( $p<0.05$ ). İTP'nin kronikleşmesi hem İVİG hem steroid alan olgularda (%75), İVİG veya steroid den birini alanlara (%20) ve tedavi almayanlara (%7) göre anlamlı düzeyde yüksek olarak saptandı ( $p<0,05$ ).

#### **Tartışma**

Çalışmamızda trombositopeni insidansı 8,4:100.000, İTP insidansı 5,1:100.000 olarak bulundu. Hastaların erkek-kız oranı 1,43:1 idi ve ortalama hasta yaşı  $6,6\pm 2,1$  yıl olarak hesaplandı. %60,7 oranla en sık trombositopeni nedeni İTP olarak bulundu. Literatürde de çocukluk çağı trombositopenisinin en sık nedeni olarak bildirilen İTP insidansı 2,2-6:100.000 olup çalışmamızla benzerdir (4-15). Türkiye veya Güney Marmara bölgesi için literatürde insidans verisi görülmemiştir. Fransa'da yapılan bir çalışmada İTP saptanma sıklığının 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 (10). Tayland'da yapılan çalışmada yine en sık görülme yaşının 6-10 yaş arası olduğu ve %62,8 oranıyla kız hastalarda daha sık görüldüğü belirtilmiştir (16). Evim ve ark. (17) Türkiye'de 201 hasta ile yaptığı çalışmada da kız hastalarda daha sık görüldüğü belirtilmiştir. Amerika'da 311 hasta ile

yapılan çalışmada da %53 oranıyla kızlarda daha sık bulunmuştur (18). Frederiksen ve ark. (14) yaptığı bir çalışmada ise bebeklikten çocukluğa kadar erkek çocuklarda kız çocuklarına göre daha yaygın olduğu, ergenlikte ve genç yetişkinlerde ise tam tersinin geçerli olduğu bildirilmiştir. Bu yaş gruplarındaki kadınlarda daha sık görülmesinin ise otoimmüniteyi arttırabilen östrojenin etkisi olabileceği yorumu yapılmıştır (14-15,19). Başka bir çalışmada ise özellikle ikincil İTP’de kadın dominansının olmadığı vurgulanmıştır (20). Çalışmamızda ise İTP’nin erkeklerde görülme daha fazla iken, yaş aralığı literatürle uyumlu saptandı. İTP olgularımızda erkek cinsiyetin daha yüksek oranda saptanmasının, ikincil İTP olgularının çoğunlukta olması (%65,5), ortalama yaşın kız cinsiyet dominansının kaybolduğu 6,6±2,1 yıl olması ve çoğu olgunun 2 yaş üzerinde tanı (%69) alması nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Literatürde İTP’nin en sık ortaya çıkış döneminin viral enfeksiyon etkisine bağlı olarak bahar ayları olduğu bildirilmiştir (15,21). Çalışmamızda İTP tanısı alan hastaların en sık başvurduğu mevsim %32,2 oranıyla yaz olarak bulundu ancak mevsimler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Evim ve ark. (17) yaptığı çalışmada da mevsimsel farklılık saptanmadığı bildirilmiştir. Hastaların tam kan sayımı genel olarak değerlendirildiğinde lökosit ve hemoglobin sayıları çoğu hastada normal aralıktaydı (%83; %91,5) ve literatürle uyumlu bulundu (9,11,16,22). Birincil İTP altta yatan bir sebebe bağlı olmadan ortaya çıkan idiyopatik veya otoimmünite ile ilişkili olabilen immün trombositopeni olarak tanımlanmaktadır ve izole trombositopeni ile kendini göstermektedir. Çoklu humoral ve hücrel immün anormallikler, hızlandırılmış trombosit yıkımı ve baskılanmış trombosit üretimi ile sonuçlanır. Tanısı, diğer trombositopeni nedenlerinin klinik olarak dışlanması ile konulur (15,19-20). İkincil İTP’de ise genellikle ilaçlar, enfeksiyonlar, aşılarda ve SLE gibi diğer otoimmün durumlar da dahil olmak üzere dış bir neden vardır (20). Çalışmamızda İTP olgularının çoğu (%65,5) ikincil İTP olarak değerlendirildi (En sık enfeksiyona, aşılama ve ilaç kullanımına ikincil). İTP hastalarının %7’sinde viral seroloji pozitifliği görüldü. 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 ve çalışmamızla benzerdir (23-24). Çalışmamızda İTP hastalarının %18’inde otoimmün tetkikler pozitif olarak bulundu. İTP tanısı alan hastalarda SLE gibi diğer otoimmün hastalıklar ile birliktelik bildirilmiş olup (25), Hazzan ve ark. (26) yaptığı çalışmada ANA pozitifliği saptanan hastaların 4,2 yıl izleminde %3,6’sının SLE tanısı aldığı görülmüştür. Çalışmamızda benzer şekilde ANA pozitif saptanan 2 hastaya daha sonra SLE tanısı konulmuştur. Başka çalışmalarda ANA pozitifliği saptanan çocuk hastalarda kronikleşme ile daha ilişkili bulunduğu belirtilmiştir (27-28), çalışmamızda ise otoantikor pozitifliği ile kronikleşme açısından anlamlı ilişki saptanmadı. Çalışmamızda İTP olgularının %15,5’inde son 6 hafta içinde aşı yapılma öyküsü mevcuttu. Bu uygulanan aşılarda %50 oranıyla canlı aşı (kızamık-kızamıkçık-kabakulak, suçiçeği, rotavirus) olduğu görüldü. Benzer bir çalışmada 12 hastada aşılama sonrası (6 olguda 2. doz hepatit B aşısı, 2 olguda birinci doz kızamık-kızamıkçık-kabakulak aşısı ve 1 olguda 1. doz suçiçeği aşısı) İTP geliştiği bildirilmiştir. (29). Kanada’da aşı sonrası İTP gelişen 107 hastada yapılan çalışmada özellikle kızamık-kızamıkçık-kabakulak aşısının neden olduğu belirtilmiştir (30). Literatürde kızamık-kızamıkçık-kabakulak aşısının canlı aşılarda en çok İTP yol açan aşı olduğu, 100.000 dozda yaklaşık 0,087-4’lük bir insidans saptandığı ve komplikasyon çoğunlukla çocuklarda görüldüğü bildirilmiştir (23,31-33). Benzer şekilde COVID-19 pandemisi sonrası mRNA COVID-19 aşılarda da İTP’ye yol açtığı birçok yayında belirtilmiştir (34-37). Aşılama sonrası trombositopeni saptanan bu hastalarda trombosit otoantikoru üretimi için en çok kabul gören hipotezler “moleküler benzerlik” ve “aşı antijenleri ile insan hücreleri arasındaki çapraz reaksiyon” olarak literatürde bildirilmiştir. Bu, otoreaktif B veya T lenfositlerin aktivasyonu, anti-platelet antikorlarının ortaya çıkması, epitop yayılması ve poliklonal bağışıklık reaksiyonu İTP ile sonuçlanmaktadır (29-33,37). Hastalarımızda daha sonraki aşı uygulamalarında trombositopeninin tekrarlamadığı görüldü; aşılarda tekrarlayan dozlarının yapılmasında herhangi bir sakınca görülmedi. İmmün trombositopenik hastaların %10,5’inde ilaç kullanımına bağlı trombositopeni saptandı ve anti-epileptikler birinci sıradaydı. Bu hastalarda ilaç kesimi veya doz azaltımı ile trombositopenide düzelme

