

**T.C.**  
**SELÇUK ÜNİVERSİTESİ**  
**MERAM TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**  
**Anabilim Dalı Başkanı**  
**Prof. Dr. Rahmi ÖRS**

**ÇOCUK HEMATOLOJİ KLİNİĞİNDE TANI ALAN İDİOPATİK**  
**TROMBOSİTOPENİK PURPURALI HASTALARIN RETROSPEKTİF**  
**DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Mine KIRAÇ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı**  
**Doç.Dr. Canan UÇAR ALBAYRAK**

**KONYA**

**2008**

# TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Çocuklarda trombositopeninin patofizyolojik sınıflandırılması

Tablo 2: Enfeksiyona bağlı trombositopeniler

Tablo 3: Trombositopeniye yol açan ilaçlar

Tablo 4: Akut ve kronik İTP’de genel özellikler

Tablo 5: İmmün trombositopenik purpuranın tanısında temel elemanlar

Tablo 6: Akut İTP’de tedavi seçenekleri.

Tablo 7: İTP’de Steroid, İVİG ve Anti-D Etki Mekanizması

Tablo 8: Değişik çalışmalarda splenektomi uygulanan çocuklarda komplet remisyon oranları

Tablo 9: Refrakter İTP’de tedavi seçenekleri

Tablo 10: Hastaların ortalama başvuru yaşları ve karşılaştırılması

Tablo 11: Vakaların mevsimsel dağılımı

Tablo 12: Başvuru semptomlarının karşılaştırılması

Tablo 13: Geçirilmiş enfeksiyon tiplerinin dağılımı

Tablo 14: Akut ve kronik İTP’li hastalarda ortalama başvuru trombosit değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 15: Başvuru trombosit değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 16: İnfantil grubun diğer hastalarla karşılaştırılması

Tablo 17: Tedavi yanıtlarına göre akut kronik grubun değerlendirilmesi

Tablo 18: Kronik İTPlı hastalara verilen tedaviler ve yanıt oranları.

Tablo 19: 1996-2000 yılları arasındaki hastaların genel özellikleri ile çalışmamızdaki hastaların genel özelliklerinin karşılaştırılması.

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: İTP de epitop yayılım

Şekil 2: Toplam İTP vakalarının akut ve kronik dağılımı

Şekil 3: Akut ve Kronik İTP' li grupta cinsiyet dağılımı

Şekil 4: Hastaların başvuru yaşlarına göre dağılımı

Şekil 5. Akut ve Kronik İTP li hastalarda enfeksiyon öyküsü

Şekil 6: Kız ve erkek hastalarda enfeksiyon öyküsü dağılımı

Şekil 7: Akut ve kronik İTP'li hastalarda başvuru trombosit sayısı  $10.000/mm^3$  üzerinde ve altında olanların sayısı

Şekil 8: Viral seroloji pozitifliği saptanan hastaların dağılımı

Şekil 9: Tüm İTP hastalarında enfeksiyon öyküsü olanların mevsimsel dağılımı

Şekil 10: Başlangıç tedavileri ve yanıtları

Şekil 11: Akut İTP'li hastalarda tedavi yanıtları

## **KISALTMALAR**

ANA: Antinükleer antikor

APC: Antijen sunan hücre

ASH: Amerikan Hematoloji Birliği

BSH: İngiliz Hematoloji Birliği

Gp: glikoprotein

HPA: İnsan trombosit antijenleri

HIV: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü

İVİG: İntravenöz immunoglobulin

İTP: İmmün trombositopenik purpura

LAP: Lenfadenopati

KS: Kortikosteroid

KKK: Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak aşısı

MPV: Ortalama trombosit hacmi

PAC: Trombosit ilişkili kompleman

PT: Protrombin zamanı

PTT: Parsiyel tromboplastin zamanı

RFVIIa: Rekombinan faktör VIIa

SLE: Sistemik lupus eritematozus

ÜSYE: Üst solunum yolu enfeksiyonu

WAS: Wiskott- Aldrich Sendromu

# İÇİNDEKİLER

TABLolar DİZİNİ.....	ii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	iii
KISALTMALAR.....	iv
1.GİRİŞ VE AMAÇ: .....	1
2.GENEL BİLGİLER: .....	3
2.1. TROMBOSİTOPENİ .....	3
2.2. SEKONDER TROMBOSİTOPENİLER: .....	6
2.3. İDİOPATİK (PRİMER) TROMBOSİTOPENİK PURPURA: .....	8
2.3.1. İTP FİZYOPATOLOJİSİ: .....	9
2.3.1.1.Dalağın rolü: .....	12
2.3.1.2. Trombosit Antikorları:.....	12
2.3.1.3. İTP de Genetik Çalışmalar: .....	13
2.3.2.KLİNİK BULGULAR: .....	13
2.3.3.AKUT İTP : .....	15
2.3.4.KRONİK İTP: .....	16
2.3.5.TANI: .....	18
2.3.5.1.PURPURALI HASTANIN LABORATUAR DEĞERLENDİRİLMESİ... 19	
2.3.6.TEDAVİ: .....	20
2.3.6.1. Destek tedavisi: .....	20
2.3.6.2. Medikal Tedavi:.....	21
3.GEREÇ VE YÖNTEM: .....	31
4. BULGULAR : .....	33
5.SONUÇLAR: .....	45
6.TARTIŞMA: .....	47
7.ÖZET:.....	54
8. ABSTRACT: .....	55
9.KAYNAKLAR:.....	56

# 1.GİRİŞ VE AMAÇ:

İdiopatik trombositopenik purpura (primer immün trombositopenik purpura, İTP) çocuk ve erişkin yaş grubunda akkiz olarak görülen, klinik bulgu olmadan sadece trombositopeni ile seyredabilen, diğer trombositopeni nedenlerinin dışlanması ile tanı konulan bir hastalıktır. Aşağıdakiler ile karakterizedir:

- Trombositopeni
- Azalmış trombosit ömrü
- Plazmada antitrombosit antikor varlığı
- Kemik iliğinde artmış veya normal megakaryosit varlığı (1,2).

İdiopatik trombositopenik purpurada mukokütanoz kanama en sık bulgudur, intrakranial kanama nadir görülmesine rağmen en korkulan ve en ölümcül durumdur. Hayatı tehdit eden kanama oranı oldukça azdır (%0,2-0,9), ancak vital organlarda ortaya çıkarsa fatal olabilir (3,4). Çocukluk çağında İTP genellikle orta dereceli semptomlarla seyirli benign bir durumdur, % 80 vaka tedavi verilmeksizin altı ay içinde spontan remisyona uğrar. Temel olarak çocukluk çağı immün trombositopenileri hastalığın süresine göre akut ve kronik, altta yatan hastalığın varlığına göre ise primer ve sekonder olarak sınıflandırılmıştır. Çocuklarda sekonder immün trombositopeni nadirdir, sistemik lupus eritematozuslu (SLE) ve insan immün yetmezlik virüsü (HIV) (+) vakalarda görülebilir (5).

Akut formda trombosit sayısı tanıdan sonraki altı ay içinde normale döner ve tekrarlama görülmez. Kronik formda ise trombosit sayısı altı aydan daha uzun süre  $150,000/mm^3$ 'ün altında seyreder. Rekürren formda tedavi ile trombosit sayıları normale döndükten ve en az üç ay böyle devam ettikten sonra tekrar düşmektedir. Yetişkinlerde kronik form yaygın iken çocuklarda akut form yaygındır (1).

Hastalık sıklıkla geçici olduğu için gerçek insidansı bilinemez. Tahmini insidansı yılda 1/10,000 çocuktur. İnsidansı yaş ve cinse bağlıdır. Erkeklerde iki yaş altında, kızlarda ise ondört yaşından sonra yüksek oranda görülür (6). Semptomlar enfeksiyon ve aşılama sonrası gelişebilir. Çeşitli tetikleyicilerin immün disregülasyonu sonucu trombositlere karşı antikor gelişir (7).

Akut İTP genellikle 1-9 yaş arasındaki çocuklarda görülür, pik insidans enfeksiyöz hastalıkların sık görüldüğü 2-5 yaş civarındadır. Her iki cinste eşit oranda görülür.

İTP'de mevsimsel dağılım açısından birçok çalışmada anlamlı bir fark saptanmazken, kış ve ilkbahar aylarında arttığını gösteren yayınlar da vardır (8). Mevsimsel dağılımın viral enfeksiyonlarla ilgisi olduğu düşünülmektedir. Kronik İTP ise daha büyük çocuklar

ve kızlarda sıktır, mevsimsel değişiklik göstermez (9).

Bu tez çalışmasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji kliniğinde tanı alarak takip edilen İTP'li çocuk hastaların retrospektif değerlendirilmesi, demografik bulguların tesbit edilmesi, akut ve kronik İTP'li hastaların özelliklerinin belirlenmesi ve karşılaştırılması, kronikleşme için risk faktörlerinin araştırılması, tedavi yanıtlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

## **2.GENEL BİLGİLER:**

Trombositler pıhtılaşmada önemli role sahiptirler. Normal trombosit sayısı 150,000-400,000/mm<sup>3</sup>tür. 1/3'ü dalakta, 2/3'ü kan dolaşımında bulunur (9,10). Yaşam süreleri ortalama 7-10 gündür. Kemik iliğindeki megakaryositlerin sitoplazmalarından ayrılan trombositler normalde 1-4 µm çapındadır. Ortalama trombosit volümü (MPV) ise  $8,9 \pm 1,5 \mu\text{m}^3$  değerindedir (9). Ancak trombositler, yaşlandıkça parçalanır ya da granül içeriklerini ve membran proteinlerini kaybetmelerine bağlı küçülürler. Yıkımla karakterize trombositopenik durumlarda ise strese bağlı eritropoeze benzer şekilde megakaryositler büyük trombositler üretirler (1,10).

### **2.1. TROMBOSİTOPENİ**

Trombosit sayısının 150,000/mm<sup>3</sup>'den düşük olması durumuna "trombositopeni" denir. Trombositopeni, trombositlerin 1) kemik iliğinde yetersiz yapımına, 2) aşırı yıkımına, 3) özellikle dalak gibi bir organda göllenerek dolaşımdan çekilmelerine bağlı olarak gelişebilir (9). Çocukluk çağında sık görülen trombositopeni nedenleri Tablo 1'de görülmektedir.

Çocuklarda özellikle laboratuvar hatası dışlanmalıdır. EDTA'nın neden olduğu psödotrombositopeni buna bir örnektir. EDTA yerine sodyum sitrat kullanılarak bu tablo dışlanır (5). Dilüsyonel trombositopeniler 24 saat içerisinde on ünite ve daha fazla eritrosit süspansiyonu verilen hastalarda görülür. Bu nedenle her oniki ünite eritrosit transfüzyonu için bir ünite trombosit süspansiyonu verilmesi gerekir (11).

Bütün vakalarda ayrıntılı aile öyküsü alınmalıdır. Özellikle kronik İTP'li çocuklarda ve izole orta dereceli trombositopenide olası kalıtsal trombositopeniler araştırılmalıdır. Kalıtsal trombositopeniler temel olarak trombosit büyüklüğü ve gen mutasyonlarına göre sınıflandırılır. Bunlar MYH9 ilişkili makrotrombositopeni, Wiskott- Aldrich sendromu (WAS) ve diğer nadir görülen gri trombosit sendromu gibi durumlardır. Kronik İTP tanımında yetersizlik olması, birinci basamak tedaviye orta derece trombositopeni yanıtı farklı tanıları akla getirmelidir. Küçük trombositli olan erkeklerde WAS veya X'e bağlı trombositopeni akla gelmelidir. Sonraki aşamada WAS gen mutasyonuna bakılmalıdır. WAS proteini gen mutasyonu olan erkeklerde immünolojik taramalar da yapılmalıdır (5).

**Tablo 1: Çocuklarda trombositopeninin patofizyolojik sınıflandırılması (1)**

***1. Artmış trombosit yıkımı ( kemik iliğinde normal ya da artmış megakaryositik trombositopeni)***

- A. İmmün trombositopeniler
  - 1.İdiopatik
  - a. İmmün trombositopenik purpura
  - 2.Sekonder nedenler
    - b.Enfeksiyon nedenli (Viral-HIV, CMV, EBV, suçiçeği, kızamık, kabakulak, boğmaca, hepatit, parvovirus B19, bakteriyel tüberküloz, tifo)
    - c. İlaçlara bağlı trombositopeniler
    - d. Transfüzyon sonrası purpurası
    - e. Otoimmün hemolitik anemi (Ewan's Sendromu)
    - f. Sistemik lupus eritamatozus
    - g. Lenfoproliferatif hastalıklar
    - h. Hipertiroidizm
- B. İmmün olmayan trombositopeniler
  - 1. Trombositlerin tüketilmesine bağlı trombositopeniler
    - a. Mikroanjyopatik hemolitik anemi: HÜS,TTP
    - b.Yaygın damar içi pıhtılaşma (YDİP, DİC)
    - c. Virüs ilişkili hemofagositik sendrom
    - d.Kasabach-Merritt sendromu
    - e. Siyanotik kalp hastalıkları
  - 2. Trombositlerin yıkımına bağlı trombositopeniler
    - a. İlaçlar (ristosetin, protamin sülfat, bleomisin)
    - b. Enfeksiyonlar
    - c. Kardiyak kökenli nedenler (protez kapak, kalp içi defektlerin düzeltilmesi ile ilgili operasyonlar)
    - d. Malign hipertansiyon

***II. Trombosit dağılımındaki sorunlar nedeni ile oluşan trombositopeniler***

- A. Hipersplenizm
- B. Hipotermi

***III. Azalmış trombopoez (kemik iliğinde megakaryosit azlığı veya yokluğu–amegakaryositik trombositopeni)***

- A. Hipoplazi veya megakaryositlerin süpresyonu
  - 1. İlaçlar (klorotiazid, östrojenik hormonlar, etanol, tolbutamid)
  - 2. Yapısal
    - a. TAR sendromu
    - b. Konjenital amegakaryositik trombositopeni
    - c. Amegaryositik trombositopeni ve radiyoulnar sinostoz
    - d. Trombositopeni ve corpus kallozum agenezisi sendromu (Rubin Sequens Sendromu)
    - e. Paris Trousseau sendromu
    - f. Rubella sendromu
    - g. Trizomi 13, 18
  - 3. İnefektif (etkin olmayan) trombopoez
    - a. Megaloblastik anemi
    - b. Ağır demir eksikliği anemisi
    - c. Bazı familial trombositopeniler
    - d. Paroksizmal noktürnal hemoglobinüri

4. Kontrol mekanizması bozuklukları

- a. Trombopoetin eksikliği
- b. Tidal trombosit disgenezisi
- c. Döngüsel trombositopeniler

5. Metabolik nedenler

- a. Metilmalonik asidemi
- b. Ketotik glisinemi
- c. Holokarboksilaz sentetaz eksikliği
- d. İzovalerik asidemi
- e. İdiopatik hiperglisinemi
- f. Hipotiroidili anneden doğan infantlar

6. Kalıtsal trombosit hastalıkları: Bu hastalıklarda kemik iliğinde megakaryositler normal ya da artmış olarak saptanır.

- a. Bernard Soulier sendromu
  - b. May Hegglin anomalisi ve diğer MYH-9 ilişkili hastalıklar
  - c. Wiskott-Aldrich sendromu
  - d. X' e bağlı trombositopeni
7. Edinsel aplastik trombositopeniler

- a. İdiyopatik
- b. İlaç nedenli
- c. Radyasyon nedenli
- d. Viral enfeksiyonlar (Hepatit virüsleri, HIV, EBV)

B. Kemik iliğini infiltrate eden durumlar

- 1. İyi huylu infiltratif hastalıklar
  - a. Osteopetrozis
  - b. Depo hastalıkları
- 2. Kötü huylu infiltratif hastalıklar

a. Primer kemik iliği kökenliler: Lösemi, myelofibrozis, Langerhans hücreli histiyositozis, histiositik medüller retikülozis

b. Sekonder: lenfomalar, nöroblastoma, diğer solid tümörler, diğer solid tümör metastazları

#### ***IV. Psödotalrombositopeni***

- A. Kan transfüzyonuna bağlı trombositlerin aktivasyonu
- B. Megatrombositlerin sayılamaması
- C. EDTA nedeni ile trombositlerin in vitro aglütinasyonu
- D. Trombosit glikoprotein reseptörlerine bağlanan monoklonal antikorlar (abciximab, eptifibatide, tirofiban)

## **2.2. SEKONDER TROMBOSİTOPENİLER:**

Trombositopeni idiyopatik veya bilinen nedenlere ikincil gelişmiş olabilir. İkincil nedenle gelişen grup, megakaryosit sayısının normal olması, artması, azalması veya hiç megakaryosit olmadığı alt gruplara ayrılabilir.

### **2.2.1.İnsan İmmün Yetmezlik Virüsüne (HIV) Bağlı Trombositopeni**

Trombositopeni HIV enfeksiyonunun göreceli olarak sık komplikasyonudur. Seropozitif olguların %3-8'inde, edinsel immün yetmezlik sendromu (AIDS) gelişmiş olguların %30-45'inde trombositopeni gözlenir. İmmünolojik nedeni oluşur. Hastalığın seyirinde trombositopeniye katkıda bulunan diğer faktörler fırsatçı enfeksiyonlar, myelosüpressif ilaçlar, YDİP ve ağır malnütrisyonudur (1,10-12). Tablo 2'de diğer trombositopeni yapan enfeksiyon ajanları verilmiştir.

### **2.2.2.Otoimmün Hastalıklarda Trombositopeni**

Trombositopeni sıklıkla otoimmün hastalıklar ile bağlantılıdır:

1. Sistemik lupus eritematozus
2. Otoimmün lenfoproliferatif sendrom
3. Antifosfolipid antikor sendromu
4. Evan's sendromu
5. Diğer otoimmün nedenler: Hodgkin hastalığı, non-Hodgkin lenfoma, juvenil romatoid artrit, dermatomyozit, Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi, myastenia graves, inflamatuvar barsak hastalığı, sarkoidoz ve protein kaybettiren enteropati (1,10-12).

### **2.2.3.Heparine Bağlı Trombositopeni**

Trombosit faktör-4 ilişkili, heparine karşı gelişmiş otoantikorlar yoluyla ortaya çıkar. Bu antikor trombosit yüzeyinde bulunan ve trombosit aktivasyonuna yol açan Fc reseptörüne bağlanır (1,10-12).

### **2.2.4.İlaça bağlı Trombositopeni**

İlaçlar kemik iliği süpresyonu ve trombosit yıkımında artış sonucunda trombositopeni oluşturabilir. Kemik iliği süpresyonu yapan ilaçlar; doza bağlı kemik iliği süpresyonu yapan ilaçlar (Örneğin sitotoksik ilaçlar 6-merkaptopürin, metotreksat, siklofosamid) ve idiyosenkrazik etki gösterenler (Örneğin kloramfenikol) olarak sınıflandırılabilir. Trombositopeni genellikle bu hastalarda ilaca başladıktan 1-2 hafta sonra aniden başlar ve ağır düzeydedir. İlacın kesilmesini izleyen birkaç gün içinde trombosit sayısı artmaya başlar. Tablo 3'de trombositopeni yapan ilaçlar görülmektedir (1,10-12).

### **2.2.5.Mikroanjiopatik Hemolitik Anemi**

Trombositopeni mikroanjiopatik hemolitik aneminin tipik bir bileşenidir. Bu durumlardan bir kısmı YDİP ile ilişkilidir (1,10-12).

#### **Yaygın Damar İçi Pıhtılaşması (YDİP)**

Trombositopeni YDİP ilişkili olarak purpura fulminans, ağır sepsis ve dev hemanjiyom gibi sendromlarda ortaya çıkabilmektedir. Atipik trombositopenisi olan bir olguda YDİP'na bağlı trombositopeniyi dışlamak için PT, PTT, fibrinojen ve fibrin yıkım ürünlerine bakılmalıdır (1,10-12).

#### **Hemolitik Üremik Sendrom (HÜS)**

HÜS süt çocuğu ve küçük çocuklarda (6 ay-5 yaş arası) akut hemolitik anemi, trombositopeni ve böbrek yetmezliği şeklinde ortaya çıkar. Trombositopeninin nedeni tüketiminde artış olmasıdır. Shigella toksinsi trombositleri direkt etkileyerek kümelenmeye ve trombüs formasyonu oluşumun neden olmaktadır (1,10-12).

#### **Trombotik Trombositopenik Purpura (TTP)**

Akut (edinsel) veya kronik (kalıtsal) olabilir. Altta yatan hastalığa ikincil de gelişebilir. Çocuklarda da görülmesine karşın 30-40 yaş arası insidansı doruk düzeydedir. TTP bakteriyel veya viral enfeksiyonlar, gebelik, otoimmün hastalıklar, malignensi, kök hücre nakli veya ilaçlara (tiklopidin, klopidogrel, kinin, mitomisin C, siklosporin ve takrolimus) ikincil gelişebilir. Patogeneizde anahtar olay HÜS 'de olduğu gibi tromboza eğilimdir, bunun sonucunda tüketime bağlı trombositopeni gelişir (1,10-12).

### **2.2.6.Siyanotik Konjenital Kalp Hastalığı**

Trombositopeni ağır konjenital kalp hastalığı bulunan olgularda görülebilir. Genellikle hematokrit düzeyi %65'ten yüksek ve arteriyel oksijen saturasyonu %65'ten düşüktür. Bu durum yüksek hematokrit düzeyi varlığında trombositlerin küçük damarlara göç etmesi nedeniyle meydana gelir. Siyanotik konjenital kalp hastalığında normal trombosit sayısına karşın uzamış kanama zamanı saptanabilir. Bunun nedeni trombosit agregasyonunun adenosin difosfat (ADP), norepinefrin ve kollajen aracılığı ile yetersiz olmasından kaynaklanan trombosit fonksiyon bozukluğudur (1,10-12).

### **2.2.7.Hipersplenizm**

Splenomegaliye neden olan durumlarda trombositopeni, trombositlerin büyümüş dalakta destrüksiyonu ve sekestrasyonu sonucunda meydana gelir. Genellikle nötropeni ve anemide eşlik eder. Kemik iliğinde çok sayıda megakaryosit görülür. Hipersplenizm nedeni ne olursa olsun splenomegali bulunan hastalarda oluşur (1,10-12) .

### **Tablo 2. Enfeksiyona bağlı trombositopeniler (11):**

Viral: Rubella, rubeola, pertussis, herpes simpleks, kabakulak, enfeksiyöz mononükleoz, enfeksiyöz hepatit, AIDS, sitomegalik inklüzyon hastalığı.

