

**T.C.**  
**İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ**  
**TURGUT ÖZAL TIP MERKEZİ**

**ÇOCUKLUK ÇAĞI İMMÜN TROMBOSİTOPENİK**  
**PURPURA TANISI ALAN OLGULARIMIZIN**  
**RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ VE YÜKSEK**  
**DOZ METİLPREDNİZOLON İLE İNTRAVENÖZ**  
**İMMUNGLOBULİN TEDAVİLERİNİN**  
**KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Mahmut ASLAN**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Ünsal ÖZGEN**

**MALATYA**

**AĞUSTOS 2015**

T.C. Sağlık Bakanlığı'na,

Bu çalışma jürimiz tarafından, uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Rehber Eğitim Görevlisi: **Prof. Dr. Ünsal ÖZGEN**  
İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Çocuk  
Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Hematoloji ve  
Onkoloji BD

Üye: **Prof. Dr. Hamza KARABİBER**  
İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Çocuk  
Sağlığı ve Hastalıkları AD Başkanı, Çocuk  
Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme BD

Üye: **Yrd. Doç. Dr. Habip ALMIŞ**  
Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve  
Hastalıkları BD

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim ve tez çalışmalarım boyunca beni görüşleriyle yönlendiren ve her konuda desteğini sunan değerli hocam Prof. Dr. Ünsal ÖZGEN'e,

Mesleğimizi öğrenirken bilgi ve deneyimleriyle yolumuza ışık tutan, her konuda göstermiş oldukları katkılarından dolayı değerli hocam Prof. Dr. Hamza KARABİBER'e,

Uzmanlık eğitimimde bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım tüm değerli hocalarıma ve uzmanlara,

Bu sürece birlikte başladığım dönem arkadaşlarıma,

Ve en önemlisi her konuda yanımda olan, bana destek veren aileme, asistanlık hayatımda hayatıma dahil olan ve bir ömür yanımda olacak olan eşime ve emeği geçen herkese sonsuz teşekkürler...

**ÖZET**  
**AKUT İMMÜN TROMBOSİTOPENİK PURPURA İLE BAŞVURAN**  
**HASTALARIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ VE YÜKSEK**  
**DOZ METİLPREDNİZOLON İLE İNTRAVENÖZ İMMUNGLOBULİN**  
**TEDAVİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**Giriş ve Amaç:** Çocukluk çağında en sık görülen edinsel trombositopeni nedenlerinden biri immün trombositopenik purpuradır (İTP). Bu çalışmada İTP tanısı almış hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Hastaların başvuru sırasındaki klinik özellikleri ve tedavi seçiminin etkinlikleri belirlenmeye çalışıldı.

**Hastalar ve Metod:** İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Hematoloji BD'na Ocak 2010 - Ağustos 2014 tarihlerinde hastaneye akut İTP tanısı ile yatırılan hastalar çalışmaya alınmıştır. Hasta dosyaları geriye dönük olarak analiz edildi. Hastaların yüksek doz metilprednizolon (YDMP) veya intravenöz immunglobulin (İVİG) tedavileri alan hastaların başvuru ve izlemlerindeki bulguları karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Çalışmamıza İTP tanısı alan 160 hastayı alındı. Hastaların ortalama tanı yaşı  $6,15 \pm 4,29$  yılıdır. Erkek/kız oranı 1,31 idi. Başvuru şikayetleri en sık (%70) peteşi ve purpura idi. Hastaların %48,13'ünde başvurudan 1-4 hafta önce geçirilmiş enfeksiyon hikayesi mevcuttu. Laboratuvar bulguları; ortalama trombosit sayısı  $12081 \pm 11912/\text{mm}^3$  idi ve ortalama trombosit hacmi (MPV) değeri  $9,02 \pm 1,63$  fL idi. Çalışmaya aldığımız hastaların %96'sına kemik iliği aspirasyonu yapıldı ve megakaryositer seri artışı 126 hastada (%81,8) saptandı. Vakalarımızın hiçbirinde malignite bulguları saptanmadı. 105 hastaya YDMP, 55 hastaya İVİG tedavileri verildi ve hastaların tedavilere yanıtları karşılaştırıldı. Tedavinin 10. gününde YDMP alan hastaların %68,5'inde tam yanıt alınırken, İVİG alan hastaların %67,2'sinde tam yanıt alındı. İstatistiksel olarak YDMP ile İVİG arasında fark saptanmadı. Geliş kanama zamanı 7 dk'nın üzerinde olan %15 hastanın kronikleşme ve relaps gelişme oranı daha yüksek saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Relaps gelişen 55 hastanın 38'inde (%69,1) kronikleşme geliştiği tespit edildi.

**Sonuç:** İTP çocukluk çağında sık görülen bir hastalık olup hastaların %20-30'u kronikleşmektedir. Çalışmamızda da YDMP ile İVİG tedavilerinin kronikleşme ve relaps üzerine etkisi açısından aralarında fark bulunmadı. Ayrıca çalışmamızda

geliş kanama zamanı uzun olan hastalarda kronikleşme ve relaps oranları daha yüksek bulundu.

**Anahtar Kelimeler:** İmmün trombositopenik purpura, çocuk, intravenöz immunglobulin, yüksek doz metilprednizolon



**ABSTRACT**

**RETROSPECTIVE EVALUATION OF PATIENTS WITH ACUTE  
IMMUNE THROMBOCYTOPENIC PURPURA AND COMPARISON  
BETWEEN HIGH-DOSE METHYLPREDNISOLONE AND INTRAVENOUS  
IMMUNGLOBULIN TREATMENTS**

**Backgrounds and Aim:** Immune thrombocytopenic purpura (ITP) that is one of the most frequent reasons of acquired thrombocytopenia in childhood. In current study, we aim to evaluate files of patients diagnosed with ITP for clinical presentation in application time and determine the affectivity of treatment choice, retrospectively.

**Patients and Method:** The sample of study was consisting of patients who diagnosed with acute ITP and hospitalized in Inonu University Turgut Özal Medical Center Department of Pediatrics, Division of Hematology between January 2010 – August 2014. The record of patients files were analyzed, retrospectively. The clinical presentation and finding of patients in follow up after high dose methylprednisolon (HDMP) and Intravenous immunoglobulin (IVIG) were compared.

**Results:** This study included 160 patients diagnosed with ITP. The mean age of patients was  $6.15 \pm 4.29$  years old. Male/female ratio was 1.31. The most common manifestations were petechiae and purpura (70%). At the time of application, 48.13% of the patients had history of infection within previous 1-4 weeks. Results of laboratory findings were; mean thrombocyte count was  $12081 \pm 11912/\text{mm}^3$  and mean MPV value was  $9.02 \pm 1.63$  fL. Bone marrow aspiration was performed in the 96% of patients who were included in the study and increasing of megakaryocyte cell line was found in 126 patients (81.8%). There were no malignancy signs in our patients. 105 patients were treated with HDMP, and 55 patients were treated with IVIG. The patients' response to treatment were compared. The full respond was observed in 68,5% of the patients who were received HDMP and in 67,2% of the patients who were received IVIG on 10th day of treatment. There was no statistically significance between HDMP and IVIG groups. The rate of relaps and becoming chronic was found higher in the patients with bleeding time over 7 minutes. This finding was statistically significant. In addition, relapsing was developed in the 55 patients and 38 of these patients (69.1%) had became chronic.

**Conclusion:** ITP is a disease frequently seen in childhood and 20-30 per cent of disease becomes chronic. No difference was found between HDMP and IVIG on becoming chronic and relapse in our study; In addition, rate of relapse and becoming chronic was found higher in patients with long bleeding time.

**Keywords:** Immune thrombocytopenic purpura, child, intravenous immunoglobulin, high-dose methylprednisolone



## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ONAY SAYFASI	i
TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 İmmün Trombositopenik Purpura Tanımı	7
2.2 İmmün Trombositopenik Purpura Tarihçesi	7
2.3 İmmün Trombositopenik Purpura Patofizyolojisi	8
2.3.1 Genetik Yatkınlık	10
2.3.2 Çevresel Faktörler	11
2.4 Klinik	11
2.5 Laboratuvar	13
2.6 Ayırıcı Tanı	14
2.7 Tedavi ve İzlemi	18
2.7.1 Akut İTP’de Tedavi	19
2.7.2 Kronik İTP’de Tedavi	22
2.7.3 İkinci Basamak Medikal Tedaviler	25
2.8 Hayatı Tehdit Eden Kanamalarda Acil Tedavi	27
2.9 Prognoz	28
3. HASTALAR ve METOD	29
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇLAR	50
7. KAYNAKLAR	52

## KISALTMALAR DİZİNİ

- ADP:** Adenozin difosfat
- ANA:** Anti nükleer antikor
- AFL Ab:** Antifosfolipid antikor
- AKL Ab:** Antikardiolipin antikor
- ALL:** Akut lenfositik lösemi
- Anti-dsDNA:** Çift zincirli DNA antikor
- ASH:** Amerikan Hematoloji Topluluğu
- ASYE:** Alt solunum yolları enfeksiyonu
- ATP:** Adenozin trifosfat
- BK:** Beyaz küre
- BSH:** İngiliz Hematoloji Topluluğu
- CMV:** Sitomegalovirus
- CVID:** Common variable immun disease (Yaygın değişken immun yetmezlik)
- DDP:** Düşük doz prednizolon
- DIC:** Yaygın damar içi pıhtılaşma
- DBT:** Difteri, boğmaca, tetanoz
- EDTA:** Etilen diamino tetra asetik asit
- EBV:** Epstein Barr virüs
- GP:** Glikoprotein
- Hb:** Hemoglobin
- HIV:** Human immune deficiency virüs
- HSV:** Herpes simplex virüs
- HÜS:** Hemolitik üremik sendrom
- İKK:** İntrakranial kanama

**İTP:** İmmün trombositopenik purpura

**İVİG:** İntravenöz immunglobulin

**İYE:** İdrar yolu enfeksiyonu

**KKK:** Kızamık, kızamıkçık, kabakulak

**MDMP:** Mega doz metilprednizolon

**MCV:** Ortalama eritrosit hacmi

**MDS:** Myelodisplastik sendrom

**MPV:** Ortalama trombosit hacmi

**MP:** Metilprednizolon

**PT:** Protrombin zamanı

**PTT:** Parsiyel tromboplastin zamanı

**RDW:** Eritrosit dağılım genişliği

**RES:** Retikülo endoteliyal sistem

**SLE:** Sistemik lupus eritematozus

**TAR:** Trombositopeni ve radius yokluğu

**TPO:** Trombopoetin

**TTP:** Trombotik trombositopenik purpura

**ÜSYE:** Üst solunum yolu enfeksiyonu

**VZV:** Varicella zoster virüs

**vWF:** von Willebrand faktör

**YDMP:** Yüksek doz metilprednizolon

**WAS:** Wiskott Aldrich sendromu

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b><u>Sayfa No</u></b>
<b>Şekil 4.1.</b> Hastaların yaş dağılımı	32
<b>Şekil 4.2.</b> Hastaların şikayetleri	33
<b>Şekil 4.3</b> Hastaların fizik muayene bulguları	34
<b>Şekil 4.4.</b> Geçirilmiş enfeksiyon öyküleri	35
<b>Şekil 4.5</b> 3. gün sonunda tedaviye yanıt	37
<b>Şekil 4.6.</b> 10. gün sonunda tedaviye yanıt	38
<b>Şekil 4.7.</b> YDMP-İVİG kronikleşme üzerine etkisi	38
<b>Şekil 4.8.</b> YDMP ve İVİG'in rekürrens üzerine etkisi	40
<b>Şekil 4.9.</b> Relaps-kronikleşme ilişkisi	41
<b>Şekil 4.10.</b> Müracaat anındaki kanama zamanı ile kronikleşme arasındaki ilişki	41
<b>Şekil 4.11.</b> Müracaat anındaki kanama zamanı ile rekürrens gelişme arasındaki ilişki	42
<b>Şekil 4.12.</b> Geliş trombosit sayısı ile kronikleşme-relaps arasındaki ilişki	43

## TABLolar DİZİNİ

	<b><u>Sayfa No</u></b>
<b>Tablo 2.1.</b> Çocuklarda trombositopeni yapan nedenler	6
<b>Tablo 2.2.</b> Akut ve kronik İTP' nin özellikleri	13
<b>Tablo 2.3.</b> İTP düşünölen hastalarda öykü ve FM	15
<b>Tablo 2.4.</b> Çocuklarda trombositopeniye neden olabilen ilaçlar	16
<b>Tablo 2.5.</b> Kalıtsal trombositopeniler	17
<b>Tablo 2.6.</b> İTP ayırıcı tanısında yapılabilecek testler	17
<b>Tablo 2.7.</b> Çocukluk çağı akut İTP'de kullanılan kortikosteroid doz ve süreleri	19
<b>Tablo 2.8</b> Kortikosteroid, İVİG, Anti-D etki mekanizması	22
<b>Tablo 2.9.</b> Akut İTP tedavisinde kullanılan ilaçların karşılaştırılması	23
<b>Tablo 2.10.</b> Çocukluk çağı kronik İTP'de kullanılan tedavi seçenekleri	24
<b>Tablo 4.1.</b> Hastaların demografik özellikleri	33
<b>Tablo 4.2.</b> Hastaların şikayetleri ve fizik muayene bulguları	33
<b>Tablo 4.3.</b> Geçirilmiş enfeksiyon öyküleri	34
<b>Tablo 4.4.</b> 3. gün sonunda tedaviye yanıt	35
<b>Tablo 4.5.</b> Hastaların laboratuvar özellikleri	36
<b>Tablo 4.6.</b> 10. gün sonunda tedaviye yanıt	36
<b>Tablo 4.7.</b> YDMP-İVİG kronikleşme üzerine etkisi	37
<b>Tablo 4.8.</b> Kronikleşme-cinsiyet arasındaki korelasyon	39
<b>Tablo 4.9.</b> YDMP ve İVİG'inrekürrens üzerine etkisi	39
<b>Tablo 4.10.</b> Relaps -kronikleşme ilişkisi	40
<b>Tablo 4.11.</b> Müracaat anındaki kanama zamanı ile kronikleşme arasındaki ilişki	42
<b>Tablo 4.12.</b> Müracaat anındaki kanama zamanı ile relaps gelişimi arasındaki ilişki	42
<b>Tablo 4.13.</b> Müracaat anındaki trombosit sayısı ile kronikleşme arasındaki ilişki	43
<b>Tablo 4.14.</b> Müracaat anındaki trombosit sayısı ile relaps gelişme riski arasındaki ilişki	44

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Çocukluk çağında en sık görülen edinsel trombositopeni nedenlerinden biri olan idiyoPATİK trombositopenik purpura (İTP) kanda dolaşan trombositlerin azalması, kemik iliğinde genç megakaryositlerin artması ve trombositlerin yıkımının hızlanması ile karakterize edinsel bir hastalıktır [1].

Trombositler pıhtılaşmada önemli role sahiptirler. Tüm yaş gruplarında normal trombosit sayısı 150.000-400.000/mm<sup>3</sup>tür. 1/3'ü dalakta, 2/3'ü kan dolaşımında bulunur [2, 3]. Yaşam süreleri ortalama 7-10 gündür. Kemik iliğindeki megakaryositlerin sitoplazmalarından ayrılan trombositler normalde 1-4 µm çapındadır. Ortalama trombosit volümü (MPV) ise 8,9 ± 1,5 µm<sup>3</sup> değerindedir(2). Ancak trombositler, yaşlandıkça parçalanmaya ya da granül içeriklerini ve membran proteinlerini kaybetmelerine bağlı küçülürler; trombolitik durumlarda ise strese bağlı eritropoeze benzer şekilde megakaryositler büyük trombositler üretirler [2, 4].

İTP'nin etiyoLOJİSİ tam olarak bilinmemektedir, fakat çocukların %50-%80'ninde saptanan anti-trombosit antikorları sorumlu tutulmaktadır [5]. Bu antikorlar çoğunlukla IgG yapısında olup trombositlerin major membran antijenleri olan glikoprotein IIb/IIIa ve Ib/IX'a karşı B-lenfositlerden türemiş olan, plazma hücreleri tarafından üretilirler. Trombosit-antikor kompleksleri dalak ve karaciğerde makrofajlar tarafından dolaşımdan hızla uzaklaştırılırlar. Trombositopeni patogenezinde anti-trombosit antikorlar dışında hücreSEL İmmünitenin de rolü vardır [2, 6, 7].

Gerçek görülme sıklığının tam bilinmemesine rağmen yılda 1/10000 çocukta görüldüğü belirtilmektedir. Çoğunlukla 2-6 yaş arası çocuklarda ve her iki cinste eşit sıklıkta görülür. Akut ve kronik İTP olmak üzere iki formu bulunmaktadır. Akut İTP gelişen olguların %40-50'si ilk ay içinde, %80-90'ı ise ilk 6-9 ay içinde iyileşir. Etkilenmiş çocukların %10-20'si ise kronikleşir. Hastaların yaklaşık %70'inde yakın zamanda geçirilmiş ÜSİYE, aşı öyküsü, kızamıkçık, kızamık, kabakulak gibi viral hastalık öyküsü vardır [1, 8]. Kronik İTP'de önceden geçirilmiş enfeksiyon öyküsü akut İTP kadar sık değildir [5].

İTP tanısı için öykü, fizik muayene ve periferik yayma bulguları ile diğer trombositopeni nedenleri dışlanmalıdır. Öyküde kanama semptomlarının süresi, aile

öyküsü, bebeklerde perinatal ve maternal hastalıklar, sistemik semptomlar ve ilaçlar sorgulanmadır. Fizik muayenede patolojik boyutta lenfadenopati veya belirgin hepatosplenomegali olması İTP dışı nedenleri akla getirmelidir [1, 8].

Akut İTP'li çocukların en sık başvuru şikâyeti peteşi veya purpuradır. Epistaksis ve hematüri diğer sık görülen şikâyetlerdir. Ancak bazı hastalarda ciddi gastrointestinal veya kafa içi kanamalar görülebilir. Trombositopeni düzeyi kanama riski ile tam olarak ilişkili değildir [8, 9].

Temel laboratuvar bulgusu izole trombositopeni ve kanama zammında uzamadır. Hastaların yarısından çoğunda tanı anındaki trombosit sayısı  $20 \times 10^9/L$ 'den az ve kanama zamanı 3 dk ve üzeridir. Periferik yaymada trombositlerde belirgin azalma varken, bazı trombositler iri olarak görülebilir. Ancak periferik yaymada dev trombositlerin çok olması, eritrositlerde poikilositoz, lökositoz/lökopeni veya atipik hücre varlığı İTP tanısından uzaklaştırır. Eğer kemik iliği aspirasyonu yapılsa megakaryosit sayısı normal veya artmış olarak görülebilir [1, 10].

İTP'li hastaların çoğunda trombosit değeri normalin altında olmakla beraber, tedavi vermeyi gerektirmez. Tedavi ciddi kanama bulguları olan hastalarda gereklidir. Tedavinin ana hedefi, bağışıklık sisteminin baskılanarak trombositlere karşı antikor gelişiminin engellenmesi ve dalakta trombositlerin parçalanmasının engellenmesidir. Bu amaçla kortikosteroid ilaçlar, intravenöz immunglobulin, Anti-D immunglobulin, rituksimab gibi medikal ajanlar kullanılır. Eğer bu tedavilerden yanıt alınmazsa sık ve ciddi kanaması olan hastalarda trombositlerin başlıca yıkım yeri olan dalağın çıkarılması gerekmektedir. Nadiren splenektomiye rağmen düşük trombosit değerleri devam edebilir. Bu durumda bağışıklık sistemini baskılayacak daha güçlü ilaçların kullanılması söz konusu olabilir [1, 5, 8, 11].

Özsoylu ve ark. MDMP veya İVİG alacak şekilde hastalarını randomize ettiklerinde tam remisyon oranlarını benzer bulmuşlardır [12]. Duru ve ark. MDMP, İVİG ve tedavisiz izlemi karşılaştırdıklarında MDMP ve İVİG' in trombosit sayısını daha hızlı yükselttiğini, fakat remisyon oranı açısından tedavisiz izleme üstün olmadıklarını öne sürmüşlerdir [13]. Bizde çalışmamızda MDMP ile İVİG alan hastaları karşılaştırıp tam yanıt açısından aradaki fark ve kronisite üzerine etkisiz olabilecek faktörlerin belirlenmesini amaçladık.

Bu alışmada İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp merkezinde 2010 Ocak–2014 Ağustos tarihleri arasında İTP tanısı almış çocukların öykü, muayene, laboratuvar bulgularının retrospektif olarak değerlendirilmesi, tedavi olarak verilen kortikosteroid ve İVİG'in tedaviye, prognoza ve kronikleşmeye olan etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.



## 1. GENEL BİLGİLER

Trombositler; kemik iliğinde megakaryosit olarak adlandırılan büyük hücrelerden meydana gelen ortalama yaşam süreleri 7–10 gün olan küçük çekirdeksiz hücre bileşenleridir. Dolaşımda trombosit sayısı  $150-400 \times 10^9/L$  arasında olup, trombositlerin  $2/3$ 'ü kan dolaşımında,  $1/3$ 'ü dalakta bulunur. Ortalama trombosit hacmi (MPV) ise  $8,9 \pm 1,5 \mu m^3$  değerindedir. Trombositler yaşlandıkça parçalanmaya ya da granül içeriklerini ve membran proteinlerini kaybetmeye bağlı olarak küçülürler; trombolitik durumlarda ise megakaryositler büyük trombositler üretirler [7, 11, 14-16].

