

İmmun Trombositopenik Purpura Tanı ve Tedavisine Güncel Yaklaşım

Adalet Meral Güneş*

* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Doç.Dr.

İdiopatik trombositopenik purpura (ITP) veya diğer adı ile primer immün trombositopenik purpura trombositlere karşı gelişen otoantikörlerin trombositleri retiküloendotelial sistemde parçalaması ile karakterize hematolojik bir hastalıktır. Çocukluk çağında %80 olguda spontan düzelmesine karşın bazı olgularda ciddi kanamalara yol açabilir. Özellikle hekimi trombosit sayısının düşük olduğu (<20 000/mm³) durumlarda, ciddi kanama bulguları olmasa bile hastaya uygulayacağı yaklaşım ve tedaviye karar verme açısından güç durumda bırakabilir. ITP'nin tanı ve tedavisindeki belirsizlikler, 1994 yılında Amerikan Hematoloji Birliğinin yayınladığı rehberde giderilmeye çalışılmıştır (1). Ancak pratik uygulamada hala güçlüklerle karşılaşmaktadır. Bu yazıda, ITP'nin tanı ve tedavisine yaklaşımdaki genel prensipler son literatür bilgileri ışığı altında değerlendirilmiştir. Böylece klinik uygulamalarda yaşanan sorunlara yanıt aranmaya çalışılmıştır.

Tanı

Tanı; anamnez, fizik bakı, tam kan sayımı ve periferik yayma ile yapılır. Kemik iliği aspirasyonu her olguya yapılan rutin bir işlem değildir.

Anamnezde araştırılması gereken durumlar;

1. Son 1-2 ay içinde geçirilmiş ÜSYE veya viral bir hastalık öyküsü. Olguların çoğunda geçirilmiş bir ÜSYE öyküsü vardır. Varicella gibi viral döküntülü hastalıkları izleyen dönemde de gelişebilir.

2. Aldığı ilaçlar: Quamadin, aspirin kanama bulgularını artırabilir. Antikonvülzan ve antibiyotikler (sulfonamidler, sefalosporinler, koramfenikol, penisilin.vb) trombositopeniye yol açabilir.

3. Son dönemde canlı aşı uygulanması,

4. Ailede kanama hastalığı veya annede ITP,

5. HIV (Human Immunodeficiency Virus) için risk faktörleri

6. Traumatik aktiviteler yapıp yapmadığı,

7. Kanama semptomları:

a. Kanama şekli

b. Kanamanın ciddiyeti

c. Kanama süresi

8. < 6ay olan bebeklerde perinatal ve maternal öykü

Fizik Bulgular

Fizik bakıda, hepatosplenomegali ve lenfadenomegali var ise ITP düşünülmemelidir. Ayırıcı tanıda aşağıdaki fizik bakı bulgularına dikkat edilmelidir;

-Kanama bulguları

-Kanama yeri

-Kanamanın şiddeti

-Karaciğer, dalak ve lenf bezi bakışı

-Enfeksiyon kriterleri

-Trombositopeniye neden olan spesifik konjenital anomalilere ait iskelet bozuklukları, işitme kaybı gibi anomalilerin araştırılması:

-Fankoni Sendromu

-Trombositopeni ve radius yokluğu

-Wiskott-Aldrich Sendromu

-Alport Sendromu

-Bernard Soulier Sendromu

-May-Hegglin Anomalisi

-Gri Trombosit Sendromu

Trombositopenili olgularda sıklıkla peteşi ve ekimoz tarzında kanamalar ile karşılaşılır. Ağız içi kanama ve epistaksis gibi mukozal kanamalar da görülebilir. Ancak, eklem veya kas içi kanamalar ITP'ye özgün değildir. Santral sinir sistemi kanaması ise çok az sıklıkla olup genellikle ilk başvuru nedeni değildir (2).

Akut veya kronik ITP'li olgularda organomegali ve lenfadenomegali olmamalıdır. Ancak çocukluk çağında özellikle bebeklerde (<2yaş) dalak sol kosta kenarında ele gelebilir (3). Yapılan bir çalışmada ITP'li çocukların bazılarında hafif dalak büyük olabileceği bildirilmiştir (4).

