



T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUKLUK ÇAĞI İMMÜN TROMBOSİTOPENİK PURPURALI
HASTALARIN KLİNİK, LABORATUVAR BULGULARI VE
TEDAVİLERİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. FERİDE ÇELİKER AKYÜZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2011



T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUKLUK ÇAĞI İMMÜN TROMBOSİTOPENİK PURPURALI
HASTALARIN KLİNİK, LABORATUVAR BULGULARI VE
TEDAVİLERİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. FERİDE ÇELİKER AKYÜZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Prof. Dr. MURAT SÖKER

TEZ DANIŞMANI

DİYARBAKIR-2011

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocalarım; Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Kenan HASPOLAT, diğer hocalarım Prof. Dr. M. Ali TAŞ, Prof. Dr. Celal DEVECİOĞLU, Prof. Dr. M. Fuat GÜRKAN, Prof. Dr. Murat SÖKER, Prof. Dr. Aydın ECE, Prof. Dr. Ahmet YARAMIŞ, Prof. Dr. Mehmet BOŞNAK, Doç. Dr. Mehmet KERVANCIOĞLU, Doç. Dr. Selahattin KATAR, Doç. Dr. Fatma ÇELİK, Yrd. Doç. Dr. SELVİ KELEKÇİ, Yrd. Doç. Dr. Ayfer GÖZÜ PİRİNÇÇİOĞLU, Yrd. Doç. Dr. Mustafa TAŞKESEN, Yrd. Doç. Dr. ALİ GÜNEŞ, Yrd. Doç. Dr. Servet YEL, Yrd. Doç. Dr. İlyas YOLBAŞ, Yrd. Doç. Dr. M. Nuri ÖZBEK, Yrd. Doç. Dr. Nadir KOÇAK'a şükranlarımı sunarım.

Tez çalışmamın planlaması, yönlendirilmesi ve hazırlanmasında katkılarından dolayı tez hocam Prof. Dr. Murat SÖKER ve tezimin istatistiksel olarak değerlendirilmesi aşamasında bilgilerinden faydalandığım Yrd. Doç. Dr. İSMAİL YILDIZ'a en içten dileklerimle teşekkür ederim. Bunun yanında, tezimin her aşamasında benden desteğini ve hoşgörüsünü esirgemeyen aileme ve fedakar eşim Dr. Yılmaz AKYÜZ'e, dört yıl boyunca mesai ve nöbetlerde pek çok şeyi paylaştığım tüm doktor arkadaşlarıma, ayrıca kliniğimizin hemşire ve personellerine teşekkür ederim.

Dr. FERİDE ÇELİKER AKYÜZ
D.BAKIR,2011

ÖZET

Akut immün (idiopatik) trombositopenik purpura (İTP); benign seyirli, kendi kendini sınırlayan çocuk grubunda görülen en sık akkiz trombositopeni nedenidir. Düşük trombosit sayısı, spontan peteşi, purpura, ekimoz ve mukozal kanama ile karakterize olup, klinik bulgu olmadan sadece trombositopeni ile seyredebilen, diğer trombositopeni nedenlerinin dışlanması ile tanı konulan bir hastalıktır. Ancak ciddi organ kanamaları ve kronikleşme riski nedeni ile önemlidir. Çocukluk çağı immün trombositopenik purpurada öykü, muayene, laboratuvar bulguları ve bunların kronikleşmeye olan etkileriyle hastaların tedavi ve izlem sonuçlarını değerlendirmek amaçlanmıştır.

Kliniğimizde Ocak 2007-Aralık 2010 yılları arasında tanı alan ve takip süresi altı ayı doldurmuş hastalar değerlendirmeye alındı. Toplam 151 vaka değerlendirmeye alındı. Olgularda E/K oranı 1/1,06 idi. Hastaların ortalama tanı yaşı $5,1 \pm 3,4$ yıl idi. Akut İTP olarak başvuran hastalarda kronikleşme oranı % 24,5 idi. Mevsimsel değişiklik saptanmazken akut İTP'li hastalarda geçirilmiş enfeksiyon öyküsü % 69,1, kronik İTP'li hastalarda % 6 idi. En sık üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü mevcuttu (% 31). Semptomların dağılımı açısından gruplar arasında fark saptanmadı. Başvuru yaş ve trombosit sayısı akut grupta belirgin düşüktü. Akut İTP'li hastaların % 74,4'ünün başvuru trombosit sayısı $<10,000/\text{mm}^3$ idi. Serolojik olarak ispatlanan enfeksiyon sayısı 15 (% 1), en sık CMV pozitifliği saptandı. İnfanitil İTP grubunda akut vaka sayısı daha fazla idi. Sinsi şikayetlerle başvuranlarda, kronikleşme daha fazla bulundu. İlk tedavi olarak yüksek doz metil prednizolon (YDMP) verilen (% 66) olgularımızın % 64,3'ü yanıtı, % 25,7'i kısmi yanıtı, % 1'i yanıtıydı. İlk tedavide steroide kısmi yanıt alınan hastalarda kronikleşme oranı anlamlı olarak yüksekti ($p=0,001$). Ayrıca akut İTP grubunda ilk tedavide steroide yanıtı olma oranı yüksek ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$). Verilen ilk tedaviye göre sırasıyla YDMP, İVİG, tedavisiz izlem, anti-D, İVİG + YDMP alan hastalarda kronikleşme oranları sırasıyla (% 27,7), (% 27,8), (% 17,6), (% 0), (% 8,3) idi. Verilen tedaviye göre kronikleşme oranlarında anlamlı fark yoktu. Akut dönemde yalnız gözlem, YDMP ve İVİG'e cevap oranları benzer bulunmuştur. Kronik semptomatik vakalar sıklıkla atak tedavileriyle izlenmiş, hastalarımızın hiçbirine splenektomi yapılmamıştı. İntrakranial hemoraji geçiren hastamız olmadı.

İTP kliniği ile başvuran hastalarda etkili ve ekonomik tedavilerin tercih edilmesi ile İTP'ye bağlı morbidite ve mortalitenin önüne geçilmesi sağlanmış olacaktır.

Anahtar kelimeler: İTP, Çocukluk çağı, Retrospektif Değerlendirme.

ABSTRACT

Acute immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura (ITP), a self-limited and a benign condition, in children is the cause of the most frequent amegakaryocytic thrombocytopenia. It is characterized by the low platelet count (thrombocytopenia), spontaneous formation of purpura, petechiae, ecchymose and mucosal bleedings and it is also a disease which can be diagnosed with exclusion of other thrombocytopenia symptoms without having any clinical findings and can only be present with thrombocytopenia symptoms. However, the disease is important in aspect of severe organ bleedings and risk of becoming chronic. In this research we aimed at investigating the patients' stories, treatments, observations, laboratory findings and the effect of factors bringing the disease on becoming chronic.

Total 151 patients, who were diagnosed with ITP and finished six months of observation time between January 2007 and December 2010, were evaluated. The patients' male/female ratio was 1/1.06. The average age was between 5.1 ± 3.4 . The 24.5 % of patients, diagnosed with acute ITP, became chronic. There was no climatically change on the patients with chronic ICP and whereas the infection rate was 69.1 % on the patients with acute ICP; the rate was 6 % on the patients with chronic ITP. The most encountered infection was upper respiratory tract infection (31 % of total patients). In aspect of distribution of symptoms, a difference was not found. The platelet count and age were found significantly low in acute group. 74.4 % of acute ITP patient's platelet count was less than 10,000/ mm³. The number of serologic infections was found 15 (1 %) and Cytomegalovirus (CMV) was established. The numbers of acute cases were found higher in infant group. It was found that the patients with insidious complaints, applied to hospital became more chronic compared to the patients lack of insidious complaints. The 66 % of the patients, treated with methylprednisolone, responded to the treatment positive, partially-positive and negative in ratios of 64.3 %, 25.7 % and 1 % respectively. In the first treatment, the patients responded partially positive against steroid; the ratio of becoming chronic was found statistically significant ($p=0,001$). Additionally, in the acute ITP group the ratio of positive response against steroid was higher and this difference was found statistically significant ($p<0,05$).

In terms of the given first treatment, on the patients having YDMP, IVIG, follow-up with no treatment , anti-D, IVIG+YDMP the ratio of becoming chronic were found as (% 27,7), (% 27,8), (% 17,6), (% 0), (% 8,3).

The difference between becoming chronic and treatment was not statistically significant. In acute phase the response ratio follow-up with no treatment, YDMP and IVIG were found similar. The chronic symptomatic cases were followed by attack treatments and none of patients were made splenectomy. The patients did not have intracranial hemorrhage.

The preference of economical and effective treatment methods for the ITP patients will prevent morbidity and mortality deaths relating to ITP.

Keywords: ITP, Childhood , Retrospective Evaluation.

İÇİNDEKİLER

	Sayfalar
TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER	v
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
KISALTMALAR	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. TROMBOSİTOPENİ	2
2.2. SEKONDER TROMBOSİTOPENİLER	6
2.3. İMMÜN (İDİOPATİK) TROMBOSİTOPENİK PURPURA	9
2.3.1. Giriş ve Tanım	9
2.3.2. Epidemiyoloji	10
2.3.3. İTP Fizyopatolojisi	10
2.3.4. Klinik	14
2.3.4.1. Akut İTP'nin Doğal Seyri	17
2.3.4.2. Kronik İTP	18
2.3.5. Laboratuvar Bulguları	19
2.3.6. Tanı	21
2.3.7. Ayırıcı Tanı	22
2.3.8. Tedavi	25
2.3.8.1. Destek Tedavi	25
2.3.8.1. Medikal Tedavi	25
3. MATERYAL VE METOD	36
4. BULGULAR	38
5. TARTIŞMA	58
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	68
7. KAYNAKLAR	70

TABLolar

Sayfalar

Tablo-1: Çocuklarda Trombositopeninin Patofizyolojik Sınıflandırılması	4
Tablo-2: Enfeksiyona Bağlı Trombositopeniler	7
Tablo-3: Trombositopeniye Yol Açan İlaçlar	8
Tablo-4: İTP’li Çocuklarda Kanamanın Derecelendirilmesi	15
Tablo-5: İTP’den Şüphelenilen Çocuklarda Öykü ve Fizik Muayenede Dikkat Edilecek Noktalar	16
Tablo-6: Akut ve Kronik İTP’nin Özellikleri	18
Tablo-7: İTP Düşünülen Hastanın Periferik Yaymasında Dikkat Edilecek Özellikler	23
Tablo-8: İTP Ayırıcı Tanısında Yapılabilecek Testler	24
Tablo-9: Akut İTP ‘de Tedavi Seçenekleri ve Yan Etki Profili	26
Tablo-10: İTP’de Merkezi Sinir Sistemi Kanamalarında (İKH) Klinik Bulgular	27
Tablo-11: Kortikosteroid , İVİG ve Anti-D ‘nin Etki Mekanizması	31
Tablo-12: Geçirilmiş Enfeksiyon Tiplerinin Dağılımı	41
Tablo-13: Akut ve Kronik İTP’li Grupta Yaş Dağılımının Karşılaştırılması	44
Tablo-14: Akut ve Kronik İTP’li Grupta Başvuru Semptomlarının Karşılaştırılması	48
Tablo-15: Akut ve Kronik İTP’li Grubun Geçirilmiş Enfeksiyon Tiplerinin Dağılımı	50
Tablo-16: İnfantil Grubun Diğer Hastalarla Karşılaştırılması	53

ŞEKİLLER

Sayfalar

Şekil 1: İTP’de İmmün Patogenez	12
Şekil 2: Tüm Vakaların Cinsiyete Göre Dağılımı	38
Şekil 3: İTP Vakalarının Akut ve Kronik Dağılımı	39
Şekil 4: Hastaların Başvuru Şikayetleri	39
Şekil 5: Tüm Vakalarda Başlangıç Şeklinin Dağılımı	40
Şekil 6: Viral Seroloji Pozitifliği Saptanan Hastaların Dağılımı	42
Şekil 7: Akut ve Kronik İTP’li Grupta Cinsiyet Dağılımı	43
Şekil 8: Akut ve Kronik İTP Vakalarının Tanı Yaşı Ortalamalarının Karşılaştırılması	44
Şekil 9: Tüm Hastaların Başvuru Aylarına Göre Dağılımı	45
Şekil 10: Tüm Vakaların Mevsimsel Dağılımı	45
Şekil 11: Akut ve Kronik İTP’li Grupta Mevsimsel Dağılım	46
Şekil 12: Tüm Vakaların Yaş Grubuna Göre Mevsimsel Dağılımı	46
Şekil 13 : Tüm Vakaların Cinsiyete Göre Mevsimsel Dağılımı	47
Şekil 14: Başvuru Şeklinin Akut ve Kronik Seyire Etkisi	47
Şekil 15: Akut ve Kronik İTP’li Hastaların Enfeksiyon Öyküsü	49
Şekil 16: Tüm Vakalarda Cinsiyete Göre Enfeksiyon Dağılımı	50
Şekil 17: Tüm Vakalarda Mevsimlere Göre Enfeksiyon Dağılımı	51
Şekil 18: Başvuru Trombosit Değerleri Ortalamasının Karşılaştırılması	52
Şekil 19: Akut ve Kronik İTP’li Hastalarda Başvuru Trombosit Sayısı 10.000/ mm ³ Üzerinde ve Altında Olanların Sayısı	52
Şekil 20: Akut ve Kronik İTP’li Hastalarda Başvuru Trombosit Sayısı 20.000/mm ³ Üzerinde ve Altında Olanların Sayısı	53
Şekil 21: Başlangıç Tedavilerinin Akut ve Kronik Seyire Etkisi	55
Şekil 22: Başlangıç Tedavileri ve Yanıtları	56

SİMGELER VE KISALTMALAR

A./ a. Akut
AFL: Antifosfolipid
AKL: Antikardiyolipin
ANA: Antinükleer Antikor
ark. : Arkadaşları
ASH: Amerika Hematoloji Topluluğu ('American Society of Hematology')
ASYE: Akut Solunum Yolu Enfeksiyonu
ATRUS: Amegakaryositik Trombositopeni ve Radyoulnar Sinostoz
Bkz.: Bakınız
BSH : İngiliz Hematoloji Topluluğu ('British Society of Hematology')
CagA: Sitotoksin İlişkili Antijen
CMV: Sitomegalovirus
CVID: Sık Değişken İmmün Yetmezlik
C3 : Kompleman 3
C4 : Kompleman 4
DBT: Difteri-Boğmaca-Tetanoz
DİK : Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma
dl : Desilitre
EBV: Ebstein Barr Virüsü
EDTA : Etilendiamin Tetraasetikasit
FcR: Fc reseptör
g : Gram
GP : Glikoprotein
HBV: Hepatit B Virüsü
HCV : Hepatit C Virüsü
HIV: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
HLA: İnsan Lökosit Antijen
H. pylori : Helicobacter Pylori
HSV : Herpes Simpleks Virüs
HÜS : Hemolitik Üremik Sendrom
IFN : İnterferon
IgA: İmmünglobulin A
IgE : İmmünglobulin E
IgG : İmmünglobulin G
IgM : İmmünglobulin M
İKK : İntrakranial Kanama
İKH : İntrakranial Hemoraji
IL : İnterlökin
¹¹¹In: İndium 111 İzotopu
İTP : İmmün(idiopatik) Trombositopenik Purpura
İV: İntravenöz

IVIG: İntravenöz İmmünglobülin
51Cr : Krom 51 İzotopu
kg : Kilogram
Kİ : Kemik İliği
kİTP: Kronik İTP
LTA : Lenfotoksin Alfa
MDS : Miyelodisplastik Sendrom
mg : Miligram
m2 : Metrekare
mm3: Milimetreküp
MMF: Mikofenolat Mofetil
MMR: Kızamık-Kabakulak-Kızamıkçık
MPZ : Metil prednizolon
MYH : May-Hegglin
Ort. : Ortalama
Örn. : Örnek
PAI : Plazminojen Aktivatör İnhibitörü
PCR : Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PR : Parsiyel Remisyon
SDMP : Standart Doz Metil prednizolon
SLE : Sistemik Lupus Eritematozus
TAR : Trombositopeni ve Radius yokluğu
TR : Tam Remisyon
99mTc: Teknisyum 99m İzotopu
TNF : Tümör nekroz faktör
TTP : Trombotik Trombositopenik Purpura
ÜNT : Üre Nefes Testi
ÜSYE: Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu
WAS : Wiskott Aldrich Sendromu
YDİP :Yaygın Damar İçi Pıhtılaşması
YDMP : Yüksek Doz Metil prednizolon

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Akut immün (idiopatik) trombositopenik purpura (İTP) ; dolaşımdaki trombositlerin yıkımının artması ile karakterize, benign seyirli, kendi kendini sınırlayan çocuk ve erişkin yaş grubunda görülen en sık akkiz trombositopeni nedenidir. Düşük trombosit sayısı, spontan peteşi, purpura, ekimoz ve mukozal kanama ile karakterize olup, klinik bulgu olmadan sadece trombositopeni ile seyredebilen, diğer trombositopeni nedenlerinin dışlanması ile tanı konulan bir hastalıktır (1).

İTP; trombositopeni, azalmış trombosit ömrü, plazmada antitrombosit antikor varlığı, kemik iliğinde artmış veya normal megakaryosit varlığı ile karakterizedir (2,3). Çocuklarda İTP'nin gerçek görülme sıklığı bilinmemesine rağmen, yılda 0,25-1/10.000 oranında görüldüğü tahmin edilmektedir. İTP, çocuklarda hastalığın süresine bağlı olarak akut İTP veya kronik İTP olarak sınıflandırılır, altta yatan hastalığın seyrine göre primer ve sekonder olabilir (1,2,4-6).

Akut İTP, önceden sağlıklı çocuklarda genellikle viral bir enfeksiyon sonrasında kanama ve peteşi bulguları ile ortaya çıkar. 2-6 yaş arasında sık görülür ve kız/erkek oranı eşittir. Trombositopeni altı aydan daha kısa sürede tam bir iyileşme ile sonlanır. Kronik İTP ise dokuz yaşından büyük genellikle kız çocuklarında (K/E=3/1) görülür ve trombositopeni altı aydan uzun sürer. Çocuklarda İTP vakalarının %75-80'i akut, % 20-25'i kronik formda görülür (1,6,7). İTP'de mevsimsel dağılım açısından birçok çalışmada anlamlı bir fark saptanmazken, kış ve ilkbahar aylarında arttığını gösteren yayınlar da vardır. Mevsimsel dağılımın viral enfeksiyonlarla ilgisi olduğu düşünülmektedir. Kronik İTP ise daha büyük çocuklarda ve kızlarda sıktır, mevsimsel değişiklik göstermez (8,9).

Genellikle hafif kanama semptomları ile seyreder. İntrakranial kanama nadir görülmesine rağmen en korkulan ve en ölümcül durumdur. Tedavi, İTP sürecini etkilemez; güvenli trombosit sayısı düzeyine daha hızlı ulaşmayı sağlar (10). Tedavide intravenöz immunglobulin (İVİG), kortikosteroid, anti-D immünglobilin kullanılmaktadır (2,11,12).

Bu tez çalışmasında, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Kliniğinde tanı alarak takip edilen İmmün Trombositopenik Purpuralı çocukların retrospektif değerlendirilmesi, demografik bulguların tespit edilmesi, akut ve kronik İTP'li hastaların özelliklerinin belirlenmesi ve karşılaştırılması, hastaların viral enfeksiyon birlikteliği, kronikleşme için risk faktörlerinin araştırılması, tedavi yanıtlarının değerlendirilmesi, etkili ve ekonomik tedavilerin tercih edilmesi ve İTP'ye bağlı morbidite ve mortalitenin önüne geçilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Trombositler; kemik iliğinde megakaryosit olarak adlandırılan büyük hücrelerden meydana gelen küçük çekirdeksiz hücre bileşenleridir. Megakaryositler olgunluğa ulaştığında stoplazma tomurcuklanması ile büyük sayılarda trombosit üretirler. Dolaşımda trombosit sayısı 150.000-400.000/mm³ arasında bulunur. Trombositlerin 1/3'ü dalakta, 2/3'ü kan dolaşımında bulunur ve ortalama yaşam süreleri 7-10 gündür. Ortalama trombosit hacmi (MPV) ise $8,9 \pm 1,5 \mu\text{m}^3$ değerindedir. Ancak trombositler yaşlandıkça parçalanmaya ya da granül içeriklerini ve membran proteinlerini kaybetmeye bağlı olarak küçülürler; trombolitik durumlarda ise megakaryositler büyük trombositler üretirler (1,2,12-14).

Trombositler primer hemostazda önemli bir rol alırlar. Damar endoteli zedelendiğinde multimerik plazma proteini olan von Willebrand faktör (vWF) açığa çıkan subendotelyal kollajene tutunur ve trombosit reseptörü olan glikoprotein Ib (GPIb) aracılığı ile trombositlere bağlanır (adhezyon). Bu bağlanma trombositleri aktive eder ve trombosit granül içeriklerinin salınımına, tromboksan A2 üretimine, trombosit GPIIb/IIIa reseptörünün aktivasyonuna neden olur. Trombositler aktivasyonun ardından adenosin difosfat (ADP), adenosin trifosfat (ATP), Ca (kalsiyum), serotonin ve koagülasyon faktörleri gibi agonistleri ortama salırlar. Dolaşımda bulunan fibrinojen, aktive trombosit üzerindeki GPIIb/IIIa reseptör kompleksine bağlanarak trombositleri birbirine bağlar (agregasyon). Böylece trombosit tıkaçı oluşur. Aktivasyon sırasında ortama salınan serotonin ve histamin lokal vazokonstriksiyonu artırarak kanamanın kontrol altına alınmasına yardımcı olur. Oluşan trombosit tıkaçı sekonder, hemostazdaki fibrin oluşumu için bir çatı görevi görür (1,2,12-14).

2.1. TROMBOSİTOPENİ:

Trombosit sayısının 150,000/mm³'den düşük olması durumuna “trombositopeni” denir. Trombositopeni; trombositlerin kemik iliğinde yetersiz yapımına, aşırı yıkımına ve özellikle dalak gibi bir organda göllenerek dolaşımdan çekilmelerine bağlı olarak gelişebilir (9).

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). Trombosit sayısı, trombositlerin enjektör veya kan tüpünde agregasyonu, trombosit soğuk aglütinini veya trombositlerin beyaz kan hücrelerine adhezyonundan (trombosit satellizmi) dolayı yanlış olarak düşük olabilir (15). Periferik kan yayması değerlendirilmesi aglütine olmuş trombosit kümelerini veya trombosit satellitlerini gösterir.

Diğer bir neden psödotrombositopenidir. Psödotrombositopeni, hastanın serumunda bulunabilen etilen diamino tetra asetik asit (EDTA) bağımlı antikorlarla ikincil in vitro trombosit aglütinasyonu sonucu olabilir. İnsidansı, erişkin hastalarda % 0,9-2 arasında iken çocuklarda daha düşüktür. Farklı antikoagülan (örneğin sitrat gibi) kullanılarak yapılan trombosit sayımı tanıyı doğrular (1,12,16).

Özellikle kronik İTP'li çocuklarda ve izole orta dereceli trombositopenide olası kalıtsal trombositopeniler araştırılmalıdır. Kalıtsal trombositopeniler temel olarak trombosit büyüklüğü ve gen mutasyonlarına göre sınıflandırılır. Bunlar MYH9 ilişkili makrotrombositopeni, Wiskott- Aldrich sendromu (WAS) ve diğer nadir görülen gri trombosit sendromu gibi durumlardır. Kronik İTP tanısında yetersizlik olması, birinci basamak tedaviye orta derece trombositopeni yanıtı farklı tanıları akla getirmelidir. Küçük trombositleri olan erkeklerde WAS veya X'e bağlı trombositopeni akla gelmelidir. Sonraki aşamada WAS gen mutasyonuna bakılmalıdır. WAS proteini gen mutasyonu olan erkeklerde immünolojik taramalar da yapılmalıdır (17).

Trombositopeniye yol açan üç temel mekanizma tanımlanmıştır:

- 1- Trombositlerin yapımında azalma,
- 2- Trombositlerin yıkımında artma,
- 3- Trombositlerin anormal dağılımı (dalakta göllenme) (18).

Trombosit yapımında azalma, konjenital veya sonradan kazanılmış nedenlere bağlı olabilir. Azalmış yapım kaynaklı trombositopeninin en sık nedeni; immünoşüpresif ve kemoteröpotik ajanlar gibi ilaçlar veya radyasyon tedavisine ikincil kemik iliğinin baskılanmasıdır. Lösemi, nöroblastom, myelofibrozis, osteopetrosis ve depo hastalıkları gibi kemik iliğini infiltre eden süreçler de trombositopeniye yol açabilir ve sıklıkla kırmızı ve beyaz kan hücre anormallikleri ile birlikte olur. Konjenital nedenler seyrek görülür ve viral enfeksiyona ikincil, idiyopatik etiyoloji veya genetik geçişli bir hastalığın parçası olabilir (12).

Trombositlerin periferik yıkımı, immünolojik veya non immünolojik mekanizmalarla olur. Trombositopeninin en sık nedeni antikor ile kaplanmış trombositlerin retiküloendotelial sistem (RES)'de makrofajlar tarafından tanınıp yıkıldığı immün aracılı trombosit yıkımıdır. Kemik iliğinde trombosit yapımı artmıştır, periferde var olan trombositler normal fonksiyonlu ve genç trombositlerdir. Diğer hücre elemanları ise normal sayıda bulunur (1,12). Yıkıma bağlı trombositopeninin immünolojik olmayan nedenleri genellikle artmış trombosit tüketiminden kaynaklanır. Hemolitik üremik sendrom (HÜS), trombotik trombositopenik purpura (TTP), yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC), Kasabach-Merritt Sendromu ve siyanotik kalp hastalıklarında görülür (1,12,18).

Vücuttaki trombositlerin üçte biri normalde hemostatik stres için bir depo görevi gören dalakta bulunur. Hipersplenizm, artmış dalak fonksiyonları (dolaşımdaki hücrelerin sekestrasyonu ve yıkılması) ile giden bir tablodur. Periferde sitopeni, artmış kemik iliği aktivitesi ve splenomegali ile karakterizedir. Altta yatan hastalığın tedavisi veya splenektomi ile düzelir. Genellikle trombosit sayısı $40.000/\text{mm}^3$ 'ün altında değildir. Trombosit sayısının $40.000/\text{mm}^3$ 'ün altında olduğu durumlarda diğer tanılar da düşünülmelidir (1,12,19,187).

Tablo-1: Çocuklarda Trombositopeninin Patofizyolojik Sınıflandırılması (2).

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

A. İmmün trombositopeniler

1. İdiyopatik;

a. İmmün (idiyopatik) trombositopenik purpura

2. Sekonder;

a. Enfeksiyonun indüklediği (örn; HIV, CMV, EBV, su çiçeği, kızamık, kızamıkçık, kabakulak, boğmaca, hepatit, parvovirüs B19, tüberküloz, tifo)

b. İlaça bağlı

c. Transfüzyon sonrası purpura

d. Otoimmün hemolitik anemi ile birlikte giden (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. Mikroanjiyopatik hemolitik anemi: HÜS, TTP

b. Dissemine intravasküler koagülasyon: DIC

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. Kardiyak (intrakardiyak 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 veya eksik megakaryosit -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 nokturnal hemoglobinüri

4. Kontrol mekanizması bozuklukları

a. Trombopoetin 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. Hipotiroidik anne bebekleri

6. Herediter 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 bileşikler; idiyosenkrazi: kloramfenikol)
- c. Radyasyonun indüklediği
- d. Viral enfeksiyonlara bağlı (HIV, EBV, hepatit)

B. Kemik iliğini infiltre eden durumlar

- 1. Benign (osteopetroz, depo hastalıkları)
- 2. Malign
 - a. De novo- lösemi, myelofibroz, Langerhans hücreli histiyositoz, histiyositik medüller retikülozis
 - b. Sekonder- lenfoma, nöroblastom, diğer solid tümör metastazlar

IV. Psödotrombositopeni

- A. Trombositlerin kan alımı sırasında aktivasyonu
- B. Megatrombositlerin sayılamaması
- C. Trombositlerin iv vitro EDTA ile aglütinasyonu
- D. Trombosit glikoprotein reseptörlerine bağlı monoklonal antikorlar, abciximab, eptifibatide, tirofiban gibi

2.2. SEKONDER TROMBOSİTOPENİLER:

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

2.2.1. İnsan İmmün Yetmezlik Virüsüne (HIV) Bağlı Trombositopeni

Trombositopeni HIV enfeksiyonunun göreceli olarak sık komplikasyonudur. Seropozitif olguların %3-8'inde, edinsel immün yetmezlik sendromu (AIDS) gelişmiş olguların %30-45'inde trombositopeni gözlenir. İmmünolojik nedenli oluşur. Hastalığın seyrinde trombositopeniye katkıda bulunan diğer faktörler fırsatçı enfeksiyonlar, myelosüpressif ilaçlar, YDİP ve ağır malnütrisyonudur (1,2,20,21).

Tablo-2'de diğer trombositopeni yapan enfeksiyon ajanları verilmiştir.

