



SAKARYA
ÜNİVERSİTESİ

T.C.

SAKARYA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AKUT İMMÜN TROMBOSİTOPENİ TANILI ÇOCUKLARDA
İMMÜN YETMEZLİK VARLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet Cemal DÖNMEZ

MAYIS-2021



T.C.

SAKARYA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AKUT İMMÜN TROMBOSİTOPENİ TANILI ÇOCUKLARDA
İMMÜN YETMEZLİK VARLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet Cemal DÖNMEZ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Mustafa BÜYÜKAVCI

MAYIS-2021

BEYAN

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 30.03.2021 tarihinde onay olarak hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih:.....

Mehmet Cemal DÖNMEZ

İmza:

TEŞEKKÜR

Doktorluk mesleğini sevdiren, bilgi ve deneyimlerini bizlere aktararak iyi bir çocuk hekimi olmamız için çabalayan, geleceğimize ışık olan Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın saygıdeğer öğretim üyeleri sayın Prof. Dr. Öner ÖZDEMİR, Doç. Dr. İbrahim CANER, Doç. Dr. Bahri ELMAS, Dr. Öğr. Üyesi Meltem KARABAY, Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Fatih ORHAN ve Dr. Öğr. Üyesi Pınar DERVİŞOĞLU ÇAVDAROĞLU'na, üzerimizde emeği çok olan, şu an yanımızda olamasalar bile varlıklarıyla bizlere güç veren sayın Prof. Dr. Mustafa KÖSECİK ve Prof. Dr. Şükriye Pınar İŞGÜVEN hocalarımıza,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyiminden yararlandığım, tez konumun belirlenmesinden son haline gelene kadar her aşamasında yardım ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım sayın hocam Prof. Dr. Mustafa BÜYÜKAVCI,

Usta çırak ilişkisinin temel olduğu tıpta uzmanlık eğitiminde benden bilgilerini esirgemeyen, üzerimde emeği olan tüm değerli uzman ve yandal uzmanı ağabeylerim ve ablalarım,

Birlikte çalışma fırsatı yakaladığım, iyi kötü birçok nöbeti geride bıraktığım, sevinci, mutluluğu, hüznü, yorgunluğu bazen de çaresizliği paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin değerli hemşire, sekreter ve personeline,

Beni sevgiyle büyüten, maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen anne ve babama; her zaman yanımda olan, beni destekleyen ve tamamlayan hayat arkadaşım Jülide'ye

Sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Mehmet Cemal DÖNMEZ

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMA VE SİMGELER.....	v
ŞEKİLLER.....	vi
TABLolar	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. HEMOSTAZ VE TROMBOSİTLER.....	3
2.2. TROMBOSİT ÜRETİMİ	3
2.2.1. Kemik İliğinde Trombosit Üretimi	3
2.2.2. Trombosit Üretiminin Düzenlenmesi.....	4
2.2.3. Kan Dolaşımında Trombositler.....	4
2.3. İMMÜN TROMBOSİTOPENİ.....	5
2.3.1. Temel Kavramlar	5
2.3.1.1. İmmün trombositopeninin tanımı	5
2.3.1.2. İmmün trombositopeni tipleri	5
2.3.2. İmmün Trombositopeni Epidemiyolojisi	5
2.3.3. İmmün Trombositopeni Patogenezi	6
2.3.3.1. B Hücreleri ve Otoantikor Oluşumu.....	6
2.3.3.1.1. Otoantikor oluşumunun tetiklenmesi	6
2.3.3.1.2. Otoantikor aracılıklı trombosit yıkımı.....	6
2.3.3.1.3. Otoantikorların trombositlere ve megakaryositlere etkisi	7
2.3.3.2. Makrofajlar	7
2.3.3.3. Dendritik hücreler	7
2.3.3.4. T hücreleri.....	8
2.3.3.5. İmmün regülasyonun bozulması.....	8
2.3.3.6. Trombosit üretiminde azalma	8
2.3.4. İmmün Trombositopeni Semptom ve Bulguları	8
2.3.5. İmmün Trombositopeni Tanısı.....	9

2.3.6.	İmmün Trombositopenide Ayırıcı Tanı	9
2.3.7.	Çocuk İmmün Trombositopeni Hastalarının Yönetimi.....	10
2.3.7.1.	Ayaktan Takip.....	11
2.3.7.2.	Birinci Düzey Tedavi.....	11
2.3.7.2.1.	Steroid Tedavisi.....	11
2.3.7.2.2.	İntravenöz İmmünoglobulin (IVIg).....	11
2.3.7.2.3.	Trombosit Transfüzyonu ve Traneksamik Asit.....	11
2.3.7.3.	İkinci Düzey Tedavi.....	11
2.4.	İMMÜN YETMEZLİKLER	12
2.4.1.	İmmün Yetmezliğin Tanımı	12
2.4.2.	İmmün Yetmezliklerin Sınıflandırılması	12
2.4.3.	Çocuklarda Primer İmmün Yetmezlik	12
2.5.	İMMÜN TROMBOSİTOPENİ VE İMMÜN YETMEZLİK	12
2.5.1.	Primer İmmün Yetmezlik Hastalarında İmmün Trombositopeni	12
2.5.2.	İmmün Trombositopeni Hastalarında İmmün Yetmezlik	13
3.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	15
4.	BULGULAR.....	17
5.	TARTIŞMA	30
6.	SONUÇLAR.....	37
	ÖZET.....	39
	SUMMARY	40
	KAYNAKLAR	41
	EKLER.....	48
	ÖZGEÇMİŞ	49

KISALTMA VE SİMGELER

μL	: Mikrolitre
ANA	: Antinükleer antikor
B_{reg}	: Düzenleyici B hücresi
c-Mpl	: Trombopoietin reseptörü (Miyeloproliferatif lösemi proteini)
$F_{c\gamma}R$: F_c gamma reseptörü
$F_{c\gamma}RI$: F_c gamma reseptörü – I
$F_{c\gamma}RIIa$: F_c gamma reseptörü – IIa
$F_{c\gamma}RIIb$: F_c gamma reseptörü – IIb
$F_{c\gamma}RIIc$: F_c gamma reseptörü – IIc
$F_{c\gamma}RIII$: F_c gamma reseptörü – III
GPIIb/IIIa	: Glikoprotein IIb/IIIa
GPIb/IX	: Glikoprotein Ib/IX
IgA	: İmmünoglobulin A
IgG	: İmmünoglobulin G
IgM	: İmmünoglobulin M
IVIg	: İntravenöz immünoglobulin
İTP	: İmmün trombositopeni
MCV	: Ortalama eritrosit hacmi (<i>mean corpuscular volume</i>)
T_{h1}	: Yardımcı T hücresi 1
T_{h2}	: Yardımcı T hücresi 2
TPO	: Trombopoietin
T_{reg}	: Düzenleyici T hücresi

ŞEKİLLER

Şekil 1. Hasta grubundaki çocukların trombosit sayılarının değişim grafiği 20



TABLÖLAR

Tablo 1. İTP hastalarında beklenmeyen bulgular.....	10
Tablo 2. Hasta ve kontrol gruplarında demografik verilerin dağılımı (Ort±SS).....	17
Tablo 3. Hasta grubundaki çocukların immünoglobulin izotipleri ve IgG alt tipleri düzeylerinin referans aralığına göre dağılımı	18
Tablo 4. Hasta ve kontrol gruplarında immünoglobulin izotipleri ve IgG alt tipleri düzeylerinin karşılaştırılması (Ort±SS).....	18
Tablo 5. Hasta grubundaki çocukların lenfosit alt grup düzeylerinin referans aralığına göre dağılımı	19
Tablo 6. Hasta grubundaki çocukların İTP tanısı aldığı sırada ve kontrol periyotlarındaki trombosit sayıları (Ort±SS)	19
Tablo 7. Hasta grubundaki çocukların izlem sırasında tedaviye yanıtlarının dağılımı	20
Tablo 8. Hasta grubuna uygulanan tedaviler.....	21
Tablo 9. Hasta grubunda uygulanan tedavilere göre tedaviye yanıt oranlarının karşılaştırılması	21
Tablo 10. Hasta grubunun 7. gün tedavi yanıtlarına göre tanı sırasındaki yaş, beyaz küre, nötrofil ve lenfosit sayılarının karşılaştırılması (Ort±SS).....	22
Tablo 11. Hasta grubunun 15. gün tedavi yanıtlarına göre tanı sırasındaki yaş, beyaz küre, nötrofil ve lenfosit sayılarının karşılaştırılması (Ort±SS).....	22
Tablo 12. Hasta grubunun 30. gün tedavi yanıtlarına göre tanı sırasındaki yaş, beyaz küre, nötrofil ve lenfosit sayılarının karşılaştırılması (Ort±SS).....	22
Tablo 13. Hastaların 7. gün tedavi yanıtlarına göre tanı sırasındaki immünoglobulin izotipleri, IgG alt tipleri ve kompleman düzeylerinin karşılaştırılması (Ort±SS).....	23
Tablo 14. Hastaların 15. gün tedavi yanıtlarına göre tanı sırasındaki immünoglobulin izotipleri, IgG alt tipleri ve kompleman düzeylerinin karşılaştırılması (Ort±SS).....	24

Tablo 15. Hastaların 30. gün tedavi yanıtlarına göre tanı sırasındaki immünoglobulin izotipleri, IgG alt tipleri ve kompleman düzeylerinin karşılaştırılması (Ort±SS).....	24
Tablo 16. Hastaların immünoglobulin izotip ve IgG alt tip düzeylerine göre 7. gün tedaviye yanıt oranlarının karşılaştırılması	25
Tablo 17. Hastaların immünoglobulin izotip ve IgG alt tip düzeylerine göre 15. gün tedaviye yanıt oranlarının karşılaştırılması	26
Tablo 18. Hastaların immünoglobulin izotip ve IgG alt tip düzeylerine göre 30. gün tedaviye yanıt oranlarının karşılaştırılması	26
Tablo 19. Hastaların 7. gün tedavi yanıtlarına göre tanı sırasındaki lenfosit alt grup düzeylerinin karşılaştırılması (Ort±SS).....	27
Tablo 20. Hastaların 15. gün tedavi yanıtlarına göre tanı sırasındaki lenfosit alt grup düzeylerinin karşılaştırılması (Ort±SS).....	27
Tablo 21. Hastaların 30. gün tedavi yanıtlarına göre tanı sırasındaki lenfosit alt grup düzeylerinin karşılaştırılması (Ort±SS).....	27
Tablo 22. Hastaların lenfosit alt grup düzeylerine göre 7. gün tedaviye yanıt oranlarının karşılaştırılması.....	28
Tablo 23. Hastaların lenfosit alt grup düzeylerine göre 15. gün tedaviye yanıt oranlarının karşılaştırılması.....	28
Tablo 24. Hastaların lenfosit alt grup düzeylerine göre 30. gün tedaviye yanıt oranlarının karşılaştırılması.....	29
Tablo 25. Yedinci günde tedavi yanıtını belirlemede etkili faktörlerin çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları	29

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Trombositler boyutları 1 ile 4 mikrometre arasında değişen oldukça küçük disklerdir ve hemostazın önemli bir elemanıdır. Vücutta, her gün çok sayıda oluşan, çok küçük boyuttaki damar delikleri kan pıhtısı yerine trombosit tıkaçı ile kapatılır. Bunun yanı sıra kan pıhtısının oluşumu, kasılarak daha güçlü hale gelmesi ve pıhtı çekilmesi gibi hemostazın farklı aşamalarında trombositlerin ve trombositlerden salınan maddelerin varlığı gereklidir. Kanda normal trombosit sayısı 150 000 – 450 000/ μ L arasındadır. Normal sınırların altındaki değerler trombositopeni olarak adlandırılır (Hall and Hall, 2020).

İmmün trombositopeni (İTP) izole trombositopeni ile karakterize, otoimmün bir hastalıktır (Cooper and Ghanima, 2019). Çocuklarda tüm yaşlarda, İTP trombositopeninin en sık sebebidir; ancak en sık olarak 1 ile 6 yaş aralığında izlenir (D’Orazio, Neely and Farhoudi, 2013; McGuinn and Bussel, 2016; Jolles, Chapel and Litzman, 2017; Kühne, 2017; Cooper and Cines, 2019; Friedman and Beck, 2019; Neunert *et al.*, 2019). Dünyada, çocuklardaki İTP insidansı yılda 1,9 – 9,5/100 000 çocuk aralığındadır. Kış sonlarında ve ilkbahar başlarında zirve yapan mevsimsel bir dalgalanma izlenmektedir (Terrell *et al.*, 2010; D’Orazio, Neely and Farhoudi, 2013; McGuinn and Bussel, 2016; Friedman and Beck, 2019; Shaw *et al.*, 2020).

İTP: kandaki trombosit sayısının 100 000/ μ L altında olmasının dışındaki hematolojik parametrelerin normal olması ve buna sebep olabilecek diğer sebeplerin dışlanması olarak tanımlanabilir (D’Orazio, Neely and Farhoudi, 2013; McGuinn and Bussel, 2016; Kühne, 2017; Kelton, Vrbensky and Arnold, 2018; Cooper and Ghanima, 2019). Hastalar başvuru anında asemptomatik olabileceği gibi, hafif mukokutanöz kanamalardan hayatı tehdit edecek düzeyde kanamalara kadar değişen bir klinik ile başvurabilir (Cooper and Ghanima, 2019; Hall and Hall, 2020).

Primer immün yetmezlikler, 400’ün üzerinde hastalığı kapsayan bir hastalıklar grubudur (Bousfiha *et al.*, 2020). Her yaş grubunda görülebilir ancak çocukluk çağında çok daha sıktır. Primer immün yetmezlik hastalarında tanıya yaklaşık beş yıla varabilen gecikmeler olmakta ve bu durum tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları

sonrası bronşektazi başta olmak üzere geri dönüşü olmayan komplikasyonlarla sonuçlanabilmektedir (Joshi *et al.*, 2009; Panigrahi, 2014; Amaya-Urbe *et al.*, 2019). Primer immün yetmezlik hastalarında enfeksiyon hastalıklarının yanı sıra otoimmün hastalıklara da yatkınlık artmıştır. Bu konuyla ilgili yapılan çalışmalarda otoimmünite ve primer immün yetmezlik arasında ortak patofizyolojik ve genetik faktörler bulunmuştur. Primer immün yetmezlik hastalarında İTP en sık görülen hematolojik bulgudur (Amaya-Urbe *et al.*, 2019). Primer immün yetmezlik hastalarında otoimmünite ilk bulgu olabilir (Abolhassani *et al.*, 2013; Rezaei, Aghamohammadi and Notarangelo, 2017; Amaya-Urbe *et al.*, 2019). Bu bağlamda immün trombositopeni hastalarında, immün yetmezlik düşündürülen diğer bulgular olmasa bile primer immün yetmezlikler de düşünülmelidir (Rezaei, Aghamohammadi and Notarangelo, 2017).