Bakteriyel: Gram negatif mikroorganizmalara bağlı enfeksiyonlar, meningokoksemi, tüberküloz, tifo, brusella, subakut bakteriyel endokardit, konjenital sifiliz, kızıl.

Protozoal: Malarya, toxoplazma, leishmania, ankilostoma.

### **Tablo 3. Trombositopeniye yol açan ilaçlar (11):**

Trombosit yapımını bozarak etki eden ilaçlar

- Kemoterapötik ilaçlar
- Tiazid diüretikleri,
- Östrojen
- Alkol
- Kloramfenikol
- İyonize radyasyon

Trombosit yıkımını arttırarak etki eden ilaçlar

- Sulfonamidler
- Kinin, Kinidin
- Karbamazepin
- Valproik asid
- Heparin
- Digoksin

### ***2.3. İDİOPATİK (PRİMER) TROMBOSİTOPENİK PURPURA:***

İdiopatik trombositopenik purpura çocuk ve erişkin yaş grubunda akkiz olarak görülen, klinik bulgu olmadan sadece trombositopeni ile seyreden, diğer trombositopeni nedenlerinin dışlanması ile tanı konulabilen bir hastalıktır (2). Trombositlere karşı gelişen otoantikorlar sonucunda trombositlerin retiküloendotelyal sistemde parçalanması ile karakterize hematolojik bir tablodur.

Purpuranın ilk olarak Hipokrat ve Galen tarafından veba türünden ateşli bir hastalık sonucu ortaya çıktığı düşünölmüştür. 15. yüzyılda ateş olmaksızın ortaya çıkabileceği anlaşılmıştır. 1735’de Paul Gottlieb Werlhof ilk klasik İTP vakasını tanımlamış ve ”morbus maculosus hemorrhagicus” olarak tanımlamış ve bundan sonra Werlof hastalığı olarak adlandırılmıştır. 1802’de Robert Willan “On Cutaneous Diseases” kitabında 4 farklı

tip purpura tanımlamıştır. Wiseman ve ark 1940'da İTP'nin modern tanı kriterlerini tanımlamışlardır. William J Harrington 1951'de trombositopenik hastaların plazmasını sağlıklı kişilere transfüze ederek; bu kişilerde hızlı trombosit düşüşünü göstermiştir. Böylece "trombositopenik faktör"ün varlığını kanıtlanmıştır (13,14). Bu bulgularla İTP'nin ilk kez immün mekanizması tanımlanmıştır. Aynı yıl Evans bu plazma faktörünün antitrombosit antikor olduğunu saptamıştır. Shulman ve ark. ise serolojik yöntemlerle tanımlanan bu faktörün IgG olduğunu göstermişlerdir (15-17). Leeuwen ve ark. 1982'de kronik İTP'li hastalardan elde edilen antikorların, trombositlerinde glikoprotein IIb-IIIa bulunmayan trombastenili hastalara verildiğinde trombositopeni gelişmediğini (bu hastaların trombositlerine bağlanmadığını) göstermişlerdir (18). Böylece ilk kez İTP'de oluşan antikorların trombosit yüzeyindeki GpIIbIIIa'ya karşı olduğu saptanmıştır.

### **2.3.1. İTP FİZYOPATOLOJİSİ:**

İdiopatik trombositopenik purpuranın fizyopatolojisindeki anahtar olay self tolerasyon kaybı sonucu trombosit antijenlerine karşı otoantikor üretimine gidiştir (8). Self tolerasyon kaybının etyolojisi açık değildir. Patolojik olaylar T hücreleri, B hücreleri ve antijen sunan hücreler (APC) arasında gerçekleşmektedir (19). Trombosit ömrü oldukça kısalmıştır. Krom-51 ile işaretlenmiş trombositlerin normalde bir hafta olan yaşam süresi birkaç dakika ile 1-4 saat arasında değişmektedir (1).

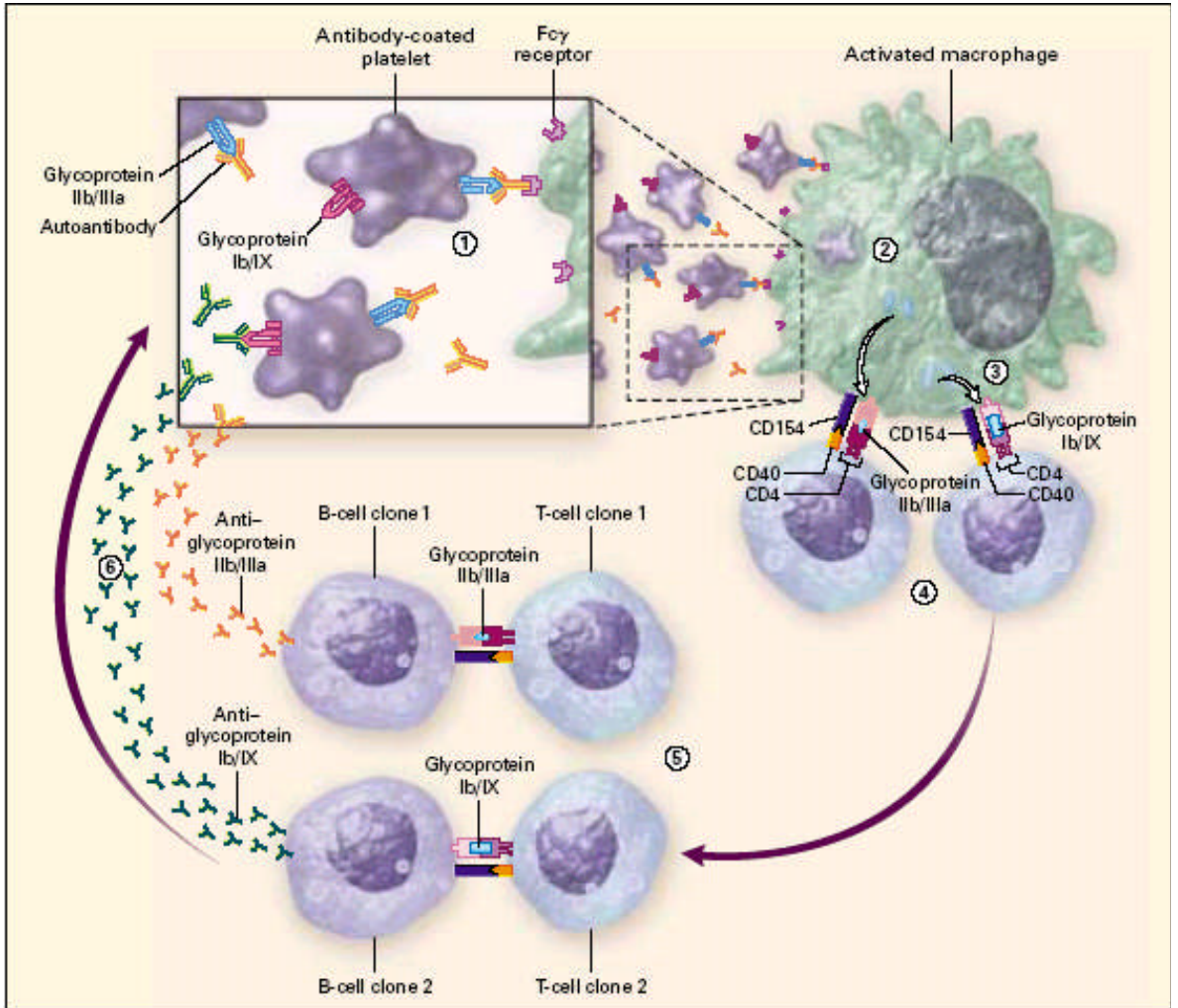
İTP'li hastaların 2/3'ünde viral infeksiyon öyküsü bulunmaktadır. Bir kısmında özellikli bir ajan (EBV, HIV, varicella, parvovirüs B19 gibi) saptanabilmektedir. Viral ya da bakteriyel antijenler ile hastanın trombosit antijenleri arasında moleküler benzerliğin otoantikor üretimini başlattığı düşünülmektedir (20-21). Bazen çapraz reaksiyon indüksiyonu, sebat eden bir ajana ihtiyaç duymaz ve immün hasar immünojen kaybolduktan sonra da devam eder. Bu belki de akut İTP'li çocukların neden bir kısmında kronikleşmeye gidildiğini açıklayabilir. Kronik İTP'de de viral infeksiyon tetikleyici faktör olabilir ancak viral infeksiyon asemptomatiktir ya da tanımlanmamıştır (22).

William Harrington 1951'de trombositopenik purpuralı hastalardan elde ettiği plazmayı sağlıklı kişilere transfüze etmiş ve bu kişilerde geçici trombositopeni oluşturarak "trombositopenik faktör"ün varlığını göstermiştir (13). Ancak ne yazıkki bu antitrombosit antikorların kesin tesbiti zordur ve hematoloji laboratuvarlarında rutin olarak kullanılabilir değildir. Uzman laboratuvarlar da bile direkt testlerle, iyi karakterize İTP hastalarında pozitiflik % 80'i geçmemektedir. Negatif bir antikor testi İTP tanısını dışlamaz. Trombosit antikor testinin tanıda rutin kullanımı önerilmemektedir (23).

Antikorla kaplı trombositler antijen sunan hücreler tarafından (en sık dalakta) düşük afiniteli Fc  $\gamma$  reseptörleri yoluyla hücre içine alınarak parçalanır. Trombosit proteinleri APC tarafından peptidlerine ayrılarak MHC- klas II aracılığı ile yüzeylerine exprese edilir. T hücre reseptör (TCR) MHC-Peptid kompleksine bağlandıktan sonra sinyal aktivasyonu ile CD154 (CD40 ligand) upregülasyonu ve CD4 Thelper yüzeyindeki CD40 ile interaksyonu aktive edilir. Aktif trombosit otoimmünitesi için T hücreleri ve B hücreleri arasında CD40-CD40L interaksyonu gereklidir (19). Güncel yayınlarda trombositin kendi kendine CD 154 exprese etmesinin de otoimmüniteyi tetikleyebileceği bildirilmiştir. Aktif hastalıkta Th1 sitokin profili (IL-2, IL-10, INF  $\gamma$  artışı) görülürken, remisyonunda Th2 sitokin profilinin (IL-4,IL-5,IL-6,IL-13 azalması) görüldüğü saptanmıştır (19,24). Aktive antijen sunan hücreler yüzeylerine trombositte ait yeni peptidler salgırlar ve başka trombosit antijen özgül CD4 (+) T hücre klonlarının çoğalmasını hızlandırır. Bu T hücre klonları trombosit özgül B hücre klonlarıyla otoantikor üretimini yönetir. Bu olaya “epitop yayılımı” denir ve İTP’de trombosit yıkım olayının bir parçası da trombosit antijenlerinden “kriptik epitoplarn” salgılanması ile sekonder trombosit antijen spesifik T hücre klonlarının oluşumu ve yeni trombosit antijen spesifik B hücre klonlarının uyarılarak immün yanıtın genişlemesidir (5). İTP’de epitop yayılımı Şekil 1’de görülmektedir.

Disfonksiyonel hücresele immünite İTP fizyopatolojisinde önemlidir. Organ spesifik otoimmün hastalıklarda Th1 yanıtı yaygın T hücre yanıtıdır. B hücrelerinden antitrombosit antikor üretimi için CD4 (+) T helper hücrelere ihtiyaç vardır. CD4(+) hücreler aktive olduktan sonra otoreaktif B lenfositlerini plazma hücrelerine dönüştürür ve antikor salgılanmasını sağlar. Bu antikorların aynı zamanda megakaryopoezi de inhibe ettiğı gösterilmiştir (5,20) .Bazı İTP vakalarında sitotoksik T hücreler de trombosit destrüksiyonu da rol oynar (4).

İki ile beş yaş arasındaki çocuklarda T lenfosit yolu CD25 (+) T lenfositlerdeki yetmezlikle karakterizedir, bu yüzden B hücre tarafından antijen sunulan hücreler timik delesyondan kaçarak viral enfeksiyonlarla çapraz reaksiyon verir ve otoantikor üretimine izin verir. Bu hastalardaki T helper ve sitokin yanıtı juvenil diyabetli ve juvenil romatoid artritli çocuklarda tanımlanan programlanmış Th1 yanıtı ile artmış IL-1  $\alpha$  ve IL-1  $\beta$  yanıtı ve azalmış IL-4 yanıtını içerir (25- 27).



**Şekil 1:** İTP’de immün patojenez: 1.Trombosit yüzey antijenlerine karşı gelişen antikorların trombosit yüzeyine bağlanması 2.Antikor kaplı trombosit antijen sunan hücreye (makrofaj veya dendritik hücreler) Fc gama reseptörleri yoluyla bağlanarak, hücre içine alınıp ve parçalanması 3.APC ler tarafından diğer membran Gp lerinin kriptik epitop olarak yüzeye sunulması. 4. T hücre aktivasyonu 5. Hücresel interaksiyonu arttıracak yeni peptidlerin üretilmesi 6. B hücre reseptörleri tarafından ilave trombosit antijenlerinin tanımlanarak trombosit antikor sentezinin artırılması (5).

Birçok çocukta yaygın olarak glikoprotein  $\alpha 2\beta 3$  ve GPIb kompleksine olmak üzere birçok trombosit epitopunu içeren IgG ve IgM tabiatındaki otoantikörlerin her ikisini de içeren poliklonal yanıt vardır. Ayrıca çocukluk çağı İTP'si ile Fc gama reseptör IIa ve IIIb polimorfizmi arasında artmış bir ilgi vardır. Güncel çalışmalar Fc gama polimorfizminin iyi tedavi yanıtında tahmin ettirici olduğunu göstermiştir ( 26,28) .

Güncel yayınlarda timusta bulunan CD25(+) regülatör T hücrelerin proinflamatuvar yanıt boyunca otoreaktif efektör hücrelerin ve antikörlerin önlenmesinde temel olabileceği bildirilmiştir. Gerçekten 22q11.2 heterozigot delesyonu ve timik hipoplazi ile sonuçlanan çocuklarda otoimmün hastalıklara predispozisyon vardır (29).

Kronik İTP'li hastalarda T lenfositlerin mitojen uyaranlara blastojenik cevabı bozuktur, aynı zamanda doğal öldürücü hücrelerde sayı ve nitelik olarak eksiklik olduğu görülmüştür. Ayrıca İTP de selektif IgA eksikliğini veya düşüklüğünü bildiren pek çok yayın vardır (11).

Komplemanın rolü trombosit ile ilişkili C3 ve C4 artışı ile ispatlanmıştır. İn vitro çalışmalar hastanın plazması ve taze serumu ile trombositlerin inkübasyonundan sonra C3 ve C4 bağlanması trombosit lizisi ile sonuçlandığını göstermektedir (30-31) .

### **2.3.1.1.Dalağın rolü:**

Kromat ile işaretlenmiş trombositler İTP'li hastalara verilerek değerlendirildiğinde radyoaktivitenin başlıca dalakta toplandığı, genç trombositlerin daha çok tutulduğu görülmüştür. Ağır vakalarda karaciğerde de tutulum gösterilmiştir. Aynı zamanda dalakta IgG tabiatında antitrombosit antikör üretimi de gösterilmiştir. Retiküloendotelyal sistemde fagositoz kortikosteroid ve androjenlerle azalırken, östrojen ile artar (11).

### **2.3.1.2. Trombosit Antikörleri:**

İTP'ye neden olan GP IIb/IIIa, GP Ib/IX, GP Ia/IIa, GPV ve GPIV gibi trombosit membran proteinlerine karşı antikörlerin oluşmasıdır. Antikör üretiminin başlamasına neden olan faktörler net olarak bilinmemektedir. Klinik tablo başladığında hastaların çoğu, çok sayıda trombosit antijen antikörlerine sahiptir. Bu antikörler genelde IgG dir, ancak A ve M tipleri de görülebilir (32). Artmış yüzey IgG düzeyinin İTP'deki sensitivitesi %90, spesifitesi %30'dan daha az olarak bildirilmiştir. Trombosit bağı albumin de immün trombositopeniyi ölçmede eşit derecede etkili bulunmuştur.

Dalak, kemik iliği ve kan hücrelerinde otoantikör üretimi gösterilmiştir (33). İTP'de artmış trombosit yıkımı megakaryopoez uyarımına neden olmaktadır. Bazı yayınlarda invitro olarak İTP'li hasta plazmasının otoantikör aracılığı ile megakaryositopoezi

baskılanmasına neden olarak megakaryosit üretim ve maturasyonunu azalttığı da gösterilmiştir (1,34).

Gp Ib/IX'a veya diğer antijenlere karşı antikor bulunan hastaları da daha ağır kanamalar, daha düşük trombosit sayısı ve steroide kötü yanıt olduğunu bildiren çalışmalar vardır (35). Erişkinlerde *Helicobacter pylori* enfeksiyonu ile İTP ilişkisini bildiren yayınlar bulunmakla birlikte çocuklarda enfeksiyon sık görülmesine rağmen, ilişki net değildir (36).

### **2.3.1.3. İTP de Genetik Çalışmalar:**

HLA DRW2 taşıyan kişilerin İTP için predispozan olduğu, HLA DR4 alloantijeninin ise kortikosteroid tedavisine kötü, splenektomiye iyi cevabın ön belirteci olduğu gösterilmiştir (11).

İTP monozigotik ikizlerde bildirilmiştir (37). HLA-DRB1\*1501 ile splenektomiye kötü yanıtın ilişkili olduğu gösterilmiştir (38). İTP gelişiminde fagositlerdeki Fc reseptör polimorfizmi etkili olabilir (10). Üç tip Fc reseptörü vardır. FcRII grubu üç gen (IIA, IIB, IIC) ve FcRIII grubu ise iki gen (IIIA, IIIB) tarafından kodlanır. Genetik polimorfizmler immunoglobulin bağlayan reseptörlerin affinitelerini değiştirmektedir. FcγRIIIA polimorfizmleri ile tedaviye yanıtın ilişkili olduğu öne sürülmüştür (39). İnsan trombosit antijenleri (HPA) ile yapılan çalışmalarda HPA-5b alleli taşıyanların akut İTP için artmış risk taşıdıkları gösterilmiştir (40).

### **2.3.2.KLİNİK BULGULAR:**

Çocukluk çağı İTP'sinde en sık başvuru nedeni sağlıklı bir çocuktaki morarmalardır. Peteşi, purpura ekimoz, müköz membran kanamaları İTP ile ilgili semptomlardır. Çocuğun genel durumu iyidir, ateşi yoktur. Ekimoz ve purpura en sık alt extremitelerin ön yüzünde ve kemik çıkıntılar etrafında (kalça, skapula, omuz, bacak, pubik bölge gibi) bulunur. Semptomlar vakaların birçoğunda bacak ya da gövdede birkaç morluk şeklindedir.

Subkonjonktival, bukkal mukozada, yumuşak damakta ve ciltte peteşi bulunabilir. Burun dış eti, müköz membran, gastrointestinal trakt veya renal kanamalar nadirdir ve hastalığın başlangıcında görülür. Menoraji görülebilir ve ağır seyredebilir. Hematemez ve melena nadirdir. Derin kas içi hematomu ve hemartroz nadirdir; plazma pıhtılaşma faktör bozukluklarının karakteristiğidir, İTP'de ancak intramusküler enjeksiyon ve ciddi tramvalardan sonra görülür.

Muayenede kanamaya ait bulgular belirgin değildir. Solukluk belirgin kanaması olanlar dışında genellikle yoktur. Dalak % 10'dan daha az hastada palpe edilebilir. Splenomegali varlığı lösemi, SLE, enfeksiyöz mononükleoz veya hipersplenizm olabileceğini akla

getirmelidir. Tetikleyici faktör bir viral enfeksiyon değilse servikal lenfadenopati mevcut değildir. Santral sinir sistemi kanaması en korkulan ve nadir görülen bir komplikasyondur ve genelde ilk başvuru nedeni değildir, % 1'in altında görülür (1- 10).

Ağız içinde veya diğer mukozalarda kanamalı vezikül veya büller oluşabilir. Bu lezyonlar “onyolai” olarak bilinen akut bir trombositopeni biçiminde ya da ilaca bağlı trombositopenilerde yaygındır. Bu büller ciddi trombositopeni varlığının göstergesidirler (11).

Birçok klinik çalışmada semptomların trombosit sayısı  $20.000/mm^3$  ün altına düştükten sonra ortaya çıktığı gösterilmiştir (41-43). En sık 2-8 yaşları arasında görülür. Her iki cins eşit oranda etkilenirken infantil grupta erkek, kronik grupta kız baskınlığı vardır.

İki yaştan daha küçüklerde ( infantil İTP) takip eden klinik özellikler;

- Artmış erkek/kız oranı,
- İTP öncesi enfeksiyon öyküsünün daha az oluşu,
- Kronik İTP nin daha az oluşu,
- Tedaviye kötü yanıt ve daha şiddetli klinik seyirdir (1, 43- 45).

Vakaların % 50-80 vakada 3 hafta içerisinde geçirilmiş, genellikle viral enfeksiyon öyküsü vardır. Spesifik enfeksiyon % 20 vakada tanımlanır. Örneğin rubella, kızamık, su çiçeği, kabakulak, pertussis, enfeksiyöz mononükleoz, CMV, Hepatit A, B, C, parvovirus veya bakteriyel enfeksiyon gibi. İTP ile birlikteliği en sık tanımlanan virüs enfeksiyonları Epstein Barr Virüs (EBV) ve HIV dir. EBV enfeksiyonu akut seyirle sonuçlanırken, HIV enfeksiyonu genelde kronik İTP ile ilişkilidir ( 46).

İngiltere’de trombositopeni derecesini değil kanama bulgularının şiddetini göz önüne alan bir sınıflandırma kullanılmaktadır (46):

1. Semptom yok
2. Ilımlı semptomlar: Peteşi, purpura, arasıra minör epistaksis, günlük yaşamda az bir kısıtlanma
3. Orta semptomlar: Şiddetli cilt ve mukoza lezyonları, sorun çıkaran epistaksis ve menoraji
4. Ciddi semptomlar: Menoraji, epistaksis, melenayı içeren kanama epizodları, transfüzyon ve hastaneye yatış gerektiren semptomlar, hayat kalitesi ciddi şekilde etkilenmiş.

