

# İmmun (İdiyopatik) Trombositopenik Purpura: Patofizyoloji, Tanı ve Tedavi

## Immune (Idiopathic) Thrombocytopenic Purpura: Pathophysiology, Diagnosis And Treatment

Berna Atabay

SSK Tepecik Eğitim Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinikleri, Hematoloji Ünitesi, İzmir

### ÖZET

İmmun (idiyopatik) trombositopenik purpura (İTP), erişkin ve çocuklarda trombositopeni ve mukozal kanamalar ile karakterize, otoimmün bir hastalıktır. Altta yatan bir hastalık olup olmamasına göre primer ve sekonder İTP, klinik olarak da akut ve kronik İTP olarak sınıflandırılır. Akut İTP sıklıkla bir enfeksiyon öyküsünü takiben görülür ve genellikle birkaç hafta içinde kendiliğinden iyileşir. Trombositopeninin 6 aydan uzun süre devam etmesi durumunda kronik İTP olarak adlandırılır. Tanı, trombositopeninin diğer nedenlerinin dışlanması ile konulur. İTP'de trombositopeninin nedeni, antikorlarla kaplı trombositlerin retiküloendotelial sistemde yıkım hızının artmasıdır. Akut İTP' de enfeksiyöz ajana karşı yönlendirilmiş immün yanıtın çapraz reaktivitesi, kronik İTP'de ise spesifik antikor üretiminin T hücre aktivasyonunun ve sitokin üretiminin artması ile uyarılan bir immün yanıtın önemli rolü olduğu düşünülmektedir. İTP'de tedavi küratif olmayıp palyatif özelliktedir. Kortikosteroidler ve İVİG ilk tercih edilen ilaçlardır. Tedaviye refrakter hastaların durumu tartışmalıdır. Yeni tedavi modaliteleri klinik uygulamalara sunulmaktadır. Bu inceleme yazısı İTP fizyopatolojisi, tanısı ve tedavi şekillerini içermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** ITP, patofizyoloji, tanı, tedavi

### SUMMARY

Immune thrombocytopenic purpura is a common disorder affecting children and adults. It is characterized by a low platelet count and mucocutaneous bleeding. ITP is classified as primary or secondary according to the presence of an underlying disorder or as acute or chronic according to duration of the disease. Although the accelerated platelet destruction in ITP occurs via antibody-mediated clearance, the clinical diagnosis of ITP is largely a diagnosis of exclusion. While humoral abnormalities in ITP are well defined, it is increasingly apparent that T cells play a major role in the onset of ITP. Genetic and environmental factors and immune systems of patients that affect the etiology and the clinical progress of ITP have not been understood. Acute and chronic forms of the disease differ in that acute ITP is often preceded by an infectious illness and generally resolves spontaneously within a few weeks of initial presentation, whereas chronic form of the disorder defined as persistence of thrombocytopenia for greater than 6 months. Treatment modalities reported to date have been palliative rather than curative and corticosteroids and IVIG are used as the first choice drugs. Therapy of refractory patients remains controversial. A number of new agents are entering clinical trial in children and adults with ITP. The following review will focus on the pathophysiology, diagnostic approach and management of ITP.

**Key Words:** ITP, pathophysiology, diagnosis, treatment

İmmun (idiyopatik) trombositopenik purpura (İTP), erişkin ve çocuklarda trombositopeni ile karakterize, trombositopeniye neden olabilecek diğer hastalıkların dışlanması ile tanısı konulan akkiz otoimmün bir hastalıktır. Yıllık insidansı 100/1.000.000 olup, yaklaşık yarısını çocuk olgular oluşturmaktadır (1-5). Etnik gruplar, ırklar veya çevresel faktörler hastalığın görülme sıklığını değiştirmemektedir. En sık görülme yaşı çocuklarda 2-10 yaş (4-8 yaş arası pik yapar), erişkinlerde ise kadınlarda 2.6 kat daha fazla olmak üzere 15-40 yaşlarıdır (6,7). Çocuklarda İTP, genellikle akut seyrederek ve %80-90 şifa ile sonuçlanır (normal trombosit sayısı >150.000/mm<sup>3</sup>). Trombositopeninin 6 aydan uzun sürmesi halinde kronik İTP olarak adlandırılmaktadır. Kronik olguların bir kısmında görülen ve 3 aydan daha uzun süreli trombositopeni atakları ile seyreden rekürren İTP, çocukların %1-4'ünde görülmekte ve kronik İTP'nin bir formu olarak değerlendirilmektedir. Erişkinlerde, 6 aydan kısa sürede bile olsa steroid tedavisi ve splenektomiye yanıtızlık 6 ay sınırı kronik İTP olarak kabul edilmektedir. Çocuklarda kronik İTP, erişkin forma benzemektedir; kızlarda daha fazladır ve mevsimsel özellik göstermemektedir (1,4). Hastalığın sinsi başlangıçlı olması ve 10 yaşın üzerinde tanı almasının da kronik İTP için risk faktörü olduğu bildirilmektedir (8).

## PATOFİZYOLOJİ VE GENETİK FAKTÖRLERİN ROLÜ

İTP'de trombositopeninin nedeni, antikorlarla kaplı trombositlerin retiküloendotelial sistemde (dalak, karaciğer, kemik iliği, akciğer) yıkım hızının artmasıdır. Megakaryositler tarafından üretilen trombositlerin üretim hızı ile yıkım hızı arasındaki denge trombositopeninin derecesini belirlemektedir. Genellikle bir enfeksiyon sonrasında, uygunsuz bir immün yanıt gelişerek, enfeksiyöz ajana karşı oluşan antikorlar trombosit yüzeyindeki antijenik yapılara da bağlanmakta ve trombositlerin yıkımına neden olmaktadır (1,9,10).

İlk kez William Harrington (11) 1951'de trombositopenik purpuralı hastalardan elde ettiği plazmayı sağlıklı kişilere transfüze etmiş ve bu kişilerde geçici trombositopeni oluşturarak "trombo-

sitopenik faktör"ün varlığını göstermiştir. Shulman ve ark. (12) ise serolojik yöntemlerle tanımlanan bu faktörün IgG olduğunu göstermişlerdir. 1982'de Leeuwen ve ark. (13), kronik İTP'li hastalardan elde edilen antikorların, trombositlerinde glikoprotein (Gp) IIb/IIIa bulunmayan trombastenili hastalara verildiğinde bu hastaların trombositlerine bağlanmadığını göstermişlerdir. Böylece ilk kez İTP'de oluşan antikorların trombosit yüzeyindeki GpIIb/IIIa'ya karşı olduğu saptanmıştır. Daha sonraki çalışmalarda İTP hastalarının plazmasında ve trombositleri üzerinde GpIIb/IIIa ( $\alpha_2\beta_3$ ), GpIb/IX, GpIa/IIa, GpV, GpIV ve diğer spesifik glikoproteinlere karşı IgG, IgA, IgM tipinde otoantikorlar tanımlanmıştır (14,15). Genellikle hastalarda birden fazla glikoproteine karşı antikorlar saptanmaktadır. Hastaların %50-85'inde IgG tipi otoantikorlar, %50'sinde diğer tip antikorlar tanımlanmıştır. İTP'li çocuklarda oldukça düşük trombosit sayısına rağmen ciddi kanamaların sık görülmemesi, antikorların trombositlerin yıkımına neden olduğu ancak trombosit fonksiyonlarını bozmadığını düşündürmektedir (16). Antikorlarla kaplı trombositler dalağa geldiklerinde Fc reseptör (FcR) aracılığı ile mononükleer fagositler aracılığı ile dolaşımdan uzaklaştırılırlar. Trombositlere karşı oluşan antikorların aynı zamanda megakaryositlerin de üzerinde bulunan GpIIb/IIIa ve GpIb gibi reseptörlere de bağlanarak megakaryosit üretimini azalttığı gösterilmiştir. Bu antikorlar megakaryosit proliferasyonunu, maturasyonunu ve erken yıkılmalarına neden olabileceği düşünülmektedir (17,18).