Trombosit üretimini kontrol eden majör hormon TPO'dur. Trombopoetin (TPO) seviyesi trombosit sayısı ve megakaryosit kütlesi ile ters orantılıdır [16]. Trombositler primer hemostazın önemli bir elemanıdır. Damar endoteli zedelendiğinde 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  $A_2$  üretimine, trombosit GPIIb/IIIa reseptörünün aktivasyonuna neden olur. Trombositler aktivasyonun ardından adenosin difosfat (ADP), adenosin trifosfat (ATP), kalsiyum (Ca), serotonin ve koagülasyon faktörleri gibi agonistleri ortama salarlar. Dolaşımda bulunan fibrinojen, aktive trombosit üzerindeki GPIIb/IIIa reseptör kompleksine bağlanarak trombositleri birbirine bağlar (agregasyon). Böylece trombosit tıkaçı oluşur. Oluşan trombosit tıkaçı sekonder hemostazdaki fibrin oluşumu için bir çatı görevi görür [11, 14-16]. Trombositlerde fonksiyon bozukluğu veya trombosit sayısında düşme kanamayla sonuçlanabilir. Bu kanamalar klinikte genellikle mukokutanöz kanamalar şeklinde ortaya çıkar ve primer hemostaz hastalıkları için ayırt edici bir özelliktir [11, 14].

Trombositopenik hasta değerlendirilirken öykü ve fizik muayene primer hemostaz bozukluğunu desteklemiyorsa, trombositopeni mutlaka doğrulanmalıdır [11]. Trombosit sayısı, trombositlerin enjektör veya kan tüpünde agregasyonu, trombosit soğuk aglütinini veya trombositlerin lökositlere adhezyonundan (trombosit satellizmi) dolayı yanlış olarak düşük olabilir. 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 [11, 15].

*Trombositopeniye yol açan üç temel mekanizma tanımlanmıştır;*

- 1- Trombositlerin yapımında azalma,
- 2- Trombositlerin yıkımında artma,
- 3- Trombositlerin anormal dağılımı (dalakta göllenme) [15].

**Trombosit yapımında azalma;** konjenital ve edinsel nedenlere bağlı oluşabilir. En sık nedenler; immünsüpressif ve kemoterapötik kullanımınıdır. Kemik iliğini infiltre eden lösemi, nöroblastom, myelofibrozis, osteopetrosis ve depo hastalıkları gibi süreçler de trombositopeniye yol açabilir ve sıklıkla diğer seri anormallikleri ile birlikte olur. Konjenital nedenler ise seyrek görülür ve viral enfeksiyona ikincil, idiopatik veya genetik geçişli bir hastalığın parçası olabilir [15].

**Trombosit yıkımında artma;** immünolojik veya non immünolojik mekanizmalarla olur. En sık nedeni antikor ile kaplanmış trombositlerin retikuloendotelial sistemde makrofajlar tarafından tanınıp yıkıldığı immün aracılı trombosit yıkımıdır. Yıkıma bağlı trombositopeninin immünolojik olmayan nedenleri ise genellikle artmış trombosit tüketiminden kaynaklanır. Trombotik trombositopenik purpura (TTP), hemolitik üremik sendrom (HÜS), yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC), Kasabach-Merritt Sendromu ve siyanotik kalp hastalıklarında görülür [11, 15, 17].

**Trombositlerin anormal dağılımı;** 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 [8, 11, 15]. Çocuklarda trombositopeni yapan nedenler Tablo 2.1' de sıralanmıştır.

EDTA'ya bağlı psödotrombositopenide etken, sadece bu antikoagülanın varlığında kriptik trombosit antijenine karşı gelişen Ig G ya da Ig M yapısındaki antikorlardır [3, 4]. Sitrata, oksalat ya da heparin gibi farklı antikoagülanlar kullanılarak ya da parmak ve topuktan alınan örneğin periferik yayması incelenerek EDTA'ya bağlı psödotrombositopeni kanıtlanabilir [2, 18]. İleri tetkik ve tedavi gerekli değildir.

**Tablo 2.1. Çocuklarda trombositopeni yapan nedenler [16]**

<p><b>1) TROMBOSİT YAPIM BOZUKLUKLARI</b></p> <p><b>A) Kalıtsal Nedenler</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>-Konjenital amegakaryositik trombositopeni</li><li>-Trombositopeni ve radius yokluğu</li><li>-Amegakaryositik trombositopeni ve radyoulnar sinositoz</li><li>-X'e bağlı anemi ve şiddetli trombositopeni (GATA 1 defekti)</li><li>- Familyal platelet eksikliği /</li><li>- Wiskott Aldrich sendromu</li><li>- MYH9 sendromları</li><li>- Montreal Platelet sendromu</li><li>- Bernard-Soulier sendromu</li></ul> <p><b>B)Kazanılmış nedenler</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Aplastik anemi</li><li>- Myelodisplastik sendrom</li><li>-Akut myeloid lösemi</li><li>- İnfiltratif durumlar (lösemi, lenfoma, solid tümörler)</li><li>- Osteopetrozis</li><li>- Nutrisyonel eksiklikler (Demir, Folat, vitamin B12, anoreksi)</li><li>- İlaç veya radyasyon ilişkili trombositopeniler</li><li>- Neonatal hipoksi veya plasental yetmezlik</li></ul>
<p><b>2)TROMBOSİT YIKIM FAZLALIĞI</b></p> <p><b>A) Primer Trombosit Tüketim Sendromları</b></p> <p><i>a)İmmün trombositopeniler</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Otoimmün hastalıklar</li><li>Siklik trombositopeni</li><li>Otoimmün lenfoproliferatif sendrom</li><li>Sistemik lupus eritematozus</li><li>Evans sendromu</li><li>- HIV ilişkili trombositopeni</li><li>- Neonatal immün trombositopeni ( Alloimmün, Otoimmün (örn: maternal İTP))</li><li>- İlaça bağlı İTP (örn:heparin)</li><li>- Post-transfüzyon purpura</li><li>- Post-transplant trombositopeni</li><li>- Alerji ve anaflaksi</li></ul> <p><i>b)İmmün olmayan trombositopeniler</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Enfeksiyona bağlı (bakteriyemi, fungemi, viral, protozoal enfeksiyonlar)</li><li>- Trombotik mikroanjiopatik durumlar (HÜS, TTP, ilaca bağlı)</li><li>- Konjenital kalp hastalığı veya kalp kapağı protezine bağlı trombositopeni</li><li>- Doğrudan plateletlere etkili ilaçlara bağlı (ristosetin, protamin)</li><li>- Tip 2B von Willebrand hastalığı ( vWH) veya platelet tipi vWH</li></ul> <p><b>B) Kombine platelet ve fibrinojen tüketim sendromları</b></p>
<p><b>3) SEKESTRASYON</b></p> <p>A) Hipersplenizm</p> <p>B) Hipotermi</p> <p>C) Yanık</p>

## **2.1. İmmün Trombositopenik Purpura Tanımı**

İdyopatik trombositopenik purpura, otoantikorla kaplı trombositlerin retikuloendotelial sistemde, doku makrofajları aracılığıyla yıkılarak dolaşımdaki trombosit sayısının azalması ve bu otoantikorların trombosit üretimini inhibe etmesi ile seyreden otoimmün bir hastalıktır [19, 20].

İdyopatik trombositopenik purpura, akut ve kronik olmak üzere klinik olarak iki ana formda görülür. Akut İTP’de tanıdan sonra trombosit sayısı, 6 ay içinde normale ( $150.000/\text{mm}^3$ ) döner ve bu süre 12 aya kadar uzayabilir [9, 11]. Kronik İTP’de ise trombosit sayısı 6–12 aydan sonra da düşük seyreder. Çocuklarda İTP vakalarının %75-80’i akut, %20-25’i kronik formda görülür [1, 10, 11]. Trombosit sayısı normale döndükten sonra trombositopeni atakları ile seyreden rekürren İTP, kronik İTP’nin bir formu olarak kabul edilir. Ataklar arasındaki süre 3 aydan uzundur ve çocuklarda %1-4 oranında görülmektedir [21, 22].

## **2.2. İmmün Trombositopenik Purpura Tarihçesi**

Paul Gottlieb Werlhof 1735’te daha önce sağlıklı olan genç bir kadında burun kanaması, boyun ve kollarda meydana gelen mor lekeleri “morbus maculosus hemorrhagicus” olarak tarif ederek bilinen ilk İTP’nin klinik tanımını yapmıştır. 1883’te Krauss trombositlerin düşüklüğü ile birlikte hemorajik semptomları tanımladı ve 1890’da Hayem ilk kez trombosit sayımını başararak bu hastalıkta düşük trombosit seviyeleri olduğunu gösterdi. 1916’da İTP’li hastaya ilk başarılı splenektomi Amerika Birleşik Devletlerinde uygulandı [19, 23].

Harrington ve arkadaşları 1951’de kronik İTP’li annelerin bebeklerinde genellikle geçici düşük trombosit sayıları olduğunu gözlemlədiler. Aynı yıl Harrington İTP’li hastalardan normal alıcılara transfüze edilen plazmanın, sağlıklı alıcıların 17’sinden 11’inde derin trombositopeniye yol açtığını göstermiştir. Daha sonra Shulman tarafından yapılan destekleyici çalışmaların çoğu, İTP olgularındaki trombositopeninin trombosit yıkımının artışına yol açan antitrombosit antikorlar tarafından gerçekleştirildiğini ortaya koymuştur [19, 23].

### 2.3. İmmün Trombositopenik Purpura Patofizyolojisi

İmmün trombositopenik purpura'da trombositopeninin gelişiminde trombosit yıkımında artış ön plandadır, bazı hastalarda trombosit üretiminde azalma da söz konusudur. İTP'de trombositlerin ve kemik iliğinde megakaryositlerin yüzeyinde yer alan membranglikoproteinlerine karşı oluşan otoantikörler trombositlerin artan yıkımından sorumlu tutulmaktadır [15]. Bu otoantikörler için antijenik hedefler arasında en sık rastlanılan GPIIb-IIIa kompleksidir. GPIb-IX-V kompleksi, GPIa-IIa, GPV ve GPIV tanımlanmış diğerspesifik glikoproteinlerdir. Otoantikörler çoğunlukla IgG tipinde bulunmakla birlikte IgA ve IgM tipinde de görülebilmektedir. Otoantikörlerin trombositlerin fonksiyonlarını etkilemediği kabul edilir; İTP'li çocukların çoğunda çok düşük trombosit sayılarına rağmen ağır kanamaların görülmemesi bununla açıklanabilir [19, 21].

İmmün trombositopenik purpurahastalarında antikör yapımını başlatan neden henüz bilinmemektedir. Çeşitli çalışmalarda, İTP'li hastaların bazılarında oligoklonal B hücre popülasyonları veya belli hafif ve ağır zincirlerde artış saptanmıştır. Bu çalışmalar antiplatelet antikörlerin sınırlı sayıda B hücre klonları tarafından üretildiğini düşündürmektedir [24].

Sellüler immün mekanizmaların da İTP'de önemli bir rol oynadığı giderek netleşmektedir [16]. B hücreleri tarafından antiplatelet antikör üretimi antijen spesifik CD4+T hücre yardımına ihtiyaç duymaktadır [7].

İmmün trombositopenik purpurada muhtemel platelet yıkım mekanizması şu şekilde tarif edilmektedir: Bir enfeksiyon veya toksin, plateletlere karşı antikörler veya immün kompleksler gelişmesine neden olmakta, bu antikörlerle kaplanan (örn. anti GPIIb/IIIa) plateletler de antijen sunan hücrelerin (makrofaj veya dendritik hücre) düşük afiniteli Fcγ reseptörlerine bağlanıp (FcγRIIa/FcγRIIIa) hücre içine alınarak yıkılmaktadırlar. Aktive olmuş antijen sunan hücreler GPIIb/IIIa'yı parçalarken diğer platelet antijenlerinden de epitoplara oluşturarak (örn. GPIb/IX) yüzeylerinde sunmakta ve böylece platelet antijenlerine spesifik CD4 pozitif T hücre klonlarının üretilmesini sağlamaktadırlar. Böylece immün cevap genişlemektedir. Buna 'epitop yayılması' denilmektedir [7].

Yapılan çalışmalarda İTP tanısında antiplatelet antikör tayininin duyarlılığı %49–66, özgüllüğü %78–93 bulunmuştur. Duyarlılık düşük olduğundan antiplatelet

antikorların negatif saptanması İTP tanısını ekarte ettirmez. Bu nedenle antiplatelet antikör taramasının İTP'nin rutin tanısal testleri arasında yer alması önerilmemektedir. Hastaların tümünde antiplatelet antikörlerin saptanamaması patogeneizde farklı mekanizmalar da olabileceğini düşündürmektedir [25].

İmmün trombositopenik purpuralı hastalarda çeşitli T hücre anormallikleri gösterilmiştir. Bunlardan bazıları; Th1/Th2 oranında artış, T hücrelerinin megakaryositlerin maturasyonunu ve/veya trombosit üretimini engelleyen sitokinler salgılaması, T hücrelerinin direkt sitotoksik etki ile platelet yıkımında rol oynamasıdır [26].

Erişkin kronik İTP hastalarında yapılan çok sayıda çalışmada Th1'in Th2'ye göre baskın olduğu öne sürülmektedir. Semple ve ark. yaptığı çalışmada kronik İTP'li hastalarda IL2, IFN $\gamma$ , ve IL10 artışının akut İTP'den daha belirgin olduğu görülmüştür [27]. Panitsas ve ark. İTP'li hastalarda kontrol grubuna göre IL2 ve IFN $\gamma$  gibi Th1 sitokinlerinde artış (remisyonadaki hastalarda daha belirgin), IL4, IL5 ve IL10 gibi Th2 sitokinlerinde baskılanma (aktif hastalıkta daha belirgin) saptamışlardır. Akut ve kronik İTP'de sitokin profilinin farklı olması patogeneizlerinin de farklı olduğunu düşündürmektedir [28].

Akut İTP'nin bir enfeksiyöz ajana karşı yönlendirilmiş immün yanıtın çapraz reaktivitesi nedeni ile olduğu düşünülmektedir. Kronik İTP'nin ise spesifik otoantikör üretimi, T hücre aktivasyonu ve sitokin üretiminde artış ile HLA-DR'nin stimülasyonu sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir [29].

Daha önceki yıllarda artmış platelet yıkımını kompanse etmek için platelet üretiminin arttığı, İTP'nin saf destrüktif bir olay olduğu düşünülüyordu. Fakat son yirmi yılda yapılan çalışmalarda en azından bazı hastalarda trombopoezin bozulduğu fark edildi. Örneğin iki çalışmada erişkin İTP hastalarının %40–41' inde platelet turnoverinin azaldığı, platelet antikörleri ile turnover arasında ters orantı olduğu gösterilmiş ve platelet antikörlerinin platelet üretimini bozduğu ileri sürülmüştür [24]. Megakaryositlerin yüzeyinde GPIIb/IIIa ve GPIb/IX antijenlerini taşıdığı, İTP'de platelet antikörlerinin megakaryosit membranlarındaki bu antijenlere bağlandığı ve antikörlerin özellikle trombopoez aşamasındaki megakaryositlerle etkileşerek %50-75'inde belirgin hasara yol açtığı elektron mikroskopla gösterilmiştir [30]. Chang ve ark. çocuk İTP'li hastaların plazması ve saflaştırılmış

antikorlarının trombopoeze etkisini invitro çalışmış ve plazmadaki GPIIb/IIIa ve GPIb antikorlarının megakaryosit üretimini azalttıklarını göstermişlerdir [31]. Son çalışmalarda İTP’li hastaların megakaryositlerinde apoptoz ile uyumlu morfolojik değişikliklerin sağlıklı kontrollerinkine göre daha fazla olduğu gösterilmiştir [32]. Bu çalışmalar da göstermektedir ki İTP’li hastalarda megakaryosit sayısı sıklıkla artmış veya normal olmasına rağmen bazı hastalarda sanıldığı gibi aksine trombosit yapımı azalmakta veya normal kalmaktadır.

Bazı hastalarda platelet üretimindeki azalmada antiplatelet antikorlarının yanı sıra T hücre aracılıklı platelet yapım inhibisyonu veya kemik iliği sitokin mikroçevresi değişikliği gibi farklı mekanizmaların da etkili olabileceği düşünülmektedir [25].

İmmün trombositopenik purpura hastalarında immün toleransın nasıl bozulduğu, yukarıda anlatılan immün farklılıkların nasıl başladığı halen açıklanamamaktadır. Genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin etkili olabileceği düşünülmektedir [26].

### **2.3.1 Genetik Yatkınlık**

Çeşitli otoimmün hastalıkların HLA antijenleri ile ilişkisi gösterilmiş olduğundan, İTP gelişimi ve/veya tedaviye yanıtının HLA Class 1 ve DR antijenleriyle ilişkisi üzerine pek çok araştırma yapılmış, fakat çoğunda net bir ilişki saptanamamıştır [33, 34].

HLA-I antijenleri trombositler de dahil olmak üzere, birçok hücre grubunda bulunur ve hücrelerin sitotoksik T hücreleri tarafından tanınması için önemlidirler. HLA-A ve HLA-B antijenleri ise baskın olarak trombositlerin üzerinde bulunur. Bu iki antijene karşı gelişen alloantikorlar genellikle multipar kadınlarda, kan transfüzyonu alanlarda rastlanır ve trombosit transfüzyonuna dirençli trombositopeni durumları ile ilişkilidir. HLA-C antijenleri ise trombositler üzerinde zayıf olarak bulunur, antikor oluşturma potansiyeli çok azdır. HLA-II antijenleri antijen sunan makrofajlar ve B hücrelerinde bulunur, trombositlerde bulunmazlar [35].

Makrofajlar üzerindeki Fcγ reseptörleri (FcγR) antikor kaplı trombositlerin yıkılmasına aracılık eder. FcγR’nin net etkisi antikor kaplı trombositlerin, fagositozu aktive edici reseptörler (düşük afiniteli FcγRIIa, FcγRIIIa; yüksek afiniteli FcγRI)

veya inhibe edici reseptörler (Fc $\gamma$ RIIb) ile etkileşiminin dengesine bağlıdır. Fc $\gamma$ R'nin trombosit yıkımındaki rolü nedeniyle Fc $\gamma$  genotipleri ile İTP gelişimi ve seyri arasında ilişki olup olmadığı konusunda çalışmalar yapılmıştır. Çocukluk çağı İTP hastalarında yapılan çalışmalarda aktive edici reseptör Fc $\gamma$ RIIa'nın RR131 allotipi kronik İTP'li hastalarda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde sık bulunmuştur. Erişkin İTP hastalarında yapılan çalışmalarda, Fc $\gamma$ RIIIa polimorfizmlerinin tedaviye cevabı etkilediği, Fc $\gamma$ RIIa polimorfizmlerinin ise etkilemediği gösterilmiştir [36].

### 2.3.2 Çevresel Faktörler

İmmün trombositopenik purpuralı hastaların 2/3'ünde viral enfeksiyon öyküsü bulunmaktadır. Bir kısmında spesifik bir ajan (Ebstein Barr virüs (EBV), varicella zoster virüs (VZV), human immune deficiency virüs (HIV), parvovirüs B19 gibi) saptanabilmektedir. Viral ya da bakteriyel antijenler ile hastanın trombosit antijenleri arasında moleküler benzerliğin otoantikör üretimini başlattığı düşünülmektedir [37].

### 2.4. Klinik

Akut İTP benign, kendini sınırlayan ve genellikle 10 yaş altında görülen bir durumdur. Tanı yaşı ortalama 5 yıldır, en sık görüldüğü yaş aralığı ise 2–6 yıldır [38, 39]. İTP hastanın yaşına (çocukluk veya erişkin), hastalığın süresine (akut veya kronik) ve altta yatan hastalık varlığına (primer veya sekonder) göre sınıflandırılabilir [39, 40]. Çocukluk çağı akut İTP'nin kuzey ülkeleri ve Almanya'dan bildirilen yıllık insidansı ortalama 2-5 vaka/100.000'dir [41, 42].

Akut İTP'nin tipik prezentasyonu sağlıklı bir çocukta aniden gelişen morarma ve/veya kanamanın eşlik ettiği trombositopeni tablosudur [43]. Vakaların yaklaşık üçte ikisinde semptomlardan 1–3 hafta önce viral enfeksiyon (sıklıkla ÜSVE, nadiren kızamıkçık, suçiçeği, kabakulak, EBV gibi spesifik viral enfeksiyonlar) geçirme veya aşılama hikayesi vardır. Bu nedenle akut İTP üst solunum yolu enfeksiyonları ile paralel olarak ilkbahar ve kış aylarında pik yapabilir [44, 45].