Anamnezde araştırılması gereken durumlar:

- Son 1-2 ay içinde geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) veya viral enfeksiyon öyküsü,

- Aldığı ilaçlar: Kumadin, aspirin, antikonvülzan ve antibiyotikler,
- Son dönemde canlı aşı uygulaması,
- Ailede kanama hastalığı veya annede İTP,
- HİV için risk faktörleri,
- Tramvatik aktiviteler yapıp yapmadığı,
- Kanama semptomlarının şekli, ciddiyeti, süresi,
- Altı aydan küçük çocuklarda perinatal, maternal İTP ve ailede trombositopeni öyküsünün varlığı (1).

### **2.3.3.AKUT İTP :**

Trombositopeninin altı aydan daha kısa sürdüğü durumdur. Çocukluk çağı İTP vakalarını çoğu haftalar ve aylar içinde kendini sınırlar. Yaklaşık olarak % 20 vaka kronikleşir. Tipik olarak önceki öyküsü sağlıklı, genç hastada ani başlangıçlı morarma ya da peteşiyal döküntüleri vardır. Sıklıkla 1-10 yaş arasında en sık beş yaş civarında görülür (1,5,11,44,45).

Vakaların yaklaşık 2/3'ünde akut başlangıçtan önce, çoğu vakada en sık respiratuar sistemle ilgili olmakla beraber, enfeksiyöz hastalık, azınlık bir grupta spesifik viral bir hastalık veya canlı virüs aşısı ile aşılama öyküsü vardır (1,3,5,9-11). Yaklaşık 25000 dozda bir kızamık- kızamıkcık- kabakulak (KKK) aşılması sonrası İTP gelişim riski vardır. İTP'yi başlatan viral enfeksiyonla hastalığın başlangıcı arasında birkaç günle birkaç hafta arasında değişen, sıklıkla yaklaşık iki haftalık bir aralık vardır (47).

Semptomların şiddeti trombosit sayısı ile orantılıdır. Trombosit sayısı  $50,000/mm^3$ 'ün üzerindeyse hafif travmalardan sonra kanama,  $10-50,000/mm^3$  arasında ise spontan kanama,  $10,000/mm^3$ 'ün altında ise kontrol edilemeyen kanamalar görülebilir (1,9,11,48).

Ağır trombositopenili hastalarda dikkate değer tek fizik muayene bulgusu cilt bulgularıdır. Klinik olarak anlamlı lenfadenopati (LAP) veya göze çarpan splenomegali atipik bulgulardır. Bununla birlikte küçük çocuklarda servikal LAP yaygındır, vakaların %5-10 kadarında da palpe edilebilen dalak vardır. Epistaksis (genelde minor, bazen şiddetli) etkilenen vakaların dörtte birinde, hematüri ise oldukça az görülen bir semptomdur.

İmmün trombositopenili çocuklardaki anahtar laboratuvar bulgu, izole ve sıklıkla şiddetli trombositopenidir. Vakaların yarısından fazlasında trombosit sayısı  $20.000/mm^3$ 'ün altındadır. Bunların yanı sıra kolayca açıklanabilen diğer hematolojik anormallikler (örneğin epistaksis ya da menorajiye bağlı anemi) veya enfeksiyöz mononükleoz

vakalarında atipik lenfositöz olabilir. İlimli eozinofili yaygın bir bulgudur. Periferik yayma azalmış trombosit sayısını ve çapı artmış trombositleri gösterir. Eğer yapıldıysa kemik iliği aspirasyonunda tipik olarak normal ya da artmış sayıda çoğu immatür megakaryositler görülür. Vakaların bazılarında bunun yanı sıra kemik iliğinde eozinofil öncülleri artmıştır (1,5,9-11).

Blanchete ve Carcao tarafından yayınlanan bir çalışmada akut İTP'li çocuklarda hiçbir trombosit yükseltici tedaviye gerek duyulmaksızın 2/3 vakanın spontan remisyona girdiği bildirilmiştir (49).

Künhe ve arkadaşlarının yayınladığı prospektif çalışmada hiçbir tedavi uygulanmadan komplet remisyon oranları değerlendirilmiş; tedavisiz izlem, İVİG, kortikosteroid verilen hastalarda spontan remisyon oranları sırasıyla %68, %73, %66 olarak bildirilmiştir (47). Bu oranlar George ve arkadaşlarının 1597 vaka içeren 12 merkezli çalışmalarındaki %76 komplet remisyon oranıyla benzerdir (2) .

Çocuklardaki güncel bir çalışmada “erken remisyona” işaret eden basit bir klinik skora tarifi yapılmıştır. Rutin kullanıma girerse düşük trombosit sayılarının aktif tedavi edilmeyebileceği çocuklar tarifi yapılabilir. Erken remisyonun göstergeleri; akut başlangıç, enfeksiyonla tetiklenme, erkek cinsiyet, on yaş altında olma, ıslak purpura ve trombosit sayısının  $5.000/mm^3$  altında olmasıdır (50). Akut İTP'li vakalarda sonuç genellikle iyidir.

#### **2.3.4.KRONİK İTP:**

Klasik olarak hastalığın başlangıcından itibaren altı aydan daha uzun süren trombositopeni ( $150.000/mm^3$  in altında) olarak tanımlanır. Bu tanımlamaya göre yaklaşık olarak % 20 -25 çocuk kronikleşmektedir.

On yaşından büyük ve kız çocuklarda kronikleşme daha fazladır. Genellikle sinsi başlangıçlıdır ve öncesinde enfeksiyon öyküsü yoktur. Çoğu hasta asemptomatiktir ya da kolay morarma, tekrarlayan diş eti ve burun kanamaları, menoraji ile başvurur.

Hastalığın 28. gününde bakılan trombosit sayısı  $50-150,000/mm^3$  arasında ise kronikleşme ihtimalinin yüksek olduğu,  $50,000/mm^3$  altında ise bu ihtimalin beş kat yüksek olduğu, ayrıca steroide cevapsızlığın ve relapsın kronikleşme ihtimalini gösterdiği kabul edilmektedir.

Bu grup hastalara ek testler yapılması gereklidir, çünkü SLE gibi sekonder nedenler sıktır. Trombosit  $30,000/mm^3$  ile  $150,000/mm^3$  arasında seyreden çoğu hasta herhangi bir trombosit yükseltici tedaviye ihtiyaç duymaz ve 6-24 ay içerisinde bazılarında spontan düzelme olur. Oniki ayın üzerinde spontan remisyon nadirdir. Başlangıçtan itibaren altı ay

sonra trombosit sayısı 20,000/mm<sup>3</sup> ve altında olan klinik olarak önemli subgrup kanama semptomları nedeniyle trombosit yükseltici tedaviye ihtiyaç gösterebilir (1,5,9,11,20,51,52). Akut ve kronik İTP'li hastaların genel özellikleri Tablo 4'de verildi.

**Tablo 4. Akut ve kronik İTP de genel özellikler (9).**

ÖZELLİKLER	AKUT İTP	KRONİK İTP
Yaş	2-6 yaş	>10 yaş
Cinsiyet farkı	Yok	K/E:3
Enfeksiyon	1-3 hafta öncesinde	Seyrek
Başlangıç	Ani	Yavaş
Ağızdaki kanamak bülleler	Yalnızca ciddi vakalarda	Seyrek olarak
Trombosit sayısı	<20.000/mm <sup>3</sup>	30-80.000/mm <sup>3</sup>
Eozinofili ve lenfositoz	Sık	Seyrek
Süre	2-6 hafta, nadiren daha uzun	Aylar, yıllar
Spontan remisyon	%80-90	Seyrek

### 2.3.5.TANI:

Tanısal yaklaşımda temel elemanlar Tablo 5’de verilmiştir.

#### **Tablo 5. İmmün trombositopenik purpuranın tanısında temel elemanlar (41)**

##### **Öykü:**

###### ***Tipik***

Trombositopeniye ait bulguların ani olarak başlaması veya daha önceki trombosit sayısının normal olması

Son zamanlarda geçirilmiş viral enfeksiyon veya canlı viral aşular ile immünizasyon

###### ***Atipik***

Ateş, tekrarlayan enfeksiyonlar, kilo kaybı, halsizlik, kemik ve eklem ağrıları veya döküntü (malignite, aplastik anemi, sistemik otoimmün hastalık)

Trombositopeni yapabilen ilaç kullanımı

Trombosit sayısı düşük veya böbrek hastalığı olan aile bireyi, sağrlık, katarakt, fiziksel anormallikler, veya lösemi-myelodisplastik sendrom (kalıtsal trombositopeniler)

Ekzema veya immün yetmezlik şikayetleri (Wiskott-Aldrich sendromu, HIV)

##### **Fizik muayene:**

###### ***Tipik***

Peteşi, morarma, kanama

###### ***Atipik***

Hepatosplenomegali, lenfadenopati, solukluk

Sarılık

Ekzema

Café au lait lekeleri, kısa boy, anormal parmaklar, anormal yüz (Fanconi anemisi)

Retiküler hipopigmentasyon, tırnak anormallikleri, lökoplaki (diskeratozis konjenita)

İskelet anormallikleri (radius yokluğu ile trombositopeni, Fanconi anemisi)

Kalpde üfürüm, nörolojik anormallikler, anormal özellikler (Paris-Trousseau, Down, DiGeorge, Noonan sendromu)

##### **Periferik yayma:**

###### ***Tipik***

Bir kısım trombositleri büyük olan izole trombositopeni

###### ***Atipik***

Dev trombositler, özellikle trombositlerin >%20’sinin çaplarının >4 µm (yaklaşık 1/2 eritrosit büyüklüğü) ve >%3’ünün ise >8 µm olması (MYH9-ilişkili hastalık, Bernard-Soulier sendromu)

Küçük trombositler (Wiskott-Aldrich sendromu, X’e bağlı trombositopeni)

Soluk dev trombositler (gri trombosit sendromu)

Dev trombosit granülleri (Paris-Trousseau sendromu)

Nötrofillerde Döhle-benzeri cisimcikler (MYH9’la ilişkili hastalık)

Eritrositlerde anizopoikilositoz (talasemi ile X’e bağlı trombositopeni, diseritropetik anemi ile trombositopeni)

Makrositoz veya nötropeni ile başlayan kemik iliği yetmezliği (konjenital amegakaryositik trombositopeni, Fanconi anemisi, diskaratozis konjenita)

### 2.3.5.1.PURPURALI HASTANIN LABORATUAR DEĞERLENDİRİLMESİ

- Tam kan sayımı, periferik yayma (dikkatli eritrosit, lökosit morfolojisi ve trombosit değerlendirilmesi), trombosit sayımı
- Kemik iliği aspirasyonu
- Klinik gerektirirse antinükleer antikor (ANA), anti-ds-DNA
- Klinik gerektirirse kan grubu, Direkt Coomb's tayini
- PT, APTT, fibrinojen değerleri, klinik gerektirirse fibrin yıkım ürünleri
- Klinik gerektirirse karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri
- Klinik gerektirirse Monotest ve/veya EBV, HIV, Parvovirüs serolojisi
- Sekonder trombositopeni nedenlerinin dışlanması

#### 1. Tam Kan sayımı:

- Trombosit sayısı daima  $150,000/mm^3$  den daha azdır.
- Trombosit sayısı  $20,000/mm^3$ 'in altında olan hastalarda ciddi kanamalı tablolar sıklıdır.
- Ortalama trombosit hacmi (MPV) genellikle artmıştır.
- Şiddetli kanama olmadıkça hemoglobin değerleri normaldir.
- Enfeksiyon varsa lökositoz, lenfositoz ve atipik hücreler saptanabilir.
- İlimli eozinofili yaygın bir bulgudur (1, 5, 9, 11, 20).
- Yaklaşık % 10 hastada nötropeni görülebilir (53).

**2. Periferik yayma:** Otomatize kan sayımı ile trombositopeni saptandığında periferik yayma ile psödotrombositopeni, megatrombositoz varlığı ve diğer hematolojik durumların ayırıcı tanısı yapılır.

- Trombositopeniden ayrı olarak periferik yayma normal (aktif enfeksiyon ise nötrofil artışı, lenfositoz, atipik mononükleer hücreler varolabilir).
- Anemi bulguları sadece kan kaybı olanlarda görülür (1).

#### 3. Kemik iliği :

- Megakaryoblast ve megakaryositler normal ya da artmıştır. Megakaryositler sıklıkla immatürdür ve tomurcuklanma görülmez.
- Eritroid ve myeloid hücreler normaldir.
- Eozinofillerin artışı görülebilir. Kan kaybı fazla ise eritroid hiperplazi saptanabilir.

Kemik iliği aspirasyon bulguları sadece klinik ile uyumlu ise ve diğer trombositopeni nedenleri dışlandığında İTP tanısını destekler. Asıl amaç lösemi gibi diğer hematolojik hastalıkların ayırıcı tanısını yapmaktır (1).

Kemik iliği aspirasyonunun tipik İTP vakalarında gereksiz olduğu kabul edilmektedir (1,2). Steroid tedavisinden önce lösemi tanısını atlamamak için yapılması gerektiğini savunanlar bulunmaktadır (43,54). Steroid tedavisi lösemi tanısını geciktirir ve prognozu kötü yönde etkiler. Akut lösemnin izole trombositopeni ile ortaya çıkması çok nadirdir (<%1). Ancak eğer hastada organomegali, lenfadenopati, kemik ve eklem ağrısı gibi atipik bulgular mevcut ise ya da tedaviye yanıt yoksa yapılması gerekmektedir (1,4).

Down sendromu olan çocuklarda megakaryoblastik lösemi kendisini trombositopeni ile gösterebileceğinden kemik iliği yapılması önerilmektedir (48). Yapılan iki ayrı çalışmada tipik klinik ve laboratuvar bulguları olan hastalarda kemik iliği değerlendirmesine gerek olmadığı gösterilmiştir (55,56). Atipik klinik ve laboratuvar varlığında, kronik İTP'li hastalarda, tedaviye refrakter hastalarda yapılması önerilmektedir. Birçok pediatrik hematoloğun genel kabulü ise tedaviye steroid ile başlanacak hastalarda akut lösemnin atlanmaması için kemik iliği değerlendirilmesi şeklindedir (4,20).

#### **4. Pıhtılaşma profili:**

- Kanama zamanı genellikle anormaldir.
- PT, APTT, fibrinojen değerleri normaldir (1,11).

#### **5. Diğer Tetkikler:**

Kronik İTP'li hastalarda ise ayırıcı tanı için ek laboratuvar tetkiklerinin yapılması gerekmektedir. Bu durumda eğer daha önce yapılmamışsa kemik iliği aspirasyonunun yapıp incelenmesi, sedimentasyon hızı, tam idrar incelemesi, tiroid fonksiyon testleri, batın ultrasonografisi, antitrombosit antikorlar, ANA, anti-dsDNA, direkt Coomb's testi, lupus antikoagülanı, serum immunglobülinleri ve immunglobülin-G alt grupları, trombosit fonksiyon testleri, koagülasyon çalışmaları, viral seroloji (HIV, sitomegalovirus, enfeksiyöz mononükleoz, varisella-zoster virus, rubella, parvovirus B19, hepatit ve diğer virusler) çalışmalarının yapılması gerektiği bildirilmiştir (57, 58).

### **2.3.6.TEDAVİ:**

#### **2.3.6.1. Destek tedavisi:**

Trombosit sayısı  $20,000/mm^3$ 'ün üzerinde ve hasta asemptomatikse ya da müköz membran kanaması olmaksızın orta dereceli çürüklerde tedavi gerekli değildir. Yarışmalı sporlardan kaçınılmalıdır. Menstrüasyonu olan kızlarda menoraji ve metrorajiyi engellemek için, herhangi bir uzun etkili progesteron menstrüasyonu durdurmak amacıyla birkaç ay kullanılır. Aspirin, diğer nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ve trombosit fonksiyonlarını etkileyen ajanlar kullanılmamalıdır. İntramüsküler enjeksiyonlardan kaçınılmalıdır. Aşırı

kanama durumlarında ise taze tam kan veya eritrosit süspansiyonu ve gerektiğinde spesifik tedavi ile birlikte aferez ile elde edilmiş trombosit süspansiyonu verilmelidir (1,9,11,48).

### 2.3.6.2. Medikal Tedavi:

Akut İTP çoğunlukla kendini sınırlayan benign bir hastalıktır ve genellikle ılımlı semptomlarla seyrederek, ciddi kanama riski düşüktür. Tedavi verilmesindeki asıl amaç intrakranial kanamayı önlemek ve major kanamaların neden olacağı kan kaybını azaltmaktır. Amaç trombosit sayısını güvenli değer olarak düşünülen  $20,000/mm^3$ 'ün üzerine çıkarabilmektir. Tedavi ile intrakranial kanama riskinin net olarak azaldığını gösteren progresif bir çalışma yoktur (1, 9, 58).

Tanı anında kanama riskini belirlemek olanaksızdır. İntrakranial kanama riski %0,5'den daha azdır. Yaş ile riskin arttığı görülmüştür. Kanamanın tipi trombositopeninin derecesine bağlıdır; fakat muhtemel diğer faktörler, örneğin trombosit fonksiyonları, hemostaz bozuklukları, arterivenöz malformasyonlar gibi eşlik eden hastalıklar, ilaç kullanımı ve enfeksiyon hastalıkları gibi eksojen nedenler de etkilidir. İTP'li bazı çocuklarda intrakranial kanama tedavi sırasında ortaya çıkmaktadır (44,59).

Ek olarak tüm tedavilerin yan etkileri mevcuttur. Akut İTP'li çocukların yönetimi ile ilgili kılavuzlar yayınlanmaktadır, tedavi verelim mi vermeyelim mi tartışmaları devam etmektedir. Akut İTP'li hastalarda tedavi seçenekleri ve yan etki profili Tablo 6'da verildi.

Tablo 6: Akut İTP'de tedavi seçenekleri (41).

Tedavi yanıtı	Prednizon (4mg/kg/gün 1-7 gün maksimum 60mg)	İV İmmünglobulin (1-2 g/kg)	Anti-D (75 microg/kg)
48 saatte yanıt >20,000/mm <sup>3</sup>	Hastaların %60-70'i	Hastaların %70-80'i	Hastaların %77'si
Yan etkiler	Kilo artışı, irritabilite, mide ağrısı, hiperglisemi	İnfüzyon sonrası başağrısı, kusma, alerjik reaksiyonlar, ateş, titreme	Hemoliz, titreme, ateş, başağrısı
Nadir fakat şiddetli reaksiyonlar	Ülser, reflü, kanama, hipertansiyonun tetiklediği intrakranial kanama	Anaflaksi, aseptik menenjit, böbrek yetmezliği	Bel ağrısı ile birlikte masif hemoliz, myalji, anemi
Başlangıç yanıt süresi (günler)	İlacın kesilmeye başlamasından sonra geniş bir aralıkta	21-72 gün	21-48 gün

### **İngiliz Hematoloji Birliği (BSH) Kılavuzu**

İngiliz Hematoloji Birliği'nin tavsiyesi yalnız trombosit sayısına değil klinik bulgular ve kütanöz bulgulara göre karar verilmesidir. İlımlı kliniği olduğu düşünölen hastalarda destekleyici tavsiyeler ve trombosit sayısı normale dönene kadar 24 saat temas halinde olunması önerilir. Bu kılavuzun temeli tedavinin belirgin trombositopenisi olan ve trombosit sayısı  $20.000/mm^3$  altında veya hayatı tehdit eden kanaması olan trombosit sayısı yükselmeyen hastalara saklanmasıdır. Tam kan sayımı daha ciddi hematolojik problemleri özellikle aplastik anemiye dışlamak için on gün içinde tekrarlanmalıdır. Daha sonraki kan sayımı sıklığı semptomlara göre planlanabilir. Kanama semptomları olan Akut İTP'li çocuklarda birinci basamak tedavide oral kortikosteridler tavsiye edilmektedir. Hayatı tehdit edici daha ciddi kanamalarda ise İVİG tercih edilmelidir (54).

### **Amerikan Hematoloji Birliği (ASH) Kılavuzu**

Bu kılavuza göre hem klinik hem de trombosit sayısı spesifik tedavi kararını etkiler. Trombosit sayısı  $30,000/mm^3$  üzerinde olan çocukların aktif kanaması olmadıkça hastaneye yatırılmasına gerek yoktur ve genellikle tedavi gerektirmez. Trombosit sayısı  $20,000/mm^3$  altında ve anlamlı kanaması olanlar,  $10,000/mm^3$  altında minör kanaması olanlara kortikosteroid veya İVİG tedavilerinden herhangi biri verilmelidir. Trombosit sayısı  $10,000/mm^3$ 'ün altında olan hastalarda tedaviden kaçınılmamalıdır. Ciddi ve hayatı tehdit eden kanamalarda hastaneye yatırılmalı, agresif destekleyici bakım ve çoklu ilaç tedavisine alınmalıdır. Splenektominin efektif bir tedavi olduğu düşünülmektedir, buna rağmen zamanlama ve endikasyon üzerine genel bir uzlaşısı yoktur (2).

### **KORTİKOSTEROİD:**

Kortikosteroidler (KS) antikor kaplı trombositlerin retiküloendotelial sistem tarafından destrüksiyonunu bloke eder. Kapiller stabilizasyon ile kanamayı azaltır ve antitrombosit antikorların sentezini azaltır (1,11). Kortikosteroidler çok düşük dozlarda (prednizolon 0,1 mg/kg/gün) vasküler stabiliteyi arttırır. Tam dozda verildiğinde trombosit yaşam süresi uzar, trombosit otoantikor yapımı azalır, bu etkiler 12. günde en yüksek düzeye ulaşır. Aynı zamanda opsonize trombositlerin klirensi azalır. Doz azaltılırken trombosit sayısında düşüş görülür, bu tedaviye tekrar başlamayı gerektirmez (11).

Yeni tanı almış olgularda ilk tedavi seçeneği olarak steroid kullanılması tüm dünyada birçok yayında bildirilmiştir. 1-2 mg/kg/gün iki dozda birkaç hafta devam edilmesi önerilmektedir.

Kortikosteroid tedavisinin faydası ile ilgili iki ayrı çalışmada plasebo ile konvansiyonel doz steroid tedavileri karşılaştırılmış, trombosit sayısında artmanın tedavi verilmeyen

gruba göre belirgin yüksek olduğu görülmüştür. Ancak her iki çalışmada da konvansiyonel dozun erken dönem etkilerinin kısıtlı olduğu gösterilmiştir (60, 61).

Yüksek doz oral veya parenteral KS'in faydası ve riskleri tartışmalıdır. Özsoylu ve ark (62) tarafından yapılan bir çalışmada 20 çocuğa randomize olarak yüksek doz kortikosteroid veya İVİG verilmiş, her iki grupta da % 80 çocukta trombosit sayısı  $50.000/mm^3$  üzerinde bulunmuştur. Kortikosteroid sabah saat 09'da verilmiş ve yan etkileri gözlenmemiştir.