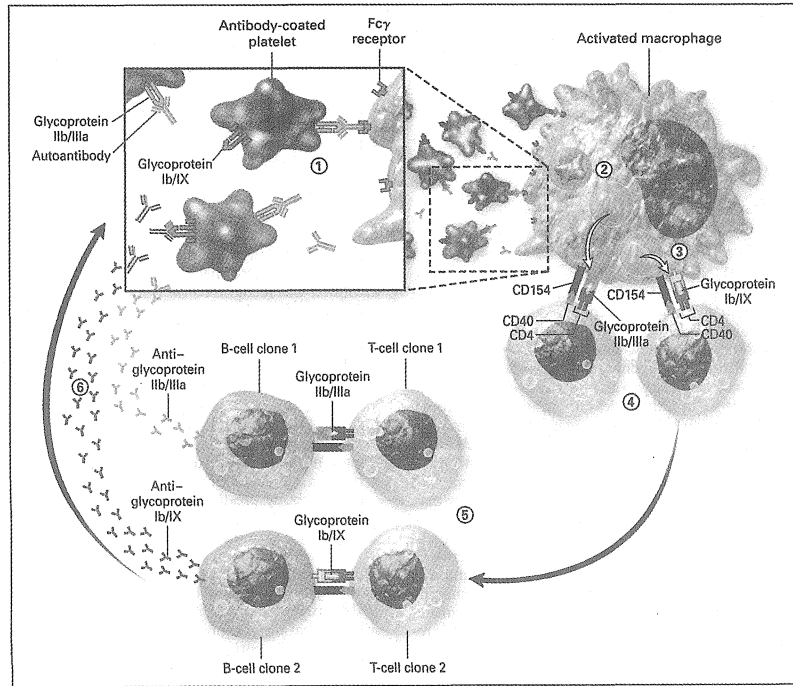
İmmun trombositopenik purpuranın otoimmün özelliğini gösteren Harrington'un ilk biyolojik model çalışmasından yaklaşık 50 yıl geçmesine karşın, hastalığın patogenezi ile ilgili yanıtlanmamış sorular ve hastalığın yönetiminde tartışmalar bulunmaktadır. Otoantikor üretimini neyin tetiklediği, hangi hastalarda akut, hangi hastalarda kronik seyredeceği, antikorun özelliklerinin hastalığın klinik seyri üzerindeki etkisi, genetik faktörlerin rolü tam olarak bilinmemektedir.

Çocukluk çağı İTP'sinde trombositopeninin mekanizması bilinmekle beraber, neden bazı çocukların anormal bir immün yanıt oluşturduğu

sorusuna bir yanıt bulunamamıştır. Bilindiği gibi hastaların üçte ikisinde viral bir hastalık geçirme öyküsü bulunmaktadır. Bir kısım hastada enfeksiyon ajanı (varicella, EBV, parvovirüs B19, influenza...) tanımlanabilmektedir. Bakteriyel veya viral antijenlerle hastanın kendi antijenleri arasındaki moleküler benzeşmenin otoimmunitiyi başlatabileceği düşünülmektedir (16). Trombosit spesifik antikolar genellikle enfeksiyondan 4-8 hafta sonra ortaya çıkmaktadır. Otoantikoların oluşumu hücrel ve humoral sistemler ile düzenlenir ve kontrol edilir. İTP'de başlangıçta enfeksiyon ajanının epitopuna spesifik T hücre yanıtı oluşmaktadır. Fakat zamanla T hücreleri genişleyerek yeni T hücre klonları oluşmakta, aynı proteinin farklı bölümleri reaksiyona girerek bu epitoplara karşı daha önceden tolerans geliştiren otreaktif B hücrelerini uyarmaktadırlar (3,19,20). Bilindiği gibi trombosit yüzeyindeki GpIIb/IIIa, otoantikolar tarafından tanınarak antijen sunan hücrelere (makrofaj ve dendritik hücreler) Fc reseptörleri aracılığı ile bağlanmakta ve hücre içine alınarak degrade edilmektedir. Ancak antijen sunan hücreler sadece GpIIb/IIIa'yı degrade ederken diğer trombosit glikoproteinlerinden yeni kriptik epitoplar oluştururlar. Aktive olmuş antijen sunan hücreler

yeni peptidleri (CD154-CD40 interaksiyonu yardımı ile) hücre yüzeyinde eksprese ederek sitokinler aracılığı ile CD4+T hücre klonlarının (T-hücre klon1 ve T-hücre klon2) proliferasyonunu başlatır. Yeni trombosit antijenlerinin B hücre immunglobulin reseptörleri proliferer olur ve antiGpIIb/IIIa yanında, antiGpIb/IX antikoları sentezi de artmaktadır (3). Be durum İTP'de "epitop spreading" olarak tanımlanmaktadır (Şekil 1).

Sitokin profili, özellikle T hücrelerinin diferansiyasyonunda olmak üzere immunregulasyonda oldukça önem taşımaktadır. Akut İTP'li hastalarda IL-4 ve IL-6 düzeylerinde düşüklük, proinflatuar yanıtı baskılayan Th2 yanıtını göstermektedir. Kronik İTP'de HLA-DR+ T hücre sayısının arttığı, in vitro T hücre aktivasyonunu yansıtan IL-2, IFN- $\gamma$  ve IL-10 düzeylerinin yüksekliği ile karakterize Th1 aktivasyonunun baskın olduğu gösterilmiştir (21). Bu durum akut ve kronik İTP patogenezinde farklı mekanizmaların rol oynadığı görüşünü desteklemektedir (9,22). Akut İTP'de enfeksiyöz ajana karşı yönlendirilmiş immün yanıtın çapraz reaktivitesi, kronik İTP de ise spesifik antikor üretiminin T hücre aktivasyonunun ve sitokin artması ile



Şekil 1. İTP'de epitop dağılımının patogenezi. (N Engl J Med, 2002;346:996.)

uyarılan bir immün yanıtın önemli rolü olduğu düşünülmektedir (8,9). Bununla beraber İTP'nin her iki formunda da immün yanıtın sonlandırılmasında bir bozukluk olduğu varsayılmaktadır.