Geçmiş çalışmalarda İTP tanısı düşünülen çocuk hastalarda, primer immün yetmezliğin de eşlik edebileceği düşünülerek taranmasının önerildiği görülmektedir (Bonilla *et al.*, 2014; Rezaei, Aghamohammadi and Notarangelo, 2017). Hastanemiz Çocuk Hematolojisi ve Onkoloji Kliniği'nde de İTP tanısı düşünülerek takip edilen hastalarda, immün yetmezlik ayırıcı tanısı açısından, rutin olarak serum immünoglobulin izotipleri (immünoglobulin G, A, M), immünoglobulin G alt tipleri (immünoglobulin G1, G2, G3, G4), serum kompleman düzeyleri ve lenfosit alt grupları bakılmaktadır.

Çalışmanın sonucunda iki konunun aydınlatılması amaçlanmaktadır: İTP tanısıyla takip edilen çocuklarda serum immünoglobulin düzeyleri ve lenfosit alt gruplarının sağlıklı çocuklardan farklı olup olmadığı ve bu çocuklarda serum immünoglobulin düzeyleri ve lenfosit alt grupları ile tedavi yanıtı arasında ilişki olup olmadığı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HEMOSTAZ VE TROMBOSİTLER

Kan kaybının önlenmesine hemostaz denir. Bir kan damarı koptuğunda veya yırtıldığında, farklı mekanizmalar devreye girer ve hemostaz sağlanır: vasküler büzülme, trombosit tıkaçı oluşumu, kan koagülasyonu sonucunda kan pıhtısı oluşumu, son olarak damar deliğini kalıcı olarak kapatmak için kan pıhtısı içinde fibröz doku büyümesi. Kan damarı kesildikten veya yırtıldıktan hemen sonra, damar duvarındaki düz kaslar kasılır ve kesilen veya yırtılan damardaki kan akımı anında azaltılır. Bu kasılma lokal miyojenik spazm; travmatize olan dokudan, damar endotelinden ve trombositlerden salınan faktörler ve sinirsel refleksler sonucunda oluşur. Daha küçük damarlarda damar büzülmesinin büyük kısmından, damar kasıcı bir madde olan tromboksan A₂ salgılayan trombositler sorumludur. Kan damarlarındaki kesik çok küçük ise bunun kapatılması trombosit tıkaçı, daha büyük damar deliklerinde ise kan pıhtısı ile sağlanır. Kan damarları hasar aldığı anda subendotelyal yapılar akan kana temas eder. Subendotelyal düzeyde en çok bulunan trombojenik protein kollajendir. Trombositler temas ettikleri kollajene doğrudan bağlanabilir. Bu bağlanma sonrasında trombositler hızla şekil değiştirir, birçok aktive edici faktörün salınımını sağlar, bu şekilde hem yakındaki diğer trombositler de pıhtı oluşumuna katılır hem de oluşan kan pıhtısının yapışkan ve sert bir kıvam alması için gerekli süreç sağlanır (Thijs *et al.*, 2010; Hall and Hall, 2020).

2.2. TROMBOSİT ÜRETİMİ

2.2.1. Kemik İliğinde Trombosit Üretimi

Hemostazın önemli bir elemanı olan trombositler boyutları 1 ile 4 mikrometre arasında değişen oldukça küçük disklerdir. Kemik iliğinde yer alan, megakaryosit adı verilen büyük boyutlu (30 – 100 mikrometre) çekirdekli hücrelerden üretilirler (Patel, 2005; Thon and Italiano, 2012; Hall and Hall, 2020). Megakaryositler, endomitoz adı verilen,

hücre bölünmesi olmadan 64 kata kadar kromozom çoğalması sonucu, oluşan kromozom sayısı ile doğru orantılı şekilde, sitoplazma hacminin artmasıyla bu boyuta ulaşır. Endomitoz sürecinde megakaryosit G₁, S, G₂ fazlarını başarıyla ilerletir; ancak M fazını tamamlayamadan yeniden G₁ fazına girer (Ravid *et al.*, 2002). Sitoplazmaları trombosit oluşumu için gerekli olan yapılarla doludur ve bu yapılar hücre yüzeyi ile bağlantılı bir iç zar yapısıyla ayrılmıştır. Bu zar yapısının trombosit oluşumunu kolaylaştıracak şekilde megakaryosit sitoplazmasını böldüğü düşünülmektedir. Megakaryositler kemik iliğindeki sinüzoidal damarlara proplatelet adı verilen sitoplazmik uzantılarıyla genişler. Proplateletlerin damar içerisinde gelişimini tamamlaması sonrasında uçlarından tek tek trombositler salınır. Geriye kalan çekirdekli yapı ise elimine edilir (Patel, 2005; Thon and Italiano, 2012).

2.2.2. Trombosit Üretiminin Düzenlenmesi

Megakaryositlerden trombosit oluşumundaki ana düzenleyici karaciğerde üretilen trombopoietin (TPO) adı verilen sitokindir. TPO, megakaryosit ve hematopoetik kök hücre yüzeylerinde yer alan c-Mpl reseptörü ile etkileşime geçerek megakaryosit proliferasyonunu, endomitozunu ve trombosit oluşumunu uyarır (Patel, 2005; Thon and Italiano, 2012; Varghese *et al.*, 2017). Trombosit yaşlanmasında fizyolojik olarak, yüzeyinde yer alan sialik asit ayrılır (trombosit desialilasyonu). Trombosit desialilasyonu sonrası β -galaktoz kalıntıları açığa çıkar ve karaciğerde yer alan Ashwell-Morell reseptörleri ile etkileşime geçer. Ashwell-Morell reseptörleri ile etkileşime geçen yaşlanmış trombositler karaciğerde yer alan Kupffer hücreleri tarafından elimine edilir (Dupont *et al.*, 2019). Desialilasyona uğramış trombositlerin, Ashwell-Morell reseptörleri ile etkileşimi TPO üretimini uyarır, böylece trombosit üretimi düzenlenmiş olur (Grozovsky *et al.*, 2015). Dolaşımdaki TPO, c-Mpl reseptörüne bağlandıktan sonra hücre içine alınır ve parçalanır. TPO reseptörlerinin (c-Mpl) büyük bir kısmı megakaryositlerde ve trombositlerde bulunmaktadır. Dolayısıyla bu iki hücrenin sayısı dolaşımdaki TPO miktarını düzenlemektedir (Varghese *et al.*, 2017).

2.2.3. Kan Dolaşımında Trombositler

Bir megakaryosit yaklaşık 1000 – 3000 trombosit oluşturabilir (Patel, 2005; Thon and Italiano, 2012). Kan dolaşımında normal trombosit sayısı 150 000 – 450 000/ μ L arasındadır. Dolaşımdaki ömürleri 8 – 12 gün kadar sürer. İşlevselliklerini kaybeden

trombositler, doku makrofaj sistemi tarafından elimine edilir, yarısından fazlası dalaktaki makrofajlar tarafından parçalanır (Hall and Hall, 2020).

2.3. İMMÜN TROMBOSİTOPENİ

2.3.1. Temel Kavramlar

2.3.1.1. İmmün trombositopeninin tanımı

Kanda çok düşük sayıda trombosit varlığı trombositopeni olarak adlandırılır (Hall and Hall, 2020). Çocuklarda tüm yaşlarda, immün trombositopeni (İTP), trombositopeninin en sık sebebidir (McGuinn and Bussel, 2016). İTP izole trombositopeni ile karakterize, otoimmün bir hastalıktır (Cooper and Ghanima, 2019). İTP kısaltması eskiden idiyopatik trombositopenik purpurayı belirtmek için kullanılmakla birlikte; İTP için hastalık sürecinde immün sistemin önemli bir rol oynadığı anlaşıldığından idiyopatik yerine immün terimi kullanılmıştır. Ayrıca, kanaması olmayan İTP'li hastalar olduğu için purpura terimi terk edilmiş ve hastalığın ismi immün trombositopeni olarak değiştirilmiştir (Rodeghiero *et al.*, 2009).

2.3.1.2. İmmün trombositopeni tipleri

Trombositopeni süresine göre İTP üç başlıkta incelenebilir: tanıdan itibaren ilk 3 ay *yeni tanılı İTP*, tanı sonrasındaki 3 – 12. aylar arasında *persistan İTP*, 12 aydan uzun sürmesi durumunda *kronik İTP* (Rodeghiero *et al.*, 2009). Tanı anında İTP'nin ne kadar süreceğini bilmek mümkün değildir, ancak hasta yaşına göre tahminde bulunulabilir. Küçük çocuklarda akut dönemde iyileşen bir süreç beklenirken, büyük çocuklarda ve adolesanlarda kronik seyir daha olasıdır. Bununla birlikte, çocuk hastaların yaklaşık yarısında tanı sonrasındaki 2 ay içinde, neredeyse üçte ikisinde ise tanı sonrası 3 ay içinde trombosit sayıları normale döner (D'Orazio, Neely and Farhoudi, 2013).

2.3.2. İmmün Trombositopeni Epidemiyolojisi

Dünyada, çocuklardaki İTP insidansı yılda 1,9 – 9,5/100 000 çocuk aralığındadır. Kış sonlarında ve ilkbahar başlarında zirve yapan, muhtemelen viral hastalık dağılımını taklit eden, mevsimsel bir dağılım görülmektedir. En sık olarak 1 ile 6 yaş aralığında izlenir. Irklar ve cinsiyetler arasında insidans açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (Terrell *et al.*, 2010; D'Orazio, Neely and Farhoudi, 2013; McGuinn and Bussel, 2016;

Friedman and Beck, 2019; Shaw *et al.*, 2020). Ülkemizde İTP insidansı ile ilgili yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır.

2.3.3. İmmün Trombositopeni Patogenezi

İTP patogenezi açısından karmaşık ve heterojen bir yapıya sahiptir (Johnsen, 2012; McGuinn and Bussel, 2016). Temel olarak İTP patogenezi iki mekanizma ile açıklanabilir: trombosit yıkımı ve yetersiz trombosit oluşumu (Johnsen, 2012; McGuinn and Bussel, 2016; Audia *et al.*, 2017; Kohli and Chaturvedi, 2019).

2.3.3.1. B Hücreleri ve Otoantikör Oluşumu

Trombosit yıkımında, B hücreleri tarafından salgılanan, en sık immünoglobulin G (IgG) tipi olan otoantikörlerin önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (D'Orazio, Neely and Farhoudi, 2013; Audia *et al.*, 2017; Kühne, 2017). Diğer immünoglobulin izotiplerinin de İTP patogeneziinde yer aldığı görülmüştür (immünoglobulin A ve M) ancak IgG birlikteliği daha sıktır (Audia *et al.*, 2017). Ayrıca IgG birlikteliğinde, özellikle de kompleman varlığında, trombosit yıkımı daha şiddetli seyreder (Hoernberg *et al.*, 2011). Bununla birlikte başka immün mekanizmalar da mevcuttur. Hastaların yaklaşık üçte birinde otoantikörlere rastlanılmamaktadır (Kühne, 2017; Perera and Garrido, 2017).

2.3.3.1.1. Otoantikör oluşumunun tetiklenmesi

Genelde bu antikörlerin oluşumuna tetikleyen etken bilinmemekle birlikte; çoğunlukla viral olan bir enfeksiyon sonrası, antijen benzerliğine bağlı, enfeksiyon gerilese dahi devam eden bir immün yanıt sonucu trombositlere karşı immün yanıt oluştuğu düşünülmektedir. Buna ek olarak bazı ilaç ve aşıların da antikör oluşumunu tetiklediği geçmişteki araştırmalarda belirtilmiştir (Johnsen, 2012; Kühne, 2017; Perera and Garrido, 2017).

2.3.3.1.2. Otoantikör aracılıklı trombosit yıkımı

İTP'de antikör oluşumunda etkili olan antijenler, sıklıkla trombosit ve megakaryosit zarındaki glikoproteinlerdir (glikoprotein Ia/IIa, IIIa, Ib, IIb ve IX). Hedef antijenden bağımsız olarak, IgG aracılıklı trombosit opsonizasyonu, özellikle dalaktaki ve karaciğerdeki retikuloendotelial sistem tarafından trombosit fagositozunu tetikler (Hoernberg *et al.*, 2011; Johnsen, 2012; D'Orazio, Neely and Farhoudi, 2013; Audia *et al.*, 2017; Perera and Garrido, 2017). Buna ek olarak bu antikörler, kompleman

sistemini de aktive ederek trombosit yıkımına sebep olabilir (Johnsen, 2012; Audia *et al.*, 2017).

2.3.3.1.3. Otoantikörlerin trombositlere ve megakaryositlere etkisi

Retiküloendotelyal sistemde fagositoz sonucu, normalde 8 – 12 gün kadar süren trombosit ömrü birkaç saate kadar düşer. Buna ek olarak bu antikörler megakaryositlere de bağlanarak megakaryositlerin ömürlerini kısaltır veya diferansiyasyonuna etki eder (D’Orazio, Neely and Farhoudi, 2013; Perera and Garrido, 2017).

B hücreleri tarafından salgılanan antikörler, trombosit fagositozunu tetiklemek yerine, trombosit işlevselliğini de bozabilir. Bu nedenle aynı trombosit sayısına sahip bazı hastalarda kanama bulguları izlenirken bazı hastalarda izlenmeyebilir (Audia *et al.*, 2017; Perera and Garrido, 2017).

2.3.3.2. Makrofajlar

Retiküloendotelyal sistemde yer alan makrofajlarda opsonizasyona aracılık eden F_c gamma reseptörleri ($F_c\gamma R$) bulunmaktadır. Bu reseptörler antikordaki sabit F_c bölgesine bağlanarak opsonizasyona aracılık eder. F_c gamma reseptör sistemi, aktive edici ($F_c\gamma RI$, $F_c\gamma RIIa$, $F_c\gamma RIIc$, $F_c\gamma RIII$) ve inhibe edici ($F_c\gamma RIIb$) reseptörlerden oluşur. İTP hastalarında $F_c\gamma R$ dengesinde fagositozu artıracak şekilde kayma olduğu çalışmalarla kanıtlanmıştır. Buna ek olarak makrofajlar antijen sunan hücre olarak adaptif immün sistemi de uyarır (Johnsen, 2012; Audia *et al.*, 2017).

2.3.3.3. Dendritik hücreler

Dendritik hücreler, makrofajlar gibi, antikörlerle işaretlenmiş trombositleri fagosit edebilir. Bu hücreler trombositleri hücre içinde işleyerek, antijenlerini yabancı trombositlere ait peptid yapılar olarak sunar. Böylece T hücreler aktive olarak, trombositlere karşı immün yanıt oluşur ve trombositlere ait başka antijenlere karşı da antikor oluşumu tetiklenir (Johnsen, 2012). İTP’de makrofajlar, fagositoz yeteneklerinin daha yüksek olmasına bağlı olarak, dendritik hücrelerden daha etkili antijen sunan hücrelerdir (Audia *et al.*, 2017).