Oral 6-8 mg/kg/gün üç gün prednizolon, intravenöz 30 mg/kg/gün üç gün metilprednizolon verilerek yapılan iki ayrı çalışmada prednizolon verilen grupta ortalama  $20.000/mm^3$ 'e ulaşma süresi  $1,9\pm 0,6$  gün, metilprednizolon verilen grupta ise 24 saat olarak ölçülmüştür. İlk çalışmadaki dokuz hastanın altısında davranış değişiklikleri ve hiperaktivite, ikinci çalışmadaki 21 çocuğun 10'unda geçici glukozüri saptanmıştı, hiperglisemi ise gözlenmemiştir (63-64).

Benzer sonuçlar Jayabose ve ark (65) tarafından 20 yeni tanı almış İTP'li çocukta metilprednizolon (5mg/kg 2dozda) kullanılan çalışmada da alınmıştır. Tedavinin başlangıcından itibaren 48 saat sonra % 90 vakada trombosit sayısı  $20.000/mm^3$  üzerine çıktı ve tüm hastalarda 72 saat sonra trombosit sayısının  $50,000/mm^3$  üzerine çıktığı görülmüştür. Hiçbir hastada semptomatik hiperglisemi ya da hipertansiyon gözlenmemiş, araştırmacılar davranış değişiklikleri ve kilo artışından bahsetmemişlerdi.

Bu çalışmaların sonucuna göre, oral veya parenteral olarak verilen yüksek doz KS akut İTP'li çocukların birçoğunda trombosit sayısında anlamlı ve hızlı bir artışı başarmıştır. Kortikosteroidde bağlı yan etkiler tedavinin süresi ve doza bağlıdır. Akut İTP'li çocuklarda KS kullanma kararı verilecekse anlamlı sonuç için yüksek doz KS kısa süre ile verilmesi daha mantıklı görünmektedir (5).

Kısa süreli yüksek doz dexametazon ( $20-40 mg/m^2/gün$  maksimum 40 mg/gün ayda 4 gün) altı ay boyunca aylık döngüsel olarak kronik refrakter İTP'li çocuklarda kullanılır. Bununla birlikte çocuklarda uzun dönem remisyon yetişkinlerden daha azdır ve yan etkilere neden olabilir (66).

### **İNTRAVENÖZ İMMÜNGLOBÜLİN (İVİG):**

Retiküloendotelyal Fc reseptörlerini bloke ederek, inhibitör yolu aktive ederek, otoantikör sentezini azaltarak etki gösterir (1). Ayrıca otoantikörleri yapan B hücrelerini suprese eder; çünkü B hücreleri yüzeylerinde aynı idiyotipleri eksprese ederler. Antiidiotipik antikör sekresyonunun supresyonu İVİG'in uzun dönem etkisidir ve İTP'nin uzun vadede düzelmesine neden olmaktadır (67,68).

İlk olarak 1981'de Imbach ve ark tarafından İVİG ile akut ve kronik İTP'li çocuklarda hızlı bir geri dönüş sağlandığı rapor edilmiştir (69). Dönüm noktası olan bu inceleme daha sonraki araştırmacılar tarafından da onaylanmıştır. Fehr ve ark tarafından yapılan çalışma ile İTP'li hastalarda İVİG'in etki mekanizmasının IgG kaplı eritrositler tarafından Fc reseptör aracılı immün yıkımın engellenmesi olduğu gösterilmiştir (70). Retikuloendotelyal sistemde özellikle de dalakta geçici Fc blokajı tedaviden sonraki hızlı dramatik yanıtta bilinen en major role sahiptir. Akut İTP'de başlangıç yanıtı % 80'dir. Steroid tedavisine kıyasla trombosit sayısını daha hızlı yükseltir (1). Blanchette ve ark tarafından 1993'de yapılan İVİG ve KS tedavilerini karşılaştıran çalışmada trombosit sayısını 20,000/mm<sup>3</sup> üzerine çıkarmada fark bulunamamış, 50.000/mm<sup>3</sup> üzerine çıkarmada İVİG'in daha etkin olduğu bulunmuştur (5).

Neonatal semptomatik trombositopeni ve genellikle steroid tedavisine daha fazla dirençli olan iki yaş altı infantlarda endikedir. Kortikosteroid tedavisine alternatiftir, fakat çok daha pahalıdır ve daha ciddi yan etkilere neden olmaktadır. Klinik olarak steroide belirgin bir üstünlüğü yoktur. Akut İTP'de total doz 2gr/kg olacak şekilde aşağıdakiler gibi verilebilir:

- 0,4 gr/kg dan 5 gün
- 1 gr/kg 2 gün ya da
- Düşük doz 0,8 gr/kg dan tek doz ya da 250 mg/kg 2 gün (1,4,8-10)

Trombosit sayısını 20,000/mm<sup>3</sup> üzerine çıkarmada tek doz İVİG yüksek doz İVİG kadar etkilidir ve her iki tedavi rejimi de Anti-D'ye üstündür. Bazı araştırmacılar, 0,8-1gr/kg'dan tek doz İVİG verilerek tekrar dozlarının klinik ve trombosit sayısına göre verilmesini önerirler. İkinci doz İVİG'e genelde ihtiyaç duyulmadığı, ayrıca potansiyel yan etkilerin sıklığında artışa neden olduğu bildirilmiştir (5).

Albayrak ve ark İVİG (0,5/gr/kg 5 gün) ile oral yüksek doz prednizolon (30 mg/kg/gün) tedavilerini karşılaştırmış ve eşit etkinlikte bulmuşlardır (71).

Kronik İTP'de :

- Başlangıç dozu 1 gr/kg/gün 2 gün, takiben periyodik tek doz infüzyonlar (yanıtla bağlı olarak 0,4-1 gr/kg) güvenli trombosit sayısını sağlayacak şekilde verilir.
- Gün aşırı kortikosteroidle kombine kullanılabilir.

İVİG toksisitesi:

- Ig A eksikliği olan hastalarda anafilaksi

- Hastaların % 20 sinde infüzyon sonrası geçici ve şiddetli başağrısı (ağır vakalarda infüzyon sonrası 0,15-0,3 mg/kg Dexametazon verilebilir) . İTP'li hastalarda ciddi baş ağrısı intrakranial kanamayı akla getirebilir ve klinik gerektirirse kranial tomografi çekilebilir. Meninkslerde immün kompleks birikimine bağlı aseptik menenjit gelişiminin % 10-25 olduğu gösterilmiştir
- % 1-3 hastada ateş ve titreme; öncesinde profilaktik asetaminofen ve difenhidramin verilmesi sıklığını ve şiddetini azaltır.
- İçerisinde kan grubu antikorlarının varlığı nedeni ile Coomb's (+) hemolitik anemi.
- İntravenöz immünglobulin alan hastalarda hepatit C bildirilmiştir; ancak Amerika tarafından lisans alan hiçbir İVİG ile HIV bildirilmemiştir (1,72).

#### **ANTI-D:**

İlk olarak 1983'de Salama ve ark (73) intravenöz Anti-D'nin Rh pozitif İTP'li hastalarda kullanılabileceğini yayınlamışlardı. Kullanımının mantığı; antikor kaplı eritrositlerin antikor kaplı trombositlerle yarışarak retiküloendotelyal yıkımını azaltmasıdır. Bu tedaviden sonra ılımlı bir hemoliz (azalmış haptoglobulin, artmış retikülosit ve laktik dehidrogenaz) meydana gelir. Dozu 50-75 microgr/kg dozunda 3-5 dk da verilir, etkisi 1-5 hafta devam eder.

Erken klinik çalışmalarla nispeten daha düşük dozlarda (25-55microgr/kg) tolere edilebilir bir hemoglobin düşüklüğü ile beraber trombosit sayısında artma olduğu gösterilmiştir (5).

Blanchette ve ark tarafından yapılan çalışmada Rh (+) hastalar temel alındığında, Anti-D, KS ve İVİG verilen hastalar arasında trombosit sayısını 20.000/mm<sup>3</sup>'in üzerine çıkarma ya da 50.000/mm<sup>3</sup>'in üzerine çıkarma yönünden anlamlı bir fark bulunamamıştır (74) .

Scaradavou ve ark (75) tarafından 272 İTP'li hastada intravenöz anti-D kullanımına ait tecrübeler sonucu aşağıdaki bulgular yayınlanmıştır:

1. Klasik dozda Anti-D splenektomize hastalarda etkin değildir.
2. Trombosit yanıtı çocuklarda yetişkinlere göre anlamlı derecede daha iyidir.
3. Anti-D'ye yanıtlıysa tekrarlayan tedavide de yanıtlıdır.

Anti-D'ye yanıtta doz önemlidir. Yapılan bir çalışmada İVİG (0,8 gr/kg) ve 75microg/kg Anti-D 24 saatte trombosit sayısını 20.000/mm<sup>3</sup> üzerine çıkarmada benzer etkili ve 50microg/ kg Anti-D'ye üstün bulunmuştur. Ateş, titreme, bulantı, kusma gibi kısa dönem yan etkileri 75microg/kg dozunda kullanımda 50 microg/kg dozunda kullanıma

göre daha sıktır. Bu yan etkiler asetaminofen ya da steroidle premedikasyon uygulanarak engellenebilir (5).

Anti-D sonrası hemoglobin düşüşü ilk bir hafta içinde meydana gelir ve genellikle 21 gün içinde geri döner. Scaradavou ve ark yaptığı çalışmada Anti-D verildikten sonra ilk yedi gün içindeki ortalama hemoglobin düşüşü 0,8g/dl olarak saptanmış, sadece %26 vakada 2,1g/dl'den daha fazla Hb düşüşü olmuştur (75) .

Bazı vakalarda tedavi sonrasında ciddi intravasküler hemoliz rapor edilmiş ancak bu vakaların çoğu yetişkin ve eşlik eden hastalığı olan vakalardır. Bu komplikasyonlar İVİG tedavisi sonrası da bildirilmiştir (76).

İTP birinci basamak tedavisinde kullanılan ajanların etki mekanizmaları Tablo 7'de özetlenmiştir.

**Tablo 7 : İTP'de Steroid , İVİG ve Anti-D Etki Mekanizması (1).**

Etki	Steroid	İVİG	Anti-D
1 . Kapiller rezistansın sağlanması	+	-	-
2 . Retiküloendotelyal blokaj	±	+	+
3 . Trombosit antikorlarının bağlanması	+	±	-
4 . Fc reseptör bağlanmasının azalması	+	+	±
5 . T hücre baskılanması	+	+	-
6 . İmmunoglobulin sentezi	azalmış	azalmış	N/azalmış
7 . Sitokin üretimi	azalmış	azalmış	N

## RİTÜXİMAB

Asıl olarak B hücre kaynaklı lenfomaların tedavisinde kullanılan Ritüximab, CD20 presente eden B ve pre B hücrelerine bağlanarak etki gösteren monoklonal antikordur. İnvitro çalışmalarda kompleman bağlı sitotoksiteyi, antikor bağımlı hücrel toksiteyi ve B hücrelerinin apoptozunu indüklediği gösterilmiştir. B hücre azalması otoantikör üretiminde azalma ile sonuçlanır. Dolaşımdaki B hücrelerinin çoğu kaybolur, altı ile oniki ayda normale döner. İdiyopatik trombositopenili hastalarda yanıt oranı % 25-75, parsiyel ya da tam remisyon oranı % 25-50 dir.

Çoğu hastada tedavi yanıtı hızlıdır (3 hafta), az bir kısım hastada ise gecikmiştir (9 hafta). Muhtemelen hızlı etki mekanizması opsonize CD20 pozitif hücrelerin Fc reseptörlerini doyurması, gecikmiş etki ise B hücre azalması yolu ile olmaktadır.

Ritüximab İTP'li hastalarda günümüzde splenektomiye içeren ikinci basamak tedaviye geçişten önce kullanımı umut veren bir ajandır (77-80).

En sık kullanılan tedavi rejimi 375 mg/m<sup>2</sup>/hafta olarak 4 hafta verilmesidir (4). Bennett ve ark (81) tarafından 38 pediatrik hastada yapılan çalışmada 4 haftalık tedavi sonrasında 9-12 hafta boyunca trombosit sayısını 50,000/mm<sup>3</sup>'ün üzerinde tutma oranı % 31 olarak bulunmuştur. Premedikasyona rağmen ilk dozda toksisite (ateş, titreme, respiratuar semptomlar) oranı % 47, üçüncü dozdan sonra bir hastada hipotansiyon iki hastada serum hastalığı saptanmıştır.

Taube ve ark (82) tarafından 22 pediatrik kronik İTP' li hastada tek doz Ritüximab kullanımı ile elde edilen tam ve parsiyel remisyon oranları klasik doz ile benzer bulunmuştur.

İdiopatik trombositopenik purpuralı hastalarda ritüximab tedavisi sonrası kısa ve orta dönem yan etkiler neyseki nadirdir. Tedavi ile ilişkili serum hastalığı, hızlı ya da gecikmiş nötropeni ve varolan kronik enfeksiyonların reaktivasyonu görülebilir (83,84).

### **SPLENEKTOMİ:**

Daha önce bahsedildiği gibi dalak hem antikorla kaplı trombositlerin yıkılması hem de antikor üretiminde öneme sahiptir. Bu özellikler nedeniyle splenektomi tedavide kullanılmaktadır. İlk olarak 1916'da yapılmış, 1950'de KS'lerin kullanıma girmesine kadar tek tedavi seçeneği olmuştur (5) .

Çocuklarda spontan remisyonun sık olması, özellikle beş yaş altında splenektomi sonrası sepsisin sık olması nedeni ile çocuklarda erişkinlerdeki kadar kullanılmamaktadır. Ayrıca anestezi ile, operasyon ile ilgili risk faktörleri, perioperatif enfeksiyon riski de göz önüne alınmalıdır (1,5,11).

İngiliz Hematoloji Birliğine (BSH) göre; hayatı tehdit eden kanamalarla 12-24 ay devam eden persistan hastalık, yaşam kalitesini bozan kronik şiddetli, yanıtsız hastalık ASH'ye göre; 12 ayın üzerinde kanama sempoamlarının devam etmesi ve trombosit sayısının 10,000/mm<sup>3</sup> altında (3-12y) ya da 10-30,000/mm<sup>3</sup> arasında (8-12y) olması splenektomi endikasyonlarıdır (2,54).

Mandakis ve Buchanan (85) altı aydan uzun süren semptomatik beş yaşından büyük, kanamalı olaylar ve ilaç yan etkileri nedeni ile yaşam kalitesi bozulan hastalarda splenektomiye etkin ve güvenilir olarak önermişlerdir. Farklı olarak, İsrail İTP çalışma grubu (86) ise KS tedavisine hızlı yanıt vermeyen hastalarda erken splenektomiye önermektedir. Elektif splenektomi yapılacaksa laparoskopik teknik tercih edilmelidir.

Splenektomiye iyi yanıt kriterleri operasyon sonrasında platelet sayısının 120,000/mm<sup>3</sup> üzerinde olması, genç yaş, öncesinde steroid bağımlılığı, sekestrasyonun ağırlıklı olarak dalakta oluşu şeklinde özetlenmiştir. Splenektomi sonrası trombositopeni devam ediyorsa aksesuar dalak akla gelmeli, radyonukleid yöntemlerle gösterilmelidir. Ancak birçok çalışmada aksesuar dalağın çıkarılmasının trombosit sayısında az bir yükselme sağladığı gösterilmiştir (11).

Splenektomi sonrası ölüm, %15 öldürücülüğü olan bakteriyel sepsise bağlıdır. Bu hastalarda splenektomiye takiben kapsüllü mikroorganizmalara karşı immünite dramatik şekilde düşer. Bu nedenle splenektomiye takiben en az bir yıl profilaktik penisilin kullanılır (87-89). Dalağın yokluğu birçok risk faktörüyle ilişkilidir. Çocuklarda İTP'ye bağlı mortalite oldukça düşükken, splenektomi ile ilişkili mortalite oranı % 1,4 -2,7 dir (90).

Splenektomiden fayda görülüp görülemeyeceğini önceden kestirmek zordur. Ancak otoimmün bir hastalık olmasına dayanılarak yapılan bir çalışmada İVİG'e yanıtız hastaların splenektomiye de yanıtız olabileceği ön görülmüştür (91). Ayrıca kronik İTP'lilerde yapılan başka bir çalışmada trombositler radyoizotop ile işaretlenerek nerede tutulduğu saptanmış, dalakta tutulum olanlara splenektomi yapıldığında yanıt oranının %96 olduğu görülmüştür (92). Çeşitli çalışmalardaki splenektomi yanıt oranları Tablo 8'de verilmiştir.

Elektif splenektomiden 3-4 hafta önce hemofilus influenza, pnömokok ve meningokok aşılıları mutlaka yapılmalıdır. Operasyondan hemen önce profilaktik penisilin yapılmalı ve 21 günde bir ömür boyu devam edilmeli, aşılıları 5 yılda bir tekrar edilmelidir (57).

Son dönemlerde laparoskopik splenektomi, splenik embolizasyon ve splenik radyasyon uygulamaları mevcuttur (93).

**Tablo 8:** Değişik çalışmalarda splenektomi uygulanan çocuklarda tam remisyon oranları (5).

	Vaka sayısı	tam remisyon(%)
ASH grubu (1996) (2)	271	72
Blanchette (1992) (4)	21	81
Ben Yehuda (1994) (86)	27	67
Mandakis (2000) (94)	38	76
Aronis (2004) (95)	33	79
Künhe (2006) (96)	134	67
Wang (2006) (97)	65	89

## **Rekombinan faktör VIIa**

Rekombinan faktör VIIa (rFVIIa) kullanımı ile klasik tedaviye dirençli şiddetli kanamalı akut veya kronik İTP'li olgularda umut veren başarılı sonuçlar bildirilmektedir. Bu olgularda rFVIIa hemostatik etkisini FVIIa/doku faktörü kompleksinin oluşması ve aktif trombosit yüzeyindeki faktör IX ve X'un direk aktivasyonuna yol açarak daha hızlı ve daha yüksek trombin oluşumuna neden olmak sureti ile gerçekleştirmektedir (98,99).

### **Diğer Tedavi Seçenekleri:**

Azothiopirin, danazol, vinkristin, siklofosamid ve interferon gibi tedavi seçeneklerinin çocuklarda kullanımı çok kısıtlıdır. Bu ilaçlar genellikle erişkinlerde kullanılmaktadır. Bu tedavilerin yan etkilerinin ciddi olması nedeniyle çocuklarda kullanımı önerilmemektedir. Ancak, splenektomi sonrası remisyon elde edilmemiş olgularda sık ve ciddi kanama var ve diğer tedaviler de başarısız ise bu ilaçların uygulanması her olgu için ayrıca tartışılabilir. Ancak, ilaçların potansiyel yan etkilerinin zararları düşünülerek hasta için yarar ve zarar tartışılması mutlaka yapılmalıdır. Çünkü hiçbir tedavi yönteminin diğerinden üstünlüğünü veya prognozu daha iyi etkilediğini gösterir kanıtlanmış bir veri yoktur. Ayrıca vitaminlerden vitamin C kullanımı da gündeme gelmiştir. Vitamin C'nin hangi mekanizma ile etkili olduğu bilinmemektedir ve günlük 1g/m<sup>2</sup> doz olarak önerilmektedir. Literatürde yanıt oranı %10–15 olarak verilmiştir (100–103).

Kronik, refrakter İTP'li erişkinlerde kök hücre transplantasyonu, CD154'e karşı antikolar (IDEC-131), anti-CD 40'a karşı antikor (IDEC ve BIOGEN) , trombopoetin ve yeni trombopoetin benzeri ilaçların tedavisi deneysel tedavi modaliteleri olarak uygulanmaya başlanmıştır (104-106). Kronik, refrakter İTP'de çeşitli tedavi seçenekleri Tablo 9'da gösterilmektedir (107).

### **Tablo 9: Refrakter İTP’de tedavi seçenekleri (107).**

#### **I. Umut verici tedaviler:**

- a. Kemoterapi kombinasyonu: CHOP-benzeri, VCR-İVİG-SM
- b. Anti-CD40 antikor
- c. Rituximab
- d. Trombopoetin veya trombopoetin benzeri maddeler
- e. Ototolog kemik iliği transplantasyonu

#### **II. Sadece refrakter hastalarda kullanıldığında düşük etkili gibi görülen tedaviler:**

- a. İnterlökin-11 (Neumega)
- b. Anti-D
- c. İnterferon
- d. Staf protein A immunoadsorpsiyon
- e. Plazmaferez

Kısaltmalar: CHOP; siklofosfamid, adriamisin, vinkristin, prednizon; VCR-İVİG-SM; vinkristin, intravenoz immunglobulin, SM (Solumedrol).

### **Hayatı tehdit eden kanamalarda tedavi**

Nörolojik semptomlar, iç organ kanamaları veya acil operasyon gerekliliği hayatı tehdit eden durumlardır. Metilprednizolon (30 mg/kg/gün 2–3 gün) 20- 30 dakikada olacak şekilde pulse infüzyon İVİG ile (1g/kg/gün 2–3 gün ) ve trombosit transfüzyonu yapılabilir. Vincristin kombinasyon tedavisine dahil edilebilir. Dexametazon 1-2 mg/kg/gün metilprednizolon yerine kullanılabilir. Acil splenektominin yeri tartışmalıdır. Plazmaferezin faydaları kısıtlıdır. Ciddi persistan kanamalarda yüksek doz İVİG tedavisi beş güne uzatılabilir, beraberinde sürekli trombosit infüzyonu (satte 1 ünite) verilebilir (2, 38).

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM:

Bu çalışmada 2000 yılı ile Mart 2008 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji kliniğine başvurarak İTP tanısı alan takip süresi altı ayı tamamlayan hastaların dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. Toplam 205 dosya kaydına ulaşıldı. Ancak 21 hastanın dosyası veri kaydı yetersizliği ve takip eksikliği nedeni ile değerlendirme dışı bırakıldı.

Tüm hastalara başvuruda tam kan sayımı, periferik yayma değerlendirilmesi, direkt Coomb's, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, PT, APTT, fibrinojen değerlendirilmesi, ailesinin onayı alınamayan iki hasta dışında tüm hastalara kemik iliği değerlendirilmesi yapılmıştı.

Sekonder İTP yönünden ayırıcı tanı gerektiren, kronik İTP'li hastalarda ek tetkikler (immünglobulinler, ANA) yapılmıştı.