İTP'de hangi faktörlerin hastalarda akut veya kronik İTP gelişmesinde rol oynayabileceği ya da tedaviye vereceği yanıtın göstergesi olabilecek çalışmalar yeni araştırma konularını oluşturmaktadır. İnsan lökosit antijenleri (HLA), Fcγ reseptör ve insan trombosit antijen (HPA) sistemleri ile ilgili polimorfizmler ile İTP arasındaki ilişki araştırılmaktadır (3). Bu polimorfizmlerin bazı hastalarda akut veya kronik İTP gelişimi veya tedaviye yanıtta belirleyici olabileceği gösterilmiştir. Birçok otoimmün hastalık ile HLA antijenleri arasındaki ilişki bilinmektedir. Kronik İTP'de otoimmünitenin nedeni tam olarak anlaşılama- makla birlikte HLA antijenleri ile antijenik peptidlerin bağlanmasında anormallik de sorumlu tutulmaktadır (23). Belli etnik gruplarda HLA-Drw2 ve DRB1\*0410 allelleri sıklığı İTP'li hastalarda yüksek bulunmuştur (3). Japon hasta grubunda, HLA-DR4 ile anti-GPIIb/IIIa arasında pozitif birliktelik saptanmıştır. Anti-GPIIb/IIIa antikoları ile DRB1\*0410 alleli arasında korelasyon bulunmamış ancak steroide iyi yanıt veren hastalarda, HLA-DR4 ve DRB1\*0410 belirgin olarak düşük saptanmıştır (24). HLA-DRB1\*1501 ise splenektomiye kötü yanıt ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (3). Bu bulgular, İTP'de genetik faktörlerin rolünü vurgulamaktadır; ancak, HLA tiplerinde etnik farklılıklar da göz önünde bulundurulmalıdır.

Fc reseptörlerinin trombositlerin klirensinde önemli rolü bulunmaktadır (14). Üç tip Fcγ reseptörü vardır: Fcγ RI monomerik IgG'ye güçlü affinite gösterir, FcγRII ve FcγRIII immün kompleks formunda IgG'ye sadece efektif olarak bağlanır. FcRII grubu üç gen (IIA, IIB, IIC) ve FcRIII grubu ise iki gen (IIIA ve IIIB) tarafından kodlanır. Çeşitli genetik polimorfizmler immünglobulin bağlayan reseptörlerin affinitesini değiştirmektedir. FcγRIIA 494A alleli IgG2 için yüksek affiniteli, 494G ise tam ters etkili reseptörlere yol açmaktadır (25). FcγRIIIA genotipleri arasında 158F/F kronik İTP'li hastalarda kontrol grubuna göre düşük bulunmuş ve FcγRIIIA

158V/V medikal tedavi ile komplet remisyona giren hastalarda belirgin olarak yüksek saptanmıştır. 158F/F ve 158V/F tipleri splenektomi sonrası remisyona giren hastalarda daha yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak yapılan çalışmalarda FcγRIIIA polimorfizmlerinin İTP'de tedaviye yanıtı etkilediği fakat FcγRIIA polimorfizmlerinin etkisiz olduğu ileri sürülmüştür (26).

HPA sistemleri ile ilgili polimorfizmler ile İTP'li hastalar arasında ilişki araştırılmış ve HPA-5b alleli taşıyanların akut İTP için artmış risk taşıdıkları bildirilmiştir (27). Bir başka çalışmada da kronik refrakter İTP ile HPA-2 alleli arasında ilişki bildirilmiştir (28).

İTP'de genetik faktörler ile ilgili çalışmalar farklı etnik gruplarda değişkenlik göstermektedir. Bu nedenle her etnik grup, hastalık için kendi popülasyon çalışmalarını yapmalıdır.

## KLİNİK BULGULAR VE TANI

Çocukluk çağı İTP'sinde sıklıkla nonspesifik bakteriyel ve viral enfeksiyon sorumludur (6). Suçiçeği, kızamık, EBV, hepatit A,B,C, HIV gibi spesifik bir enfeksiyon sonrası ya da aşılardan sonra görülebilmektedir (16).

Tanımda her İTP olgusunun bir otoimmün trombositopeni olduğu, ancak her otoimmün trombositopeninin İTP olmadığı düşünülerek dikkatli bir öykü ve klinik bulgular ışığında hasta değerlendirilmelidir. İTP, öykü, fizik muayene ve periferik kan bulguları ile, diğer trombositopeni nedenlerinin elimine edilmesi sonucunda tanı konulabilen bir hastalıktır.

Çocuk ve erişkinde İTP'nin klinik bulguları kısmen farklılık göstermektedir. Tipik olarak İTP'li çocuk sağlıklı, iyi görünümlü olup, ani başlayan peteşi ve ekimoz ile hastaneye başvururlar. Sıklıkla tanı sırasında trombosit sayısı 10 000/mm<sup>3</sup>'in altındadır. Erişkinlerde ise genellikle sinsi seyretmektedir ve sıklıkla asemptomatik olup tam kan sayımı incelemesi sırasında tesadüfen saptanır (3,7). Özellikle çocuklarda kanama semptomlarının ne zaman başladığı hastalığın akut veya kronik olduğu konusunda yardımcı olmaktadır. Kanama bulgularının 6 aydan daha

fazla süredir olması hastada kronik İTP olduğunu göstermektedir. Trombositopeniye bağlı mukokutanöz kanamalar, peteşi, ekimoz, hafif burun kanaması şeklinde olabileceği gibi nadiren retinal kanama, menoraji, intrakraniyal kanama gibi ciddi kanamalar da görülebilir. Kanama bulguları sıklıkla trombositopeninin derecesi ile ilgilidir;  $<20\ 000/\text{mm}^3$  ise genellikle hafif mukokutanöz kanamalar,  $<10\ 000/\text{mm}^3$  ise ağır mukozal kanamalar, hematüri, intrakraniyal kanamalar görülmektedir. Çocuklarda intrakraniyal kanama insidansı %0.2-1 arasındadır. Çocuklarda yaklaşık %80 spontan remisyon görülmesine karşın erişkinlerde bu oran oldukça düşüktür (%2) (29). Detaylı bir aile öyküsü ile kalıtsal nonimmün trombositopeni nedenleri elimine edilmelidir. Hastalığın sekonder formları, sistemik lupus eritematozus, antifosfolipid antikor sendromu, immün yetmezlikler (IgA eksikliği, yaygın değişken hipogamaglobulinemi,...), lenfo-

proliferatif hastalıklar, HIV enfeksiyonu (trombositopeni ilk bulgu olabilir), ilaç kullanımı (heparin, kinidin...) sırasında görülebilir (3). Öyküde küçük yaştan beri mukokutanöz kanama öyküsü alınıyorsa ailesel trombositopeniler (May-Hegglin, Sebastian sendromu vb), tip2 vonWillebrand hastalığı ve Wiskott-Aldrich sendromu ayırıcı tanıda hatırlanmalıdır (30) (Tablo 1). Üç aydan küçük çocuklarda pasif kazanılmış otoimmün ve alloimmün trombositopeniler akılda tutulmalıdır.

