

Çocukluk Çağında ITP ve Farklı Klinik Seyir; Tek Merkezli 16 Yıllık Deneyim

Variant Clinical Courses in Children with ITP; 16-year Experience of a Single-Medical Center

İkbal Durak Berna Atabay Işın Yaprak Meral Türker Esra A. Özer

SB Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinikleri, Hematoloji Birimi, İzmir

ÖZET

Amaç: Idiopatik trombositopenik purpura (ITP), çocukluk çağında sık görülen edinsel bir trombositopeni nedenidir. Hastalığın, klinik seyri ile ilgili tek merkezli, uzun süreli izleme ait kaynaklar yetersizdir. Ayrıca, literatürde, bilinen akut ve kronik seyir yanında farklı klinik seyirlerin de olduğundan söz edilmektedir. Bu çalışmada amacımız, hastanemiz Çocuk Hematoloji Bölümü'nde ITP tanısı olarak izlenen olguların başvuru bulguları, klinik seyirlerindeki farklılıklar, tedavi protokollerine kısa ve uzun dönem yanıtlarını değerlendirmektir.

Yöntem: Hastanemiz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinikleri Hematoloji Ünitesi'nde Ocak 1990-Haziran 2006 tarihleri arasında ITP tanısı olarak izlenen 491 olgudan 6 ay-16 yaş arasındaki 350 olgu çalışma grubunda incelendi. Trombositopenisi 6 aydan kısa süren olgular akut ITP, 6 aydan daha uzun süren olgular kronik ITP kabul edildi. Tedavi almaksızın en az 3 ay süre ile trombosit sayısı normal sınırlarda seyreden ve ardından trombositopenisi tekrarlayan olgular rekürren ITP olarak kabul edildi. Kronik ITP'li olgular remisyona girmeyen ve geç remisyona giren olmak üzere ayrıca iki alt grupta incelendi. Tanıda ciddi trombositopenisi ($<20 \times 10^9/L$) ve kanama bulguları olan olgulara tedavi başlandı. Tedavide yüksek doz metilprednizolon (YDMP), intravenöz immunoglobulin (IVIG), ilk tedaviye yanıtızlık durumunda kombine tedavi (YDMP ve IVIG) uygulandı. Tedavi sonrası izlem süresince trombosit sayısı $\geq 150 \times 10^9/L$ tam remisyon, trombosit sayısı $50-149 \times 10^9/L$ kısmi remisyon, $<50 \times 10^9/L$ tedaviye yanıtız kabul edildi. Akut, kronik, rekürren ITP'li olgular tanı yaşı, cinsiyet, başvurudaki trombosit sayıları, ilk tedaviye ve uzun süreli izlemedeki tedavilere yanıtları ve izlem süreleri yönünden ikili gruplar halinde karşılaştırıldı. Rekürren ITP tanılı olguların rekürrens sayısı, rekürrensler arası remisyonda geçen süre ve son rekürrens sonrası izlem süreleri değerlendirildi. Kronik ITP'li splenektomi yapılan olguların splenektomi sonrası izlem süreleri ve splenektomiye yanıt oranları araştırıldı. İstatistiksel değerlendirmelerde "SPSS 13.0 for Windows" programı, grupların karşılaştırılmasında Independent Samples T Test, Pearson Ki-kare, Mann-Whitney U testi ve Lineer Regresyon analizi kullanıldı. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular: ITP tanılı 186'sı kız toplam 350 olgunun tanı yaşı median 5 yıl (6 ay-16 yıl), en sık başvuru nedeni minör kanamalar (%93.7), median başvuru trombosit sayısı $9.5 \times 10^9/L$ olarak bulundu. Olgular median 3.5 yıl (6 ay-14.5 yıl) süreyle izlendi, klinik seyirlerine göre olguların %63.8'i akut, %29.1'i kronik ve %7.1'i rekürren ITP olarak tanımlandı. Akut ITP'li olguların, rekürren ve kronik ITP'li olgulara göre daha erken yaşta tanı aldıkları (sırasıyla 4.5, 6.2 ve 6.5 yıl) ($p < 0.05$) ($p < 0.05$), akut ve rekürren ITP'li olguların, kronik ITP'li olgulara göre başvuru trombosit sayısının anlamlı olarak düşük olduğu saptandı ($p < 0.05$). Trombosit sayısı $>20 \times 10^9/L$, başvuru yaşının >10 yaş olmanın kronik ITP olasılığını 2 kat arttırdığı görüldü. Kronik ITP'li olguların %77.5'ini oluşturan remisyona girmeyen grupta tanı yaşı median 7.9 yıl, %22.5'ini oluşturan geç remisyona giren grupta median 3.5 yıl bulundu ve aralarında anlamlı fark saptandı ($p < 0.05$). Kronik ITP'li geç remisyona giren olguların remisyona giriş süresi median 1.5 yıl (0.6-5.3 yıl) bulundu. Rekürren ITP'li olguların tanı yaşı median 6.2 yıl, izlem süresi median 6 yıl (1.4-11.7 yıl) dı ve izlem süresince 1-4 kez rekürrens gösterdikleri tespit edildi. Kronik ITP'li 102 olgunun 30 (%29.4)'una medikal

tedaviye yanıtı olmaları nedeniyle splenektomi uygulandı. Splenektomi sonrası 24 olgu (%80) splenektomiye yanıtlı bulundu. Remisyona girmeyen kronik ITP'li bir erkek olguda, tanıdan 6 ay sonra intrakraniyal kanama gelişti (trombosit sayısı $7 \times 10^9/L$). Toplam 350 olguda ölüme bağlı kayıp gözlenmedi.

Sonuç: ITP, çocukluk yaş grubunun düşük mortalite ve morbiditeye sahip bir hastalığıdır. Tabii klinik seyri değişkendir. Bilinen klasik akut ve kronik seyirden farklı olarak akut form ile benzerlikleri bulunan, tüm olgular içinde %7.1'lik kısmı oluşturan ancak rekürrensler ile seyreden klinik form ve geç dönemde remisyona girebilen kronik seyir gösteren olguların olduğu görülmüştür. Kronik seyre gidişi erken öngörebilmeye tanı yaşının 10 yıl üzerinde olması, ilk tedaviye yanıtı ve başvuru trombosit sayısının $>20 \times 10^9/L$ olmasının risk faktörleri olarak değerlendirilebileceği anlaşılmıştır.

