T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KRONİK İMMÜN TROMBOSİTOPENİ VE OTOİMMÜN HEMOLİTİK ANEMİSİ OLAN ÇOCUK HASTALARDA İMMÜNDİSREGÜLASYON İLE SEYREDEN İMMÜN YETMEZLİK DURUMLARININ ARAŞTIRILMASI

Dr. BÜŞRA UZUN

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2023

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

KRONİK İMMÜN TROMBOSİTOPENİ VE OTOİMMÜN HEMOLİTİK ANEMİSİ OLAN ÇOCUK HASTALARDA İMMÜNDİSREGÜLASYON İLE SEYREDEN İMMÜN YETMEZLİK DURUMLARININ ARAŞTIRILMASI

Dr. BÜŞRA UZUN
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: Prof. Dr. AHMET KOÇ

İSTANBUL 2023

ÖNSÖZ

Eğitimime büyük katkısı olduğunu düşündüğüm ve tez aşamam süresince de sabrını ve desteğini esirgemeyen değerli hocam tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Ahmet Koç'a çok teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini paylaşan, katkılarını esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız ve aynı zamanda eğitim danışmanım olan Prof. Dr. Elif Karakoç Aydıner'e

Tez yazım süresince her konuda yardım eden Prof. Dr. Safa Barış, Yard. Doc. Dr. Ömer Doğru, Dr. Barış Yılmaz, Dr. Rabia Emel Şenay, Dr. Burcu Tufan Taş ve Dr. Ezgi Yalçın'a

Tez yazım sürecinde hastaların genetik testlerinin yapılabilmesi için yardımcı olan Prof. Dr. Pınar Ata ve Dr. Şenol Demir ve Dr. Ayşegül Ersoy'a

Asistanlık sürecimin bana kazandırdığı en kıymetli insanlardan biri olan uzakta bile olsa varlığını ve desteğini hep hissettiren canım eş kıdemim Dr. Pınar Şahin'e, Dr. İrem Akbolat ve tüm çalışma arkadaşlarıma

Hasta verilerini toplamamda bana yardımcı olan Dr. Ayşe Saadet Cülfik'e

Bugünlere gelmemde sayısız desteği ve emeği olup beni tek başına büyüten ve şimdide çocuklarımı büyüten canım anneme, hep yanımda olan ablam Ayşe, kardeşlerim Ragıp ve Sena'ya

Hayatımı renklendiren bana yaşam enerjisi veren her zaman varlıklarına şükrettiğim canım çocuklarım; biricik kızım Bilge ve biricik oğlum Kerem'e

Bu uzun ve çoğu zaman zorlu geçen eğitim sürecinde o olmasaydı yoluma devam edemeyeceğim canım eşim Av. Naim Uzun'a sevgilerimi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Büşra UZUN
İSTANBUL

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda çocuk hematoloji polikliniğinde takibi yapılan kronik immün trombositopenik (İTP) ve kronik otoimmün hemolitik anemili (OİHA) ve Evans Sendromlu (ES) hastalarda immün yetmezlik ve immündisregülayon durumlarının görülme sıklığını tespit etmek ve bu hastaların tedavilerden nasıl faydalandıklarının ortaya çıkarılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız kesitsel bir çalışmadır. Çalışmaya Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji polikliniğinde 2012-2020 yılları arasında tanı almış kronik İTP, OİHA ve ES'li çocuk hastalar dahil edildi. Hastaların klinik bilgileri, tetkik sonuçları, aldıkları tedaviler ve tedaviye yanıtları ile ilgili bilgiler hasta dosyalarından alındı. Next generation sequence (NGS) yöntemi ile çalışılan 1500 genin çalışıldığı immün disregülayon ve otoimmüniteyle ilişkili genetik sonuçları hasta dosyalarından alındı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 43 İTP, 4 OİHA, 4 ES tanılı toplam 51 kronik otoimmün sitopenili hastaların tanı yaşı ortalaması 5,32±3,71 yıl olarak hesaplanmıştır. Tüm hastaların %72,5'i kızdır. Hastaların 30 tanesinde (%58) immündisregülasyona yol açan hastalıklar açısından mutasyon analizi yapılabilmiş ve 19 tanesinde (%63) bir mutasyon saptanmıştır. ES olan üç hastanın birinde mutasyon yok iken, ikisinde sitotoksit T lenfosit ilişkili antijen (*CTLA4)* heterozigot (HET) mutasyonu vardır. OİHA tanısı olan dört hastanın birinde mutasyon bulunamamıştır. Birinde *CTLA4* HET, birinde *FAS* HET, birinde ise rekombinaz aktive edici gen 1 *(RAG1)* HET mutasyonu bulunmuştur. İTP tanısı olan 23 hastanın ise 9'unda mutasyon yoktur. 14 İTP'li hastada ise şu genlerde heterozigot mutasyonlar saptanmıştır: nod-like receptor pyrin domain-containing 2 *(NLRP2)*, adenosine deaminase acting on RNA *(ADAR)*, autoimmune regulator *(AIRE)*, apoptotic protease activating factor 1 *(APAF1)*, cluster of differentiation (*CD36)*, deticator of cytokinesis 8 (DOCK8), *DOCK8 + RAG2*, *DOCK8 +AIRE*, *DOCK8 + NLRP1*, glycoprotein 1b-alfa *(GP1BA)*, Lipopolysaccharide-Responsive Beige like Anchor protein (*LRBA*), perforin *(PRF1)*, sintaxin binding protein *(STXBP2)* + *NLRP1*. Mutasyon görülen 14 İTP hastası ile mutasyon görülmeyen 9 İTP hastası arasında yaş, cinsiyet, akraba

evliliği, sık enfeksiyon geçirme öyküsü, alerji, immünglobulin seviyeleri, *CD3*, *CD19*, *CD16-56* seviyeleri, kanama şiddeti, başvuru şikayeti, oto antikor pozitifliği ve aldığı tedaviler açısından fark saptanmamıştır.

Sonuç: Çalışmamız, kronik İTP'li çocukların önemli bir kısmında patojenik veya muhtemelen patojenik genetik varyantların tespit edilebileceğini gösterdi. Bu durum gene özgü tedaviler uygulanarak hasta yönetiminin iyileştirilmesini sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: immün trombositopenik purpura, otoimmün hemolitik anemi, next generation sequence, Evans, immündisregülayon

ABSTRACT

Objective: In our study, it was aimed to determine the frequency of immunodeficiency and immune dysregulation in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP) and chronic autoimmune hemolytic anemia (AIHA) and Evans syndrome (ES) followed up in the pediatric hematology outpatient clinic and to reveal how these patients benefit from treatments.

Material and method: Our study is a cross-sectional study. Pediatric patients with chronic ITP, AIHA and ES diagnosed between 2012 and 2020 in the Pediatric Hematology and Oncology outpatient clinic of Marmara University Pendik Training and Research Hospital were included in the study. Information about the clinical information of the patients, the results of the examination, the treatments they received and their response to the treatment were obtained from the patient files. Genetic results related to immune dysregulation and autoimmunity, in which 1500 genes were studied with the next generation sequence (NGS) method, were obtained from the patient files.

Results: The mean age at diagnosis of 51 chronic autoimmune cytopenia patients with 43 ITP, 4 AIHA, and 4 EVANS syndrome included in the study was 5.32±3.71 years. 72.5% of all patients are girls. Mutation analysis was performed in 30 (58%) patients in terms of diseases causing immune dysregulation, and a mutation was found in 19 (63%) patients. While one of the three patients with Evans syndrome does not have a mutation, two have a cytotoxic T lymphocyte-associated antigen *(CTLA4)* heterozygous (HET) mutation. No mutation was found in one of the four patients with AIHA. *CTLA4 HET* mutation was found in one, *FAS* HET in one, and recombinase activating gene 1 (RAG1) HET mutation in one. Nine of 23 patients diagnosed with ITP do not have a mutation. In 14 patients with ITP, heterozygous mutations were found in the following genes: nod-like receptor pyrin domain-containing 2 (NLRP2), adenosine deaminase acting on RNA *(ADAR),* autoimmune regulator (AIRE), apoptotic protease activating factor 1 *(APAF1),* a cluster of differentiation *(CD36),* deticator of cytokinesis 8 *(DOCK8), DOCK8 + RAG2*, *DOCK8 +AIRE*, *DOCK8 + NLRP1*, glycoprotein 1b-alpha *(GP1BA),* Lipopolysaccharide-Responsive Beige like Anchor protein *(LRBA),* perforin *(PRF1),* syntaxin binding protein *(STXBP2) + NLRP*.

There was no difference in terms of age, gender, consanguineous marriage, frequent infection history, allergy, immunoglobulin levels, CD3, CD19, CD16-56 levels, bleeding severity, admission complaint, auto-antibody positivity and treatments among 14 ITP patients with the mutation and 9 ITP patients without mutation.

Conclusion: Our study showed that pathogenic or possibly pathogenic genetic variants can be detected in a significant proportion of children with chronic ITP, which may improve patient management by applying gene-specific treatments.

Key words: immune thrombocytopenic purpura, autoimmune hemolytic anemia, next generation sequence, Evans, immune dysregulation

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ ..... **İ**
ÖZET ..... **İİ**
ABSTRACT ..... **İV**
İÇİNDEKİLER ..... **Vİ**
SİMGELER VE KISALTMALAR ..... **Vİİİ**
ŞEKİLLER LİSTESİ ..... **Xİ**
TABLOLAR LİSTESİ ..... **Xİİ**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **5**
2.1. İmmün Trombositopenik Purpura 5
2.1.1. Tanım 5
2.1.2. Epidemiyoloji 7
2.1.3. Etiyopatogenez 8
2.1.4. Klinik bulgular 10
2.1.5. Laboratuvar bulguları 11
2.1.6. Tanı 11
2.1.7. Tedavi 13
2.1.7.1. Primer tedavi seçenekleri 14
2.1.7.2. Sekonder tedavi seçenekleri 16
2.2. Otoimmün Hemolitik Anemi 18
2.2.1. Tanım 18
2.2.2. Epidemiyoloji 18
2.2.3. Patofizyoloji 18
2.2.4. Sınıflandırma 19
2.2.4.1. Termal aktiviteye göre otoimmün hemolitik anemiler 19
2.2.5. Klinik ve laboratuvar bulgular 21
2.2.6. Otoimmün hemolitik anemili hastalarda genetik yatkınlık 24
2.2.7. Tedavi 24

2.2.7.1. Sıcak otoimmün hemolitik anemide tedavi 24
2.2.7.2. Soğuk otoimmün hemolitik anemi tedavi 26
2.2.7.3. Proksismal soğuk hemoglobinüri tedavi 27
2.3. Evans Sendrom 27
2.4. İmmündisregülasyon 28
2.4.1. Tanım 28
2.4.2. T hücre bağışıklığı kusuruyla ilişkili otoimmün sitopeniler 30
3. MATERYAL METOT 34
3.1. Araştırmaya Dahil Edilme ve Hariç Tutulma ve Araştırmadan Çıkartılma Kriterleri 34
3.2. Hasta verilerinin Toplanması 34
3.3. Genetik Analiz 36
3.4. Veri Analizi 36
4. BULGULAR 37
5. TARTIŞMA 53
5.1. Demografik Özellikler 53
5.2. Aile Öyküsü 53
5.3. Otoimmün Serolojiler 54
5.4. Geçirilmiş Enfeksiyon 54
5.5. Kanama 55
5.6. Kronikleşme Oranı 56
5.7. Allerji Öyküsü 56
5.8. İmmünglobulin Değerleri 56
5.9. Lenfosit Değerleri 57
5.10. Trombosit Değerleri 57
5.11. Tedavi 57
5.12. Genetik Özellikler 59
6. SONUÇ 63
7. KAYNAKÇA 67
8. EKLER 75

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADAR	**:**	Adenosine deaminase acting on RNA
AEA	**:**	anti-eritrosit oto antikorları
AIRE	**:**	Autoimmune regulator
AİC	**:**	Otoimmun sitopeni
ALC	**:**	Absolute lymphocyte count
ANC	**:**	Absolute neutrophil count
APAF1	**:**	Apoptotic protease activating factor 1
APC	**:**	Antigen presenting cell
APECED	**:**	Otoimmün poliendokrinopati, kandidiyazis ve ektodermal displazi
APS-1	**:**	Otoimmün poliendokrinopati sendromu tip 1
ASH	**:**	American Society of Hematology
CAD	**:**	Soğuk aglütinin hastalığı
CAS	**:**	Soğuk aglutinin sendromu
CBL	**:**	Casitas B-lineage
CD	**:**	Cluster of differentiation
CMV	**:**	Sitomegalovirus
CTLA4	**:**	Sitotoksit T lenfosit ilişkili antijen
CVID	**:**	Common variable immüne deficiency
DAT	**:**	Direkt antiglobulin testi
DGS	**:**	Di George sendromunu
DOCK 8	**:**	Deticator of cytokinesis 8
EBV	**:**	Epstein-Barr Virüs
ES	**:**	Evans Sendrom
FADD	**:**	Fas associated via death domain
FOXP3	**:**	Fork head box proteini P3
GP	**:**	Glikoprotein
GP1BA	**:**	Glycoprotein 1b-alfa
H.pylori	**:**	Helikobakter pylori
HCV	**:**	Hepatit C

HET	**:**	Heterozigot
Hgb	**:**	Hemoglobin
HRQoL	**:**	Healt realet quality of life
IDD	**:**	Immün düzensizlik bozuklukları
IEI	**:**	Inborn error of immünity
Ig	**:**	İmmünglobulin
IPEX	**:**	İmmündisregülasyon, poliendokrinopati, enteropati ve X'e bağlı geçen
IUIS	**:**	Uluslararası İmmünolojik Dernekler Birliği
IVIG	**:**	İntravenöz immün globin
İTP	**:**	İmmun trombositopenik
İWG	**:**	İnternational Working Group
LDH	**:**	Laktat dehidrojenaz
LRBA	**:**	Lipopolysaccharide-responsive beige like anchor protein
MCV	**:**	Mean corpusculer volume
MPV	**:**	Mean platelet volume
NGS	**:**	Next generation sequence
NK	**:**	Doğal öldürücü hücreler
NLRP2	**:**	Nod-like receptor pyrin domain-containing 2
OİHA	**:**	Otoimmun hemolitik anemili
PCH	**:**	Paroksismal soğuk hemoglobinüri
PCR	**:**	Polimeraz zincir reaksiyonu
PETIT	**:**	Pediatric Patient with Thrombocytopenia from Chronic Idiopatic Trombocytopenic Purpura
PIK3CD	**:**	Pphosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit delta
PİY	**:**	Primer immun yetmezlik
Plt	**:**	Platelet
PML	**:**	Progresif multifokal lökoensefalopati
PRF	**:**	Perforin
RAG1	**:**	Rekombinaz aktive edici gen 1
RBC	**:**	Eritrosit

SLE	**:**	Sistemik lupus eritematozus
STAT	**:**	Sinyal Transdüserleri ve Transkripsiyon Aktivatörü
STXBP	**:**	Sintaxin binding protein
TCR	**:**	T hücresi reseptörü
TNFRSF13B	**:**	Tümör nekroz faktörü reseptörü üst ailesi 13B
TPO-RA	**:**	Trombopoetin reseptör agonistler
VUS	**:**	Variant of uncertain significance (önemi bilinmeyen varyantlar)
WES	**:**	Tüm Ekzom Dizileme

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. İmmün trombositopenik hastalarda immünfenotiplendirme sonnuçlarının yüzdelerinin dağılımı 43

Şekil 2. Evans Sendromlu hastalarda immunfenotiplendirme sonuçlarının yüzdelerinin dağılımı 43

Şekil 3. Otoimmun hemolitik anemili hastalarda immünfenotiplendirme sonuçlarının yüzdelerinin dağılımı 44

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Çocukluk çağında trombositopenin patofizyolojik sınıflandırması 5
Tablo 2. İTP Patogenezinde yeni görüşler 10
Tablo 3. Çocuklarda ve yetişkinlerde İTP tanısı için yapılması gereken tetkikler ve öneriler 12
Tablo 4. Otoimmün hemolitik anemi çeşitlerinin özellikleri 21
Tablo 5. Otoimmün hemolitik anemi düşünülen hastalarda yapılması önerilen birinci basamak testler 22
Tablo 6. Otoimmünite ile seyreden immündisregülasyon hastalıkları sınıflandırması 29
Tablo 7. Hastaların yaşları, tanı yaşları ve takip süresi 37
Tablo 8. Tanı gruplarına göre demografik özellikler ve öz/soy geçmiş 38
Tablo 9. Tanı gruplarına göre klinik özellikler 39
Tablo 10. Tanı gruplarına göre immünglobulin düzeylerinin gruplandırılması 40
Tablo 11. Tanı gruplarına göre viral seroloji 40
Tablo 12. Tanı gruplarına göre aşı yanıtları 41
Tablo 13. Tanı gruplarına göre tespit edilen mutasyon tipleri 41
Tablo 14. Tanı gruplarına göre hastaların aldığı tedaviler 44
Tablo 15. İTP hastalarında tanı anındaki laboratuvar değerleri 45
Tablo 16. İTP hastalarında ilk tedaviye başlandıktan sonra farklı zamanlarda bakılan laboratuvar değerleri 46
Tablo 17. İTP hastalarında mutasyon varlığına göre tanı anındaki hemogram değerleri 47
Tablo 18. İTP hastalarında mutasyon varlığına göre 1. hafta hemogram değerleri .. 48
Tablo 19. İTP hastalarında mutasyon varlığına göre 1. Ay hemogram değerleri 48
Tablo 20. İTP hastalarında mutasyon varlığına göre 3. ay hemogram değerleri 48
Tablo 21. İTP hastalarında mutasyon varlığına göre 12. ay hemogram değerleri 49
Tablo 22. İTP hastalarında mutasyon varlığına göre cinsiyet ve akraba evliliği 49
Tablo 23. İTP hastalarında mutasyon varlığına göre klinik özellikler 50
Tablo 24. İTP hastalarında mutasyon varlığına göre immünglobulin düzeylerinin gruplandırılması 50
Tablo 25. İTP hastalarında mutasyon varlığına göre immünfenotiplemeleri 51
Tablo 26. İTP hastalarında mutasyon varlığına göre başvuru şikayeti 52

1. GİRİŞ ve AMAÇ

İmmün trombositopenik purpura (İTP), artmış trombosit yıkımı ile karakterize, edinilmiş bir immün aracılıklı bozukluktur. Çocukluk çağında İTP insidansı yılda 100.000'de 4.2'dir (1). İTP, izole olarak (primer İTP) veya diğer hastalıklarla birlikte (sekonder İTP) ortaya çıkabilir. Sekonder İTP sıklıkla oto-immün hastalıklarla (sistemik lupus eritematozus), viral enfeksiyonlarla (hepatit C [HCV]) veya ilaçlarla ilişkilidir.

İTP patogenezinde trombosit glikoproteinlerine (GPIIb / IIIa ve GPIb / IX gibi) karşı otoreaktif antikorların mevcudiyetinin merkezi bir rol oynadığı düşünülmekle birlikte, patogenez daha karmaşıktır ve trombosit yıkımına ve trombosit ömrünün kısalmasına yol açan humoral veya hücresel başka mekanizmaların varlığı, kemik iliğinde megakaryositlerin de yıkımı veya baskılanması ve trombosit üretiminin de azalması gibi farklı mekanizmaların da rol oynadığı gösterilmiştir (2). Trombositopeni süresine bağlı olarak üç İTP formu vardır:

1. Yeni teşhis edilen İTP (ilk 3 ay)
2. Persistan İTP (3-12 ay)
3. Kronik İTP: Tanıdan itibaren 12 aydan daha uzun süre devam eden immün trombositopeni olarak tanımlanmaktadır. Daha büyük çocuklarda ve immün regülasyonu bozulmuş olan çocuklarda daha sık görülür (3).

Otoimmün hemolitik anemi (OİHA) de, eritrositler üzerindeki antijenlere yönelik antikorların gelişmesi ile karakterize edilen, edinilmiş heterojen bir otoimmün bozukluktur. (4) Yılda 100.000 kişide tahmini 0,2 vaka insidansı ile nadir bir hastalıktır. Oto antikorun tipine ve konsantrasyonuna bağlı olarak, eritrositlerin yıkımı ekstravasküler olarak dalak, karaciğer ve kemik iliğinde fagositoza uğraması ile veya eritrositin intravasküler olarak kompleman aracılı lizizi ile meydana gelebilir (4).

Otoimmün hastalıklarda altta yatan mekanizma karmaşıktır ve hem çevresel hem de poligenik faktörleri içerir (5). Yüz elliden fazla genin varyantlarının otoimmüniteyi artırdığı bulunmuştur. Primer immün yetmezliği olan veya immundisregülasyona yol açan durumu olan hastalarda İTP ve otoimmün hemolitik

anemi gibi otoimmün hastalıkların normal topluma göre daha sık gözlendiği bilinmektedir (6).

Primer bağışıklık yetersizliği (PİY) olan çocuklarda otoimmün hastalıklar yaşa uygun normal popülasyona göre 10 ila 80 kat daha sık görülür. PİY olan hastalarda İTP' nin de sık gözlendiği bilinmektedir (2, 3).

Common variable immüne deficiency (CVID) (yaygın değişken immün yetmezlik), hipogamaglobulinemi ve tekrarlayan enfeksiyonlara, otoimmünite ve malignitelere karşı artan duyarlılık ile karakterize heterojen bir hastalık grubudur ve CVID'li hastaların otoimmün bozukluk ve kanser insidansında artış olduğu dikkat çekicidir (7).

CVID'li hastaların yaklaşık %20-25'inde İTP ve OİHA görülür ve bu hastalıklar CVID'lı hastalarda en sık görülen otoimmün bozukluklardandır. Genel pediatrik popülasyona göre en az 120 kat daha fazla risk vardır (6). CVID'li 326 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, 35 (% 11) hastanın İTP ve / veya OİHA öyküsü olduğu gösterilmiş ve İTP' nin CVID tanısından önce gelebildiği görülmüştür (5). İran'da 1980-2007 yılları arasında tanı ve tedavi alan CVID hastalarında yapılan bir araştırmada 85 CVID hastasının yedisinde İTP ve / veya OİHA (% 8) tespit edilmiş, bu hastaların dördünde bir veya daha fazla İTP kliniği, bir hastada OİHA ve iki hastada Evans sendrom olduğu bildirilmiştir.

OİHA ve İTP birlikteliği olarak tanımlanan ve idiyopatik otoimmün bir hastalık olarak kabul edilen ES ile ilgili yapılan çalışmalar da çocukluk çağında ES ve PİY' li hastalarda genel popülasyona göre 120 kat daha fazla otoimmün sitopeni riski bulunduğunu bildirmiştir (7). 2002-2018 yılları arasında Bologna Pediatrik Onkoloji-Hematoloji Ünitesine başvuran 12 ES'li hastanın verileri toplanarak yapılan retrospektif başka bir çalışmada beşi öncelikle İTP ve ardından OİHA, diğer iki çocuk OİHA veya otoimmün sitopeni (AIN)'den sonra İTP geliştirmiş olduğu görülmüştür (8).

LRBA eksikliği de primer immün yetmezlik ve immündisregülasyon sendromlarının sebeplerinden biridir (9). *CTLA4* veya *LRBA* eksiklikleri PİY ve sıklıkla ES ile ilişkilidir. *CTLA-4* bağışıklık yanıtının bastırılmasında önemli bir proteindir ve *CTLA-4* hücre içi vezikül trafiği *LRBA* tarafından düzenlenir. *LRBA*' nın

eksikliği klinik olarak otoimmün infiltrasyon ve enteropatiyi ve diyabet, eroziv poliartrit gibi otoimmün özellikler içerir (6).

OBS'CEREVANCE Fransız ulusal gözlem kohortunda kayıtları tutulan pediatrik ES'li toplam 203 çocuktan 80'inde altta yatan immün yetmezliklere yönelik testler yapılmış ve bu hastaların 53'ünde (% 65) PİY'lerde rol oynadığı bilinen *CTLA4,* Sinyal Transdüserleri ve Transkripsiyon Aktivatörü 3 *(STAT3),* phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit delta *(PIK3CD),* Casitas B-lineage *(CBL), LRBA* mutasyonu, büyük homozigot *LRBA* delesyonu ve *RAG1* mutasyonlarından birinin saptandığı bildirilmiştir (5).

Alain Fisher ve arkadaşları (10), PİY'li 2.183 hasta arasında, %26.2'sinin önemli otoimmüniteden muzdarip olduğunu, sitopeninin en sık görülen otoimmün tezahürü olduğunu bildirmiştir. Ayrıca Hadjadj ve arkadaşları (10), ES'li 80 hastanın 52'sinde (%65) genetik araştırmaların genetik bir kusur ortaya çıkardığını göstermiştir (10).

Bununla birlikte, primer immün yetmezlikler gibi immündisregülasyon olduğu düşünülen hastalıklar ile kronik immün trombositopeni (kİTP) ve OİHA arasındaki potansiyel ilişki halen belirsizdir.

İTP ve OİHA tedavisinde en sık olarak steroid (prednizolon, metilprednizolon, deksametazon) tedavisi veya intravenöz immün globin (IVIG) tedavisi uygulanmaktadır (3, 11). Hastaların %70-80 kadarında ilk üç ay içinde bu tedavilere cevap alınmakta, ancak vakaların %20-30 kadarında hastalık kronikleşmekte ve trombositopeni veya hemolitik anemi bir yıldan sonra da devam etmektedir. Bu hastaların bir kısmı steroid veya IVIG tedavisine cevapsız iken, bazıları steroide bağımlıdır ve steroid tedavisinin çeşitli komplikasyonları ile karşılaşmaktadırlar. Steroid veya IVIG tedavisine cevapsız veya tedaviye bağımlı hastalarda Anti-D tedavisi, siklosporin A, sirolimus, mikofenolat mofetil (MMF) gibi immünsuppressif tedaviler; vincristin, siklofosfamid gibi kemoterapotik ajanlar; anti CD20 (Rituksimab) gibi monoklonal antikorlar ve son yıllarda tedaviye giren trombopoetin analogları (eltrombopag, romiplastim) kullanılmakta, az sayıda hastada da splenektomi gerekebilmektedir (3, 11).

Primer tedaviye dirençli ya da bağımlı olan hastaların çoğunda otoimmüniteye yatkınlık oluşturan altta yatan immün yetmezlik ve immündisregülayon durumlarının bulunduğu düşünülmektedir. Son yıllarda geliştirilen NGS yöntemi otoimmüniteye yatkınlık oluşturan immün yetmezlik ve immündisregülayon durumların saptanmasında önemli avantajlar sağlamıştır (12). Primer tedaviye dirençli ya da bağımlı olan bu hastalarda otoimmüniteye yatkınlık oluşturan immün yetmezlik ve immündisregülasyon durumlarının varlığının bilinmesi tedavi seçiminde önemli avantaj sağlayacaktır. Bu çalışmada hastanemiz çocuk hematoloji polikliniğinde takibi ve tedavisi yapılan, primer tedavilere dirençli ya da bağımlı kronik İTP, OİHA ve ES'li hastalarda immün yetmezlik ve immündisregülasyon durumlarının görülme sıklığını göstermek, ayrıca immün yetmezlik ve immündisregülasyon durumlarına göre hangi tedavilerden nasıl faydalandıklarının ortaya çıkarılması amaçlanmıştır. Bu sonuçların benzer bozukluğa sahip hastaların takipleri ve tedavi seçeneklerinde yol gösterici olacağı düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İmmün Trombositopenik Purpura

2.1.1. Tanım

Trombositler (plateletler) primer hemostazın önemli bir bileşenidir. Trombosit sayısı veya işlevindeki kusurlar kanama veya morarma sorununu ortaya çıkarmaktadır. Trombosit bozukluklarına bağlı kanamalar genellikle cilt ve mukoza kanamaları (peteşi, purpura, ekimoz, burun kanaması, hematüri, gastrointestinal kanama) ve nadir de olsa intrakraniyal kanama şeklinde ortaya çıkar.