Hastaların çoğunda peteşi ve ekimozlar varken üçte birinden azında epistaksis ve oral mukozal kanama görülür. Hematüri, hematokezya veya melena ise %10'dan az vakada görülür. Nadiren retina veya orta kulak kanama bulguları vardır. Adölesan kızlar menoraji ile başvurabilirler. En korkulan komplikasyon ise intrakraniyal kanamadır. İTP'de intrakranial kanama (İKK) riski %0,1–0,9 arasında değişmektedir. İTP'li çocuklarda trombosit sayısının  $20 \times 10^9/L$ 'nin altında ve özellikle  $10 \times 10^9/L$ 'nin altında olması İKK açısından risk oluşturmaktadır [46].

Çocukluk çağı İTP'de genellikle kanama diatezi bulguları dışında patolojik muayene bulgusu olmaz. Belirgin hepatosplenomegali veya lenfadenopati beklenmez. Vakaların yaklaşık %10'unda dalak ele gelebilir. Halsizlik, kemik ağrısı veya adenopati nadir olup bu bulgular daha çok akut lösemi gibi diğer etyolojileri düşündürmelidir [20].

Çocuk İTP hastalarının %20-30'unda trombositopeni 12 aydan uzun sürer ve bu durum kronik İTP olarak adlandırılır [47]. Kronik İTP'nin tahmini yıllık insidansı 0,46/100000 vaka iken, prevalansı 4,6/100000 vakadır [48, 49]. Tanı yaşı daha büyük (>10 yaş) olan, başlangıç semptomları sinsi olan ve mukozal kanaması olmayan, öncesinde enfeksiyon hikayesi vermeyen, geliş trombosit sayısı daha yüksek (>10- $20 \times 10^9/L$ ) olan hastalarda kronikleşmenin daha sık olduğu bildirilmektedir [50-52]. Kronik İTP'li çocukların yaklaşık üçte birinde yıllar sonra spontan remisyon görülmektedir. Tanıdan 15 yıldan daha uzun süre sonra spontan remisyonlar da bildirilmiştir [11]. Adölesan ve erişkinlerde kronik İTP kadınlarda erkeklerden daha sıktır. Kronik İTP, bazen diğer otoimmün hastalıklarla veya otoimmün bozukluklara eğilim yaratan, altta yatan lenfoma gibi bir hastalıkla birlikte olabilir [11]. Akut ve kronik İTP arasındaki farklar tablo 2.2'de özetlenmiştir.

Çocuklarda İTP vakalarının yaklaşık %5'i 3 aydan daha uzun süreli remisyon periyotlarının takip ettiği, aralıklı trombositopeni epizotları ile giden rekürren İTP şeklinde seyreder. Bunun İTP'nin kompanse bir durumu olduğu farzedilir. Remisyon periyotlarında artmış platelet yapımı, artmış platelet yıkımını dengeler. Alevlenmelerde ise platelet yapımı viral enfeksiyonlar veya diğer faktörlerle baskılanır [11, 19].

**Tablo 2.2. Akut ve kronik İTP' nin özellikleri [8]**

<b>Özellik</b>	<b>Akut</b>	<b>Kronik</b>
<b>Yaş</b>	2–6 yaş	Adölesan, erişkin
<b>K/ E oranı</b>	1/1	3/1
<b>Mevsimplere göre dağılım</b>	İlkbahar-kış	Yok
<b>Geçirilmiş enfeksiyon</b>	Vakaların %50–80	Nadir
<b>Başlangıç şekli</b>	Ani	Sinsi
<b>Trombosit sayısı</b>	$<20 \times 10^9/L$	$40-80 \times 10^9/L$
<b>Eozinofili ve lenfositoz</b>	Sık	Nadir
<b>Süre</b>	Genellikle 2–6 hafta	$>12$ ay
<b>Prognoz</b>	%80 spontan iyileşme	Kronik, dalgalı seyir

### **2.5. Laboratuvar**

Akut İTP'nin laboratuvar bulgusu izole, şiddetli trombositopenidir. İTP'li çocukların yaklaşık %80'inde trombosit sayısı  $20 \times 10^9/L$ 'nin altındadır. Lökosit ve eritrosit sayısı genellikle normaldir. Fakat özellikle belirgin epistaksis, menoraji, hematüri veya gastrointestinal kanama öyküsü olanlarda olmak üzere vakaların yaklaşık %15 kadarında anemi görülebilir [11]. Sık bulgulardan biri de hafif eozinofilidir. İTP şüphesi olan her çocukta periferik kan yayması incelenmelidir. İTP tanısı ile uyumlu olmayan özellikler ileri araştırmayı gerektirmektedir. Periferik yaymada trombositlerin belirgin olarak azaldığı görülür [9]. Eğer yapılırsa kemik iliği incelemesinde normal veya artmış sayıda megakaryosit görülür ve bunların çoğu immatürdür. Myeloid ve eritroid seriler normaldir. Bazı vakalarda eozinofil ve öncüllerinin sayısı artmış olabilir [11].

Akut İTP'nin tipik öykü, fizik muayene ve kan bulgularını gösteren bir çocukta kemik iliği incelemesinin gerekliliği tartışmalıdır [11]. Bu hastalarda başlangıç tedavisi yalnız gözlem veya İVİG veya anti-D olacaksa kemik iliği aspirasyonunun gerekli olmadığı konusunda fikir birliği vardır. Tartışma konusu ise, kortikosteroid tedavisi başlanacak akut İTP'li çocuklarda, tedavi öncesinde akut lösemi olasılığını dışlamak için kemik iliği aspirasyonu yapılmasının gerekli olup olmadığıdır [31]. Hikaye, fizik muayene ve periferik yayma bulguları İTP ile uyumlu olduğunda lösemi tanısı pek muhtemel olmasa da bazı hematologlar kortikosteroid

tedavisi başlamadan önce rutin kemik iliği incelemesi yapmayı tercih ederler. Çünkü kortikosteroid tedavisi, lenfolitik etkisiyle akut lenfositik lösemi (ALL) hastalarının bazılarında kısa süreli remisyona yol açarak ALL tanısı ve tedavisini geciktirebilmekte, uzun dönem seyrini olumsuz etkileyebilmekte veya tümör lizise yol açabilmektedir [50, 51]. İngiliz Hematoloji Topluluğu (BSH) glukokortikoid verilecek hastalara kemik iliği incelemesi yapılmasını önermektedir [46].

Anti nükleer antikor (ANA), çift zincirli DNA antikor (anti-dsDNA), Coombs testi, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ve EBV, HIV, sitomegalovirus (CMV), parvovirüs incelemeleri etiyolojik açıdan yapılmalıdır [31]. Trombosit yaşam süresi: Cr 51 ile işaretlenmiş trombositlerin yaşam sürelerinin 1–4 saate kadar kısaldığı gösterilmiştir [5]. İmmun trombositopenik purpurada kanama zamanı uzamış bulunur. Protrombin zamanı (PT), parsiyel tromboplastin zamanı (PTT) 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 [5, 31].

## 2.6 Ayırıcı Tanı

İTP tanısı aslında bir dışlama tanısıdır. Beklenmeyen bir trombositopeni ile karşılaşıldığında laboratuvar hatası olabileceği düşünülmeli ve periferik yayma ile trombosit sayısında gerçekten azalma olup olmadığı değerlendirilmelidir [11]. Trombositopeni varlığında ayrıntılı bir hikâyeye, dikkatli fizik muayene ve periferik yayma bulguları ile şüphelenilen tanılara yönelik testlerle ayırıcı tanıya gidilir. İTP düşünülen hastalarda öykü ve fizik muayenede dikkat edilmesi gereken noktalar tablo 2.3'da sınıflandırılmıştır.

Hikayede halsizlik, kilo kaybı, kemik, eklem ağrıları; muayenede hepatosplenomegali, lenfadenopati, bazı spesifik bulgular (radius, başparmak anomalileri, mikrosefali, mikroftalmi, büyüme geriliği, hiperpigmentasyon gibi); laboratuvarında 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 [8].

Trombositopeniye yol açabilecek ilaçların kullanımı mutlaka sorgulanmalıdır. İlaça bağlı trombositopeniler, ilacın trombosit yıkımını artırması veya trombosit yapımını azaltması ile ortaya çıkmaktadır [8]. Trombositopeniye neden olabilen ilaçlar tablo 2.4’de sınıflandırılmıştır.

Hastalardan ayrıntılı aile hikâyesi alınmalıdır. Özellikle kronik şikâyetler ve orta düzeyde izole trombositopeni ile başvuran hastalarda kalıtsal trombositopeni olasılığı akla gelmelidir. Kalıtsal trombositopeniler platelet boyutu (iri, normal, küçük) veya gen mutasyonlarına dayanarak sınıflandırılırlar. Kalıtım paterni ve ek bulgular fikir vericidir [52]. Kalıtsal trombositopeniler tablo 2.5’de sınıflandırılmıştır.

**Tablo 2.3. İTP düşünülen hastalarda öykü ve fizik muayenede dikkat edilmesi gereken noktalar [28]**

**Öykü**

- Kanama semptomları (kanamanın tipi, şiddeti, süresi, daha önceki kanama öyküsü)
- Sistemik semptomlar (son 6 hafta içinde geçirilmiş viral enfeksiyon? Tekrarlayan enfeksiyon? Otoimmün hastalık semptomları?)
- Trombositopeni veya trombosit fonksiyon bozukluğu yapan ilaç kullanımı, aşı öyküsü
- HIV enfeksiyonu riski (maternal HIV durumu gibi)
- Ailede trombositopeni veya kan hastalığı öyküsü
- Altı aydan küçük çocuklarda perinatal veya maternal öykü
- Kanama riskini artırabilecek eşlik eden durumlar
- Yaşam şekli (travma potansiyeli olan aktiviteler gibi)

**Fizik muayene**

- Kanama bulguları (kanamanın tipi, şiddeti)
- Karaciğer, dalak, lenf nodu palpasyonu
- Enfeksiyon bulguları
- Konjenital hastalık düşündürülen dismorfik bulgular (iskelet anomalisi, işitme azlığı)
- Spesifik konjenital sendromların dışlanması (Fanconi A.A., TAR, WAS, Alport sendr., Bernard- Soulier sendr., MYH anomalisi, Gri platelet sendr. gibi. )

Periferik yayma ayırıcı tanıda oldukça yol göstericidir. Trombositlerin morfolojisi, anne ve babanın kan sayımı ve periferik yaymaları konjenital nedenler hakkında bilgi verebilir. MYH9 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 platelet sendromunda iri, soluk, agranüler trombositler görülür ve trombosit fonksiyonu bozuktur [52].

**Tablo 2.4. Çocuklarda trombositopeniye neden olabilen ilaçlar[8]**

<b>Antikonvülzanlar</b>	<b>Diğer</b>
Fenitoin	Kemoterapötik ilaçlar
Karbamazepin	Heparin
Valproik asit	Kinidin, kinin
Klonazepam	Altın tuzları
Primidon	Digoksin
<b>Antibiyotikler</b>	Sülfonilüre
Penisilin	Penisilamin
Trimetoprim-sülfometoksazol	Tiazid diüretikler
Rifampisin	Östrojen
Kloramfenikol	
Pentamidin,	
Paraaminosalisilat	

Tip 2b vWH ve psödo-vWH da kalıtsal trombositopeni yapan nedenlerdendir ve ayırıcı tanıda düşünölmelidir. Periferik yaymada trombositopeniye eşlik eden hemoliz bulguları var ve direkt Coombs testi pozitif ise Evans Sendromu; mikroanjiopatik değişiklikler varsa TTP, HÜS, DIC (sepsis, Kasabach Merritt Sendromu gibi) akla gelebilir ve bunlara yönelik diğer testler (böbrek fonksiyon testleri, koagölasyon testleri gibi) yapılabilir. Lökosit morfolojisindeki anormallikler de tanı hakkında ipucu verebilir [9]. Özellikle adölesan kızlarda trombositopeninin SLE'nin ilk bulgusu olabileceği akla gelmeli, eklem şikâyetleri, cilt bulguları sorgulanmalı, ANA, anti-dsDNA, C<sub>3</sub> ve C<sub>4</sub> bakılmalıdır [8].

B12 vitamini ve folat eksikliğine bağlı megaloblastik anemilerde ve ağır demir eksikliği anemisinde de trombositopeni görölebilir. Beslenme öyküsü, kan sayımı ve periferik yayma bulguları (B12 eksikliği için makrositik anemi, hipersegmente nötrofiller; demir eksikliği için hipokrom mikrositer anemi gibi) ipucu verebilir [16, 53].

**Tablo 2.5. Kalıtsal trombositopeniler[52]**

**Küçük trombositler (MPV <7fl)**

-WAS (X'e bağlı kalıtsal trombositopeni)

**Normal boyutta trombositler (MPV 7-11fl)**

-TAR sendromu

-Konjenital amegakaryositik trombositopeni

-Radioulnar sinositoz ve amegakaryositik trombositopeni

**Büyük boyutta trombositler (MPV >11fl)**

-MYH9 sendromları (May-Hegglin anomalisi, Fechtner sendromu, Ebstein sendromu, Sebastian sendromu)

-Akdeniz trombositopenisi

-Bernard-Soulier sendromu

-Velokardiyofasial/ Digeorge sendromu

-Paris-Trousseau trombositopeni/ jacobsen sendromu

-Gri trombosit sendromu

Yenidoğan döneminde saptanan trombositopenide kalıtsal nedenler dışında maternal İTP ve alloimmün trombositopeni de akla gelmeli ve ayırım yapılmalıdır [54]. Maternal İTP'de anneye ait otoantikolar bebeğe geçerek bebekte trombositopeniye yol açar ve anne de trombositopeniktir. Alloimmün trombositopenide ise fetal plateletler üzerindeki paternal antijenlere karşı annenin antikor geliştirmesi söz konusudur, annede trombositopeni yoktur [10]. İTP ayırıcı tanısında yapılabilecek yardımcı testler tablo 2.6'da gösterilmiştir.

**Tablo 2.6. İTP ayırıcı tanısında yapılabilecek testler [10, 55]**

- Retikülosit sayısı, direkt Coombs testi (Evans sendr., SLE)

- Biyokimya, LDH, ürik asit, sedimantasyon (HÜS, malignensi, hepatit)

- Koagülasyon testleri (sepsis, Kasabach-Merritt sendr.)

- Viral seroloji/ PCR (EBV, CMV, VZV, rubella, parvovirus, HIV, hepatit C)

- ANA, anti-dsDNA, C3, C4, antifosfolipid antikorlar (SLE, diğer kollajen doku hastalıkları)

- İmmünglobülinler, lenfosit alt grupları (CVID, WAS)

-Trombosit fonksiyon bozukluğuna yönelik testler (Bernard-Soulier sendr.)

- Kemik iliği aspirasyon ve/ veya biyopsisi, flow sitometri, sitogenetik değerlendirme (lösemiler, MDS, kemik iliği yetmezlikleri)

- Anne, baba kan sayımı ve periferik yayması

## 2.7. Tedavi ve İzlemi

Çocukluk çağı akut İTP genellikle benign, kendini sınırlayan bir hastalıktır ve hastaların çoğunda tedavi gereksinimi yoktur. Medikal tedavi hastalığın doğal seyrini değiştirmez. Dikkatli bir izlem ile takip edilir. Olguların %80'ni kendiliğinden 4–8 hafta içinde düzelmektedir. Tedavi ciddi kanama bulguları olan hastalarda gereklidir. Bu hastalıkta tedavi için trombosit sayısından çok klinik bulgular (sık, yaygın ve ciddi kanamanın olması) kriter olarak alınır [6, 10].

Tedavi endikasyonları hekimler arasında farklılık gösterse de bazı durumlarda fikir birliği vardır [10].

1) Hayatı tehdit edici kanama (İKK gibi) veya belirgin kan kaybına neden olan kanama (gastrointestinal kanama, hematüri, menoraji, uzamış epistaksis gibi) durumlarında trombositopeninin düzeyine bakılmaksızın hastalara tedavi verilmelidir.

2) Trombosit sayısı  $20 \times 10^9/L$ 'nin üzerinde olup hafif peteşi purpurası olan hastalara tedavi verilmesi gerekmez. Minör semptomları olup da trombosit sayısı  $20 \times 10^9/L$ 'nin altında olan hastalara tedavi verilip verilmemesi ise tartışma konusudur.

Amerikan Hematoloji Topluluğu (ASH)'nun 1996 yılında yayınlanan rehberinde, trombosit sayısı  $20 \times 10^9/L$ 'nin altında olan İTP'li çocuklara belirgin mukozal membran kanaması varsa, trombosit sayısı  $10 \times 10^9/L$ 'nin altında olanlara ise sadece minör purpuraları varsa dahi İVİG veya kortikosteroid tedavisi verilmesi önerilmektedir [28]. ASH' in 2006 yılında yayınlanan gözden geçirme yazısında ise trombosit sayısı belirtilmeksizin kanaması olmayıp, seyrek peteşilerle yüzeysel morlukları olan hastaların, ailelerine şiddetli trombositopeniyle ilgili riskler anlatılarak ve kanama durumunda acilen hastaneye başvurmaları önerilerek, tedavi verilmeden yakın gözlem ile izlenebilecekleri belirtilmiştir. Ancak aile hastayı yakın izleyemeyecekse veya hastaneye ulaşmaları zor ise hastanın trombositlerini daha kısa sürede  $20 \times 10^9/L$  üzerine çıkarabilmek için tedavi verilmesi önerilmektedir[55, 56].

Tedavi tartışmasının en önemli nedenlerinden biri İTP'li çocuklarda, nadir fakat hayatı tehdit eden bir komplikasyon olan İKK riskinin olmasıdır. Yapılan çalışmalarda insidansı %0,1–0,9 arasında olduğu bildirilmiştir[5, 6, 28]. Bunun yanı sıra medikal tedavilerin İKK insidansını azalttığını gösteren kanıt yoktur.

Retrospektif çalışmalar YDMP veya İVİG tedavisi sonrası veya sırasında da İKK gelişebildiğini göstermiştir[57].

### 2.7.1. Akut İTP’de Tedavi

Çocuğun aktiviteleri kısıtlanmalı, çocuk travmadan mümkün olduğunca korunmalı, antiplatelet ve antikoagülan ilaçlardan sakınılmalı, subkutan ve intramüsküler enjeksiyonlardan kaçınılmalıdır. Şiddetli kanama atağı olan çocukların tedavi için yatırılarak izlenmesi uygundur [10].

Tedavinin hedefi, bağışıklık sisteminin baskılanarak trombositlere karşı antikor gelişiminin engellenmesi ve dalakta trombositlerin parçalanmasının durdurulmasıdır. Bu amaçla kortikosteroidler, intravenöz immunglobulin, anti-D immunglobulin, rituksimab gibi tedavi yöntemleri kullanılır. Sadece hayatı tehdit eden kanama durumunda trombosit süspansiyonları kullanılır. Ancak hiçbir tedavi %100 başarılı değildir [58].

**Tablo 2.7. Çocukluk çağı akut İTP’de kullanılan kortikosteroid doz ve süreleri**  
[5, 9-11]

Referans	Kortikosteroid Tedavi Şekli
Sartorius JA, 1984	60 mg/m <sup>2</sup> /gün 21 gün oral prednizolon
Buchanan&Holtkamp,1984	2 mg/kg/gün 14 gün (azaltarak toplam 21 gün) oral prednizolon
Suarez CR, et al, 1986	30 mg/kg/gün 3 gün İV MPZ
Jayabose S, et al, 1987	30 mg/kg/gün 3 gün, 20 mg/kg/gün 4 gün oral MPZ
Hoff & Ritchey, 1988	6-8 mg/kg/gün 3 gün veya fazla oral prednizolon
Özsoylu S, et al, 1993	5 mg/kg/gün 4 eşit dozda, 3 gün İV MPZ
Blanchette VS, et al,1993	4 mg/kg/gün 7gün (azaltarak 21 gün) oral prednizolon
Carcao MD, et al, 1998	4 mg/kg/gün 4 gün (azaltmadan kesilen)

**Yüksek doz steroid (YDS):** İTP’de trombosit sayısını arttırdığı gösterilen ve tedavide kullanılan ilk ilaçtır.

*Etki mekanizması;*

1. Antikor kaplı trombositlerin dalakta fagositozunu inhibe ederek trombosit yaşam süresinin uzamasını sağlamak
2. Antitrombosit antikorların yapımını inhibe etmek
3. Kapiller stabiliteyi arttırarak trombositopeniye bağlı endotelial bozukluğu düzeltmek ve kanamayı azaltmak şeklindedir [5, 11, 12].

Randomize çalışmalarda prednizon tedavisinin trombosit sayısını plaseboya göre daha hızlı şekilde emniyetli düzeylere yükseltebildiği gösterilmiştir [53, 54].

Geleneksel kullanım şekli 1–2 mg/kg/gün (maksimum 60–80 mg) son 7 gün azaltarak kesilen 21 günlük oral prednizolon tedavisidir. Daha sonraları yan etkiyi azaltmak amacıyla yüksek ve megadoz kısa süreli tedaviler denenmiştir [5, 9, 11]. Çocukluk çağı akut İTP’de kullanılan kortikosteroid doz ve süreleri tablo 2.7’de belirtilmiştir.

Özsoylu ve arkadaşlarının çocukluk çağı İTP’de megadoz metilprednizolonun (MDMP) etkinliği üzerine yaptıkları çalışmalarda; intravenöz MDMP’nin hem akut hem kronik İTP’de etkili bir tedavi olduğunu, oral MDMP’nin akut İTP’de intravenöz MDMP’ye eşit etkinlikte olduğunu ve yan etkisinin olmadığını, oral MDMP’nin akut İTP tedavisinde İVİG ile benzer etkinlikte olduğunu göstermişlerdir [12, 57, 58].

