

T.C.
Sağlık Bakanlığı
ŖiŖli Etfal Eğitim ve AraŖtırma Hastanesi
II.Çocuk Kliniği
Ŗef Vekili:Doç.Dr.Yıldız Yıldırım

Ŗ.E.E.A.H ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI
KLİNİKLERİNDE İDİYOPATİK
TROMBOSİTOPENİK PURPURA TANISI ALAN
3 AY-2 YAŖ VE 2-5 YAŖ ARASI OLGULARIN
KARŖILAŖTIRILMASI

(Uzmanlık Tezi)

Dr.Derya Kalyoncu

İSTANBUL-2006

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerimden yararlandığım, tezimi hazırlama aşamasında yardımlarını esirgemeyen Sayın Hematoloji ve Onkoloji Kliniği Şef Vekili Doç. Dr. Yıldız Yıldırım'a teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Yine eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerimden yararlandığım, her zaman ilgi ve desteğini gördüğüm Sayın Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinikleri Koordinatörü ve III. Çocuk Kliniği Şefi Doç. Dr. Feyzullah Çetinkaya'ya teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Yenidoğan Kliniği Şefi Sayın Prof. Dr. Asiye Nuhoglu'na, emekli şeflerimiz Sayın Dr. Tülay Olgun, Sayın Dr. Nimet Kayaalp'e ve I. Çocuk Kliniği Şef Vekili Sayın Doç. Dr. Ayşe Palandüz'e teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimime ilk başladığım klinik olan Yenidoğan Kliniği'nde birlikte çalışma şansını yakaladığım, bilgi ve deneyimlerimden yararlandığım, ilgi ve desteğini gördüğüm Yenidoğan Kliniği Şef Muavini Dr. Füsün Okan'a,

Uzmanlık eğitimimde uzun süre birlikte çalışma şansını yakaladığım, her konuda desteğini gördüğüm, bilgi ve deneyimlerimden faydalandığım sevgili Pediatrik Onkoloğumuz Dr. Sema Doğan Vural'a teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Birlikte çalıştığımız diğer uzmanlarımıza teşekkürlerimi sunar, anılarla dolu güzel günler paylaştığımız sevgili asistan arkadaşlarıma, yardımlarını esirgemeyen hemşirelerimize ve personelimize teşekkür ederim.

Tüm yaşamım boyunca her zaman bana destek olan sevgili aileme, beni yalnız bırakmayan canım kız kardeşime ve sevgili dostlarıma teşekkür ederim.

Dr.Derya Kalyoncu

İÇİNDEKİLER

• GİRİŞ	1
• GENEL BİLGİLER	2
• GEREÇ VE YÖNTEMLER	32
• BULGULAR	35
• TARTIŞMA	46
• SONUÇLAR	51
• ÖZET	53
• KAYNAKLAR	54

KISALTMALAR

Hb	: Hemoglobin
Plt	: Trombosit sayısı
WBC	: Lökosit sayısı
MPV	: Ortalama trombosit volümü
PDW	: Trombosit dağılım aralığı
PT	: Protrombin zamanı
PTT	: Parsiyel tromboplastin zamanı
PAC	: Trombosit ilişkili kompleman
Gp	: Glikoprotein
YDMP	: Yüksek doz metilprednizolon
IVIG	: İntravenöz immunoglobulin
ASH	: Amerikan Hematoloji Birliği
BSH	: İngiliz Hematoloji Birliği

GİRİŞ

İdiopatik trombositopenik purpura (İTP), dolaşımdaki trombositlerin yıkımının artması ile karakterize, benign seyirli, kendi kendini sınırlayan , çocukluk çağının en sık karşılaşılan edinsel trombositopeni nedenidir.Patogenez dikkate alındığında bu hastalığa immun trombositopenik purpura da denilmektedir (1).

Gerçek görülme sıklığının bilinmemesine rağmen yılda 1/10 000 çocukta görüldüğü tahmin edilmektedir (2,3). Akut İTP ve kronik İTP olmak üzere klinik olarak iki ana formda görülür. Çocuklarda İTP vakalarının %85-90'ı akut formda görülür(4).Vakaların %15-20'sinde trombositopeni 6 aydan uzun sürerek kronikleşir(3,5,6).

Çocuklarda İTP'de tedavi verilmesinin amacı nadir görülmesine rağmen en korkulan komplikasyonu olan intrakraniyal kanamanın önlenmesidir(7).Tedavi, İTP sürecini etkilemez;güvenli trombosit sayısı düzeyine daha hızlı ulaşmayı sağlar(7). İntravenöz immunoglobulin, standart doz steroid, yüksek doz metilprednisolon, anti-D gibi İTP'de kullanılan farmakolojik tedavileri doz, etkinlik, yan etki, maliyet açısından karşılaştıran yapılmış birçok çalışma bulunmaktadır.Son yıllarda yapılan çalışmalar yeni tedavi yöntemlerine, kanama riskini belirlemeye yönelik klinik olarak kanama bulgularının derecelendirilmesine ve laboratuvar testlerine odaklanmıştır.

Çocukluk çağında İTP'nin en sık 2-8 yaşlar arasında görülmesine rağmen 2 yaşından önce görülen olguların (infantil İTP) da azımsanmayacak sayıda olduğu ve farklı klinik özellikler gösterdiği bildirilmiştir. Çalışmamızda 2000-2005 yılları arasında 3 ay-2 yaş ve 2-5 yaş arasında olan ve İTP tanısı alan hastalarımız demografik özellikler, klinik seyir, tedavi ve kanama bulgularının derecelendirilmesi açısından karşılaştırılmıştır.

GENEL BİLGİLER

Trombositler pıhtılaşmada önemli role sahiptirler. Tüm yaş gruplarında normal trombosit sayısı 150.000-400.000/mm³'tür. 1/3'ü dalakta, 2/3'ü kan dolaşımında bulunur(2,3). 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(2). Ancak trombositler, yaşlandıkça parçalanmaya ya da granül içeriklerini ve membran proteinlerini kaybetmelerine bağlı küçülürler; trombolitik durumlarda ise strese bağlı eritropoeze benzer şekilde megakaryositler büyük trombositler üretirler (1,3).

Trombositopenisi olan hastaya yaklaşımda özellikle öykü ve fizik muayene primer hemostaz defektini düşündürmüyorsa, öncelikli olarak düşük trombosit sayısının laboratuvar artefaktına bağlı olup olmadığı saptanmalıdır (1,3). Trombositler lökositlere yapışarak trombosit satellitleri denilen kümeler oluşturabilirler .

Kan alınırken trombositlerin aktivasyonuna (2,3), enjektör ya da tüpte trombositlerin agregasyonuna (1), EDTA'ya (etilendiamintetraasetik asid) bağlı trombositlerin in vitro aglütinasyonuna (2,3,8-11), megatrombositlerin sayılamamasına (2,3,8) ya da trombosit glikoprotein reseptörlerine bağlanan abciximab, eptifibatide, tirofiban gibi monoklonal antikorlara (2,3) bağlı psödotrombositopeni görülebilir .

EDTA'ya bağlı psödotrombositopenide etken, sadece bu antikoagülanın varlığında kriptik trombosit antijenine karşı gelişen Ig G ya da Ig M yapısındaki antikorlardır(1,3,10). Sitrat, oxalat ya da heparin gibi farklı antikoagülanlar kullanılarak ya da parmak ve topuktan alınan örneğin periferik yayması incelenerek EDTA'ya bağlı psödotrombositopeni kanıtlanabilir(1,3).

Psödotrombositopeni görülme sıklığı erişkin hastalarda % 0,9-2 'dir ve çocuklarda daha az sıklıkta görülmektedir(3,12). İleri tetkik ve tedavi gerekli değildir. Atlanması gereksiz tetkik ,tedavi ve maliyete neden olur.

Trombositopeniye bağlı kanamalar tipik olarak deri ve mukozaları tutar ; peteşi, purpura, ekimoz, epistaksis, hematüri, menoraji ve gastrointestinal kanama şeklinde görülür. İntrakraniyal kanama ise çok nadir görülmektedir(2,3).Trombositopenisi olan çocuk hastalar sıklıkla peteşi, purpura ve epistaksis ile başvururlar .

Trombositopeni ; trombositlerin yetersiz yapımına, aşırı yıkımına ya da anormal dağılımına (dalakta göllenme) bağlı olabilir. Çocukluk çağında görülen trombositopenilerin etyolojik sınıflandırılması Tablo1'de gösterilmiştir(2). Çocuklarda trombositopenin ayırıcı tanısı seçilecek tedaviyi etkileyeceğinden önemlidir(3) .

Trombosit yıkımına bağlı trombositopeniler,immün ve immün olmayan trombositopeniler olmak üzere iki alt gruba ayrılırlar. Genellikle diğer kan hücre elemanları normal sayıda bulunur ve periferik yaymada büyük trombositler görülür. Kemik iliğinde ise normal ya da artmış sayıda megakaryositler saptanır(1) .

Tablo 1: Çocuklarda Trombositopeninin Patofizyolojik Sınıflandırılması (2)

I.Artmış trombosit yıkımı (kemik iliğinde normal ya da artmış megakaryositler- megakaryositik trombositopeni)

A.İmmün trombositopeniler

1. İdiyopatik

a.İmmün (idiyopatik) trombositopenik purpura

2. Sekonder

a.İnfeksiyonun indüklediği (örn; HIV,CMV, EBV, suçiçeği, kızamık, kızamıkçık, kabakulak, boğmaca, hepatit, parvovirüs B19;bakteriyel-tüberküloz, tifo)

- b.İlaca bağlı
- c.Transfüzyon sonrası purpura
- d.Otoimmün hemolitik anemi (Evans sendromu)
- e.Sistemik lupus eritematozus
- f.Hipertiroidizm
- g.Lenfoproliferatif hastalıklar

3. Neonatal immün trombositopeniler

- a.Neonatal otoimmün trombositopeni
- b.Neonatal alloimmün trombositopeni
- c.Eritroblastosis fetalis – Rh uygunsuzluğu

B .İmmün olmayan trombositopeniler

1. Trombosit tüketimine bağlı

- a.Mikroanjyopatik hemolitik anemi: HÜS, TTP
- b.Dissemine intravasküler koagülasyon
- c.Virüse bağlı hemofagositik sendrom
- d.Kasabach-Merritt sendromu (dev hemanjiom)
- e.Siyanotik kalp hastalıkları

2. Trombosit yıkımına bağlı

- a.İlaçlar (örn; ristosetin, protamin sülfat, bleomisin)
- b.İnfeksiyonlar
- c.Kardiak (örn;intrakardiak defektlerin tamiri, prostetik kalp kapakları, sol ventriküler çıkış obstrüksiyonu)
- d.Malign hipertansiyon

II. Trombosit dağılım bozuklukları ve göllenme

A .Hipersplenizm (örn;portal hipertansiyon,Gaucher, siyanotik konjenital kalp hastalıkları, infeksiyon, neoplazi)

B .Hipotermi

III.Azalmış trombosit üretimi-etkisiz trombopoez (kemik iliğinde azalmış ya da eksik megakaryositler-amegakaryositik trombositopeni)

A. Megakaryositlerin baskılanması ya da hipoplazi

1.İlaçlar (örn;klorotiazid, östrojenler, etanol, tolbutamid)

2.Konstitüsyonel

a.TAR sendromu

b.Konjenital amegakaryositik trombositopeni

c.Amegakaryositik trombositopeni ile radio-ulnar sinostosis

d.Trombositopeni-korpus kallosum agenezisi sendromu

e.Paris-Trousseau sendromu

f.Rubella sendromu

g.Trizomi 13 ve 18

3.Etkisiz trombopoez

a.Megaloblastik anemiler (folat ve vitamin B12 eksikliği)

b.Ağır demir eksikliği anemisi

c.Ailesel trombositopeniler

d.Paroksizmal noktürnal hemoglobinüri

4.Kontrol mekanizması bozuklukları

a.Trombopoietin eksikliği

b.Tidal trombosit disgenезisi

c.Siklik trombositopeniler

5. Metabolik bozukluklar

- a. Metilmalonik asidemi
- b. Ketotik glisinemi
- c. Holokarboksilaz sentetaz eksikliği
- d. İsovalerik asidemi
- e. İdiyopatik hiperglisinemi
- f. Hipotiroid annelerden doğan çocuklar

6. Hereditör trombosit bozuklukları

- a. Bernard-Soulier sendromu
- b. May Hegglin anomalisi ve diğer MYH-9 geni ile ilişkili hastalıklar
- c. Wiskott-Aldrich sendromu
- d. Saf sex-linked trombositopeni
- e. Mediterranean trombositopeni

7. Edinsel aplastik bozukluklar

- a. İdiyopatik
- b. İlaçların indüklediği (örn; doz ilişkili : antineoplastik ajanlar, benzen, organik ve inorganik arsenik, mesantoin, tridion, antitiroidler, antidiabetikler, antihistaminikler, fenilbutazon, insektisidler, altın bileşikleri; idiyosenkrazi: kloramfenikol)
- c. Radyasyonun indüklediği
- d. Viral infeksiyonlara bağlı (HIV, EBV, hepatit)

B. Kemik iliğini infiltre eden durumlar

1. Benign (osteopetroz, depo hastalıkları)
2. Malign (de novo- lösemi, myelofibroz, Langerhans hücreli histiyositoz, sekonder-lenfoma, nöroblastom, diğer solid tümör metastazları)

İDİOPATİK (İMMUN) TROMBOSİTOPENİK PURPURA

Purpura, ilk kez Hipokrat ve Galen tarafından kırmızı kabarıklıklar ya da ateşe bağlı lekeler, plaklar şeklinde tanımlanmıştır(13).1735’de Paul Gottlieb Werlhof erişkin bir kadında ani burun kanaması ve kanlı kusma sonrası boyun ve kollarda oluşan mor lekeleri “morbus maculosus hemorrhagicus” olarak tarif ederek Werlhof hastalığı olarak bilinen İTP’nin ilk klinik tanımını yapmıştır(1,13).

1883’te Georges Hayem trombositleri ve fonksiyonlarını tanımlayarak kanda ölçümlerini sağlayan bir metod geliştirdikten kısa bir süre sonra purpuranın düşük trombosit sayısına bağlı olduğu saptandı(13).1951’de ilk kez William J Harrington trombositopenik hastaların plazmasını sağlıklı kişilere transfüze ederek; bu kişilerde hızlı trombosit düşüşünü gösterdi ve “trombositopenik faktör”ün varlığını kanıtladı(14,15). Böylece İTP’nin ilk kez immün mekanizması tanımlanmış oldu.Aynı yıl Evans bu plazma faktörünün antitrombosit antikor olduğunu saptadı. Shulman ve ark.(16,17) serolojik yöntemlerle bu faktörün Ig G olduğunu gösterdi.1982’de Leeuwen ve ark.(18) kronik İTP’li hastalardan elde edilen antikorların, trombositlerinde glikoprotein Gp IIbIIIa bulunmayan hastalara verildiğinde bu hastaların trombositlerine bağlanmadığını göstererek ilk kez İTP’de oluşan antikorların trombosit yüzeyindeki Gp IIbIIIa ‘ya karşı oluştuğunu saptamışlardır (19).

İTP ; 1. Trombositopeni (trombosit sayısı < 150 000/mm³)

2. Trombosit yaşam süresinin kısalması

3. Plazmada antitrombosit antikorların bulunması

4. Kemik iliğinde megakaryositlerin artışı ile karakterizedir (2).

Akut İTP ve kronik İTP olmak üzere klinik olarak iki ana formda görülür. Akut İTP’de tanıdan sonra trombosit sayısı 6 ay içinde normale (150.000/mm³) döner ve relaps görülmez. Kronik İTP’de ise trombosit sayısı 6 aydan sonra da düşük seyrederek. Çocuklarda İTP vakalarının % 85-90’ı akut tiptir(4). Vakaların %15-20’si ise kronikleşir(3,5,6). Trombosit sayısı normale döndükten sonra trombositopeni atakları ile seyreden rekürren İTP, kronik İTP’nin bir formu olarak kabul edilir(2) ve çocuklarda %1-4 oranında görülmektedir (19). İTP, altta yatan hastalığın olup olmamasına göre primer ve sekonder İTP olarak da sınıflandırılabilir (20). Çocuklarda sekonder İTP nadirdir ; en sık sistemik lupus eritematozus ve HIV enfeksiyonu sonucu görülür (Tablo 2).