Plateletler megakaryositler tarafından üretilen, çekirdeksiz hücre fragmanlarıdır. Trombosit sayısı her yaşta 150-400x10^9/L arasında değişmektedir. Ortalama yaşam süreleri 10-14 gün arasında değişen trombositlerin 1/3'ü dalakta bulunmakta ve 2/3'ü kan akımında dağılmaktadır (13).

Trombosit sayısının 150x10^9/L'den düşük olması durumuna trombositopeni denir. Trombositopeni; trombositlerin yetersiz yapımına, aşırı yıkımına ya da anormal dağılımına (dalakta göllenme) bağlı olabilir. Çocukluk çağında görülen trombositopenilerin patofizyolojik sınıflandırılması Tablo 1'de gösterilmiştir (13). Çocuklarda trombositopenin ayırıcı tanısı seçilecek tedaviyi etkileyeceğinden önemlidir (14).

Tablo 1. Çocukluk çağında trombositopenin patofizyolojik sınıflandırması (3)

I- Trombosit yıkımında artma (Kemik iliğinde megakaryositler sayıca normal veya artmış)
A. İmmün trombositopeniler
a- İdiopatik İmmün trombositopenik purpura **b**- Sekonder Enfeksiyonla birliktelik (viral- HIV, CMV, EBV, varisella, kızamık, kızamıkçık, kabakulak, boğmaca, hepatit, parvovirus B19; bakteriyel- tüberküloz, tifo) İlaçla birliktelik Posttransfüzyon purpura Otoimmün hemolitik anemi (ESu) Sistemik lupus eritematosus Hipertiroidism Lenfoproliferatif hastalıklar

Tablo 1 (Devam). Çocukluk çağında trombositopenin patofizyolojik sınıflandırması

B. Nonimmün trombositopeniler
a- Artmış tüketime bağlı Mikroanjiopatik hemolitik anemi: Hemolitik üremik sendrom, trombotik trombositopenik purpura, hematopoetik kök hücre nakli sonrası mikroanjiopati Yaygın damar içi pıhtılaşması Viruse bağlı hemofagositik sendrom Kasabach-Merritt sendromu (dev hemanjiom) Siyanotik kalp hastalıkları **b**- Trombosit yıkımına bağlı İlaçlar (ristosetin, protamin sülfat, bleomisin) Enfeksiyonlar Kardiyak (yapay kalp kapakları, intrakardiyak defektlerin onarımı, sol ventrikül çıkış yolunda darlık) Malign hipertansiyon
II- Trombosit yapımında azalma (Yetersiz trombosit yapımına bağlı trombositopeniler) (Kemik iliğinde megakaryositler sayıca azalmış veya yok)
A- Megakaryosit yapımının baskılanması veya hipoplazisi
1. İlaçlar (klorotiazidler, östrojenik hormonlar, etanol, tolbutamid) 2. Yapısal Trombositopeni absent radii – TAR sendromu Konjenital amegakaryositik trombositopeni Radio-ulnar sinostozis ile birliktelik gösteren amegakaryositik trombositopeni Korpus callosum agenizisi sendromu ve trombositopeni birlikteliği Paris-Trosseau sendromu Rubella sendromu Trizomi 13, 18 3. Aneffektif trombopoesis Megaloblastik anemi (folik asit ve vitamin B12 eksikliği) Ciddi demir eksikliği anemisi Ailesel trombositopeni Paroksismal nokturnal hemoglobinüri 4. Kontrol mekanizması bozukluğu Trombopoetin eksikliği, tidal trombosit disgenezisi, siklik trombositopeni 5. Metabolik hastalıklar Metil malonik asidemi, Ketotik glisinemi, Holokarboksilaz sentetaz eksikliği, isovalerik asidemi, Hipotiroidik anne bebeği, 6. Kalıtsal trombosit hastalıkları Bernard-Soulier sendromu May Hegglin anomalisi ve diğer MYH-9 gen hastalıkları Wiskott-Aldrich sendromu Sadece sekse bağlı geçiş gösteren trombositopeni Mediterranean trombositopenisi 7. Edinsel trombosit hastalıkları İdiopatik İlaçla tetiklenen (doza bağlı olarak: antineoplastik ilaçlar, benzen, organik ve inorganik arsenik, mesantoin, tridion, antitiroid ilaçlar, antidiabetikler, antihistaminikler, fenilbutazon, insektisitler, altın türevleri; idiosenkrazik olarak: kloramfenikol) Radyasyon, Viral enfeksiyonlar (hepatit, HIV, EBV)
B- Kemik iliği infiltrasyonu 1- Benign: Osteopetrosis, depo hastalıkları 2- Malign: De novo – lösemi, myelofibrosis, Langerhans cell histiositosis, histiyositik medüller retikülosis) Sekonder – lenfoma, nöroblastoma, diüer solid tümör metaztazları
III- Trombosit dağılımında bozukluk A. Hipersplenizm (portal hipertansiyon, Gaucher sendromu, siyanotik konjenital kalp hastalıkları, neoplasm, enfeksiyon) hipotermi, ağır yanıklar

İdiyopatik trombositopenik purpura olarak da bilinen immün trombositopenik purpura (İTP), trombosit sayısında geçici veya kalıcı azalma ve trombositopeninin derecesine bağlı olarak artan kanama riski ile karakterize, yetişkinlerde ve çocuklarda immün aracılı edinilmiş bir hastalıktır. İmmün trombositopeni için, İTP Uluslararası Çalışma Grubu yeni tanımlamalar yapmıştır. Daha önce idiyopatik trombosit purpura veya immün trombositopenik purpura olarak tanımlanan hastalığın patofizyolojik mekanizması göze alınarak 'idiyopatik' kelimesi (daha çok immün mekanizmaların rolü olduğundan) ve çoğu hastada minimal ya da hiçbir kanama bulgusu olmadığından da 'purpura' kelimesi tanımdan çıkarılmıştır. İTP' nin iki alt grubu da belirlenmiştir. Hastalığı başlatan ya da altta yatan belirgin bir neden yokluğu 'primer İTP'yi, primer İTP dışında kalan tüm İTP'ler de 'sekonder İTP'yi oluşturmaktadır. Sekonder İTP terimi kullanılırken de eşlik eden hastalığın parantez içinde yazılması önerilmiştir (14).

Primer immün trombositopeni trombosit sayısının periferik kanda $100x10^9$ / L'den az olması ve trombositopeninin herhangi bir belirgin başlatıcı ve/veya altta yatan nedeninin olmaması olarak tanımlanan izole trombositopeni ile karakterize edinilmiş immün aracılı bir hastalıktır (15). Trombositopenin süresine göre üç formu bulunmaktadır (16):

1. Yeni tanı İTP: Tanıdan sonraki ilk üç ay.
2. Persistan İTP (3-12 ay): Spontan remisyon gözlenmeyen ya da tedavi kesiminden sonra remisyona giremeyen hastalardır.
3. Kronik İTP: Trombosit sayısı tanıdan sonra 12 aydan fazla sürede $100x10^9$ / L'nin altında devam etmesidir.

Şiddetli İTP: Başvuru sırasında tedaviyi zorunlu kılacak persiste eden kanama bulgularının varlığı veya ek trombosit arttırıcı ajanların tedaviye eklenmesi veya doz arttırma ihtiyacının olması (14).

2.1.2. Epidemiyoloji

İTP çocukluk çağı kanama bozuklukları arasında en yaygın edinsel hastalıklardan biridir (13). İTP çocuklarda her yaş grubunda trombositopenin en yaygın sebebidir ancak 2-6 yaş arasında en yüksek oranda görülür (17). İTP yıllık insidansı 4,2/100000' dir (18). İnfantlarda ve daha az sıklıkla genç çocuklarda erkeklerde daha sık görülür.

Sebebi bilinmemektedir. Okul çağı ve adolesanlarda ise cinsiyet farkı yoktur. Yetişkinlerde kadınlarda daha sık bildirilmişken 65 yaş üstünde erkelerde daha sık bildirilmiştir (16). Pediatrik popülasyonda İTP yetişkinden oldukça farklıdır. Çoğu yetişkin kronik İTP tanısı alırken çoğu çocukta tedavi alarak ya da tedavi almadan trombositopeni haftalar veya aylar içinde düzelir. Akut İTP'li çocukların %20-30 kronik İTP tanısı alır (17).

2.1.3. Etiyopatogenez

İTP kişinin kendi trombositlerinin veya megakaryositlerinin immün sistemle yıkımı ile karakterize hematolojik bir otoimmün hastalıktır. Çoğu otoimmün hastalıkta genetik yatkınlık, immündisregüslasyon ve çevresel faktörler bu otoimmüniteyi tetiklemektedir. Her ne kadar immün toleransın bozulması ile ilişkili olduğu bilinse de ikincil enfeksiyonların tetikleyici faktör olduğu da düşünülmektedir. İTP'li hastaların yaklaşık 2/3'ünde geçirilmiş enfeksiyon (çoğunlukla viral, üst solunum yolu enfeksiyonu şeklinde) veya canlı aşı yapılma öyküsü vardır (19, 20). Aşı ile İTP arasındaki ilişki özellikle MMR (kızamık-kızamıkçık-kabakulak) aşısı için saptanmıştır ve her 100 000 MMR aşı dozunda 1-3 çocukta İTP gelişebileceği bilinmektedir (16). Yabancı antijenler ve otolog antijenler arasındaki moleküler taklit ve epitop yayılımı otoimmün cevabı başlatır. Tetikleyici enfeksiyöz ajanların uzaklaştırılması sıklıkla İTP'yi iyileştirse de bazı bağışıklık tepkilerinin neden devam ettiği hala belirsizdir (20).

İlk kez William Harrington (21) 1951'de trombositopenik purpuralı hastalardan elde ettiği plazmayı sağlıklı bireylere transfüze ederek geçici trombositopeni geliştiğini göstermişlerdir. Shulman ve ark. (22) ise serolojik yöntemlerle tanımlanan bu faktörün IgG olduğunu göstermişlerdir. 1982'de Leeuwen ve ark. (23) kronik İTP'li hastalardan elde edilen antikorların, trombositlerinde glikoprotein (Gp) IIbIIIa bulunmayan trombositopenili hastalara verildiğinde bu hastaların trombositlerine bağlanmadığını göstermişlerdir. Böylece ilk kez İTP'ye karşı oluşan antikorların trombosit yüzeyindeki GpIIbIIIa ya karşı oluştuğu saptanmıştır. Daha sonraki çalışmalarda İTP hastaların plazmasında ve trombositleri üzerindeki GpIIBIIIa, GpIbIX, GpIaIIa, GpV, GpIV ve diğer spesifik antikorlara karşı

IgG, IgA, IgM tipinde otoantikorlar tanımlanmıştır (17, 24). Antikor kaplı trombositler retiküloendotelyal sistemin fagositleri tarafından Fc-gama reseptör aracılığıyla ortadan kaldırılmaktadır. Ancak İTP'li çocukların yaklaşık %60'nda antitrombosit antikorlar saptanabilir antikor saptanamayan hastalarda etyolojinin immün aracılı olduğu varsayılmaktadır (16). Antikor oluşumu İTP'de gelişiminde önemli bir yere sahip olmasına rağmen diğer trombosit yıkım mekanizmalarının İTP gelişimine sebep olduğu düşünülmektedir. Bu antikorlar ayrıca megakaryositlerin yüzeyindeki trombosit glikoproteinlerine karşı da yönlendirilerek apoptoz benzeri programlanmış hücre ölümünü indükler ve trombosit üretimini azaltır (25).

Son yapılan çalışmalar İTP'de hücresel immünitenin de önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Hücresel immünitenin İTP patogenezindeki rolü tablo 2'de gösterilmiştir. İTP'li hastalarda T hücre anormallikleri gösterilmekte ve CD4+, T helper (Th) hücrelerinin aktivasyonu trombosit oto antikorların gelişiminde tetikleyici faktör olarak önemli bir yere sahip olduğu görülmektedir. Sitokin profili, özellikle T hücrelerinin diferansiyasyonunda olmak üzere immün regülasyonda oldukça önemlidir. Akut İTP'li hastalarda interlökin-4 (IL-4) ve IL-6 düzeylerinde düşüklük, proinflamatuvar yanıtı baskılayan Th2 yanıtını gösterir. Kronik İTP'li yetişkin ve çocukların periferik kanından alınan T hücre klonları in vitro şartlarda trombositlere inkübe edildiğinde IL-2 seviyelerinin artığı gösterilmiştir. İnflamatuar sitokinler, IL-2, IL-10, interferon gama seviyeleri kronik İTP'li yetişkin ve çocuklarda artmıştır, bu sitokinlerdeki artış ise Th1 aktivasyonun baskın olduğunu göstermektedir (26). Bu durum akut ve kronik İTP'nin patogenezinin farklı olduğunu göstermektedir. Akut İTP' de enfeksiyöz ajana karşı yönlendirilmiş immün yanıt, kronik İTP'de spesifik antikor üretiminin T hücre aktivasyonu ve sitokin artması ile uyarılan bir immün yanıt söz konusudur.

İTP'de hangi faktörlerin hastalarda akut veya kronik İTP gelişmesinde rol oynayacağı veya tedaviye vereceği yanıt göstergesi olabilecek çalışmalar yeni araştırma konularını oluşturmaktadır.

T hücreleri T helper (Th) hücreleri tarafından oto antikorların oluşmasında ve aynı zamanda sitotoksik T hücreleri aracılığıyla trombosit yıkımında önemli bir role sahiptir. İTP hastalarında Th1 hücrelerine yönelik sitokin salınımında dengesizlik

yaygın olarak görülmektedir (İL-2, interferon gama). Ek olarak CD8+ T hücrelerinin trombositleri otolog olarak parçaladığı gösterilmiştir. T ve B düzenleyici hücrelerindeki dengesizlik nedeniyle meydana gelen immündisregülasyon İTP patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Bazı spesifik immün hücreler otoimmün hastalıkları tetiklemektedir: Th17, Th22, Th foliküler hücreler (16).

Artan trombosit yıkımı İTP patogenezinin önemli bir parçasıdır ancak trombosit üretiminin azalması da özellikle yetişkinlerde önemli bir yere sahiptir. Trombosit ve megakaryositlerde programlanmış hücre ölümünün fonksiyonel yolakları vardır. Bu yolaklar trombosit ve megakaryositlerin yaşam süresini düzenler. Antikorlar megakaryosit olgunlaşmasını engelleyebilir, apopitozu uyarabilir, platelet salınımını bozabilir ya da kemik iliğinde megakaryosit yıkımına neden olabilir (26).

Tablo 2. İTP Patogenezinde yeni görüşler (25)

İmmün kompartman	**İTP'deki rolü**
B hücre	Antitrombosit antikor üretimi Enfeksiyona yanıt olarak üretilen çapraz reaktif antikorların üretimi İnhibitör Fc reseptörlerinin bozulmuş ekspresyonu
T hücre	Değiştirilmiş Apopitoz Düzenleyici T (Treg) hücrelerinin disregülasyonu Artmış Th1/Th2 yanıtı Trombositlere karşı sitotoksik T hücrelerinin varlığı

Sonuç olarak İTP farklı patofizyolojik mekanizmalar sonucunda gelişir. Bu da hastaların neden farklı bir prognoza ve tedavi cevabına sahip olduğunu açıklayabilir. Farklı hastalık mekanizmaları farklı formda İTP gelişimine yol açacaktır. Bu nedenle İTP tek bir etyolojiye sahip bir hastalık olmayıp farklı etyolojilerle birlikte olan bir sendrom olarak tanımlanabilir.

2.1.4. Klinik bulgular

İTP'li çocuklar ani başlangıçlı mukoz kanama ve izole trombositopeni ile akut olarak başvururlar. Purpura, peteşi, burun kanaması, hematüri, menoraji tipik kanama bulguları arasındadır. Morarma gibi cilt bulguları yaygın olabilir ancak derin trombositopeniye rağmen çok az kanama bulgusu vardır. Fizik muayene genelde

normaldir. Ateş, halsizlik, ağrı, lenfadenopati, splenomegali atipik bulgulardır ve daha fazla araştırmayı gerektirir (26).

2.1.5. Laboratuvar bulguları

Tam kan sayımında büyük trombosit hacmi ile birlikte trombositopeni vardır ancak diğer seriler normaldir. İTP'li çocukların % 80 başvuru sırasında $20x10^9$ /L 'nin altında trombositopeniye sahiptir. Ancak hayatı tehdit edici ağır kanama genelde görülmez. Kanamaya bağlı hafif anemi olabilir ancak diğer seriler normaldir. Aksi olduğunda ileri araştırma gerektirir (16). Rutinde kemik iliği değerlendirmesi tanı için gerekli değildir ancak atipik olgularda gerekebilir. İntercontinental Childhood ITP Study Group Registry (ICIS) kayıtlarına göre İTP'li çocukların tanıdan sonraki 2 yıl boyunca ağır kanama bulgular yaygın değildir ve tanı sırasında %2.9'unda şiddetli kanama bulgusu görülmüş olup bunların bir tanesinde ölümcül olmayan intrakraniyal kanama bulgusu görülmüştür. Çocuklarda intrakraniyal kanama insidansı %0.15'tir. Kanama derecesi trombositopenin derecesine göre değişmekte olup şiddetli kanaması olanların %75'inde trombosit sayısı $10x10^9$ /L nin altında görülmüştür (16, 26).

Antitrombosit antikor testini yapmak diagnostik değildir ve prognoz için bir gösterge değildir. Antijenik özgüllük veya antitrombosit antikorun serum düzeyi trombositopenin şiddeti veya hastalığın prognozu ile korale değildir. Negatif bulunmasının tanıdan uzaklaştırmadığı belirtilmiştir (27).

2.1.6. Tanı

Primer İTP bir dışlama tanısıdır. İTP tanısı temel olarak hasta öyküsü, fizik muayene, kan sayımı, periferik yaymanın değerlendirmesi ile izole trombositopeni nedenlerinin dışlanmasına dayanır. (Kalıtsal trombositopeni, psödo trombositopeni gibi nedenler dışlamak). Tedavi uygulanırsa tanıya yardımcı olması açısından trombosit sayısı yakında izlenmelidir. Mevcut kayıtlara göre izole trombositopeni varsa fizik muayenede ve periferik yayma incelemesinde anormal özellik yoksa kemik iliği incelemesi önerilmemektedir. İmmünglobulin (Ig) seviyeleri immün yetmezlik durumlarını dışlamak ve IVIG tedavisi öncesi bakılmalıdır. Tanı sırasında karaciğer, dalak veya anormal lenf nodu büyüklüğü bulunan hastalarda, kan sayımında başka

özellikler görüldüğünde, remisyon sonrası nüks edenlerde, başlangıç tedavisine yanıt vermeyenlerde, splenektomi düşünüldüğünde kemik iliği incelemesi uygun olabilir (16, 28). Kemik iliği incelemesinde artmış veya normal megakaryositlerin görülmesi tanıya yardımcı olabilir.

Trombositopenin ayrıcı tanıya giren durumların çokluğu nedeniyle İTP tanısı koymak zor olabilir. Anamnez, fizik muayene, kan sayımı, periferik yayma incelemesi başka trombositopenileri düşündürmediğinde İTP tanısı konur. Hastanın kan sayımı trombositopeni dışında normaldir. Tanıyı güvenilir şekilde koymak için altın standart bir yol mevcut değildir. Tablo 3'te İTP'li hastalarda yapılması gereken tetkikler listelenmiştir.

Tanı sırasında kanama dışında fizik muayene bulguları normal olmalıdır. Yapısal semptomlar (ör. ateş veya kilo kaybı, hepatomegali, splenomegali veya lenfadenopati) altta yatan bir bozukluğu (HIV, kronik karaciğer hastalığı, sistemik lupus eritematozus [SLE], lizozomal depo hastalığı veya lenfoproliferatif bir hastalık) gösterebilir. Bunlar dışlanmalıdır (28).

Tablo 3. Çocuklarda ve yetişkinlerde İTP tanısı için yapılması gereken tetkikler ve öneriler (28)

Tüm hastalarda temel değerlendirme	**Potansiyel fayda sağlayacak testler**	**Faydası kanıtlanmamış testler**
Hasta geçmişi	Glikoproteine özgü antikor (zor durumlarda kullanılabilir, duyarlılığı zayıftır)	TPO seviyesi
Aile öyküsü	Anti fosfolipid sendromunun klinik özellikleri varsa anti fosfolipit antikorları (anti kardiyolipin- lupus antikoagülanı)	Retiküle trombositler/ olgunlaşmamış trombosit fraksiyonu
Fiziksel inceleme	Anti tiroid antikorları ve tiroid fonksiyonu	Kanama süresi
Tam kan sayımı ve retikülosit sayısı	Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda gebelik testi	Serum tamamlayıcısı
Periferik yayma	Anti nükleer antikorlar	
Ig seviyesi ölçümü	EBV, CMV ve parvovirus için viral PCR	
Kan grubu	Kemik iliği muayenesi (seçilmiş hastalarda)	
HIV	Direkt anti globulin testi	
HCV	Helicobacter pilori	
HBV		

2.1.7. Tedavi

Yeni tanı konmuş İTP tedavisinde amaç, normal trombosit sayısına ulaşmaktan çok, yeterli hemostazı sağlayacak trombosit düzeyini elde etmektir. Tedavi verilmeden de hastaların %80 kadarı 6. aydan sonra düzelmiş olabilmektedir (15).

Çocukluk çağı İTP tedavisinde halen fikir birliğine varılamamıştır. Amerikan Hematoloji Derneği Tedavi Rehberi'nde trombosit sayısı $20x10^9$ /L'nin altında ve belirgin mukoza kanaması olan veya minör purpura olsa da trombosit sayısı $10x10^9$ /L 'nin altında olan tüm hastalara tedavi endikasyonu vardır (29). İngiliz Rehberi'ne bakıldığında kanama ciddiyetine göre bir sınıflandırma sistemi yapmışlardır. Trombosit sayısına bakılmaksızın minimal, hafif ve orta derecede semptomu olup, mukozal kanaması olmayanlara tedavi önerilmemekte, ancak aileden yazılı onam alınmakta ve aile ayrıntılı bilgilendirilmektedir. Tedavide en önemli amaç, hastayı ciddi kanamalardan, özellikle de intrakraniyal kanamadan korumaktır. Bazı merkezler ise intrakraniyal kanama korkusu nedeniyle trombosit sayısı 20 $x10^9$ /L'nin altında olan tüm vakalara yine de tedavi vermektedir.

Halihazırda mevcut tedavilerin gerçek ve potansiyel toksisitesi nedeniyle, daha hafif derecelerde trombositopenisi olan asemptomatik hastaların gereksiz tedavisinden kaçınmak kritik bir kavramdır. Mevcut kılavuzlar tedaviye kanama semptomlarının varlığında başlanması gerektiğini önermektedir. Trombosit sayısı eşiğine dayalı tedavi kararları tartışmalıdır. ICIS grubu, "isteğe bağlı tedavi" dışında, kanaması olmayan çocukların trombosit sayılarına bakılmaksızın tedaviye ihtiyaç duymayabileceğini önermiştir (14).

İTP'li hastaların tedavisinde, hastalığın ciddiyeti ve hastanın yaşı dikkate alınmalıdır, çünkü kanama riski ve hemorajik ölüm oranı yaşla birlikte artar ve yeni yürümeye başlayan çocuklarda en düşüktür. Çoğu ölümcül kanamanın trombosit sayısı $30x10^9$ /L' den düşük olan İTP'li erişkinlerde meydana geldiği bildirilmiştir (14).

Buna rağmen, hangi yaş grubundaki çocukların, hangi trombosit sayısında erişkinlerdeki gibi tedavi gerektirdiği konusu tartışmalıdır. Normal şartlar altında çocukların % 75-80'inin 6 ay içinde remisyona girmesi beklenir. Ancak tanı yaşı 3 ay-12 ay arasında olan İTP hastalarının %23, tanı yaşı 12 ay-10 yaş arasında olanların

%28 ve >10 yaşından büyük olanların %47 oranında kronikleşme olabildiği bildirilmiştir (29).

Akut İTP' de tedavi seçenekleri kortikosteroidler, IVIG veya anti-D IgG ve kanamanın durdurulamadığı veya acil cerrahi girişim durumunda trombosit süspansiyonu transfüzyonudur. Son yıllarda interferon, monoklonal antikorlar ve helikobakter (H.pylori) tedavisi de denenmektedir (29).

Yetişkin ve pediatrik hematoloji uzmanlarından oluşan İnternational Working Group (İWG) tedavi yanıtını değerlendirmek için gruplandırma yapmıştır (14, 29).

1. Tam yanıt: Tedavi sonrası trombosit sayısı >100x10 ^{9} /L ve klinik olarak anlamlı kanama yoktur.
2. Kısmi Yanıt: Tedavi sonrası trombosit sayısı > 30-100x10^{9} /L ve trombosit sayısı temel trombosit sayısının iki katına çıkmıştır. Klinik olarak anlamlı kanama yoktur.
3. Yanıtsız: Tedavi sonrası trombosit sayısı <30x 10^{9} / L veya trombosit sayısı bazal trombosit sayısının iki katının altındadır. Klinik olarak anlamlı kanama vardır.
4. Yanıt süresi: Tam yanıt alınana kadar ya da cevap kaybolana kadar geçen süredir.