Tam kan sayımı ve periferik yayma

Trombositopeni şüphesi olan her olguya mutlaka tam kan sayımı ve parmak ucundan periferik yayma yapılmalıdır. Hemogram tüpünden veya hematokrit pipetinden alınan kan ile yapılan periferik yaymalarda, trombositler cama yapıştığı için sağlıklı değerlendirilemez. ITP'de sadece trombosit sayısı azaldığı için lökosit ve eritrosit değerleri normal olmalıdır. Anemi var ise hastanın kanamasına bağlı olarak gelişmiş olabilir. Kronik ITP'li olgularda demir eksikliği anemisi oluşabilir.

Tam kan sayımında sadece trombosit sayısı düşüktür. Hemogramda mutlaka ortalama trombosit çapı (MPV) değerlendirilmelidir. MPV<7fl olan olgularda Wiskott Aldrich Sendromu düşünülmelidir (3). Periferik yayma ile hem trombositlerin sayısı, büyüklüğü hem de lökosit ve eritrosit morfolojisi değerlendirilerek diğer hastalıklar ile ayırıcı tanı yapılabilir. ITP ile uyumlu ve uyumsuz periferik yayma bulguları şöyle sıralanabilir:

ITP'de periferik yayma bulguları

1. Trombositopeni: Trombositlerin büyüklüğü normal olmalıdır ve genelde biraz büyük olabilir. Ancak dev trombosit (eritrositler ile aynı büyüklükte) şeklinde olmamalıdır.

2. Normal eritrosit morfolojisi

3. Normal beyaz kan morfolojisi

ITP ile uyumsuz periferik yayma bulguları

1. Dev trombositler (eritrositler ile benzer büyüklükte)

2. Eritrositlerde poikilositoz, polikromatofili, makrositler ve çekirdekli eritrositler (normoblastların varlığı)

3. Lökositozis, lökopeni, immatür veya anormal lenfositler

Tanı için diğer ek testler genellikle gereksizdir. Kemik iliği aspirasyonu ilk tanı anında yapılması gereken rutin bir işlem değildir (1,5). ITP'de kemik iliği endikasyonları;

1. Anamnez, fizik bakı veya tam kan sayımı arasında uyum olmayan ve tanı konusunda zorlanılan olgularda,

2. Altı aydan uzun süren trombositopenilerde tanıyı doğrulamak için,

3. Tedavide steroid kullanılacak ise,

4. İntravenöz Immunglobulin (IVIg) tedavisine veya diğer tedavi yaklaşımlarına yanıtız kalan olgularda yapılmalıdır.

Kemik iliğinde, megakaryositlerde artış, genç megakaryositler ve diğer serilerin diferansiyasyon ve maturasyonları normal olarak saptanır.

Diğer Laboratuvar Çalışmalar

Amerikan Hematoloji Birliğinin değerlendirmesi sonucu; ITP ile uyumlu bulguları olan olgularda ilk tanı anında antinükleer antikor (ANA), lupus anti-coagulan, HIV, MPV, trombosit spesifik antikorları, direkt coombs ve kemik iliği aspirasyonunun yapılmasını gerekli görmemektedir. Ancak tedaviye yanıt vermeyen veya splenektomi yapılacak olgularda bu testleri önermektedir (1,6,7,8). Biz de kendi klinik uygulamamızda bu araştırmaları başlangıçta yapmamaktayız. Kemik iliği aspirasyonunu steroid tedavisinden önce veya IVIg, anti-D uygulamalarına yanıt vermeyen veya trombositopenisi 6-8 haftadan uzun süren olgularda yapmaktayız. Hepatit B, hepatit C veya TORCH gibi viral tarama testlerini de uzun süren trombositopenik olgularda araştırmaktayız. Tetkiklerin öncelik sıraları Tablo 1'de belirtilmiştir.

