

2011 yılında çocukluk çağı immün trombositopenik purpura hastalığı izlem ve tedavisinde değişiklikler

Changes in childhood ITP treatment and follow-up in 2011

Tiraje Celkan

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

İmmün trombositopenik purpura (İTP) en sık çocukluk çağıında görülen kanama nedenidir. Trombositler etkileştikleri antikorlara bağlı olarak immünolojik yıkıma uğrar ve bunu dengelemesi gereken kemik iliği yetersiz kaldığında, çevre kanında trombosit sayısı azalır. Klinikte üç şekilde karşımıza çıkar: akut ya da yeni tanı, kronik ve ısrarcı İTP. Akut formu birkaç günle –hafta süresinde düzeler, genellikle altı aydan önce sonlanır, 2011 yılında yayınlanan Amerikan Hematoloji Derneği kılavuzu bu süreyi bir yıla uzatmıştır. Klinik olarak başka bulgusu olmayan çocukta ani başlangıç öyküsü vardır. En sık 2-4 yaş ve viral enfeksiyonlardan sonra görülür. On yaştan büyük çocuklarda kronikleşme ve diğer otoimmün olaylarla birlikte olma olasılığı fazladır. Peteşi, purpura, burun kanaması, bağırsak ve üriner sistem kanaması olabilir. Bu kanamalar trombositopeni derecesine bağlı olarak gelişse de kanama miktar ve şiddeti ile trombosit sayısı arasında her zaman açık bir ilişki yoktur. Tedavide çocukluk çağıında iki seçenek en sık kullanılmaktadır: kortikosteroidler ve intravenöz immüoglobülin. Tedavide immünosupresifler, anti D, siklosporin, sitostatikler, danazol, rituksimab ve trombopoietin reseptör analogları da denlenmektedir. Çok nadiren hayatı tehdit eden kanamalarda tedavide trombosit süpsansiyonu denenebilir. Son zamanlarda splenektomi 1/3 olguda başarısız olduğu ve tedavi seçenekleri arttığı için pek tercih edilmemektedir. (*Türk Ped Arş 2012; 47: 8-16*)

Anahtar sözcükler: Çocuk, İTP, kılavuz, yeni tedaviler

Summary

Immune thrombocytopenic purpura (ITP) is the most frequent hemorrhagic disease in children. The shortened life of platelets because of immunologic damage (antibodies absorbed by platelets) and insufficient compensatory increased function of the bone marrow result with reduced number of platelets in the peripheral blood. There are three forms of ITP: acute, chronic and persistent. The acute form occurs in 80-90% of cases with bleeding episodes lasting a few days or weeks, but no longer than 6 months, the new 2011 American Society of Hematology guideline increased this period to one year. It is typical for the phenomenon of bleeding that it starts suddenly and without any other sign of illness. The most frequent acute form appears between the second and fourth year, and is occurrence usually after acute viral infections. Children older than 10 years of age, like adults, often have the chronic form associated with other immunologic disorders. Hemorrhagic manifestations include: petechiae, purpura, epistaxis, gastrointestinal and genitourinary bleeding. They depend on the grade of thrombocytopenia, although there is no strict correlation between the number of platelets and volume of bleeding. In cases of acute ITP in children, usually there are two therapeutic options or therapies of choice: corticosteroids and high doses of intravenous immunoglobulin. There are also immunosuppressive therapy, anti Rh(D) immunoglobulin, cyclosporine, cytostatics, danazol, rituximab, and thrombopoietin receptor agonists. In cases of distinctive hemorrhagic syndrome there are also indications for platelet transfusion. Nowadays splenectomy is more restricted, because one third of cases is unsuccessful. (*Turk Arch Ped 2012; 47: 8-16*)

Key words: ITP, childhood, new therapies and guideline

Giriş

İmmün (idiyopatik) trombositopenik purpura (İTP), trombositlere karşı oluşan oto-antikorların trombositlerin yaşam sürelerini kısaltması sonucu gelişen ve klinikte trombositopeni

ile seyreden edinsel bir hastalıktır. İmmün trombositopenik purpurada periferik trombosit yıkımı, kemik iliğinde megakaryosit artışı ile dengelenmeye çalışılır. Ancak, anti-trombosit antikorları trombosit yapımını da etkileyebilir ve dolayısı ile daha nadir olarak kemik iliğinde megakaryosit sayısı

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Tiraje Celkan, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,

Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye E-posta: tirajecelkan@yahoo.com **Geliş Tarihi/Received:** 06.12.2011 **Kabul Tarihi/Accepted:** 16.12.2011

Türk Pediatri Arşivi Dergisi, Galenos Yayinevi tarafından basılmıştır. / Turkish Archives of Pediatrics, published by Galenos Publishing

azalmış veya trombosit yapımı bozulmuş da olabilir. Trombositopeninin derecesine göre kanama bulguları (sıklıkla purpurik deri lezyonları, mukozal kanamalar) gelişir (1).

İmmün trombositopenik purpura çocuklarda genellikle bir enfeksiyon veya aşılama sonrası akut olarak ortaya çıkar, kısa zamanda kendiliğinden düzelme eğilimindedir. Oysa erişkinlerde İTP genellikle kronik bir hastalıktır. Bu nedenle erişkin ve çocuk olgularda tedavi yaklaşımı farklıdır (2-4). Günümüz koşullarında İTP tanısını kesinleştirecek bir laboratuvar testi mevcut değildir. Bu nedenle İTP tanısı genellikle diğer trombositopeni nedenlerinin olmadığı gösterilmesi ile konulur (4-9).

İmmün trombositopenik purpura, çocukluk çağında trombositopeninin en sık nedenidir. Hastalık sıklıkla geçici olduğundan gerçek sıklığı bilinmemekte, Kuzey Amerika çalışmalarında, 1-14 yaş grubunda sıklık 7,2-9,5/100 000 çocuk olarak verilmektedir (1,3). Kurata ve ark. (10) son yıllardaki çalışmasında ise çocuklarda sıklığının 1,9/100 000 olduğu ve 2-5 yaş arasında tepe yaptığı, <4 yaşta daha fazla erkeklerde olduğu gösterilmiştir. Mevsimsel bir seyri vardır, kış ve ilkbaharın erken dönemlerinde daha sıktır, ırk ve cinsiyet farkı belirgin değildir (11). Bizim 32 yıllık İTP serimizde (1978-2011) dosyalarında yeterli bilgiye ulaştığımız 544 hastada; ortalama yaşı 5,3±3,6, erkek/kız oranı 1,1, kronikleşme oranı %9,3, islak purpura ile baş vuru oranı %28 saptandı. Mevsimsel anlamlı bir fark görmezken baharlarda (ilk ve son) biraz daha fazla hasta baş vurusu olduğunu saptadık (12).

2011'de Amerikan Hematoloji Derneği İTP konusunda önerilerini bir kılavuzda toplamıştır, buna göre (8):

1) İTP Kısaltması: Hipokrat ve Galen döneminden itibaren purpura ya da kırmızı lekeler "porphyra"dan esinlenerek söylenmektedir ve mor-balık anlamına gelir (13). Purpura hastaların büyük bir kısmında olmadığı için idiyopatik trombositopenik purpura yerine immün trombositopeni teriminin kullanılması önerilmektedir.

2) Trombositopeni sınırı: 100x10⁹ olarak kabul edilmiştir. Çünkü trombosit sayısı 100-150x10⁹ arasında olan erişkinlerde 10 yıllık takipte ağır trombositopeni gelişme riski %6,9 olarak bulunmuştur. Bazı Afrika-Asya ülkelerinde trombositlerin normal bireylerdeki dağılımı incelendiğinde üst sınırın 100-150x10⁹ arasında değişebildiği gösterilmiştir. Ayrıca bu üst sınır, gebeliğe bağlı trombositopeniyi dışlamak için daha uygun bulunmuştur.