Anahtar Kelimeler: ITP, çocukluk çağı, klinik seyir, sonuç

SUMMARY

Aim: Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) is the most common cause of acquired thrombocytopenia in children. However, single-institution, long-term, natural history data are limited. Besides, clinical course and treatment outcome reported in the literature are quite variable. The objective of this study is to evaluate the presenting features, variations in the clinical courses, response to therapy and long-term outcome in patients with ITP treated at our Pediatric Hematology Division.

Methods: 350 out of 491 patients with ITP between the ages of 6 months to 16 years diagnosed and followed-up for the last 16 years (Jan. 1990 to June 2006) at İzmir Tepecik Teaching Hospital, Pediatric Hematology Division were included in the this retrospective study. Patients having low platelet counts ($<150 \times 10^9/L$) < 6 months were accepted as acute ITP; thrombocytopenia persisting for more than 6 months after initial diagnosis were accepted as chronic ITP. Patients showing recurrences after at least 3 months of remission sustained without treatment were accepted as recurrent ITP. Chronic ITP patients were also evaluated in 'non-remission' and 'late-remission' subgroups. Patients with platelet counts $< 20 \times 10^9/L$ and/or bleeding symptoms at diagnosis were treated. Treatment consisted of high dose methylprednisolon (HDMP), intravenous immunoglobulin (IVIG) and/or combination therapy of HDMP and IVIG. Complete and partial response were defined as platelet count $\geq 150 \times 10^9/L$ and $50-149 \times 10^9/L$ (including clinical recovery), respectively. Platelet count $< 50 \times 10^9/L$ was defined as non-responsive. Patients with acute vs chronic ITP, acute vs recurrent ITP and chronic vs recurrent ITP were compared in terms of age, age at diagnosis, gender, initial platelet count, initial response, long-term response to therapy and total duration of follow-up. In patients with recurrent ITP, number of recurrences, interval between the recurrences and the duration past after the last recurrence was also noted. In splenectomized patients response rate, clinical course and duration of follow-up after splenectomy was established. For statistical analysis SPSS for Windows, version 13.0 was used. Independent Samples T Test, Pearson Chi-Square, Mann-Whitney U test and Linear Regression were used in statistical evaluation. $P < 0.05$ was accepted as statistically significant.

Results: Among 350 patients with ITP 186 were female; 93.7% had presented with minor bleeding symptoms (skin and/or mucousale hemorrhage). Median age at diagnosis and median initial platelet count were 5 years (6 months to 16 years) and $9.5 \times 10^9/L$, respectively. Overall patients were followed-up for median 3.5 years with a range of 6 months to 14.5 years. The clinical course of the patients were found as acute, chronic and recurrent in 63.8%, 29.1% and 7.1%, respectively. Acute cases presented at a younger age than both chronic and recurrent cases 4.5, 6.2 and 6.5 years, respectively ($p < 0.05$) ($p < 0.05$). Initial platelet counts in acute and recurrent ITP patients were significantly lower than in chronic ITP patients ($p < 0.05$). Platelet count $> 20 \times 10^9/L$ and initial diagnosis age > 10 years were found to increase the probability of chronic outcome by at least 2-folds. Concerning the 102 chronic ITP patients, 77.5% was found to be in the non-remission and 22.5% in the late-remission group within the follow-up period. Median age at diagnosis of the patients in non-remission and late-remission group was 7.9 years and 3.5 years, respectively ($p < 0.05$). Late-remission chronic ITP patients achieved remission in median 1.5 years (0.6-5.3 years). Concerning the recurrent ITP patients, median age at initial diagnosis was 6.2 years (1.8-12.5 years). Within the follow-up period of 1.4 to 11.7 years these patients had undergone 1-4 recurrences. 29.4% ($n=30$) of the 102 chronic ITP patients were splenectomized and 24 (80%) patients responded to splenectomy. One male patient with non-remission chronic ITP developed intracranial hemorrhage at the sixth-month of diagnosis (platelet count $7 \times 10^9/L$). None of the patients died.

Conclusion: ITP in childhood is a common disease with low morbidity and mortality. Natural course of the disease is variable. Besides acute and chronic form, recurrent form which is about 7% of all ITP patients,

should be considered. The clinical course, response to treatment and ultimate outcome is more like acute form than chronic form in these patients. Chronic ITP patients with late remission should also be considered. In prediction of chronic course of the disease initial diagnosis age of older than 10 years, unresponsiveness to initial therapy and initial platelet count over $20 \times 10^9/L$ can be evaluated as risk factors.

Key Words: ITP, childhood, clincial courses, outcome

Başvuru tarihi: 18.09.2007

İzmir Tepecik Hast Derg 2007;17(3):137-148

İdiopatik trombositopenik purpura (ITP), dolaşımdaki trombositlerin artan yıkımı ile karakterize, çocukluk çağının en sık karşılaşılan edinisel trombositopeni nedenidir (1). Akut başlangıçlı ve kendini sınırlayabilen mukozal kanamalar yanında nadiren hayatı tehdit eden organ kanamaları da görülebilir (2,3). Başvuruda, cilt ve mukozal kanamalar (peteşi, purpura, dişeti kanaması gibi) dışında diğer fizik muayene bulguları normaldir. Tanı, temelde klinik bulgulara dayanır. Tam kan sayımında trombosit sayısı $<150 \times 10^9/L$ ve çoğunlukla da $20 \times 10^9/L$ 'in altındadır. İzlemde trombosit sayısının 6 aydan kısa sürmesi akut ITP, 6 aydan uzun sürmesi kronik ITP, trombosit sayısının tedavi almaksızın en az 3 ay normal sınırlarda seyrettikten sonra tekrar $150 \times 10^9/L$ altına düşmesi rekürren ITP olarak tanımlanmaktadır (4). Rekürren form ilk kez 1961'de Walker ve ark. (5) tarafından uzun remisyondan ITP'nin tekrarlaması olarak tanımlanmıştır. Ancak bu dönemden sonra akut ve kronik ITP ile benzerlikleri veya farklılıkları incelemeye yönelik yeterli çalışma yapılmamıştır. Son yıllarda, uzun izlem süreleri ve sağlıklı kayıt sistemi sayesinde ITP'nin seyri sırasında ve klinik formlar arasında farklılıkları içeren çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Bu çalışmada amacımız, hastanemiz Çocuk Hematoloji Ünitesi'nde ITP tanısı alarak izlenen olguların başvuru bulguları, klinik seyirlerindeki farklılıklar, tedavi protokollerine kısa ve uzun dönem yanıtlarının değerlendirilmesi, böylece onaltı yıllık klinik deneyimden yararlanılması amaçlanmıştır.