Tablo-2: Enfeksiyona Bağlı Trombositopeniler (20).

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

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

Protozoal: Malarya, toxoplazma, leishmania, ankilostoma.

2.2.2. Otoimmün Hastalıklarda Trombositopeni

Trombositopeni sıklıkla otoimmün hastalıklar ile bağlantılıdır;

1. Sistemik lupus eritematozus
2. Otoimmün lenfoproliferatif sendrom
3. Antifosfolipid antikor sendromu
4. Evan's sendromu

5. Diğer otoimmün nedenler: Hodgkin hastalığı, non-Hodgkin lenfoma, juvenil romatoid artrit, dermatomyozit, Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi, Myastenia graves, inflamatuvar barsak hastalığı, sarkoidoz ve protein kaybettiren enteropati (1,2,20,21).

2.2.3. Heparine Bağlı Trombositopeni

Trombosit faktör-4 ilişkili, heparine karşı gelişmiş otoantikorlar yoluyla ortaya çıkar. Bu antikor trombosit yüzeyinde bulunan ve trombosit aktivasyonuna yol açan Fc reseptörüne bağlanır (1,2,20,21).

2.2.4. İlaça Bağlı Trombositopeni

İlaçlar kemik iliği süpresyonu ve trombosit yıkımında artış sonucunda trombositopeni oluşturabilir. Kemik iliği süpresyonu yapan ilaçlar; doza bağlı kemik iliği süpresyonu yapan ilaçlar (sitotoksik ilaçlar; 6-merkaptopürin, metotreksat, siklofosfamid) ve idiyosenkrazik etki gösterenler (kloramfenikol vb.) olarak sınıflandırılabilir.

Trombositopeni genellikle bu hastalarda ilaca başladıktan 1-2 hafta sonra aniden başlar ve ağır düzeydedir. İlacın kesilmesini izleyen birkaç gün içinde trombosit sayısı artmaya başlar. Tablo 3’de trombositopeni yapan ilaçlar görülmektedir (1,2,20,21).

Tablo-3: Trombositopeniye Yol Açan İlaçlar (20).

Trombosit yapımını bozarak etki eden ilaçlar:

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

Trombosit yıkımını arttırarak etki eden ilaçlar:

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

2.2.5. Mikroanjiopatik Hemolitik Anemi

Trombositopeni mikroanjiopatik hemolitik aneminin tipik bir bileşenidir. Bu durumlardan bir kısmı YDİP ile ilişkilidir (1,2,20,21).

a. Yaygın Damar İçi Pıhtılaşması (YDİP)

Trombositopeni, YDİP ilişkili olarak purpura fulminans, ağır sepsis ve dev hemanjiyom gibi sendromlarda ortaya çıkabilmektedir. Atipik trombositopenisi olan bir olguda YDİP’na bağlı trombositopeniyi dışlamak için PT, PTT, fibrinojen ve fibrin yıkım ürünlerine bakılmalıdır (1,2,20,21).

b. Hemolitik Üremik Sendrom (HÜS)

HÜS süt çocuğu ve küçük çocuklarda (6 ay–5 yaş arası) akut hemolitik anemi, trombositopeni ve böbrek yetmezliği şeklinde ortaya çıkar. Trombositopeninin nedeni tüketiminde artış olmasıdır. Shigella toksini trombositleri direkt etkileyerek kümelenmeye ve trombüs formasyonu oluşumuna neden olmaktadır (1,2,20,21).

c. Trombotik Trombositopenik Purpura (TTP)

Akut (edinsel) veya kronik (kalıtsal) olabilir. Altta yatan hastalığa ikincil de gelişebilir.

Çocuklarda da görülmesine karşın 30-40 yaş arası insidansı doruk düzeydedir. TTP; bakteriyel veya viral enfeksiyonlar, gebelik, otoimmün hastalıklar, malignensi, kök hücre nakli veya ilaçlara (tiklopidin, klopidoğrel, kinin, mitomisin C, siklosporin ve takrolimus) ikincil gelişebilir. Patogeneizde anahtar olay HÜS ‘de olduğu gibi tromboza eğilimdir, bunun sonucunda tüketime bağlı trombositopeni gelişir (1,2,20,21).

2.2.6. Siyanotik Konjenital Kalp Hastalığı

Trombositopeni ağır konjenital kalp hastalığı bulunan olgularda görülebilir. Genellikle hematokrit düzeyi % 65’ten yüksek ve arteriyel oksijen saturasyonu % 65’ten düşüktür. Bu durum yüksek hematokrit düzeyi varlığında trombositlerin küçük damarlara göç etmesi nedeniyle meydana gelir. Siyanotik konjenital kalp hastalığında normal trombosit sayısına karşın uzamış kanama zamanı saptanabilir. Bunun nedeni trombosit agregasyonunun adenosin difosfat (ADP), norepinefrin ve kollajen aracılığı ile yetersiz olmasından kaynaklanan trombosit fonksiyon bozukluğudur (1,2,20,21).

2.2.7. Hipersplenizm

Splenomegaliye neden olan durumlarda trombositopeni, trombositlerin büyümüş dalakta destrüksiyonu ve sekestrasyonu sonucunda meydana gelir. Genellikle nötropeni ve anemide eşlik eder. Kemik iliğinde çok sayıda megakaryosit görülür. Hipersplenizm nedeni ne olursa olsun splenomegali bulunan hastalarda oluşur (1,2,20,21).

2.3. İDİOPATİK TROMBOSİTOPENİK PURPURA

2.3.1. Giriş ve tanım:

İdiopatik trombositopenik purpura (İTP); çocuk ve erişkin yaş grubunda akkiz olarak görülen, klinik bulgu olmadan sadece trombositopeni ile seyreden, diğer trombositopeni nedenlerinin dışlanması ile tanı konulabilen (3), trombosit glikoproteinlerine karşı antikor gelişimi ve trombositlerin dalakta Fc reseptörleri aracılığı ile yıkımının söz konusu olduğu, trombositlere karşı gelişen otoantikorlar sonucunda trombositlerin retiküloendotelial sistemde parçalanması ile karakterize, kanamaya yatkınlık ile giden otoimmün bir hastalıktır (1,22-24).

İlk kez 1700’lü yıllarda Werthof tarafından izole trombositopeni ile peteşi ve mukokütanöz kanamaları olan bir hastada tanımlanmış ve “morbus hemorajik makülozis” olarak adlandırılmıştır. Daha sonra ilk tanımlayan kişinin ismine istinaden Werthof sendromu olarak adlandırılmıştır. 1802’de Robert Willan “On Cutaneous Diseases” kitabında 4 farklı tip purpura tanımlamıştır (25). William J Harrington 1951’de trombositopenik hastaların plazmasını sağlıklı kişilere transfüze ederek; bu kişilerde hızlı trombosit düşüşünü göstermiştir (26,27). Böylece “trombositopenik faktör”ün varlığını kanıtlanmıştır. Bu bulgularla İTP’nin ilk kez immün mekanizması tanımlanmıştır.

Aynı yıl Evans bu plazma faktörünün antitrombosit antikor olduğunu saptamıştır (28). Shulman ve ark.ları ise serolojik yöntemlerle tanımlanan bu faktörün IgG olduğunu göstermişlerdir (29). Leeuwen ve ark.ları 1982’de kronik İTP’li hastalardan elde edilen antikorların, trombositlerinde glikoprotein IIb-IIIa bulunmayan trombastenili hastalara verildiğinde trombositopeni gelişmediğini (bu hastaların trombositlerine bağlanmadığını) göstermişlerdir (30). Böylece ilk kez İTP’de oluşan antikorların trombosit yüzeyindeki GpIIbIIIa’ya karşı oluştuğu saptanmıştır. Günümüzde idiopatik, immün, otoimmün trombositopenik purpura gibi isimler kullanılmakta olup altta yatan bir neden bulunamadığı takdirde idiopatik trombositopenik purpura olarak adlandırılmaktadır. İTP altı aydan kısa sürerse akut, uzun sürerse kronik, üç aydan fazla süren aralıklarla ortaya çıkan atak varlığında rekürren olarak adlandırılmaktadır. Tekrarlayan tedavilere yanıt vermeyen veya yanıt verip günler haftalar içinde (<3ay) tekrar trombositopenisi gelişen hastalar refrakter, akut dönemde remisyona girdikten ≥ 3 ay sonra tekrar trombositopenisi gelişen vakalar rekürren İTP olarak tanımlanır (22,23,31-33).

2.3.2. Epidemiyoloji:

İTP çocukluk çağının en sık görülen akkiz kanama diyatezidir. Çocuklar arasında yapılmış Avrupa çalışmalarında insidansı 5,8/100,000, prevalans 4-6/100.000’dir. Çocuklarda en sık 2-6 yaş arasında ortaya çıkmakta olup kız ve erkek cinsiyette eşit oranda görülmektedir. Erişkinlerde ise prevalans 7-9/100.000 olup kadınlarda erkeklere oranla yaklaşık iki kat fazla görülmektedir (34-36).

2.3.3. İTP Fizyopatolojisi:

İmmün trombositopenik purpuranın fizyopatolojisindeki anahtar olay, self tolerasyon kaybı sonucu trombosit antijenlerine karşı otoantikor üretimine gidiştir (37). Self tolerasyon kaybının etyolojisi açık değildir. Patolojik olaylar T hücreleri, B hücreleri ve antijen sunan hücreler (APC) arasında gerçekleşmektedir (38). Trombosit ömrü oldukça kısalmıştır. Kromozom 51 (Cr 51) ile işaretlenmiş trombositlerin normalde bir hafta olan yaşam süresi birkaç dakika ile 1-4 saat arasında değişmektedir (2).

İTP’li hastaların 2/3’ünde viral infeksiyon öyküsü bulunmaktadır. Bir kısmında özellikli bir ajan (EBV, HIV, varicella, parvovirüs B19 gibi) saptanabilmektedir. Viral ya da bakteriyel antijenler ile hastanın trombosit antijenleri arasında moleküler benzerliğin otoantikor üretimini başlattığı düşünülmektedir (39,40).

Bazen apraz reaksiyon indüksiyonu, sebat eden bir ajana ihtiyaç duymaz ve immün hasar immünojen kaybolduktan sonra da devam eder. Bu belki de akut İTP’li çocukların neden bir kısmında kronikleşmeye gidildiğini açıklayabilir. Kronik İTP’de de viral infeksiyon tetikleyici faktör olabilir ancak viral infeksiyon asemptomatiktir ya da tanımlanmamıştır (32).

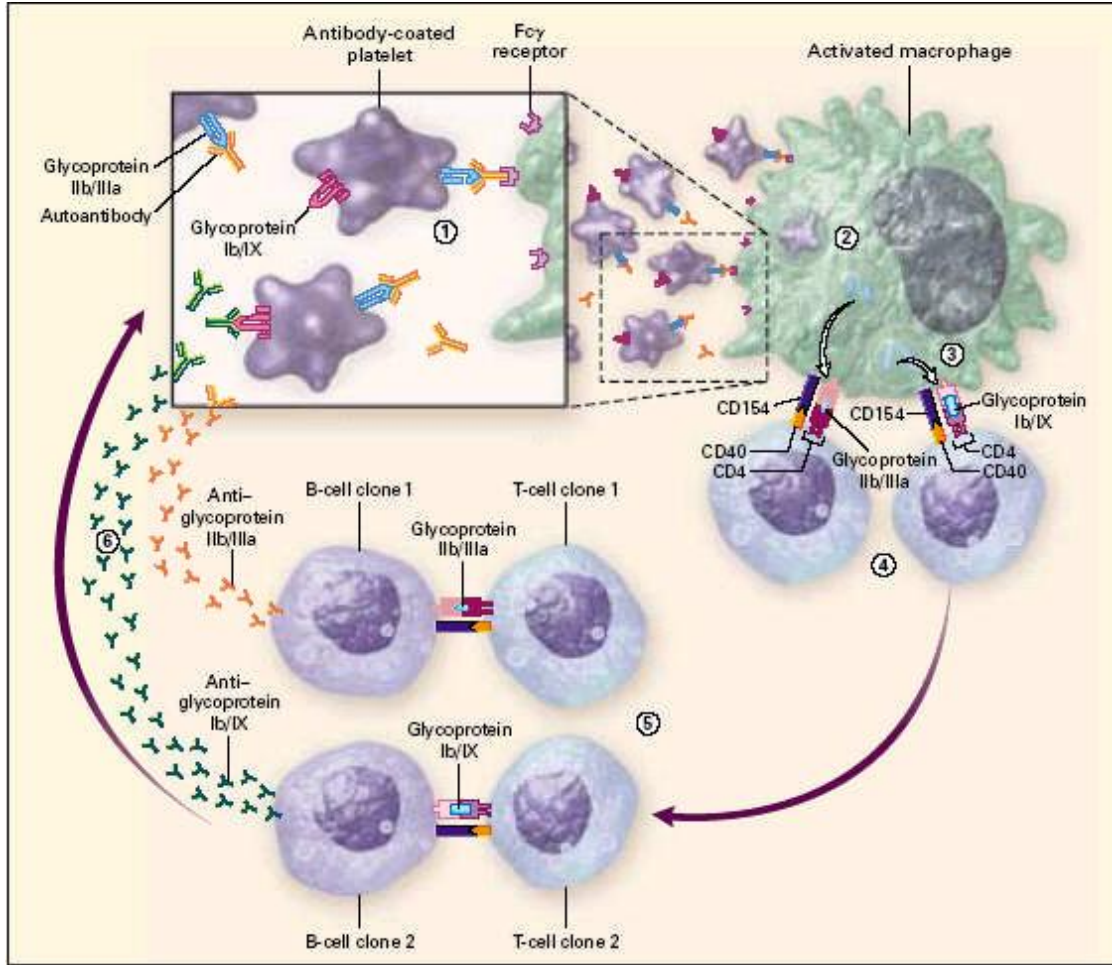
William Harrington 1951’de trombositopenik purpuralı hastalardan elde ettiğı plazmayı sağılıklı kişilere transfüze etmiş ve bu kişilerde geçici trombositopeni oluşturarak ‘‘trombositopenik faktörün’’ün varlığını göstermiştir (26). Ancak ne yazık ki bu antitrombosit antikorların kesin tesbiti zordur ve hematoloji laboratuvarlarında rutin olarak kullanılabilir değildir. Uzman laboratuvarlar da bile direkt testlerle, iyi karakterize İTP hastalarında pozitiflik % 80’i geçmemektedir. Negatif bir antikor testi İTP tanısını dışlamaz. Trombosit antikor testinin tanıda rutin kullanımı önerilmemektedir (41).

Antikorla kaplı trombositler antijen sunan hücreler tarafından (en sık dalakta) düşük afiniteli Fc reseptörleri yoluyla hücre içine alınarak parçalanır. Trombosit proteinleri APC tarafından peptidlerine ayrılarak MHC- klas II aracılığı ile yüzeylerine exprese edilir. T hücre reseptör (TCR) MHC-Peptid komplekse bağlandıktan sonra sinyal aktivasyonu ile CD154 (CD40 ligand) upregülasyonu ve CD4 Thelper yüzeyindeki CD40 ile interaksyonu aktive edilir. Aktif trombosit otoimmünitesi için T hücreleri ve B hücreleri arasında CD40- CD40L interaksyonu gereklidir (38). Güncel yayınlarda trombositin kendi kendine CD 154 exprese etmesinin de otoimmüniteyi tetikleyebileceğı bildirilmiştir. Aktif hastalıkta Th1 sitokin profili (IL-2, IL-10, INF  artışı) görülürken, remisyonda Th2 sitokin profilinin (IL-4,IL-5,IL-6,IL-13 azalması) görüldüğü saptanmıştır (38,42).

Aktive antijen sunan hücreler yüzeylerine trombosit aıt yeni peptidler salgırlar ve başka trombosit antijen özgül CD4 (+) T hücre klonlarının çoğalmasını hızlandırır. Bu T hücre klonları trombosit özgül B hücre klonlarıyla otoantikor üretimini yönetir. Bu olaya ‘‘epitop yayılımı’’ denir ve İTP’de trombosit yıkım olayının bir parçası da trombosit antijenlerinden ‘‘kriptik epitopların’’ salgılanması ile sekonder trombosit antijen spesifik T hücre klonlarının oluşumu ve yeni trombosit antijen spesifik B hücre klonlarının uyarılarak immün yanıtın genişlemesidir (17). İTP’de epitop yayılımı Şekil 1’de görölmektedir. Disfonksiyonel hücreseı immünite İTP fizyopatolojisinde önemlidir. Organ spesifik otoimmün hastalıklarda Th1 yanıtı yaygın T hücre yanıtıdır. B hücrelerinden antitrombosit antikor üretimi için CD4 (+) T helper hücrelere ihtiyaç vardır. CD4(+) hücreler aktive olduktan sonra otoreaktif B lenfositlerini plazma hücrelerine dönüştürür ve antikor salgılanmasını sağılar.

Bu antikorların aynı zamanda megakaryopoezi de inhibe ettiği gösterilmiştir (17,39). Bazı İTP vakalarında sitotoksik T hücreler de trombosit destrüksiyonu da rol oynar (43).

İki ile beş yaş arasındaki çocuklarda T lenfosit yolu CD25 (+) T lenfositlerdeki yetmezlikle karakterizedir, bu yüzden B hücre tarafından antijen sunulan hücreler timik delesyondan kaçarak viral enfeksiyonlarla çapraz reaksiyon verir ve otoantikor üretimine izin verir. Bu hastalardaki T helper ve sitokin yanıtı juvenil diyabetli ve juvenil romatoid artritli çocuklarda tanımlanan programlanmış Th1 yanıtı ile artmış IL-1 α ve IL-1 β yanıtı ve azalmış IL-4 yanıtını içerir (44,45).



Şekil -1: İTP’de İmmün Patogenez (17) .

1. Trombosit yüzey antijenlerine karşigelişen antikorların trombosit yüzeyine bağlanması
2. Antikor kaplıtrombosit antijen sunan hücreye (makrofaj veya dendritik hücreler) Fc gama reseptörleri yoluyla bağlanarak, hücre içine alınıp ve parçalanması
3. APC ler tarafından diğer membran Gp lerinin kriptik epitop olarak yüzeye sunulması
4. T hücre aktivasyonu
5. Hücresel interaksyonu arttıracak yeni peptidlerin üretilmesi

6. B hücre reseptörleri tarafından ilave trombosit antijenlerinin tanımlanarak trombosit antikor sentezinin artırılması

Birçok çocukta yaygın olarak glikoprotein $\alpha 2\beta 3$ ve GPIb kompleksine olmak üzere birçok trombosit epitopunu içeren IgG ve IgM tabiatındaki otoantikorların her ikisini de içeren poliklonal yanıt vardır. Ayrıca çocukluk çağı İTP'si ile Fc gama reseptör IIa ve IIb polimorfizmi arasında artmış bir ilgi vardır. Güncel çalışmalar Fc gama polimorfizminin iyi tedavi yanıtında tahmin ettirici olduğunu göstermiştir (46,47).

Güncel yayınlarda timusta bulunan CD25 (+) regülatör T hücrelerin proinflamatuvar yanıt boyunca otoreaktif efektör hücrelerin ve antikorların önlenmesinde temel olabileceği bildirilmiştir. Gerçekten 22q11.2 heterozigot delesyonu ve timik hipoplazi ile sonuçlanan çocuklarda otoimmün hastalıklara predispozisyon vardır (48).

Kronik İTP'li hastalarda T lenfositlerin mitojen uyarılara blastojenik cevabı bozuktur, aynı zamanda doğal öldürücü hücrelerde sayı ve nitelik olarak eksiklik olduğu görülmüştür. Ayrıca İTP de selektif IgA eksikliğini veya düşüklüğünü bildiren pek çok yayın vardır (20). Komplemanın rolü trombosit ile ilişkili C3 ve C4 artışı ile ispatlanmıştır. İn vitro çalışmalar hastanın plazması ve taze serumu ile trombositlerin inkübasyonundan sonra C3 ve C4 bağlanmasının trombosit lizisi ile sonuçlandığını göstermektedir (49,50).

2.3.3.1. Dalağın rolü:

Kromat ile işaretlenmiş trombositler İTP'li hastalara verilerek değerlendirildiğinde radyoaktivitenin başlıca dalakta toplandığı, genç trombositlerin daha çok tutulduğu görülmüştür. Ağır vakalarda karaciğerde de tutulum gösterilmiştir. Aynı zamanda dalakta IgG tabiatında antitrombosit antikor üretimi de gösterilmiştir. Retiküloendotelial sistemde fagositoz, kortikosteroid ve androjenlerle azalırken, östrojen ile artar (20).

2.3.3.2. Trombosit Antikorları:

İTP'ye neden olan GP IIb/IIIa, GP Ib/IX, GP Ia/IIa, GPV ve GPIV gibi trombosit membran proteinlerine karşı antikorların oluşmasıdır. Antikor üretiminin başlamasına neden olan faktörler net olarak bilinmemektedir. Klinik tablo başladığında hastaların çoğu, çok sayıda trombosit antijen antikorlarına sahiptir. Bu antikorlar genelde IgG dir, ancak A ve M tipleri de görülebilir (51). Artmış yüzey IgG düzeyinin İTP'deki sensitivitesi %90, spesifitesi %30'dan daha az olarak bildirilmiştir. Trombosit bağı albumin de immün trombositopeniyi ölçmede eşit derecede etkili bulunmuştur. Dalak, kemik iliği ve kan hücrelerinde otoantikor üretimi gösterilmiştir (52). İTP'de artmış trombosit yıkımı megakaryopoez uyarımına neden olmaktadır.

Bazı yayınlarda invitro olarak İTP'li hasta plazmasının otoantikör aracılığı ile megakaryositopoezi baskılanmasına neden olarak megakaryosit üretim ve maturasyonunu azalttığı da gösterilmiştir (2,53).

Gp Ib/IX'a veya diğer antijenlere karşı antikör bulunan hastalarda daha ağır kanamalar, daha düşük trombosit sayısı ve steroide kötü yanıt olduğunu bildiren çalışmalar vardır (54). Erişkinlerde *Helicobacter pylori* enfeksiyonu ile İTP ilişkisini bildiren yayınlar bulunmakla birlikte çocuklarda enfeksiyon sık görülmesine rağmen, ilişki net değildir (55).

2.3.3.3. İTP de Genetik Çalışmalar:

HLA DRW2 taşıyan kişilerin İTP için predispozan olduğu, HLA DR4 alloantijeninin ise kortikosteroid tedavisine kötü, splenektomiye iyi cevabın ön belirteci olduğu gösterilmiştir (20). İTP monozygotik ikizlerde bildirilmiştir (56). HLA-DRB1*1501 ile splenektomiye kötü yanıtın ilişkili olduğu gösterilmiştir (57). İTP gelişiminde fagositlerdeki Fc reseptör polimorfizmi etkili olabilir (1). Üç tip Fc reseptörü vardır. FcRII grubu üç gen (IIA, IIB, IIC) ve FcRIII grubu ise iki gen (IIIA, IIIB) tarafından kodlanır. Genetik polimorfizmler immunoglobulin bağlayan reseptörlerin affinitelerini değiştirmektedir. FcγRIIIA polimorfizmleri ile tedaviye yanıtın ilişkili olduğu öne sürülmüştür (58). İnsan trombosit antijenleri (HPA) ile yapılan çalışmalarda HPA-5b alleli taşıyanların akut İTP için artmış risk taşıdıkları gösterilmiştir (59).

2.3.4. KLİNİK:

Çocuklarda İTP her yaşta görülmesine rağmen, en sık 2-6 yaş arası çocuklarda rastlanır. Adölesanlarda ve süt çocuklarında ise genellikle başka bir immün hastalıkla birlikte görülür. Akut İTP'li hastaların çoğunda trombositopeni, geçirilen bir enfeksiyon hastalığından 1-3 hafta sonra ortaya çıkmaktadır. Enfeksiyon, bakteriyel veya non-spesifik viral nedenli olabilir. Ayrıca canlı virüs aşılardan sonra da görülebilir (1,2,11,60).

Hemorajik bulgular trombositopeninin derecesine bağlıdır. Genellikle kanamanın ilk bulgusu, kolay çürüklerin oluşması veya yüzeysel peteşilerdir. Bu bulgular genellikle trombosit sayısı 20.000/mm³'ün altında ise, ciddi mukozal kanamalar, hematüri ve genital kanamalar ise trombositler 10.000/mm³'ün altında olduğu zaman görülür. Burun kanaması ve mukozal kanamalar hastaların 1/3'ünde görülürken hematüri ve genital kanamalar hastaların 1/10'unda ortaya çıkmaktadır (12,14,61,188). Kanama ve trombositopeni dışında, fizik muayene bulguları normaldir. Peteşisiz geniş ekimoz, simetrik dağılım İTP'de genellikle görülmez. Hemartroz bulguları ile başvuranlar için İTP'den ziyade pıhtılaşma faktör eksiklikleri araştırılmalıdır.

Kanamayla birlikte organomegali varsa İTP tanısından şüphelenmek gerekir (60). İntrakranial hemoraji (İKH), hastaneye yatırılan İTP'li hastaların % 0.5-1'inde görülmekte ve 1/3'ü kaybedilmektedir. İKH gelişme riski trombositopeninin ortaya çıktığı ilk günlerde daha yüksek olmakla birlikte herhangi bir zamanda da görülebilir. Salisilat içeren ilaçlar ve antihistaminikler kanama riskini artırmaktadır (2,11,12,14,62).

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 (1,63). Çocuklarda kanamanın derecelendirilmesi Tablo 4'de sunulmuştur.

Tablo -4: İTP'li Çocuklarda Kanamanın Derecelendirilmesi (64).

0 –Yok: Herhangi bir yeni kanama bulgusu yok

1 – Minör: Az sayıda peteşi (≤ 100) ve/veya ≤ 5 küçük ekimoz (≤ 3 cm) mukoza kanaması yok

2 – Hafif: Çok sayıda peteşi (> 100) ve/veya >5 büyük ekimoz (>3 cm) mukoza kanaması yok

3 – Orta: Tıbbi 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

İTP'de klinik prezentasyon, sağlıklı bir çocukta aniden gelişen peteşi ve ekimozlar ile karakterizedir. Ekimoz ve peteşiler en sık alt ekstremitelerin ön yüzlerinde, kostalar, skapula, omuzlar, bacaklar, pubik bölge gibi çıkıntılı kemikler üzerinde görülür. Peteşiler; subkonjunktiva, yanak mukozası, yumuşak damakta da bulunabilir. Burun kanaması, dişeti kanaması, gastrointestinal kanamalar (melen, hematemez) ve genitoüriner sistem kanamaları (hematüri, menoraji) daha az olmak üzere görülebilir. Retinal kanamalar, orta kulak kanamaları, intramusküler enjeksiyon ve travma sonrası derin kas içi hematoma ya da hemartroz İTP'de nadir görülmektedir (2,14). İTP'den şüphelenilen çocuklarda öykü ve fizik muayenede, göz önünde bulundurulması gereken durumlar Tablo 5'de sunulmuştur.

Tablo-5: İTP'den Şüphelenilen Çocuklarda Öykü ve Fizik Muayenede Dikkat Edilecek Noktalar (3).

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 enfeksiyon öyküsü
- Su çiçeği gibi geçirilmiş spesifik enfeksiyon öyküsü
- Aşılama veya immün yetmezlik düşündüren tekrarlayan enfeksiyon öyküsü
- Otoimmün hastalık semptomları

3. İlaç kullanımı

- Trombositopeni yapan sülfonamidler, heparin ve kinin/kinidin gibi ilaçların kullanımı
- Kanamayı arttıran aspirin kullanım öyküsü

4. HIV enfeksiyonu için risk faktörleri (annede HIV enfeksiyonu gibi)

5. Ailede trombositopeni ya da hematolojik hastalık öyküsü

6. Altı aydan küçük çocuklarda perinatal ve maternal öykü

7. Kanama riskini arttıran diğer durumların birlikteliği

8. Yaşam şekli, potansiyel travmatik aktiviteler

Fizik muayene

1. Kanama bulguları

- Kanamanın tipi (retinal kanama gelişimi)
- Kanamanın şiddeti

2. Karaciğer, dalak ve lenf düğümleri

3. Enfeksiyona ait bulgular

4. Konjenital anomaliyi düşündürecek dismorfik özellikler (iskelet anomalileri, işitme bozuklukları)

5. Spesifik konjenital sendromların dışlanması

- Fanconi sendromu
- Radius yokluğu ile birlikte trombositopeni
- Wiscott-Aldrich sendromu
- Alport sendromu

- Bernard-Soulier sendromu
- May-Hegglin sendromu
- Büyük trombosit sendromu.

2.3.4.1. AKUT İTP’NİN DOĞAL SEYRİ

Akut İTP, daha önceden sağlıklı bir çocukta genellikle viral bir enfeksiyon hastalığını takiben 1-3 hafta sonra ortaya çıkan kanama, peteşi ve ekimoz ile karakterize klinik bir durumdur. 2-6 yaş arasında sık görülür ve kız/ erkek oranı eşittir. Non spesifik ÜSYE en sık karşılaşılan enfeksiyöz hastalıktır. Diğer olası nedenler kızamık, kızamıkçık, su çiçeği, kabakulak gibi çocukluk çağı hastalıklarıdır. Ayrıca İTP, canlı virüs aşılarından sonra da gelişebilmektedir (1,2,7,11,14). Çocuklarda İTP’nin gerçek görülme sıklığı bilinmemesine rağmen yıllık 0,25-1/10 000 olduğu tahmin edilmektedir (1,2,4-6).