3) İmmün trombositopenik purpurada etiyolojik değerlendirme: Etiolojide rol oynayan etmenlere göre birincil ve ikincil İTP olarak iki gruba ayrılmıştır:

a. Birincil İTP: Birincil İTP sadece trombositopeni (<100 x10⁹) ile seyreden otoimmün bir hastalıktır. Birincil İTP teşhisi bir dışlama tanısıdır, klinik ve laboratuvar olarak kesin İTP tanısını konulamaz, trombositopeni yapan diğer sebeplerin bulunmadığının gösterilmesi gerekir (Tablo 1).

b. İkincil İTP: Birincil İTP dışındaki bütün immün trombositopeniler bu gruptadır. Tanımlarken neden durum parentez içine yazılarak verilmesi önerilir: ikincil İTP (SLE ile ilişkili).

4) İmmün trombositopenik purpura dönemleri: Eskiden İTP trombositopeninin süresine göre akut, yineleyen ve kronik

olarak sınıflandırılırdı. Yeni kılavuzlarda bu tanımlamalar şöyle gruplanmaktadır:

a. Yeni tanı konmuş İTP: Akut İTP geriye dönük bir tanımlama olup, hastanın başvurusundan önceki dönemi bilinmeyeceğinden akut yerine 'yeni tanı konmuş İTP' kavramı kabul edilmiştir. Tanıdan itibaren ilk üç ayı kapsamı uygun görüldü.

b. Persistan (ısrarcı) İTP: Tanıdan itibaren 3-12 aylarda olup hala remisyona girmeyen, veya tedavi kesildiğinde remisyonda kalamayan olguları kapsar. Bu dönemde hala kendiliğinden remisyona girme olasılığı vardır.

c. Kronik İTP: 12 ay veya daha fazla süren İTP olguları bu grupta tanımlanır. Eski literatürde altı aydan uzun süren trombositopenide kronikleşmeden bahsedilirdi, ancak 6-12 ay arasında eskiden kronik diye belirtilen grubun önemli bir bölümünün bir yıl civarında normal değerlere ulaştığının görülmesi üzerine bu süre bir yıla uzatılmıştır. Ayrıca kronik İTP de beş yılda %30, 10 yılda ise %44 kendiliğinden düzelme olasılığı vardır (14).

5) İmmün trombositopenik purpura şiddeti: Eskiden trombositopeninin derecesine göre hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırılırdı. Son kılavuzlar sadece klinik olarak anlamlı kanama bulguları olan olgulara ağır İTP denilmesini önermektedir. Kanama bulgularını değerlendiren ölçekler olmadığından, bu tanımlama hekimin kararına dayanmaktadır.

Tablo 1. Amerikan 2011 kılavuzunda İTP tanısında önerilen tetkikler

1. Yapılması gerekli tetkikler
Hastanın öyküsü
Aile öyküsü
Fizik muayene
Tam kan ve retikülosit sayımı
Periferik yayma
Niceliksel immünglobulin düzey ölçümü
Kemik iliği aspirasyonu (seçilmiş olgularda)
Kan grubu (Rh dahil)
Direkt Coombs testi
H.pylori
HIV
HCV
2. Hasta yönetiminde faydalı olma olabilecek testler
Trombosit glikoproteinine karşı özgül antikorlar
Antifosfolipid antikorlar
Anti-tiroid antikorlar ve tiroid işlevleri
Antinükleer antikorlar
Parvovirüs ve CMV için PCR
3. Yararı bilinmeyen ya da kanıtlanmamış tetkikler
Trombopoetin
Retiküle trombositler
PalG
Trombosit yaşam çalışmaları
Kanamama zamanı
Serum kompleman düzeyi

a. Tedaviye yanıtın tanımlanması: Yanıt için mutlaka klinik bulguların da düzelmesi gereklidir.

b. Tam yanıt: Trombosit sayısı $>100 \times 10^9$ olması

c. Yanıt: Trombosit sayısı $30-100 \times 10^9$ olan ve başlangıç trombosit sayısının en az iki katına ulaşmış olgular

d. Yanıtsız: Trombosit sayısı $<30 \times 10^9$ olan ve başlangıç trombosit sayısının iki katına ulaşmamış olgular.

e. Kortikosteroid bağımlılığı: Trombosit sayısı $>30 \times 10^9$ olması veya kanamanın önlenmesi için devamlı veya aralıklı olarak en az iki ay kortikosteroid kullanması gereken olgular. Bu durum diğer ilaçlar için de geçerli olabilir (azatiyoprine bağımlı vs). Bu olgular yanıtsız kabul edilmelidir. Çocuklarda nadir olan bu durum erişkinlerde sorun yaratmaktadır.

f. Refrakter İTP: Bu tanımlama için iki gereklilik vardır: Birincisi splenektomi uygulanmış olmalıdır. İkincisi splenektomi sonrası trombositopenik seyreden hastada kanama bulguları veya tedaviyi gerektirecek klinik koşullar olmalıdır. Bu tanım genellikle erişkinler için kullanılmaktadır.

Patojenez

İlk olarak Harrington (13) 1951'de İTP'li hastadan aldığı 9-10 ml kanı normal sağlıklı bireye verdiğinde saatler içinde trombosit sayısının düştüğünü göstermiştir. Bundan hemen önce 1946'da ise Dameshek ve Miller (13) İTP hastalarının kemik iliği aspiratlarını incelemiş ve bu hastaların megakaryositlerini etkileyerek trombosit yapımını bozan bir faktör olduğunu ileri sürmüşlerdir. İmmün (idiyopatik) trombositopenik purpuralı hasta plazmasının normal birey kemik iliği örneği ile 1980'lerde kültür yapılması sonucunda megakaryositlerin büyümesinde ve trombosit üretiminde bozulmalar ve trombopetin (TPO) düzeyinde beklenen aksine orta derecede artış izlenmiştir. Radyoaktif işaretlenen trombositlerin vücut içinde takibi ile normalde 9,9 gün olan yaşam süresinin İTP'li hastalarda 48-230 dakikaya kadar azalmış olduğu bulunmuştur. Bu hastalarda trombosit yapım hızı X4-9 kat artar (15). Kronik İTP'lerde ise trombosit yıkımının daha az, ancak yapımının daha yetersiz olduğu ve kemik iliğinde yapılarak çevre kanına atılan trombosit yaşam süresinin normal insanlara yakın olduğu gösterilmiştir. Kronik İTP hastalarında kortizon kullanımı ile elde edilen trombosit artışının yıkımın azalmasından değil trombositin dolaşıma verilmesinden kaynaklandığı yapılan çalışmalarda saptanmıştır. Trombopoetinin 1994'de bulunmasından sonra TPO'nun megakaryosit zarında bulunan reseptörü (almaç) ile bağlanarak (c-Mpl) trombosit yapım ve olgunlaşmasını JAK-2, STAT-5, MAPK'ı fosforilasyonu ile sağladığı ispatlanmıştır. Çevre kanında trombosit sayısı yüksek olduğunda TPO trombosit tarafından alınır ve dolaşımında az miktarda TPO kalır. Oysa trombosit sayısı düştüğünde trombosit içine giren TPO azalır ve çevre kanında miktarı artar, MK'ları uyarır ve trombosit yapım ve olgunlaşmasını arttırarak çevre kanında istenilen trombosit sayısına ulaşmaya çalışılır (15). Trombositopeniler içinde TPO düzeyi en yüksek olarak beklenildiği gibi amegakaryositik

trombositopenide elde edilir. Trombopoietin düzeyi trombositopeniler içinde en düşük olarak kronik İTP'lerde saptanır. Anti TPO antikorları İTP'li hastalarda genelde yoktur, oysa TPO almacına karşı antikorlar hem İTP hemde sistemik lupuslu hastalarda gösterilmiştir. İmmün trombositopenik purpura karmaşık patojenezin olduğu heterojen bir hastalıktır. Bir akut enfeksiyon, sıklıkla, hastalığın ilk tetikleyicisidir (15). Olası mekanizmalar:

1. Antikora bağlı yıkım

Antikor-kaplı trombositler retikuloendotelial hücreler tarafından çoğunlukla da dalakta üzerindeki aktive Fc almaçları tarafından parçalanır (antitrombosit antikorlarının IgG Fc bölümünü tanınmasıyla). Tanımlanan otoantikorların çoğu trombosit zar glikoproteinlerine (GpIIb/IIIa, GpIb/IX, GpIa/IIa) karşıdır. Bu antitrombosit antikorların trombosit işlevine etkileri pek yoktur.