2.3.3.4. T hücreleri

İTP hastalarında T hücre alt tiplerinde üç tip değişiklik izlenir: yardımcı T hücresi 1 (T_h1) / yardımcı T hücresi 2 (T_h2) oranında artış, yardımcı T hücresi 17 (T_h17) miktarında artış, düzenleyici T hücresi (T_{reg}) miktarında azalma. Bu değişiklikler sonucu salgılanan sitokinler trombosit yıkımını artırıcı yönde etki eder (Johnsen, 2012; Audia *et al.*, 2017; Perera and Garrido, 2017).

Sitotoksik T hücrelerinin periferde trombosit yıkımına katıldığı; buna ek olarak kemik iliğinde trombosit üretimini azalttığı izlenmiştir. İTP hastalarında kemik iliğinde sitotoksik T hücre birikimi artar (Audia *et al.*, 2017; Perera and Garrido, 2017).

2.3.3.5. İmmün regülasyonun bozulması

İTP hastalarında immün sistemde inflamasyonu baskılayıcı etki göstererek tolerasyondan sorumlu olan düzenleyici B hücresi (B_{reg}) ve düzenleyici T hücresi (T_{reg}) sayılarında azalma, B_{reg} hücre işlevselliğinde bozulma görülmektedir. İmmün sistemdeki tolerasyonu bozan bu değişimler başka otoimmün hastalıklarda da izlenmiştir (Audia *et al.*, 2017).

2.3.3.6. Trombosit üretiminde azalma

Trombosit yıkımı sonrası beklenen aksine İTP hastalarında megakaryositlerden trombosit üretimi normal veya azalmış olarak izlenir. Kemik iliğinde megakaryosit sayısı normale yakındır ve dolaşıma çok sayıda trombosit katılır. Ancak bu trombositlerin ömrü kısa olduğundan trombositopeni oluşur. Buna bağlı olarak dolaşımdaki TPO'nun büyük bir kısmı trombositlerdeki c-Mpl reseptörüne bağlanarak hücre içine alınır ve parçalanır. Böylece kemik iliğinde trombosit üretimi yetersiz kalır (Audia *et al.*, 2017). Buna ek olarak megakaryositlerin büyük kısmı olgunlaşmamış veya otoantikorlar nedeniyle zarar görmüştür (Perera and Garrido, 2017).

2.3.4. İmmün Trombositopeni Semptom ve Bulguları

Tipik olarak İTP başka bulgu olmamakla birlikte viral bir enfeksiyondan 1 – 3 hafta sonra; genelde cildin travmaya daha çok maruz kalan ekstansör yüzeylerinde peteşi, purpura ve/veya palpe edilemeyen ekimoz ile kendini gösterir. Ayrıca İTP aşılarından veya ilaç kullanımından sonra da görülebilir. İTP hastaları mukozal kanamalar (hematüri, hematokezi, menometroraji veya epistaksis) veya nadiren de olsa intraserebral kanama dahil olmak üzere daha ağır kanamalar ile gelebilir (Cines *et al.*,

2009; Johnsen, 2012; D’Orazio, Neely and Farhoudi, 2013; McGuinn and Bussel, 2016; Friedman and Beck, 2019; Kohli and Chaturvedi, 2019). Bununla birlikte çocuk İTP hastaları kanama bulgusu göstermeyebilir (Kühne, 2017).

2.3.5. İmmün Trombositopeni Tanısı

Yukarıda bahsedildiği üzere İTP hastalarının önemli bir kısmında trombositlere karşı oluşan antikorlar görülmemektedir. Trombositler için uygun bir direkt antiglobulin testi olmadığından, İTP tanısı bir dışlama tanısıdır (D’Orazio, Neely and Farhoudi, 2013; McGuinn and Bussel, 2016; Kühne, 2017; Kelton, Vrbensky and Arnold, 2018; Cooper and Ghanima, 2019). İTP tanısında, intravenöz immünoglobulin (IVIg) veya steroid tedavisi sonrası trombosit sayısında artış destekleyici bulgu olarak kabul edilebilir (McGuinn and Bussel, 2016; Kelton, Vrbensky and Arnold, 2018; Cooper and Ghanima, 2019; Friedman and Beck, 2019).

İTP tanısı neredeyse tamamen dışlama ile konulur: Tam kan sayımı veya periferik yaymada eritrosit ve lökositler normal iken kandaki trombosit sayısının $100\ 000/\mu\text{L}$ altında olması (izole trombositopeni) ve buna sebep olabilecek diğer sebeplerin dışlanması olarak tanımlanabilir. Tam kan sayımının trombositopeni hariç normal olması beklenir (D’Orazio, Neely and Farhoudi, 2013; McGuinn and Bussel, 2016; Kühne, 2017; Kelton, Vrbensky and Arnold, 2018; Cooper and Ghanima, 2019). Hastaların büyük bir çoğunluğunda kandaki trombosit sayısı $20\ 000/\mu\text{L}$ veya altında izlenir. Yine de kanama varlığında buna bağlı olarak hemoglobin değerinde de düşüş görülebilir (D’Orazio, Neely and Farhoudi, 2013; Kühne, 2017). Periferik kan yaymasına bakıldığında ise genellikle büyük trombositler haricinde normal bir yayma görüntüsü beklenir (Kühne, 2017).

2.3.6. İmmün Trombositopenide Ayırıcı Tanı

İTP’de beklenmeyen bulgulara sahip (Tablo 1) veya tedaviye yanıt alınamayan hastalarda otoimmün hastalıklar, tiroid fonksiyon bozuklukları, karaciğer fonksiyon bozuklukları, viral enfeksiyonlar, *Helicobacter pylori* enfeksiyonu açısından tetkikler; kemik iliği aspirasyonu yapılarak izole trombositopeniye sebep olabilecek diğer olası sebepler dışlanmalıdır (McGuinn and Bussel, 2016; Kühne, 2017).

Tablo 1. İTP hastalarında beklenmeyen bulgular

Hikaye
<ul style="list-style-type: none">• Ateş, kilo kaybı, gece terlemesi• Kemik ağrısı• Tekrar eden trombositopeni• Tedaviye yanıtızsızlık
Muayene
<ul style="list-style-type: none">• Lenfadenopati• Karaciğer veya dalakta büyüme• Kronik hastalık bulguları• Genel durumda bozulma
Tetkikler
<ul style="list-style-type: none">• Kanama ile açıklanamayan, hafif olmayan hemoglobin değeri düşüklüğü• Yüksek ortalama eritrosit hacmi (<i>mean corpuscular volume, MCV</i>)• Normal olmayan beyaz küre veya nötrofil sayısı• Periferik yaymada normal olmayan hücre morfolojisi

(D’Orazio, Neely and Farhoudi, 2013; Friedman and Beck, 2019)

2.3.7. Çocuk İmmün Trombositopeni Hastalarının Yönetimi

Çocuk İTP hastalarının ilk yönetiminde özel bir tedavi uygulamadan izlem; etkin olarak kortikosteroidler, intravenöz immünoglobulin (IVIg), Rh pozitif çocuklar için anti – D immünoglobulin ile tedavi gibi seçenekler bulunmaktadır (Friedman and Beck, 2019; Neunert *et al.*, 2019). Çocuk İTP hastalarının yüzde 80 – 90 kadarında, 12 ay içinde hastalık geriler ve bu grupta hayatı tehdit eden kanama nadir olarak görülür. Bu nedenle çocuk İTP hastalarının tedavisine karar vermek ciddi yan etkiler nedeniyle karmaşık bir hale gelmektedir. Steroidler metabolik ve davranışsal sorunlara sebep olmakta; IVIg ise ciddi baş ağrılarına sebep olabilmekte, çocuk hastaların okulu kaçırmaya sebep olmaktadır ve buna rağmen tedaviye yararları geçicidir (Cooper and Cines, 2019).

İTP tedavisinde güncel hedef mevcut kanamayı durdurmak ve gelecekteki kanama riskini azaltmaktır (Cooper and Ghanima, 2019). Buna bağlı olarak çocuk İTP

hastalarına tedavi genelde kanama bulgularının varlığına veya kanda trombosit sayısının 20 000 – 30 000/ μ L altında olup olmadığına bağlı olarak başlanır (Audia *et al.*, 2017; Friedman and Beck, 2019).

2.3.7.1. Ayaktan Takip

Kanaması olmayan veya sadece ciltte hafif kanama bulguları olan yeni tanılı çocuk İTP hastalarının ayaktan takibi ve İTP için özel bir tedavi olmadan izlem önerilmektedir. Hastanın hastaneden uzakta yaşıyor olması, tanıdan sonraki 24 – 72 saat içinde kontrol muayenesine gelemeyecek olması, tanıda şüphe durumlarında bu hastalarda yatış düşünülebilir (Neunert *et al.*, 2019).

2.3.7.2. Birinci Düzey Tedavi

2.3.7.2.1. Steroid Tedavisi

Yeni tanılı çocuk İTP hastalarında hayatı tehdit etmeyen mukozal kanama ve/veya yaşam kalitesinde düşüş olması durumunda öncelikli olarak 5 – 7 gün prednizon ile steroid tedavisi önerilmektedir (Neunert *et al.*, 2019).

2.3.7.2.2. İntravenöz İmmüoglobulin (IVIg)

Kanda trombosit sayısı 10 000/ μ L altında olan ve ciddi kanama riski olan hastalarda IVIg ile tedavi önerilmektedir. Hastaların yüzde 80 kadarında IVIg trombosit sayısını 1 – 4 gün içerisinde yükseltebilir; ancak etkisi 1 – 2 hafta kadar sürer. Steroid tedavisi ile IVIg tedavisinin uygulanması tek başına IVIg tedavisine göre daha uzun süreli etki göstermektedir (Cooper and Ghanima, 2019).

2.3.7.2.3. Trombosit Transfüzyonu ve Traneksamik Asit

Aktif kanaması olan hastalarda trombosit transfüzyonu kanamayı sadece birkaç saatliğine kısıtlayabilir. Bu nedenle yaşamı tehdit edici kanaması olan hastalarda ancak steroid ve IVIg tedavileri ile birlikte kullanabilmektedir (Cooper and Ghanima, 2019; Friedman and Beck, 2019). Ayrıca aktif kanaması olan hastalarda traneksamik asit yardımcı tedavi olarak düşünülebilir (Friedman and Beck, 2019).

2.3.7.3. İkinci Düzey Tedavi

Birinci düzey tedavilere yanıt vermeyen çocuk İTP hastalarında, ikinci düzey tedavi olarak splenektomi, TPO reseptör agonistleri ve rituksimab uygulanmaktadır (Neunert *et al.*, 2019).

2.4. İMMÜN YETMEZLİKLER

2.4.1. İmmün Yetmezliğin Tanımı

İmmün sistem bir kişiyi enfeksiyonlardan ve kendi içinde oluşan kanser gibi tehditlerden koruyan, çeşitli hücrelerden ve organlardan oluşan bir ağdır. Tehdidi tanımlayıp, etkisiz hale getirip, sonunda yok eder. Yüksek derecede özelleşmiş hücreler, proteinler, dokular ve organlardan oluşur. İmmün sistemin bir elemanı eksik olduğunda veya görevini doğru bir şekilde yerine getiremediğinde immün yetmezlik oluşur (Rezaei, Aghamohammadi and Notarangelo, 2017).

2.4.2. İmmün Yetmezliklerin Sınıflandırılması

Enfeksiyon, kemoterapi, radyasyon, yetersiz beslenme gibi çevresel etmenlere bağlı oluşan immün yetmezlikler sekonder immün yetmezlik olarak tanımlanır. Primer immün yetmezlikler ise belirli genlerin mutasyonu sonrası oluşan kalıtsal hastalıklardır (Rezaei, Aghamohammadi and Notarangelo, 2017).

2.4.3. Çocuklarda Primer İmmün Yetmezlik

Primer immün yetmezlikler, 400'ün üzerinde hastalığı kapsayan bir hastalıklar grubudur (Bousfiha *et al.*, 2020). Primer immün yetmezlikler her yaş grubunu etkileyebilmekle birlikte, çocuklarda daha sık izlenmektedir (Amaya-Urbe *et al.*, 2019).

2.5. İMMÜN TROMBOSİTOPENİ VE İMMÜN YETMEZLİK

2.5.1. Primer İmmün Yetmezlik Hastalarında İmmün Trombositopeni

Primer immün yetmezlikler ve otoimmün hastalıklar arasında ortak genetik ve patofizyolojik faktörler bulunmuştur. Buna bağlı olarak primer immün yetmezlik hastalarında enfeksiyonların yanı sıra otoimmün hastalıklara da yatkınlığın arttığı bilinmektedir. Primer immün yetmezlik hastalarında İTP, en sık görülen otoimmün hematolojik hastalıktır (Amaya-Urbe *et al.*, 2019).

Primer immün yetmezlik hastalıklarından en sık görüleni selektif immünoglobulin A (IgA) eksikliğidir. Selektif IgA eksikliği hastalarında İTP dahil olmak üzere otoimmün hastalık sıklığının normal popülasyona göre arttığı yapılan çeşitli araştırmalarla belirlenmiştir (Rezaei, Aghamohammadi and Notarangelo, 2017; Amaya-Urbe *et al.*, 2019; Swain *et al.*, 2019; Odineal and Gershwin, 2020). Bunun yanı sıra, tüm primer immün yetmezlikler içinde ikinci en sık, tedavi gerektirenler arasında ise en sık

görülen hastalık olan yaygın değişken immün yetmezlik hastalarının yaklaşık %20 – 30’unda otoimmün hastalık, yaklaşık %10 – 12’sinde İTP görüldüğü saptanmıştır (Cunningham-Rundles, 2008; Salzer, Warnatz and Peter, 2012; Amaya-Urbe *et al.*, 2019).

Primer immün yetmezlik hastalarında ilk bulgunun otoimmünite olabileceği birçok çalışma ile gösterilmiştir (Abolhassani *et al.*, 2013; Rezaei, Aghamohammadi and Notarangelo, 2017; Amaya-Urbe *et al.*, 2019).

2.5.2. İmmün Trombositopeni Hastalarında İmmün Yetmezlik

İTP tanılı 1 – 94 yaş arasında 946 hastanın incelendiği bir çalışmada İTP hastalarının yüzde 1 kadarında selektif IgA eksikliği, diğer yüzde 1 kadarında ise yaygın değişken immün yetmezlik tanımlandığı belirtilmiş ve serum immünoglobulin A (IgA) düzeyinde artış ve serum immünoglobulin M (IgM) düzeyinde düşüklüğün tedaviye dirençli İTP ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu ilişkinin İTP hastalarında muhtemelen yaygın değişken immün yetmezlikteki gibi bir immün regülasyon bozukluğunu ortaya koyduğu düşünülmüştür. Ancak bu ilişki daha çok 65 yaş ve üstü hastalarda ortaya konulmuş, 18 yaş altı hasta grubunda serum immünoglobulin düzeyleri ve İTP seyri arasında belirgin bir ilişki tanımlanmamıştır (Arnason *et al.*, 2012). Yaşları 10 – 25 arasında olan 105 İTP hastasının dahil edildiği başka bir çalışmada da bununla uyumlu olarak yüksek IgA ve düşük IgM değerlerine sahip hastaların standart tedavi başarısının düşük olduğu görülmüştür (Aref *et al.*, 2017).

