

Kliniğimizde takip edilen "İmmun Trombositopenik Purpura" olgularının retrospektif incelemesi

Ümran Çalışkan, Kaan Demirören, Saadet Demirören, Ahmet Özel

S.Ü.T.F. ÇocukSağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, KONYA

ÖZET

İmmun trombositopenik purpura (İTP), çocukluk çağının en sık görülen akkiz kanama bozukluğu olup prognozu iyi olan bir hastalıktır. Buna rağmen, organ kanamaları riski, altta yatabilecek başka bir hastalığın varlığı ve kronikleşme eğilimi nedeniyle önemini korumaktadır. Çalışmamızda son dört yılda İTP tanısıyla takip ettiğimiz 86 hastayı retrospektif olarak inceledik. Olguların 5 ve 13 yaşlarında pik yaptığı, intrakraniyal kanama hariç hemen her tip kanama şekli varlığı görüldü. Başvuru esnasındaki trombosit sayıları çoğunluğunda (%60.4) 20000/mm₃ in altındaydı. Tedavide ilk tercihimiz kortikosteroidler oldu. 73 hastaya (%84.8) yüksek doz metilprednizolon tedavisi başlandı. Bunlardan 41'i (%47.6) tam olarak düzeldi. Kortikosteroidde trombosit sayısının çabuk yükselmesi şeklinde yanıt ise %79 oranında başarı gösterdi. Kronikleşme oranı %41.8 olarak saptandı. Kronikleşen olguların yaşları en sık görülen yaşlarla paralellik gösteriyordu. Hiç bir hastada ölüm olmadı. İlaça cevapsız dört hastada splenektomi yapıldı. Bunların yalnızca birinde trombosit yüksekliği kalıcı oldu. İTP tanısı koyduğumuz olguların biri üç ay sonra sistemik lupus eritematosus, biri de üç yıl sonra Hodgkin lenfoma tanısı aldı. İTP kanama riski nedeniyle yakından takip edilmeli, beraberinde bir hastalığın varlığı ihtimali nedeniyle iyice tetkik edilmeli ve kronik veya iyileşme sonrasındaki bir süreçte malign veya otoimmün bir fenomenin eklenebilme riski nedeniyle tetikte olunmalıdır.

Anahtar Kelimeler: İmmun trombositopenik purpura, çocukluk çağı, kortikosteroid, splenektomi, kronik.

SUMMARY

A retrospective follow-up study on the patients with the immune thrombocytopenic purpura.

Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) is the most common seen acquired bleeding disorder of childhood. It has a benign course. Nevertheless, it has a great importance because of an organ bleeding risk and possibility of an existence of underlying serious disease and chronicity. In our study we investigated retrospectively 86 patients diagnosed as ITP. Peak ages of the cases were 5 and 13 years. Except the intracranial bleeding, almost every type of bleeding were seen. We preferred corticosteroids for the first choice of treatment. 73 patients received high dose methylprednisolone for the treatment. 41 of them (47.6%) recovered totally. Immediate increase in the thrombocyte count after the corticosteroid therapy was observed in 79% of the patients. Chronicity rate was as high as 41.8% and the ages of this group were similar to that of the peak incidence ages. None of the patients died. Four patients, resistant to medical treatment went to splenectomy. However, the increase of thrombocyte count was permanent in only one case. One of the patients diagnosed as ITP was accepted as systemic lupus erythematosus three months later and one as Hodgkin lymphoma three years later. Patients with ITP should be monitored closely because of the bleeding risk and should be detected seriously because of an underlying disease risk and should be alert against the malignity or autoimmune disease at the chronic stage or after the remission phase.

Key Words: Immune thrombocytopenic purpura, childhood, corticosteroid, splenectomy, chronic.

İmmun trombositopenik purpura (İTP), çocukluk çağının en sık görülen akkiz kanama bozukluğu olup immün kökenli olduğu kabul edilen, çoğunlukla

kendi kendini sınırlayan, iyi gidişli, bazen kronikleşebilen bir hastalıktır (1-4).