2. Bozulmuş trombosit yapımı

Antikor ve hücrel sitotoksiste yapım hız ve miktarını etkiler. İmmün trombositopenik purpura etiolojisinde son yıllarda yapımın yetersizliği konusu dikkati çekmeye başlamış ve trombosit kinetik çalışmaları (indiyum ile işaretli otolog trombositler) ile üretiminin yetersizliği gösterilmiştir. Yine beklenen oranda trombopoetin düzeylerinin artmadığı saptanmıştır (16).

3. T hücre aktivitesi

CD4+ T-yardımcı hücreler antitrombosit antikor salgılayan B hücreleri düzenler. Ancak glikoprotein-özgül antikorlar İTP'li olguların %20-40'ında yoktur. Hücre-ilişkili toksisitede yer alan (granzim, perforin gibi) genlerde (CD3+CD8+ T hücre) "upregulation" vardır.

Öykü ve klinik bulgular

Çocuklarda İTP tanısı trombositopeni yapan diğer nedenlerin dışlanmasıyla konur. Tipik olgularda dahi tam kan sayımı ve periferik yayma, tanı kesinleşene ya da düzelme olana kadar belli aralıklarla tekrarlanmalıdır. Yaşamın erken döneminden beri trombositopeni, aile öyküsü ya da belirgin özellikler varsa kalıtsal trombositopeniden şüphelenilmelidir. Çoklu otoimmün sitopenileri olanlarda sistemik lupus (SLE), CVID (değişken immün yetersizlik), ALPS (otoimmün lenfoproliferatif sendrom) gibi trombositopeni yapan diğer otoimmün hastalıklar akla gelmelidir. Büyük çocuklarda kronik hastalık olma eğilimi de daha fazladır (Tablo 1).

Yeni tanılı İTP'li hastalarının %50-80'inde (ortalama %60) son 1-3 hafta içinde geçirilmiş enfeksiyon (çoğunlukla viral) öyküsü vardır. Özgül olmayan üst solunum yolu enfeksiyonları, enfeksiyon sonrası gelişen İTP olgularında en sık nedendir. Olguların %20'sinde kızamıkçık, kızamık, su çiçeği, boğmaca, kabakulak, enfeksiyöz mononükleoz, sitomegalovirus, hepatit A, B, C, parvovirüs veya bakteriyel enfeksiyon gibi özgül bir enfeksiyon saptanabilir. Aşı sonrasında gelişen İTP ile ilgili çalışmalar vardır (16). Mekanizma tam olarak açıklanmamıştır. En sık kızamık, kızamıkçık ve kabakulak aşısı (MMR) sonrası belirtilirken, son yayınlarda Hep B aşısı sonrası da geliştiği

saptanmıştır. Genellikle aşı sonrasında ilk altı haftada ortaya çıksa da bazen bu süre dokuz haftaya dek uzayabilir. İmmün trombositopenik purpuralı çocukta dikkat edilmesi gereken aşı ile ilgili diğer bir konu ise intravenöz immüno globülin veya steroid tedavisi almış ve iyileşmiş çocukta aşılama programının nasıl devam edeceğidir. Bu konuda kesin bir veri olmamakla birlikte iki haftadan uzun ve günde 20 mg doza eşdeğer prednizon alındığında, canlı aşı öncesinde kortikosteroid alımının sonlanmasıyla sonra en az bir ay geçirilmesinin güvenli aralık olacağı belirtilmektedir. Tedavi için İVİG kullanılmış ise doz 400 mg gibi düşükse en az sekiz, 1 gr ise en az 10, 2 gr ise 11 ay bekledikten sonra canlı aşı yapılması önerilmektedir (17,18).

Peteşi, ekimoz ve mukoza kanamaları İTP ile birlikte olan bulgulardır. Purpura dışında fizik muayene normaldir. Olguların %50'sinde bulgular hafiftir. Peteşiler subkonjunktiva, yanak mukozası, yumuşak damak ve ciltte; ekimozlar genellikle alt ekstremitelerin ön yüzlerinde ve kemik çıkıntılarının (kaburgalar, skapula, omuzlar, bacaklar ve pubik alan) üzerindedir. Bu tip cilt kanamalarına ilave olarak, özellikle hastalığın başlangıcında epistaksis, dişeti, sindirim sistemi kanaması ve hematüri de görülebilir (1). Ciddi menoraji, retinal, işitme kaybına neden olabilen orta kulak ve en korkulan komplikasyonlardan biri olan merkezi sinir sistemi kanaması da olabilir. Hematom ve hemartroz nadirdir, kas içi enjeksiyon veya ciddi travma sonrasında gelişebilir.

Kanamaların ciddiyetini trombosit sayısına bağlı olmaksızın, sadece belirti ve bulgulara dayanarak değerlendiren sınıflama çocukluk çağında daha sık kullanılır (19).

A. Belirti yoktur veya hafiftir: Çok az sayıda Peteşi ve ekimoz vardır, mukozal kanama yoktur. Günlük yaşam pek etkilenmez. Yeni tanı almış hastaların %57'si bu gruptadır.

Tablo 2. Kanama şiddetinin sınıflandırılması	
Kanama şiddeti	Kanama
Hafif	Peteşi, <5 cm ekimoz Bası ile duran burun kanaması
Orta	Sayırsız Peteşi, >5 cm ekimoz 20 dakikadan uzun süren burun kanaması Dişeti, boğaz sindirimsisteminden aralıklı kanamalar, Hematüri, hipermenore vb sonucunda Hb'de 2 gr'dan az düşme
Ağır	Koter ya da tampon gereken burun kanaması Sindirim sistemi, dişeti vb kanamalar sonrasında Hb'de >2 gr'dan fazla düşme, şüpheli organ içi kanamalar
Hayati tehdit edici kanama	Kafa içi kanamalar veya hipotansiyona ve >10ml/kg damar içi doldurulma ve kan transfüzyonuna gerek duyulan kanama

B. Orta derece: Daha ciddi cilt ve mukoza lezyonları, epistaksis ve menoraji vardır.

C. Ağır: Transfüzyon ya da hastaneye yatırılmayı gerektiren kanama (retinal, kafa içi kanamalar, menoraji, epistaksis, meleno) dönemleri, yaşam niteliği ciddi şekilde etkilenir. Transfüzyon gereksinimi olabilir.

Fizik muayenede kanama bulguları dışında, genellikle belirgin bir özellik yoktur. Ciddi kanama olmadıkça solukluk olmaz. Dalak ucu olguların %10'undan daha azında ele gelir, viral enfeksiyonla birlikte (1). Splenomegalinin olması lösemi, SLE, enfeksiyöz mononükleoz ya da hipersplenizm olasılığını akla getirmelidir. Viral hastalık gibi başlatan bir etmen olmadıkça servikal lenfadenopati de yoktur.

İmmün trombositopenik purpurada kafa içine kanama sıklığı %0,1-0,5 arasındadır. Kafa içi kanayan olgularda trombosit sayısı olguların %73'ünde 10 000/mm³'ün altında; %25'inde 10 000–20 000/mm³ arasında; %2'sinde 20 000/mm³'ün üzerindedir. İmmün trombositopenik purpura tanısı ile kafa içine kanama arasındaki süre ortalama 27 haftadır (olguların %51'i ilk dört haftada, %49'u 4 hafta-9 yıl arasında). Kafa içi kanayan İTP'li olguların yaklaşık %50'sinde başka risk etmenleri [kafa travması (%29), asetil salisilik asit kullanımı (%5), arteriyovenöz malformasyon (%17)] vardır. Bu olgularda en önemli ip ucu muko-kütanöz (wet-purpura) kanama varlığıdır (%49). Kanamaların %77'si kafa içine (%87'si supratentoriyel), %23'ü subduraldır (1,21,22).

