



T.C.  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ



**KRONİK İMMÜN TROMBOSİTOPENİLİ  
VE  
OTOİMMÜN HEMOLİTİK ANEMİLİ ÇOCUKLARDA  
İMMÜN BOZUKLUKLAR**

**DR. METİN GÜRKAN**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
UZMANLIK TEZİ**

**KOCAELİ**

**2020**



T.C.  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ



**KRONİK İMMÜN TROMBOSİTOPENİLİ  
VE  
OTOİMMÜN HEMOLİTİK ANEMİLİ ÇOCUKLARDA  
İMMÜN BOZUKLUKLAR**

**DR. METİN GÜRKAN**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. EMİNE ZENGİN**

**Etik kurul onayı: 24/06/2020, 41608.**

**KOCAELİ**

**2020**

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	III
KISALTMALAR.....	IV
TABLOLAR.....	IV
1.GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2.GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. ÇOCUKLARDA İMMÜN TROMBOSİTOPENİ .....	2
2.1.1.TERMİNOLOJİ .....	2
2.1.2.PATOGENEZ .....	2
2.1.3.EPİDEMİYOLOJİ .....	3
2.1.4. KLİNİK ÖZELLİKLER.....	3
2.1.5. TANI .....	6
2.1.6. AYIRICI TANILAR .....	7
2.1.7. SÜREĞEN İTP DEĞERLENDİRMESİ .....	7
2.1.8. TEDAVİ.....	8
2.1.9. PROGNOZ.....	11
2.2. OTOİMMÜN HEMOLİTİK ANEMİ .....	12
2.2.1. SINIFLANDIRMA .....	12
2.2.2. PRİMER VE SEKONDER OİHA .....	13
2.1.3.EPİDEMİYOLOJİ .....	16
2.2.4. KLİNİK BULGULAR.....	17
2.2.5. FİZİK MUAYENE .....	17
2.2.6. TANI LABORATUVAR DEĞERLENDİRMELERİ.....	18
2.2.7. TANI .....	20
2.2.8. İLERİ İNCELEME .....	20
2.2.9. AYIRICI TANILAR .....	20
2.2.10. TEDAVİ.....	21
2.3. PRİMER İMMÜN YETMEZLİK .....	23
2.4.YAYGIN DEĞİŞKEN İMMÜN YETMEZLİK .....	24
2.5. İMMÜN BOZUKLUK .....	25
2.5.1. CTLA-4 EKSİKLİĞİ .....	27

2.5.2. LRBA EKSİKLİĞİ .....	27
2.5.3. SLE.....	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	29
3.1. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME .....	30
4.BULGULAR .....	32
5.TARTIŞMA.....	46
6. SONUÇLAR.....	52
7. ÖZET .....	54
8. İNGİLİZCE ÖZET .....	56
9. KAYNAKLAR.....	58



## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca çalışmalarımın her aşamasında katkılarını esirgemeyen, kendisinden çok şey öğrendiğim, tez çalışmam sırasında bilgi ve deneyimleriyle her zaman yanımda olan tez danışmanı değerli hocam, bilim insanı Prof. Dr. Emine ZENGİN'e; tüm bu süreç boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığımız, uzmanlık eğitimimizi tamamlamamızda emekleri geçen Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Metin AYDOĞAN başta olmak üzere tüm hocalarıma saygı ve şükranlarımı sunarım.

Tezimin gerçekleşmesi sırasında ilgisini, sabrını ve hoşgörüsünü hiçbir zaman esirgemeyen Prof. Dr. Nazan Sarper'e ve Dr. Öğr. Üyesi Işıl ESER ŞİMŞEK'e teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlığa giden yolda, dört yıl boyunca sevgi, saygı ve uyum içinde çalıştığım asistan arkadaşlarıma, klinik hemşire ve personellerine, beraber başasistanlık görevini yerine getirdiğimiz dönem dahil olmak üzere asistanlığa başladığım ilk günden beri her türlü zorlukta yanımda olan, bilgi ve birikimini cömertçe paylaşan, tezimin her aşamasında desteğini esirgemeyen arkadaşım Uzm. Dr. Yunus Emre Bayrak'a ve son olarak; çocukluk yıllarımdan bugünlere kadar tüm eğitim ve öğretim hayatım boyunca yanımda olan, maddi ve manevi desteğini esirgemeyen aileme sevgilerimi sunuyorum.

Dr. Metin Gürkan

Kocaeli 2020

## KISALTMALAR

<b>AAA</b>	Ailevi akdeniz ateşi
<b>ALT</b>	Alanin amino transferaz
<b>ANA</b>	Anti nükleer antikor
<b>AST</b>	Aspartat amino transferaz
<b>Anti-dsDNA</b>	Anti çift sarmallı DNA
<b>Anti-TPO</b>	Anti tiroit peroksidaz
<b>Anti-TG</b>	Anti tiroglobülin
<b>BUN</b>	Kan üre azotu
<b>CTLA-4</b>	Sitotoksik T lenfosit antijeni 4
<b>DAT</b>	Direkt antiglobulin testi
<b>DNT</b>	Double negatif T
<b>ES</b>	Evans sendromu
<b>GP</b>	Glikoprotein
<b>HKHN</b>	Hematopoetik kök hücre nakli
<b>ICIS</b>	Uluslararası çocukluk çağı İTP çalışması
<b>Ig</b>	İmmünglobülin
<b>İKK</b>	İntrakranial kanama
<b>İY</b>	İmmün yetmezlik
<b>İViG</b>	İntravenöz İmmünglobülin
<b>LDH</b>	Laktat dehidrogenaz
<b>LRBA</b>	Lipopolysaccharide-responsive beige-like anchor protein eksikliği
<b>MMF</b>	Mikofenolatmofetil
<b>OİHA</b>	Otoimmün hemolitik anemi

<b>OLPS</b>	Otoimmün lenfoproliferatif sendrom
<b>PİY</b>	Primer immün yetmezlik
<b>PMP</b>	Pulse metilprednizolon
<b>PSH</b>	Paroksizmal soğuk hemoglobinürisi
<b>RBC</b>	Kırmızı kan hücreleri
<b>SLE</b>	Sistemik Lupus Eritematozus
<b>SPENCD</b>	Spondiloenkondrodisplazi
<b>TPO-RA</b>	Trombopoetin reseptör agonisti
<b>YDİY</b>	Yaygın değişken immün yetmezlik
<b>6-MP</b>	6-Merkaptopürin

## TABLÖLAR

<b>Tablo 1.</b> Hastaların demografik özellikleri.....	32
<b>Tablo 2.</b> Hastaların başvuru sırasındaki patolojik fizik muayene bulguları.....	33
<b>Tablo 3.</b> Hastaların başvuru sırasındaki patolojik fizik muayene bulgular.....	33
<b>Tablo 4.</b> Hastaların başvuru sırasındaki tam kan sayımları .....	34
<b>Tablo 5.</b> Otoimmün hastalıklar açısından taranan laboratuvar testleri .....	35
<b>Tablo 6.</b> Hastaların lenfosit alt grupları .....	35
<b>Tablo 7.</b> DAT pozitif İTP’li hastalarda eşlik eden diğer pozitif antikorlar.....	36
<b>Tablo 8.</b> Hastaların takibinde tedavi sonrasındaki laboratuvar bulguları.....	37
<b>Tablo 9.</b> Hastaların takibinde immün globülin değerleri.....	38
<b>Tablo 10.</b> Hastalara uygulanan tedaviler ve hastaların tedaviye yanıtları.....	40
<b>Tablo 11.</b> Hastaların aldığı son tanıları .....	41
<b>Tablo 12.</b> Tek bir seride kronik sitopenisi olan hastalar .....	42
<b>Tablo 13.</b> Birden fazla seride sitopeni veya eşlik eden otoimmün bozukluğu olan hastalar.....	44



## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

“İmmün Trombositopeni (İTP)” ve “Otoimmün Hemolitik Anemi (OİHA)” çocuklarda tekrarlayan atak epizodları ile seyredebilir. Bu durum, hasta ve hastanın hayat kalitesini olumsuz etkilemekte ve hekimin takibini de zorlaştırmaktadır. Hastaların klinik seyirleri incelendiğinde; bazılarında ilk bulgu olarak otoimmün hastalık görülüp takibinde immün olaylar, diğer sitopeniler ve romatolojik bulguların yıllar içinde klinik tabloya eklendiği görülmektedir. Kronik immün sitopeni tanısı alan ve/veya tedavi yanıtları kötü olan hastalarda, steroidin yanısıra diğer immünsüpresif tedaviler veya splenektomi uygulanabilmektedir. Özellikle immün yetmezlikliği olan hastalarda, tedavi seçeneklerini iyi değerlendirilmelidir. Örneğin; dirençli trombositopeni ile seyreden bir hastada, kanamaları önlemek için splenektomi kararı verilmiş ancak daha sonra tabloya otoimmün hemolitik anemi, kronik ishal, sık enfeksiyon eklenerek immün yetmezlik tanısı konulabilir. Böyle durumlarda hastada splenektomi kararı verirken bir kez daha düşünmek gerekir.

Bu çalışmada; Kronik immünsitopenisi olan (1 yıldan uzun ya da tekrarlayıcı) hastalarımızda immün bozukluk açısından inceledik.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1.ÇOCUKLARDA İMMÜN TROMBOSİTOPENİ

Çocukluk çağı İTP izole trombositopeni ile karakterize bir hastalıktır. Trombosit sayısı  $<100,000/mm^3$  olmasının yanında lökosit ve hemoglobin değerleri normal olmalıdır.<sup>1</sup>

#### 2.1.1.TERMİNOLOJİ

**2.1.1.1. Primer İTP:** İzole trombositopeni ile karakterize olup; trombositopeniye yol açabilecek başka bir nedenin olmadığı, immün sistem aracılı edinsel bir hastalıktır.

**2.1.1.2. İkincil İTP:** İmmün aracılı trombositopeninin aksine altta yatan bir sebep vardır. İlaç kullanımı, sistemik bir rahatsızlık (Sistemik Lupus Eritematozus (SLE), enfeksiyon, immün yetmezlik (İY) ve trombositopeni yapan diğer tüm sebepler olabilir.

Primer İTP, hastalık seyrinin süresine göre 3 grupta incelenir.<sup>1</sup>

- **Yeni tanı İTP:** Tanıdan itibaren ilk 3 ay.
- **Sebat eden İTP:** Tanıdan itibaren 3-12 aylarda olup, hala remisyona girmeyen veya tedavileri kesildiğinde remisyonunda kalamayan olguları kapsar.
- **Kronik İTP:** Trombosit sayısının, tanıdan sonra 12 aydan fazla sürede  $100,000/mm^3$  ün altında devam etmesidir.

İTP'da döküntülerin sebebi çoğu vakada bilinmemekle beraber, viral bir enfeksiyon ile tetitikledebileceği düşünülmektedir. Geçmişte İTP, idiyopatik trombositopenik purpura veya immün trombositopenik purpura olarak biliniyordu. Günümüzde, İmmün trombositopenik purpura teriminin kısaltması "İTP" olarak halen korunmakta ve bu bozukluğun, immün mekanizmalarla ilişkili olduğu kabul görmektedir. Her İTP'da purpura görülmez.<sup>1</sup> Bu nedenle immün trombositopeni de kullanılmaktadır.

#### 2.1.2.PATOGENEZ

Trombosit glikoprotein komplekslerine (GPIIb/IIIa, GPIb/IX, GPIa/IIa, GPV ve GPVI) karşı oluşan ve genellikle immünglobülin G (IgG)) yapısında olan otoantikörler tespit edilmiştir.<sup>2,3</sup> Antikor ile kaplanmış trombositler, ağırlıklı olarak dalakta olmak üzere; karaciğerdeki retiküloendotelyal sistemin fagositleri tarafından da ortadan kaldırılmaktadır.

İTP'lı çocukların yaklaşık %60'ında antitrombosit antikörleri saptanabilir. Antikor saptanamayan hastalarda da etiyolojinin immün aracılı olduğu varsayılır, ancak sebebi tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu nedenle; antritrombosit antikörler, sensitif ve spesifik

olmadığı için İTP tanısında yararı olmaz.<sup>4</sup> Bazı hastalarda, bir diğer patofizyolojik mekanizma olan sitotoksik T hücre aracılı trombositopeni görülebilir. Bu sitotoksik T hücreleri, dolaşımdaki trombositlerden çok kemik iliğindeki megakaryositler üzerinde etkili olabilir. Bu durumun ne sıklıkta olduğu, tipik bir İTP hastasında sitotoksik T hücrelerin rol alıp almadığı, primer olarak dalaktan ya da kemik iliğinden geçen trombositlerin yıkımında görev alıp almadıkları bilinmemektedir. Ayrıca; Th1 ilişkili trombosit yıkımı, Th1 hücre defekteri, T hücre düzenleyici (T regulatuar, Tregs) ve B-hücre düzenleyici (B regulatuar, Bregs) gibi hücrelerdeki anormalliklerin de patogeneizde yer aldıkları bildirilmektedir.<sup>5</sup>

### **2.1.3.EPIDEMİYOLOJİ**

İTP'nin yıllık insidansının 100.000 çocuk başına 1 ile 6,4 arasında olduğu tahmin edilmektedir.<sup>4,6</sup> Tüm hastalar içinden; semptomatik trombositopeni ile başvurup hastaneye yatırılıp yapılan hastalar temel alındığı için, oranın daha yüksek olabileceği düşünülmektedir. Çocuklarda İTP her yaşta görülebilir, 2 ile 5 yaş arasında bir pik yapar, ancak az da olsa adolesanda da pik yaptığı görülmüştür. 1998 ile 2000 yılları arasında, beş İskandinav ülkesinde (İsveç, Finlandiya, Norveç, Danimarka ve İzlanda) yapılan bir prospektif çalışmada; İTP'nin yıllık insidansının 15 yaşından küçük çocuklarda, 100.000 çocuk için 4.8 olduğu görülmüştür. Çalışmaya konu olan hastaların yarısının 1 ile 4 yaşları arasında olduğu ve yaklaşık %80'inin sekiz yaşından küçük olduğu saptanmıştır.<sup>7</sup>

Çocukluk çağı İTP görülme sıklığı özellikle infantlarda; erkeklerde kızlara oranla kısmen daha yüksek olup yaşla birlikte bu oran azalmaktadır.<sup>8</sup> Buna karşılık, ergenlerde ve genç erişkinlerde (18-45 yaş arası) İTP'nin kadın üstünlüğü vardır. Ergenlerde kadınların baskınlığını, kadınların daha yüksek östrojen seviyelerinin olmasının otoimmüniteyi artırabileceği görüşü ile desteklenmektedir.<sup>7</sup>

### **2.1.4. KLİNİK ÖZELLİKLER**

Tipik olarak, İTP'li hastalar ya bilinen bir rahatsızlığı olmayan sağlıklı çocuklarda, aniden gelişen peteşi, ekimoz ve/veya mukoza kanama semtomları ile ya da ameliyat öncesi veya rutin kontroller sırasında alınan kan sayımında trombositopeni saptanması ile tanı alırlar.

#### **2.1.4.1. Etyoloji**

Yeni İTP tanısı alan çocukların yaklaşık %60'ında, son bir ayda geçirilmiş bir viral enfeksiyon öyküsü vardır.<sup>7,8</sup> Ayrıca; kızamık, kabakulak ve kızamıkçık (MMR) aşılamaından sonraki altı hafta içinde İTP gelişme riski de vardır. MMR ile ilişkili İTP nadirdir; 100.000 doz aşı için, yaklaşık 2.6 vakada görülür. MMR dışındaki erken çocukluk aşılarının, artmış İTP riski ile ilişkili olmadığı görülmektedir. Suçiçeği, hepatit A ve büyük çocuklarda tetanoz-difteri-aselüler boğmaca aşıları sonrasında İTP gelişen vaka raporları da bildirilmiştir.<sup>9</sup>

#### **2.1.4.2. Sistemik belirti ve bulgular**

Peteşi, ekimoz ve mukoza kanamaları, İTP'nin başlıca semptomlarıdır. Öykü alırken; sistemik semptomlar (ateş, anoreksia, kemik ve eklem ağrısı, kilo kaybı, gastrointestinal semptomlar, baş ağrısı), ilaç ile ilişkili trombositopeni, hastada ve ailede kanama mutlaka sorgulanmalıdır. Fizik muayenede, vakaların %10'unda hafif splenomegali görülse de lenf düğümleri, karaciğer veya dalakta önemli bir büyüme görülmez. Sınırdan splenomegali dahil olmak üzere, bu özelliklerden herhangi birinin varlığında trombositopeninin diğer nedenlerinin de araştırılması gerekmektedir.

#### **2.1.4.3. Kanama belirtileri**

İTP'li çocuklarda kanama bulguları ve semptomları, kanamanın şiddetine göre; hafif kanamalar (Peteşiler ya da küçük ekimozlar), orta veya hayatı tehdit eden kanamalar (İntrakranial kanama, ağır gastrointestinal ya da genitoüriner kanama) olarak sınıflandırılmaktadır.

##### **2.1.4.3.1. Mukoza ve cilt kanamaları**

Başvuru anında, çocukların yarısından çoğunda sadece kutanöz kanamalar (kuru purpura) görülürken, mukozal kanamalar (ıslak kanama) İTP'li çocukların neredeyse %40'ında görülmektedir.<sup>7</sup> Tipik olarak burun, bukkal mukoza ve diş eti kanamaları görülmektedir. Daha az sıklıkta gastrointestinal, genitoüriner veya vajinal kanama da görülebilir. Konjonktival veya retina kanamaları nadiren görülürken, semptomların ağırlığı trombositopeninin derecesine göre değişir. Ancak; çok düşük trombositopenilerde bile kanama miktarı genellikle minimal olmaktadır. Geniş bir kohort çalışmasında trombosit

sayısı  $<10,000/\text{mm}^3$  olan hastalarda trombosit sayısı  $>15,000/\text{mm}^3$  olanlara kıyasla mukozal kanama daha fazla görülmüştür.<sup>7</sup>

#### **2.1.4.3.2. Ciddi kanamalar**

Uzun süren (5-15 dk arası) burun kanaması, gastrointestinal kanama, hastanede yatış veya kan transfüzyonu gerektiren ağır mukozal kanamalar gibi ciddi kanamalar İTP hastaların yaklaşık %3 ünde görülürken, kafa içi kanamalar yaklaşık %0,5'inde görülmektedir.<sup>7,10,11</sup> Ciddi kanama riskinin artmasıyla ilişkili olan faktörler şunlardır;<sup>11</sup>

-Ağır trombositopeni (trombosit sayısı  $<10,000/\text{mm}^3$  veya  $<20,000/\text{mm}^3$ ); ağır kanama olaylarının çoğunluğu çok düşük trombosit sayısı olan çocukların çok azında görüldüğü bildirilmektedir.

-Önceki "ıslak" purpura kanaması.

-Travma, özellikle kafa travması.

-Anti trombosit ilaçlara (aspirin, ibuprofen, diğer steroid olmayan antienflamatuar ilaçlar) ve antikoagülanlara (heparin, warfarin) maruz kalma durumu.

#### **2.1.4.3.2.1. Beyin kanamaları**

İntrakranial kanama (İKK), trombositopeninin en ağır sonucudur; ancak neyse ki çocuklarda İTP'nin nadir görülen bir komplikasyonudur ve bildirilen oranlar %0,1-0,8'dir.<sup>7,8,10-12</sup> Uluslararası çocukluk çağı İTP çalışmasında (ICIS) 1784 hastadan 10'unda (%0,6) İKK rapor edilmiştir. Başka bir çalışmada ise tanıdan sonra ilk 6 ayda 501 vakanın hiçbirinde İKK bildirilmemiştir.<sup>13</sup> İKK ile ilgili semptom ve bulgularla başvuran çocuklar (başağrısı, tekrarlayan kusma, bilinç değişikliği, fokal nörolojik bulgular, yakın zamanda kafa travması) mutlaka acil değerlendirilip uygun tedavi başlanmalıdır.

#### **2.1.4.4. Laboratuvar bulguları**

Trombositopeni, genellikle saptanan tek anormalliktir. Diğer kan sayımındaki parametrelerin, istisnalar olsa dahi genellikle normal olduğu görülmüştür.

İTP'da, trombosit sayısının  $100,000/\text{mm}^3$ 'ün altında olması trombositopeni olarak kabul edilmekle birlikte, birçok vakada başvuruda trombosit sayısı  $30,000/\text{mm}^3$  altındadır. Bunun sebebi; hafif hastalığı olanların kanama olasılığının daha düşük olması ve genellikle tıbbi müdahale gerektirmeyişidir.<sup>13,14</sup> Çocuklarda ise %80'inin başvuru sırasında trombosit

sayısı  $20,000/\text{mm}^3$ 'ün altında olup, %45'inin ise  $10,000/\text{mm}^3$ 'ün altındadır.<sup>8,10</sup> Eğer mümkünse; kalıtsal bir trombositopeniyi dışlamak adına hastanın daha önce normal bir trombosit sayısına sahip olup olmadığını sorgulamak gerekir.

Lökosit sayıları, hemoglobin ve diğer kırmızı kan hücre endeksleri ve retikülosit normaldir. İTP ilişkili kanamalarda (epistaksis ya da ağır mesntrüel kanamalar) nadiren anemi gözlenmektedir. Bu durumda anemi tipik olarak mikrositer olup, demir eksikliği anemisi düşünülmelidir. Mikrositer anemi olmayan olgularda, diğer trombositopeni nedenleri dışlanmalıdır (aplastik anemi, lösemi). Lökosit sayısı devam eden ya da geçmişteki bir enfeksiyona bağlı olarak düşük ya da yüksek saptanabilmektedir.