Akut İTP genellikle tedavisiz spontan olarak iyileşen bir hastalıktır. Vakaların çoğunluğu, 2-3 ay içerisinde klinik iyileşme ile sonuçlanır ve 9-12 ay içerisinde de çocukların % 90’ında trombosit sayısı normale döner. Bazı vakalarda gelişebilen ciddi mukozal kanamalar ve intrakranial kanamalar genellikle hastalığın başlangıç döneminde görülür (11,14).

İTP’li çocuklarda olası kanama riski belirleyicileri arasında trombosit sayısı ($<20.000/mm^3$), fizik aktivite düzeyi, travma, vasküler fragilite, ilaç kullanımı, eşlik eden diğer hastalıklar (von Willebrand hastalığı, vaskülitler, AV malformasyonlar, ateş ve anemi gibi) sayılmaktadır. Boyun üzerindeki peteşiler, gözde fundal hemorajiler ve ani başlayan kanamalar hayatı tehdit eden kanamaların uyarıcı bulguları olabilir (189).

Tanı anında hastalığın kendi kendini sınırlayan bir durum mu olacağı ya da kronikleşeceğini tahmin etmek mümkün değildir. Ancak Tablo-6’da özetlenmiş olan özellikler göz önünde bulundurularak hastalığın gidişatı hakkında bir fikre sahip olunabilir (2,12).

Tablo -6: Akut ve Kronik İTP'nin Özellikleri (2,14).

Özellikler	Akut	Kronik
Yaş	10 yaş/eriskin	2-6 yaş/çocuk
Cinsiyet	Kız =erkek	Kız/erkek =3/1
Mevsimsel dağılım	İlkbahar	Yok
Önceden geçirilmiş enfeksiyon	%80	Nadir
Otoimmün hastalık birlikteliği	Nadir	Sık
Başlangıç	Akut	Sinsi
Trombosit sayısı	<20.000/mm ³	40.000-80.000/mm ³
Eozinofili ve lenfositoz	Sık	Nadir
IgA düzeyi	Normal	Düşük
Süre	2-6 hafta	> 6 ay-yıllar
Prognoz	%80 spontan iyileşme	Kronik, değişken

Akut İTP'de kız/erkek oranı eşittir. Trombositopeni altı aydan daha kısa sürede tam bir iyileşme ile sonlanır. Kronik İTP ise dokuz yaşından büyüklerde genellikle kız çocuklarında (K/E=3/1) görülür ve trombositopeni altı aydan uzun sürer. Çocuklarda İTP vakalarının % 75-80'i akut, % 20-25'i kronik formda görülür (1,6,7).

2.3.4.2. KRONİK İTP

Klasik olarak hastalığın başlangıcından itibaren altı aydan daha uzun süren trombositopeni (150.000/mm³ in altında) olarak tanımlanır. Bu tanımlamaya göre yaklaşık olarak % 20 -25 çocuk kronikleşmektedir. 10 yaşından büyük ve kız çocuklarda kronikleşme daha fazladır. Genellikle sinsi başlangıçlıdır ve öncesinde enfeksiyon öyküsü yoktur. Çoğu hasta asemptomatiktir ya da kolay morarma, tekrarlayan dişeti ve burun kanamaları, menoraji ile başvurur. Hastalığın 28. gününde bakılan trombosit sayısı 50–150,000/mm³ arasında ise kronikleşme ihtimalinin yüksek olduğu, 50,000/mm³ altında ise bu ihtimalin beş kat yüksek olduğu, ayrıca steroide cevapsızlığın ve relapsın kronikleşme ihtimalini gösterdiği kabul edilmektedir. Bu grup hastalara ek testler yapılması gereklidir, çünkü SLE gibi sekonder nedenler sıktır. Trombosit 30,000/mm³ ile 150,000/mm³ arasında seyreden çoğu hasta herhangi bir trombosit yükseltici tedaviye ihtiyaç duymaz ve 6–24 ay içerisinde bazılarında spontan düzelme olur. 12 ayın üzerinde spontan remisyon nadirdir.

Başlangıçtan itibaren altı ay sonra trombosit sayısı 20,000/mm³ ve altında olan klinik olarak önemli subgrup kanama semptomları nedeniyle trombosit yükseltici tedaviye ihtiyaç gösterebilirler (2,9,17,20,39,65,66).

2.3.5. LABORATUVAR BULGULARI:

1. Trombosit sayısı : < 150.000 /mm³ , ağır kanama bulguları olanlarda sıklıkla <20 000/mm³ saptanır. MPV (8,9 ± 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. Flowsitometri ile dolaşımdaki genç ve immatür trombositlerin (reticulated platelet) RNA içeriklerinin boyanmasının saptanması, İTP tanısını destekleyen artmış trombosit üretimini yansıtır (67,68). 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 (2,3). Steroid tedavisinden önce lösemi tanısını atlamamak için yapılması gerektiğini savunanlar bulunmaktadır (4,69). Steroid tedavisi, lösemi tanısını geciktirir ve prognozu kötü yönde etkiler. Akut löseminin izole trombositopeni ile prezantasyonu çok nadirdir (<% 1). Ancak eğer hastada organomegali, lenfadenopati, kemik ve eklem ağrısı gibi atipik bulgular mevcut ise ya da tedaviye yanıt yoksa yapılması gerekmektedir (1,2). Down sendromu olan çocuklarda megakaryoblastik lösemi kendisini trombositopeni ile gösterebileceğinden kemik iliği yapılması önerilmektedir (96).

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 damar içi pıhtılaşmasını dışlamak için bu testlere başvurumaktadırlar (70). Ancak klinik olarak bu çocuklar altta yatan hastalığa bağlı olarak hasta görünümlü 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-dsDNA, Coombs testi, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, monospot ve/veya EBV, HIV, parvovirüs titreleri klinik olarak gerekli ise yapılmalıdır.

7. Antitrombosit antikorlar: Antitrombosit antikorları saptayan testler geliştirildikleri döneme göre 3 gruba ayrılırlar (71). Bu testler hastanın trombositlerine bağlanan antikorları 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 antikorları; indirekt testler ise hem stoplazmadaki hem de ekstraselüler kısımdaki epitoplara karşı oluşan antikorları saptar. Ayrıca indirekt testler alloantikorları da saptar. İTP'de direkt testlerinin pozitif olması daha olasıdır ve indirekt testlere tercih edilir (72,73).

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 (72).

Faz II Testler: 1970'lerde geliştirilen testlerdir (74,75). 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 (1,10,72,76-78).

Faz III Testler: 1980'lerin ortalarında geliştirilen testlerdir (79–82). Trombosit glikoproteinlerine karşı spesifik antikorları ölçerler. İmmunoblot analizi, immunopresipitasyon ve glikoprotein immobilizasyon olmak üzere üç gruba ayrılırlar (72). Sensitiviteleri % 47–60, spesifiteleri ise % 78-92'dir (73,83). Yeni gelişen tekniklere rağmen hastaların % 20'sinde antikor saptanamaz (2). Yüksek sensitiviteye sahip güvenilir testler olmadığı için antitrombosit antikorların rutinde kullanılması önerilmemektedir (1–3).

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 (84). Kanama riskinin önceden belirlenmesinde yardımcı olabileceği düşünülmektedir.

2.3.6. TANI:

İTP’de tek başına tanı koyduracak ideal bir test yoktur. Tüm testler belirleyici olmaktan çok ayırıcı tanıya yöneliktir (7,14,60). Purpura ile başvuran hastalarda (2,11,14,);

- Ayrıntılı fizik muayene (sistem muayeneleri, kanama bulguları, konjenital anomali bulguları dahil)

- Yakın zamanda geçirilmiş hastalık öyküsü, ilaç kullanımı

- Ailede hematolojik hastalık öyküsü

- 6 aydan küçük çocukların perinatal öyküsü

- Trombosit sayısını içeren tam kan sayımı, periferik yayma (lökosit, trombosit ve eritrosit morfolojisinin dikkatle incelenmesi)

- Kemik iliği aspirasyonu: Klinik (peteşi, ekimoz vb. kanama bulguları dışında fizik muayene normal ve hepatosplenomegali, lenfadenopati yoksa) ve hematolojik (tam kan sayımı ve periferik yaymada izole trombositopeni dışında herhangi bir bulgu yoksa) olarak tipik İTP vakalarında gerekli değildir. Akut löseminin izole trombositopeni ve diğer yönlerden normal kan sayımı ile ortaya çıkma ihtimali % 0,1 den azdır. Fakat fizik muayene bulguları normal olmayan veya standart İTP tedavisine yanıt vermeyen hastalara kemik iliği aspirasyonu yapılmalıdır.

- Sekonder trombositopeni nedenleri dışlanmalıdır. ANA (antinükleer antikor) ve anti-dsDNA, kan gurubu, Coombs testi, PT, PTT ve fibrinojen düzeyi, karaciğer fonksiyon testleri, BUN (kan üre azotu) ve kreatinin, monospot ve/veya EBV, HIV, parvovirüs B19 titreleri klinik olarak gerekli ise yapılmalıdır.

İTP’de tanı kriterleri (2,14).

1. Fizik muayene: Kanama bulguları dışında normal fizik muayene; birlikte lenfadenopati ve splenomegalinin olmaması,

2. Trombosit sayısı ve periferik yayma: İzole trombositopeni ile birlikte lökosit ve eritrosit anormalliklerinin olmaması,

3. Kemik iliği: Artmış megakaryosit sayısı ile birlikte normal eritroid ve miyeloid hücre serilerinin olması,

4. Sekonder trombositopeni nedenlerinin (hipersplenizm, mikroanjiopatik hemolitik anemi, DIC, ilaç ilişkili trombositopeni (Tablo-3), SLE ve EBV, HIV, parvovirüs gibi enfeksiyon hastalıkları) dışlanmasıdır.

2.3.7. AYIRICI TANI:

İTP tanısı bir dışlama tanısıdır. Bir çocukta beklenmedik şekilde (asemptomatik) düşük trombosit sayısı saptandığında laboratuvar hatası olabileceği düşünülmeli ve periferik yayma ile trombosit sayısında gerçekten azalma olup olmadığı değerlendirilmelidir. Trombositopeni varlığında ayrıntılı hikaye, dikkatli fizik muayene ve periferik yayma bulguları ile şüphelenilen tanılara yönelik testlerle ayırıcı tanıya gidilir (Tablo 5,7).

Hikayede halsizlik, kilo kaybı, kemik-eklem ağrıları; muayenede hepatosplenomegali, lenfadenopati, bazı spesifik bulgular (radius, başparmak anomalileri, mikrosefali, mikroftalmi, büyüme geriliği, hiperpigmentasyon gibi); laboratuvar da trombositopeniye ek olarak anemi, lökositoz, lökopeni; periferik yaymada anormal lökosit morfolojisi varsa kemik iliği aspirasyonu yapılarak lösemi, lenfoma, aplastik anemiler, MDS ve metastatik hastalıkların ayırımına gidilmelidir (10,14).

Bir çok enfeksiyon hastalığı seyrinde de [örn: kızamık, kızamıkçık, kabakulak, su çiçeği, EBV, sitomegalovirüs (CMV), parvovirus B19, herpes simpleks virüs (HSV), HIV enfeksiyonları, enfeksiyöz hepatitler, salmonelloz, brucelloz, meningokoksemi, bakteriyel endokardit, konjenital sifiliz, sıtma, toksoplazmoz, leishmaniasis] trombositopeni gelişebileceğinden dikkatli öykü ve fizik muayene ile şüphelenilen enfeksiyon hakkında gerekli laboratuvar tetkikleri yapılarak ayırıcı tanıya gidilmelidir (86). HCV ve HIV enfeksiyonları açısından transfüzyon ve büyük çocuklarda cinsel ilişki sorgulanmalıdır. Trombositopeniye yol açabilecek ilaçların kullanımı mutlaka sorgulanmalıdır (Tablo-3). İlaça bağlı trombositopeniler, ilacın trombosit yıkımını artırması veya trombosit yapımını azaltması ile ortaya çıkmaktadır (14,87).

Hastalardan ayrıntılı aile hikayesi alınmalıdır. Özellikle kronik şikayetler ve orta düzeyde izole trombositopeni ile başvuran hastalarda kalıtsal trombositopeni olasılığı akla gelmelidir. Kalıtsal trombositopeniler trombosit boyutu (iri, normal, küçük) veya gen mutasyonlarına dayanarak sınıflandırılırlar. Kalıtım paterni ve ek bulgular fikir vericidir. Örneğin MYH9 geniyle ilişkili makrotrombositopeniler otozomal dominant kalıtılır ve hastalarda eşlik eden nefrit, sağırılık veya katarakt gibi bulgular olabilir. Wiskott Aldrich sendromu (WAS) X'e bağlı geçiş gösterir, sıklıkla erkeklerde görülür ve klasik vakalarda egzema, sık enfeksiyon hikayesi vardır (88).

Muayenede dalağın belirgin büyük olması primer karaciğer patolojisine bağlı konjestif splenomegali ve hipersplenizm, depo hastalıkları veya portal ven trombozu olasılığını düşündürmelidir (14,89). Periferik yayma ayırıcı tanıda oldukça yol göstericidir (Tablo-7) (3). Trombositlerin morfolojisi, anne ve babanın kan sayımı ve periferik yaymaları konjenital nedenler hakkında bilgi verebilir. MYH9 geniyle ilişkili makrotrombositopeni sendromlarında periferik yaymada dev trombositler ve lökositlerde inklüzyon (“Döhle” cisimciği) görülür. WAS küçük trombositlerle karakterizedir. Bernard-Soulier sendromunda dev trombositler görülür ve trombosit fonksiyon testleri bozuktur. Gri trombosit sendromunda iri, soluk, agranüler trombositler görülür ve trombosit fonksiyonu bozuktur (90). Tip 2b vWH ve psödovWH da kalıtsal trombositopeni yapan nedenlerdendir ve ayırıcı tanıda düşünülmelidir (88). Periferik yaymada trombositopeniye eşlik eden hemoliz bulguları var ve direkt coombs testi pozitif ise Evans Sendromu; mikroanjiyopatik değişiklikler varsa TTP, HÜS, DİK (sepsis, Kasabach Merritt sendr. gibi) akla gelebilir ve bunlara yönelik diğer testler (böbrek fonksiyon testleri, koagülasyon testleri gibi) yapılabilir. Lökosit morfolojisindeki anormallikler de tanı hakkında ipucu verebilir (88,86,89).

Tablo -7: İTP Düşünülen Hastanın Periferik Yaymasında Dikkat Edilecek Özellikler.

İTP tanısıyla uyumlu bulgular

-Trombositopeni; Trombositler normal veya iridir, fakat dev trombosit çoğunlukta olmamalıdır.

-Normal eritrosit morfolojisi

-Normal lökosit morfolojisi

İTP tanısıyla uyumlu olmayan bulgular

-Trombositlerin çoğunun dev olması

-Eritrositlerde poikilositoz, şistositler, polikromazi (bazen kanamaya cevap olabilir) , makrosit, çekirdekli eritrositler

-Lökositoz veya lökopeni, beraberinde immatür veya anormal hücreler

Yenidoğan döneminde saptanan trombositopenide kalıtsal nedenler dışında maternal İTP ve alloimmün trombositopeni de akla gelmeli ve ayırım yapılmalıdır (91). Maternal İTP’de anneye ait otoantikorlar bebeğe geçerek bebekte trombositopeniye yol açar ve anne de trombositopeniktir. Alloimmün trombositopenide ise fetal trombositler üzerindeki paternal antijenlere karşı annenin antikor geliştirmesi söz konusudur, annede trombositopeni yoktur (92).

Özellikle adölesan kızlarda trombositopeninin SLE'nin ilk bulgusu olabileceği akla gelmeli, eklem şikayetleri, cilt bulguları sorgulanmalı, anti nükleer antikor (ANA), anti-dsDNA, Kompleman 3 (C3), Kompleman 4 (C4) bakılmalıdır (14). Trombotik olaylarla seyreden antifosfolipid (AFL) sendromu da ayırıcı tanılar arasındadır. Vitamin B12 ve folat eksikliğine bağlı megaloblastik anemilerde ve ağır demir eksikliği anemisinde de trombositopeni görülebilir (92,93). Beslenme öyküsü, kan sayımı ve periferik yayma bulguları (vitamin B12 eksikliği için makrositik anemi, hipersegmente nötrofiller; demir eksikliği için hipokrom mikrositer anemi gibi) ipucu verebilir.

Kronik seyirli vakalarda kantitatif immunoglobulin analizi ile altta yatabilecek; Sık Değişken İmmün Yetmezlik (CVID), WAS, Selektif IgA gibi immün yetmezlikler de ayırt edilmelidir (94). CVID'de tekrarlayan ÜSYE veya akciğer enfeksiyonu öyküsü vardır. Ayırıcı tanıda yapılabilecek tetkikler Tablo 8'de özetlenmiştir

Tablo-8: İTP Ayırıcı Tanısında Yapılabilecek Testler (92,94).

Retikülosit sayısı, direkt Coombs testi	(Evans sendromu, SLE)
Biyokimya, LDH, Ürik asit, Sedimentasyon	(HÜS, malignensi, hepatit)
Koagülasyon testleri	(Sepsis, Kasabach-Merritt sendromu)
Viral seroloji/PCR	(EBV, CMV, VZV, Rubella, Parvovirus B19, HIV, HCV)
ANA, Anti-dsDNA, C3, C4, AFL antikorlar	(SLE, diğer kollajen doku hast.)
Kantitatif İmmünglobülinler, lenfosit alt grupları	(CVID, WAS)
Trombosit fonksiyon testleri	(Bernard-Soulier sendr.)
Kİ aspirasyon ve/ veya biyopsisi, flow sitometri, sitogenetik değerlendirme	(Lösemiler, MDS, Kİ yetmezlikleri)
Anne, baba kan sayımı ve periferik yayması	

2.3.8. TEDAVİ:

2.3.8.1. Destek tedavisi:

Trombosit sayısı 20,000/mm³'ün üzerinde ve hasta asemptomatikse ya da müköz membran kanaması olmaksızın orta dereceli çürüklerde tedavi gerekli değildir. Yarışmalı sporlardan kaçınılmalıdır. Menstrüasyonu olan kızlarda menoraji ve metrorajiyi engellemek için, herhangi bir uzun etkili progesteron menstruasyonu durdurmak amacıyla birkaç ay kullanılır. Aspirin, diğer nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ve trombosit fonksiyonlarını etkileyen ajanlar kullanılmamalıdır. İntramüsküler enjeksiyonlardan kaçınılmalıdır. Aşırı kanama durumlarında ise taze tam kan veya eritrosit süspansiyonu ve gerektiğinde spesifik tedavi ile birlikte aferez ile elde edilmiş trombosit süspansiyonu verilmelidir (2,9,20,96).

2.3.8.2. Medikal Tedavi:

Akut İTP çoğunlukla kendini sınırlayan benign bir hastalıktır ve genellikle ılımlı semptomlarla seyrederek, ciddi kanama riski düşüktür. Tedavi verilmesindeki asıl amaç intrakranial kanamayı önlemek ve major kanamaların neden olacağı kan kaybını azaltmaktır. Amaç trombosit sayısını güvenli değer olarak düşünülen 20,000/mm³'ün üzerine çıkarabilmektir. Tedavi ile intrakranial kanama (İKK) riskinin net olarak azaldığını gösteren progresif bir çalışma yoktur (2,9,97).

Tanı anında kanama riskini belirlemek olanaksızdır. İKK riski % 0,5'den daha azdır. Yaş ile riskin arttığı görülmüştür. Kanamanın tipi trombositopeninin derecesine bağlıdır; fakat muhtemel diğer faktörler, örneğin trombosit fonksiyonları, hemostaz bozuklukları, arterivenöz malformasyonlar gibi eşlik eden hastalıklar, ilaç kullanımı ve enfeksiyon hastalıkları gibi eksojen nedenler de etkilidir. İTP'li bazı çocuklarda intrakranial kanama tedavi sırasında ortaya çıkmaktadır (98,99).

Ek olarak tüm tedavilerin yan etkileri mevcuttur. Akut İTP'li çocukların yönetimi ile ilgili kılavuzlar yayınlanmaktadır, tedavi verelim mi vermeyelim mi tartışmaları devam etmektedir. Akut İTP'li hastalarda tedavi seçenekleri ve yan etki profili Tablo-9'da verilmiştir.

Tablo-9: Akut İTP ‘de Tedavi Seçenekleri ve Yan Etki Profili.

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

İngiliz Hematoloji Birliği (BSH) Kılavuzu

İngiliz Hematoloji Birliği’nin tavsiyesi yalnız trombosit sayısına değil, klinik bulgular ve kutanöz bulgulara göre karar verilmesidir. Ilımlı kliniği olduğu düşünülen hastalarda destekleyici tavsiyeler ve trombosit sayısı normale dönene kadar 24 saat temas halinde olunması önerilir. Bu kılavuzun temeli tedavinin belirgin trombositopenisi olan ve trombosit sayısı 20.000/mm³ altında veya hayatı tehdit eden kanaması olan trombosit sayısı yükselmeyen hastalara saklanmasıdır. Tam kan sayımı daha ciddi hematolojik problemleri özellikle aplastik anemiye dışlamak için 10 gün içinde tekrarlanmalıdır. Daha sonraki kan sayımı sıklığı semptomlara göre planlanabilir. Kanama semptomları olan Akut İTP’li çocuklarda birinci basamak tedavide oral kortikosteridler tavsiye edilmektedir. Hayatı tehdit edici daha ciddi kanamalarda ise İVİG tercih edilmelidir (69).

Amerikan Hematoloji Birliği (ASH) Kılavuzu

Bu kılavuza göre hem klinik hem de trombosit sayısı spesifik tedavi kararını etkiler. Trombosit sayısı 30,000/mm³ üzerinde olan çocukların aktif kanaması olmadıkça hastaneye yatırılmasına gerek yoktur ve genellikle tedavi gerektirmez. Trombosit sayısı 20,000/mm³ altında ve anlamlı kanaması olanlar, 10,000/mm³ altında minör kanaması olanlara kortikosteroid veya İVİG tedavilerinden herhangi biri verilmelidir. Trombosit sayısı 10,000/mm³’ün altında olan hastalarda tedaviden kaçınılmamalıdır.

Ciddi ve hayatı tehdit eden kanamalarda hastaneye yatırılmalı, agresif destekleyici bakım ve çoklu ilaç tedavisine alınmalıdır. Splenektominin efektif bir tedavi olduğu düşünülmektedir, buna rağmen zamanlama ve endikasyon üzerine genel bir uzlaşısı yoktur (3).

İTP’de merkezi sinir sistemi kanamaları (İKH), nadir fakat hayatı tehdit eden bir komplikasyondur. Yapılan çalışmalarda insidansı % 0.1-0.9 arasında olduğu bildirilmiştir (2,3,11,12,14,62,99).

İKH gelişme riski; hastalığın erken döneminde (yaklaşık % 40’ı tanı aldıktan sonraki ilk iki hafta içinde), trombosit sayısı $<20.000/\text{mm}^3$ olan, ek risk faktörü taşıyan (aspirin kullanımı, kafa travması öyküsü ve arterovenöz malformasyonu olan) hastalarda daha fazladır. Bununla birlikte trombosit sayısı ile kanamanın şiddeti arasında ilişki gösterilememiştir (3,100,101). İTP’de merkezi sinir sistemi kanamalarında (İKH) klinik bulgular Tablo-10’da özetlenmiştir.

Tablo-10: İTP’de Merkezi Sinir Sistemi Kanamalarında (İKH) Klinik Bulgular (2).

- İnsidans : % 0.1-0.5
- Yaş: 13 ay-16 yaş
- Trombosit sayısı: Vakaların % 73’ünde $<10.000/\text{mm}^3$, % 25’inde 10- 20.000/ mm^3 , % 2’sinde >20.000 .
- Tanıdan itibaren geçen süre: Vakaların % 51’i ilk 4 hafta, % 49 1 ay-9 yıl (ortalama 27 hafta)
- Vakaların % 45’inde tanımlanabilen risk faktörleri:
 - Kafa travması (% 29)
 - Aspirin alımı (% 5)
 - Arteriovenöz malformasyon (17)
 - Mukokutanöz kanama (49)
- İKH kanama bölgesi: % 77’si intraserebral (% 87’si supratentoryal % 13’ü posterior fossa), % 23’ü subdural hematoma.
- Tedavi: Vakaların % 50’ine öncesinde İVİG ve/veya steroid verilmiş.
- Sağkalım: % 54.

KORTİKOSTEROİDLER:

Kortikosteroidler akut İTP tedavisinde uzun zamandan beri kullanılmaktadır (7). Kortikosteroidlerin etki mekanizmaları tam olarak anlaşılamamış olsa da;

- Antikor kaplı trombositlerin dalakta fagositozunu azaltıp trombositlerin yaşam sürelerini uzattığı,

- Antitrombosit antikor yapımını azalttığı,
- Trombosit yapımını indüklediği,
- Kapiller stabiliteyi artırarak endotelial bozukluğu düzelttiği, vasküler prostasiklini inhibe ederek (kanama belirtileri trombosit sayıları artmadan önce geriler) kanamayı azalttığı öne sürülmektedir (1,2,7,11,102-104).

Kortikosteroid verilmesi planlanan hastalara, mutlaka kemik iliği aspirasyonu yapılmalı ve kemik iliğini tutan akut lösemi, aplastik anemi, miyelodisplazi, lenfoma veya metastatik hastalıklarla ayırıcı tanısı yapılmalıdır (105,106). Tedavide çeşitli doz rejimleri kullanılmış ve bunları karşılaştıran birçok çalışma yapılmıştır. Ancak halen yeni tanılı İTP'li çocuklarda birçok ülkede standart doz rejimi en sık tercih edilen rejimdir. Bu doz rejiminde ağızdan 2 mg/kg/gün (60 mg/m²/gün) prednison 2-3 hafta verilir ve 2 hafta içinde azaltılarak kesilir. Bu konuda ilk çalışmalar 1984'te Sartorius ve aynı yıl Buchanan tarafından yapılmıştır. Tedavi verilen hastalar ile plasebo alan hastalar arasında trombosit cevabı, kanama skoru ve kanama zamanı açısından belirgin bir fark olduğu gösterilmişti (107-108). Randomize edilmiş klinik çalışmalarda, prednison tedavisi (4 mg/kg-7 gün) verilen hastaların trombosit sayılarının >50.000/mm³'e ulaşması için geçen sürenin 4 gün olduğu, tedavi verilmeyen hastalarda ise 16 gün olduğu gösterilmiştir (109). Kortikosteroid tedavisinde diğer bir doz rejimi de yüksek doz metil prednizolonun iv veya oral yolla 10-30 mg/kg 30 dakikada 3-5 gün uygulanması veya 3 gün- 30 mg/kg, 4 gün- 20 mg/kg, takip eden herbir hafta için 10-5-2-1 mg/kg uygulamasıdır. Kontrolsüz çalışmalarda yüksek doz metil prednizolon(YDMP) verilen hastaların trombosit sayısında dramatik yükselmeler saptanmış ve yan etkilerin diğer rejimlere göre daha az olduğu bildirilmiştir (109-112).

Kortikosteroid tedavisinin yan etkileri: Hipertansiyon, hiperglisemi, kilo artışı, Cushingoid yüz, akne, psödotümör serebri, katarakt, büyüme ve gelişme geriliği, avasküler nekroz, psikoz, osteoporoz gibi yan etkilerinden dolayı uzun süreli yüksek doz steroid kullanımından sakınılmalıdır. Yan etkiler doza ve süreye bağlı olsa da düşük dozun da yan etkileri görülmektedir. 0.5-0.7 mg/kg dozlarda uzun süreli steroid kullanımı trombosit üretimini baskılayarak trombositopeniyi artırabilir (1,11).

İNTRAVENÖZ İMMUNGLOBULİN:

İlk kez 1981'de İmbach ve ark.ları, küçük bir seri İTP'li çocuğun tedavisinde İVİG'in başarılı kullanımını bildirmişlerdir. Daha sonra İVİG'in akut ve kronik İTP'li hastalarda trombosit sayısında hızlı bir artış yapabildiği çok sayıda yayında bildirilmiştir (113).

İVİG, retiküloendotelial sistem hücrelerinin fagositik aktivitesini inhibe ederek, antikor kaplı kan hücrelerinin dolaşımından temizlenmesini yavaşlatır.

Erken 1980'lerde bu etkinin esasen IgG'nin Fc kısmının makrofajların FcγR'lerini bloke etmesiyle ortaya çıktığı öne sürülmüştür. FcγR'ü eksik farelerde yapılan daha güncel çalışmalarda İVİG'in sadece reseptör blokajı ile değil, inhibitör yolakların aktivasyonu ile (inhibitör FcRIIb ekspresyonunu artırarak) de etkisini gösterdiği öne sürülmüştür. Ayrıca ticari preparatlarda yeni bir kavram olan anti-idiotipik antikorların da bulunabileceği ve bunun İVİG aktivitesine yardım edebileceğini destekleyen bazı veriler vardır. Ancak bu mekanizmanın klinik önemi henüz kanıtlanamamıştır (92).