Fizik incelemede, trombosit tipi kanama dışında bulgu saptanmamaktadır. Belirgin splenomegali mutlaka diğer tanıları düşündürmelidir. Ancak %10 hastada dalak lingulası palpe edilebilir (3). Fizik muayenede organomegali veya lenfadenomegali saptanması malignansileri düşündürmeli, boy kısalığı ve iskelet anomalisi saptanması diğer fizik bulgularla birlikte Fanconi anemisi, TAR sendromu gibi kemik iliği yetmezlik sendromlarını

**Tablo 1.** Çocuklarda İTP ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar.

	Klinik Özellikler	Laboratuvar	Tanı
İTP	Peteşi, ekimoz, mukozal kanamalar	Trombositopeni dışında normal	Diğer hastalıkların dışlanması ile
İlaça bağlı trombositopeni	Peteşi, ekimoz İlaç kullanımı öyküsü	Trombositopeni dışında normal	İlaça bağlı antikorlar, İlacın kesilmesi ile düzelleme
TAR	Radial hipoplazi, başparmak anomalisi	Trombositopeni	Klinik + trombositopeni (infantil dönemde)
Akkiz aplastik anemi	Solukluk, peteşi, ekimoz, aktif kanama	Pansitopeni	Kemik iliği incelemesi
Fanconi anemisi	Kısa boy, mikrosefali ve diğer anomaliler	Sitopeni, makrositoz	DEB testi, genetik inceleme
vWH tip2b	Mukozal kanama, aile öyküsü	vWF↓, t-peni, iri trombositler	RIPA, genetik analiz
Bernard-Soulier sd	Hafif mukozal kanama, aile öyküsü	Hafif t-peni, iri trombositler	Akm sitometrisi (GpIb/V/IX↓)
İri trombosit sendromları (May Hegglin, Sebastian, Hermansky-Pudlak vb)	Aile öyküsü, renal hst, sağırılık	İri trombositler, bazı sd. da nötrofil inklüzyonları	Elektron mikroskopu ile trombositlerin incelenmesi
Wiskott-Aldrich sd	X' e bağlı geçiş, immün yetm. bulguları	Küçük trombositler (MPV↓)	Anormal CD34 ekspresyonu Genetik analiz
Akut lösemi	Hepatosplenomegali, LAP	Lökositoz, lökopeni, anemi	Kemik iliği incelemesi, sitogenetik analiz
SLE	Yaş >10, klinik bulgular (artrit, döküntü vb)	Anemi, lökopeni, ANA, dsDNA (+)	Klinik ve laboratuvar bulguları
Hemolitik üremik sendrom	Kanlı ishal öyküsü, akut böbrek yetmezliği	Üre ve kreatinin↑, yaymada şistositler,	Klinik ve laboratuvar bulgular

düşündürmelidir. Sepsis, hipersplenizm, metabolik hastalıklarda da trombositopeni geliştiği unutulmamalıdır.

İTP'de trombositopeni dışındaki kan sayımı verileri yaşına uygun normal sınırlardadır. Ancak kanamaya bağlı hafif bir anemi, viral veya bakteriyel enfeksiyonlara bağlı nötrofili, lenfositoz olabilir. Periferik kan yayması incelemesinde psödotrombositopeni, kalıtsal iri trombosit sendromları ve diğer hematolojik bozukluklar elimine edilir (3,7,16). Atipik bulgular yoksa tanı için minimal laboratuvar değerlendirme önerilmektedir. Tanı sırasında kemik iliği yapılması gerekliliği en çok tartışılan konulardan biridir. Amerikan Hematoloji Birliği erişkinler için 60 yaşın altında eğer tipik bulgular varsa yapılmasının gerekli olmadığını, ancak splenektomi öncesi yapılması gerekliliğini önermektedir (5). Bazı araştırmacılar ise 40 yaş üstünde olan, atipik özellikleri (ateş, eklem veya kemik ağrısı, makrositoz, nötropeni vb) veya tedaviye yanıt olmayan hastalarda gerekli olduğunu belirtmektedir (3). Çocuklarda ise yine tipik öykü, fizik muayene ve kan bulguları olan, tedavi verilmeyecek veya IVIG tedavisi verilecek olan hastalarda yapılmasının gerekli olmadığı görüşü genel olarak kabul görmektedir (31). Zorunlu olmamakla beraber bir çok hematolog akut lösemi ayırıcı tanısı için steroid tedavisi öncesinde kemik iliği aspirasyonu yapılmasını önermektedir. Pediatrik Onkoloji grubu tarafından tanı almış 2239 akut lenfoblastik lösemili çocuk incelendiğinde, tam kan sayımı ve ve periferik kan yayma bulguları normal olan sadece trombositopeni ile başvuran hasta olmadığı bildirilmiştir (32). Trombosit yıkımına bağlı olarak artmış veya normal megakaryositlerin kemik iliği değerlendirmesinde görülmesi tanıya yardımcıdır.

İTP'de trombositopeniden sorumlu antitrombosit antikorunu tanımlamak oldukça zordur. Antitrombosit antikor ölçümünün sensitivitesi %49-66, spesifitesi %78-99, pozitif prediktif değeri %80-83 saptanmış ve negatif bulunmasının İTP tanısından uzaklaştırmadığı bildirilmiştir (33,34).

İTP tanısının klinik bir tanı olduğu ve laboratuvarın tanıyı sadece desteklediği unutulmamalıdır.

## İTP'li HASTANIN DEĞERLENDİRİLMESİ ve İZLEM

Çocukluk çağında İTP genel olarak selim seyirli olup ciddi kanamalar sık görülmemektedir. Spontan remisyon olasılığının yüksek olması nedeni ile tedavi verilmeden de izlenebilmektedir. Ancak nadir de olsa en korkulan ve ölüme neden olabilecek komplikasyon olan intrakraniyal kanama ve uzamış kanamaya bağlı kan kaybı riski tedavi kararını etkileyebilmektedir. Son yıllara ait retrospektif çalışmalarda İTP'de intrakraniyal kanama insidansı, bir çalışmada %0.1 - 0.2 olarak bildirilirken, bir diğer çalışmada %0.5 olarak verilmiştir (16,35,36). Ancak gerçek insidansı gösterecek prospektif, çok merkezli çalışmalara gereksinim vardır. İntrakraniyal kanamanın genellikle trombosit sayısı <10 000/mm<sup>3</sup> olan hastalarda olduğu ve bazı hastalarda aspirin kullanma, kafa travması veya arteriovenöz malformasyon gibi tetikleyici faktörlerin bulunduğu gösterilmiştir (7,8). Belirgin mukoza kanaması ve retinal kanması olan hastalar da intrakraniyal kanama gelişme riski yüksek olan durumlardır. Son yıllarda bir çok araştırmacı kanama riskini belirlemede yardımcı olacak klinik ve laboratuvar parametreleri geliştirmeye odaklanmıştır. Ancak günümüze kadar kanama riskinin göstergesi olabilecek herhangi bir metod geliştirilmemiştir. Bir çok klinisyen düşük trombosit değerlerinde tedavi verirken diğer bir grup da ciddi kanama riskinin az olmasından dolayı gözlemi tercih etmektedir. Bilindiği gibi genç ve iri trombositlerin daha iyi bir hemostatik kapasiteye sahiptir ve ortalama trombosit volümü (MPV)'nün klinik olarak kanama riskini önceden saptamada yardımcı olabileceği düşünülmektedir. Bu konu ile ilgili yapılan bir çalışmada MPV<8fl olmasının kanamanın güçlü bir göstergesi olduğunu göstermiştir (37). İn vitro trombosit fonksiyonlarını ölçen Platelet Function Analyzer-100 (PFA-100) gibi yeni geliştirilen teknik ekipmanlar ile trombositopenili hastalarda kanama riskinin belirlenmesine çalışılmaktadır (38).