2.1.7.1. Primer tedavi seçenekleri

a. Steroid Tedavisi: Antikorla kaplı trombositlerin dalakta fagositozunu inhibe eder, kapiller direnci düzeltir ve trombositlere karşı antikor üretimini baskılar. Çeşitli doz ve sürelerde kullanılabilen prednizolon en sık verilme şekli 2 mg/kg/gün (maksimum 60-80 mg/gün) bölünmüş dozlarda (maksimum 14 gün, dozu tedricen azaltma dönemi dahil toplam tedavi süresi 21-28 günü geçmeyecek şekilde) ya da 4 mg/kg/gün 4 gün uygulanmasıdır (15, 30). Hastaların yaklaşık %75'inde cevap alınır (29, 31). Trombosit cevabı için geçen süre 2-7 gündür. Ağır vakalarda intravenöz metilprednizolon 30 mg/kg/gün (500 mg/m^{2}/gün; maksimum 1 gr/gün) 3 gün kullanılabilir. Yüksek dozda (30 mg/kg/gün, 3gün; 20 mg/kg/gün 4gün) ağız yolundan kullanımı ülkemizde sıklıkla tercih edilen tedavi şeklidir. Hastaların %60-100'ünde 2-7 gün içinde cevap alınır (15, 29, 31). Ayrıca tartı artışı, kuşingoid yüz görünümü,

gastrit, sıvı retansiyonu, akne, hiperglisemi, hipertansiyon, huy değişikliği, psödotümör cerebri, katarakt, büyüme geriliği ve avasküler nekroz gelişimine neden olabilir. Aktif enfeksiyona ya da gastrointestinal kanamaya çok dikkat edilmelidir. (29, 30)

b. İntravenöz İmmünglobulin (IVIG): IVIG retiküloendotelyal sistemde fagositik aktiviteyi Fc reseptörlerini bloke ederek azaltır. Doz 2g/kg'ın 2 veya 5 güne bölünerek verilmesi şeklindedir. Son yıllarda tek doz 0.8 mg/kg ile aynı yanıtın alındığı ispatlanmıştır (15, 16, 25). IVIG trombositleri hızla yükseltmekte ve yanıt 2-4 hafta süreli olmaktadır. IVIG ile komplikasyon nadirdir. Allerji, ateş, titreme olabileceği gibi, soğuk algınlığı gibi baş ağrısı, kusma, fotofobi ile aseptik menenjit tablosu yapabilir. IVIG preparatlarının çoğunda düşük dozda IgA da mevcuttur ve IgA eksik kişilerde bu IgA' ya yönelik antikorlar bulunur ve anafilaksi gelişir. Günümüzde gelişmiş viral inaktivasyon yöntemleri uygulanmasına rağmen, plazma kaynaklı ürün olduğundan, çok düşük de olsa viral transmisyon riski taşımakla birlikte, günümüz teknolojisinde hepatit B, C, HIV bulaş riski hiç yoktur (28, 29, 32).

c. İzle Bekle Yaklaşımı: Çocukların yaklaşık 2/3'ü 6 ay içinde spontan iyileşir (28, 29).Tanı anında hiç kanaması olmayan veya hafif kanama bulgusu (sadece az sayıda peteşi, ekimoz şeklinde cilt kanaması) olan çocuk ve adolesanlar trombosit sayısında bağımsız olarak 24 saat irtibat içinde olunarak ve önerilerde bulunarak tedavi olmaksızın takip edilebilir (15). Aktif çocuklarda bu yaklaşım hem doktor hem hasta için risk almak anlamına gelecektir. Hasta bilgilendirmesi iyi yapılmalı, ailenin tedavisiz izlemi kabul ettiğine dair yazılı onam alınmalıdır.

d. IV Anti-D (Anti Rheus İmmünglobulin, WinRhoQ): Eritrosit Rh antijenlerine karşı yüksek miktarda antikor içeren, plazma kaynaklı gama immünglobulindir. Rh pozitif kişilerde kullanımı geçici hemolitik anemiye neden olur. Anti-D sadece Rh pozitif, direkt antiglobulin testi (DAT) negatif olan ve splenektomi geçirmemiş hastalarda önerilir (29). IVIG ile benzer etki mekanizması vardır, retiküloendotelyal hücrelerde fc reseptörlerini otolog eritrositlerde bloke eder dolayısıyla eritrositler de yıkıma uğramaktadır. Tedavide 50-75 mikrogram/kg/tek doz uygulanır. Tedavi yanıtı hastaların %50-75'inde alınır. İTP'li çocuklarda yapılan

çalışmalarda gözlenen en yaygın advers ilaç reaksiyonları baş ağrısı, ateş, titreme ve enfeksiyondur (28-30).

2.1.7.2. Sekonder tedavi seçenekleri

a. Splenektomi: Splenektomi ameliyat sonrası enfeksiyon riski, anesteziye bağlı riskler ve spontan iyileşme oranlarının yüksek olması nedeniyle pediatrik popülasyonda nadiren endikedir (26). En az bir yıl süreyle medikal tedaviye cevapsız, tekrarlayan, kanama semptomu olan ya da $3x10^9$ /L'nin altında dirençli trombosit sayısı olan kronik İTP'li hastalarda düşünülür. Amerikan Hematoloji Derneği İTP'li 271 çocukta splenektomi sonrası %72 oranında tam remisyon bildirmiştir (26, 29).

b. Ritüksimab: Anti CD20 monoklonal antikorudur. İTP için tedavi endikasyonu yoktur ancak İTP rehberlerinde splenektomiye cevapsız ya da splenektomiye alternatif bir tedavi şekli olarak önerilir. Dozu 375mg/m^2 /hafta bir, 4 haftadır. Yanıt için gereken median zaman 5,5 haftadır (26, 29). Ritüksimab tedavisi verilen İTP'li çocukları kapsayan 18 çalışmanın derlendiği sistematik bir derlemede ritüksimab tedavisine yaklaşık %65 oranında yanıt (plt sayısı $30x10^9$ /L üzerine çıkması) ve yaklaşık %40 oranında da tam yanıt (platelet sayısı $100x10^9$ /L üzerine çıkması) görülmüştür.

American Society of Hematology (ASH) kılavuzundaki önerilere göre İVİG, Anti-D veya konvansiyonel dozlarda kortikosteroid tedavisine rağmen belirgin devam eden kanaması olan İTP'li çocuk ve ergenlerde ritüksimab düşünülebilir. Kronik İTP olgularında olduğu gibi ritüksimab splenektomiye alternatif olarak veya splenektomiye yanıt alınmayan olgularda denenebilir. Çocuk ve adolesan İTP'li olgularda birincil tedavilere yanıt alınamadığında ve devam eden kanama varsa yüksek doz deksametazon splenektomiye alternatif olarak ya da splenektomiden yanıt alınmayan olgularda denenebilir (29).

c. Trombopoetin reseptör agonistler (TPO-RA): Genel olarak, trombositopeniyi hafifletmenin kanama riskini azaltmak ve/veya sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi (Healt real quality of life) (HRQoL)'yi iyileştirmek de dahil olmak üzere açık bir klinik fayda sağlaması muhtemel olan İTP'li hastalarda TPO-RA'lar tedavi olarak kullanılabilir (28).

Romiplastim ve eltrombopag ikisi de TPO reseptör c-Mpl'nin değişik yerlerine bağlanarak etki eder. İntraselüler JAK STAT ve MAP kinaz yolaklarını aktive ederek kemik iliğindeki megakaryositlerin proliferasyonunu ve diferansiyasyonunu stimüle eder ve trombosit üretimini arttırır. Bu ilaçların splenektomi sonrası nüks eden ve kanama riski olan ya da splenektomi yapılması kontrendike olan hastalarda tedavi endikasyonu vardır (26, 29).

Romiplastim haftalık olarak 1-10 mcg/kg subcutan yolla uygulanan bir peptit antikorudur. Plaseboya kıyasla romiplastim kanama yanıtının iyi olduğunu gösteren faz 3 randomize plasebo kontrollü çalışmalar mevcuttur (18).

Eltrombopag ise pediatrik hasta grubunda kronik İTP tedavisinde FDA tarafından onay almış oral bir TPO-RA'dir. Pediatric Patient with Thrombocytopenia from Chronic Idiopatic Trombocytopenic Purpura (PETIT 1 ve 2) çalışmalarından alınan bilgilere göre trombosit yanıtı oldukça iyi ve kanama kontrol için ek ilaç kullanma durumu oldukça azdır. Yan etikleri oldukça az olarak görülmüştür (18).

TPO-RA alan hastaların yaklaşık %10-30'u TPO-RA'yı bırakabilecek ve kesildikten sonra yanıtı sürdürebilecektir. Kronik hastalarda tedavisiz kalıcı yanıt da bildirilmiştir. Retrospektif bir çalışmada, eltrombopag ile tedavi edilen 260 hastanın %10'u ilacın kesilmesinden sonra kabul edilebilir trombosit sayılarını korumuştur. En az beş yıl boyunca TPO-RA ile tedavi edilen 54 hastanın yer aldığı başka bir küçük retrospektif çalışmada, tam yanıt elde eden 28 hastanın 20' sinde TPO-RA kesildi. Bunlardan sekiz hasta, ortanca 13 aylık (5-27 ay aralığında) sürekli bir yanıt gösterdi (33).

TPO-RA' ya yanıt yoksa veya yanıt kaybedilirse ve TPO-RA tedavi için en iyi seçenekse, alternatif TPO-RA' ya geçilmesi ve/veya MMF veya başka bir immünsüpresanla birleştirilmesi düşünülebilir (29).

1996 ASH kılavuzu, azatioprin, danazol ve interferon gibi çok sayıda ajanın, geleneksel tedaviye yanıt vermeyen kronik veya kalıcı İTP'li az sayıda çocuk ve ergende kullanıldığını kaydetti. Bu tür ajanların listesi genişlemiş ve şimdi MMF, siklosporin, anti-CD52 monoklonal antikor da dahil edilmiştir (25, 29).

2.2. Otoimmün Hemolitik Anemi

2.2.1. Tanım

Otoimmün hemolitik anemi hastanın kendi eritrositlerine karşı antikor üretmesi sonucunda, eritrositlerin parçalanması ve anemi ile karakterize bir hastalıktır. Oto antikorlar eritrositlerin yüzeyindeki antijenleri hedef almıştır ve eritrositlerin normal ömründen daha kısa sürede yıkımına yol açarlar.

2.2.2. Epidemiyoloji

Her yaşta ortaya çıkabilmesine rağmen, bebeklik ve çocukluk döneminde çok nadirdir ve tahmini insidansı yılda 0.2/100 000'dir ve ölüm oranı %4'tür (34). Çoğu hastada idiyopatik olan durum, bazı otoimmün hastalıklara sekonder de olabilir. Hastaların yaklaşık %50'sinde bağışıklık bozuklukları ile ilişkilidir (35).

2.2.3. Patofizyoloji

Otoimmün hemolitik anemi (OİHA), kompleman aktivasyonu olan veya olmayan anti eritrosit oto antikorlarının varlığında eritrositlerin (RBC'ler) artan yıkımı olarak tanımlanır. Oto antikorlar, T yardımcı lenfositlerinin etkisi ile hem doku hem de dolaşımdaki otoreaktif B lenfositleri tarafından üretilir. Kopleman sistemi Membran atak kompleksi (MAC) aktivasyonu ile eritrosit ozmotik lizisini indükleyen bir diğer mekanizmadır. Ayrıca oto antikorlar, immünglobulin G'nin (IgG) Fc kısmı için membran reseptörleri taşıyan sitotoksik CD8 + T hücrelerinin ve doğal öldürücü hücrelerin (NK) aracılık ettiği antikora bağımlı hücre aracılı sitotoksisite (ADCC) ile de RBC' leri yok edebilir. Fc reseptörlerini taşıyan aktive edilmiş makrofajlar; oto antikorlar ve kompleman tarafından opsonize edilmiş eritrositleri tanıyabilir ve fagosit haline getirebilir. Doğrudan kompleman aracılı lizis, esas olarak dolaşımlarda ve karaciğerde gerçekleşirken, ADCC ve fagositoz, tercihen dalak ve lenfoid organlarda meydana gelir (36).

2.2.4. Sınıflandırma

2.2.4.1. Termal aktiviteye göre otoimmün hemolitik anemiler

Otoimmün hemolitik anemi çocuklarda değişken şiddetlerde görülebilir. Pediatrik popülasyonda OİHA'nın en yaygın şekli, sıcak reaktif oto antikorlardan kaynaklanmaktadır. Sıcak antikor OİHA (w-OIHA), otoimmün hemolitik ataklarının yarısından fazlasında tespit edilir. Soğuk reaktif antikorlar, RBC' lere karşı immünglobulin izotipi ile tanımlanan, soğuk aglutinin sendromu (CAS) ve paroksismal soğuk hemoglobinüri (PCH) olarak bilinen, hastalığın daha az görülen formlarından sorumludur: CAS'ta IgM ve PCH'de IgG oto antikorları mevcuttur. Vakaların küçük bir alt kümesi, hem w-AIHA hem de CAS'ın serolojik bulgularını ortaya çıkaran "karma OİHA" olarak tanınır (37).

Termal reaktiviteye göre, birincil OİHA'nın üç klinik formu tanımlanmıştır. Tablo 4'te OİHA çeşitlerinin özellikleri sıralanmıştır.

a. Sıcak reaktif OİHA en yaygın tiptir ve 37 °C'de reaksiyona giren ve ekstravasküler hemolize neden olan bir IgG tipi antikor ile ilişkilidir. Bu hastalarda, DAT testinde üç reaktivite paterni kaydedilebilir; Tek başına IgG, tek başına C3d veya her ikisi. Otoantikorlar poliklonal ve poli-spesifiktir, yani spesifik bir antijen yerine çoklu RBC antijenleri ile reaksiyona girerler. Sıcak-reaktif antikorlarla kaplı RBC' ler, Fcg reseptörleri taşıyan dalak makrofajları tarafından fagosite edildiğinden, hemoliz esas olarak ekstravaskülerdir. RBC membranındaki antikorlar, yüksek konsantrasyona veya kompleman için yüksek afiniteye sahip olduğunda, C3b'ye kadar aktivasyon kademesini tetiklerler ve C3b-opsonize eritrositler, C3-reseptörleri taşıyan karaciğer makrofajları tarafından fagositozlanır. Nadiren kompleman aktivasyonu, intravasküler hemoliz ile sonuçlanan membran atak kompleksinin (C5b9) oluşumuna ilerleyebilir (37).

Çocuklarda w-OİHA'nın önemli bir yüzdesi birincil veya idiyopatiktir; 265 çocuk üzerinde ülke çapında bir Fransız kohort çalışmasında, bu oran %40'a yaklaşmıştır (38). Sekonder w-OİHA'ya yol açan altta yatan bozukluklar en yaygın olarak yaygın değişken immün yetmezlik (CVID) ve ALPS veya diğer ALPS benzeri sendromlar gibi immün yetmezlikleri, sistemik lupus eritematozus (SLE) ve jüvenil

idiyopatik artrit gibi otoimmün hastalıkları ve çoğunlukla viral olan enfeksiyonları içerir. Daha seyrek nedenler arasında maligniteler, önceki transfüzyonlar veya transplantasyon, özellikle de transplant sonrası immünsüpresyon için takrolimus ve sefalosporinler ve piperasilin gibi ilaçlar yer alır (37).

b. Soğuk aglütininler, birincil soğuk aglütinin hastalığı (CAD) veya ikincil soğuk aglütinin sendromu (CAS) ile görülebilir. CAD terimi, tipik olarak kemik iliğinin iyi tanımlanmış, düşük dereceli lenfoproliferatif bozukluğu olan erişkinlerde görülen, soğuk reaktif IgM'ye bağlı kronik otoimmün hemolitik anemi için kullanılır. CAS terimi, çocuklarda enfeksiyondan sonra gelişebilen soğuk aglütininlere bağlı OİHA'yı ifade eder (37).

Soğuk aglütinin sendromunda IgM oto antikorları, soğukta (4 °C) tipik olarak eritrosit I/i antijen sistemi olan RBC membran antijenlerine bağlanır, ancak bunlar geniş bir termal genlik olarak tanımlanan ≥30 °C'ye kadar reaktiviteyi koruyabilir. IgM pentamerleri, tamamlayıcı bileşenleri IgG'den çok daha kolay sabitler. Tamamlayıcı kaskad aktivasyonu, IgM kaplı RBC'ler çekirdek sıcaklığa ulaştığında gerçekleşir ve membran atak kompleksi C5b9 ve intravasküler hemolize yol açar. Eritrositik zara bağlı C3b ayrıca, esas olarak karaciğerdeki Kupffer hücreleri tarafından olmak üzere, RBC'lerin ekstravasküler temizlenmesine de katılır. Bölünmüş ürünü C3d, DAT tarafından tespit edilir ve yalnızca C3 için CAS' ta pozitif bir sonuç üretir (37).

CAS enfeksiyonlarla ilişkilidir. En yaygın olarak, *Mycoplasma pneumoniae* veya Epstein-Barr virüsü (EBV) enfeksiyonu sırasında ortaya çıkar, ancak aynı zamanda influenza, suçiçeği ve kızamık gibi diğer viral enfeksiyonlarla da ilişkilendirilmiştir (39). Bir enfeksiyonu takiben soğuk aglütinin geliştiren tüm hastalarda klinik olarak anlamlı hemoliz gelişmeyecektir (40). Olurlarsa, genellikle birincil enfeksiyonun başlamasından iki hafta sonra semptomlar görülür; enfeksiyon düzeldikçe hemoliz azalır ve sekiz ila on hafta içinde tamamen düzelir.

Tablo 4. Otoimmün hemolitik anemi çeşitlerinin özellikleri (41)

Klinik form	Sıklık (%)	DAT	IG Sınıfı	Termal optimum (derece)	Avidite ve tamamlayıcı düzeltme yeteneği	Antijen özgüllüğü	Hemoliz yeri
Sıcak Antikorlar	60-70	IgG+ veya IgG+/ C3d+	IgG	34-37	-/+	Anti Rh	Ekstravasküler
Soğuk Antikorlar	20-25	Negatif veya C3d+	IgM	4-27	+++	Anti I	Ekstravasküler ve intravasküler
Soğuk paroksismal Hemoglobinüri	6-12	Negatif veya C3d+	IgG Bifazik	Fix 4-27 Lizis 34-37	+++	Anti P	İntravasküler
Karışık AEA	5	IgG+ veya IgG+ / C3d+ veya C3d+	IgG/ IgM	IgG 34-37 IgM 4-27	++	Anti I Anti P	Ekstravasküler ve intravasküler

AIHA: otoimmün hemolitik anemi; DAT: direkt antiglobulin testi; Ig: immünoglobulin; AEA: anti-eritrosit otoantikorları; Neg.: negatif.

c. Paroksismal Soğuk Hemoglobinüri: Donath-Landsteiner (DL) antikorları olarak da bilinen PCH'deki otoantikorlar, genellikle eritrositik P antijenine yönelik poliklonal IgG'dir. RBC zarını bağlarlar ve ekstremitelerde düşük sıcaklıklarda komplemanı sabitlerler, vücut çekirdeğinde yeniden ısınma sonucu kompleman aktivasyonu intravasküler hemolize neden olur (37).

2.2.5. Klinik ve laboratuvar bulgular

a. Klinik bulgular: Otoimmün hemolitik anemili hastalar anemi semptomları (%88 zayıflık, %50 baş dönmesi, %9 dispne), hemoliz semptomları (%21 sarılık, %3 koyu renkli idrar) veya altta yatan bir bozukluğun semptomları ile başvurabilir. Altta yatan bir hastalık olmadan, muayenede özellik olmayabilir veya hafif solgunluk veya splenomegali ortaya çıkabilir. Daha seyrek olarak şiddetli hemoliz, hepatosplenomegali, hemoglobinüri ve kalp yetmezliği belirtilerine yol açar (42).

Soğuk hemaglutinin hastalığı (CAD), genellikle orta yaşta veya yaşlılarda ortaya çıkan birincil kronik klonal bozukluk olarak ortaya çıkabilir. Hastaların %40-90'ında soğuğa bağlı akrosiyanoz (ayak parmaklarının, parmakların, burun ucunun

veya kulakların koyu mavi görünümü) veya Reynaud fenomeni görülür. İkincil CAD, örneğin çocukluk çağı enfeksiyonunu takiben kendi kendini sınırlayabilir.

Paroksismal soğuk hemoglobinüri (PCH) tipik olarak geçicidir ve akut ateş, karın, sırt veya bacak ağrısı ve hemoglobinüri ile üst solunum yolu enfeksiyonu veya diğer çocukluk çağı hastalıklarından 1-2 hafta sonra ortaya çıkar. Semptomların başlangıcı, karda oynamak veya soğuk içecekler içmek gibi soğuğa maruz kaldıktan hemen sonra olabilir. Bu nedenle, bu tür maruz kalmanın yakın geçmişi tanının konmasına yardımcı olabilir. Hemoliz şiddetli ve intravasküler olabilir, ancak genellikle birkaç hafta içinde düzelir.

b. Laboratuvar bulgular: Tam kan sayımında anemi, retikülosit sayısı artışı, haptoglobin düşüklüğü, laktat dehidrojenaz (LDH) ve bilirubin düzeylerinde artış ile birlikte hemolitik anemiyi tanımlayan parametrelerdir. Tablo 5'te OİHA'da yapılan birinci basamak testler sıralanmıştır. Artan eritropoezin bir sonucu olarak retikülosit sayısı tipik olarak yüksektir; bununla birlikte, çocukların %39 kadarında AIHA, eritroid öncüllerine karşı antikorlar, kemik iliği eritroblastlarının apoptozunun indüklenmesi veya eşlik eden bir viral enfeksiyon, örneğin Parvovirus B19 nedeniyle başlangıçtaki retikülositopeni ile ilişkilendirilebilir. Hemoglobinüri, intravasküler hemoliz durumunda bulunur ve açık bir şekilde koyu renkli idrar emisyonu ile kendini gösterebilir (41).

Tablo 5. Otoimmün hemolitik anemi düşünülen hastalarda yapılması önerilen birinci basamak testler

Tam kan sayımı
Periferik yaymada eritrosit hücre morfolojisi
Retikülosit sayısı
Hemoliz indeksleri (haptoglobulin, indirekt bilurubin, LDH)
DAT – IAT
Kan grubu
Karaciğer ve böbrek fonksiyonu
İdrar tahlili

DAT: Direkt Antiglobulin Testi
IAT: İndirekt Antiglobulin Testi

Kemik iliği aspirasyonu genellikle gerekli değildir: bu araştırma yalnızca başka bir ilişkili sitopeni veya kalıcı retikülositopeni varlığında veya neoplazi veya miyelodisplazi şüphesi varsa önerilir. Kemik iliğinin değerlendirilmesi genellikle

olgunlaşan eritroid hiperplaziyi, bazen hafif diseritropoez ile ve kalan hematopoietik serilerde anormallik olmadığını vurgular.

Primer OİHA' yı sekonder nedenlerden ayırmak için yapılacak testler (41):

1. Kollajen doku hastalıklarından ayırmak için: ANA, Anti DNA, lupus antikoagülanı, antifosfolipid antikorları, C3, C4, CH50
2. Kalıtsal immün yetersizliklerden ayırmak için: Kantitatif IgA, G, M, C3, C4, CH50, lenfosit alt grup analizi, çift negatif T hücre analizi
3. Lenfoproliferatif hastalıklardan ayırmak için: Lenfosit alt grup analizi, çift negatif T hücre analizi, akciğer grafisi, abdominal ultrasonografi, Gerekirse kemik iliği aspirasyonu incelenmesi
4. Enfeksiyonlardan ayırmak için: Mikrobiyolojik seroloji tetkikleri

Direkt Antiglobulin Testi (DAT, direkt coombs testi) ve İndirekt Antiglobulin Testi (İAT)

Otoimmün hemolitik aneminin akut prezentasyonu sıklıkla yaşamı tehdit eden, hızlı ilerleyen bir hastalıktır ve hızlı tanı, tedaviye başlama ve yakın izleme gerektirir. Bu nedenle, hemolitik anemi kanıtı olan bir hastanın sunumunda cevaplanması gereken ilk soru, diğer potansiyel nedenleri ekarte ederek bunun immün aracılı bir hemolitik anemi olup olmadığıdır. Bu soruyu çözmek için direkt ve indirekt Coombs olarak bilinen DAT ve indirekt antiglobulin testi (IAT), tam kan sayımı ile birlikte istenecek ilk testlerdir (37).

Coombs testi eritrositlere bağlanmış Ig'ler ve/veya kompleman fragmanlarının saptanması esasına dayanmaktadır. IAT ise hasta serumundaki serbest antikorların varlığını araştırır. Eritrositlere karşı oluşan antikorlar; C3d tipinde, IgG tipinde veya IgG+C3d tipinde olabilir. Çok nadiren IgM ve IgA tipinde de görülür. Sıcak tip OİHA'da Ig G±C3d tipinde anti-Rh antikoru, soğuk tip OİHA'da Ig M tipinde anti- I/i antikoru, Paroksismal soğuk hemoglobinürisinde Ig G tipinde anti-P antikorları vardır (43).

2.2.6. Otoimmün hemolitik anemili hastalarda genetik yatkınlık

Birkaç çalışma, OİHA'nın antijen tanıma, T ve B hücresi olgunlaşması ve çoğalması ve sitokin homeostazı ile ilgili genlerdeki değişikliklerle ilişkisini vurgulamıştır. Ek olarak, sitotoksik T-lenfosit ile ilişkili protein 4'ün G polimorfizmi (CTLA-4, T-hücre yanıtlarının negatif düzenleyicisi) ve lenfotoksin-α (LT-α) geninin AG konfigürasyonu, OİHA'lı hastalarda daha yüksek bir sıklık göstermiştir. Son zamanlarda, OİHA' nın otoimmün trombositopeni ve/veya nötropeni ile birlikte ortaya çıktığı ES'li pediyatrik hastalarda da daha güçlü bir genetik yatkınlık gösterilmiştir. Yeni nesil dizileme ile, vakaların %65'inde, esas olarak birincil immün yetmezliklerle ilgili genleri (*TNFRSF6, CTLA4, STAT3, PIK3CD, CBL, ADAR1, LRBA, RAG1* ve *KRAS*) içeren bir mutasyon varlığı tespit edilmiştir (44). Bu patojenik ipuçları, prognostik ve terapötik öneme sahiptir, çünkü PİY teşhisi konan mutasyona uğramış hastalar, immünsüpresyondan sonra katastrofik enfeksiyonlara daha yatkındır ve bu koşullarda kullanılan yeni biyolojik ilaçlar için aday olabilir. Birincil immün yetmezliklere özgü mutasyonlar, sırasıyla soğuk aglütinin hastalığı hastalarının %69'unda *KMT2D* ve %31'inde *CARD11* mutasyonlarını içerir (44).

2.2.7. Tedavi

2.2.7.1. Sıcak otoimmün hemolitik anemide tedavi

a. Birinci basamak tedavi:

a1. Steroid: Sıcak tip OİHA'da birinci basamak tedavi seçeneğimiz steroidlerdir. Başlangıç tedavisi 1-2 mg/kg/gün dozunda oral prednizon kullanımını içerir. Ağız yolundan uygulamaya yetersiz uyum durumunda intravenöz metilprednizolon 0,8–1,6 mg/kg/gün dozunda kullanılabilir. Şiddetli vakalarda daha yüksek bir başlangıç dozu endike olabilir. İntravenöz metilprednizolon 1-3 gün boyunca her 6-8 saatte bir 1-2 mg/kg uygulanabilir. Yüksek doz steroidlerin rutin kullanımı önerilmemektedir (37). Daha sonra 2-3 ay içerisinde yavaş bir kademeli azaltma ile ilaç kesilebilir.