Tablo 2: Sekonder İTP’nin nedenleri (20)

1. HIV enfeksiyonu
2. Sistemik lupus eritematozus
3. Lenfoproliferatif hastalıklar
4. Myelodisplazi
5. Agammaglobulinemi /hipogammaglobulinemi
6. İlaça bağlı trombositopeni
7. Alloimmün trombositopeni
8. Konjenital/herediter immün olmayan trombositopeni

PATOGENEZ

Harrington’un 1951’de trombositopenik faktörün varlığını göstermesi, daha sonra bu faktörün Ig G olduğunun kanıtlanmasının(16) ardından İTP’li hastaların plazmasını sağlıklı alıcılara infüze ederek Fc reseptör blokajını gösteren çalışmalar yapılmıştır(21-23).

Bu çalışmalar İTP'nin kemik iliğinde trombosit üretiminde bir defekte bağlı olmayıp antikorlarla kaplı trombositlerin retiküloendotelial sistemde yıkım hızının artışı sonucu meydana geldiğini göstermiştir.

Trombositlerin ve kemik iliğinde megakaryositlerin yüzeyinde yer alan membran glikoproteinlerine karşı oluşan otoantikolar trombositlerin artan yıkımından sorumlu tutulmaktadır(3). Bu otoantikolar için antijenik hedefler arasında en sık rastlanılan GpIIb-IIIa kompleksidir(3,24-26).Gp Ib-IX-V kompleksi,Gp Ia-IIa,Gp V ve Gp IV tanımlanmış diğer spesifik glikoproteinlerdir(2,24-28). Otoantikolar çoğunlukla Ig G tipinde bulunmakla birlikte Ig A ve Ig M tipinde de görülebilmektedir(24,27-29).Otoantikoların trombositlerin fonksiyonlarını etkilemediği kabul edilir; İTP'li çocukların çoğunda çok düşük trombosit sayılarına rağmen ağır kanamaların görülmemesi bununla açıklanabilir (28,29).

Otoantikor üretimini başlatan faktörler bilinmemektedir(28). İTP'li hastaların 2/3'ünde viral infeksiyon öyküsü bulunmaktadır. Bir kısmında spesifik 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(28-31). İnfeksiyon ya da aşılama ile immun yanıtın başlatılması ile ilgili başka bir hipotez ise virüsün trombositler tarafından alınmasını ve trombositlerin membranı üzerinde virüs içeren immun komplekslerin birikmesini ya da trombosit yüzeyinde kriptik neoantijenlerin oluşmasını içerir(3,32). Erişkinlerde Helicobacter pylori enfeksiyonu ile İTP ilişkisini bildiren yayınlar bulunmakla birlikte çocuklarda infeksiyon sık görülmesine rağmen sadece birkaç kronik İTP'li çocukta bildirilmiştir(33).

İTP'nin oluşumunda self-antijen tanımada ve toleransta bozukluk, anormal hücre yüzey moleküllerinin bulunması, Th1/Th2 sitokin profilinin değişmesi, hücresel sitotoksitede ve megakaryositopoezde bozukluk gibi multidisfonksiyonel mekanizmaların rolü üzerinde durulmaktadır(34). Bu mekanizmalardan biri olan “moleculer mimicry”, farklı genler tarafından üretilen, benzer yapıyı paylaşan molekülleri tanımlamak için kullanılmaktadır(34).Bakteriler ya da virüsler hücresel hasar oluşturarak kendi antijenlerini salarlar. Bu antijenler benzer ancak genetik olarak farklı olan konak antijenleri ile çapraz reaksiyona girerek immün yanıt oluştururlar(35).Örnek olarak çocuklarda görülen suçiçeğine bağlı İTP'de normal trombosit antijenleri ile virüse spesifik antikorlar arasındaki çapraz reaksiyona bağlı trombosit yıkımı verilebilir(36).Bazen çapraz reaksiyon indüksiyonu, sebat eden bir ajana ihtiyaç duymaz ve immün hasar immunojen kaybolduktan sonra da devam eder(34).Bu belki de akut İTP'li çocukların neden sadece az bir kısmında kronikleşmeye gidildiğini açıklayabilir. Kronik İTP'de de viral infeksiyon tetikleyici faktör olabilir ancak viral infeksiyon asemptomatiktir ya da tanınmamıştır (34).

İTP'de otoantikor oluşumunda hem hümoral hem de hücresel immün sistem rol almaktadır (34). Antikor kaplı trombositler Fc reseptörler aracılığı ile antijen sunan hücrelere (makrofajlar ve dendritik hücreler) bağlanırlar ; hücre içine alınarak yıkılırlar. Antijen sunan hücreler, trombositlerin glikoproteinlerini yıkmakla kalmayarak diğer trombosit glikoproteinlerinden yeni kriptik epitoplara oluştururlar (28) ve yeni peptidleri (CD 154-CD 40 T hücrelerinde eksprese edilen yardımcı stimulan moleküller) hücre yüzeyinde eksprese ederek sitokinler aracılığı ile CD4+ T hücrelerinin (Th1 ve Th2) proliferasyonunu başlatırlar . Aktifleşen CD4+ T hücreleri de otoreaktif B hücrelerini aktive ederek antitrombosit antikorların salınmasına neden olurlar (28). Bu olaya “epitop spreading” denilmektedir (34,37).

Otoimmün hastalıkların, santral ve/veya periferik tolerans indüksiyon mekanizmasının eksikliğini yansıtan self-reaktif lenfositlerin deaktivasyonu ya da eliminasyonunda bozukluk nedeniyle oluştuğu kabul edilmektedir(38). Timusta santral tolerans seleksiyonu hatalı olabilir ve yüksek afiniteli otoreaktif T hücrelerin salınımına neden olabilir. Ayrıca bir self-antijeni taklit eden çevresel ajan periferik tolerans mekanizmasını kırabilir(34). İTP’de B hücreleri tarafından üretilen antikorlar trombositlerdeki self-antijenleri tanıyarak trombositlerin fagositozuna yol açarlar.

Bazı çalışmalarda T hücrelerinden salınan proinflamatuvar sitokinlerin(IL2 ve IL 10, Interferon γ) serum düzeylerinin arttığı ve anti-inflamatuvar sitokin olan IL 4 düzeyinin azaldığı gösterilmiştir(34,39-41). Aktif hastalıkta Th1 sitokin profili(IL-2, IL-10, INF γ artışı) görülürken, remisyonda Th2 profilinin (IL-4,IL-5,IL-6,IL-13 azalması) görüldüğü saptanmıştır(42).

Megakaryositler matürasyon sürecinde yüzeylerinde GpIIb-IIIa ve GpIb-IX ekspresyon ederler ve megakaryositlere bağlanan otoantikorlar megakaryositopoezi inhibe ederek trombosit üretimini de etkilerler (28,34,43). İTP’li çoğu hastada kompensatuvar artmış trombosit üretimini gösteren tipik kemik iliği bulgusu olan normal ya da artmış sayıda megakaryosit prekürsörleri saptanır(28).

İTP’de kompleman (PAC-platelet associated complement) düzeyi incelenmiş ve PAC3bi , PAC4 ve PAC9 düzeylerinin artmış olduğu, PAC düzeylerinin trombosit sayısı ile ters orantılı olduğu saptanmıştır(44,45).

Trombosit üretim bozukluklarında görülen yüksek trombopoietin düzeyleri aksine İTP’de normal ya da hafif artmış trombopoietin düzeyleri görülür(46,47).

GENETİK

İTP, monozigotik ikizlerde(48) ve bazı ailelerde(49) bildirilmiş ve aile bireylerinde otoantikor üretimine eğilim saptanmıştır(50). Belli etnik gruplarda HLA-DRw2 ve DRB1*0410 allellerinin sıklığı yüksek bulunmuştur(37). HLA-DR4 ile kortikosteroidlere iyi yanıtın, DRB1*0410 ile kortikosteroidlere kötü yanıtın ve HLA-DRB1*1501 ile splenektomiye kötü yanıtın ilişkili olduğu gösterilmiştir(37).

İTP gelişiminde fagositlerdeki Fc reseptör polimorfizmi etkili olabilir(3).Üç tip Fc reseptörü vardır. FcRII grubu üç gen (IIA,IIB,IIC) ve FcRIII grubu ise iki gen (IIIA ,IIIB) tarafından kodlanır(19). Genetik polimorfizmler immunoglobulin bağlayan reseptörlerin affinitelerini değiştirmektedir. FcγRIIIA polimorfizmleri ile tedaviye yanıtın ilişkili olduğu öne sürülmüştür(51).

İnsan trombosit antijenleri(HPA) ile yapılan çalışmalarda HPA-5b alleli taşıyanların akut İTP için artmış risk taşıdıkları gösterilmiştir (19,52).

KLİNİK BULGULAR

İTP'nin gerçek görülme sıklığı bilinmemekle birlikte yılda 1 / 10 000 çocukta görüldüğü kabul edilmektedir (2,3,28). Çocuklarda en sık 2-8 yaşlar arasında görülür. Beş yaş civarında pik yapar (37,53-56) . Her iki cinsiyette eşit sıklıkta görülür (2,3). Yapılan bazı çalışmalarda erkeklerde (özellikle <2 yaş) daha sık görüldüğü (53,57-59) ve yaş arttıkça sıklığın azaldığı(53) bildirilmiştir. Kronik İTP , çoğunlukla 10 yaşından büyüklerde ve kızlarda görülmektedir (3,20,56).

Mevsime göre sıklık,çalışmalar arasında farklılık göstermektedir;bir kısmında bahar aylarında (54,55),bir kısmında ise kış aylarında (29,37,53) daha sık görüldüğü bildirilmiştir.Mevsimsel farklılığın viral infeksiyon sıklığı ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür .

Vakaların % 50-80'inde İTP gelişiminden önce geçirilmiş viral infeksiyon öyküsü bulunmaktadır.İnfeksiyon sonrası latent dönem ortalama iki haftadır ancak birkaç gün ile altı hafta kadar olabilir(4). En sık neden nonspesifik üst solunum yolu infeksiyonlarıdır. Sadece %20'sinde spesifik bir etken(kızamık, suçiçeği, kabakulak, hepatit A-B-C, enfeksiyöz mononükleoz, sitomegalovirüs ve parvovirüs infeksiyonları,bakteriyel infeksiyonlar gibi) saptanabilir(2).İnfeksiyon öyküsünün sadece spesifik infeksiyon varlığında yararlı olduğunu, çocuklarda üst solunum yolu infeksiyonlarının çok sık görülmesi nedeniyle İTP tanısında çok önemli olmadıklarını bildiren yayınlar da bulunmaktadır(60) .

İTP ayrıca kızamık,kabakulak,kızamıkçık (MMR) aşısı sonrası genellikle 6 ay içerisinde meydana gelebilmektedir.Riskin 1/24 000 doz olduğu bildirilmiştir(61).

İki yaşından küçük çocuklarda görülen İTP'ye infantil İTP denilmektedir.İnfantil İTP, çocukluk çağında görülen İTP'den farklı olarak erkeklerde daha sık görülür (2,53,54,62), infeksiyon öyküsü ve kronikleşme oranı daha azdır(2). Klinik seyir daha ağırdır ve tedaviye yanıt daha azdır(2). Solunum yolu infeksiyonları özellikle küçük çocuklarda kızlara oranla erkeklerde daha sık görülmektedir(63) ancak infantil İTP'nin erkeklerde daha sık görülmesinde başka faktörlerin de rol aldığı düşünülmektedir.

Çocuklarda İTP tanısı koyarken öykü ve fizik muayenede dikkat edilmesi gereken hususlar tablo 3'te sunulmuştur.Erişkinlerde ve çocukluk çağında görülen İTP'nin farklılıkları tablo 4'te (64,65); akut ve kronik İTP'nin özellikleri ise tablo 5'te (2,4) gösterilmiştir.Tanı anında yaş arttıkça hastalık erişkinlerde görülen forma benzemektedir(66).

İTP'de klinik prezentasyon sağlıklı bir çocukta aniden gelişen peteşi ve ekimozlar ile karakterizedir.Ekimoz ve peteşiler en sık alt ekstremitelerin ön yüzlerinde ve kostalar, skapula,omuzlar,bacaklar,pubik bölge gibi çıkıntılı kemikler üzerinde görülür.Peteşiler

subkonjunktiva,bukkal mukoza,yumuşak damakta da bulunabilir.Epistaksis,diş eti kanaması, gastrointestinal kanamalar(melena, hematemez) ve genitoüriner sistem kanamaları (hematüri, menoraji) görülebilir. Retinal kanamalar,orta kulak kanamaları, intramuskuler injeksiyon ve travma sonrası derin kas içi hematoma ya da hemartroz sık görülmemektedir(2).

Tablo 3:İTP'den şüphelenilen çocuklarda öykü ve fizik muayene(56)

Öykü

- 1 . Kanama semptomları
Kanama tipi
Kanamanın derecesi
Kanamanın süresi
Kanamanın durdurulması için önceden yapılan invazif girişimler
- 2 . Sistemik semptomlar
Yakın zamanda (6 hafta içinde) geçirilmiş viral infeksiyon öyküsü
Suçiçeği gibi geçirilmiş spesifik infeksiyon öyküsü
İmmün yetmezlik düşündüren tekrarlayan infeksiyon öyküsü
Otoimmün hastalık semptomları
- 3 . Yakın zamanda yapılmış canlı virüs aşıları
- 4 . Kanamayı arttıran aspirin , trombositopeni yapan sülfonamidler ve heparin, kinin/kinidin gibi ilaçların kullanım
- 5 . HIV infeksiyonu için risk faktörleri (annede HIV infeksiyonu gibi)
- 6 . Ailede trombositopeni ya da hematolojik hastalık öyküsü
- 7 . Altı aydan küçük çocuklarda perinatal ve maternal öykü
- 8 . Kanama riskini arttıran diğer durumlar
- 9 . Travmatik aktiviteler

Fizik muayene

- 1 . Kanama bulguları
- 2 . Karaciğer , dalak ve lenf düğümleri
- 3 . İnfeksiyona ait bulgular
- 4 . Konjenital anomaliyi düşündürecek dismorfik özellikler (iskelet anomalileri)
- 5 . Spesifik konjenital sendromların dışlanması

Tablo 4:Eriskin ve cocukluk cağında görülen İTP (64.65)

	Erişkin	Çocuk
• Cinsiyet	K/E = 3/1	E =K
• Başlangıç	sinsi	ani
• Enfeksiyon yks	yok	sık
• Trombosit sayısı	daha yüksek	daha düşük
• Hayatı tehdit eden kanama	daha fazla	daha az
• Eşlik eden otoimmun hastalık	sık	↓
• Spontan iyileşme	↓	↑

Tablo 5:Akut ve kronik İTP'nin özellikleri (2.4)

<u>zellik</u>	<u>Akut</u>	<u>Kronik</u>
• Yaş	2-8 yaş	erişkin
• Cinsiyet	E = K	K/E =3/1
• Mevsimsel dağılım	ilkbahar	yok
• Geçirilmiş enfeksiyon	≈ %80	nadir
• Otoimmun hastalıklar	sık değil	sık
• Başlangıç	akut	sinsi
• Trombosit sayısı	<20 000/mm ³	40 000-80 000/mm ³
• Eozinofili, lenfositoz	sık	nadir
• Ig A düzeyi	normal	düşük
• Süre	2-6 hafta	> 6 ay-yıllar
• Prognoz	%80 spontan iyileşme	kronik , değişken

Hastaların %50-75'i hafif kanama bulguları ile başvurur. İTP'de çok düşük trombosit sayılarına rağmen lösemi, aplastik anemi gibi kemik iliğini tutan durumlara ya da kemoterapi alan hastalara kıyasla daha hafif kanamaların görülmesi İTP'de trombositlerin daha genç, büyük ve hemostatik olarak daha etkili olmasına ve kemik iliği rezervinin mükemmel olmasına bağlanmıştır (3,57,67,68) .