Çalışmaya alınan hastaların cinsiyet, yaş (ay ve yıl olarak), başvuru zamanı (ay olarak), şikayetlerinin süresi, başvuru mevsimi, başvuru şikayeti (mukozal kanama, cilt bulguları, intrakranial kanama, diğer), enfeksiyon ya da aşılama ile öyküsü, başvuru trombosit değerleri, kayıtlı ise MPV değerleri, bakıldı ise viral seroloji, ANA, immünglobulinleri (normal, anormal şeklinde), progresyonu (akut, kronik), prognoz, verilen tedaviler ve tedavi yanıtları değerlendirildi.

Başlangıcından itibaren en az altı ay süre ile trombosit sayısı  $<150.000/mm^3$  olan hastalar kronik İTP olarak kabul edildi.

Hastaların genel özelliklerinin belirlenmesi, cinsiyet ve yaşın etkilerinin hastalığın başlangıç ve progresyonuna etkilerinin değerlendirilmesi, kronikleşme için risk faktörlerinin belirlenmesi (yaş, cinsiyet, semptom, trombosit değerleri, tedavi yanıtları), akut İTP'li hastaların geçirilmiş enfeksiyon ve aşılama ile ilgisi, mevsimsel dağılımın olup olmadığının belirlenmesi amaçlandı.

İnfantil İTP ( $<2$  yaş) grubundaki hastaların genel özelliklerinin belirlenmesi, diğer yaş grubundaki hasta grubu ile kıyaslanarak farklarının kıyaslanması planlandı.

Verilen ilk tedaviler ve tedavi yanıtları değerlendirildi. Tedavi yanıtı için trombosit sayısının  $150.000/mm^3$ 'ün üzerine çıkması esas alındı. Trombosit sayısını  $50-150.000/mm^3$  arasına çıkararak, ya da  $150.000/mm^3$  ün üzerine çıkarıp bir hafta içinde  $50.000/mm^3$ 'ün altına düşme olan tedaviler parsiyel yanıtı olarak kabul edildi. Verilen tedavi ve tedavi yanıtlarına göre kronikleşme oranlarının hesaplanması planlandı.

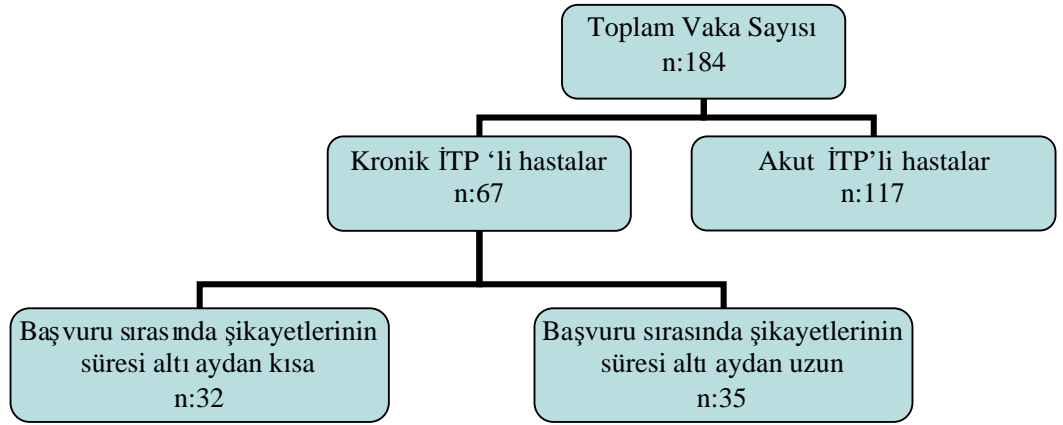
Kronik hastalarda splenektomi uygulanma oranları ve splenektomi yanıtlarının değerlendirilmesi planlandı.

Çalışmada elde edilen veriler değerlendirilirken, istatistiksel analiz için Excel 2000 ve SPSS 12.0 programı kullanıldı.  $p < 0,05$  değeri anlamlı kabul edildi. Parametreler ortalama  $\pm$  standart sapma ve yüzde olarak ifade edildi. Kategorik verilerin değerlendirilmesinde Ki-kare testi, sürekli değişkenlerin değerlendirilmesinde normal dağılan gruplarda t-test, normal dağılmayan gruplarda ise Mann Whitney U testi kullanıldı.

#### 4. BULGULAR :

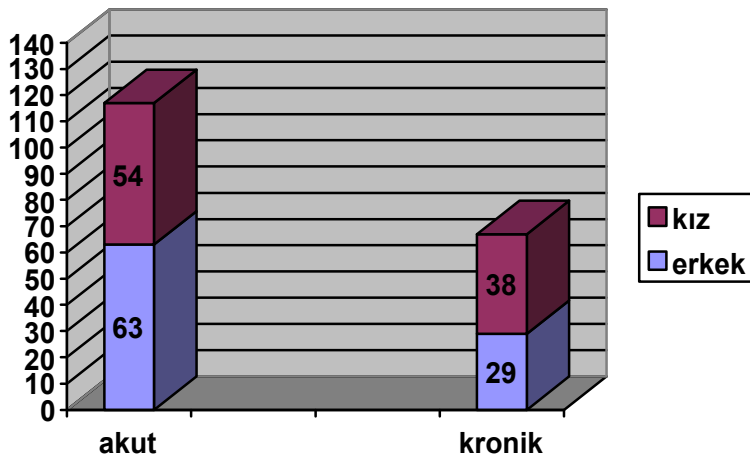
Çalışmamıza toplam 184 hasta alındı. Değerlendirmeye alınan 184 İTP'li çocuk hastanın 92'si kız (%50) , 92'si erkekti (%50). Hastaların cinsiyete göre dağılımı eşitti.

Altı aydan uzun süren trombositopenisi olan hastalar kronik İTP olarak değerlendirildi. Bu tanıma uyan 67 hasta kronik İTP olarak kabul edildi. Kronikleşme oranı %36,4 idi. Hastaların şikayetlerinin süresi değerlendirildiğinde 35 vakanın kanama bulgularının altı aydan uzun süredir varolduğu ve bu hastaların tümünün takipte kronik İTP olarak tanı aldığı görüldü. Şekil 2'de toplam İTP vakalarının akut ve kronik dağılımı görülmektedir.



Şekil 2: Toplam İTP vakalarının akut ve kronik dağılımı.

Akut İTP'li 117 vakanın 63'ü erkek (%53,8), 54'ü kız (%46,2), kronik İTP'li 67 vakanın 29'u erkek (%43,3) 38'i kız (%56,7) idi (Şekil 2). Kronik İTP'li vakalarda kız oranı fazla olmasına rağmen istatistiksel fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Şekil 3'de akut ve kronik İTP'li hastalarda cinsiyet dağılımı görülmektedir.



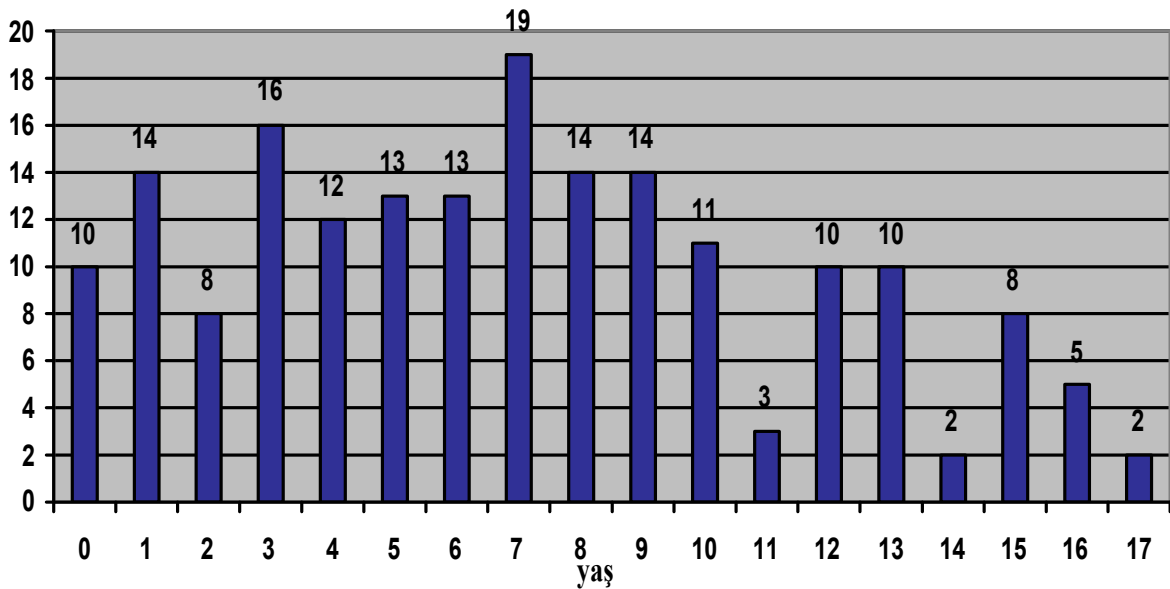
Şekil 3: Akut ve Kronik İTP' li grupta cinsiyet dağılımı

Ortalama yaş,  $7 \pm 4,47$  yıl olarak bulundu. Akut gruptaki hastalar 3 ay ile 17 yaş arasında ortalama yaş  $5,9 \pm 4,55$  yıl, kronik gruptaki hastalar 6 ay ile 17 yaş arasında ortalama yaş  $8,67 \pm 3,75$  di. Kronik grubun yaş ortalaması akut gruba göre yüksekti, bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p < 0,05$ ). Tablo 10’da akut ve kronik İTP’de ortalama başvuru yaşları verilmiştir.

**Tablo 10.** Hastaların ortalama başvuru yaşları, ve karşılaştırılması

	Akut n:117				Kronik n:67				
	Minimum	Maksimum	Ortalama	Std. sapma	Minimum	Maksimum	ortalama	Std. sapma	p
Yaş(a)y	3	204	71,32	54,67	6	204	104,82	44,77	<b>0,001</b>

Hastaların yaş grubuna göre dağılımı değerlendirildiğinde vakaların 134’ü (%72,9) 1-10 yaş arasındaydı. Bir yaş altı (3 ay- 12 ay) 10 (%5,4) vaka mevcuttu. Vakaların 40’ı (%21,7) 11-17 yaş arasındaydı. İnfantil yani iki yaş altı vaka sayısı ise 24 (%13) idi. Vakaların yaş gruplarına göre dağılımı Şekil 4’de görülmektedir.



Şekil 4. Hastaların başvuru yaşlarına göre dağılımı

Hastaların başvuru ayları, mevsimlere göre dağılımı değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farkı yoktu ( $p=0,73$ ). Başvurularına göre mevsimsel dağılım Tablo 11’de verilmiştir.

**Tablo 11:** Vakaların mevsimsel dağılımı.

Mevsim	Vaka sayısı
İlkbahar	n:43 (%23.4)
Yaz	n:52 (%28.3)
Sonbahar	n:44 (%23.9)
Kış	n:45 (%24.5)
Toplam	n:184 (%100)

En sık başvuru semptomu hem akut İTP grubunda hem de kronik İTP grubunda cilt bulguları (peteşi, purpura) idi. Akut ve kronik İTP’li hastalar arasında başvuru semptomlarının dağılımı açısından istatistiksel fark yoktu. Başvuru semptomlarının akut ve kronik İTP grubundaki oranları ve karşılaştırması Tablo 12’de görülmektedir.

**Tablo 12:** Başvuru semptomlarının karşılaştırılması

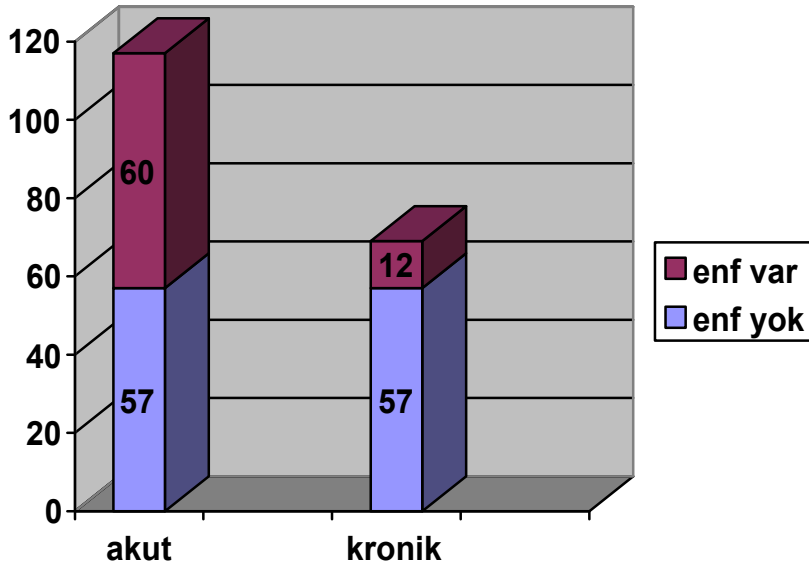
semptom	Akut İTP n:117		Kronik n:67		p değeri
Epistaksis	13	%11,1	11	%16,4	$P>0,05$
Dişeti kanaması	5	%4,3	2	%3	$P>0,05$
Peteşi purpura	74	%64,2	29	%43,3	$P>0,05$
Mukoza+ciltten kanama	18	%15,4	15	%22,3	$P>0,05$
İntrakranial kanama	1	%0,9	1	%1,5	$P>0,05$
Asemptomatik	2	%1,8	6	%9	$P>0,05$
Diğer	4	%3,4	1	%1,5	

Hastaların nadir görülen diğer semptomları ise şunlardı:

Akut İTP grubunda iki kronik İTP grubunda altı hasta asemptomatik, tesadüfen yapılan kan sayımları ile tanı almıştı. bir hastada mikroskobik, iki hastada makroskobik hematüri, bir hastada skrotal hematoma, iki hastada menometroraji, bir hastada hematokezya saptandı.

Ağır klinik seyirli exitus olan hastamızın takibinde gastrointestinal kanama, hematüri ve son olarak (radyolojik olarak ispatlanmamış, klinik tanı) intrakranial kanama gelişti

Akut İTP'li 117 vakanın 60'ında (%51,2), kronik İTP li 67 vakanın 10'unda (%18), toplamda 70(%39,1) hastada tanı anında geçirilmiş enfeksiyon öyküsü vardı. Akut İTP'li hasta grubunda enfeksiyon öyküsü anlamlı derecede yüksekti ( $p=0.001$ ). Akut ve kronik İTP'li hastalarda geçirilmiş enfeksiyon öyküsü dağılımı Şekil 5'de verilmiştir.



Şekil 5. Akut ve Kronik İTP li hastalarda enfeksiyon öyküsü

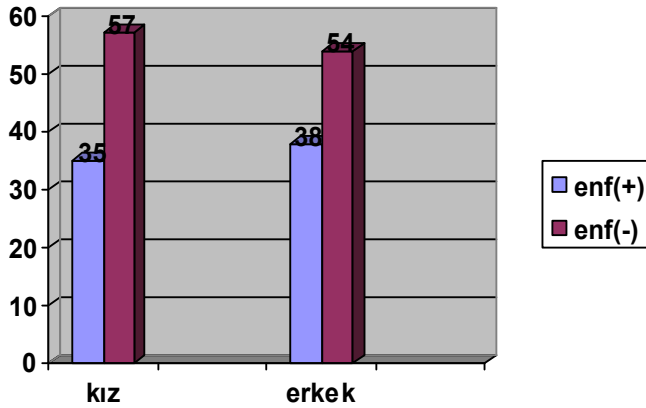
Geçirilmiş hastalık öyküsü olan hastalarda enfeksiyon cinsine bakıldığında, bunların 47'si üst solunum yolu enfeksiyonu, beş su çiçeği, dört akut gastroenterit, üç idrar yolu enfeksiyonu, dört alt solunum yolu enfeksiyonu, bir bruselloz, altı ateşli, döküntülü hastalık öyküsü vardı. Akut ve kronik İTP'li hastalarda geçirilmiş enfeksiyon tiplerinin dağılımı ve oranları Tablo 13'de görülmektedir. Dağılımları arasında iki grup arasında istatistiksel fark saptanmamakla beraber ( $p>0,05$ ) kronik İTP grubunda su çiçeği, ateşli tanımlanmamış hastalık, akut gastroenterit ve bruselloz saptanmamıştır.

Tablo 13: Geçirilmiş enfeksiyon tiplerinin dağılımı

	Akut	Kronik	Toplam
ÜSYE	39(%55,7)	8(%11,5)	47(%67,2)
Suçiçeği	5(%7,2)		5(%7,2)
Ateşli tanımlanmamış hastalık	6(%8,5)		6(%8,5)
AGE	4(%5,7)		4(%5,7)
ASYE	3(%4,28)	1(%1,4)	4(%5,7)
Bruselloz	1(%1,4)		1(%1,4)
İYE	2(%2,85)	1(%1,4)	3(%4,28)
Toplam	60 (%85,7)	10 (%14,3)	70 (%100)

ÜSYE: Üst solunum yolu enfeksiyonu, ASYE: Alt solunum yolu enfeksiyonu, AGE: Akut gastroenterit İYE: İdrar yolu enfeksiyonu

Kız ve erkek hastalarda enfeksiyon öyküsü varlığı dağılımına bakıldığında fark saptanmadı (p=0,6). Kız ve erkek hastalarda enfeksiyon öyküsü varlığının dağılımı Şekil 6'da görülmektedir.



Şekil 6. Kız ve erkek hastalarda enfeksiyon öyküsü dağılımı

Aşılama öyküsü kronik İTP'li grupta bir, akut İTP'li grupta sekiz çocukta olmak üzere toplam dokuz (%5) çocukta mevcuttu. Sayının az olması nedeni ile iki grup arasında aşılama öyküsü bakımından istatistiksel fark saptanamadı. Bir hastada kızamık aşısı, dört hastada karma aşı, iki hastada KKK, bir hastada hepatit B, bir hastada influenza aşısı ile aşılama öyküsü vardı.

Başvuru trombosit sayıları ortalamaları karşılaştırıldığında akut grupta  $14,000/\text{mm}^3$ , kronik grupta  $26,000/\text{mm}^3$  olarak saptandı. Akut grupta başvuru trombosit sayıları daha düşük ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,004$ ). Ortalama başvuru trombosit değerleri Tablo 14’de verilmiştir.

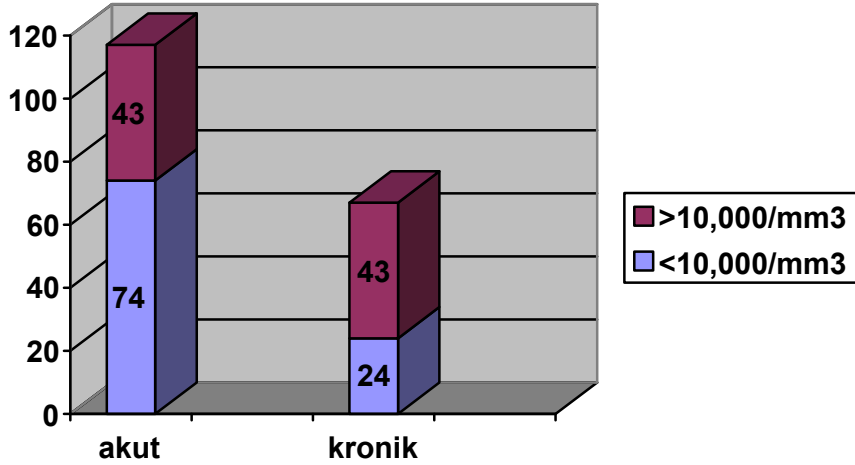
Tablo 14: Akut ve kronik İTP’li hastalarda ortalama başvuru trombosit değerlerinin karşılaştırılması

	Akut n:117				Kronik n:67				p
	Min	Maks	Ort	Std. sapma	Min	Maks	Ort	Std. sapma	
Trombosit ( $\times 10^9/\text{L}$ )	1	105	14,6	20,5	2	117	26	28	<b>0,004</b>

Akut İTP’li hasta grubunun %63 ünün, kronik İTP’li grubun ise %35,8’inin başvuru trombosit sayısı  $<10.000/\text{mm}^3$  idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Başvuru trombosit sayılarının dağılımı Tablo 15 ve Şekil 7’de verildi.

Tablo 15: Başvuru trombosit değerlerinin karşılaştırılması

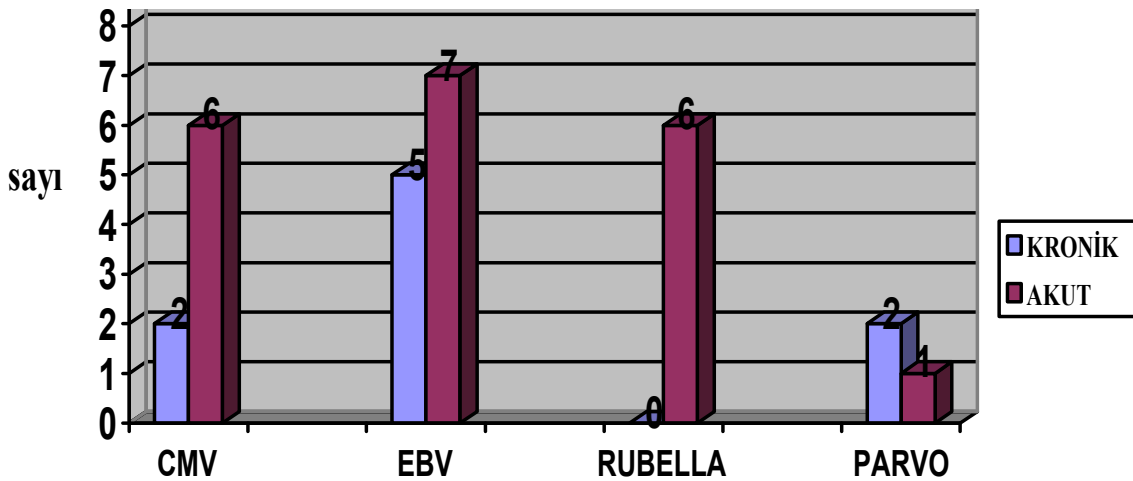
Trombosit sayısı ( $\times 10^9/\text{L}$ )	Akut İTP n:117	Kronik İTP n:67	P
<10	74 (%63,2)	24(%35,8)	<b>0,001</b>
10-19	19 (%26,2)	15(%22,4)	>0,05
20-49	15 (%12,8)	15 (%22,4)	>0,05
50-99	7 (%6)	11 (%16,4)	>0,05
100-149	2(%1,7)	2 (%3)	>0,05



Şekil 7: Akut ve kronik İTP'li hastalarda başvuru trombosit sayısı 10.000/mm<sup>3</sup> üzerinde ve altında olanların sayısı

ANA(+)'liği akut İTP'li beş, kronik İTP'li beş hastada olmak üzere toplam on hastada saptandı. Bu hastaların takibinde kronik İTP olan üçü diğer tanı kriterlerinin ortaya çıkması nedeni ile SLE olarak tanı aldı. Diğer hastaların ANA (+)'liği kontrolleri negatif saptandı.