Tablo 1: ITP tanısında laboratuvar testleri

| İlk Tanıda Gereksiz Testler* | Gereksiz ve Önerilmeyen Testler |
|--|---------------------------------|
| Trombosit spesifik Antikor | Akciğer grafisi |
| MPV | Abdominal tomografi |
| Kemik iliği aspirasyonu | Koagülasyon testleri |
| HIV | Serum immunglobinleri |
| ANA | Lupus Antikoagulan |
| Direkt Coombs | Tiroid fonksiyon testleri |
| | Trombosit bağılı IgG |
| | Rutin biyokimya |
| *Özel koşullarda yapılması önerilmektedir: 1. Steroid tedavisi öncesi 2. IVIg tedavisine yanıtız olgular 3. >6ay uzun süren trombositopenili olgular 4. HIV riski yüksek olan olgularda HIV test edilebilir. | |

Tedavi

ITP'nin akut ve kronik formlarında tedavi halen tartışmalıdır. Bu konuda kontrol gurubu olan büyük seriler olmadığı için tam bir yargıya ulaşılamamıştır. Ancak, tüm çalışmaların genel olarak önerdiği yaklaşım, tedavi kararının trombosit sayısına göre değil, klinik kanama bulgularına göre verilmesidir (1,5).

Çocuklarda tedavi verilen ve verilmeyenlerin prognozlarını karşılaştıran geniş prospektif çalışma yoktur. Ancak, tedavi verilmeyen 221 akut ITP'li çocukta yapılan çalışmada 2 (%0,9) olguda fatal kanama olduğu, 191(%87) olguda tam remisyona girdiği belirtilmiştir (9,10). Aynı çalışmada trombosit sayısının 2-8 hafta içinde normale geldiği ve 2/3 olgunun 4 hafta içinde düzeldiği bildirilmiştir. Çocuklarda 1948 yılından 1987 yılına kadar yapılan tüm çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde, 1693 olgunun %83'ünün tedavisiz tam remisyona girdiği ve sadece %0.9 olguda intrakranial kanama görüldüğü ortaya çıkmıştır. İntrakranial kanamadan ölümün ilk tanıdan itibaren 5 hafta içinde geliştiği saptanmıştır (11-16).

Çocuklarda kronik ITP gelişimi erişkinlere göre daha az orandadır. Bu konuda yapılan 12 farklı çalışmanın 10'unda kronik ITP tanımı 6 aydan uzun süren trombositopeni (<150 000/mm³) olarak yapılırken 2 çalışmada bu süre 12 ay olarak tanımlanmıştır (9,17). Bugün kronik ITP tanımı için genel kabul, 6 aydan uzun süren kalıcı trombositopenidir.

Tedavide Karşılaşılan Sorunlar

1.Hangi olguları hastahaneye yatırılmı?

Çocuklarda hastahaneye yatışın etkinliğini gösteren bir çalışma yoktur. Ancak yatış için bazı öneriler vardır:

1. Ciddi ve yaygın muköz kanamaları olan ve trombositleri <20 000/mm³ olan olgular,
2. Ciddi ve yaşamı tehdit eden kanaması olan olgular (Gastrointestinal sistem, üriner sistem, intrakranial sistem gibi),
3. Evde izlemi güç olacak ve aile işbirliği az olan olgular yatırılarak izlenebilir (1).

Bizim kendi klinik deneyimimizde, %80 olgu yatırılmadan aileye detaylı bilgi vererek izlenmiştir.

2.Acil Tedavi

Morbidite ve mortaliteyi artıracak yaşamı ciddi tehdit eden kanamalarda ve ağır trombositopeninin olduğu durumlarda gerekir. Bu tarz klinik bulguya yol açan tek kanama şekli intrakranial kanamadır. Özellikle baş ağrısı, mide bulantısı ve kusma ile gelen olgularda mutlaka kranial BT çekilerek intrakranial kanama araştırılmalı ve gerekirse acil tedavi edilmelidir. İntrakranial kanamalı olgularda, aynı anda trom-

bosit süspansiyonu, yüksek doz metilprednizolon (30mg/kg/gün- 3 gün) ve IVIG birlikte verilmelidir. Tedaviye yanıtız ve klinik kötüleşmesi olan olgularda acil splenektomi de düşünülmelidir (18,19).

3. Hangi olgular tedavisiz izlenebilir?

Çocuklarda hangi olguların tedavisiz izlenebileceğini gösterir karşılaştırmalı bir çalışma yoktur. Ancak, klinik kanama bulguları hiç olmayan veya az olan ve trombositleri >20 000/mm³ olan olguların izlenebileceği bildirilmektedir (1,20). Ayrıca trombositleri <20 000/mm³ olan ve minör kanama bulguları olan olguların da tedavisiz yakından izlenebileceğini belirtilmektedir. Ciddi ve yaygın muköz kanama bulguları olan çocukların ise trombosit sayısından bağımsız tedavi edilmeleri önerilmiştir (1).