Kanama bulgularının sınıflandırılması için klinisyenler tarafından sıklıkla kuru(dry) ve yaş(wet) purpura terimleri kullanılmıştır (69). Kuru purpura ,sadece deri kanamalarını yaş purpura ise aktif mukoza kanamalarını tanımlamaktadır.Ancak bu tanımlamalar ile birkaç peteşisi olan çocuk ile yaygın peteşi ve ekimozları olan çocuğu ya da hafif epistaksisi olan çocuk ile ağır kanaması olan çocuğu ayırdetmek mümkün olamadığı için klinik kullanımda yararlı değildirler (68). Bu nedenle kanamalar sınıflandırılmış ve derecelendirilmiştir (70-74) (tablo 6,7,8).

Tablo 6: Cocukluk çağında görülen İTP'de kanama skorlaması(71)

(Skorlama o gün içinde olan yeni kanama bulgularına göre yapılır)

- 4 . Hemoglobin değerinde >1.0 g/dl düşmeye neden olan ağır eksternal kanama
- 3 . Hemoglobin değerinde düşmeye neden olmayan orta - ağır deri ya da mukoza kanaması
- 2 . Belirgin yeni kutanöz ve/veya mukozal lezyonlar
- 1 . Şüpheli yeni peteşi ya da ekimoz
- 0 . Yeni kanama yok

Tablo 7:İTP'nin klinik kanama bulgularına göre sınıflandırılması(74)

1 .None : Hiç kanama bulgusu yok

2 .Hafif : Ekimoz ve peteşi

Hafif epistaksis

Günlük aktivite kısıtlanmaz

3 .Orta : Daha yaygın deri lezyonları

Mukozal kanama

Daha ağır epistaksis ya da menoraji

4 .Ağır : Hastaneye yatışı ve/veya transfüzyonu gerektiren

kanama (epistaksis , melena ve/veya menoraji)

Yaşam kalitesini azaltır

Tablo 8: İTP'li çocuklarda kanamanın derecelendirilmesi (73)

Genel

0 – None : Herhangi bir yeni kanama bulgusu yok

1 – Minör : Birkaç peteşi (≤ 100) ve/veya ≤ 5 küçük ekimoz (≤ 3 cm)

mukoza kanaması yok

2 – Hafif : Birçok peteşi (> 100) ve/veya >5 büyük ekimoz (>3 cm)

mukoza kanaması yok

3 – Orta : Tıbbi dikkat ve müdahale gerektirmeyen mukozal kanama

(epistaksis , diş eti kanaması , orofaringeal kanama, menoraji,
gastrointestinal kanama vs.)

4 – Ağır : Tıbbi müdahale gerektiren mukozal kanama ya da şüpheli

iç kanama (beyin, akciğer, kas, eklem vs .)

5 – Fatal : İntrakraniyal kanama ya da herhangi bir bölgedeki fatal kanama

Epistaksis derecesi

- 1 – None** : Kanama yok
- 2 – Minör** : Kan lekesi ve/veya burun deliklerinde kan görülmesi , aktif kanama yok ya da basınç uygulanması gerekmiyor
- 3 – Hafif** : <15 dakika basınç uygulamayı gerektiren aktif kanama
- 4 – Orta** : \geq 15 dakika basınç uygulamayı gerektiren 1 veya daha fazla aktif kanama
- 5 – Ağır** : Tekrarlayan , sürekli çok kanama

Oral kanama derecesi

- 0 – None** : Kanama yok
- 1 – Minör** : Bukkal mukoza ya da damakta peteşi
- 2 – Hafif** : \geq 1 hemorajik bül , peteşi var/yok , aktif kanama yok
- 3 – Orta** : Diş eti , dudak , bukkal mukoza ya da arka orofarinksten aralıklı kanama
- 4 – Ağır** : Diş eti , dudaklar , bukkal mukoza ya da arka orofarinksten sürekli kanama

Deri kanamasının derecesi

- 0 – None** : Yeni kanama yok
- 1 – Minör** : Şüpheli birkaç yeni peteşi (\leq 100)
- 2 – Hafif** : Birkaç yeni peteşi (\leq 100) ve/veya \leq 5 küçük ekimoz (<3 cm)
- 3 - Orta** : Çok sayıda yeni peteşi (>100) ve/veya >5 büyük ekimoz (>3 cm)
- 4 – Ağır** : Yaygın (yüzlerce) peteşi ve >5 ekimoz (>3 cm)

İTP'li çocuklarda olası kanama riski belirleyicileri arasında trombosit sayısı ($<20\ 000/\text{mm}^3$), fizik aktivite düzeyi, travma, vasküler frajilite, ilaç kullanımı, eşlik eden diğer hastalıklar (von Willebrand hastalığı, vaskülitler, AV malformasyonlar, ateş ve anemi gibi) sayılmaktadır(68). Boyun üzerindeki peteşileri, fundal hemorajileri ve kanamanın aniden başlamasını hayati tehdit eden kanamaların uyarıcı bulguları olarak kabul etmektedirler(68).

İTP'de kanama bulguları dışında fizik muayene normaldir. Ağır kanama yoksa solukluk görülmez. %10 vakada dalak ucu palpe edilebilir(2,3). Eğer belirgin splenomegali saptanırsa lösemi, SLE, enfeksiyöz mononükleoz, hipersplenizm gibi diğer tanılar düşünülmelidir. Hepatomegali ve lenfadenopati saptanmaz. Ancak enfeksiyona bağlı servikal lenfadenopati görülebilir. Yaygın lenfadenopati varsa öncelikle lösemi tanısı dışlanmalıdır.

LABORATUVAR BULGULARI

1. Trombosit sayısı : $< 150.000 /\text{mm}^3$, ağır kanama bulguları olanlarda sıklıkla $<20\ 000/\text{mm}^3$ saptanır. MPV ($8,9 \pm 1,5$) normal ya da artmıştır .

Trombositler çekirdek ya da DNA içermezler ancak RNA içerirler ve eritrositler gibi immatür trombositler de daha fazla RNA içerirler .Yaşlandıkça trombositler RNA içeriklerini kaybederler. Flow sitometri ile dolaşımdaki genç ve immatür trombositlerin (reticulated platelet) RNA içeriklerinin boyanmasının saptanması İTP tanısını destekleyen artmış trombosit üretimini yansıtır (75,76). Ancak rutinde kullanılmamaktadır .

Kan sayımında ağır kanama olmadıkça Hb değeri normal saptanır .Enfeksiyon varsa lökositoz, lenfositoz ve atipik hücreler saptanabilir. % 25 vakada hafif eozinofili saptanır.

2. Periferik yayma:Tam kan sayımında saptanan trombositopeni megatrombositleri, psödotrombositopeniyi ve diğer hematolojik bozuklukları ayırtetmek için periferik yayma ile doğrulanmalıdır(2). İTP'de trombositopeni dışında anormal bulgu saptanmaz .

3. Kemik iliği : Megakaryoblast ve megakaryositlerde artış saptanır . 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 tanısı koydurur. Asıl amaç lösemi gibi diğer hematolojik hastalıkların ayırıcı tanısını yapmaktır(2).

Kemik iliği aspirasyonunun tipik İTP vakalarında gereksiz olduğu kabul edilmektedir (2,56). Steroid tedavisinden önce lösemi tanısını atlamamak için yapılması gerektiğini savunanlar bulunmaktadır(53,74). 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(2,3).

Down sendromu olan çocuklarda megakaryoblastik lösemi kendisini trombositopeni ile gösterebileceğinden kemik iliği yapılması önerilmektedir(77).

4. Koagülasyon profili: Kanama zamanı uzamış bulunur. Protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı ve fibrinojen düzeyleri normaldir .

Bazı klinisyenler trombositlerin düştüğü , PT ve PTT'nin uzadığı tek klinik durum olan yaygın damariçi pıhtılaşmasını dışlamak için bu testlere başvurmuşlardır(78).Ancak klinik olarak bu çocuklar altta yatan hastalığa bağlı olarak hasta görünümü olduklarından İTP'de bu testlere gerek yoktur .

5.Trombosit yaşam süresi : Cr 51 ile işaretlenmiş trombositlerin yaşam sürelerinin 1-4 saate kadar kısaldığı gösterilmiştir (2).

6.ANA,anti-ds-DNA,Coombs testi,karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, monospot ve/veya EBV, HIV, parvovirüs titreleri klinik olarak gerekli ise yapılmalıdır .

7. Antitrombosit antikolarlar : Antitrombosit antikolarları saptayan testler geliştirildikleri döneme göre 3 gruba ayrılırlar(79).Bu testler hastanın trombositlerine bağlanan antikoları ölçen direkt testler ya da hasta serumu ya da plazmasındaki antikor ya da Ig G'yi ölçen indirekt testler şeklinde olabilirler. Direkt testler, sadece trombosit glikoproteinlerinin ekstraselüler kısmındaki epitoplara karşı gelişen antikoları; indirekt testler ise hem sitoplazmadaki hem de ekstraselüler kısımdaki epitoplara karşı oluşan antikoları saptar. Ayrıca indirekt testler alloantikoları da saptar. İTP'de direkt testlerinin pozitif olması daha olasıdır ve indirekt testlere tercih edilir (80,81) .

Faz I Testler :1950–1970 yılları arasında geliştirilmişlerdir. Hasta serumu ile normal trombositlerin inkübe edilmesinin ardından trombosit değişikliklerinin ölçülmesine dayanan testlerdir. Düşük sensitivite ve spesifiteleri nedeniyle günümüzde kullanılmamaktadırlar(80).

Faz II Testler : 1970'lerde geliştirilen testlerdir(82,83).Trombosit spesifik Ig G ya da trombositlerin membranına yapışık nonspesifik Ig G olup olmamasından bağımsız olarak trombositlerin yüzeylerindeki total Ig G'yi (Platelet-associated Ig G-PAIgG) ölçmektedirler. 1980'lerde PAIgG'nin, İTP dışında immun olmayan trombositopenilerde de arttığının gösterilmesi neticesinde sensitif (%90) olmasına rağmen spesifik olmaması (<%30) nedeni ile tanısal önemlerini yitirmişlerdir (1,7,24,80,84,85).

Faz III Testler : 1980'lerin ortalarında geliştirilen testlerdir(86-89).Trombosit glikoproteinlerine spesifik antikoları ölçerler. İmmunoblot analizi, immunopresipitasyon ve glikoprotein immobilizasyon olmak üzere üç gruba ayrılırlar(80). Sensitiviteleri %47-60, spesifiteleri ise % 78-92'dir (81,90).

Yeni gelişen tekniklere rağmen hastaların %20'sinde antikor saptanamaz (2).Yüksek sensitiviteye sahip güvenilir testler olmadığı için antitrombosit antikoların rutinde kullanılması önerilmemektedir (2,3,56).

8. Ortalama trombosit volümü(MPV): Hemostatik olarak daha aktif olan genç ve büyük trombositlere karşı yaşlı, küçük ve etkisiz trombositleri yansıtan MPV değerinin < 8 fl olmasının kanama riski ve sıklığında artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (91). Kanama riskinin önceden belirlenmesinde yardımcı olabileceği düşünülmektedir.

İTP tanısı konulurken hipersplenizm,mikroanjiyopatik hemolitik anemi,SLE,yaygın damariçi pıhtılaşması, infeksiyonlar ve ilaçlara bağlı trombositopeni (tablo 9) gibi sekonder nedenlerin de dışlanması gerekmektedir.Çocuklarda İTP ayırıcı tanısına giren başlıca hastalıklar tablo I'de sunulmuştur .

Tablo 9:İmmun trombositopeni yapan ilaçlar (2)

- 1 . Antiinflamatuvar ilaçlar : Asetaminofen , ibuprofen, indometasin, asetil salisilik asit, sulfasalazin, diklofenak, meklofenat, mefenamik asit, fenilbutazon, naproksen.
- 2 . Antibiyotikler : Antitüberküloz ilaçlar(etambutol, isoniazid, rifampisin,streptomisin) penisilinler (ampisilin,metisilin,piperasilin gibi), sefalosporinler (seftazidim,sefalotin) sülfonamidler, amfoterisin B, klaritromisin, sodyum stiboglukonat, gentamisin, flukonazol, vankomisin, siprofloksasin, pentamidin, novobiosin .
- 3 . Antineoplastik ilaçlar : Aktinomisin D , aminoglutetimid .
- 4 . Antikonvulsanlar, sedatif ilaçlar ve antidepresanlar : Fenitoin,valproik asit, lityum, diazepam, karbamazepin, mianserin, haloperidol.
- 5 . Antihipertansifler ve kardiyak ilaçlar : Asetazolamid , amiodaron , kaptopril, metil dopa, hidroklorotiazid, klorotiazid, digoksin, digitoksin, furosemid, klortalidon, prokainamid, spiranolakton .
- 6 . H₂ reseptör antagonistleri : Simetidin, ranitidin.
- 7 . Diğer : Kinin, kinidin, danazol, desferrioksamin, minoksidil, heparin, etretinat, interferon- α , klorfeniramin, antazolin, klorpropamid, iyotlu kontrast ajanlar, altın tuzları,levamisol,lidokain,morfin, papaverin,tiklopidin,glibenklamid,isotretinoin.

Komplikasyonlar

İntrakraniyal kanama İTP'nin en çok korkulan komplikasyonudur. Görülme sıklığı %0,1-0,5 arasındadır (2,3,93). Eski literatürlerde daha sık görüldüğü bildirilmekle beraber bunun yaygın damariçi pıhtılaşması (DIC), hemolitik üremik sendrom, vaskülitler, hemorajik ensefalit gibi daha ciddi hastalıkların yanlışlıkla İTP tanısı almış olmasına (67,93) ve sık aspirin kullanımına (93) bağlı olduğu düşünülmektedir. Eski veriler tekrar incelendiğinde bu vakaların İTP tanı kriterlerine uymadığı saptanmıştır(94).

İntrakraniyal kanaması olan hastaların % 73'ünde trombosit sayısı $<10\ 000/\text{mm}^3$ ve %25'inde $10-20\ 000/\text{mm}^3$ arasında olduğu saptanmıştır (2). Vakaların çoğunluğunda (%51) tanıdan sonra ilk 4 hafta içinde meydana geldiği görülmüştür (2,67,78). İlk hafta görülme sıklığı % 0,1-0,2 iken daha sonra sıklığın %1'e yükseldiği bildirilmiştir (60).

Kanama ,vakaların %77'sinde intraserebral (%87 supratentoriyal,%13 posterior fossada) kanama şeklindedir. %23'ünde ise subdural hematoma görülür(2).İTP'de tedavinin intrakraniyal kanamayı önlediğine dair kanıt bulunmamaktadır(3,29,37,67,95). %50'sinde tedavi sonrasında kanama görülür(2). İntrakraniyal kanama gelişimi için $<20\ 000/\text{mm}^3$ trombosit sayısı yanında vakaların çoğunluğunda kafa travması(%29), aspirin tedavisi (%5) ve AV malformasyon (%17) gibi eşlik eden risk faktörlerinin bulunduğu saptanmıştır(2,3) .

TEDAVİ

Çocuklarda İTP'de tedavi verilmesinin amacı hayatı tehdit eden santral sinir sistemi kanamasını önlemek ve major kanama ya da uzamış kanamanın neden olacağı kan kaybı riskini azaltmaktır. Tedavi protokollerinden herhangi birinin kanamayı önlediğine ya da hastalığın seyrini etkilediğine dair kanıt bulunmamasına rağmen (3,29,67,68,96), birçok klinisyen tarafından güvenli trombosit sayısı düzeyine ($>20\ 000/\text{mm}^3$) daha hızlı ulaşılabilmesi için tedavi verilmektedir (86). Tedavi, İTP'de altta yatan immun defekti

düzeltilmez .Kronikleşme üzerinde etkisi yoktur(20). Spontan remisyon olasılığının yüksek ve tedavinin yan etkilerinin olması nedeni ile klinik bulgulara göre tedavi verilmeden sadece gözlem (bekle ve gör politikası) ile takip edilebilmektedir.