Otuz beş çocuk (1,5 ay – 12 yaş arası) İTP hastasının ve 26 kontrolün incelendiği bir vaka – kontrol çalışmasında ise İTP tanılı hastaların kemik iliğindeki lenfosit dağılımına bakılmış: olgunlaşmamış hücre artışını destekleyici yönde B hücre belirteçlerinde artış izlenmiş, bu durum İTP hastalarında immün sistemin aşırı etkinleşmesinin önlenemediği şeklinde yorumlanmıştır. Buna ek olarak İTP hastalarında T hücre belirteçlerinde de anlamlı düşüş görülmüştür (Alavi *et al.*, 2014).

İTP hastalarında T hücre alt tiplerinin arasındaki oranın bozulduğu (CD_4^+ / CD_8^+ oranında azalma), buna bağlı olarak İTP hastalarının immün sistemlerinde bozukluk olduğu gösterilmiştir. Ayrıca CD_4^+ T hücrelerinin miktarının steroid tedavisine yanıt ile doğrudan ilişkili olduğu saptanmıştır. Buna ek olarak İTP hastalarında B_{reg} hücrelerinin, monosit etkinliğini azaltmakta yetersiz olduğu saptanmıştır (Rong *et al.*,

2014). Başka çalışmalarda da ocuk İTP hastalarında T_{reg} hücre sayılarında azalma olduğu izlenmiştir (Aboul-Fotoh *et al.*, 2011; Talaat *et al.*, 2014; Zahran and Elsayh, 2014). Primer immün yetmezlik hastalarında da, özellikle yaygın değişken immün yetmezlikte T_{reg} sayı ve işlevinde bozulmalar olabileceği bilinmektedir (Verbsky and Chatila, 2011; Azizi *et al.*, 2017).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematolojisi ve Onkoloji Bilim Dalı tarafından yürütülmüştür. Çalışma protokolü Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 30.03.2021 tarihinde E-71522473-050.01.04-21476-233 sayılı belge ile onaylanmıştır.

Çalışmaya T.C. Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı'nda 2018 – 2021 yılları arasında immün trombositopeni tanısı ile takip edilen, 17 kız ve 13 erkek olmak üzere 30 hasta, hasta grubu olarak; Çocuk İmmünolojisi ve Allerji Bilim Dalı'nda 2018 – 2021 yılları arasında immün yetmezlik şüphesi ile alınan tetkikleri ve klinik özellikleri normal olarak değerlendirilmiş, 16 kız ve 14 erkek olmak üzere 30 çocuk ise kontrol grubu olarak dosyaları retrospektif olarak incelenmesi suretiyle dahil edildi.

Trombosit sayısı $<100\ 000/\mu\text{L}$, beyaz küre sayısı ve hemoglobin değerleri normal olan, 0 – 18 yaş aralığındaki hastalardan; muayene, hikâye ve laboratuvar verilerinin değerlendirmesi sonucunda trombositopeniye sebep olabilecek başka bir sebep (periferik yaymada blast veya hemoliz bulgusu, direkt Coombs test veya antinükleer antikor pozitifliği); lenf nodu, dalak veya karaciğer büyümesi; eklem anomalileri ve ciltte hiper veya hipopigmente lezyon varlığı; ailede veya hastada anormal kanama öyküsü) izlenmeyenler immün trombositopeni olarak kabul edildi. Bu hastalardan trombositopeni durumu bir yıldan kısa süren hastalar akut veya persistan immün trombositopeni olarak kabul edildi; bir yıldan uzun süren hastalar ise kronik immün trombositopeni olarak kabul edildi ve çalışmaya alınmadı.

Kronik bir hastalığı veya sürekli ilaç kullanımı olmayan, immün yetmezlik varlığı açısından alınan tetkikleri yaşına göre normal aralıkta saptanan 0 – 18 yaş aralığındaki çocuklar sağlıklı olarak kabul edildi. Bu çocuklar arasından tetkik alınma anında akut veya kronik enfeksiyon, sürekli ilaç kullanımı, IVIg veya alınan immünooglobulin izotip (IgG, IgA, IgM) ve IgG alt tip (IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄) düzeylerini etkileyebilecek ilaç kullanım öyküsü olanlar kontrol grubuna dahil edilmedi.

Hasta grubundaki çocukların cinsiyeti, tanı sırasındaki yaşı, periferik kandaki trombosit, beyaz küre, nötrofil ve lenfosit sayıları; immünoglobulin izotip, IgG alt tip, kompleman C₃, C₄ ve lenfosit alt grup düzeyleri, uygulanan tedaviler, hastaların tanı aldıktan sonraki kontrol periyotlarında (7, 15, 30. günler; 2, 3, 6. aylar) ölçülen trombosit sayıları; kontrol grubundaki çocukların ise immünoglobulin izotip ve IgG alt tip düzeyleri kaydedildi. Hasta grubundaki çocukların kontrol periyotlarında trombosit sayısının >30 000/μL düzeyine yükselmesi tedaviye olumlu yanıt olarak, <30 000/μL düzeyinde kalması tedaviye olumsuz yanıt olarak değerlendirildi (Neunert *et al.*, 2011).

Hasta grubundaki çocukların immünoglobulin izotip (Bayram *ve ark.*, 2019), IgG alt tip (Aksu *ve ark.*, 2006) ve kompleman (Garcia-Prat *et al.*, 2018) düzeyleri, yaşlarına uygun referans aralığının alt sınırına göre “düşük” ve “normal” olarak sınıflandırıldı. Ayrıca hasta grubundaki çocuklar, lenfosit alt gruplarının yaşlarına uygun referans aralığına göre “düşük” ve “normal” olarak ayrıldı (Comans-Bitter *et al.*, 1997).

Çalışmada kullanılan sayısal değişkenler Kolmogorov-Smirnov normallik testi ile değerlendirildi ve bazı değişkenler hariç tüm değişkenlerin normal dağılıma sahip olduğu görüldü. Normal dağılıma sahip olmayan değişkenlere logaritmik dönüşüm yapıldı ve dönüştürülmüş verilerin normal dağılıma sahip olduğu görüldü. Buna göre; vaka – kontrol grupları arasında ve trombosit değerlerine göre tedavi yanıtı olumlu ve olumsuz olan hastalar arasında sayısal değişkenler yönünden yapılan karşılaştırmalarda bağımsız iki örneklem t testi kullanıldı. Trombosit değerlerinin kontrol periyotlarında önemli düzeyde değişip değişmediğinin belirlenmesinde tekrarlı ölçümlerde tek yönlü varyans analizi kullanıldı. Tüm sayısal değişkenler aritmetik ortalama ve \pm standart sapma biçiminde gösterildi. Kategorik değişkenler yönünden gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda ki-kare testleri uygulandı. Kontrol periyotlarında tedavi yanıt oranını etkileyen faktörlerin tespitinde lojistik regresyon analizi, backward Wald eliminasyon modeli uygulandı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile ifade edildi. Çalışmada tip I hata (α) 0,05 olarak öngörülmüş olup test sonucu hesaplanan p değerleri 0,05’in altında olduğunda istatistiksel olarak önemli kabul edilmiştir. Tüm istatistiksel hesaplamalar hazır istatistik yazılımı ile gerçekleştirilmiştir (IBM SPSS Statistics, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.)

4. BULGULAR

Çalışmaya 30'u İTP tanısı almış ve 30'u sağlıklı olmak üzere toplam 60 çocuk dahil edildi. Hasta grubunda yer alan İTP tanısı almış 30 çocuk hastanın 13 (%43,3)'ü erkek, 17 (%56,7)'si kız idi. Kontrol grubunda yer alan 30 sağlıklı çocuğun 14 (%46,7)'ü erkek, 16 (%53,3)'sı kız idi. Hasta grubunun yaş ortalaması $70,03 \pm 57,07$ ay, kontrol grubunun yaş ortalaması $70,08 \pm 57,3$ ay saptandı. Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyet ve yaş dağılımlarının karşılaştırılmasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı (Tablo 2).

Tablo 2. Hasta ve kontrol gruplarında demografik verilerin dağılımı (Ort \pm SS)

	Hasta grubu (n=30)	Kontrol grubu (n=30)	p
Cinsiyet (Erkek/Kız)	13/17	14/16	1,000
Yaş (ay)	$70,03 \pm 57,07^*$	$70,08 \pm 57,3^*$	0,998

* Logaritmik dönüşüm uygulanmıştır.

Hasta grubundaki çocukların immünoglobulin izotip ve IgG alt tip düzeyleri, yaşlarına uygun referans aralığının alt sınırına göre “düşük” ve “normal” olarak iki alt grupta incelendi. IgG düzeyi 13 (%43,3), IgA düzeyi 8 (%26,7), IgM düzeyi 18 (%60,0), IgG₁ düzeyi 16 (%57,1), IgG₂ düzeyi 16 (%57,1), IgG₃ düzeyi 8 (%28,6) ve IgG₄ düzeyi 8 (%28,6) çocukta düşük bulundu (Tablo 3).

Tablo 3. Hasta grubundaki çocukların immünoglobulin izotipleri ve IgG alt tipleri düzeylerinin referans aralığına göre dağılımı

İmmünoglobulin düzeyleri		n (%)
IgG	Düşük	13 (43,3)
	Normal	17 (56,7)
IgA	Düşük	8 (26,7)
	Normal	22 (73,3)
IgM	Düşük	18 (60,0)
	Normal	12 (40,0)
IgG ₁	Düşük	16 (57,1)
	Normal	12 (42,9)
IgG ₂	Düşük	16 (57,1)
	Normal	12 (42,9)
IgG ₃	Düşük	8 (28,6)
	Normal	20 (71,4)
IgG ₄	Düşük	8 (28,6)
	Normal	20 (71,4)

Hasta ve kontrol gruplarında immünoglobulin izotipleri ve IgG alt tipleri düzeylerinin karşılaştırılmasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı (Tablo 4).

Tablo 4. Hasta ve kontrol gruplarında immünoglobulin izotipleri ve IgG alt tipleri düzeylerinin karşılaştırılması (Ort±SS)

	Hasta grubu (n=30)	Kontrol grubu (n=30)	p
IgG (mg/dL)	826,27±286,15	894,7±310,09	0,378
IgA (mg/dL)	87,02±64,84	93,12±52,26	0,689
IgM (mg/dL)	94,37±44,71	103±36,67	0,417
	Hasta grubu (n=28)	Kontrol grubu (n=29)	p
IgG ₁ (mg/dL)	652,96±251,78	610,55±219,56	0,500
IgG ₂ (mg/dL)	155,86±78,31	177,02±76,46	0,306
IgG ₃ (mg/dL)	66,11±29,76	64,76±29,81	0,865
IgG ₄ (mg/dL)	59,32±58,24	58,3±34,06	0,543

Hasta grubundaki çocukların lenfosit alt grup düzeyleri, yaşlarına uygun referans aralığının alt sınırına göre “düşük” ve “normal” olarak iki alt grupta incelendi. Hasta grubundaki çocuklarda periferik kandaki CD3+ lenfosit oranı 2 (%6,7), CD3+CD4+ lenfosit oranı 4 (%13,3), CD3+CD8+ lenfosit oranı 1 (%3,3), CD4+/CD8+ lenfosit oranı 5 (%16,7), CD19+ lenfosit oranı 12 (%40) ve NK hücre oranı 5 (%16,7) hastada düşük bulundu (Tablo 5).

Tablo 5. Hasta grubundaki çocukların lenfosit alt grup düzeylerinin referans aralığına göre dağılımı

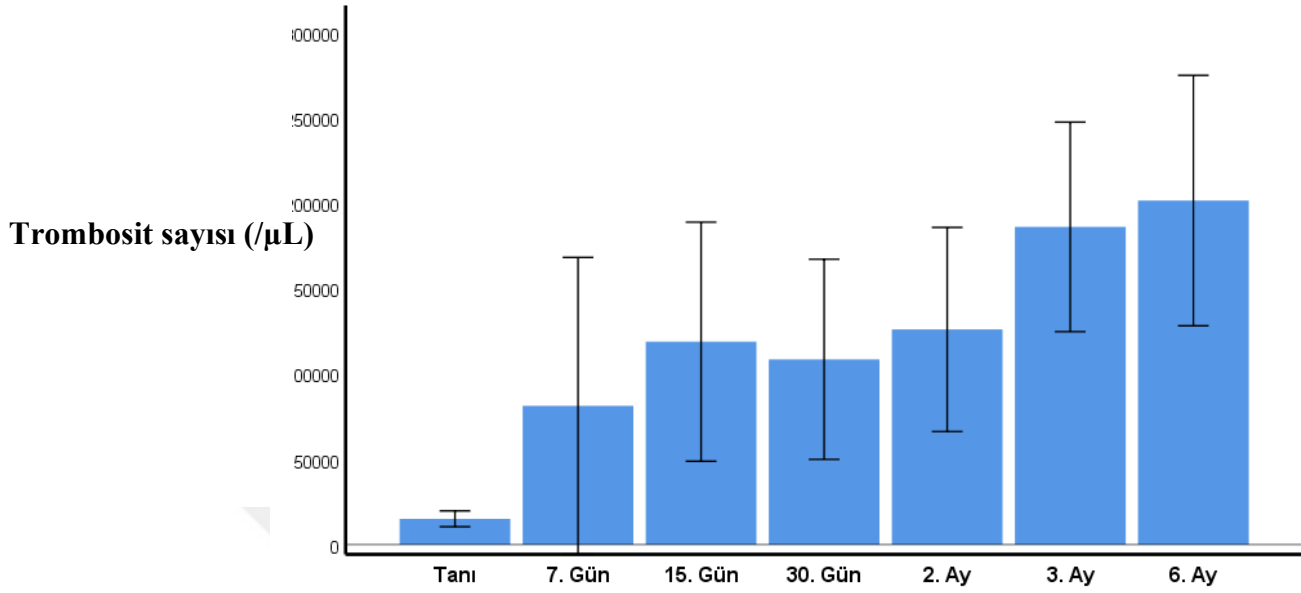
Lenfosit alt grup düzeyleri		n (%)
CD3+	Düşük	2 (6,7)
	Normal	28 (93,3)
CD3+CD4+	Düşük	4 (13,3)
	Normal	26 (86,7)
CD3+CD8+	Düşük	1 (3,3)
	Normal	29 (96,7)
CD4+ / CD8+	Düşük	5 (16,7)
	Normal	25 (83,3)
CD19+	Düşük	12 (40)
	Normal	18 (60)
NK	Düşük	5 (16,7)
	Normal	25 (83,3)

Hasta grubundaki çocukların İTP tanısı aldığı sırada ve tanı aldıktan sonraki 7. günde, 15. günde, 30. günde, 2. ayda, 3. ayda ve 6. ayda ölçülen trombosit sayılarının karşılaştırılmasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu (Tablo 6, Şekil 1).