4. Tedavide Kullanılan İlaçlar ve Seçimleri

Glukokortikoidler

Glukokortikoidler ile tedavide trombosit sayısı hiç tedavi verilmeyen olgulara göre daha kısa zamanda yükselir (20-22)Örneğin; 4mg/kg Prednizolon PO verilmesi ile trombosit sayısının >50 000/mm³'ün üzerine çıkma süresi ortalama 4 gün iken hiç tedavi verilmeyen olgularda bu süre 14-16 gündür. Ancak, glukokortikoid verilmesinin morbidite ve mortaliteye etkisi yoktur (20).

Literatürde steroidler ile yapılan çalışmalar gruplandırılır ise;

1. 1-2mg/kg/gün veya 60mg/m²/gün PO Prednizolon- 21 gün verilenler,
2. 4mg/kg/gün PO Prednizolon- 7 gün verilenler,
3. 10-30mg/kg PO veya IV Metilprednizolon 5-10 gün arası verilenler şeklinde başlıca 3 grupta toplanabilir. Bu çalışmalarda, 21 gün süre ile kullanımda toksik yan etkilerin diğer tedavi şekillerine göre daha fazla görüldüğü bildirilmektedir (23). Pek çok çalışma yüksek doz metilprednizolon kullanımının trombosit sayısını çabuk yükseltmede IVIG kadar etkin olduğunu bildirmektedir (24-26). Ancak, aynı sonucun 4mg/kg/gün 7 gün süreyle PO prednizolon kullanımı ile de elde edebileceği belirtilmiştir (20,27).

Steroid kullanımının potansiyel yan etkileri; kuşingoid görünüm, kilo artışı, hipertansiyon, hiperglisemi, katarakt, davranış bozuklukları ve büyümede duraklamadır. Özellikle bu etkiler doza ve kullanım süresine bağlıdır. Bu nedenle, çocuklarda sık aralar ile uzun süreli kullanımı önerilmez. (23). Bizim kendi deneyimimizde 10-30mg/kg PO veya IV metilprednizolon'un kısa süreli kullanımı şeklindedir. Ancak, 5 yaşında bir erkek olgumuz, tedavinin bitiminden 1 hafta sonra akut tonsillit sonrası gelişen sepsis ile kaybedilmiştir. Bu olgunun ailesi, ateş yüksekliğine karşın şehir dışında yaşaması nedeniyle hastaneye başvuruda gecikmiştir. Bu

nedenle, tüm steroid kullanılan olguların ailelerinin detaylı bir şekilde gelişebilecek komplikasyonlara karşı uyarılması ve kısa sürede hastaneye ulaşabileceği mesafede olmaları kanımızca çok önemlidir.

IVIG Tedavisi

Bazı çalışmalarda IVIG kullanımının trombosit sayısını tedavisiz veya steroid tedavisi alanlara göre daha kısa sürede yükselttiği belirtilmektedir (17,20,28). Olguların büyük çoğunluğu tedaviye yanıt verirken %10 olgunun yanıtı olmayacağı bildirilmiştir (29). Ancak mortalite ve morbiditeyi azalttığına dair veri yoktur. IVIG tedavisi ile trombosit sayısının uzun süre $>30\ 000/\text{mm}^3$ tutulabileceği ve bazı ciddi kanama bulguları olan olgularda aralıklı kullanımı ile splenektomiden kaçınılabileceği önerilmektedir (30). Başlıca iki tedavi protokolü kullanılmaktadır;

1. 0.4mg/kg/gün IV 2-5 gün
2. 1g/kg/gün IV 1 gün

Son zamanlarda yapılan randomize bir çalışmada, 0.8mg/kg/gün IV tek doz IVIG verilmesi ile de yeterli yanıt alınabileceği bildirilmektedir (27).