İdame tedavide 0.1-0.2 mg/kg/gün'den daha fazla steroid ihtiyacı oluyorsa ikinci basamak tedaviye geçilmelidir. İstenilen hemoglobin ve hematokrit düzeyine ulaşıldığında doz yavaş ve kademeli olarak azaltılmalıdır. İstenilen düzey genellikle hematokrit için %30, hemoglobin için 10 gr/dl'dir. OİHA'nın tekrarını önlemek ve belli bir hemoglobin ve hematokrit değerini sürdürebilmek için hastalara 3-12 ay süre ile idame tedavi olarak düşük doz steroid verilmesi gerekebilir. Tedaviyi en az 6 ay uzatmak için steroid azaltımı her zaman yavaş olmalıdır: steroid dozunun kademeli ve sürekli olarak azaltılması daha düşük relaps insidansı ile ilişkilendirilmiştir (37, 41).

a2. İntravenöz immünglobulin tedavisi: Sıcak OİHA'da akut zamanda steroidlere yanıt zayıf olduğunda, örneğin, steroid başlanmasından 24-48 saat sonra çoklu transfüzyon gerektiren kalıcı hemoliz varlığında İVİG 0.4-0.5 g/kg/gün, 5 günlük tedavi olarak verilebilir (37).

b. Sıcak otoimmün hemolitik anemide ikinci basamak tedavi: Dirençli vakalarda, tedavinin başlamasından sonraki 3-4 hafta içinde Hgb 10g/dl'nin üzerinde stabilize olmadığında veya idame için 0.1-0.2 mg/kg/gün'den daha yüksek bir prednizon dozu gerektiren steroid bağımlılığı olduğunda ikinci basamak seçenekler arasında ritüksimab (anti-CD20 antikoru), splenektomi ve immünosüpresif ajanlar yer alır (37, 41).

b1. Ritüksimab tedavisi: Ritüksimab CD20 antijen taşıyan B-lenfosite karşı geliştirilmiş kimerik monoklonal antikordur. Çocuk ve erişkinde OİHA'nın tedavisinde ikinci basamakta veya splenektomiye uygun olmayan hastalarda steroid tedavisi sonrası başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. Rituksimab B-hücreyi hedef alarak, B hücrenin eritrosite karşı anti-eritrosit antikor yapımını engellemektedir. Hastaların sıcak tip OİHA'da ritüksimaba yanıtı iyi (%60) olmakta; steroid tedavisi ile birlikte veya tek başına kullanımı söz konusu olabilmektedir. Genellikle iyi tolere edilmekte, yan etki olarak; infüzyon ilişkili yan etkiler, hipotansiyon, ateş, titreme görülmektedir. Ayrıca progresif multifokal lökoensefalopati (PML) ve hepatit reaktivasyonu gibi yan etkiler de görülür. Sıcak tip OİHA'da Ritüksimab'ın splenektomiden önceki basamakta tercih edilmesi, soğuk tip OİHA'da ise sitotoksik ajanlardan önce birinci basamakta kullanılması önerilmektedir. Ayrıca soğuk tip OİHA'da yüksek dozda (375 mg/m2 - 4 hafta, haftada bir gün) verilmesi gerekliliği,

sıcak tip ve karma tip OİHA'da düşük dozda da (100 mg/ m2 -4 hafta- haftada bir gün) yüksek doz kadar etkili olduğu öne sürülmektedir. Düşük doz Ritüksimab tedavisi ile Ritüksimab ile ilişkili yan etkilerin bir miktar azaltılabildiği öne sürülmektedir (45).

b2. Mikofenolat Mofetil tedavisi: Mikofenolat mofetil OİHA'daki tedavi seçenekleri arasındadır. 600 mg/m^2/doz ile başlanır maximum günlük dozu 3000 mg/gün'dür.

b3. Yüksek doz siklofosfamit tedavisi: Yüksek doz Siklofosfomid tedavisi ile (50 mg/kg/gün-4 gün) tam yanıt elde edilen olgular vardır. Ancak yüksek doz siklofosfamide bağlı ciddi kemik iliği baskılanması, hemorojik sistit ve sterilite gibi ciddi yan etkiler görülebilir.

b4. Siklosporin: Mikofenolat mofetil (MMF) ve sirolimus, otoimmun lenfoproliferatif sendrom (ALPS) veya ALPS benzeri sendromla ilişkili steroide dirençli OİHA vakalarının kontrolünde yüksek başarı oranına sahip immünosüpresif ajanlardır (37). Siklosporin otoimmün rahatsızlıkları olan hastalarda ve nakil sonrası ortamda yaygın olarak uygulanan bir kalsinörin inhibitörüdür. Siklosporin CD4 T lenfosit aktivasyonunu bloke eder. Dozu tipik olarak 2.4-7.5 mg/kg/gün' dür. Böbrek fonksiyonu yakından izlenmelidir. Siklosporin dozu, yan etkilerin ciddiyeti ile doğrudan ilişkilidir. Kan düzeylerinin yakından izlenmesi, toksisitenin azaltılmasına ve etkinliğin değerlendirilmesi açısından önemlidir (46, 47).

b5. Splenektomi: Otoimmün hemolitik anemi de splenektomi sonrası yanıt oranı %60-75'dir. Laparoskopik splenektomi tercih edilen yöntemdir. Kapsüllü bakteriler ile enfeksiyon riski yüksek olduğu için splenektomiden 2 veya 3 hafta önce pnömokok, hemofilus influenza tip b ve meningokok aşıları yapılmalıdır. Splenektomi öncesi aşılama yapılamadıysa, splenektomiden 2 hafta sonra yapılması önerilir.

2.2.7.2. Soğuk otoimmün hemolitik anemide tedavi

Soğuk aglütininlere bağlı pediatrik OİHA genellikle kısa sürelidir ve kendi kendini sınırlar. Tedavi hemoglobin renal atılımına yardımcı olmak için yeterli hidrasyon ve diürez dahil olmak üzere esas olarak destekleyicidir. CAS hastalarına, hastalık iyileşene kadar soğuğa maruz kalmamaları tavsiye edilir. Hayatı tehdit eden anemiyi

kontrol etmek için RBC transfüzyonuna ihtiyaç varsa, bir kan ısıtma cihazı kullanılmalıdır. Ayrıca, mümkünse altta yatan enfeksiyonu ele almak da birincil hedeflerden biridir. Bazı çalışmalar, mikoplazma ile ilişkili hemolizde makrolidler gibi antibiyotiklerin yararlı etkisini desteklemektedir (48). Steroidler veya diğer immünosüpresif ilaçlar endike değildir ve hemoliz çoğunlukla intravasküler olarak meydana geldiğinden splenektomi faydalı olmaz.

Hem w-OIHA hem de CAS'ın serolojik özelliklerine sahip karışık OİHA, sıklıkla altta yatan PİY ile ilişkilidir ve w-OİHA olarak tedavi edilmelidir.

2.2.7.3. Proksismal soğuk hemoglobinüri tedavi

PCH sıklıkla yaşamı tehdit edebilen şiddetli ve hızlı ilerleyen anemi ile kendini gösterir. Tedavi primer olarak ateş kontrolü, dinlenme, iyi hidrasyon ve soğuğa maruz kalmaktan kaçınmayı içeren destekleyici bakımdır. Şiddetli hemolizli hastalar, kan ısıtma cihazı aracılığıyla uygulanan transfüzyon gerektirebilir. Karar, klinik tabloya, tam kan sayımına ve hastalığın ilerleme hızına göre bireyselleştirilir. PCH tipik olarak steroidlerle tedavi gerektirmese de, w-OİHA için kullanılana benzer bir rejime başlamak ve birkaç gün sonra hangi tanı konulursa ve hasta düzelirse bırakmak bir hata değildir. Hastalığa katkıda bulunan herhangi bir birincil durum da ele alınmalıdır. PCH, remisyondan sonra iyi bir prognoza sahiptir.

2.3. Evans Sendrom

Evans Sendromu eritrositlere ve trombositlere veya nötrofillere karşı oluşan antikorların her iki seri hücrelerinin yıkımına yol açması ile ortaya çıkan bir tablodur. İmmün hemolitik anemi ve immün trombositopeni veya immün nötropeni birlikte görülür. Tanı, anemi ve trombositopeniye veya nötropeniye neden olacak diğer hastalıkların dışlanması ile konulur (49).

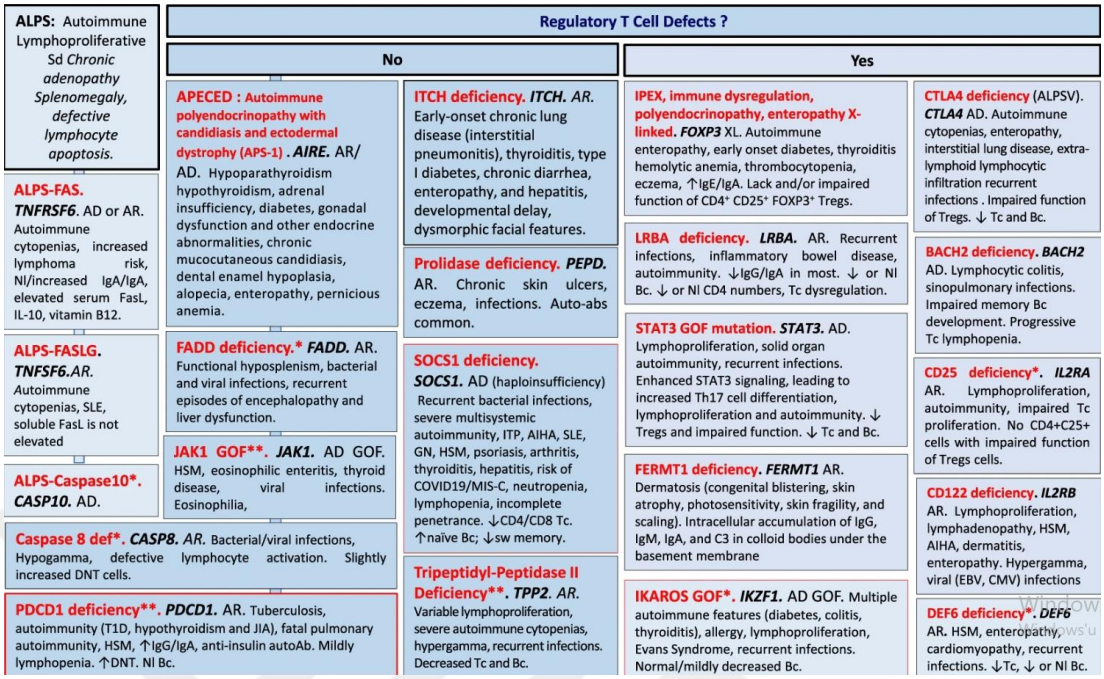
2.4. İmmündisregülasyon

2.4.1. Tanım

Birincil immün yetmezlik bozuklukları (PID) olarak da bilinen doğuştan gelen bağışıklık hataları (inborn error of immünity (IEI'ler)), çoğu belirli bir monogenik nedene sahip 450'den fazla hastalıktan oluşan bir gruptur.

IEI, enfeksiyonlara karşı artan duyarlılıkla başlayan, ancak sıklıkla otoimmün hastalık ve hiperinflamasyon, lenfoproliferasyon ve malignite ile immündisregülasyonu da içeren geniş bir yelpazeye sahip kalıtsal bağışıklık sistemi bozukluklarıdır. Bazı hastalarda, immün düzensizliğe bağlı otoimmün ve otoinflamatuar belirtiler, IEI'nin tek semptomu olabilir. Bu tür vakalar, Uluslararası İmmünolojik Dernekler Birliği'nin (IUIS) en son IEI sınıflandırmasında "İmmün disregülasyon hastalığı" olarak kategorize edilir (35). IEI içinde, ALPS ve ilgili durumları, düzenleyici T hücre bozukluklarını (Treg'ler), otoimmünite ve lenfoproliferasyonla ilişkili kombine immün yetmezlikleri içeren "immün düzensizlik bozuklukları" (IDD) adı verilen bir hastalık gurubu olarak katagorize edilmiştir. IUIS 2022'de güncellenmiş olan otoimmün durumlarla ilişkili immündisregülasyon hastalıkları tablo 6'da verilmiştir (50).

Tablo 6. Otoimmünite ile seyreden immündisregülasyon hastalıkları sınıflandırması



İmmün sitopeniler, kan hücrelerinin immün aracılı yıkımı ile karakterize edilen bozukluklardır ve birçok IEI'nin ilk semptomu olabilir. Çocuklarda en sık görülen form immün trombositopenidir, bunu OİHA ve AIN takip eder. OİHA'dan etkilenen çocuklarda, vakaların %8-10'unda immün sitopeniler ile IEI arasında bir bağlantı gözlenmiştir. Ayrıca IEI'li bir hastada otoimmün sitopeni geliştirme riskinin genel popülasyona göre yaklaşık 120 kat daha fazla olduğu tarif edilmiştir. ES'li pediatrik bir kohortta, hastaların %70'inde immün düzensizlikler bulunmuştur. Tedaviye dirençlilik de altta yatan PİY' li otoimmün sitopeninin başka bir özelliğidir (51).

Herhangi bir immündisregülasyon bozukluğu için hedefe yönelik tedaviler mevcut olmasada, NGS veya Tüm Ekzom Dizileme (WES) ile yapılan bir genetik tanı, genetik danışmaya izin vererek ve genotip/fenotip korelasyonlarını daha iyi tanımlayarak kesin bir tanı koymaya yardımcı olabilir. Hayat kurtaran tedavilerin başlatılmasını sağlamak, organ komplikasyonlarını azaltmak ve yaşam kalitesini iyileştirmek için erken ve kesin bir teşhis de önemlidir (35).

2.4.2. T hücre bağışıklığı kusuruyla ilişkili otoimmün sitopeniler

Timusun işlevlerinden biri olan klonal delesyon olarak da bilinen merkezi tolerans, negatif seleksiyon yoluyla self-reaktif T lenfositlerin eliminasyonundan sorumludur (52). Bu merkezi toleransın bozulması otoimmüniteye yol açar. *AIRE*, timik medüller epitel hücrelerinde eksprese edilen bir gendir ve ektopik indüksiyona ve birçok dokuya özgü antijenin olgunlaşan T hücrelerine sunumuna aracılık eder (53). Bu antijen sunumu, self reaktif timositlerin negatif seleksiyonunu ve self toleransı destekler. *AIRE* işlevsizse veya yoksa, otoreaktif T hücreleri klonal delesyondan kaçabilir ve daha sonra otoimmün hastalığa neden olabilir (54). Ek olarak, AIRE timusta otoreaktif hücreleri baskılayabilen ve böylece periferik toleransı etkileyebilen bir Forkhead box proteini P3 (FOXP3) pozitif T düzenleyici hücre (Treg'ler) popülasyonunun uyarılmasıyla immün toleransı kontrol eder (55). Bu geni etkileyen mutasyonlar, otoimmün poliendokrinopati sendromu tip 1 (APS-1) olarak da adlandırılan otoimmün poliendokrinopati, kandidiyazis ve ektodermal displaziye (APECED) neden olur. Timik aplazi/hipoplazi, DiGeorge sendromunu (DGS) karakterize eder ve bu durum da, DGS hastalarında sıklıkla görülen otoimmüniteye katkıda bulunabilecek olan, azalmış AIRE ekspresyonu ile ilgilidir. Otoreaktif T hücrelerinin bozulmuş negatif seleksiyonu sonucu gelişen APECED, Recombination aktivating gene (RAG) eksikliği ve DGS otoimmün sitopeninin eşlik ettiği, farklı otoimmün fenotiplere neden olabilir (35).

Periferik tolerans mekanizması ise CD4+ CD25+ T hücrelerinin (Düzenleyici T hücreleri, Treg'ler) bir alt grubu tarafından kontrol edilir. T reg'in gelişimi ve işlevi, Treg'lerin fonksiyonel aktivitesini etkileyen (sayısının artmasını sağlayan) Forkhead box proteini P3 (foxp3) tarafından düzenlenir. Foxp3 ve ilgili bileşenlerdeki varyantlar, Treg'lerin sayısında ve çeşitliliğinde bir azalmaya neden olur ve (immün düzensizlik, poliendokrinopati, enteropati, X'e bağlı geçen) IPEX sendromu gibi ciddi sonuçlara neden olabilir. IPEX sendromu, tregopatiler arasında en yaygın olarak bilinen hastalıktır. IPEX, otoimmün enteropati, endokrinopati (yani, tiroidit ve tip 1 diyabet) ve erken başlangıçlı şiddetli ekzematöz dermatitten oluşan bir klinik üçlü ile karakterize edilir, fakat aynı zamanda otoimmün sitopeniler gibi diğer otoimmün özellikler de sıklıkla gözlenir. Spesifik olarak, IPEX tanısı alan hastaların %5-10'unda

İTP tanımlanmıştır (56). Treg hücrelerinin gelişimi ve işleyişi, IL-2 aracılı sinyallemeye de bağlıdır. *STAT5b* ve CD25'i içeren IL-2 sinyallemesindeki kusurlar, benzer otoimmün ve otoinflamatuar semptomları olan IPEX benzeri sendromlara yol açar (35).

Programlanmış hücre ölümü süreci olan apoptoz, merkezi ve periferik tolerans kontrol noktalarında otoreaktif T ve B hücrelerinin yok edilmesinde merkezi bir rol oynar. Apoptotik yola dahil olan genlerdeki (*FAS, FASL, CASPASE 10*) patojenik varyantlar, otoreaktif (TCR alphabeta-/CD4+/CD8+ çift negatif) T hücrelerinin kontrolsüz çoğalması ve birikmesiyle sonuçlanır. Ölüm reseptörü *FAS*, onun ligandı *FASL* ve *FAS/FASL* yolunun diğer genleri (fas associated via death domain *(FADD), CASP8, CASP10*), hem merkezi hem de periferal toleransta apoptozda merkezi bir rol oynar. Bu genlerdeki patojenik varyantlar, AIC'li otoimmün bozukluklar, splenomegali, lenfadenopati ve lenfoma riski ile karakterize bir primer immün yetmezlik olan otoimmün lenfoproliferatif sendroma (ALPS) neden olur (35). Otoimmün lenfoproliferatif sendrom, immün düzensizlik bozuklukları grubu içinde en iyi karakterize edilen hastalıklardan biridir. Hastalığın başlangıcında, en sık gözlenen belirtiler lenfoproliferasyon (lenfadenopati, splenomegali ve hepatomegali) ve otoimmün sitopenidir; İTP ve otoimmün hemolitik anemi en yaygın görülen sitopenilerdir (57). FAS ile ilişkili ALPS 'ye sahip olmayan ES' li 18 çocuk üzerinde yakın zamanda yapılan bir araştırmada da, %38'e yakın bir kısmının *CTLA-4* ve *LRBA* kusurları dahil olmak üzere tek gen kusurlarına sahip olduğunu ortaya koymuştur (58).

Wiskott-Aldrich Sendrom, esas olarak T hücrelerini etkileyen küçük boyutlu trombositleri olan trombositopeni, egzama ve lenfopeni ile karakterizedir. *WAS* gen varyantları Wiskott-Aldrich sendromundan sorumludur. WAS geni, hematopoietik kök hücrelerde ifade edilen bir aktin-nükleasyonu teşvik edici faktör olan WAS proteinini kodlar. Was'ın yokluğu, etkisiz T hücresi proliferasyonu ve fonksiyonu, azalmış Treg aktivitesi (normal Treg sayısı ile) ve B hücrelerinin hiperproliferasyonu ve ardından otoantikorların üretimi ile yansıtılır. Otoimmün sonuçları yaygındır, OİHA, otoimmün nötropeni, periferik vaskülit ve artrit en yaygın görülen formlardır (35).

İTP ile ilişkili Tregopatiler, *CTLA-4* eksikliği, *LRBA* eksikliği ve *STAT* mutasyonlarla ilişkili bozukluklardır. Treg'ler, adaptif immün yanıtın negatif düzenleyicileri olarak işlev görür. *CTLA-4* ve *LRBA* eksikliklerinin klinik fenotipleri, önemli klinik ve patojenik örtüşme gösterir. *CTLA-4*, Treg hücrelerinde yapısal olarak eksprese edilen temel bir negatif bağışıklık kontrol noktasıdır ve T hücresi aktivitesinin bir inhibitörüdür. *CTLA-4* bozukluğu ayrıca *LRBA* ve *DEF6'*nın bialelik mutasyonlarında da gözlenir. *LRBA ve DEF 6,* temel olarak *CTLA-4* geri dönüşümünü kontrol eder. Bu genlerdeki patojenik varyantlar, *CTLA-4* lizozomal yıkımının artmasına ve *CTLA-4* geri dönüşümünün azalmasına yol açar. Bu nedenle *CTLA-4*'ün T hücresi yüzeyinde azalması, *CTLA-4* yetmezliği, *LRBA ve DEF*6 eksikliğinin ortak özelliğidir. Bu durum uzun süreli T hücresi aktivasyonu ve migrasyonu nedeniyle immün homeostazın bozulmasına ve multisistemik lenfositik infiltrasyona ve periferik bağışıklık toleransının bozulmasına neden olur. Bu durum AIC dahil olmak üzere otoimmünite gelişimini açıklayabilir. Otoimmünite (AIC, enteropati) sıklıkla tekrarlayan ve/veya şiddetli enfeksiyonlar, hipogamaglobulinemi ve lenfoproliferasyon ile birliktedir (35, 57). Otoimmün sitopeniler (çoğunlukla ITP ve OİHA), *CTLA-4* ve *LRBA* eksikliği olan hastaların yaklaşık %70'inde, lenfadenopati ve splenomegali ile bağlantılı olarak rapor edilmiştir (59).

Sinyal Transdüserleri ve Transkripsiyon Aktivatörü (*STAT*) molekülleri, çeşitli sitokinler tarafından aktive edilen farklı sinyal yollarında merkezi bir rol oynar ve immün ve inflamatuar yanıtta gerekli olan genlerin transkripsiyonundan sorumludur. *STAT1* sinyali, IFN-alfa ve IFN-gama dahil olmak üzere birçok sitokin tarafından aktive edilirken, *STAT3*, IL-6'ya verilen yanıtlara aracılık eder. *STAT1* ve *STAT3* fosforilasyonu için Janus kinaz *(JAK)* moleküllerinin varlığı gereklidir. *JAK/STAT'a* bağlı moleküler yolakların bozulmuş veya gelişmiş işlevi, bağışıklık düzensizliği ve enfeksiyonlara yatkınlık ile sonuçlanır (35).

*STAT*1 *GOF* (gain of function), azalan Th17 hücre proliferasyonuna bağlı olarak, hastalarda kronik mukokutanöz kandidiyazis ve pulmoner enfeksiyonlarla sonuçlanan farklı bakteri ve mantar enfeksiyonlarına karşı artan bir duyarlılık görülür. *STAT1 GOF* mutasyonları olan hastaların %30'unda, esas olarak endokrinopatiler, kan sitopenileri ve enteropati ile temsil edilen otoimmünite ve immün düzensizlik rapor edilmiştir (35). *STAT3* GOF mutasyonları ise şiddetli enfeksiyon riskinin artması ve

yüksek oranda otoimmünite (sitopeni, enteropati, endokrinopati, artrit), lenfoproliferasyon, hipogamaglobulinemi ve hepato-splenomegali ile karakterize edilen kombine bir bağışıklık kusuruyla sonuçlanır (35). STAT3 GOF mutasyonu olan hastaların %80' den fazlasında otoimmün sitopeni gelişir ve hastaların %50-60'ında İTP tanımlanır (60). Farklı olarak otoimmün sitopeni, klinik spektrumun enfeksiyonlara ve endokrinopatiye yatkınlığın hakim olduğu *STAT1 GOF* mutasyonunda daha az (<%10) yaygındır (57, 61).

Dedicator of sitokinez (*DOCK8*) eksikliği de, tekrarlayan enfeksiyonlar, egzama ve gıda alerjisi dahil alerjik hastalıklar, otoimmünite ve viral kaynaklı kanserler arasında değişen klinik özelliklere sahip kombine bir immün yetmezliktir. *DOCK8* eksikliği, bağışıklık hücresi göçünü, işlevini ve hayatta kalmasını bozar ve hem doğal hem de adaptif bağışıklık tepkilerini etkiler. Klinik olarak, *DOCK8* eksikliği, alerjik enflamasyon ve enfeksiyonlara karşı duyarlılık otoimmünite ve malignite ile karakterize edilir (62).

3. MATERYAL METOT

3.1. Araştırmaya Dahil Edilme ve Hariç Tutulma ve Araştırmadan Çıkartılma Kriterleri

Çalışmaya 18 yaşın altında ve en az 12 aydır immün trombositopeni tanısı (kronik immün trombositopeni tanısı almış olan), kronik otoimmün hemolitik anemi tanısı veya ES tanısı ile izlenen hastalardan tedavi ihtiyacı devam eden hastalar dahil edildi. Tanının üzerinden henüz bir yıl geçmemiş olan hastalar, başka bir otoimmün hastalık tanısı almış olan, tedavi ihtiyacı kalmayan, ailesi tarafından araştırılmaya katılımı izin verilmeyen hastalar dahil edilmedi.

Kalıcı ve kronik ITP, sırasıyla 3 ve 12 aydan uzun süren bilinen bir neden olmaksızın <100 × 10^9/L trombosit sayısı olarak tanımlandı.

OİHA, anemi (hemoglobin <11g/dl) ve hemoliz belirtileriyle ilişkili bir pozitif DAT testi ile tanımlandı.

ES, en az iki immün sitopeninin eşzamanlı varlığı ile tanımlandı.

3.2. Hasta verilerinin Toplanması

Çalışmamız kesitsel bir çalışma olarak planlandı. Çalışmaya Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji polikliniğinde 2012-2020 yılları arasında tanı almış ve halen takibi ve tedavisi süren kronik İTP, kronik OİHA ve ES'li çocuk hastalar alındı. Hastaların dosyaları ayrıntılı şekilde incelenip, öz geçmiş ve soy geçmiş bilgileri, hastaların tanı anında ve takipleri sırasındaki muayene ve kan sayımı bulguları, immünglobulin düzeyleri, EBV CMV ve diğer viral enfeksiyonlar için serolojik testler ve PCR sonuçları, izohemaglutinin değeri, aşı yanıtları, flow sitometri sonuçları, otoimmün panel kayıtları, B12 vitamini ve folik asit düzeyleri ile ilgili bilgiler ile hastaların aldığı tedavileri, tedavilere alınan cevaplar ve hastalığın klinik seyri ile ilişkili bilgiler, hasta dosyalarından ele edildi. 1500 genin çalışıldığı next generation sequence (NGS) yöntemi ile çalışılan

immündisregülayon ve otoimmüniteyle ilişkili genetik durumların varlığı ile ilgili bilgiler de hasta dosyalarından alındı.

Kronik İTP tanısı ile izlenen 43 hastanın 23'ünde, OİHA tanısı ile izlenen 4 hastanın tamamında ve ES tanısı ile izlenen 4 hastanın 3'ünde immündisregulasyona yol açan genetik bozuklukların saptanması amacıyla ilişkin NGS uygulandığı görüldü.

Hastaları değerlendirme sırasında ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA)'lı tüpler içine alınarak iki ml venöz kan ile çalışılan bazal immün panel (CD4, CD8, Naive memory, B hücre alt tipleri, double negatif T hücre oranı, MHC class 2 expression) sonuçları kaydedildi.

İTP hastalar NGS yönteminde taranıp mutasyon saptanan ve saptanmayan hastalar olarak iki gruba ayrılarak mutasyon görülen 14 İTP hastası ve görülmeyen 9 İTP hastası arasında yaş, cinsiyet, akraba evliliği, sık enfeksiyon geçirme öyküsü, allerji, immünglobulin seviyeleri, CD3, CD19, CD16-56 seviyeleri, otoimmün marker pozitifliği, kanama şiddeti, başvuru şikayeti ve aldığı tedaviler açısından ve farklı zamanlardaki hemogram değerleri açısından karşılaştırıldı.

Hastalarda kanama bulguları derecelendirildi (63):

0 – Hiç kanama bulgusu yok

1 – Hafif derecede kanama, cilt kanaması (peteşi, purpura, ekimoz varlığı)

2 – Orta derecede kanama, mukoza kanaması (epistaksis, diş eti kanaması gibi)

3 – Ağır derecede kanama, medikal inceleme ve müdahale gerektiren mukozal kanama ya da şüpheli iç organ kanaması (akciğer, eklem içi kanama gibi)

4 – Hayatı tehdit eden kanama (intrakraniyal kanama ya da herhangi bir bölgedeki kanama)

ES olan dört hastanın hepsi steroid ve IVIG, üçü eltrombopag, biri mikofenolatmofetil, biri siklosporin tedavisi almıştır ve ikisine splenektomi yapılmıştır.