Tablo 6. Hasta grubundaki çocukların İTP tanısı aldığı sırada ve kontrol periyotlarındaki trombosit sayıları (Ort±SS)

	Trombosit sayısı (/µL)	p
Tanı sırasında (n=30)	13219,3±6953,06	
7. gün (n=30)	121209±144045,11	
15. gün (n=25)	130097,2±118052,19	<0,001
30. gün (n=25)	138392,4±112372,11	
2. ay (n=25)	182280±134009,16	
3. ay (n=18)	224911,11±115365,74	
6. ay (n=20)	227270±129486,59	

Grupların karşılaştırılmasında tekrarlı ölçümlerde tek yönlü varyans analizi kullanılmıştır. Tanı sırasındaki trombosit sayısı ile kontrol periyotlarının tümündeki trombosit sayıları arasında anlamlı fark bulunmuştur.



Şekil 1. Hasta grubundaki çocukların trombosit sayılarının değişim grafiği

Hasta grubundaki çocukların kontrol periyotlarında trombosit sayısının $>30\ 000/\mu\text{L}$ düzeyine yükselmesi tedaviye olumlu yanıt olarak, $<30\ 000/\mu\text{L}$ düzeyinde kalması tedaviye olumsuz yanıt olarak değerlendirildi. Olguların izlem sırasında tedaviye yanıtlarının dağılımı Tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 7. Hasta grubundaki çocukların izlem sırasında tedaviye yanıtlarının dağılımı

	Tedavi yanıtı	n (%)
7. gün	Olumsuz	10 (33,3)
	Olumlu	20 (66,7)
15. gün	Olumsuz	8 (32)
	Olumlu	17 (68)
30. gün	Olumsuz	6 (24)
	Olumlu	19 (76)

Hasta grubundaki çocuklara tedavi amacıyla IVIg veya kortikosteroid verilmişti. Bazı çocuklara yalnız IVIg veya kortikosteroid verilirken bazılarında ardışık tedavi gerekmişti. Beş hasta ise tedavisiz izlenmişti (Tablo 8).

Tablo 8. Hasta grubuna uygulanan tedaviler

Tedavi	n (%)
IVIg	10 (33,3)
Kortikosteroid	8 (26,7)
IVIg ve kortikosteroid	7 (23,3)
İzlem	5 (16,7)

Tedavi sonrası kontrollerde elde edilen yanıtla uygulanan tedaviler arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunmadı (Tablo 9).

Tablo 9. Hasta grubunda uygulanan tedavilere göre tedaviye yanıt oranlarının karşılaştırılması

	Tedavi yanıtı n (%)	IVIg	Kortikosteroid	IVIg + kortikosteroid	İzlem	p
7. gün	Olumsuz	1 (10)	2 (25)	5 (71,4)	2 (40)	0,061
	Olumlu	9 (90)	6 (75)	2 (28,6)	3 (60)	
15. gün	Olumsuz	1 (14,3)	2 (33,3)	4 (57,1)	1 (20)	0,337
	Olumlu	6 (85,7)	4 (66,7)	3 (42,9)	4 (80)	
30. gün	Olumsuz	1 (11,1)	1 (16,7)	3 (42,9)	1 (33,3)	0,474
	Olumlu	8 (88,9)	5 (83,3)	4 (57,1)	2 (66,7)	

Tedaviye olumsuz ve olumlu yanıt veren olgular arasında yapılan karşılaştırmada, 7. günde olumlu yanıt veren olguların yaşlarının anlamlı şekilde düşük olduğu; ancak 15 ve 30. günlerde grupların yaşları arasında bir fark olmadığı saptandı. Yedi, 15 ve 30. günlerde beyaz küre, nötrofil ve lenfosit sayıları açısından gruplar arasında bir fark yoktu (Tablo 10, Tablo 11, Tablo 12).

Tablo 10. Hasta grubunun 7. gün tedavi yanıtlarına göre tanı sırasındaki yaş, beyaz küre, nötrofil ve lenfosit sayılarının karşılaştırılması (Ort±SS)

	Olumsuz Tedavi Yanıtı (n=10)	Olumlu Tedavi Yanıtı (n=20)	p
Yaş (ay)	93,2±63,82	39,25±38,46	0,023
Beyaz küre sayısı (/µL)	9562±2892,15	8934,35±2666,97	0,559
Nötrofil sayısı (/µL)	3572±1323,75	3633,15±1856,27	0,927
Lenfosit sayısı (/µL)	4852±2710,49	4218±2276,41	0,505

Tablo 11. Hasta grubunun 15. gün tedavi yanıtlarına göre tanı sırasındaki yaş, beyaz küre, nötrofil ve lenfosit sayılarının karşılaştırılması (Ort±SS)

	Olumsuz Tedavi Yanıtı (n=8)	Olumlu Tedavi Yanıtı (n=17)	p
Yaş (ay)	72,75±74,12	55,82±45,38	0,948
Beyaz küre sayısı (/µL)	9227,5±3052,96	8755,29±2761,13	0,703
Nötrofil sayısı (/µL)	3318,75±1366,88	3852,35±1830,93	0,472
Lenfosit sayısı (/µL)	4747,5±2197,32	3875,47±2354,48	0,387

Tablo 12. Hasta grubunun 30. gün tedavi yanıtlarına göre tanı sırasındaki yaş, beyaz küre, nötrofil ve lenfosit sayılarının karşılaştırılması (Ort±SS)

	Olumsuz Tedavi Yanıtı (n=6)	Olumlu Tedavi Yanıtı (n=19)	p
Yaş (ay)	90,67±78,34	50,58±45,19	0,448
Beyaz küre sayısı (/µL)	9785±3169,18	8965,11±2392,72	0,504
Nötrofil sayısı (/µL)	3735±1309	3754,26±1690,49	0,980
Lenfosit sayısı (/µL)	4861,67±2448,41	4112,84±2132,46	0,476

Tedaviye olumsuz ve olumlu yanıt veren olgular arasında yapılan karşılaştırmada, 7. günde tedaviye olumsuz yanıt veren hastaların tanı sırasındaki IgG ve IgA düzeyleri olumlu yanıt verenlerden anlamlı şekilde yüksekti; ancak IgM ve IgG alt tip ve kompleman düzeyleri açısından gruplar arasında bir fark yoktu. On beş ve 30. günlerde immünoglobulin izotipleri, IgG alt tipleri ve kompleman düzeyleri açısından iki grup arasında bir fark bulunmadı (Tablo 13, Tablo 14, Tablo 15).

Tablo 13. Hastaların 7. gün tedavi yanıtlarına göre tanı sırasındaki immünoglobulin izotipleri, IgG alt tipleri ve kompleman düzeylerinin karşılaştırılması (Ort±SS)

	Olumsuz Tedavi Yanıtı (n=10)	Olumlu Tedavi Yanıtı (n=20)	P
IgG (mg/dL)	973,6±311,76	752,6±248,6	0,044
IgA (mg/dL)	120,51±80,42	70,27±49,68	0,043
IgM (mg/dL)	119,9±58,14	81,6±30,58	0,076
IgG ₁ (mg/dL)	742,3±268,36	603,33±235,07	0,166
IgG ₂ (mg/dL)	190,6±90,15	136,56±65,82	0,080
IgG ₃ (mg/dL)	71,3±37,45	63,22±25,29	0,502
IgG ₄ (mg/dL)	70±52,29	53,39±61,92	0,161
C ₃ (g/L)	1,28±0,17	1,21±0,3	0,499
C ₄ (g/L)	0,17±0,07	0,21±0,08	0,232

Tablo 14. Hastaların 15. gün tedavi yanıtlarına göre tanı sırasındaki immünoglobulin izotipleri, IgG alt tipleri ve kompleman düzeylerinin karşılaştırılması (Ort±SS)

	Olumsuz Tedavi Yanıtı (n=8)	Olumlu Tedavi Yanıtı (n=17)	p
IgG (mg/dL)	930±370,98	827,71±214,32	0,486
IgA (mg/dL)	100,63±90,22	90,51±55,74	0,732
IgM (mg/dL)	104,38±44,47	95,88±47,53	0,675
IgG ₁ (mg/dL)	704±319,06	645,31±185,26	0,641
IgG ₂ (mg/dL)	149,63±54,53	150,81±93,56	0,974
IgG ₃ (mg/dL)	61±39,89	65,56±27,37	0,744
IgG ₄ (mg/dL)	39,88±29,33	57±48,14	0,332
C ₃ (g/L)	1,26±0,22	1,23±0,29	0,787
C ₄ (g/L)	0,21±0,07	0,19±0,08	0,618

Tablo 15. Hastaların 30. gün tedavi yanıtlarına göre tanı sırasındaki immünoglobulin izotipleri, IgG alt tipleri ve kompleman düzeylerinin karşılaştırılması (Ort±SS)

	Olumsuz Tedavi Yanıtı (n=6)	Olumlu Tedavi Yanıtı (n=19)	p
IgG (mg/dL)	946,5±394,32	807,84±263,2	0,329
IgA (mg/dL)	123,17±94,62	83,29±56,93	0,216
IgM (mg/dL)	103,17±52,54	96,26±45,84	0,758
IgG ₁ (mg/dL)	726,83±369,89	636,61±199,23	0,589
IgG ₂ (mg/dL)	168,5±46,72	152,5±85,94	0,671
IgG ₃ (mg/dL)	64±42,99	62,78±27,75	0,936
IgG ₄ (mg/dL)	48,33±28,25	65,67±70,02	0,902
C ₃ (g/L)	1,31±0,21	1,19±0,28	0,311
C ₄ (g/L)	0,2±0,08	0,18±0,07	0,508

Hastaların yaşlarına uygun referans aralığına göre IgG düzeyleri düşük olan olguların 7. günde tedaviye olumlu yanıt oranının anlamlı derecede yüksek olduğu; ancak IgA, IgM ve IgG alt tip düzeyleri düşük olanlarla olmayanlar karşılaştırıldığında gruplar arasında bir fark olmadığı saptandı. İmmunoglobulin izotip ve IgG alt tip düzeyleri düşük olanlarla olmayanların 15 ve 30. günlerde tedaviye yanıt oranları karşılaştırıldığında gruplar arasında bir fark bulunmadı (Tablo 16, Tablo 17, Tablo 18).

Tablo 16. Hastaların immünoglobulin izotip ve IgG alt tip düzeylerine göre 7. gün tedaviye yanıt oranlarının karşılaştırılması

		Olumsuz Tedavi Yanıtı, n=10	Olumlu Tedavi Yanıtı, n=20	p
		n (%)	n (%)	
IgG	Düşük	1 (10)	12 (60)	0,017
	Normal	9 (90)	8 (40)	
IgA	Düşük	1 (10)	7 (35)	0,210
	Normal	9 (90)	13 (65)	
IgM	Düşük	4 (40)	14 (70)	0,139
	Normal	6 (60)	6 (30)	
IgG ₁	Düşük	5 (50)	11 (61,1)	0,698
	Normal	5 (50)	7 (38,9)	
IgG ₂	Düşük	5 (50)	11 (61,1)	0,698
	Normal	5 (50)	7 (38,9)	
IgG ₃	Düşük	3 (30)	5 (27,8)	1,000
	Normal	7 (70)	13 (72,2)	
IgG ₄	Düşük	1 (10)	7 (38,9)	0,194
	Normal	9 (90)	11 (61,1)	

Tablo 17. Hastaların immüoglobulin izotip ve IgG alt tip düzeylerine göre 15. gün tedaviye yanıt oranlarının karşılaştırılması

		Olumsuz Tedavi Yanıtı, n=8	Olumlu Tedavi Yanıtı, n=17	p
		n (%)	n (%)	
IgG	Düşük	2 (25)	8 (47,1)	0,402
	Normal	6 (75)	9 (52,9)	
IgA	Düşük	1 (12,5)	4 (23,5)	1,000
	Normal	7 (87,5)	13 (76,5)	
IgM	Düşük	4 (50)	11 (64,7)	0,667
	Normal	4 (50)	6 (35,3)	
IgG ₁	Düşük	5 (62,5)	9 (56,3)	1,000
	Normal	3 (37,5)	7 (43,8)	
IgG ₂	Düşük	5 (62,5)	11 (68,8)	1,000
	Normal	3 (37,5)	5 (31,3)	
IgG ₃	Düşük	4 (50)	4 (25)	0,363
	Normal	4 (50)	12 (75)	
IgG ₄	Düşük	2 (25)	6 (37,5)	0,667
	Normal	6 (75)	10 (62,5)	

Tablo 18. Hastaların immüoglobulin izotip ve IgG alt tip düzeylerine göre 30. gün tedaviye yanıt oranlarının karşılaştırılması

		Olumsuz Tedavi Yanıtı, n=6	Olumlu Tedavi Yanıtı, n=19	p
		n (%)	n (%)	
IgG	Düşük	1 (16,7)	11 (57,9)	0,160
	Normal	5 (83,3)	8 (42,1)	
IgA	Düşük	0 (0)	7 (36,8)	0,137
	Normal	6 (100)	12 (63,2)	
IgM	Düşük	3 (50)	12 (63,2)	0,653
	Normal	3 (50)	7 (36,8)	
IgG ₁	Düşük	3 (50)	11 (61,1)	0,665
	Normal	3 (50)	7 (38,9)	
IgG ₂	Düşük	3 (50)	11 (61,1)	0,665
	Normal	3 (50)	7 (38,9)	
IgG ₃	Düşük	3 (50)	5 (27,8)	0,362
	Normal	3 (50)	13 (72,2)	
IgG ₄	Düşük	1 (16,7)	6 (33,3)	0,629
	Normal	5 (83,3)	12 (66,7)	

Hastaların 7, 15 ve 30. gün tedavi yanıtlarına göre tanı sırasındaki lenfosit alt grup düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arasında bir fark saptanmadı (Tablo 19, Tablo 20, Tablo 21).

Tablo 19. Hastaların 7. gün tedavi yanıtlarına göre tanı sırasındaki lenfosit alt grup düzeylerinin karşılaştırılması (Ort±SS)

Lenfosit alt grupları (%)	Olumsuz Tedavi Yanıtı (n=10)	Olumlu Tedavi Yanıtı (n=20)	P
CD3+	68,38±8,47	66,14±10,51	0,563
CD3+CD4+	35,92±10,87	37,02±8,76	0,768
CD3+CD8+	29,28±11,43	24,12±4,99	0,200
CD19+	12±6,55	17,75±9,05	0,086
NK	10,86±6,8	9,98±6,31	0,656

Tablo 20. Hastaların 15. gün tedavi yanıtlarına göre tanı sırasındaki lenfosit alt grup düzeylerinin karşılaştırılması (Ort±SS)

Lenfosit alt grupları (%)	Olumsuz Tedavi Yanıtı (n=8)	Olumlu Tedavi Yanıtı (n=17)	P
CD3+	69,2±8,84	68,94±8,06	0,941
CD3+CD4+	37,98±9,51	37,21±9,33	0,851
CD3+CD8+	27,39±7,42	26,38±8,85	0,784
CD19+	15,5±7,44	12,91±5,44	0,334
NK	8,94±5,17	10,7±7,13	0,674

Tablo 21. Hastaların 30. gün tedavi yanıtlarına göre tanı sırasındaki lenfosit alt grup düzeylerinin karşılaştırılması (Ort±SS)

Lenfosit alt grupları (%)	Olumsuz Tedavi Yanıtı (n=6)	Olumlu Tedavi Yanıtı (n=19)	P
CD3+	70,52±8,95	66,89±8,04	0,358
CD3+CD4+	39,82±7,85	37,65±7,61	0,552
CD3+CD8+	26,6±8,02	24,93±4,73	0,646
CD19+	14,3±8,01	15,56±7,23	0,720
NK	7,48±3,78	10,52±7,17	0,433

Hastaların yaşlarına uygun referans aralığına göre lenfosit alt grup düzeyleri düşük olanlarla olmayanların 7, 15 ve 30. gün tedaviye yanıt oranları karşılaştırıldığında gruplar arasında bir fark bulunmadı (Tablo 22, Tablo 23, Tablo 24).