IVIG kullanımında yan etki görülme sıklığı %15-75 arasında değişmektedir (31,32). Ateş, baş ağrısı, kusma, bulantı, aseptik menenjit veya alloimmün hemoliz oluşabilir. Son yıllarda uygulanan viral inaktivasyon yöntemleri sonucunda, hepatit veya HIV bulaştırıcılığı görülmemektedir.

Amerikan Hematoloji Birliği, IVIG ile tedavi edilen çocuklarda hiç tedavi almayan veya steroid tedavisi alanlara göre daha kısa sürede (ilk 24 saat) trombosit sayısının $>30\ 000/\text{mm}^3$ olduğunu düşünmektedir (1). Ancak bunun morbidite ve mortaliteyi azaltma yönünden etkinliğini gösteren veriler yoktur. Bu nedenle gurup, asemptomatik veya minör kanaması olan ve trombosit sayısı $>20\ 000/\text{mm}^3$ olan olgularda IVIG önermemektedir. Ancak ciddi ve ağır kanama bulguları ile trombosit sayısı $<10\ 000-20\ 000/\text{mm}^3$ olanlarda, ilk seçenek olarak IVIG'i önermektedir.

Anti-Rh (D) Tedavisi

Akut ITP'de Anti-D kullanımını IVIG ve steroid tedavisi ile karşılaştıran bir çalışmada, trombosit sayısını $>20\ 000/\text{mm}^3$ ve $>50\ 000/\text{mm}^3$ çıkarmada Anti-D'nin diğerlerine göre biraz daha geciktiği (3-5.günler) gösterilmiştir (27). Ayrıca, mortalite ve morbiditeyi de azalttığı gösterilmemiştir. Akut veya kronik ITP'li olguların %80'ninde trombosit sayısını artırdığı ancak, bu etkinin geçici olduğu ve maksimum 5 hafta sürdüğü bildirilmektedir (33,34).

En önemli yan etkisi alloimmün hemolizdir. Tüm Rh pozitif olgularda, anti-D verilmesi ile 1-2 hafta süren direkt coombs pozitifliği olur ve hemoglobin düzeyi 0.5-2g/dl düşebilir. Ancak bazı çalışmalarda, bu

oranın %4 ile %24 arasında değiştiği ve hemoglobin düzeyinin uygulamadan 1-2 hafta sonra $<10\text{g/dl}$ düştüğü gösterilmiştir (27,33).

Anti-D, ciddi kanama bulguları olan ve trombosit sayısı $<20\ 000/\text{mm}^3$ olan olgularda ilk seçenek olarak önerilmemektedir. Ayrıca minör kanama bulguları olan ve trombosit sayısı $>20\ 000/\text{mm}^3$ olan olgularda da önerilmemektedir. Bizim kendi deneyimimizde, diğer tedavi seçeneklerine yanıtı olmayan kanamalı akut veya kronik ITP'li olgularda kullanılmaktadır. Ancak hemoliz açısından dikkat edilmesi gerekmektedir.

Splenektomi

Çocuklarda splenektomi sıklığı erişkinlere göre daha azdır. Son 40 yılda splenektomi yapılmış 16 seri yayınlanmıştır (11-16, 35,36). Bu çalışmaların sonucunda, splenektominin genellikle 1 yıldan uzun süreli trombositopeni ve ciddi kanama bulguları olan tedaviye yanıtı olmayan olgularda yapıldığı görülmektedir. Hastalığın daha erken dönemlerinde yapılan splenektominin ise kontrolsüz kanama bulguları olan ve tedaviye yanıtı olmayan olgularda yapıldığı ortaya çıkmaktadır. Splenektomi yapılan 271 olguda tam remisyona elde edilme oranı %76'dır. Önceden splenektomiye yanıtı belirleyebilecek bilinen bir kriter yoktur. Ancak otoimmün bir hastalık olduğu hipotezine dayanarak yapılan retrospektif bir çalışmada IVIG'e yanıtı olmayan olgularda splenektominin de başarısız olabileceği öngörülmüştür (37). Ayrıca, kronik ITP'li olgularda yapılan başka bir çalışmada trombositler radyoizotopik madde ile işaretlenmiş ve tutulum yeri saptanmaya çalışılmıştır. Bu yöntem ile trombositlerin dalakta tutulduğu olgularda splenektomi yapılmış ve yanıt oranının %96 olduğu bildirilmiştir. Hepatik veya periferik tutulum olanlarda ise splenektomi önerilmemiştir (38). Ancak splenektominin mortalite veya morbiditeyi azalttığını gösteren veri yoktur. Özellikle 5 yaşdan küçük olgularda fatal bakteriyel enfeksiyona neden olabileceği için endikasyonu yoktur. Bu yaş grubunda enfeksiyondan ölüm riski 1/300-1000'dir (39,40). Elektif splenektomiden 3-4 hafta önce hemofilus influenza, pnömokok, ve menengokok enfeksiyonlarına karşı mutlaka aşı yapılmalıdır. Operasyondan hemen önce profilaktik penisilin (Doz: 1.200 000IU IM <10 yaş, 2.400 000IU IM >10 yaş) uygulanmalıdır. Postoperatif dönemde de profilaktik penisilin ömür boyu 3 hafta ara ile yapılmaya devam edilmelidir. Aşılardan ise 5 yıl ara ile tekrarlanmalıdır (5). Operasyon öncesi aksesuar dalak araştırılmak üzere dalak sintigrafisi yapılabilir ve son yıllarda laparoskopik yöntem ile yapılan splenektomilerin güvenilir olduğu ve operasyonun morbidite ve mortalitesini azalttığı bildirilmektedir (37).