Uygulanan tedavi, İTP sürecini etkilememektedir. Tedavi ile sadece güvenli trombosit sayısına ulaşılması hedeflenmektedir. Hastanın yakından

izlemi önemlidir. Antiplatelet ve antikoagulan ilaç kullanımından kaçınılmalı, intramuskuler enjeksiyon yapılmamasına dikkat edilmelidir. Akut İTP sırasında aktivite kısıtlanmalı ve travmadan kaçınılmalıdır. İntrakranial kanama riskinin yüksek olduğu düşünülerek hastanede yatırılan ve evde izlenmesine karar verilen hastaların aileleri bilgilendirilmelidir.

Enfeksiyonlar ile hastalık ağırlaşabilir (kemik iliği baskılanması, megakaryopoez azalması) veya düzelebilir (yardımcı T hücrelerinde azalma, IL-2 baskılanması, otoantikör yapımı azalması).

İTP'li çocuklarda trombositopeninin 6 aydan uzun sürmesi kronik İTP olarak kabul edilmektedir. Bu durumda hastada HIV enfeksiyonu, immün yetmezlik ve otoimmün hastalıklar yönünden dikkatli olunmalıdır. Eşlik eden otoimmünite hastalığının seyrinde herhangi bir zamanda gelişebilir. Bu nedenle yıllık ANA, antidsDNA, anti-kardiyolipin / antifosfolipid antikörleri, antimitokondriyal antikörler ile ilgili testler yapılmalıdır (3).

## TEDAVİ

İTP'de başlangıç tedavisi kortikosteroid veya İVİG'dir (3-5). Yaşamı tehdit eden kanama ile gelen hastalarda; yüksek doz parenteral metilprednizolon (30 mg/kg/G, IV 15-20 dk infüzyon), intravenöz immunglobulin (İVİG) (1g/kg/G), aferezle elde edilen trombosit süspansiyonu (0.5-1 U/m<sup>2</sup>/saat veya 2-4 U/m<sup>2</sup> her 6-8 saatte bir) verilmelidir. Tedaviye 2-3 gün devam edilmelidir. Acil splenektomi yapılabilir. Bu tedaviler yetersiz kalırsa plazma değişimi düşünülmelidir (5,8,39,40).

Çocukluk çağı İTP hastalarında da Amerikan Hematoloji Birliği (ASH)'nin tedavi önerileri Tablo 2'de görülmektedir (5). Pediatrik İTP çalışma grubunun yaptığı bir araştırmada 38 ülkeden 136 merkeze başvuran 1496 olgunun değerlendirmesi sonucunda olguların %31'inin sadece izlendiği, %29'unun İVİG, %33'ünün kortikosteroid, %7'sinin İVİG+kortikosteroid tedavisi aldığı tespit edilmiştir (4).

Kortikosteroidler birçok ülkede İVİG'e göre ucuz olması nedeni ile tercih edilmekte ancak uzun süreli ve tekrarlayan dozlarda kullanımının kilo artımı, büyüme geriliği, hiperglisemi, huy değişiklikleri, hipertansiyon, katarak ve osteoporoz gibi yan etkilere neden olduğu bilinmektedir (16). İTP'de kortikosteroidler üç farklı mekanizma ile etki göstermektedir; vasküler stabiliteyi artırır, antikör üretimini azaltır, antikör ile kaplı trombositlerin klirensini azaltır. Kortikosteroidler ile farklı doz ve tedavi süresi öneren çok sayıda çalışma bulunmaktadır (41-44). Sıklıkla kullanılan doz ve süreler ile ilgili örnekler Tablo 3'de gösterilmiştir. Biz kliniğimizde yüksek doz metilprednizolon oral veya İV olarak ilk 3 gün 30 mg/kg/G, sonraki 4 gün 20 mg/kg/G olarak kullanılmaktadır. Bu şekilde hastalarda etkin trombosit sayısında yükselme sağlanmakta ve yan etkilerden kaçınılmaktadır.

İlk kez Imbach ve ark. (45) tarafından 1980'li yıllarda İTP'li çocuklarda kullanılan İVİG'in trombosit sayısı üzerine etkisi mononükleer fagositik sistem hücreleri üzerindeki Fc reseptör blokajı aracılığı ile olmaktadır. Ayrıca FcR taşıyan monosit ve lenfositlerden sitokin sentez ve serbestleş-

**Tablo 2.** Çocukluk çağında İTP tedavi önerileri.

Trombosit sayısı	Bulgu	Tedavi
<10.000/mm <sup>3</sup>	Purpura	İVİG, steroid, ± hastaneye yatış
	Yaş purpura	İVİG, Yüksek doz steroid, hastaneye yatış
	Yaşamı tehdit edici kanama	Hastanede yatış
10-20.000/mm <sup>3</sup>	Purpura	± İVİG, steroid, hastaneye yatış
	Yaş purpura	İVİG, yüksek doz steroid, hastaneye yatış
	Yaşamı tehdit edici kanama	
20-50.000/mm <sup>3</sup>	Purpura	±İVİG, oral steroid
	Yaş purpura	±İVİG, steroid, hastaneye yatış
	Yaşamı tehdit edici kanama	İVİG, yüksek doz steroid, hastaneye yatış

**Tablo 3.** Çocuklarda akut İTP Tedavi Önerileri.

<b>Kortikosteroidler</b>	
Oral prednizolon.....	2 mg/kg/Gx14-21 gün, (son 7 gün azaltılarak) 4 mg/kg/Gx7 gün (21 gün de azaltılarak) 60 mg/m <sup>2</sup> (max doz 80 mg) x 21 gün (son 7 gün zaltılarak)
İntravenöz metilprednizolon .....	10-30 mg/kg/G 3- gün, >15 dk infüzyon
<b>İViG</b>	0.8 g/kg/G, 1 gün 1 g/kg/G, 2 gün 0.4 g/kg/G, 5 gün 0.5 g/kg/G, 2 gün
<b>Anti-D</b>	50 µg/kg/G, 2 gün (25-75 µg/kg/G)

**Erişkin İTP tedavi önerileri****Tanı sırasında**

Kanama: Trombosit süspansiyonu transfüzyonu, İViG, yüksek doz metilprednizolon

Trombosit sayısı: >50.000/mm<sup>3</sup>.....Tedavisiz

30-50.000/mm<sup>3</sup>.....Prednizon veya tedavisiz

<30.000/mm<sup>3</sup>.....Prednizon, Anti-D

**Kronik İTP:**

Trombosit sayısı:

30-50.000/mm<sup>3</sup>.....prednizon veya tedavisiz

<30.000/mm<sup>3</sup>..... Aktif kanama var.....İViG, metilprednizolon, splenektomi