İVİG geleneksel dozu 2 g/kg'ın 2-5 güne bölünerek verilmesidir. Fakat çeşitli çalışmalarda daha düşük dozların da etkili olduğu gösterilmiştir. İmbach ve ark.ları, 400 mg/kg/gün 5 gün İVİG verirken ikinci dozdan sonra trombosit yanıtı alındığını gözlemlemişlerdir (113). Randomize prospektif bir çalışmada tek doz 0.8 g/kg/gün İVİG verilen hastalarda, 1 g/kg/gün 2 gün İVİG alan hastalar kadar hızlı cevap elde edilmiştir (114). Güncel randomize küçük gruplu çalışmalarda İVİG'in daha düşük dozları ile (minimum 250 mg/kg/gün 2 gün) de özellikle trombosit sayısını güvenli sınırlara çıkarmada iyi sonuçlar elde edilmiştir (115,116). Bu gözlemlere dayanarak otörler İTP'li hastaya İVİG verilmesi planlandığında, başlangıçta tek doz 0.8-1 g/kg/gün verilmesini, klinik durum ve trombosit sayısı takibine göre doz tekrarına karar verilmesini önermektedirler. Bu şekilde gereksiz kullanımın önlenerek, yan etki sıklığının ve maliyetin azalacağı öngörülmektedir (88). Kontrollü çalışmalarda cevap alınan hastalarda İVİG'in geleneksel kortikosteroid dozlarına (2 mg/kg/gün prednizon) göre trombosit sayısını daha hızlı yükselttiği gösterilmiştir (117). Splenektomi yapılmış olan hastalar da İVİG'e cevap verebilmektedir. İVİG'e tekrarlayan kereler yanıt alınabilmektedir. İVİG tedavisine verilen cevap 2-4 hafta gibi kısa sürer. İVİG'in yüksek maliyeti sayılan avantajlarına rağmen sık kullanılmasını engellemektedir. İVİG, steroid ve anti-D'ye oranla oldukça pahalıdır (92).

İVİG ile ilişkili yan etkiler hastaların % 15-75'inde görülür. Yüksek dozlarda yan etki sıklığı artar. En sık yan etkileri baş ağrısı, bulantı, baş dönmesi ve ateş gibi grip benzeri semptomlardır. Bu yan etkilerin bir kısmı tedavi öncesi analjezik ve antihistaminik verilmesi ile hafifletilebilir. İnfüzyon hızını azaltmak da semptomları azaltabilir. İVİG (2 g/kg) verilen hastaların yaklaşık %10'unda aseptik menenjit gelişir, uzun süren şiddetli başağrısı ve fotofobi ile kendini gösterir. Bu durum hastalarda, ebeveynlerinde ve doktorlarda tedirginlik oluşturarak beyin tomografisi veya lomber ponksiyon gibi ek tanısal tetkikler yapılmasına yönlendirebilir veya hastanede yatış süresini uzatabilir.

Böylece maliyet daha da artabilir. İVİG'in nadir fakat ciddi yan etkilerinden biri de IgA total eksikliği olanlarda görülebilen anafleksidir. Çünkü çoğu İVİG preparatı az miktarda IgA ve IgE antikorları içermektedir. Preparatlar içindeki alloantikorlara bağlı hemolitik anemi veya nötropeni de gelişebilmektedir. İVİG her ne kadar insan plazma kaynaklı bir ürün olsa da ayıklama ve saflaştırma teknikleri sayesinde günümüzde kullanılan ticari preparatlarda HBV, HCV ve HIV enfeksiyon riski azalmıştır (88,92).

ANTI-Rh (D) İMMÜNGLOBULİN:

İTP tedavisinde ilk kez 1983'te Salama ve ark.ları tarafından kullanılmıştır (118). İVİG'ten farklı olarak anti-D, D antijenine karşı immünize olan donörlerin plazmasından izole edilen IgG içermektedir. Anti-D'nin asıl etki mekanizmasının RES'te Fc blokajı ile olduğu belirtilmektedir (119). Bunu destekleyen en önemli kanıt, Rh (D) antijeni negatif olan ve bu sebepten dolayı RES blokajı yapacak antikor duyarlı eritrositleri olmayan hastalarda anti-D'nin nerdeyse etkisiz olduğunu gösteren çalışmalardır. Splenektomi olmuş İTP hastalarının anti-D tedavisine iyi yanıt vermemesi, anti-D'nin etkisini RES ve dalağa dayalı bir biçimde gerçekleştirdiğinin gösteren kanıtlardan biridir. Diğer bir etki mekanizması da anti-D'nin trombosit otoantikorlarını bloke eden anti-idiyopatik antikorlarla trombosit opsonizasyonunu engellemesidir (120,121) .

50-75 µg/kg 3-5 dakikada iv tek doz olarak verilir. Geçici hemolitik anemiye yol açar. Etkisi 1-5 hafta kadar sürer. Sadece Rh(+) ve fonksiyonel dalağı olan hastalarda kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda anti-D'nin İVİG ve kortikosteroid kadar etkili olmadığı, Rh(+) hastaların ancak % 80'ninde trombosit sayısını artırdığı gösterilmiştir. İVİG ile karşılaştırıldığında daha ucuz ve uygulama süresinin daha kısa olması avantajlarını oluşturur. Viral hastalık geçisi bildirilmemiştir. Hastaların % 3'ünde görülebilen yan etkiler; ateş, titreme, baş ağrısı, mide bulantısı, hemolize bağlı hb'de (0,5-1 g/dL) düşüştür. Genellikle hemoliz ekstrasvaskülerdir. İntravasküler hemolize bağlı hemoglobinüri ve böbrek yetersizliği de bildirilmiştir (1,2,11,99). Son çalışmalarda 75 µg/kg dozun, 50 µg/kg dozdan daha etkili olduğu bildirilmektedir (99).

Kortikosteroid, İVİG ve anti-D 'nin etki mekanizması Tablo-11 'de karşılaştırılmıştır.

Tablo-11: Kortikosteroid, İVİG ve Anti-D ‘nin Etki Mekanizması.

Etki	Kortikosteroidler	İVİG	Anti-D
Kapiller rezistansın gelişmesi	+	-	-
Retiküloendoteliyal blokaj	±	+	+
Trombosit antikorlarının bağlanması	+	±	-
Fc reseptör bağlanmasının değiştirilmesi	+	+	±
T-hücre bağlanması	+	+	-
İmmünglobülin bağlanması	↓	↓	↓/N
Sitokin üretimi	↓	↓	N

N:Normal

DİĞER TEDAVİLER:

İTP hastalarının yaklaşık % 10-15’i ilk tercih olan (steroid, İVİG ve anti-D) medikal tedaviye veya splenektomiye (veya splenektominin kontrendike olduğu vakalar) cevapsızdırlar. Amerikan Hematoloji Birliği’nin 1996’da yayınladığı klavuza göre, semptomatik trombositopenisi ($<30.000/mm^3$) olan, diğer tedavilere dirençli olan hastalar için alternatif tedavi seçenekleri önermiştir (1,3).

1. DANAZOL: Minimal virilizan etkileri olan androjenik bir steroiddir. Etki mekanizması tam anlaşılamamıştır. Yan etkilerinden birinin trombositoz olduğu anlaşılmaması üzerine kullanılmıştır. İTP’li hastalarda geniş bir cevap aralığı vardır (%10-80). Önerilen doz; oral olarak günde 3 kez 100-150 mg/m²’dir. Genellikle 2 aydan önce yanıt alınmaz. Danazol tedavisi özellikle ergen ve yetişkin kadınlarda kronik, refrakter İTP’de, kontrol altına alınamayan menorajide kullanılır. Yan etkileri; akne, kilo alımı, hirsutizm, kusma, baş ağrısı, döküntü, oligomenoraji-amenoraji ve karaciğer fonksiyon bozukluğudur (1,11,122).

2. VİNKALİKALOIDLERİ (Vinkristin, Vinblastin): Trombosit fagositozunu, tubuline bağlanıp mikrotubul polimerizasyonu engelleyerek inhibe ederler. Vinkristin için önerilen doz: 1,5 mg/m² iv (maksimum 2 mg), vinblastin için: 6 mg/m² iv (maksimum 10 mg) 1 ay boyunca haftada tek doz verilir, yanıt yoksa kesilir.

Yanıt varsa güvenli trombosit sayısını devam ettirmek için 2-3 haftada tek doz olarak devam edilir. Erişkinlerde tam yanıt oranı yaklaşık % 12, parsiyel yanıt % 35'dir. Çocuklardaki yanıt oranı bilinmemektedir. Yan etkileri; periferik nöropati, alopesi, kabızlık, ateş ve lökopenidir. Ayrıca vinblastin doza bağımlı olarak miyelosüpresyon yapabilir. Vinka alkaloidleri ile tedavi edilen hastalarda artmış ikincil malignite riski olmadığı söylenmektedir (1,11,122) .

3. AZATİOPURİN: Bir immünosüpressif olan azatiopurin, kortikosteroid ve splenektomiye dirençli kronik İTP'de etkili olarak kaydedilen ilk ilaçtır. Önerilen doz; oral 50-200 mg/m²/gün'dür. Tedavi 4-6 ay verildikten sonra yanıt durumu değerlendirilmelidir. Yanıt alındıktan sonra etkili olan en düşük doza kadar kademeli olarak azaltılmalıdır. Dirençli erişkin İTP'li hastalarda yanıt % 20-45 arasındadır. Genellikle tedavi kesildikten sonra trombositopeni tekrarlar. Yan etkileri; doza bağlı lökopeni, fırsatçı enfeksiyonlar ve artmış malignite riskidir (1,123).

4. SİKLOFOSFAMİD: Dirençli kronik İTP'de kullanılan alkileyici bir ajandır. Etkisi azatiopurinden az olmasına rağmen yan etkileri daha fazladır. Önerilen doz; oral 3-8 mg/m²/gün'dür. Yanıt, tedavi başladıktan 2-10 hafta sonra gelişir. Yan etkileri; miyelosüpresyon, alopesi, hemorajik sistit, infertilite ve teratojenitedir (1, 11).

5. SİKLOSPORİN: T-hücre fonksiyonlarını baskılayarak etkili olur. Başlangıçta 5 mg/kg/gün bölünmüş dozlarda oral olarak verilir, bir ayda yanıt alınamazsa tedavi kesilir. Devam dozu kan düzeyi 200-400 ng/mL olacak şekilde ayarlanır. Yan etkileri; hipertansiyon, nefrotoksisite ve hepatotoksisitedir. Uzun süreli kullanımında lenfoma riski artmaktadır (1,124).

6. İNTERFERON-α: Etki mekanizması bilinmemektedir. Erişkin dirençli İTP'li hastaların % 25'inde geçici olsa da anlamlı derecede trombosit artışı sağlamıştır. Önerilen doz; 300.000 ünite subkutan haftada üç kez'dir. Bununla birlikte trombositopeniyi artırdığı da rapor edilmiştir. Yan etkileri; nötropeni ve grip benzeri semptomlardır (1,11,125).

7. PLAZMAFEREZ VE PROTEİN-A İMMÜNADSORSİYON: Anti-trombosit antikorları dolaşımdan uzaklaştırmak için eks-vivo fiziksel uygulamalardır. Plazmaferез kronik İTP'li hastaların % 20-30'ında geçici bir cevap oluşturabilir. Protein-A immünadsorpsiyon uygulanan 72 kronik İTP'li hastalardan 16'sında olumlu yanıt rapor edilmiştir (11,126,127).

8. ASKORBİK ASİT (VİTAMİN-C): % 15'lik cevap oranı bildirilmiştir. Etki mekanizması bilinmemektedir. Önerilen doz; oral 1-1,5 gr/ m²/gün'dür. Tedaviye yanıt yaklaşık 10 haftadır (11,128).

9. ANTİ-CD 20 MONOKLONAL ANTİKOR:

Rituximab: B hücre CD20 antijenine karşı gelişen monoklonal antikorlardır. Anti-CD20 monoklonal antikorlar B hücre yüzeyinde bulunan CD20 antijenlerine bağlanır ve immün hücrelerce yıkımına aracılık eder. Dirençli İTP ve otoantikör üreten diğer bir hastalık olan Evans sendromu rituximab tedavisinden fayda görmektedir. 375 mg/m² /hafta iv 4 hafta boyunca verilir. Yaklaşık hastaların 2/3'ünde trombosit sayısında artış görülmüş ve bazılarında altı aydan uzun sürmüştür. Ateş, döküntü, baş dönmesi, baş ağrısı, titreme, hipotansiyon gibi yan etkileri görülür (1,2,11,129).

Alemtuzumab: Monosit ve lenfositlerde bulunan CD52 antijenine karşı gelişen monoklonal antikorlardır. B hücrelerini yıkarak etkili olur. Erişkin ve çocuklardaki hemolitik anemi, saf eritrosit aplazisi, İTP veya Evans sendromunda etkilidir. Yan etkileri; derin lenfopeni, fırsatçı enfeksiyonlar, intravenöz hemoliz, sistemik venöz tromboz ve trombotik trombositopenik purpuradır (11,130).

10. CTLA-4-Ig: CTLA-4 ile immünglobulin Fc parçası arasındaki füzyon proteindir. T hücre stimülasyonunu bloke etmeye yardımcı olur. Psöriyazisli hastalarda başarılı bir şekilde kullanılmıştır. T hücre regülasyon bozukluğu sonucu oluşan otoimmün bozukluklarda (İTP dahil) kullanılabilir (11).

11. GÜNCEL TEDAVİ SEÇENEKLERİ: Helicobacter pylori ilişkili peptik ülseri veya gastriti olan kronik İTP'li hastalarda antibakteriyel eradikasyon sonrasında ve HIV (+) olan hastaların antiviral tedavi sonrasında trombosit sayılarının arttığı bildirilmektedir (131,132).

SPLENEKTOMİ:

1916'da ilk kez Kaznelson tarafından trombositopenik purpura tedavisinde kullanmıştır (133). Splenektomi ile hem antitrombosit antikorların yapıldığı, hem de retiküloendotelial sistem tarafından trombositlerin parçalandığı organ ortadan kaldırılmış olur ve trombosit sayısı hızla yükselir (1,14).

Amerikan Hematoloji Birliği (ASH)'nin 1996'da yayınladığı klavuza göre; akut İTP'de tedaviye yanıtı hayati tehdit eden kanaması olan hastalarda, kronik İTP'de tanıdan 1 yıl sonra kanama semptomları olan ve trombosit sayısı <10.000/mm³ (3-12yaş) veya <30.000/mm³ (8-12 yaş) olan hastalarda splenektomi düşünülmelidir (1,2,3). Çocuklarda, erişkinlere oranla spontan remisyonun sık olması ve özellikle 5 yaşın altında splenektomi sonrası kapsüllü mikroorganizmalarla sepsis riskinin yüksek olması nedeniyle daha az sıklıkta uygulanmaktadır (1). Splenektomi uygulanmış 5 yaşın altındaki çocuklarda fetal sepsis riski 1/300-1000'dir (1,2,11,60).

Perioperatif trombosit sayısını arttırmak için steroid, İVİG veya anti-D verilebilir. Ayrıca daha önceden uzun süreli steroid alan hastalarda adrenokortikal aks baskılanmış olabileceğinden dolayı operasyon öncesinde, sırasında ve sonrasında tam doz steroid verilmeli ve profilaktik antibiyotik başlanmalıdır. Trombosit transfüzyonu, sadece intraoperatif kontrol edilemeyen kanamalarda kullanılır. Trombosit sayısı çok düşük olan hastaların çoğunda kanama riski artmaz. Perioperatif mortalite riski % 1'den azdır. Splenektomiden 2 hafta önce pnömokok, hemofilus influenza tip b, meningokok aşılı yapılmalı ve hasta 5 yaşından küçükse penisilin profilaksisi önerilmelidir (1,2,11,12). Profilaksiye en az 1 yıl veya beş yaşına kadar devam edilmelidir. Splenektomi ile yaklaşık % 72 oranında remisyon görülür. Trombosit sayısı splenektomiden hemen sonra yükselmeye başlar ve 1-2 hafta içinde maksimuma ulaşır. Trombosit sayısı splenektomiden sonra $>500.000/\text{mm}^3$ olursa remisyon olabileceğini destekler. Eğer splenektomiden sonra relaps görülürse araya giren viral baskılanmadan dolayı olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Trombositopeni devam ederse aksesuar dalak varlığı radyonüklid incelemeler ile araştırılmalıdır. Splenektomiden sonra devam eden trombositopenisi olan hastaların yaklaşık % 40'ında aksesuar dalak olduğu ve aksesuar dalak alındıktan sonra hastaların çoğunda tam iyileşme olduğu gösterilmiştir. Periferik yaymada Howell-Jolly cisimciği (nükleer kromatin artıkları) varlığı aksesuar dalak olasılığını ortadan kaldırmaz (1).

RELAPS:

İTP'li çocukların yaklaşık % 25'inde ilk tedaviden (steroid, İVİG, anti-D) birkaç hafta sonra trombosit sayısında tekrar düşme görülür. İlk tedavi rejimleri tekrar verilebilir. Ancak yeterli yanıt alınamayan hastalara alternatif tedaviler başlanabilir. Orta düzeyde kanaması olan hastalar düşük doz steroid tedavisinden yarar görebilirler (1,134).

KRONİK İTP:

Kronik İTP; trombositopeninin altı aydan daha uzun sürmesidir. Çocuklarda İTP vakalarının % 20-25'i kronikleşir ve kronik İTP'lerin 1/3'ünden fazlası aylar veya yıllar sonra kendiliğinden remisyona girer. Rekürren İTP ise; trombosit sayısı normale döndükten sonra trombositopeni atakları ile seyreden kronik İTP'nin bir formu olarak kabul edilir. Ataklar arasındaki süre üç aydan uzundur ve çocuklarda % 1-4 oranında görülmektedir (1,2,7,11,14,135).

Kronikleşmeyi belirleyici faktörler; 10 yaşından büyük olmak, kız cinsiyet, başlangıç trombosit sayısının yüksek olması, 1-3 hafta öncesinden geçirilen viral enfeksiyon hikayesinin olmaması, başka bir otoimmün hastalığa sahip olmak ve sinsi başlangıçtır (1,2,12,14,60).

Kronik İTP gelişen hastalarda ayırıcı tanı için yapılması gereken testler; kemik iliği aspirasyonu, immünglobulin ve lenfosit alt grupları, spesifik antikor düzeyleri, antinükleer antikor, direkt Coomb's testi, antifosfolipid antikorları, tiroid fonksiyon testleri, HIV için serolojik testler, anne ve babanın tam kan sayımı ile periferik yaymalarının değerlendirilmesidir (1,7,11,136,137).

Kronik İTP'de tedavinin amacı; hastalığı tamamen ortadan kaldırılması değil kanama ataklarını önlemektir. Tedavi trombosit sayısına göre değil klinik yakınmalara göre yapılmalıdır. Ayrıca tedavinin potansiyel yan etkileri ile kanama riski arasındaki denge de gözetilmelidir. Çünkü kronik vakaların % 50-60'ı tedavisiz stabil seyretmektedir (1,2).

HAYATI TEHDİT EDEN KANAMALARDA TEDAVİ:

1. Trombosit transfüzyonu,
2. Metil prednizolon: 500 mg/m²/gün ya da 30 mg/kg/gün iv 20-30 dakikada 3 gün,
3. İVİG 1-2 gr/kg iv infüzyon,
4. Anti-D (50-75µg/kg): 3-5 dakikada iv,
5. Acil splenektomi: Medikal tedaviye yanıt yoksa ya da intrakraniyal kanamada kraniyotomi yapılacaksa birlikte splenektomi de yapılabilir. Bu tedavi seçenekleri tedaviye yanıt ve klinik duruma göre tekrarlanabilir veya kombine tedaviler kullanılabilir. İVİG ve anti-D'nin birlikte kullanımı, fagositozu engelledikleri için sinerjistik etki gösterirler. Dirençli vakalarda Vincristin 2 mg/m² iv ve protin-A immünadsorbsiyon kullanılabilir. Medikal tedaviye yanıt yoksa ya da intrakraniyal kanamada kraniyotomi yapılacaksa birlikte splenektomi de yapılabilir. Splenektomi sonrası trombosit artışı, İVİG, anti-D, steroid ve trombosit transfüzyonu sonrasında görülen kadar hızlı olmamaktadır. İntrakraniyal kanaması olan hastalar yoğun bakım koşullarında destek tedavileri ile takip edilmelidirler (1,2).

1.MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada Ocak 2007 - Aralık 2010 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji-Onkoloji ünitesinde İmmün trombositopenik purpura tanısı konularak yatırılan 18 yaş altı, takip süresi 6 ayı tamamlayan ve veri kaydı olan 185 hastanın dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. Ancak 34 hastanın dosyası takip eksikliği ve veri kaydı yetersizliği nedeni ile değerlendirme dışı bırakıldı. 151 hastanın geliş klinik bulguları, laboratuvar özellikleri, tedavileri ve tedaviye verdikleri yanıtlar irdelendi.

Başvuru sırasında tüm hastalara; tam kan sayımı, periferik yayma değerlendirmesi, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, direkt coomb's testi, PT, aPTT, fibrinojen ve kemik iliği değerlendirmeleri yapılmıştı.

Çalışmaya alınan hastaların ay ve yıl olarak yaş, cinsiyet, başvuru zamanı, başvuru şikayetleri, şikayetlerinin süresi, muayene bulguları, başvuru mevsimi, başvuru öncesinde enfeksiyon öyküsü (1-4 hafta öncesinden geçirilen ateşli hastalık, üst solunum yolu enfeksiyonu, akut gastroenterit, döküntülü hastalık vb.), aşılama öyküsü, ilaç kullanımı ve yan etkileri incelendi. Hastaların şikayeti son iki hafta içinde başlamışsa ani başlangıç, daha uzun süredir varsa sinsi başlangıç olarak adlandırıldı. Hastaların başvuru trombosit değerleri, MPV değerleri, viral seroloji (EBV, HBV, HCV, Toksoplazma, kızamıkçık, CMV) ANA, anti-dsDNA, İmmünglobülinler, dışkıda parazit, dışkıda kan, antifosfolipit, antikardiolipin antikorlar, H.Pilori Ag, üre nefes testi, progresyonu (akut, kronik), prognoz, izlemde görülen major hemorajiler, başlangıç tedavi şekilleri (yüksek doz metil prednizolon, İVİG), tedaviye yanıtı, 6 ay sonraki trombosit değerleri (kronikleşme), kronikleşenlerde tedavi şekilleri ve tedaviye yanıtları incelendi.

Akut ve kronik gruptaki hastalar tanı yaşı, cinsiyet, şikayetlerin başlangıç şekli (ani-sinsi), mevsimsel etkiler, geçirilmiş enfeksiyon hikayesi, aşı hikayesi ve trombosit sayıları açısından karşılaştırıldı.

İnfanıl İTP (2 yaş altı) grubu hastalar diğer yaş grubu ile karşılaştırıldı.

Tanıdan 6 ay sonra trombosit sayısı normale (>150.000) dönen hastalar akut İTP, halen trombositopenisi (trombosit sayısı <150.000) devam eden hastalar kronik İTP olarak tanımlandı. Tekrarlayan tedavilere yanıt vermeyen veya yanıt verip günler haftalar içinde (<3 ay) tekrar trombositopenisi gelişen hastalar refrakter, akut dönemde remisyona girdikten ≥ 3 ay sonra tekrar trombositopenisi gelişen vakalar rekürren İTP olarak tanımlandı.

Tedavide metil prednizolon, İVİG, anti-D kullanılmış olup, tedavisiz izlenen olgularımız da mevcuttu. Metil prednizolon;

a) ilk üç gün 30 mg/kg/gün, takip eden 4 gün 20 mg /kg /gün, I.V,

b) 2 mg/kg/gün metil prednizolon

İVİG tedavisi 1 gr/kg/gün 2 gün, anti-D 50-75 µg/kg 2 dozda kullanıldı.

Verilen ilk tedaviler ve tedavi yanıtları değerlendirildi. Tedavi sonrası trombosit sayısı >150.000 /mm³ ise tedaviye tam yanıt alındığı, trombosit sayısı 50.000-100.000/mm³ ise parsiyel yanıt alındığı ve trombosit sayısı <50.000 /mm³ ise yanıt alınmadığı kabul edilmiştir.

Verilen tedavi ve tedavi yanıtlarına göre kronikleşme oranının hesaplanması planlandı.

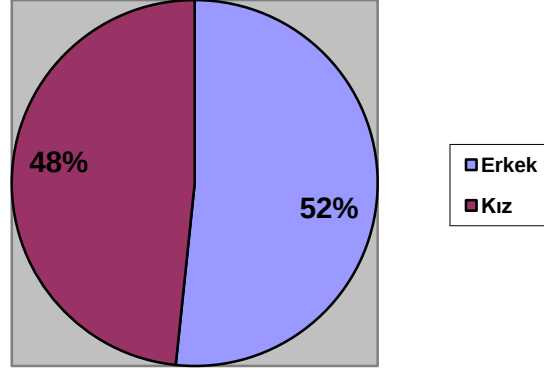
Etik kurul onayı:

Bu tez çalışmamız, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komitesi 13.04.2011 tarih 96 numaralı kararı ile tıbbi etik açıdan uygun bulunmuştur.

İstatistiksel analiz: Nitel tüm değişkenler için sayı ve yüzde değerleri tanımlayıcı istatistik olarak verildi. Sayısal değişkenler için ortalama ve standart deviasyon tanımlayıcı olarak verildi. Analizler için SPSS 18 (Spss Inc. Windows) programı kullanıldı. Gruplar arası farklılıklar çok gözlü ki-kare ile karşılaştırıldı. $p < 0.05$ istatistiksel açıdan anlamlı farklılığı ifade ediyordu.

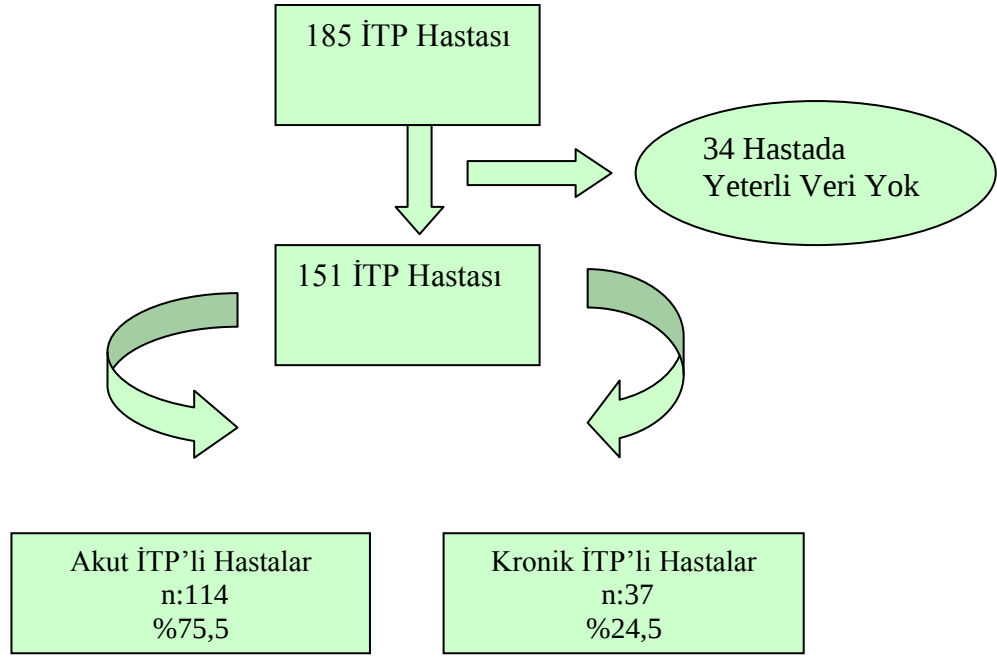
4. BULGULAR

Çalışmamıza toplam 185 hasta alındı. 34 hastada yeterli veri olmadığından değerlendirilmeye alınmadı. Değerlendirmeye alınan 151 İTP'li çocuk hastanın 73'ü kız (%48,3) , 78'i erkekti (%51,7) ; E/K oranı 1/1,06 idi (Şekil 2).



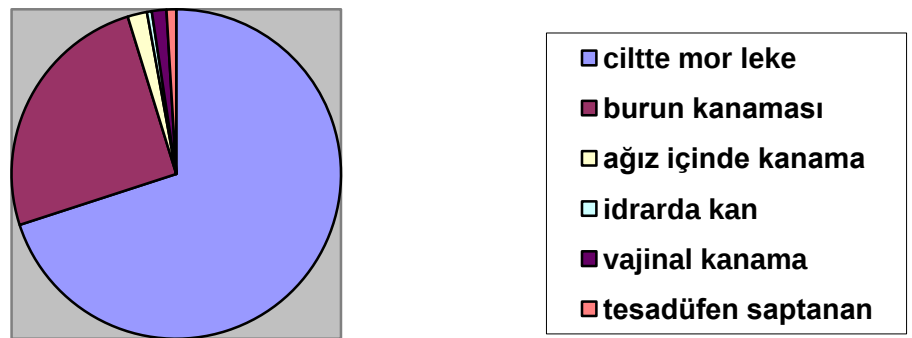
Şekil 2: Tüm Vakaların Cinsiyete Göre Dağılımı.