Amerikan Hematoloji Birliği, çocuklarda splenektomi endikasyonları için ortak bir karara varamamıştır. Sadece 4-12 yaş arası, trombosit sayısı bir yıldan fazla $<10\,000/\text{mm}^3$ - $30\,000/\text{mm}^3$ ve ciddi kanamaları olan, daha önceden verilen tüm tedavilere (steroid, IVIG, anti-D) yanıt alınamayan olgularda yapılabileceği konusunda ortak bir karara varmıştır. Acil hayatı tehdit eden kanamalarda bile önce iyi bir yaşam desteğinin verilerek, IVIG, steroid ve anti-D, trombosit süspansiyon infüzyonlarının denemesini önermekte ve splenektomiye daha sonra önermektedir (1). Ancak, her hasta klinik durumuna göre ayrıca tartışılmalıdır.

Diğer Tedavi Seçenekleri

Azothiopirin, danazol, vinkristin, siklofosfamid ve interferon gibi tedavi seçeneklerinin çocuklarda kullanımı çok kısıtlıdır. Bu ilaçlar genellikle erişkinlerde kullanılmaktadır. Bu tedavilerin yan etkilerinin ciddi olması nedeniyle çocuklarda kullanımı önerilmemektedir (41-43). Ancak, splenektomi sonrası remisyon elde edilmemiş olgularda sık ve ciddi kanama var ve diğer tedaviler de başarısız ise bu ilaçların uygulanması her olgu için ayrıca tartışılabilir. Ancak, ilaçların potansiyel yan etkilerinin zararları düşünülerek hasta için yarar ve zarar tartışması mutlaka yapılmalıdır. Çünkü hiçbir tedavi yönteminin diğerinden üstünlüğünü veya prognozu daha iyi etkilediğini gösterir kanıtlanmış bir veri yoktur. Ayrıca vitaminlerden vitamin C kullanımı da gündeme gelmiştir. Vitamin C'nin hangi mekanizma ile etkili olduğu bilinmemektedir ve günlük $1\text{g}/\text{m}^2$ doz olarak önerilmektedir. Literatürde yanıt oranı %10-15 olarak verilmiştir (44).

Sonuç

Çocukluk çağında %80 kendi kendini sınırlayan bir hastalık olan ITP'de ilk tanı anında trombosit sayısı ile birlikte hastanın klinik bulguları ve kanama şiddeti mutlaka değerlendirilmelidir. Kanama riskini önceden belirleyen bir gösterge yoktur. Bu nedenle olguların yakın izlemi ve kanama bulgularının iyi bir anamnez ve fizik bakı ile değerlendirilmesi önemlidir. Tedavi kanama bulguları ciddi olan olgularda yapılmalıdır. Değişik tedavi seçenekleri olan bu hastalıkta, yan etkisi az ve kısa süreli tedaviler tercih edilmelidir. Kemik iliği her olguda rutin olmamalı ve özellikle steroid verilmeden önce ve uzun süre trombositopenisi olan refrakter olgularda yapılmalıdır. ITP tanısının başlangıcında gereksiz testlerden kaçınılmalı ve bu testlerin gerekliliği izlemde her olguya göre ayrıca tartışılmalıdır. ITP izleminde tedavinin başarısı yakın izlem ile mümkündür. Bu nedenle ailenin hastalık ve prognozu hakkında bilgilendirilmesi çok önemlidir.