Laboratuvar bulguları

Tam kan sayımında trombosit sayısı her zaman 150 000/mm³'ün altındadır (son kılavuza göre <100 000/mm³), yaygın kanama bulguları olanlarda sıklıkla <20 000/mm³'tür, MPV artmıştır. Kan kaybı miktarı ile orantılı anemi olabilir.

Tam kan sayımında saptanan trombositopeni parmak ucundan hazırlanmış periferik yayma değerlendirmesi ile desteklenmelidir, psödotrombositopeni ve diğer hematolojik nedenlerin olmadığı kanıtlanmalıdır. Trombosit morfolojisi ve küme oluşumu yanında, eritrosit ve lökosit morfolojisi de değerlendirilmelidir (1,23).

Kemik iliği incelemesi: Yeni tanı hastada, sadece kan sayımında/periferik yaymada trombositopeni dışında bozukluk varsa veya sistemik bulgu (kemik ağrısı, açıklanamayan dalak büyüklüğü varsa yapılması önerilmektedir. Birinci basamak tedavilere çok az ya da hiç yanıt vermeyen hastalarda da düşünülmelidir (8) (Tablo 2,3).

Tablo 3. Amerikan Hematoloji Derneği 2011 rehberinde KİA ile ilgili öneriler (8)

- Kemik iliği aspirasyonu (KİA) incelemesi, tipik İTP bulguları olan çocuk ve ergenlerde gerekli değildir (1B).
- Kemik iliği aspirasyonu incelemesinin, İVİG tedavisine yanıt vermeyen hastalarda da mutlaka yapılması gerekli değildir (1B).
- Kemik iliği aspirasyonu incelemesinin, steroid tedavisi ya da splenektomi öncesi de mutlaka yapılması gerekli değildir (2C).

Kemik iliği aspirasyonunda megakaryositler artmıştır, sıklıkla olgunlaşmamıştır, tomurcuklanma yoktur, eritroid ve miyeloid hücreler normaldir, nadiren eozinofil artışı görülebilir, belirgin kan kaybı varsa eritroid hiperplazi saptanır. Tipik İTP olgusu ise KİA yapmaya gerek yoktur, ancak, steroid tedavisi başlanacak hastaya öncesinde KİA yapılması zorunluluğu halen tartışmalıdır. Yine de, çoğu merkezde steroid tedavisi başlanacaksa öncesinde KİA incelemesi yapılmaktadır. Akut lösemili bir hastanın tek başına trombositopeni ile başvurusu çok nadirdir (<0,1%) (1). Ancak, başvuruda hastada atipik bulgular varsa ya da tedaviye yanıt vermiyorsa KİA mutlaka yapılmalıdır. Başka tanıların steroid tedavisi ile maskelenmemesi için tedaviye başlanmadan önce mutlaka KİA gerekliliği 1996 kılavuzunda belirtilmekte idi. Amerikan Hematoloji Dergisi'nin 2011 kılavuzunda öykü, klinik ve laboratuvar bulguları İTP tanısını desteklemekte ise; İVİG tedavisine yanıt alınmadığında (kanıt düzeyi 1B), kortikosteroid başlanmadan veya splenektomi yapılmadan önce (kanıt düzeyi 2 C) kemik iliği yapılmasının gerekli olmadığı belirtilmektedir. Biz Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde halen kortikosteroid başlamadan önce kemik iliği yapılmaktayız. Türkiye gibi akraba evliliklerinin sık, kan sayımı tetkikinin düzenli yapılmadığı ve bu nedenle hastanın daha önceki değerlerinin bilinmediği durumlarda İTP tanısı koyarken dikkatli olunması gerektiğini savunmaktayız. Nitekim bu sayede depo hastalığı, hemafagositoz, miyelodisplastik sendrom, megaloblastik anemi tanısı koyduğumuz bir çok hastamız vardır. Yine sadece öyküyü derinleştirdiğimizde yıllardır İTP diye takip edilen hastalarımızdan Bernard-Soulier, vonWillebrand hastalığı ve portal hipertansiyon tanısı alan hastalarımız bulunmaktadır.

Pıhtılaşma profili'nde kanama zamanı genellikle uzun, protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTT), fibrinojen düzeyi normaldir.

Klinik olarak gerekli ise antinükleer antikor (ANA) ve anti-ds-DNA, kan grubu, direkt Coombs' testi, karaciğer işlev testleri, BUN ve kreatinin, Epstein-Barr virus, CMV, HIV, parvovirüs tetkikleri de istenmelidir. Fanconi aplastik anemisi, miyelodisplastik sendrom, Evans sendromu, hipersplenizm, mikroanjyopatik hemolitik anemi, yaygın damar içi pıhtılaşma, vonWillebrand hastalığı tip 2B, ilacın uyardığı trombositopeni gibi ikincil trombositopeni yapan nedenler dışlanmalıdır.

Erişkinlerde daha sık olarak saptanan ama her çocuk İTP olgusunda da mutlaka kullanılan ilaçlar sorgulanmalıdır (24). Klinik pratiğimizde en sık antikonvülan kullanımında trombositopeni ile karşılaşmaktayız. Literatürde antienflamatuar, "absikzimab", asetaminofen, bevazimumab ile olgular bildirilmiştir (24).

İmmün trombositopenik purpura ve H. pylori ilişkisi erişkinlerde gösterilmiştir (25). Çocukluk çağı İTP'lerinde son yıllarda yapılan çalışmalar konuya açıklık getirmiştir. Özellikle kronik İTP olgularında H.pylori'nin yok edilmesinin trombosit sayısını yükselttiğini gösteren çalışmalar yapılmıştır (26,27). Ancak buna katılmayan araştırmacılar da vardır (28). Kronik İTP'li çocuk olguların %20'sinde H. Pylori saptanmış ve tedavi ile

enfeksiyonun temizlenmesi ile trombositopeni %39 olguda normal değerlere çıkmıştır (27).

Bu rehberde ayrıca aşağıdaki öneriler sunulmaktadır:

- Antinükleer antikor testinin şüpheli İTP tanılı çocuk ve ergenlerde yapılması gerekli değildir (2C).

- İnatçı ya da kronik İTP'de H. pylori testinin istenmesi önerilmemektedir (1B).

- İmmün trombositopenik purpura öyküsü olan, MMR aşısı yapılmamış çocuklar ilk MMR aşısını planlanan zamanda olmalıdırlar (1B).

- Kızamık, kızamıkçık ve kabakulak aşısına bağlı olan ya da ilişkili olmayan ve ilk MMR aşısı daha önce yapılmış İTP'li çocuklar, ikinci doz aşı zamanı geldiğinde, önce antikor düzeyleri kontrol edilmelidir. Bağışıklık tamsa (çocukların %90-95'i) aşı yapılmamalı, bağışıklık yeterli değilse MMR ile önerilen zamanda yeniden aşılanmalıdır (1B).