Amerikan Hematoloji Birliği (ASH) tarafından 1996'da yayınlanan kılavuza göre tedavi kararı semptomlardan ziyade trombosit sayısına dayandırılmıştır (56) .Trombosit sayısı $>30\ 000\ /\text{mm}^3$ ve minör purpurası olan hastalarda tedavi verilmesinin gereksiz olduğu belirtilmiş , trombosit sayısı $<20\ 000/\text{mm}^3$ ve yaygın mukozal kanaması olan hastalar ile trombosit sayısı $10\ 000/\text{mm}^3$ ve minör purpurası olan hastaların steroid , IVIG ya da anti-D ile tedavi edilmeleri gerektiği önerilmiştir. İngiliz Hematoloji Birliği (BSH) tarafından yayınlanan kılavuzda ise tedavi kararının sadece trombosit sayısına göre değil klinik bulgular dikkate alınarak verilmesi gerektiği savunulmuştur (74).Tedavide ilk seçenek olarak steroidlerin tercih edilmesini , İVİG tedavisini daha ciddi kanama bulguları olan hastaların acil tedavilerine saklamayı önermektedirler. Sutor ve ark.(53) tarafından Almanya'da yapılan çalışmada da İngiliz Hematoloji Birliği'nin önerileri desteklenmiştir .

Trombosit sayısı $>20\ 000/\text{mm}^3$ ve asemptomatik ya da minör purpurası olan hastalarda tedavinin gerekli olmadığı bildirilmektedir. Bu hastalar tedavi almasalar da yakından izlenmelidirler .Trombositopeniyi ve buna bağlı kanamayı ağırlaştırabilecek aspirin ve diğer antikoagülan ilaçların alımı önlenmeli , aktivite kısıtlanmalı , travmaya maruz kalınmamalı ve intramüsküler enjeksiyonlardan kaçınılmalıdır. Haftada 1-2 kez yapılan kan sayımı trombosit sayısı artışa geçtikten sonra normale dönene kadar 2-3 haftada bir kontrol edilir (97). İzlemede ailenin eğitimi de önem kazanmaktadır.

İTP tedavisinde ilk tercih edilecek ilaçlar kortikosteroidler ve IVIG'dir.Yapılan çalışmalarda tedavi biçimlerinin birbirine üstünlüğü gösterilememiştir sadece trombosit sayısını yükseltme süreleri arasında farklılık bulunmaktadır(Tablo 10). Tedavi ile trombosit sayısı tedavisiz izleme göre daha hızlı yükselir (64,71,98) .

Tablo 10 : Akut İTP'de tedavi(55)

Tedavi	Doz	Trombosit sayısının yükselme hızı	Yan etkiler
• Gözlem	-	3-4 hafta	-
• Kortikosteroid			
Standart doz	1-2 mg/kg/gün 7-21 gün	3-10 gün	davranış değişiklikleri, glukozüri , hipertansiyon, kilo artışı , osteopeni
Yüksek doz	4 mg/kg /gün 4 gün 30 mg/kg/gün 4 gün	2-4 gün	
• IVIG	0,8 –1 g /kg 1-2 gün	24 saat	ateş,bulantı,kusma, baş ağrısı,aseptik menenjit
• Anti-D	50-75 µg/kg 1-2 gün	24-48 saat	ateş,bulantı,kusma, titreme,myalji,hemoliz

Kortikosteroidler

İTP'de trombosit sayısını arttırdığı gösterilen ve tedavide kullanılan ilk ilaçtır (99). Etki mekanizması (2,3,7,28,100);

1 . Antikor kaplı trombositlerin dalakta fagositozunu inhibe ederek trombosit yaşam süresinin uzamasını sağlamak ,

2 . Antitrombosit antikorların yapımını inhibe etmek ,

3 . Kapiller stabiliteyi arttırarak trombositopeniye bağlı endotelial bozukluğu düzeltmek ve kanamayı azaltmak (kanama belirtileri daha erken kaybolur) şeklindedir .

Günümüze kadar çeşitli steroid doz rejimleri kullanılmıştır ve bu rejimleri karşılaştıran çalışmalar yapılmıştır(71,98,101).Standart doz tedavide 2 mg/kg/gün prednizon (60 mg/m²/gün,maksimum doz 60-80 mg/gün) 21 günde azaltılarak kesilir(2,3). Daha yüksek dozlarda 4 mg/kg/gün 4 gün kullanılan prednizon ve 30 mg/kg/gün (500 mg/m²/gün) 3 gün kullanılan intravenöz veya oral metilprednizolonun (maksimum 1 gr/gün) ya da

Özsoylu ve ark.'nın(102) uyguladığı yüksek doz metilprednizolon tedavisinin(30 mg/kg/gün 3 gün, 20 mg/kg/gün 4 gün) daha az yan etki ile daha hızlı trombosit sayısını yükselttiği görülmüştür (2,3,96).

6 ay boyunca ayda bir kez uygulanan yüksek doz oral deksametazon (20-40 mg/m²/gün dört gün,maksimum 40mg/gün) tedavisi çocuklarda kronik İTP tedavisinde kullanılmış ancak erişkinlerde görülen başarı sağlanamamıştır (28,97,103).

Hiperglisemi,kilo artışı, hipertansiyon,cushingoid yüz,akne,psödotümör serebri, katarakt,büyüme ve gelişme geriliği,avasküler nekroz,psikoz gibi yan etkilerinden dolayı uzun süreli steroid kullanımından sakınılmalıdır.Ayrıca yüksek dozlarda ve uzun süreli steroid kullanımı trombosit üretimini baskılayarak trombositopeniyi arttırabilir(2,7).

İntravenöz İmmunoglobulin (IVIG)

İlk kez 1981'de Imbach ve ark.(104) tarafından İTP tedavisinde başarı ile kullanılmıştır. Etki mekanizması (2,3,7,19,28) ;

- 1 . Retiküloendoteliyal sistemde Fc reseptör blokajı ,
- 2 . İnhibitör yolların aktivasyonu ,
- 3.İçerdiği anti-idiyopatik antikorlar aracılığı ile otoantikör üretiminde azalma (otoantikörleri yapan B hücrelerini baskılayarak) ve otoantikörleri bağlayarak otoantikörleri etkisiz hale getirme şeklindedir .

IVIG tedavisinde de farklı rejimler kullanılmıştır ; 400 mg/kg/gün beş gün ve 1 gr/kg /gün iki gün olmak üzere 2 gr/kg toplam dozda kullanıldığı gibi daha düşük dozlarda da (800 mg/kg tek doz ya da 250 mg/kg/gün 2 gün) başarılı bir şekilde kullanılabilir (2,3,56). IVIG tedavisi ile vakaların %95'inde 48 saat içinde trombosit sayısında belirgin artış saptanır.Etki süresi yaklaşık 2-4 hafta kadardır (3).

Yapılan çalışmalara göre standart doz steroidlere ve anti-D tedavisine göre trombosit sayısını daha hızlı yükselttiği gösterilmiştir(105). Ancak etkisinin yüksek doz steroid tedavisinden hızlı olmadığı bildirilmiştir (98,105).

IVIG tedavisi ile %15-75 oranında yan etki görülür(3,56). Başlıca ateş, titreme, bulantı, kusma, hipotansiyon, baş ağrısı (infüzyon hızına bağlı) gibi geçici, hafif yan etkiler görülür. Anaflaksi (özellikle Ig A eksikliği olanlarda) , nadiren Coombs (+) hemolitik anemi (IVIG preparatlarında bulunan anti-A, anti-B ve anti-D gibi eritrosit alloantikörlerine bağlı), viral bulaş (Hepatit C geçişi bildirilmiştir, HBV ve HIV geçişi bildirilmemiştir), böbrek yetersizliği(106), hemipleji gibi nörolojik komplikasyonlar (107) da görülebilmektedir.

Meninkslerde immun kompleks birikimine bağlı gelişen aseptik menenjitin %10 -25 vakada görüldüğü bildirilmiştir(108). İnfüzyon sonrası % 20 vakada görülebilen baş ağrısı intrakraniyal kanamayı düşündürecek kadar şiddetli olabilir ve kraniyal görüntüleme yöntemleri gerekebilir. Baş ağrısı için deksametazon 0,15-0,3 mg/kg iv, ateş gibi yan etkiler için ise profilaktik asetaminofen ya da difenhidramin verilebilir(2).

IVIG tedavisinin , steroid ve anti-D tedavilerine göre daha pahalı olması ve daha uzun sürede (ortalama 4-6 saatte iv infüzyon) uygulanması dezavantajlarıdır .

Anti-D

İTP tedavisinde ilk kez 1983'te Salama ve ark.(109) tarafından kullanılmıştır.Anti-D immunoglobulin, spesifik olarak eritrositlerdeki D antijenine bağlanır. Antikor ile kaplı eritrositler retikuloendotelial sistemde özellikle dalakta öncelikle tutularak Fc reseptör blokajı yaparlar ve trombositlerin klirensini azaltırlar. Steroidler ya da IVIG'den farklı olarak immun sistem üzerine başka etkileri (B ve T hücre fonksiyonları gibi) bulunmamaktadır(96)(tablo 11). Anti-D ile trombosit sayısında artış IVIG kadar hızlı

değildir. Trombosit sayısında artış genellikle 48 saat sonra başladığından acil tedavide yeri yoktur (2).

50-75 µg/kg 3-5 dakikada iv verilir. Etkisi 1-5 hafta kadar sürer(3). Sadece Rh (+) hastalarda ve fonksiyonel dalağı olan hastalarda kullanılabilir. Daha ucuz olması ve kısa sürede uygulanması avantajlarını oluşturur . Ateş , titreme ,baş ağrısı ,hipersensitivite, immun hemolize bağlı Hct ve Hb'de (0,4-6,1 g/dl ,ortalama 1,7 g/dl) düşme görülebilen başlıca yan etkilerdir(2).Genellikle hemoliz ekstravaskülerdir. İntravasküler hemolize bağlı böbrek yetersizliği de bildirilmiştir.

Tablo 11 : İTP'de Steroid , IVIG ve Anti-D Etki Mekanizması (2)

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

Diğer Tedaviler :

Vinka alkaloidleri(vinkristin,vinblastin), danazol, siklofosfamid, azatiopürin, siklosporin, α-interferon 2b , dapson , kolşisin , epsilon-aminokaproik asit , rekombinant faktör VIIa , rituximab çocuklarda nadiren kullanılması gereken tedavi seçenekleridir. Steroidler ve IVIG tedavisine ya da splenektomiye yanıt alınmayan, splenektominin kontrendike olduğu ve kanama semptomlarının eşlik ettiği refrakter trombositopenili hastalara saklanmalıdır(3).

Vinka alkaloidleri, trombositlerin mikrotubullerine bağlanır ve oluşan kompleksin makrofajlar tarafından fagositozu inhibe edilir .Vincristin 1,5 mg/m² iv (maksimum 2 mg), vinblastin ise 6 mg/m² iv (maksimum 10 mg) 1 ay boyunca haftada tek doz verilir(3),yanıt yoksa kesilir ;yanıt varsa güvenli trombosit sayısını devam ettirmek için 2-3 haftada bir doz tekrarı gerekir.Periferik nöropati, konstipasyon, alopesi, myelosüpresyon (vinblastin ile doza bağımlı), flebit gibi yan etkiler görülebilir .

Siklofosfamid , immunsupresif bir ajan olup 1-2 mg/kg/gün oral kullanılır. Tedavi başladıktan 2-10 hafta sonra yanıt gelişir. Myelosüpresyon , alopesi, hemorajik sistit , hepatotoksisite görülebilen yan etkilerdir. Siklosporin , T hücre fonksiyonlarını baskılar ve 5 mg/kg/gün dozda oral verilir, bir ayda yanıt alınamazsa kesilir.Yan etki olarak hipertansiyon , nefrotoksisite ve hepatotoksisite görülebilir.

Danazol, retiküloendoteliyal makrofajlardaki Fc reseptör sayısını azaltır(7). 300-400 mg/m²/gün dozunda oral verilir. 2 aydan önce yanıt beklenmez. Hirsütizm, akne , kilo alımı gibi virilizan yan etkiler görülebilir.

Rituximab, B hücre yüzey antijeni olan CD 20'ye karşı oluşmuş monoklonal antikordur. 375 mg/m² /hafta iv 4 hafta verilir(2). Ateş , titreme, baş ağrısı, bulantı, kusma, hipotansiyon,sinüs taşikardisi, Steven-Johnson sendromu, likenoid ve vezikülobüllöz dermatit, toksik epidermal nekroliz, immunsupresyon görülebilen yan etkiler arasında sayılabilir(2).

Antitrombosit antikolar transfüzyonla verilen trombositlerin kısa sürede yıkımına neden olacağından trombosit transfüzyonu sadece hayatı tehdit eden ağır kanamalarda ve acil splenektomiden önce kullanılmaktadır.

SPLENEKTOMİ

Splenektomi ile antitrombosit antikörlerin yapıldığı ve retiküloendotelial sistem tarafından trombositlerin yıkıldığı organ ortadan kaldırılmış olur. Erişkinlere oranla spontan remisyonun sık olması ve özellikle 5 yaşın altında splenektomi sonrası kapsüllü mikroorganizmalarla sepsis riskinin yüksek olması nedeniyle çocuklarda daha az sıklıkta uygulanmaktadır. Akut İTP’de tedaviye yanıtızsız , hayatı tehdit eden kanama varsa ya da kronik İTP’de tanıdan 1 yıl sonra trombosit sayısı $<30\ 000/\text{mm}^3$ ve tedaviye yanıtızsız kanama bulguları mevcutsa splenektomi düşünülmelidir(2).

Splenektomiden hemen sonra 1-2 haftada trombosit sayısı maksimuma ulaşır ve 1-2 ayda normale iner.Splenektomi sonrası pik trombosit sayısının $>500\ 000/\text{mm}^3$ olması hastada remisyon olabileceğini düşündürür(3,7).Splenektomi ile %70-80 oranında remisyon görülür (2,3,56,67).

Perioperatif trombosit sayısını arttırmak için steroid, IVIG verilebilir.Trombosit transfüzyonu , sadece intraoperatif kanamada gerekli olursa kullanılabilir.Splenektomiden 2-3 hafta önce pnömokok, hemofilus influenza tip b, meningokok aşuları yapılmalıdır ve aşularla korunma tam olmadığı için penisilin ile günlük profilaksi önerilir (2,3,110). Profilaksiye splenektomiden sonra en az 1 yıl ve beş yaşına kadar devam edilmelidir .

Splenektomiye yanıt alınmayan vakalarda %40 oranında görülebilen aksesuvar dalak varlığı araştırılmalıdır. Howell-Jolly cisimciği (nükleer kromatin artıkları) varlığı , aksesuvar dalak olasılığın ortadan kaldırmayacağı için radyonüklid incelemeler yapılmalıdır (3,7). Tedavide steroid, IVIG ya da diğer ilaçlarla kombinasyon tedavisi uygulanır.

Hayatı tehdit eden kanamalarda acil tedavi

1.Trombosit transfüzyonu: Normalin 2-3 katı dozda verilir. Ağır, persistan kanamalarda sürekli infüzyon (1 ünite/saat) şeklinde de verilebilir (37,111).

2 . Metilprednizolon 500 mg/m²/gün ya da 30 mg/kg/gün iv 20-30 dakikada 3 gün

3 . IVIG 2 gr/kg : Trombosit transfüzyonu ve metilprednizolon ile birlikte ya da takiben başlanmalıdır(37). Bu tedavi seçenekleri tedaviye yanıt ve klinik duruma göre tekrarlanabilir. Dirençli vakalarda Vincristin 2 mg/m² iv kullanılabilir (2).

4 . Acil splenektomi : Medikal tedaviye yanıt yoksa ya da intrakraniyal kanamada kraniyotomi yapılacaksa birlikte splenektomi de yapılır.

Relaps

Çocukların yaklaşık % 25'inde ilk tedavinin ardından birkaç hafta sonra trombosit sayısında tekrar düşme, relaps gelişmektedir(3,37,105,112,113). Trombosit sayısını güvenli düzeyde tutabilmek amacıyla steroidler, IVIG ya da anti-D tedavilerinden biri verilir.