Kaynaklar

1. George JN, Woolf SH, Raskop GE, et al. Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: A practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996; 88: 3-40.
2. Lanzkowsky P. Disorders of platelets. In: Lanzkowsky P (ed). *Manual of Pediatric Hematology and Oncology* 2nd edition. New York, NY: Churchill Livingstone; 1995. p:185-238.
3. Pearson HA. The spleen and disturbances of splenic function. In: Nathan DG, Oski FA (eds). *Hematology of Infancy and Childhood*. Philadelphia PA: Saunders; 1993. p.1058-70.
4. Lammi AT, Lovric VA. Idiopathic thrombocytopenic purpura: An epidemiologic study. *Pediatrics* 1973; 83: 31-6.
5. Imbach P. Immune thrombocytopenic purpura. In: Lilleyman J, Hann I, Blanchette V (eds). *Pediatric Hematology* 2nd edition. London: Churchill Livingstone; 2000. p.437 – 53.
6. George JN, El-Harake MA, Aster RH. Thrombocytopenia due to enhanced platelet destruction by immunologic mechanisms. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ (eds). *Williams Hematology*. New York, NY: McGraw-Hill; 1995. p.1315 – 20.
7. Kurata Y, Miyagawa S, Kosugi S. High titer antinuclear antibodies, anti-SSA/Ro antibodies and antinuclear RNP antibodies in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Thromb Haemost* 1994; 71: 184 – 7.
8. Stasi S, Stipa E, Masi M. Prevalence and clinical significance of elevated antiphospholipid antibodies in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1994; 84: 4203.
9. Lusher JM, Zuelzer WW. Idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *J Pediatr* 1966; 68: 971-9.
10. den Ottolander GJ, Gratama JW, deKoning J, Brand A. Long term follow-up study of 168 patients with immune thrombocytopenia. *Scand J haematol* 1984; 32: 101-10.
11. Komrower GM, Watson GH. Prognosis in idiopathic thrombocytopenic purpura of childhood. *Arch Dis Child* 1954; 29: 502-5.
12. Choi SI, McClure PD. Idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Can Med Assoc J* 1967; 97: 562-7.
13. Walker RW, Walker W. Idiopathic thrombocytopenia, initial illness and long term follow up. *Arch Dis Child* 1984; 59: 316-22.
14. Ramos ME, Newman AJ, Gross S. Chronic thrombocytopenia in childhood. *Pediatrics* 1978; 92: 584-6.
15. Zaki M, Hassanein AA, Khalil AF. Childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. Report of 60 cases from Kuwait. *Journal of Tropical Pediatrics* 1990; 36: 10-3.
16. Robb LG, Tiedeman K. Idiopathic thrombocytopenic purpura: predictors of chronic disease. *Arch Dis Child* 1990; 65: 502-6.
17. Imbach P, d'Apuzzo V, Hirt A. High dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet* 1981; 1: 1228-31.
18. Woerner SJ, Abildgaard CF, French BN. Intracranial hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatrics* 1981; 67: 453-60.
19. Schattner E, Bussel J. Mortality in immune thrombocytopenic purpura: report of seven cases and consideration of prognostic indicators. *Am J Hematol* 1994; 46:120-6.
20. Blanchette VS, Luke B, Andrew M, et al. A prospective,