İTP olan hastaların tamamı birinci basamak tedavi olarak steroid ve IVIG tedavisi verilmiş olup, yanıt alınamayan 30 hasta eltrombopag, iki hasta sirolimus, birer hasta da ritüksimab tedavisi almış ve iki hastamızda da splenektomi yapılmıştır.

OİHA olan hastaların tamamı steroid ve IVIG, birer hasta ise mikofenolatmofetil ve ritüksimab tedavileri almışlardır.

Hastalardan venöz kan alımı için onam formları etik kurul gerekenlerine uygun şekilde açıklama yapılarak onaylatıldı.

Bu tez çalışmasına dahil edilen tüm bireylere, hazırlanmış olan '**Gönüllü Bilgilendirme Formu**' okutuldu ve '**Gönüllü Onam Formu**' onayları alındı. Bu çalışma protokolü Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'una sunuldu, çalışmaya 09.2020.962 protokol numarası ile 02.10.2020 tarihinde onay alındı.

3.3. Genetik Analiz

Hastalarda immündisregülasyonla ilişkili mutasyonların taranması amacıyla QJAamp mini kit kullanılarak DNA izolasyonu sonrası CASP10, FADD, CD27, ITK, LRBA, RASGPR1, CASP8, HNF1A, KRAS, NRAS, STAT3, CTLA4, FASLG, IL2RA, SH2D1A, FOXP3, ITCH, MRAP, STAT1, STAT3, STAT5B, DOCK8, MC2R, CARD14, ADAR1, IFIH1, PRF1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, SAMHD1, SH3BP2, STX11, STXSP2, TMEM173, TREX1, UNC13D genleri tüm ekzon ve ekzon-intron birleşim yerlerindeki varyasyonların tespiti için hastalığa özgü dizayn edilmiş yeni nesil dizileme kiti ve luminaMiSeq sistemi kullanılmıştır. Veriler Sophia DDM ile analiz edilmiş ve ilgili veri tabanları ışığında yorumlanmıştır.

3.4. Veri Analizi

Veriler IBM SPSS Statistics 18 © Copyright SPSS Inc. 1989, 2010 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile incelenmiştir. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) ile sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma (SS) ve medyan (IQR 25-75) değerleri ile sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin analizinde Pearson Ki kare testi, Fisher Freeman Halton Exact test ve post hoc Bonferroni düzeltmesi, bağımsız iki grup ortalama karşılaştırmalarında ise parametrik test varsayımları sağlanmadığı için Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi polikliniğinde 2012-2020 yılları arasında 294 akut İTP hastası izlenmiş ve hastaların 61 (%21)'inin 12 ay persistan trombositopenisi devam etmiş olup kronik İTP tanısı almıştır. Kronik İTP tanısı alan hastaların 43 tanesi çalışmaya dahil edilebilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen toplam 51 hastanın 43'ünün (%84,3) tanısı kronik İTP, 4'ünün (%7,8) tanısı ES ve yine 4'ünün (%7,8) tanısı ise kronik OİHA'dır.

Tüm hastaların yaş ortalaması 10,88±4,68 yıl olarak hesaplanmıştır, en küçük yaş 2, en büyük yaş 18 yıldır. Tanı yaşı ortalaması 5,32±3,71 yıl olarak hesaplanmıştır, en küçük tanı yaşı 0,2, en büyük yaş 15 yıldır. Takip süresi ortalaması ise 4,92±3,85 yıl olarak hesaplanmıştır (Tablo 7).

Tablo 7. Hastaların yaşları, tanı yaşları ve takip süresi

Değişkenler (n=51)	**Ort±SS**	**Medyan(IQR)**
Yaş (yıl)	10,88±4,68	11 (7-15)
Tanı yaşı (yıl)	5,32±3,71	4,3 (2-7,8)
Takip süresi (yıl)	4,92±3,85	3,8 (2-7)

Yapılan analizlere göre ortanca takip süresi tanısı ES olan hastalarda 11,5 (10-14) yıl, İTP olan hastalarda 3 (2-5) yıl, OİHA olan hastalarda ise 6,5 (4-9) yıl olarak hesaplanmıştır.

ES olan 4 hastanın 3'ü (%75), İTP olan 43 hastanın 32'si (%74,4), OİHA olan 4 hastanın 2'si (%50), toplamda ise tüm hastaların %72,5'i kızdır, cinsiyet bakımından hasta grupları benzer bulunmuştur (p=0,584). Akraba evliliği oranı ES olan hastalarda %50, İTP olan hastalarda %25,6, OİHA olan hastalarda %50 ve tüm hastalarda %29,4'dür. Ailede İTP öyküsü olma oranı ES olan hastalarda %25, İTP olan hastalarda %7, OİHA olan hastalarda %0 ve tüm hastalarda %7,8'dir. Tüm hasta gruplarında ailede PİY öyküsü, anemi ve hemolitik anemi olan hasta ise bulunmamaktadır (Tablo 8).

Tablo 8. Tanı gruplarına göre demografik özellikler ve öz/soy geçmiş

Değişkenler, n(%)	ES (n=4)	İTP (n=43)	OİHA (n=4)	Toplam (n=51)
Cinsiyet				
Erkek	1 (25)	11 (25,6)	2 (50)	14 (27,5)
Kız	3 (75)	32 (74,4)	2 (50)	37 (72,5)
Akraba evliliği				
Yok	2 (50)	32 (74,4)	2 (50)	36 (70,6)
Var	2 (50)	11 (25,6)	2 (50)	15 (29,4)
Ailede PIY öyküsü				
Yok	4 (100)	43 (100)	4 (100)	51 (100,0)
Ailede İTP				
Yok	3 (75)	40 (93)	4 (100)	47 (92,2)
Var	1 (25)	3 (7)	0 (0)	4 (7,8)
Ailede anemi				
Yok	4 (100)	43 (100)	4 (100)	51 (100,0)

ES: Evans Sendrom İTP: İmmun trombositopenik purpura OİHA: Otoimmun hemolitik anemi

Tanısı İTP olan 43 hastanın başvuru şikayetleri incelendiğinde hastaların 27'sinde (%62,8) ekimoz, 2'sinde (%4,7) peteşi, 11'inde (%25,6) ekimoz ve peteşi ve 3'ünde (%7) sünnet sonrası kanama, burun kanaması ve diş eti kanaması gibi diğer şikâyetler olduğu görülmüştür.

Hastaların tanı gruplarına göre klinik özellikleri tablo 9 ile sunulmuştur.

Sık ishal ES olan hastaların hiçbirinde görülmez iken İTP olanların %2,3'ünde, OİHA olanların %25'inde, tüm hastaların ise %3,9'unda görülmüştür.

Sık enfeksiyon öyküsü ES olan hastaların %50'sinde, İTP olanların %4,7'sinde, OİHA olanların tamamında, tüm hastaların ise %15,7'sinde görülmüştür.

Alerji ES olan hastaların %25'inde, İTP olanların %7'sinde, OİHA olanların %25'inde, tüm hastaların ise %9,8'inde görülmüştür.

Büyüme gelişme geriliği ES olan hastaların %50'sinde, İTP olanların %4,7'sinde, OİHA olanların %50'sinde, tüm hastaların ise %11,8'inde görülmüştür.

İmmün trombositopenik purpura tanılı hastaların birinde Down sendrom tanısı olup, birinde nörofibromatozis, birinde alerjik rinit, birinde ailevi akdeniz ateşi, birinde myastania gravis, birinde hashimoto tiroiditi, birinde henoch schönlein purpurası (HSP); OİHA hastalarından birinde otoimmün hepatit, birinde *CTLA4*

eksikliği, birinde otoimmün lenfoproliferatif sendrom, birinde IgA eksikliği tanısı ve ES hastalarında birinde glokom, birinde IgA eksikliği, birinde *ACP5* mutasyonu, birinde immün yetmezlik gibi diğer hastalıklar görülmüştür.

Son bir ayda geçirilen enfeksiyon ES olan hastaların hiçbirinde görülmez iken İTP olanların %4,7'sinde, OİHA olanların %25'inde, tüm hastaların ise %5,9'unda görülmüştür.

Anormal aşı reaksiyonu görülen hasta olmamıştır.

Tablo 9. Tanı gruplarına göre klinik özellikler

Değişkenler, n(%)	**ES (n=4)**	**İTP (n=43)**	**OİHA (n=4)**	**Toplam (n=51)**
Sık ishal				
Yok	4 (100)	42 (97,7)	3 (75)	49 (96,1)
Var	0 (0)	1 (2,3)	1 (25)	2 (3,9)
Sık enfeksiyon öyküsü				
Yok	2 (50)	41 (95,3)	0 (0)	43 (84,3)
Var	2 (50)	2 (4,7)	4 (100)	8 (15,7)
Alerji				
Yok	3 (75)	40 (93)	3 (75)	46 (90,2)
Var	1 (25)	3 (7)	1 (25)	5 (9,8)
Büyüme gelişme geriliği				
Yok	2 (50)	41 (95,3)	2 (50)	45 (88,2)
Var	2 (50)	2 (4,7)	2 (50)	6 (11,8)
Diğer hastalık				
Yok	0 (0)	36 (83,7)	0 (0)	36 (70,5)
Var	4 (100)	7 (16,2)	4 (100)	15 (29,4)
Aşı reaksiyonu				
Yok	4 (100)	43 (100)	4 (100)	51 (100,0)
Son 1 ayda geçirilen enfeksiyon				
Yok	4 (100)	41 (95,3)	3 (75)	48 (94,1)
Var	0 (0)	2 (4,7)	1 (25)	3 (5,9)

ES: Evans Sendrom İTP: İmmun trombositopenik purpura OİHA: Otoimmun hemolitik anemi

Hastaların immünglobulin düzeyleri analiz edildiğinde IgG düzeyinin ES olan hastaların %25'inde normal, %75'inde düşük; İTP olan hastaların %75,7'sinde normal, %21,6'sında düşük, %2,7'sinde yüksek; OİHA olan hastaların %25'inde normal, %75'inde düşük olduğu görülmüştür.

IgM düzeyinin ES olan hastaların %50'sinde normal, %50'sinde düşük; İTP olan hastaların %83,8'inde normal, %13,5'inde düşük, %2,7'sinde yüksek; OİHA olan hastaların %25'inde normal, %75'inde düşük olduğu görülmüştür.

IgA düzeyinin; ES olan hastaların %78,4'ünde normal, %21,6'sında düşük; OİHA olanların ise tamamında düşük olduğu görülmüştür. (Tablo 10).

Tablo 10. Tanı gruplarına göre immünglobulin düzeylerinin gruplandırılması

Değişkenler, n (%)	**ES**	**İTP**	**OİHA**	**Toplam**
IgG	n=4	n=37	n=4	n=45
Normal	1 (25)	28 (75,7)	1 (25)	30 (66,7)
Düşük	3 (75)	8 (21,6)	3 (75)	14 (31,1)
Yüksek	0 (0)	1 (2,7)	0 (0)	1 (2,2)
IgM	n=4	n=37	n=4	n=45
Normal	2 (50)	31 (83,8)	1 (25)	34 (75,6)
Düşük	2 (50)	5 (13,5)	3 (75)	10 (22,2)
Yüksek	0 (0)	1 (2,7)	0 (0)	1 (2,2)
IgA	n=4	n=37	n=4	n=45
Normal	1 (25	29 (78,4)	0 (0)	30 (66,7)
Düşük	3 (75)	8 (21,6)	4 (100)	15 (33,3)

İTP: İmmun trombositopenik purpura OİHA: Otoimmun hemolitik anemi ES: Evans Sendrom

Hastaların viral seroloji sonuçları Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11. Tanı gruplarına göre viral seroloji

Değişkenler, n(%)	**ES**	**İTP**	**OİHA**	**Toplam**
Anti HAV IgM	n=2	n=42	n=2	n=46
Negatif	2 (100)	42 (100)	2 (100)	46 (100,0)
Anti Toxoplazma IgM	n=2	n=41	n=2	n=45
Negatif	2 (100)	41 (100)	2 (100)	45 (100,0)
Anti HIV	n=3	n=42	n=3	n=48
Negatif	3 (100)	42 (100)	3 (100)	48 (100,0)
Anti Rubella IgM	n=4	n=41	n=3	n=48
Negatif	4 (100)	41 (100)	3 (100)	48 (100,0)
Anti HCV	n=4	n=42	n=3	n=49
Negatif	4 (100)	42 (100)	3 (100)	49 (100,0)
Anti EBV IgM	n=3	n=38	n=2	n=43
Pozitif	0(0)	1(2,6)	0(0)	1 (2,3)
Negatif	3 (100)	37 (97,4)	2 (100)	42 (97,7)
EBV PCR	n=2	n=8	n=3	n=13
Pozitif	1 (50)	0(0)	0(0)	1 (7,7)
Negatif	1 (50)	8 (100)	3 (100)	12(92,3)
CMV PCR	n=1	n=9	n=2	n=12
Negatif	1 (100)	9 (100)	2 (100)	12 (100,0)

İTP: İmmun trombositopenik purpura OİHA: Otoimmun hemolitik anemi ES: Evans Sendrom

Hastaların tanı gruplarına göre bazı aşılara yanıtları Tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 12. Tanı gruplarına göre aşı yanıtları

Değişkenler, n (%)	**ES**	**İTP**	**OİHA**	**Toplam**
Anti rubella IgG	n=3	n=41	n=3	n=47
Pozitif	0 (0)	39 (95,1)	3 (100)	42 (89,4)
Negatif	3 (100)	2 (4,9)	0 (0)	5 (10,6)
Anti kızamık IgG	n=3	n=41	n=3	n=47
Pozitif	0 0)	39 (95,1)	2 (66,7)	41 (87,2)
Negatif	3 (100)	2 (4,9)	1 (33,3)	6 (12,8)
Anti kabakulak IgG	n=3	n=41	n=3	n=47
Pozitif	0 (0)	41 (100)	2 (66,7)	43 (91,5)
Negatif	3 (100)	0 (0)	1 (33,3)	4 (8,5)
Anti HbS	n=4	n=42	n=3	n=49
Pozitif	1 (25)	35 (83,3)	0 (0)	36 (73,5)
Negatif	3 (75)16	7 (,7)	3 (100)	13 (26,5)

İTP: İmmun trombositopenik purpura OİHA: Otoimmun hemolitik anemi ES: Evans Sendrom

Hastaların tanı gruplarına göre tespit edilen mutasyon tipleri tablo 13'te gösterilmiştir.

Tablo 13. Tanı gruplarına göre tespit edilen mutasyon tipleri

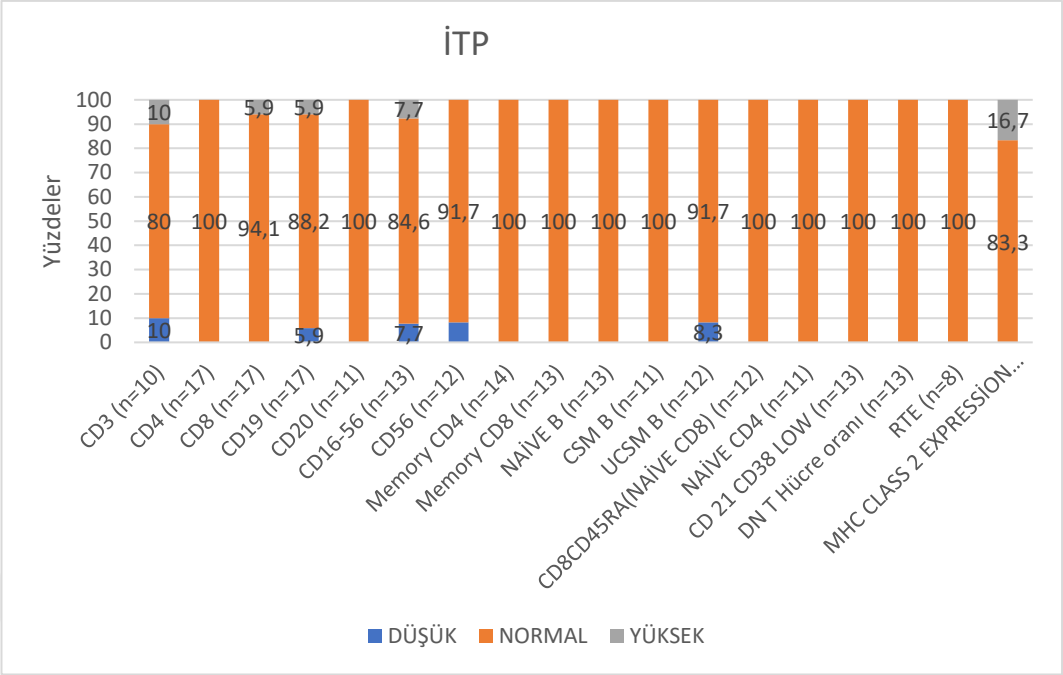
Değişkenler, n(%)	**Veri Tabanı**	**EVANS (n=3)**	**İTP (n=23)**	**OİHA (n=4)**	**Toplam (n=30)**
Yok		1(33,3)	9(39,1)	1(25)	11(36,7)
ADAR1 HET c.1877+6C>T	Bening/VUS	0(0)	1(4,3)	0(0)	1(3,3)
AIRE HET c.1566+8C>T	Bening/VUS	0(0)	1(4,3)	0(0)	1(3,3)
APAF1 c.3220G>A p.Gly1074Se	Tanımlı Değil	0(0)	1(4,3)	0(0)	1(3,3)
CD36 HET c.1156C>T p.Arg386Trp	Olası Patojenik	0(0)	1(4,3)	0(0)	1(3,3)
CTLA4 HET c.C405>A p.Y135		0(0)	0(0)	1(25)	1(3,3)
CTLA4 c.515C>A heterozigot	Tanımlı Değil	1(33,3)	0(0)	0(0)	1(3,3)
CTLA4: c.590dupT, p.(Tyr177leufs*2) HET	Tanımlı Değil	1(33,3)	0(0)	0(0)	1(3,3)

Tablo 13 (Devam). Tanı gruplarına göre tespit edilen mutasyon tipleri

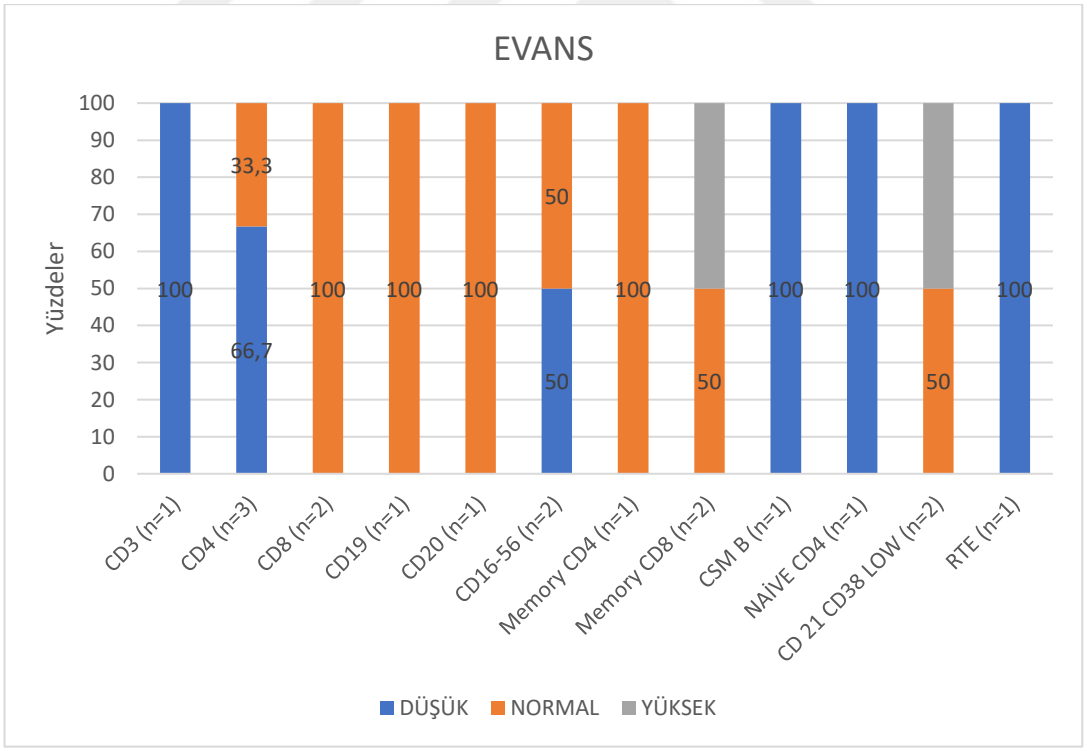
Değişkenler, n(%)	Veri Tabanı	EVANS (n=3)	İTP (n=23)	OİHA (n=4)	Toplam (n=30)
DOCK8 HET c.3160C>T p.Arg1054Cys	Bening/VUS	0 (0)	1 (4,3)	0 (0)	1 (3,3)
DOCK8 HET c.2920C>A p.His974Asn + RAG2 HET c.367C>T p.Arg123Cys	VUS + VUS	0 (0)	1 (4,3)	0 (0)	1 (3,3)
DOCK8 HET c.2758A>G p.Ile920Va + AIRE HET c.1244A>G p.His415Arg	Bening + VUS	0 (0)	1 (4,3)	0 (0)	1 (3,3)
DOCK8 HET c.3719A>G p.Tyr1240Cys + NLRP1 HET c.3530A>G p.Gln1177Arg	Bening/VUS + Bening	0 (0)	1 (4,3)	0 (0)	1 (3,3)
FAS geninde c.340G>A HET	Tanımlı değil	0 (0)	0 (0)	1 (25)	1 (3,3)
GP1BA HETEROZİGOT	Olası Patojenik	0 (0)	1 (4,3)	0 (0)	1 (3,3)
LRBA HET		0 (0)	1 (4,3)	0 (0)	1 (3,3)
NLRP2 HET c.1331G>A p.Arg444Gln	Tanımlı değil	0 (0)	1 (4,3)	0 (0)	2 (6,7)
NLRP2 HET c.904G>A p.Glu302Lys	Tanımlı değil	0 (0)	1 (4,3)	0 (0)	2 (6,7)
PRF1 HET c.1305G>A p.Thr435Thr	Bening/VUS	0 (0)	1 (4,3)	0 (0)	1 (3,3)
RAG1 Homozigot c.13-2A>G		0 (0)	0 (0)	1 (25)	1 (3,3)
STXBP2 HET c.559C>T p.Arg187Cys + NLRP1 HET c.2290G>C p.Val764Leu	VUS + VUS	0 (0)	1 (4,3)	0 (0)	1 (3,3)

İTP: İmmun trombositopenik purpura OİHA: Otoimmun hemolitik anemi VUS: variant of uncertain significance

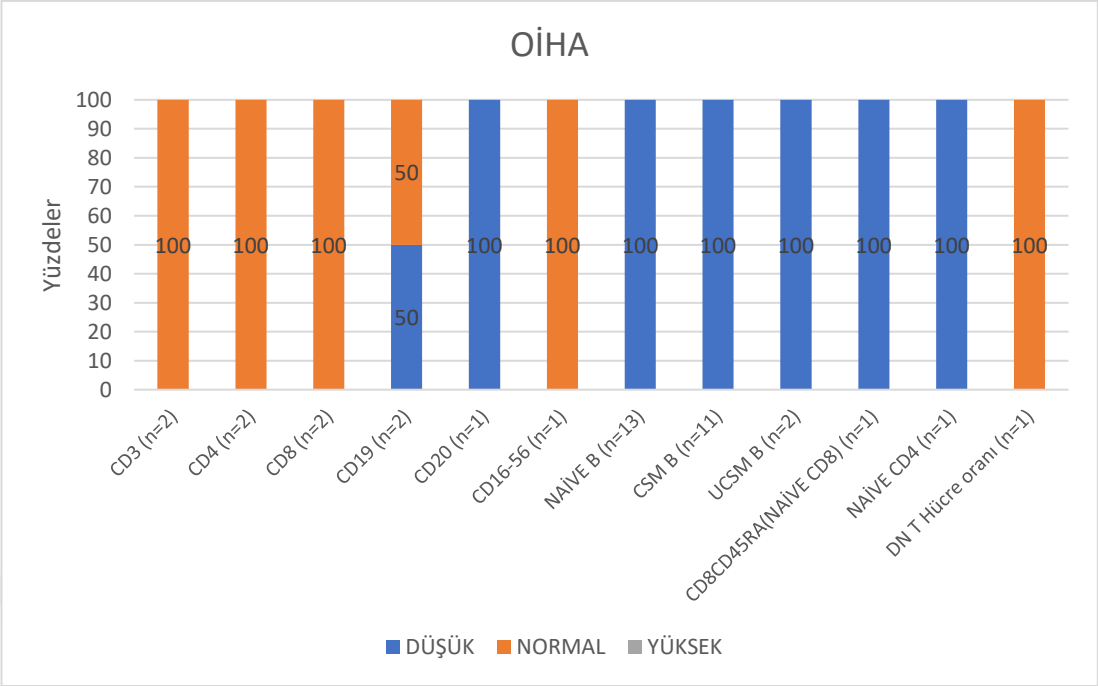
İmmünfenotiplendirme yapılabilen hastaların immün fenotip sonuçları aynı yaştaki sağlıklı kontrollere göre incelenmiştir (64). Hastaların immünfenotip sonuçları şekil 1, Şekil 2, Şekil 3 ‘te gösterilmiştir.



Şekil 1. İmmün trombositopenik hastalarda immünfenotiplendirme sonnuçlarının yüzdelerinin dağılımı



Şekil 2. Evans Sendromlu hastalarda immunfenotiplendirme sonuçlarının yüzdelerinin dağılımı



Şekil 3. Otoimmun hemolitik anemili hastalarda immünfenotiplendirme sonuçlarının yüzdelerinin dağılımı

Otoimmün markerler analiz edildiğinde ANA pozitifliğinin toplam 50 hastanın 8'inde (%16) olduğu, ES ve OİHA tanısı olan toplam 8 hastada ANA pozitifliğinin görülmediği ve ANA pozitiflik oranının İTP hastalarında %19 (n=8) olduğu tespit edilmiştir. ENA pozitifliği ise toplam 44 hastada bakılmıştır. Bu hastaların 4'ü ES, 4'ü OİHA, 36'sı İTP tanısı olan hastalardır ve hepsi de ENA negatiftir.

Hastalara verilen tedaviler incelenmiş, tanı gruplarına göre ayrı ayrı analiz edilmiş ve sonuçlar Tablo 14 ile sunulmuştur.