Hastaların ortalama tanı yaşı $5,1 \pm 3.4$ yıl (aralık 0.42–15) idi. Hastalarımızın 114'ü akut İTP (%75,5) idi. Altı aydan uzun süren trombositopenisi olan hastalar kronik İTP olarak değerlendirildi. Bu tanıma uyan 37 hasta kronik İTP olarak kabul edildi. Kronikleşme oranı %24,5 idi (Şekil 3).



Şekil 3: İTP Vakalarının Akut ve Kronik Dağılımı.

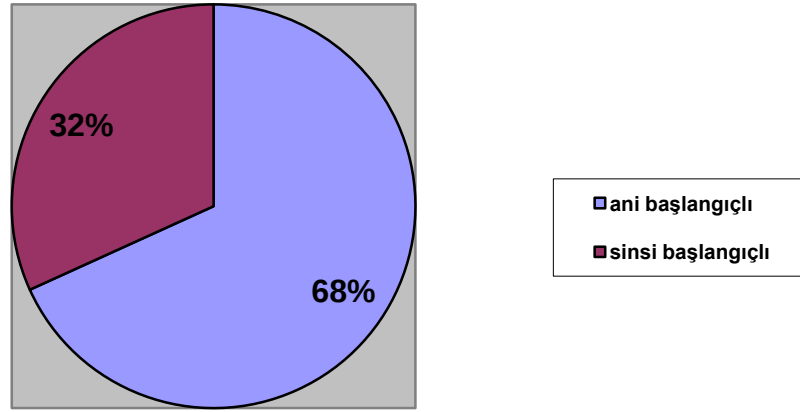
Hastaların kliniğimize en sık başvuru şikayeti olarak hastaların 147'sinde (% 97,3) ciltte mor leke, 53'ünde (% 37,2) burun kanaması, dördünde (% 2,4) ağız içinde kanama, üçünde (% 1,2) vajinal kanama, birinde (% 0,7) idrarda kan şikayeti mevcuttu. Yakınması olmayan iki hastada ise trombositopeni tesadüfen saptanmıştı (Şekil 4).



Şekil 4: Hastaların Başvuru Şikayetleri.

Major hemoraji görülen 40 vakanın 10’unda anemiye neden olan kanama (% 6,7), 22’sinde müdahale gerektiren burun kanaması (% 14,6), ikisinde makroskopik hematüri (% 1,4), üç hastada menometroraji (% 2,1), üç hastada ise hematokezya (% 2,1) saptandı. Hastalarımızın hiçbirinde intrakranial kanamaya rastlanılmadı.

Toplam 151 hastanın 103’ü (% 68.2) ani başlangıçlı (iki haftadan önce) , 48’i (% 31,8) sinsi başlangıçlı (2 haftadan sonra) idi (Şekil-5).



Şekil 5: Tüm Vakalarda Başlangıç Şeklinin Dağılımı.

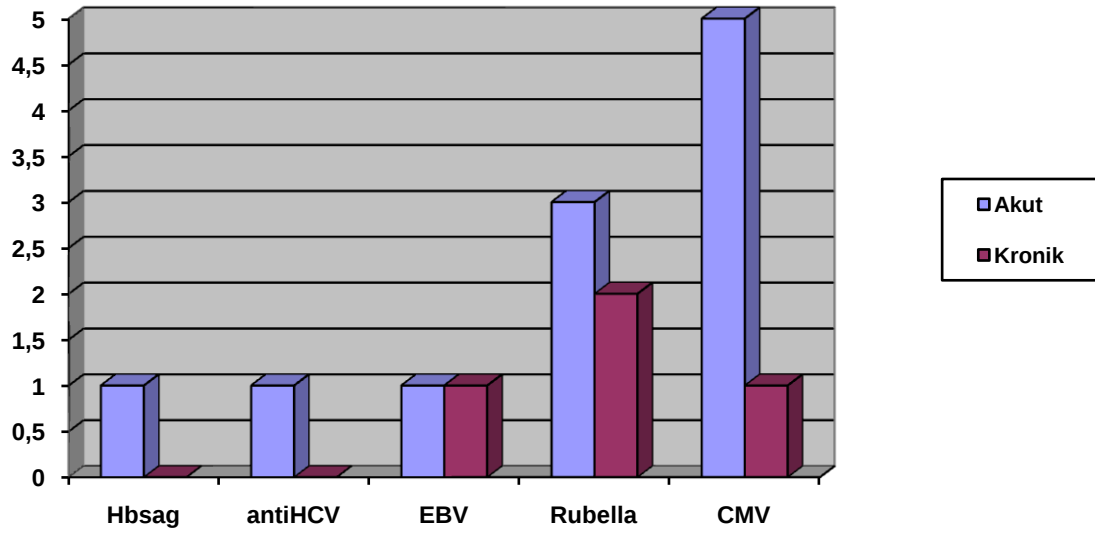
Hastaların 88’inde (% 58,3) başvurudan 1-4 hafta önce geçirilmiş enfeksiyon hikayesi vardı. Geçirilmiş hastalık öyküsü olan hastalarda enfeksiyon cinsine bakıldığında, bunların 33’ü üst solunum yolu enfeksiyonu, 19’ı nedeni bilinmeyen ateş, 12’si akut gastroenterit, yedisi alt solunum yolu enfeksiyonu, iki su çiçeği, yedisi idrar yolu enfeksiyonu, üç hepatit, bir kabakulak, dört hastada döküntülü hastalık öyküsü vardı (Tablo-12).

İTP tanısı alan yedi vakada (% 6,6) başvurudan 1-4 hafta önce aşı yapılma hikayesi vardı. Bu aşılardan dördü Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak (MMR), üçü Difteri-Boğmaca-Tetanoz (DBT) aşısı idi.

Tablo-12: Geçirilmiş Enfeksiyon Tiplerinin Dağılımı.

	Vaka Sayısı(n)
Nedeni saptanamayan ateş	19
Üst solunum yolu enfeksiyonu	33
Alt solunum yolu enfeksiyonu	7
Akut Gastroenterit	12
İdrar yolu enfeksiyonu	7
Hepatit	3
Kabakulak	1
Su çiçeği	2
Döküntülü hastalık	4

Viral seroloji değerlendirmesi yapılan hastalarda pozitif saptananların bakılan hasta sayısına oranları ise EBV IgM 2/121; HBsAg 1/151; Toksoplazma IgM 0/140; Rubella 5/140; CMV IgM 6/140; HIV Ag 0/151; anti HCV 1/151 şeklindeydi. Toplamda 15 hastada (% 1) viral seroloji pozitifliği bulundu. Bu hastaların 11'i akut İTP, dördü ise kronik İTP idi. Akut İTP'li hastalarda viral seroloji pozitifliği anlamlı olarak yüksekti ($p<0,05$) (Şekil-6).



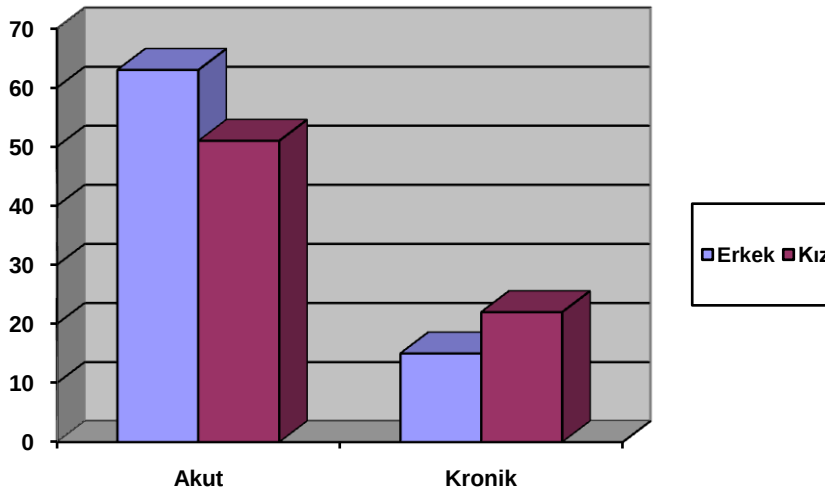
Şekil 6: Viral Seroloji Pozitifliği Saptanan Hastaların Dağılımı.

Olgularımızda Salmonella serolojisi 1/114 olarak saptandı ve bu olgu kronik grupta idi. Brusella bakılan 98 hastanın tümünde seroloji negatif saptandı.

Hastaların 112'sine gaitada parazit tetkikine bakılmış, bunların ikisinde giardia kistleri saptanmıştı. Hastaların 64'üne gaitada gizli kan bakılmış altısında pozitiflik saptanmıştı. ANA (+)'liği akut İTP'li bir, kronik İTP'li bir hastada olmak üzere toplam iki hastada saptandı. Bu hastaların takibinde her iki hastanında ANA (+)'liği kontrolleri negatif saptandı. Anti-dsDNA vakaların 104'üne bakılmış ancak bakılan tüm hastalarda negatif saptanmıştı. AFL antikor ve AKL antikor bakılan 14 hastanın tümünde negatif saptandı. C3 bakılan 70 hastadan ikisinde düşük diğerlerinde normal saptandı. C4 bakılan 69 hastadan tümünde normal sınırlarda idi. Serum H. pylori antikor, toplam 24 hastaya bakılmıştı ve bakılan tüm hastalarda negatif saptandı. Üre nefes testi yapılan iki hastadan ise birinde pozitiflik saptanmıştı. Tüm hastalara tanı sırasında Direkt Coombs Testi bakıldı. Sadece bir vakada pozitiflik saptandı. Hastada ciddi hemoliz bulgusuna rastlanılmadı. Kontrollerde Direkt Coomb's Testi negatif saptandı.

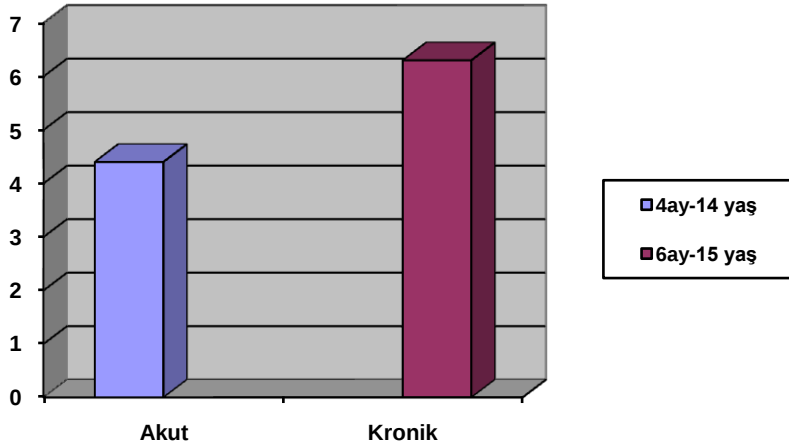
Vakaların 145'ine (% 96) tanı sırasında kemik iliği incelemesi yapılmıştı ve kemik iliklerinin tümünde megakaryosit sayısı normal veya artmış olarak bulunmuştu. Hiçbir olguda kemik iliği bulguları İTP tanısını değiştirmemiştir. Hiçbir olguda uygulama ile ilişkili komplikasyon görülmemiştir.

Akut İTP'li 114 vakanın 63'ü erkek (% 55,3), 51'i kız (% 44,7), kronik İTP'li 37 vakanın 15'i erkek (% 40,5), 22'si kız (% 29,5) idi. Bu sonuçlarla cinsiyetin kronikleşme üzerine etkisi olmadığı görülmüştür ($p=0.119$) (Şekil 7).



Şekil 7: Akut ve Kronik İTP'li Grupta Cinsiyet Dağılımı.

Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşı, $5,1 \pm 3,4$ yıl (aralık 0,42–15) olarak bulundu. Akut gruptaki hastalar dört ay ile 14 yaş ortalama yaş $4,4 \pm 3,29$ yıl, kronik gruptaki hastalar altı ay ile 15 yaş arasında ortalama yaş $6,32 \pm 3,00$ idi. Kronik İTP'lilerde tanı yaşı ortalaması, akut İTP'lilere göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.04$) (Şekil 8).



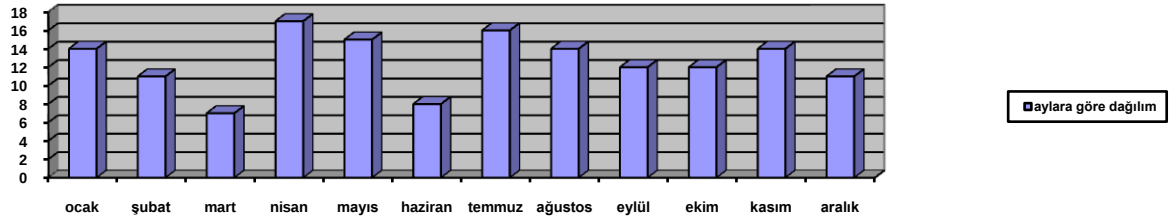
Şekil 8: Akut ve Kronik İTP Vakalarının Tanı Yaşı Ortalamalarının Karşılaştırılması.

Hastaların yaş grubuna göre dağılımı değerlendirildiğinde vakaların 103'ü (% 68,2), 2–10 yaş arasındaydı. İki yaş altı (3 ay- 24 ay) 30 (% 19,8) vaka mevcuttu. Vakaların 18'i (% 11,9) 10 yaş ve üzerinde idi. Gruplardaki kronikleşme sırayla 31/103 (% 30,1); 1/30 (% 3,3); 5/18 (% 27,8) olarak belirlendi ve 2-10 yaş grubunda kronikleşme eğilimi diğer gruplara göre daha fazla görüldü. Gruplar arasında kronikleşme farkı istatistiksel açıdan anlamlı olarak bulundu ($p=0.01$) (Tablo-13).

Tablo-13 : Akut ve Kronik İTP'li Grupta Yaş Dağılımının Karşılaştırılması.

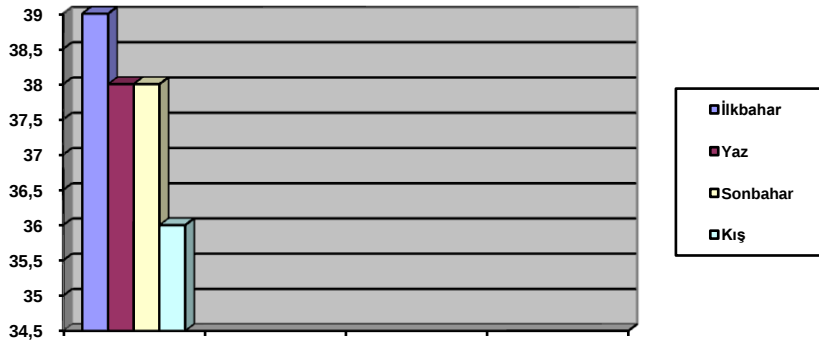
<u>Yaş Aralığı</u>	<u>Akut</u>	<u>Kronik</u>	<u>Toplam</u>
2 Yaş Altı	n=29 % 96,7	n=1 % 3,3	n=30 % 100
2-10 Yaş Arası	n=72 % 69,9	n=31 % 30,1	n=103 % 100
10 Yaş Üzeri	n=13 % 72,2	n=5 % 27,8	n=18 % 100

Tüm olguların aylara göre dağılımı incelendiğinde Nisan-Mayıs, Temmuz-Ağustos aylarında vaka sayısında artış gözlenmişti. En fazla hasta 16 vaka ile Temmuz ayında, en az hasta yedi vaka ile Mart ayında idi. Aylara göre dağılımlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p=0,7$) (Şekil 9).



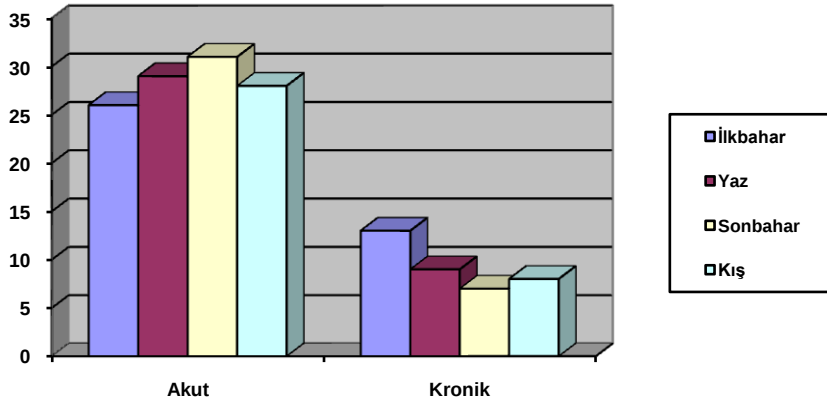
Şekil 9: Tüm Hastaların Başvuru Aylarına Göre Dağılımı.

Tüm olguların mevsimlere göre dağılımı incelendiğinde 36 vaka kış mevsiminde (% 23), 39 vaka ilkbahar da (% 26), 38 vaka yaz mevsiminde (% 25), 38 vaka sonbaharda (% 25) tanı almıştır. En fazla başvuru 39 vaka ile ilkbaharda görüldü. Tüm olgularda; mevsimlere göre dağılımlar arasında istatistiksel olarak, anlamlı farklılık görülmemektedir ($p=0,7$) (Şekil 10).



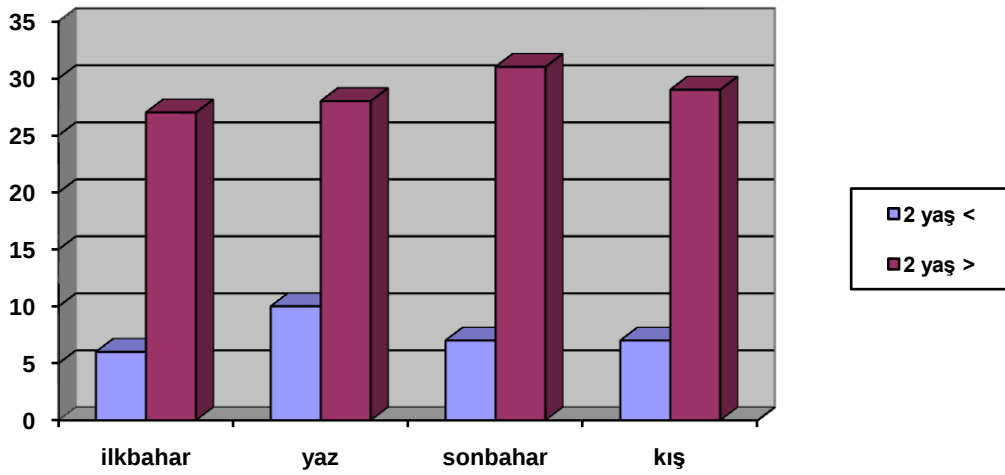
Şekil 10: Vakaların Mevsimsel Dağılımı.

Mevsimlere göre akut ve kronik tip İTP dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,7$) (Şekil 11).



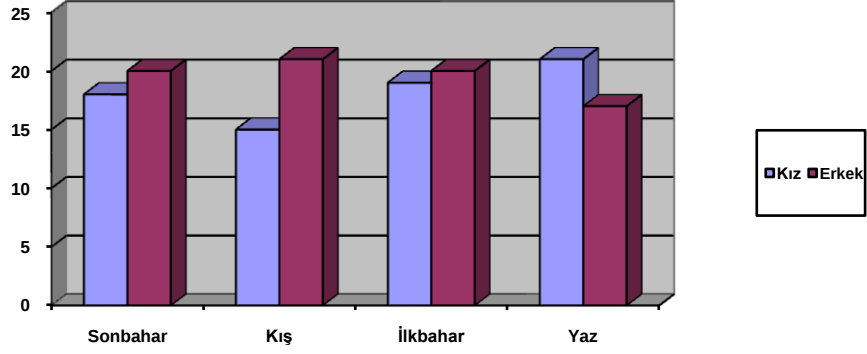
Şekil 11: Akut ve Kronik İTP’li Grupta Mevsimsel Dağılım.

Mevsimlere göre dağılım ile yirmi dört aylık ve daha küçük hastalar, yani infantil İTP’li hastalar, daha büyük hastalarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$) (Şekil 12).



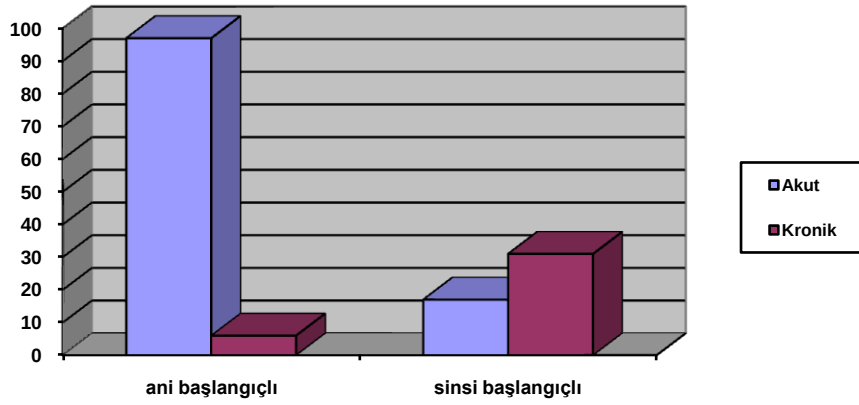
Şekil 12: Tüm Vakaların Yaş Grubuna Göre Mevsimsel Dağılımı.

Mevsimlere göre dağılım ile cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,380$) (Şekil 13).



Şekil 13: Tüm Vakaların Cinsiyete Göre Mevsimsel Dağılımı.

Başlangıç şikayetleri ani olan hastaların 6/103'ü (% 5,8) kronikleşmiş, sinsi olanların ise 31/48 'ü (% 64,6) kronikleşmişti. Sinsi şikayetlerle başvuranlarda kronikleşme anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0.001$) (Şekil 14).



Şekil 14: Başvuru Şeklinin Akut ve Kronik Seyire Etkisi.

En sık başvuru semptomu hem akut İTP grubunda hem de kronik İTP grubunda cilt bulguları (peteşi, purpura) idi. Akut ve kronik İTP’li hastalar arasında başvuru semptomlarının dağılımı açısından istatistiksel fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 14).

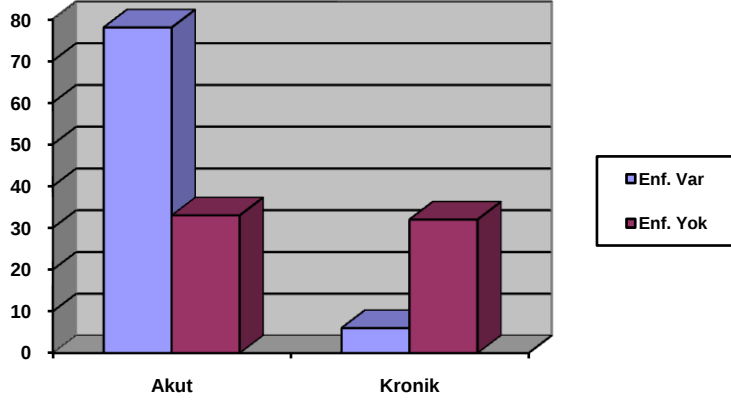
Tablo–14: Akut ve Kronik İTP’li Grupta Başvuru Semptomlarının Karşılaştırılması.

Semptomlar	Akut İTP n=114	Kronik İTP n=37	p değeri
Peteşi-Purpura	49	18	($p>0.05$)
Burun Kanaması	43	10	($p>0.05$)
Mukozal Kanama	4	3	($p>0.05$)
Mukozal+Ciltte Kanama	12	5	($p>0.05$)
Hematuri	1	0	($p>0.05$)
Vajinal Kanama	2	1	($p>0.05$)
Asemptomatik	2	0	($p>0.05$)
Diğer	1	0	($p>0.05$)

Hastaların kliniğimize en sık başvuru şikayeti olarak hastaların 147’sinde (% 97,3) ciltte mor leke, 53’ünde (% 37,2) burun kanaması, dördünde (% 2,4) ağız içinde kanama, birinde (% 0,7) idrarda kan, üçünde (% 1,2) vajinal kanama şikayeti mevcuttu. Yakınması olmayan iki hastada ise trombositopeni tesadüfen saptanmıştı.

Çalışmamıza alınan tüm hastalar içinde (n=151) akut İTP’li 114 vakanın 78’inde (% 9,1), kronik İTP’li 37 vakanın altısında (% 16), toplamda 84 (% 55) hastada tanı anında geçirilmiş enfeksiyon öyküsü vardı.

Akut İTP’li hasta grubunda enfeksiyon öyküsü anlamlı derecede yüksekti ($p=0.001$). Akut ve kronik İTP’li hastalarda geçirilmiş enfeksiyon öyküsü dağılımı Şekil 15’de görülmektedir.



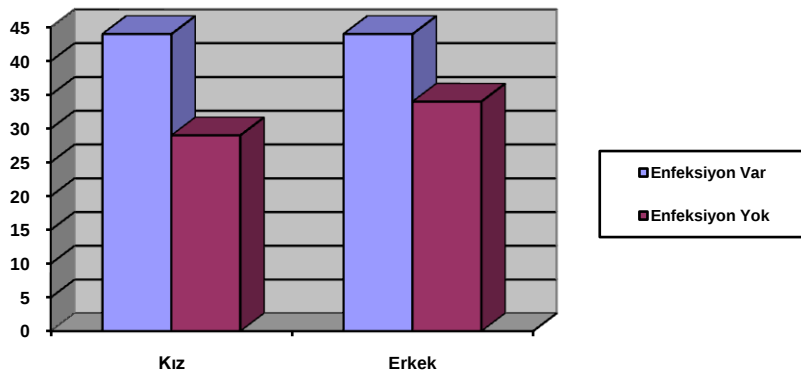
Şekil 15: Akut ve Kronik İTP’li Hastaların Enfeksiyon Öyküsü.

Geçirilmiş hastalık öyküsü olan hastalarda enfeksiyon cinsine bakıldığında, bunların 17’si nedeni bilinmeyen ateş, 33’i üst solunum yolu enfeksiyonu, iki su çiçeği, 12’si akut gastroenterit, yedisi idrar yolu enfeksiyonu, yedisi alt solunum yolu enfeksiyonu, üç hepatit, bir kabakulak, dört hastada döküntülü hastalık öyküsü vardı. Enfeksiyon cinsine göre her iki grup arasında yapılan dağılımda geçirilmiş enfeksiyon hikayesi olanlarda kronikleşme anlamlı olarak daha az bulundu ($p=0,001$) (Tablo 15).

Tablo-15: Akut ve Kronik İTP’li Grubun Geçirilmiş Enfeksiyon Tiplerinin Dağılımı.

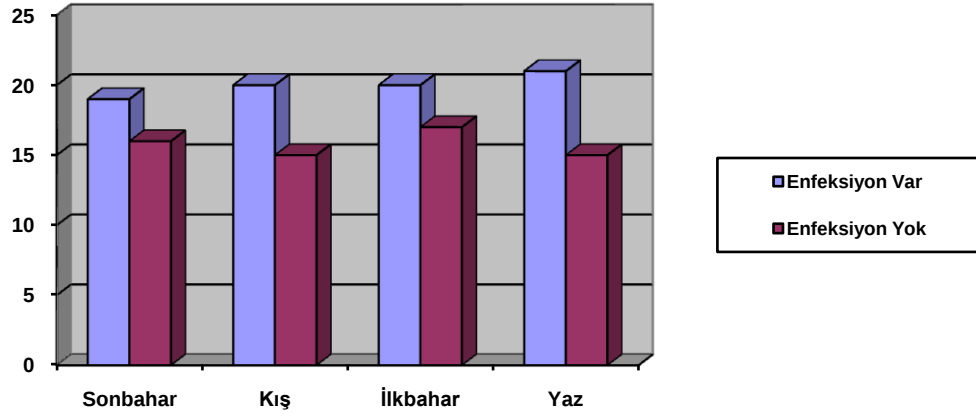
	Akut	Kronik	Toplam
Nedeni Saptanamayan Ateş	16 (% 18,1)	3(% 0,3)	19(% 18,4)
Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu	33 (% 37)	0	33(% 37)
Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu	7 (% 0,8)	0	7(% 0,8)
Akut gastroenterit	11 (% 13)	1(% 0,1)	12(% 13,1)
İdrar Yolu Enfeksiyonu	7(% 0,8)	0	7(% 0,8)
Hepatit	3(% 0,3)	0	3(% 0,3)
Kabakulak	1(% 0,1)	0	1(% 0,1)
Suçiçeği	1(% 0,1)	1(% 0,1)	2(% 0,2)
Döküntülü Hastalık	3(% 0,3)	1(% 0,1)	4(% 0,4)
Toplam	82(% 93)	6(% 0,6)	88(% 100)

Kız ve erkek hastalarda enfeksiyon öyküsü varlığı dağılımına bakıldığında fark saptanmadı ($p=0,324$). Kız ve erkek hastalarda enfeksiyon öyküsü varlığının dağılımı Şekil 16’da görülmektedir.