Periferik kan yaymasında, lökosit ve kırmızı kan hücreleri genellikle normal görülmektedir. Post-enfeksiyöz durumlarda, atipik lenfositler, demir eksikliği anemisine bağlı olarak mikrositer anemi gibi istisnai durumlar da görülebilmektedir. İleri inceleme gerektiren periferik yayma bulguları arasında; lösemi ve lenfoma düşündüren blastlar, polikromazi, retikülositoz ve/veya sferisitoz görülmesinde hemolitik anemi, dev trombositler ya da küçük trombositler görülmesinde ise kalıtsal trombositopeni düşünülmelidir.

Atipik özellikler mevcut olmadıkça İTP'lı çocuklarda kemik iliği değerlendirilmesi gerekli değildir. Trombosit yıkımına bağlı olarak artmış veya normal megakaryositlerin kemik iliği görülmesi tanıya yardımcı olmaktadır.<sup>15</sup>

### 2.1.5. TANI

İTP; izole trombositopeniye, mukokutanöz kanamanın eşlik ettiği ancak diğer sistemik bulgu veya semptomların görülmediği hastalarda konulan klinik bir tanıdır. İTP'nın tipik başvuru semptomları (daha önce sağlıklı olan bir çocukta aniden başlayan döküntü, morarma) ile başvuran çocuklarda aşağıdaki kriterlere göre tanı konulabilir:<sup>1,2</sup>

- Trombosit sayısı  $<100,000/\text{mm}^3$
- Lökosit, hemoglobin ve retikülosit sayısının normal olması
- Deneyimli bir hekimin periferik yayma incelemesinde anormallik saptanmaması, özellikle yaymada hemoliz ya da blast saptanmaması
- Negatif direkt antiglobulin testi (DAT)
- Trombositopeninin başka bir nedenini gösteren öykü ve fizik muayene bulguları olmaması,

Yukarıda listelenen kriterlere ek olarak, yanıt geçici olsa bile, İTP'ya özgü tedavilere (İntravenöz immünglobulin (İVİG) ve anti-D immünglobulin) kesin bir yanıt olması durumunda İTP teşhisi konulabilir; ancak, çoğu hastada bu tür tedavilere ihtiyaç duyulmamaktadır.

### **2.1.6. Ayırıcı Tanılar**

**-Lösemi**

**-Aktif enfeksiyon**

**-Otoimmün hemolitik anemi (OİHA)** (OİHA nin eşlik ettiği Evans Sendromu (ES), Otoimmün lenfoproliferatif sendrom (OLPS), Yaygın değişken immün yetmezlik (YDİY) gibi alta yatan otoimmün hastalıklar göz önünde bulundurulmalıdır.)

**-Sistemik otoimmün hastalıklar (SLE, OLPS)**

**-İmmün yetmezlikler**-YDİY'li hastaların yaklaşık %20-25'inde İTP, OİHA veya ES de dahil olmak üzere otoimmün hematolojik bozukluklar mevcuttur.<sup>16</sup> Bu nedenle; İTP'lı hastalarda, YDİY açısından tekrarlayan enfeksiyonlar sorgulanmalı ve immünglobülin seviyelerine mutlaka bakılmalıdır.<sup>17,18</sup>

**-İlaç maruziyeti**

**-Kemik iliği yetmezliği**

**-Hemolitik üremik sendrom**

**-Trombotik trombositopenik purpura**

**-Yaygın damarıçi kanama**

**-Trombositopeniye neden olan kalıtsal bozukluklar**

### **2.1.7. SÜREĞEN İTP DEĞERLENDİRMESİ**

Kronik İTP'lı çocuklarda; immün yetmezlik, kronik enfeksiyon, otoimmünite veya sistemik inflamatuvar hastalık gibi altta yatan nedenleri değerlendirmek amacıyla ileri tetkiklerin yapılması gerekmektedir. Kronik İTP'lı bir çocuğun değerlendirilmesinde, standart bir yaklaşım söz konusu değildir. Trombositopeni düzelmediyse, tanıdan itibaren 12 ile 18 ayda aşağıda listelenen testlere bakılabilir:

**-Viral enfeksiyonlar için antikor ya da PCR (HIV, hepatitC, Sitomegalovirüs, Helicobacter pylori)**

**-Kemik iliği biyopsisi ve FISH dahil sitogenetik değerlendirme**

- Yılda bir kez immünoglobulin seviyeleri
- İmmün yetmezlik düşündüren klinik bulgusu olan çocuklarda immün yetmezlik taraması
- Altı ay aralarla tiroid fonksiyon testleri ve tiroide yönelik antikorlar
- SLE ve diğer otoimmün bozuklukları (Antifosfolipid antikorlar, antinükleer antikor testi (ANA) ve pozitifse özgün otoantikorlar için ek test) taramak gerekmektedir.

### **2.1.7.1. İzlem**

Kronik İTP'lı hastaların izlemi; klinik belirtilere ve trombositopeninin ağırlığına göre değişiklik göstermektedir. Daha önce belirtisiz olan bir hastada tedavi gerektiren yeni kanama geliştirse, kanama durana ve trombosit sayısı güvenli sınırlara gelene kadar tam kan sayımı (CBC) ile haftalık izlemi uygundur. Bir hastanın sadece peteşi ve ekimozları varsa ve trombosit sayısı orta düzeyde (50,000-100,000/mm<sup>3</sup>) seyrederse, izlem sıklıkla üç ile dört ayda bir yapılabilir. Kronik İTP'lı hastalarda İTP ile otoimmün tiroid hastalığı arasındaki yüksek ilişki nedeniyle en az yılda bir kez tiroid hastalığı açısından değerlendirilmelidir.<sup>19</sup> Ek olarak, immünoglobulin düzeyleri ve/veya rutin çocukluk aşılılarına karşı antikor yanıtı ile YDIY taraması yıllık olarak yapılmalıdır.

## **2.1.8. TEDAVİ**

### **2.1.8.1. Tedavi endikasyonu**

Farmakolojik tedavi kararı; devam eden kanama semptomlarına, kanama için risk faktörlerine (spor veya aktif bir yaşam tarzı), eşlik eden hastalıklara hastalıkla ilgili ailenin ve hastanın endişe düzeyine ve tıbbi bakıma erişim dahil olmak üzere birçok faktöre bağlıdır.

### **2.1.8.2. Kanamalı hastalarda birinci basamak tedavi**

Akut müdahale için birinci basamak farmakolojik tedavi seçenekleri; steroid, İVİG ve anti-D immünglobulin (anti-D)'dir. Çok nadiren, hayatı tehdit eden kanama veya majör travmalarda trombosit transfüzyonu ile kombinasyon tedavisi gerekmektedir. Steroid tedavisi; uzun dönem kullanımda, özellikle büyüme çağındaki çocuklar üzerindeki yan etkilerinden dolayı, dikkatli kullanılmalıdır. Steroid kısa sürelerle ve akut durumlarda tercih edilmelidir. Uzun süreli steroid kullanımı gereken çocuklarda; bölünmüş dozlarda kullanılması da etkilidir. Bu yaklaşım yerine rituksimab, trombopoietik ajanlar veya azatioprin, 6-merkaptopürin (6-MP) veya mikofenolat mofetil (MMF)) tercih edilebilir.



Ameliyat, travma gibi kanama riski yüksek olan durumlarda birden fazlası birinci basamak tedaviler birarada kullanılabilir.

#### **2.1.8.2.1. Steroid**

Dalakta antikor kaplı trombositlerin fagositozunu inhibe eder, kapiller direnci düzeltir ve trombositlere karşı antikor üretimini baskılar. Sıklıkla 2 mg/kg/gün (maksimum 60-80 mg/gün) bölünmüş dozlarda (azaltma dozunda toplam 21-28 gün verilebilir) veya 4 mg/kg/gün 4 gün verilebilir. Hastaların yaklaşık %75 inde yanıt alınır. Trombosit yanıtı için beklenen süre 2-7 gündür. Daha ciddi ağır vakalarda pulse metilprednizolon (PMP) intravenöz 30 /mg/kg/gün (maksimum 1 gr/gün), 3 gün verilerek daha hızlı yanıt alınmaktadır.<sup>14,18,20,21</sup>

#### **2.1.8.2.2. İntravenöz İmmünglobülin (İVİG)**

Retiküloendotelyal sistem blokajı ve Fc-reseptöre bağlanmada antikor yüklü trombositlerle yarışma ile etkisini gösterir. Diğer etkileri; Anti-idiopatik antikorlar, sitokinlerin stimülasyonu, Fc-resptörlerin up-veya down-regülasyonu ve solübl immün kompleks oluşumudur. İVİG tedavisine ilk başta olguların %80'i yanıt verir ve steroid tedavisine göre trombosit sayısında daha hızlı bir yükselme sağlanabilir. Yeni tanı almış hastaya 2 gr/kg total doz 5 günde 0.4 gr/kg/gün olacak şekilde veya 1 gr/kg/gün'den 2 gün verilebilir. Daha düşük dozlar da (0,8/gr/kg/gün tek doz ya da 250 mg/kg/gün 2 gün) kullanılabilir.<sup>14,18,20-22</sup>

#### **2.1.8.2.3. Anti-D (anti-Rhesus immünglobülin, WinRho)**

Etki mekanizması İVİG ile benzerlik göstermektedir. Retiküloendotelyal hücrelerdeki Fc resptörlerini antikor yüklü otolog eritrositlerle bloke ederek etki mekanizmasını oluşturur, bunun yanında bu tedaviyle eritrositler de yıkıma uğramaktadır. Klinik çalışmalar, splenektomi yapılmamış, Rh (+) İTP'li hastalarda intravenöz anti-D'nin güvenli ve etkili bir tedavi olduğunu göstermektedir. Rh pozitif kişilerde kullanımı geçici hemolitik anemiye neden olabilmektedir. Anti-D ile ilgili en büyük endişe intravasküler hemolizdir. Bu nedenle, tedavi kararı alınırken hemoliz riski mutlaka değerlendirilmelidir.<sup>21</sup>

#### 2.1.8.2.4. “İzle ve bekle” yaklaşımı

İTP tanısının ilk bir ayında; kanama şiddeti çok az çocukta hafif veya orta kanamadan, ağır kanamaya dönmektedir.<sup>23</sup> Fujisawa ve ark.’nın randomize çalışmasında; sadece 21 gün oral prednol ile tedavi gören hastalara kıyasla trombosit sayısı 10,000/mm<sup>3</sup> üstünde ve mukoza kanaması olmayan hastalarda “izle ve bekle” yöntemini daha güvenli bulunmuştur.<sup>24</sup> Uluslararası rehberler, hafif klinik bulguları olan hastalarda “izle ve bekle” yöntemini önermektedir.<sup>25,26</sup> İTP’lı tüm çocuklar, altta yatan başka bir hastalık olmadığından emin olmak için takibe alınmalıdır. Trombosit sayısını artırmaya yönelik tedavi, sadece trombosit sayısı 10,000/mm<sup>3</sup>’ten az veya trombosit sayısını 10-20,000/mm<sup>3</sup> arasında olup mukoza kanaması olan çocuklarda uygulanmalıdır. Ebeveynin ilaç tedavisi verilen çocukların ciddi kanama riski olduğunu anlamaları oldukça önemlidir.<sup>26</sup>

#### 2.1.8.3. Kronik İTP’de ikinci basamak tedavi seçenekleri

Birinci basamak tedaviler kullanılmasına rağmen; kronik belirtileri, kanama riskleri ve şikayetleri devam eden hastalarda veya steroid tedavisine bağımlı hastalarda, ilaçların uzun dönem yan etkilerinden kurtarmak için ikinci basamak tedaviler tercih edilebilir. İkinci basamak tedavi seçenekleri olarak rituksimab, trombopoetin reseptör agonist ilaçlar (TPO-RA; eltrombopag, romiplostim) ve splenektomi gibi yöntemler kullanılabilir. Kronik immünsüpresyon gerektiren hastalar için bazen kullanılan diğer ajanlar arasında azatioprin, 6-merkaptopürin (6-MP) veya mikofenolat mofetil (MMF) bulunur. Bir tedavi yaklaşımını seçerken aşağıdaki faktörleri dikkate almak önemlidir.<sup>27</sup>

**-Çocuğun yaşı:** Küçük çocuklarda (<5 yaş) splenektomiden kaçınılmalıdır. Rituximabın adolesan yaştaki kızlarda daha etkili olduğu görülmektedir; bunun nedeni altta yatan bir immün bozukluk olasılığıdır.<sup>28</sup>

**-Diğer otoimmün bozuklukların varlığı:** TPO-RA'ların immünomodülatör etkileri olmadığı için, çoklu otoantikörleri olan hastalarda rituksimab tercih edilmektedir.

**-Uygulama kolaylığı:** Eltrombopag oral yoldan uygulanabilirliği nedeniyle infüzyon veya ameliyattan kaçınmak isteyen hastalarda tercih edilmektedir. Oral immünsüpresif ajanlar (Azatioprin, 6-MP veya MMF) daha invaziv tedavilerden kaçınmak isteyen hastalar için diğer bir seçenektir. Bununla birlikte, bu oral immünsüpresif ajanların etkinliği iyi belirlenemediği gibi hepsinin toksisite potansiyeli de mevcuttur.

**-Hastanede aralıklarla uygulanan tedaviye uyum:** Hergün ağızdan kullanılan ilaçlara uyumu yetersiz olan hastalarda, rituksimab veya romiplostim tedavisi tercih edilebilir.

**-Uzun süreli remisyon olasılığı:** Çoğu hasta ikinci basamak ajanlarla kalıcı bir yanıt elde edemezler. İkinci basamak tedavi seçenekleri arasında yer alan splenektomiye; sürekli bir remisyon olasılığı en yüksek yöntem olmasına rağmen, yaşam boyu ciddi sepsis riski nedeniyle dikkatli karar verilmelidir. Yetişkinlerle karşılaştırıldığında, çocuklarda spontan remisyona eğilim daha fazla olduğu görülmüştür. Bu durumda; spontan remisyon sağlanana kadar, farmakolojik tedavi ile çocuğu desteklemek yeterli olacaktır. Farmakolojik tedavilere rağmen sürekli ağır trombositopenisi ile beraber kanama semptomlarının da eşlik ettiği hastalar için splenektomi hakkını korumak gerekir. İTP’da etkili olmasına rağmen, özellikle kronik İTP’lı çocuklarda splenektomiye yanıt alınamayan vakalarda diğer tedavi seçenekleri olarak; yüksek doz deksametazon, siklosporin, vinkristin, danazol, siklofosfamid, azatioprin, dapson, traneksamik asit, plazmaferez, son yıllarda rituksimab ve rekombinant faktör VIIa gibi ilaçlar kullanılabilir. Ayrıca son yıllarda çalışmaları devam eden TPO-RA’lar, kalıcı ve kronik İTP’lı çocukların tedavisinde etkili ajanlar olarak ortaya çıkmaktadır. Bu ilaçlar, trombopoetin reseptörü yoluyla trombopoezi uyardığından kronik İTP’lı yetişkin hastalar için ikinci ve üçüncü basamak tedavi olarak kullanılmaktadır. Çocuklarda eltrombopag için en uygun doz belirsizdir. Başlangıç dozu, tipik olarak çocuğun yaşına bağlıdır.<sup>29</sup> Eltrombopag; 1-5 yaş arası çocuklarda başlangıç dozu günde bir kez oral 25 mg, ≥6 yaş çocuklarda ise 50 mg’dır.

## **2.1.9. PROGNOZ**

### **2.1.9.1. Spontan iyileşme**

Kronik İTP’lı hastaların %50’sinde; aylar, hatta yıllar sonra bile, spontan remisyon görülebilmektedir. Trombosit sayısı çok düşük olmayan hastalarda, bu durum daha yaygındır. Yapılan bir çalışmada; tanıdan 12 ay sonra hala remisyona girmeyen hastaların dörtte birinden fazlasının 24 ay sonra tam remisyona girdiği görülmüştür.<sup>23</sup> Kronik İTP’lı çocuklarda yapılan bir çalışmada da benzer sonuçlar bildirilmiştir.<sup>13</sup> İki yıllık izlemden sonra hastaların %32’sinin trombosit sayısı hala 20,000/mm<sup>3</sup>’ün altında iken %35’inin de tamamen iyileştiği görülmüştür. Beş yıllık izlemden sonra hastaların %12’sinde trombosit sayısı <20,000/mm<sup>3</sup> iken, %52’sinin tamamen iyileştiği görülmüştür. 10 yaşından küçük çocukların remisyona girme olasılığının, yaşça daha büyük hastalara göre daha fazla olduğu

görülmüştür.<sup>2</sup> 10 yaşından büyük çocuklar, özellikle de ergenler; İTP'lı yetişkinlerde görülenlere benzer bir hastalık seyrine sahiptir. Ancak bu eğilimlerin hiçbiri, tedaviyi önemli ölçüde değiştirmek için yeterli değildir. Bu süreç ergenliğin hormonal ve diğer fizyolojik değişikliklerininin bu değişimdeki rolünün iyi anlaşılmadığını göstermektedir.

### **2.1.9.2. Kanama riski**

Kronik İTP'da, trombosit sayısına bağlı olarak gerçekleşen ciddi kanama riski azdır. Kronik İTP'lı hastaların 5 yıllık takibinde %10'undan azında ciddi bir kanama epizodu yaşanmış ve her kanama epizodu olan vakada trombosit sayısı 20.000/mm<sup>3</sup>'ün altında saptanmıştır.<sup>13</sup> İKK insidansı <%1'dir, ancak yeni tanı İTP hastalarına kıyasla kronik İTP hastalarında biraz daha yüksek görülebilmektedir.<sup>12</sup> Trombosit sayısı çok düşük olan hastalar, (<10.000/mm<sup>3</sup>) daha önce kanaması olmasa bile ciddi kanama riski altındadır. Çoğu İKK vakası bu çok düşük sayılarda görülmektedir. Bununla birlikte, iyi anlaşılmayan ve trombosit sayısından bağımsız olan kanama şiddetinde bireysel farklılıklar da vardır. Bu, standart testlerle yakalanması zor olan endotel ve trombosit fonksiyonlarındaki farklılıklar ile açıklanabilir.

## **2.2. OTOİMMÜN HEMOLİTİK ANEMİ**

Eritrositlerin, eritrosit yüzey antijenlerine karşı kendi immün sistemi tarafından üretilen oto-antikörler aracılığıyla yıkımı, OİHA olarak bilinmektedir. OİHA; nadir olup, erişkinlerde 1-2/100 000 kişi/yıl insidansa sahip klinik bir durumdur. Çocukluk çağında ise; çok daha nadir (0.2/100 000 çocuk/yıl) olup, çoğunlukla OLPS, primer immün yetmezlik (PİY) veya enfeksiyonlara sekonder olarak görülebilmektedir.<sup>30</sup>

### **2.2.1. Sınıflandırma**

Sıcak ve soğuk aglütininler: OİHA'ler genellikle otoantikörlerin eritrosit antijenlerine maksimum bağlanma ısısına göre "sıcak" ya da "soğuk" olarak sınıflandırılmaktadır.

### **2.2.1.1. Sıcak reaktif OİHA**

Çocuklarda en sık görülen primer OİHA formu olup, vakaların %60-90'nını oluşturmaktadır. IgG yapısında antikorların vücut ısısı 37 °C'de eritrosit yüzey antijenlerine bağlanarak Fc-gamma reseptörleri aracılığıyla eritrositlerin dalakta ekstravasküler yıkımına neden olmaktadır. Bunun sonucunda anemi, sarılık ve bazen de splenomegali gelişmektedir. Bazı vakalarda; komplemana bağlanmak için, yeterli miktarda ve yakınlıkta IgG bulunduğu intravasküler hemoliz ile de sonuçlanabilmektedir.

### **2.2.1.2. Soğuk aglütinin hastalığı**

Soğuk aglütinin hastalığı çocuklarda nadirdir, vakaların yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır. En yaygın olarak *Mycoplasma pneumoniae* veya *Epstein-Barr virüsü* (EBV) enfeksiyonundan sonra ortaya çıkmaktadır. IgM antikorları daha düşük derecede eritrosit I/i veya anti-PR antijenlerine ve komplemana bağlanmakta, sonrasında ise makrofajlar tarafından hem kompleman aracılı intravasküler hem de immün aracılı ekstravasküler hemolize yol açmaktadır.

### **2.2.1.3. Paroksizmal soğuk hemoglobinüri**

Paroksizmal soğuk hemoglobinüri (PSH), neredeyse sadece çocuklarda görülen bir OİHA'dir. En yaygın olarak, etkenin saptanamadığı bir üst solunum yolu enfeksiyonundan sonra görülmektedir. PSH eritrosit P antijenine karşı gelişen IgG yapısında bir antikora sahiptir. Eritrosit P antijenine soğukta bağlanır, komplemanı aktive ederek intravasküler hemolize bağlı olarak anemi gelişmektedir. OİHA'li hastalarda eritrosit transfüzyonu ek hemolize yol açsa da hayatı tehdit eden durumlarda eritrosit süspansiyonu verilmesi gerekmektedir.<sup>31</sup>

## **2.2.2. Primer ve sekonder otoimmün hemolitik anemi**

OİHA, altta yatan bir hastalık olup olmamasına bağlı olarak primer (idiyopatik) veya sekonder olarak sınıflandırılmaktadır.