Kortikosteroid tedavisinin toksisitesinin sıklığı ve şiddeti kullanılan doz ve süreyle ilişkilidir. Hiperglisemi, kilo artışı, hipertansiyon, cushingoid yüz görünümü, akne, psödötümör serebri, katarakt, büyüme ve gelişme geriliği, avasküler nekroz, psikoz gibi yan etkilerinden dolayı uzun süreli steroid kullanımından sakınılmalıdır. Akut İTP’li hastada steroid vermeye karar verildiğinde kısa süreli yüksek doz rejimler kullanılması hem trombosit sayısını kısa sürede güvenli düzeye yükseltecektir hem de yan etki olasılığını azalacaktır [59].

**İntravenöz İmmünglobülin:** İlk kez 1981’de İTP tedavisinde İVİG Imbach tarafından kullanılmıştır [7]. Daha sonra İVİG’in akut ve kronik İTP’li hastalarda trombosit sayısında hızlı bir artış yapabildiği çok sayıda yayında bildirilmiştir.

*Etki mekanizması;*

1. Retikuloendotelial sistemde Fc reseptör blokajı
2. İnhibitör yolların aktivasyonu

3. Otoantikörleri yapan B hücrelerini baskılayarak ve otoantikörleri bağlayarak otoantikörleri etkisiz hale getirme şeklindedir [10].

İntravenöz immünglobulin geleneksel dozu 2 g/kg'ın 2-5 güne bölünerek verilmesidir. Fakat çeşitli çalışmalarda daha düşük dozların da etkili olduğu gösterilmiştir. Imbach ve ark. [60] 0,4 g/kg/gün 5 gün İVİG verirken ikinci dozdan sonra platelet yanıtı alındığını gözlemlemişlerdir. 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 . 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 [61, 62]. 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 kullanım önlenerek hem yan etki sıklığı hem de maliyet azalacaktır [9]. Kontrollü çalışmalarda cevap alınan hastalarda İVİG'in geleneksel kortikosteroid dozlarına (2 mg/kg/gün prednizon) göre trombosit sayısını daha hızlı yükselttiği gösterilmiştir [63].

Splenektomi yapılmış olan hastalar da İVİG'e cevap verebilmektedir. İVİG'e tekrarlayan kereler yanıt alınabilmektedir. İVİG'in yüksek maliyeti dezavantajlarına rağmen sık kullanılmasını engellemektedir. İVİG, steroid ve anti-D'ye oranla oldukça pahalıdır [6].

En sık yan etkileri baş ağrısı, bulantı, baş dönmesi ve ateş gibi grip benzeri semptomlar, nadir fakat ciddi yan etkileri aseptik menenjit ve IgA total eksikliği olanlarda görülebilen anaflaksidir [6, 10].

**Anti-D İmmünglobülin:** Anti-Rh D antikör titresi yüksek olan donörlerin plazmalarından hazırlanan bir Ig preparatıdır. İlk kez 1983'de İTP tedavisinde kullanılmıştır. Anti-D immünglobulin, spesifik olarak eritrositlerdeki D antijenine bağlanır. Antikör ile kaplı eritrositler retiküloendotelial sistemde özellikle dalakta öncelikle tutularak Fc reseptör blokajı yaparlar ve trombositlerin klirensini azaltırlar. Steroidler ya da İVİG'den farklı olarak immun sistem üzerine başka etkileri (B ve T hücre fonksiyonları gibi) bulunmamaktadır [19, 64]. Günümüzde kronik İTP atak

tedavilerinde anti-D kullanımı yerleşmiştir. Akut İTP tedavisinde de etkili olduğu konusunda güncel yayınlar vardır [65]. Genellikle tavsiye edilen doz 50-75 µg/kg'ın İV kısa süreli (3-5 dakika) infüzyon veya cilt altı enjeksiyon şeklinde verilmesidir. Kontrollü olmayan çalışmalarda anti-D tedavisinin Rh pozitif çocukların yaklaşık %80'inde trombosit sayısını yükseltebildiği gösterilmiştir. Anti-D, İVİG'e göre daha ucuzdur, infüzyon için daha az süre gerektirmektedir ve hastane yatışı olmadan uygulanabilmektedir [64].

En sık yan etkileri baş ağrısı, bulantı, baş dönmesi, üşüme, titreme, ateş gibi semptomlar ve çeşitli derecelerde hemoliz, anti-D antikorlarının Rh pozitif eritrositlere bağlanmasıyla ortaya çıkar [10, 64].

**Tablo 2.8. Kortikosteroid, İVİG, Anti-D etki mekanizması [5, 10]**

Etki	YDMP	İVİG	Anti-D
Kapiller rezistans gelişmesi	+	-	-
Retiküloendotelial blokaj	+/-	+	+
Trombosit antikorlarının bağlanması	+	+/-	-
Fc reseptör bağlanmasının değiştirilmesi	+	+	+/-
T hücre bağlanması	+	+	-
İmmünglobülün bağlanması	↓	↓	↓/N
Sitokin üretimi	↓	↓	N

Kortikosteroid, İVİG, veya anti-D ile başlangıç tedavisine cevap veren pek çok hastada birkaç hafta sonra tekrar trombositopeni gelişmektedir. Bu hastalar, başlangıçta kullanılan ilaca muhtemelen tekrar cevap vermektedirler. Tedavi gerektiren ve kortikosteroid, İVİG veya anti-D ile başlangıç tedavisine yanıt vermeyen hastalar genellikle alternatif ilaçlardan biriyle tedavi edilmektedirler [11].

### 2.7.2. Kronik İTP'de Tedavi

Kronik İTP'li hastaların tedavisinde ana hedef, kanama ataklarını önlemek veya atak başlamışsa durdurma, hastalığı ortadan kaldırmak değildir. Akut İTP'de

olduğu gibi tedavi kararı platelet sayısından çok semptomlara göre verilmelidir. Tedavi planı belirlenirken tedavinin potansiyel yan etkileri ile hastalığa bağlı kanama riskinin dengesi kurulmalıdır. Tedavinin hedefi, güvenli platelet sayısına ulaşmak olduğundan çoğu hasta için, özellikle minimal semptomu olanlarda, en uygun yaklaşım yalnızca gözlemektir.

**Tablo 2.9. Akut İTP tedavisinde kullanılan ilaçların karşılaştırılması [6, 10, 66]**

	<b>YDMP</b>	<b>İVİG</b>	<b>Anti-D</b>
<b>Avantajları</b>	-Oral -Ucuz -Tedavi merkezi gerektirmez -Yan etki tedavi süresine bağlı	-Kemi iliği incelemesi gerektirmez -Glukokortikoidlerden daha hızlı cevap alınır	-Kemik iliği incelemesi gerektirmez -Steroidlerden daha hızlı cevap alınır
<b>Dezavantajları</b>	-Kemik iliği incelemesi gerektirir -İmmünoterapiden daha yavaş cevap verir	-İV yolla verilmelidir -Hastane veya tedavi merkezinde uygulanır -Çok pahalıdır -Yan etkileri azaltmak için premedikasyon gerektirir -İnfüzyon sonrasında uzun süre izlem gerektirir	-İV/sc yolla verilmelidir -Tedavi merkezinde uygulanabilir. -Yan etkileri azaltmak için premedikasyon gerektirir -Hastanın Rh (+) olmasını gerektirir -Hemoglobini 1-2g/dl azaltır
<b>Yan etkileri</b>	-Cushingoid değişiklikler -Kilo alımı -Hipertansiyon -Glukoz tolerans bozukluğu -Mide irritasyonu ve kanama -Davranış problemleri	-Baş ağrısı -Ateş -Bulantı ve kusma -Alerjik reaksiyonlar -Aseptik menenjit -Tromboz (erişkinlerde) -Şiddetli hemoliz ve böbrek yetmezliği	-Ateş -Titreme -Bulantı ve kusma -Şiddetli hemoliz ve böbrek yetmezliği

Splenektomiye geciktirmek için kortikosteroid, İVİG veya anti-D ile aralıklı idame tedavi uygulanabilir. Bu ilaçlar splenektomi sonrası semptomatik trombositopenisi olan kronik İTP'li hastaların yönetiminde de faydalı olabilirler[9,

11]. Israrlı hafif hemorajileri olan bazı hastalar düşük doz prednizolon (DDP) tedavisinden fayda görüp ve bununla platelet sayılarını güvenli sınırlarda tutabilmektedirler. Fakat düşük doz prednizolon dahi uzun dönem kullanımda osteoporoz, katarakta veya immün supresyona yol açabilmektedir. Tedavi endikasyonu olduğunda kısa süreli yüksek doz steroid (4 mg/kg 4 gün, maksimum 180 mg/gün) kullanılması daha uygundur [9, 67].

Kronik İTP'li Rh pozitif çocukların çoğunda anti-D uygulamak platelet sayısını yükseltir. Fakat etki geçicidir, ortanca etki süresi 3-5 haftadır. Yaşının küçük olması veya diğer nedenlerle splenektomi ve diğer tedaviler için uygun olmayan hastalarda etkili bir idame tedavisi olabilir [68, 69]. Uygulama dozu tercihen 75 µg/kg tek doz şeklindedir. Rh pozitif kronik İTP'li hastalarda uygulama kolaylığı, benzer etkinlik ve düşük maliyeti nedeniyle İVİG'e tercih edilir [10]. Çocukluk çağı kronik İTP'de kullanılan tedavi seçenekleri tablo 2.10'de verilmiştir.

**Tablo 2.10. Çocukluk çağı kronik İTP'de kullanılan tedavi seçenekleri [70]**

<b>Birinci basamak medikal tedaviler</b> <ul style="list-style-type: none"><li>-Kortikosteroidler</li><li>-İVİG</li><li>-Anti-D</li></ul>
<b>İkinci basamak tedaviler</b> <ul style="list-style-type: none"><li>-Splenektomi</li><li>-Monoklonal antikolar: Rituksimab, Alemtuzumab</li><li>-İmmüsupresifler: Azatioprin, Siklofosamid, Takrolimus, Mikofenolat Mofetil, Siklosporin Vinka alkaloidleri, Kombinasyon kemoterapi ± kök hücre nakli</li><li>-Trombopoezi stimüle eden ajanlar: Romiplostim, Eltrombopag</li><li>-Diğer: Danazol, İnterferon alfa, Etanercept</li></ul>

**Splenektomi:** 1916'da ilk kez Kaznelson tarafından trombositopenik purpura tedavisinde kullanmıştır. Splenektomi ile antitrombosit antikoların yapıldığı ve retikuloendoteliyal sistem tarafından trombositlerin yıkıldığı organ ortadan kaldırılmış olur [5, 19]. Çalışmalar splenektomi sonrası platelet ömrünün arttığını göstermektedir. Fakat bazı hastalarda splenektomi sonrası karaciğerde yıkımın artmasına bağlı olarak trombositopeninin düzelmediği görülmüştür [71, 72].

Kanama riski yüksek olup tedavisiz gözlemi imkansız olan kronik İTP’li çocuklarda splenektomi düşünülmelidir. Fakat kronik İTP tedavi kararları içinde splenektominin nerede yer alacağı konusu halen tartışmalıdır. Splenektomi zamanlaması konusunda yeterince kanıta dayalı veri yoktur, öneriler uzmanların görüşlerine dayalıdır. Çocuklarda remisyonun sıklıkla geç olması ve özellikle 5 yaşında küçük çocuklarda splenektomi sonrası sepsis riskinin belirgin olması nedeniyle kronik İTP’li çocuklarda splenektomi erişkinlere göre daha uzun süre ertelenmektedir [11].

Amerikan Hematoloji Topluluğu’nun 1996 yılı uygulama rehberinde; splenektominin semptomatik trombositopenisi en az bir yıl süren ve trombosit sayısı  $<10 \times 10^9/L$  olan 3–12 yaş veya  $10-30 \times 10^9/L$  olan 8–12 yaş arası İTP’li hastalara yapılması önerilmektedir. Bu hastalarda, primer tedavilere (glukokortikoid, İVİG veya anti-D) sadece geçici yanıt vermesi ve cerrahi için kontrendikasyonunun olmaması koşulları da aranmaktadır [73].

### **2.7.3 İkinci Basamak Medikal Tedaviler:**

İTP hastalarının yaklaşık %10-15’i splenektomi veya birinci basamak tıbbi tedaviler ile kontrol altına alınamamaktadır. Birinci basamak tedavilere yanıt vermeyen, splenektomiye kontrendikasyonu bulunan veya splenektomi sonrası semptomatik trombositopenisi devam eden hastalarda kullanılan alternatif tedaviler aşağıda sıralanmıştır [10].

#### **Monoklonal Antikorlar:**

*RİTUKSİMAB*: B hücre yüzey antijeni CD20’ye karşı insan monoklonal antikorudur. Bu ajan hızlı bir şekilde pre-B ve B hücre azalmasına neden olur. T hücrelerine antijen sunan Pre-B hücrelerin azalması otoimmün cevabı azaltır ve bu etki 6-12 ay sürer. Genellikle haftada bir  $375 \text{ mg/m}^2$  İV infüzyon şeklinde 4 hafta süreyle kullanılmaktadır [11]. Randomize olmayan çalışmalarda refrakter kronik İTP’li çocuk hastaların yaklaşık %30-60’ının rituksimaba cevap verdiği gösterilmiştir ve cevap genellikle uzun süreli olmuştur [74, 75]. Cevabın başlaması erken (ilk hafta içinde) veya geç (3 aya kadar) olabilir. Yan etkileri; ateş, titreme, ürtiker, kaşıntı, nefes darlığı, nötropeni, HBV aktivasyonu ve serum hastalığıdır [9-11].

*ALEMTUZUMAB*: T ve B hücre yüzeylerinde bulunan CD52'ye karşı insan monoklonal antikorudur. T ve B hücrelerini azaltarak etki eder. Derin immüsupresyon yapmaktadır [8].

**Diğer İmmüsupresif Ajanlar:** Bu ilaçların İTP'li çocuklarda etkinliğini gösteren randomize çalışmalar yoktur.

*SİKLOSPORİN*: Güçlü immüsupresif ajan olan siklosporin, T hücre fonksiyonunu inhibe etmektedir. Başlangıç dozu olarak oral yolla 5 mg/kg/gün (bölünmüş dozlarla) önerilir, serum siklosporin düzeyinin 200-400 ng/ml arasında tutulması hedeflenir. Tedavinin 4 haftası dolduğunda cevap yoksa ilaç kesilmelidir. Hipertansiyon, böbrek yetmezliği, hirsutizm, immüsupresyon ve karaciğer disfonksiyonu sık yan etkileri arasındadır. Uzun süre kullanımı lenfoma gelişimi ile ilişkilidir [11].

*SİKLOFOSFAMİD*: Alkilleiyici bir ajandır. Kronik refrakter İTP tedavisinde de kullanılmıştır ve azatioprin ile benzer cevap oranına sahiptir. Yan etkileri; myelosupresyon, alopesi, kusma, infertilite, teratojenite, hemorajik sistit ve artmış malignite riskidir [10].

*AZATIOPRİN*: Lenfositler üzerinden etki eder ve potent bir immüsupresif ajandır. Kronik refrakter İTP tedavisinde etkili olduğu bildirilen ilk ilaçlardan biridir. Önerilen doz, oral yolla 50–200 mg/m<sup>2</sup>/gün'dür. Hastanın cevapsız olduğuna karar verebilmek için 4–6 ay kesintisiz tedavi verilmiş olması gerekmektedir. Azatioprin ve oral steroidlerin birlikte kullanımı sinerjistik olabilir ve azatioprin tedavisi kortikosteroidlerin dozunun azaltılmasına yardım edebilir. Yan etkileri; doz ilişkili lökopeni, fırsatçı enfeksiyonlar ve artmış malignite riskidir [11].

*TAKROLİMUS*: T hücre fonksiyonunu inhibe etmektedir. Çocuklarda önerilen başlangıç doz oral 0,15–0,3 mg/kg/gün'dür. Sık yan etkileri hipertansiyon, tremor, başağrısı ve hiperglisemidir [11].

*DANAZOL*: Etki mekanizması bilinmemekle birlikte refrakter İTP hastalarında trombosit sayısını yükselttiği gösterilmiştir. Tipik dozu oral 300-400 mg/m<sup>2</sup>/gün'dür, daha sonra düşük dozlarla (50 mg/m<sup>2</sup>) idame ettirilebilir. Genellikle cevap 2 aylık tedaviden sonra görülür. Danazol özellikle kronik refrakter İTP'si ve kontrol edilemeyen menorajisi olan adölesan veya erişkin bayanların tedavisinde faydalı olabilmektedir. Danazolün yan etkileri arasında akne, sıvı retansiyonu,

hirsutizm, kadınlarda ses kalınlaşması, baş ağrısı, bulantı, döküntü, memede gerginlik, oligomenore veya amenore sayılabilir [11].

*İNTERFERON ALFA*: Mekanizması bilinmemekle birlikte interferon alfa ile tedavi edilen erişkin kronik İTP'li hastaların %25'inde geçici de olsa platelet sayısında belirgin artış olmuştur. Önerilen doz 3 milyon Ü/m<sup>2</sup>/gün cilt altı enjeksiyon şeklinde, haftada 3 kez, 4 hafta uygulanmasıdır. Yan etkileri grip benzeri semptomlar ve nötropenidir [10].

**Trombopoezi stimüle eden ajanlar:** İTP'li çocuklarda etkinliğini gösteren çalışma yoktur.

*ROMİPLOSTİM*: Trombopoetin reseptörüne (c-Mpl) bağlanan bir peptid ve trombositlerin dolaşımdaki ömrünü uzatan bir Fc bölgesi olmak üzere 2 kısım içeren rekombinan bir proteindir. Plasebo kontrollü bir faz II çalışmada erişkin kronik İTP'li hastalara haftada bir 1-3 µ/kg cilt altı enjeksiyon şeklinde, 6 hafta verildiğinde etkili bulunmuştur ve major yan etki görülmemiştir [11, 76].

*ELTROMBOPAG*: Güncel bir faz III çalışmada günlük oral 50 mg ve 75 mg eltrombopag erişkin kronik refrakter İTP'de etkili bulunmuştur [77].

## 2.8. Hayatı Tehdit Eden Kanamalarda Acil Tedavi

Intrakranial kanama veya diğer hayatı tehdit eden kanamalarda İVİG (1 g/kg), anti-D (50–75 µ/kg), yüksek doz kortikosteroid (30 mg/kg metilprednizolon İV), trombosit transfüzyonu veya bunların kombinasyonlarının uygulanması şeklinde çok sayıda tedavi modalitesi vardır.

1. Trombosit transfüzyonu normalin 2–3 katı dozda verilir. Ağır, persistan kanamalarda sürekli infüzyon (1 ünite/saat) şeklinde de verilebilir
2. Metilprednizolon 500 mg/m<sup>2</sup>/gün ya da 30 mg/kg/gün İV 20–30 dakikada 3 gün verilebilir
3. İVİG 1–2 g/kg, trombosit transfüzyonu ve metilprednizolon ile birlikte ya da takiben başlanabilir
4. Anti-D 50–75 µg/kg İV 3–5 dakikada verilebilir. Bu tedavi seçenekleri tedaviye yanıtı ve klinik duruma göre tekrarlanabilir. Dirençli vakalarda Vinkristin 2 mg/m<sup>2</sup> İV kullanılabilir

5. Acil splenektomi medikal tedaviye yanıt yoksa ya da intrakraniyal kanamada kraniyotomi yapılacaksa birlikte splenektomi de yapılır [10, 77, 78].

### **2.9. Prognoz**

İmmün trombositopenik purpura tanısı alan hastaların %40-50'si bir ay içinde, %70-80'i 6-12 ay içinde düzelir. Tanıdan sonra 15 yıl içinde spontan remisyon gelişme olasılığının %61 olduğu bildirilmiştir. Kronikleşmeyi belirleyici faktörler sinsi başlangıç, kız cinsiyet ve 10 yaşından büyük olmadır. Ayrıca yapılan çalışmalarda başlangıç trombosit sayısının daha yüksek olmasının, öncesinde enfeksiyon öyküsünün olmamasının da bu faktörler arasında olduğu yayınlanmıştır. Kronik vakalar bile %50-60'ı tedavisiz stabil seyretmektedir [5, 6].

### 3. HASTALAR ve METOD

Çalışmaya Ocak 2010 - Ağustos 2014 tarihleri arasında, İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Hematoloji BD'na akut İTP tanısı ile yatırılan 0 -18 yaş arası 69'u kız 91'i erkek olmak üzere 160 vaka alındı. 105 hastaya YDMP, 55 hastaya İVİG tedavisi verilip, tedaviye yanıtları karşılaştırılmıştır.