Tablo 14. Tanı gruplarına göre hastaların aldığı tedaviler

Değişkenler, n(%)	**ES**	**İTP**	**OİHA**	**Toplam**
Steroid	4 (100)	43 (100)	4 (100)	47 (92,2)
IVIG	4 (100)	43 (100)	4 (100)	41 (80,4)
Eltrombopag	3 (100)	30 (69,7)	0(0)	33 (64,7)
Splenektomi	2 (66,7)	2 (4,6)	0(0)	4 (7,8)
Sirolimus	0 (0)	2 (4,6)	0(0)	2 (3,9)
Ritüksimab	0 (0)	1 (2,3)	1 (50)	2 (3,9)
Mikofenolatmofetil	1 (33,3)	2 (4,6)	1 (50)	4 (7,8)
Siklosporin	1 (33,3)	0 (0)	0 (0)	1 (1,9)
Kullanılan diğer ilaçlar				
Yok	4(100)	42(97,7)	2(50)	48(94,1)
Var	0(0)	1(2,3)	2(50)	3(5,9)

İTP: İmmun trombositopenik purpura OİHA: Otoimmun hemolitik anemi ES: Evans Sendromu

Tüm hastalarda ortanca IgE değeri 29,9 (5,35-78,3) ıu/ml, C3 değeri 1,2 g/l (1,04-1,4), C4 değeri 0,22 g/l (0,14-0,31), haptoglobulin değeri 0,4 g/l (0,28-1,38), LDH değeri 241 u/l (213-309), direkt bilurubin değeri 0,12 mg/dl (0,09-0,16), total bilurubin değeri 0,46 mg/dl (0,31-0,67), retikülosit değeri %1,39 (1,1-2,62) olarak hesaplanmıştır.

Direkt coombs testi hastaların %22,8'inde pozitiftir. Bu oran ES olanlarda %66,7, İTP olanlarda %7,1, OİHA olanlarda %100'dir.

İzohemaglutinin hastaların %85'inde pozitiftir. Bu oran ES ve OİHA olanlarda %75, İTP olanlarda %91,7'dir.

İTP hastaların tanı sırasındaki kan sayımı değerleri Tablo 15'te verilmiştir.

Tablo 15. İTP hastalarında tanı anındaki kan sayımı değerleri

Değişkenler, *Medyan(IQR)*	**İTP**
HgB (g/dl)	12,3 (11,2-13)
MCV (fl)	76,7 (73-79,4)
WBC (/mm^3)	9500 (7200-13600)
ANC (/mm^3)	4700 (2900-7600)
ALC (/mm^3)	3000 (2100-4800)
PLT (/mm^3)	16000 (6000-36000)
MPV (fl)	10,55 (9,5-11,55)

Hgb: Hemoglobin MCV: Ortalama eritrosit hacmi WBC: Lökosit ANC: Mutlak nötrofil sayısı ALC: Mutlak lenfosit sayısı PLT: Platelet MPV: Ortalama platelet hacmi

İTP hastalarında farklı zamanlarda bakılan laboratuvar değerlerinin ayrıntılı sonuçları tablo 16 ile sunulmuştur.

Tablo 16. İTP hastalarında ilk tedaviye başlandıktan sonra farklı zamanlarda bakılan laboratuvar değerleri

Değişkenler	**1. Hafta**	**2. Hafta**	**1. Ay**	**2. Ay**	**3. Ay**
HgB (g/dl)	12,3 (11,4-12,9)	12,25 (11,5-13,1)	12,4 (11,5-13,4)	12,4 (11,4-13,2)	12,3 (11,3-13,15)
MCV (fl)	78,1 (75,6-80,2)	77,9 (75,5-80,3)	78,9 (75,1-81,05)	77,75 (73,7-80,05)	77,9 (73,25-80)
WBC (/mm^3)	8800 (6800-10400)	9600 (7500-13100)	9150 (8200-11700)	9450 (7250-11300)	8100 (6800-10150)
ANC (/mm^3)	3500 (2800-6000)	4700 (3700-6600)	4750 (3300-7500)	4300 (3100-8200)	4000 (2600-5400)
ALC (/mm^3)	3400 (2600-4400)	3300 (2700-4600)	3300 (2200-4900)	3350 (2550-4200)	3400 (2200-4450)
PLT (/mm^3)	39000 (19000-90000)	24500 (11000-48000)	42500 (17500-132500)	58500 (26500-142500)	48000 (20000-90500)
MPV (fl)	9,55 (8,05-10,6)	9,25 (8,3-10,65)	9,3 (8,7-10,1)	9,3 (8,3-10,6)	9,85 (8,8-10,9)
Değişkenler	**6. Ay**	**9. Ay**	**12. Ay**	**18. Ay**	**24. Ay**
HgB (g/dl)	12,5 (11,5-13,2)	12,65 (12,05-12,9)	12,3(11,6-12,9)	12,7 (11,7-13,4)	12,35 (11,85-13,25)
MCV (fl)	77 (72,8-79)	75,7 (73-79,6)	76,3 (72,1-80,1)	77,8 (74,8-80,8)	78 (73,85-80,25)
WBC (/mm^3)	8700 (6900-10300)	8150 (7200-9600)	7700 (6300-9300)	8500 (7000-12900)	8000 (6400-10700)
ANC (/mm^3)	4000 (2800-5600)	3950 (3150-4650)	3200 (2600-4400)	3800 (2800-6900)	3850 (2500-5300)
ALC (/mm^3)	3600 (2600-4200)	3100 (2450-4350)	3100 (2200-4200)	3300 (2300-4200)	3050 (2550-3750)
PLT (/mm^3)	68000 (34000-136000)	57000 (32500-99000)	54000 (35000-126000)	75000 (41000-125000)	82500 (41500-171000)
MPV (fl)	9,3 (8,7-10,8)	9,3 (8,5-10,9)	9,55 (8,7-11,3)	9,7 (8,9-10,7)	9,3 (8,4-11,3)

Sonuçlar Medyan(IQR) ile gösterilmiştir.

Hgb: Hemoglobin MCV: Ortalama eritrosit hacmi WBC: Lökosit ANC: Mutlak nötrofil sayısı ALC: Mutlak lenfosit sayısı PLT: Platelet MPV: Ortalama platelet hacmi

İTP hastalarında mutasyon varlığına göre hemogram değerleri analiz edilmiştir. Mutasyon olan ve olmayan hastaların tanı anındaki hemogram değerleri analiz sonuçları tablo 17 ile, 1. Hafta hemogram değerleri analiz sonuçları tablo 18 ile, 1. ay hemogram değerleri analiz sonuçları tablo 19 ile, 3. ay hemogram değerleri analiz sonuçları tablo 20 ile, 12. ay hemogram değerleri analiz sonuçları tablo 21 ile karşılaştırmalı olarak sunulmuştur.

Yapılan analizlere göre İTP hastalarında mutasyon varlığı ile tanı anındaki ve 3. aydaki hemogram değerleri istatistiksel açıdan farklı bulunmamıştır (p>0,05).Mutasyon varlığı ile 1. hafta hemogram değerleri analizinde ALC değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir (p=0,017). ALC ortanca değeri mutasyon olanlarda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (Tablo 13) Mutasyon varlığı ile 1. ay hemogram değerleri analizinde de yine ALC değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir (p=0,010). ALC ortanca değeri mutasyon olanlarda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (Tablo 14). Mutasyon varlığı ile 12. ay hemogram değerleri analizinde de yine ALC değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir (p=0,049). ALC ortanca değeri mutasyon olanlarda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (Tablo 16). Bu farklılıkların mutasyon bulunmayan hastaların tedavi sonrasındaki ALC değerlerinde önemli düzeyde artış görülürken, mutasyon bulunan hastalarda ALC düzeylerinde önemli bir değişiklik olmamasından kaynaklandığı görülmüştür.

Tablo 17. İTP hastalarında mutasyon varlığına göre tanı anındaki hemogram değerleri

Tanı anı, *Medyan(IQR)*	**Mutasyon yok (n=9)**	**Mutasyon var (n=14)**	**p[µ]**
HgB (g/dl)	12,1 (11,2-13,2)	12,3 (10,6-12,7)	0,781
MCV (fl)	75,6 (75,1-79,1)	74,2 (70-77,3)	0,201
WBC (/mm^3)	10800 (6500-13900)	8700 (7200-10500)	0,516
ANC (/mm^3)	4400 (2400-5100)	4850 (3000-7900)	0,557
ALC (/mm^3)	3000 (2700-7700)	2500 (1800-3300)	0,201
PLT (/mm^3)	9000 (6000-18000)	16500 (6000-36000)	0,781
MPV (fl)	10,1 (9-10,6)	10,7 (9,8-11,4)	0,295

[µ]Mann Whitney U test.

Hgb: Hemoglobin MCV: Ortalama eritrosit hacmi WBC: Lökosit ANC: Mutlak nötrofil sayısı ALC: Mutlak lenfosit sayısı PLT: Platelet MPV: Ortalama platelet hacmi

Tablo 18. İTP hastalarında mutasyon varlığına göre 1. hafta hemogram değerleri

1.hafta, *Medyan(IQR)*	**Mutasyon yok (n=9)**	**Mutasyon var (n=13)**	**p[µ]**
HgB (g/dl)	12,6 (11,9-12,7)	12,3 (11-13,3)	0,845
MCV (fl)	76,8 (76-79,6)	77,2 (73,4-79,9)	0,744
WBC (/mm^3)	8300 (6500-13700)	6700 (4800-8300)	0,144
ANC (/mm^3)	3100 (2800-3600)	3100 (1800-5200)	0,896
ALC (/mm^3)	4400 (3400-6100)	2800 (2400-3300)	**0,017**
PLT (/mm^3)	32000 (7000-57000)	39000 (19000-90000)	0,512
MPV (fl)	9 (7,8-10,4)	9,65 (8,3-10,6)	0,508

[µ]Mann Whitney U test.
Hgb: Hemoglobin MCV: Ortalama eritrosit hacmi WBC: Lökosit ANC: Mutlak nötrofil sayısı ALC: Mutlak lenfosit sayısı PLT: Platelet MPV: Ortalama platelet hacmi

Tablo 19. İTP hastalarında mutasyon varlığına göre 1. Ay hemogram değerleri

1.ay, *Medyan(IQR)*	**Mutasyon yok (n=8)**	**Mutasyon var (n=13)**	**p[µ]**
HgB (g/dl)	12,6 (11,55-13,3)	13 (11,1-13,4)	0,999
MCV (fl)	76,8 (73-79,9)	76,8 (73,1-80)	0,999
WBC (/mm^3)	9250 (8250-12900)	8300 (6800-9800)	0,210
ANC (/mm^3)	3400 (2900-4600)	4200 (2400-4800)	0,645
ALC (/mm^3)	5500 (3400-6600)	2800 (2000-3800)	**0,010**
PLT (/mm^3)	79500 (24000-133000)	37000 (19000-161000)	0,916
MPV (fl)	9,25 (8,75-11,05)	9,3 (9,05-9,95)	0,910

[µ]Mann Whitney U test.
Hgb: Hemoglobin MCV: Ortalama eritrosit hacmi WBC: Lökosit ANC: Mutlak nötrofil sayısı ALC: Mutlak lenfosit sayısı PLT: Platelet MPV: Ortalama platelet hacmi

Tablo 20. İTP hastalarında mutasyon varlığına göre 3. ay hemogram değerleri

3.ay, *Medyan(IQR)*	**Mutasyon yok (n=8)**	**Mutasyon var (n=13)**	**p[µ]**
HgB (g/dl)	12,9 (11,5-13,3)	12,4 (11,3-13)	0,595
MCV (fl)	76,65 (73,15-80,45)	78 (73,2-80,1)	0,972
WBC (/mm^3)	9350 (7350-10300)	7300 (6800-9400)	0,336
ANC (/mm^3)	3300 (2300-5550)	3600 (3100-4500)	0,916
ALC (/mm^3)	4200 (3500-5050)	3300 (2200-4400)	0,268
PLT (/mm^3)	43500 (18500-122500)	48000 (19000-63000)	0,697
MPV (fl)	9,65 (8,9-11,15)	9,3 (7-11,4)	0,492

[µ]Mann Whitney U test.
Hgb: Hemoglobin MCV: Ortalama eritrosit hacmi WBC: Lökosit ANC: Mutlak nötrofil sayısı ALC: Mutlak lenfosit sayısı PLT: Platelet MPV: Ortalama platelet hacmi

Tablo 21. İTP hastalarında mutasyon varlığına göre 12. ay hemogram değerleri

12.ay, *Medyan(IQR)*	**Mutasyon yok (n=9)**	**Mutasyon var (n=10)**	**p[µ]**
HgB (g/dl)	12,8 (12,3-13,3)	12,05 (11,3-12,65)	0,058
MCV (fl)	76,3 (74-81,7)	73,45 (71,6-78,05)	0,169
WBC (/mm^3)	6600 (6300-8700)	7100 (5700-8150)	0,808
ANC (/mm^3)	2600 (2400-2700)	3350 (2700-4200)	0,111
ALC (/mm^3)	3300 (2800-4800)	2200 (2000-3250)	**0,049**
PLT (/mm^3)	54000 (30000-114000)	41500 (36000-61000)	0,508
MPV (fl)	10,3 (9,5-10,9)	11,45 (9,1-11,9)	0,968

[µ]Mann Whitney U test.
Hgb: Hemoglobin MCV: Mean Corpusculer Volume WBC: White blood cell ANC: Absolute neutrophil count ALC: Absolute lymphocite count PLT: Platelet MPV: Mean platelet volüme

İTP hastalarında mutasyon olmayan ve olanların oluşturduğu iki gruba ilişkin yapılan analizler de söz konusu iki grubun tanı yaşı değişkeni çerçevesinde anlamlı bir şekilde farklılaşmadıkları anlaşılmıştır (p=0,298).

Tablo 22'te mutasyon olan hastalar ile mutasyon olmayan hastaların cinsiyet ve akraba evliliği çerçevesinde birbirlerine benzer dağılımlar sergilediği görülmektedir (p>0,05). Mutasyon olan hastalarda kızların oranı %64,3 iken, mutasyon olmayan gruptaki hastalarda kızların oranı %77,8'dir. Akraba evliğinin görülme sıklığı mutasyon görülmeyen hastalarda %11,1 iken, mutasyonlu hastalarda %35,7'dir.

Tablo 22. İTP hastalarında mutasyon varlığına göre cinsiyet ve akraba evliliği

Değişkenler, *n(%)*	**Mutasyon yok (n=9)**	**Mutasyon var (n=14)**	**p***
Cinsiyet			0,657
Erkek	2 (22,2)	5 (35,7)	
Kız	7 (77,8)	9 (64,3)	
Akraba evliliği			0,340
Yok	8 (88,9)	9 (64,3)	
Var	1 (11,1)	5 (35,7)	

*Pearson ki kare, Fisher Exact test.

Kanama şiddeti, sık enfeksiyon öyküsü ve alerji klinik özellikler başlığında analize tabi tutulan değişkenlerdir. Tablo 23, bu değişkenler çerçevesinde iki grup arasında istatistiki açıdan anlamlı bir farklılığın bulunmadığını göstermektedir (p>0,05). Mutasyon görülmeyen gruptaki hastaların tamamında hafif kanama şiddeti

görülürken, bu durumun mutasyon olan gruptaki hastalar için aldığı değer %85,7'dir. Orta kanama şiddeti mutasyon olmayan hastalarda hiç görünmezken, mutasyonlu hastalarda %14,3 oranında gerçekleşmiştir. Mutasyonlu hastalarda sık enfeksiyon öyküsünün varlığı %7,1, alerji varlığı ise %14,3 değerlerini almıştır. Mutasyon görülmeyen grupta söz konusu her iki değer %11,1 olarak hesaplanmıştır.

Tablo 23. İTP hastalarında mutasyon varlığına göre klinik özellikler

Değişkenler	**Mutasyon yok (n=9)**	**Mutasyon var (n=14)**	**p***
Kanama şiddeti			0,502
Hafif	9 (100)	12 (85,7)	
Orta	0 (0)	2 (14,3)	
Sık enfeksiyon öyküsü			0,999
Yok	8 (88,9)	13 (92,9)	
Var	1 (11,1)	1 (7,1)	
Alerji			0,999
Yok	8 (88,9)	12 (85,7)	
Var	1 (11,1)	2 (14,3)	

*Pearson ki kare, Fisher Exact test.

IgG, IgM ve IgA şeklinde gruplandırılan immünglobulin düzeyleri mutasyonlu hastalarda ve mutasyon görülmeyen hastalarda benzer dağılımlar sergilemiştir (p>0,05, Tablo 24).

Tablo 24. İTP hastalarında mutasyon varlığına göre immünglobulin düzeylerinin gruplandırılması

Değişkenler	**Mutasyon yok (n=9)**	**Mutasyon var (n=13)**	**p***
Ig G			0,352
Normal	6 (66,7)	12 (92,3)	
Düşük	2 (22,2)	1 (7,7)	
Yüksek	1 (11,1)	0 (0)	
Ig M			0,999
Normal	8 (88,9)	11 (84,6)	
Düşük	1 (11,1)	1 (7,7)	
Yüksek	0 (0)	1 (7,7)	
Ig A			0,240
Normal	9 (100)	10 (76,9)	
Düşük	0 (0)	3 (23,1)	

*Pearson ki kare, Fisher Exact test.

Immünfenotiplemelerinin iki grup için anlamlı bir şekilde farklılaşıp farklılaşmadığını anlamak için yapılan analizin sonuçlarının yer aldığı Tablo 25, iki grubun CD3, CD19 ve CD16-56 fenotiplemeleri çerçevesinde istatistiki açıdan benzer olduğunu göstermektedir (p>0,05). Ancak hasta sayısı az olması nedeniyle bu durum tam olarak doğruyu yansıtmayabilir.

Tablo 25. İTP hastalarında mutasyon varlığına göre immünfenotiplemeleri

Değişkenler	**Mutasyon yok**	**Mutasyon var**	**p***
CD3	(n=2)	(n=6)	0,464
Normal	1 (50)	5 (83,3)	
Düşük	1 (50)	0 (0)	
Yüksek	0 (0)	1 (16,7)	
CD19	(n=6)	(n=9)	0,657
Normal	5 (83,3)	8 (88,9)	
Düşük	0 (0)	1 (11,1)	
Yüksek	1 (16,7)	0 (0)	
CD16-56	(n=6)	(n=7)	0,070
Normal	3 (50)	7 (100)	
Düşük	2 (33)	0 (0)	
Yüksek	1 (16,7)	0 (0)	

*Pearson ki kare, Fisher Exact test.

İTP hastalarının aldıkları tedavilere ilişkin yapılan ki-kare testi sonuçlarına göre, herhangi bir tedavi şekli çerçevesinde istatistiki açıdan herhangi bir farklılık saptanmamıştır (p>0,05). IVIG her iki gruptaki hastaların tamamında tedavi olarak sunulmuştur. Eltrombopag'ın kullanım sıklığı mutasyon olmayan gruplarda %87,5 iken, diğer grupta %100'dür. Splenektomi ve Sirolimus mutasyon olmayan grupta tedavi olarak sunulmazken, bu değişkenlerin mutasyon olan grupta görülme sıklığı %10'dur. Mikofenolatmofetil ve Siklosporin ise her iki grupta da tedavi olarak sunulmamıştır.

Başvuru şikayetlerinin İTP hastalarındaki mutasyon varlığına göre benzer olduklarını (p=0,147) gösteren Tablo 26'ya göre, mutasyon olan hastaların %57,1'i ekimoz ve peteşi şikâyeti ile, %28,6'sı sadece ekimoz şikâyeti ile ve%14,3'ü diğer şikayetlerle gelmişlerdir. Mutasyon olmayan grupta ise, sadece ekimoz şikâyeti %44,4, sadece peteşi şikâyeti %22,2 ve hem ekimoz hem de peteşi şikâyeti %33,3 değerlerini almıştır.

Tablo 26. İTP hastalarında mutasyon varlığına göre başvuru şikayeti

Değişkenler	**Mutasyon yok (n=9)**	**Mutasyon var (n=14)**	**p***
Başvuru şikâyeti			0,147
Ekimoz	4 (44,4)	4 (28,6)	
Peteşi	2 (22,2)	0 (0)	
Diğer	0 (0)	2 (14,3)	
Ekimoz ve peteşi	3 (33,3)	8 (57,1)	

*Pearson ki kare, Fisher Exact test.

İTP hastalarının ANA ve ENA sonuçları analiz edildiğinde mutasyon olmayan hastaların %25'inde (n=2), mutasyon olan hastaların %14,3'ünde (n=2) ANA pozitifliği olduğu görülmektedir ve bu fark istatistiksel açıdan farklı bulunmamıştır (p=0,602). ENA pozitifliği olan hasta ise bulunmamaktadır.

5. TARTIŞMA

5.1. Demografik Özellikler

Çalışmamıza dahil edilen 43 İTP, 4 OİHA, 4 ES tanılı 51 kronik otoimmün sitopenili hastanın tanı yaşı ortalaması 5,32±3,71'dir. ES olan 4 hastanın 3'ü (%75), İTP olan 43 hastanın 32'si (%74,4), OİHA olan 4 hastanın 2'si (%50), toplamda ise tüm hastaların %72,5'i kızdır. Al Ghaiti ve ark.'nın (65), 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 (66), 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 (38), 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. Kıtalararası Kooperatif ITP Çalışma Grubu (ICIS) Registry II, tanı anında ve hastalığın sonraki seyri sırasında kanamanın zamanlaması, yeri ve ciddiyeti ile ilgili olarak ITP tanısı alan çocuklar hakkında prospektif veriler elde etmek için tasarlanmıştır (67). ICIS Kayıt II' ye kayıtlı 1239 hastanın yaklaşık yarısı erkekti (%51,7). Çalışmamızda ise yaş ortalaması diğer çalışmalarla benzer olmakla birlikte kız hasta sayısının fazla olduğu görülmüştür.

Sipurzynski ve ark.'nın (68) Avustralya'da yaptığı ve 81 kronik İTP tanılı hastanın incelendiği çalışmada ise 47 kadın ve 34 erkek olup %58 ile kadın popülasyon fazla olması ile bizim çalışmamızı destekler niteliktedir. Hasta grubumuzdaki kız çocuklarının oranı literatürde verilenlere göre daha yüksektir. Bu durum İTP' de kronikleşme açısında kadın popülasyon prognostik olabileceği yönündeki çalışmalar destekler niteliktedir (68).

5.2. Aile Öyküsü

Aladjidi ve ark.'nın (69) yaptığı 156 otoimmün sitopenili hastanın incelendiği çalışmada 11 (%4) hastanın ebeveyinleri akrabaydı. Aladjidi ve ark.'nın (38) 265 OİHA'lı hastada yaptığı çalışmada %8'inde akrabalık, %15'inde birinci derece ailesel

immünolojik hastalık bildirilmiştir. Miano ve ark. (49) yaptığı ES' li 40 hastanın dokuzunda (%8) pozitif aile öyküsünde otoimmünite vardı. Jingyao ve ark.'nın (70) çalışmasında hastaların 5'nin (%2) kesin bir pozitif aile öyküsü vardı. Çalışmamızda toplam 51 hastanın 15 (%29.4)'inde akrabalık öyküsü mevcuttur. Bu oran literatürdeki verilere göre daha yüksektir.

Tüm hasta gruplarında ailede PİY öyküsü, anemi ve hemolitik anemi olan hasta ise bulunmamaktadır. Otoimmün hastalık öyküsü olma oranı ES olan hastalarda %25, İTP olan hastalarda %7, OİHA olan hastalarda %0 ve tüm hastalarda %7,8'dir. Bu oranlar ise literatüre göre düşük verilerdir.

5.3. Otoimmün Serolojiler

Sipurynski ve ark.'nın (68) 81 kronik İTP çocuk hastada yapılan çalışmada hastaların %20'sinde ANA pozitifliği ve %12'sinde direkt Coombs pozitifliği vardı. Jingyao Mao ve ark.'nın (70) Çin'de 3.basamak bir çocuk hastanesinde yapılan çalışmada ITP'li 176 hastanın %62.5 oranında pozitif otoimmün seroloji mevcut iken çalışmamızda İTP hastaların %19'unda ANA pozitifliği saptanmış, direkt coombs pozitifliği hastaların %7'sinde saptanmış olup sonuçlar Sipurynski ve ark. ile benzerdir. İTP tanısı olan 36 hastada bakılabilen ENA değeri negatiftir.

Zhao ve ark.'nın (71) yaptığı çalışmada 154 kronik İTP tanısı alan ve immün ilişkili genlerde mutasyon saptanan 51 hastada ve mutasyon saptanmayan 103 hasta karşılaştırıldığında mutasyon olan grupta anormal immumolojik marker (ANA, ENA,antikardiyolipin, SLE biomarkerlar) insidansı %25 olup fazla bulunmuşken bizim çalışmamızda immündisregülasyona yol açan genler açısından incelenebilen 23 kronik İTP hastasında mutasyon bulunabilen 14 hasta ve bulunmayan 9 hastada immünolojik markerlarda istatiksel olarak fark görülmemiştir.

5.4. Geçirilmiş Enfeksiyon

Türkiye'de Kahramanmaraş'ta yapılan ve 104 kronik İTP hastanın tarandığı bir çalışmada hastaların %65,2'sinde öncesinde geçirilmiş bir enfeksiyon yoktu (72).

ElAlfy ve ark.'nın (73) yaptığı bir çalışmada İTP' si olan toplam 344 hastanın 167(%48) hastada ITP başlangıcından önce ateşli hastalık vardı. Çalışmamızda hastaların sadece %4,7'sinde İTP başlangıcından öncesi enfeksiyon geçirme öyküsü vardı.

Zhao ve ark.' nın (71) yaptığı çalışmada 154 kronik İTP tanısı alan ve immün ilişkili genlerde mutasyon saptanan 51 hasta ve mutasyon saptanmayan 103 hasta karşılaştırıldığında hastaların predispozan faktör olarak öncesinde geçirilen enfeksiyon öyküsü mutasyon olan grupta %45 ve mutasyon olmayan grupta %43 bulunup fark anlamlı değildir. Aynı şekilde bizim çalışmamızda da anlamlı bir fark bulunmamıştır.

5.5. Kanama

Türkiye'de 104 kronik İTP hastanın tarandığı bir çalışmada hastaların %62.1'inde hafif kanama, %29.5'inde orta şiddetli kanama, %5.2'sinde şiddetli kanama ve %2.1'inde hayatı tehdit eden kanama görülmüştür (72).

ElAlfy ve ark.'nın (73) yaptığı bir çalışmada İTP 'si olan toplam 344 hastanın sırasıyla %11.34'ünde orta ve %7.27'sinde şiddetli kanama meydana geldiği bildirilmiştir.

Bizim çalışmamızda 43 İTP hastasının 40 (%93)'nda hafif şiddette kanama, 3 (%7)'sinde orta şiddette kanama görülmüş ve hiçbir hastada şiddetli kanama veya hayatı tehdit eden kanama görülmemiştir.

Zhao ve ark.'nın (71) yaptığı çalışmada 154 kronik İTP tanısı alan ve immün ilişkili genlerde mutasyon saptanan 51 hasta ve mutasyon saptanmayan 103 hasta karşılaştırıldığında hastaların kanama derecesi mutasyon olan grupta yüksek bulunduğunu göstermiştir. Çalışmamızda ise mutasyon saptanan 14 İTP hastası ile mutasyon saptanmayan 9 İTP hastasının kanama şiddeti açısından kıyaslandığında mutasyon görülmeyen gruptaki hastaların tamamında (%100) hafif kanama şiddeti görülürken, bu durumun mutasyon olan gruptaki hastalar için aldığı değer %85,7'dir. Orta kanama şiddeti mutasyon olmayan hastalarda hiç görünmezken, mutasyonlu

hastalarda %14,3 oranında gerçekleşmiştir fakat bu fark istatiki olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.5).