Şekil 16: Tüm Vakalarda Cinsiyete Göre Enfeksiyon Dağılımı.

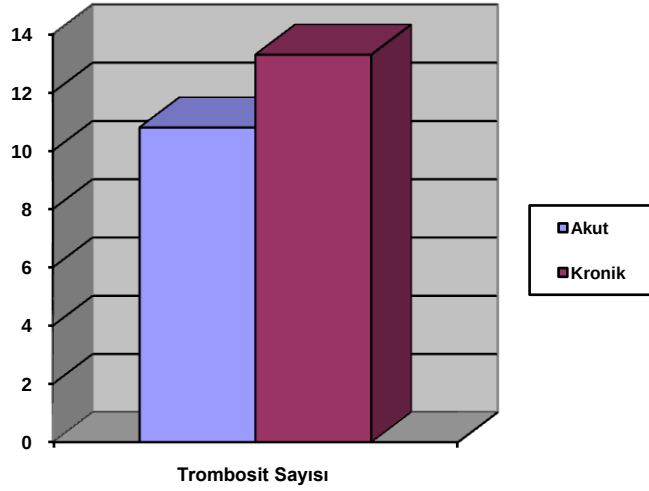
Mevsimlere göre dağılım ile geçirilmiş enfeksiyon öyküsü arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p = 0,408$) (Şekil 17).



Şekil 17: Tüm Vakalarda Mevsimlere Göre Enfeksiyon Dağılımı.

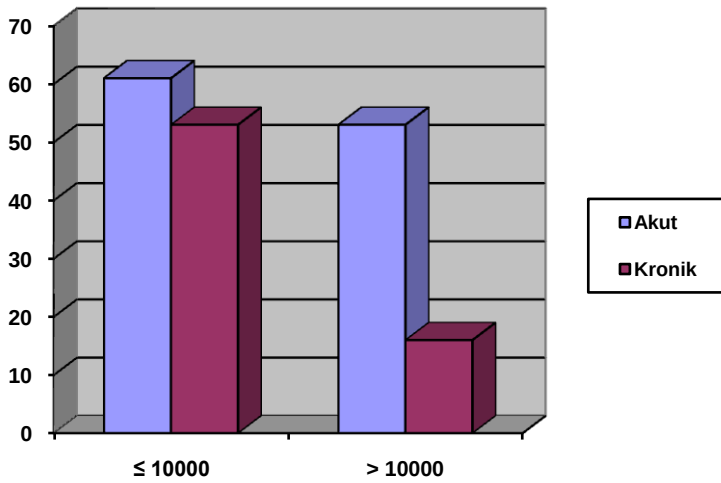
Aşılama öyküsüne kronik İTP’li grupta hiç rastlanılmadı. Akut İTP’li grupta yedi çocukta aşılama öyküsü mevcuttu. Bunlardan dördü Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak (MMR), üçü Difteri-Boğmaca-Tetanoz (DBT) aşısı idi. Sayının az olması nedeni ile iki grup arasında aşılama öyküsü bakımından istatistiksel analiz yapılamadı.

Akut İTP’li hastalarda başvurudaki trombosit sayısı ortalaması $10,857 \pm 9,903/\text{mm}^3$, kronik vakalarda ise $13,340 \pm 11,186 /\text{mm}^3$ bulundu. Kronik İTP’lilerin başvuru trombosit sayısı ortalamasının akut vakalara göre yüksek olduğu dikkati çekti ($p=0.043$) (Şekil 18).



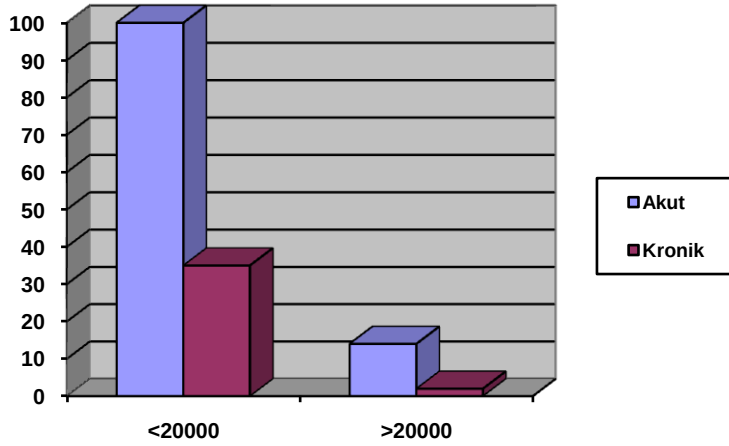
Şekil 18: Başvuru Trombosit Değerleri Ortalamasının Karşılaştırılması.

Akut İTP’li hasta grubunun % 74,4’ ünün, kronik İTP’li grubun ise % 25,6’sının başvuru trombosit sayısı $<10.000/\text{mm}^3$ idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$) (Şekil 19).



Şekil 19: Akut ve Kronik İTP’li Hastalarda Başvuru Trombosit Sayısı $10.000/\text{mm}^3$ Üzerinde ve Altında Olanların Sayısı.

Akut İTP’li hasta grubunun % 74,1’inin, kronik İTP’li grubun ise % 25,9’unun başvuru trombosit sayısı $<20.000/\text{mm}^3$ idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$) (Şekil-20).



Şekil 20: Akut ve Kronik İTP’li Hastalarda Başvuru Trombosit Sayısı 20.000/mm³

Üzerinde ve Altında Olanların Sayısı.

Yirmi dört aylık ve daha küçük hastalar, yani infantil İTP’li hastalar, daha büyük hastalarla karşılaştırıldığında akut vaka sayısı daha fazla ($p=0,003$), cinsiyet dağılımında anlamlı fark vardı. ($p=0,09$). Enfeksiyonla ilgisine bakıldığında geçirilmiş enfeksiyon öyküsü yönünden anlamlı fark saptandı ($p=0,01$). Infantil grupta cinsiyet, kronik İTP, akut İTP, enfeksiyon öyküsü dağılımı ve oranları Tablo 16’da görülmektedir.

Tablo-16: Infantil Grubun Diğer Hastalarla Karşılaştırılması.

Özellikler	≤24 ay n=30	> 24 ay n=121	p Değeri
Akut	29	85	$p<0,05$
Kronik	1	36	$p<0,05$
Kız	8	65	$p<0,05$
Erkek	22	56	$p<0,05$
Enfeksiyon Var	23	65	$p<0,05$
Enfeksiyon Yok	7	56	$p<0,05$

Toplam 111 (80 akut, 31 kronik) hastada MPV değerleri kaydedilmişti. Akut İTP’li grupta ortalama MPV 8,08 fl, kronik İTP’li grupta ise 9,3 fl olarak ölçüldü. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Kantitatif immünglobulinlerine bakılan 92 vakanın altısında Ig M düşüklüğü, beş vakada Ig G düşüklüğü, iki vakada Ig A düşüklüğü saptandı. Hiçbir hastada takiplerde immün yetmezlik saptanmadı.

Çalışmaya alınan hastaların hiçbirinde anlamlı hepatomegali, splenomegali ve lenfadenopati yoktu. En korkulan komplikasyon olan intrakranial kanama hastalarımızın hiçbirinde gelişmemişti.

Tedavide metil prednizolon, İVİG ve Anti-D uygulandı. Tedavisiz izlenen olgularımız da mevcuttu.

-Metil prednizolon;

a) ilk üç gün 30 mg/kg/gün, takip eden 4 gün 20 mg /kg /gün, I.V,

b) 2 mg/kg/gün metil prednizolon

-İVİG tedavisi 1 gr/kg/gün 2 gün,

-anti-D 50-75 mcg/kg/gün kullanıldı.

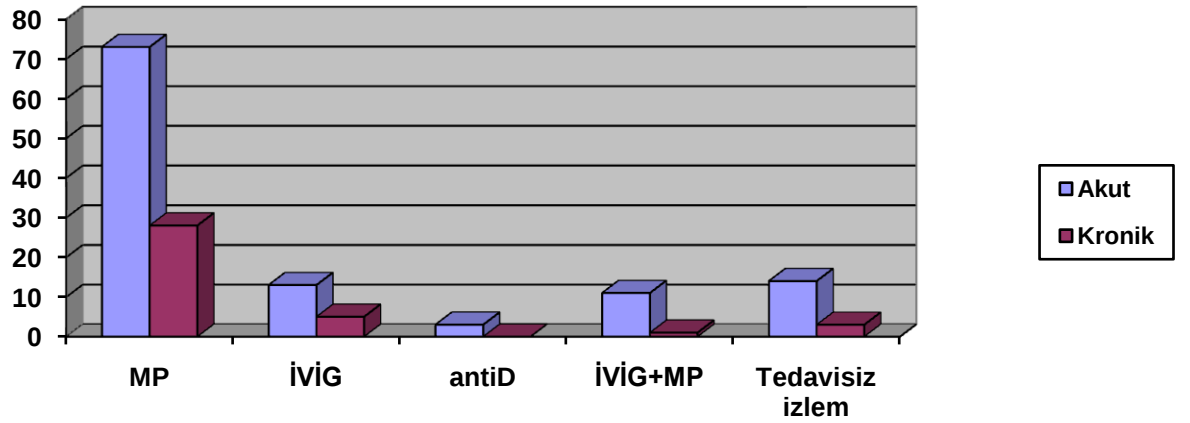
Akut başvuran hastaların trombosit sayısının tedavi sonrası 150.000/mm³ ve üzerine yükselmesi tam remisyon (TR), 50.000–150.000 arasına yükselmesi parsiyel remisyon (PR) olarak adlandırıldı. Cevapsızlık, tedaviye rağmen trombosit sayısının 50.000/mm³’ ün altında seyretmesi olarak tanımlandı.

İlk tedavi olarak YDMP verilen hasta sayısı 101 (% 66), yanıtlı hasta sayısı 65 (% 64,3), kısmi yanıtlı hasta sayısı 26 (% 25,7), yanıtız hasta sayısı 10 (% 1) idi. Yanıtlı olan hastaların 60’ı akut, beşi kronik, kısmi yanıtlı olan hastaların sekizi akut, 18’i kronik, yanıtız olan hastaların beşi akut, beşi kronik idi. Başlangıç tedavisi olarak steroid alan hastalarda tedaviye yanıt alınanlardan beşi (% 7), parsiyel yanıt alınanlardan 18’ i (% 69), yanıt alınamayanlardan beşi (% 50) kronikleşmişti.

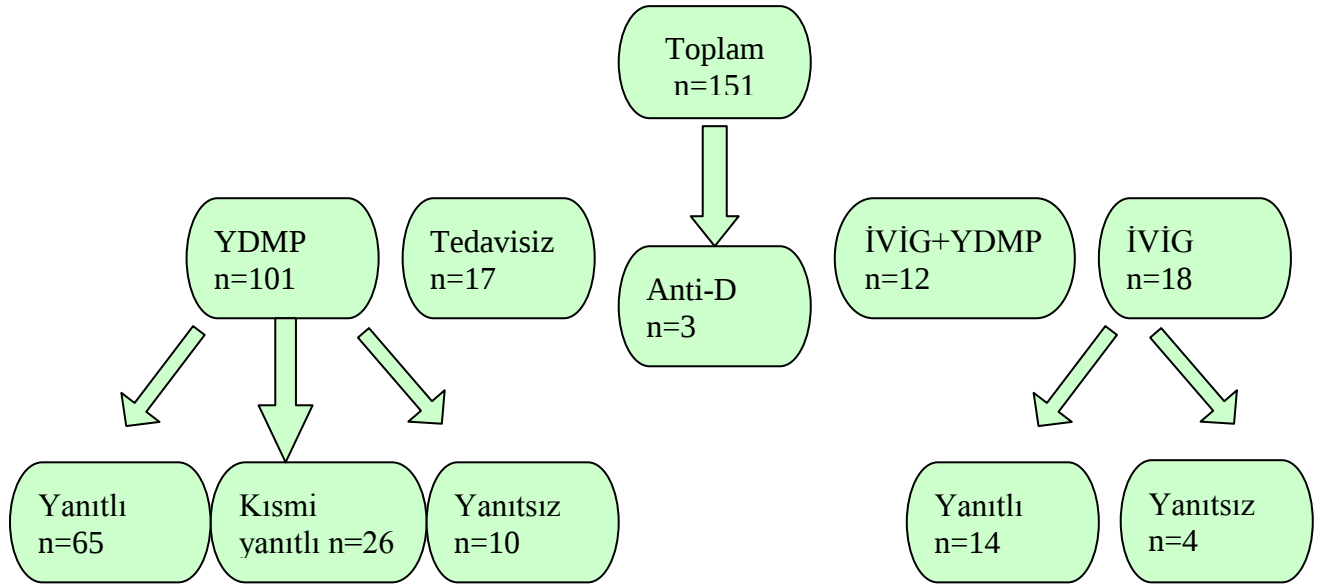
İlk tedavide steroide kısmi yanıt alınan hastalarda kronikleşme oranı anlamlı olarak yüksekti ($p<0,05$). Ayrıca akut İTP grubunda ilk tedavide steroide yanıtlı olma oranı yüksek ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$). Başlangıç tedavisi olarak İVİG alan 18 (%11) hastadan 14’ü yanıtlı, dördü yanıtız idi.

İVİG yanıtı hastaların 11'i akut, üçü kronik, İVİG yanıtı hastaların ikisi akut, ikisi kronik idi. Tedavisiz izlenen toplam hasta sayısı 17 (% 11), takipte bunların 14'ünün akut seyrettiği, üçünün kronikleştiği görüldü. İlk tedavi olarak üç (% 0,1) hastaya anti-D verilmişti. Anti-D verilen üç hastanın tamamı takiplerde akut seyretti. Başlangıç tedavisi olarak İVİG + metil prednizolon verilen hasta sayısı 12 (% 0,7) idi. Bunlardan 11'i akut biri kronik seyretti.

Verilen ilk tedaviye göre sırasıyla metil prednizolon, İVİG, tedavisiz izlem, anti-D ve İVİG + metil prednizolon alan hastalarda kronikleşme oranları 28/101 (% 27,7), 5/18(% 27,8), 3/17 (% 17,6), 0/3 (% 0), 1/12 (% 8,3) idi. Verilen tedaviye göre kronikleşme oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,43) (Şekil 21,22).



Şekil 21: Başlangıç Tedavilerinin Akut ve Kronik Seyire Etkisi.



Şekil 22: Başlangıç Tedavileri ve Yanıtları.

Kronik İTP’li hastalara verilen tedaviler ve tedavi yanıtları değerlendirildiğinde ise 37 hastadan yedisinin herhangi bir tedavi almadan izlendiği görüldü. Diğer 30 vakaya verilen tedavi protokollerinin tümü ele alındığında toplam 151 kür tedavi verilmişti (hasta başına ortalama: 5,03 idi.) Ataklar sırasında 101 kez metilprednizolon, 22 kez İVİG, 13 kez anti-D, 12 kez İVİG + Metil prednizolon, üç hastaya üçlü tedavi verildi. Dirençli bir olguda tedaviye Siklosporin eklendi.

İlaçlara bağlı yan etki toplam 23 (% 15) vakada gözlenmişti. Steroid ile görülen yan etkiler; iki hipertansiyon, üç kilo alımı, üç mide ağrısı, iki başağrısı; İVİG ile görülen yan etkiler; iki başağrısı, bir hipertansiyon, iki ateş, üç bulantı- kusma; anti-D ile ilgili yan etkiye rastlanılmadı.

Tüm hastalar içinde 136 hastaya Batın USG yapılmıştı. üç hastada aksesuar dalak saptandı. Her üç hastada kronik grupta ve steroide dirençli idi. Diğer hastaların normal sınırlarda idi. Hastalarımızın hiçbirine splenektomi yapılmamıştı.

Olgularımızdan ikisi menometroraji nedeniyle ağır anemi gelişen, birinde abondan burun kanaması olan yetmezlik bulguları ortaya çıkan üç vakaya eritrosit süspansiyonu verildi. Menometrorajisi olan iki hastaya oral kontraseptif verildi.

Akut İTP'li 101 vakada ilk tedavi olarak oral yüksek doz metilprednizolon kullanıldığı görülmüştü. Bu vakaların 16'sında ilk bir ay içinde relaps ortaya çıktı. Relaps olan hastalardan 10'una İVİG verildi, tümü yanıtı idi. Başlangıç tedavisi olarak anti-D alan üç hastanın hiçbirinde relaps izlenmedi.

5. TARTIŞMA

Akut İTP, sağlıklı bir çocukta genellikle viral bir enfeksiyon hastalığını takiben ortaya çıkan, izole trombositopeni ve artmış megakaryositle karakterize bir durumdur. İTP vakalarının % 80-90'ı akut İTP olarak ortaya çıkar ve kendi kendini sınırlayarak tedavili veya tedavisiz olarak altı ay içinde ortadan kalkar (1,2,7,12,14,60,135).

Bu çalışmada Ocak 2007 - Aralık 2010 tarihleri arasında Çocuk Hematoloji Kliniğimizde tanı alan, dosyasında yeterli veri kaydı olan İTP'li 151 çocuk hasta değerlendirilmiştir. Çalışmaya aldığımız 151 hastanın 73'ü kız (%48,3), 78'i erkek (%51,7) olup, E/K oranı 1,06 olarak saptandı. Blanchette ve ark.larının 2001'de yaptıkları 1140 erkek (%54.8), 909 kız (%45.2) toplam 2190 vakalık seride bu oran 1.25, Moser ve ark.ları 2002 yılında 1.5, Khalifa ve ark.ları 1993'te ki 350 vakalık çalışmalarında 1.08 olarak saptamışlardır. Bizim sonuçlarımız literatür bilgilerine yakın bulunmuştur (109,139-140).

Çocukluk çağı akut İTP'sinde cinsiyet dağılımında fark olmadığı, kronik İTP'nin ise kızlarda daha sık olduğu birçok yayında bildirilmiştir (1,2,3,8,9,20,38,88,95,99,141,142-144). Bizim çalışmamızda da kız ve erkek dağılımında fark saptanmadı. Akut İTP'li grupta E/K oranı 1/2, kronik İTP'li grupta ise bu oran 0,68 olarak bulundu. Akut İTP'li grupta erkek, kronik İTP'li grupta kız sayısı daha fazla ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Akut başvuran hastalarımızı yaşlarına göre 2 yaş altı ve üstü şeklinde grupladığımızda gruplar arasında literatüre uygunsuz olarak cinsiyet farkı mevcuttu. 2 yaş üstü grupta kız cinsiyet oranı yüksek bulundu. Çalışmamızda hastaların % 24,5'u kronik İTP idi. Klasik olarak bilinen % 10-20 oranına göre, bizim vakalarımızda kronikleşme oranı daha yüksek bulundu (1,2,8,17,142,145).

Tüm hastalarımızın ortalama tanı yaşı $5,1 \pm 3,4$ yıl olarak saptandı. Akut İTP grubunda ortalama tanı yaşı $4,4 \pm 3,29$ yıl, kronik İTP'de ise $6,32 \pm 3$ yıl idi. Kronik İTP'lilerde tanı yaşı ortalaması, akut İTP'lilere göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Bununla ilgili literatürde değişik bilgiler mevcuttur. Koçak ve ark.ları, akut İTP'li vakalarda tanı yaşı ortalamasını 6.4; Donato ve ark.ları ise 4.6 olarak bildirmişlerdir (147,148). Çamtosun ve ark.ları, 2009 yılında yaptıkları bir çalışmada bizim vakalarımıza benzer olarak tanı yaşı ortalamasını kronik İTP' lilerde anlamlı olarak daha yüksek saptamışlardır (146).

Akut İTP tanısını koyduracak güvenilir bir laboratuvar testi olmadığı için daha çok klinik ve anamnez bulguları yol göstericidir. İTP'de sıklıkla hafif kanama semptomları görülmektedir.

Çalışmamızda en sık başvuru nedenleri olgularımızın 147'sinde (% 97,3) ciltte mor leke, 53'ünde (% 37,2) burun kanaması, dördünde (% 2,4) ağız içinde kanama, birinde (% 0,7) idrarda kanama, üçünde (% 1,2) vajinal kanama şikayeti şeklinde idi. Yakınması olmayan iki hastada ise trombositopeni tesadüfen saptanmıştı. Bulgularımız literatür bilgileri ile uyumluydu (1,2,11,14,100,149).

En sık başvuru semptomu hem akut İTP grubunda hem de kronik İTP grubunda cilt bulguları (peteşi, purpura) idi. Akut ve kronik İTP'li hastalar arasında başvuru semptomlarının dağılımı açısından istatistiksel fark yoktu ($p>0.05$). İzlemleri boyunca hastalarımızın 32'sinde (% 21) major hemoraji görülmüştü, hiçbir hastamızda İKK görülmedi ve eksitus olan hastamız olmadı. Çamtosun ve ark.ları, 2009 yılındaki çalışmalarında İKK görülme sıklığını bir hasta (% 0,6) olarak bildirmişlerdir (146). Medeiros ve Buchanan, aynı kriterlerle 332 kronik İTP hastasında major hemoraji oranını % 17 olarak saptamışlardır (150). Yetgin ve ark.ları, 1976-1996 yılları arasında 78 adölesan kronik İTP'li hastada İKK oranını % 11.5 olarak saptamışlardır (151). Zaman içinde İKK oranının belirgin azalması hastalığın daha iyi anlaşılacak, hastaların daha uygun zaman ve şekilde tedavi edilmesine bağlanabilir.

Olgularımızın başlangıç şikayetleri ani olan hastaların 6/103'ü (% 5,8) kronikleşmiş, sinsi olanların ise 31/48 'i (% 64,6) kronikleşmişti. Sinsi şikayetlerle başvuran hastalarda kronikleşme oranı, ani şikayetlerle başvuranlara göre daha fazla bulundu. Bu bulgumuz literatür bulguları ile uyumlu idi (63,153).

Akut İTP'li hastalarda sıklıkla şikayetler başlamadan 1-4 hafta önce viral enfeksiyon geçirme öyküsü bulunur. Bu durum viral antijenler ile trombosit yüzey antijenleri arasındaki moleküler benzerlik nedeniyle çapraz reaksiyon gelişmesine bağlanmaktadır (152).

Hastalarımızın 88'inde (% 58,3) başvurudan 1-4 hafta önce geçirilmiş enfeksiyon hikayesi vardı. Çeşitli yayınlarda geçirilmiş enfeksiyon oranı % 48 ile % 70 arasında değişmektedir ve en sık ÜSYE görülmektedir (147,148,153,154). Olgularımızın 33'ünde (% 21) en sık ÜSYE olmak üzere az sayıda hastada ise ASYE, su çiçeği, kabakulak, hepatit B enfeksiyonu, pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu hikayesi alınmıştı. Literatürde de viral enfeksiyon hikayesi benzer sıklıkta görülmektedir. Blanchette ve ark. larının, 1993'teki çalışmalarında 34/53 (% 63) vakada, Lusher'in 1966'daki çalışmasında 122/152 (% 80) vakada, Choi'nin 1967'deki çalışmasında 119/239 (% 49) vakada, başvurudan önceki 4 hafta içinde viral enfeksiyon hikayesi bildirilmiştir (109,149,155).

Enfeksiyon cinsine göre akut ve kronik grup arasında yapılan dağılımda geçirilmiş enfeksiyon hikayesi olanlarda, kronikleşme anlamlı olarak daha az bulundu ($p=0,001$). 59

İTP tanısı alan 10 vakada (% 6,6) başvurudan 1-4 hafta önce aşı yapılma hikayesi vardı. Bu aşılardan dördü Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak (MMR), üçü Difteri-Boğmaca-Tetanoz (DBT) aşısı idi. Literatüre göre canlı aşılardan olmak üzere aşılanmadan 1-4 hafta sonra akut İTP gelişebilmesi bilinen bir durumdur. Rajantie ve ark. ları, 506 yeni tanı almış İTP'li çocuk hastanın 35'inde (% 6.9) aşı hikayesi olduğunu ve bu aşılardan 24'ünün MMR (ilk doz), beşinin DBT ± polio, ikisinin hepatit A veya B, dördünün ise bilinmeyen aşılar olduğunu belirtmişlerdir. Aynı çalışmada doğal enfeksiyonların aşılarla göre daha sık İTP'ye neden olduğu, aşılanmanın İTP riskini azalttığı ve aşı sonrası İTP'nin daha “benign” seyreterek birkaç hafta içinde düzeldiği belirtilmiştir. Sonuç olarak, aşılanmanın ardından İTP olma olasılığının aşı programını aksatmaması gerektiğine değinilmiştir (156).

Ayrıca İTP öyküsü olan, MMR aşısı yapılmamış çocuklar ilk MMR aşısını planlanan zamanda olmalıdırlar. MMR aşısına bağlı olan ya da ilişkili olmayan ve ilk MMR aşısı daha önce yapılmış İTP'li çocuklar, 2. doz aşı zamanı geldiğinde, önce aşı titreleri kontrol edilmelidir. Bağışıklık oluşmuş ise (çocukların % 90-95'i) aşı yapılmamalı, bağışıklık yeterli değilse MMR ile önerilen zamanda yeniden aşılanmalıdır (157). Koçak ve ark.larının çalışmasında da, 162 vakanın yedisinde (% 4.3) aşı hikayesi alınmıştı; bunların ikisi BCG, ikisi MMR, üçü ise DBT-P idi (148). Bulgularımız literatür bulguları ile uyumlu idi.

İTP'li olgularda kemik iliği aspirasyonu yapıp yapılmamasına dair çeşitli görüşler bulunmaktadır. Amerikan Hematoloji Birliği sadece persistan trombositopeni varsa ve tedaviye yanıt yoksa yapılması gerektiğini savunmaktadır (3). İngiliz Hematoloji Birliği tarafından ise steroid tedavisinden önce yapılması gerektiği bildirilmiştir (158).

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 (159). Eğer atipik bulgular mevcut ise yapılması gerektiği konusunda fikir birliği mevcuttur Ancak buna tezat olarak ASH 2011 rehberinde ise KİA ile ilgili aşağıdaki öneriler getirilmiştir:

a) Kemik iliği aspirasyonu incelemesi, tipik İTP bulguları olan çocuk ve adolesanlarda gerekli değildir.

b) Kemik iliği aspirasyonu incelemesinin, İVİG tedavisine cevap vermeyen hastalarda da mutlaka yapılması gerekli değildir.

c) Kemik iliği aspirasyonu incelemesinin, steroid tedavisi ya da splenektomi öncesi de mutlaka yapılması gerekli olmadığı bildirilmiştir (157).

Bizim çalışmamızda kemik iliği aspirasyonu yapılan olgularda megakaryosit sayısı normal veya artmış olarak bulunmuştu.

Hiçbir olguda kemik iliği bulguları İTP tanısını değiştirmemişti. Vakalarımızın hiç birinde lösemi, aplastik anemi, konjenital amegakaryositik trombositopeni, solid tümör metastazları veya miyelofibroz gibi diğer trombositopeni nedenleri saptanmamıştı.

Viral seroloji değerlendirmesi yapılan hastalarda pozitif saptananların bakılan hasta sayısına oranları ise EBV IgM 2/121 , HBsAg 1/151, Toksoplazma IgM 0/140 , Rubella 5/140 , CMV IgM 6/140 , HIV Ag 0/151, anti HCV 1/151 şeklindeydi. Toplamda 15 hastada (% 1) viral seroloji pozitifliği bulundu. Bu hastaların 11'i akut İTP, dördü ise kronik İTP idi. Akut İTP'li hastalarda viral seroloji pozitifliği anlamlı olarak yüksekti ($p<0,05$). Seroloji pozitifliği olan hastaların çoğunda spesifik enfeksiyonun klinik bulguları yoktu.

HIV, CMV, EBV, su çiçeği, kızamıkçık, kabakulak ve parvovirus enfeksiyonları gibi viral enfeksiyonların seyrinde veya sonrasında da trombositopeni görülebilmektedir. Mekanizma olarak öncelikle antitrombosit antikor ve immün kompleks aracılı trombosit yıkımı, daha az oranda ise trombosit üretiminde bozulma veya retiküloendotelyal sistem fonksiyonunda değişim öne sürülmektedir (160). Bazı çalışmalarda rubella enfeksiyonuna ait döküntü çıkmadan purpuraların ortaya çıktığı bildirilmiş, immün cevap oluşmadan trombosit hasarının başlamasının virüsün direkt etkisine bağlı olabileceği ileri sürülmüştür (160).

Yenicesu ve ark.ları, 75 çocuk İTP hastasının tanı sırasında bakılan seroloji sonuçlarını retrospektif değerlendirmiş, 10 vakada (% 13.3) akut viral enfeksiyon (iki EBV, iki CMV, altı rubella) serolojisi bulmuş, bu grupta diğer İTP'li hastalara göre daha erken yaşta görülme eğilimi (istatistiksel anlamlı olmayan) dışında klinik ve laboratuvar bulguları açısından farklılık olmadığını belirtmişlerdir (161). Taiwan'dan yapılan bir yayında 108 İTP hastasının 35'inde (% 32.4) EBV enfeksiyonunun akut serolojisi saptanmış, oranın yüksekliği Taiwan'ın EBV için endemik olması ile açıklanmıştır (162).