#### 3.1.Hastaların çalışmaya alınma kriterleri:

- 0 -18 yaş arası, yeni teşhis edilmiş akut İTP'li hastalar,
- Tanı anında trombosit sayısı  $<100.000/mm^3$ , direkt Coomb's testi (-) olan hastalar,

#### 3.2. Hastaların çalışmaya alınmama kriterleri:

- Lökopenisi (WBC  $<4000$ ) olan hastalar,
- Spelektomi olmuş hastalar
- Direkt Coomb's (+) olan hastalar,
- Sekonder trombositopenisi (HIV, CMV, EBV, hepatit, parvovirüs-B19, tüberküloz, tifo, brusella)
- Otoimmün hastalıklar, lenfoproliferatif hastalıklar, akut lökoz ve ilaca bağlı olan hastalar,
- Daha önceden trombositopeni nedeni ile tetkik edilen hastalar,
- Akut İTP nedeni ile tedavi almış olan hastalar,
- Kronik İTP'li hastalar,

#### 3.3. Akut İTP tanısında;

- Anamnezde akut başlayan kanama bulgularının (peteşi, ekimoz, purpura, mukozal kanama) varlığı,
- Trombosit sayısının  $<150.000 /mm^3$ 'ün altında olması, tam kan sayımı ve periferik yaymada trombositopeni dışında patolojinin (atipik hücre, hemolitik bulgular, megatrombosit gibi) olmaması; (viral ve bakteriyel enfeksiyonlara sekonder WBC artışı ve kanamaya bağlı hafif anemi bunların dışında tutuldu)
- Sekonder trombositopenisiye yol açacak etiyolojik nedenlerin olmaması,

- Kemik iliği aspirasyonunda miyeloid ve eritroid serilerin sayısı normal ve maturasyonlarının kesintisiz olması, megakaryositer seride maturasyonun tam ve sayısının normal veya artmış olması, infiltrasyonun (depo hastalığı, patolojik hücre vb.) olmaması kriterleri göz önünde bulunduruldu.
- Çalışmaya alınan her hastanın başvuru şikayetleri, başvuru öncesinde enfeksiyon öyküsü (1–4 hafta öncesinden geçirilen ÜSYE, AGE, döküntülü hastalık) sorgulandı. Başvuru sırasında tüm hastaların detaylı sistemik fizik muayeneleri yapılarak kanama bulguları, organomegali, lenfadenopati, kemik ağrısı ve enfeksiyon odağı araştırıldı.

#### **3.4. Çalışmaya alınan vakalara başvuruları sırasında yapılan laboratuvar tetkikleri;**

- Tam kan sayımı: EDTA'lı tüpe alınan 2 cc kan ile ABX pentra 120 cihazında yapıldı
- Periferik yayma: Wright boyası ile boyanarak değerlendirildi.
- Direkt Coomb's (Evan's Sendromu ile otoimmün hemolitik anemi ayırıcı tanısı için), ASO, CRP, RF, saatlik eritrosit sedimentasyon hızı (kollajenoz ayırıcı tanısı için),
- Kemik iliği aspirasyonu (diğer trombositopeni -akut lökoz, kemik iliği metastazları, amegakaryositik trombositopeni, konjenital trombositopeni sendromları vb- yapan nedenlerin ayırıcı tanısı için) çalışmaya alınan hastaların bir kısmına yapıldı.
- Viral enfeksiyon tanısı için TORCH, EBV VCA, Parvovirüs-B19 IgG ve IgM, HBsAG, antiHBs, antiHBc IgM, anti HAV IgM, Rubella IgM, CMV IgM, HSV IgM ve antiHCV bakıldı. Pozitiflik saptanan hastalar enfeksiyonun da sitopati gelişebilme ihtimalinden dolayı çalışma dışına bırakılmıştır.
- Hastaların takibinde kontrol trombosit, Hb, WBC, kanama zamanı değerleri tedavi verildikten sonraki 3. ve 10. günlerde, tanıdan sonraki ilk 6 ayda ayda bir kronikleşme açısından çalışıldı.

#### **3.5. Tedavi Protokolleri;**

Çalışmaya alınan tüm hastaların trombosit sayıları  $<100.000/\text{mm}^3$  olduğu için tüm hastalara tedavi verildi.

I- İVİG 1 g/kg/gün x 2 gün iv infüzyon (en az 4 saat)

II-Pulse metilprednisolon 30 mg/kg/gün x 4 gün, 20 mg/kg/gün x 3 gün, 10 mg/kg/gün x 3 gün verildi

*Tedavi sonrası (7,9)*

1-Trombosit sayısı  $\geq 100.000/\text{mm}^3$  ise tedaviye tam yanıt alındığı,

2-Trombosit sayısı  $50.000 - 100.000/\text{mm}^3$  ise parsiyel yanıt alındığı,

3-Trombosit sayısı  $20.000-50.000/\text{mm}^3$  ise minimal yanıt alındığı,

4-Trombosit sayısı  $<20.000/\text{mm}^3$  ise alınmadığı kabul edilmiştir.

Verilen tedavi ve tedaviye yanıt, kronikleşme oranları her iki grup arasında karşılaştırılmıştır. Bazı çalışmalarda kronikleşme süresi 12 ay kabul edilse de biz çalışmamızda tanıdan 6 ay sonra trombosit sayısı normale ( $>150.000/\text{mm}^3$ ) dönen hastaları akut İTP, trombositopenisi (trombosit sayısı  $<150.000/\text{mm}^3$ ) devam eden hastaları kronik İTP olarak tanımladık.

### **3.6.İstatistiksel İncelemeler**

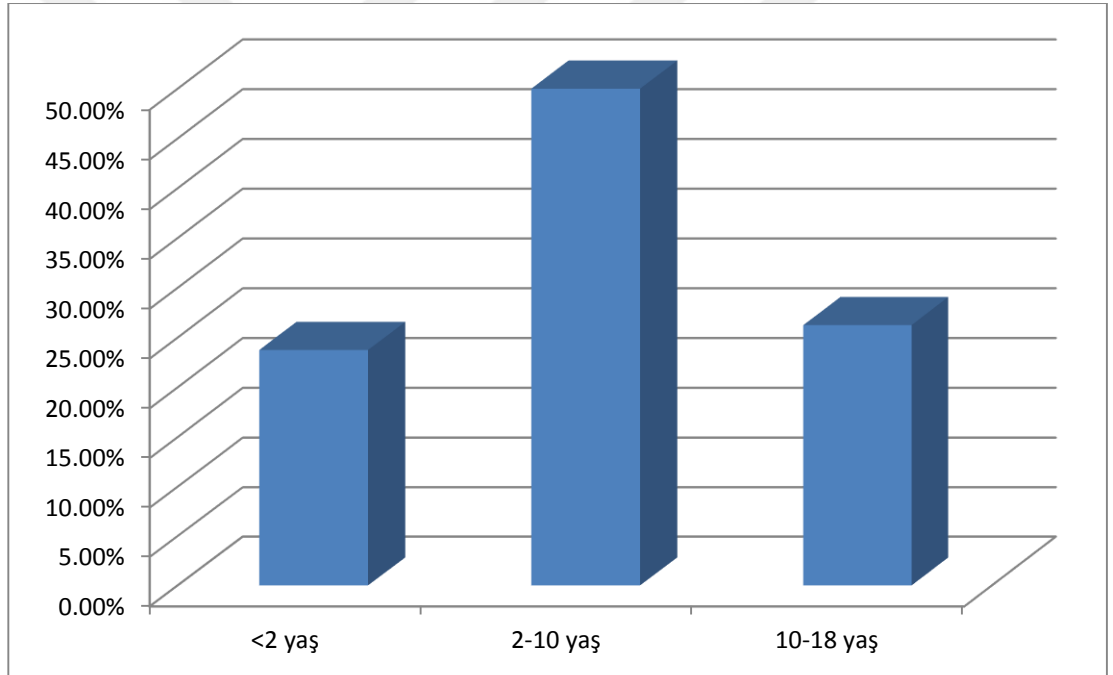
Nitel tüm değişkenler için sayı ve yüzde değerleri tanımlayıcı istatistik olarak verildi. Sayısal değişkenler için ortalama, standart deviasyon, minimum ve maksimum değerleri tanımlayıcı olarak verildi. Akut ve kronik gruplar arası farklılıklar çok gözlü ve ki- kare testleri ile araştırıldı.  $P<0,05$  istatistiksel açıdan anlamlı farklılığı kabul edildi. Analizler için Windows SPSS 18 programı kullanıldı.

### **3.7. Eğitim Planlama ve Kordinasyon Kurul Onayı:**

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Hastanesi Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 2014/150 numaralı kararı ile çalışmamızın yapılmasında sakınca bulunmadığına karar verilmiştir.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya Ocak 2010 - Ağustos 2014 tarihleri arasında, İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Hematoloji BD'na akut İTP tanısı ile yatırılan 0 -18 yaş arası 160 vaka alındı. 105 hastaya YDMP, 55 hastaya İVİG tedavisi verildi. Olguların yaş ortalaması  $6,15 \pm 4,29$  yıl idi. Çalışmaya alınan çocuk hastaların 69'ü kız (%43,13), 91'si erkekti (%56,87). Erkek/kız oranı 1,31 idi. 38 hasta (%23,75) 2 yaş altında, 80 hasta (%50,00) 2-10 yaş arasında, 42 hasta (%26,25) 10 yaş üstünde olarak saptandı. Hastalığın en sık görüldüğü yaş grubu 2-10 idi. Hastaların yaş dağılımı Şekil 4.1'de, demografik özellikleri tablo 4.1'de gösterilmiştir



Şekil 4.1. Hastaların yaş dağılımı

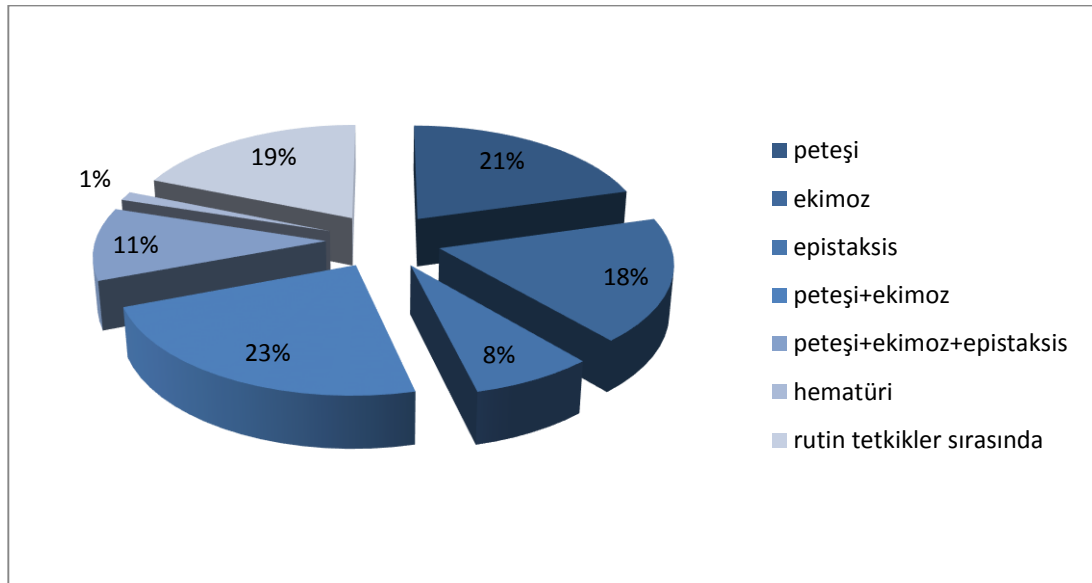
Hastaların başvuru sırasında muayene bulguları; hastaların 31'inde (%19,4) peteşi, 33'ünde (%20,6) ekimoz, 48'inde (%30,0) peteşi+ekimoz. Vakaların 45'inde (%28,1) ise muayene bulgusu saptanmamıştı. Hastaların başvuru şikayetleri ve fizik muayene bulguları Tablo 4.2'de, Şekil 4.2 ve Şekil 4.3'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.1.** Hastaların demografik özellikleri

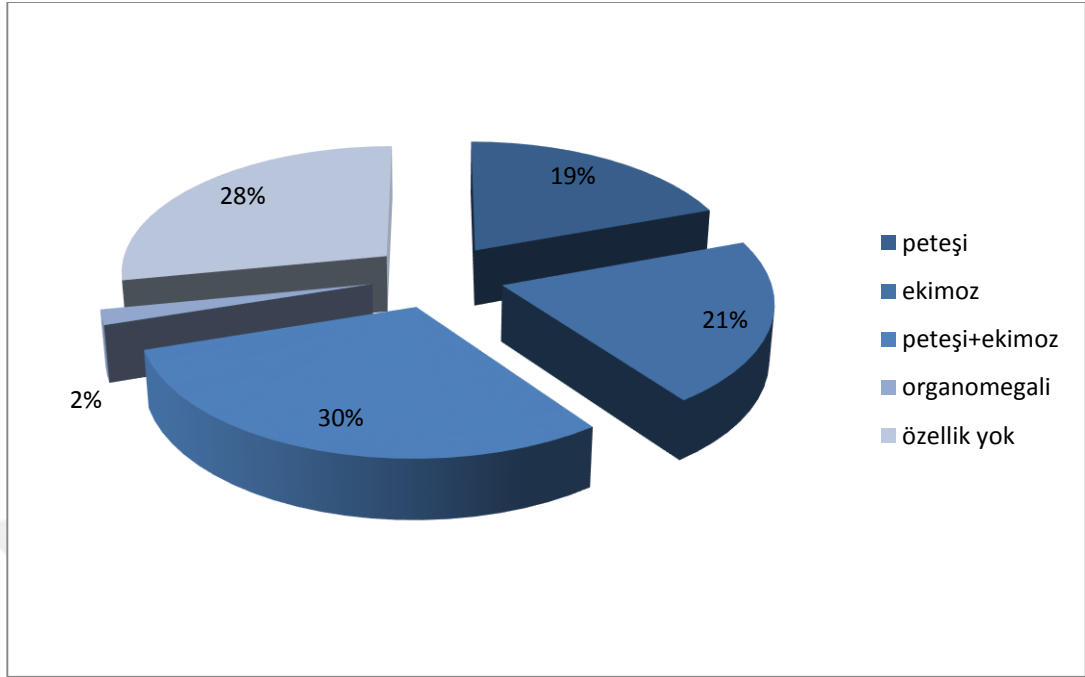
Hastaların demografik özellikleri	n (%)
<b>Cinsiyet</b>	
Kız	69 (43,13)
Erkek	91 (56,87)
<b>Yaş</b>	
Minumum	6 ay
Maksimum	16 yaş
Ortalama±SD yaş	6,15±4,29 yaş

**Tablo 4.2.** Hastaların şikayetleri ve fizik muayene bulguları

Geliş şikayeti	n (%)
Peteşi	33 (20,6)
Ekimoz	29 (18,1)
Epistaksis	12 (7,5)
Peteşi+ekimoz	37 (23,1)
Peteşi+ekimoz+epistaksis	17 (10,6)
Hematüri	2 (1,3)
Rutin tetkikler sırasında saptanan	30 (18,8)
Geliş fizik muayene bulgusu	n (%)
Peteşi	31 (19,4)
Ekimoz	33 (20,6)
Peteşi+ekimoz	48 (30,0)
Organomegali	3 (1,9)
Özellik yok	45 (28,1)



**Şekil 4.2.** Hastaların şikayetleri



**Şekil 4.3.** Hastaların fizik muayene bulguları

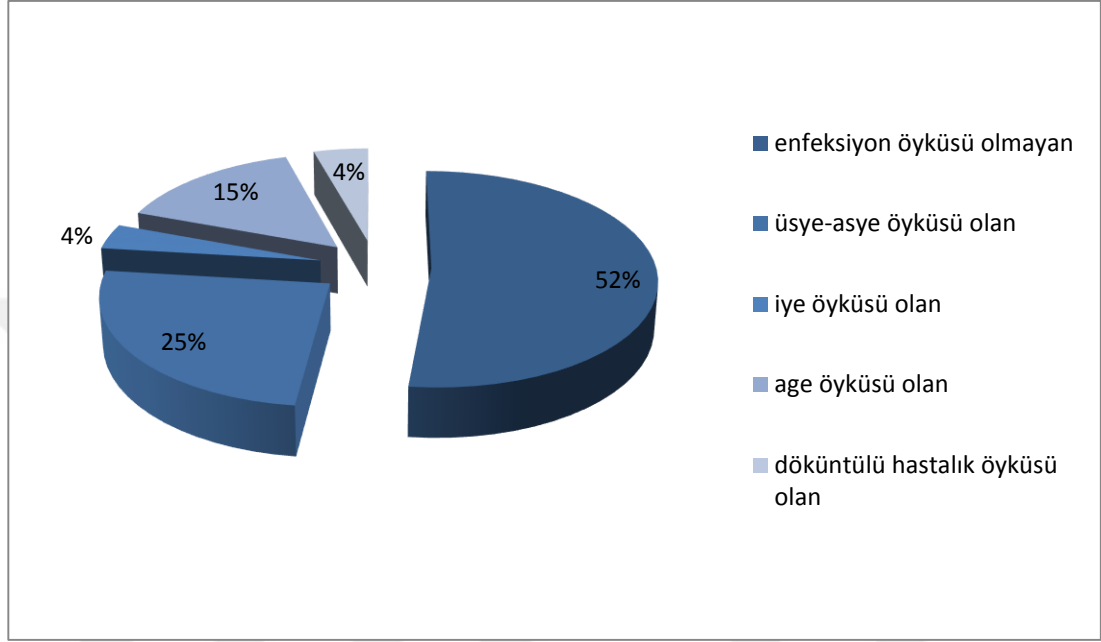
Hastaların 85'inde (%49,3) başvurudan 1–4 hafta önce geçirilmiş enfeksiyon hikayesi vardı. Bunların 42'sinde (%42,7) ÜSYE - ASYE, 8'inde (%4,9) idrar yolu enfeksiyonu, 26'sında (%15,3) akut gastroenterit, 9'unda (%5,1) döküntülü hastalık geçirme hikâyesi vardı. Hastaların geçirilmiş enfeksiyon öyküsü Şekil 4.4 ve Tablo 4.3'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.3.** Geçirilmiş enfeksiyon öyküleri

Enfeksiyon tipi	n (%)
ÜSYE-ASYE	40 (25)
İYE	6 (3,75)
AGE	24 (15,0)
Döküntülü hastalık öyküsü olan	7 (4,38)
Enfeksiyon olmayan	83 (51,87)

Hastaların laboratuvar bulguları; ortalama trombosit sayısı  $12081 \pm 11912/\text{mm}^3$  (1000–64000), ortalama kanama zamanı  $4,45 \pm 2,30$  dk (1–12), ortalama WBC değeri  $10240 \pm 4573 /\text{mm}^3$  (4200–36400), ortalama Hb değeri  $12,08 \pm 1,31$  g/dl (7,8–15,7), ortalama MPV değeri  $9,02 \pm 1,63$  fL (5,40-13). Hastaların 154'üne (%96,25) tanı

sırasında kemik iliği incelemesi yapılmıştı. Kemik iliği aspirasyon sonucunda 126 hastada (%81,8) megakaryositler artmış, 4 hastada (%2,5) megakaryositler immatür, 24 hastada (%15,7) normal sınırlarda kemik iliği incelemesi olarak değerlendirildi. Tablo 4.5'de özetlenmiştir.



**Şekil 4.4.** Geçirilmiş enfeksiyon öyküleri

Tüm vakalara uygulanan tedavi protokollerini incelediğimizde; tedaviye cevap (3. ve 10. Gün), kronikleşme ve relaps oranları incelendi. Tedavi sonrası trombosit değerinin 100.000'in üzerine çıkması tam yanıt olarak değerlendirildi.

**Tablo 4.4** 3. gün sonunda tedaviye yanıt

Tedavi	Tam yanıt n (%)	Yanıtsız grup n (%)	P değeri
<b>YDMP</b>	31 (29,5)	74 (70,5)	0,100
<b>İVİG</b>	7 (12,7)	48 (87,3)	

Tedavinin 3. gününde YDMP alan hastaların 34'ünde (%30,4) tam yanıt alındı, 78'inde (%69,6) yanıt alınamadı. İVİG alan hastaların 8'inde (%13,3) tam yanıt alındı, 52'sinde (%86,7) yanıt alınamadı. Bu oranlar istatistiksel olarak YDMP ile İVİG arasında fark olmadığını göstermektedir (p=0,100). Şekil 4.5 ve tablo 4.5'de özetlenmiştir.