En sık 1-5 veya 2-10 yaşlar arasında sık görüldüğü

Haberleşme Adresi: Dr. Ümran ÇALIŞKAN, S.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, KONYA

Geliş Tarihi : 16.02.2001

Yayına Kabul Tarihi : 12.07.2001

bildirilmiştir (1,2,4). Çocukluk çağında erkek ve kızlarda eşit oranda görülür. Genellikle bir üst solunum yolu infeksiyonunu veya aşılamaı takiben 1-6 hafta sonra oluşur. Genellikle kanama ani olarak başlar ve trombosit sayısı da 20000/mm³'in altındadır. Tanı trombositopeninin diğer muhtemel sebeplerinin dışlanmasına dayanır (2).

Viral ya da başka bir sebebe bağlı olarak trombosit membranında bulunan grup IIb/IIIa ve grup Ib/IX antijenik glukoproteinlerine karşı gelişen IgG tipinde antikorlar tesbit edilmiştir (2, 5). Bu antikorların oluşumunda genetik faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Antitrombosit antikorların saptanması güç olduğu için bununla İTP'nin tanısını koymak veya olmadığında İTP yoktur demek zordur. Ayrıca test yöntemlerinin sensitivitesi veya spesifitesi azdır (2,6).

İTP klinik olarak yaygın purpurik döküntülerle kendini gösterir. Ayrıca mukozal kanamalar, epistaksis, gastrointestinal ve genitoüriner sistem kanamaları, menoraji ve nadiren de intrakraniyal kanama görülebilir. Trombosit sayısı 50000/mm³'in üzerinde olanlarda hafif travmalardan sonra kanama, 20000-50000/mm³ arasında olanlarda spontan kanama, 20000/mm³'in altında kontrol edilemeyen kanama gözlenebilir (2). Hastalığın %60'ı tedavi edilsin veya edilmesin ilk bir ay içerisinde, %80-90'ı altı ay içerisinde tamamen iyileşir. 10 yıl sonra dahi düzelen olgular bildirilmiştir (2). Bu nedenle tedavinin verilip verilmemesi konusunda bazı görüş ve yöntem farklılıkları olsa da genelde trombosit sayısı ne olursa olsun uzun süren epistaksis, retinal peteşi, menoraji, hematüri ve gastrointestinal kanamalarda ve trombosit sayısı 20000/mm³'in altındayken intrakraniyal kanama riski nedeniyle tedavi verilmesi gerekliliği

ortak bir kanıdır (2).

Tedavide kortikosteroidler ve intravenöz immunoglobulinler en sık tercih edilen ilaçlardır. Tedaviye cevap vermeyen ve kanaması kontrol altına alınamayan hastalara splenektomi kaçınılmaz olacaktır. Kronik hastaların %65-88'i splenektomiden sonra hemen düzelir. İntrakraniyal kanama riskinin fazla olduğu durumlarda kortikosteroid ile intravenöz immunoglobulin (İVİG) beraber verilebilir. Diğer tedavi seçenekleri arasında oral deksametazon, antiRh immunoglobulin, vinca alkaloidleri, danazol, alfa interferon, askorbik asit, immunsupresif ilaçlar veya bunların kombinasyonundan oluşmaktadır (1,2). Tedavi verilmeyenlerde ve kronik hastanın takibinde dikkatli bir gözlem gerekir. Aspirin, antikoagülan ilaçlar ve travmalardan sakınmak önemlidir.

İTP'nin akut lösemi gibi malign hastalıklar, Wiskott-Aldrich sendromu, dissemine intravasküler koagülasyon, Evans sendromu, trombotik trombositopenik purpura, hemolitik üremik sendrom, özellikle HIV infeksiyonu, sistemik lupus eritematozis gibi otoimmün hastalıklar ve lenfomadan ayırıcı tanısı dikkatle yapılmalıdır. Kronik sürecin herhangi bir anında otoimmün veya malign bir fenomen eklenebilir. Bu açıdan kronik hastanın takibinde dikkatli olunmalıdır (1,2).