PROGNOZ

İTP tanısı alan hastaların %50'si bir ay içinde, %70-80'i altı ayda düzelir(2).Tanıdan sonra 15 yıl içinde spontan remisyon gelişme olasılığının %61 olduğu bildirilmiştir(114). Kronikleşmeyi belirleyici faktörler sinsi başlangıç(semptomların ≥ 2 hafta olması), kız cinsiyet ve 10 yaşından büyük olmadır (2,3).Ayrıca yapılan çalışmalarda başlangıç trombosit sayısının daha yüksek olmasının(115,116), öncesinde enfeksiyon öyküsünün olmamasının (114,116) da bu faktörler arasında olduğu yayınlanmıştır. Kronik vakaların bile %50-60'ı tedavisiz stabil seyretmektedir(2).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız, Ocak 2000-Eylül 2005 tarihleri arasında Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinikleri'ne İTP tanısı ile yatırılan 3 ay -5 yaş arası 50 çocuk hastada yapılmıştır. İnfantil İTP grubunu oluşturan 2 yaşından küçük 24 hasta , 2-5 yaş arası 26 İTP'li hasta grubu ile karşılaştırılmıştır.

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri :

1 . 3 ay -5 yaş arası hastalar çalışmaya alınmıştır. 3 aydan küçük hastalar alloimmun ve otoimmun trombositopeni ile karışabileceğinden çalışmaya alınmamışlardır.

2 .Çocuk Hematoloji Polikliniği'nden takibini bırakan, telefon ile ailelerine ulaşılamayan hastalar çalışma dışı bırakılmışlardır. Kayıtlarda eksik bilgileri olan hastalara ulaşılarak eksik bilgileri tamamlanmıştır.

3 .Kanama bulguları dışında normal fizik muayene bulguları ile izole trombositopenisi (trombosit sayısı $< 150\ 000 /\text{mm}^3$) olan ve yapılan periferik yayma ile diğer hematolojik hastalıkların dışlandığı hastalar İTP tanısı alarak çalışmaya dahil edilmişlerdir.

Çalışmaya alınan her hastanın tanı zamanı , tanı öncesinde enfeksiyon öyküsü , tanı anındaki trombosit sayısı, kemik iliği aspirasyonu yapıp yapılmadığı, kemik iliği aspirasyonu yapıldıysa kemik iliği bulguları, antitrombosit antikorlar bakılmışsa pozitif olup olmadığı, tedavi alıp almadığı, başlangıç tedavi şekilleri(YDMP-yüksek doz metilprednizolon, IVIG), tedaviye yanıtı, 6 ay sonraki trombosit değerleri(kronikleşme), kronikleşenlerde tedavi şekilleri ve tedaviye yanıtları incelenmiştir. Her iki grup arasında (<2 yaş ve 2-5 yaş arası hasta grupları) karşılaştırma yapılmıştır.Hasta gruplarında cinsiyet, kronikleşme oranları, verilen tedavi şekilleri ve tedaviye yanıt değerlendirilmiştir.

Hastalarda ayrıca kanama bulguları sınıflandırılmış ve derecelendirilmiştir :

Kanama yeri :

- 0 – Sadece deri kanaması
- 1 – Epistaksis
- 2 – Oral kavite (damak, oral mukozada peteşi , dişeti kanaması)
- 3 – Deri ve epistaksis
- 4 – Deri ve oral kavite
- 5 – Diğer (genitoüriner , gastrointestinal , intrakraniyal)

Kanama şiddeti :

- 0 – Hiç kanama bulgusu yok.
- 1 – Minör : ≤ 100 peteşi ve/veya ≤ 5 küçük (≤ 3 cm) ekimoz , mukoza kanaması yok.
- 2 - Hafif : >100 peteşi ve/veya >5 büyük (> 3 cm) ekimoz , mukoza kanaması yok.
- 3 – Orta : Medikal girişim gerektirmeyen belirgin mukoza kanaması (epistaksis,diş eti kanaması gibi).
- 4 – Ağır : Medikal inceleme ve müdahale gerektiren mukozal kanama ya da şüpheli iç organ kanaması (akciğer, eklem içi kanama gibi) .
- 5 – Fatal (Hayatı tehdit eden): Kanıtlanmış intrakraniyal kanama ya da herhangi bir bölgedeki hayatı tehdit eden kanama .

Hastalarda epistaksis ve oral kanama derecelendirilmesi yapılamamıştır.Kanama yeri ve kanama şiddeti ile trombosit sayısı ($<20\ 000/\text{mm}^3$ ve $>20\ 000/\text{mm}^3$) ve yaş arasındaki ilişki saptanmaya çalışılmıştır.

Tanıdan 6 ay sonra trombosit sayısı normale ($>150\ 000/\text{mm}^3$) dönen hastalar akut İTP, halen trombositopenisi (trombosit sayısı $<150\ 000/\text{mm}^3$) devam eden hastalar kronik İTP olarak tanımlanmıştır. İlk tedaviye yanıtın ardından relaps oranına bakılmıştır.

Tedavide ilk seçenek olarak YDMP (yüksek doz metilprednizolon) ilk 3 gün 30 mg/kg/gün, takip eden 4 gün 20 mg/kg/gün iv verilirken, YDMP tedavisine yanıt alınamayan olgulara IVIG (intravenöz immunoglobulin) tedavisi 1 gr/kg/gün 2 gün verilmiştir. Tedavi sonrası trombosit sayısı $<100.000/\text{mm}^3$ ise 2 mg/kg/gün oral steroid ile tedavi sürdürülmüştür.

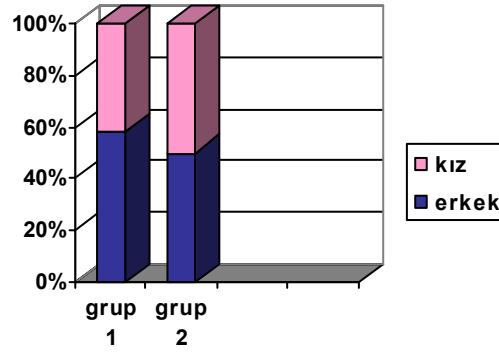
Tedavi sonrası (YDMP veya IVIG) trombosit sayısı $\geq 150\ 000/\text{mm}^3$ ise tedaviye tam yanıt alındığı, trombosit sayısı $50\ 000 - 100\ 000/\text{mm}^3$ ise parsiyel yanıt alındığı ve trombosit sayısı $<50\ 000/\text{mm}^3$ ise yanıt alınmadığı kabul edilmiştir. Verilen tedavi ve tedaviye yanıt, kronikleşme oranları her iki grup arasında karşılaştırılmıştır.

Hastalardan EDTA'lı tüpe 2 ml kan alınarak Hb, Plt, WBC, MPV, PDW, PCT değerlerine Roche Sysmex XT 2000İ cihazı ile bakıldı. Her hastaya periferik yayma yapılarak diğer hematolojik hastalıkların ve malignensi tanısı dışlandı. Antitrombosit antikörler, EDTA'lı veya sitratlı tüpe 10 ml kadar numune alınarak akım sitometri yöntemi ile incelendi. Hasta gruplarında, akut ve kronik formlarda pozitiflik oranlarına bakıldı.

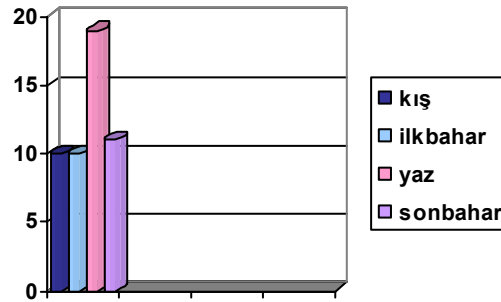
Çalışmada elde edilen veriler değerlendirilirken, istatistiksel analiz için Excel 2000 ve SPSS 10.0 programı kullanıldı. $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi. Parametreler ortalama \pm standart sapma ve yüzde olarak ifade edildi. Gruplar arası niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi, Kruskal-Wallis testi, Fisher's Exact testi ve kanama yeri ve şiddeti ile ilgili karşılaştırmalarda Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmamız Ocak 2000-Eylül 2005 tarihleri arasında yaşları 3 ay-5 yaş (ortalama yaş $28,85 \pm 18,84$ ay) arasında olan İTP tanısı almış 50 çocuk hastada yapılmıştır. Olgular yaşa göre 3-24 ay ve 2-5 yaş arasında olanlar olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. İnfantil İTP grubunu oluşturan birinci grupta 14 erkek(%58) ve 10 kız (%41) olmak üzere toplam 24 olgu , ikinci grupta 13 erkek (%50) ve 13 (%50) kız olmak üzere toplam 26 olgu çalışmaya alınmıştır. Gruplara göre cinsiyet dağılımları (şekil1) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

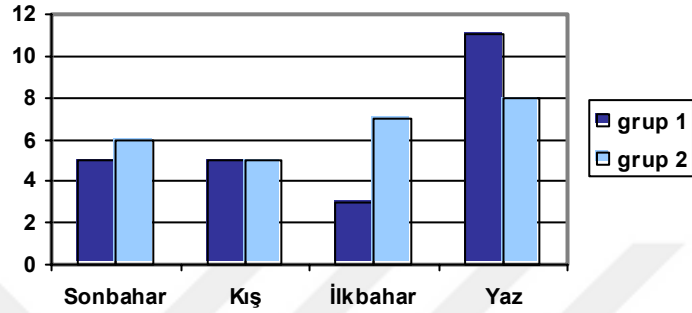


Şekil 1 : Gruplara göre cinsiyet dağılımı



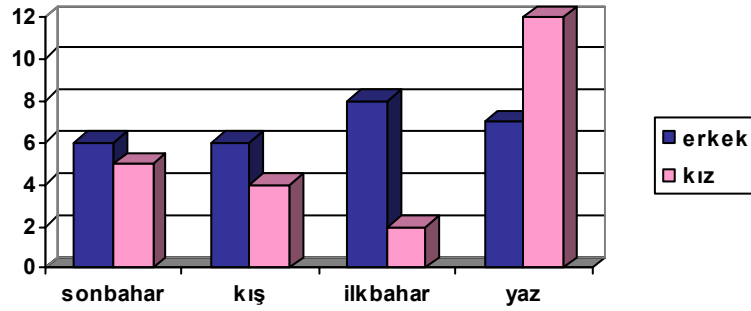
Şekil 2: Tüm olguların mevsimlere göre dağılımı

Tüm olguların mevsimlere göre dağılımı incelendiğinde %20'sinin kış, %20'sinin ilkbahar, %38'inin yaz ve %22'sinin ise sonbahar aylarında tanı almış oldukları görüldü (şekil 2). Ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı($p=0,387$).



Şekil 3: Mevsimlere göre grupların dağılımı

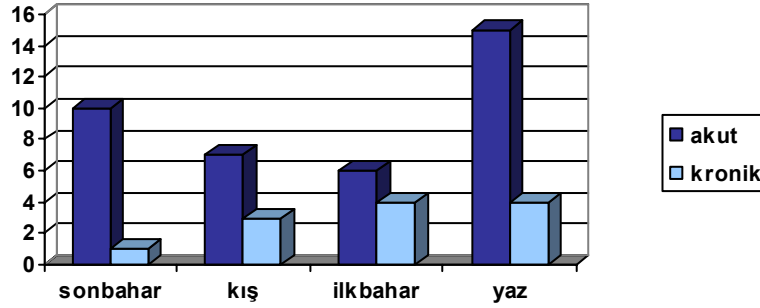
Mevsimlere göre dağılımda her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı($p = 0,555$). Her iki grupta en fazla olgu dağılımı yaz aylarında özellikle Temmuz ayında (%16) görüldü(şekil 3).



Şekil 4: Mevsimlere göre cinsiyet dağılımı

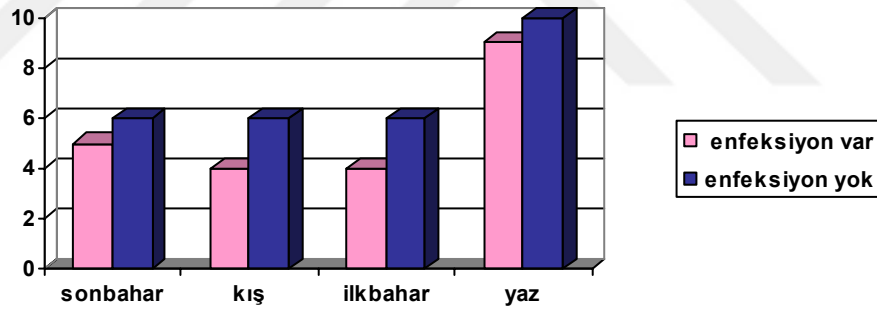
Mevsimlere göre dağılım ile cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı($p > 0,05$)(şekil 4).

Mevsimlere göre akut ve kronik tip İTP dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı($p = 0,387$)(şekil 5).



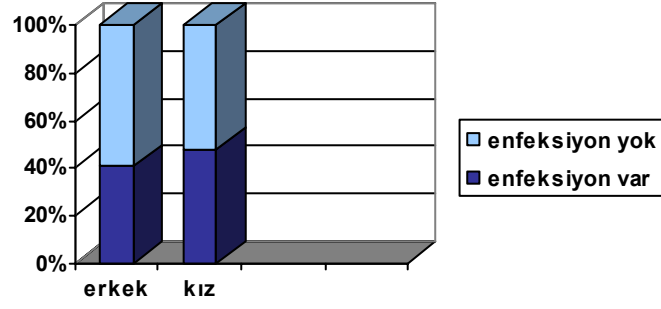
Şekil 5: Mevsimlere göre akut ve kronik İTP dağılımı

Mevsimlere göre dağılım ile geçirilmiş enfeksiyon öyküsü arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı($p = 0,973$)(şekil 6).

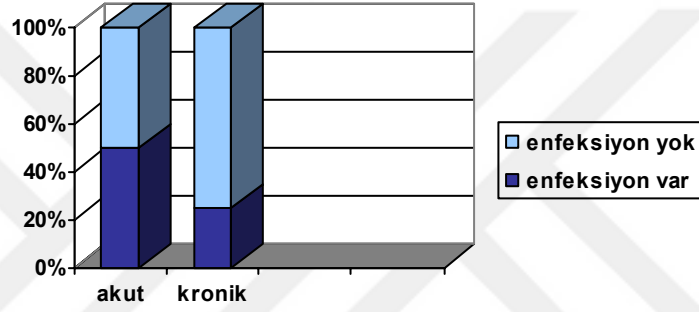


Şekil 6: Mevsimlere göre enfeksiyonun dağılımı

Enfeksiyon öyküsü ile cinsiyet (şekil 7) ve İTP formları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı(sırasıyla $p=0,615$ ve $p=0,128$). Erkek olguların %40,7'sinde, kız olguların %47,8'inde enfeksiyon öyküsü mevcut idi. Akut İTP'de %50, kronik İTP'de %25 oranında enfeksiyon öyküsü saptandı(şekil 8).

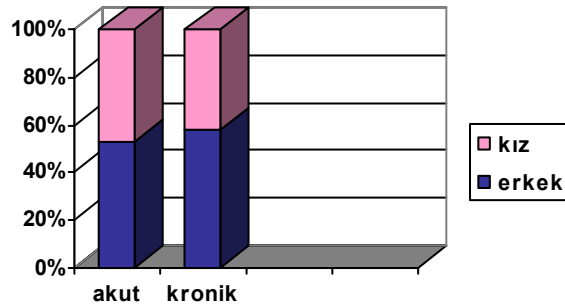


Şekil 7:Cinsiyete göre enfeksiyon dağılımı



Şekil 8: İTP formlarına göre enfeksiyon öyküsünün dağılımı

Cinsiyete göre akut ve kronik İTP arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı($p=0,730$). Erkek olgularda kronikleşme oranı %25,9 iken kızlarda bu oran %21,7 olarak tespit edildi(şekil 8).