saptandı ve izlemde tekrarlamadığı gözlemlendi. Bu klinik tecrübeye dayanılarak özellikle antiepileptik tedavi alan hastaların klinik bulguları olmasa bile aralıklı olarak tam kan sayımı tetkiklerini yapılmasının uygun olacağı düşünüldü. Çalışmamızda yenidoğan döneminde en sık sepsis nedeniyle trombositopeni saptandı ve yalnızca sepsis tedavisi ile trombosit sayısı normale döndü. Çalışmamıza alınan İTP olgularında tedavi olarak İVİG, steroid veya İVİG ve steroid tedavisi uygulanmıştı. İVİG tedavisi verilen 77 hastanın 74'ünde, steroid tedavisi verilen 22 hastanın ise 18'inde yanıt görüldü. Trombosit sayısı normale dönme süresi ise İVİG verilen hastalarda daha kısa olduğu saptandı (36,8±1,2 saat). Tüm bu veriler literatürle uyumlu olarak bulundu (17-19,38). Tüm İTP hastalarının %80,6'sında 0-6 ay, %5,4'ü 3-12 ayda trombosit sayısı normale döndü. %14 hastada ise 12 aydan uzun sürdü. 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<0,05). Kronikleşme hem İVİG hem steroid alanlarda, İVİG veya steroidten birini alanlara ve tedavi almayanlara göre anlamlı düzeyde yüksek olarak saptandı (p<0,05). Bu kronikleşme farkının hem İVİG hem de steroid tedavisi alan hastaların zaten tedaviye geç veya zor yanıt verdiği için ikinci ilaca ihtiyaç duyduğunu düşündürmektedir. Grimaldi-Bensouda tarafından yapılan bir çalışmada hastaların izleminde Amerika'da özellikle "izle ve bekle" stratejisinin uygulandığı belirtilmiştir (10). 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" stratejisinin önemini bize bir kez daha göstermiştir.