İTP'li olgularımızın Salmonella serolojisi 1/114 olarak saptandı ve bu olgumuz kronik İTP idi. Brusella bakılan 98 hastanın tümünde seroloji negatif idi. Hastaların 112'sine gaitada parazit tetkikine bakılmış, bunların ikisinde giardia kistleri saptanmıştı. Türkiye'nin çeşitli bölgelerinde okul çağı çocuklarda yapılan gaitada parazit taramalarında % 9-19,8 arasında değişen oranlarda giardia saptandığı göz önünde bulundurulursa İTP'li çocuk hastalarda giardia enfeksiyonu sıklığının arttığı söylenemez (163,164,165). Literatürde giardia enfeksiyonuna bağlı trombositopeni veya İTP tanımlanmamıştır.

Sekonder İTP nedenlerinin dışlanması için, ANA, immünglobin değerlerine bakılabilir (105,166). Zimmerman ve Ware, 85 çocuk İTP hastasının 25'inde (% 29,4) ANA pozitifliği saptamış ve izlemde bunların dokuzunda ek otoimmün semptomlar geliştiğini, beşinin SLE tanı kriterlerini karşıladığını bildirmişlerdir. Aynı araştırmacılar büyük yaş, kız cinsiyet ve ANA pozitifliğinin SLE gelişimi için risk faktörleri olduğunu öne sürmüşlerdir (167).

Hazzan ve ark.ları ise, 222 çocuk İTP hastasını retrospektif incelediklerinde kronik vakaların % 3.6'sında SLE saptandığını ve bunların yaşı büyük, kız ve ANA pozitif hastalar olduğunu bildirmişlerdir (168). Bazı çalışmalarda İTP hastalarında ANA pozitifliğinin rekürrens veya kronikleşme için de risk faktörü olabileceği öne sürülmüştür (169). Bizim çalışmamızda ANA (+)' liği akut İTP'li bir, kronik İTP'li bir hastada olmak üzere toplam iki hastada saptandı. Bu hastaların takibinde her iki hastasında ANA (+)' liği kontrolleri negatif saptandı. Kollajen doku hastalığı tanısı alan hastamız olmadı. Anti-dsDNA vakaların 104'üne bakılmış ancak bakılan tüm hastalarda negatif saptanmıştı. AFL antikor ve AKL antikor bakılan 14 hastanın tümünde negatif saptandı. Literatür bilgileri ışığında özellikle kronik veya rekürren seyir gösteren, ANA pozitifliği olan, yaşça büyük, kız İTP hastaları kollajen doku hastalığı benzeri semptomlar açısından dikkatle izlenmelidirler. ANA pozitifliği saptanan hastaların kronik seyir gösterebileceği akılda tutulmalıdır. Bununla beraber Antinukleer antikor testinin şüpheli İTP tanılı çocuk ve adolesenlerde yapılmasının gerekli olmadığı da bildirilmiştir (157).

Samuel ve ark.ları, SLE'de C4, kronik karaciğer hastalığı ilişkili immün trombositopenide ise C3 ve C4 serum düzeylerinin klasik otoimmün trombositopenidekinden anlamlı düzeyde düşük olduğunu göstermişlerdir (170). C3 bakılan 70 hastamızdan ikisinde düşük diğerlerinde normal saptandı. C4 bakılan 69 hastadan tümünde normal sınırlarda idi. Hastalarımızda izlem süresi içinde ek otoimmün semptoma rastlanmamıştı.

Kantitatif immünglobulinlerine bakılan 92 vakanın altısında Ig M düşüklüğü, beş vakada IgG düşüklüğü, iki vakada Ig A düşüklüğü saptandı. Hiçbir hastada takiplerde immün yetmezlik saptanmadı.

Çocukluk çağı İTP "benign" seyirli bir hastalıktır ve hastaların çoğu tedaviyi veya tedavisiz ilk 6 ay içinde remisyona girmektedir. Klasik bilgilere göre trombositopeninin 6 aydan uzun sürmesi kronik İTP olarak adlandırılmaktadır. Biz de tanıdan 6 ay sonra trombosit sayısı normale (>150.000) dönen hastaları akut İTP, halen trombositopenisi (trombosit sayısı < 150.000) devam eden hastaları kronik İTP olarak tanımladık.

Ancak Kıtalararası Çocukluk Çağı İTP Çalışma Grubu (ICIS) 2031 çocuk İTP hastasıyla yaptıkları çalışmada ilk altı ayda remisyona girmeyen 308 hastanın % 25'inin 6-12 ay arasında kendiliğinden remisyona girdiğini göstermiş ve bu nedenle kronikleşme sınırının 12 aya çekilmesini önermişlerdir (175). Donato ve ark.ları da bu görüşü desteklemişlerdir (147). Uluslararası İTP Çalışma Grubu'nun erişkin ve çocukluk çağı immün trombositopenik purpurasında terminoloji, tanımlamalar ve sonuçların standardizasyonu üzerine yaptıkları yayında da kronik İTP sınırı 12 ay olarak belirtilmiştir (176).

Kronik İTP'de tanıda ortalama trombosit sayıları ve başvuru yaşı akut İTP'den daha yüksektir (1,2,9,20,98,144,154). Bizim çalışmamızda da ortalama trombosit sayısı ve başvuru yaşı kronik İTP'li hastalarda akut İTP'lilere göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Akut İTP'li hastalarda başvurudaki trombosit sayısı ortalaması $10,857 \pm 9,903/\text{mm}^3$, kronik vakalarda ise $13,340 \pm 11,186/\text{mm}^3$ bulundu. Akut İTP'li hastaların % 74,4'ünün başvuru trombosit sayısı $10,000/\text{mm}^3$ 'ün altında, % 74,1'inin başvuru trombosit sayısı $20,000/\text{mm}^3$ 'ün altında idi. Kronikleşme oranları sırasıyla % 25,6 ve % 25,9 idi. Çamtosun ve ark.larının 2009 yılında yaptıkları çalışmada benzer oranlar görülmüştür (146).

Olgularımız yaşları ≤ 2 yaş, 2-10 yaş ve >10 yaş olarak ayrıldığında gruplarda kronikleşme sırayla % 3,3, % 30,1 ve % 27,8 olarak belirlendi. 2-10 yaş grubunda kronikleşme eğilimi diğer gruplara göre daha fazla görüldü, gruplar arasında kronikleşme farkı istatistiksel açıdan anlamlı olarak bulundu ($p=0,01$). İki yaşından daha küçüklerde (infantil İTP) klinik özellikler; artmış erkek/kız oranı, İTP öncesi enfeksiyon öyküsünün daha az oluşu, kronik İTP' nin daha az oluşu, tedaviye kötü yanıt ve daha şiddetli klinik bildirilmiştir (2,98,141,154). Çalışmamızda yirmi dört aylık ve daha küçük hastalar, daha büyük yaş grubu olgularla karşılaştırıldığında akut vaka sayısı çok anlamlı olarak daha fazla ($p=0,003$), cinsiyet dağılımında anlamlı fark vardı ($p=0,09$). Cinsiyet açısından literatüre uygunsuz olarak cinsiyet farkı mevcuttu, 2 yaş üstü grupta kız cinsiyet oranı yüksek bulundu.

Olgularımızın enfeksiyonla ilgisine bakıldığında geçirilmiş enfeksiyon öyküsü yönünden anlamlı fark saptandı ($p=0,01$). İmmün trombositopenik purpuranın kış aylarında (141,171,172), baharda arttığını (2,99) bildiren yayınlar varken fark olmadığını gösteren yayınlar da mevcuttur (143,144). Bizim hastalarımızda mevsimsel dağılım açısından ciddi fark saptanmadı. Tüm olguların mevsimlere göre dağılımı incelendiğinde 36 vaka kış mevsiminde (% 23), 39 vaka ilkbahar da (% 26), 38 vaka yaz mevsiminde (% 25), 38 vaka sonbaharda (% 25) tanı almıştır. En fazla başvuru 39 vaka ile ilkbaharda görüldü. Tüm olgularda; mevsimlere göre dağılımlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir. Yine başvuru aylarına göre dağılımda da fark saptanmadı.

Enfeksiyonların dağılımında mevsimsel değişiklikler olabilir; viral enfeksiyonların arttığı kış aylarında vaka sayısı artabilir (98,141,171,172). Ancak bizim vakalarımızda enfeksiyon öyküsü olan hastaların başvurularına göre mevsimsel dağılımı açısından fark saptanmadı. Akut İTP ilkbaharda daha sık görülmekte iken kronik İTP’de mevsimsel farklılığın görülmediği bildirilmiştir (2,98). Erkek çocuklarda enfeksiyonun daha sık olduğuna dair bilgiler vardır (173). Ancak bizim çalışmamızda enfeksiyonların cinsiyete göre dağılımında fark saptanmadı.

MPV, hemostatik olarak daha aktif, genç ve büyük trombositleri gösterir. Kenet ve ark.ları tarafından, MPV değerinin <8 fl olmasının artmış kanama riski ve sıklığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (174). Çalışmamızda toplam 111 (80 akut, 31 kronik) hastada MPV değerleri kaydedilmişti. Akut İTP’li grupta ortalama MPV 8,08 fl, kronik İTP’li grupta ise 9,3 fl olarak ölçüldü. Gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

İdiopatik trombositopenik purpura tedavisinde birinci basamakta kullanılan ajanlar kortikosteroid, İVİG ve anti-D’dir. Ülkemizde ucuz olması, etkinliğinin İVİG ile eşit olması nedeni ile steroid tedavisi tercih edilmektedir. İdiopatik trombositopenik purpurada tedavi verilse dahi % 60 vakanın kendiliğinden düzeldiği gösterilmiştir. İTP tedavileri çoğunlukla altta yatan patolojiyi tedavi etmediği gibi, tam remisyona için garanti veremez, üstelik yan etkileri de vardır. Bu nedenle İTP’de günümüzde en iyi tedavi şekli “bekle ve izle” tedavisidir. Tedavi seçenekleri kanamalı veya trombosit sayısı $< 20,000/mm^3$ riskli olgular için düşünülmelidir (157). Literatür incelendiğinde son yıllarda tedavide ilk seçenek olarak İVİG kullanımının arttığı görülmektedir (154, 177).

Birinci basamak tedavilerin birbirine üstünlüklerini araştıran çeşitli çalışmalar yapılmıştır (4,68). Rosthoj ve ark.ları, yaptığı 43 vakanın değerlendirildiği çalışmada İTP’li iki hasta grubundan birine İVİG (1 gr/kg/gün 2gün) diğerine ise intravenöz yüksek doz metil prednizolon verilmiş, 72 saat sonra değerlendirildiğinde İVİG alan grupta ortalama trombosit sayısı $188.000/mm^3$, $50.000/mm^3$ üzerine çıkan hasta oranı % 91, steroid alan grubun ortalama trombosit sayısı $77.000/mm^3$, $50.000/mm^3$ üzerindeki hasta oranı % 50 bulunmuştur(178). Bu çalışmaya göre erken dönemde trombosit sayısını arttırmada İVİG daha etkin bulunmuş, ancak relaps açısından fark görülmemiştir (178).

Söker ve ark.ları, 46 akut immün trombositopenik purpuralı çocukta anti-D ve İVİG tedavisinin etkinliğini prospektif olarak karşılaştırmıştır. Sonuç olarak akut İTP’ li çocuklarda anti-D tedavisinin de İVİG tedavisi kadar etkin ve daha ucuz olduğu saptanmıştır (179).

Gereige ve ark.ları, İTP'li 148 hastayı üçe ayırarak bir gruba yüksek doz metil prednizolon, bir gruba İVİG, diğer gruba İVİG + steroid verilmiş, ilk 24 saatteki yanıtlar karşılaştırıldığında kombine tedavi daha etkin, İVİG en az etkin bulunmuştur (180). Akarsu ve ark. ları tarafından, farklı dozlarda steroid ile İVİG tedavilerinin etkinlik ve fiyatlarının karşılaştırıldığı çalışmada İVİG tedavisinin fiyatı yüksek olmasına rağmen etkinliği yönünden herhangi bir fark görülmediği bildirilmiştir (181). Hatta tanı değerlerine göre trombosit sayısını yükseltme oranlarına bakılacak olursa en etkili tedavi oral yüksek doz metil prednizolon tedavisi olarak bulunmuştur. İntravenöz yüksek doz metil prednizolon tedavi başarısı, oral yüksek doz metil prednizolon tedavisinden daha yüksek değil daha düşük bulunmuştur. Bunun yanısıra intravenöz girişim masrafları, hastadaki enjeksiyon stresi ve hemşire işgücünün de hesaba katılması gerekliliği araştırmacılar tarafından vurgulanmıştır (181).

Yine Albayrak ve ark.ları, İVİG ve oral yüksek doz metil prednizolon tedavilerini kıyasladığı çalışmada her iki tedavi eşit etkinlikte bulunmuştur (183). Sonuç olarak yüksek doz pulse steroid tedavisi trombosit sayısını 24-72 saat içinde güvenilir seviyelere ($>50.000/mm^3$) çıkarmada İVİG kadar etkilidir. Kısa süreli kullanımla yan etki görülme oranı oldukça azalmıştır. İVİG'in insan kaynaklı bir ürün, steroidin ise hormon olduğu düşünülürse İVİG'in enfeksiyon riski mevcuttur. Ülkemizde özellikle Şinasi Özsoylu'nun yaptığı çalışmalar ışığında İVİG ve intravenöz steroid tedavisi ile eşit etkinliğe sahip olması nedeni ile oral yüksek doz metil prednizolon tedavisi tercih edilmektedir (182).

Çalışmamızda yüksek doz metil prednizolon başlanan 101 hastadan 65 hastada (% 64) tam yanıt alınmış, 26 hastada parsiyel yanıt alınmış, 10 hasta tedaviye yanıtızsız kalmıştı. Alabama Çocuk Hastanesinde 10 yıl içinde takip edilen 409 İTP'li çocuk hastanın değerlendirildiği çalışmada da steroid yanıt oranı % 92 olarak bulunmuştur (144). Başlangıç tedavisi olarak steroid alan hastalarda tedaviye yanıt alınanlardan 5'i (% 7), parsiyel yanıt alınanlardan 18'si (% 69) yanıt alınamayanlardan beşi (% 50) kronikleşmişti.

İlk tedavide steroide kısmi yanıt alınan hastalarda kronikleşme oranı anlamlı olarak yüksekti ($p<0,05$). Ayrıca akut İTP grubunda ilk tedavide steroide yanıtı olma oranı yüksek ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$). Kırac ve ark.ları, 2008 yılında yaptıkları retrospektif bir çalışmada benzer oranları bulmuşlardır (183). Başlangıç tedavisi olarak İVİG alan 18 (% 11) hastadan 14'ü yanıtı, dördü yanıtızsız idi. İVİG yanıtı hastaların 11'i akut, üçü kronik, İVİG yanıtızsız hastaların ikisi akut, ikisi kronik idi.

Tedavisiz izlenen toplam hasta sayısı 17 (% 11), takipte bunların 14'ünün akut seyrettiği, üçünün kronikleştiği görüldü. İlk tedavi olarak 3 (% 0,1) hastaya anti-D verilmişti. Anti-D verilen üç hastanın tamamı takiplerde akut seyretti. Başlangıç tedavisi olarak İVİG+metil prednizolon verilen hasta sayısı 12 (% 0,7) idi. Bunlardan 11'i akut, biri kronik seyretti.

Akut İTP'li hastaların tedavi yanıtları değerlendirildiğinde 17 hasta başlangıç olarak tedavisiz izlendi. Akut İTP'li 101 vakada ilk tedavi olarak intravenöz yüksek doz metil prednizolon kullanıldığı görüldü. Bu vakaların 16'sında ilk bir ay içinde relaps ortaya çıktı. Relaps olan hastalardan 10'una İVİG verildi, tümü yanıtı idi. Başlangıç tedavisi olarak anti-D alan üç hastanın hiçbirinde relaps izlenmedi. Fujisawa ve ark.ları, akut İTP'li hastaların % 20- 40' ında 28 gün içinde relaps geliştiğini bildirmişlerdir (184). Bizim olgularımızı ele alırsak relaps oranımız literatüre yakın olarak % 15 idi.

Koçak ve ark.ları tarafından yapılan çalışmada, akut İTP'li 143 hasta değerlendirmeye alınmış, 82 hastaya yüksek doz metilprednizolon, 17 hastaya prednizolon, 29 vakaya İVİG verildiği, 15 hasta tedavisiz izlendiği bildirilmiştir (185). Bunlardan 18'i yüksek doz metilprednizolon, üçü prednizolon, yedisi İVİG, ikisi tedavisiz izlenen hastalar olmak üzere 30 (% 20,9) hastada rekürrens ortaya çıktı. Toplam % 16 hastanın kronikleştiği bildirilmiştir.

Söker ve ark.larının, 1991-1998 yılları arasında yine kliniğimizde yaptığı bir çalışmada 104 hasta üzerinde 29'una (% 39) 0,5-1 gr/kg/gün İVİG , 21'ine (% 20) standart doz metilprednizolon, 12 (% 11) olguya YDMP tedavisi uygulanmış, sırasıyla ilk yanıt 25 (% 86), 16 (% 76) ,11 (% 91); altıncı aydaki remisyon oranı sırasıyla 24 (% 83),14 (% 66), 11 (% 91) saptanmıştı (186). Bu çalışmada bir hastada intrakranial kanama (İKK) nedeniyle eksitus saptanırken bizim yaptığımız çalışmada İKK ve eksitus görülmedi. Kırarç ve ark.larının 2008 yılında yaptıkları çalışmada, İKK iki (% 1,1) vakada görüldü. Vakalardan ilkinde başvuruda epidural kanama mevcuttu. Diğer vakada ise tanıdan sonraki yedinci ayda kanama gelişmişti (183).

Steroid ve İVİG genellikle iyi tolere edilen ilaçlardır. Steroid ve İVİG tedavilerine bağlı hastalarımızda görülen yan etkiler genellikle hafif ve geçiciydi.

Kronik İTP'de de tedavi gereksinimi olduğunda (hemorajik atak veya cerrahi, dental girişimler öncesi gibi) tekrarlayan kereler kortikosteroid, İVİG veya anti-D kullanılabilmekte, dirençli vakalarda ise ikinci basamak ilaçlar veya splenektomi tercih edilmektedir.

Kronik İTP’li hastalara verilen tedaviler ve tedavi yanıtları değerlendirildiğinde ise 37 hastadan yedisinin herhangi bir tedavi almadan izlendiği görüldü. Diğer 30 vakaya verilen tedavi protokollerinin tümü ele alındığında toplam 151 kür tedavi verilmişti (hasta başına ortalama: 5,03). Ataklar sırasında 101 kez metil prednizolon, 22 kez İVİG, 13 kez anti-D, 12 kez İVİG + metil prednizolon, üç hastaya üçlü tedavi verildi. Dirençli bir olguda tedaviye siklosporin eklendi. Hastalarımızın hiçbirine splenektomi yapılmamıştı.

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

6- SONUÇ VE ÖNERİLER

- 1- Ocak 2007-Aralık 2010 yılları arasında Çocuk Hematoloji Kliniğinde tanı alan takip süresi altı aydan uzun yeterli veri kaydı olan 151 hasta değerlendirildi.
- 2- Çocukluk çağı İTP hastalarımızın ortalama tanı yaşı $5,1 \pm 3,4$ yıl (aralık 0,42-15) idi. Akut İTP'de $4,4 \pm 3,29$ yıl, kronik İTP'de $6,32 \pm 3,00$ yıl idi. Akut İTP'lilerde ortalama yaş daha küçük ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,04$).
- 3- Değerlendirmeye alınan 151 İTP'li çocuk hastanın 73'ü kız (% 48,3) , 78'i erkek idi (% 51,7). E/K oranı 1/1,06 idi.
- 4- 114 vaka akut İTP, 37 olgu kronik İTP idi. Kronik İTP oranı % 24,5 idi.
- 5- Vakaların 103'ü (% 68,2) 2–10 yaş arasındaydı. 2-10 yaş grubunda kronikleşme eğilimi diğer gruplara göre daha fazla görüldü ($p=0,01$).
- 6- Hastaların başvuru mevsimleri yönünden fark saptanmadı. Mevsimlere göre dağılım ile cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,380$).
- 7- Başlangıç şikayetleri ani olan hastaların 6/103'ü (% 5,8) kronikleşmiş, sinsi olanların ise 31/48 'ü (% 64,6) kronikleşmişti. Sinsi şikayetlerle başvuranlarda kronikleşme anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0.001$).
- 8- Her iki grupta da en sık başvuru semptomu ciltten kanama idi. Akut ve kronik İTP gruplarında başvuru semptomu yönünden istatistiksel farklılık saptanmadı.
- 9- Akut İTP'li 114 vakanın 78'inde (% 69,1), kronik İTP'li 37 vakanın altısında (% 16), toplamda 84 (% 55) hastada tanı anında geçirilmiş enfeksiyon öyküsü mevcut idi. Akut İTP'li hasta grubunda enfeksiyon öyküsü anlamlı derecede yüksekti ($p=0.001$).
- 10- Geçirilen enfeksiyonlara bakıldığında % 36,9 oranı ile ÜS YE ilk sırada yer aldı.
- 11- Cinsiyet dağılımına göre olgularımızda enfeksiyon öyküsü varlığı açısından fark saptanmadı ($p=0,324$).
- 12- Aşılama öyküsü kronik İTP'li grupta hiç rastlanılmadı. Akut İTP'li grupta 10 çocukta aşılama öyküsü mevcuttu. Bunlardan dördü Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak (MMR), üçü Difteri-Boğmaca-Tetanoz (DBT) aşısı idi.
- 13- Toplamda 15 hastada (% 1) viral seroloji pozitifliği bulundu. 11'i akut İTP, dördü ise kronik İTP idi. Bunların içinde altı hastada saptanan CMV enfeksiyonu ilk sırada yer aldı.

14- Akut İTP'li hastalarda başvuru trombosit sayısı ortalaması $10,857 \pm 9,903/\text{mm}^3$, kronik vakalarda ise $13,340 \pm 11,18 /\text{mm}^3$ bulundu. Kronik İTP'lilerin başvuru trombosit sayısı ortalamasının akut vakalara göre yüksek olduğu dikkati çekti ($p=0.043$).

15- Akut İTP'li hasta grubunun % 74,4' ünün, kronik İTP'li grubun ise % 25,6'sının başvuru trombosit sayısı $<10.000/\text{mm}^3$ idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Akut İTP'li hasta grubunun % 74,1' inin, kronik İTP'li grubun ise % 25,9' unun başvuru trombosit sayısı $<20.000/\text{mm}^3$ idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

16- Yirmi dört aylık ve daha küçük hastalar, yani infantil İTP'li hastalar, daha büyük hastalarla karşılaştırıldığında akut vaka sayısı daha fazla ($p=0,003$), cinsiyet dağılımında anlamlı fark vardı ($p=0,09$). İki yaş üzeri grupta erkek cinsiyet anlamlı olarak artmıştı. Enfeksiyonla ilgisine bakıldığında geçirilmiş enfeksiyon öyküsü yönünden anlamlı fark saptandı ($p=0,01$).

17- İlk tedavi olarak YDMP verilen hastaların, % 64,3'ü yanıtı, % 25,7'i kısmi yanıtı, % 1'i yanıtsızdı. İlk tedavide steroide kısmi yanıt alınan hastalarda kronikleşme oranı anlamlı olarak yüksekti ($p=0,001$). Ayrıca akut İTP grubunda ilk tedavide steroide yanıtı olma oranı yüksek ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$).

18- Verilen ilk tedaviye göre sırasıyla YDMP, İVİG, tedavisiz izlem, anti-D, İVİG + YDMP alan hastalarda kronikleşme oranları 28/101 (% 27,7), 5/18 (% 27,8), 3/17 (% 17,6), 0/3 (% 0), 1/12 (% 8,3) idi. Verilen tedaviye göre kronikleşme oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,43$).

19- Tedavisiz izlenen toplam hasta sayısı 17 (% 11), takipte bunların 14'ünün akut seyrettiği, üçünün kronikleştiği görüldü.

20- Hastalarımızın hiçbirine splenektomi yapılmamıştı. İntrakranial hemoraji geçiren hastamız olmadı.

Sonuç olarak; İTP çocukluk çağında sık karşılaşılan bir hastalık olduğundan çocuk doktorları tarafından iyi bilinmesi gereken bir durumdur. Genellikle “benign” seyirli olup kendiliğinden iyileşme şansı yüksektir. Tedavili veya tedavisiz, vakaların yaklaşık % 20-30'unda trombositopeni altı aydan uzun sürmektedir. Altı ayda da spontan remisyonlar görüldüğünden günümüzde kronikleşme için sınır 12 ay kabul edilmektedir. Biz bu tez çalışmamızda Ocak 2007 - Aralık 2010 tarihleri arasında kliniğimizde tanı almış vakalarımızın verilerini retrospektif olarak sunduk. Ancak çocukluk çağı İTP hastalarının klinik ve laboratuvar özelliklerinin daha iyi ortaya konulması, ülke genelinde ortak bir tanı, tedavi ve izlem protokollerinin oluşturulabilmesi için, ülkemiz genelinde çok merkezli prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısındayız.

KAYNAKLAR

- 1- Nathan D.G, Orkin H.S, Ginsburg D. Look A.T. Acquired Platelet Defects. Haematology of Infancy and Childhood, Sixth Edition. Saunders Co, Philadelphia.2003;1597-1609.
- 2- Lanzkowsky P. Disorders of Platelets. Manual of Pediatric Hematology and Oncology, Fourth Edition. Elsevier Inc, 2005;250-63.
- 3- George JN, Woolf SH, Raskob GE, Wasser JS, Aledort LM, Ballem PJ, et all. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. Blood 1996; 88: 3-40.
- 4- Sutor A.H, Harms A, Kaufmehl K. Acute immune thrombocytopenia (ITP) in childhood: Retrospective and prospective survey in Germany. Semin. Thromb. Hemost. 2001; 27(3):253-267.
- 5- Zeller B, Helgestad J, Hellebostad M. et al. İmmüne thrombocytopenic purpura in childhood in Norway: A prospective, population-based registration. Pediatr. Hematol. Oncol. 2000; 17(7):551-558.
- 6- Bussel J.B. Autoimmune thrombocytopenic purpura. Hematol. Oncol. Clin. Nort. Am. 1990 Feb; 4(1):179-191.
- 7- Panepinto J.A, Brousseau D.C. Acute Idiopathic Thrombocytopenic Purpura of Childhood- Diagnosis and Therapy. Pediatr. Emerge. Care. 2005 October;21(10):691-695.
- 8- Nugent D.J. Childddhood immune thrombocytopenic purpura Blood rewievs 2002; 16: 27-9.
- 9- Neyzi O, Ertuğrul T, idiyatik trombositopenik purpura. Pediatri, 3.Baskı, Nobel Tıp Kitapevleri 2002; 2: 1078-82.

- 10- Aslan D, Yetgin S. İmmun Trombositopeni. *Katkı Pediatri Dergisi* 2002;23: 343-357.
- 11- Arceci R. J, Hann I. M, Smith O. P. Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *Pediatric Hematology*, Third Edition. Blackwell Publishing. 2006;526-547.
- 12- Osborn L. M, DeWitt T. G, First L.R, Zenel J.A. Trombosit Hastalıkları. *Pediatri Cilt I*. Ed. Yurdakök M. Günes Kitapevi. 2007;698-704.
- 13- Behrman R.E, Kliegman R.M. Platelet and Blood Vessel Disorders. In: *Nelson Essentials of Pediatrics* 17th Edition, WB Saunders Company. 2004;1670-1671.
- 14- Devecioğlu Ö. Kanama ve pıhtılaşma bozuklukları. *Pediatri*, 3. Baskı. Ed. Neyzi O, Ertuğrul T. 2002;2: 1078-1082.
- 15- Bizzaro N. Platelet satellitosis to polymorphonuclears: Cytochemical, immunological and ultrastructural characterization of eight. *Am. J. Hematol.* 1991; 36: 235.
- 16- Vicari A, Banfi G, Bonini P.A: EDTA-dependent pseudothrombocytopenia: 12-month epidemiological study. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1988; 48: 537.
- 17- Blanchette V, Bolton-Maggs P. Childhood Immune Thrombocytopenic Purpura: Diagnosis and Management, *Pediatr Clin N Am* 2008; 55: 393-420.
- 18- Beutler E. et al. Thrombocytopenia. *William's Hematology*. 6th ed. 2001:1495-1539.
- 19- Anak S. Dalak hastalıkları. *Pediatri*, 3. Baskı. Ed. Neyzi O, Ertuğrul T. 2002;2: 1096-1097.
- 20- Olcay L, Yetgin S. Trombositopeniler *Katkı Pediatri Dergisi* 1995 (6):801- 22.
- 21- Antmen B. Çocukluk çağında görülen trombositopeni. *Güncel pediatri* 2008;6: 13-17.
- 22- Psaila B, Bussel JB. Immune thrombocytopenic purpura. *Hematol Oncol Clin N Am* 2007;21: 743–759.