Tablo 22. Hastaların lenfosit alt grup düzeylerine göre 7. gün tedaviye yanıt oranlarının karşılaştırılması

		Olumsuz Tedavi Yanıtı, n=10	Olumlu Tedavi Yanıtı, n=20	p
		n (%)	n (%)	
CD3+	Düşük	0 (0)	2 (10)	0,540
	Normal	10 (100)	18 (90)	
CD3+CD4+	Düşük	1 (10)	3 (15)	1,000
	Normal	9 (90)	17 (85)	
CD3+CD8+	Düşük	0 (0)	1 (5)	1,000
	Normal	10 (100)	19 (95)	
CD4+/CD8+	Düşük	2 (20)	3 (15)	1,000
	Normal	8 (80)	17 (85)	
CD19+	Düşük	5 (50)	7 (35)	0,461
	Normal	5 (50)	13 (65)	
NK	Düşük	2 (20)	3 (15)	1,000
	Normal	8 (80)	17 (85)	

Tablo 23. Hastaların lenfosit alt grup düzeylerine göre 15. gün tedaviye yanıt oranlarının karşılaştırılması

		Olumsuz Tedavi Yanıtı, n=8	Olumlu Tedavi Yanıtı, n=17	p
		n (%)	n (%)	
CD3+	Düşük	0 (0)	1 (5,9)	1,000
	Normal	8 (100)	16 (94,1)	
CD3+CD4+	Düşük	1 (12,5)	2 (11,8)	1,000
	Normal	7 (87,5)	15 (88,2)	
CD3+CD8+	Düşük	0 (0)	1 (5,9)	1,000
	Normal	8 (100)	16 (94,1)	
CD4+/CD8+	Düşük	2 (25)	1 (5,9)	0,231
	Normal	6 (75)	16 (94,1)	
CD19+	Düşük	2 (25)	10 (58,8)	0,202
	Normal	6 (75)	7 (41,2)	
NK	Düşük	1 (12,5)	4 (23,5)	1,000
	Normal	7 (87,5)	13 (76,5)	

Tablo 24. Hastaların lenfosit alt grup düzeylerine göre 30. gün tedaviye yanıt oranlarının karşılaştırılması

		Olumsuz Tedavi Yanıtı, n=6	Olumlu Tedavi Yanıtı, n=19	p
		n (%)	n (%)	
CD3+	Düşük	0 (0)	1 (5,3)	1,000
	Normal	6 (100)	18 (94,7)	
CD3+CD4+	Düşük	0 (0)	2 (10,5)	1,000
	Normal	6 (100)	17 (89,5)	
CD3+CD8+	Düşük	0 (0)	1 (5,3)	1,000
	Normal	6 (100)	18 (94,7)	
CD4+/CD8+	Düşük	1 (16,7)	2 (10,5)	1,000
	Normal	5 (83,3)	17 (89,5)	
CD19+	Düşük	2 (33,3)	8 (42,1)	1,000
	Normal	4 (66,7)	11 (57,9)	
NK	Düşük	1 (16,7)	4 (21,1)	1,000
	Normal	5 (83,3)	15 (78,9)	

Yedinci günde tedaviye olumlu yanıt oranını; hasta yaşındaki artışın azalttığı, ancak IgG düzeyinin yaşa uygun referans aralığına göre düşük oluşunun artırdığı görüldü (Tablo 25). On beşinci ve 30. günde tedaviye yanıt oranını etkileyen faktörlerin saptanmasında anlamlı bir sonuç saptanmadı.

Tablo 25. Yedinci günde tedavi yanıtını belirlemede etkili faktörlerin çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları

	β	SH (β)	p	OR	%95 GA (OR)
Tanı yaşı (ay)	- 0,026	0,013	0,049	0,974	0,949 - 1,000
IgG	3,286	1,499	0,028	26,740	1,417 - 504,549
IgA	3,076	2,324	0,186	21,679	0,228 - 2062,178
IgG ₁	- 2,446	1,532	0,110	0,087	0,004 - 1,744
Konstant	1,927	1,256	0,125		

Lojistik regresyon modeline tanı yaşı; yaşlarına uygun referans aralığına göre IgG, IgA, IgM, IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄, CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD19+, NK düzeyleri alınmıştır. Backward Wald eliminasyon metodu uygulanmıştır.

GA: Güven aralığı, OR: Odds ratio, SH:Standart hata

5. TARTIŞMA

İzole trombositopeni ile karakterize, otoimmün bir hastalık olan İTP, çocuklarda trombositopeninin en sık sebebidir (McGuinn and Bussel, 2016; Cooper and Ghanima, 2019; Neunert *et al.*, 2019). Primer immün yetmezlikler, çocukluk çağında daha sık görülen 400'den fazla hastalıktan oluşan bir hastalıklar grubudur (Bousfiha *et al.*, 2020). Bu hastalıkların tanısında gecikmeler olabilmekte ve bronşektazi dahil kalıcı komplikasyonlar meydana gelebilmektedir (Joshi *et al.*, 2009; Panigrahi, 2014; Amaya-Uribe *et al.*, 2019). Primer immün yetmezlikler ve otoimmün hastalıklar arasında ortak genetik ve patofizyolojik faktörlerin olduğu, buna bağlı olarak primer immün yetmezlik hastalarında otoimmün hastalıklara yatkınlığın arttığı bilinmektedir. İTP primer immün yetmezlik hastalarında en sık görülen otoimmün hematolojik hastalıktır (Amaya-Uribe *et al.*, 2019).

Çalışmamızın amacı İTP tanısıyla takip edilen çocukların serum immünoglobulin düzeyleri ve lenfosit alt gruplarının sağlıklı çocuklardan farklı olup olmadığını ve bu çocuklarda serum immünoglobulin düzeyleri ve lenfosit alt grupları ile tedavi yanıtı arasında ilişki olup olmadığını saptamaktır.

Otuz İTP tanılı çocuğun değerlendirildiği çalışmamızda, kız hastalar (%56,7) daha fazla olmasına rağmen oran olarak cinsiyetler arasında bir fark yoktu ($p=0,460$). Literatürdeki çalışmalarda da cinsiyetler arasında insidans açısından anlamlı bir fark saptanmadığı belirtilmektedir (Terrell *et al.*, 2010; D'Orazio, Neely and Farhoudi, 2013; McGuinn and Bussel, 2016; Friedman and Beck, 2019; Shaw *et al.*, 2020).

Literatürde İTP'nin en sık 1 ile 6 yaş aralığında izlendiği bildirilmiştir (Terrell *et al.*, 2010; D'Orazio, Neely and Farhoudi, 2013; McGuinn and Bussel, 2016; Friedman and Beck, 2019; Shaw *et al.*, 2020). Hasta grubundaki çocukların yaş ortalaması 70,03 ($\pm 57,07$) ay olarak saptanmış olup bu bilgilerle örtüşmekteydi.

Hasta ve kontrol grubundaki çocukların cinsiyet ve yaş dağılımları birbirine benzer olup iki grubun serum immünoglobulin izotip ve IgG alt tip düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Rahiminejad ve ark. (2013) yaşları 3 – 51 arasında değişen 36 İTP tanılı hastayı değerlendirdikleri çalışmada hasta ve kontrol grupları arasında

immünoglobulin izotip ve IgG alt tip düzeyleri arasında anlamlı fark saptamamıştır. Ancak 2 (%5,5) hastada selektif IgA eksikliği ve 4 (%11,1) hastada IgG alt tip eksikliği bulunmuştur.

Literatürde ITP'li hastalarda özellikle GPIIb/IIIa ve GPIb/IX olmak üzere trombosit üzerindeki birçok antijene karşı çoğunlukla IgG yapısında antiplatelet antikolar saptandığı bildirilmektedir (D'Orazio, Neely and Farhoudi, 2013; Audia *et al.*, 2017; Onisâi *et al.*, 2019). Bizim olgularımızda antiplatelet antikor bakılamamıştı. Ancak bu antikoların artışının dolaylı bir yansıması olarak düşündüğümüz serum immünoglobulin düzeylerinde de kontrol grubuna göre bir fazlalık gözlemedik.

Hasta grubundaki çocukların yaşlarına uygun referans aralığına göre IgG düzeyi 13 (%43,3); IgA düzeyi 8 (%26,7); IgM düzeyi 18 (%60,0); IgG₁ düzeyi 16 (%57,1); IgG₂ düzeyi 16 (%57,1); IgG₃ 8 (%28,6); IgG₄ 8 (%28,6); çocukta düşük bulundu.

Periferik kandaki CD3+ lenfosit oranı 2 (%6,7); CD3+CD4+ lenfosit oranı 4 (%13,3); CD3+CD8+ lenfosit oranı 1 (%3,3); CD19+ lenfosit oranı 12 (%40); NK hücre oranı 5 (%16,7) çocukta düşük bulundu. Zahran ve ark. (2014) çalışmasında, 1 – 12,5 yaş aralığındaki 40 hasta değerlendirilmiş ve akut İTP hastalarında sağlıklı gruptan CD8+ ve CD19+ hücre oranlarının anlamlı derecede yüksek, CD4+ hücre oranının ise anlamlı derecede düşük olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda, kontrol grubundaki çocuklara ait lenfosit alt grupları bulunmadığı için iki grup arasında karşılaştırma yapamadık.

Hasta grubundaki çocuklardan sadece birinde (%3,3) hem immünoglobulin hem de lenfosit alt grup düzeyleri normaldi.

Yedi (%23,3) hastada üç immünoglobulin izotipi de normaldi. Ancak 12 (%40) hastada bir immünoglobulin izotipi, 6 (%20) hastada 2 farklı immünoglobulin izotipi, 5 (%16,7) hastada ise her üç immünoglobulin izotip düzeyi düşük saptandı. On (%33,3) hastada IgG düzeyinin düşük olduğu ve buna IgA ve IgM'den en az birinin eşlik ettiği, ancak CD3+ hücre oranının normal olduğu saptandı. Bu 10 hasta yaygın değişken immün yetmezlik açısından değerlendirilmek üzere Çocuk İmmünolojisi ve Allerji Kliniği'ne yönlendirildi. Bu hastalardan birinde ise 1 yaşında alınan tetkiklerde Anti CMV, Anti Rubella ve Anti HBs düzey düşüklüğü görüldü ve yaygın değişken

immün yetmezlik açısından anlamlı bulundu. Primer immün yetmezlikler arasından tipik olarak IgG düşüklüğüne ek olarak IgA veya IgM düşüklüğü ile seyreden yaygın değişken immün yetmezlikte %20 ihtimalle, en sık İTP olmak üzere, otoimmün hastalık görülebildiği bilinmektedir (Amaya-Urbe *et al.*, 2019).

IgG düzeyi normalken, IgG alt grubunda düşüklük olan 14 (%50) hastanın 2'sinde; IgA ve IgG₂ birlikte düşüktü ve selektif IgA eksikliği düşünülerek Çocuk İmmünolojisi ve Allerji Kliniği'ne yönlendirildi. Bu 14 hastadan 2'sinde ise immünoglobulin izotip ve lenfosit alt grup düzeyleri normaldi. IgA eksikliğine en sık IgG₂ ve IgG₄ eksikliğinin eşlik ettiği, bu hastalarda otoimmün antikor salınımının arttığı literatürde belirtilmiştir (Jiménez *et al.*, 1991). Ancak sağlıklı popülasyonun da %20'sinde IgG alt tiplerinde düşüklük olabileceği, bu olguların klinik bulgu olmadan seyretmesi nedeniyle tedaviye ihtiyacı olmadığı ve klinik bulgu olmadıkça immün yetmezlikli olarak değerlendirilmemesi gerektiği bildirilmiştir (Rahiminejad *et al.*, 2013).

Hasta grubundaki çocuklardan ikisinde (%6,6) CD19+ oranının düşük olduğu ve buna T hücre (bir hastada CD3+, bir hastada CD3+CD4+) ve immünoglobulin düzey düşüklüklerinin eşlik ettiği görüldü. Bu iki hasta, dosyalarında tekrarlayan ağır enfeksiyon öyküsü olmamasına rağmen, kombine immün yetmezlik şüphesi ile Çocuk İmmünolojisi ve Allerji Kliniği'ne yönlendirildi.

Hücre yüzeyinde bulunan CD19 molekülü, temel görevi antikor sentezi olan B hücrelerinin belirlenmesinde kullanılır (Lebien and Tedder, 2008). Bu nedenle CD19+ lenfosit oranı düşük 12 (%40) hastanın immünoglobulin düzeylerindeki düşüklüklerin de CD19+ hücre oran düşüklüğüne bağlı olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızdaki 30 hastadan 10'u (%33,3) yaygın değişken immün yetmezlik düşünülerek, 2'si (%6,6) kombine immün yetmezlik düşünülerek; 14 hastada IgG alt grup düşüklüğü, 2'si ise IgA – IgG alt grup eksikliği düşünülerek Çocuk İmmünolojisi ve Allerji Kliniği'ne yönlendirildi. Yaygın değişken immün yetmezliğin toplumdaki prevalansı 1/10 000 – 1/50 000, kombine immün yetmezlik insidansı 1/75 000 – 1/100 000 canlı doğum civarındadır (Rezaei, Aghamohammadi and Notarangelo, 2017).