### **2.2.2.1. Primer Otoimmün Hemolitik Anemi**

Primer OİHA'de, eritrosit otoantikorlarına bağlı olarak hemolitik anemi gelişir, ancak altta yatan sistemik bir hastalığa dair kanıt bulunmamaktadır. Primer OİHA, pediatrik

vakaların yaklaşık %40-50'sini oluşturur; çoğu sıcak reaktif otoantikorlardan kaynaklanmaktadır.<sup>32,33</sup>

#### **2.2.2.2. Sekonder otoimmün hemolitik anemi**

Başka bir sistemik hastalık ile ilişkili olan hastalık sekonder OİHA olarak adlandırılır. Sekonder OİHA, tipik olarak soğuk aglütininerin neden olduğu post-enfeksiyöz vakalar dışında, çoğu sıcak reaktif otoantikorlarla ilişkilidir. Pediatrik OİHA vakalarının yarısından fazlası sekonderdir ve bu nedenle, OİHA ile başvuran tüm çocuklarda altta yatan sistemik hastalık olup olmadığı sorgulanmalıdır.<sup>34</sup>

##### **2.2.2.2.1. Otoimmün bozukluk**

Sistemik otoimmün hastalıklar; özellikle büyük çocuklarda, OİHA'nin sık görülen sekonder nedenleridir.<sup>35</sup> OİHA ile ilişkili olduğu bildirilen otoimmün veya enflamatuvar bozukluklar:<sup>35,36</sup> SLE, sjögren sendromu, skleroderma, juvenil idiyopatik artrit, dermatomyozit, vitiligo, ülseratif kolit, otoimmün tiroiditis ve OLPS'dir. Bu bozuklukları olan çocuklar muhtemelen immün bozukluğuna karşı genetik bir yatkınlığa sahiptir. Bu da otoreaktif B lenfositlerinin büyümesine ve proliferasyonuna yol açmaktadır. Genellikle ailede otoimmün bozukluk öyküsü vardır. Bu bozuklukların bazılarında (SLE), klinik veya laboratuvar olarak hemoliz kanıtı olmadan da DAT'nin zayıf pozitif olabileceği ve bu hastalarda genellikle OİHA olarak kayıt edilmediği düşünülmelidir.

##### **2.2.2.2.2. İmmün Yetmezlik**

PİY'li çocuklarda sekonder OİHA gelişebilmektedir. Bu durumun; immün regülasyon değişimine bağlı olabileceği düşünülmektedir.<sup>37</sup> OİHA, çocuklarda, beklenmeyen bir konjenital immün yetmezlik bozukluğunun, özellikle YDİY ve Wiskott-Aldrich sendromunun ilk belirtisi olarak ortaya çıkabilmektedir. HIV ile enfekte olanlar da dahil olmak üzere sekonder immün yetmezliği olan çocuklar, poliklonal B lenfosit aktivasyonunun ve T lenfositlerin zayıf immün regülasyonunun sonucunda eritrosit otoantikorları oluşturabilirler ve bunun sonucunda sekonder OİHA geliştirebilirler.

### 2.2.2.2.3. Evans Sendromu

Evans sendromu (ES); OİHA ve immün trombositopeni (İTP) kombinasyonunun aynı anda veya ardışık olarak ve bazen nötropenin de eşlik ettiği, altta yatan nedenin belirlenemediği bir durum olarak tanımlanmaktadır. Bazı hastalar izole OİHA ile başvururlar ve ilk klinik başvurusundan aylar hatta yıllar sonra ek sitopeni geliştirebilirler. Diğer hastalar ise, başlangıçta İTP ile başvurabilir daha sonra OİHA eklenebilir. Evans sendromu, pediatrik OİHA'nin yaklaşık %15-30'unu oluşturmaktadır.<sup>32,33</sup> Özellikle bu hastalarda sistemik otoimmünite gelişme ihtimali yüksek görünmektedir. OİHA'ye kıyasla ES'nun tedavisi daha zor olup, kronikleşme ve relaps gösteren bir klinik seyir eğilimindedir. ES ile başvuran çocukların önemli bir bölümünde, immün bozukluğun altında yatan etioloji olarak OLPS bulunmaktadır.<sup>38,39</sup> Bu nedenle OİHA ve başka bir sitopeni ile başvuran tüm çocukların OLPS taraması yapılması gerekmektedir. Yapılan bir çalışmada, ES 45 çocuğun yaklaşık yarısında OLPS olduğu görülmüştür.<sup>39</sup> ES aynı zamanda YDİY ile de ilişkilidir.

### 2.2.2.2.4. Malignite

Sekonder OİHA altında yatan sebep araştırılırken, nadiren malignite ile karşılaşılmaktadır. OİHA, Hodgkin lenfoma, akut lösemi, miyelodisplazi veya allojenik hematopoetik kök hücre nakli sonrası (HKHN) çocuklarda ortaya çıkabilmektedir.<sup>40,41</sup> Eritrosit otoantikörlerinin malignite ile ilişkili patogenezi bilinmemektedir, ancak altta yatan bir immün yetmezlik hem otoimmün fenomenlere hem de maligniteye neden olabilmektedir. YDİY ya da OLPS gibi, alta yatan immün yetmezliğe sekonder gelişen OİHA'li çocuklarda tanı anında ya da takibinde malignite meydana gelebilmektedir.

### 2.2.2.2.5. Enfeksiyon

Enfeksiyon önemli bir nedendir. OİHA'yı tetikleyebilecek spesifik bulaşıcı ajanlar arasında *M. Pneumoniae*<sup>42</sup>, *EBV*<sup>43</sup>, kızamık, suçiçeği, adenovirüs, kabakulak ve kızamıkçık bulunmaktadır.<sup>44</sup> Bu enfeksiyonların çoğu, özellikle eritrosit üzerindeki i/i polisakkarit antijenlerine özgü olan IgM otoantikörlerden dolayı soğuk angütinasyonla ilişkili olup, bununla birlikte P polisakkarit antijenlerinin reaktivasyonu da bildirilmiştir.<sup>45</sup>

#### 2.2.2.2.6. Transplantasyon

OİHA allojenik HKHN'dan 2-6 ay sonrasında gelişebilmektedir. Bu komplikasyonu olan hastalar; genellikle geleneksel tedavilere iyi cevap vermeyip, bazıları ölümcül olarak sona ermektedir.<sup>46,47,48</sup> OİHA, bazen İTP ile birlikte pediatrik solid organ naklinden sonra da ortaya çıkabilmektedir. Bu durumda, etiyojinin donör lenfositlerinin (karaciğer veya dalakla beraber ince bağırsak içeren transplantasyonlardan) aktivitesinin mi yoksa organ reddini önlemek için kullanılan güçlü immün süpresyonun mu olduğu belirsizliğini korumaktadır. En etkili tedavi, immün süpresyonu takrolimustan sirolimus gibi başka bir ajana değiştirmektir.<sup>48-51</sup>

#### 2.2.2.2.7. İlaçlar

İlaç alımından sonra, eritrosit otoantikoru ve hemoliz gelişimi ile sekonder OİHA gelişimi çok yaygın değildir. Bu süreç; genellikle metildopa tedavisi sonrası klasikleşmiş bir durum olsa da eritrosit otoantikorları birçok farklı farmakolojik ajanla ilişkilendirilmiştir.<sup>52</sup> Çocuklarda, OİHA'ya neden olan ilaçlar arasında penisilinler, sefalosporinler, tetrasiklin, eritromisin, probenesid, asetaminofen ve ibuprofen bulunmakla birlikte piperasilinin en sık etiyojik ajan olarak tanımlandığı görülmektedir.<sup>52</sup> İlaça bağlı hemolitik anemi mekanizması, tipik olarak otoantikorların oluşumundan kaynaklanmaktadır. Ancak bu durum ilacın eritrosit ile bir hapten veya hatta üçlü bir kompleks oluşturması durumunda gelişebilmektedir.<sup>53</sup>

### 2.2.3. EPİDEMİYOLOJİ

Çocuklarda OİHA, nispeten nadirdir ve tahmini yıllık insidansı 0,8-1,25/100.000 çocuktur.<sup>44,54</sup> Bu oran, edinsel aplastik anemiye kıyasla daha yaygındır. Ancak immün trombositopeniden daha az görülmektedir. OİHA herhangi bir ırk veya uyruktaki çocukları etkileyebilmekte ve bebeklikten ergenliğe kadar her yaşta ortaya çıkabilmektedir. OİHA tanılı 265 çocuğun %37'si primer, %53'ü altta yatan bir immünolojik bozukluk (Evans sendromu dahil) ve %10'u enfeksiyon sonrası tanı almıştır.<sup>32</sup> OİHA ile başvuran 2 yaşından küçük çocuklar ve ergenlerde altta yatan sistemik bir hastalığa (sekonder OİHA) ve kronik bir seyre sahip olma olasılıkları daha yüksektir.<sup>55-58</sup>



## 2.2.4. KLİNİK BULGULAR

OİHA belirtileri ve semptomları, spesifik değildir ve diğer hemolitik anemi türleri ile ortaktır. Semptomlar genellikle hemolizin ciddiyeti ile belirlenir ve klinik görünüm asemptomatikten (hafif anemisi olan hastalar) ciddi ve hayatı tehdit eden (akut derin anemisi olan hastalar) kliniğe kadar değişebilir.

### 2.2.4.1. Başvuru semptomları

OİHA'lı çocukların çoğunda; zayıflık, halsizlik, nefes darlığı, baş dönmesi ve solgunluk gibi anemi işaretleri ile sarılık, ağrısız koyu idrar gibi hemoliz belirtileri sıklıkla görülmektedir. Spesifik olmayan diğer semptomlar arasında, karın ağrısı ve ateş bulunmaktadır.<sup>59</sup> Sıcak OİHA olan 26 çocukla yapılan bir çalışmada, en sık başvuru semptomlarının; solukluk (%100), sarılık (%59) ve ateş (%39) olduğu gözlenmiştir.<sup>60</sup> Çoğu olguda, anemi yavaş yavaş geliştiğinden kalp yetmezliği bulgularına rastlanmamıştır.<sup>44</sup> Nadiren, derin anemi akut olarak gelişmekte ve ciddi, hayatı tehdit eden bir başvuru ile sonuçlanmaktadır. Hastaların %3'ünde akut derin anemiye bağlı kollaps, koma veya akut böbrek hasarı saptanmaktadır.<sup>32</sup> Soğuk aglütininli hastalar soğuk ortam ısalarına maruz kaldığında akrosiyanoz gelişmiştir. Bu değişiklikler, ısındığında ortadan kalkmıştır. Ağrısız koyu idrar, altın sarısından kırmızıya ve siyaha kadar değişen renklerde karşımıza gelebilmekte ve genellikle damar içi hemolize sekonder hemoglobinüriyi göstermektedir. Böyle bir durumda, soğuk aglütinin hastalığı veya paroksizmal soğuk hemoglobinüri gibi soğuk reaktif OİHA aklımıza gelmelidir. Aksine, sıcak OİHA'li hastalarda, kompleman fiksasyonun bir bileşeni olmadığı sürece tipik olarak hemoglobinüri bulunmamaktadır.

### 2.2.5. FİZİK MUAYANE

Konjonktiva ve avuç içlerinde solukluk ve sarılık görülebilmektedir. Genellikle, anemiye bağlı taşikardi ve sistolik bir üfürüm duyulabilmektedir. Hemoglobin konsantrasyonu <5g/dL olmadığı sürece kardiyovasküler bir problem nadirdir. Karaciğer ve dalak palpe edilebilir, ancak masif organomegali veya lenf nodu genişlemesi varlığında diğer bozukluklar (malignite (lösemi, lenfoma), enfeksiyon (HIV, sıtma, tüberküloz) veya OLPS) için değerlendirme hızlandırılmalıdır.<sup>61</sup>

## 2.2.6. TANI LABORATUVAR DEĞERLENDİRMELERİ

Kırmızı kan hücresi (RBC) indeksleri ve trombosit sayısı ile tam kan sayımı, retikülosit sayısı, periferik kan yaymasının değerlendirilmesi, DAT, İdrar tahlili, İndirekt bilirübin, laktat dehidrojenaz (LDH), aspartat amino transferaz (AST), alanin amino transferaz (ALT) ve serum haptoglobin ( $\geq 18$  aylık hastalar için) veya plazma serbest hemoglobin dahil olmak üzere serum hemoliz belirteçleri, kan üre azotu (BUN) ve kreatinine ek olarak, klinik tabloya (ağrısız koyu idrar, *M. pneumoniae* enfeksiyonu, soğuga maruz kaldığında akrosiyanoz) dayanarak soğuk aglütinin hastalığından şüpheleniliyorsa, soğuk aglütinin titresi de incelenmelidir.

OİHA, genellikle şiddetli (hemoglobin  $< 7$  g/dL) olan anemi ile karakterizedir. Lökosit sayısı ve trombosit sayısı tipik olarak normal veya yüksektir. Lökopeni ve/veya trombositopenide, kemik iliği yetmezliği sendromları, mikro anjiyopatik hemolitik anemi, aktif bir enfeksiyona veya lösemi gibi infiltratif bir hastalığa sekonder kemik iliği tutulumu durumları da mutlaka araştırılmalıdır.

Mutlak retikülosit sayısı, genellikle normal aralıktayken ( $50-75 \times 10^3/\text{mikroL}$ ), retikülosit sayısı  $600-800 \times 10^3/\text{mikroL}$  gibi yüksek değerlere de çıkabilmektedir. Bununla birlikte; geniş çaplı bir çalışmada, OİHA ile başvuran çocukların %39'unda retikülosit sayısında geçici bir düşüklük saptanmıştır. Bu durum immün aracılı yıkım, enfeksiyona sekonder ve/veya hemolitik sürece kemik iliği yanıtının gecikmesine bağlı olarak kırmızı kan öncülerinin geçici baskılanması ile açıklanabilmektedir.<sup>32,62</sup>

Periferik kan yaymasının değerlendirmesi, OİHA'de kritik öneme sahiptir: Sıcak OİHA'de genellikle çok sayıda küçük sferosit bulunmaktadır. Gözyaşı şeklindeki kırmızı hücre veya kırmızı hücre fragmanı (şistositler) mevcut olabilir, ancak sferositler baskın olmalıdır. Özellikle ağır hemoliz varlığında, dolaşımda normoblastlar gibi RBC öncüleri bulunabilmektedir. Çok sayıda kümelenmiş veya aglütine edilmiş kırmızı hücrenin varlığı, soğuk reaktif bir OİHA'yi göstermektedir. Dolaşımdaki retikülosit artışını yansıtan polikromazi, hızlanmış eritrosit yıkımını telafi etmek için kemik iliğinden retikülosit salgılamada artışı gösterir. Kan yaymasında Howell-Jolly cisimcikleri ve çekirdekli kırmızı hücreler de görülebilir, bu da hızlanmış eritropoez ve/veya hemolitik bir hastalık için yapılmış splenektomiye yansıtılmaktadır.

DAT, eritrositlerin yüzeyine bağlanmış antikolar (IgG) ve/veya kompleman (C3d) olup olmadığını göstermek için, hastanın eritrosit süspansiyonu üzerine polispesifik (anti-IgG+anti-Cd3) veya monospesifik (anti-IgG ve anti Cd3 ayrı olarak) antikolar eklenip, santrifüj edilerek aglütinasyonun görülmesi prensibine dayanmaktadır. Sıcak OİHA'de DAT tipik olarak anti-IgG (ve bazı olgularda anti-Cd3) serum ile pozitif bulunmaktadır. Soğuk OİHA genellikle IgM yapısında otoantikolar ile gelişir ve DAT anti-IgG ile negatif, fakat anti-Cd3 ile pozitif bulunmaktadır. Sebebi IgM yapısında antikolar vücut ısısında (37 C°) çoğu kez eritrosit yüzeyinden ayrılmasıdır. DAT pozitifliğinin gücü genellikle hemolizin şiddeti ile koreledir. Çocukluk vakalarının %5'inin altında, sıcak OİHA tanısı klinik olarak düşünülse de DAT negatif bulunabilir. Bu durumda eritrosit üzerindeki IgG miktarı standart DAT tespiti için eşik değerin altında olabilir veya OİHA'ye IgA veya sıcak reaktif IgM gibi başka bir antikor neden olabilir.<sup>63</sup>

Serumdaki soğuk aglütinin titresi, soğuktaki hücrede kırmızı hücrelerin aglütinasyonunun görüldüğü andaki serum örneğinin en yüksek dilüsyonudur. Soğuk aglütininer, düşük titrede neredeyse tüm normal bireylerde bulunmaktadır (<1/40). Postenfeksiyöz soğuk aglütinin hastalığı olan hastalarda test tipik olarak 1/256 titresinden yüksektir.<sup>44</sup>

Hemoglobinüriyi değerlendirmek için idrar tahlili yapılmaktadır. Ek olarak, BUN ve kreatinin ilk değerlendirmenin bir parçası olarak alınmalıdır, çünkü hemoliz böbrek yetmezliğine neden olabilmektedir.

Çoğu hastada artmış eritrosit yıkımı nedeniyle total bilirubin yükselir; öncelikle indirekt formda olmalıdır. Artmış direkt bilirubin, intrinsik karaciğer hastalığının varlığını göstermektedir. Yüksek LDH ve AST serum konsantrasyonları, hemolizi yansıtır, özellikle intravasküler hemolizde görülür. ALT ve diğer hepatik enzimlerin yükselmesi beklenmez. Serbest plazma hemoglobine bağlanan serum haptoglobin, birçok OİHA vakasında düşük saptanır, ancak haptoglobin infantlarda iyi sentezlenmez; aynı zamanda akut faz reaktanıdır ve konsantrasyonu enfeksiyon veya inflamasyon varlığında yükselebilmektedir.<sup>64</sup> Bu nedenlerden dolayı, 18 ayın altındaki hastalarda rutin haptoglobin istenmez. Plazma serbest hemoglobin bu durumlarda alternatif bir ölçü olabilmektedir.

### 2.2.7. TANI

OİHA tanısı, hemoliz (yüksek LDH ve indirekt bilirubin ile anemi) ve pozitif DAT ile ilgili laboratuvar kanıtlarına dayanılarak konulmaktadır.

Sıcak reaktif OİHA tanısı; hemolitik anemi ve DAT pozitifliği kriterlerinin her ikisinin de olması durumunda konulmaktadır. Retikülositoz ve yüksek MCHC olan periferik kan yaymasındaki sferositler, destekleyici bulgular olup, tanı koymak için yeterli değildir.

Soğuk OİHA tanısı ise; hemolitik anemi, DAT pozitifliği kriterlerinin her ikisi olması ile konulmaktadır. Periferik kan yaymasında eritrosit toplanması ve yüksek soğuk aglütinin titresi destekleyici bulgular olup, tanı koymak için yeterli değildir.

### 2.2.8. İLERİ İNCELEME

OİHA tanısı konduktan sonra, olası sekonder nedenleri değerlendirmek ve OİHA'yi karakterize etmek için daha fazla test yapılmaktadır. OİHA tanısı almış tüm çocuklarda, sekonder sebepler açısından bazı tetkiklerin yapılması gerekmektedir; spesifik antikor pozitifliğinde ANA bakılması, İmmünglobülin değerleri, *M. pneumoniae* ve *Epstein-Barr virüsü* için serolojik testler (sadece soğuk OİHA hastaları için) ve OİHA'yı tetikleyecek potansiyel ilaçlar için hastanın ilaçlarının gözden geçirilmesi gerekmektedir.

#### 2.2.8.1. Hastalarda ileri tetkik gerektiren bulgular;

Hastanın öykü, fizik muayene ve laboratuvar bulgularında; malignite, immün yetmezlik, tekrarlayan enfeksiyonlar, sitopeniler (nötropeni ve/veya trombositopeni), lenfadenopati ve/veya organomegali ya da otoimmün bozukluklar düşündüren bulgular olması durumunda, ileri tetkik gerekmektedir. Bu durumda, yapılması önerilen bazı testler şunlardır: Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi, klinik bulgulara göre gerekli ise göğüs radyografisi, abdominal sonografi veya bilgisayarlı tomografi, lenfosit alt grupları, HIV testi, C3 ve C4 ile SLE taranması.

### 2.2.9. AYIRICI TANILAR

Ayırıcı tanıda; nonimmün hemolitik anemiler, sarılık ve koyu idrar yapan diğer nedenleri düşünmek gerekmektedir.

Hemoglobinopatiler (Sikle sell hastalığı, talasemiler), intrinsik eritrosit membran defektleri (Hereditersferositoz, eliptozis), enzim defektleri (G6PD, pruvat kinaz eksikliği) veya ekstrinsik hemoliz (OİHA, hipersplenizim, sistemik hastalıklar, ilaç ve toksinler, HÜS, trombotik trombositopenik purpura, DİK, Wilson hastalığı, paroksizmal nokturnal hemoglobüri) akla getirilmelidir.

Sarılık ile başvuran çocuk, altta yatan karaciğer hastalığı ve unkonjuge hiperbilirubinemi ile ilişkili iyi huylu bir durum olan Gilbert sendromu açısından değerlendirilmelidir. Transaminazların ve pıhtılaşma faktörlerinin ölçümü hepatik fonksiyonun değerlendirilmesinde yararlı olabilmektedir. Yüksek konjuge bilirubin seviyesi, intrinsik karaciğer hastalığının varlığını göstermektedir.

Koyu renkli idrarın diğer nedenleri arasında; konsantre idrar, hematüri ve miyoglobinüri prekürsörleri, bilirubin veya porfirin öncüleri bulunmaktadır.

#### **2.2.10. TEDAVİ**

OİHA'li bir çocuğun, başlangıç tedavisi; aneminin şiddetine, kronik olup olmamasına, bulgulara, semptomlara ve otoantikörlerin özelliklerine bağlıdır. Anemi şiddetli değilse ve kardiyak bulguları yoksa ayaktan izlenebilmektedir. Bununla birlikte, ilk hastalık başvurusu sırasında, tanısız değerlendirmeyi hızlandırmak, hastayı yakından izlemek ve anemi kötüleşmeden tedaviye başlamak için hastaneye yatış gerekebilir.

##### **2.2.10.1. Ciddi veya hayatı tehdit eden anemi**

OİHA'da transfüzyon eşiği konusunda bir fikir birliği olmamakla beraber; transfüzyon kararı aneminin gelişme hızı ve ciddiyetine göre verilmelidir. Nadiren anemi şiddetlenmekte ve kardiyak belirtilere neden olmaktadır (Hemoglobin <5 g/dL olduğunda). Bu gibi durumlarda; acil tedavi olarak, eritrosit transfüzyonu ve farmakoterapi (sıcak OİHA'lerde steroid, soğuk OİHA'lerde rituximab) başlanabilmektedir.