Şekil 8:Cinsiyete göre kronikleşme oranı

Tablo 12:Grup 1 ve grup 2 bulgularının karşılaştırılması

	<u>Grup 1(n=24)</u>	<u>Grup 2(n=26)</u>
• Yaş	3 ay- 2 yaş	2-5 yaş
• Erkek/kız	14/10	13/13
• Enfeksiyon öyküsü	%45,8	%42,3
• Ortalama plt sayısı (mm ³)	13.208 ±13.865 (2000-53.000)	13.038 ± 10.021 (2000-44.000)
• Ortalama WBC (x10 ³ /μL)	11.631±6.2	9.85±2.7
• Ortalama hemoglobin(g/dl)	10.2±1.3	11.4±1.07
• Ortalama MPV (fl)	8.08±1.56	7.69±1.97
• Ortalama PDW	14.5±3.92	15.2±2,2
• Ortalama PCT (%)	0.151±0.22	0.037±0.065
• Kronikleşme oranı	%20.8	%26.9
• Tedaviye yanıt oranı		
YDMP	%38.5	%47.8
IVIG	%60	%50

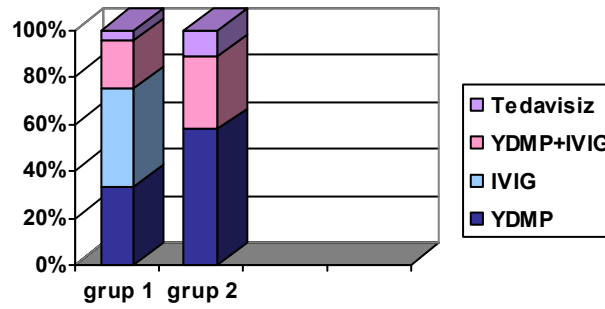
Tablo 12’de görüldüğü gibi gruplar arasında enfeksiyon öyküsü pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı(p = 0,802).Tanı anındaki trombosit sayısı ,ortalama WBC, PCT, PDW ve MPV değerleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p >0,05).Ancak Hb değerleri kıyaslandığında grup 1’de Hb değerlerinin daha düşük olduğu saptandı(p = 0,002). Kronikleşme oranı ve tedaviye yanıt bakımından gruplar arasında fark bulunmadı(sırasıyla p =0,614,p=0,713,p=0,645). Hiç bir olguda aşılama ve ilaç kullanım öyküsü mevcut değildi. İTP ve diğer hematolojik hastalıklar açısından aile öyküsü hiçbir olguda saptanmadı.

Tablo 13:Ortalama trombosit değerleri(mm³)

• Akut İTP		13.210±12.342	(2000-53.000)
• Kronik İTP		12.833±10.853	(3000-38.000)
• Enfeksiyon öyküsü			
olanlarda		12.318±11.374	(2000-44.000)
olmayanlarda		13.750±12.459	(2000-53.000)
• Kanama şiddetine göre			
	1	16.090±14.664	(2000-53.000)
	2	11.850±8.275	(3000-31.000)
	3	8.125 ± 9.934	(2000-30.000)
• Kanama yerine göre			
	0	13.564±11.522	(2000-53.000)
	3	8.857±10.494	(2000-30.000)
	4	16.250±18.732	(3000-44.000)
• Kanama yeri ve kanama şiddetine göre			
	0	1	15.000±13.909 (2000-53.000)
	0	2	12.052±8.449 (3000-31.000)
	3+4	1	27.000±24.041 (10.000-44.000)
	3+4	2	8.000±0 (8000)
	3+4	3	8.125±9.934 (2000-30.000)

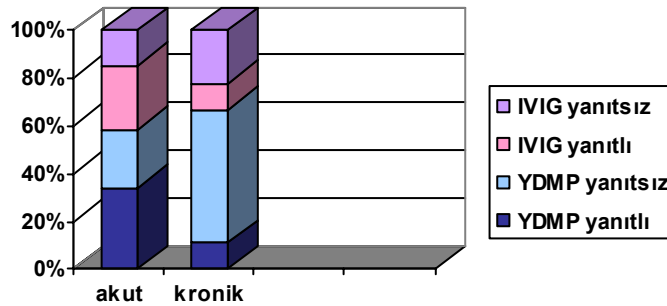
Tablo 13'te görüldüğü gibi trombosit sayısı ve İTP tipi (p=0,101), enfeksiyon öyküsü (p=0.424), kanama yeri ve şiddeti (p=0,449 ve p=0,660) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Grup 1’de olguların % 33’ü YDMP, %42’si IVIG ve %21’i hem YDMP hem de IVIG tedavisi alırken %4’ü tedavisiz izlenmiştir.Grup 2’de olguların %58’i YDMP, %31’i YDMP ve IVIG tedavisi alırken olguların %11’i tedavisiz izlenmiştir.Grup 2’de sadece IVIG tedavisi alan olgu bulunmamaktadır(şekil 9). Tedavisiz izlenen olguların hepsinde trombosit sayısı birkaç hafta içinde spontan yükselmiştir ve relaps gözlenmemiştir. İlk tanıda hem YDMP hem IVIG tedavisi alan hastaların grup 1’de %40’ı, grup 2’de %50’si kronikleşmiştir.



Şekil 9: Gruplara göre verilen tedavi şekilleri

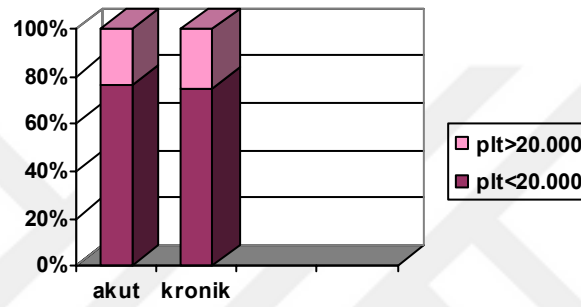
Akut ve kronik İTP’de tedaviye yanıt oranları karşılaştırıldığında(şekil10), akut İTP’de YDMP’ye yanıt oranı %58,4 ile kronik İTP’de %16 olan yanıt oranına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı($p=0,018$). IVIG alan grupta ise vaka sayısı az olduğundan fark saptanmadı($p=0,54$).Tedaviye yanıtta cinsiyetler arasında fark saptanmadı($p=0,564$).



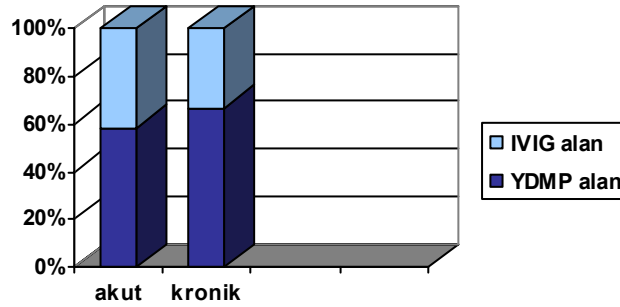
Şekil 10: Akut ve kronik İTP’de tedaviye yanıt oranları

Grup 1 ve grup 2'de olguların %50'si YDMP ya da IVIG ile tedavinin ardından trombosit sayısı $<100.000/\text{mm}^3$ olduğu için oral steroid tedavisi(2-5 mg/kg/gün) ile izleme alınmıştır.Bu olguların grup 1'de %33'ü , grup 2'de ise %53'ü kronikleşmiştir.Kronikleşen ve kanama bulguları gözlenen olgularda grup1'de 2 olguya ,grup 2'de 1 olguya siklosporin grup 2'de 1 olguya vincristin ve 1 olguya da danazol başlanmıştır.

Trombosit sayısına göre (<20.000 ve ≥ 20.000) ve verilen tedaviye göre kronikleşme oranlarında (şekil 11,12) istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı($p=0,926$ ve $p=0,750$).

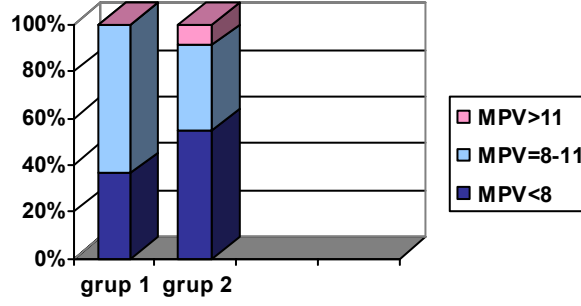


Şekil 11: Trombosit sayısına göre kronikleşme oranı

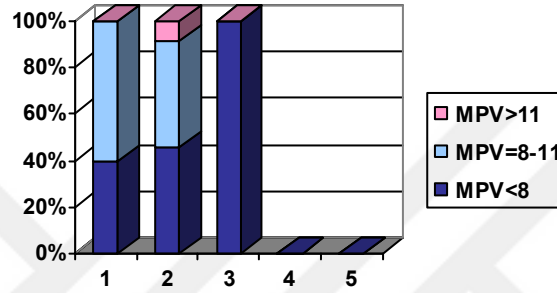


Şekil 12: Verilen tedaviye göre kronikleşme oranları

Ortalama trombosit hacmi(MPV=8-11 fl) değerleri açısından gruplar kıyaslandığında (şekil 13) istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı($p=0,330$).MPV değerleri ile kronikleşme ve kanama şiddeti(şekil 13) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı(sırasıyla $p=0,770$, $p=0,651$).

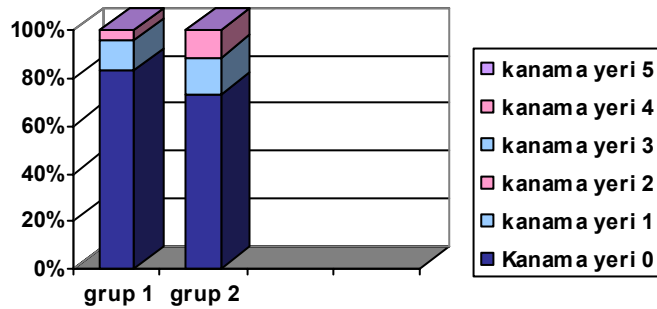


Şekil 13:Gruplar arasında MPV değerlerinin karşılaştırılması



Şekil 14: Kanama şiddetine göre MPV değerleri

Kanama yeri ile gruplar, İTP formları ve trombosit sayıları (<20.000 ve \geq 20.000) vaka sayısı az olduğu için Kolmogorov-Smirnov testi ve Fisher's Exact test kullanılarak karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $Z=0,362$, $Z=0,450$ ve $Z=0,305$, $P=0,999$). Grup 1'de %83,3 ve grup 2'de %73,1 oranlarında sadece deri kanaması(kanama yeri 0) görülmüştür (şekil 15).Her iki grupta da sadece epistaksis(kanama yeri 1),sadece oral kavitede kanama(kanama yeri 2) ve diğer bölgelerde kanama (kanama yeri 5) görülmemiştir.

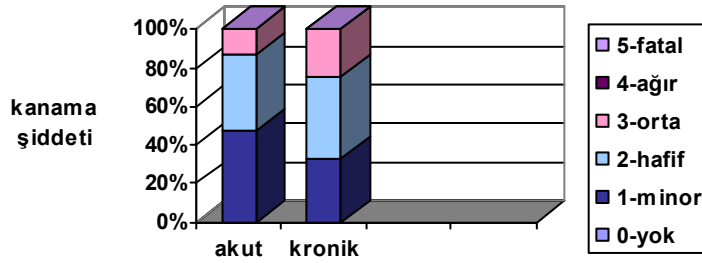


Şekil 15:Gruplara göre kanama yeri dağılımı

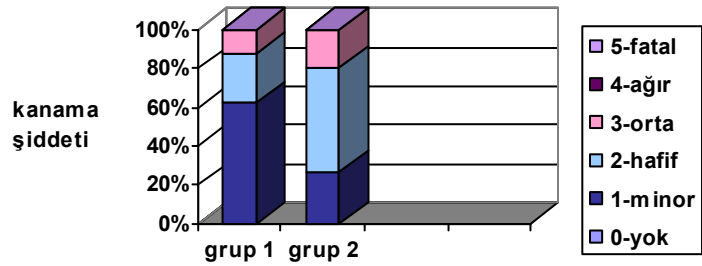
Akut İTP’de %81,6 ve kronik İTP’de %66,7 oranında sadece deri kanaması görülürken deri kanaması ve epistaksis(kanama yeri 3) sırasıyla %10,5 ve %25 , deri kanaması ve oral kavitede kanama (kanama yeri 4) sırasıyla %7,9 ve %8,3 oranlarında görülmüştür.

Grup 1’de 1 olguda , grup 2’de 3 olguda takipte oral steroid tedavisi alırken t e k r a r kanama(2 olguda epistaksis,1 olguda hematüri ve 1 olguda dişeti kanaması) gelişmiştir. Sadece 2 olguya eritrosit transfüzyonu gerekmiştir.

Kanama şiddeti açısından İTP tipleri(şekil 16) ve gruplar(şekil 17) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı($Z=1,257, p=0,999$). Trombosit sayısına (<20.000 ve ≥ 20.000) göre kanama şiddetinde farklılık gözlenmedi($Z=0,142$). Hiçbir olgumuzda ilk tanıda ağır(kanama şiddeti 4) ve fatal(kanama şiddeti 5) kanama görülmedi. Ayrıca kanama şiddeti ve enfeksiyon öyküsü de karşılaştırıldı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı($Z=0,137$).



Şekil 16: Akut ve kronik İTP’de kanama şiddetinin dağılımı



Şekil 17: Kanama şiddetinin gruplara göre dağılımı

Antitrombosit antikorlar grup 1'deki olguların sadece %29'una , grup 2'de ise %73'üne bakılabildiğinden gruplar arasında istatistiksel analiz yapılamamıştır. Antitrombosit antikor düzeyi bakılan olgularda pozitiflik oranı %85 bulunmuştur. Antitrombosit antikor pozitifliği ile trombosit sayısı (<20.000 ve \geq 20.000), kronikleşme ve kanama şiddeti arasında fark saptanmamıştır (p=0,999).

Grup 1'de 3 olguda (% 12,5) , grup 2'de ise 5 olguda (% 19) tedaviden sonra 1-3 ay içerisinde relaps (trombosit sayısının tekrar < 150 000 olması) gelişmiştir. Grup 1'deki olguların hepsinde IVIG tedavisi sonrası , grup 2'deki olguların 4'ünde YDMP ve 1'inde ise YDMP ve IVIG tedavilerinden sonra relaps görülmüştür.

Splenektomi oranı %6 olarak saptanmıştır . Grup 2'den 3 olgunun ikisine tanıdan 2-3 sene sonra, birine ise tedaviye rağmen trombositopenisinin ve şiddetli kanama bulgularının devam etmesi üzerine tanıdan 3 ay sonra splenektomi yapılmıştır. Cerrahi girişim sırasında olguların hepsi 5 yaşını geçmişti. Sadece birinde aksesuar dalak saptandı. Tüm olgularda splenektomiye yanıt alındı. Splenektomi sonrası sadece bir olguda abse gelişimi nedeniyle yatırılarak antibiyoterapi verildi. Her olgunun splenektomi öncesi aşıları yapıldı ve splenektomi sonrası gelişebilecek sepsise karşı penisilin profilaksileri verildi.

Grup 1'deki olguların %62'sine, grup 2'deki olguların %77'sine kemik iliği aspirasyonu yapılmıştır. Kemik iliği aspirasyonlarının hepsi kortikosteroidler ile tedavi başlanmasından önce yapılmıştır ve hiçbir olguda kemik iliği bulguları İTP tanısını değiştirmemiştir. Hepsi akut fazda yapılmıştır. Hiçbir olguda uygulama ile ilişkili komplikasyon görülmemiştir. Kemik iliği aspirasyonu yapılmayan hastalar IVIG tedavisi alan ve tedavisiz izlenen olgulardı.

TARTIŞMA

İTP, çocukluk çağında en sık görülen akkiz kanama bozukluğudur. En sık 2-8 yaşları arasında görüldüğü bildirilmekle birlikte 2 yaşın altındaki (infantil İTP) olgu sayısının azımsanmayacak derecede olduğu dikkat çekmektedir. Çalışmamızda infantil İTP grubu ile 2-5 yaş arasındaki İTP'li olguları kapsayan grup demografik özellikler, klinik prezentasyon, tedavi yöntemleri ve tedaviye yanıtları, kronikleşme oranları bakımından karşılaştırılmıştır.

İnfantil İTP'nin erkeklerde daha sık görüldüğünün bildirilmesine (2,53,54) rağmen çalışmamızda her iki grup karşılaştırıldığında gruplar arasında cinsiyet farkı görülmedi. Kronik İTP'nin kızlarda daha fazla görüldüğü belirtilmiş ise de akut ve kronik İTP'de cinsiyet bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. İnfantil İTP'de kronikleşen olgularda erkek hakimiyeti bildirilmektedir (116) ancak çalışmamızda infantil İTP grubunda (grup 1) kronikleşen 5 olgudan 2'si (%40) erkekti. Vaka sayısı az olduğundan istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi.