HASTALAR VE YÖNTEM

Hastanemiz Çocuk Hematoloji bölümünde Ocak 1990- Haziran 2006 tarihleri arasında ITP tanısı alarak izlenen 491 olgudan 6 ay-16 yaş

arasındaki 186'sı kız, 164'ü erkek toplam 350 olgu çalışma kapsamında incelendi. Tanı yaşı 6 aydan küçük olanlar ile kontrollerine düzenli gelmeyen olgular çalışma dışı bırakıldı. ITP tanısı; anamnez, fizik muayene bulguları, trombositopeni (trombosit sayısı $<150 \times 10^9/L$) dışında tam kan sayımının normal olması, kemik iliği aspirasyon incelemesinde eritroid ve myeloid serilerin normal olması, megakaryositlerin artmış, bazen de azalmış veya normal olmasına göre kondu. İzlemde trombositopenisi 6 aydan kısa süren olgular akut ITP, 6 aydan uzun süren olgular kronik ITP, ilk tanıdan sonraki tedavisiz ve normal trombosit sayısının olduğu en az 3 aylık dönemin ardından trombositopenisi tekrarlayan olgular rekürren ITP olarak kabul edildi. Kronik ITP'li olgular ise, trombosit sayısı tüm izlem boyunca $<150 \times 10^9/L$ olanlar (remisyona girmeyen klasik seyir) ile trombositopenisi 6 aydan daha geç dönemde normale dönen ve tüm izlem süresince tekrar trombositopeni gelişmeyen (geç remisyona giren) olgular olarak iki alt grupta değerlendirildi. ITP tanısı alan olgulara ilk tedavi olarak; IVIG (0.5 gr/kg/g 4 gün veya 1 gr/kg/g 2 gün) veya YDMP (yüksek doz metil prednizolon; 30 mg/kg/g 3 gün, 20 mg/kg/g 4 gün, 10 mg/kg/g 4 gün intravenöz) başlandı. 2 yaşın altında IVIG, üzerinde ise YDMP tercih edildi. Tedavinin 2. gününde trombosit sayısı hala $<20 \times 10^9/L$ veya devam eden aktif kanama varlığında başlangıçtaki tedaviye IVIG veya intravenöz YDMP (kombine tedavi) eklendi. Tedavi yanıtlarının değerlendirilmesinde trombosit sayısı $\geq 150 \times 10^9/L$ tam remisyondur, trombosit sayısı $50-149 \times 10^9/L$ kısmi remisyondur, $<50 \times 10^9/L$ yanıtız kabul edildi. Akut, kronik, rekürren ITP'li olgular tanı yaşı, cinsiyet, başvuru trombosit sayıları, ilk tedaviye (tedavinin 7. günü) ve uzun süreli izlemdeki tedavilere yanıtları ile izlem süreleri yönünden ikili

gruplar halinde karşılaştırıldı. Rekürren ITP tanılı olguların rekürrens sayısı, rekürrensler arası remisyonda geçen süre ve son rekürrens sonrası izlem süreleri değerlendirildi. Kronik ITP olup splenektomi yapılan olguların splenektomi sonrası izlem süreleri ve splenektomiye yanıt oranları değerlendirildi. İstatistiksel değerlendirmelerde "SPSS 13.0 for Windows" programı kullanıldı. Grupların karşılaştırılmasında İndependent Samples T Test, Pearson Ki-kare, Mann-Whitney U testi ve Lineer Regresyon analizi kullanıldı. P değeri 0.05'den küçük olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 186'sı kız toplam 350 ITP'li olguda tanı yaşı median 5 yıl (6 ay-16 yıl), en sık başvuru nedeni minör kanamalar (%93.7), median başvuru trombosit sayısı $9.5 \times 10^9/L$ olarak bulundu. Olgular median 3.5 yıl (6 ay-14.5 yıl) süreyle izlendi. Klinik seyirlerine göre olguların % 63.8'i Akut, % 29.1'i Kronik ve % 7.1'i Rekürren ITP olarak tanımlandı (Tablo 1).

Akut, kronik, rekürren ITP'li olguların genel özellikleri Tablo 2'de verildi. Akut, kronik ve rekürren seyirli olmalarına göre olguların tanı yaşları sırasıyla median 4.5, 6.5, 6.2 yıl olarak bulundu. Başvurudaki trombosit sayısı akut olgularda median $8 \times 10^9/L$, kronik olgularda $13.5 \times 10^9/L$, rekürren olgularda $6 \times 10^9/L$ ola-

rak bulundu. Kronik ITP'li olguların başvuru trombosit sayısı akut ve rekürren grupla karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek saptandı (sırasıyla $p=0.00$, $p=0.00$). Başvuru trombosit sayısının $20 \times 10^9/L$ 'nin altında olmasının, başvuru yaşı ve cinsiyetten bağımsız olarak akut ITP olasılığını 2 kat arttırdığı görüldü (OR=2). Kronik ITP'li olguların %33.8'i ilk tedaviye yanıtız, akut ITP'li olguların %85.2'si tam veya kısmi yanıtız bulundu. İlk tedaviye yanıt yönünden akut ve rekürren grup ile kronik ve rekürren grup arasında fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.81$, $p=0.05$). İlk tanıdan sonra, 1. aydaki trombosit sayıları akut-kronik, akut-rekürren ve kronik-rekürren olmak üzere ikili gruplar halinde karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptandı ($p=0.00$, $p=0.02$, $p=0.00$) (Tablo 3 ve 4).

Kronik ITP'li olgular farklı klinik seyirlerine göre iki alt gruba ayrılarak incelendi (Tablo 5). Kronik ITP'li olguların %77.4'ünü oluşturan remisyona girmeyen grupta tanı yaşı median 7.9 yıl, geç remisyona giren grupta median 3.5 yıl bulundu ve aralarında anlamlı fark saptandı ($p=0.04$). Remisyona girmeyen olguların %27.8'i 10 yaş üzerinde tanı alırken geç remisyona giren grupta bu oran %4.3 bulundu ($p=0.00$). Remisyona girmeyen olguların kısmi remiyon oranı %27.8 bulundu. Geç remisyona giren olguların remisyona giriş süresi median

Tablo 1. Çalışma grubundaki ITP'li olguların genel özellikleri.