##### **2.2.10.2. Paroksizmal soğuk hemoglobinüri**

PSH olan çocuklar; genellikle ani, ancak kendi kendini sınırlayan hemolitik bir sürece sahiptirler. Hastayı sıcak tutmak ve soğuk sıvılara maruz kalmaktan kaçınmak gerekmektedir. Özellikle ağır anemisi olan hastalarda transfüzyon gerekebilir.

### 2.2.10.3. Soğuk aglütinin hastalığı

Anemi fizyolojik sıcaklıklarda hafif görülmekte ve çoğunlukla farmakolojik tedavi gerekli olmamaktadır. PSH'de olduğu gibi; hastayı sıcak tutmak ve soğuk sıvılara maruz bırakmaktan kaçınmak gerekmektedir. Altta yatan nedenin tedavisi (*Mycoplasma* enfeksiyonu durumunda antibiyotikler) de etkili olacaktır. Şiddetli semptomatik anemisi olan hastalarda ise, farmakolojik tedavi gerekmektedir. Rituksimab, en sık kullanılan ajandır. Farmakoterapiye ek olarak, ciddi semptomatik anemisi olan hastalarda transfüzyon gerekebilmektedir.

### 2.2.10.4. Sıcak reaktif OİHA

Sıcak reaktif OİHA tipik olarak tekrarlayan ve kronik seyre sahip bir hastalıktır. Genellikle tedavi olmadan çözülmeyen bir hastalıktır. Bu nedenle, sıcak reaktif OİHA olan çocuklar için yakın gözlem ile eritrosit transfüzyonu ve steroid başlamak gerekmektedir.

#### 2.2.10.4.1. Birinci basamak tedavi

Steroidler sıcak reaktif OİHA için ilk basamak tedavileridir. Yanıt daha hızlı olduğu için tercih edilmekte olup, kısa süreli yan etkiler tolere edilebilir. Başlangıç dozu, aneminin ciddiyetine göre değişmektedir: Ağır ve semptomatik anemide (hemoglobin <6-7 g/dL) hasta yatırılmalı ve intravenöz metilprednisolon (İVMP) 0.5 -1 mg/kg/doz başına 6-8 saatte bir verilmelidir. Bazen, pulse metilprednisolon (PMP) (30 mg/kg/gün max:1 gram 3 gün) ağır hastalarda kullanılabilir.<sup>65,66</sup> Orta derecede anemide (hemoglobin  $\geq$ 7-8 g/dL) ayaktan bölünmüş dozlarda günde 2 mg/kg oral prednizon ile tedavi edilebilmektedir. Uzun süreli steroid alan olgulara; kalsiyum, vitamin D ve folik asit desteklerini sağlamayı unutmamak gerekir.

#### 2.2.10.4.2. İkinci basamak tedaviler

**Ritüksimab:** B lenfosit hücre yüzeyinde bulunan CD20 antijenine yönelik anti-CD20 antikoru. Haftada bir kez 375 mg/m<sup>2</sup> dozun intravenöz infüzyonu 4 hafta tekrarlanmaktadır. Bazı hastalar hızla yanıt verirken, kimi hasta da maksimum yanıt haftalar ve hatta aylar sonra ulaşabilmektedir. Giderek artan sıklıkla splenektomiden önce ve splenektominin önerilmediği 5-6 yaş öncesi çocuklarda kullanılmaktadır.

**Splenektomi:** Steroid tedavisine cevap alınmazsa, yüksek doz steroid tedavisine bağımlı veya uzun süreli/etkin steroid kullanımına karşın hemolizin tekrarladığı olgularda en etkili ikincil tedavi seçeneğidir. Splenektomiye rağmen hemolizin tekrarladığı hastalarda daha düşük steroid dozları ile hemoliz kontrol altına alınabilmektedir. Sepsis riski nedeni ile splenektomi öncesi aşılamalar (*H.influenza*, *menengokok* ve *pnömokok*) yapılmalı ve splenektomi sonrası penislin profilaksisi verilmelidir.

#### 2.2.10.5. Refrakter OİHA

Steroidler, rituksimab ve/veya splenektomi ile tedavisi başarısız olan veya steroide bağımlı kalan refrakter OİHA'lı çocuklar için daha agresif tedavi gerekebilmektedir. Daha az etkili olmasına rağmen, bu çocuklar için birçok tedavi seçeneği mevcuttur.

**İVİG:** Çocuklarda, muhtemelen İTP'da etkinliği kanıtlanmış olduğundan ve diğer uygulamalarla karşılaştırıldığında düşük yan etkileri nedeniyle, tek başına veya kortikosteroid tedavisi ile kombine kullanılmaktadır. Yüksek doz İVİG (1 gr/kg ardışık 2 gün) uygulanması çocuklarda görece daha etkin olmakla beraber, steroid kadar etkili bir seçenek olarak görülmemektedir.

**Diğer İmmün süpresif Tedaviler:** Refrakter OİHA olgularında MFM ile iyi sonuçlar bildirilmektedir. Azotipirin, siklofosfoamid ve siklosporin A, özellikle rituksimab öncesi dönemde refrakter olgularda daha ön planda olan immünsüpresif ajanlardır. Plazma değişimi; fulminan hemoliz ile karakterli olguları kontrol altına almada kullanılabilir.<sup>67</sup>

#### 2.2.11. PRİMER İMMÜN YETMEZLİK

PİY 400'den fazla doğuştan gelen immün bozukluk grubudur.<sup>68</sup> PİY, bebeklik döneminde ortaya çıkan hayatı tehdit eden hastalıklarla yetişkinlikte teşhis edilen daha az ciddi bozukluklara kadar değişkenlik gösterir. PİY 'li hastaların çoğunda tekrarlayan veya kronik enfeksiyonlar görülmektedir. Bazı bozukluklar, temel immünolojik yolları etkiler ve hem yaygın hem de fırsatçı patojenlere duyarlılık ile sonuçlanırken, diğer hastalıklar çok az sayıda patojene duyarlılığa neden olabilmektedir. PİY'li önemli sayıda hasta, başlangıçta enfeksiyonlarla değil; gelişmede gerilik, otoenflamatuar bozukluk veya otoimmün hastalıklar ile başvurmaktadır.<sup>69,70</sup> PİY'in tedavisi, hastalık şiddetine bağlı olarak farklılık göstermekte ve büyük ölçüde söz konusu kusura bağlı olarak değişmektedir. Bilinen risk

faktörleri için; özel tarama, hedefli farmakoterapi, biyolojik ajan kullanım ve kemik iliği nakli veya gen tedavisi gibi küratif tedavilerin değerlendirilmesi dahil olmak üzere uygun hasta yönetimi için doğru tanı gerekmektedir.<sup>71,72</sup> İmmün yetmezlikli hastalar, şiddetli otoimmünite veya ateş, lenfoproliferasyon ve otoenflamasyon içeren immün bozukluklarla sonuçlanabilmektedir. Bazı immün yetmezlik formları da artmış malignite riski ile karakterizedir. İmmün bozukluk tekrarlayan enfeksiyonlar dışında aşağıdaki bozukluklarla sonuçlanabilmektedir:

- OİHA gibi otoimmün bozukluklar
- İnflamatuvar bağırsak hastalığı veya inflamatuvar artrit gibi inflamatuvar bozukluklar
- Malign olmayan lenfoproliferasyon (lenfadenopati, splenomegali, hedef organlardaki lenfoid agregatları)
- Lenfoma gibi maligniteler
- Atopik dermatit, gıda alerjisi, alerjik rinosinüzit ve astım gibi alerjik hastalıklar.

### **2.2.12. Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik**

YDİY, en sık görülen semptomatik primer antikör eksikliklerinden biri olup; hipogamaglobulinemi, enfeksiyon, otoimmün hastalık ve malignite gelişimine eğilim ile karakterizedir. İnsidansı 1/25 000-50 000'dir.<sup>73</sup> Çoğunlukla sporadik olup kadın ve erkeklerde görülme sıklığı eşittir. B hücre farklılaşması ve T hücre işlevlerinde defektler, sitokin üretimi ve reseptör ekspresyonunda farklılıklar, regülatuar hücre ve doğal bağışıklık sistem bozuklukları olan heterojen bir hastalık grubudur. Son yıllarda yapılan çalışmalarda olguların yaklaşık %15'inde, transmembran aktivatörü, Ca-modülatörü siklofilin ligand (TACI), B lenfosit aktive edici faktör (BAFF-R), B hücre reseptör kompleksi yüzey farklılaşma antijenleri;19 (CD19), CD21 ve CD18 ile CD20 genlerinde mutasyon saptanmıştır. TACI ve BAF-R genlerindeki mutasyonları YDİY bulguları olan olgulardan daha düşük oranda olmakla birlikte sağlıklı bireylerde de varlığı gösterilmiştir. Bu mutasyonların YDİY'e eğilim yarattığı düşünülmektedir. YDİY'li hastaların %15 inde birinci derece akrabalarında IgA eksikliği veya YDİY görülebilmesi, IgA eksikliği tanılı olgulardan YDİY'e progresyon gelişebilmesi nedeniyle YDİY ile IgA eksikliği arasında genetik bir ilişki olduğu fikrini ortaya çıkarmaktadır.



YDİY ile ilişkili başlıca klinik bulgular; yineleyen enfeksiyonlar, otoimmün bulgular ve malignite gelişimidir. Her yaşta görülebilmekte olup, semptomların başlangıç yaşı 2-5 yaş ve 16-25 yaşda olmak üzere iki pik yapar. Ortalama tanı gecikmesi 5-6 yıldır. YDİY’li olgularda X-linked agammaglobulinemia (XLA)’li olguların aksine tonsil ve lenf nodu boyutları normal olup, %25 olguda splenomegali izlenmektedir. Otoimmün hastalıklar (İTP, OİHA, nötropeni, çölyak, SLE, juvenil idiyopatik artrit, sjögren sendromu, Hashimoto tiroiditi) tanımlanmış olup %20-25 oranında izlenmektedir. OİHA, YDİY’deki tüm otoimmün belirtilerin en yaygın olanıdır ancak trombositopeni veya nötropeni ile de ortaya çıkabilmektedir. 2011 yılında Resnick ve ark.’nın<sup>74</sup> yaptığı bir çalışmada, hastaların %14’ünde İTP bildirilirken, kohort çalışmasında OİHA %7 ve nötropeni <%1 saptanmıştır. Otoimmün sitopeniler aslında YDİY’li hastaların küçük bir grubunda görülürken, ES ve YDİY ’nin klinik ve immünolojik bulguları yerleşmeden önce ortaya çıkabileceği de unutulmamalıdır.<sup>75</sup> YDİY’de bildirilen diğer otoimmün bozukluklar arasında romatoit artrit, anti-IgA antikolları, vitiligo ve alopesi bulunmaktadır. YDİY hastalarında morbidite ve mortaliteye neden olan klinik komplikasyonları değerlendiren çok yakın tarihli bir çalışmada, 40 yıl boyunca incelenen 473 hastanın %29’unda otoimmün komplikasyonlar tespit edilmiştir.<sup>74</sup> İlginç bir şekilde, aynı çalışmada, otoimmünitenin varlığı mortalitede artış ile ilişkili bulunmamıştır.

### **2.2.13. İmmün bozukluk**

PİY’ler, immün sistem fonksiyonunu etkileyen nadir bozukluklardan oluşan geniş bir grubu temsil etmektedir. İmmün sistem yanıtlarının ve immünolojik toleransın düzenlenmesinde kritik rollere sahip olan genlerdeki mutasyon nedeniyle ‘’immün bozukluk hastalıkları’’ adlı PİY’lerin spesifik bir grubu belirlenmiştir. Bu grup bozulmuş immün sistem sonucu otoimmünite ve inflamatuvar bozuklukları geliştirdiğinden immün bozukluk ve otoimmünite arasındaki bağlantıyı analiz etmek için bir model olarak düşünülebilmektedir. Son zamanlarda, immün bozukluk hastalıkları adı verilen iyi karakterize edilmiş çok sayıda PİY’ler bulunmakta olup; bunlar, PİY’lerde otoimmüniteyi harekete geçiren yollar hakkında yol göstericidir.<sup>76</sup> 2014 Uluslararası İmmünoloji Derneği Birliği sınıflamasına göre immün bozukluk kategorize edilmiş olup bunlar.<sup>76</sup>;

## **1.Ailesel hemofagositik lenfohistiyositozis sendromu**

## **2.Lenfoproliferatif sendromu**

- X'e bağlı lenfoproliferatif sendrom (XLP-1)
- X'e bağlı apoptoz inhibitörü (XIAP) eksikliği
- ITK (İnterlökin 2 ile indüklenbilir T hücre kinaz) eksikliği;
- CD27 eksikliği

## **3.Regülatör T hücrelerinin genetik bozukluğu**

- X'e bağlı geçen immün bozukluk, poliendokrinopati, enteropati sendromu (İPEX)
- İPEX benzeri sendromlar; LRBA eksikliği, CD25 eksikliği, STAT5b eksikliği ile beraber jüvenil idiyopatik artrit, otoimmün tiroidit ve immün trombositopeni gibi otoimmün bozukluklar

## **4.Lenfoproliferatif olmayan otoimmünite**

- Otoimmün poliendokrinopati-kandidiyazis-ektodermal displazi sendromu (APECCE)
- ITCH eksikliği
- OİHA, pernisyöz anemi, hipogonadizm, hepatit, diabetes mellitus tip 1, primer bilyer siroz, alopesi, vitiligo, ektodermal displazi ve keratokonjoktivit birliktelięi.

## **5.Otoimmün lenfoproliferatif sendrom (OLPS)**

- OLPS hastalarının %70'inde OİHA, İTP, nötropeni eşlik etmektedir.

Otoimmün sitopenilere ek olarak; otoimmün hepatit, Guillain-Barre sendromu, SLE, glomerülonefrit, üveit gibi bozukluklar da eşlik edebilmektedir.

## **6.İmmün bozukluk ile giden kolitis**

- İntelökin 10 eksiklilięi, IL-10R $\alpha$  ve IL-10R $\beta$  eksikliği,

## 7.İmmün bozukluk ile giden tip 1 interferonopatiler

-APC5 genindeki mutasyona bağlı olarak SPENCD (Spondiloenkondrodisplazi) sendromu.

Bu bozukluklar, aynı zamanda PİY'li hastaları otoimmün hastalıklara predispoze edebilmektedir.

### 2.2.13.1. Otoimmün infiltrasyon hastalığı ile giden CTLA4 haploid yetersizliği (CHAI)

Sitotoksik T lenfosit antijeni 4 (CTLA-4), Treg hücreleri üzerinde eksprese edilen bir inhibitör reseptördür. CTLA-4'ün haploid yetersizliği, FoxP3 pozitif Treg hücrelerinin bozukluğuna ve efektör T hücrelerinin hiperaktivasyonuna neden olarak ciddi tolerans kaybı ve infiltratif otoimmün hastalık ile sonuçlanmaktadır.<sup>77</sup> Klinik özellikler arasında lenfoproliferasyon, lenfoid olmayan organların lenfositik infiltrasyonu (Beyin, akciğerler, gastrointestinal sistem), otoimmün sitopeniler (OİHA, İTP), CD4 + T hücresi lenfopeni ve CD21 yüksekliği ile giden B hücresi anormallığı ve artmış B hücrelerinin hipogamaglobulinemileri yer almaktadır. Ek özellikler arasında diffüz lenfadenopati, hepatosplenomegali ve EBV ile ilişkili Hodgkin lenfoma bulunmaktadır. CTLA-4 haploid yetersizliğini OLPS'den ayırt etmek zor olabilir. YDIY'de olduğu gibi; serum immünoglobulin seviyelerinin azalması, double negatif T (DNT) hücrelerinin eksikliği ve hedeflenen genetik test bu farklılaşmayı mümkün kılmaktadır.<sup>76</sup>

### 2.2.13.2. LRBA eksikliği

Lipopolisakkarit yanıtında defekt ve LRBA geni hem immün yetmezlik hem de immün bozukluk olarak tanımlanabilmekte olup, bu bozukluklardaki spektrumda hastalar splenomegali, adenopati, artmış DTN hücreleri, artmış serum FAS Ligand seviyesi ve otoimmün sitopeni ile başvurmaktadır.<sup>78</sup> OLPS'nin aksine, LRBA eksikliği, kusurlu apoptoz ile karakterize değildir. LRBA eksikliği, spesifik genetik testler ve hipogamaglobulinemi gibi laboratuvar özellikleri ile OLPS'dan ayırt edilebilmektedir. Önemli olarak, LRBA defektleri tip 1 diyabetes mellitus ile ilişkilidir ve bu OLPS'de tanımlanmamıştır.

### **2.2.13.3. SLE**

İmmün aracılı trombositopeni, SLE veya OLPS gibi otoimmün hastalıklara bağlı ortaya çıkabilmektedir. Otoimmün hastalıklar, adölesan kadınlarda daha yaygındır. SLE'nin en yaygın başlangıç semptomları, ateş, halsizlik ve birkaç ay içinde genel durumda kötüleşmedir. Buna malar döküntü de eşlik edebilir. Bununla birlikte hafif artrit ile uyumlu eklem sertliği ilk işaret olabilir. Laboratuvar incelemeleri; antinükleer antikolar ve antifosfolipid antikoları gibi otoantikoları içermektedir.

### **2.2.13.4. Otoimmün lenfoproliferatif sendrom (OLPS)**

OLPS'da lenfosit apoptozu yoluyla lenfosit homeostazının düzenlenememesi nedeniyle immün sisteminin düzensizliği ile karakterize durumdur. Bunun sonuçları; lenfadenopati, hepatomegali, splenomegali ve artmış lenfoma riski ile tipik olarak kan hücrelerini içeren otoimmün hastalıkla ortaya çıkan lenfoproliferatif hastalığı içermektedir. Otoimmünite en sık DAT pozitif OİHA ve İTP kombinasyonlarına sahiptir. Otoimmün nötropeni (OİN) daha az görülmektedir. Fransız bir kohort çalışmasında hastaların %61'inde otoimmün hastalık varken %52'sinde otoimmün sitopeni saptanmıştır. Hastaların %72'sinin 30 yaşından önce otoimmün hastalık geçirme riski olduğu tespit edilmiştir.<sup>79</sup> Amerika Ulusal Sağlık Esnitüsünün yaptığı kohort çalışmasındaki hastaların yaklaşık %69'unda ise en az bir otoimmün sitopeni gelişmiştir.<sup>80</sup>

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2005 -Haziran 2020 tarihlerinde, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Hematoloji bölümünde takip edilen 47 kronik İTP ve 12 kronik OİHA tanılı toplam 59 hasta, retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Trombosit sayısının  $<100,000/\text{mm}^3$ 'ün altında olduğu eşlik eden akut enfeksiyon olmayan hastalarda trombositopeni bulguları dışındaki tam kan sayımında diğer serilerde özellik olmayan ve kemik iliğinde megakaryositler sayıca normal ya da artmış ise İTP tanısı aldı. Hemolitik anemi ve pozitif DAT eşlik ediyorsa hastalar OİHA kabul edildi. Bazı hastalarda immün nötropeni de bulunabilir. Kroniklik ise İTP ve OİHA'nin en az 1 yıl tedaviye rağmen devam etmesi olarak kabul edildi.

Hastalara ait bilgiler hasta dosyaları, hastane otomasyon programı (Nucleus uygulaması) kapsamındaki tıbbi kayıtlar ve laboratuvar bulgularından elde edilmiştir.

Çalışmada; hastaların cinsiyet, başvuru şikâyetleri ve fizik muayene bulguları, ilk tanısı, tanı tarihi, tanı anındaki yaşı, tanıdan sonra ikinci bulgunun ortaya çıkış süresi, en son aldığı tanı, almakta olduğu tedavi ve başvuru anındaki tam kan sayımları, periferik yaymaları incelenmiştir. Hastaların tanı anında ve takibinde aldığı tedavilere yanıtları değerlendirilmiştir. Birinci basamak tedavi olarak; Pulse metilprednizolon (PMP), İVİG, İkinci basamak tedavi olarak; oral metilprednizolon (OMP), siklosporin, rituximab, eltrombopag ve splenektomi uygulanmıştır.

İTP'da tedavi yanıtı olarak trombosit sayısının  $100,000/\text{mm}^3$  üzerine çıkması, OİHA'de ise tedavi yanıtı olarak  $\text{Hb} \geq 11 \text{ g/dL}$  ile birlikte retikülositoz  $\leq 120,000/\mu\text{L}$  olması yanıtı olarak kabul edilmiştir. Hemogram, İg'ler, IgG alt grupları, lenfosit alt grupları referans değerler hasta yaşı dikkate alınarak değerlendirildi.<sup>102,103,104</sup>

PMP tedavide 3 gün  $30 \text{ mg/kg/gün}$  olarak verildi. Rituximab 4 kez  $375 \text{ mg/m}^2/\text{hafta}$  verildi. Eltrombopag başlangıç dozu çocuğun yaşına göre belirlendi; 1-5 yaş aralığında başlama dozu günlük oral 25 mg, 6 yaş ve üzeri çocuklar için ise günlük oral 50 mg ile başlandı. Daha sonra tedavi yanıtına göre doz modifikasyonu yapılarak maximum 75 mg/gün olacak şekilde tedavileri düzenlenmiştir. Eltrombopag ilaç yanıtı olarak trombosit sayısı  $50,000/\text{mm}^3$  üstü yanıtı olarak kabul edilmiştir. Siklosporin 5-6 mg/kg/gün PO ikiye bölünerek başlanmış ve siklosporin serumdaki çukur düzeyi 100-200 ng/mL hedeflenerek doz ayarlanmıştır.

Kronik OİHA ve İTP'ya eşlik eden otoimmün bozukluklarla giden hastalıklardan SLE taraması için C3 ve C4 seviyelerine bakılmış, C3 ve/veya C4'ün düşüklüğü SLE tanısında yardımcı test olarak kullanılmıştır. Kan C3 düzeyinin 80 -160 mg/dL, C4'ün 16 - 48 mg/dL olması normal olarak kabul edildi.