Tanı sırasında bakılan viral seroloji sonuçları değerlendirildiğinde sekiz hastada CMV, altı hastada Rubella, oniki hastada EBV, üç hastada Parvovirüs serolojisinde Ig M (+) liği saptandı. Toplamda 29 hastada (%15) viral seroloji pozitifliği bulundu. Bu hastaların 20'si akut İTP, dokuzu ise kronik İTP idi. Akut İTP'li hastalarda viral seroloji pozitifliği anlamlı olarak yüksekti (p<0,05).



Şekil 8: Viral seroloji pozitifliği saptanan hastaların dağılımı

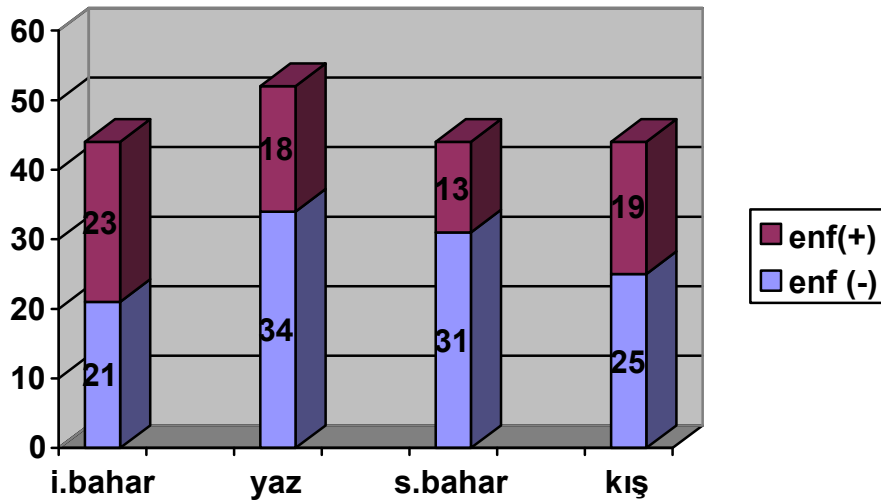
Yirmidört aylık ve daha küçük hastalar, yani infantil İTP'li hastalar, daha büyük hastalarla karşılaştırıldığında akut vaka sayısı daha fazla (p=0,001), cinsiyet dağılımında anlamlı fark yoktu (p=0,43). Enfeksiyonla ilgisine bakıldığında geçirilmiş enfeksiyon

öyküsü yönünden fark saptanmazken ateşle başlayan klinik anlamlı olarak yüksekti (p=0,007). İnfantil grupta cinsiyet, kronik İTP, akut İTP, enfeksiyon öyküsü dağılımı ve oranları Tablo 17’de görülmektedir.

Tablo 16: İnfantil grubun diğer hastalarla karşılaştırılması.

Özellikleri	≤ 24 ay n=34	> 24 ay n=150	P
Akut	31(%91)	87 (%58)	<0,05
Kronik	3 (%9)	63 (%42)	<0,05
Enf(+)	14 (%41)	45 (%30)	>0,05
Enf(-)	14 (%41)	96 (%64)	>0,05
Kız/erkek	16/18	76/74	>0,05
Tamda enfeksiyon	6 (%18)	7 (%6)	<0,05

Enfeksiyon öyküsü olanların mevsimsel dağılımına bakıldığında istatistiksel fark yoktu (p=0,73). Şekil 9’da enfeksiyonların mevsimsel dağılımı görülmektedir.



Şekil 9: Tüm İTP hastalarında enfeksiyon öyküsü olanların mevsimsel dağılımı

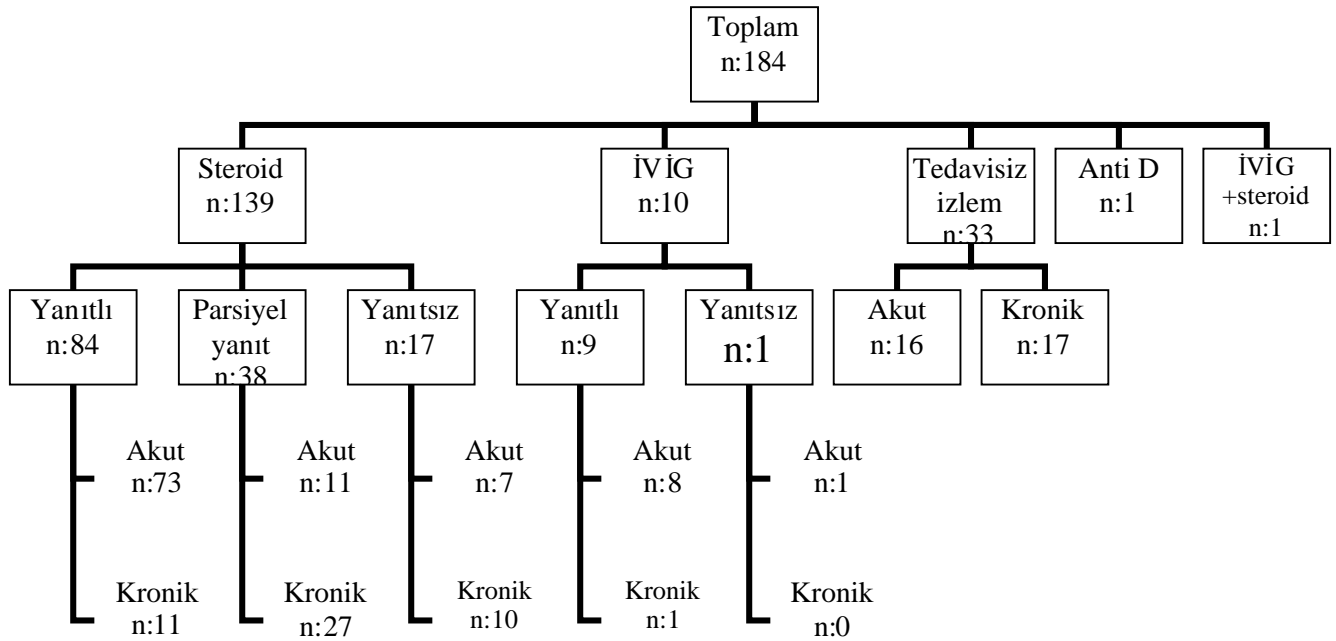
Toplam 105 (63 akut,42 kronik) hastada MPV değerleri kaydedilmişti. Akut İTP’li grupta ortalama MPV 7,05 fl, kronik İTP’li grupta ise 8,15 fl olarak ölçüldü. İstatistiksel olarak fark yoktu (p>0,05).

Kantitatif immünglobulinlerine bakılan 29 vakanın ikisinde Ig M düşüklüğü, bir vakada IgG düşüklüğü, bir vakada IgM ve A düşüklüğü saptandı. Hiçbir hastada immün yetmezlik saptanmadı.

İlk tedavi olarak yüksek doz oral metilprednizolon verilen hasta sayısı 139 (%75), yanıtı hasta sayısı 84 (%60,4), kısmi yanıtı hasta sayısı 38 (27,3%), yanıtı hasta sayısı 17 (12,2%)di. İlk tedavide steroide kısmi yanıt alınan hastalarda kronikleşme oranı anlamlı olarak yüksekti ( $p<0,05$ ). Ayrıca akut İTP grubunda ilk tedavide steroide yanıtı olma oranı yüksek ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0,05$ ).

Başlangıç tedavisi olarak İVİG alan 10 hastadan sadece bir vaka kronikleşmişti, bir hasta yanıtı diğerleri yanıtıydı. Başlangıç tedavisi olarak İVİG+steroid, Anti-D alan hasta sayısı birdi. Bu vakalardan İVİG + steroid alan tedaviye yanıtı, Anti-D alan ise yanıtıydı.

Tedavisiz izlenen toplam hasta sayısı 33 (%17,9), takipte bunların 16'sının akut seyrettiği, 17'sinin kronikleştiği görüldü. Şekil 10'da verilen ilk tedaviler ve tedavi yanıtı verilmiştir.



Şekil 10: Başlangıç tedavileri ve yanıtı

Tablo 17'de ilk tedavi olarak steroid verilen hastaların tedavi yanıtı ve kronikleşme oranları verilmiştir.

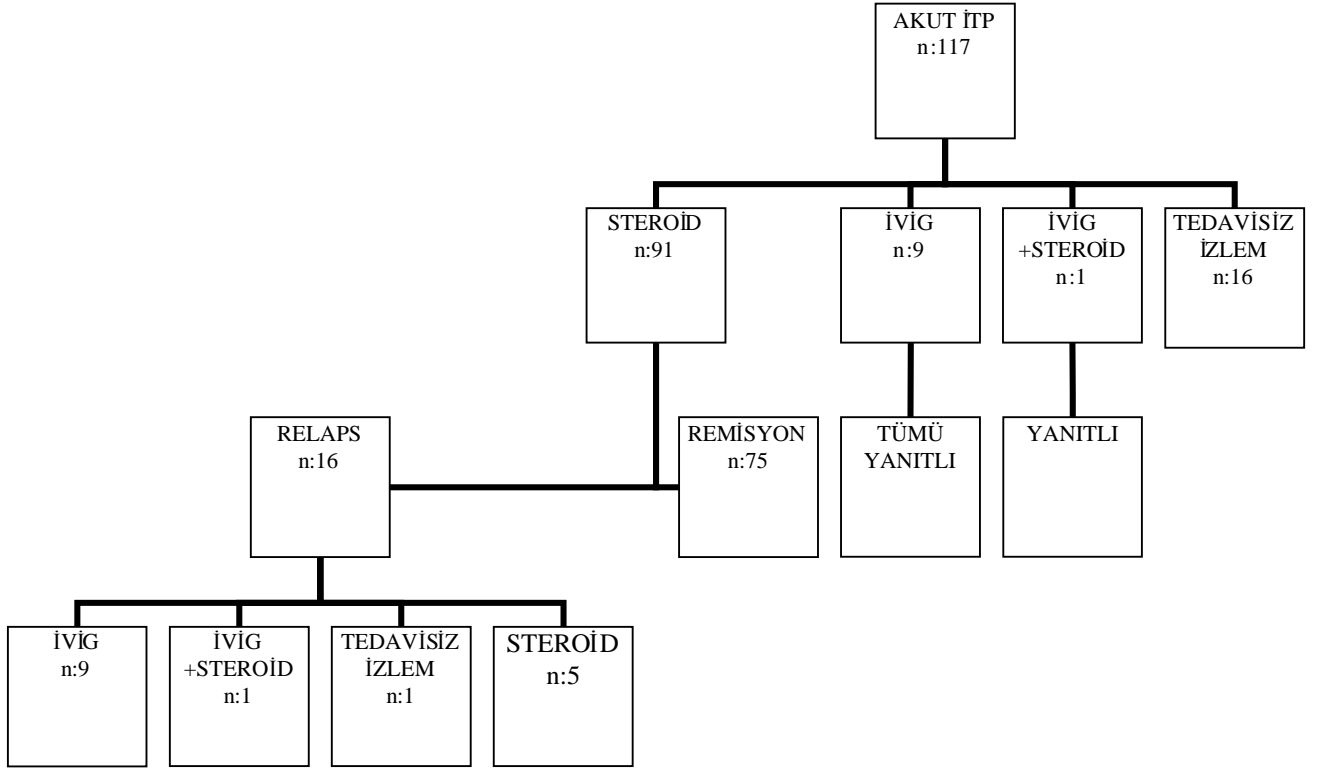
Tablo 17: Tedavi yanıtlarına göre akut kronik grubun değerlendirilmesi.

Steroid tedavisi	Akut	Kronik	Toplam	p
Yanıt N=84	73	11	84	<b>p&lt;0,05</b>
	80.2%	22.9%	60.4%	
Parsiyel yanıt n=38	11	27	38	<b>p&lt;0,05</b>
	12.1%	56.3%	27.3%	
Yanıtsız N=17	7	10	17	p>0,05
	7.7%	20.8%	12.2%	

Akut İTP'li hastaların tedavi yanıtları değerlendirildiğinde

- 16 hasta başlangıç olarak tedavisiz izlendi. Bu vakalardan birinde trombosit sayısında düşme ve klinik bulguların artması nedeni ile tanıdan bir hafta sonra tedavi başlandı.
- 91 vakada ilk tedavi olarak oral yüksek doz metilprednizolon kullanıldığı görüldü. Bu vakaların 16'sında ilk 10 gün içinde relaps ortaya çıktı. Relaps olan hastalardan dokuzuna İVİG (ikisi yanıtsız, yedisi yanıtli) verildi. Bir vakaya İVİG+ steroid verildi, yanıt alındı.
- İlk relaps sonrası İVİG verilen ve İVİG'e yanıtsız olan bir hasta tedavisiz izlendi, trombosit sayıları normale döndü.
- Başlangıç tedavisi olarak İVİG alan dokuz hastanın hiçbirinde relaps izlenmedi.
- Epidural kanama ile gelen bir olguda ilk tedavi olarak İVİG + steroid kullanıldı ve trombosit süspansiyonu verildi.

Şekil 11'de akut İTP'li hastalara verilen tedaviler ve yanıt oranları görülmektedir.



Şekil 11: Akut İTP'li hastalarda tedavi yanıtları

İkisi intrakranial kanama saptanan, birisi menometroraji nedeniyle ağır anemi gelişip yetmezlik bulguları ortaya çıkan üç vakaya eritrosit süspansiyonu verildi. İntrakranial kanamalı vakalara trombosit süspansiyonu verildi, ancak vakalardan biri kaybedildi. Kronik İTP nedeniyle takipli hastaların üçü diğer tanı kriterlerinin de ortaya çıkması nedeni ile SLE tanısı aldı. İki vakamızın öncesinde tip 1 diabetes mellitusu tanısı vardı. Bunlardan biri akut diğeri kronik İTP idi. Bir hastada polidaktili ve yarı damak dudak saptandı.

Tedaviye yanıtız altı hastada splenektomi yapıldı. Bu hastalardan ikisi splenektomi sonrası tam remisyona girerken diğelerinde yanıt alınmadı. Ancak klinik düzelme, tedavi ihtiyacında azalma gözlemlendi. Yanıt alınamayan hastalar aksesuar dalak yönünden değerlendirildi. Splenektomi öncesi takip süresi yedi ay ile üç yıl arasında ortalama 1,7 yıl idi. Splenektomi yapılan tüm hastalara en az bir ay öncesinde pnömokok, meningokok, H. İnfluenza aşılı yapıldı. Splenektomi sonrası sepsis saptanmadı. Tüm olgular penisilin profilaksisine alındı, aşılarda beş yılda bir tekrarlanması planlandı ve bu konuda ailelere bilgi verildi. Splenektomiye giden hastaların tüm hastaların akut İTP olarak prezente olduğu bu vakaların beşinin trombosit sayısının  $20.000/mm^3$ 'ün altında olduğu görüldü.

Üç kronik İTP'li vakaya AntiCD20 (Ritüximab) verildi; bu vakaların ilki 13, ikincisi 4, üçüncüsü 12 yaşında, hepsi kız idi. İlk vakaya öncesinde splenektomi yapılmış öyküsü de vardı. İlk vakaya dört, ikinci vakaya dört, üçüncü vakaya iki doz tedavi verilebildi. İlk vaka ve üçüncü vakada parsiyel remisyona sağlanırken, ikinci vakada iki doz tedavi ile yanıt alınamadı. Vakalarda tedavi ilişkili yan etki gözlenmedi.

Kronik İTP'li hastalara verilen tedaviler ve tedavi yanıtları değerlendirildiğinde ise 67 hastadan 15'inin herhangi bir tedavi almadan izlendiği görüldü. Bu hastaların altısı kız dokuzu erkek, tümünün başvuru trombosit değeri  $20,000/mm^3$ 'ün üzerindeydi. Ancak bu hastalarda remisyona giren olmadı. Diğer 52 vakaya verilen tedavi protokollerinin tümü ele alındığında toplam 238 kür tedavi verilmişti (hasta başına ortalama: 4,55). Tedaviler ve yanıtlarının dağılımı Tablo 18'de görülmektedir.

Tablo 18: Kronik İTPlı hastalara verilen tedaviler ve yanıt oranları.

Tedavi	Yanıtlı	Parsiyel yanıt	yanıtsız
Steroid n=166	31 (%19,8)	96 (%57,8)	39 (%22,4)
İVİG n=51	5 (%12)	23(%56)	13(%32)
Anti D n=20	3 (%15)	7 (%35)	10 (%50)
İVİG+Steroid n=9	3(%34)		6 (%66)
3 lü tedavi n=2	1(%50)		1(%50)

Kronik İTP'li hastaların tedavi yanıtları arasında istatistiksel fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

## 5.SONUÇLAR:

- 2000-2008 yılları arasında çocuk hematoloji kliniğinde tanı alan takip süresi altı aydan uzun olan 184 hasta değerlendirildi.
- Bu hastaların 92'si kız 92'si erkekti. 117 vaka akut İTP, 67 olgu kronik İTP idi. Kronik İTP oranı %36,4 idi.
- Akut ve kronik İTP grubunda cinsiyet dağılımı yönünden fark yoktu.
- Ortalama yaş  $7\pm 4,47$  yıl, akut İTP'de  $5,9\pm 4,55$  yıl, kronik İTP'de  $8,67\pm 3,75$  yıl idi. Akut İTP'lilerde ortalama yaş daha küçük ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi.
- Vakaların %72,9'u 1-10 yaş arasında idi.
- Hastaların başvuru mevsimleri yönünden fark yoktu.
- Her iki grupta da en sık başvuru semptomu ciltten kanama idi. Akut ve kronik İTP gruplarında başvuru semptomu yönünden istatistiksel fark yoktu.
- Akut İTP'li hastalarda enfeksiyon geçirme öyküsü %51,2, kronik İTP'li hastalarda ise %18 idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi.
- Geçirilen enfeksiyonlara bakıldığında %55,7 oranı ile ÜSYE ilk sırada bulundu
- Kız ve erkek hastalarda enfeksiyon öyküsü varlığı dağılımına bakıldığında fark saptanmadı ( $p=0,6$ ).
- Toplamda 29 hastada (%15) viral seroloji pozitifliği bulundu. Bunların içinde 12 hastada saptanan EBV enfeksiyonu birinci sırada idi.
- Akut İTP'li hasta grubunun %63 ünün trombosit sayısı  $<10.000/mm^3$  idi. Ortamla başvuru trombosit değerleri akut İTP'li grupta daha düşük ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi.
- Bir hastada kızamık aşısı, dört hastada karma aşı, iki hastada KKK, bir hastada hepatit B, bir hastada influenza aşısı ile aşılama öyküsü vardı. Aşılama öyküsü olanlardan sadece birisi kronikleşmişti. Ancak sayının az olması nedeni ile iki grup arasında aşılama öyküsü bakımından istatistiksel fark saptanamadı.
- İnfantil İTP'li hastalar, daha büyük hastalarla karşılaştırıldığında akut vaka sayısı daha fazla ( $p=0,001$ ), cinsiyet dağılımında anlamlı fark yoktu ( $p=0,43$ ). Enfeksiyonla ilgisine bakıldığında geçirilmiş enfeksiyon öyküsü yönünden fark saptanmazken ateşle başlayan klinik anlamlı olarak yüksekte bulundu ( $p=0,007$ ).
- Enfeksiyonların mevsimsel dağılımının istatistiksel farkı yoktu ( $p=0,73$ ).
- İlk tedavi olarak yüksek doz oral metilprednizolon verilen hastaların (%75), %60,4'ü yanıtı, %27,3'ü kısmi yanıtı, %12,2'si yanıtızsıydı. İlk tedavide steroidle kısmi yanıt alınan hastalarda kronikleşme oranı anlamlı olarak yüksekti ( $P=0,001$ ).

- Tedavisiz izlenen toplam hasta sayısı 33 (%17,9), takipte bunların 16'sının akut seyrettiği, 17'sinin kronikleştiği görüldü.
- Tedaviye yanıtız altı hastada splenektomi yapıldı. Bu hastalardan ikisi splenektomi sonrası tam remisyona girerken diğerlerinde tam remisyon sağlanamadı, ancak klinik düzelme mevcuttu.
- Kronik İTP'li üç vakaya AntiCD20 (Ritüximab) verildi. İki hastada parsiyel remisyon olduğu gözlendi.

## 6.TARTIŞMA:

İdiopatik trombositopenik purpura trombositlere karşı gelişen otoantikorların, trombositleri retiküloendotelyal sistemde parçalaması ile karakterize hematolojik bir tablodur. Çocukluk çağının en sık akkiz kanama bozukluğudur. Altı aydan kısa süren trombositopeni varlığında akut İTP, daha uzun süren trombositopeni varlığında kronik İTP olarak adlandırılır. Peteşi ve ekimozlar temel bulgusudur. Hayatı tehdit edici kanamalar oldukça nadirdir. Tanı ölçütleri; purpura dışında muayene bulgularının normal olması, dikkate değer splenomegali ve lenfadenopati bulunmayışı, trombositopeni dışında periferik kan tablosunun normal olması, megakaryositlerdeki artış (normal de olabilir) dışında diğer seri hücrelerinin normal olması, sekonder trombositopeniye yol açan nedenlerin bulunmaması olarak sıralanabilir. Tedavide amaç hayatı tehdit eden kanamaları (özellikle intrakranial kanama) önlemektir. Birinci basamak tedavide kullanılan ilaçlar steroidler, İVİG, Anti-D'dir. Tedaviye yanıtız hastalar değerlendirilerek ikinci ve üçüncü basamak tedavileri kullanılır (1,9).

Bu çalışmada 2000- 2008 arasında çocuk hematoloji kliniğimizde tanı alan İTP'li 184 çocuk hasta değerlendirilmiştir.

Çocukluk çağı akut İTP'sinde cinsiyet dağılımında fark olmadığı, kronik İTP'nin ise kızlarda daha sık olduğu birçok yayında bildirilmiştir (1-11,19,109,110). Bizim çalışmamızda da kız erkek dağılımında fark saptanmadı. Toplamda kız/erkek oranı 1/1, akut İTP'li grubunda 0,85/1 kronik İTP'li grupta ise 1,3/1 olarak bulundu. Akut İTP'li grupta erkek, kronik İTP'li grupta kız sayısı daha fazla ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışmamızda toplam hastaların %36,4'ü kronik İTP idi. Klasik olarak bilinen %10-20 oranına göre, bizim vakalarımızda kronikleşme oranı daha yüksek bulundu (1,3,5,7,8,10).