Olgu sayısı (n)	350
Cinsiyet, K/E	186/164
Takvim yaşı (yıl)*	14 (2-31)
Tanı yaşı (yıl)*	5 (0.5-16)
İzlem süresi (yıl)*	3.5 (0.5-14.5)
Başvuru kanama bulguları, n (%)	
Minör bulgular (cilt ve mukoza kanaması)	331 (93.7)
Majör bulgular (organ kanamaları)	21 (6.3)
Başvuru trombosit sayısı ($\times 10^9/L$)*	9.5 (1-83)
Klinik seyir, n(%)	
Akut	223 (63.8)
Kronik	102 (29.1)
Rekürren	25 (7.1)

* Median (aralık)

1.5 yıl (8 ay-5.3 yıl) dı. İlk tanıdan sonraki 6 ay ile 1 yıl arası sürede remisyona giren olgu sayısı 7 (%30.4), 13-24 ay arasında remisyona giren olgu sayısı 9 (%39.1) olarak saptandı. Tüm olguların remisyonda izlendikleri median süre 3.5 yıldır.

ITP'li olguların %7.1'ini oluşturan rekürren ITP grubundaki olguların tanı yaşı median 6.2 yıl (1.8-12.5 yıl), takvim yaşı median 17 yıl (9-23 yıl), ilk remisyona giriş süreleri median 1 ay (1-6 ay)'di. İzlem süresi median 6 yıl (1.4-11.7 yıl)

Tablo 2. Akut, kronik ve rekürren ITP'li olguların genel özellikleri.

	Akut	Kronik	Rekürren
Hasta sayısı	223	102	25
Cinsiyet, K/E	119 / 104	53 / 49	14/11
Takvim yaşı (yıl)*	12 (2-27)	15 (3-31)	17 (9-23)
Tanı yaşı (yıl)*	4.5 (0.5-13.7)	6.5 (0.5-16.1)	6.2 (1.8-12.5)
Tanı yaş dağılımı, n (%)			
6 ay-2 yaş	48 (21.5)	12 (11.8)	1 (4)
25 ay-5 yaş	76 (34.1)	30 (29.4)	9 (36)
61 ay-10 yaş	73 (32.7)	37 (36.3)	10 (40)
>10 yaş	26 (11.7)	23 (22.5)	5 (20)
Başvuru trombosit sayısı ($\times 10^9/L$)*	8 (1-77)	13.5 (1-83)	6 (1-30)
Tanıdan sonraki 1. ay trombosit sayısı ($\times 10^9/L$)*	21.2 (7-72)	30 (1-42.7)	131 (27-324)
Başvuru Hb (gr/dl)	11.3 (5.6 -15.1)	11.8 (7-14.8)	11.0 (8-14)
İlk tedaviye yanıt, n (%)			
Tam yanıt	106 (54.4)	27 (33.8)	12 (48)
Kısmi yanıt	60 (30.8)	26 (32.5)	9 (36)
Yanıtsız	29 (14.9)	27 (33.8)	3 (12)
İzlem süresi (yıl)*	3 (0.5-10.8)	4.4 (0.6-14.5)	6 (1.4-11.7)

* Median (aralık)

Tablo 3. Akut ve kronik ITP'li olguların genel özelliklerinin karşılaştırılması.

	Akut	Kronik	p**
Cinsiyet, K/E	119 / 104	53 / 49	0.81
Takvim yaşı (yıl)*	12 (2-27)	15 (3-31)	0.00
Tanı yaşı (yıl)*	4.5 (0.5-13.7)	6.5 (0.5-16.1)	0.00
Başvuru trombosit sayısı ($\times 10^9/L$)*	8 (1-77)	13.5 (1-83)	0.00
Başvuru trombosit sayısına göre olgular n (%)			
<20 $\times 10^9/L$	184 (82.5)	65 (63.7)	
>20 $\times 10^9/L$	39 (17.5)	37 (36.3)	0.00
Başvuru Hb (gr/dl)	11.3 (5.6 -15.1)	11.8 (7-14.8)	0.04
İlk tedaviye yanıt, n(%)			
Tam yanıt	106 (54.4)	27 (33.8)	
Kısmi yanıt	60 (30.8)	26 (32.5)	
Yanıtsız	29 (14.9)	27 (33.8)	0.00
İzlem süresi (yıl)*	3 (0.5-10.8)	4.4 (0.6-14.5)	0.00
Tanıdan sonraki 1. ay trombosit sayısı ($\times 10^9/L$)*	21.2 (7-72)	30 (1-42.7)	0.00

* Median (aralık), ** Independent-Sample T Test kullanılmıştır.

olup olgulardan birinde 4 defa trombositopeni atağı gözlemlendi (Tablo 6).

Rekürren ITP'li olgular, kronik ITP'nin remisyonuna girmeyen alt grubu ile karşılaştırıldı (Tablo 7). Cinsiyet, tanı yaşı ve tanıdaki yaş dağılımları arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla

$p=0.9$, $p=0.3$, $p=0.55$). Rekürren ITP'li olgularda median başvuru trombosit sayısı $6 \times 10^9/L$, 1. aydaki trombosit sayısı $30 \times 10^9/L$, remisyonuna girmeyen grupta median başvuru trombosit sayısı $14 \times 10^9/L$, 1. aydaki trombosit sayısı $131 \times 10^9/L$ olup hem başvuru hem tanı sonrası 1. aydaki

Tablo 4. Akut, kronik ve rekürren ITP'li olguların yaş, trombosit sayısı, izlem süresi, ilk tedaviye yanıt oranları ve 1. aydaki trombosit sayıları yönünden ikili karşılaştırılması.

	Akut vs Rekürren (p)*	Kronik vs Rekürren (p)*
Takvim yaşı (yıl)	0.01	0.77
Tanı yaşı (ay)	0.02	0.94
Başvuru trombosit sayısı ($\times 10^9/L$)	0.21	0.00
İzlem süresi (ay)	0.00	0.10
İlk tedaviye yanıt	0.81	0.05
Tanıdan sonraki 1. ay trombosit sayısı ($\times 10^9/L$)	0.02	0.00

* Mann-Whitney U testi kullanılmıştır

Tablo 5. Kronik ITP'li olguların farklı klinik seyirlerine göre genel özellikleri.