Hastalardan immün bozukluk ve otoimmünite için DAT, Anti nükleer antikor (ANA), Anti çift sarmallı DNA (Anti-dsDNA), Anti TPO, Anti TG, immüoglobulinlerin bazal ve takip değerleri kayıt edildi. Hastanemizde indirekt immunofloresan (İİF) tekniğinde ANA varlığı Hep-2 hücreleri kullanılarak 1/100 dilüsyonun üzeri pozitif olarak kabul edilmektedir. Hastalarda immün yetmezlikler açısından değerlendirmeleri çocuk alerji ve immünoloji bölümü ile birlikte karar verildi.

Hastaların takibinde immün yetmezlik düşünülürse immünglobülin alt grupları, Anti-A izohemaglutinin, Anti-B izohemaglutinin, Anti HBs, Lenfosit alt grupları gibi ileri tetkikler de incelendi.

Tek bir seride sitopenisi olan ve eşlik eden başka bir otoimmün hastalığı ya da laboratuvar belirteci olmayan hastalar alındı. Ancak laboratuvar bulgusu olarak DAT pozitifliğinin veya ANA pozitifliğinin eşlik ettiği hastalar grup 1 olarak kabul edildi. Birden fazla seride immün sitopeni veya sitopeniye ek olarak artrit, klinik ve/veya laboratuvar olarak immün yetmezlik düşündürülen bulgular, hipotiroidi, enteropati, lenfopeni, otoimmün lenfoproliferatif bozukluk, vitiligo, dermatomyozit, skleroderma, sistemik lupus eritematosus, romatolojik bulgular (C3, C4, ANA, Anti-dsDNA, Anti TPO, Anti TG,), sjögren sendromu ve açıklanamayan büyük organomegaliler (karaciğer, dalak ve lenf düğümlerinde ileri derece büyümeler) gibi bulguların biri veya daha fazlasının eşlik ettiği hastalar grup 2 olarak kabul edilmiştir.

Araştırma için; 24 Haziran 2020 tarihinde, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmış olup, proje numarası 2020/170'dur.

### **3.1. İstatistiksel değerlendirme**

İstatistiksel değerlendirme, *IBM SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)* paket programı ile yapılmıştır. Normal dağılıma uygunluk testi, *Shapiro Wilk Testi* ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım gösteren nümerik değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma, normal dağılım göstermeyen nümerik değişkenler medyan (25.- 75. persentil), kategorik değişkenler frekans (%) olarak verilmiştir. Gruplar arasındaki farklılık, normal

dağılıma sahip olan nümerik değişkenler için bağımsız gruplarda *T testi* ile normal dağılıma sahip olmayan nümerik değişkenler için ise *Mann Whitney U testi* ile kategorik değişkenler için *Fisher kıkare*, *Monte Carlo kıkare* ve *Yates kıkare testi* ile test edilmiştir. İki yönlü hipotezlerin testi için ise,  $p < 0.05$  istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edilmiştir.



## 4. BULGULAR

### 4.1. Hastalar

Ocak 2005-Haziran 2020 tarihlerinde Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Hematoloji polikliniğinde takip edilen 47 kronik İTP ve 12 kronik OİHA, toplam 59 hasta bu çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların %55'i erkek (n=33), %44,1'ü kız (n=26) olup erkek/kız oranı 1,27 bulunmuştur. Hastaların demografik özellikleri tablo 1'de gösterilmiştir. Hastaların hastanemize başvurusunda yaş ortalaması 11,4±2,6 yıldır. Grup 1'e 30 hasta (%50,8), grup 2'ye 29 (%49,2) hasta dahil edildi. Grup 1'in %80'i İTP (n=24), %20'si OİHA (n=6), grup 2'nin %79'ü İTP (n=23), %21'si OİHA (n=6) dir. Grup 1 ve 2'nin demografik verileri arasında istatistiksel fark bulunmadı(p>0,05), (Tablo 1).

**Tablo 1:** Hastaların demografik özellikleri

	Grup 1 (n=30)	Grup 2 (n=29)	p
<b>Tanı yaşı (ay) Medyan (25-75 p)</b>	115,5 (84-186)	144 (74-192)	0,374
<b>Erkek/Kız n</b>	18 /12	15/14	0,334
<b>Erkek/Kız</b>	1,5/ 1	1,07 / 1	

### 4.2. Hastaların başvuru sırasındaki şikayetleri

İTP'lı hastalar en sık peteşi, ekimoz ile başvururken OİHA'li hastalar halsizlik, solukluk ve koyu renk idrar yapma ile başvurdu. Hastanın başvurudaki şikayetler tablo 2'de gösterilmiştir. Grup 1 ve Grup 2'nin başvuru sırasındaki şikayetleri arasında istatistiksel bir fark bulunmadı (p>0,05), (Tablo 2).

### 4.3. Fizik muayene bulguları

Grup 1'deki hastalarda peteşi, sarılık saptandı. Grup 2'deki hastalarda peteşi, sarılık, splenomegali, hepatomegali, %6,8'inde (n=2) artrit ve artralji saptandı. Bir hastada sinüzal aritmi saptandı. Grup 2'de splenomegalisi saptanan hastaların sayısı, grup 1'dekilerden istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulundu (p:0,013). Hastaların başvurudaki patolojik fizik muayene bulgular tablo 3 de gösterilmiştir (Tablo 3).



**Tablo 2:** Hastaların başvuru sırasındaki şikayetleri

	<b>Grup 1 (n=30)</b>	<b>Grup 2(n=29)</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Peteşi ve Ekimoz</b>	17 (56,7)	14 (48,3)
<b>Burun Kanaması</b>	3 (10,0)	2 (6,9)
<b>Artrit</b>	0 (0)	1 (3,4)
<b>Diş eti kanaması</b>	1 (3,3)	1 (3,4)
<b>Menoraji</b>	1 (3,3)	2 (6,9)
<b>Halsizlik+Solukluk</b>	4 (13,3)	5 (17,2)
<b>Koyu renkli idrar</b>	3 (10,0)	4 (13,8)
<b>Belirtisiz</b>	1 (3,3)	0 (0)

**Tablo 3:** Hastaların başvuru sırasındaki patolojik fizik muayene bulguları

	<b>Grup 1 (n=30)</b>	<b>Grup 2 (n=29)</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Peteşi</b>	6 (21,4)	8 (25,8)
<b>İkter</b>	6 (21,4)	6 (19,4)
<b>Sinuzal aritmi</b>	0 (0)	1 (3,2)
<b>Hepatomegali</b>	0 (0)	7 (24,1)
<b>Splenomegali</b>	0 (0)	9 (31,0)
<b>Artrit</b>	0 (0)	2 (6,8)
<b>Sadece artralji</b>	0 (0)	2 (6,8)

#### 4.4. Hastaların laboratuvar bulguları

Hastaların başvuru sırasındaki tam kan sayımları, grup 1 ve grup 2 için tablo 4'te verildi. Tanı anında lökosit ve lenfosit sayısı; grup 2'de, grup 1'e oranla istatistiksel anlamda daha düşük saptandı ( $p<0.05$ ), (Tablo 4).

Tablo 5'te hastaların ANA, DAT, tiroid otoantikörleri, kompleman, izohemaglutinin, Hepatit B aşısına antikor yanıtı grup 1 ve 2 karşılaştırmaları verilmiştir. Kronik immün sitopenili hastalarda, diğer otoimmün bozukluklar tarandığında; grup 2'deki hastalarda ANA pozitif saptanan hasta sayısı, grup 1'deki hasta sayısına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu ( $p:0,004$ ), (tablo 5). ANA pozitifliği gelişen hastalar incelendiğinde ise; 10 hastanın 8'inin ilk tanısı İTP, ikisinin OİHA' idi. ANA pozitifliği olan hastaların takip süresi incelendiğinde; grup 1'deki hastanın takip süresinin 6 yıl, grup 2'deki hastaların ortanca takip süresinin 3 yıl (1,08-13,25 yıl) olduğu görüldü.

**Tablo 4:** Hastaların başvuru sırasındaki tam kan sayımları

	<b>Grup 1 (n=30)</b>	<b>Grup 2 (n=29)</b>	<b>p</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
<b>Lökosit</b>			<b>0,008</b>
Normalin altında	0 (0)	7 (24,1)	
Normal	29 (96,7)	22 (75,9)	
Normalin üstünde	1 (3,3)	0 (0)	
<b>Lenfosit</b>			<b>0,028</b>
Normalin altında	0 (0)	9 (31)	
Normal	29 (96,7)	20 (69)	
Normalin üstünde	1 (3,3)	0 (0)	
<b>Nötrofil</b>			0,078
Normalin altında	0 (0)	4 (13,8)	
Normal	29 (96,7)	25 (86,2)	
Normalin üstünde	1 (3,3)	0 (0)	
<b>Hemoglobin</b>			1,000
Normalin altında	15 (50)	15 (50)	
Normal	14 (46,7)	14 (48,3)	
Normalin üstünde	1 (3,3)	0 (0)	
<b>Trombosit</b>			0,373
Normalin altında	25 (83,3)	24 (82,8)	
Normal	3 (10)	5 (17,2)	
Normalin üstünde	2 (6,7)	0 (0)	
<b>MCV</b>			0,470
Normalin altında	11 (36,7)	9 (31)	
Normal	17 (56,7)	15 (51,7)	
Normalin üstünde	2 (3,6)	5 (17,2)	

**Tablo 5:** Otoimmün hastalıklar açısından taranan laboratuvar testleri

	<b>Grup 1</b>	<b>Grup 2</b>	<b>p</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
<b>ANA pozitif/Taranan hasta sayısı</b>	1/25 (3,3)	9/23 (31)	<b>0,004</b>
<b>DAT* pozitif/Taranan hasta</b>	9 /23(30)	12/26 (46,6)	<b>0,774</b>
<b>Anti dsDNA pozitif/Taranan hasta sayısı</b>	0(0)	1/21(4,76)	-
<b>Anti TPO pozitif/Taranan hasta sayısı</b>	0(0)	2/20(10)	-
<b>Anti TG pozitif/Taranan hasta sayısı</b>	0(0)	2/20(10)	-
<b>C3 düşük/Taranan hasta sayısı</b>	0(0)	2/23(8)	0,204
<b>C4 düşük/Taranan hasta sayısı</b>	2/26(7)	3/24(12,5)	0,661
<b>Anti-A izohemaglutinin düşük/Taranan hasta sayısı</b>	3/8(37,5)	3/8(37,5)	1,000
<b>Anti-B izohemaglutinin düşü/Taranan hasta sayısı</b>	1/8(12,5)	4/12(33,3)	0,603
<b>Hepatit B aşı yanıtı</b>	5/19(26,3)	16/25(64)	0,522

\*Grup 1’de İTP’li 3 hastada DAT pozitifliği. Grup 2’de İTP’li 6 hastada DAT pozitifliği.

\*\*İmmün yetmezlik düşünülen hastalarda lenfosit alt grupları çalışıldı. Farklı tarihlerde tetkikleri yapıldığı için her zaman aynı parametreler mevcut değildi. Bu yüzden sayılarda değişkenlik gösterdi.

Tablo 6’da hastaların akım sitometri ile yapılan lenfosit alt grup analizleri gösterildi. Kronik immün sitopenili hastalarda, immün yetmezlik ve immün bozukluk taranması amacıyla grup 1’in %50’sinde (İTP:12, OİHA:3), grup 2’nin de %83’ünde (İTP:19, OİHA:5) lenfosit alt grupları çalışıldı. Grup 2’nin %22’sinde (n=5) CD4+/CD8+ oranı, %27,2’sinde (n=6) CD4+CD3+, %13,6’sında (n=3), %13,6’sında (n=3) CD3+, bir hastada CD16+56, normalin altında saptandı. Grup 1’de ise bir hastada CD19, bir hastada da CD16+56 düşük saptandı, ancak iki grup arasında istatistiksel fark bulunmadı (Tablo 6).

**Tablo 6:** Hastaların lenfosit alt grupları

	<b>Grup 1’de</b>	<b>Grup 1’de</b>	<b>Grup 2’de</b>	<b>Grup 2’de</b>	<b>p</b>
	<b>taranan</b>	<b>normalin altında</b>	<b>taranan</b>	<b>normalin altında</b>	
	<b>hasta</b>	<b>saptanan</b>	<b>hasta</b>	<b>saptanan</b>	
	<b>n</b>	<b>n(%)</b>	<b>n</b>	<b>n(%)</b>	
<b>CD4+/CD8+ oranı</b>	14	0 (0)	22	5 (22)	0,134
<b>CD 3+ değeri</b>	15	0(0)	22	3(13,6)	0,257
<b>CD 8+ CD 3+ değeri</b>	14	0(0)	22	3(13,6)	0,267
<b>CD 4+ CD 3+ değeri</b>	15	0(0)	22	6(27,2)	0,063
<b>CD 16-56 değeri</b>	13	1(0,76)	18	2(11,1)	1,000
<b>CD 19 değeri</b>	14	1(0,71)	21	8(38,0)	0,056

\*Tüm hastalara lenfosit alt grupları bakılmadı.

#### 4.4.1. Hastaların takip laboratuvar incelemeleri

Tablo 7’de DAT pozitif saptanan İTP’li hastalara eşlik eden diğer pozitif antikorlar verilmiştir. Grup 2 hastalarında DAT pozitif saptanan İTP hastalarından birer hastada ANA, anti ds-DNA, anti TPO ve anti TG antikor pozitiflikleri eklendi (Tablo 7).

**Tablo 7:** DAT pozitif İTP’li hastalarda eşlik eden diğer pozitif antikorlar

DAT pozitif İTP’li hastalar	Grup 1’de taranan hasta n	Grup 2’de taranan hasta n	Grup 2’de pozitif saptanan hasta n(%)
ANA+	3	5	1 (20)
Anti dsDNA +	2	5	0(0)
Anti TPO +	2	4	1(25)
Anti TG +	2	4	1(25)

\*Tüm hastalarda ANA, anti dsDNA, anti TPO, anti TG bakılmadı.

\*\*DAT: Direkt anti globülin, İTP: İmmün trombositopeni, ANA: Anti nükleer antikor, anti dsDNA: anti çift sarmallı DNA, anti TPO: anti tiroid peroksidaz, anti TG: anti tiroglobülin antikor

Hastaların tedavi sonrasındaki kan sayımı ve retikülosit değerleri grup 1 ve grup 2 için tablo 8’de verilmiştir. Tedavi sonrasındaki beyaz küre ve lenfosit sayımı grup 2’de, grup 1’e göre istatistiksel olarak düşük saptandı ( $p<0.05$ ), (Tablo 8).

Tablo 9’da hastaların serum IgA, M, E ve IgG alt grupları düzeyleri gösterilmiştir. Grup 2’deki hastalardan IgM, IgG, IgG2, IgA’sı düşük saptanan hastaların sayısı, grup 1’deki aynı özellikteki hastaların sayısına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (Sırasıyla;  $p=0,001$ ,  $p=0,027$ ,  $p=0,001$ ,  $p=0,048$ ), (Tablo 9).

**Tablo 8:** Hastaların takibinde tedavi sonrasındaki laboratuvar bulguları

	<b>GRUP 1 (n=30)</b>	<b>Grup 2 (n=29)</b>	<b>p</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
<b>Son Hemoglobin</b>			0,668
Normalin altında	7 (23,3)	9 (31)	
Normal	22 (73,3)	20 (69)	
Normalin üstünde	1 (3,3)	0 (0)	
<b>Son MCV değeri</b>			0,278
Normalin altında	13 (43,3)	8 (10,3)	
Normal	17 (56,7)	20 (69)	
Normalin üstünde	0 (0)	1 (3,4)	
<b>Son Retikülosit değeri</b>			0,565
Normalin altında	5 (16,6)	5 (17,2)	
Normal	13 (43,3)	13 (44,8)	
<b>Son Beyaz küre değeri</b>			<b>0,022</b>
Normalin altında	2 (6,7)	10 (34,5)	
Normal	26 (86,7)	18 (62,1)	
Normalin üstünde	2 (6,7)	1 (3,4)	
<b>Son Nötrofil değeri</b>			0,070
Normalin altında	0(0)	5 (17,2)	
Normal	28 (93,3)	22 (75,9)	
Normalin üstünde	2 (6,7)	2 (6,9)	
<b>Son Lenfosit Değeri</b>			<b>0,012</b>
Normalin altında	0 (0)	8 (27,6)	
Normal	30 (100)	21 (72,4)	
<b>Son Monosit değeri</b>			1,000
Normalin altında	1 (3,3)	1 (3,4)	
Normal	29 (96,7)	28 (96,6)	
<b>Son Trombosit değeri</b>			0,673
Normalin altında	14 (46,7)	13 (44,8)	
Normal	13 (43,3)	15 (51,7)	
Normalin üstünde	3 (10)	1 (3,4)	
<b>Son MPV değeri</b>			0,526
Normalin altında	0 (0)	2 (6,9)	
Normal	20 (66,7)	18(62,1)	
Normalin üstünde	10 (33,3)	9 (31)	

**Tablo 9:** Hastaların takibinde İmmün globülin değerleri

	<b>Grup 1* (n=30)</b>	<b>Grup 2* (n=29)</b>	<b>p</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
<b>Ig G değeri</b>			<b>0,027</b>
Normalin altında	1 (3,3)	6 (20,6)	
Normal	29 (96,7)	21 (72,4)	
Normalin üstünde	0 (0)	1 (3,4)	
<b>Ig M değeri</b>			<b>0,001</b>
Normalin altında	0 (0)	8 (27,5)	
Normal	30 (100)	19 (65,5)	
Normalin üstünde	0 (0)	1 (3,4)	
<b>Ig A değeri</b>			<b>0,048</b>
Normalin altında	0 (0)	4 (13,7)	
Normal	30 (100)	24 (82,7)	
<b>Ig E değeri</b>			0,358
Normalin altında	2 (6,7)	0 (0)	
Normal	18 (60)	20 (68,9)	
Normalin üstünde	0 (0)	1 (3,4)	
<b>Ig G1 değeri</b>			0,098
Normalin altında	0 (0)	2 (6,9)	
Normal	22 (73,3)	17 (58,6)	
Normalin üstünde	0 (0)	1 (3,4)	
<b>Ig G2 Değeri</b>			<b>0,001</b>
Normalin altında	0 (0)	8 (27,5)	
Normal	22 (73,3)	13 (44,8)	
<b>İzole IgG2 değeri*</b>			<b>0,001</b>
Normalin altında	0 (0)	4 (30,7)	
Normal	22 (73)	13 (44,8)	
<b>Ig G3 değeri</b>			1,000
Normalin altında	2 (6,7)	2 (6,9)	
Normal	20 (66,7)	19 (65,5)	
<b>Ig G4 değeri</b>			0,231
Normalin altında	0 (0)	2 (6,9)	
Normal	20 (66,7)	17 (58,6)	

\*Total IgG'si normal bulunan hastalardır.

#### 4.5. Hastaların aldığı tedaviler ve yanıtları

Birinci basamak tedavi olarak, grup 1'deki hastaların %56,6'sına (İTP:16, OİHA:1) PMP, %43,3'üne (İTP:12, OİHA:1) İVİG verildi. PMP alanların %58,8'inde (İTP:9, OİHA:1) yanıt alınmazken, İVİG verilen hastaların hepsinde yanıt alındı. İkinci basamak tedavi olarak ise; hastaların %53,3'üne (İTP:10, OİHA:6) oral metilprednizolon verildi; %25'inde (İTP:4) yanıt alınmadı. Hastaların %16,6'sına (İTP:4, OİHA:1) rituximab verildi, %80'inde (İTP:3, OİHA:1) yanıt alındı. Eltrombopag verilen İTP'lı 8 hastanın %75'inde yanıt alındı. Siklosporin verilen OİHA tanılı bir hastada, tedaviye tam yanıt alındı.

Birinci basamak tedavi olarak, grup 2'deki hastaların %62'sine (İTP:15, OİHA:3) PMP verildi. Hastaların %55,5'inde (İTP:8, OİHA:2) yanıt alındı. İVİG hastaların %48,2'sine (İTP:11, OİHA:3) verildi, %71,4'ünde (İTP:7, OİHA:3) yanıt alındı. İkinci basamak tedavide, hastaların %48,2'sine (İTP:8, OİHA:6) oral metilprednizolon verildi. %64,2'una (İTP:4, OİHA:5) yanıt alındı. Hastaların %31'ine (İTP:6, OİHA:3) siklosporin verildi, %77,7'sinde (İTP:4, OİHA:3) yanıt alındı. %12,9'una (İTP:2, OİHA:1) rituximab verildi. Üçüne de yanıt alındı. 4 İTP tanılı hastaya (%13,7) eltrombopag verildi, tamamına yanıt alındı. Ancak hastalardan ikisinde kolestaz (safra çamuru), bir hastada depresyon, bir hastada da eltrombopag ilişkili olduğu düşünülen HÜS gelişmiştir. HÜS gelişen hasta dışında diğer hastalarda kolestaz tedavisinden sonra eltrombopag dozu azaltılarak tedaviye devam edildi. Bu hastalarda tekrar benzer yan etkiler görülmedi.

Grup 2'deki siklosporin alan hastaların sayısı, grup 1'deki hastaların sayısına göre istatistiksel olarak yüksek bulundu (p:0,013), (Tablo 10). Toplamda 10 hastaya (İTP:8, OİHA:2) siklosporin verildi ve alınan yanıtın her iki grup için de "iyi" olarak nitelendirilebileceği görüldü.

İTP'lı hastalarının %6,3'üne (n=3, grup 1:2, grup 2:1) splenektomi uygulandı. Hastaların ikisinde trombosit sayısı normal aralıklarda seyretmekte iken bir hastada splenektomi sonrasında da trombositopeni devam etmektedir. Splenektomiye yanıtız hasta grup 1'de bulunmaktadır. Splenektomi yapılan hastaların üçü de başka merkezlerde cerrahilerini geçirmişler ve daha sonra bizim takibimize geçtiler. Sorgulandığında bu üç hastanın splenektomi komplikasyonu açısından geçirilmiş ciddi enfeksiyon öyküsü bulunmadı.