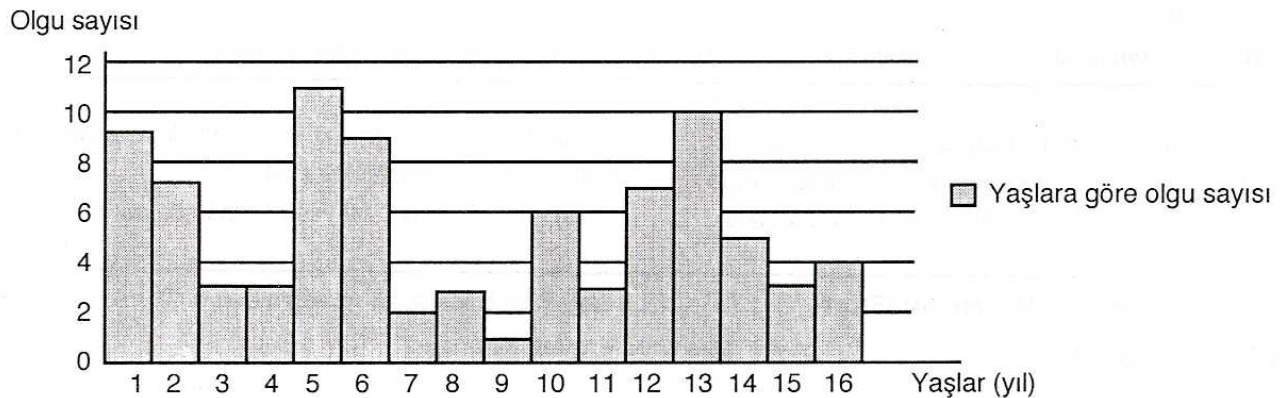
GEREÇ VE YÖNTEM

Çocuk sağlığı ve hastalıkları kliniğimizde son dört yılda (1996-2000) takip edilmiş 86 İTP'li hastayı retrospektif olarak inceledik.

BULGULAR

Toplam olgu sayısı 86 olup 46'sı (%53.5) kız, 40'ı (%46.5) erkekti. Hastaların yaşı 40 gün ile 16 yaş arasında değişmekte olup 5 ve 13 yaşlarında pik yapılmaktaydı. Ortalama yaş 7.9 yıl idi (Tablo 1).

Tablo 1: Yaşlara göre olgu sayısı



Hastalıktan kısa süre önce geçirilmiş bir solunum yolu infeksiyonu 30 (%34.8) olguda, gastrointestinal sistem infeksiyonu 9 (%10.4) olguda, aşı 3 (%3.4) olguda (1'i BCG, 1'i DBT veya polio, 1'i de kuduz aşısı), viral döküntülü hastalık 2 (%2.3) olguda, ilaç kullanımı 5 (% 5.8) olguda (4'ü asetilsalisilik asit, 1'i parasetamol) mevcuttu. 43 (%50) olguda özellik arzeden bir anamnez bildirilmedi. Hiçbir hastada İTP ve başka bir kanama diatezi açısından aile hikayesi yoktu.

Hastalar başvurduklarında hemen hepsinde peteşi ve/veya purpura şeklinde cilt lezyonları mevcuttu. Bununla beraber yalnızca cilt lezyonu 40'ında (%46.5), epistaksis 28'inde (%32.5), hematüri 7'sinde (%8.1), diş eti kanaması 6'sında (%6.9), hematemez 3'ünde (%3.4), menoraji 3'ünde (%3.4), başka bir nedenle yapılan kan sayımı neticesinde tesadüfen tesbit edilme 2'sinde (%2.3) mevcuttu. Bazı hastalarda birden fazla kanama şekli vardı. Hiçbir hastada kafa içi kanama görülmedi.

Hastaların başvuru esnasındaki trombosit sayıları 52'sinde (%60.5) 20000/mm³'in altında, 24'ünde (%27.9) 20000-50000/mm³, 10'unda (%11.6) 50000-100000/mm³ arasında idi.