	Remisyonuna girmeyenler	Geç remisyonuna girenler	P**
Olgu sayısı (n)	79	23	
Cinsiyet, K/E	44/35	9/14	0.16
Takvim yaşı (yıl)*	16 (4-31)	13 (3-23)	0.04
Tanı yaşı (yıl)*	7.9 (1-16.1)	3.5 (0.5-12.4)	0.00
Tanıdaki yaş dağılımı, n (%)			
6 ay-2 yaş	6 (7.6)	6 (26.1)	
25 ay-10 yaş	51 (64.6)	16 (69.6)	
>10 yaş	22 (27.8)	1 (4.3)	0.00
Başvuru trombosit sayısı ($\times 10^9/L$)*	14 (1-83)	13 (1-76)	0.81
İzlemdeki ortalama trombosit ($\times 10^9/L$) değerlerinin dağılımı n(%)			
0-20	37 (46.8)	4 (17.4)	
21-50	29 (36.7)	9 (39.1)	
> 50	13 (16.5)	10 (43.5)	0.00
Remisyonuna giriş zamanı (yıl)*	-	1.5 (0.6-5.3)	
Remisyonuna giriş sürelerine göre dağılım			
≤12 ay	-	7 (30.4)	
13-24 ay	-	9 (39.1)	
>25 ay	-	7 (30.4)	
Remisyon sonrası izlem süresi (yıl)*	-	3.5 (0.6-9.8)	
Toplam izlem süresi (yıl)*	4.1 (0.6-14.5)	6 (1.5-13)	0.126
Tedavide son durum n (%)			
Tam remisyon	0	23 (100)	
Kısmi remisyon	22 (27.8)	0	
Yanıtız	57 (72.2)	0	

* Median (aralık), ** Man Whitney U ve Ki-kare testi kullanılmıştır.

trombosit sayısı arasında anlamlı fark saptandı ($p=0.00$, $p=0.00$). İlk tedaviye yanıt yönüyle değerlendirildiğinde rekürren ITP'li olguların %12.5'i, remisyona girmeyen olguların %34.9'u ilk tedaviye yanıtızsız bulundu ve aralarında anlamlı fark mevcuttu ($p=0.04$).

Rekürren ITP'li olgular, kronik ITP'nin remisyona giren olgular ile karşılaştırıldı (Tablo 8). Cinsiyet ve ilk tedaviye yanıt arasında anlamlı fark saptanmadı. Tanı yaşı remisyona giren olgularda median 3.5 yıl, rekürren olgularda 6.2 yıl bulundu ve anlamlı fark saptandı ($p=0.04$). Rekürren ITP'li olguların başvuru trombosit sayısı remisyona giren olgulara göre anlamlı olarak daha düşükken ($6 \times 10^9/L$) ($p=0.03$), 1. aydaki trombosit sayısı anlamlı olarak yüksek bulundu ($131 \times 10^9/L$) ($p=0.00$).

Kronik ITP'li 102 olgunun 30 (%29.4)'una medikal tedaviye yanıtızsız olmaları nedeniyle splenektomi uygulandı. Splenektomi yaşı median 10.7 yıl (3.4-23.4 yıl), splenektomi sonrası izlem süresi median 4.4 yıl (1 ay-14.1 yıl) olup, izlem sonunda 24 olgu (%80) splenektomiye tam veya kısmi yanıtı olarak değerlendirildi (Tablo 9). Tanı ile splenektomi yapılması arasında geçen süreye bakıldığında olguların %33.4 ($n=10$)'üne ilk 1 yıl içinde, %13.3 ($n=4$)'üne 1-2 yıl arasında, %20 ($n=6$)'sine 2-3 yıl arasında, %26.7 ($n=8$)'sine 3 yıldan sonraki bir zamanda splenektomi uygulandığı görüldü.

Çalışma grubunu oluşturan 350 olgunun 10 (%2.8)'unda laboratuvar bulgusu olarak ANA (+)'liği saptandı. Bu olguların 3'ü geç remisyona giren, 4'ü remisyona girmeyen, 3'ü akut,

Tablo 6. Rekürren ITP'li olguların genel özellikleri.

Hasta sayısı (n)	25
K/E	14/11
Takvim yaşı (yıl)*	17 (9-23)
Tanı yaşı (yıl)*	6.2 (1.8-12.5)
Başvuru trombosit sayısı ($\times 10^9/L$)*	6 (1-30)
İlk remisyona giriş zamanı (ay)*	1.0 (1-6)
İlk rekürrens zamanı (yıl)*	2 (0.6 -9)
Rekürrens sayısı*	1 (1- 4)
Son rekürrens sonrası izlem süresi (ay)*	24 (2-99)
Toplam izlem süresi (yıl)*	6 (1.4-11.7)

* Median (aralık)

Tablo 7. Remisyona girmeyen ve rekürren ITP'li olguların genel özelliklerinin karşılaştırılması.

	Remisyona girmeyen	Rekürren	p
Hasta sayısı	79	25	
Cinsiyet, K/E	44/35	14/11	0.9
Tanı yaşı (yıl)*	7.9 (1-16.1)	6.2 (1.8-12.5)	0.3
Tanı yaş dağılımı, n (%)			
6-24 ay	6 (7.6)	1 (4)	
25-120 ay	51 (64.6)	19 (76)	0.55
>120 ay	22 (27.8)	5 (20)	
Başvuru trombosit sayısı ($\times 10^9/L$)*	14 (1-83)	6 (1-30)	0.00
1. ay trombosit sayısı ($\times 10^9/L$)*	30 (0-427)	131 (27-324)	0.00
İlk tedaviye yanıt, n (%)			
Tam yanıt	21 (33.3)	12 (50)	
Kısmi yanıt	20 (31.7)	9 (37.5)	0.04
Yanıtızsız	22 (34.9)	3 (12.5)	

* Median (aralık)

Tablo 8. Geç remisyona giren ve rekürren ITP'li olguların karşılaştırılması.

	Geç remisyona giren	Rekürren	p
Hasta sayısı	23	25	
Cinsiyet, K/E	9/14	14/11	0.24
Tanı yaşı (yıl)*	3.5 (0.5-12.4)	6.2 (1.8-12.5)	0.04
Tanı yaş dağılımı n(%)			
6-24 ay	6 (26.1)	1 (4)	
25-120 ay	16 (69)	19 (76)	0.1
>120 ay	1 (5)	5 (20)	
Başvuru trombosit sayısı (x10 ⁹ /L)*	14 (1-83)	6 (1-30)	0.03
1. ay trombosit sayısı (x10 ⁹ /L)*	50 (0-282)	131 (27-324)	0.00
İlk tedaviye yanıt, n(%)			
Tam yanıt	6 (35.3)	12 (50)	
Kısmi yanıt	6 (35.3)	9 (37.5)	0.21
Yanıtsız	5 (29.4)	3 (12.5)	

* Median (aralık)

Tablo 9. Splenektomili olguların genel özellikleri.