Çocukluk çağı akut İTP tedavisi

Akut İTP tedavisi nedene yönelik bir tedaviden çok, klinik bulgulara neden olan ya da olacak trombositopeniyi kanamaya neden olmayacak yeterli düzeye çıkartmayı ve trombositopenik kalma süresini mümkün olduğunca kısa tutmayı hedefler. Bu nedenle amaç normal trombosit sayısına ulaşmaktan çok yeterli hemostazı sağlayacak trombosit düzeyini elde etmektir (1,23). Trombositopenik dönemde hastanın spor etkinliklerinden, aspirin türü antiagregan ilaçlar kullanımından ve kas içi enjeksiyonlardan kaçınması şarttır. İmmün trombositopenik purpura'nın selim bir hastalık olduğu ve çoğunda sorunsuz ve sekelsiz iyileştiği bilgisi aile ve çocukla paylaşılmalı, hastaların çoğu evden izlenebildiği için olası kanama durumlarında ulaşacağı doktor açısından bilgilendirilmelidir. Ciddi kanama durumunda yapacakları konusunda aile bilgilendirilmelidir. İmmün trombositopenik purpura haftalar-aylar sürebileceği için çocuk okulundan ve günlük etkinliklerinden geri kalmamalıdır. Ciddi kanaması olmayan olgular önce haftalık daha sonra daha seyrek aralarla yapılan kontrollerle evden izlenebilir. Sadece cilt döküntüleri olan hastalarda sık aralıklarla kan sayımı yapılmasına gerek yoktur, ancak trombosit sayısının <20 000/mm³ olduğu durumlarda ilk 7-10 gün yakın takip uygundur. Çok düşük trombosit sayılarının devam ettiği ancak kanama saptanmayan olgularda yaşam kalitesi etkilenirse (spor yapamama vb.) hasta ve aile ile birlikte tedavi kararı alınabilir. İmmün trombositopenik purpura tedavisi trombosit sayısını tedavisiz izlemekten çok daha hızlı yükseltebilir (Kanit düzeyi 1B).

İmmün trombositopenik purpura tedavileri çoğunlukla alta yatan patolojiyi tedavi etmediği gibi tam remisyon için garantide veremez, üstelik yan etkileri vardır. Bu nedenle İTP' de günümüzde en iyi tedavi "bekle ve izle" tedavidir (29). Tedavi seçenekleri kanamalı olgular için düşünülmelidir (Tablo 4).

Tablo 4. Son yıllarda İTP’de değişen noktalar (53)

- Çoğu İTP’li çocukta trombosit sayısı <20 000/mm³ altındadır ve klinik genellikle cilt kanamaları ile sınırlıdır
- Çoğu çocuk çok kısa sürede tedavisiz iyileşir
- Hafif kanama olan olgularda tedavi gerekli değildir
- Trombositopeni saptanan her olguda hemen kemik iliği yapılmadan bir süre izlenebilir
- Israrlı trombositopenilerde inceleme ve tedavi gereklidir.
- Trombositopeni alt sınırı artık 100 000/mm³ kabul edilmektedir
- Tedavi edilen olgu oranı %69’lardan %16’lara düşmüştür.

Klinik veriler kafa içi veya hayatı tehdit edici ciddi kanamaları engelleyecek bir tedavi protokolunun henüz olmadığını belirtmektedir. Dahası tanı sırasında yeterli tedavi verilmiş olsa dahi takip sırasında çocuklarda ciddi kanama atakları saptanabilir. Takipte kanamanın sınıflandırma ve skorlama işlemi hekimin tecrübesine dayanır. Kuzey Avrupa ülkeleri sorun yaratan kanamaların trombositopenisi >3 ay süren ve trombositleri <20 000/mm³ olan hastalarda daha sık olduğunu göstererek bir skorlama önermişlerdir: altı klinik bulguya dayanan bu skorlamada : ani başlangıç (5), yaş <10 yıl (3), öncesinde enfeksiyon varlığı (2), trombosit sayısı <5 x 10(9)/l, ıslak purpura (1) erkek cinsiyet (1). Yüksek skorlar düşük riski belirlemektedir (30). İmmün trombositopenik purpura tedavisinde tedavi verilmesine neden olan en korkulan kanama kafa içi kanamalarıdır (KİK) (1,23). Çünkü KİK saptanan çocuklarda ölüm yanında %50’ye varan hastalık hali bildirilmektedir, bu da İTP gibi selim olduğu düşünülen bir hastalık geçirmiş ve iyileşmiş bir çocukta nörolojik sekelle önündeki yaşamı sürdürmesi demektir. Rosthoj ve ark. (31) tanıdan sonra altı ay izlenen 500 çocukta KİK ve ciddi kanama saptamazken, Kuhne ve ark (32) 2540 çocuk takibinde 3 KİK (%0,17) bildirmişlerdir. Bu 3 KİK çocuğun tanı sırasında trombosit sayısı <20 000/ mm³dü ve ikisi tedavi almıştı. Donato ve ark. (33) 1683 hastanın yine üçünde (%0,2) KİK saptadılar. Tüm bu klinik veriler tedavi alt sınırı ve tedavi tipini belirleme konusunda ipucu vermediği gibi, ilaç seçim ve tedavi kararını hekime bırakmaktadır.

İmmün trombositopenik purpura ciddi klinik belirti vermiyor veya hafif kanama bulguları ile (ekimoz ve peteşi) seyrediyor ise trombosit sayısına bakmazsınız hasta yakın gözlem ile izlenebilir. Nitekim bu konuda yapılmış en güzel çalışmalardan biri yurdumuzdan bildirilmiştir. Duru ve ark. (34) trombositleri <20 000/mm³ olan ve 10 tanesinde (%38) mukozal kanama saptanan 26 çocuğu tedavisiz 5-32 aylık izlemlerinde, sadece başlangıçta burun kanaması olan iki çocukta takip süresinde tedavi vermişlerdir (34). Benzer bir çalışmada Fujisawa (35) ıslak purpurası olmayan ve trombosit sayıları 10-29 000/mm³ arasında olan olguları ikiye ayırıp tedavisiz ya da 21 gün ağızdan steroid vererek izlediklerinde gruplar arasında fark saptamamışlardır. Neunert (36) 863 yeni tanılı İTP çocuktan 505’inin tanı sırasında trombositleri <20 000/mm³ olmasına rağmen ciddi kanamayan olguların ilk 28 gün izlemlerinde sadece üçünde ciddi kanama

saptandığını ve hiç birinde İKK olmadığını vurgulamışlardır. İlginç olarak bu olguların başlangıçta tedavi almaları ve ağır kanama göstermeleri arasında da bir ilişki saptanmamıştır. Hangi yaş grubundaki çocukların erişkinlerdeki gibi tedavi gerektirdiği konusu tartışmalıdır (örneğin 2-3 yaşında dur-durak bilmeyen yaramaz erkek çocukları). Normal şartlar altında çocukların %75-80’inin altı ay içinde remisyona girmesi beklenir. Ancak Kuhne (32) 3 ay-12 ay arasında %23, 12 ay-10 yaş arasında %28 ve >10 yaşta %47 oranında kronikleşme olabildiğini bildirmiştir. Kalyoncu ve ark. (37) yaptığı çalışmada yaş grupları arasında kronikleşme, tedavi yanıtı ve klinik bulgular açısından fark saptamamıştır (37).

Akut İTP’de tedavi seçenekleri kortikosteroidler, İVİG ve anti-D IgG ve kanama durdurulamadığı veya acil cerrahi girişim durumunda trombosit süspansiyon transfüzyonudur (1,23,38-44). Son yıllarda interferon, monoklonal antikorlar (rituksimab) ve helikobakter tedavisi de denenmektedir (38). Bu tedavilerden hiçbirinin kanamayı veya kronikleşmeyi önleyici etkisi gösterilememiştir.

Biz Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde İTP’li hastaları genelde takip etmekteyiz, ancak trombosit sayısı <20 000/mm³, ıslak purpura veya kanama varlığında tedavi kararı vermekteyiz. Küçük süt çocuklarında İVİG, diğer yaşlarda ise KİA yaparak üç gün 30 mg/kg steroid kullanımını tercih etmekteyiz. Kronik İTP olgularında ise trombositten bağımsız olarak kanama tedavi yöntemimizi belirlemektedir.

Birincil tedavi

1. Hastada tedavi kararı alındığında tek doz İVİG (0,8-1 g/kg) ya da kısa süreli kortikosteroidlerin kullanılması (Kanıt düzeyi 1B) önerilmektedir.