- 23- Cooper N, Bussel J. The pathogenesis of immune thrombocytopenic purpura. *Br J Hem* 2006;133:363-374.
- 24- McMillan R. The pathogenesis of chronic immune thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 2007; 44:S3-S11.
- 25- Jones H. W, Tocantins L. M. The history of purpura hemorrhagica. *Ann. Med.*1993;5:349.78.
- 26- 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.
- 27- Alter B.P, Young N.S, Nathan D.G, Oski F.A. Platelet Disorders of Infancy and Childhood. *Haematology of Infancy and Childhood*. 4th ed. Saunders Co, Philedelphia. 1993;1567-1580.
- 28- Freedman J. ITP. An overview of the Conference and Future Directions With an Abbreviated ITP History. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2003;25: 77-84.
- 29- 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.
- 30- Van Leeuwen EF, Van der Von JTH, Engelfriet CP, Von dem Borne AEG. Specifity of autoantibodies in autoimmune thrombocytopenia. *Blood* 1982;59: 23-26.
- 31- Vranou M, Platokouki H, Pergantou H, Aronis S. Recurrent idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51: 261- 264.
- 32- Zhou B, Zhao H, Yang RC, Han ZC. Multi-dysfunctional pathophysiology in ITP. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2005;54: 107–116.

- 33- Kuhne T. Idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood: controversies and solutions. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47: 650-652.
- 34- Zeller B, Rajantie J, Hedlund-Treutiger I, et al. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in the Nordic countries: epidemiology and predictors of chronic disease. *Acta Paediatr* 2005;94: 178–184.
- 35- Hedman A, Henter J, Hedlund I, et al. Prevalence and treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura of childhood in Sweden. *Acta Paediatr* 1997;86: 226–227.
- 36- Segal J, Powe N. Prevalence of immune thrombocytopenia: analyses of administrative data. *J Thromb Haemost* 2006;4: 2377–2383.
- 37- Nugent D.J. Childhood immune thrombocytopenic purpura *Blood reviews* 2002; 16: 27-9.
- 38- Beardsley DS. ITP in 21st Century *American Society of Hematology Educ. Program* 2006: 402-7.
- 39- Aziza T, Corina E, Sandler SG. Treatment of Immune Thrombocytopenic Purpura in Children. *Pediatr Drugs* 2005;7(5): 325-36.
- 40- Barnaba V. Viruses, hidden self-epitopes and autoimmunity. *Immunol Rev* 1996; 152: 47-66.
- 41- Berchtold P, Muller D, Beardsley D.S. International study to compare antigen-specific methods used for the measurement of antiplatelet autoantibodies. *Br J Haematol* 1997;96: 477-83.
- 42- Solanilla A, Pasquet J, Viallard J. Platelet associated CD154 in immune thrombocytopenic purpura. *Blood*, 2005;105:215-18.

- 43- Lilleyman JS. Intracranial haemorrhage in idiopathic thrombocytopenic purpura. Arch Dis Child 1994; 71: 251-3.
- 44- Mouzaki A, Theodoropoulou M, Gianakopoulos I, Vlaha V, Kyrtsolis MC, Maniatis A. Expression patterns of Th1 and Th2 cytokine genes in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) at presentation and their modulation by intravenous immunoglobulin G (IVIg) treatment: Their role in Prognosis. Blood. 2002;100: 1774-79.
- 45- Wu KH, Peng CT, Li TC. Interleukin 4, interleukin 6 and interleukin 10 polymorphisms in children with acute and chronic immune thrombocytopenic purpura. Br J Haematol. 2005;128:849-52.
- 46- Foster CB, Zhu S, Erichsen HC. Early Chronic ITP Study Group. Polymorphisms in inflammatory cytokines and Fcγ receptors in childhood chronic immune thrombocytopenic purpura: A pilot study. Br J Haematol. 2001;113:596-9.
- 47- Carcao MD, Blanchette VS, Wakefield CD. Fcγ receptor IIa and IIIa polymorphisms in childhood immune thrombocytopenic purpura. Br J Haematol. 2003;120:135-41.
- 48- Sullivan KE, McDonald-McGinn D, Zackai EH. CD4(+) CD25(+) T-cell production in healthy humans and in patients with thymic hypoplasia. Clin Diagn Lab Immunol. 2002;9: 1129-31.
- 49- Dilber C. İdiopatik Trombositopenik Purpura. Türkiye Klinikleri Pediatrik Bilimler Pediatrik Hematoloji Özel sayısı 2005;1: 48-51.
- 50- Tsubakio T, Tani P, Curd JG, McMillan R. Complement activation in vitro by antiplatelet antibodies in chronic immune thrombocytopenic purpura. Br J Haematol 1986;63: 293-300.
- 51- He R, Reid DM, Jones CE. Spectrum of Ig classes, specificities and titers of serum antiglycoproteins in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Blood 1994; 83: 1024-32.

- 52- Kuwana K, Okazaki Y, Kaburaki J, Kawakami Y, Ikeda Y. Spleen in the primary site for activation of platelet-reactive T and B cells in patients with immune thrombocytopenic purpura. *J Immunol.* 2003;168:3675- 82.
- 53- McMilan R, Wang L, Tomer A, Nichol J, Pistillo J. Supression of in vitro megacaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult chronic ITP patients. *Blood.*2004;103:1364-69.
- 54- Mehta YS, Pathare AV, Badakere SS, Ghosh K, Mohanty D. Influence of auto-antibody specificities on the clinical course in patients with chronic and acute ITP. *Platelets.* 2000; 11: 94-8.
- 55- Hayashi H, Okuda M, Aoyagi N. Helicobacteri pylori infection in children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Int* 2005; 47: 292-5.
- 56- 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.
- 57- Cines DB, Blanchette VS. Immune Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med* 2002;346;13: 995- 1008.
- 58- Fujimoto TT, Inove M, Shimomura T, Fujimra K. Involvement of Fc γ receptor polymorphism in the therapeutic response of idiopathic thrombocytopenic purpura *Br J Haematol* 2001;115:125-130.
- 59- Fujimoto BS, Song KS. Genetic polymorphism of human platelet spesific antigen spesific (HPA) in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Thromb Haemost Suppl* 1997;1037.
- 60- Gedikoğlu G. İmmün trombositopenik purpura. *Klinik Gelisim.* 1991;4: 1480-83.

- 61- Robb L.G, Tiedeman K. Idiopathic thrombocytopenic purpura: predictors of chronic disease. Arch. Dis. Child. 1990;65: 502.
- 62- Woerner S.J, Abildgaard C.F, French B.N. Intracranial hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. Pediatrics. 1981;67: 453.
- 63- Kuhne T. Buchanan G.R, Zimmerman S, et al. A prospective comparative study of 2540 infants and children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) from the Intercontinental Childhood ITP Study Group. J. Pediatr.2003;143(5):605-8.
- 64- Buchanan G.R, Adix L. Grading of hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. J. Pediatr. 2002;141(5): 683-8.
- 65- Imbach P, Kühne T, Müller D. Childhood ITP: 12 months follow-up data from the prospective Registry I of the Intercontinental Childhood ITP Study Group (ICIS). Pediatr Blood Cancer 2006;46: 351-6.
- 66- Medeiros D, Buchanan GR. Current controversies in the management of idiopathic thrombocytopenic purpura during childhood. Pediatr Clin N Am 1996; 43: 757-72.
- 67- Saxon BR, Blanchette VS. Reticulated platelet counts in the diagnosis of acute immune thrombocytopenic purpura. J Pediatr Hematol/Oncol 1998;20(1): 44-48.
- 68- Saxon BR, Mody M, Blanchette VS, et al. Reticulated platelet counts in the assesment of thrombocytopenic disorders. Acta Paediatrica Supply 1998; 424: 65-70.
- 69- Bolton-Maggs PHB, Moon I. Assesment of UK practice for management of acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura against published guidelines. Lancet 1997;350:620-23.
- 70- Buchanan GR. ITP: How much treatment is enough? Contemporary Pediatric 2000; 4: 112.

- 71- Warner M, Kelton JG. Laboratory investigation of immune thrombocytopenic purpura . J Clin Pathol 1997; 50: 5-12.
- 72- Chong BH, Keng TB. Advances in the diagnosis of idiopathic thrombocytopenic purpura. Seminars in Hematology 2000; 37: 249-260.
- 73- 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.
- 74- McMillan R, Smith RS, Longmire RL, et al. Immunoglobulin associated with human platelets. Blood 1971;37: 316-322.
- 75- Dixon R, Rosse W, Ebbert L. Quantitative determination of antibody in idiopathic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 1975;292:230-236.
- 76- McMillan R. Autoantibodies and autoantigens in chronic immune thrombocytopenic purpura. Semin Hematol 2000;37: 239-48.
- 77- 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.
- 78- 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.
- 79- Beardsley DS. Platelet autoantigens: identification and characterization using immunoblotting. Blut 1989;59: 47-51.
- 80- 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.

- 81- 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.
- 82- 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.
- 83- 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.
- 84- 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.
- 85- Payne BA, Pierre RV Pseudothrombocytopenia: a laboratory artifact with potentially serious consequences. *Mayo Clin Proc* 1984; 59: 123-125.
- 86- Çetin M. Kanama Diyatezi Düşünülen Hastaya Yaklaşım. *Katkı Pediatri Dergisi*. 1995: 795-822.
- 87- Chu YW, Korb J, Sakamoto KM. Idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Rev* 2000; 21: 95-104.
- 88- Blanchette V, Bolton-Maggs PHB. Childhood immune thrombocytopenic purpura: diagnosis and management. *Pediatr Clin North Am* 2008; 55: 393-420.
- 89- Montgomery RR, Scott JP. Hemorrhagic and thrombotic diseases. Idiopathic thrombocytopenic purpura. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17.th edit. WB Saunders company, Philadelphia, 2004; 1670-1671.
- 90- Drachman JG. Inherited thrombocytopenia: when a low platelet count does not mean ITP. *Blood* 2004; 103: 390-398.

- 91- Wilson DB. Acquired Platelet Defects. Immune thrombocytopenic purpura. In: Nathan DG, Orkin SH, Gingsburg D, Look TA, eds. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 6th edit. W.B Saunders Company, Philadelphia, 2009; 1557-1590.
- 92- Perlman MK, Schwab JG, Nachman JB, Rubin CM. Thrombocytopenia in children with severe iron deficiency. J Pediatr Hematol Oncol 2002; 24: 380-384.
- 93- Schwartz E. The Anemias. Megaloblastic anemias. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 16th edit. WB Saunders company, Philadelphia, 2000; 1466-1469.
- 94- Kalpathi R, Bussel JB. Diagnosis, pathophysiology and management of children with refractory immune thrombocytopenic purpura. Curr Opin Pediatr 2008; 20: 8-16.
- 95- Nugent DJ. Immune thrombocytopenic purpura of childhood. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2006: 97-103.
- 96- Bolton-Maggs PHB. Idiopathic thrombocytopenic purpura. Arch Dis Child 2000;83: 220-22.
- 97- Bolton-Maggs PHB, Dickerhoff R, Vora AJ. The non-treatment of childhood ITP (or "The art of medicine consists of amusing the patient until nature cures the disease"). Semin Thromb Hemost 2001;27: 269-75.
- 98- Kühne T, Imbach P, Bolton-Maggs PHB, Berchtold W. Newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood: an observational study. Lancet 2001;358:2122-25.
- 99- Lilleyman JS. Intracranial hemorrhage in idiopathic thrombocytopenic purpura. Arch Dis Child 1994; 71: 251-3.
- 100- Blanchette V.S, Chir B, Carcao M. Childhood acute immune thrombocytopenic purpura: 20 Years Later. Seminars In Thrombosis And Hemostasis. 2003;29 (6):605.

- 101- Medeiros D, Buchanan G.R. Idiopathic thrombocytopenic purpura: Beyond consensus. *Curr. Opin. Pediatr.* 2000; 12:4.
- 102- Handin R.I, Stossel T.P. Effect of cortikosteroid therapy of antibody-coated platelets by human leukocytes. *Blood.* 1978; 51: 771.
- 103- Gernsheimer T, Stratton J, Ballem P.J, et al. Mechanisms of response to treatment in autoimmune thrombocytopenic purpura. *N. Engl. J. Med.* 1989;320:974.
- 104- Kitchens C.S, Pendergast J.F. Human thrombocytopenia is associated with structural abnormalities of the endothelium that are ameliorated by glucocorticosteroid administration. *Blood.* 1986;67: 203.
- 105- Calpin C, Dick P, Poon A, et al. Is bone marrow aspiration needed in acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura to rule out leukemia? *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 1998;152(4)345-347.
- 106- Blanchette V.S. Carcao M. Approach to the investigation and management of immune thrombocytopenic purpura in children. *Semin. Hematol.* 2000;37: 299.
- 107- Sartorius J.A. Steroid treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura in children. Preliminary results of a randomized cooperative study. *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 1984;6: 165-9.
- 108- Buchanan G.R, Holtkamp C.A. Prednisone therapy for children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura. A randomized clinical trial. *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 1984;6: 355-61.
- 109- Blanchette V.S, Luke B, Andrew M, et al. A prospective, randomized trial of highdose intravenous immune globulin G therapy, oral prednisone therapy no therapy in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *J. Pediatr.* 1993;123:989-95.
- 110- Özsoylu B, Irken G, Karabent A. High-dose intravenous methylprednisolone for acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Eur. J. Hematol.* 1989;42: 431.

- 111- Albayrak D, Islek I, Kalayci A.G, Gürses N. Acute immune thrombocytopenic purpura: a comparative study of very high oral doses of methylprednisolone and intravenously administered immune globulin. *J. Pediatr.* 1994;125:1004.
- 112- Adams D.M, Kinney T.R, Obrankirupp E, Ware R.E. High-dose oral dexamethasone therapy for chronic childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *J. Pediatr.* 1996;128(2): 281-3.
- 113- Imbach P, Wagner HP, Berchtold W, Gaedicke G, Hirt A, Joller P, Mueller-Eckhardt C, Müller B, Rossi E, Barandun S. Intravenous immunoglobulin versus oral corticosteroids in acute immune thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet* 1985; 2: 464-468.
- 114- Blanchette V, Imbach P, Andrew M, Adams M, McMillan J, Wang E, Milner R, Ali K, Barnard D, Bernstein M, et al. Randomised trial of intravenous immunoglobulin G, intravenous anti-D, and oral prednisone in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *Lancet* 1994; 344: 703-707.
- 115- Warrier I, Bussel JB, Valdez L, Barbosa J, Beardsley DS. Safety and efficacy of low-dose intravenous immune globulin (IVIG) treatment for infants and children with immune thrombocytopenic purpura. Low-dose IVIG Study Group. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997; 19: 197-201.
- 116- Benesch M, Kerbl R, Lackner H, Berghold A, Schwinger W, Triebel-Roth K, Urban C. Low-dose versus high-dose immunoglobulin for primary treatment of acute immune thrombocytopenic purpura in children: results of a prospective, randomized single-center trial. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25: 797-800.
- 117- Blanchette VS, Luke B, Andrew M, Sommerville-Nielsen S, Barnard D, de Veber B, Gent M. A prospective, randomized trial of high-dose intravenous immune globulin G therapy, oral prednisone therapy, and no therapy in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *J Pediatr* 1993; 123: 989-995.
- 118- Salama A, Mueller-Eckhardt C, Kiefel V. Effect of intravenous immunoglobulin in immune thrombocytopenia. *Lancet.* 1983;2: 193-5.

- 119- Lazarus A.H, Fredman J, Semple J.W. Intravenous gammaglobulin and anti-D in idiopathic thrombocytopenic purpur (ITP). *Transfus. Sci.* 1998;19: 289-94.
- 120- Lazarus A.H, Andrew C.R. Mechanism of action of IVIG and anti-D in ITP. *Transfus. Sci.* 2003;28: 249-255.
- 121- Bussel J.B, Graziano J.N., Kimberly R.P., Pahwa S., Aledort L.M. Intravenous anti-D treatment of immune thrombocytopenic purpura: analysis of efficacy, toxicity and mechanism of effect. *Blood.* 1991;77: 1884-93.
- 122- Ahn Y.S, Harrington W.J, Seelman R.C, et al. Vincristine therapy of idiopathic and secondary thrombocytopenias. *N. Engl. J. Med.* 1974; 291:376.
- 123- Sussman L.N. Azathioprine in refractory idiopathic thrombocytopenic purpur. *JAMA.* 1967;2002:259.
- 124- Emilia G, Messori C, Longo G., et al. Long-term salvage treatment by cyclosporin in refractory autoimmune haematological disorders. *Br. J. Haematol.* 1996;93: 341.
- 125- Matthey F, Ardeman S, Jones L, et al. Bleeding in immune thrombocytopenic purpura after alpha-interferon. *Lancet.* 1990;335:471.
- 126- Blanchette VS, Hogan VA, McCombie NE. et al. Intensive plasma exchange therapy in ten patients with idiopathic thrombocytopenic purpur. *Trasfusion.* 1984;24: 388.
- 127- Snyder H.W, Cochran S.K, Nalint J.P. et al. Experience with protein Aimmunoabsorption in treatment-resistant adult immune thrombocytopenic purpura. *Blood.* 1992;79: 2237.
- 128- Brox A.G, Howson Jan K, Fauser A.A. Treatment of idiopathic thrombocytopenic purpur with ascorbate. *Br. J. Haematol.* 1988;70: 341.
- 129- Stasi R, Pagana A, Stipa E. Et al. Rituximab chimeric anti-CD 20 monoclonal antibody treatment for adult with chronic idiopathic thrombocytopenic purpur. *Blood.* 2001;98: 952-7.

- 130- Willis F, Marsh J.C, Bevan D.H. et al. The effect of treatment with Campath-1H in patients with autoimmune cytopenias. *Br. J. Haematol.* 2001;114:891-8.
- 131- Emilia G, Longo G, Luppi M. et al. *Helicobacter pylori* eradication can induce platelet recovery in idiopathic thrombocytopenic purpur. *Blood.* 2001;97: 812-14.
- 132- Ellaurie M, Burns E, Bernstein L. et al. Thobocytopenia and human immunodeficiency virus in childre. *Pediatrics.* 1988;82: 905-8.
- 133- Kaznelson P. Verschwinden der Hemorrhagischen diathese bei einem Falle von Essentieller Thrombopenie (Frank) nach Milzexstirpation splenogene thrombolytische purpura. *Wien. Klin. Wochnschr.* 1916;29: 1451-54.
- 134- Blanchette V.S, 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.
- 135- Bussel J.B. Autoimmune thrombocytopenic purpura. *Hematol. Oncol. Clin. Nort. Am.* 1990 Feb;4(1):179-191.
- 136- Cines D.B, Bussel J.B, McMillan R.B. et al. Congenital and acquired thrombocytopenia. *Haematolgy.* 2004;390-406.
- 137- Young G, Luban N, White J.G. Giant platelet disorders in African-American children misdiagnosed as idiopathic thrombocytopenic purpura. *J. Pediatr. Haematol. Oncol.* 1999;21(3):231-36.
- 138- Özsoylu B, Irken G, Karabent A. High-dose intravenous methylprednisolone for acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Eur. J. Hematol.* 1989;42: 431-32.
- 139- Khalifa A.S, Tolba K.A, El-Alfy M.S, Gadallah M, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura in Egyptian children. *Acata. Haematol.* 1993;90: 125-9.

- 140- Moser A.M, Shalev H, Kapelushnik J. Anti-d exerts a very early response in childhood acute idiopathic thrombocytopenic purpur. *Pediatr. Hematol. Oncol.* 2002;19: 497-11.
- 141- Sutor AH, Harms A, Kaufmehl K. Acute immune thrombocytopenia in childhood, retrospective and prospective survey in Germany. *Semin thromb Hemost* 2001; 27: 253-7.
- 142- Lileyman J S. Management of childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1999;105:871-5.
- 143- Atay AA, Kesik V, Candemir G, Kürekçi AE, Özcan O. Akut immün trombositopenik purpuralı olgularımızın retrospektif analizi. *Gülhane Tıp Dergisi* 2005;47: 272-74.
- 144- Watts RG. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a 10-year natural history study at the Childrens Hospital of Alabama. *Clin Pediatr (Phila)* 2004; 43: 691-702.
- 145- Nugent D.J. İmmune thrombocytopenic purpura of childhood American Society of Hematology 2006; 97-102.
- 146- Çamtosun E. Çocukluk Çağı İdiopatik (İmmün) Trombositopenik Purpura Hastalarında Klinik, Laboratuvar Bulguları Ve Tedavinin Değerlendirilmesi Uzmanlık Tezi. Ankara 2009.
- 147- Donato H, Picón A, Martinez M, Rapetti MC, Rosso A, Gomez S, Rossi N, Bacciedoni V, Schwartzman G, Riccheri C, Costa A, Di Santo J. Demographic data, natural history, and prognostic factors of idiopathic thrombocytopenic purpura in children: a multicentered study from Argentina. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52: 491-496.
- 148- Koçak U, Aral YZ, Kaya Z, Oztürk G, Gürsel T. Evaluation of clinical characteristics, diagnosis and management in childhood immune thrombocytopenic purpura: a single center's experience. *Turk J Pediatr* 2007 49: 250-255.
- 149- Lusher J.M, Zuelzer W.W. Idiopathic thrombocytopenic purpur in childhood. *J. Pediatr.* 1966;68: 971-79.

- 150- Medeiros D, Buchanan GR. Major hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura: immediate response to therapy and long-term outcome. *J Pediatr* 1998; 133: 334-339.
- 151- Yetgin S, Olcay L, Ozsoylu S, Hiçsönmez G, Gürgey A, Tuncer AM. Retrospective analysis of 78 children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: follow-up from 1976 to 1996. *Pediatr Hematol Oncol* 1997; 14: 399-412.
- 152- Segel GB, Feig SA. Controversies in the diagnosis and management of childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *Pediatr Blood Cancer*. 2009; 53: 318-324.
- 153- Glanz J, France E, Xu S, Hayes T, Hambidge S. A population-based, multisite cohort study of the predictors of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Pediatrics* 2008; 121: 506-512.
- 154- Kühne T, Buchanan GR, Zimmerman S, Michaels LA, Kohan R, Berchtold W, Imbach P, Intercontinental Childhood ITP Study Group; Intercontinental Childhood ITP Study Group. A prospective comparative study of 2540 infants and children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) from the Intercontinental Childhood ITP Study Group. *J Pediatr* 2003; 143: 605-608.
- 155- Choi S.I, McClure P.D. Idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Can. Med. Assoc. J.* 1967;97: 562-68.
- 156- Rajantie J, Zeller B, Treutiger I, Rosthoj S on behalf of the NOPHO ITP working group and five national study groups. Vaccination associated thrombocytopenic purpura in children. *Vaccine* 2007; 25: 1838-1840.
- 157- www.thd.org.tr/ Çocuk ve Ergenlerde Primer İTP Tanısı ve Tedavisi pdf.
- 158- Bolton-Maggs PHB, Moon I. Assessment of UK practice for management of acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura against published guidelines. *Lancet* 1997.

- 159- 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;350:620-23.
- 160- Rand ML, Wright JF. Virus-associated idiopathic thrombocytopenic purpura. *Transfus Sci* 1998; 19: 253-259.
- 161- Yenicesu I, Yetgin S, Ozyürek E, Aslan D. Virus-associated immune thrombocytopenic purpura in childhood. *Pediatr Hematol Oncol* 2002; 19: 433-437.
- 162- Hsiao CC. Epstein-Barr virus associated with immune thrombocytopenic purpura in childhood: a retrospective study. *J Paediatr Child Health* 2000; 36: 445-448.
- 163- Yapici F, Sönmez Tamer G, Arisoy ES. The distribution of intestinal parasites and their causative factors in children. *Türkiye Parazitol Derg* 2008; 32: 346-350.
- 164- Coşkun S. Intestinal parasites in primary school students. *Mikrobiyol Bul* 1991;25: 367-372.
- 165- Gürses N, Ozkan Y, Pekşen Y, Uysal S, Aydın M. Intestinal parasites in primary schools of different socioeconomic status and environmental conditions. *Mikrobiyol Bul* 1991; 25: 57-62.
- 166- Halperin DS, Doyle JJ. Is bone marrow examination justified in idiopathic thrombocytopenic purpura? *Am J Dis Child* 1988; 142 (5): 508-11.
- 167- Zimmerman SA, Ware RE. Clinical significance of the antinuclear antibody test in selected children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997; 19: 297-303.
- 168- Hazzan R, Mukamel M, Yacobovich J, Yaniv I, Tamary H. Risk factors for future development of systemic lupus erythematosus in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 47: 657-659.

- 169- Altintas A, Ozel A, Okur N, Okur N, Cil T, Pasa S, Ayyildiz O. Prevalence and clinical significance of elevated antinuclear antibody test in children and adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Thrombolysis* 2007; 24: 163-168.
- 170- Samuel H, Nardi M, Karpatkin M, Hart D, Belmont M, Karpatkin S. Differentiation of autoimmune thrombocytopenia from thrombocytopenia associated with immune complex disease: systemic lupus erythematosus, hepatitis-cirrhosis, and HIV-1 infection by platelet and serum immunological measurements. *Br J Haematol* 1999; 105: 1086-1091.
- 171- Kürekçi AE. Çocukluk çağı akut ve kronik İTP. *Güncel Pediatri* 2008;18: 18-21.
- 172- Di Paola JA, Buchanan GR. Immune thrombocytopenic purpura. *Pediatr Clin North Amer* 2002;49: 911-28.
- 173- Monto AS. Epidemiology of viral respiratory infections. *Am J Med* 2002;112:4-12.
- 174- 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.
- 175- Imbach P, Kühne T, Müller D, Berchtold W, Zimmerman S, Elalfy M, Buchanan GR. Childhood ITP: 12 months follow-up data from the prospective registry I of the Intercontinental Childhood ITP Study Group (ICIS). *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46: 351-356.
- 176- Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Cines DB, Chong BH, Cooper N, Godeau B, Lechner K, Mazzucconi MG, McMillan R, Sanz MA, Imbach P, Blanchette V, Kühne T, Ruggeri M, George JN. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009; 113: 2386-2393.
- 177- 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.
- 178- Rosthøj S, Nielsen S, Pedersen FK. Randomized Trial comparing intravenous immunoglobulin with methylprednisolone pulse therapy in acute idiopathic thrombocytopenic purpura. Danish I.T.P Study Group. *Acta Paediatr* 1996;85: 910-15.

- 179- Söker M, Yaramış A, Ece A, Haspolat K, Devecioğlu C. Akut İmmün Trombositopenik Purpuralı Çocuklarda Anti-D ve Immunglobulin-G Tedavisinin Karşılaştırılması, Dicle Tıp Dergisi C:28 S:3-4, S:83-92, 2001.
- 180- Gereige RS, Barrios NJ. Treatment of childhood acute immune thrombocytopenic purpura with highdose methylprednisolone, intravenous immünglobulin, or the combination of both. P R Health Sci J 2000;19: 158.
- 181- Akarsu S, Kılıç M, Taşkın E, Kurt A, Yılmaz E, Aygün AD. Akut immün trombositopenik purpura tedavisinde farklıdozlarda steroid ile intravenöz immünglobulin tedavilerinin etkinlik ve fiyatlarının karşılaştırılması. Çocuk Sağlığıve Hastalıkları Dergisi 2005;48: 209-14.
- 182- Özsoylu S, Sayli TR, Öztürk G. Oral megadose methylprednisolone versus intravenous immunoglobulin for acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. Pediatr Hematol Oncol 1993;10: 317-21.
- 183- Kırac M. Çocuk Hematoloji Kliniğinde Tanı Alan İdiopatik Trombositopenik Purpuralı Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi Uzmanlık Tezi. Konya 2008.
- 184- Fujisawa K, Iyori H, Ohkawa H, Konishi S, Bessho F, Shirahata A, et al. A prospective, randomized trial of conventional dose-accelerated corticosteroids and intravenous immunoglobulin in children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura. Int J Hematol 2000;72: 376-83.
- 185- Koçak Ü, Aral Y.Z, Kaya Z, Öztürk G, Gürsel T. Evalüation of clinical characteristics, diagnosis and management in childhood immune thrombocytopenic purpura: a single center's experience Turkish Journal of Pediatrics 2007; 49: 250-55.
- 186- Söker M, Devecioğlu C, Haspolat K, Yaramış A, Taş M.A. Çocukluk Çağı Akut İmmün Trombositopenik Purpurada Tedavi Protokollerinin İrdelenmesi. Haseki Tıp Bülteni C:37 S:1 1999.

187- Hill-Zobel R. L, McCandless B., Kang S. A. et al. Organ distribution and fate of human platelets: Studies of asplenic and splenomegalic patients. *Am. J. Hematol.* 1986;23: 231.

188- Nathan D.G, Orkin H.S, Ginsburg D. Look A.T. Acquired Platelet Defects.

189- Buchanan G.R, Adix L. Outcome measures and treatment endpoints other than platelet count in childhood ITP. *Semin. Thromb. Hemost.* 2001;27(3): 277-85.