**Tablo 10.** Hastalara uygulanan tedaviler ve hastaların tedavi yanıtları

	<b>GRUP 1 (n=30)</b>	<b>Grup 2 (n=29)</b>	<b>p</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
<b>Pulse MP uygulaması</b>	17 (56,6)	18 (62,0)	0,953
<b>Pulse MP yanıt oranı</b>	7 (41,1)	10 (55,5)	0,854
<b>Oral metilprednizolon uygulaması</b>	16 (53,3)	14 (48,2)	0,891
<b>Oral metilprednizolon yanıt oranı</b>	12 (75)	9 (64,2)	1,000
<b>İVİG uygulaması</b>	13 (43,3)	14 (48,2)	0,870
<b>İVIG yanıt oranı</b>	13 (100)	10 (71,4)	0,106
<b>Siklosporin uygulaması</b>	1 (3,3)	9 (31,0)	<b>0,013</b>
<b>Siklosporin yanıt oranı</b>	1 (100)	7 (77,7)	1,000
<b>Rituximab uygulaması</b>	5 (16,6)	3 (10,3)	1,000
<b>Rituximab yanıt oranı</b>	4 (80)	3 (100)	1,000
<b>Eltrompobag uygulaması</b>	8 (26,6)	4 (13,7)	1,000
<b>Eltrompobag yanıt oranı</b>	6 (75)	4 (100)	0,455
<b>Splenektomi yanıt oranı</b>	2 (6,6)	1 (3,4)	0,599

\*İVİG: İntravenöz immünglobülin

#### 4.6. Hastaların izlemi ve son tanıları

Hastalar ortalama 4,7 kadar yıl takip edildi. Grup 1 için ortalama takip süresi 4 yıl iken grup 2 için ortalama takip süresi 5,25 yıldır. İki grubun takip süreleri arasında istatistiksel fark saptanmadı. Takip sırasında LRBA eksikliği olan bir hasta dışında kaybedilen hasta olmadı. Hasta izlemin 10,5 yılında septik şok ile kaybedildi. Tüm hasta grubunda mortalite oranı %1,7 saptandı.

Grup 1'deki hastaların hiçbirinde tanı değişmedi. Son tanı olarak 22'si (%73,3) kronik İTP, 7'si (%23,3) kronik OİHA tanısı ile izlenmeye devam edildi. Bir (%3,3) kronik İTP'lı hasta aynı zamanda kronik seröz otitis tanısı ile de takip edilmektedir.

Grup 2'deki hastaların %41,9'u (n=15) kronik İTP, %10,3'ü (n=3) kronik OİHA olarak halen izlenmekte olup, %6,9'unda (n=2) LRBA eksikliği %6,9'unda (n=2) ES tanısı alırken birer hasta (%3,4), CTLA-4 eksikliği, ağır kombine immün yetmezlikli, FMF, FMF+PİY, kronik İTP+Çölyak hastalığı, YDİY, SPENCD (İmmün bozukluk ile birlikte spondiloenkondrodizplazi) tanıları ile izlenmektedir (Tablo 11). LRBA eksikliği tanısı alan bir hasta allojenik HKHN olup bir yıldır hastalıksız izlenmektedir.



**Tablo 11:** Hastaların aldığı son tanı

	<b>Grup 1 (n=30)</b>	<b>Grup 2 n=29)</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
K. İTP	22 (73,3)	14 (48,2)
K. OİHA	7 (23,3)	3 (10,3)
K. İTP+AAA	0 (0)	1 (3,4)
PİY+AAA	0 (0)	1 (3,4)
K. İTP+ÇÖLYAK	0 (0)	1 (3,4)
K. İTP+K.Seroz otitis**	1 (3,3)	1 (3,4)
Evans Sendromu	0 (0)	2 (6,9)
YDİY	0 (0)	1 (3,4)
LRBA eksikliği	0 (0)	2 (6,9)
Ağır kombine immün yetmezlik sendromu	0(0)	1(3,4)
CTLA-4 eksikliği	0(0)	1(3,4)
SPENCD	0 (0)	1 (3,4)

\*Grup 1: Tek bir seride kronik sitopenisi olan hastalar, Grup 2: Birden fazla seride sitopeni veya eşlik eden otoimmün bozukluğu olan hastalar

\*\* K. İTP, kronik immüne trombositopeni; K. OİHA, kronik otoimmüne hemolitik anemi; AAA, Ailevi akdeniz ateşi hastalığı; PİY, primer immün yetmezlik; YDİY, yaygın değişken immün yetmezlik; SPENCD (İmmün bozukluk ile birlikte spondiloenkondrodizplazi)

\*\*\*Kronik seröz otit ile KBB'den 1 yıldan fazla takipli olup tetkiklerinde immün yetersizlik düşündürecek bir bulgu saptanmadı, eşlik eden başka bir laboratuvar ya da klinik bir bulgusu olmadığı için grup 1'deki hastalar içinde değerlendirildi.

Birden fazla sitopenisi olan hastaların, ikinci bulgularının (laboratuvar veya klinik) ortaya çıkış süreleri ortanca 3,4 yıl (20,7 ay-8,8 yıl) olarak bulunmuştur.

Grup 2'deki hastalardan kronik İTP'lı olup, takiplerinde ek tanı almamış hastaların tetkikleri incelendiğinde, birinde IgG ve Ig M yaşına göre anlamlı düşük saptandı. Bir hastada Anti TPO ve Anti TG pozitifliği ile beraber hipotiroidi, tekrarlayan ishalleri, pulmoner hipertansiyon, aort kökü dilatasyonu, ANA, Anti DsDNA pozitifliği (henüz romatolojik bir tanı almadı) ve lenfosit alt gruplarında CD3+CD4+ yaşına göre düşük, CD4+/CD8 + oranı 0.8 in altında saptandı. Bir hastada IgA ve C4 anlamlı düşük saptandı. Bir hastada IgG2 düşük, CD4+/CD8 + oranı 0,8'in altında saptandı. Bir hastada hepatosplenomegali, lenfopeni ile birlikte CD3+CD4+, CD3+CD8+ ve CD19'u yaşına göre düşük saptandı. Bir hastada CD4+/CD8+ oranı 0,8 in altında, CD3+CD4+ ise yaşına göre

düşük saptandı. Bir hastada hepatosplenomegali, lenfopeni ile birlikte CD4+/CD8 + oranı 0.8 in altında, CD3+CD4+, CD16+56+ ve CD19 düşük, Anti A izohemaglutininin 1/8 in altında ve IgG yüksek saptandı. Bir hastada Anti TPO ve Anti TG pozitifliği, Anti-B izohemaglutininin 1/8 in altında saptandı.

Hastaların halen devam eden tedavileri incelendiğinde; Grup 1'deki hastaların %89,3'ü (n=25) tedavi almamaktadır. Birer hasta (%3,6) siklosporin ve oral metilprednizolon kullanmaktadır. Grup 2'deki hastaların ise %58,1'i (n=18) tedavi almazken üçü (%9,7) İVİG, ikisi (%6,5) siklosporin, biri çölyak diyeti, biri eculizumab, biri CTLA-4 inhibitörü Abatasept, karbamazepin ve enapril almaktadır.

Tablo 12'de grup1'deki hastaların tanı yaşı ve takip süresi gösterilmiştir. Tablo 13'te birden fazla seride sitopeni veya eşlik eden otoimmün bozukluğu olan hastalar gösterilmiştir.

**Tablo 12:** Tek bir seride kronik sitopenisi olan hastalar (Grup 1)

Hasta	Cinsiyet	İlk Tanı Yaşı (Ay)	Tanı	İzlem süresi (Ay)
1	Kız	60	İTP	24
2	Erkek	72	İTP	120
3	Erkek	120	İTP	108
4	Kız	4	İTP	80
5	Kız	60	İTP	72
6	Erkek	36	İTP	60
7	Erkek	156	İTP	60
8	Erkek	19	İTP	53
9	Kız	168	İTP	28
10	Erkek	48	İTP	36
11	Kız	72	İTP	53
12	Erkek	60	İTP	48
13	Kız	17	İTP	47

**Tablo 12:** Tek bir seride kronik sitopenisi olan hastalar (Grup 1)

Hasta	Cinsiyet	İlk Tanı Yaşı (Ay)	Tanı	İzlem süresi (Ay)
14	Kız	60	İTP	24
15	Erkek	156	İTP	56
16	Erkek	108	İTP	24
17	Kız	108	İTP	36
18	Erkek	156	İTP	43
19	Erkek	133	İTP	72
20	Erkek	42	İTP	67
21	Erkek	204	İTP	28
22	Erkek	23	OİHA	14
23	Kız	12	OİHA	82
24	Erkek	19	OİHA	47
25	Erkek	70	OİHA	65
26	Kız	12	OİHA	55
27	Erkek	74	İTP	48
28	Erkek	47	OİHA	35
29	Kız	156	İTP	36
30	Kız	180	İTP	26

**Tablo 13:** Birden fazla seride sitopeni veya eşlik eden otoimmün bozukluğu olan hastalar (Grup 2)

Hasta	Cinsiyet	İlk Tanı	İlk Tanı Yaşı (Ay)	İzlem süresi	HM	SM	2.bulgunun ortaya çıkış Süresi (Ay)	Eşlik eden sitopeniler ve hastalıklar
1	Kız	İTP	84	132	Yok	Yok	5	FMF
2	Erkek	İTP	84	36	Yok	Yok	2	Hipogamaglobülinemi
3	Erkek	İTP	84	36	Yok	Yok	84	İmmün yetmezlik, Pulmoner HT, Aort kökü dilatasyonu
4	Kız	İTP	96	60	Yok	Yok	23	Selektif IgA eksikliği
5	Erkek	İTP	84	34	Yok	Yok	34	Anti dsDNA, ANA +
6	Kız	İTP	156	48	Yok	Yok	36	Hipogamaglobülinemi
7	Erkek	İTP	12	120	Yok	Yok	88	PİY+FMF
8	Kız	İTP	36	99	Yok	Yok	84	Hipogamaglobülinemi
9	Kız	İTP	36	36	Yok	Var	20	Çölyak hastalığı
10	Erkek	İTP	96	48	Yok	Yok	96	Lenfopeni+HÜS
11	Kız	İTP	147	21	Yok	Yok	5	CTLA-4 eksikliği
12	Kız	İTP	141	51	Yok	Yok	44	Hipotiroidi
13	Kız	İTP	117	26	Yok	Yok	117	Kalp ritm bozukluğu, ANA+
14	Erkek	İTP	131	13	Yok	Yok	3	ANA+Anti dsDNA+
15	Erkek	İTP	144	36	Var	Var	144	Hipogamaglobülinemi+HSM+Lenfopeni
16	Kız	İTP	24	50	Yok	Yok	41	Artrit, ANA+
17	Kız	İTP	156	12	Yok	Yok	28	CD4+/CD8+, CD4+CD3+ Yaşa göre düşük
18	Kız	İTP	36	15	Var	Var	36	HSM+IgG yüksekliği+CD4+/CD8+ oranı yaşa göre normalin altında+Otoimmün hepatit
19	Erkek	İTP	45	39	Yok	Var	27	LRBA eksikliği
20	Erkek	İTP	144	178	Yok	Var	41	Evans sendromu
21	Erkek	İTP	144	156	Yok	Yok	120	YDİY
22	Kız	İTP	6	72	Yok	Yok	6	Hipotiroidi+Lenfopeni
23	Erkek	OİHA	8	47	Var	Var	12	HSM

**Tablo 13:** Birden fazla seride sitopeni veya eşlik eden otoimmün bozukluğu olan hastalar (Grup 2)

Hasta	Cinsiyet	İlk Tanı	İlk Tanı Yaşı (Ay)	İzlem süresi	HM	SM	2.bulgunun ortaya çıkış Süresi (Ay)	Eşlik eden sitopeniler ve hastalıklar
24	Erkek	OİHA	35	152	Yok	Yok	109	Ağır kombine immün yetmezlik
25	Kız	OİHA	41	109	Var	Var	41	HSM
26	Erkek	OİHA	211	29	Var	Var	211	LRBA eksikliği
27	Erkek	OİHA	57	159	Var	Yok	123	SPENCD
28	Erkek	OİHA	11	39	Var	Yok	3	Hepatomegali
29	Kız	İTP	56	16	Var	Yok	74	Evans sendromu

## 5.TARTIŞMA

Toplam 59 hastanın alındığı çalışmamızda; grup 1'deki hastalarda tanı yaşları ortalaması  $6,8 \pm 4,8$  yıl, grup 2'deki hastalarda ise  $6,96 \pm 4,67$  yıldır. Hastaların %55,9'u erkek (n=33), erkek-kadın oranı 1.27'dir. Al Ghaiti ve ark.'nın<sup>81</sup>, 23 otoimmün sitopenili çocuk hasta ile yaptıkları çalışmada, %73,9'u (n=17) erkektir. Hematolojik bulguların ortalama tanı yaşı 5,3 yıl (0,7-12,1 yıl) olarak görülmüştür. Karapınar ve ark.'nın<sup>82</sup>, 22 otoimmün sitopenili çocuk hasta ile yaptıkları çalışmada ise; ortalama tanı yaşının 3,1 yıl (6 ay-16 yıl) olduğu görülmüş ve erkek/kız oranı 1,3 olarak bulunmuştur. Aladjidi ve ark.'nın,<sup>32</sup> 156 otoimmün sitopenili çocuk hasta ile yaptıkları çalışmada ise, ortalama sitopeni tanı yaşı 5,4 yıl (0,2-17,2 yıl) olarak bulunmuş ve erkek/kız oranı 1,44 olarak saptanmıştır. Benzer şekilde, çalışmamızda da erkek oranı baskın çıkmıştır. Grup 1 ve grup 2'deki hastaların ortalama tanı yaşı da değerlendirilen diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

### **Klinik bulgular**

Grup1 hastaların fizik muayenesinde organomegali saptanmamıştır. Grup 2'deki hastaların %31'inde (n=9) splenomegali saptanırken, İTP'li olup, çölyak tanısı eklenen bir hastada, OİHA'li 2 hastada, SPENCD tanılı 1 hastada splenomegali saptandı. Diğer 5 hastanın üçü OİHA, ikisi İTP'dir. Al Ghaiti ve ark.'nın<sup>81</sup> çalışmasında immün bozukluk saptanan hastalardan; OLPS-like 7 hastanın 2'sinde, kombine immün yetmezlikli iki hastada, YDİY'li iki hastanın birinde, hümorale bozukluklu 2 hastanın birinde hepatosplenomegali saptanmıştır. Dikkatli bir öykü ve fizik muayene, başvuru anında sekonder bir nedeni belirleyebilmektedir. Bununla birlikte; otoimmün sitopeniler, alta yatan immün yetmezlik, romatolojik veya lenfoproliferatif hastalığı olan bazı çocuklarda tek hastalık belirtisi olabilmektedir. Splenomegali idiyopatik otoimmün sitopenileri olan çocuklarda sıklıkla bulunabilmektedir, bu durum hangi hastaların daha kapsamlı değerlendirme yapılması gerektiğini belirlemek için bu bulguların kullanılması zorlaştırmaktadır.<sup>59</sup> Yine de OLPS gibi immün bozukluk hastalarda splenomegali tek başına klinik bulgu olabileceğinden otoimmün sitopenisi olan hastalarda splenomegalinin dikkate alınması gerekmektedir.

### **Tam kan sayımı**

Hastaların başvuru kan sayımlarında, lökopeni ve lenfopeni grup 2’de anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (p=0,008, p=0,028). Literatürde; kronik İTP ve OİHA tanılı hastalarda başvuruda bakılan lökosit ve lenfosit değerleri ile ilgili herhangi bir veri bulunamadığı için, karşılaştırma yapılamamıştır. SLE’da birçok farklı hematolojik bulgu görülebilir. Sıklıkları, farklı popülasyonlarda değişiklik gösterir. Hemolitik anemi, lökopeni, lenfopeni ve trombositopeni hem 1982 Amerikan Romatoloji Derneği’nin (ACR) 1997 güncellemesinde hem de 2012 SLE Uluslararası Uzlaşma Klinikleri (SLICC) SLE tanı kriterlerine dahil edilmiştir.<sup>83</sup> SLE hastalarının yaklaşık %50’si, SLE tanısı almadan aylar veya yıllar önce OİHA ve/veya İTP tanısı almaktadır.<sup>84</sup> Lökopeni, immün hemolitik anemi ve trombositopeni gibi hematolojik bozukluklar SLE, lenfoproliferatif hastalık vb. otoimmün hastalıklarla ilişkili olabileceği için bu hastaların eşlik edebilecek diğer otoimmün hastalıklar açısından yakın takip edilmesi gerekmektedir. Hasta grubumuzda toplamda 7 lökopeni ve 11 lenfopenili (Grup1’de 2, grup 2’de 9) hasta saptanmıştır. SLE açısından bu hastalar değerlendirilmiş henüz SLE tanı kriterlerini karşılamadıkları görülmüştür.

### **Otoimmünite**

İTP’li 47 hastanın, %19’unda (n=9) DAT pozitif saptandı. Bu hastaların 2/3’ü grup 2’de idi ve %88’inde (n=8) ikinci basamak tedaviye ihtiyaç duyuldu. Kim ve ark.’nın,<sup>85</sup> İTP tanılı çocuk hastaları içeren çalışmasında DAT pozitifliği İTP’nin kronikleşmesini ve ikinci basamak tedavilere ihtiyacını ortaya koyan ilk çalışmadır. Bu çalışmada, kronik İTP olup DAT pozitif saptanan hastaların sayısı 38 (%29,2) ve hastalardan ikinci basamak tedavi gerekenlerin sayısı ise 25 (%38,5) bulunmuştur. Aledort ve ark.’larının<sup>86</sup> çalışmasında İTP’li 205 hastanın (19’u çocuk) %22’sinde DAT pozitif saptanmış ancak klinik olarak önemi belirlenememiştir. Çalışmamızda İTP ile izlenen hastalardan ikinci basamak tedaviye ihtiyaç duyan hastaların sayısı, literatür ile kıyaslandığında daha yüksektir. Tedavi sürecinde DAT’ında bakılmasının immün bozukluk taranması ve genetik çalışmalara yönlendirmesi için yol gösterici olacağını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda yer alan hastalar diğer otoimmün bozukluklar açısından incelendiğinde, grup 2’de kronik İTP ile izlenen 8 hastada (%34), kronik OİHA’li hastaların ise ikisinde (%33,3) ANA pozitif saptandı. Bu hastalardan biri grup 1’de, diğerleri ise grup 2’deydi. Kim ve ark.<sup>85</sup> kronik İTP’li hastaların %44,3’ünde ANA (>1:160) pozitif

saptamıştır. Bensouda ve ark.'nın<sup>87</sup> 259 çocuk hastada yaptıkları çalışmada, ANA bakılan 100 çocuktan %25'inde pozitif saptanmıştır. Kühne ve ark.<sup>10</sup> yeni tanılı İTP çocuk ve erişkinlerde yaptığı çalışmada ANA ve antifosfolipit antikorun erişkin hastalarda daha çok değerlendirildiğini, ancak çocuk hastalarda pozitifliğin daha sık görüldüğünü belirtmişlerdir. Evim ve ark.'nın<sup>88</sup> 201 İTP'lı çocuk hastayı içeren çalışmasında; kronik İTP'lı hastaların %10'unda ANA pozitif saptanmıştır. Al Ghaiti ve ark.'nın<sup>81</sup> çalışmasında 19 hastada ANA bakılmış ve %31,6'sında (n=6) pozitif saptanmıştır. Normal populasyonda, 1/40-1/80 serum dilusyonu kriter alınarak yapılan çalışmalarda, ANA pozitifliği %30-40 oranında bulunmuştur.<sup>89</sup> Otoantikör testlerinde genel olarak serumların başlangıç dilusyonu 1/80 olarak önerilmektedir. Klinikten gelen eleştiriler dikkate alınarak, bizim laboratuvarımızda bu oran 1/100 olarak belirlenmiştir.<sup>90</sup> Zimmerman ve Ware<sup>91</sup> ANA pozitif İTP'lı çocukların otoimmünite açısından yakın izlenmesi gerektiğini önermektedir. Çalışmamızda, immün bozukluk düşünülen grup 2 hastalarda immün bozukluk tanısı alan SPENCD'li hasta ve LRBA eksikliği olan hastalardan birinde ANA pozitifdir. Grup 1'de ANA pozitif olan bir hastanın takip süresi 6 yıl, ANA (+) grup 2'deki 9 hastanın takip süresi ortanca 3 yıl 8 ay olarak saptandı. ANA pozitifliğinin, tek başına immün bozukluk için önemli bir tanı kriteri olmayacağı düşünülmele birlikte yine de SLE açısından takibinin sürdürülmesi uygun olacaktır.

Çalışmamızda, immün bozukluk açısından hastaların tümü incelenmiş %49'unda birden fazla immün bozukluk olduğu görülmüştür. Bu hastaların 10'unda immün bozukluk tanımlanmıştır. Bunlar: YDİY (n=1), LRBA eksikliği (n=2), ağır kombine immün yetmezlik (n=1), SPENCD (n=1), Evans sendromu (n=2), çölyak hastalığı (n=1), AAA (n=2), diğer PİY (n=1) dir. Diğer hastalarda da immün bozukluk düşündürülen bulgular olmasına rağmen tüm gen analizi yapılamadığından henüz özgün tanı konulamamıştır. Al Ghaiti ve ark.'nın<sup>81</sup> çalışmasında; hastaların yarısından fazlasında (%56) alta yatan bir immün bozukluk saptanmıştır. Bunlardan yedisinin OLPS özellikleri gösterdiği, dördünde humoral bozukluk ve ikisinde belirlenmeyen primer immün yetmezlik olduğu görülmüştür. Karapınar ve arkadaşlarının<sup>82</sup> çalışmasında hastaların %36'sında hipogamaglobulinemi, %22'sinde SLE, %13'ünde YDİY, %9'unda Wiskott-Aldrich sendromu, %9'unda OLPS, birer hastada kombine immün yetmezlik, çölyak hastalığı ve Di-George sendromu saptanmıştır. Primer immün yetmezlikli hastalarda eşlik eden otoimmünitenin tespit edilmesi ve genetik tanı alması tedavide de kolaylık sağlamaktadır. Çalışmamızda, LRBA eksikliği saptanan bir



hastada, CTLA-4 proteini (abatesept) kullanımı ile bağırsak bulgularının ve diğer otoimmün hastalıkların kontrol altına alınmasına büyük katkı sağlamıştır.