Çocukluk çağında İTP görülme sıklığı 1-10 yaş arasında artmıştır (1,5,11,44,45). Bizim vakalarımızın %72,9 u 1-10 yaş arasında, bir yaş altı vaka sayısı 10 (%5,4) , 11-17 yaş arası vaka sayısı 40 (%21,7). Ortalama yaş 7 yaş olarak bulundu.

Kliniğimizde 1996-2000 yılları arasında tanı alan toplam 86 vakanın derlendiği çalışmada cinsiyetler arasında fark yoktu, kronikleşme oranı %41,8 olarak bulundu. Akut ve kronik grupta kız erkek dağılımı açısından fark yoktu. Ortalama yaş 7,9 yıldır (109). Tablo 19'da 1996-2000 yılları arasındaki hastaların genel özellikleri ile çalışmamızdaki hastaların genel özelliklerinin karşılaştırması verilmiştir.

Tablo 19: 1996-2000 yılları arasındaki hastaların genel özellikleri ile çalışmamızdaki hastaların genel özelliklerinin karşılaştırması.

	1996-2000	2000-2008
Vaka sayısı(n)	86	184
K/E:	46/40	92/92
Yaş ortalaması (yıl)	7,9	7
Kronik İTP oranı	%41,8	%36,4
Geçirilmiş enfeksiyon öyküsü	%45,2	%39,1

Kliniğimizin iki ayrı dönemdeki verileri değerlendirildiğinde 12 yılda toplam 270 İTP tanısı konmuştur. Yılda yaklaşık 23 yeni vaka başvurusu olduğu hesaplanabilir.

İmmün trombositopenik purpuranın kış aylarında (41-43), baharda arttığını (1,44) bildiren yayınlar varken fark olmadığını gösteren yayınlar da mevcuttur (109, 110). Bizim hastalarımızda mevsimsel dağılım açısından fark saptanmadı. 43 vaka ilkbahar, 52 vaka yaz, 44 vaka sonbahar, 45 vaka kış döneminde tanı almıştı. Başvuru aylarına göre dağılımında da fark saptanmadı.

Enfeksiyonların dağılımında mevsimsel değişiklikler olabilir; viral enfeksiyonların arttığı kış aylarında vaka sayısı artabilir (41-44). Ancak bizim vakalarımızda enfeksiyon öyküsü olan hastaların başvurularına göre mevsimsel dağılımı açısından fark saptanmadı.

Akut İTP’de tanı anında enfeksiyon ve aşılama öyküsü daha sıktır. Özellikle akut İTP’li vakaların 2/3 ünde enfeksiyon ya da aşılama ile tetiklenme vardır (5,45). Akut İTP’li 117 hastanın 60’ında (%51) enfeksiyon öyküsü vardı. Kronik İTP’li 67 vakanın ise 12’sinde (%18) böyle bir öykü alındı. Akut İTP’li hastalarda enfeksiyon öyküsü varlığı anlamlı derecede yüksekti. Akut İTP’li hastalarda artmış enfeksiyon öyküsü varlığı enfeksiyon ile tetiklenmenin remisyona göstergelerinden biri olabileceğini göstermektedir.

Erkek çocuklarda enfeksiyonun daha sık olduğuna dair bilgiler vardır (111), ancak bizim çalışmamızda enfeksiyonların cinsiyete göre dağılımında fark saptanmadı.

Tanı sırasında geçirilmiş enfeksiyon öyküsü olan hastalarda enfeksiyonların dağılımına bakıldığında birçok kaynakta belirtildiği gibi (1,5,9,10,45) üst solunum yolu enfeksiyonları

ilk sırada yer aldı. Üst solunum yolu enfeksiyonu 53 vakada, beş hastada suçiçeği, dört hastada akut gastroenterit, üç hastada idrar yolu enfeksiyonu, dört hastada alt solunum yolu enfeksiyonu vardı. Gruplar arasında enfeksiyon tiplerinin dağılımı açısından fark saptanmadı. Bir hastada brusella serolojisi (+)'di. Bu vaka brusella tedavisi ile remisyona girdi. Kliniğimizin 1996–2000 verilerine bakıldığında üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü % 34,8, gastroenterit %10 olmak üzere %44,8 geçirilmiş enfeksiyon öyküsü saptanmıştı.

Aşılama öyküsü sekizi akut İTP, biri kronik İTP'li olmak üzere dokuz (%5) olguda saptandı, ancak sayı az olduğu için akut ve kronik gruplar arasında istatistiksel fark saptanmadı. Bunlardan dört hastada karma aşı (DBT), bir hastada kızamık aşısı, iki hastada KKK, bir hastada hepatit B, bir hastada influenza aşısı ile aşılama öyküsü vardı. Literatürde her 1/25000 doz KKK aşılamasında bir İTP gelişim riski bildirilmiştir (47). Kliniğimizden daha evvel yapılan çalışmada bir BCG, bir DBT, bir kuduz aşısı sonrası İTP gelişimi bildirilmiştir. Aşılama öyküsü oranı % 3,4 olarak bulunmuştu (108).

Sekonder İTP nedenlerinin dışlanması için viral seroloji, ANA, immünglobin değerlerine bakılabilir (55,56). ANA (+) liği beşi akut İTP'li, beşi kronik İTP'li on hastada saptandı. Bu hastalardan kronik İTP grubundaki üç hasta takipte SLE tanısı aldı. Diğer vakalarda kontrollerde ANA negatifleşti. EBV özellikle akut İTP ile ilgili en sık görülen viral ajandır. İTP'li çocukların %32,4 ünde bildirilmiştir (112, 113). Toplam 29 hastada (%5,4) viral seroloji (+)'liği mevcuttu. Sekiz hastada CMV (altı hasta akut, iki hasta kronik İTP), altı hastada Rubella (hepsi akut İTP), oniki hastada EBV (yedi hasta akut, beş hasta kronik İTP), üç hastada Parvovirüs (iki hasta kronik, bir hasta akut İTP) Ig M (+)'liği tesbit edildi. Bir hastada da pencere dönemi ile uyumlu hepatit B serolojisi mevcuttu. Takibinde bağışıklık geliştiği görüldü.

Kronik İTP'de tanıda ortalama trombosit sayıları ve başvuru yaşı kronik İTP'den daha yüksektir (1,9-11,44,45,110). Bizim çalışmamızda da ortalama trombosit sayısı ve başvuru yaşı kronik İTP'li hastalarda akut İTP'lilere göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Akut İTP'li hastaların % 63'nin başvuru trombosit sayısı 10,000/mm<sup>3</sup>'ün altındaydı.

İki yaşından daha küçüklerde (infantil İTP) klinik özellikler; artmış erkek/kız oranı, İTP öncesi enfeksiyon öyküsünün daha az oluşu, kronik İTP nin daha az oluşu, tedaviye kötü yanıt ve daha şiddetli klinik seyirdir (1,43- 45). Bizim vakalarımızda iki yaş altı hastalarda akut İTP daha sık (p=0,0019), cinsiyet dağılımı açısından fark yok, enfeksiyon öyküsü bakımından ise tanıda enfeksiyon bulguları daha sık (p=0,007), geçirilmiş enfeksiyon öyküsü yönünden fark yoktu. Aşılama öyküsü de bu grupta, rutin aşılama

şemasının ilk iki yaşta yoğun olması nedeniyle, daha fazla olarak bulundu. Aşılama öyküsü olan dokuz hastanın altısı bu gruptaydı.

Erken remisyonun göstergelerinin akut başlangıç, enfeksiyonla tetiklenme, erkek cinsiyet, 10 yaş altında olma, ıslak purpura ve trombosit sayısının  $5,000/mm^3$ 'ün altında olması şeklinde bildirilmiştir (50). Bizim çalışmamızda da akut İTP'de ortalama başvuru yaşının daha düşük olduğu, göreceli olarak kızlarda kronikleşmenin daha sık olduğu, akut İTP'li çocuklarda başvuru trombosit sayısının %63,2 vakada  $10.000/mm^3$ 'ün altında olduğu, enfeksiyonla tetiklenmenin akut İTP'li grupta belirgin yüksek olduğu bulundu. Ancak semptomlar ile kronikleşme arasında ilişki bulunamadı. Major kanaması (intrakranial kanama, hematüri, menometroraji, gastrointestinal kanama) olan olguların tümünde trombosit sayıları  $10,000/mm^3$  ün altındaydı.

Kemik iliği aspirasyonu yapıp yapılmamasına dair çeşitli görüşler bulunmaktadır. Kemik iliği aspirasyonunun tipik İTP vakalarında gereksiz olduğu kabul edilmektedir(1,2). Steroid tedavisinden önce lösemi tanısını atlamamak için yapılması gerektiğini savunanlar bulunmaktadır (43,53,54). Steroid tedavisi lösemi tanısını geciktirir ve prognozu kötü yönde etkiler. Akut lösemnin izole trombositopeni ile prezantasyonu çok nadirdir (<%1). Ancak eğer hastada organomegali, lenfadenopati, kemik ve eklem ağrısı gibi atipik bulgular mevcut ise ya da tedaviye yanıt yoksa yapılması gerekmektedir (1,5). Amerikan Hematoloji Birliği (2) sadece persistan trombositopeni varsa ve tedaviye yanıt yoksa İngiliz Hematoloji Birliği (54) tarafından ise steroid tedavisi verilecekse öncesinde yapılması önerilmektedir. Literatür incelendiğinde yapılan çalışmalarda lösemi tanısını atlama riskinin çok düşük olduğunun bildirilmesine rağmen pediatristler arasındaki genel yaklaşımın steroid tedavisinden önce kemik iliği aspirasyonunun yapılması gerektiği yönündedir.

Kliniğimizde tanı alarak takip edilen tüm İTP'li vakalara ilk tedavi seçeneği olarak yüksek doz metilprednizolon kullanılması nedeni ile kemik iliği değerlendirilmesi yapılmaktadır. Çalışmamıza dahil olan hastalardan aile izni alınamayan iki hasta dışında tüm hastalara tanı anında kemik iliği değerlendirmesi yapılmıştı. Bizim vakalarımızdan da İTP kliniği ile başvurarak lösemi tanısı alan vaka saptanmadı.

İdiopatik trombositopenik purpura tedavisinde birinci basamakta kullanılan ajanlar KS, İVİG ve Anti-D'dir. Ülkemizde ucuz olması, etkinliğinin İVİG ile eşit olması nedeni ile steroid tedavisi tercih edilmektedir. İdiopatik trombositopenik purpurada tedavi verilmese dahi %60 vakanın kendiliğinden düzeldiği gösterilmiştir. Tedavi vermedeki asıl amaç intrakranial kanamayı önlemektir.

Birinci basamak tedavilerin birbirine üstünlüklerini araştıran çeşitli çalışmalar yapılmıştır (4,68). Rosthoj ve ark yaptığı 43 vakanın değerlendirildiği çalışmada (114), İTP'li iki hasta grubundan birine İVİG (1gr/kg/gün 2gün) diğerine ise intravenöz yüksek doz metilprednizolon verilmiş, 72 saat sonra değerlendirildiğinde İVİG alan grupta ortalama trombosit sayısı 188.000/mm<sup>3</sup>, 50.000/mm<sup>3</sup> üzerine çıkan hasta oranı %91, steroid alan grubun ortalama trombosit sayısı 77.000/mm<sup>3</sup>, 50.000/mm<sup>3</sup> üzerindeki hasta oranı %50 bulunmuştur. Bu çalışmaya göre erken dönemde trombosit sayısını arttırmada İVİG daha etkin bulunmuş, ancak relaps açısından fark görülmemiştir.

Gereige ve ark İTP'li (115) 148 hastayı üçe ayırarak bir gruba yüksek doz metil prednizolon, bir gruba İVİG, diğer gruba İVİG + steroid verilmiş, ilk 24 saatteki yanıtlar karşılaştırıldığında kombine tedavi daha etkin, İVİG en az etkin bulunmuştur.

Saadet Akarsu ve ark tarafından (116) farklı dozlarda steroid ile İVİG tedavilerinin etkinlik ve fiyatlarının karşılaştırıldığı çalışmada İVİG tedavisinin fiyatı yüksek olmasına rağmen etkinliği yönünden herhangi bir fark görülmemiştir. Hatta tanı değerlerine göre trombosit sayısını yükseltme oranlarına bakılacak olursa en etkili tedavi oral yüksek doz metilprednizolon tedavisi olarak bulunmuştur. İntravenöz yüksek doz metilprednizolon tedavi başarısı oral yüksek doz metilprednizolon tedavisinden daha yüksek değil daha düşük bulunmuştur. Bunun yanı sıra intravenöz girişim masrafları, hastadaki enjeksiyon stresi ve hemşire iç gücü de hesaba katılmalıdır.

Yine Albayrak ve ark İVİG ve oral yüksek doz metilprednizolon tedavilerini kıyasladığı çalışmada her iki tedavi eşit etkinlikte bulunmuştur (71). Sonuç olarak yüksek doz pulse steroid tedavisi trombosit sayısını 24-72 saat içinde güvenilir seviyelere (>50.000/mm<sup>3</sup>) ıkarmada İVİG kadar etkilidir. Kısa süreli kullanımla yan etki görülmeme oranı oldukça azalmıştır. İVİG'in insan kaynaklı bir ürün, steroidin ise hormon olduğu düşünülürse İVİG'in enfeksiyon riski mevcuttur.

Ülkemizde özellikle şinasi Özsoylu'nun yaptığı çalışmalar (62) ışığında İVİG ve intravenöz steroid tedavisi ile eşit etkinliğe sahip olması nedeni ile oral yüksek doz metilprednizolon tedavisi tercih edilmektedir.

Bu çalışmada 184 vakanın 33'ü tedavisiz izlendi. Tedavisiz izlenen hastalarda spontan remisyon oranı %48 olarak bulundu. Bu oranın yüksek bulunmasının sebebi, daha yüksek trombosit sayısı ile başvuranlara tedavi başlanmaması ve kronik İTP'lilerin ortalama başvuru trombosit değerlerinin daha yüksek olması olarak değerlendirildi.

Bizim hastalarımızda akut enfeksiyon bulguları olanlar dışında tüm vakalara tedavi başlanacak ise yüksek doz oral metilprednizolon tedavisi oral olarak başlanmaktadır

(30 mg/kg/gün maksimum 1gr/gün 3 gün, ardından 20 mg/kg/gün 4 gün). Bunun dışında İVİG veya Anti-D başlanması planlanan bazı hastalarımıza da ilaçların temininde sorun olması nedeniyle steroid başlanmaktadır.

Oral yüksek doz metilprednizolon başlanan 139 hastadan 122 hastada (%87,3) yanıt alınmış (84 tam yanıt, 38 parsiyel yanıt) 17 hasta tedaviye yanıtızsız kalmıştı. Alabama Çocuk Hastanesinde 10 yıl içinde takip edilen 409 İTP'li çocuk hastanın değerlendirildiği çalışmada da steroid yanıt oranı % 92 olarak bulunmuştur (110). Başlangıç tedavisi olarak steroid alan hastalarda tedaviye yanıt alınanlardan 11'i(%13), parsiyel yanıt alınanlardan 27'si(%81) yanıt alınamayanlardan 10'u (%58) kronikleşmişti.

İlk tedavi olarak İVİG alan 10 hastanın biri yanıtızsızdı. Yanıtlı olan bir hasta dışında kronikleşme olmadı.

Steroidde parsiyel yanıtlı ve yanıtızsız hastalarda kronikleşme ihtimali daha fazla, parsiyel yanıtlı grupta bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Akut İTP'li hasta grubunda ilk tedavi olarak oral yüksek doz metilprednizolon başlanan 89 vakanın 16'sında (%18) ilk 10 gün içinde relaps ortaya çıktı. Relaps olan hastalardan dokuzuna İVİG (ikisi yanıtızsız, yedisi yanıtlı) verildi. Bir vakaya İVİG + steroid verildi, yanıt alındı. İlk relaps sonrası İVİG verilen ve İVİG'e yanıtızsız olan bir hasta tedavisiz izlendi, trombosit sayıları normale döndü. Bir hastaya İVİG + steroid verildi, yanıt alındı. İVİG alan hastaların hiçbirinde relaps izlenmedi. Fujisawa ve ark (117) yaptığı çalışmada akut İTP'li hastaların % 20- 40' ında 28 gün içinde relaps geliştiği bildirilmiştir .

Koçak ve ark (118) tarafından yapılan çalışmada akut İTP'li 143 hasta değerlendirmeye alınmış, 82 hastaya yüksek doz metilprednizolon, 17 hastaya prednizolon, 29 vakaya İVİG verildiği, 15 hasta tedavisiz izlendiği bildirilmiştir. Bunlardan 18'i yüksek doz metilprednizolon, üçü prednizolon, yedisi İVİG, ikisi tedavisiz izlenen hastalar olmak üzere 30 (%20,9) hastada rekürrens ortaya çıktı. Toplam %16 hastanın kronikleştiği bildirilmiştir.

İdiopatik trombositopenik purpura tedavisinde ilaç yan etkilerini bildiren çalışmalar da vardır . Bizim çalışmamız retrospektif olduğu için yan etki ile ilgili dosya notları yetersiz olduğundan bu bilgilere ulaşamadı.

Birçok güncel yayında İTP'ye bağlı intrakranial kanama oranları % 1'in altında bildirilmiştir. Tedavi ile intrakranial kanama riskinin ortadan kalkması net değildir, tedavi sırasında da gelişebilir. Vakalarda düşük trombosit sayısının yanı sıra eşlik eden risk faktörleri de araştırılmalıdır (2,4,5,45).

Bu çalışmada intrakranial kanama iki (%1,1) vakada görüldü. Vakalardan ilkinde başvuruda epidural kanama mevcuttu. Diğer vakada ise tanıda sonraki yedinci ayda gelişti. İlk vakada tekrarlama olmazken ikinci vaka tedaviye refrakterdi, exitus ile sonuçlandı. Her iki vakanın da başvuru trombositleri 10.000/mm<sup>3</sup> altında, ancak intrakranial kanama için diğer risk faktörleri (ilaç, kullanımı, travma, enfeksiyon, vs.) yoktu. Mortalite oranı % 0,55 di.

Tedaviye yanıtız altı vakada splenektomi yapıldı (%3,2). İki vaka tam remisyona girerken diğer vakalarda remisyon sağlanamadı. Splenektomiye yanıt oranı beklenenden düşük bulundu. Ancak hastaların tümünde klinik yanıt alındı, hastaneye yatış ve aktif kanamaları olmadı. Remisyon sağlanamayan olgularda aksesuar dalak taraması yapıldı. Hiçbir hastada splenektomiye bağlı enfeksiyon gelişmediği görüldü.

İdiopatik trombositopenik purpura kliniği ile başvuran hastalarda y, muayene ve laboratuvar ile diğer trombositopeni nedenlerinin dışlanması mümkündür. Etkili ve ekonomik tedavilerin tercih edilmesi ile İTP'ye bağlı morbidite ve mortalitenin önüne geçilmesi sağlanmış olacaktır. Kronikleşme için risk faktörlerinin saptanması amacıyla prospektif planlanmış geniş vaka çalışmalarına ihtiyaç vardır.

## 7.ÖZET:

**Amaç:** İmmün trombositopenik purpura çocukluk çağıının en sık görülen akkiz kanama bozukluğudur. Genelde iyi prognozlu ve spontan remisyon oranları yüksektir. Ancak ciddi organ kanamaları ve kronikleşme riski nedeni ile önemlidir. Çalışmamızda kliniğimizde takip edilen hastaların genel özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır

**Gereç ve Yöntem:** Kliniğimizde 2000-2008 yılları arasında tanı alan ve takip süresi altı ayı doldurmuş hastalar değerlendirmeye alındı.

**Bulgular ve sonuç:** Bu çalışmada toplam 184 vaka değerlendirmeye alındı. Olgularda K/E:1, en sık görüldüğü yaş grubu 1-10 yaştı. Mevsimsel değişiklik saptanmazken akut İTP'li hastalarda geçirilmiş enfeksiyon öyküsü %49, kronik İTP'li hastalarda %17,9 du. En sık üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü mevcuttu (%67). Semptomların dağılımı açısından gruplar arasında fark saptanmadı. Başvuru yaş ve trombosit sayısı akut grupta belirgin düşüktü. Akut İTP'li hastaların %63'ünün başvuru trombosit sayısı  $<10,000/mm^3$  idi. Serolojik olarak ispatlanan enfeksiyon sayısı 30 (%16,3), en sık EBV pozitifliği saptandı. Akut İTP olarak başvuran hastalarda kronikleşme oranı %36,4 idi. İnfantil İTP grubunda akut vaka sayısı daha fazla, cinsiyet dağılımı bakımından fark yoktu. Yüz otuz dokuz (%75) hastaya metilprednizolon, 10 hastaya İVİG, 1 hastaya Anti-D, 1 hastaya steroid + İVİG verildi. Bunlarda steroid alanların 17'si (%12,2) yanıtızsız, 38'i (%27,3) parsiyel yanıtlıydı. İVİG verilenlerden 1 vaka yanıtızsızdı. Steroide parsiyel yanıtlı grupta kronikleşme oranı artmış bulundu. Toplam iki hastada intrakranial kanama gelişti, ilk vaka kanama ile gelirken, ikinci vakada takibinin yedinci ayında kanama ortaya çıktı.

İTP kliniği ile başvuran hastalarda öykü, muayene ve laboratuvar ile diğer trombositopeni nedenlerinin dışlanması mümkündür. Etkili ve ekonomik tedavilerin tercih edilmesi ile İTP'ye bağlı morbidite ve mortalitenin önüne geçilmesi sağlanmış olacaktır. Kronikleşme için risk faktörlerinin saptanması amacıyla prospektif planlanmış geniş vaka çalışmalarına ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Çocukluk çağı, trombositopeni, retrospektif değerlendirme

## 8. ABSTRACT:

**Objective:** Immune thrombocytopenic purpura is the most common seen acquired bleeding disorder of the childhood. Usually the prognosis is good and the ratio of spontaneous remission is high. But, because of the serious organ bleeding and the risk of inveteracy the disease is important. The aim of our study is to determine the general features of the patients that were followed up in clinic.

**Material and methods:** The patients who were diagnosed between 2000-2008 years and those followed up periods were higher than 6 months were evaluated.