Hasta sayısı K/E	16/14
Tanı yaşı (yıl)*	8.5 (2.3-16.1)
Splenektomi yaşı (yıl)*	10.7 (3.4-23.4)
Başvuru trombosit sayısı (x10 ⁹ /L)*	10.5 (1-42)
Splenektomi yanıtı, n (%)	
Tam yanıt	22 (73.3)
Kısmi yanıt	2 (6.7)
Yanıtsız	6 (20)
Splenektomi sonrası izlem süresi (ay)*	53.5 (1-170)
Toplam izlem süresi (yıl)*	6 (2.1-14.5)

* Median (aralık)

1'i rekürren ITP'li olgulardı. Tanı yaşı median 6.3 yıl, izlem süresi median 3.9 yıl olan olgularda ANA (+)'liği dışında kollajen doku hastalığını düşündüren ek klinik ve laboratuvar bulgusuna izlemleri süresince rastlanmadı.

TARTIŞMA

İmmun trombositopenik purpura, çocukluk çağıının en sık görülen edinsel trombositopeni nedenidir. Klasik olarak çocukluk yaş grubunda ITP'li olgularda trombositopeninin 6 aydan kısa sürdüğü akut form büyük çoğunluğu (~ % 75-80) oluştururken, trombositopenin 6 aydan uzun sürmesi kronik form olarak tanımlanır ve olguların % 20'si bu gruptadır (6). Trombosit

sayısının, tedavi almaksızın en az 3 ay normal sınırlarda seyrettikten sonra normal değerlerin altında saptanması olarak tanımlanan rekürren form (4), % 1-4 oranında görülür (7).

Çalışmamızda 350 ITP tanılı olgunun median tanı yaşı 5 yıl olup ITP olgularının en sık görülme yaşı olarak belirtilen 2-5 yaş ile uyumlu bulunmuştur (8). ITP'li olguların en sık başvuru nedeni cilt kanamalarıdır. İngiltere'de yapılan bir çalışmada akut ITP'li olgularda mukozal kanamalar %72.6 (9) saptanmıştır. Çalışmamızda, başvuru sırasında olguların %93.7'sinde izole spontan cilt kanamaları, izole mukozal kanamalar veya cilt+mukozal kanamaları kapsayan minör kanama bulguları olduğu gözlen-

miştir. Nadir fakat en ciddi komplikasyon olarak bildiğimiz intrakraniyal kanama sıklığı %0.1-0.5 oranında bildirilmektedir (10,11). İntrakraniyal kanama riski, trombositopeninin ciddiyetine ($<10 \times 10^9/L$) ve bu trombosit değerlerinde kalış süresi ile ilişkilendirilmektedir (12,13). Çalışmamızda 3 yaşındaki bir olguda (%0.3) intrakraniyal kanama tespit edilmiş olup intrakraniyal kanama, tanıdan 6 ay sonra, $7 \times 10^9/L$ trombosit sayısında görülmüştür. Tanıdan sonra intrakraniyal kanamaya kadar geçen süre içinde olgu hiç remisyona girmemiş, hatta trombosit sayıları $10 \times 10^9/L$ altında seyretmiştir. Önce yüksek doz steroid, IVIG, trombosit süpsansiyonu uygulanan olguya izlemde splenektomi uygulanmıştır. Splenektomi sonrası trombosit sayısı $30-40 \times 10^9/L$ arasında seyretmekte ve nörolojik defisiti olmaksızın hala kliniğimizde izlenmektedir.

Toplam 6 ay-14.5 yıl süre ile izlenen çalışma grubundaki olgularımız, klinik seyirlerine göre %63.8 akut, %29.1 kronik, %7.1 rekürren form olarak tanımlanmıştır. Akut ve kronik ITP'li olgular karşılaştırıldığında cinsiyet yönünden bir fark saptanmamıştır. Kronik ITP'li olgularda %51 oranıyla kız olgular çoğunlukta olup diğer çalışmalarla uyumlu bulunmuştur (14-16). Olguların tanı yaşı akut olanlarda median 4.5 yıl, kronik olgularda ise median 6.5 yıldır. Başvuru sırasında 10 yaşın üzerinde olmanın, akut ITP'li olgularla karşılaştırıldığında, kronik ITP olasılığını 2 kat arttırdığı saptanmıştır. Kronik ITP'li olgular median $13.5 \times 10^9/L$, akut ITP'li olgular median $8 \times 10^9/L$ trombosit sayısı ile başvurmuşlardır. Akut ve kronik ITP'li olgular karşılaştırıldığında, başvurudaki trombosit sayısının $20 \times 10^9/L$ 'nin altında olmasının, cinsiyet ve tanı yaşından bağımsız olarak kronik ITP olasılığını 2 kat arttırdığı saptanmıştır. Bu veriler ışığında kronik ITP'li olguların ileri yaşta (>10 yaş) ve daha yüksek trombosit sayıları ($>20 \times 10^9/L$) ile başvurdukları tespit edilmiş ve daha önce kronikleşme için predispozisyon oluşturabilecek etkenleri inceleyen diğer çalışmalarla uyumlu bulunmuştur (17).

Olgulara, ilk başvuruda $<20 \times 10^9/L$ trombosit sayısı olması veya aktif kanama varlığına göre

yaş grubu dikkate alınarak IVIG veya yüksek doz metil prednizolon tedavisi uygulanmıştır. Tedavinin yedinci günündeki trombosit sayısı ile yapılan değerlendirmede akut ITP'li olguların %14.9'u, kronik olguların ise %33.8'i ilk tedaviye yanıtız bulunmuştur. Tedavi sonrası 1. aydaki trombosit sayısı akut olgularda median $21 \times 10^9/L$, kronik olgularda $30 \times 10^9/L$ olup başvurudaki trombosit sayıları arasındaki farklılığın izlemde de devam ettiği gözlenmiştir. İlk tedaviye yanıtın ve 1. aydaki trombosit sayılarının değerlendirilmesinin, izlemin erken döneminde kronikleşmeyi tahmin etmede yol gösterici olabileceği, ancak bu bulguların da geniş çalışmalarla desteklenmesi gerektiği düşünülmüştür.