5.6. Kronikleşme Oranı

M.kubota ve ark.'nın (74) yaptığı çalışmada akut İTP tanısı alan 87 hastanın 22 (%25)'si kronikleşmiştir. Türkiye'de yapılan başka bir çalışmada 94 akut İTP hastasının 37 (%38.9)'sinin kronikleştiği görülmüştür (72). Hung ve ark. (75) yaptığı çalışmada akut İTP'nin kronik İTP'ye dönüşümü çocuklarda %25 olarak bulunmuştur. Kliniğimizde ise 2012-2020 yılları arasında 294 akut İTP hastası izlenmiş ve hastaların 61 (%21)'inin 12 ay persistan trombositopenisi devam etmiş olup kronik İTP tanısı aldığı görülmüştür. Bu oranın literatür ile uyumlu olarak bulunmuştur.

5.7. Allerji Öyküsü

Jingyao Mao ve ark.'nın (70) Çin'de 3.basamak bir çocuk hastanesinde yaptığı çalışmada İTP'li 176 hastanın ikisinde (%1) alerjik hastalık vardı. Çalışmamızda İTP olanların %7'sinde alerjik hastalık mevcuttu.

5.8. İmmünglobulin Değerleri

Sipurynski ve ark.'nın (68) 81 kronik İTP çocuk hastada yaptığı çalışmada ve hastaların %24'ünde patolojik (%12 artmış, %12 azalmış) immünglobulin değerleri vardı. Jingyao Mao ve ark'nın (70) çalışmasında İTP'li 176 hastanın yaklaşık %85,7'sinde serum IgA düzeyleri, %37,5'inde düşük IgG ve IgM düzeyleri vardı. Bizim çalışmamızda İTP'li hastaların %24.3'ünde IgG, %16.2'sinde IgM, %21.6'sında IgA değerlerinde patoloji görülmüştür; IgG düzeyleri hastaların %21,6'sında düşük, IgM düzeyleri %13,5'inde düşük, IgA düzeyleri de %21.6'sında düşük bulunmuştur.

Zhao ve ark.'nın (71) yaptığı çalışmada 154 kronik İTP tanısı alan ve immün ilişkili genlerde mutasyon saptanan 51 hasta ve mutasyon saptanmayan 103 hastanın immünglobulin değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark olmayıp, çalışmamızda da IgG, IgM ve IgA şeklinde gruplandırılan immünglobulin düzeyleri

immündisregülasyona yol açan genler açısından incelenebilen 23 kronik İTP hastasında mutasyon bulunabilen 14 hasta ve bulunmayan 9 hastanın benzer dağılımlar sergilediği görülüp literatürü destekler niteliktedir.

5.9. Lenfosit Değerleri

Zhoa ve ark'nın (71) çalışmasında 154 kronik İTP tanısı alan ve immün ilişkili genlerde mutasyon saptanan 51 hasta ve mutasyon saptanmayan 103 hasta karşılaştırıldığında mutasyon olan hastaların T ve B lenfosit sayıları anlamlı derecede artmış olduğu görüldü. Çalışma grubumuzdaki hastalardan ise immün ilişkili genlerde mutasyon saptanan ve saptanmayan hastaların CD3 (t lenfosit), CD19 (b lenfosit), CD16-56 (NK hücreler) düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (71).

5.10. Trombosit Değerleri

Zhao ve ark.'nın (71) yaptığı çalışmada 154 kronik İTP tanısı alan ve immün ilişkili genlerde mutasyon saptanan 51 hasta ve mutasyon saptanmayan 103 hasta karşılaştırıldığında hastaların tedavi önce platelet sayılarında anlamlı fark yoktu. Çalışmamızda da immündisregülasyona yol açan genler açısından incelenebilen 23 kronik İTP hastasında mutasyon bulunabilen 14 hasta ve bulunmayan 9 hastanın tedavi öncesi platelet sayılarında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

ICIS Registry II, kayıtlarına göre 1239 hastanın tanıdan 12 ay sonra, 122 hastanın (%36) trombosit sayısı hala $<150 \times 10^9$/ L idi, bizim çalışmamızda tanıdan 12 ay sonra 43 hastanın 36'sında (%83)'ünde trombosit sayısı hala $150x10^9$/L'nin altındaydı ve diğer 7 hastanın sonraki takiplerinde trombosit sayısında tekrar düşüş olduğu görüldü (67).

5.11. Tedavi

İTP olan hastaların tamamı steroid ve IVIG, 30 (%69,7)'u eltrombopag, ikisi (%4,6) sirolimus, ikisi (%4,6) mikofenolatmofetil, biri (%2,3) ritüksimab tedavileri almış ve ikisine (%4,6)'sına splenektomi yapılmıştır. Tedavi almayan hastamız

bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda 37 (%72.5) çocuk ikinci basamak tedavi aldı ve 10 (%19) çocuk birden fazla ikinci basamak tedavi aldı.

Zhoa ve ark'nın (71) çalışmasında kronik İTP tanısı alan 154 hastadan immün ilişkili genlerde mutasyon saptanan 51 hasta ve mutasyon saptanmayan 103 hasta karşılaştırıldığında iki grup arasında immünsüpresif tedavinin etkinliğinde anlamlı bir fark gözlenmemiş ve iki grup arasındaki ikinci basamak tedavi seçimi karşılaştırıldığında; mutasyon grubundaki 45 çocuk hasta (48 çocuktan %94'ü) immünsüpresif tedaviye ihtiyaç duymuş ve bu vakalardan 12'si daha fazla ikinci basamak tedaviye ihtiyaç duymuştur. Benzer şekilde, kontrol grubunda 94 çocuk (97 çocuktan, %97) immünsüpresif tedaviye ihtiyaç duymuş ve bunlardan 19 hastanın ikinci basamak tedaviye ihtiyacı olduğu ve bunun anlamlı olmayan bir fark olduğu görülmüştür. Çalışmamızda da kronik İTP hastalarının aldıkları birinci basamak tedavilere ilişkin yapılan karşılaştırmada immündisregülasyona yol açan mutasyonlar bulunan ve bulunmayan hastalar birinci basamak tedavilerine alınan cevap açısından herhangi bir farklılık saptanmamıştır. IVIG ve steroid tedavisi her iki gruptaki hastaların tamamında tedavi olarak sunulmuştur. Eltrombopag'ın kullanım sıklığı mutasyon olmayan gruplarda %87,5 iken, diğer grupta %100'dür. Splenektomi ve Sirolimus mutasyon olmayan grupta tedavi olarak sunulmazken, bu değişkenlerin mutasyon olan grupta görülme sıklığı %10'dur.

ICIS Kayıt II'ye göre tanı anında 388 hasta (%31,3) ilaç tedavisi görmedi, 311 hasta (%25,1) sadece intravenöz IVIG, sadece 285 (%23) hasta steroid ve 83 hasta (%6,7) sadece anti-D tedavisi aldı. İlave 172 hasta (%13,9) başka tedavi veya yukarıda listelenen ajanlarla kombinasyon tedavisi aldı (67).

ElAlfy ve ark.'nın (73) yaptığı çalışmada İTP' si olan toplam 344 hastanın 54'ü (%15.7) herhangi bir özel tedavi olmaksızın iyileşti. Kortikosteroidler 209 (%60) hastada birinci basamak tedavi olarak kullanılmış ve IVIG hastaların ve anti-D immünoglobulin ile tedavi edilen hastalarda sırasıyla %85,7 ve %84'tür.

Aladjidi ve ark.'nın (69) yaptığı 156 otoimmün sitopenili hastanın incelendiği çalışmada 108 çocuk (%69) çeşitli ikinci basamak tedavilere ihtiyaç duydu; 74 (%47) çocuk birden fazla ikinci basamak tedavi gördü .

5.12. Genetik Özellikler

Çalışmamızda kronik İTP tanısı olan ve immündisregülasyona yol açan genler açısından incelenebilen 23 hastanın 9'unda mutasyon yok iken iki hastada *NLRP2 HETEROZİGOT (HET)* ve birer hastada *ADAR HET, AIRE HET, APAF1 HET, CD36 HET, DOCK8 HET, DOCK8 HET + RAG2 HET, DOCK8 HET +AIRE HET, DOCK8 HET +NLRP1 HET, GP1BA HETEROZİGOT, LRBA HET, PRF1 HET, STXP2 HET +NLRP1 HET* mutasyonları olduğu görülmüştür.

İmmündisregülasyona yol açan genler açısından incelenebilen ve mutasyon bulunan 14 İTP hastasında saptanan mutasyonların üçü VUS (*STXP2, PRF1, DOCK8-NLRP1*), 6'sı bening + VUS *(DOCK8, AIRE, DOCK8-NLRP1, LRBA, ADAR, DOCK8-AIRE*), üçü tanımlı değil (*RAG1, APAF1,* NLRP2) ve ikisi olası patojeniktir *(CD36, GP1BA).*

Zhao ve Ark. (71)çalışmasında 154 kronik İTP hastasından 9 hastada tespit edilen 4 gen *(TNFRSF13B, CARD11, CBL1, RAG2*) olası patojenik mutasyon, 42 hasta VUS olarak sonuçlanmıştır(*AIRE, C1R, LAT, LRBA, CARD11, CASP10, CBL, CD40LG, CTLA4, FASLG, GATA, IFIH1, IL2KG, JAK2, LZTR1, MHEJ1, NLRP1, NLRP2, NLRP12, PIK3CD, PIK3R, PLCG2,* ve *TNFRSF13B*).Aynı çalışmada 49 hasta otozomal heterozigot mutasyon ve iki hasta otozomal homozigot mutasyon (*CD40LG, IL2KG*)görülmüşken bizim çalışmamız 14 hastanın ikisinde homozigot mutasyon (*GP1BA)* ve 12'sinde heterozigot mutasyon olarak sonuçlanmıştır.

Jingyao Mao ve ark.'nın (70) Çin'de 3.basamak bir çocuk hastanesinde yapılan bir çalışmada ITP'li 176 hastanın 16'sında (%9,1) CVID ile ilişkili genetik mutasyonlar görülmüş, genetik mutasyon görülen hastaların 8'inde (%4,5) CVID' lerden yüksek oranda şüphelenilmiş. Beşinde tümör nekroz faktörü reseptörü üst ailesi 13B'de (TNFRSF13B), birinde LRBA proteininde, birinde nükleer faktör kappa-B2'de (NF- κ B2) ve birinde caspase recruitment domain family member 11 (CARD11) mutasyon saptanmıştır.

Miano ve ark.'larının (49) yaptığı çalışmada ES tanılı 40 hastanın 18'inde (%45) *FAS, CASP10, TNFSF13B, LRBA, CTLA4, STAT3, IKBKG CARD11, ADAR, LIG4* mutasyonları bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ES olan ve mutasyon analizi

yapılabilen üç hastanın birinde mutasyon olmadığı, ikisinde ise *CTLA4 HET* mutasyonu olduğu görülmüştür.

Hadjajd ve ark.'nın (5) yaptığı çalışmada ES' li 203 hastadan 80 tanesine NGS yöntemi ile yapılan genetik test sonucunda hastaların %65 genetik tanı almıştır. Otuz iki hastada (%40) PİY'lerde yer aldığı bilinen 9 gende patojenik mutasyonlar saptanmış, 23'ünde *TNFRSF6, CTLA4, STAT3, PIK3CD'de* otozomal heterozigot germ hattı mutasyonları, birinde *CBL ve* birinde *ADAR1* mutasyonu saptanmıştır. Altı hastada homozigot *LRBA* mutasyonu saptanmıştır.

Besnard ve ark.'nın (6) 18 ES'li hastada yaptığı çalışmada 12'si kadındı. Dört hasta akraba evliliğinden doğmuştu. 7 olguda ailede otoimmünite öyküsü vardı. İlk sitopenilerin ortalama yaşı 4,7 (+/- 4,3) idi. Üçü *CTLA4* mutasyonu ve dördü : *LRBA*, STAT3 ve *KRAS* mutasyonu taşıyordu. Genetik tanısı olan ve olmayan hastaları ayırt edecek bir özellik ortaya çıkmadığı görülmüştür.

Dedicator of sitokinez *(DOCK8)* eksikliği, tekrarlayan enfeksiyonlar, egzama ve gıda alerjisi dahil alerjik hastalıklar, otoimmünite ve viral kaynaklı kanserler arasında değişen klinik özelliklere sahip kombine bir immün yetmezliktir (62). Çalışmamızda *DOCK8* heterozigot mutasyon saptanmış olan bir İTP hastasında aynı zamanda down sendrom tanısı olup takiplerinde CD4 eksikliği görülmüştür ve sık enfeksiyon öyküsü vardır, *DOCK8* heterozigot mutasyon saptanan başka bir İTP hastası aynı zamanda nörofibromatozis tanısı ile izlenmektedir ancak sık enfeksiyon, allerji, malignite öyküsü yoktur. Diğer *DOCK 8* heterozigot mutasyonu olan iki İTP hastasında da sık enfeksiyon, allerji veya malignite kliniği görülmemiştir.

Fabre ve ark. (60) yaptığı ekim 2018'den önce yayınlanan *STAT3 GOF* mutasyonu saptanan hastaların klinik özellikleri tanımlanan 18 yayının toplandığı bir reviewda toplanan 42 hastada en sık görülen belirtiler %66 (42'de 28) oranında otoimmün sitopeniler, %64 (42'de 27) oranında lenfoproliferasyon, %57 (42'de 24) oranında enteropati, %35 (42'de 15) interstisyel akciğer hastalığı, %30 (42'de 13) tiroidit, %23 (42'de 10) oranında diyabet mellitus görüldüğü saptanmıştır. Bağışıklık yetmezliği baskın bir özellik olarak görülmemiştir. Hematolojik hastalıkların (42'de 35) %83 oranında en sık görülen bulgular olduğu, özellikle otoimmün sitopenilerin (42'de 28) %66 oranında görüldüğü ve bunların da %85'nin ITP, %67'sinin OİHA ve

%32'sinin nötropeni olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda ise kronik sitopenisi olan NGS yöntemi ile *STAT3* geninin de dahil olduğu 30 hastaya yapılabilen genetik taramada *STAT3* mutasyonu saptanmamıştır.

AIRE, dokuya özgü proteinlerin transkripsiyonunu teşvik ederek timustaki T efektör hücrelerinin negatif seçiminde anahtar bir role sahiptir ve periferdeki otoimmün hücreleri kullanan düzenleyici T hücrelerinin bir alt kümesinin üretilmesinde etkilidir (76). *AIRE'*deki mutasyonlar, immünolojik tolerans ve otoimmüniteyi araştırmak için güçlü bir model olan Autoimmün poliendokronopati sendrom 1 (APS-1)'e neden olur. Klasik APS-1, AIRE'deki mutasyonların neden olduğu nadir otozomal resesif bir hastalıktır ve klinik olarak üç majör hastalık bileşeni olan kronik mukokutanöz kandidiyazis, primer adrenal yetmezlik ve hipoparatiroidizmden ikisinin varlığı ile tanımlanır (76). Çalışmamızda *AIRE* geninde heterozigot mutasyon saptanan bir İTP hastasında benzer klinik özelliklere rastlanmamıştır.

Bağışıklık sistemi ile ilişkili *LRBA* proteininin inhibitör bir immünoreseptör olan CTLA4 proteinini düzenlediği düşünülmektedir. Kronik ishal, otoimmün bozukluklar, organomegali, sık tekrarlayan enfeksiyonlar, hipogamaglobulinemi, kronik akciğer belirtileri ve büyüme geriliği, *LRBA* eksikliğinin bazı özellikleridir. Nadir görülen bu hastalık, LRBA genindeki homozigot mutasyonlar sonucunda görülmektedir (77). Çalışmamızda *LRBA* heterozigot mutasyonu saptanmış olan bir İTP hastası bulunmakla birlikte, hastanın bakılan immünglobulin değerleri normal, immün fenotiplemesi normal olduğu, büyüme gelişmesinin normal olduğu, sık enfeksiyon öyküsünün olmadığı görülmüştür.

Sitotoksik T-lenfosit antijeni 4 (*CTLA-4*) negatif bir immün düzenleyicidir. Heterozigot *CTLA4* germline mutasyonları, insan deneklerde karmaşık bir immündisregülasyon sendromuna neden olabilir. Ana klinik belirtiler arasında hipogamaglobulinemi, lenfoproliferasyon, otoimmün sitopeni ve solunum, gastrointestinal veya nörolojik özellikler yer almaktadır (78). Çalışmamızda *CTLA-4* het mutasyonu saptanan OİHA tanılı bir hastanın büyüme gelişmesi normal olup hipogamaglublinemisi, sık enfeksiyon, sık ishal ve allerjisi öyküsü mevcuttur. *CTLA-*

4 heterozigot mutasyonu saptanan ES tanılı bir diğer hastanın da hipogamaglobulinemisi mevcut ancak sık enfeksiyon öyküsü yoktur.

ALPS lenfoproliferasyon (lenfadenopati ve/veya organomegali), otoimmün sitopeniler ve artan lenfoma insidansı ile karakterizedir. Bu nedenle, klinik yönetim, hastaları malignite gelişimi açısından izlemeyi amaçlarken, malign olmayan lenfoproliferasyon ve sitopeniler çeşitli tipte immün baskılayıcılardan (örn., steroidler ve Sirolimus) fayda sağlar. İmmünolojik testler tipik olarak artan "çift negatif" T hücreleri (DNT)'ler gösterir ve ayrıca yüksek B12 vitamini, IL-10 ve sFASL seviyeleri ve bozulmuş FAS gibi diğer ALPS biyobelirteçleridir (79). Çalışmamızda FAS geninde heterozigot mutasyon saptanan bir OİHA tanılı hastanın büyüme gelişme geriliği, sık enfeksiyon öyküsü, malign olmayan lenfadenopatisi olup, organomegalisi yoktur ve hastanın DNT hücre sayısı ile B12 düzeyi normal olduğu görülmüştür.

Rekombinasyonu aktive eden gen 1 ve 2 *(RAG1/RAG2)* proteinleri, rekombinasyon sürecini başlatmak için esastır ve *RAG1* mutasyonları, çoklu kombine immün yetmezlik formlarına yol açabilir (80). Çalışmamızda RAG1 mutasyonu saptanan OİHA tanılı bir hastada büyüme gelişme geriliğinin, sık enfeksiyon öyküsünün ve IgA düşüklüğünün mevcut olduğu görülmüştür.

6. SONUÇ

Bağışıklık sisteminin tek genli kalıtsal bozukluklarına (PİY) sahip çocukların, aynı yaştaki bir popülasyona göre kronik immün sitopeni geliştirme olasılığının 80 ila 120 kat daha fazla olduğu zaten biliniyordu (81). PİY'lerin tahmini prevalansı göz önüne alındığında, kronik immün sitopenisi olan çocukların en az üçte birinin nedensel bir genetik bozukluğa sahip olduğu tahmin edilmiş (81). Sonuçlarımız, mutasyon bakılabilen kronik İTP hastalarının %60'nda kronik İTP'nin immündisregülasyona yol açan genetik varyantlar ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Bu sonuçlar, kronik İTP'li çocukların önemli bir kısmında patojenik veya muhtemelen patojenik genetik varyantların tespit edilebileceğini düşündürmektedir. Bu durum gene özgü hedefli tedaviler uygulanarak hasta yönetiminin iyileştirilmesini de sağlayabilir.

Bir immün düzensizliğin altında yatan moleküler tanıyı tam olarak tanımlama özellikle erken başlangıçlı, nükseden veya refrakter otoimmün sitopeni vakalarında, erken teşhis prognozu değiştirebileceğinden hedefe yönelik tedavinin veya gen tedavisinin geliştirilmesi önemli katkılarından biridir.

Bu çalışma, immün ilişkili genlerinde varyantları olan ve olmayan kronik İTP hastalarında kanama şiddeti açısından fark olmadığını otoimmün marker açısından fark olmadığını, enfeksiyon geçirme sıklığı açısından fark olmadığını göstermiştir.

Çalışmamızın birkaç önemli eksikliği vardır.

Birincisi, bu çalışma küçük, tek merkezli kesitsel bir çalışmadır.

İkincisi çalışmaya dahil edilen hastaların hepsinde NGS ile gen taraması yapılamamıştır.

1. Takip ettiğimiz İTP hastalarının 12 aylık izlemi sonunda hastaların %21.1 kronik İTP olarak kabul edilmiştir.
2. Çalışmaya dahil edilen 43 İTP, 4 OİHA, 4 ES tanılı toplam 51 kronik otoimmün sitopenili hastaların tanı yaşı ortalaması 5,32±3,71 yıl olarak hesaplanmıştır.

3. ES olan 4 hastanın 3'ü (%75), İTP olan 43 hastanın 32'si (%74,4), OİHA olan 4 hastanın 2'si (%50), toplamda ise tüm hastaların %72,5'i kızdır, cinsiyet bakımından hasta grupları benzer bulunmuştur.
4. Akraba evliliği oranı ES olan hastalarda %50, İTP olan hastalarda %25,6, OİHA olan hastalarda %50 ve tüm hastalarda %29,4'dür. Dikkat çeken bir durum akraba evliliği sıklığının immün ilişkili genlerde mutasyon bulunan hastalarda mutasyon bulunmayan hastalara göre üç kat daha fazla olmasıdır (hasta sayısı azlığı nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı değil).
5. Ailede PİY öyküsü olan hasta bulunmamaktadır.
6. Sık enfeksiyon öyküsü ES olan hastaların %50'sinde, İTP olanların %4,7'sinde, OİHA olanların tamamında görülmüştür.
7. Alerji öyküsü ES olan hastaların %25'inde, İTP olanların %7'sinde, OİHA olanların %25'inde görülmüştür.
8. ITP tanılı hastaların 7'sinde (%16.2) İTP dışında başka bir hastalık olup; birinde Down sendrom tanısı olup, birinde nörofibromatozis, birinde alerjik rinit, birinde ailevi akdeniz ateşi, birinde myastania gravis, birinde hashimoto tiroiditi, birinde HSP; OİHA hastalarından birinde otoimmün hepatit, birinde CTLA4 eksikliği, birinde otoimmün lenfoproliferatif sendrom, birinde IgA eksikliği tanısı ve ES hastalarında birinde glokom, birinde IgA eksikliği, birinde ACP5 mutasyonu, birinde immün yetmezlik gibi diğer hastalıklar görülmüştür. Görüldüğü gibi eşlik eden ek hastalıkların çoğunluğu da immün sistemle ilişkili hastalıklardı.
9. Son 1 ayda geçirilen enfeksiyon ESu olan hastaların hiçbirinde görülmez iken İTP olanların %4,7'sinde, OİHA olanların %25'inde, tüm hastaların ise %5,9'unda görülmüştür
10. Hastaların immünglobulin düzeyleri analiz edildiğinde Ig G düzeyinin ES olan hastaların %25'inde normal, %75'inde düşük; İTP olan hastaların %75,7'sinde normal, %21,6'sında düşük, %2,7'sinde yüksek; OİHA olan hastaların %25'inde normal, %75'inde düşük olduğu görülmüştür.
11. Ig M düzeyinin ES olan hastaların %50'sinde normal, %50'sinde düşük; İTP olan hastaların %83,8'inde normal, %13,5'inde düşük, %2,7'sinde

yüksek; OİHA olan hastaların %25'inde normal, %75'inde düşük olduğu görülmüştür.

12. Ig A düzeyinin İTP olan hastaların %78,4'ünde normal, %21,6'sında düşük; ESu olan hastaların %78,4'ünde normal, %21,6'sında düşük; OİHA olanların ise tamamında düşük olduğu, aradaki farkın anlamlı olduğu (p=0,001) ve yapılan Bonferoni düzeltmesi sonucunda farkın İTP hastaları ile OİHA hastaları arasında olduğu görülmüştür. İTP hastalarına OİHA hastalarına göre Ig A değerinin normal olma oranı anlamlı olarak daha yüksekti.
13. Hastaların viral seroloji sonuçları şu şekildedir; Anti HAV IgM, Anti Toxo IgM, Anti HIV, Anti Rubella IgM, Anti HCV, CMV PCR tüm hastalarda negatif. Anti EBV IgM ES ve OİHA olan hastaların tamamında negatif, İTP tanısı olan 1 hastada (%2,6) pozitif. EBV PCR İTP ve OİHA olan hastaların tamamında negatif, ES tanısı olan 1 hastada (%50) pozitif.
14. Otoimmün markerler analiz edildiğinde ANA pozitifliğinin toplam 50 hastanın 8'inde (%16) olduğu, ES ve OİHA tanısı olan toplam 8 hastada ANA pozitifliğinin görülmediği ve ANA pozitiflik oranının İTP hastalarında %19 (n=8) olduğu tespit edilmiştir. ENA pozitifliği ise toplam 44 hastada bakılmıştır. Bu hastaların 4'ü ES, 4'ü OİHA, 36'sı İTP tanısı olan hastalardır ve hepsi de ENA negatiftir.
15. ES olan 4 hastanın hepsi steroid ve IVIG, 3'ü eltrombopag, 1'er tanesi mikofenolatmofetil tedavisi almıştır ve 2'sine splenektomi yapılmıştır
16. İTP olan hastaların tamamı steroid ve IVIG, 30 (%69,7)'u eltrombopag, ikisi (%4,6) sirolimus, ikisi (%4,6) mikofenolatmofetil, biri (%2,3) ritüksimab tedavileri almış ve ikisine (%4,6)'sına splenektomi yapılmıştır.
17. OİHA olan hastaların tamamı steroid ve IVIG, 1'er hasta ise mikofenolatmofetil ve ritüksimab tedavileri almışlardır.

18. Hastalarda görülen mutasyonlar incelendiğinde ES olan üç hastanın birinde mutasyon olmadığı, ikisinde ise CTLA4 HET mutasyonu olduğu görülmüştür.

19. OİHA tanısı olan dört hastanın da yine birinde mutasyon olmadığı birinde CTLA4 HET, birinde FAS HET, birinde ise RAG1 HET mutasyonu olduğu görülmüştür.
20. İTP tanısı olan 23 hastanın ise 9'unda mutasyon yok iken iki hastada *NLRP2 HET* ve birer hastada *ADAR HET, AIRE HET, APAF1 HET, CD36 HET, DOCK8 HET, DOCK8 HET + RAG2 HET, DOCK8 HET +AIRE HET, DOCK8 HET +NLRP1* HET, *GP1BA HETEROZİGOT, LRBA HET, PRF1 HET, STXP2 HET +NLRP1 HET* mutasyonları olduğu görülmüştür.
21. Mutasyon görülen 14 İTP hastası ve görülmeyen 9 İTP hastası arasında yaş, cinsiyet, akraba evliliği, sık enfeksiyon geçirme öyküsü, allerji, immünglobulin seviyeler, CD3, CD19, CD16-56 yüzdeleri, kanama şiddeti, başvuru şikayeti, ANA-ENA oto antikor pozitifliği ve aldığı tedaviler açısından istatistiksel olarak bir fark saptanmamıştır.
22. Yapılan analizlere göre İTP hastalarında mutasyon varlığına göre tanı anındaki ve 3. Aydaki hemogram değerleri istatistiksel açıdan farklı bulunmamıştır.
23. İTP hastalarında mutasyon varlığına göre yapılan karşılaştırmadaki 1. hafta, 1. ay ve 12. ay hemogram değerleri analizinde ALC ortanca değeri mutasyon olanlarda anlamlı olarak daha düşüktür. (p=0,017, p=0,010, p=0,049).
24. Tanı sırasındaki klinik özellikler, kan sayımı bulguları, immünglobulin düzeyleri ve immünfenotiplendirme sonuçlarına göre hastalarda genetik incelemeler yapılmadan bir immündisregülasyon durumu olup olmadığı tahmin etmek mümkün olmayacaktır.