27 olguda (%31.3) lökositoz vardı. Bunların 20'sinde (%74) nötrofil hakimiyeti, yedisinde (%26) lenfosit hakimiyeti mevcuttu.

Hastaların tanısı tam kan sayımı ve periferik yaymada trombositlerin azlığı veya yokluğu, buna karşılık kemik iliği incelemesinde megakaryositlerin artmış olması ve destekleyici laboratuvar incelemeleri ile kondu. Hastalığın ayırıcı tanısı için viral çalışmalar (hepatit göstergeleri, CMV IgM ve IgG antikorları, rubella IgM ve IgG antikorları, monotest, antiHIV, antiparvovirüs antikorları), ANA, antiDNA, direkt Coombs, immunoglobulinler, akciğer grafisi, eritrosit sedimentasyon hızı ve kemik iliği aspirasyonu preparatları incelendi. Viral çalışmalarda monotest 4 olguda, HBsAg 1 olguda, antiHBs aşılammış 6 olguda, AntiHBcIgM 1 olguda, antiHCV 1 olguda, antiCMV IgG 3 olguda ve antiparvovirüs IgG 2 olguda müspet bulundu.

Hastalara genel tedavi yaklaşımımız; trombositleri nisbeten yüksek olup (50000-100000/mm³) organ veya mukoza kanamaları olmayanlara tedavi vermeyip izlemek şeklinde, trombosit değeri ile ilişkili olmaksızın aktif organ veya mukozal kanamaları olan

hastalara kortikosteroid (metilprednizolon 30mg/kg/gün 3 gün, 20 mg/kg/gün 4 gün, ağızdan, tolere edemeyenlerde intravenöz), İVİG (400mg/kg/gün 5 gün veya 1g/kg/gün 2 gün) ve splenektomi tedavileri sırasını izlemek şeklinde, trombositleri 50000/mm³'den düşük olanlara kanama eşlik etmediği halde akut dönemde kortikosteroid başlamak, kronik dönemde ise trombosit sayısı 20000/mm³'in altında ise tedavi vermek, daha fazla ise aktif bir kanama olmadığı müddetçe izlemek şeklinde oldu.