- randomized trial of high dose intravenous immune globulin G therapy, oral prednisone therapy, and no therapy in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *J Pediatr* 1993; 123: 989-95.
21. Belluci S, Charpak Y, Chastang C, Tobelem G. Low doses vs conventional doses of corticoids in immune thrombocytopenic purpura (ITP): results of a randomized clinical trial in 160 children, 223 adults. *Blood* 1988; 71: 1165-9.
 22. Ozsoylu S, Irken G, Karabent A. High dose intravenous methylprednisolone therapy for acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol* 1989; 42: 431.
 23. Saag S, Koehnke R, Caldwell JR, et al. Low dose long term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of serious adverse effects. *Am J Med* 1994; 96:115-23.
 24. Ozsoylu S, Sayli TR, Ozturk G. Oral megadose methylprednisolone versus intravenous immunoglobulin for acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Hematol Oncol* 1993; 10:317- 21.
 25. van Hoff J, Ritchey AK. Pulse methylprednisolone therapy acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr* 1988; 113:563- 6.
 26. Albayrak D, Islek I, Kalaycı AG, Gürses N. Acute immune thrombocytopenic purpura: A comparative study of very high oral doses of methylprednisolone and intravenously administered immune globulin. *J pediatr* 1994; 125: 1004- 7.
 27. Blanchette V, Imbach P, Andrew M, et al. Randomized trials of intravenous immunoglobulin G, intravenous anti-D, and oral prednisone in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *Lancet* 1994; 344: 703- 7.
 28. Imbach P, Wagner HP, Berchtold W. Intravenous immunoglobulin versus oral corticosteroids in acute immune thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet* 1985; 2: 464- 6.
 29. Bussel JB, Goldman A, Imbach P, Schulman I, Hilgartner MW. Treatment of acute idiopathic thrombocytopenia of childhood with intravenous infusions of gammaglobulin. *J Pediatr* 1985; 106: 886- 90.
 30. Bussel JB, Goldman A, Imbach p, Schulman I, Hilgartner MW. Intravenous use of gammaglobulin in the treatment of chronic immune thrombocytopenic purpura as a means to defer splenectomy. *J Pediatr* 1983; 103: 651- 4.
 31. Duhem C, Dicato MA, Ries F. Side effects of intravenous immune globulins. *Clin Exp Immunol* 1994 (suppl 1); 97: 79-83.
 32. Sekul EA, Cupler EJ, Dalakas MC. Aseptic meningitis associated with high dose intravenous immunoglobulin therapy: Frequency and risk factors. *Ann Intern Med* 1994; 121: 259-62.
 33. Andrew M, Blancette VS, Adams M, et al. A multicenter study of the treatment of childhood immune thrombocytopenic purpura. with anti-D. *J Pediatr* 1992; 120:522- 7.
 34. Borgna-Pignatti C, Battisti L, Zecca M, Locatelli F. Treatment of chronic childhood immune thrombocytopenic purpura with intramuscular anti-D immunoglobulins. *Br J Haematol* 1994; 88: 618- 20.
 35. Zarella JT, Martin LW, Lampkin BC. Emergency splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *J Pediatr Surg* 1978; 13: 243- 6.
 36. Davis PW, Williams DA, Shamberger RC. Immune thrombocytopenia: Surgical therapy and predictors of response. *J Pediatr Surg* 1991; 26: 407- 12.
 37. Yang R, Han ZC. Pathogenesis and management of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: An update. *Int J Hematol* 2000; 71:18- 24.
 38. Najean Y, Rain JD, Billotey A. The site of destruction of autologous 111 In-labeled platelets and the efficiency of splenectomy in children and adults with idiopathic thrombocytopenic purpura: a study of 578 patients with 268 splenectomies. *Br J Haematol* 1997; 97: 547-50.
 39. Lortan JE. Clinical annotation. Management of asplenic patients. *Br J Haematol* 1993; 84: 566-9.
 40. Schilling RF. Estimating the risk for sepsis after splenectomy in hereditary spherocytosis. *Ann Intern Med* 1995; 122: 187-8.
 41. Hilgartner MW, Lanzkowsky P, Smith CH. The use of azathioprine in refractory idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Acta Pediatr Scand* 1970; 59: 409-15.
 42. Weinblatt ME, Kochen J, Ortega J. Danazol for children with immune thrombocytopenic purpura. *Am J Dis Child* 1988; 142: 1317-9.
 43. Cohn RJ, Schwyzer R, Hesseling PB, Poole JE, Naidoo J, Van Herden C. Alpha interferon therapy for severe chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Am J Hematol* 1993; 43: 246-50.
 44. Verhoef GE, Boonen S, Boogaerts MA. Ascorbate for the treatment of refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1990; 74: 234-5.