2. Hastada hızlı trombosit değer yükselmesi istendiğinde İVİG tercih edilmelidir (kanıt düzeyi 1B)

3. Otohemoliz veya kanamaya bağlı anemi gelişen durumlarda ilk seçenek olarak Anti-D önerilmemektedir (kanıt düzeyi 1C).

4. Anti-D ilk tedavi seçeneği olarak splenektomi yapılmayan ve Rh+ olan hastalarda tek doz olarak kullanılabilir (kanıt düzeyi 2B).

Tedavilere yanıt vermeyen olgularda ikincil tedavi seçenekleri uygulanır.

1. Birincil tedavilere yanıt alınmadığında (İVİG, anti-D, konvansiyonel doz steroid) ve devam eden kanama varsa rituksimab denenebilir (kanıt düzeyi 2C).

2. Kronik İTP olgularında olduğu gibi rituksimab splenektomiye bir seçenek olarak ya da splenektomiye yanıt alınamayan olgularda denenebilir (kanıt düzeyi 2C).

3. Birincil tedavilere yanıt alınmadığında ve devam eden kanama varsa yüksek doz deksametazon denenebilir (kanıt düzeyi 2C).

4. Yüksek doz deksametazon splenektomiye seçenek olarak ya da splenektomiye yanıt alınamayan olgularda denenebilir (kanıt düzeyi 2C).

Birincil ve ikincil tedavilere yanıt alınmadığında splenektomi bir tedavi seçeneği olabilir (kanıt düzeyi 1B).

Splenektomi hayatı tehdit edici bir durum söz konusu değilse tanıdan sonraki 12 aydan önce yapılmamalıdır (kanıt düzeyi 2C). Splenektomi bir yıldan önce yapılmamalıdır, çünkü bu dönemde hala kendiliğinden remisyon şansı mevcuttur. Splenektomiye %80 hasta yanıt verir, %66'sında cevap kalıcıdır ve en az beş yıl boyunca ek tedavi gerekmez (1,23,38,45). Tam yanıt olmayanlarda da kısmi veya geçici yanıt vardır. %14 hasta yanıtıdır, yanıtı %20 hastada da yanıt zaman içinde kaybolabilir (45). Splenektomi açık veya laparoskopik yapılabilir (46). Splenektomi komplikasyonları: kanama, enfeksiyon ve trombozdur. Ölüm oranları açık operasyonda %1, laparoskopikte %0,2 olarak bildirilmektedir. Splenektomiye yanıtı öngörmek için indiyum-işaretli otolog trombositler kullanılarak dalakta trombosit yıkımının gösterilmesi kullanılabilir (23). Aksesuar dalak mutlaka incelenmelidir, splenektomi sonrası hastalık tekrarının en önemli nedenidir. Splenektomiden en az dört hafta öncesi veya iki hafta sonrası H. İnfluenza, pnömokok ve meningokok aşılarının yapılması gereklidir. Splenektomi sonrası beş yılda bir pnömokok ve meningokok aşıları tekrarlanmalıdır. Son altı ayda rituksimab almış olgularda aşılama yeterli olmayabilir, bu hastalarda B hücreleri düzeldiği zaman tekrarlanmalıdır. Splenektomi sonrasında tromboembolizm için trombosit sayısı >800-1000 000/mm³ olduğunda salisilik asitle koruma yapılmalıdır. Splenektomili hastalarda sepsis gelişmesi ilk iki yılda sık olduğu için koruyucu amaçlı penisilin ilk iki yılda önerilmektedir. Ancak hasta olası ateşli durumlar karşısında hekimi uyarmalı ve enfeksiyon açısından eğitilmelidir.

Kortikosteroidler

1) Standart doz prednizolon: 1-2 mg/kg/gün (en fazla 60 mg/gün) iki hafta süre ile sonra azaltarak kesilmeli (toplam süre üç haftayı geçmemeli)

2) Yüksek doz metil prednizolon (HDMP):

- 7,5 mg/kg dört gün
- 15 mg/kg dört gün
- 30 mg/kg/gün veya 500 mg/m² dozunda en fazla 1g/gün, üç gün
- 30 mg/kg/gün üç gün ve 20 mg/kg dört gün toplam yedi gün

Ciddi kanama riski olan ve trombosit sayısı 20 000/mm³ ve altında olan hastalarda kullanılabilir.

Steroidler antikor yapımını ve antikor-antijen bağlanmasını engellemenin yanında, fagositozu ve damar geçirgenliğini azaltarak etki gösterir. Ancak yan etkileri oldukça fazladır. Steroidler hipertansiyon, hiperglisemi, uzun kullanımda hirsutismus, ciltte striya oluşumu, iştah açılması ve psikoz, mide şikayetleri yapabilir. Son yıllarda yan etkilerden kaçınmak amacı ile kısa süreli kortizon tedavi seçenekleri daha fazla tercih edilmektedir: 16-24 mg/m² deksametazonun dört gün verilmesi veya prednizonun dört mg/kg/gün dört gün oral 28 günde bir

verilmesinin de iyi etkiye sahip olduğunu gösteren yayınlar vardır. Biz genellikle doz olarak 30 mg/kg üç gün dozu yeni tanı İTP'de tercih etmekteyiz. Her gün kan sayımı yaparak tedavi yanıtını inceleyerek, >100 000/mm³ iyi yanıt olarak değerlendirilmektedir.

Intravenöz İmmüoglobülin

İlk kez Imbach ve ark. (1,3,4) tarafından kullanılan intravenöz immüoglobülinlerin etkilerinin çeşitli yollarla olduğu düşünülmektedir. İntravenöz immüoglobülin retikuloendotelial sistemde fagositik aktiviteyi Fc almaçlarını engelleyerek azaltır. Doz 2 g/kg'ın iki veya beş güne bölünerek verilmesi şeklindedir. Son yıllarda tek doz 0,8 mg/kg ile aynı yanıtın alındığı ispatlanmıştır. Hatta 0,25-0,5 mg/kg ile yapılan çalışmalar bile vardır (1,23).

İntravenöz immüoglobülin trombositleri hızla yükseltmekte ve yanıt 2-4 hafta süreli olmaktadır.

İntravenöz immüoglobülin ile komplikasyon nadirdir. Alerji, ateş, titreme olabileceği gibi soğuk algınlığı gibi baş ağrısı, kusma, fotofobi ile aseptik menenjit tablosu yapabilir (47). IgA eksikliği olan çocuklarda İVİG anafilaktik reaksiyonlara neden olabilir. İntravenöz immüoglobülinin bir kan ürünü olduğu ve maliyetinin çok yüksek olduğu unutulmamalıdır.

Anti-D tedavisi

Ancak Rh pozitif İTP'li hastalarda kullanılabilir. Yaklaşık %80 hastada başarı ile trombositleri yükselttiği gösterilmiştir. Etkisi 1-5 hafta sürer. Yan etkisi eritrositlerin yıkımı sonucu anemi gelişmesidir. İVİG'den, daha ucuz bir tedavidir. Önerilen doz 50-75 ug/kg IV enfüzyon dur. Genellikle hemoglobin düşüşü 0,5-1 g/dL civarındadır. Ancak son yıllarda akut İTP'de yüksek başarı oranları 75 ug/kg doz ile bildirilmektedir (48).