Kronik ITP'li olguların seyirinde farklılıklar olduğu bilinmektedir. Olgularda zaman içinde remisyon gözlenebileceği gibi kanama semptomları olmaksızın uzun yıllar remisyonuz seyredebilmektedirler. Olgularımızın %22.5'u (n=23) median 1.5 yılda remisyon girmiş ve spontan remisyon oranı %13 saptanmıştır. Yapılan diğer çalışmalarda spontan remisyon oranı %6 ile %79 arasında değişmektedir (18-26). Spontan remisyon giren olgularımızdan biri tanıdan sonraki 8. ayda, diğer iki olgu 21 ve 24. ayda remisyon girmiştir. Geç remisyon giren olguların, ilk tanıdan sonraki 6 ay ile 1 yıl arası sürede remisyon giriş oranı %30.4, 1-2 yıl arasındaki dönemde remisyon giriş oranı %39.1 saptanmış olup, kronik ITP olarak değerlendirilen bu olguların ilk tanıdan 6 ay sonraki toplam 1.5 yıl süre içinde remisyon oranlarının %70'lere ulaştığı görülmüştür. Bu durumda kronik ITP tanısının tekrar gözden geçirilmesi gerektiği, 6 ay yerine örneğin 1 yıl süreyle trombosit sayısının $<150 \times 10^9/L$ olması şeklinde yeni bir tanımlamanın gündeme getirilmesinin uygun olabileceği düşünülmüştür.

Kronik ITP'li olgularımızın %77.4'ü (n=79) medikal tedavilere karşın remisyon girmeyen olgulardı. Remisyon girmeyen grupta remisyon girenlere göre tanı yaşı daha ileri bulunmuştur (sırasıyla median 7.9 yıl ve 3.5 yıl). Bu olgularda izlem süresince ortalama trombosit

sayıları arasında anlamlı fark saptanmıştır; remis-yona girmeyen olguların %83.5'inin, geç remis-yona giren olguların %56.5'inin izlem boyun-ca ortalama trombosit sayıları $>50 \times 10^9/L$. Remisyona girmeyen olguların %16.5'inin izlemdeki trombosit sayıları $>50 \times 10^9/L$ olup izlemde kanama oluşturmayacak düzeydedir. Watts ve ark. (18)'nin yaptığı bir çalışmada 409 ITP olgusunun 99'unun kronik ITP tanısı aldığı, 36 olgunun medikal tedaviye karşın remis-yona girmediği ancak trombosit sayılarının $50-125 \times 10^9/L$ arasında seyrettiği belirtilmiştir.

Rekürren ITP ilk kez 1961'de Walker ve ark. (5) tarafından uzun remisyondan ITP'nin tekrarlaması olarak tanımlanmıştır. Günümüzde rekürren ITP; trombosit sayısının, tedavi almaksızın en az 3 ay normal sınırlarda seyrettikten sonra normal değerinin altında saptanması olarak kabul edilmektedir (4). Dameshek ve ark. (27) 1963'te, rekürrensler arası epizotta normal trombosit yaşam sürelerini ortaya koyarak kronik ITP'den açık bir şekilde farklı olduğunu göstermiştir, ancak günümüze kadar bu olgular, dengede giden kronik ITP'nin seyri sırasında görülen alevlenmeler olarak değerlendirilmiştir (28). Son yıllarda uzun izlem sürelerini ve daha fazla sayıda vakaları içeren birkaç çalışmada kronik ve akut ITP seyri ile rekürren seyir arasında karşılaştırmalar yapılmaya başlanmıştır. Jayabose ve ark. (29) insidansı %4.1 olarak, Khalifa ve ark. (30) %5.7 olarak vermektedir. Bizim çalışmamızda 350 olgunun %7.1'i rekürren ITP olarak değerlendirilmiştir. Kız cinsiyet %56 oranında bulunmuştur. Tanı yaşı median 6.2 yıl olup olguların tamamı ilk 6 ay içinde remis-yona girmiştir. Bu yönüyle diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında tüm olgularımızın akut ITP seyri ortaya çıkan rekürrensler olduğu söylenebilir. Jayabose ve ark. (29) 14 rekürren ITP'li olgunun 8'inin akut seyir gösterirken izlemde rekürrens gösterdiğini belirtmiştir. Aynı çalışmada bir olgunun intrakraniyal kanamaya bağlı kaybedildiği, 2 olguda splenektomi ile tam remisyona sağlandığı, bir olguda izlemde sistemik lupus eritematozus geliştiği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda bir olguda majör kanama bulgusu olarak hematüri

varlığı saptanırken, bir olguda 1/400 ANA (granüler) titresi saptanmış ancak lupusa dair başka bir bulguya şu ana kadar rastlanmamıştır. Olguların median 6 yıl izlenmiş ve 4 kez ile en fazla rekürrens bir olguda gözlenmiştir. Olgularımızın ilk tanıdan sonra en erken 8 ay, en geç 9 yıl sonra rekürrens gösterdiği saptanmıştır. Jayabose ve ark. (29) rekürren ITP'li olguların klinik tablo, tedaviye yanıt ve prognoz açısından kronik ve akut formdan farklı olmadığı sonucuna varmıştır. Bizim olgularımızın; tanı yaşlarının büyük olması yönüyle kronik ITP, başvuru trombosit sayılarının düşük olması, ilk tedaviye yanıt oranlarının yüksek bulunması, tanıdan sonraki ilk 6 aylık sürede tam remisyona gözlenmesi, rekürrensler sonrasında parsiyel değil tam remis-yonda kalmaları yönüyle daha çok akut ITP ile benzerlikleri bulunduğu gözlenmiştir.

Çalışmamızdaki remis-yona girmeyen 79 olgunun 30'una izlemde splenektomi uygulanmıştır. Tüm kronik ITP'li olgular göz önüne alınırsa splenektomi oranı %29.4'tür. Yapılan çalışmalarda çocukluk yaş grubu ITP'li olgularda splenektomi oranı %9 ile %39 arasında değişmektedir (31-35). Olgularımızın splenektomi yaşı median 10.7 yıl olup kız ve erkek cinsiyet arasında splenektomi uygulanma bakımından fark saptanmamıştır. Splenektomi sonrası tam remisyona oranı, farklı çalışmalarda benzer sonuçlar vermektedir. Blanchette ve Price (22) çalışmalarında bu oranı %72.5, Donato ve ark. (36) %73.3 olarak saptamışlardır. Çalışmamızda splenektomili olgular splenektomi sonrası median 6 yıl izlenmiş, tam remisyona oranı %73.3 bulunmuştur.