Tedavi amacıyla hasta grubundaki çocukların 10'una (%33,3) yalnızca IVIg, 8'ine (%26,7) yalnızca kortikosteroid, 7'sine (%23,3) IVIg ve kortikosteroid ardışık tedavi verildi; 5'i (%16,7) ise tedavisiz izlendi. Kontrol periyotlarındaki tedavi yanıtları incelendiğinde 7. günde 20 (%66,7), 15. günde 17 (%68), 30. günde 19 (%76) hastanın verilen tedaviye olumlu yanıt verdiği izlendi. İTP tedavisinde kullanılan yöntemle göre kontrol periyotlarındaki tedavi yanıtlarında anlamlı fark görülmedi. Literatürde ise İTP tedavisinde kullanılacak yöntemi belirlemede, hastada kanama durumu ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi baz alınmış; kanama bulgusu ve yaşam kalitesinde düşüş olmayan hastaların tedavisiz izlemi önerilmiştir. Bu hastaların ilk bir ayda tedavi yanıtı ve iyileşme hızı üzerinde kortikosteroid ve IVIg tedavilerinin yeterli etkisi olmadığı belirtilmiştir. Hayatı tehdit edici düzeyde olmayan kanaması veya yaşam kalitesinde düşüşü olan hastalarda ise uygulama kolaylığı, maliyet düşüklüğü ve daha düşük yan etki profili nedeniyle kortikosteroidler öncelikli olarak önerilmiş, iki tedavi yöntemi arasında başarı açısından önemli bir fark saptanmadığı belirtilmiştir (McGuinn and Bussel, 2016; Neunert *et al.*, 2019). Buna karşın IVIg tedavisinin kortikosteroidlere göre daha hızlı tedavi yanıtı sağladığını, aktif ciddi kanaması veya kanama riski (trombosit sayısı $< 10\ 000/\mu\text{L}$) olan hastalarda tercih edilebileceğini; ancak IVIg'in tedavi etkisinin daha kısa süreli olması nedeniyle kortikosteroidlerle birlikte kullanımının daha uzun süreli yanıt sağladığını belirten çalışmalar da mevcuttur (Neunert *et al.*, 2011; Cooper and Ghanima, 2019). Bennett ve ark. (2018), 4 ay – 20 yıl yaş aralığında İTP tanısı almış 705 hastanın tanı sonrası 12 ay, 383 hastanın ise 24 aylık takiplerini inceledikleri çalışmada trombosit sayısı $>150\ 000/\mu\text{L}$ olan hastalar remisyonda kabul edilmiştir. IVIg ve steroid tedavilerinin birlikte verildiği hastalarda 12. ayda %76 ve 24. ayda %77 remisyon oranı izlenmiş; kombine tedavinin 12 ve 24. aylardaki remisyon oranlarıyla ilişkili olduğunu saptamış; buna karşın sadece bu veriye bakarak kombine tedavinin her hastaya değil, aktif ciddi kanaması olan hastalarda uygulanmasını önermiştir. Bizim çalışmamızda remisyon trombosit sayısı $>30\ 000/\mu\text{L}$, yukarıdaki çalışmada ise trombosit sayısı $>150\ 000/\mu\text{L}$ olarak kabul edilmiştir. Bunun yanı sıra bizim çalışmamızda tedavi yöntemine göre 7, 15 ve 30. gündeki, yukarıdaki çalışmada ise 12 ve 24. aylardaki remisyon oranları karşılaştırılmıştır.

Hasta grubundaki çocuklarda 7. günde tedaviye olumlu yanıt verenlerin yaşlarının anlamlı derecede küçük olduğu, ayrıca yapılan lojistik regresyon analizinde; yaştaki artışın tedaviye olumlu yanıt oranını azalttığı izlendi. Buna karşın 15 ve 30. günlerde tedavi yanıtlarına göre yapılan karşılaştırmada gruplar arasında yaş açısından bir fark saptanmadı. Ayrıca kontrol periyotlarının hiçbirinde tanı anındaki beyaz küre, nötrofil ve lenfosit sayıları ile cinsiyet açısından tedaviye olumsuz ve olumlu yanıt veren gruplar arasında fark yoktu. Çok merkezli 705 çocuk hastanın verilerinin karşılaştırıldığı bir kohort çalışmasında küçük yaşın ilk 12 ve 24 aylardaki remisyon oranlarıyla ilişkili olduğu saptanmıştır (Bennett *et al.*, 2018). Ahmed ve ark. (2004) ise 103 çocuk hastanın verilerinin incelendiği çalışmada hasta yaşının iyileşme oranı ile ilişkisiz olduğunu belirtmiştir. Beyaz küre, nötrofil ve lenfosit sayılarının çocuklarda İTP tedavi yanıtı ile ilişkisini kanıtlamış çalışma bulunmamaktadır. Yetişkin hastalarda periferik kandaki beyaz küre ve lenfosit sayılarının İTP tedavi başarısında etkisi olmadığı raporlanmıştır (Oka, Ono and Nohgawa, 2020).

Yedinci günde tedaviye olumsuz yanıt veren hastaların tanı sırasındaki IgG ve IgA düzeyleri olumlu yanıt verenlerden anlamlı şekilde yüksekti. IgG düzeyleri yaşına uygun referans aralığına göre düşük olan olguların 7. günde tedaviye olumlu yanıt oranının anlamlı derecede yüksek olduğu, yapılan lojistik regresyon testinde ise IgG düzeyinin yaşa göre düşük oluşunun, yaşa göre normal olanlara göre 7. gündeki tedaviye olumlu yanıt oranını artırdığı saptandı. IgM, IgG alt tipleri ve lenfosit alt grup düzeyleri ile 7, 15, 30. gündeki kontrol periyotlarında tedaviye olumsuz ve olumlu yanıt veren gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Aref ve ark. (2017), 10 – 25 yaş arası 105 hastayı dahil ettiği çalışmalarında; immünooglobulin izotip değerlerini ortanca değerine göre düşük ve yüksek olarak kategorize etmiş ve gruplar arası tedavi yanıtını karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada IgG değerleri açısından tedaviye yanıt grupları arasında anlamlı fark saptanmazken, IgA değeri düşük olanların ve IgM değeri yüksek olanların tedaviye yanıt oranının anlamlı derecede yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Arnason ve ark. (2012) da benzer şekilde 1 – 94 yaş arası 946 hastayı dahil ettiği kesitsel çalışmalarında, İTP hastalarının yüzde 1 kadarında selektif IgA eksikliği, diğer yüzde 1 kadarında ise yaygın değişken immün yetmezlik tanımlandığı belirtilmiş ve IgG değeri ortancaya göre düşük ve yüksek olan hastalar ve tedaviye yanıt arasında anlamlı fark bulmamış; IgA değeri yüksek olan hastaların ve IgM değeri

düşük olan hastaların tedaviye olumsuz yanıt oranının anlamlı derecede yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Bu ilişkinin İTP hastalarında yaygın değişken immün yetmezlikteki gibi bir immün regülasyon bozukluğunu ortaya koyduğu düşünülmüşlerdir; ancak bu çalışmada bahsedilen ilişki daha çok 65 yaş ve üstü hastalarda ortaya konulmuş, 18 yaş altı hasta grubunda serum immünoglobulin düzeyleri ve İTP seyri arasında belirgin bir ilişki tanımlanmamıştır

Yukarıda bahsedilen her iki çalışmada da tedavi yanıtı kümülatif olarak değerlendirilmiş olup, bizim yaptığımız gibi farklı periyotlardaki yanıtlar açısından karşılaştırma yapılmamıştır. Ayrıca bizim çalışmamızda IgA düzeyi yaşa uygun referans aralığına göre yüksek olan ve olmayan hastaların kontrol periyotlarındaki tedavi yanıtları karşılaştırıldığında gruplar arası anlamlı bir fark bulunmadı.

Literatürde İTP hastalarının yaklaşık üçte ikisinde trombositlere karşı otoantikör gözleendiği ve bu otoantikörlerin en sık IgG tipinde olduğu belirtilmiştir (D’Orazio, Neely and Farhoudi, 2013; Audia *et al.*, 2017; Kühne, 2017; Perera and Garrido, 2017; Onisâi *et al.*, 2019). Ayrıca IgG düzeyi serumda yüksek olan İTP hastalarında, trombosit yüzeyinde de yükseklik saptanmış ve İTP hastalarında trombosit yüzeyinde yüksek IgG varlığının trombosit ömründe kısalma ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (George and Saucerman, 1988). Bizim çalışmamızda da serum IgG düzeyleri düşük olan olguların 7. günde tedaviye daha yüksek oranda olumlu yanıt verdiklerini gözledik. Yukarıdaki çalışmaların ışığında değerlendirildiğinde, serum IgG düzeyleri düşük olan olguların antiplatelet antikor seviyelerinin de düşük olduğu ve bu nedenle 7. gün yanıtlarının daha iyi olduğu speküle edilebilir.

Literatürde, T hücre serisindeki pek çok değişikliğin İTP patogeneğinde rol aldığı belirtilmektedir. Platelet antijen-reaktif sitotoksik T hücre aktivasyonu ve proliferasyonu, anormal yardımcı T hücre (T_h) üretiminde artış ve düzenleyici T hücre (T_{reg}) sayı ve fonksiyonundaki bozukluklar bunlar arasında sayılabilir (Aboul-Fotoh *et al.*, 2011; Nomura, 2016). Ayrıca T_{reg} hücre düzeyinin İTP hastalarında sağlıklı popülasyona göre düşük olduğu ve tedaviye yanıt ile arasında negatif korelasyon izlendiği belirtilmiştir (Arandi *et al.*, 2014; Talaat *et al.*, 2014; Zahran and Elsayh, 2014; Goubran *et al.*, 2018). Zhao ve ark. (2015) ise yetişkin İTP hastaları arasında periferik kanda CD8+ hücre düzeyi yüksek olanların steroid ve IVIg tedavilerine daha

zayıf yanıt verdiğini belirtmiştir. Biz bu çalışmada, tanı sırasında ölçülen lenfosit alt grup düzeyleri ile kontrol periyotlarındaki tedaviye yanıtlar arasında bir ilişki saptamadık.

Çalışmamızın COVID – 19 pandemi dönemine denk gelmesi nedeniyle, hasta ve kontrol gruplarındaki olgu sayıları düşüktü. Ayrıca hastaların immünoglobulin izotip, IgG alt tip ve lenfosit alt grup düzeylerine sadece bir kez ve tanı sırasında bakıldığı görüldü. Hastaların bu değerlerinin tekrar değerlendirilememiş olması nedeniyle immün yetmezlik tanıları kesinleştirilemedi ve hastalar immün yetmezlik varlığı açısından değerlendirilmek üzere Çocuk İmmünolojisi ve Allerji Kliniği'ne yönlendirildi.



6. SONUÇLAR

1. T.C. Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Kliniği'nde akut İTP tanısı ile takip edilen hastaların cinsiyetleri arasında fark yoktu.
2. Çalışmamızdaki hastalar ile cinsiyet ve yaş dağılımı benzer kontrol grubunun immünoglobulin izotip ve IgG alt tip düzeyleri arasında fark yoktu.
3. Hastaların %43,3'ünde IgG; %26,7'sinde IgA; %60'ında IgM; %57,1'inde IgG₁; %57,1'inde IgG₂; %28,6'sında IgG₃; %28,6'sında IgG₄ düzeyi; %6,7'sinde CD3+; %13,3'ünde CD3+CD4+; %3,3'ünde CD3+CD8+; %40'ında CD19+; %16,7'sinde NK hücre oranı düşüktü.
4. Yalnızca bir hastada hem immünoglobulin düzeyleri hem de lenfosit alt grup oranları normaldi.
5. Hastaların %33,3'ü yaygın değişken immün yetmezlik; %6,6'sı kombine immün yetmezlik; %6,6'sı ise IgA – IgG alt grup eksikliği düşünülerek Çocuk İmmünolojisi ve Allerji Kliniği'ne yönlendirildi.
6. Tedavi amacıyla hastaların %33,3'üne yalnızca IVIg, %26,7'sine yalnızca kortikosteroid, %23,3'üne IVIg ve kortikosteroid ardışık olarak verildi. %16,7'si ise tedavisiz izlendi. Tedavide kullanılan yöntemlere göre kontrol periyotlarındaki tedavi yanıtları arasında fark yoktu.
7. Hastalardan 7. günde tedaviye olumlu yanıt verenlerin yaşının anlamlı derecede küçük olduğu, lojistik regresyon analizinde de yaştaki artışın tedaviye olumlu yanıt oranını azalttığı izlendi. Ancak 15 ve 30. günlerde tedaviye yanıtla göre karşılaştırmada gruplar arası yaş açısından fark yoktu.
8. Kontrol periyotlarının hiçbirinde tanı anındaki beyaz küre, nötrofil ve lenfosit sayıları ile cinsiyet açısından tedaviye olumsuz ve olumlu yanıt veren gruplar arasında fark yoktu
9. Hastalardan 7. günde tedaviye olumlu yanıt verenlerin tanı sırasındaki IgG ve IgA düzeyleri olumsuz yanıt verenlerden anlamlı şekilde düşüktü. Ayrıca IgG düzeyi yaşına göre düşük olan olguların 7. günde tedaviye yanıt oranları anlamlı derecede yükseldi ve lojistik regresyon analizinde de IgG düzeyinin

yaşa göre normal oluşunun 7. günde tedaviye olumlu yanıt oranını azalttığı görüldü.

10. Kontrol periyotlarının hiçbirinde lenfosit alt grup düzeyleri ve tedaviye olumsuz ve olumlu yanıt veren gruplar arasında fark yoktu.
11. Sonuç olarak, akut İTP tanılı çocuklarda hem erken dönemdeki tedaviye yanıtın öngörülmesi, hem de olası immün yetmezlik durumlarının saptanabilmesi için tanı sırasında immün globulin düzeylerinin değerlendirilmesinin uygun olacağı düşünüldü.



ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: İmmün trombositopeni (İTP) izole trombositopeni ile karakterize, otoimmün bir hastalıktır ve çocuklarda trombositopeninin en sık sebebidir. Primer immün yetmezlik hastalarında ilk bulgu olabilir ve en sık görülen hematolojik bulgudur. Amacımız, serum immünoglobulin düzeyleri ve lenfosit alt gruplarının İTP ile takip edilen çocuklarda, sağlıklı çocuklardan farklı olup olmadığını ve tedavi yanıtı ile ilişkisi olup olmadığını saptamaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM: İmmün trombositopeni nedeniyle Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Kliniği'nde 2018 – 2021 yılları arasında takip edilen hastalar retrospektif olarak incelendi. Hastaların immünoglobulin izotip, IgG alt tip ve lenfosit alt grup düzeyleri yaş ve cinsiyetlerine uygun kontrol grubuyla, yaşlarına uygun referans değerleriyle ve kontrol periyotlarındaki tedavi yanıtlarıyla karşılaştırıldı.

BULGULAR: Akut İTP tanılı 30 hasta ve sağlıklı 30 çocuğun incelendiği çalışmamızda; hastalar ile kontrol grubunun immünoglobulin ve lenfosit alt grup düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamasına rağmen, hastaların %33,3'ünde yaygın değişken immün yetmezlik; %6,6'sında kombine immün yetmezlik; %6,6'sında da IgA – IgG alt grup eksikliği düşünüldü. Yaşın küçük ve IgG düzeyinin yaşa göre düşük olmasının tanı sonrası 7. günde tedaviye olumlu yanıt oranını artırdığı saptandı.

SONUÇ: Çalışmamızda akut İTP tanılı hastaların %46,5'inde bir immün yetmezlik şüphesi saptandı. Yaş ve IgG düzeyinin akut İTP'de tanı sonrası 7. günde tedaviye yanıt oranını öngörmeye kullanılabileceği anlaşıldı.