Rituksimab

İmmün trombositopenik purpurada splenektomiden başka iyileşme sağlayabilecek ikinci tedavi yöntemidir. %60 olgu yanıt verir, bunların %40'ı birinci yıl sonunda devam etmektedir. İkinci yılın sonunda yanıt %30'a düşer. Başlangıçta yanıtı olguların %15-20'sinde beş yıl ve daha fazla süre yanıt devam eder. Yanıt 1-2 haftadan 6-8. haftaya dek ortaya çıkabilir. Hastalarda tekrar hastalık ortaya çıkarsa (relaps) ikinci uygulamayla yeniden yanıt oluşturabilir. Doz: 375 mg/m² haftada bir, toplam dört doz şeklinde uygulanmaktadır. En ciddi yan etkileri ilerleyici multifokal lökoensefalopati, serum hastalığı ve anafilaktik reaksiyonlardır. Uzun sürede yan etkileri konusunda yeni veriler oluşmaktadır. Rituksimab aktif hepatit B olan olgularda kullanılmamalıdır. Uzun süreli B hücre yetersizliği ve immüoglobülinemi düşüklük yani edinsel hipogamma globinemi riski göz ardı edilmemelidir (1,23,49). Rituksimab kullanılmış 313 İTP hastasını değerlendiren bir analizde, 19 hastada önemli istenmeyen olay olduğu (10 hastada hayatı tehdit eden

komplikasyon, dokuz hastada ölüm) bildirilmiştir, ölüm oranı %2,9 olarak belirtilmektedir, bu oranın splenektomide saptanan ölüm oranlarından fazla olduğu unutulmamalıdır (50).

TPO-almaç agonistleri

Geleneksel İTP tedavi politikaları artmış trombosit yıkımının azaltılması üzerinden işlerdi. Oysa son yıllarda hücre kültür çalışmaları beklenenin aksine bu hastalarda TPO düzeylerindeki artışın çok fazla olmadığından gösterilmesinden sonra, tedavi politikalarına yapımın artırılması üzerinden yeterli trombosit sayısına ulaşma seçeneği de eklendi. Romiplostim ve Eltrombopag TPO almacını aktive ederek trombosit yapımını artırırlar. Romiplostim: 1-10 µg/kg dozlarda, haftada bir, ciltaltı enjeksiyon şeklinde kullanılır. Yanıt 1-4 haftada ortaya çıkar, ilaç devam edildiği sürece yanıt korunur. Eltrombopag: 25, 50, 75 mg/gün dozlarında ağızdan kullanılmaktadır. Etkisi ikinci haftadan sonra başlamaktadır. Her iki ilaç da splenektomi olan ve olmayan hastalarda benzer etkilere sahiptir. Bu ilaçlarla hastaların %20'sinde baş ağrısı, halsizlik, burun kanaması, artralji gibi kolay halledilebilir yan etkiler görülür. Ancak TPO almaç agonistlerinin en önemli istenmeyen etkileri ilacın kesilmesi ile trombositopeninin başlangıç değere göre %10 daha azalması ('rebound' trombositopeni), kemik iliğinde retikülün lif artışı yapmaları ve trombotik komplikasyonlara neden olmalarıdır. Eltrombopag kullanan hastaların %13'ünde karaciğer işleminde bozulma görülebilir. Bu ilaçların uzun süre kullanımına ait güvenlik verileri henüz yeterli değildir (51). Çocuklarda kullanımı ile ilgili veriler çok sınırlıdır (52).

Bu sık kullanılan ilaçların yanında daha nadir olarak

Azatiyopirin: 50-150 mg/g

Danazol: 10-15 mg/kg/gün (200 mg, günde 2-4 kez)

Dapson: 75-100 mg/gün (G6PD eksikliğinde hemoliz yapıyor)

Mikofenolat mofetil: 250-1000 mg/gün 2x1, 1-3 hafta

Siklofosamid: 1-2 mg/kg/gün ağızdan, veya 0,3-1 g/m² 2-4 haftada bir 1-3 doz

Siklosporin A: 2,5-3 mg/kg/gün kullanılabilir.

Destek Tedaviler

İmmün trombositopenik purpura hastalarında kanama bulgularını azaltarak yaşam kalitesini arttıran destek tedavilerinden mutlaka yararlanılmalıdır. Antifibrinolitiklerin (tranekzaminik asit), yerel ve sistemik uygulamaları destek tedavi açısından kanama kontrolünde faydalıdır. Sadece böbrek ve böbrek ilişkili kanamalarda kullanılmamalıdır.

Diğer Tedaviler

Trombositopenisi ve kanaması devam eden çocuklarda değişik tedaviler denenmiştir. Ancak bu çalışmaların çoğu küçük sayılı hasta gruplarında yapılmıştır. Kullanılan ilaçlar

genellikle erişkin çalışmalarından örnek alınarak denenmiştir. Sitotoksik ilaçların çocukta İTP tedavi amacıyla kullanılması ise tartışmalıdır. Refrakter ve kanama bulguları olan olgularda, birden fazla ilaca yanıtızlık durumunda birleşik kemoterapiler (Siklofosamid, prednizon, vinkristin, azatiyopirin veya etoposid), Campath-1H (immün baskılayıcı etki, hayatı tehdit eden enfeksiyonlara neden olabilir), hematopoetik kök hücre nakli (otolog va allo kök hücre nakli) yapılmış olgular bildirilmiştir. Ancak bu tedaviler oldukça toksiktir, pahalıdır, uzun sürede yan etkileri bilinmemektedir. Çocukluk çağında genellikle bu tip antikanser ilaçları İTP gibi selim bir hastalıkta sık tercih edilmemektedir.

Kolşisin, C vitamini, IFN-alfa, protein A immünadsorpsiyon kolonu, plazmaferez, rekombinant FVIIa kullanımının İTP hastalarında yararı olmadığı gösterilmiştir.

Trombosit süspansiyon transfüzyonu

Hayatı tehdit eden kanamalar trombosit süspansiyon transfüzyonu için tek gerekçedir (1). Normal dozlarda yapılan transfüzyon İTP gibi trombosit yıkımının fazla olduğu durumlarda yetersiz kalabilir. Özellikle KİK'lerde her yarım saatte bir sekiz saat süre ile trombosit süspansiyonu ile birlikte sürekli İVİG verilmesi önerilmektedir. Bu tedavi ile genellikle kanama durur. Bazen de kanama kontrolü için rFVIIa verilmektedir.

Ayrıca oluşan pıhtının erimesini geciktirecek olan antifibrinolitik ajanlar (traneksamik asit) kullanılabilir.

Kaynaklar

1. Bussel J. Disorders of platelets. In: Lanzkowsky P (ed). Manual of pediatric hematology and oncology. 5th ed. San Diego: Elsevier Academic Press, 2011: 321-77.
2. Pamuk GE, Pamuk ÖN, Başlar Z, et al. Overview of 321 patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Retrospective analysis of the clinical features and response to therapy. Ann Hematol 2002; 81: 436-40.
3. Roganovic J, Letica-Crepulja M. Idiopathic thrombocytopenic purpura: A 15 year natural history study at the Children's Hospital Rijeka, Croatia. Pediatr Blood and Cancer 2006; 47: 662-4.
4. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. Blood 2009; 113: 2386-93.
5. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood 2010; 115: 168-86.
6. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. Br J Haematol 2003; 120: 574-96.
7. Bussel J. Therapeutic approaches to secondary immune thrombocytopenic purpura. Semin Hematol 2009; 46: 44-58.
8. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. Blood 2011; 117: 4190-207.
9. Beardsley DS. ITP in the 21st century. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2006: 402-7.
10. Kurata Y, Fujimura K, Kuwana M, Tomiyama Y, Murata M. Epidemiology of primary immune thrombocytopenia in children and adults in Japan: a population-based study and literature review. Int J Hematol 2011; 93: 329-35.