**Findings and results:** In this study 184 patients were evaluated. The male/female ratio was 1 and the most commonly seen age group was 1-10 years old. There was not any difference between seasons, the ratio of having an illness in the patients with acute ITP was 49% while that was 17,9 % in the patients with chronic ITP. The most common history was the upper airway infections (67 %) in the patients. Any difference was not determined between the groups about the disturbances of symptoms. Admitted age and platelet count were statistically low in acute group. The platelet count was  $<10,000/\text{mm}^3$  in the patients with acute ITP. The number of infections that were proved by serologically were 30 (16.3 %) and EBV was the most common determined. The ratio of the inveteracy in acute ITP group was 36,4%. In the infantile ITP group acute cases were higher than the others but, there was no difference between the sexes. Metilprednisolone was given to 139 (75%) patients, IVIG was given to 10 patients, 1 patient was given Anti-D and the 1 patient was given both steroid and IVIG. In the steroid given group, 17 patients (12,2 %) were resistance to therapy while 38 (27,3 %) patients were partial. One patient was resistance to therapy in the IVIG given group. The ratio of inveteracy was found to be increased in the group who had a partial resistance to steroid. Totally, intracranial hemorrhage was occurred in two patients; the first one was presented with intracranial hemorrhage while the hemorrhage was determined in the second mount of the follow up in the other patient.

With the history, physical examination and laboratory findings other causes of thrombocytopenia can be excluded in the patients who were admitted with the clinic of ITP. With the use of effective and economic therapy regimens, the morbidity and the mortality of ITP can be prevented. To determine the risk factors of inveteracy prospective and extensive numbered case studies were needed.

**Keywords:** Childhood, thrombocytopenia, retrospective evaluation

## 9.KAYNAKLAR:

1. Lanzkowsky P. Disorders of Platelets. Manual of Pediatric Hematology and Oncology, Fourth Edition. Elsevier Inc, 2005;250-63.
2. George JN, Woolf SH, Raskob GE, Wasser JS, Aledort LM, Ballem PJ, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. Blood 1996;88:3-40.
3. Diane J. Nugent immune thrombocytopenic purpura of childhood American Society of Hematology 2006; 97-102
4. Lilleyman JS. Intracranial haemorrhage in idiopathic thrombocytopenic purpura. Arch Dis Child 1994; 71: 251-3
5. Blanchette, Bolton-Maggs. Childhood Immune Thrombocytopenic Purpura: Diagnosis and Management, Pediatr Clin N Am 2008; 55:393-420
6. Sutor AH, Harms A, Kaufmehl K. Acute immune thrombocytopenia in childhood, retrospective and prospective survey in Germany. Semin thromb Hemost 2001; 27:253-7
7. Lileyman J S. Management of childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. Br J Haematol 1999; 105:871-5
8. D.J Nugent Childhood immune thrombocytopenic purpura Blood reviews 2002; 16:27-9
9. Neyzi O, Ertuğrul T, idiopatik trombositopenik purpura. Pediatri, 3.Baskı Nobel Tıp Kitapevleri 2002;2:1078-82
10. Nathan DG, Oski FA Haematology of Infancy and Childhood, Acquired Platelet Defects. Sixth Edition. Saunders Company, Philadelphia, 2003;1597-1609
11. Olcay L, Yetgin S, Trombositopeniler Katkı Pediatri Dergisi 1995 (6):801- 22
12. Antmen B. Çocukluk çağında görülen trombositopeni . Güncel pediatri 2008;6: 13-17
13. Harrington W, Minnich V. Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura. J Lab Clin Med 1951;38:1-10.
14. Harrington W, Sprague C, Minnich V,et al. Immunologic mechanisms in idiopathic and neonatal thrombocytopenic purpura. Ann Intern Med 1953;38:453-65.
15. Freedman J. ITP: An overview of the Conference and Future Directions With an Abbreviated ITP History. J Pediatr Hematol/Oncol 2003;25:77-84
16. 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. Ann NY Acad Sci 1965;124:499-542.
17. Shulman NR, Weinrach RS, Libre EP, Andrews HL. The role of the reticuloendothelial system in the pathogenesis of idiopathic thrombocytopenic purpura. Trans Assoc Am Physicians 1965;78:374-90.
18. Van Leeuwen EF, Van der Von JTH, Engelfriet CP, Von dem Borne AEG. Specificity of autoantibodies in autoimmune thrombocytopenia. Blood 1982;59:23-26.

19. Diana S. Beardsley ITP in 21st Century Amerikan Society of Hematology Educ. Program 2006:402-7
20. Aziza T, Corina E, Sandler SG. Treatment of Immune Thrombocytopenic Purpura in Children. *Pediatr Drugs* 2005;7(5):325-36.
21. Barnaba V. Viruses, hidden self-epitopes and autoimmunity. *Immunol Rev* 1996; 152:47-66.
22. Zhou B, Zhao H, Yang R. Multi-dysfunctional pathophysiology in ITP. *Critical Rev in Oncol/Hematol* 2005;54:107-16.
23. Berchtold P, Muller D, Beardsley D. International study to compare antigen-specific methods used for the measurement of antiplatelet autoantibodies. *Br J Haematol* 1997;96:477-83
24. Solanilla A, Pasquet J, Viillard J. Platelet asociated CD154 in immune thrombocytopenic purpura. *Blood*, 2005;105:215-18
25. Mouzaki A, Theodoropoulou M, Gianakopoulos I, Vlaha V, Kyrtsolis MC, Maniatis A. Expression patterns of Th1 and Th2 cytokine genes in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) at presentation and their modulation by intravenous immunoglobulin G (IVIg) treatment: Their role in prognosis. *Blood*. 2002;100:1774-79.
26. Foster CB, Zhu S, Erichsen HC. Early Chronic ITP Study Group. Polymorphisms in inflammatory cytokines and Fcγ receptors in childhood chronic immune thrombocytopenic purpura: A pilot study. *Br J Haematol*. 2001;113:596-9.
27. Wu KH, Peng CT, Li TC. Interleukin 4, interleukin 6 and interleukin 10 polymorphisms in children with acute and chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2005;128:849-52.
28. Carcao MD, Blanchette VS, Wakefield CD. Fcγ receptor IIa and IIIa polymorphisms in childhood immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2003;120:135-41.
29. Sullivan KE, McDonald-McGinn D, Zackai EH. CD4(+) CD25(+) T-cell production in healthy humans and in patients with thymic hypoplasia. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2002;9:1129-31.
30. Dilber C. idiyatik Trombositopenik Purpura. *Türkiye Klinikleri Pediatrik Bilimler Pediatrik Hematoloji Özel sayısı* 2005;1:48-51.
31. Tsubakio T, Tani P, Curd JG, McMillan R. Complement activation in vitro by antiplatelet antibodies in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1986;63:293-300
32. He R, Reid DM, Jones CE. Spectrum of Ig classes, spesifities and titers of serum antiglycoproteins in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1994;83:1024-32
33. Kuwana K, Okazaki Y, Kaburaki J, Kawakami Y, Ikeda Y. Spleen in the primary site for activation of platelet-reactive T and B cells in patients with immune thrombocytopenic purpura. *J Immunol*. 2003;168:3675-82
34. McMillan R, Wang L, Tomer A, Nichol J, Pistillo J. Supression of in vitro megacaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult chronic ITP patients. *Blood*.2004;103:1364-69
35. Mehta YS, Pathare AV, Badakere SS, Ghosh K, Mohanty D. Influence of auto-antibody specificities on the clinical course in patients with chronic and acute ITP. *Platelets*. 2000;11:94-8

36. Hayashi H, Okuda M, Aoyagi N. Helicobacter pylori infection in children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Int* 2005;47:292-5.
37. Laster AJ, Conley CL, Kickler TS, Dorsch CA, Bias WB. Chronic immune thrombocytopenic purpura in monozygotic twins: genetic factors predisposing to immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1982;307:1495-8.
38. Cines DB, Blanchette VS. Immune Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med* 2002;346:13:995-1008
39. Fujimoto TT, Inoue M, Shimomura T, Fujimura K. Involvement of Fc $\gamma$  receptor polymorphism in the therapeutic response of idiopathic thrombocytopenic purpura *Br J Haematol* 2001;115:125-130
40. Fujimoto BS, Song KS. Genetic polymorphism of human platelet specific antigen specific (HPA) in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Thromb Haemost Suppl* 1997;1037
41. Kürekçi AE. Çocukluk çağı akut ve kronik İTP. *Güncel Pediatri* 2008;18:18-21
42. Di Paola JA, Buchanan GR. Immune thrombocytopenic purpura. *Pediatr Clin North Amer* 2002; 49: 911-28
43. Sutor AH, Harms A, Kaufmehl K. Acute Immune Thrombocytopenia (ITP) in Childhood: Retrospective and Prospective Survey in Germany. *Semin Thromb Hemost* 2001;27:253-67.
44. Kühne T, Imbach P, Bolton-Maggs PHB, Berchtold W. Newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood: an observational study. *Lancet* 2001;358:2122-25.)
45. Kühne T, Imbach P, Buchanan GR, Zimmerman S. A prospective comparative study of 2540 infants and children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) from the Intercontinental Childhood ITP Study Group. *J Pediatr* 2003;143:605-8.
46. Scott J. Paul, Montgomery R.R. Hemorrhagic and thrombotic diseases In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton, Nelson Essentials of Pediatrics 18th edition, Saunders Company 2007:2066-89
47. Black C, Kaye JA, Jick H. MMR vaccine and idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Clin Pharmacol* 2003;55:107-11.
48. Bolton-Maggs PH. Idiopathic thrombocytopenic purpura. *Arch Dis Child* 2000;83:220-22.
49. Blanchette VS, Carcao M. Childhood acute immune thrombocytopenic purpura: 20 years later. *Semin Thromb Hemost* 2003;29:605-17
50. Edslev PW, Rosthoj S, Treutiger I. A clinical score predicting a brief and uneventful course of newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Br J Haematol* 2007;138:513-6.
51. Imbach P, Kühne T, Müller D. Childhood ITP: 12 months follow-up data from the prospective Registry I of the Intercontinental Childhood ITP Study Group (ICIS). *Pediatr Blood Cancer* 2006;46:351-6.
52. Medeiros D, Buchanan GR. Current controversies in the management of idiopathic thrombocytopenic purpura during childhood. *Pediatr Clin N Am* 1996; 43: 757-72

53. Catherine S. Manno Management of Bleeding Disorders. Am Soc Hematol Educ Program 2005;416-22.
54. Bolton-Maggs PHB, Moon I. Assesment of UK practice for management of acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura against published guidelines. Lancet 1997;350:620-23.
55. Calpin C, Dick P, Poon A. Is bone marrow aspiration needed in acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura to rule out leukemia? Arch Pediatr Adolesc Med 1998; 152: 345-7
56. Halperin DS, Doyle JJ. Is bone marrow examination justified in idiopathic thrombocytopenic purpura? Am J Dis Child 1988; 142 (5): 508-11
57. Imbach P. Immune thrombocytopenic purpura. In: Lilleyman J, Hann I, Blanchette V. Pediatric Hematology, second edition London: Churchill Livingstone Harcourt Publishers Ltd1999;437-53.
58. Bolton-Maggs PHB, Dickerhoff R, Vora AJ. The non-treatment of childhood ITP (or ‘‘The art of medicine consists of amusing the patient until nature cures the disease’’). SeminThromb Hemost 2001;27:269-75
59. Lilleyman JS. Intracranial hemorrhage in idiopathic thrombocytopenic purpura. Arch Dis Child 1994;71:251-3.
60. Sartorius JA. Steroid treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura in children. Preliminaryresults of a randomized cooperative study. AmJ Pediatr Hematol Oncol 1984;6:165-9
61. Buchanan GR, Holtkamp CA. Prednisone therapy for children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura. A randomized clinical trial. Am J Pediatr HematolOncol 1984;6:355-61.
62. Özsoylu S, Sayli TR, Öztürk G. Oral megadose methylprednisolone versus intravenous immunoglobulin for acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. Pediatr Hematol Oncol 1993;10:317-21.
63. Suarez CR, Rademaker D, Hasson A. High-dose steroids in childhood acute idiopathic thrombocytopenia purpura. Am J Pediatr Hematol Oncol 1986;8:111-5.
64. Van Hoff J, Ritchey AK. Pulse methylprednisolone therapy for acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. J Pediatr 1988;113:563-6.
65. Jayabose S, Patel P, Inamdar S, et al. Use of intravenous methylprednisolone in acute idiopathic thrombocytopenic purpura. Am J Pediatr Hematol Oncol 1987;9:133-5.
66. Kühne T, Freedman J, Semple JW. Platelet and immune responses to oral cyclic dexametasone therapy in childhood chronic immune thrombocytopenic purpura. J Pediatr 1997;130: 17-34
67. Rossi F, Kazatchkine MD. Anti-idiotypes againts autoantibodies in pooled normal polyspecific Ig. J Immunol 1989;143:4104-9
68. Berchtold P, Dale GL, Toni P, McMillan R. Inhibition of autoantibody binding to platelet glycoprotein IIb/IIIa by anti-idiotypic antibodies in intravenous gammaglobulin. Blood 1989;74:2414-7.
69. Imbach P, Barandun S, d’Apuzzo V. High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. Lancet 1981;1228-31.

70. Fehr J, Hofmann V, Kappeler V. Transient reversal of thrombocytopenic purpura by high dose intravenous gammaglobulin. *N Engl Med* 1982; 360: 1254-8
71. Albayrak D, Islek I, Kalayci AG, Gurses N. Acute immune thrombocytopenic purpura: a comparative study of very high oral doses of methylprednisolone and intravenously administered immune globulin. *J Pediatr*. 1994;125:1004-7.
72. Scribner CL, Kapit RM, Phillips ET. Aseptic meningitis and intravenous immunoglobulin therapy. *Ann Int Med* 1994;121:305-61.
73. Salama A, Mueller-Eckhardt C, Kiefel V. Effect of intravenous immunoglobulin in immune thrombocytopenia/competitive inhibition of reticuloendothelial system function by sequestration of autologous red blood cells? *Lancet* 1983; II: 193-5
74. Blanchette V, Imbach P, Andrew M. Randomised trial of intravenous immunoglobulin G, intravenous anti-D and oral prednisone in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *Lancet* 1994;344:703-7.
75. Scaradavou A, Woo B, Woloski BMR. Intravenous anti-D treatment of immune thrombocytopenic purpura: experience in 272 patients. *Blood* 1997;89: 2689-700
76. Gaines AR. Disseminated intravascular coagulation associated with acute hemoglobinemia or hemoglobinuria following Rho(D) immune globulin intravenous administration for immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 2005;106:1532-7.
77. Zaja F, Vianelli N, Sperotto A. The B-cell compartment as the selective target for the treatment of immune thrombocytopenias. *Haematology* 2003;88:538-46.
78. Shanafelt TD, Madueme HL, Wolf RC, Tefferi A. Rituximab for immune cytopenia in adults: idiopathic thrombocytopenic purpura, autoimmune haemolytic anemia, and Evans syndrome. *Mayo Clin Proc* 2003;78:1340-6.
79. Cooper N, Stasi R, Cunningham-Rundles S. The efficacy and safety of B-cell depletion with anti-CD20 monoclonal antibody in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2004;125:232-9.
80. Stasi R, Stipa E, Forte V, Meo P, Amadori S. Variable patterns of response to rituximab treatment in adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2002;99:3872-3.
81. Carolyn M. Bennett, Zora R. Rogers, Daniel D. Kinnamon, James B. Bussel, Donald H. Mahoney et al. Prospective phase 1/2 study of rituximab in childhood and adolescent chronic immune thrombocytopenic purpura *blood* 2006 107: 2639-42
82. Tillmann Taube, Hansjörg Schmid, Harald Reinhard, Arend von Stackelberg, Günter Henze, Ursula Schulte Overberg. Effect of a single dose of rituximab in chronic immune thrombocytopenic purpura in childhood *haematologica* 2005; 90:281-3
83. Larrar S, Guitton C, Willems M. Severe hematological side effects following Rituximab therapy in children. *Haematologica* 2006;91:101-2.
84. Anonymous. Rituxan warning. *FDA Consum* 2007;41:2

85. Mantadakis E, Buchanan GR. Elective splenectomy in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000;22:148-53.
86. Ben-Yehuda D, Gillis S, Eldor A. Clinical and therapeutic experience in 712 Israeli patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Acta Haematol* 1994;91:1-6.
87. Kurzberg J, Stockman JA. Idiopathic thrombocytopenic purpura *Adv Ped* 1994; 41:111-34
88. Infectious Diseases and Immunization Committee CPS. Prevention and therapy of bacterial infections for children with asplenia or hyposplenia *Paediatr Child Health* 1999;4:417-21
89. Immunization in special circumstances: Red Book Report of the Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics 2000;25:66-8
90. Eden OB, Lileyman JS. Guidelines for management of idiopathic thrombocytopenic purpura. British paediatric Haematology Group. *Arch Dis Child* 1992; 67:1056-8
91. Yang R, Han ZC. Pathogenesis and management of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: An update. *Int J Hematol* 2000; 71:18-24.
92. Najean Y, Rain JD, Billotey A. The site of destruction of autologous <sup>111</sup>In-labeled platelets and the efficiency of splenectomy in children and adults with idiopathic thrombocytopenic purpura: a study of 578 patients with 268 splenectomies. *Br J Haematol* 1997; 97: 547-50.
93. Vesely SK, Perdue JJ, Rivzi MA, Terrell DR, George JN. Management of adult patients with persistent idiopathic thrombocytopenic purpura following splenectomy: a systematic review. *Ann Intern Med* 2004;140(2):112-20.
94. Mantadakis E, Buchanan GR. Elective splenectomy in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000;22:148-53.
95. Aronis S, Platokouki H, Avgeri M, Pergantou H, Keramidas D. Retrospective evaluation of long-term efficacy and safety of splenectomy in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Acta Paediatr* 2004;93:638-42.
96. Künhe T, Blanchette V, Buchanan GR, Ramenghi U, Donato H, Tamminga RYJ, et al. Splenectomy in children with idiopathic thrombocytopenic purpura: a prospective study of 134 children from the Intercontinental Childhood ITP Study Group. *Pediatr Blood Cancer* 2007;49:829-34.
97. Wang T, Xu M, Ji L, Yang R. Splenectomy for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children: a single centre study in China. *Acta Haematol* 2006;115:39-45
98. Culic S. Recombinant factor VIIa for refractive haemorrhage in autoimmune idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Hematol* 2003;120:909-10.
99. Wrobel G, Dobaczewski G, Patkowski D, Sokol A, Grotthus E. Experiences with recombinant factor VII in the treatment of severe refractory thrombocytopenia. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47:729-30.
100. Hilgartner MW, Lanzkowsky P, Smith CH. The use of azathioprine in refractory idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Acta Paediatr Scand* 1970;59:409-15.

101. Weinblatt ME, Kochen J, Ortega J. Danazol for children with immune thrombocytopenic purpura. *Am J Dis Child* 1988;142:1317-9.
102. Cohn RJ, Schwyzer R, Hesseling PB, Poole JE, Naidoo J, Van Herden C. Alpha interferon therapy for severe chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Am J Hematol* 1993; 43: 246-50.
103. Verhoef GE, Boonen S, Boogaerts MA. Ascorbate for the treatment of refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1990; 74: 234-5.
104. Bussel J, Wissert M, Oates B. Humanized monoclonal anti-CD40 ligand antibody(hu5c8) rescue therapy of 15 adults with severe chronic refractory ITP. *Blood* 1999;94:Suppl 1:646-48
105. Kuwana M, Nomura S, Fujimura K. Effect of a single injection of humanized anti-CD154 monoclonal antibody on the platelet-specific autoimmune response in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 2004;103(4):1229-1236.
106. Kuwana M, Kawakami Y, Ikeda Y. Suppression of autoreactive T-cell response to glycoprotein IIb/IIIa by blockade of CD40/CD154 interaction: implication for treatment of immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 2003;101(2):621-3.
107. McCrae KR, Bussel JB, Mannucci PM, Remuzzi G, Cines DB. Platelets: An update on diagnosis and management of thrombocytopenic disorders. *Hematology* 2001:282-305.
108. Çalışkan Ü, Demirören K, Demirören S, Özel A. Kliniğimizde takip edilen immün trombositopenik purpuralı olguların retrospektif incelenmesi. *S.Ü.Tıp Fak Derg*,2002;18: 27-32
109. Atay AA, Kesik V, Candemir G, Kürekçi AE, Sarıcı SÜ, Özcan O. Akut immün trombositopenik purpuralı olgularımızın retrospektif analizi. *Gülhane Tıp Dergisi* 2005;47:272-74.
110. Watts RG. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a 10-year natural history study at the Childrens Hospital of Alabama. *Clin Pediatr (Phila)* 2004; 43:691-702.
111. Monto AS. Epidemiology of viral respiratory infections. *Am J Med* 2002;112:4-12.
112. Hsiao CC. Epstein-Barr virus associated with immune thrombocytopenic purpura in childhood *J Paediatr Child Health* 2000;36:445-48
113. Rand ML, Wright JF. Virus associated idiopathic thrombocytopenic purpura. *Transfus Sci* 1998; 19: 253-359
114. Rosthoj S, Nielsen S, Pedersen FK. Randomized Trial comparing intravenous immunoglobulin with methylprednisolone pulse therapy in acute idiopathic thrombocytopenic purpura. Danish I.T.P Study Group. *Acta Paediatr* 1996;85:910-15
115. Gereige RS, Barrios NJ. Treatment of childhood acute immune thrombocytopenic purpura with highdose methylprednisolone, intravenous immunoglobulin, or the combination of both. *P R Health Sci J* 2000;19:158
116. Akarsu S, Kılıç M, Taşkın E, Kurt A, Yılmaz E, Aygün AD. Akut immün trombositopenik purpura tedavisinde farklı dozlarda steroid ile intravenöz immünglobulin tedavilerinin etkinlik ve fiyatlarının karşılaştırılması. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2005;48: 209-14

117. Fujisawa K, Iyori H, Ohkawa H, Konishi S, Bessho F, Shirahata A, et al. A prospective, randomized trial of conventional dose-accelerated corticosteroids and intravenous immunoglobulin in children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol* 2000;72:376-83.
118. Koçak Ü, Aral Y.Z, Kaya Z, Öztürk G, Gürsel T. Evaluation of clinical characteristics, diagnosis and management in childhood immune thrombocytopenic purpura: a single center's experience *Turkish Journal of Pediatrics* 2007; 49:250-55