## **Tedavi**

Grup 1'deki hastalarının %43,3'ü, grup 2'deki hastaların %48,2'sinin (8/14 İTP, 6/14 OİHA) ikinci basamak tedaviye ihtiyacı oldu. Aladjidi ve arkadaşlarının<sup>32</sup> Evans Sendrom'lu çocuk hastaları içeren çalışmasında hastaların %47'sine (74/156) ikinci basamak tedavi gerekmiştir. İkinci basamak tedavilerin immün sitopeni ya da alta yatan otoimmün bozukluğa göre verilmesi önerilmektedir.<sup>59</sup> Çalışmamızda, ikinci basamak tedavi olarak; siklosporin 10, rituximab 8 hastaya verildi. İTP'lı 12 hastaya eltrompobag verilirken yine İTP'lı 3 hastaya splenektomi yapıldı. Grup1'de sadece OİHA'li bir hastada siklosporine yanıt alınmış ve alta yatan bir immün yetmezlik veya otoimmünite saptanmamıştır. Grup 2 hastalarından 6 İTP'lı hastanın dördünde ve üç OİHA'li hastanın hepsinde siklosporin tedavisine yanıt alınmıştır. Penel ve arkadaşları.<sup>92</sup> 1993 ve 2013 yılları arasında siklosporin alan otoimmün sitopeni ile takipli 34 çocuk hastada (15'i OİHA, 12'si ES, 7'si İmmün trombositopeni) tedavi yanıtlarını değerlendirmiştir. OİHA'li hastaların 7'sinde siklosporine tam yanıt alınırken yanıt alınamayan 8 hastanın 6'sının immün yetmezlikle takipli olduğu görülmüştür. ES'lu 6 hastada siklosporine yanıt alınmıştır. İTP'lı hastalarda ise etkinliği gösterilememiştir. OİHA'li hastaların siklosporin tedavisine yanıt alınamama nedeni olarak alta yatan immün yetmezlik olduğu sonucuna varmışlardır. Benzer şekilde çalışmamızda da siklosporin tedavisine yanıt alınamayan iki İTP'lı hastadan biri hipogamaglobulinemi, diğeri de YDİY ile takip edilen hastalardır. Ancak bizim çalışmamızda 4 İTP'lı hastada siklosporine yanıt alınmıştır. Choudhary ve ark.<sup>93</sup> 2004-2005 yılları arasında kronik İTP'lı 25 hastanın (15 'i çocuk, 10'u erişkin) siklosporin yanıtlarını değerlendirmiştir. Çalışmada düşük doz siklosporin (5 mg/kg/gün) kullanılmış, ancak çocuklarda siklosporin yanıtı %16 (4/25) saptandığından düşük dozlarda etkili bir ajan olmayabileceği söylenmiştir. Perrotta ve arkadaşları<sup>94</sup> ise 14 kronik İTP'lı hastada daha yüksek dozlarda siklosporin (10 mg/kg/gün) kullanmıştır. Bu dozla altı hastada şiddetli toksisite gelişmiş olup %28'ine (n=4) tam yanıt alınmıştır. Bizim çalışmamızda ise siklosporin alan 6 hastanın %66'sında (n=4) düşük doz siklosporine tam yanıt alındı. Bu veriler düşük doz siklosporinin yan etkisinin az olmasının yanında, Choudhary ve arkadaşlarının çalışmalarının aksine siklosporine yanıt oranının iyi olduğunu göstermiş.

Hastanemizde siklosporin serum düzeyinin düzenli ölçülmesi ve tedavinin ona göre ayarlanmasının cevabın iyi olmasında etkili olduğunu düşündürmektedir.

Grup 1’de rituximab alan beş hastadan dördünde tedaviye yanıt alınmıştır. Grup 2’de ise rituximab alan üç hastanın tamamı tedaviye yanıt vermiştir. Sanchez ve ark.’nın<sup>95</sup> dirençli sitopeni ile takip ettiği, rituximab alan 7 hastadan (İTP:4, OİHA:2, OİN:1) %71’inde rituximaba yanıt alınırken, hastaların hepsinde rituximab tedavisinden sonra daha önce aldıkları tedavilerin sayısının ve dozunun azaldığı görülmüş. Wang ve ark.’nın<sup>96</sup> çalışmasında kronik İTP’lı 24 hastanın %63’ünde (n=24) rituximaba tam yanıt alınmıştır. Çalışmamızda ise; İTP’li 6 hastanın %83’ünde, OİHA’li iki hastada da tam yanıt alındı. Literatürde her ne kadar çocuklarda kronik İTP’da rituximab tedavisi ile ilgili yeterli çalışma yoktur. Olgu sayımız az olmakla birlikte rituximab yanıtı daha yüksek bulundu. Rituximab İTP’de splenektomi öncesi kurtarma tedavisi olarak kullanılmaktadır. Hastalar rituximaba cevapsız olurlarsa splenektomi değerlendirmesi yapılmaktadır. Rituximab alan hastalarımızın önceki tedavilerinin azalmasının yanında tedavi sonrası sadece yanıtız bir hasta splenektomiye gitti.

İTP’lı hastalardan eltrombopag verilen grup 1 hastaların %75’inde tedaviye yanıt alınırken, grup 2’deki İTP’lı hastaların tamamında yanıt alınmıştır. Yozgat ve ark.’nın<sup>97</sup> 89’u kronik İTP, 16’sı akut refrakter İTP’lı çocuk hastayı içeren çalışmasında eltrombopag yanıtının %75 (n=78) olduğu görülmüştür. Saleh ve ark.’nın<sup>98</sup> erişkin çalışmasında eltrombopag tedavisi sonrası İTP hastalarının %87’sinde herhangi bir zamanda trombosit sayısı 50.000/mm<sup>3</sup>’ün üstünde saptanmıştır. Literatürde eltrombopag daha önce tedavi edilmiş kronik İTP’lı çocuk hastalarda kullanım için etkili ve genellikle iyi tolere edilen bir tedavi olarak görülmektedir.<sup>99</sup> Grainger ve ark.’nın<sup>100</sup> yaptığı randomize, çok merkezli, plasebo kontrollü çalışmada; 63 çocuk hasta eltrombopag ve 23 hasta plasebo koluna dahil edilmiştir. Çift kör çalışmada iki hastada aspartat aminotransferazın yükselmesi nedeniyle tedavi kesilmiştir. Eltrombopag alan hastalarda plaseboya göre daha sık görülen yan etkiler; %17’sinde nazofarenjit, %16’sında rinit, %11’inde üst solunum yolu enfeksiyonu, %11’inde öksürük ve %8’inde ciddi olaylar gelişmiştir. Ancak çalışma sırasında ölüm, malignite ya da tromboz gelişmemiştir. Çalışmamızda ise eltrombopag alan hastaların %16,6’sında (n=2) kolestaz (safra çamuru), %6’sında (n=1) depresyon, %6’sında (n=1) da eltrombopag ilişkili olduğu düşünülen HÜS gelişmiştir. HÜS gelişen hasta dışında diğer hastalarda kolestaz

tedavisinden sonra eltrombopag dozu azaltıldıktan sonra tedaviye devam edildi. Bu hastalarda tekrar benzer yan etkiler görülmedi.

Primer immün yetersizliklerin tipik özelliği; tekrarlayan enfeksiyonlar olsa da bazı immün yetersizliklerde otoimmünite öne çıkan bir bulgu olarak gözlenmektedir.<sup>101</sup> Çalışmamızda grup 2'deki hastaların %20,6'sında Ig G, %27,5'inde Ig M, %13,7'sinde IgA, %27,5'inde IgG2 değerleri normalin altında saptanmıştır. Hipogamaglobülinemi saptanan hastalardan biri YDİY, ikisi LRBA eksikliği, biri CTLA-4 eksikliği, biri ağır kombine immün yetmezlikli, biri de SPENCD tanılarını almışlardır. Al Ghaiti ve ark.'nın çalışmasında hastaların %69'unun immünglobülin değerlerine bakılmış ve %20'sinde IgA, %10'nunda IgM değeri, %25'inde IgG düşük saptanmış, Aladjidi ve ark.'nın<sup>32</sup> ES hastalarını içeren çalışmasında; hastaların %60'ında klinik ve laboratuvar bulgularıyla hipogamaglobülinemi, diğer otoimmün bozukluklar ve lenfoproliferatif bozukluklar saptanmıştır.<sup>32</sup> Çalışmamızda; hipogamaglobülinemi, immün sitopeni veya organomegalisi olan 22 hastanın; her ne kadar kriterleri tam olarak karşılayamasalar da ilerleyen dönemlerde SLE, OLPS, CTLA-4 eksikliği, YDİY ve LRBA gibi tanılar alabilecekleri düşünülmektedir.

Bu çalışmadaki kısıtlılık çok az sayıda hastaya genetik inceleme yapma imkanımızın olmasıdır. Bu imkanlara kavuştukça özgün immün bozukluklara da tanı konulabilir ve kemik iliği nakli gibi yöntemlerle hastalar daha iyi bir hayat kalitesine kavuşturulabilir.

Sonuç olarak; bu çalışmada amaç, kronik İTP ve OİHA'li hastaların takibinde ek bir sistem tutulumu olup olmadığını incelemektir. Sitopeni ile başvuran hastalarda, tekrarlayan enfeksiyonlar, gelişim geriliği ya da romatolojik belirtiler saptanabilir, immün yetmezlik ya da sistemik otoimmün hastalık tanısı konabilir. Kronik sitopenisi olan hastalarda otoantikörlerin taranması, varolan veya yeni eklenebilecek immün sistem bozukluğu açısından klinik bulguların yakın takibi gerekmektedir. Bu taramalar; tiroit otoantikör, ANA, DAT, hemogram serileri, immünglobülin ve genetik (PIY, LRBA ve CTLA-4) incelemelerdir. Bu hastalara splenektomi ya da uzun süreli steroid uygulaması gibi immün sisteme yük getirecek tedaviler planlanırken dikkatli olmak gerekmektedir.

## 6. SONUÇLAR

1. Ocak 2005-Haziran 2020 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Hematoloji polikliniğinde takip edilen 47 kronik İTP ve 12 kronik OİHA tanılı toplam 59 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların %55'i erkek (n=33), %44,1'ü kız (n=26) olup, erkek/kız oranı 1,27' idi. Hastaların hastaneye başvurusunda yaş ortalaması  $11,4 \pm 32,35$  yıldır. Tek bir seride kronik sitopenisi olan hastalar grup 1, birden fazla seride sitopeni veya eşlik eden otoimmün bozukluğu olan hastalar grup 2 olarak kabul edildi. İmmün bozukluk düşünülen hastalarda tarama yapıldı.
2. Grup 1 hasta sayısı 30 (%50,8), grup 2 hasta sayısı 29 (%49,2) dur. Grup 1'in %80'i İTP (n=24), %20'si OİHA (n=6)dır. Grup 2'nin %79'ü İTP (n=23), %21'si OİHA (n=6) dır.
3. Grup 2'deki splenomegalisi saptanan hastaların sayısı, grup1'deki splenomegalisi saptanan hastaların sayısına göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulunmuştur (p:0,013).
4. Tanı sırasında beyaz küre ve lenfosit sayımı grup 2'de grup 1'e göre istatistiksel anlamda düşük saptanmıştır (p<0.05).
5. Hastalarda diğer otoimmün bozukluklar tarandığında; grup 2'deki hastalardan ANA pozitif saptanan hasta sayısı, grup 1'deki hasta sayısına göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulunmuştur (p:0,004).
6. Grup 1'de 25 hastanın, grup 2'de ise 23 hasta ANA açısından incelendi. ANA pozitifliği gelişen hastalar incelendiğinde; 10 hastanın 8'inin ilk tanısı İTP, ikisinin OİHA olmuştur. ANA pozitifliği olan hastaların takip süresine bakıldığında, grup 1'deki hastanın takip süresi 6 yıl, grup 2'deki hastaların ortanca takip süresi 3 yıl (1,08-13,25 yıl) olarak bulunmuştur.
7. Tedavi sonrasındaki beyaz küre ve lenfosit sayımı grup 2'de grup 1'e göre istatistiksel anlamda düşük saptanmıştır (p<0.05).
8. Serum IgM, Ig G, IgG2, IgA'sı normalden düşük düzeyde saptanan hasta sayısı grup 2'de, grup 1'den istatistiksel anlamlı olarak daha fazladır (sırasıyla; p=0,001, p=0,027, p=0,001, p=0,048).
9. Grup 2'de siklosporin alan hasta sayısı 7 iken grup 1'de birdir. Grup 2'de siklosporin alan hastaların sayısı grup 1'deki hastaların sayısına göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulunmuştur (p:0,013).

10. Grup 1 'de rituximab alan beş hastadan dördünde tedaviye yanıt alınmıştır. Grup 2 'de ise rituximab alan üç hastanın tamamı tedaviye yanıt vermiştir.

11. İTP'lı hastalardan eltrombopag verilen 12 hastadan grup 1 'dekilerin %75'inde tedaviye yanıt alınırken, grup 2'deki İTP'lı hastaların tamamında yanıt alınmıştır. Eltrombopag alan hastaların %16,6'sında (n=2) kolestaz (safra çamuru), %6'sında (n=1) depresyon, %6'sında (n=1) da eltrombopag ilişkili olduğu düşünülen HÜS gelişmiştir.

12. Toplamda 10 hastaya (İTP:8, OİHA:2) her iki grupta siklosporin verilmiştir. Siklosporin yanıtı, her iki grup için de iyidir.

13. Son tanı olarak 22'si (%73,3) kronik İTP, 7'si (%23,3) kronik OİHA tanısı ile izlenmektedir. Bir (%3,3) kronik İTP'lı hasta aynı zamanda kronik seröz otitis tanısı ile de takip edilmektedir.

14. Grup 2'deki hastaların %41,9'u (n=15) kronik İTP, %10,3'ü (n=3) kronik OİHA olarak halen izlenmekte olup, %6,9'unda (n=2) LRBA eksikliği hastalığı, %6,9'unda (n=2) ES tanısı alırken birer hasta (%3,4), CTLA-4 eksikliği, ağır kombine immün yetmezlikli, FMF, FMF+PIY, kronik İTP+Çölyak hastalığı, YDIY, SPENCD (İmmün bozukluk ile birlikte spondiloenkondrodizplazi) tanıları ile izlenmektedir.

15. Grup 2'deki hastaların ikinci bulgularının ortaya çıkış süreleri ortancası 25 ve 75 persantil değerleri incelendiğinde yıl olarak 3,4 yıl (20,7 ay-8,8 yıl) olarak bulunmuştur.

## 7. ÖZET

**Giriş ve amaç:** Kronik immün trombositopeni ve otoimmün hemolitik anemi çoğunda tekrarlayan ataklarla seyreder. Hastaların klinik seyri incelendiğinde; bazılarında ilk bulgu olarak otoimmün hastalık görülüp takibinde immün, sitopeniler ve romatolojik bulguların tabloya eklendiği görülmektedir. Bu çalışma ile, kronik immün sitopenisi olan (1 yıl üzerinde ya da tekrarlayıcı) hastalarımızdan hangilerini immün bozukluk açısından taramalıyız sorusuna yanıt aranmıştır.

**Yöntem:** Ocak 2005-Haziran 2020 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Hematoloji Kliniği'nde takip edilen 47 kronik İTP ve 12 kronik OİHA tanılı toplam 59 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmada; hastaların cinsiyet, yaş, başvuru şikâyeti ve fizik muyaene bulguları, ilk tanısı, tanı tarihi, yaşı, ikinci bulgunun ortaya çıkış süresi, son aldığı tanı, almakta olduğu tedavi, başvuru anındaki ve son tam kan sayımları incelenmiştir. Tek bir seride kronik sitopenisi olan hastalar grup 1, birden fazla seride sitopeni veya eşlik eden otoimmün bozukluğu olan hastalar grup 2 olarak kabul edildi. İmmün bozukluk düşünülen hastalarda tarama yapıldı.

**Bulgular:** Hastaların %55'i erkek (n=33), %44,1'ü kız (n=26) olup erkek/kız oranı 1,27 bulunmuştur. Hastaların hastanemize başvurusunda yaş ortalaması 11,4±2,6 yıl, grup 1'e 30 hasta (%50,8), grup 2'ye 29 (%49,2) hasta dahil edildi. Grup 1'in %80'i İTP (n=24), %20'si OİHA (n=6), grup 2'nin %79'ü İTP (n=23), %21'si OİHA (n=6) dir. Grup 1'deki hastaların hiçbirinde tanı değişmemiştir. Son tanı olarak 22'si (%73,3) kronik İTP, 7'si (%23,3) kronik OİHA tanısı ile izlenmeye devam edildi. Bir (%3,3) kronik İTP'lı hasta aynı zamanda kronik seröz otitis tanısı ile de takip edilmektedir. Grup 2'deki hastaların %41,9'u (n=15) İTP, %10,3'ü (n=3) OİHA olarak halen izlenmekte olup, %6,9'unda (n=2) LRBA eksikliği hastalığı, %6,9'unda (n=2) ES tanısı alırken birer hasta (%3,4), CTLA-4 eksikliği, ağır kombine immün yetmezlikli, FMF, FMF+PİY, kronik İTP+Çölyak hastalığı, YDİY, SPENCD (İmmün bozukluk ile birlikte spondiloenkondrodizplazi) tanıları ile izlenmektedir. LRBA eksikliği tanısı alan bir hasta allojenik HKHN olup bir yıldır hastaliksız izlenmektedir. Takip sırasında LRBA eksikliği olan bir hasta dışında kaybedilen hasta olmadı. Hasta izlemin 10,5 yılında septik şok ile kaybedildi. Tüm hasta grubunda mortalite oranı %1,7 saptandı.

**SONUÇ:** Yapılan bu çalışmada amaç; kronik ITP ve OIHA ile izlenen hastaların takibinde ek bir sistem tutulumu olup olmadığını incelemek olmuştur. Primer immün yetmezlikli ya da immün bozukluğa sahip hastalar, otoantikör üretimine bağılı olarak ikincil otoimmün sitopenilerle ortaya çıkabilmektedir. Görülmüştür ki, grup 2’de 29 hastada görüldüğü gibi hastalar her zaman özgün bulgulara sahip olmayıp, sadece sitopenilerle de başvurabilirler. Bu nedenle, takipte birden çok seri tutulumu olan, kronik ya da dirençli seyreden hastalarda zeminde immün bozukluk, immün yetmezlik ya da romotolojik yönünden hastaların taranması ve yakın takibi gerekmektedir. Bu hastalara splenektomi ya da uzun süreli steroid uygulaması gibi immün sisteme yük getirecek tedaviler planlanırken dikkat edilmelidir.

**Anahtar sözcükler:** İmmün sitopeni, İmmün bozukluk, İmmün trombositopeni, Otoimmün hemolitik anemi

## 8. İNGİLİZCE ÖZET

### SUMMARY

**Introduction and purpose:** Patients with immune thrombocytopenia and autoimmune hemolytic anemia recurrent attacks and/or chronic course during follow-up. When the clinical course of the patients is examined, the autoimmune disease is seen as the first finding in some of them, and immune, cytopenias and rheumatological symptoms develop over the succeeding years. In this study; we search the answer to the question which patients with chronic immunocytopenia (over 1 year or recurrent) should be screened for immune dysregulation.

**Method:** A total of 59 patients, 47 chronic ITP and 12 chronic OIHA, who were followed at Kocaeli University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Pediatric Hematology Clinic between January 2005 and June 2020, were included in the study. In the study, patients' gender, symptoms and physical signs, initial diagnosis, date of diagnosis, interval to second symptom, final diagnosis, treatments, and complete blood counts admission and final blood counts were examined. Patients with chronic cytopenia in single series were included in group 1, and patient with cytopenia in more than one series and/or concomitant autoimmune disorders were included in group 2. The screening was performed in patients with suspected immune dysregulation.

**Results:** 55% of the patients were male (n = 33), 44.1% were female (n = 26), and male / female ratio was 1.27. The average age of the patients at admission was  $11.4 \pm 2.6$  years. The number of patients in Group 1 was 30 (50.8%), and in group 2 it was 29 (49.2%). In group 1 80% of patients ITP (n = 24), 20% is AIHA (n = 6). 79% of Group 2 is ITP (n = 23), 21% is OIHA (n = 6). When patients with ANA positivity are examined, the first diagnosis of 8 out of 10 patients is ITP, and 2 of them are AIHA. Considering the follow-up period of patients with ANA positivity; The follow-up period of the patient in Group 1 was 6 years, and the median follow-up period of the patients in Group 2 was 3 years (1.08-13.25 years). In the study; The number of patients in Group 2 with low IgM, Ig G, IgG2, and IgA was found to be statistically significantly higher than the number of patients in Group 1 (respectively; p = 0.001, p = 0.027, p = 0.001, p = 0.048, respectively;). While 56.6% of group 1 patients (16/17 ITP, 1/17 AIHA) were given IVIG or steroid as first-line treatment,



43.3% required second-line treatments. First-line treatment was administered to 62% (15/18 ITP, 3/18 AIHA) of group 2 patients, while 48.2% (8/14 ITP, 6/14 AIHA) required second-line treatment. Diagnoses of 29 patients in Group 1 did not change. As the final diagnosis, 22 (73.3%) were followed up with chronic ITP and 7 (23.3%) with chronic AIHA. One (3.3%) patient with chronic ITP also continues to be followed up with the diagnosis of chronic serous otitis. While 41.9% (n = 15) of the patients in Group 2 remained chronic ITP, 10.3% (n = 3) had chronic AIHA, 10.3% (n = 3) had chronic ITP. LRBA deficiency disease, chronic ITP to AIHA disease in 6.9% (n = 2), one patient each (3.4%) to chronic ITP+FMF, chronic ITP+FMF + PID, CTLA-4 deficiency, severe combined immunodeficiency, chronic ITP+Celiac and SPENCD (Spondyloenchondrodysplasia with Immune Dysregulation) diseases were added to chronic ITP.