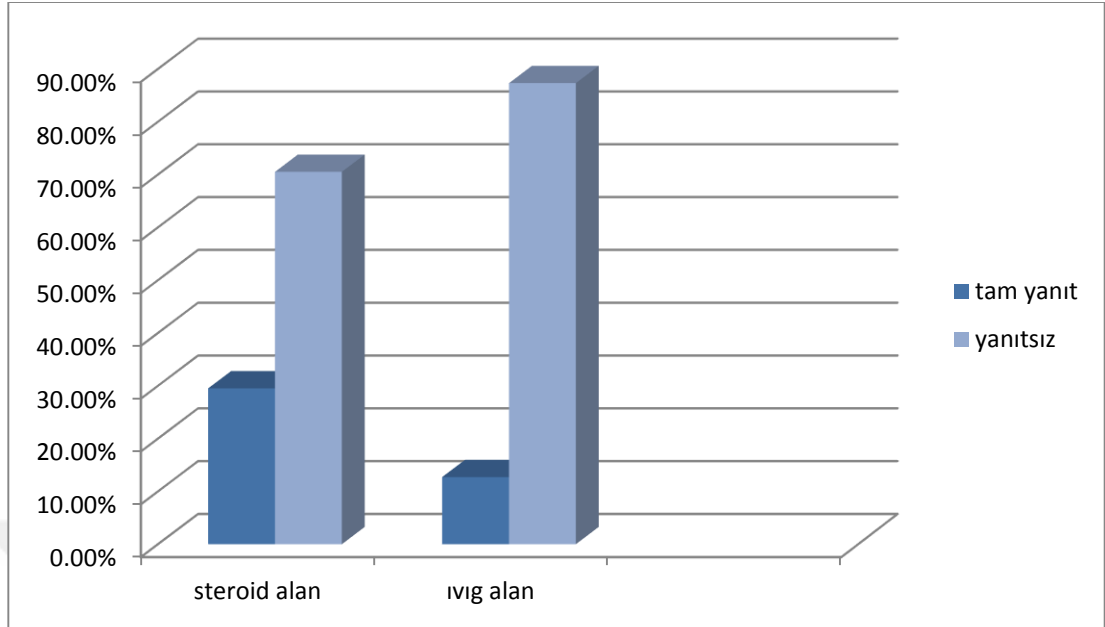
**Tablo 4.5.** Hastaların laboratuvar özellikleri

<b>Tetkik</b>	<b>Sonuç</b>
<b>Başvuru trombosit sayısı /mm<sup>3</sup></b>	
Ortalama±SD	12081±11912
Aralık	1- 64000
Dağılım	n ( % )
<10000	112 (60,2)
10000-20000	38 (20,4)
20000-50000	34 (18,3)
50000-100000	2 (1,1)
<b>Başvuru kanama zamanı (Dk)</b>	
Minumum	1
Maksimum	12
Ortalama±SD	4,45±2,30
<b>Başvuru WBC sayısı /mm<sup>3</sup></b>	
Ortalama±SD	10240±4573
Aralık	4200-36400
<b>Başvuru Hb değeri g/dl</b>	
Ortalama±SD	12,08±1,31 7,8-15,7
Aralık	7,8-15,7
<b>Başvuru MPV fL</b>	
Ortalama±SD	9,02±1,63
Aralık	5,40-13
<b>Başvuru PDW</b>	16,9±1,23
<b>KİA</b>	<b>n (%)</b>
Megakaryositler artmış	126 (81,8)
Megakaryositler immatür	4 (2,5)
Normal KİA	24 (15,7)
KİA yapılmamış	6 (3,75)

**Tablo 4.6.** 10. gün sonunda tedaviye yanıt

<b>Tedavi</b>	<b>Tam yanıt n (%)</b>	<b>Yanıtsız grup n (%)</b>	<b>P</b>
<b>YDMP</b>	72 (68,5)	33 (31,5)	0,732
<b>İVİG</b>	37 (67,2)	18 (32,8)	

Tedavinin 10. gününde YDMP alan hastaların 72'sinde (%68,5) tam yanıt alındı, 33'ünde (%31,5) yanıt alınmadı. İVİG alan hastaların 37'sinde (%67,2) tam yanıt alındı, 18'inde (%32,8) yanıt alınmadı. Bu oranlar istatistiksel olarak YDMP ile İVİG'in farkının olmadığını göstermektedir (p=0,732). Şekil 4.6 ve tablo 4.6'da özetlenmiştir.

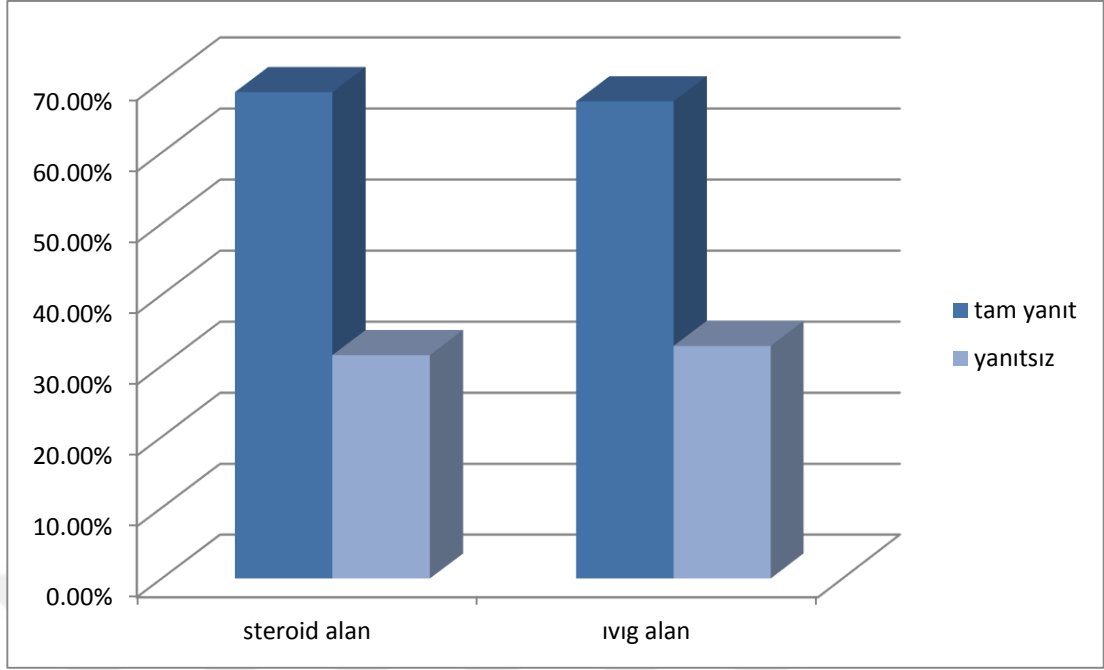


**Şekil 4.5.** 3. Gün sonunda tedaviye yanıt

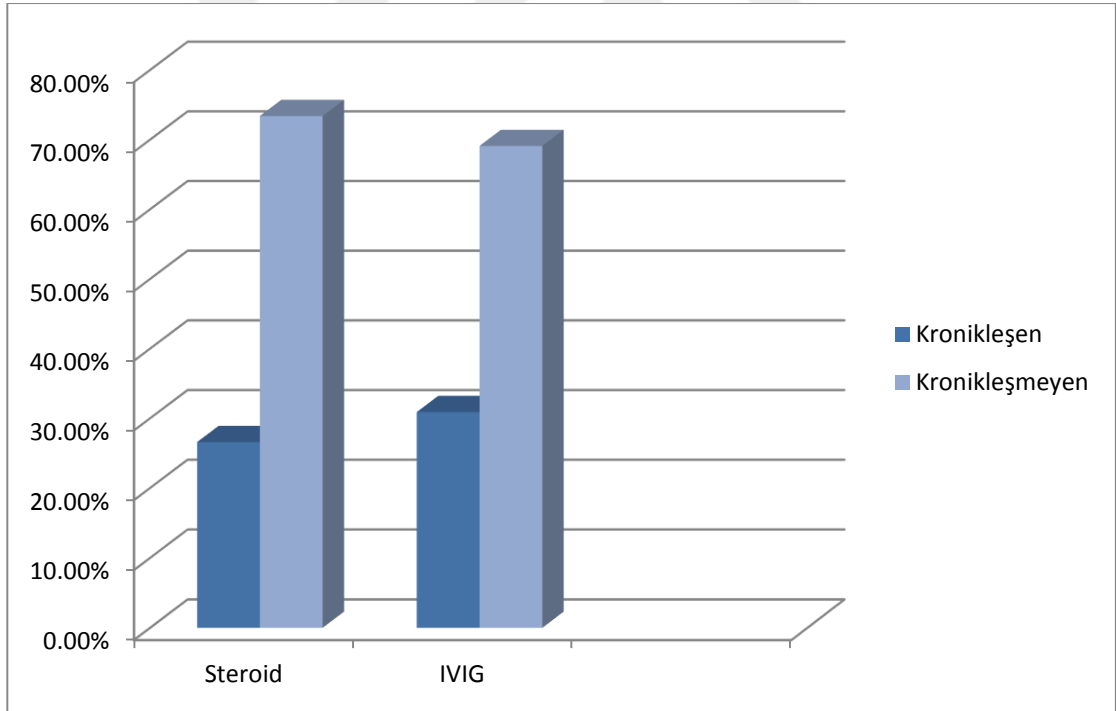
Tedaviden 6 ay sonra verilen tedavi şekli ve kronikleşme durumu incelendiğinde; toplamda 160 hastanın 45'inde (%28,1) kronikleşme saptanmıştır. YDMP alan 105 hastanın 28'inde (%26,6) kronikleşme saptanırken, 77'sinde (%73,4) kronikleşme saptanmadı; İVİG alan 55 hastanın 17'sinde (%30,9) kronikleşme saptanırken, 38'inde (%69,1) kronikleşme saptanmadı. Bu oranlar kronikleşme açısından istatistiksel olarak YDMP ile İVİG tedavilerinin arasında fark olmadığını göstermektedir ( $p=0,468$ ). Şekil 4.7 ve tablo 4.7'de özetlenmiştir.

**Tablo 4.7.** YDMP-İVİG kronikleşme üzerine etkisi

Tedavi	Kronikleşen n (%)	Kronikleşmeyen n (%)	P
YDMP	28 (26,6)	77 (73,4)	0,468
İVİG	17 (30,9)	38 (69,1)	



Şekil 4.6. 10. gün sonunda tedaviye yanıt



Şekil 4.7. YDMP-İVİG kronikleşme üzerine etkisi

Kronikleşme ve cinsiyet arasındaki ilişkiye baktığımızda; 68 kız hastanın 21'inde (%30,8) kronikleşme gerçekleştiği, 47'sinde (%69,2) kronikleşme gerçekleşmediği saptanmıştır; 92 erkek hastanın 24'ünde (%26,1) kronikleşme

gerçekleştiği, 68'inde (%73,9) kronikleşme gerçekleşmediği saptanmıştır. Bu oranlar istatistiksel olarak cinsiyet ile kronikleşme arasında fark olmadığını göstermektedir (p=0,500). Tablo 4.8'de özetlenmiştir.

**Tablo 4.8.** Kronikleşme-cinsiyet arasındaki korelasyon

Cinsiyet	Kronikleşen n (%)	Kronikleşmeyen n (%)	P
<b>Kız</b>	21 (30,8)	47 (69,2)	0,500
<b>Erkek</b>	24 (26,1)	68 (73,9)	

Kronikleşen 45 hastanın 22'sine uzun dönem tedavide siklosporin verildi, 1'ine rituksimab verildi, 2'sine splenektomi yapıldı.

Verilen tedavi şekli ve ilk 6 ay içerisinde relaps gerçekleşme ilişkisine baktığımızda; YDMP alan 105 hastanın 33'ünde (%31,4) en az 1 defa relaps gerçekleştiği, 72'sinde (%68,6) relaps gerçekleşmediği görülmektedir; İVİG alan 55 hastanın 18'inde (%32,7) relaps gerçekleştiği, 37'sinde (%67,3) relaps gerçekleşmediği görülmektedir. Bu oranlar istatistiksel olarak YDMP ile İVİG'in relaps gerçekleşmesi üzerinde fark olmadığını göstermektedir (p=0,914). Tablo 4.9 ve şekil 4.8'de özetlenmiştir.

**Tablo 4.9.** YDMP ve İVİG'in rekürrens üzerine etkisi

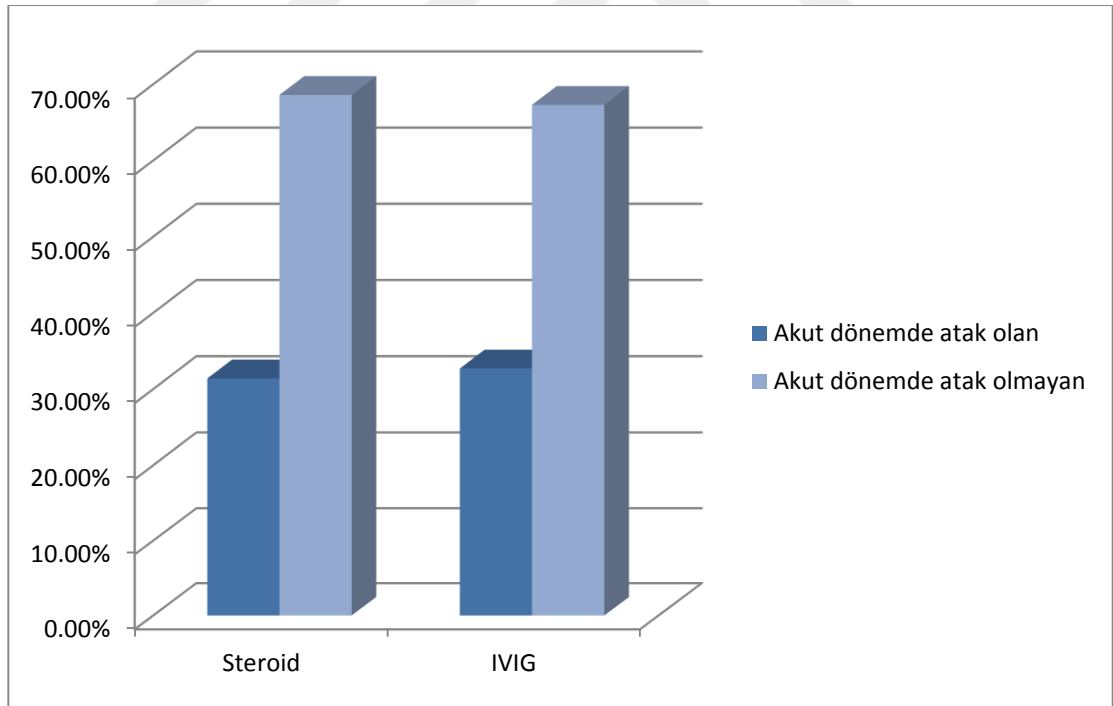
Tedavi	Relaps olan hasta n (%)	Relaps olmayan hasta n (%)	P
<b>YDMP</b>	33 (31,4)	72 (68,6)	0,914
<b>İVİG</b>	18 (32,7)	37 (67,3)	

Akut dönemde tedavi sonrası ilk 6 ay içinde relaps geçiren hastaların 6 ay sonunda kronikleşme durumu incelendiğinde; relaps gelişen 51 hastanın 35'inde (%68,6) kronikleşme geliştiği, 16 'sında (%31,4) kronikleşme gelişmediği gözlenmiştir; relaps gelişmeyen 109 hastanın 10'unda(%9,1) kronikleşme geliştiği, 99'unda (%90,9) kronikleşme gelişmediği gözlenmiştir. Bu oranlar istatistiksel olarak relaps gelişmesinin kronikleşme üzerinde etkili olduğunu göstermektedir (p=0,000).

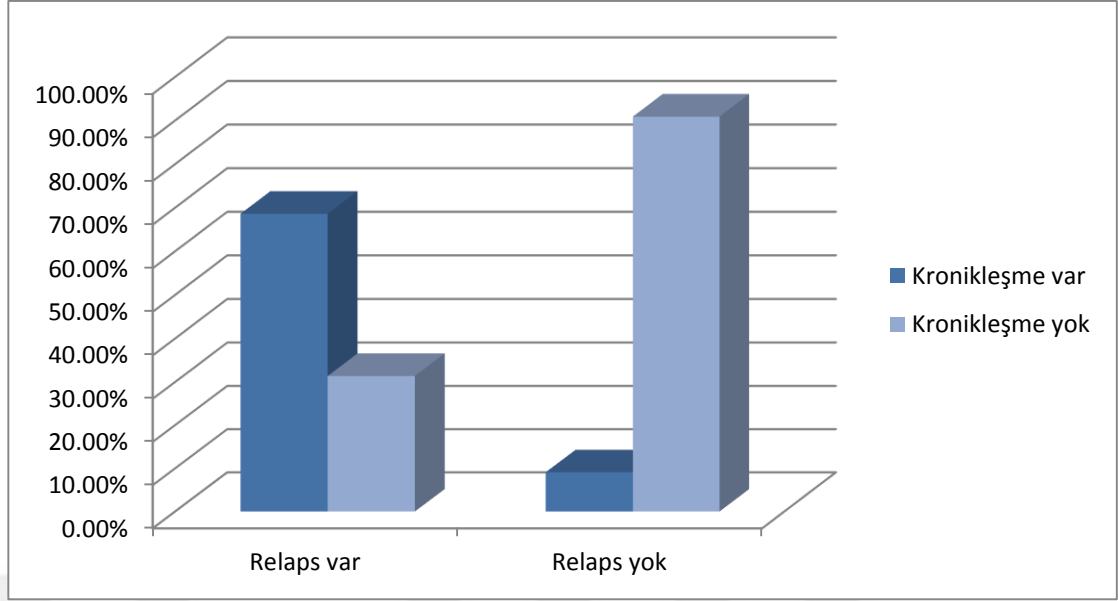
**Tablo 4.10.** Relaps-kronikleşme ilişkisi

Relaps	Kronikleşme oldu n (%)	Kronikleşme olmadı n (%)	P
<b>Var</b>	35 (68,6)	16 (31,4)	0,000
<b>Yok</b>	10 (9,1)	99 (90,9)	

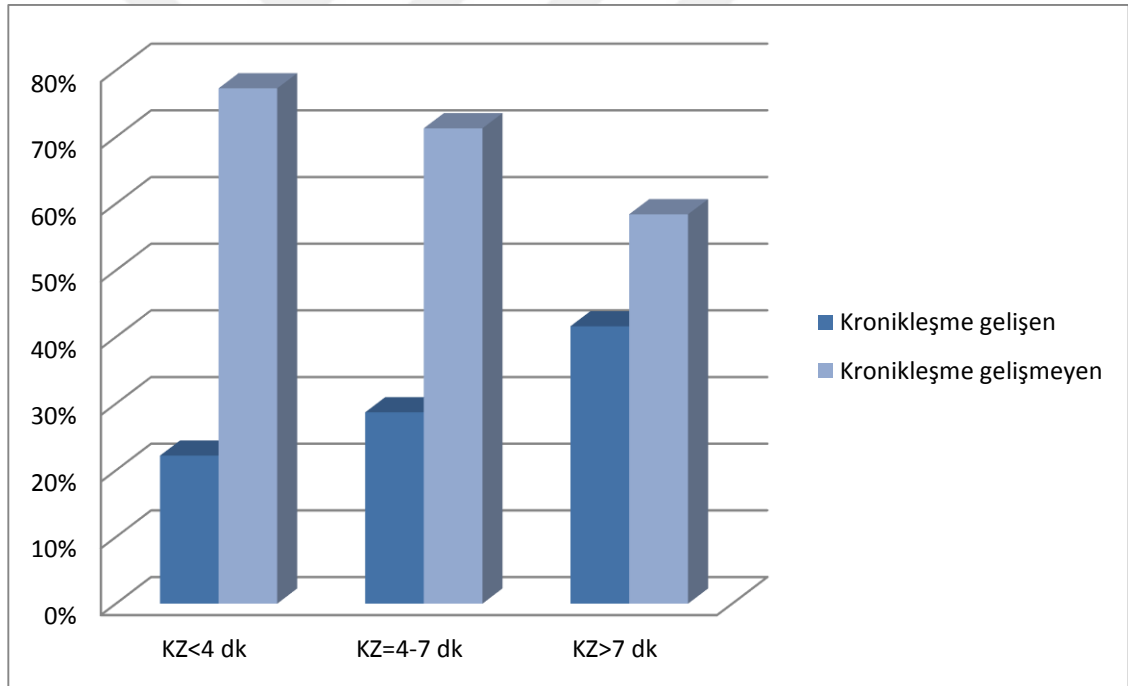
Müracaat anındaki kanama zamanı ve kronikleşme arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; kanama zamanı 4 dk'nın altında olan 63 hastanın 14'ünde (%22,2) kronikleşme gelişmiş, 49'ünde kronikleşme gelişmemiş; kanama zamanı 4-7 dk olan 73 hastanın 21'inde (%28,7) kronikleşme gelişmiş, 52'sinde (%71,3) kronikleşme gelişmemiş; kanama zamanı 7 dk'nın üzerinde olan 24 hastanın 10'unda (%41,6) kronikleşme gelişmiş, 14'ünde (%58,4) kronikleşme gelişmemiş. Bu oranlar istatistiksel olarak geliş kanama zamanı uzun olan hastaların kronikleşme riskinin yüksek olduğunu göstermektedir (p=0,031). Tablo 4.11 ve şekil 4.10 'da özetlenmiştir.



**Şekil 4.8.** YDMP ve İVİG'in rekürrens ilişkisi



**Şekil 4.9.** Relaps-kronikleşme ilişkisi



**Şekil 4.10.** Müracaat anındaki kanama zamanı ile kronikleşme arasındaki ilişki

Müracaat anındaki kanama zamanı ve relaps arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; kanama zamanı 4 dk'nın altında olan 63 hastanın 21'inde (%33,3) relaps gelişmiş, 42'sinde relaps gelişmemiş; kanama zamanı 4-7 dk olan 73 hastanın 19'unda (%26,0) relaps gelişmiş, 54'ünde (%74) relaps gelişmemiş; kanama

zamanı 7 dk'nın üzerinde olan 24 hastanın 11'inde (%45,8) relaps gelişmiş, 13'ünde (%54,2) relaps gelişmemiş. Bu oranlar istatistiksel olarak geliş kanama zamanı uzun olan hastaların relaps gelişme riskinin yüksek olduğunu göstermektedir (p=0,035).