Aktif kanama yok.....prednizon, danazol, dapson, anti-D, İViG

Yanıt yoksa

**SPLENEKTOMİ**

**Splenektomi sonrası kronik refrakter İTP:**

Trombosit sayısı>30.000/mm<sup>3</sup>.....Tedavisiz

Trombosit sayısı<30.000/mm<sup>3</sup>..... Tedavisiz

Trombosit sayısı<30.000/mm<sup>3</sup>..... Medikal Tedavi

**Trombosit klirens inhibitörleri**

Prednizon

İViG

Vinkristin

Danazol

**İmmunosupresifler**

Azotiopurin

Siklofosamid

Siklosporin

**Deneyisel ajanlar**

Anti CD20

Anti CD154

KIT

Trombopoetin



mesini etkilediği gösterilmiştir (16,46,47). Anti-idiotipik antikor içermesi nedeni ile de dolaşımdaki antikorları bağlayarak da etki gösterir. Anti-idiotipik antikor sekresyonunun supresyonu İVİG'in uzun dönem etkisidir ve İTP'nin uzun vadede düzelmesine neden olabilmektedir. Ayrıca B hücrelerini de baskılamaktadır. Kortikosteroidlere ve anti-D'ye göre daha hızlı etki gösterir. Yüksek maliyet, geçici ancak sık görülen yan etkiler dezavantajlarını oluşturmaktadır. Başağrısı (infüzyon hızına bağlı), ateş, aseptik menenjit, anafaksi (özellikle IgA eksikliği olanlarda), hemolitik anemi, viral bulaş riski önemli yan etkileridir (16,47). Sıklıkla 1 g/kg/G, 2 gün olarak önerilmekle birlikte, 0.8 g/kg/G dozun da etkin olduğu ve yan etkilerin daha az olduğu bildirilmektedir (3,5,16).

Çocuklarda tedavide steroid veya İVİG'den birine yanıtızsızlık varsa diğeri kullanılır. İlk tanıdaki tedaviden 2-3 hafta sonra trombosit sayısı düşebilir. Tedavinin tekrarı gerekebilir.

Erişkinlerde ilk tanıda tedavi konusunda bir konsensus olmamakla beraber Amerikan Hematoloji Birliği (ASH) tarafından kanama varsa çocuklarda olduğu gibi yüksek doz metilprednizolon, İVİG ve trombosit süpsansiyonu tedavisi, trombosit sayısı < 30.000/mm ise 1-1.5 mg/kg/G prednizon veya anti-D immün globulin (75 mg/kg), trombosit sayısı 30-50.000/mm ise tedavisiz bırakılmakta veya prednizon, trombosit sayısı >50.000/mm ise tedavisi izlenmesi önerilmektedir. İlk tanıda tedaviye yanıt alınmayan veya trombositopenisi tekrarlayan olgularda splenektomi ve son seçenek olarak kemo-terapi uygulanabilir (3).

Kronik İTP'li hastalarda amaç normal trombosit sayısına ulaşmak değil, kanamaları önlemektir. Kortikosteroidler, anti-D, vinka alkaloidleri, danazol, siklofosamid, azotiyopurin gibi ilaçlar tedavide kullanılabilir. Trombosit sayısı >30.000/mm olan ve kanaması olmayan çocuk ve erişkinlerin tedavisiz izlemde tutulması, kanaması olan veya trombosit sayısı <30 000/mm olan hastalarda ilaç tedavisi veya splenektomi önerilmektedir (48).

Anti-D immunglobulin, spesifik olarak eritrositlerdeki D antijenine bağlanan poliklonal bir immunglobulindir. İTP'de, antikorla kaplı eritrositlerin dalak tarafından öncelikle tutulması, trombositlerin klirensini azalmakta ve trombosit sayısının yükselmesine neden olmaktadır. Anti-D Rh+ ve splenektomi olmamış hastalarda kullanılabilir (49). Klinik çalışmalarla İTP'li çocuklarda etkin olduğu ancak etkisinin İVİG kadar hızlı olmadığı, özellikle kronik İTP'li çocuklarda splenektomiyi geciktirebileceği bildirilmiştir (50,51). Anti-D tedavisi sonrası direk anti-globulin testinin pozitifleştiği ve ekstrasvasküler hemolizin olduğu gözlenmiştir. Son zamanlarda ciddi hemoglobinemi, hemoglobinüri ve renal yetmezlik bildirilmiştir (52).

Splenektomi ile hastaların %70-80'inde trombositopeni düzelir (5). Dalağın hem antikor sentez yeri olarak hem de trombositlerin dolaşımdan uzaklaştırılmasındaki işlevi nedeni ile İTP patogeneğinde önemli rolü vardır. Erişkinlerde tedaviye yanıt vermeyen hastalarda sıklıkla uygulanmasına karşın çocuklarda daha az sıklıkla uygulanmaktadır. Özellikle 5 yaşın altında fulminan postsplenektomi sepsis riski (kapsüllü mikroorganizmalar), intrakraniyal kanama riskinden daha fazladır. Aynı zamanda kanama, anesteziye bağlı komplikasyonlar, erken dönem postoperatif enfeksiyon gibi riskleri de bulunmaktadır (8,16). İTP'li çocuklarda spontan remisyon oranının da daha yüksek olması nedeni ile splenektomi öncesi hasta yarar ve zarar yönünden dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Genel konsensus olarak tanıdan 12 ay sonra hastalık devam ediyorsa, klinik kanama bulguları veya hastanın yaşam kalitesinde bozulma varsa splenektomi düşünülmelidir. Splenektomi öncesi çocuklara pnömokok, hemofilus influenza tip b aşısı 2-3 hafta öncesinden yapılmalıdır. Meningokok aşısı yapılması tartışmalıdır. Splenektomi sonrası 1-3 yıl profilaktik penisilin tedavisi uygulanmalıdır. Ailelerin eğitilmesi ve olası enfeksiyon durumunda en kısa sürede etkin antibiyotik tedavisi planlanmalıdır.

Kronik İTP'li ve splenektomiye yanıtızsız hastalarda oral deksametazon ve prednizon, anti-D

tedavileri yanında çocuklarda daha az sıklıkla kullanılmakla beraber vinkristin, siklofosamid, danazol, dapson, interferon immunoadsorpsiyon gibi ytedavi seçenekleri de uygulanabilmektedir (1,3,29).

Kronik refrakter İTP'li erişkinlerde kök hücre transplantasyonu, CD 20'ye karşı antikolar (Rituximab), CD 154'e karşı antikolar (IDEC-131) ve trombopoetin tedavisi deneysel tedavi modaliteleri olarak uygulanmaya başlamıştır (3,53,54).

## GEBELİK ve YENİDOĞANDA İTP

Gebelikte İTP sıklığı her 1000 gebelikte 1-2 olarak bildirilmiştir. Doğum sırasında trombositopenisi olan gebelerin ise ancak %3'ü İTP tanısı almaktadır (55). İTP olan kadınlarda gebelik engel bir durum değildir ancak fetal ve maternal komplikasyonlar gelişebileceğinden yakından izlem gereklidir. İlk kez gebelik sırasında saptanan trombositopeni ise oldukça önem taşımaya karşın hastalığın yönetimi ile ilgili bir görüş birliği bulunmamaktadır. Maternal ve fetal trombosit sayıları arasında uyumsuzluk bulunabilmektedir. Hiçbir antenatal ölçüm, neonatal durumu saptamada güvenilir değildir ve maternal tedavi yanıtı, neonatal durumun iyi olacağını göstermez.