11. Shirahata A, Fujisawa K, Ishii E, et al. A nationwide survey of newly diagnosed childhood idiopathic thrombocytopenic purpura in Japan. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009; 31: 27-32.
12. Yıldız İ, Özdemir G, Soylu S, ve ark. Çocukluk çağında immün trombositopenik purpura: 32 yıllık deneyim sonuçları. *Türk Hematoloji Derneği kongresi 2011, Ankara, sözlü bildiri: 0074, SO18: 49.*
13. Blanchette M, Freedman J. The history of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Transfus Sci* 1998; 19: 231-6.
14. Bansal D, Bhamare TA, Trehan A, Ahluwalia J, Varma N, Marwaha RK. Outcome of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 54: 403-7.
15. Gernsheimer TB. The pathophysiology of ITP revisited: ineffective thrombopoiesis and the emerging role of thrombopoietin receptor agonists in the management of chronic immune thrombocytopenic purpura. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008: 219-26.
16. Hsieh YL, Lin LH. Thrombocytopenic purpura following vaccination in early childhood: experience of a medical center in the past 2 decades. *J Chin Med Assoc* 2010; 73: 634-7.
17. Walter AO, Larry KP. Immunization practices: Vaccines recommended in special circumstances. *Nelson textbook of pediatrics. 19th edition; 165: 891.*
18. American Academy of Pediatrics. Immunization in special clinical circumstances. In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan J, (eds). *Red Book: 2006 report of the Committee on Infectious Diseases. 27th ed. Elk Grove Village IL: American Academy of Pediatrics, 2006.*
19. Del Vecchio GC, De Santis A, Giordano P, et al. Management of acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura according to AIEOP consensus guidelines: assessment of Italian experience. *Acta Haematol* 2008; 119: 1-7.
20. Elalfy M, Elbarbary N, Khaddah N, et al. Intracranial hemorrhage in acute and chronic childhood immune thrombocytopenic purpura over a ten-year period: an Egyptian multicenter study. *Acta Haematol* 2010;123: 59-63.
21. Choudhary DR, Naithani R, Mahapatra M, Kumar R, Mishra P, Saxena R. Intracranial hemorrhage in childhood immune thrombocytopenic purpura. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52: 529-31.
22. Koçak U, Aral YZ, Kaya Z, Öztürk G, Gürsel T. Evaluation of clinical characteristics, diagnosis and management in childhood immune thrombocytopenic purpura: a single center's experience. *Turk J Pediatr* 2007; 49: 250-5.
23. Cuker A, Cines DB. Immune thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010: 377-84.
24. Moulis G, Sommet A, Sailer L, et al. The French Association of Regional Pharmacovigilance Centers. Drug-induced immune thrombocytopenia: a descriptive survey in the French Pharmacovigilance database. *Platelets* 2011. [Epub ahead of print].
25. Franchini M, Plebani M, Montagnana M, Veneri D, Lippi G. Pathogenesis, laboratory, and clinical characteristics of *Helicobacter pylori*-associated immune thrombocytopenic purpura. *Adv Clin Chem* 2010; 52: 131-44.
26. Jaing TH, Yang CP, Hung IJ, Chiu CH, Chang KW. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication on platelet recovery in children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Acta Paediatr* 2003; 92: 1153-7.
27. Russo G, Miraglia V, Branciforte F, et al. AIEOP-ITP study group. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* in children with chronic immune thrombocytopenia: a prospective, controlled, multicenter study. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 56: 273-8.
28. Treepongkaruna S, Sirachainan N, Kanjanapongkul S, et al. Absence of platelet recovery following *Helicobacter pylori* eradication in childhood chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a multi-center randomized controlled trial. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53: 72-7.
29. Bekker E, Rosthøj S. Successful implementation of a watchful waiting strategy for children with immune thrombocytopenia. *Dan Med Bull* 2011; 58: A4252.
30. Edslev PW, Rosthøj S, Treutiger I, et al. A clinical score predicting a brief and uneventful course of newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Br J Haematol* 2007; 138: 513-6.
31. Rosthøj S, Hedlund-Treutiger I, Rajantie J, et al. Duration and morbidity of newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in children: A prospective Nordic study of an unselected cohort. *J Pediatr* 2003; 143: 302-7.
32. Kühne T, Buchanan GR, Zimmerman S, et al. A prospective comparative study of 2540 infants and children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) from the Intercontinental Childhood ITP Study Group. *J Pediatr* 2003; 143: 605-8.
33. Donato H, Picón A, Martínez M, et al. Demographic data, natural history, and prognostic factors of idiopathic thrombocytopenic purpura in children: a multicentered study from Argentina. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52: 491-6.
34. Duru F, Fisgin T, Yarali N, Kara A. Clinical course of children with immune thrombocytopenic purpura treated with intravenous immunoglobulin G or megadose methylprednisolone or observed without therapy. *Pediatr Hematol Oncol* 2002; 19: 219-25.
35. Fujisawa K, Iyori H, Ohkawa H, et al. A prospective, randomized trial of conventional, dose-accelerated corticosteroids and intravenous immunoglobulin in children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol* 2000; 72: 376-83.
36. Neunert CE, Buchanan GR, Imbach P, et al. Severe hemorrhage in children with newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 2008; 112: 4003-8.
37. Kalyoncu D, Yildirmak Y, Cetinkaya F. Comparison of idiopathic thrombocytopenic purpura in children between 3 months and 2 years versus 2-5 years. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52: 656-8.
38. Pels SG. Current therapies in primary immune thrombocytopenia. *Semin Thromb Hemost* 2011; 37: 621-30.
39. Blanchette V, Imbach P, Andrew M, et al. Randomised trial of intravenous immunoglobulin G, intravenous anti-D, and oral prednisone in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *Lancet* 1994; 344: 703-7.
40. Tarantino MD, Madden RM, Fennewald DL, Patel CC, Bertolone SJ. Treatment of childhood acute immune thrombocytopenic purpura with anti-D immune globulin or pooled immune globulin. *J Pediatr* 1999;134: 21-6.
41. Newman GC, Novoa MV, Fodero EM, Lesser ML, Woloski BMR, Bussel JB. A dose of 75 µg/kg/d of i.v. anti-D increases the platelet count more rapidly and for a longer period of time than 50 µg/kg/d in adults with immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2001; 112: 1076-8.
42. Kumar M, Vik TA, Johnson CS, Southwood ME, Croop JM. Treatment, outcome, and cost of care in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 2005; 78: 181-7.
43. Albayrak D, İşlek İ, Kalaycı AG, Gürses N. Acute idiopathic thrombocytopenic purpura: A comparative study of very high oral doses of methylprednisolone and intravenously administered immune globulin. *J Pediatr* 1994; 125: 1004-7.
44. Özsoylu S, SayıTR, Öztürk G. Oral megadose methylprednisolone versus intravenous immunoglobulin for acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Hematol Oncol* 1993; 10: 317-21.
45. Türk hematoloji derneği İTP el kitapçığı.
46. Wu Z, Zhou J, Pankaj P, Peng B. Laparoscopic splenectomy for immune thrombocytopenia (ITP) patients with platelet counts lower than $1 \times 10^9/L$. *Int J Hematol* 2011. [Epub ahead of print].
47. Kattamis AC, Shankar S, Cohen AR. Neurologic complications of treatment of childhood immune thrombocytopenic purpura with intravenously administered immunoglobulin G. *J Pediatr* 1997; 130: 281-3.
48. Despotovic JM, Lambert MP, Herman JH, et al. RhIG for the treatment of immune thrombocytopenia: consensus and controversy. *Transfusion* 2011. doi: 10.1111/j.1537-2995.2011.03384.x. [Epub ahead of print].
49. Brah S, Chiche L, Fanciullino R, et al. Efficacy of rituximab in immune thrombocytopenic purpura: a retrospective survey. *Ann Hematol* 2011. [Epub ahead of print].
50. Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 2007; 146(1): 25-33.
51. Khellaf M, Michel M, Quittet P, et al. Romiplostim safety and efficacy for immune thrombocytopenia in clinical practice: 2-year results of 72 adults in a romiplostim compassionate-use program. *Blood* 2011; 118: 4338-45.
52. Bredlau AL, Semple JW, Segel GB. Management of immune thrombocytopenic purpura in children: potential role of novel agents. *Paediatr Drugs* 2011; 13: 213-23.
53. Grainger JD, Rees JL, Reeves M, et al. Changing trends in the UK management of childhood ITP. *Arch Dis Child* 2011. Doi: 10.1106 /adc 2010 184234.