İTP ile mevsimler arasındaki ilişkiye bakıldığında akut İTP ilkbaharda daha sık görülmekte iken kronik İTP'de mevsimsel farklılığın görülmediği bildirilmiştir (2,54). Enfeksiyon sıklığına bağlı kış aylarında daha sık, yaz aylarında ise en az görüldüğünü bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (53). Bizim çalışmamızda her iki grupta da olgular en sık özellikle temmuz ayı olmak üzere yaz aylarında görüldü. Akut ve kronik İTP'de mevsimsel dağılım açısından fark gözlenmedi. Kış mevsiminde daha sık viral enfeksiyon geçirildiğini ve buna bağlı olarak daha sık İTP geliştiğini öne sürenlerin aksine geçirilmiş enfeksiyon ile mevsimsel dağılım arasında ilişki saptanmadı.

Erkekler daha sık viral üst solunum yolu enfeksiyonu geçirdiği(63) için infantil İTP'nin erkeklerde daha sık görüldüğünü bildirenlerin(53,54,62) aksine çalışmamızda cinsiyet ile geçirilmiş enfeksiyon arasında ilişki saptanmadı. Akut İTP'de enfeksiyon görülme oranı %50, kronik İTP'de ise %25 saptandı. Bu bulgu kronik İTP'de enfeksiyon öyküsünün nadir görülmesi ile uyumlu bulundu. Infantil İTP'de daha az sıklıkta enfeksiyon görülmekte (2) ise de her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık.

Her iki grup laboratuvar bulguları (ortalama plt sayısı, WBC, PDW, PCT, MPV değerleri) açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Sadece ortalama hemoglobin değerleri infantil İTP grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. Bu bulgu ilk 2 yaşta demir eksikliği anemisinin sık görülmesine bağlandı. Hemoglobin değerinde düşüklüğe neden olabilecek kadar ağır kanamaya bu grupta hiçbir olguda rastlanmadı. Antitrombosit antikörler olguların çoğunda bakılmadığı için gruplar arasında istatistiksel analiz yapılamamıştır.

Kemik iliği aspirasyonu yapıp yapılmamasına dair çeşitli görüşler bulunmaktadır. Amerikan Hematoloji Birliği sadece persistan trombositopeni varsa ve tedaviye yanıt yoksa yapılması gerektiğini savunmaktadır(56). İngiliz Hematoloji Birliği tarafından ise steroid tedavisinden önce yapılması gerektiği bildirilmiştir(74). Literatür incelendiğinde yapılan çalışmalarda lösemi tanısını atlama riskinin çok düşük olduğunun bildirilmesine rağmen pediatrikler arasındaki genel yaklaşımın steroid tedavisinden önce kemik iliği aspirasyonunun yapılması gerektiği yönündedir(117). Eğer atipik bulgular mevcut ise yapılması gerektiği konusunda fikir birliği mevcuttur. Bizim çalışmamızda da steroid tedavisine başlamadan önce maligniteyi dışlamak üzere kemik iliği aspirasyonu yapılmıştır.

Tanı anındaki trombosit sayıları değerlendirildiğinde grup 1’de % 75 ,grup 2’de ise %92 oranında trombosit sayısının $<20.000/mm^3$ olduğu saptandı.Düşük trombosit sayılarına rağmen hiçbir olguda intrakraniyal kanama gibi hayatı tehdit eden kanama görülmedi.Her iki grupta da olguların büyük bir kısmı hafif deri kanamaları ile başvurmuştur.Bu bulgular İTP’de hemostatik olarak daha aktif genç trombositlerin olduğunu desteklemektedir(3,57,67,68).

Kenet ve arkadaşları(91) tarafından MPV değerinin <8 fl olmasının artmış kanama riski ve sıklığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.Çalışmamızda ölçülebilen MPV değerleri incelendiğinde %50 olguda MPV’nin normal sınırlarda(8-11 fl), %40’ında ise <8 fl olduğu saptandı. MPV değerlerinin kanama şiddeti, kanama yeri ve kronikleşme ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.Bu vaka sayısının az olmasına ve her olguda MPV değerinin ölçülememesine bağlandı.

Buchanan ve Adix (73) İTP’li çocuk hastalarda kanama bulgularını derecelendirerek, hastaların major kanama riskini belirleyerek trombosit sayılarından ziyade klinik bulgularına göre tedavi edilmeleri gerektiğini savunmuşlardır.Çalışmamızda kanama derecelendirmesini modifiye ederek (epistaksis ve oral kanama derecelendirilmesi alınmamıştır) olgularımızda uygulandı.Kanama şiddeti ile trombosit sayısı, MPV değerleri, kronikleşme ve enfeksiyon öyküsü arasında ve her iki çalışma grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.Vaka sayısının az olmasının etkili olduğu düşünüldü. Kanama yeri ile trombosit sayıları ($<20.000/mm^3$ ve $\geq 20.000/mm^3$), kronikleşme ve her iki grup arasında karşılaştırma yapıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. İTP’de tedavi verilmesinin asıl amacı korkulan intrakraniyal kanama gibi komplikasyonları önlemektir. Kanama yerinin sınıflandırılması(53,70) ve kanama bulgularının derecelendirilmesinin(70,73), tanı anında

major kanama riski olan hastaları belirleyerek hangi vakaların tedavi alması gerektiği konusunda yardımcı olabileceği ve böylece tedavi yan etkileri ve maliyetinin azaltılabileceği ileri sürülmüştür.

Düşük trombosit sayısına rağmen hayatı tehdit eden kanamaların nadir görülmesi (%3) ve spontan remisyon oranının yüksek olması(%80) nedeniyle İTP’de tedavi verilip verilmemesi gerektiği konusunda tartışmalar sürmektedir.Bir çok pediatrist tedavi vermeyi,bir kısmı tedavisiz gözlemi tercih etmektedirler.Olgularımızın büyük bir kısmında trombosit sayısı < 20.000/mm³ olduğundan ve aile eğitiminin yetersiz olması,toplumumuzun sosyokültürel özelliklerinden dolayı tüm olgularımız hastaneye yatırıldı.

Literatür incelendiğinde son yıllarda tedavide ilk seçenek olarak IVIG kullanımının arttığı görülmektedir(57,113).Ülkemizde çoğu merkezde ilk tercih yüksek doz metilprednizolon tedavisi kullanılmaktadır.İTP’de tedavi vermenin amacı intrakraniyal kanama gibi hayatı tehdit eden kanamaları önlemek için trombosit sayısını güvenilir düzeyde tutmaktır.Olgularımızın büyük kısmında tanı anındaki trombosit sayısı <20.000/mm³ (%84) olduğundan bizim yaklaşımımız da benzer şekilde trombosit sayısını güvenilir bir düzeye en hızlı çıkaran tedaviyi uygulamak oldu.

Yapılan çalışmalarda trombosit sayısında IVIG kadar etkin yükselme sağlandığının gösterilmiş olması(102), kolay elde edilebilmesi ve maliyetinin az olması nedeniyle olgularımızda ilk seçenek olarak yüksek doz metilprednizolon tedavisi kullanılmıştır.İnfantil İTP grubunun genellikle steroid tedavisine dirençli oldukları bildirilmiştir(2).Çalışmamızda infantil İTP grubunda daha yüksek oranda(%42) IVIG tedavisinin ilk seçenek olarak kullanıldığı görülmektedir.Olgularımızda tedavide steroid ya da IVIG’den birine yanıtızsızlık varsa diğeri kullanılmıştır.Tedaviye yanıt açısından gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Akut İTP’de YDMP tedavisine yanıt oranı %58,4 ile kronik İTP’de yanıt oranı (%16) ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır.

Fujisawa ve arkadaşlarının(112) yaptıkları çalışmada akut İTP’li çocukların %20-40’ında tanıdan sonra ilk 28 gün içinde relaps görüldüğü ve tedavi aldıkları yayınlanmıştır.Bizim çalışmamızda %16 oranında relaps görülmüştür.Relaps ile verilen tedavi arasında ve her iki grup arasında istatistiksek olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

İTP’de kronikleşme oranının %15-20(2,3) olduğu, infantil İTP grubunda daha az sıklıkta kronikleşme beklendiği bildirilmektedir(2).Çalışmamızda kronikleşme oranları grup 1’de %20.8 ve grup 2’de %26,9 olmak üzere iki grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.Kız cinsiyetin ve büyük yaşların(>8-10 yaş) kronikleşmenin göstergesi olduğu çalışmalarda gösterilmiş olmakla birlikte Zeller ve arkadaşlarının(58) çalışması ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda da cinsiyet ile kronikleşme arasında ilişki tespit edilmedi.Tanıdaki trombosit sayısı, enfeksiyon öyküsü ve verilen tedavi şekli ile aralarında ilişki saptanmadı.

Sonuç olarak ; infantil İTP’nin çocukluk çağında görülen İTP’den farklı klinik özellikleri olduğu bildirilmiş(2,116) olmasına rağmen yaptığımız çalışmada klinik bulgular ve laboratuvar bulguları, kanama yeri ve derecesi, tedaviye yanıt ve kronikleşme oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık.İnfantil İTP’nin farklı klinik özelliklerinin bulunması ve İTP’de kanama riskini belirlemede kanama bulgularının sınıflandırılması ve derecelendirilmesi konularında daha fazla vaka sayısının olduğu prospektif klinik çalışmalara gereksinim olduğunu düşünmekteyiz.

SONUÇLAR

1. Yaptığımız bu çalışmada 3-24 ay (infantil İTP) ve 2-5 yaşlarındaki İTP tanısı alan olgularda demografik özellikler, klinik bulgular, laboratuvar sonuçları, uygulanan tedavi ve tedaviye yanıt oranları, kronikleşme oranları karşılaştırılmıştır.

2. Her iki grup arasında cinsiyet, enfeksiyon öyküsü, mevsimsel dağılım açısından fark saptanmadı. En sık yaz aylarında tanı almış oldukları görüldü.

3. Tanı anında olguların %84'ünde trombosit sayısının $<20.000/mm^3$ saptanmasına rağmen %80'inde hafif kanama bulguları görüldü. Ağır ya da hayatı tehdit eden kanama hiçbir olguda gözlenmedi.

4. Trombosit sayıları ile enfeksiyon öyküsü, kanama yeri, kanama şiddeti ,tedaviye yanıt ve kronikleşme arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

5. Ortalama trombosit sayıları,WBC, MPV, PCT, PDW değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Hb değerleri infantil İTP grubunda demir eksikliği anemisine bağlı olarak daha düşük bulundu.

6. Ortalama trombosit volümü (MPV) ile kanama yeri ve kanama şiddeti arasında fark saptanmadı.

7. Antitrombosit antikorlar %85 pozitif saptandı. Ancak olguların çoğunluğunda bakılmadığı için her iki grup arasında istatistiksel analiz yapılamadı.

8. Kanama yeri ve kanama şiddeti ile trombosit sayıları , kronikleşme , tedaviye yanıt arasında gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

9. Uygulanan tedaviler açısından karşılaştırıldığında infantil İTP grubunun ilk seçenek olarak daha sık IVIG tedavisi aldığı görüldü. Tedaviye yanıt incelendiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

10.Tedaviye yanıt açısından akut ve kronik İTP formları karşılaştırıldığında , akut İTP’de YDMP tedavisine yanıt oranının %58,4 ile kronik İTP’deki % 16 oranına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptandı.

11.Relaps oranları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.İnfantil İTP grubunda %12,5 ve diğer grupta %19 oranında relaps görüldü.

12.Kronikleşme oranları açısından karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. İnfantil İTP’de %20,8 ve diğer grupta %26,9 oranlarında kronikleşme saptandı.

13. Kronikleşme ile verilen tedavi, tanıdaki trombosit sayısı, cinsiyet, enfeksiyon öyküsü arasında ilişki saptanmadı.

ÖZET

Çalışmamız Ocak 2000-Eylül 2005 tarihleri arasında Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinikleri'nde İTP tanısı alan 3 ay-5 yaş arasındaki çocuklarda yapılmıştır.Hastalar 2 yaşından küçük olan(İnfantil İTP grubu) ve 2-5 yaşında olan olguları kapsayan iki gruba ayrılmıştır.

Çalışma grupları arasında İTP'nin demografik özellikleri, klinik bulguları, laboratuvar bulguları,tedavi şekilleri ve tedaviye yanıtları ve kronikleşme oranları açısından karşılaştırma yapıldı.Ayrıca son yıllarda kanama riskini belirlemeye yönelik yapılan kanama bulgularının sınıflandırılması ve derecelendirilmesi de olgularımızda uygulandı.

İnfantil İTP grubu ile diğer grup arasında cinsiyet, mevsimsel dağılım, geçirilmiş enfeksiyon öyküsü,tanıdaki ortalama trombosit sayıları, MPV,PDW,PCT,WBC gibi laboratuvar değerleri , kanama yeri ve kanama şiddeti açısından anlamlı fark saptanmadı. Her iki grup arasında uygulanan tedavi şekilleri incelendiğinde infantil İTP grubunda ilk seçenek olarak IVIG tedavisinin daha sık kullanıldığı gözlemlendi.Tedaviye yanıt, relaps ve kronikleşme oranları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Kanama şiddeti ile trombosit sayısı, kronikleşme ve tedaviye yanıt arasında ilişki saptanmadı.

Sonuç olarak ; infantil İTP'nin çocukluk çağında görülen İTP'den klinik olarak farklılıklar gösterdiği bildirilmişse de çalışmamızda anlamlı farklılıklar saptamadık. Kanama riskini belirlemeye yönelik olgularımızda kanama bulgularının şiddetini ve kanama yerini sınıflandırdık.Diğer ülkelerde yapılan çalışmalara kıyasla olgu sayımızın az olmasından dolayı daha kapsamlı, prospektif çalışmalara gereksinim olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Platelet Disorders of Infancy and Childhood. Nathan and Oski(eds) Haematology of Infancy and Childhood , 1993;1567-1580.
2. Disorders of Platelets.Lanzkowsky P. Manual of Pediatric Hematology and Oncology , Fourth Edition.Elsevier Inc, 2005;250-263.
3. Acquired Platelet Defects. Nathan and Oski(eds) Haematology of Infancy and Childhood , Sixth Edition. Saunders Company , Philadelphia , 2003;1597-1609.
4. Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri, 3.Baskı 2002;2:1078-1082.
5. Quantative Abnormalities of Platelets . Caroline A. Hastings, Bertram H. Lubin In: Rudolph's Fundamentals of Pediatrics ,Third Edition. McGraw-Hill Companies Inc. 1998 ;553-557.
6. Behrman RE, Kliegman RM . Platelet and Blood Vessel Disorders . In: Nelson Essentials of Pediatrics 17th Edition ,WB Saunders Company 2004 p:1670-1671.
7. Aslan D, Yetgin S. İmmun Trombositopeni. Katkı Pediatri Dergisi 2002;23:343-357.
8. Racchi O, Rapezzi D: Megathrombocytes and spurious thrombocytopenia. Eur J Haematol 2001;66:140.
9. Solanki DI, Blackburn BC: Spurious leukocytosis and thrombocytopenia .A dual phenomenon caused by clumping of platelets in vitro JAMA 1983;250:2514.
10. Bizzaro N : EDTA - dependent pseudothrombocytopenia : A clinical and epidemiological study of 112 cases with 10-year follow up.Am J Hematol 1995;50:103.
11. Schrezenmeier H , Muller H, Gunsilius E , et al : Anticoagulant-induced pseudo-thrombocytopenia and pseudoleucocytosis. Thromb Haemost 1995;73:506.
12. Vicari A, Banfi G, Bonini PA: EDTA-dependent pseudothrombocytopenia: 12-month epidemiological study.Scand J Clin Lab Invest 1988;48:537.
13. Freedman J: ITP: An overview of the Conference and Future Directions With an Abbreviated ITP History. J Pediatr Hematol/Oncol 2003;25:77-84.
14. 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.
15. Harrington W, Sprague C, Minnich V, et al. Immunologic mechanisms in idiopathic and neonatal thrombocytopenic purpura. Ann Intern Med 1953;38:453-65.
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. Atabay B. Immune (Idiopathic) Thrombocytopenic Purpura : Pathophysiology, Diagnosis and Treatment . *SSK Tepecik Hast Derg* 2003;13(2):63-74.
20. Blanchette V, Carcao M. Approach to the Investigation and Management of Immune Thrombocytopenic Purpura in Children . *Semin Hematol* 2000;37:2991-3006.
21. Burdach SEG, Guersen RG: Mechanisms of intravenous immunoglobulin treatment in childhood acute idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Res* 1985 ,19:259A.
22. Bussel JB, Cines D: Immune thrombocytopenic purpura , neonatal alloimmune thrombocytopenia and posttransfusion purpura. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, et al(eds): *Hematology: Basic Principles and Practice*. New York, NY, Churchill Livingstone, 1999; 2096-2114.
23. Bussel J. Fc Receptor Blockade and Immune Thrombocytopenic Purpura. *Seminars in Hematology* 2000 37;3:261-266.
24. McMillan R: Autoantibodies and autoantigens in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 2000;37:239-48.
25. Berchtold P, McMillan R, Tani P, et al: Autoantibodies against platelet membran glycoproteins in children with acute and chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 1989;74:1600.
26. Taub JW, Warrier I, Holtkamp C, et al: Characterization of autoantibodies against the platelet glycoprotein antigens IIb/IIIa in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 1995;48:104.
27. He R, Reid DM, Jones CE, et al. Spectrum of Ig classes , specificities, and titers of serum antiglycoproteins in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1994,83.1024-1032.
28. Aziza T, Corina E. Treatment of Immune Thrombocytopenic Purpura in Children. *Pediatr Drugs* 2005;7(5):325-336.
29. Di Paola J, Buchanan G. Immune thrombocytopenic purpura. *Pediatr Clin N Am* 2002;49:911-928.
30. Gianani R, Sarvetnick N. Viruses, cytokines, antigens and autoimmunity. *Natl Acad Sci* 1996;93:2257-9.