Gebelik öncesinde trombositopenisi olmayan sağlıklı kadınlarda, gebelik sırasında saptanan trombositopenilerin 2/3'sini gestasyonel trombositopeni (gebeliğin benign trombositopenisi) oluşturmaktadır. Genellikle hafif bir trombositopeni ( $>70.000/mm^3$ ) ve doğumdan sonraki iki ay içinde düzelmesi ile karakterizedir. Annenin, fetüsün ve infantın sağlığını etkilememektedir (56). Gebelikte görülen diğer trombositopeni nedenleri arasında gebeliğe bağlı hipertansiyon ve HELLP sendromu (mikroanjiyopatik hemoliz, karaciğer enzimlerinde yükselme, trombositopeni), ailesel trombositopeniler, enfeksiyonlar, ilaç kullanımına bağlı trombositopeni, trombotik trombositopenik purpura yer almaktadır. Gebeliğin erken dönemlerinde saptanan izole trombositopenilerde İTP düşünülmelidir. İTP'li hastalarda trombosit sayısı gebelik sırasında giderek azalır. İlk iki trimestirde trombosit sayısı en az

ayda bir, üçüncü trimestirde 15 günde bir ve terme yakın haftalık ölçümlerle değerlendirilmelidir (3). Trombosit sayısı gebelik sırasında  $>30.000/mm^3$ , terme yakın  $>50.000/mm^3$ 'de tutulmalıdır (29). Tedavide gestasyonel diyabet, osteoporoz ve hipertansiyon riski nedeni ile kortikosteroidlerden kaçınılmaktadır. Sıklıkla tercih edilen ilaç İVİG'dir.

İTP'li annelerden doğan infantların ancak %10'unda doğumda trombosit sayısı  $<50.000/mm^3$  (%4'ünde  $<20.000/mm^3$ ) olmasına karşın genellikle trombosit sayısı yaşamın ilk haftasında giderek düşer. İntrakranial kanama veya diğer ciddi kanama komplikasyonu riski %1'den azdır. Sezeryan doğumun kanama riskini azalttığına yönelik bir çalışma olmamakla birlikte genel görüş doğumun normal planlanan şekilde yapılmasıdır. Trombosit sayısı  $<50.000/mm^3$  olan bebeklerin kraniyal USG ile değerlendirilmesi,  $<20.000/mm^3$  ise eğer intrakranial kanama yoksa sadece İVİG, kanaması varsa İVİG (1 g/kg/G, 2 gün) ve kortikosteroid (3-4 mg/kg G metil prednizolon) birlikte verilmelidir. Hayatı tehdit eden kanama durumunda bu tedavilere ilaveten trombosit süpsansiyonu tedavisi verilebilir (5).

## KAYNAKLAR

1. Imbach P. Immune thrombocytopenic purpura. In: Lileyman J, Hann I, Blanchette VS, eds. Pediatric Hematology. second ed. London: Churchill Livingstone, Harcourt Publishers Ltd 1999;437-53.
2. Chu YW, Korb J, Sakamoto KM. İdiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Rev* 2000;21:95-103.
3. Cines DB, Blanchette VS, Chir B. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2002;346:995-1008.
4. Kühne T, Imbach P, Bolton -Maggs P, Berchtold W, Blanchette V, Buchanan GR, Newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood: an observational study. *Lancet* 2001;358:2122-25.
5. George JN, Woolf SH, Raskolo GE, Wasser JS, Aledort LM, Ballem PJ, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: A practise guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996;88:3-40.
6. Sutor AH, Harms A, Kaufmehl K. Acute immune thrombocytopenia (ITP) in childhood:retrospective and prospective survey in Germany. *Semin Thromb Haemost* 2001;27:253-67.

7. George JN, Raskolo GE. İdiopathic thrombocytopenic purpura: A concise summary of pathophysiology and diagnosis in children and adults. *Semin Hematol* 1998;35:5-8.
8. Blanchette V, Carcao M. Approach to investigation and management of immune thrombocytopenic purpura in children. *Semin Hematol* 2000;37:299-314.
9. Mc Millan R. Autoantibodies and autoantigens in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 2000;37:239-48.
10. Ballem PJ, Segal GM, Stratton JR, Gernsheimer T, Adamson JW, Slinchter S. Mechanism of thrombocytopenia in chronic autoimmune thrombocytopenic purpura. Evidence for both impaired platelet production and increased clearance. *J Clin Invest* 1987;80:33-40.
11. Harrington W, Minnich V. Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura. *J Lab Clin Med* 1951; 38:1-10.
12. Shulman NR, Marder VJ, Weinrach RS. Similarities between known antiplatelet antibodies and the factor responsible for thrombocytopenia in idiopathic purpura: physiologic, serologic and isotopic studies. *Ann NY Acad Sci* 1965;124:499-542.
13. van Leeuwen EF, van der Ven JTH, Engelfriet CP, von dem Borne AEG. Specificity of autoantibodies in autoimmune thrombocytopenia. *Blood* 1982;59:23-26.
14. Berchtold P, McMillan R, Tani P, Sommerville-Nielsen S, Blanchette VS. Autoantibodies against platelet membrane glycoproteins in children with acute and chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 1989;74:1600-2.
15. Imbach P, Tani P, Berchtold P, Blanchette VS, Burek-Kozłowska A, Gerber H, et al. Different forms of chronic childhood thrombocytopenic purpura defined by antiplatelet autoantibodies. *J Pediatr* 1991; 118:535-9.
16. Di Paola JA, Buchanan GR. Immune thrombocytopenic purpura. *Pediatr Clin N Am* 2002;49:911-28.
17. Mc Millan R, Luiken GA, Levy R, Yelenosky R, Longmire RL. Antibody against megakaryocytes in idiopathic thrombocytopenic purpura. *JAMA* 1978; 239:2460-2.
18. Chang M, Nakagawa PA, Schwartz M. Effects of immune thrombocytopenic purpura (ITP) patient plasma on in vitro megakaryocytopoiesis. *Blood* 1999;94 Suppl 1:646a.
19. Ware RE, Howard TA. Phenotypic and clonal analysis of T lymphocytes in childhood immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 1993;82:2137-42.
20. Nugent DJ. Childhood immune thrombocytopenic purpura. *Blood Reviews* 2002;16:27-9.
21. Semple JW, Milev Y, Cosgrave D, Mody M, Hornstein A, Blanchette V, Freedman J. Differences in serum cytokine levels in acute and chronic autoimmune thrombocytopenic purpura: relationship to platelet phenotype and antiplatelet T cell reactivity. *Blood* 1996;87:4245-54.
22. Semple JW, Bruce S, Freedman J. Suppressed natural killer cell activity in patients with chronic autoimmune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 1991;37: 258-262.
23. Moller E. Mechanisms for induction of autoimmunity in humans. *Acta Paediatr Suppl* 1998;424:16-20.
24. Nomura S, Matsuzaki T, Ozaki Y, et al. clinical significance of HLA-DRB\*10410 in Japanese patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1998;91:3616-22.
25. Salmon JE, Edberg JC, Brogle NL, Kimberly RB. Allelic polymorphism of human Fcγ receptor IIA ve Fcγ receptor IIB: Independent mechanisms to differences in human phagocyte function. *J Clin Invest* 1992;89: 1247-1281.
26. Fujimoto BS, Song KS. Genetic polymorphism of human platelet specific antigen (HPA) in patients with immune thrombocytopenia. *Thromb Haemost Suppl* 1997;PS1037.
27. Kim TT, Inova M, Shimomura T, Fujimura K. Involvement of Fcγ receptor polymorphism in the therapeutic response of idiopathic thrombocytopenic purpura. *B J Haematol* 1984;56:287.
28. Lippman SM, Arnett FC, Conley CL, Ness PM, Meyers DA, Bias WB. Genetic factors predisposing to autoimmune disease: autoimmune hemolytic anemia, chronic thrombocytopenic purpura, and systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1982;73:827-40.
29. George JN, Rizvi MA. Thrombocytopenia. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U (eds). *Williams Hematology*, 6th edition. New York: McGraw-Hill Co 2001;1495-1539.
30. Young G, Luban N, White JC. Giant platelet disorder in African-American children misdiagnosed as idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999;21:231-6.
31. Calpin C, Dick P, Foon A, Feldman W. Is bone marrow aspiration needed in acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura to rule out leukemia? *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998;152:345-47.
32. Dubansky AS, Boyett JM, Faletta J, Mahoney DH, Land VJ, Pullen J, Buchanan G. Isolated thrombocytopenia in children with acute lymphoblastic leukemia: a rare event in a pediatric oncology group study. *Pediatrics* 1989;84:1068-71.
33. Semple JW, Milev Y, Cosgrave D, Mody M, Hornstein A, Blanchette V, Freedman J. differences in serum cytokine levels in acute and chronic autoimmune thrombocytopenic purpura: relationship to platelet phenotype and antiplatelet T cell reactivity. *Blood* 1996;87: 4245-54.