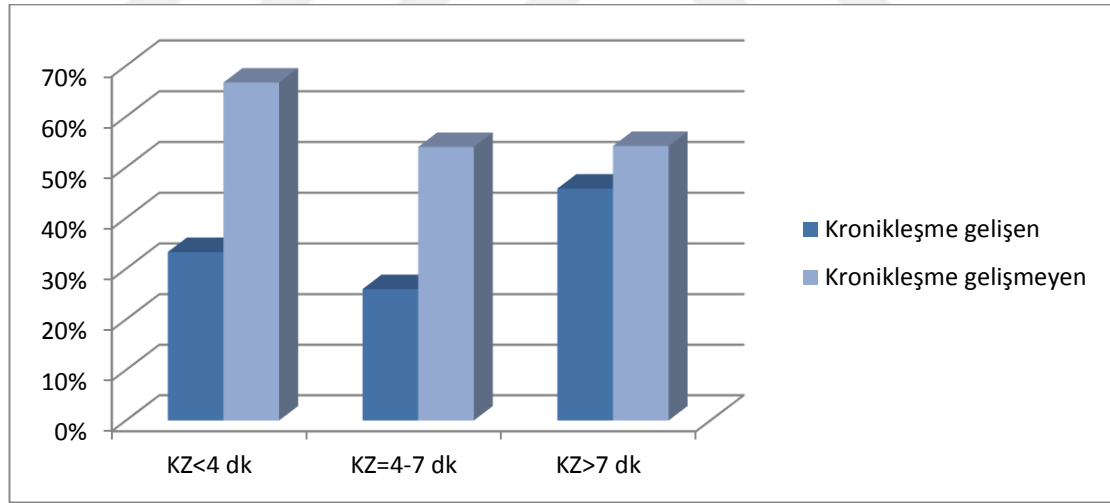
Müracaat anında kanama zamanı uzun gelen hastaların ortalama MPV ve RDW değerleri benzer saptandı. Tablo 4.12 ve şekil 4.11 'de özetlenmiştir.

**Tablo 4.11.**Müracaat anındaki kanama zamanı ile kronikleşme arasındaki ilişki

Geliş kanama zamanı	Kronikleşme olan n (%)	Kronikleşme olmayan n (%)	P
<4 dk	14 (22,2)	49 (77,3)	0,031
4-7 dk	21 (28,7)	52 (71,3)	
>7 dk	10 (41,6)	14 (58,4)	

**Tablo 4.12.**Müracaat anındaki kanama zamanı ile relaps gelişme arasındaki ilişki

Geliş kanama zamanı	Relaps gelişen n (%)	Relaps gelişmeyen n (%)	P
<4 dk	21 (33,3)	42 (66,7)	0,035
4-7 dk	19 (26,0)	54 (74,0)	
>7 dk	11 (45,8)	13 (54,2)	

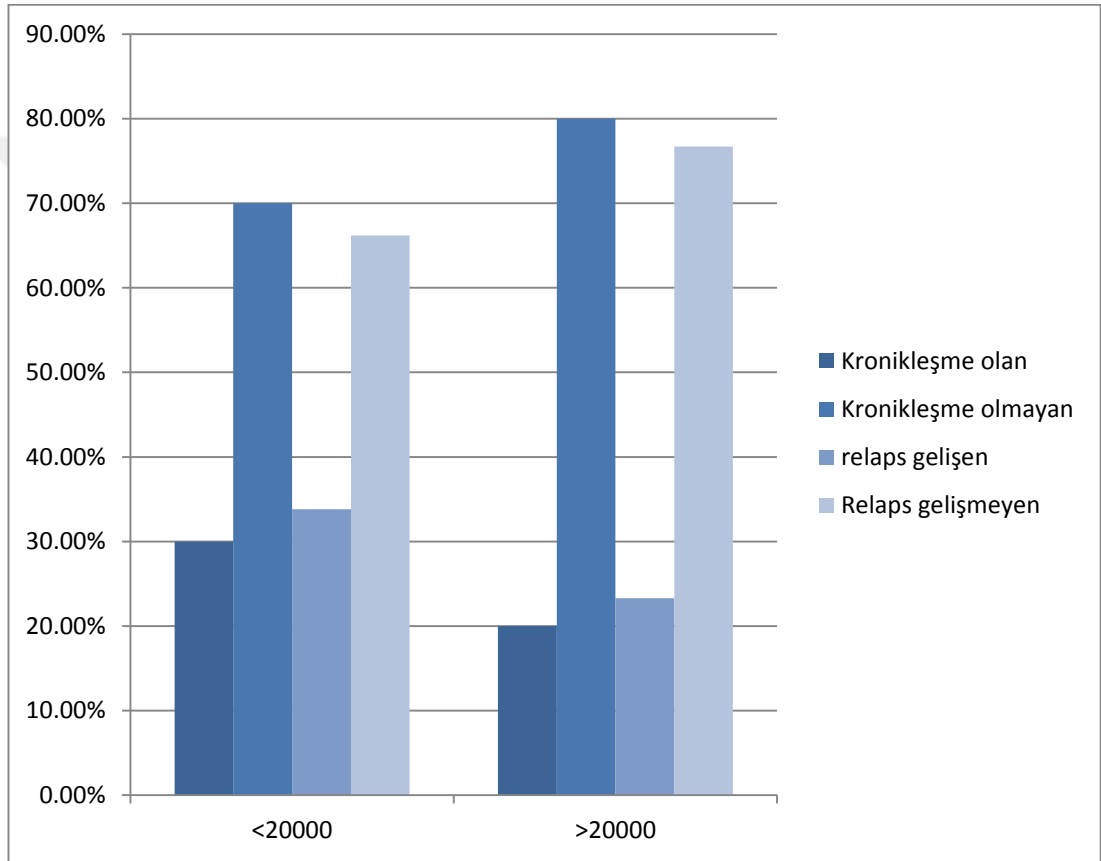


**Şekil 4.11.** Müracaat anındaki kanama zamanı ile rekürrens gelişme arasındaki ilişki

**Tablo 4.13.**Müracaat anındaki trombosit sayısı ile kronikleşme arasındaki ilişki

Geliş trombosit sayısı	Kronikleşme olan n (%)	Kronikleşme olmayan n (%)	P
<20000	39 (30,0)	91 (70,0)	0,660
20000-100000	6 (20,0)	24 (80,0)	

Müracaat anındaki trombosit sayısı ve kronikleşme arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; geliş trombosit sayısı 20.000'in altında olan 130 hastanın 39'unda (%30,0) kronikleşme gelişmiş, 91'inde (%70,0) kronikleşme gelişmemiş; geliş trombosit sayısı 20.000-100.000 olan 30 hastanın 6'sında (%20) kronikleşme gelişmiş, 24'ünde (%80,0) kronikleşme gelişmemiş. Bu oranlar istatistiksel olarak geliş trombosit sayısı ile kronikleşme riskinin arasında fark olmadığını göstermektedir (p=0,660). Tablo 4.13 ve tablo 4.14'de özetlenmiştir.



**Şekil 4.12.** Geliş trombosit sayısı – kronikleşme/relaps arasındaki ilişki

**Tablo 4.14.** Müracaat anındaki trombosit sayısı ile relaps gelişme riski arasındaki ilişki

Geliş trombosit sayısı	Relaps gelişen n (%)	Relaps gelişmeyen n (%)	P
<20000	44 (33,8)	86 (66,2)	0,330
20000-100000	7 (23,3)	23 (76,7)	

Müracaat anındaki trombosit sayısı ve relaps arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; trombosit sayısı 20.000'in altında olan 138 hastanın 47'sinde (%34,1) relaps gelişmiş, 91'inde relaps gelişmemiş; trombosit sayısı 20.000–100.000 olan 34 hastanın 8'inde (%10,9) relaps gelişmiş, 26'sında (%89,1) relaps gelişmemiş. Bu oranlar istatistiksel olarak geliş trombosit sayısı ile relaps gelişme riski arasında fark olmadığını göstermektedir ( $p=0,330$ ). Şekil 4.12'de özetlenmiştir.



## 5.TARTIŞMA

İmmün trombositopenik purpura genellikle viral enfeksiyon sonrası çocukluk çağında en sık görülen edinsel trombositopeni nedenlerinden biridir. Kanda dolaşan trombositlerin azalması, kemik iliğinde genç megakaryositlerin artması ve trombositlerin yıkımının hızlanması ile karakterize bir hastalıktır. İTP tanısı fizik muayene, öykü, tam kan sayımı ve periferik yayma ile diğer trombositopeni nedenleri ekarte edilerek konulur. Her iki cinste eşit sıklıkta ve daha çok 2–6 yaş arasında rastlanır [1].

Çalışmaya alınan çocuk hastaların 91'i erkek (%56,87), 69'u kızdı (%43,13). Kız/erkek oranı 0,76 idi. İTP genellikle cinsiyet farkı gözlenmemekte, çeşitli yayınlarda kız/erkek oranı 0,70- 1 arası bildirilmektedir. Bu oran literatüre ile uyumlu idi [37, 39, 76, 77]. Hastalarımızın yaşlarına göre <2 y, 2–10 y ve >10 y şeklinde grupladığımızda gruplar arasında cinsiyet farkı yoktu.

Tüm hastalarımızın ortalama yaşı 6,15±4,29 yıl, yaş dağılımı 6 ay–16 yaş idi. Hastalarımızın 38'i 2 yaş altı, 80'i 2–10 yaş arası, 42'si 10 yaş üstü. Bu yaş dağılımında başlangıç yaşı Blanchette ve arkadaşlarının 210 hastalık çalışmasındaki 2 ay–18 yaş, Medeiros ve çalışma arkadaşlarının çalışmasındaki 3 ay–18 yaş dağılımına benzerdi [79, 80]. Kühne ve ark. çalışmasında, başvuru anındaki yaş ortalaması 5,7±4,1 yıl olarak saptamıştı, sonuçlarımız ile uyumlu idi [39].

İTP'de sıklıkla hafif kanama semptomları görülmektedir. Hastalarımızın başvuru şikâyetleri en sık peteşi, purpura, ekimoz, epistaksisi olup en az 1 semptomu olan 116 hasta (%72,5) idi. İzole epistaksisi olan 12 (%7,5) idi. 2 hasta (%1,3) hematüri şikâyeti mevcuttu. 30 hastamızın (%18,8) hiçbir şikâyeti yoktu, tesadüfen saptanmıştı. Hastalarımızın başvuru fizik muayenelerinde peteşi, purpura, ekimoz ve mukozal kanamalar dışında patolojik bulgu saptanmadı. Literatürde de İTP'li çocuklardaki semptom ve bulgular benzer şekildeydi [8, 41, 81].

Akut İTP'li hastalarda sıklıkla şikâyetler başlamadan 1-4 hafta önce viral enfeksiyon geçirme öyküsü bulunur [43]. Çeşitli yayınlarda geçirilmiş enfeksiyon oranı %48 ile %70 arasında değişmektedir ve en sık ÜSYE görülmektedir [37, 39, 77, 81]. Hastalarımızın 83'ünde (%51,87) herhangi bir enfeksiyon bulgusu yoktu ve literatür ile uyumluydu [82]. 40'ında (%25) ÜSYE ve ASYE olmak üzere geçirilmiş

enfeksiyon öyküsü bulunuyordu. 24 hastanın (%15,0) ise geçirilmiş akut gastroenterit öyküsü bulunuyordu. Az sayıda hastamızda ise idrar yolu enfeksiyonu ve döküntülü hastalık öyküsü mevcuttu.

Çalışmaya aldığımız hastaların 154'üne (%96,25) tanı sırasında kemik iliği incelemesi yapılmıştı. Kemik iliği aspirasyon sonucunda tüm seri elemanları mevcut, megakaryosit sayısı normal veya artmış olarak saptandı, atipik hücre, hemafagositoz saptanmadı, İTP ile uyumlu bulunmuştu. Vakalarımızın 126'sinde (%81,8) megakaryositler artmış, 4'ünde (%2,5) immatür megakaryositler ve 24'ünde (%15,7) normal megakaryositler mevcuttu. Vakalarımızın hiç birinde malignite bulgusu saptanmamıştır. Bu sonuçlar, literatürde de bildirildiği gibi kemik iliği aspirasyonunun her vakaya yapılmasının gerekli olmadığı, fizik muayane ve laboratuvar değerlerinde şüphelenilen veya YDMP verilmesi planlanan vakalara yapılması gerektiği görüşünü desteklemektedir [15, 83-85].

Literatürde İTP'de MPV değerlerinde yükseklik olabileceği belirtilmektedir [76]. Bizim çalışmamızda da ortalama MPV değeri  $9,02 \pm 1,63$  fL olarak literatüre uygun üst sınırdaki tespit edildi.

Geliş kanama zamanı 7 dk'nın üzerinde gelen 24 hastanın 10'unda (%41,6) kronikleşme geliştiği gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ( $p=0,041$ ). Ayrıca çalışmamızda geliş kanama zamanı 7 dk'nın üzerinde gelen 24 hastanın 11'inde (%45,8) relaps geliştiği gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ( $p=0,038$ ). Literatürde buna benzer veriler bulunmamaktadır, kanama zamanı ve kronikleşme ile ilgili veriler daha detaylı araştırılmalıdır.

Kaito ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada İTP ile başvuran hastaların ortalama MPV değeri 10,2; PDW değeri 12,6 bulmuşlardır. Diğer trombositopeni yapan hastalarda daha düşük saptamışlardır [86]. Bizim çalışmamızda da ortalama MPV ve PDW değerleri Kaito ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzer bulundu.

Tedaviye cevap açısından karşılaştırdığımızda; yüksek doz metilprednisolon tedavisi verilen 105 hastanın 31'inde (%29,5), İVİG tedavisi uygulanan 55 hastanın 7'sinde (%12,7) 3. gün sonunda tedaviye cevap alındı. İki grup arasındaki tedaviye cevap açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,100$ ). Özsoylu ve ark. 20 hastayı MDMP veya İVİG alacak şekilde randomize ettiklerinde tam remisyon oranları 3.gün her iki grupta %60, 7.gün ise sırasıyla %80, %90 bulmuşlar,

iki grupta istatistiksel açıdan etkinliğin benzer olduğunu belirtmişlerdir [57]. Yüksek doz metilprednisolon tedavisi verilen 105 hastanın 72'sinde (%68,5), İVİG tedavisi uygulanan 55 hastanın 37'sinde (%67,2) 10. Gün sonunda tedaviye cevap alındı. İki grup arasındaki tedaviye cevap açısından istatistiksel olarak YDMP lehine anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,732$ ) Blachette ve çalışma arkadaşlarının 1994'teki çalışmalarında; İVİG ve metilprednizolonun tedavileri karşılaştırılmış, İVİG ve metilprednizolonun her ikisi de çabuk ve etkili trombosit artışı sağladığı gösterilmiş ve fark saptanmamıştır [81]. Duru ve ark. MDMP, İVİG ve tedavisiz izlemi karşılaştırdıklarında MDMP ve İVİG' in trombosit sayısını daha hızlı yükselttiğini, fakat remisyon oranı açısından tedavisiz izleme üstün olmadıklarını öne sürmüşlerdir [82]. Erduran ve ark. İVİG' in trombosit sayısını MDMP' ye göre daha kısa sürede  $>20000 /\text{mm}^3$ 'e çıkardığını, fakat gruplarda remisyon oranlarının benzer olduğunu bildirmişlerdir [87].

Çocukluk çağı İTP'de ilk 6 ay içinde remisyon oranı %68–76 arasında bildirilmekte ve vakaların %20-30'u kronikleşme, %3-5'i de rekürren seyir göstermektedir [38, 39, 88]. Bazı yayınlarda ise olguların %40-50'si ilk ay içinde, %80-90'ı ise ilk 6–9 ay içinde iyileşir, etkilenmiş çocukların %10-20'si kronikleşir şeklinde bildirilmiştir [1, 2]. Rosthoj ve arkadaşları İVİG (1 gr/kg/gün, iki gün) ve MDMP (30 mg/kg) verdikleri iki İTP'li hasta grubundan, İVİG alanlarda rekürrens oranını %26, YDMP alanlarda %40 olarak gözlemişlerdir [89]. İstatistiksel olarak erken dönemde trombosit sayısını artırması bakımından İVİG daha üstün görülmüş, rekürrens açısından fark görülmemiştir [80]. Yapılan birçok çalışmada da İVİG ve YDMP tedavisinin birbirine üstünlükleri gösterilememiştir [6, 90, 91]. Bizim çalışmamızda ise YDMP alan 105 hastanın 33'ünde (%31,4) en az 1 defa relaps gerçekleştiği, 72'sinde (%68,6) relaps gerçekleşmediği görülmektedir; İVİG alan 55 hastanın 18'inde (%32,7) relaps gerçekleştiği, 37'sinde (%67,3) relaps gerçekleşmediği görülmektedir. Bu oranlar istatistiksel olarak YDMP ile İVİG'in relaps gerçekleşmesi üzerinde fark olmadığını göstermektedir ( $p=0,914$ ).

Çocukluk çağı İTP benign seyirli bir hastalıktır ve hastaların çoğu tedavi veya tedavisiz ilk 6 ay içinde remisyona girmektedir. Klasik bilgilere göre trombositopeninin 6 aydan uzun sürmesi kronik İTP olarak adlandırılmaktadır. Kıtalararası Çocukluk Çağı İTP Çalışma Grubu ( ICIS ) 2031 çocuk İTP hastasıyla

yaptıkları çalışmada ilk 6 ayda remisyona girmeyen 308 hastanın %25'inin 6–12 ay arasında spontan remisyona girdiğini göstermiş ve bu nedenle kronikleşme sınırının 12 aya çekilmesini önermişlerdir [92]. Biz çalışmamızda kronikleşme sınırını 6 ay kabul ettik. Muller ve Imbach 1989'da tedavi seçiminin kronikleşmeyi etkilemediğini bildirmişlerdi [92]. Kuhne ve arkadaşlarının 2003 yılındaki 2540 vakalık raporlarındaki sonuçlarda bir önceki değerlendirmeye hemen tamamen aynıydı [13, 41]. Yapılan birçok çalışmada da kronikleşme açısından tedavilerin birbirine üstünlükleri gösterilememiştir [5, 87]. Bizim çalışmamızda ise toplamda 160 hastanın 45'inde (%28,1) kronikleşme saptanmıştır. YDMP alan 105 hastanın 28'inde (%26,6) kronikleşme saptanırken, 77'sinde (%73,4) kronikleşme saptanmadı; İVİG alan 55 hastanın 17'sinde (%30,9) kronikleşme saptanırken, 38'inde (%69,1) kronikleşme saptanmadı. Bu oranlar istatistiksel olarak YDMP ile İVİG'in farkının olmadığını göstermektedir (p=0,468).

Kronik İTP'de akut İTP'ye göre kız/erkek oranının hafif daha yüksek olduğu fakat istatistiksel anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir [37, 38, 81, 88]. Çalışmamızda 68 kız hastadan 21'sinin (%30,8), 91 erkek hastadan 24'ünün (%26,1) kronikleştiği görüldü (p=0,500) bu sonuçlarla cinsiyetin kronikleşme üzerine etkisi olmadığı görüldü.

Çocukluk çağı İTP'de kronikleşme için risk faktörleri çeşitli yayınlarda; büyük tanı yaşı (>10 yaş), yüksek başvuru trombosit sayısı (>10000–20000/mm<sup>3</sup>) olması, mukozal kanama olmaması ve geçirilmiş enfeksiyon hikayesi bulunmaması olarak bildirilmektedir[37, 39, 88]. Başvurudaki trombosit sayılarına göre hastalar  $\leq 20000/\text{mm}^3$  ve  $>20000/\text{mm}^3$  olarak gruplandırıldığında trombosit sayısı  $\leq 20000/\text{mm}^3$  olan 130 hastanın 40'ında (%30,0),  $>20000/\text{mm}^3$  olan 30 hastanın 6'sında (%20,0) oranlarında kronikleşme olduğu görüldü (p=0,560) Bazı literatürlerde başvuru trombosit sayısı  $>20000/\text{mm}^3$  olanlarda kronikleşme riski yüksek olarak belirtilse de bizim çalışmamızda fark bulunmamıştır [6].

Splenektominin İTP tedavisindeki zamanlaması halen tartışma konusudur. Rituksimab, uzun süreli yanıt vadetmesi ve düşük yan etki göstermesi nedeniyle splenektominin yerini alacak gibi görünse de prospektif klinik çalışmalara ihtiyaç vardır [8]. Splenektomi ile TY oranı %67-89 (ortalama %74) olarak bildirilmiştir [7]. Bölümümüze akut dönemde gelip kronikleşen 50 kronik İTP hastasından medikal

tedaviye rağmen düzelmeyen 2 vakaya splenektomi yapılmıştı. 1 hastaya rituksimab verilmiş, 24 hastaya ise siklosporin verilmişti.