- 31.** Barnaba V. Viruses, hidden self-epitopes and autoimmunity . Immunol Rev 1996; 152:47-66.
- 32.** Kanatchkine MD, Lambre CR, Kieffer N, et al : Membrane-bound hemagglutinin mediates antibody and complement-dependent lysis of influenza virus-treated human platelets in autologous serum. J Clin Invest 1984;74:976.
- 33.** Hayashi H, Okuda M, Aoyagi N, et al. Helicobacter pylori infection in children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura . Pediatr Int 2005;47:292-5.
- 34.** Zhou B, Zhao H, Yang R, et al. Multi-dysfunctional pathophysiology in ITP. Critical Rev in Oncol/Hematol 2005 ; 54:107-116.
- 35.** Oldstone MB. Molecular mimicry and immune-mediated diseases. FASEB J 1998; 12:1255-65.
- 36.** Wright JF, Blanchette VS, Semple JW, et al. Characterization of platelet reactive antibodies in children with varicella-associated acute immune thrombocytopenic purpura (ITP). Br J Haematol 1996;95:145-52.
- 37.** Douglas B, Blanchette VS. Immune Thrombocytopenic Purpura. N Engl J Med 2002; 346:13:995-1008.
- 38.** Shevach EM. Organ - specific autoimmunity . In : Paul WE, editor. Fundamental immunology .4th Edition. Philadelphia,PA:Lippincott Raven Publishers;1999:1089-125.
- 39.** Semple J, Milev Y, Cosgrave D, et al. Differences in serum cytokine levels in acute and chronic autoimmune thrombocytopenic purpura : relationship to platelet phenotype and antiplatelet T-cell reactivity . Blood 1996;87:4245-54.
- 40.** Nugent DJ. Immune thrombocytopenic purpura :Why treat? J Pediatr 1999;134:3-4.
- 41.** Nugent D, Wang Z , Sandborg C, et al. Reduced levels of IL-4 in immune mediated thrombocytopenia : role of cytokine imbalances in autoimmune disease. Blood 1995 (suppl 1) :S 65.
- 42.** Ogawara H, Handa H, Morita K, et al. High Th1/Th2 ratio in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Eur J Haematol 2003;71:283-8.
- 43.** Chang M, Nakagawa P, Schwartz M, et al. Inhibition of in vitro megakaryocytopoiesis by distinct ITP plasma subgroups. Blood 2000;96:627a.
- 44.** Kayser W, Mueller-Eckhardt C, Bhakdi S, et al. Platelet-associated complement C3 in thrombocytopenic states. Br J Haematol 1983;54:353-363.
- 45.** Kurata Y, Curd JG, Tamerius JD, et al: Platelet-associated complement in chronic ITP. Br J Haematol 1985;60:723-733.

- 46.** Emmons RVB, Reid DM, Cohen RL, et al. Human thrombopoietin levels are high when thrombocytopenia is due to megakaryocyte deficiency and low when due to increased platelet destruction . *Blood* 1996;87:4068-71.
- 47.** Dame C. Thrombopoietin in thrombocytopenias of childhood . *Semin Thromb Hemost* 2001;27:215-225.
- 48.** 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.
- 49.** Karpatkin S, Fotino M, Winchester R. Hereditary autoimmune thrombocytopenic purpura: an immunologic and genetic study. *Ann Med* 1981;94:781-782.
- 50.** Lippman SM, Arnett FC, Conley CL, et al. Genetic factors predisposing to autoimmune diseases : autoimmune hemolytic anemia , chronic thrombocytopenic purpura and systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1982;73:827-40.
- 51.** Kim TT, Inova M, Shimomura T, Fujimura K. Involment of Fc receptor polymorphism in the therapotic response of idiopathic thrombocytopenic purpura. *B J Haematol* 1984;56:287.
- 52.** Fujimoto BS, Song KS. Genetic polymorphism of human platelet spesific antigen spesific(HPA) in patients with immune thrombocytopenic purpura . *Thromb Haemost Suppl* 1997;PS 1037.
- 53.** Sutor AH, Harms A, Kaufmehl K. Acute Immune Thrombocytopenia (ITP) in Childhood:Retrospective and Prospective Survey in Germany. *Semin Thromb Hemost* 2001;27:253-267.
- 54.** Kühne T, Imbach P, Bolton-Maggs PHB, Berchtold W, et al. Newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood: an observational study. *Lancet* 2001;358:2122-25.
- 55.** Panepinto JA, Brousse DC. Acute Idiopathic Thrombocytopenic Purpura of Childhood – Diagnosis and Therapy . *Pediatric Emergency Care* 2005;21;10:691-5.
- 56.** George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. Idiopathic Thrombocytopenic Purpura :A Practice Guideline Developed by Explicit Methods for The American Society of Hematology. *Blood* 1996;88(1):3-40.
- 57.** Kühne T, Buchanan GR, Zimmerman S, et al. A prospective comparative study of 2540 infants and children with newly diagnosed ITP from The Intercontinental Childhood ITP Study Group. *J Pediatr* 2003;143:605-8.
- 58.** Zeller B, Rajantie J, Hedlund-Treutiger I, et al. Childhood idiopathic thrombocytopenic purpura in Nordic countries : Epidemiology and predictors of chronic disease. *Acta Paediatrica* 2005;94:178-184.

- 59.** Bolton-Maggs PHB, Dickerhoff R, Vora AJ. The nontreatment of childhood ITP (or “the art of amusing the patient until nature cures the disease”). *Semin Thromb Hemost* 2001;27:269-75.
- 60.** Lilleyman JS. Management of childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1999;105:871-75.
- 61.** Farrington P, Pugh S, Colville A, et al. A new method for acute surveillance of adverse events from diphtheria/tetanus/pertussis and measles/mumps. *Lancet* 1995;345:567-69.
- 62.** Lee SM, Choi EJ, Lee KS, et al. Childhood acute immune thrombocytopenic multicenter study of Korean Pediatric Hematology and Oncology Study Group. *Int J Hematol* 2002;76:5.
- 63.** Monto AS. Epidemiology of viral respiratory infections. *Am J Med* 2002;112:4S-12S.
- 64.** Tarantino MD, Buchanan GR. The pros and cons of drug therapy for immune thrombocytopenic purpura in children. *Hematol/Oncol Clin N Am* 2004;18:1301-1314.
- 65.** Blanchette V, Freedman J, Garvey B. Management of chronic ITP in children and adults. *Seminars in Hematology* 1998;35(1):36-51.
- 66.** Lowe ES, Buchanan GR. Idiopathic thrombocytopenic purpura diagnosed during the second decade of life. *J Pediatr* 2002;141:253-8.
- 67.** Medeiros D, Buchanan GR. Current controversies in the management of idiopathic thrombocytopenic purpura during childhood. *Pediatric Clin N Am* 1996;43(3):757-72.
- 68.** Buchanan GR, Adix L. Outcome measures and treatment endpoints other than platelet count in childhood ITP. *Semin Thromb Hemost* 2001;27(3):277-85.
- 69.** Crosby WH. Wet purpura, dry purpura. *JAMA* 1975;232:744-745.
- 70.** Buchanan GR. Bleeding signs in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol/Oncol* 2003;25:42-46.
- 71.** Buchanan GR, Holtkamp CA. Prednisone therapy for children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Pediatr Hematol/Oncol* 1984;6:355-361.
- 72.** Buchanan GR, Daigle C. Bleeding severity assessment in patients. *J Pediatr Hematol* 2000;22(4):372.
- 73.** Buchanan GR, Adix L. Grading of hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr* 2002;141:683-8.
- 74.** Bolton-Maggs PHB, Moon I. Assessment of UK practice for management of acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura against published guidelines. *Lancet* 1997;350:620-23.

- 75.** Saxon BR, Blanchette VS . Reticulated platelet counts in the diagnosis of acute immune thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol/Oncol* 1998;20(1):44-48.
- 76.** Saxon BR, Mody M, Blanchette VS, et al. Reticulated platelet counts in the assesment of thrombocytopenic disorders. *Acta Paediatrica Supply* 1998;424:65-70.
- 77.** Bolton-Maggs PHB. Current topic: Idiopathic thrombocytopenic purpura. *Arch Dis Child* 2000;83:220-222.
- 78.** Buchanan GR. ITP: How much treatment is enough? *Contemporary Pediatric* 2000;4:112.
- 79.** Warner M, Kelton JG . Laboratory investigation of immune thrombocytopenic purpura . *J Clin Pathol* 1997 ;50:5-12.
- 80.** Chong BH, Keng TB. Advances in the diagnosis of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Seminars in Hematology* 2000;37:249-260.
- 81.** Brighton T, Evans S, Castaldi CN, et al. Prospective evaluation of clinical usefulness of an antigen-specific assay (MAIPA) in idiopathic thrombocytopenic purpura and other immune thrombocytopenias. *Blood* 1996;88:194-201.
- 82.** McMillan R, Smith RS, Longmire RL, et al. Immunoglobulin associated with human platelets. *Blood* 1971;37:316-322.
- 83.** Dixon R, Rosse W, Ebbert L. Quantitative determination of antibody in idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1975;292:230-236.
- 84.** Kelton JG, Powers PJ, Carter CJ. A prospective study of the usefulness of the measurement of platelet associated Ig G for the diagnosis of the idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1982;60:1050-53.
- 85.** Mueller-Eckhardt C, Mueller-Eckhardt G, Kayser W, et al. Platelet-associated Ig G, platelet survival and platelet sequestration in thrombocytopenic states. *Br J Haematol* 1982;52:49-58.
- 86.** Beardsley DS. Platelet autoantigens: identification and characterization using immunoblotting . *Blut* 1989;59:47-51.
- 87.** Beardsly DS, Spiegel JE, Jacobs MM, et al. Platelet membrane glycoprotein IIIa contains target antigens that bind antiplatelet antibodies in immune thrombocytopenias. *J Clin Invest* 1984;74:1701-7.
- 88.** Kiefel V, Santoso S, Weisheit M, et al. Monoclonal antibody-specific immobilization of platelet antigens (MAIPA): A new tool for the identification of platelet-reactive antibodies. *Blood* 1987;70:1722-26.
- 89.** Woods VL, Oh EH, Mason D, et al. Autoantibodies against the platelet glycoprotein IIb/IIIa complex in patients with chronic ITP. *Blood* 1984;63:368-375.

- 90.** Warner MN, Moore JC, Warkentin TE, et al. A prospective study of protein specific assays used to investigate idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1999;104:442-47.
- 91.** Kenet G, Lubetsky A, Shenkman B, et al. Cone and platelet analyser (CPA): new test for the prediction of bleeding among thrombocytopenic patients. *Br J Haematol* 1998;101:255-9.
- 92.** Bolton-Maggs PHB. Severe bleeding in idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Haematol/Oncol* 2003;25(suppl 1):47-51.
- 93.** Lilleyman JS. Intracranial hemorrhage in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Arch Dis Child* 1994;71:251-53.
- 94.** Lusher JM, Emami A, Tavindtanath Y, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura in children the cause for management without corticosteroids. *Am J Pediatr Hematol/Oncol* 1984;6:149-157.
- 95.** Fujisawa K, Iyori H, Ohkawa H, 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.
- 96.** Medeiros D, Buchanan GR. Major hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura: Immediate response to therapy and long-term outcome. *J Pediatr* 1998;133(3):334-39.
- 97.** Medeiros D, Buchanan GR. Idiopathic thrombocytopenic purpura: beyond consensus. *Current Opinion in Pediatrics* 2000;12(1):4-9.
- 98.** Blanchette VS, Luke B, Andrew M, et al. A prospective, randomized trial of high-dose intravenous gammaglobulin G therapy, oral Prednisone therapy and no therapy in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *J Pediatr* 1993;123:989-95.
- 99.** Dameshek W, Rubio Jr, F Mahoney JP, et al. Treatment of ITP with prednisone. *JAMA* 1958;166:1805-1815.
- 100.** Cines DB, McKenzie SE, Siegel DL. Mechanisms of action of therapeutics in idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol/Oncol* 2003;25(suppl):52-56.
- 101.** Carcao MD, Zipursky A, Butchart S, et al. Short course oral prednisone therapy in children presenting with acute immune thrombocytopenic purpura. *Acta Paediatr Suppl* 1998;42:471.
- 102.** Ozsoylu B, Irken G, Karabent A. High-dose intravenous methylprednisolone for acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Eur J Hematol* 1989;42:431-32.
- 103.** Hendlund-Treutiger I, Henter JI, Elinder G. Randomized study of IVIG and high-dose dexamethasone therapy for children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol/Oncol* 2003;25:139-144.

- 104.** Imbach P, Barandum S, d' Appuzzo V, et al. High-dose gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Lancet* 1981;1:1228-31.
- 105.** Blanchette V, Imbach P, Andrew M, et al. Randomized trial of intravenous immunoglobulin G, intravenous anti-D and oral prednisone in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *Lancet* 1994;344:703-7.
- 106.** Levy JB, Pusey CD. Nephrotoxicity of iv immunoglobulin. *QJM* 2000;93:751-5.
- 107.** Tsiouris J, Tsiouris N. Hemiplegia as a complication of treatment of childhood immune thrombocytopenic purpura with intravenously administered immunoglobulin. *J Pediatr* 1998;133:717.
- 108.** Scribner CL, Kapit RM, Phillips ET, et al. Aseptic meningitis and intravenous immunoglobulin therapy. *Ann Int Med* 1994;121:305-61.
- 109.** 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;11:193-5.
- 110.** Immunization in special circumstances: Red Book. Report of the Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics 2000;25:66-8.
- 111.** Blanchette V. Childhood chronic immune thrombocytopenic purpura: unresolved issues. *J Pediatr Hematol/Oncol* 2003;25(suppl 1):28-33.
- 112.** Fujisawa K, Iyori H, Ohkawa H, 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.
- 113.** Kumar M, Terry AV, Johnson CS, et al. Treatment, outcome, and cost of care in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 2005;78:181-187.
- 114.** Reid MM. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: incidence, treatment and outcome. *Arch Dis Child* 1995;72:125-128.
- 115.** Raymond GW. Idiopathic thrombocytopenic purpura: A 10-year natural history study at the Childrens Hospital of Alabama. *Clin Pediatr* 2004;43:691-702.
- 116.** Ballin A, Kenet G, Tamary H, et al. Infantile idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Hematol/Oncol* 1990;7:323-328.
- 117.** Vesely S, Buchanan GR, Cohen A, et al. Self-reported diagnostic and management strategies in childhood thrombocytopenic purpura: results of a survey of practicing Pediatric Hematology/Oncology specialists. *J Pediatr Hematol/Oncol* 2000;22(1):55-61.