Anahtar Kelimeler: Çocukluk çağı, Akut immün trombositopeni, İmmün yetmezlik

SUMMARY

Evaluation of Immunodeficiency in Children with Acute Immune Thrombocytopenia

INTRODUCTION AND OBJECTIVE: Immune thrombocytopenia (ITP) is an autoimmune disease characterized by isolated thrombocytopenia and is the most common cause of thrombocytopenia in children. It may be the first finding in patients with primary immunodeficiency and is the most common hematological finding of primary immunodeficiency disorders. Our aim is to determine whether serum immunoglobulin and lymphocyte subgroup levels of children with ITP are different from healthy children and whether these levels are related to treatment response.

MATERIALS AND METHODS: Thirty patients who were followed up in Sakarya University Training and Research Hospital Pediatric Hematology and Oncology Clinic between 2018 and 2021 due to ITP were retrospectively analyzed. Immunoglobulin isotypes, IgG subtypes and lymphocyte subgroup levels of the patients were compared with the age and sex-appropriate control group, age-appropriate reference values. And their treatment responses are evaluated during the follow up examinations.

RESULTS: In our study, 30 patients with acute ITP and 30 healthy children were examined. Although there was no significant difference between the immunoglobulin and lymphocyte subgroup levels of the patients and the control group, in 33.3% of the patients suggesting common variable immunodeficiency; in 6.6% combined immunodeficiency and in 6.6% IgA – IgG subgroup deficiency was considered. Younger age and low IgG level compared to age-appropriate reference ranges were found to increase the rate of positive response to treatment on the 7th day after diagnosis.

CONCLUSION: In our study, a suspicion of immunodeficiency was found in 46.5% of the patients diagnosed with acute ITP. It was understood that age and IgG level of the patient could be used to predict the treatment response rate on the 7th day after diagnosis in acute ITP.

Keywords: Childhood, Acute immune thrombocytopenia, Immunodeficiency

KAYNAKLAR

- Abolhassani H, Amirkashani D, Parvaneh N, Mohammadinejad P, Gharib B, Shahinpour S, Hirbod-Mobarakeh A, Mirghorbani M, Movahedi M, Gharagozlou M, Rezaei N, Aghamohammadi A. (2013). Autoimmune phenotype in patients with common variable immunodeficiency. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, 23(5), 323–329.
- Aboul-Fotoh LEM, Abdel Raheem MM, El-Deen MAB, Osman AMM. (2011). Role of CD4+CD25+ T cells in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 33(2), 81–85.
- Aksu G, Genel F, Koturoğlu G, Kurugöl Z, Kütükçüler N. (2006). Serum immunoglobulin (IgG, IgM, IgA) and IgG subclass concentrations in healthy children: A study using nephelometric technique. *Turkish Journal of Pediatrics*, 48(1), 19–24.
- Alavi S, Aryan Z, Ghazizadeh F, Arabi N, Nikougoftar M, Ebadi M. (2014). The immunophenotype of bone marrow lymphocytes in children with immune thrombocytopenic purpura. *Pediatric Hematology and Oncology*, 31(6), 548–554.
- Amaya-Uribe L, Rojas M, Azizi G, Anaya JM, Gershwin ME. (2019). Primary immunodeficiency and autoimmunity: A comprehensive review. *Journal of Autoimmunity*, 99(December 2018), 52–72.
- Arandi N, Mirshafiey A, Jeddi-Tehrani M, Shaghaghi M, Sadeghi B, Abolhassani H, Sharifian RA, Rahiminejad MS, Aghamohammadi A. (2014). Alteration in frequency and function of CD4+CD25 +FOXP3+ regulatory T cells in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology*, 13(2), 85–92.
- Aref S, El-Ghonemy MS, El-Aziz SA, Abouzeid T, Talaab M, El-Sabbagh A. (2017). Impact of serum immunoglobulins level and IL-18 promoter gene

- polymorphism among Egyptian patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Hematology*, 22(2), 99–104.
- Arnason JE, Campigotto F, Neuberger D, Bussel JB. (2012). Abnormalities in IgA and IgM are associated with treatment-resistant ITP. *Blood*, 119(21), 5016–5020.
- Audia S, Mahévas M, Samson M, Godeau B, Bonnotte B. (2017). Pathogenesis of immune thrombocytopenia. *Autoimmunity Reviews*, 16(6), 620–632.
- Azizi G, Hafezi N, Mohammadi H, Yazdai R, Alinia T, Tavakol M, Aghamohammadi, A, Mirshafiey A. (2017). Abnormality of regulatory T cells in common variable immunodeficiency. *In Cellular Immunology* (Vol. 315, pp. 11–17).
- Bayram RO, Özdemir H, Emsen A, Türk Dağı H, Artaç H. (2019). Reference ranges for serum immunoglobulin (IgG, IgA, and IgM) and IgG subclass levels in healthy children. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 49(2), 497–505.
- Bennett CM, Neunert C, Grace RF, Buchanan G, Imbach P, Vesely SK, Kuhne T. (2018). Predictors of remission in children with newly diagnosed immune thrombocytopenia: Data from the Intercontinental Cooperative ITP Study Group Registry II participants. *Pediatric Blood and Cancer*, 65(1), 1–7.
- Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, Keller M, Kobrynski LJ, Komarow HD, Mazer B, Nelson RP, Orange JS, Routes JM, Shearer WT, Sorensen RU, Verbsky JW, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Lang D, Nicklas RA, Oppenheimer J, Portnoy JM, Randolph CR, Schuller D, Spector SL, Tilles S, Wallace D. (2014). Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 136(5), 1186-1205.e78.
- Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Al-Herz W, Ailal F, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Franco JL, Holland SM, Klein C, Morio T, Ochs HD, Oksenhendler E, Puck J, Torgerson TR, Casanova JL, Sullivan KE, Tangye SG. (2020). Human inborn errors of immunity: 2019 update of the IUIS Phenotypical Classification. *Journal of Clinical Immunology*, 40(1), 66–81.

- Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, Luning Prak ET (2009). The ITP syndrome: Pathogenic and clinical diversity. *Blood*, 113(26), 6511–6521.
- Cooper N, Cines DB. (2019). The child with immune thrombocytopenia: To treat or not to treat, is that still the question? *Haematologica*, 104(11), 2132–2134.
- Cooper N, Ghanima W. (2019). Immune thrombocytopenia. *New England Journal of Medicine*, 381(10), 945–955.
- Cunningham-Rundles C. (2008). Autoimmune manifestations in common variable immunodeficiency. *Journal of Clinical Immunology*, 28(SUPPL. 1), 42–45.
- D’Orazio JA, Neely J, Farhoudi N. (2013). ITP in children. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 35(1), 1–13.
- Dupont A, Soukaseum C, Cheptou M, Adam F, Nipoti T, Lourenco-Rodrigues MDD, Legendre P, Proulle V, Rauch A, Kawecky C, Bryckaert M, Rosa JPP, Paris C, Ternisien C, Boisseau P, Goudemand J, Borgel D, Lasne D, Maurice P, Lenting PJ, Denis CV, Susen S, Kauskot A. (2019). Relevance of platelet desialylation and thrombocytopenia in type 2B von Willebrand disease: Preclinical and clinical evidence. *Haematologica*, 104(12), 2493–2500.
- Friedman JN, Beck CE. (2019). Diagnosis and management of typical, newly diagnosed primary immune thrombocytopenia (ITP) of childhood. *Paediatrics & Child Health*, 24(1), 54–54.
- Garcia-Prat M, Vila-Pijoan G, Martos Gutierrez S, Gala Yerga G, García Guantes E, Martínez-Gallo M, Martín-Nalda A, Soler-Palacín P, Hernández-González, M. (2018). Age-specific pediatric reference ranges for immunoglobulins and complement proteins on the Optilite™ automated turbidimetric analyzer. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 32(6), 1–8.
- George JN, Saucerman S. (1988). Platelet IgG, IgA, IgM, and albumin: Correlation of platelet and plasma concentrations in normal subjects and in patients with ITP or dysproteinemia. *Blood*, 72(1), 362–365.

- Goubran H, Hart C, Othman I, Seghatchian J. (2018). Flow cytometry and immune thrombocytopenic purpura. *Transfusion and Apheresis Science*, 57(6), 800–803.
- Grozovsky R, Begonja AJ, Liu K, Visner G, Hartwig JH, Falet H, Hoffmeister KM. (2015). The Ashwell-Morell receptor regulates hepatic thrombopoietin production via JAK2-STAT3 signaling. *Nature Medicine*, 21(1), 47–54.
- Hall JE, Hall ME. (Eds), (2020). *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology* 14th ed, Elsevier, p. 477–488.
- Hoernberg M, Stahl D, Schlenke P, Sibrowski W, Pachmann U, Cassens U. (2011). The isotype of autoantibodies influences the phagocytosis of antibody-coated platelets in autoimmune thrombocytopenic purpura. *Scandinavian Journal of Immunology*, 74(5), 489–495.
- Jiménez A, Alvarez-Doforno R, Rodríguez MCG, Ferreira A, López-Trascasa M, Fontan G. (1991). Autoantibodies in patients with IgA and IgG2 deficiencies. *APMIS*, 99(1–6), 327–332.
- Johnsen J. (2012). Pathogenesis in immune thrombocytopenia: New insights. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology*. American Society of Hematology. Education Program, 2012, 306–312.
- Jolles S, Chapel H, Litzman J. (2017). When to initiate immunoglobulin replacement therapy (IGRT) in antibody deficiency: A practical approach. *Clinical and Experimental Immunology*, 188(3), 333–341.
- Joshi AY, Iyer VN, Hagan JB, St. Sauver JL, Boyce TG. (2009). Incidence and temporal trends of primary immunodeficiency: A population-based cohort study. *Mayo Clinic Proceedings*, 84(1), 16–22.
- Kelton JG, Vrbensky JR, Arnold DM. (2018). How do we diagnose immune thrombocytopenia in 2018? *Hematology*. American Society of Hematology. Education Program, 2018(1), 561–567.
- Kohli R, Chaturvedi S. (2019). Epidemiology and Clinical Manifestations of Immune Thrombocytopenia. *Hamostaseologie*, 39(3), 238–249.

- Kühne T. (2017). Diagnosis and management of immune thrombocytopenia in childhood. *Hamostaseologie*, 37(1), 36–44.
- Lebien TW, Tedder TF. (2008). B lymphocytes: How they develop and function. *Blood*, 112(5), 1570–1580.
- McGuinn C, Bussel JB. (2016). Disorders in platelets. In: Fish J, Lipton J, Lanzkowsky P. (Eds), (2016). *Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. 6th ed, Academic Press, p. 239–278.
- Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L, Crowther MA. (2011). The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*, 117(16), 4190–4207.
- Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, Cuker A, Despotovic JM, George JN, Grace RF, Kühne T, Kuter DJ, Lim W, McCrae KR, Pruitt B, Shimanek H, Vesely SK. (2019). American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Advances*, 3(23), 3829–3866.
- Nomura S. (2016). Advances in diagnosis and treatments for immune thrombocytopenia. *Clinical Medicine Insights: Blood Disorders*, 9, 15-22.
- Odeineal DD, Gershwin ME. (2020). The epidemiology and clinical manifestations of autoimmunity in selective IgA deficiency. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*, 58(1), 107–133.
- Oka S, Ono K, Nohgawa M. (2020). Prediction of response to first-line therapy with ITP by flow cytometric analysis of bone marrow lymphocyte phenotypes. *International Journal of Hematology*, 111(6), 771–778.
- Onisâi M, Vlădăreanu AM, Spînu A, Găman M, Bumbea H. (2019). Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) - new era for an old disease. *Romanian Journal of Internal Medicine*, 57(4), 273–283.
- Panigrahi M. (2014). Common variable immunodeficiency disorder - an uncommon cause for bronchiectasis. *Lung India*, 31(4), 394–396.

- Patel SR. (2005). The biogenesis of platelets from megakaryocyte proplatelets. *Journal of Clinical Investigation*, 115(12), 3348–3354.
- Perera M, Garrido, T. (2017). Advances in the pathophysiology of primary immune thrombocytopenia. *Hematology*, 22(1), 41–53.
- Rahiminejad MS, Sadeghi MM, Mohammadinejad P, Sadeghi B, Abolhassani H, Firoozabadi MMD, Fathi SM, Rezvani H, Bahoush G, Ehsani MA, Faranoush M, Mehrvar A, Sagvand BT, Ghadiani M, Rezaei N, Aghamohammadi A. (2013). Evaluation of humoral immune function in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology*, 12(1), 50–56.
- Ravid K, Lu J, Zimmet JM, Jones MR. (2002). Roads to polyploidy: The megakaryocyte example. *Journal of Cellular Physiology*, 190(1), 7–20.
- Rezaei N, Aghamohammadi A, Notarangelo, Notarangelo LD. (Eds), (2017). Primary Immunodeficiency Diseases. Springer Berlin Heidelberg.
- Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Cines DB, Chong BH, Cooper N, Godeau B, Lechner K, Mazzucconi MG, McMillan R, Sanz MA, Imbach P, Blanchette V, Kühne T, Ruggeri M, George JN. (2009). Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*, 113(11), 2386–2393.
- Rong W, Zhang YX, Xu SS, Shi J.M. (2014). Lymphocyte subsets in primary immune thrombocytopenia. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*, 25(8), 816–819.
- Salzer U, Warnatz K, Peter HH. (2012). Common variable immunodeficiency - an update. *Arthritis Research and Therapy*, 14(5), 1–11.
- Shaw J, Kilpatrick K, Eisen M, Tarantino M. (2020). The incidence and clinical burden of immune thrombocytopenia in pediatric patients in the United States. *Platelets*, 31(3), 307–314.

- Swain S, Selmi C, Gershwin ME, Teuber SS. (2019). The clinical implications of selective IgA deficiency. *Journal of Translational Autoimmunity*, 2(November), 1–6.
- Talaat RM, Elmaghraby AM, Barakat SS, El-Shahat M. (2014). Alterations in immune cell subsets and their cytokine secretion profile in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Clinical and Experimental Immunology*, 176(2), 291–300.
- Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, Neas BR, Segal JB, George JN. (2010). The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: A critical review of published reports. *American Journal of Hematology*, 85(3), 174-180.
- Thijs T, Nuyttens BP, Deckmyn H, Broos K. (2010). Platelet physiology and antiplatelet agents. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 48(Suppl 1).
- Thon JN, Italiano JE. (2012). Platelets: Production, morphology and ultrastructure. In: Gresele P, Born GVR, Patrono C, Page CP (Eds), *Handbook of Experimental Pharmacology* (Vol. 210). Springer Berlin Heidelberg, p. 3-22
- Varghese LN, Defour JP, Pecquet C, Constantinescu SN. (2017). The thrombopoietin receptor: Structural basis of traffic and activation by ligand, mutations, agonists, and mutated calreticulin. *Frontiers in Endocrinology*, 8(mar), 1–13.
- Verbsky JW, Chatila TA. (2011). T-regulatory cells in primary immune deficiencies. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 11(6), 539–544.
- Zahran AM, Elsayh KI. (2014). CD4+CD25+High Foxp3+ regulatory T cells, B lymphocytes, and T lymphocytes in patients with acute ITP in assiut children hospital. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 20(1), 61–67.