34. Kuwana M, Kaburaki J, Kitasato H, Kato M, Kawai S, et al. Immunodominant epitopes on glycoprotein IIb/IIIa recognised by autoreactive T cells in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001;98:130-9.
35. Lilleyman JS. Intracranial hemorrhage in idiopathic thrombocytopenic purpura. Paediatric Forum of the British Society of Haematology. *Arch Dis Child* 1994; 71:251-3.
36. Iyordi H, Bessho F, Ookawa H, Konishi S, Shirahata A, Fujisawa K et al. Intracranial hemorrhage in children with immune idiopathic thrombocytopenic purpura. Japanese. Study Group on childhood ITP. *Ann Hematol* 2000;79:691-5.
37. Kenet G, Lubetsky A, Shenkman B, Tamarin I, Dardik R, Rechavi G et al. Cone and platelet analyser (CPA): new test for the prediction of bleeding among thrombocytopenic patients. *Br J Haematol* 1998;101: 255-9.
38. Kundu S, Heilmann EJ, Sio R, Garcia C, Davidson RM, Ostgaard RA. Characterisation of an in vitro platelet function analyser, PFA-100TM. *Clin Appl Thrombosis/Hemostasis* 1996;2:241-9.
39. De Mattia D, del Principe D, Del Vecchio GC, Jankovic M, Arrighini A, Giordano P, et al. Acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura: AIEOP consensus guidelines for diagnosis and treatment. *Haemologica* 2000;85:420-4.
40. Blanchette V. Childhood chronic immune thrombocytopenic purpura (İTP). *Blood Reviews* 2002;16: 31-6.
41. Carcao MD, Zipursky A, Butchard S, Leaker M, Blanchette VS. Short course oral prednisone therapy in children presenting with acute immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Acta Paediatr Suppl* 1998; 424:71-4.
42. Buchanan GR, Holtcamp CA. Prednisone therapy for children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura. A randomized clinical trial. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1984;6:355-61.
43. Blanchette VS, Luke B, Andrew M, Sommerville-Nielsen S, Bernard D, de Veber B, Gent M. A prospective randomised 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.
44. Blanchette V, Imbach P, Andrew M, Adams M, McMillan J, Wang E, et al. Randomised trial of intravenous immunoglobulin G, intravenous anti-D, and oral prednisone in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *Lancet* 1994;344:703-07.
45. Imbach P, Barandun S, d'Apuzzo V, Baumgartner C, Hirt A, Morell A et al. High dose intravenous gamma-globulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet* 1981;1:1228-31.
46. Rossi F, Kazatchkine MD. Anti-idiotypes against auto-antibodies in pooled normal polyspecific Ig. *J Immunol* 1989;143:414-9.
47. Kattamis AC, Shankar S, Cohen AR. Neurologic complications of treatment of childhood acute immune thrombocytopenic purpura with intravenously administered immunoglobulin G. *J Pediatr* 1997;13:281-3.
48. Bussel JB. Novel approaches to refractory immune thrombocytopenic purpura. *Blood Reviews* 2002;16: 31-6.
49. Freiberg A, Mauger D. Efficacy, safety, and dose response of intravenous anti-D immune globulin (WinRho SDF) for the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Semin Hematol* 1998;35 Suppl 1:23-27.
50. Andrew M, Blanchette VS, Adams M, Ali K, Barnard D, Chan KW et al. A multicenter study of the treatment of childhood chronic idiopathic thrombocytopenic purpura with anti-D. *J Pediatr* 1992;120:522-7.
51. Bussel JB, Kaufmann CP, Ware RE, Woloski BM. Do the acute platelet responses of patients with immune thrombocytopenic purpura (ITP) to IV anti-D and to IV gammaglobulin Predict response to subsequent splenectomy? *Am J Hematol* 2001;67: 27-33.
52. Gaines AR. Acute onset hemoglobinemia and/or hemoglobinuria and sequele following Rh(o)(D) immune globulin intravenous administration in immune thrombocytopenic purpura patients. *Blood* 2000;95:2523-9.
53. Stasi R, Pagano A, Stipa E, Amadori S. rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001;98:952-7.
54. Bussel J, Wissert M, Oates B et al. Humanized monoclonal anti-CD40 ligand antibody (hu5c8) rescue therapy of 15 adults with severe chronic refractory ITP. *Blood* 1999;94 Suppl 1:646a.
55. Gill KK, Kelton JG. Management of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Semin Hematol* 2000;37:275-89.
56. Burrows RF, kelton JG. Fetal thrombocytopenia and its relation to maternal thrombocytopenia. *N Engl J Med* 1993;329: 1463-6.

---

**Yazışma adresi:**

Dr. Berna ATABAY  
SSK Tepecik Eğitim Hastanesi,  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinikleri  
Yenişehir/İzmir  
Tel: 0232 4696969-3315  
e.mail: batabay@ttnet.net.tr

---