## 6.SONUÇLAR

Akut İTP tanısı ile izlediğimiz hastalara uygulanan farklı tedavi protokollerinin hastalığın klinik seyrine, tedaviye cevap oranına, kronikleşmeye, relaps gelişme etkisini saptamak için yaptığımız çalışmada elde edilen sonuçlar:

1. Çalışmamızdaki hastaların %56,87'si erkek, %43,13'ü kızdı ve E/K oranı 1,31 idi.
2. Hastaların tanı yaşı ortalaması  $6,15 \pm 4,29$  yıl bulundu. Tanı yaşı en küçük 6 ay, en büyük 16 yaş olarak saptandı. En sık tanı yaşı 2-10 yaş arası olarak bulundu.
3. Başvuru şikayetleri en sık hastaların %70'inde ciltte mor leke, %7,5'inde burun kanaması idi. Hastaların %18,8'sinde tesadüfen saptanmıştı.
4. Hastaların %49,3'ünde başvurudan 1-4 hafta önce geçirilmiş enfeksiyon hikayesi, en sık görülen enfeksiyon hastaların %42,7'sinde ÜSYE-ASYE idi.
5. Başvuru sırasında en sık muayene bulgusu hastaların %68'inde peteşi, purpura, ekimozdu. Major kanama saptanmadı.
6. Laboratuar bulguları; ortalama trombosit sayısı  $12081 \pm 11912/\text{mm}^3$ , ortalama BK sayısı  $10240 \pm 4573 /\text{L}$ , ortalama Hb değeri  $12,08 \pm 1,31 \text{ g/dl}$ , ortalama MPV değeri  $9,02 \pm 1,63 \text{ fL}$  saptandı.
7. Yaygın literatür bilgilerine göre yüksek trombosit sayısı kronikleşme için risk faktörü sayılsa da çalışmamızda  $>20.000$  üzeri trombosit olan 30 hastanın 6'sında (%20,0) kronikleşme gelişmiş ve istatistiksel olarak anlamsız saptandı ( $p=0,560$ ).
8. Çalışmaya aldığımız çoğu hastalara, kemik iliği aspirasyonu yapıldı ve megakaryositer seri artışı 126 hastada (%81,8) saptandı. Vakalarımızın hiçbirinde malignite bulguları saptanmadı. Bu sonuçlar, literatürde de bildirildiği gibi kemik iliği aspirasyonunun her vakaya yapılmasının gerekli

olmadığı, fizik muayene veya laboratuvar değerlerinde şüpheli bulguları olan veya YDMP tedavisi verilmesi planlanan vakalara yapılması gerektiği kanısındayız.

9. İki farklı tedavi protokolü literatüre uygun olarak uygulandı. Farklı tedavi modellerinin tedaviye cevap ve kronikleşmeye etkileri arasında uzun dönemde istatistiksel olarak pozitif bir ilişki saptanmadı. Tedavinin 10. gününde YDMP alan hastaların %68,5'inde tam yanıt alınırken, İVİG alan hastaların %67,2'sinde tam yanıt alındı ve istatistiksel olarak YDMP ile İVİG arasında fark saptanmadı ( $p=0,732$ ).
10. YDMP ve İVİG tedavisinin literatürlere uyumlu olarak kronikleşme ve relaps gelişme üzerine etkileri istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.
11. Geliş kanama zamanı 7 dk'nın üzerinde olan hastaların kronikleşme ve relaps gelişme oranı daha yüksek saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı saptandı ( $p=0,038$ ).
12. Relaps gelişen 55 hastanın 38'inde (%69,1) kronikleşme geliştiği tespit edildi ve istatistiksel olarak anlamlı saptandı ( $p=0,001$ ).

## 7.KAYNAKLAR

1. Kemahlı S (2002) Trombosit bozuklukları: İdiopatik trombositopenik purpura In: Temel Pediatri Hasanoğlu E, Bideci A, Düşünsel R, editors Güneş Tıp Kitapevleri, İstanbul, 1005-1009.
2. Lanzkowsky P (2005) Disorders of Platelets Manual of Pediatric Hematology and Oncology 4th edition Elsevier Inc, California, 250-263.
3. Nathan, (2003) Acquired Platelet Defects Nathan and Oski (eds) Haematology of Infancy and Childhood , Sixth Edition Saunders Company , Philadelphia , 2003;1597-1609.
4. Aslan D, Yetgin S (2002) İmmun Trombositopeni Katkı Pediatri Dergisi, 23:343-357.
5. Demircioğlu F, Saygı M, Yılmaz S, Oren H, Irken G (2009) Clinical features, treatment responses and outcome of children with idiopathic thrombocytopenic purpura Pediatr Hematol Oncol, 26:526-532.
6. Ertuğrul T (2002) İdiopatik trombositopenik purpura In:Neyzi O, Pediatri 3 baskı Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 1078-1084.
7. Imbach PA, Kuhne T, Hollander G (2005) İmmünologic aspects in the patogenesis and treatment of immune thrombocytopenic purpura in children Curr Opin Pediatr, 9(1):35-40.
8. Wilson DB (2009) Acquired Platelet Defects: Immun Thrombocytopenic Purpura In:Nathan DG, Orkin SH, Gingsburg D, Look TA, editors Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood 7th edition WB Saunders Company, Philadelphia, 1557-1565.

9. Provan D, Newland AC (2011) Primary immune thrombocytopenia In: Postgraduate Haematology Hoffbrand AV, Catovsky D, Tuddenham E, Green AR 6th Edition Wiley-Blackell, London, 928-939.
10. Osborn LM, DeWitt TG, First LR, Zenel JA (2007) Trombosit Hastalıkları In: Osborn Pediatri Çev ed Yurdakök M Güneş Kitapevi, İstanbul, 698-704.
11. Scott JP, Montgomery RR (2011) Platelet and Blood Vessel Disorders In: Behrman RE, Kliegman RM, Stanton BF, Scor NF, St Geme JW Nelson Textbook of Pediatrics 19th Edition WB Saunders Company, Philadelphia, 1714-1604.
12. Ozsoylu S, Sayli TR, Oztürk G (1993) Oral megadose methylprednisolone versus intravenous immunoglobulin for acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura *Pediatr Hematol Oncol*, 10:317-321.
13. Duru F, Fisgin T, Yarali N, Kara A (2002) Clinical course of children with immune thrombocytopenic purpura treated with intravenous immunoglobulin G or megadose methylprednisolone or observed without therapy *Pediatr Hematol Oncol*, 19:219-225.
14. George JN, Rizvi MA (2001) Thrombocytopenia In: William's Hematology Beutler E, Coller BS, Linchtron MA, Kipps TJ, editors 6th edition International, USA, 1495-1539.
15. Imbach P (2006) Idiopathic Thrombocytopenic Purpura In: Arceci RJ, Hann IM, Smith OP Pediatric Hematology 3th Edition Blackwell Publishing, Oxford, 526-547.
16. Cines DB, Blanchette VS (2002) Immune thrombocytopenic purpura *N Engl J Med*, 346:995-1008.

17. Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, Luning Prak ET (2009) The ITP syndrome pathogenic and clinical diversity In: *Blood*, 113:6511-21.
18. Vicari A, Banfi G, Bonini PA (1988) EDTA-dependent pseudothrombocytopenia: 12-month epidemiological study *Scand J Clin Lab Invest*, 48:537.
19. Taub JW, Warrier I, Holtkamp C, Beardsley DS, Lusher JM (1995) Characterization of autoantibodies against the platelet glycoprotein antigens IIb/IIIa in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura In: *Am J Hematol*, 48:104-107.
20. He R, Reid DM, Jones CE, Shulman NR (1994) Spectrum of Ig classes, specificities and titers of serum antiglycoproteins in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura *Blood*, 83:1024-1032.
21. McMillan R (2000) Autoantibodies and autoantigens in chronic immune thrombocytopenic purpura In: *Semin Hematol*, 37:239-248.
22. Kunz C (1992) LB: Reevaluation of the whey protein/casein ratio of human milk. *Acta Paediatr* ;812:107-12 .
23. Imbach P Idiopathic Thrombocytopenic Purpura In: *Pediatric Hematology* 3th Edition Arceci RJ, Hann IM, Smith OP Blackwell Publishing, Oxford, 2006;526-547.
24. Louwes H, Lathori OAZ, Vellenga E (1999) Platelet kinetic studies in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura *Am J Med*, 106:430–434.
25. Boshkov LK, Kelton JG, Halloran PF (1992) HLA-DR expression by platelets in acute idiopathic thromocytopenic purpura *Br J Haematol*, 81:552–557.

26. Cooper N, Bussel J (2006) The pathogenesis of immune thrombocytopenic purpura *Br J Haematol*, 133:364-374.
27. Semple JW, Milev Y, Cosgrave D, Mody M, Hornstein A, Blanchette V, et al (1996) Differences in serum cytokine levels in acute and chronic autoimmune thrombocytopenic purpura: relationship to platelet phenotype and antiplatelet T-cell reactivity *Blood*, 87:4245-4254.
28. Panitsas FP, Theodoropoulou M, Kouraklis A, Karakantza M, Theodorou GL, Zoumbos NC, et al (2004) Adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) is the manifestation of a type-1 polarized immune response *Blood*, 103:2645-2647.
29. Blanchette V, Carcao M (2000) Approach to the investigation and management of immune thrombocytopenic purpura in children *Semin Hematol*, 37:299-314.
30. Stahl CP, Zucker-Franklin D, McDonald TP (1986) Incomplete antigenic cross-reactivity between platelets and megakaryocytes: relevance to ITP *Blood*, 67:421-428.
31. Chang M, Nakagawa PA, Williams SA, Schwartz MR, Imfeld KL, Buzby JS, et al (2003) Immune thrombocytopenic purpura (ITP) plasma and purified ITP monoclonal autoantibodies inhibit megakaryocytopoiesis in vitro *Blood*, 102:887-895.
32. Houwerzijl EJ, Blom NR, Van der Want JJ, Esselink MT, Koornstra JJ, Smit JW, et al (2004) Ultrastructural study shows morphologic features of apoptosis and para-apoptosis in megakaryocytes from patients with idiopathic thrombocytopenic purpura *Blood*, 103:500-506.

33. Santoso S, Kalb R, Kiefel V, Mueller-Eckhardt C (1993) The presence of messenger RNA for HLA class I in human platelets and its capability for protein biosynthesis *Br J Haematol*, 84:451-456.
34. Liu Xg, Ma Sh, Sun JZ, Ren J, Shi Y, Sun L, et al (2011) High-dose dexamethasone shifts the balance of stimulatory and inhibitory Fcγ receptors on monocytes in patients with primary immune thrombocytopenia *Blood*, 117:2061-2069.
35. Gianani R, Sarvetnick N (1996) Viruses, cytokines, antigens and autoimmunity *Proc Natl Acad Sci*, 93:2257-2259.
36. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al (2009) Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group *Blood*, 113:2386-2393.
37. Glanz J, France E, Xu S, Hayes T, Hambidge S (2008) A population-based, multisite cohort study of the predictors of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children *Pediatrics*, 121:506-512.
38. Zeller B, Rajantie J, Hedlund-Treutiger I, Tedgård U, Wesenberg F, Jonsson OG, et al (2005) NOPHO ITP Childhood idiopathic thrombocytopenic purpura in the Nordic countries: epidemiology and predictors of chronic disease *Acta Paediatr*, 94:178-184.
39. Kühne T, Imbach P, Bolton-Maggs PH, Berchtold W, Blanchette V, Buchanan GR (2001) Intercontinental Childhood ITP Study Group Newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood: an observational study *Lancet*, 358:2122-2125.

40. Lilleyman JS (1999) Management of childhood idiopathic thrombocytopenic purpura *Br J Haematol*, 105:871-875.
41. Kühne T, Buchanan GR, Zimmerman S, Michaels LA, Kohan R, Berchtold W, et al (2003) Intercontinental Childhood ITP Study Group *J Pediatr*, 143:605-608.
42. Rajantie J, Zeller B, Treutiger I, Rosthøj S (2007) On behalf of the NOPHO ITP working group and five national study groups Vaccination associated thrombocytopenic purpura in children *Vaccine*, 25:1838-1840.
43. Segel GB, Feig SA (2009) Controversies in the diagnosis and management of childhood acute immune thrombocytopenic purpura *Pediatr Blood Cancer*, 53:318-324.
44. Buchanan GR, Holtkamp CA (1984) Prednisone therapy for children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura *Am J Pediatr Hematol Oncol*, 6:355-361.
45. Buchanan GR, Adix L (2002) Grading of hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura *J Pediatr*, 141:683-688.
46. Bolton-Maggs PHB, Moon I (1997) Assessment of UK practice for management of acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura against published guidelines *Lancet*, 350:620-623.
47. Reid MM (1995) Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: incidence, treatment, and outcome *Arch Dis Child*, 72:125-128.
48. Frei E (1984) Acute leukemia in children Model for the development of scientific methodology for clinical therapeutic research in cancer *Cancer*, 53:2013-2025.

49. Payne BA, Pierre RV (1984) Pseudothrombocytopenia: a laboratory artifact with potentially serious consequences Mayo Clin Proc, 59:123-125.
50. Çetin M (1995) Kanama diyatezi düşünülen hastaya yaklaşım Katkı Pediatri Dergisi,6:795-822.
51. Drachman JG (2004) Inherited thrombocytopenia: when a low platelet count does not mean İTP Blood, 103:390-398.
52. Kalpatthi R, Bussel JB (2008) Diagnosis, pathophysiology and management of children with refractory immune thrombocytopenic purpura Curr Opin Pediatr, 20:8-16.
53. Eden OB, Lilleyman JS (1992) Guidelines for management of idiopathic thrombocytopenic purpura The British Paediatric Haematology Group Arch Dis Child, 67:1056-1058.
54. Nugent DJ (2006) Immune thrombocytopenic purpura of childhood Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 97-103.
55. Lilleyman JS (1997) Intracranial hemorrhage in chronic İTP Pediatr Hematol Oncol, 14:3-4.
56. Aslan D, Yetgin S (2002) İmmun Trombositopeni Katkı Pediatri Dergisi, 23:343-357.
57. Ozsoylu S (1989) High dose intravenous methylprednisolone for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura Acta Haematol, 81:112-113.
58. Ozsoylu S, Irken G, Karabent A (1989) High-dose intravenous methylprednisolone for acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura Eur J Haematol, 42:431-435.

59. Benesch M, Kerbl R, Lackner H, Berghold A, Schwinger W, Triebel-Roth K, et al (2003) 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*, 25:797-800.
60. Imbach P, Wagner HP, Berchtold W, Gaedicke G, Hirt A, Joller P, et al (1985) Intravenous immunoglobulin versus oral corticosteroids in acute immune thrombocytopenic purpura in childhood *Lancet*, 2:464-468.
61. Scaradavou A, Woo B, Woloski BM, Cunningham-Rundles S, Ettinger LJ, Aledort LM, et al (1997) Intravenous anti-D treatment of immune thrombocytopenic purpura *Blood*, 89:2689-2700.
62. Tarantino MD, Young G, Bertolone SJ, Kalinyak KA, Shafer FE, Kulkarni R, et al (2006) Acute ITP Study Group Single dose of anti-D immune globulin is as effective as intravenous immune globulin at rapidly raising the platelet count in newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura in children *J Pediatr*, 148:489-494.
63. Panepinto JA, Brousse DC (2005) Acute idiopathic thrombocytopenic purpura of childhood-diagnosis and therapy *Pediatric Emergency Care*, 21:691-695.
64. Lukert BP, Raisz LG (1990) Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management *Ann Intern Med*, 112:352-364.
65. Bussel JB, Schulman I, Hilgartner MW, Barandun S (1983) Intravenous use of gammaglobulin in the treatment of chronic immune thrombocytopenic purpura as a means to defer splenectomy *J Pediatr*, 103:651-654.

66. Bussel JB, Kimberly RP, Inman RD, Schulman I, Cunningham-Rundles C, Cheung N, et al (1983) Intravenous gammaglobulin treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura *Blood*, 62:480-486.
67. Becker T, Küenzlen E, Salama A, Mertens R, Kiefel V, Weiss H, et al (1986) Treatment of childhood idiopathic thrombocytopenic purpura with Rhesus antibodies (anti-D) *Eur J Pediatr*, 145:166-169.
68. Stratton JR, Ballem PJ, Gernsheimer T, Cerqueira M, Slichter SJ (1989) Platelet destruction in autoimmune thrombocytopenic purpura: kinetics and clearance of indium-111-labeled autologous platelets *J Nucl Med*, 30:629-637.
69. Minkov M (2006) Critical issues concerning splenectomy for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood *Pediatr Blood Cancer*, 47:734-736.
70. British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force (2003) Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy *Br J Haematol*, 120:574-96.
71. Wang T, Xu M, Ji L, Yang R (2006) Splenectomy for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children: a single center study in China *Acta Haematol*, 115:39-45.
72. Romano F, Caprotti R, Scaini A, Conti M, Scotti M, Colombo G, et al (2006) Elective laparoscopic splenectomy and thrombosis of the spleno-portal axis: a prospective study with ecocolor Doppler ultrasound *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*, 16:4-7.

73. Gernsheimer T, Stratton J, Ballem PJ, Slichter SJ (1989) Mechanisms of response to treatment in autoimmune thrombocytopenic purpura *N Engl J Med*, 320:974-980.
74. Figueroa M, Gehlsen J, Hammond D, Ondreyco S, Piro L, et al (1993) Combination chemotherapy in refractory immune thrombocytopenic purpura *N Engl J Med*, 328:1226-1229.
75. Bussel JB, Kuter DJ, George JN, McMillan R, Aledort LM, Conklin GT, et al (2006) AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating protein, for chronic ITP *N Engl J Med*, 355:1672-1681.
76. Rajantie J, Zeller B, Treutiger I, Rosthøj S (2007) NOPHO ITP working group and five national study groups Vaccination associated thrombocytopenic purpura in children *Vaccine*, 25:1838-1840.
77. Calpin C, Dick P, Poon A, Feldman W (1998) Is bone marrow aspiration needed in acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura to rule out leukemia? *Arch Pediatr Adolesc Med*, 152:345-347.
78. Bussel JB, Provan D, Shamsi T, Cheng G, Psaila B, Kovaleva L, et al (2009) Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial *Lancet*, 373:641-648.
79. Blanchette V, Imbach P, Andrew M, Adams M, McMillan J, Wang E, et al (1994) Randomised trial of intravenous immunoglobulin G, intravenous anti-D, and oral prednisone in childhood acute immune thrombocytopenic purpura *Lancet*, 344:703-707.

80. Medeiros D, Buchanan GR (1998) Major hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura: immediate response to therapy and long-term outcome *J Pediatr*, 133:334-339.
81. Blanchette VS, Chir B, Carcao M (2003) Childhood acute immune thrombocytopenic purpura: 20 Years Later Seminars In Thrombosis And Hemostasis, 29:605-617.
82. Duru F, Fisgin T, Yarali N, Kara A (2002) Clinical course of children with immune thrombocytopenic purpura treated with intravenous immunoglobulin G or megadose methylprednisolone or observed without therapy *Pediatr Hematol Oncol*, 19:219-225.
83. Altintas A, Ozel A, Okur N, Cil T, Pasa S, Ayyildiz O (2007) Prevalence and clinical significance of elevated antinuclear antibody test in children and adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura *J Thromb Thrombolysis*, 24:163-168.
84. Zimmerman SA, Ware RE (1997) Clinical significance of the antinuclear antibody test in selected children with idiopathic thrombocytopenic purpura *J Pediatr Hematol Oncol*, 19:297-303.
85. Mukamel M, Yacobovich J, Yaniv I, Tamary H (2006) Risk factors for future development of systemic lupus erythematosus in children with idiopathic thrombocytopenic purpura *Pediatr Blood Cancer*, 47:657-659.
86. Kaito K, Otsubo H, Usui N (2004) Platelet size deviation width, platelet large cell ratio, and mean platelet volume have sufficient sensitivity and specificity in the diagnosis of immune thrombocytopenia *Minato-ku, Tokyo* 105-8471.

87. Erduran E, Aslan Y, Gedik Y, Orhan F (2003) A randomized and comparative study of intravenous immunoglobulin and mega dose methylprednisolone treatments in children with acute idiopathic thrombocytopenic purpura Turk J Pediatr, 45:295-300.
88. Aydın A Anne eğitim düzeyi ve bebek dostu hastane uygulamasının altı ay tek başına anne sütü kullanımı üzerine etkileri Ege Pediatri Bülteni 2009;16:71-76.
89. Rosthoj S, Nielsen S, Pedersen FK (1996) Randomized trial comparing intravenous immunoglobulin with methylprednisolone pulse therapy in acute idiopathic thrombocytopenic purpura Danish ITP Study Group Acta Paediatr, 85:910-915.
90. George JN, Woolf SH, Raskob GE, Wasser JS, Aledort LM, Ballem PJ, et al (1996) İdiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology Blood, 88:3-40.
91. Masaru K, Souichi A, Ikuya U, Masayuki O, Toshiyuki K, Mitsutaka S, et al (2010) Characterization of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in Japanese children: a retrospective multi-center study Int J hematol, 91:252-257.
92. Imbach P, Kühne T, Müller D, Berchtold W, Zimmerman S, Elalfy M, et al (2006) Childhood İTP: 12 months follow-up data from the prospective registry I of the Intercontinental Childhood İTP Study Group (ICIS) Pediatr Blood Cancer, 46:351-356.