**Conclusion:** The purpose of this study is; to examine whether there is an additional system involvement in the follow-up of patients with chronic ITP and AIHA. Patients with primary immunodeficiency or immune dysregulation may present with secondary autoimmune cytopenias due to autoantibody production. It has been seen that; As seen in 29 patients in group 2, patients do not always have specific findings, and they can present only with cytopenias. Therefore; Patients with multiple serial involvement during follow-up, chronic or refractory patients should be screened and followed up closely in case of immune dysregulation, immune deficiency or a rheumatological disorder. Care should be taken when planning treatments that will put a load on the immune system, such as splenectomy or continuous steroid administration.

**Keywords:** immune cytopenia, immune dysregulation, immune thrombocytopenia, autoimmune hemolytic anemia

## **9. KAYNAKLAR**

- 1. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T ve ark. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an . international working group. Blood. 2009; 113(11): 2386-2393.**
- 2. Provan D, Newland A, Norfolk D ve ark. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. Br J Haematol. 2003; 120(1):574-596.**
- 3. Zufferey A, Kapur R ve Semple JW. Pathogenesis and therapeutic mechanisms in immune thrombocytopenia (ITP). J Med. 2017; 6(2): 16.**
- 4. D'Orazio JA, Neely J ve Farhoudi N. ITP in children: pathophysiology and current treatment approaches. J Pediatr Hematol Oncol. 2013; 35(1): 1-13.**
- 5. Stasi R, Cooper N, Del Poeta ve ark. Analysis of regulatory T-cell changes in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura receiving B cell–depleting therapy with rituximab. Blood. 2008; 112(4): 1147-1150.**
- 6. Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK ve ark. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: a critical review of published reports. Am J Hemato. 2010; 85(3): 174-180.**
- 7. Zeller B, Rajantie J, Hedlund-Treutiger I ve ark. Childhood idiopathic thrombocytopenic purpura in the Nordic countries: epidemiology and predictors of chronic disease. Acta Paediatr. 2005; 94(2): 178-184.**
- 8. Kühne T, Buchanan GR, Zimmerman S ve ark.. A prospective comparative study of 2540 infants and children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) from the. Intercontinental Childhood ITP Study Group. J Pediatr. 2003; 143(5): 605-608.**
- 9. O'Leary ST, Glanz JM, McClure DL ve ark. The risk of immune thrombocytopenic purpura after vaccination in children and adolescents. Pediatrics. 2012; 129(2): 248-255.**
- 10. Kühne T, Berchtold W, Michaels LA ve ark. Newly diagnosed immune thrombocytopenia in children and adults: a comparative prospective observational registry of the. Intercontinental Cooperative Immune Thrombocytopenia Study Group. Haematologica. 2011; 96(12): 1831-1837.**

11. Neunert C, ve Arnold DM Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: a systematic review: reply. *J Thromb Haemost.* 2015; 13(8): 1522-1523.
12. Psaila B, Petrovic A, Page LK ve ark. Intracranial hemorrhage (ICH) in children with immune thrombocytopenia (ITP): study of 40 cases. *Blood.* 2009; 114(23): 4777-4783.
13. Rosthøj S, Hedlund-Treutiger I, Rajantie ve ark. Duration and morbidity of newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in children: a prospective Nordic study of an unselected cohort. *J Pediatr.* 2003; 143(3): 302-307.
14. Kühne T, Imbach P, Bolton-Maggs PH ve ark. Newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood: an observational study. *Intercontinental Childhood ITP Study Group. Lancet.* 2001; 358(9299): 2122-2125.
15. Kurtzberg J ve Stockman 3rd JA. Idiopathic autoimmune thrombocytopenic purpura. *Adv Pediatr.* 1994; 41: 111-134.
16. Wang J ve Cunningham-Rundles C. Treatment and outcome of autoimmune hematologic disease in common variable immunodeficiency (CVID). *Journal of autoimmunity.* 2005; 25(1): 57-62.
17. Provan D, Stasi R, Newland AC ve ark. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood.* 2010; 115(2): 168-186.
18. Deane S, Teuber SS ve Gershwin ME. The geoepidemiology of immune thrombocytopenic purpura. *Autoimmun Rev.* 2010; 9(5): A342-A349.
19. Bay A, Coskun E, Leblebisatan G ve ark. Prevalence and clinical significance of antithyroid antibodies in children with immune thrombocytopenic purpura. *Pediatr Hematol Oncol.* 2013; 30(8): 698-704.
20. Ünüvar A Çocukluk Çağında Primer İmmün Trombositopeni. *Turk Klin Hematol.* 2014; 7(2): 46-59.
21. Labarque V ve Van Geet C. Clinical practice: immune thrombocytopenia in paediatrics. *Eur J Pediatr.* 2014; 173(2): 163-172.
22. Imbach P, d'Apuzzo V, Hirt A, Rossi E ve ark. High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet.* 1981; 317(8232): 1228-1231.

23. Neunert CE, Buchanan GR, Imbach P ve ark. Severe hemorrhage in children with newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2008; 112(10): 4003-4008.
24. Fujisawa K, Iyori H, Ohkawa H ve ark. A prospective, randomized trial of conventional, dose-accelerated corticosteroids and intravenous immunoglobulin in children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol*. 2000; 72(3): 376-383.
25. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA, American Society of Hematology (2011) The American Society of Hematology evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011; 117: 4190–4207.
26. George JN, Woolf SH, Raskob GE ve ark. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood*. 1996; 88(1): 3-40.
27. Grace RF, Despotovic JM, Bennett CM ve ark. Physician decision making in selection of second-line treatments in immune thrombocytopenia in children. *Am J Hematol*. 2018; 93(7): 882-888.
28. Oved JH, Lee CS ve Bussel JB. Treatment of children with persistent and chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: 4 infusions of rituximab and three 4-day cycles of dexamethasone. *J Pediatr*. 2017; 191: 225-231.
29. Grainger JD, Locatelli F, Chotsampancharoen T ve ark. Eltrombopag for children with chronic immune thrombocytopenia (PETIT2): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015; 386(10004): 1649-1658.
30. Schrier SL, Price EA (eds). Extrinsic nonimmune hemolytic anemias. In : Hoffmann's Hematology Basic Principles and Practice (5 th ed). PA: Elsevier. 2009; 659-667.
31. Salama A, Berghofer H ve Mueller-Eckhardt C. Red blood cell transfusion in warm-type autoimmune haemolytic anaemia. *Lancet*. 1992; 340(8834-8835): 1515-1517.
32. Aladjidi N, Leverger G, Leblanc T ve ark. New insights into childhood autoimmune hemolytic anemia: a French national observational study of 265 children. *Hematol*. 2011; 96(5): 655-663.
33. Vaglio S, Arista MC, Perrone MP ve ark. Autoimmune hemolytic anemia in childhood: serologic features in 100 cases. *Transfusion*. 2007; 47(1): 50-54.
34. Engelfriet CP, Overbeeke MM ve Von Dem Borne AK. Autoimmune hemolytic anemia. *Semin Hematol*. 1992; (Vol. 29, No. 1, pp. 3-12).

35. Fong KY, Loizou S, Boey ML ve ark. Anticardiolipin antibodies, haemolytic anaemia and thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol.* 1992; 31(7): 453-455.
36. Boling EP, Wen J, Reveille JD ve ark. Primary Sjogren's syndrome and autoimmune hemolytic anemia in sisters: a family study. *Am J Med.* 1983; 74(6): 1066-1071.
37. Blanchette VS, Hallett JJ, Hemphill JM ve ark.. Abnormalities of the peripheral blood as a presenting feature of immunodeficiency. *Am J Hematol.* 1978; 4(1): 87-92.
38. Teachey DT, Manno CS, Axsom KM ve ark. Unmasking Evans syndrome: T-cell phenotype and apoptotic response reveal autoimmune lymphoproliferative syndrome (OLPS). *Blood.* 2005; 105(6): 2443-2448. .
39. AE, Seif. Seif AE, Manno CS, Sheen C ve ark. Identifying autoimmune lymphoproliferative syndrome in children with Evans syndrome: a multi-institutional study. *Blood.* 2010; 115(11): 2142-2145.
40. JY, Chu. Chu, J. Y. Autoimmune hemolytic anemia in childhood Hodgkin's disease. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1982; 4(2): 125-128.
41. Sokol RJ, Hewitt S ve Booker DJ. Erythrocyte autoantibodies, autoimmune haemolysis, and myelodysplastic syndromes. *J Clin Pathol.* 1989; 42(10): 1088-1091.
42. HW, Murray. Murray HW, Masur H, Senterfit LB ve Roberts RB. The protean manifestations of *Mycoplasma pneumoniae* infection in adults. *Am J Med.* 1975; 58(2): 229-242.
43. Rosenfield RE, Schmidt PJ, Calvo RC ve McGinniss MH. Anti-i, a frequent cold agglutinin in infectious mononucleosis. *Vox Sang.* 1965; 10(5): 631-634.
44. Chou ST, Schreiber AD. Autoimmune hemolytic anemia. In: Nathan and Oski's *Hematology and Oncology of Infancy and Childhood*, 8th ed, Orkin SH, Fisher DE, Look T, Lux SE, Ginsburg D, Nathan DG (Eds), WB Saunders, Philadelphia. 2015; p:411.
45. Boccardi V, D'Annibali S, Di Natale G ve ark. *Mycoplasma pneumoniae* infection complicated by paroxysmal cold hemoglobinuria with anti-P specificity of biphasic hemolysin. *Blut.* 1977. 34(3): 211-214.
46. Daikeler T, Labopin M, Ruggeri A ve ark. New autoimmune diseases after cord blood transplantation: a retrospective study of EUROCORD and the Autoimmune Disease Working Party of the. the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J A Blood.* 2013; 121(6): 1059-1064.

47. Faraci M, Zecca M, Pillon M ve ark. Autoimmune hematological diseases after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children: an Italian multicenter experience. *Bio Blood Marrow Transplant.* 2014; 20(2): 272-278.
48. Schoettler M, Elisofon SA, Kim HB ve ark. Treatment and outcomes of immune cytopenias following solid organ transplant in children. *Pediatr Blood Cancer.* 2015; 62(2): 214-218.
49. Hosoba S, Jaye DL, Cohen C, Roback, JD ve Waller EK. Successful treatment of severe immune hemolytic anemia after allogeneic stem cell transplantation with bortezomib: report of a case and review of literature. *Transfusion.* 2015; 55(2): 259-264).
50. Koepsell SA, Grant W ve Landmark JD. Autoantibodies to red blood cell antigens occur frequently with hemolysis among pediatric small bowel transplant recipients: clinical implications and management. *Pediatr Transpl.* 2015; 19(1): 62-67.
51. Valentini RP, Imam A, Warriar I ve ark. Sirolimus rescue for tacrolimus-associated post-transplant autoimmune hemolytic anemia. *Pediatr Transplant.* 2006; 10(3): 358-361.
52. Garratty G ve Arndt PA. Drugs that have been shown to cause drug-induced immune hemolytic anemia or positive direct antiglobulin tests: some interesting findings since 2007. *Immunohematology.* 2014; 30(2): 66-79.
53. Salama A ve Mueller-Eckhardt C. On the mechanisms of sensitization and attachment of antibodies to RBC in drug-induced immune hemolytic anemia. *Blood.* 1987; 69(4): 1006-10.
54. Aladjidi N, Jutand MA, Beaubois C ve ark. Reliable assessment of the incidence of childhood autoimmune hemolytic anemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2017; 64(12): e26683.
55. Zupańska B, Lawkowicz W, Górska B, ve ark. Autoimmune haemolytic anaemia in children. *Br J Haematol.* 1976; 34: 511.
56. Wolach B, Heddle N, Barr RD ve ark. Transient Donath-Landsteiner haemolytic anaemia. *Br J Haematol.* 1981; 48(3): 425-434.
57. Heisel MA ve Ortega JA. Factors influencing prognosis in childhood autoimmune hemolytic anemia. *Am J Hematol Oncol.* 1983; 5(2): 147-152.
58. Zecca M, Nobili B, Ramenghi U ve ark. Rituximab for the treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia in children. *J A Blood.* 2003; 101(10): 3857-3861.

59. Teachey DT ve Lambert MP). **Diagnosis and management of autoimmune cytopenias in childhood. *Pediatr Clin North Am.* 2013; 60(6): 1489-1511.**
60. Naithani R, Agrawal N, Mahapatra M, ve ark. **Autoimmune hemolytic anemia in children. *Pediatr Hematol Oncol.* 2007; 24: 309.**
61. Vagace JM., Bajo R ve Gervasini G. **Diagnostic and therapeutic challenges of primary autoimmune haemolytic anaemia in children. *Arch Dis Child.* 2014; 99(7): 668-673.**
62. Liesveld JL, Rowe JM ve Lichtman MA. **Variability of the erythropoietic response in autoimmune hemolytic anemia: analysis of 109 cases. *Blood.* 1987; 69(3): 820-6.**
63. Moake JL. **Thrombotic microangiopathies. *N Eng J Med.* 2002; 347(8): 589-600.**
64. Javid, J. **Human serum haptoglobins: a brief review. *Semin Hematol.* 1967; (Vol. 4, No. 1, p. 35).**
65. Barros MM, Blajchman, MA ve Bordin JO. **Warm autoimmune hemolytic anemia: recent progress in understanding the immunobiology and the treatment. *Transfus Med Rev.* 2010; 24(3): 195-210.**
66. Jaime-Pérez JC, Rodríguez-Martínez M, Gómez-de-León A, Tarín-Arzaga L ve Gómez-Almaguer D. **Current approaches for the treatment of autoimmune hemolytic anemia. *Arch Immuno Ther Exp.* 2013; 61(5): 385-395.**
67. Go RS, Winters JL ve Kay NE. **How I treat autoimmune hemolytic anemia. *Blood.* 2017; 129(22): 2971-2979.**
68. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A ve ark. **Human inborn errors of immunity: 2019 update on the classification from the international union of immunological societies expert committournal of clinical immunology, *J Clin Immunol.* 2020; 40(1): 24-64.**
69. Bonilla FA, Khan DA, Ballas Z ve ark. **Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 136(5): 1186-1205.**
70. Milner JD ve Holland SM. **The cup runneth over: lessons from the ever-expanding pool of primary immunodeficiency diseases. *Nat Rev Immunol.* 2013; 13(9): 635-648.**
71. Marciano BE ve Holland SM. **Primary immunodeficiency diseases: current and emerging therapeutics. *Front Immunol.* 2017; 8: 937.**

72. Leiding JW ve Forbes LR. Mechanism-based precision therapy for the treatment of primary immunodeficiency and primary Immunodysregulatory diseases. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019; 7(3): 761-773.
73. Agarwal, Shradha; CUNNINGHAM-RUNDLES, Charlotte. Autoimmunity in common variable immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019; 123.5: 454-460.
74. Orange JS, Glessner JT, Resnick E ve ark. Genome-wide association identifies diverse causes of common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 127(6): 1360-1367.
75. Savaşan S, Warriier I, Buck S, Kaplan J ve Ravindranath Y. Increased lymphocyte Fas expression and high incidence of common variable immunodeficiency disorder in childhood Evans' syndrome. *Clinical immunol.* 2007; 125(3): 224-229.
76. Azizi, G., Pouyani, M. R., Abolhassani, H., Sharifi, L., Mohammadi, J., Mirshafiey, A., & Aghamohammadi, A. (2016). Cellular and molecular mechanisms of immune dysregulation and autoimmunity. *Cellular immunology*, 310, 14-26.
77. Kuehn HS, Ouyang W, Lo B ve ark. Immune dysregulation in human subjects with heterozygous germline mutations in CTLA4. *Science*, 2014; 345(6204), 1623-1627.
78. Revel-Vilk S, Fischer U, Keller B ve ark. Autoimmune lymphoproliferative syndrome-like disease in patients with LRBA mutation. *Clinical immunology*, 2015; 159(1), 84-92.
79. Neven B, Magerus-Chatinet A, Florkin B ve ark. A survey of 90 patients with autoimmune lymphoproliferative syndrome related to TNFRSF6 mutation. *J A Blood.* 2011; 118(18): 4798-4807.
80. Price S, Shaw PA, Seitz A ve ark. Natural history of autoimmune lymphoproliferative syndrome associated with FAS gene mutations. *J A Blood.* 2014; 123(13): 1989-1999.
81. Al Ghaithi I, Wright NA, Breakey VR, Cox K ve ark. Combined autoimmune cytopenias presenting in childhood. *Pediatr Blood Cancer.* 2016; 63(2): 292-298.
82. Karapınar TH, Durgun E, Oymak, Y ve ark. Children with chronic-refractory autoimmune cytopenias: a single center experience. *Turk J Pediatr.* 2020; 62(4): 525-532.
83. Velo-Garcia A, Castro SG ve Isenberg DA. The diagnosis and management of the haematologic manifestations of lupus. *J Autoimmu.* 2016; 74: 139-160.



84. Zhang L, Wu X, Wang L ve ark. Clinical features of systemic lupus erythematosus patients complicated with Evans syndrome: a case-control, single center study. *Medicine*. 2016; 95(15): e3279.
85. Kim TO, Grimes AB, Kirk S, Arulsevan A ve ark. Association of a positive direct antiglobulin test with chronic immune thrombocytopenia and use of second line therapies in children: A multi-institutional review. *Am J Hematol*. 2019; 94(4): 461-466.
86. Aledort LM, Hayward CP, Chen MG ve ark. Prospective screening of 205 patients with ITP, including diagnosis, serological markers and the relationship between platelet counts, endogenous thrombopoietin and circulating antithrombopoietin antibodies. *Am J Hematol*. 2004; 76(3): 205-213.
87. Grimaldi-Bensouda L, Nordon C, Leblanc T ve ark. Childhood immune thrombocytopenia: A nationwide cohort study on condition management and outcomes. *Pediatr Blood Cancer*. 2017; 64(7): e26389.
88. Evim MS, Baytan, B ve Güneş AM. Childhood immune thrombocytopenia: long-term follow-up data evaluated by the criteria of the international working group on immune thrombocytopenic purpura. *Türk J Hematol*. 2014; 31(1): 32.
89. Rosenberg AM, Semchuk KM, McDuffie HH ve ark. Prevalence of antinuclear antibodies in a rural population. *J Toxicol Environ Health A*. 1999; 57(4): 225-236. 225-.
90. Yumuk Z, Çalışkan Ş, Gündeş ve ark. Anti-Nükleer Antikorların (ANA) Araştırılması ve Saptanmasında Kullanılan Teknikler. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*. 2005; 35: 40-44.
91. Zimmerman SA ve Ware RE. Clinical significance of the antinuclear antibody test in selected children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatric Hematol Oncol*. 1997; 19(4): 297-303.
92. Penel PM, Bertrand Y, Fernandes H ve ark. Treatment with cyclosporin in autoimmune cytopenias in children: The experience from the French cohort OBS'CEREVANCE. *Am J Hematol*. 2018.
93. Choudhary DR, Naithani R, Mahapatra M ve ark. Efficacy of cyclosporine as a single agent therapy in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologica*. 2008; 93(10): e61-e62.
94. Perrotta S, Amendola G, Locatelli F ve ark. Treatment with short-term, high-dose cyclosporin A in children with refractory chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2003; 121(1): 143-147.

95. AM GS, Valentín O ve MR VA. Role of rituximab in the management of refractory autoimmune cytopenia. *An Pediatr (Barc)* 2013; 398-404.
96. Wang J, Wiley JM, Luddy R, Greenberg J, Feuerstein MA ve Bussel JB. Chronic immune thrombocytopenic purpura in children: assessment of rituximab treatment. *J Pediatr.* 2005; 146(2): 217-221.
97. Yozgat AK, Leblebisatan G, Akbayram S ve ark. Outcomes of Eltrombopag Treatment and Development of Iron Deficiency in Children with Immune Thrombocytopenia in Turkey. *Turk J Hematol.* 2020; 37(3): 139-144.
98. Saleh MN, Cheng G, Bussel JB ve ark. Extend study update: safety and efficacy of eltrombopag in adults with chronic immune thrombocytopenia (ITP) from June 2006 to February 2010. *Blood.* 2013; 121(3): 537-45.
99. Gonzalez-Porras JR ve Bastida JM. Eltrombopag in immune thrombocytopenia: efficacy review and update on drug safety. *Ther Adv Drug Saf.* 2018; 9(6): 263-285.
100. Grainger JD, Locatelli F, Chotsampancharoen T ve ark. Eltrombopag for children with chronic immune thrombocytopenia (PETIT2): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015; 10004: 1649-1658.
101. Lehman HK. Autoimmunity and immune dysregulation in primary immune deficiency disorders. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015; 15(9): 53.
102. Comans-Bitter, W. Marieke ve ark. Immunophenotyping of blood lymphocytes in childhoodReference values for lymphocyte subpopulations. *J Pediatric.* 1997; 130.3: 388-393
103. Aksu G, Genel F, Koturoglu G ve ark. Serum immunoglobulin (IgG, IgM, IgA) and IgG subclass concentrations in healthy children: a study using nephelometric technique. *Turk J Pediatr.* 2006; 48(1): 19.
104. Kleinman K, Mcdaniel L ve Molloy M. *The Harriet Lane Handbook. Twenty-second edition.* Philadelphia: Saunders Elsevier. 2009; PA: 361-362.