7. KAYNAKÇA

1. Singh G, Bansal D, Wright NA. Immune thrombocytopenia in children: consensus and controversies. The Indian Journal of Pediatrics. 2020;87:150-7.
2. Zhang J, Zhang Q, Li Y, Tao L, Wu F, Shen Y, et al. Immune dysregulation in primary immune thrombocytopenia patients. Hematology. 2018;23(8):510-6.
3. McGuinn C, Bussel JB. Disorders of platelets. Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology: Elsevier; 2022. p. 237-85.
4. Liebman HA, Weitz IC. Autoimmune hemolytic anemia. Medical Clinics. 2017;101(2):351-9.
5. Hadjadj J, Aladjidi N, Fernandes H, Leverger G, Magérus-Chatinet A, Mazerolles F, et al. Pediatric Evans syndrome is associated with a high frequency of potentially damaging variants in immune genes. Blood. 2019;134(1):9-21.
6. Besnard C, Levy E, Aladjidi N, Stolzenberg M-C, Magerus-Chatinet A, Alibeu O, et al. Pediatric-onset Evans syndrome: heterogeneous presentation and high frequency of monogenic disorders including LRBA and CTLA4 mutations. Clinical Immunology. 2018;188:52-7.
7. Ramyar A, Aghamohammadi A, Moazomı K, Rezaei N, Yeganeh M, Cheraghi T, et al. Presence of idiopathic thrombocytopenic purpura and autoimmune hemolytic anemia in the patients with common variable immunodeficiency. 2008.
8. Rivalta B, Zama D, Pancaldi G, Facchini E, Cantarini ME, Miniaci A, et al. Evans syndrome in childhood: long term follow-up and the evolution in primary immunodeficiency or rheumatological disease. Frontiers in pediatrics. 2019;7:304.
9. Schubert D, Bode C, Kenefeck R, Hou TZ, Wing JB, Kennedy A, et al. Autosomal dominant immune dysregulation syndrome in humans with CTLA4 mutations. Nature medicine. 2014;20(12):1410-6.
10. Delmonte OM. Immunodeficiency and disorders of immune dysregulation. Pediatr Allergy Immunol. 2020;31 Suppl 24:8-10.

11. Kim TO, Despotovic JM. Primary and secondary immune cytopenias: evaluation and treatment approach in children. Hematology/Oncology Clinics. 2019;33(3):489-506.
12. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Al-Herz W, Ailal F, Chatila T, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. J Clin Immunol. 2020;40(1):66-81.
13. McGuinn C, J B. Disorders of Platelets. Lanzkowsky P (ed) Manual of Pediatric Hematology and Oncology 5th ed. San Diego: Elsevier Academic Press; 2011. p. 321-7.
14. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2009;113(11):2386-93.
15. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2010;115(2):168-86.
16. Kühne T. Diagnosis and management of immune thrombocytopenia in childhood. Hamostaseologie. 2017;37(1):36-44.
17. D'Orazio JA, Neely J, Farhoudi N. ITP in children: pathophysiology and current treatment approaches. Journal of pediatric hematology/oncology. 2013;35(1):1-13.
18. Singh G, Bansal D, Wright NAM. Immune Thrombocytopenia in Children: Consensus and Controversies. Indian J Pediatr. 2020;87(2):150-7.
19. Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. New England Journal of Medicine. 2002;346(13):995-1008.
20. Li J, Sullivan JA, Ni H. Pathophysiology of immune thrombocytopenia. Curr Opin Hematol. 2018;25(5):373-81.
21. HARRINGTON WJ, SPRAGUE CC, Minnich V, Moore CV, Aulvin RC, Dubach R. Immunologic mechanisms in idiopathic and neonatal thrombocytopenic purpura. Annals of internal medicine. 1953;38(3):433-69.

22. Shulman NR, Marder VJ, Weinrach RS. Similarities between known antiplatelet antibodies and the factor responsible for thrombocytopenia in idiopathic purpura. Physiologic, serologic and isotopic studies. Annals of the New York Academy of Sciences. 1965;124(2):499-542.
23. Van Leeuwen E, Van Der Ven J, Engelfriet C, Von Dem Borne A. Specificity of autoantibodies in autoimmune thrombocytopenia. 1982.
24. Atabay B. Immune (ldiopathic) Thrombocytopenic Purpura: Pathophysiology, Diagnosis And Treatment. Tepecik Eğit Hast Derg. 2003;13(2):63-74.
25. Neunert CE. Current management of immune thrombocytopenia. Hematology 2013, the American Society of Hematology Education Program Book. 2013;2013(1):276-82.
26. Bennett CM, Tarantino M. Chronic immune thrombocytopenia in children: epidemiology and clinical presentation. Hematology/Oncology Clinics. 2009;23(6):1223-38.
27. Toltl LJ, Arnold DM. Pathophysiology and management of chronic immune thrombocytopenia: focusing on what matters. British journal of haematology. 2011;152(1):52-60.
28. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood advances. 2019;3(22):3780-817.
29. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019;3(23):3829-66.
30. Shad AT, Gonzalez CE, Sandler SG. Treatment of immune thrombocytopenic purpura in children : current concepts. Paediatr Drugs. 2005;7(5):325-36.
31. Terrell DR, Neunert CE, Cooper N, Heitink-Pollé KM, Kruse C, Imbach P, et al. Immune thrombocytopenia (ITP): current limitations in patient management. Medicina. 2020;56(12):667.
32. Qin Y-H, Zhou T-B, Su L-N, Lei F-Y, Zhao Y-J, Huang W-F. The efficacy of different dose intravenous immunoglobulin in treating acute idiopathic thrombocytopenic purpura: a meta-analysis of 13 randomized controlled trials. Blood coagulation & fibrinolysis. 2010;21(8):713-21.

33. Ghanima W, Cooper N, Rodeghiero F, Godeau B, Bussel JB. Thrombopoietin receptor agonists: ten years later. Haematologica. 2019;104(6):1112-23.
34. Yaralı N, Bilir ÖA, Erdem AY, Çulha V, Kara A, Özbek N. Clinical features and treatment of primary autoimmune hemolytic anemia in childhood. Transfusion and Apheresis Science. 2018;57(5):665-8.
35. Cortesi M, Soresina A, Dotta L, Gorio C, Cattalini M, Lougaris V, et al. Pathogenesis of Autoimmune Cytopenias in Inborn Errors of Immunity Revealing Novel Therapeutic Targets. Front Immunol. 2022;13:846660.
36. Barcellini W. New insights in the pathogenesis of autoimmune hemolytic anemia. Transfusion medicine and hemotherapy. 2015;42(5):287-93.
37. Voulgaridou A, Kalfa TA. Autoimmune hemolytic anemia in the pediatric setting. Journal of Clinical Medicine. 2021;10(2):216.
38. Aladjidi N, Leverger G, Leblanc T, Picat MQ, Michel G, Bertrand Y, et al. New insights into childhood autoimmune hemolytic anemia: a French national observational study of 265 children. Haematologica. 2011;96(5):655-63.
39. Singh A, Mandal A, Patel A, Mishra S. Autoimmune Haemolytic Anaemia-A Spectrum of Presentation in Children. J Clin Diagn Res. 2017;11(9):Sr01-sr2.
40. Lee SC, Youn YS, Rhim JW, Kang JH, Lee KY. Early Serologic Diagnosis of Mycoplasma pneumoniae Pneumonia: An Observational Study on Changes in Titers of Specific-IgM Antibodies and Cold Agglutinins. Medicine (Baltimore). 2016;95(19):e3605.
41. Ladogana S, Maruzzi M, Samperi P, Perrotta S, Del Vecchio GC, Notarangelo LD, et al. Diagnosis and management of newly diagnosed childhood autoimmune haemolytic anaemia. Recommendations from the Red Cell Study Group of the Paediatric Haemato-Oncology Italian Association. Blood Transfusion. 2017;15(3):259.
42. Hill QA, Stamps R, Massey E, Grainger JD, Provan D, Hill A, et al. The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia. British Journal of Haematology. 2017;176(3):395-411.
43. Petz LD. Diagnostic complexities in autoimmune hemolytic anemias. Wiley Online Library; 2009. p. 202-3.

44. Fattizzo B, Barcellini W. Autoimmune hemolytic anemia: causes and consequences. Expert Review of Clinical Immunology. 2022;18(7):731-45.
45. Reynaud Q, Durieu I, Dutertre M, Ledochowski S, Durupt S, Michallet A-S, et al. Efficacy and safety of rituximab in auto-immune hemolytic anemia: A meta-analysis of 21 studies. Autoimmunity reviews. 2015;14(4):304-13.
46. Liu AP, Cheuk DK, Lee AH, Lee PP, Chiang AK, Ha S, et al. Cyclosporin A for persistent or chronic immune thrombocytopenia in children. Annals of hematology. 2016;95(11):1881-6.
47. Penel Page M, Bertrand Y, Fernandes H, Kherfellah D, Leverger G, Leblanc T, et al. Treatment with cyclosporin in auto-immune cytopenias in children: The experience from the French cohort OBS'CEREVANCE. Am J Hematol. 2018.
48. Gertz MA. Cold hemolytic syndrome. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2006:19-23.
49. Miano M, Guardo D, Grossi A, Palmisani E, Fioredda F, Terranova P, et al. Underlying Inborn Errors of Immunity in Patients With Evans Syndrome and Multilineage Cytopenias: A Single-Centre Analysis. Front Immunol. 2022;13:869033.
50. Bousfiha A, Moundir A, Tangye SG, Picard C, Jeddane L, Al-Herz W, et al. The 2022 Update of IUIS Phenotypical Classification for Human Inborn Errors of Immunity. J Clin Immunol. 2022;42(7):1508-20.
51. Zama D, Conti F, Moratti M, Cantarini ME, Facchini E, Rivalta B, et al. Immune cytopenias as a continuum in inborn errors of immunity: An in-depth clinical and immunological exploration. Immun Inflamm Dis. 2021;9(2):583-94.
52. Bosticardo M, Ohigashi I, Cowan JE, Alves NL. Editorial: Thymic Epithelial Cells: New Insights Into the Essential Driving Force of T-Cell Differentiation. Front Immunol. 2021;12:744623.
53. De Martino L, Capalbo D, Improda N, Lorello P, Ungaro C, Di Mase R, et al. Novel Findings into AIRE Genetics and Functioning: Clinical Implications. Front Pediatr. 2016;4:86.
54. Husebye ES, Anderson MS, Kämpe O. Autoimmune Polyendocrine Syndromes. N Engl J Med. 2018;378(12):1132-41.

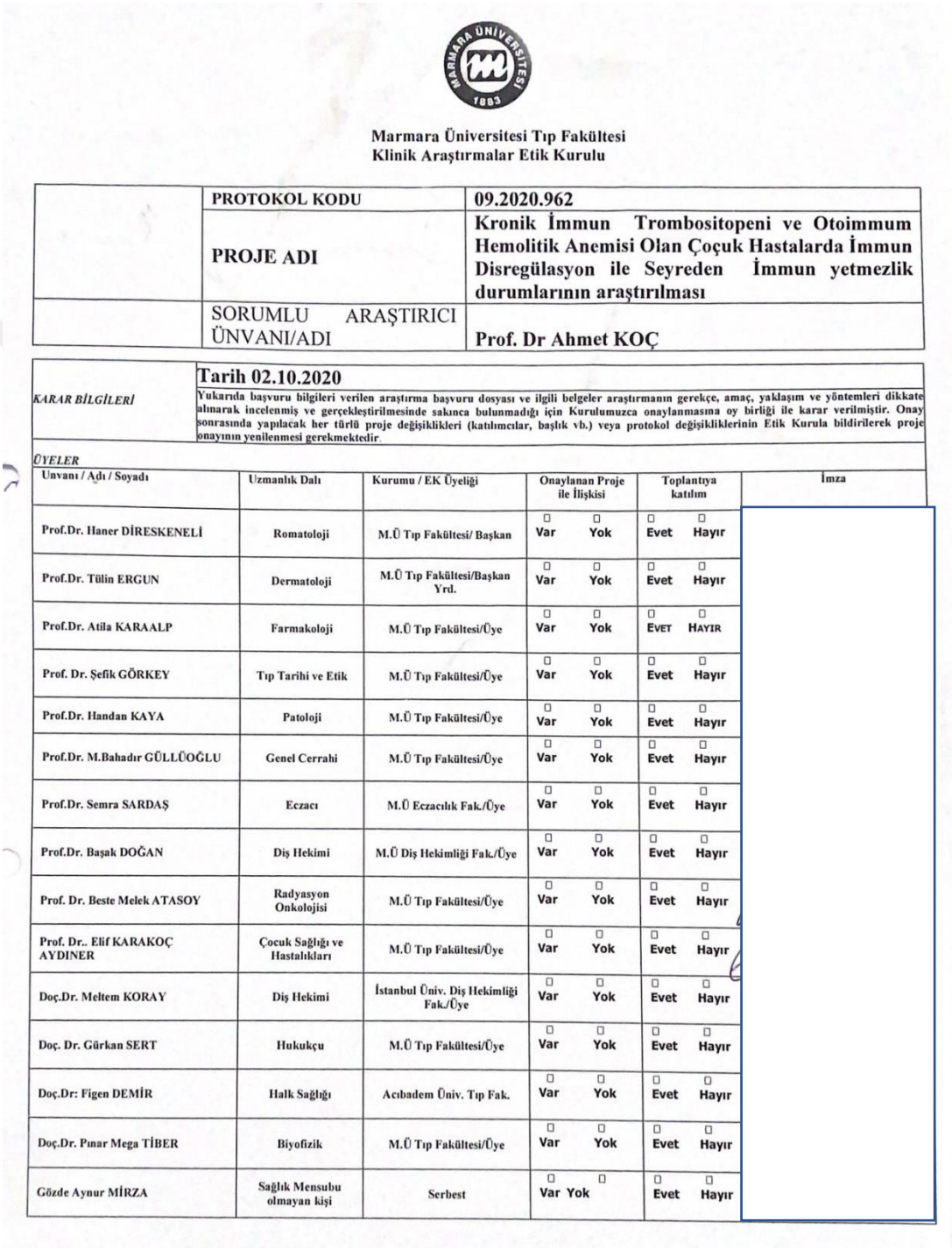
55. Su MA, Anderson MS. Aire: an update. Curr Opin Immunol. 2004;16(6):746-52.
56. Park JH, Lee KH, Jeon B, Ochs HD, Lee JS, Gee HY, et al. Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) syndrome: A systematic review. Autoimmun Rev. 2020;19(6):102526.
57. Costagliola G, Consolini R. Refractory immune thrombocytopenia: Lessons from immune dysregulation disorders. Front Med (Lausanne). 2022;9:986260.
58. Abraham RS. How to evaluate for immunodeficiency in patients with autoimmune cytopenias: laboratory evaluation for the diagnosis of inborn errors of immunity associated with immune dysregulation. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2020;2020(1):661-72.
59. Jamee M, Hosseinzadeh S, Sharifinejad N, Zaki-Dizaji M, Matloubi M, Hasani M, et al. Comprehensive comparison between 222 CTLA-4 haploinsufficiency and 212 LRBA deficiency patients: a systematic review. Clinical & Experimental Immunology. 2021;205(1):28-43.
60. Fabre A, Marchal S, Barlogis V, Mari B, Barbry P, Rohrlich PS, et al. Clinical Aspects of STAT3 Gain-of-Function Germline Mutations: A Systematic Review. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019;7(6):1958-69.e9.
61. Zhang W, Chen X, Gao G, Xing S, Zhou L, Tang X, et al. Clinical Relevance of Gain- and Loss-of-Function Germline Mutations in STAT1: A Systematic Review. Front Immunol. 2021;12:654406.
62. Biggs CM, Keles S, Chatila TA. DOCK8 deficiency: Insights into pathophysiology, clinical features and management. Clin Immunol. 2017;181:75-82.
63. Buchanan GR, Adix L. Grading of hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. The Journal of pediatrics. 2002;141(5):683-8.
64. Besci Ö, Başer D, Öğülür İ, Berberoğlu AC, Kıykım A, Besci T, et al. Reference values for T and B lymphocyte subpopulations in Turkish children and adults. Turk J Med Sci. 2021;51(4):1814-24.
65. Al Ghaithi I, Wright NA, Breakey VR, Cox K, Warias A, Wong T, et al. Combined autoimmune cytopenias presenting in childhood. Pediatric blood & cancer. 2016;63(2):292-8.

66. Karapınar TH, Durgun E, Oymak Y, Gülez N, Ay Y, Genel F, et al. Children with chronic-refractory autoimmune cytopenias: a single center experience. The Turkish Journal of Pediatrics. 2020;62(4):525-32.
67. Neunert CE, Buchanan GR, Imbach P, Bolton-Maggs PH, Bennett CM, Neufeld E, et al. Bleeding manifestations and management of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia: data from the Intercontinental Cooperative ITP Study Group (ICIS). Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2013;121(22):4457-62.
68. Sipurzynski J, Fahrner B, Kerbl R, Crazzolara R, Jones N, Ebetsberger G, et al., editors. Management of chronic immune thrombocytopenia in children and adolescents: lessons from an Austrian national cross-sectional study of 81 patients. Seminars in Hematology; 2016: Elsevier.
69. Aladjidi N, Fernandes H, Leblanc T, Vareliette A, Rieux-Laucat F, Bertrand Y, et al. Evans syndrome in children: long-term outcome in a prospective French national observational cohort. Frontiers in pediatrics. 2015;3:79.
70. Ma J, Fu L, Gu H, Chen Z, Zhang J, Zhao S, et al. Screening for genetic mutations for the early diagnosis of common variable immunodeficiency in children with refractory immune thrombocytopenia: a retrospective data analysis from a tertiary children's center. Frontiers in pediatrics. 2020;8:595135.
71. Zhao S, Ma J, Zhu X, Zhang J, Wu R. Chronic Refractory Immune Thrombocytopenia Is Associated With Variants in Immune Genes. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. 2021;27:10760296211059813.
72. Parlar M, Acıpayam C, Dinçer S, Güllü UU, Çobanuşağı M, Maraşlı H. Çocukluk Çağı İmmün Trombositopenik Purpura (İTP) Hastalarının Yaş Gruplarına Göre Değerlendirilmesi. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.16(3):350-6.
73. ElAlfy M, Farid S, Maksoud AA. Predictors of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Pediatric Blood & Cancer. 2010;54(7):959-62.
74. Kubota M, Usami I, Kobayashi K-i, Tsutsui T, Matsubara K. Serum immunoglobulin levels at onset: association with the prognosis of childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. International journal of hematology. 2003;77:304-7.

75. Hung GY, Lee CY, Yen HJ, Lin LY, Horng JL. Incidence of immune thrombocytopenia in Taiwan: a nationwide population-based study. Transfusion. 2018;58(11):2712-9.
76. Bruserud Ø, Oftedal BE, Wolff AB, Husebye ES. AIRE-mutations and autoimmune disease. Curr Opin Immunol. 2016;43:8-15.
77. Kardelen AD, Kara M, Güller D, Ozturan EK, Abalı ZY, Ceylaner S, et al. LRBA deficiency: a rare cause of type 1 diabetes, colitis, and severe immunodeficiency. Hormones (Athens). 2021;20(2):389-94.
78. Schwab C, Gabrysch A, Olbrich P, Patiño V, Warnatz K, Wolff D, et al. Phenotype, penetrance, and treatment of 133 cytotoxic T-lymphocyte antigen 4-insufficient subjects. J Allergy Clin Immunol. 2018;142(6):1932-46.
79. Consonni F, Gambineri E, Favre C. ALPS, FAS, and beyond: from inborn errors of immunity to acquired immunodeficiencies. Ann Hematol. 2022;101(3):469-84.
80. Essadssi S, Benhsaien I, Bakhchane A, Charoute H, Abdelghaffar H, Bousfiha AA, et al. A Homozygous RAG1 Gene Mutation in a Case of Combined Immunodeficiency: Clinical, Molecular, and Computational Analysis. Hum Hered. 2019;84(6):272-8.
81. Fischer A, Provot J, Jais J-P, Alcais A, Mahlaoui N, Adoue D, et al. Autoimmune and inflammatory manifestations occur frequently in patients with primary immunodeficiencies. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2017;140(5):1388-93. e8.

8. EKLER

Ek 1. Etik Kurul Onay Formu



Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

	PROTOKOL KODU	09.2020.962
	PROJE ADI	Kronik İmmun Trombositopeni ve Otoimmum Hemolitik Anemisi Olan Çocuk Hastalarda İmmun Disregülasyon ile Seyreden İmmun yetmezlik durumlarının araştırılması
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Prof. Dr Ahmet KOÇ

KARAR BİLGİLERİ	**Tarih 02.10.2020** Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığı için Kurulumuzca onaylanmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Onay sonrasında yapılacak her türlü proje değişiklikleri (katılımcılar, başlık vb.) veya protokol değişikliklerinin Etik Kurula bildirilerek proje onayının yenilenmesi gerekmektedir.

ÜYELER

Unvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu / EK Üyeliği	Onaylanan Proje ile İlişkisi	Toplantıya katılım	İmza
Prof.Dr. Haner DİRESKENELİ	Romatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/ Başkan	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof.Dr. Tülin ERGUN	Dermatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Başkan Yrd.	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof.Dr. Atila KARAALP	Farmakoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ EVET ☐ HAYIR	
Prof. Dr. Şefik GÖRKEY	Tıp Tarihi ve Etik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof.Dr. Handan KAYA	Patoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof.Dr. M.Bahadır GÜLLÜOĞLU	Genel Cerrahi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof.Dr. Semra SARDAŞ	Eczacı	M.Ü Eczacılık Fak./Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof.Dr. Başak DOĞAN	Diş Hekimi	M.Ü Diş Hekimliği Fak./Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof. Dr. Beste Melek ATASOY	Radyasyon Onkolojisi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof. Dr.. Elif KARAKOÇ AYDINER	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Doç.Dr. Meltem KORAY	Diş Hekimi	İstanbul Üniv. Diş Hekimliği Fak./Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Doç. Dr. Gürkan SERT	Hukukçu	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Doç.Dr: Figen DEMİR	Halk Sağlığı	Acıbadem Üniv. Tıp Fak.	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Doç.Dr. Pınar Mega TİBER	Biyofizik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Gözde Aynur MİRZA	Sağlık Mensubu olmayan kişi	Serbest	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	

Ek 2. Gönüllü Olur Formu

GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Sayın .....

"Kronik İmmunTrombositopeni ve Otoimmun Hemolitik Anemisi Olan Çocuk Hastalarda İmmun Disregülasyon ile Seyreden İmmun Yetmezlik Durumlarının Araştırılması" isimli çalışmamızda Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi (MÜPEAH) Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Polikliniğinde takipli olan kronik immun trombositopeni ve otoimmun hemolitik anemi tanılı, tedavi ihtiyacı devam eden hastalarda bu duruma sebep olabilecek immun disregülasyon (bağışıklık düzensizliği) durumlarının varlığı araştırılacaktır.

Bu çalışma hem geriye dönük dosya taraması (retrospektif) hem de kesitsel özellikte bir çalışma olarak planlanmıştır.

Çalışmanın amacı altta yatan bir immun disregülasyonu durumu bulunan kronik immun trombositopenisi ve otoimmun hemolitik anemisi olan çocuk hastaların sıklığını görmek, bu hastaların erken tanınmasını sağlayacak klinik ve laboratuar bulgularını tespit etmek ve bulunan immun disregülasyon durumlarına göre farklı tedavi yöntemlerinin etkinliğini saptamaktır. Böylece, hastaların daha erken dönemde tanı almasını ve daha kısa sürede ve daha spesifik şekilde tedavi edilebilmelerini sağlamaktır.

Bu çalışmaya MÜPEAH Çocuk Hematolojisi ve Onkololojisi polikliniğinde takip edilen, tedaviye dirençli ya da tedaviye bağımlı kronik immun trombositopeni veya otoimmun hemolitik anemi tanısı olan 50 adet çocuğun katılması ve çalışmanın bir yıl içinde tamamlanması planlanmaktadır.

Çocuk hematoloji polikliniğinde takipli, çalışmaya katılmaya gönüllü hastaların dosyalarında mevcut olan klinik bilgileri, kan değerleri ve immun (bağışıklık) yetmezlik - immun disregülasyon durumlarına yönelik yapılmış diğer tetkik sonuçları araştırmaya dahil edilecektir. Dosyalarda eksik bilgiler varsa çalışma sırasında bu bilgiler tamamlanacaktır. Hasta dosyalarından gerekli bilgilerin alınması yanında, hastalardan sadece bir kez damardan kan örneği alınacak (EDTA'lı tüpler (mor tüp) içine 2 ml venöz kan) ve bazal immun panel (bağışıklık sistemi ile ilgili değerler) (CD4, CD8, Naive memory, B hücre alt tipleri, double negatif T hücre oranı, MHC class 2 expression) hastanemiz Çocuk İmmünoloji Laboratuvarı'nda flowsitometri-yüzey boyama yöntemi ile çalışılacaktır.

Bu işlem sırasında bir risk yaşanması beklenmezken çocuğunuz hafif ağrı-acı hissedebilir ve iğne yerinde hafif morarma nadiren gözlenebilir. Tüm bunlar geçicidir.

Hastalar üzerinde çalışma kapsamında herhangi bir ilaç uygulaması olmayacaktır.

Bu çalışma sonuçları tedaviye dirençli ya da bağımlı olan kronik immun trombositopeni ve otoimmun hemolitik anemi tanısı olan hastalarda otoimmuniteye yatkınlık

oluşturan immun yetmezlik ve immun disregülasyon durumlarının sıklığını ve tiplerini ortaya çıkaracaktır. Bu durumların varlığının erken dönemlerde bilinmesi tedavi seçiminde önemli avantaj sağlayacaktır. Ayrıca, bu sonuçların benzer bozukluğa sahip hastaların takipleri ve tedavi seçeneklerinde yol gösterici olacağı düşünülmektedir.

Sayın Dr. Büşra Uzun tarafından Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalın'da tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi amacıyla araştırmacı tarafından araştırmadan çıkartılabileceğimi de biliyorum. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğimi biliyorum.

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Büşra Uzun, …. telefon numarasından ve Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden ulaşabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımıma ve hekim ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İmzalamış bulunduğum bu form kâğıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcının Velisinin Beyanı

Sayın Dr. Büşra Uzun tarafından Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalın'da tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" olarak oğlum/kızım ……..….davet edildi.

Eğer bu araştırmaya katılırsa hekimi ile aramızda kalması gereken oğlum/kızım ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilir. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemizin uygun olacağının bilincindeyim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi amacıyla araştırmacı tarafından araştırmadan çıkartılabileceğini de biliyorum. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğimi biliyorum.

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Büşra Uzun, …… telefon numarasından ve Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden ulaşabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya oğlum/kızım katılmak zorunda değil ve katılmayabilir. Araştırmaya katılması konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersek, bu durumun tıbbi bakımına ve hekimi ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde oğlumun/kızımın "katılımcı" olarak yer almasının kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İmzalamış bulunduğum bu form kâğıdının bir kopyası bana verilecektir.