#### *Çalışmanın Kısıtlılıkları*

Çalışma geriye dönük olarak dosya taraması ile yapılmıştır.

#### **Sonuç**

Sonuç olarak çocukluk çağında trombositopeni saptanan olgularda doğru anamnez alınmalı, detaylı

fizik muayene yapılmalı ve tedavi planı yapılırken altta yatan neden iyi aydınlatılmalıdır. İTP olgularının birçoğunda trombosit düzeyinin komplikasyon geliştirmeden ilk 3 ayda kendiliğinden normale dönmesi göz önünde bulundurularak uygun hastalarda "izle ve bekle" stratejisinin uygulanması önemlidir.

#### *Etik*

*Etik Kurul Onayı:* Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alındı (karar numarası: 2016-3/10, tarih 16.02.2016).

#### *Dipnot*

*Çıkar Çatışması:* Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir

*Finansal Destek:* Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir

#### **Kaynaklar**

1. McGuinn C, Bussel J. Lanzkowsky's manual of pediatric hematology and oncology. Elsevier Academic Press. 2016;6:239-78.
2. Robert SH, Kenneth AA, Henry MR. Hematology in clinical practice. 4<sup>th</sup> edition. 2009;4:319-79.
3. McGuinn C, Bussel J. Disorders of platelets. Lanzkowsky's manual of pediatric hematology and oncology. 6<sup>th</sup> edition. Elsevier Academic Press. 2016;709-21.
4. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA. American Society of Hematology. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. Blood. 2011;117:4190-207.
5. Flaujac C, Boukour S, Cramer-Bordé E. Platelets and viruses: an ambivalent relationship. Cell Mol Life Sci. 2010;67:545-56.
6. Assinger A. Platelets and infection - an emerging role of platelets in viral infection. Front Immunol. 2014;5:649.
7. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. Blood. 2009;113:2386-93.
8. Donato H, Picón A, Martínez M, Rapetti MC, Rosso A, Gomez S, et al. Demographic data, natural history, and prognostic factors of idiopathic thrombocytopenic purpura in children: a multicentered study from Argentina. Pediatr Blood Cancer. 2009;52:491-6.
9. Imbach P, Kühne T, Müller D, Berchtold W, Zimmerman S, Elalfy M, Buchanan GR. Childhood ITP: 12 months follow-up data from the prospective registry I of the Intercontinental Childhood ITP Study Group (ICIS). Pediatr Blood Cancer. 2006;46:351-6.
10. Grimaldi-Bensouda L, Nordon C, Leblanc T, Abenhaim L, Allali S, Armari-Alla C, et al. Childhood immune thrombocytopenia: a nationwide cohort study on condition management and outcomes. Pediatr Blood Cancer. 2017;64:e26389.

11. Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, Neas BR, Segal JB, George JN. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: A critical review of published reports. *Am J Hematol.* 2010;85:174-80.
12. Kühne T, Berchtold W, Michaels LA, Wu R, Donato H, Espina B, et al. Intercontinental Cooperative ITP Study Group. Newly diagnosed immune thrombocytopenia in children and adults: a comparative prospective observational registry of the Intercontinental Cooperative Immune Thrombocytopenia Study Group. *Haematologica.* 2011;96:1831-7.
13. Lee JY, Lee JH, Lee H, Kang B, Kim JW, Kim SH, et al. Epidemiology and management of primary immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in Korea. *Thromb Res.* 2017;155:86-91.
14. Frederiksen H, Schmidt K. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood.* 1999;94:909-13.
15. Pietras NM, Gupta N, Justiz Vaillant AA, Pearson-Shaver AL. Immune thrombocytopenia. 2024 May 5. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.*
16. Chotsampancharoen T, Sripornsawan P, Duangchoo S, Wongchanchailert M, McNeil E. Clinical outcome of childhood chronic immune thrombocytopenia: a 38-year experience from a single tertiary center in Thailand. *Pediatr Blood Cancer.* 2017;64:e26598.
17. Evim MS, Baytan B, Güneş 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.
18. Schultz CL, Mitra N, Schapira MM, Lambert MP. Influence of the American Society of Hematology guidelines on the management of newly diagnosed childhood immune thrombocytopenia. *JAMA Pediatr.* 2014;168:e142214.
19. Liu XG, Hou Y, Hou M. How we treat primary immune thrombocytopenia in adults. *J Hematol Oncol.* 2023;16:4.
20. González-López TJ, Provan D, Báez A, Bernardo-Gutiérrez A, Bernat S, Martínez-Carballeira D, et al. Primary and secondary immune thrombocytopenia (ITP): Time for a rethink. *Blood Rev.* 2023;61:101112.
21. Sfaihi L, Kassar O, Medhaffar M, Kamoun T, Hadji S, Aloulou H, et al. Thrombocytopenie immune primaire de L'Enfant: etude régionale dans le sud Tunisien [Primary immune thrombocytopenia in childhood: a regional study in the south of Tunisia]. *Tunis Med.* 2014;92:219-23.
22. Yildiz I, Ozdemir N, Celkan T, Soyly S, Karaman S, Canbolat A, et al. Initial management of childhood acute immune thrombocytopenia: single-center experience of 32 years. *Pediatr Hematol Oncol.* 2015;32:406-14.
23. Wu Z, Zhou J, Wei X, Wang X, Li Y, Peng B, Niu T. The role of Epstein-Barr virus (EBV) and cytomegalovirus (CMV) in immune thrombocytopenia. *Hematology.* 2013;18:295-9.
24. Amir A, Gilad O, Yacovovich J, Scheuerman O, Tamary H, Garty BZ. Post-varicella thrombocytopenic purpura. *Acta Paediatr.* 2010;99:1385-8.
25. Ktona E, Barbullushi M, Backa T, Idrizi A, Shpata V, Roshi E. Evaluation of thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus and correlation with different organs damages. *Mater Sociomed.* 2014;26:122-4.
26. Hazzan R, Mukamel M, Yacovovich J, Yaniv I, Tamary H. Risk factors for future development of systemic lupus erythematosus in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Blood Cancer.* 2006;47:657-9.
27. Altintas A, Ozel A, Okur N, Okur N, Cil T, Pasa S, Ayyildiz O. Prevalence and clinical significance of elevated antinuclear antibody test in children and adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Thrombolysis.* 2007;24:163-8.
28. Heitink-Pollé KM, Nijsten J, Boonacker CW, de Haas M, Bruin MC. Clinical and laboratory predictors of chronic immune thrombocytopenia in children: a systematic review and meta-analysis. *Blood.* 2014;124:3295-307.
29. O'Leary ST, Glanz JM, McClure DL, Akhtar A, Daley MF, Nakasato C, et al. The risk of immune thrombocytopenic purpura after vaccination in children and adolescents. *Pediatrics.* 2012;129:248-55.
30. Rajantie J, Zeller B, Treutiger I, Rosthøj S. NOPHO ITP working group and five national study groups. Vaccination associated thrombocytopenic purpura in children. *Vaccine.* 2007;25:1838-40.
31. Vrbensky JR, Moore JE, Arnold DM, Smith JW, Kelton JG, Nazy I. The sensitivity and specificity of platelet autoantibody testing in immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis of a diagnostic test. *J Thromb Haemost.* 2019;17:787-94.
32. Gan G, Liu H, Liang Z, Zhang G, Liu X, Ma L. Vaccine-associated thrombocytopenia. *Thromb Res.* 2022;220:12-20.
33. Yokomichi H, Tanaka-Taya K, Koshida R, Nakano T, Yasui Y, Mori M, et al. Immune thrombocytopenic purpura risk by live, inactivated and simultaneous vaccinations among Japanese adults, children and infants: a matched case-control study. *Int J Hematol.* 2020;112:105-14.
34. Welsh KJ, Baumblatt J, Chege W, Goud R, Nair N. Thrombocytopenia including immune thrombocytopenia after receipt of mRNA COVID-19 vaccines reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). *Vaccine.* 2021;39:3329-32.
35. David P, Dotan A, Mahroum N, Shoenfeld Y. Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP) triggered by COVID-19 infection and vaccination. *Isr Med Assoc J.* 2021;23:378-80.
36. Malayala SV, Mohan G, Vasireddy D, Atluri P. Purpuric rash and thrombocytopenia after the mRNA-1273 (Moderna) COVID-19 vaccine. *Cureus.* 2021;13:e14099.
37. Bidari A, Asgarian S, Pour Mohammad A, Naderi D, Anaraki SR, Gholizadeh Mesgarha M, Naderkhani M. Immune thrombocytopenic purpura secondary to COVID-19 vaccination: a systematic review. *Eur J Haematol.* 2023;110:335-53.
38. Higashigawa M, Maeyama T, Yoshino A, Matsuda K, Ito M, Maji T, Ichimi R. Incidence of childhood primary immune thrombocytopenic purpura. *Pediatr Int.* 2015;57:1041-3.