Çalışmamızın sonucunda; ITP tanılı olguların bilinen klasik akut ve kronik seyirden farklı olarak akut form özelliklerini taşıyan rekürrensler gösterebileceği, kronik ITP tanılı olguların geç dönemde remis-yona girebileceği görülmüştür. Kronik seyre gidişi erken öngörebilmeye 10 yaş üzerinde olma, ilk tedaviye yanıtsızlık, başvuru ve tedavi sonrası 1. ay trombosit sayılarının $>20 \times 10^9/L$ olmasının risk faktörleri olarak değerlendirilebileceği kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Lanzkowsky P. Disorders of Platelets. In: Lanzkowsky P. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. Fourth Edition. San Diego: Elsevier Academic Press; 2005:250-69.
2. Buchanan GR. Overview of ITP treatment modalities in children. *Blut* 1989;59:96-104.
3. Lilleyman JS. Definitions and dogma in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Hematol Oncol* 1993;10:11-4.
4. Imbach P. Immune thrombocytopenic purpura. In: Lilleyman JS, Hann IM, Blanchetter VS, eds. Pediatric Hematology, 2.ed London: Churchill Livingstone; 1999:437-53.
5. Walker JH, Walker W. Idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Arch Dis Childhood* 1961;36:649-57.
6. Kuhne T, Buchanan GR, Zimmerman S, Michaels LA, Kohan R, Berchtold W, Imbach P. 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.
7. Atabay B. Immün trombositopenik purpura: Patofizyoloji, tanı ve tedavi. *İzmir Tepecik Eğitim Hastanesi Dergisi* 2003;13:63-74.
8. Nugent DJ. Childhood immunothrombocytopenic purpura. *Blood Reviews* 2002;16:27-9.
9. Bolton-Maggs PH, Moon I. Assessment of UK practices for management of acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura against published guidelines. *Lancet* 1997;350:620-3.
10. Medeiros D, Buchanan GR. Major hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura: Immediate response to therapy and long-term outcome. *J Pediatr* 1998;133:334-9.
11. Bolton-Maggs P. Severe bleeding in idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25:47-51.
12. Lilleyman JS. Intracranial hemorrhage in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Arch Dis Child* 1994;71:251-3.
13. Rosthøj S, Hedlund-Treutiger I, Rajantie J, Zeller B, Jonsson OG, Elinder G, Wesenberg F, Henter JI. Duration and morbidity of newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in children: A prospective Nordic study of an unselected cohort. *J Pediatr* 2003;143:302-30.
14. Lusher JM, Iyer R. ITP in children. *Semin Thromb Hemost* 1977;3:175-99.
15. Aronis S, Platokouki H, Mitsika A, Haidas S, Constantopoulos A. Seventeen years of experience with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Pediatr Hematol Oncol* 1994;11:487-98.
16. Wong MS, Chan GC, Ha SY, Lau YL. Clinical characteristics of chronic idiopathic thrombocytopenia in Chinese children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24:648-52.
17. Kuhne T. Investigation and management of newly diagnosed childhood idiopathic thrombocytopenic purpura: Problems and proposed solutions. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25:24-7.
18. Watts RG. Idiopathic thrombocytopenic purpura: A 10-year natural history study at the childrens hospital of Alabama. *Clin Pediatr* 2004;43:691-702.
19. Medeiros D, Buchanan GR. Current controversies in the management of idiopathic thrombocytopenic purpura during childhood. *Pediatric Clin N Am* 1996;43:757-72.
20. Reid MM. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: Incidence treatment and outcome. *Arch Dis Child* 1995;72:125-8.
21. Tarantino MD. Treatment options for chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura in children. *Semin Hematol* 2000;37:35-41.
22. Blanchette VS, Price V. Childhood chronic immune thrombocytopenic purpura: Unresolved issues. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25:28-33.
23. Tamary H, Kaplinsky C, Levy I, Cohen IJ, Yaniv I, Stark B, Goshen Y, Zaizov R. Chronic childhood idiopathic thrombocytopenic purpura: Long-term follow-up. *Acta Paediatr* 1994;83:931-34.
24. Ramos ME, Newman AJ, Gross S. Chronic thrombocytopenia in childhood. *J Pediatr* 1978;92:584-86.
25. Walker RW, Walker W. Idiopathic thrombocytopenia: Initial illness and long-term follow-up. *Arch Dis Child* 1984;59:316-22.
26. Lowe EJ, Buchanan GR. Idiopathic thrombocytopenic purpura diagnosed during the second decade of life. *J Pediatr* 2002;141:253-8.
27. Dameshek W, Ebbe S, Greenberg L, Baldini M. Recurrent acute idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1963;269:649-53.
28. Wilson DB. Acquired platelet defects. In: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood, ed 6. Philadelphia: WB Saunders Company; 2003:1597-1623.
29. Jayabose S, Levendoglu-Tugal O, Ozkaynak MF, Sandoval C. Recurrent immune thrombocytopenic purpura in children. *Pediatr Hematol Oncol* 2006;23:677-82.
30. Khalifa AS, Tolba KA, el-Alfy MS, Gadallah M, Ibrahim FH. Idiopathic thrombocytopenic purpura in Egyptian children. *Acta Haematol* 1993;90:125-9.

31. Lammi AT, Lovric VA. Idiopathic thrombocytopenic purpura: An epidemiologic study. *J Pediatr* 1973; 83:31-6.
32. Mantadakis E, Buchanan GR. Elective splenectomy in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000;22:148-53.
33. El-Alfy MS, El-Tawil MM, Shahein N. 5- to 16-year follow-up following splenectomy in chronic immune thrombocytopenic purpura in children. *Acta Haematol* 2003;110:20-4.
34. Jayabose S, Levendoglu-Tugal O, Ozkaynak MF, Visintainer P, Sandoval C. Long-term outcome of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004;26:724-6.
35. Wang T, Xu M, Ji L, Yang R. Splenectomy for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children: A single center study in China. *Acta Haematol* 2006; 115:39-45.
36. Donato H, Picón A, Rapetti MC, Rosso A, Schwartzman G, Drozdowski C, Di Santo JJ. Splenectomy and spontaneous remission in children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47:737-9.

Yazışma adresi:

Dr. Berna ATABAY
Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinikleri
Yenişehir / İZMİR
Tel: 0 505 479 26 62
e-posta: batabay@ttnet.net.tr