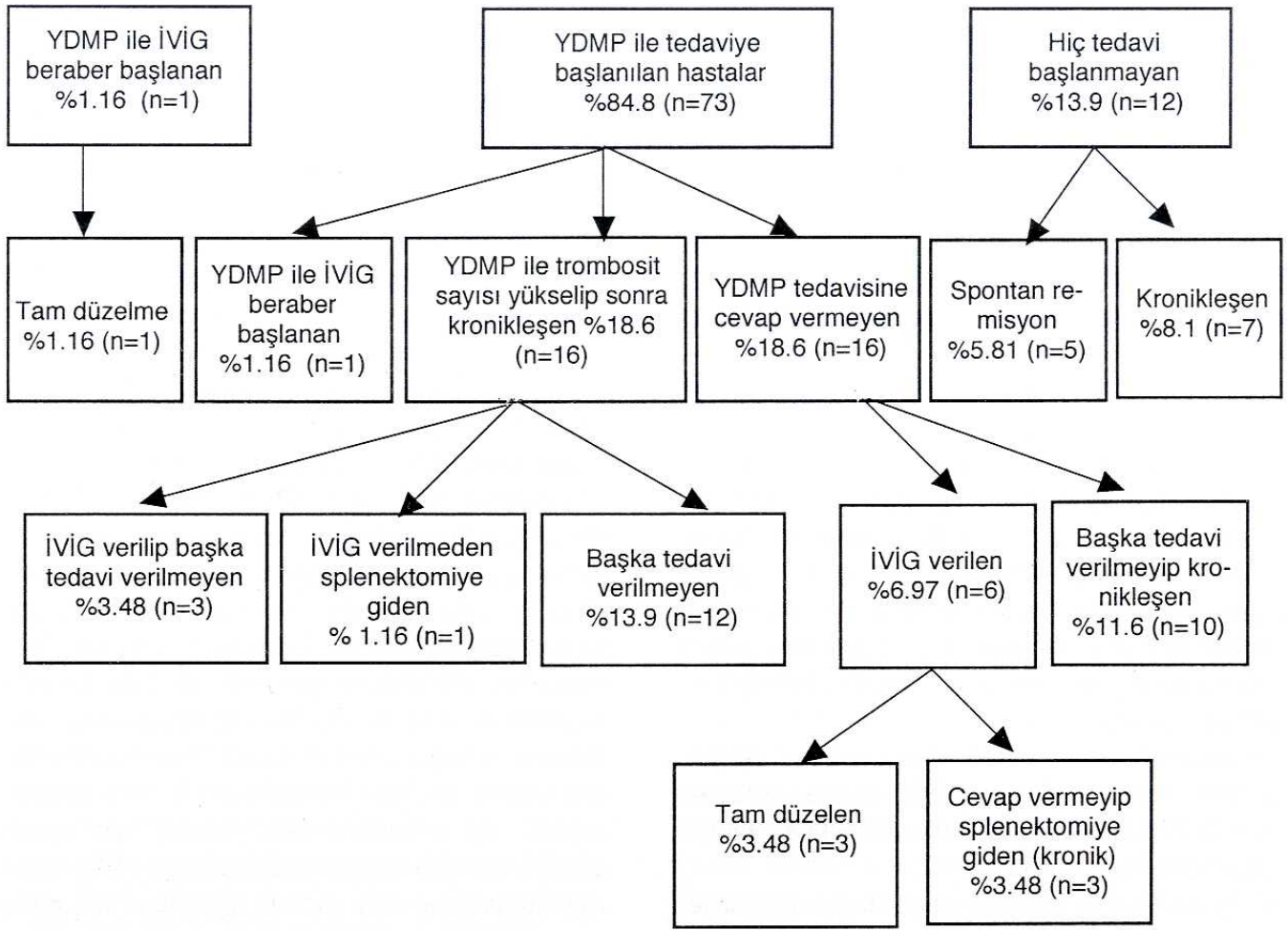
Genel olarak bu şekilde yaklaşımla başvuran 86 hastanın 73'üne (%84.8) yüksek doz metilprednizolon (YDMP) tedavisi başlandı. Bunlardan 41'i (%47.6) tam olarak düzeldi. 16'sında (%18.6) YDMP ile trombositleri yükselmesine rağmen izlemde kronikleştikleri görüldü. Bunlardan 12'sine (%13.9) başka bir tedavi verilmedi, 3'üne (%3.48) ilave olarak İVİG verildi, 1'ine de (%1.16) İVİG verilemeden splenektomi yapılmak zorunda kalındı. 16'sında (%18.6) ise YDMP'a hiç cevap alınmadı. Bunların 10'unda (%11.6) başka tedavi verilmeyip kronikleşme görüldü, 6'sında (%6.97) İVİG tedavisi eklendi. Bu 6 hastanın 3'ü (%3.48) tam olarak düzeldi, 3'ü (%3.48) ise splenektomiye verildi (kronik). 86 hastanın 1'ine (%1.16) ağır organ kanaması nedeniyle YDMP ve İVİG beraber başlandı. Bu hasta da tam olarak düzeldi. 12 (%13.9) hastaya ise hiç tedavi başlanmadı. Bunların 5'i (%5.81) tam olarak düzeldi, 7'si ise (%8.1) kronikleşti (Şekil 1).

Kanaması tedavi ile hemen durmayıp kan hemoglobininde önemli derecede düşme gösteren 4 hasta (%4.6) kan transfüzyonuna ihtiyaç duydu. Hiçbir hastada ölüm olmadı.

6 ay içerisinde trombositopenisi düzelmeyen hastalar kronik olarak kabul edildi. Buna göre olguların 50'sinde (%58.1) kronikleşme görülmezken, 36 hasta (%41.8) kronikleşti. Kronikleşen hastaların 19'u (%50) kız, 17'si (%49) erkekti. En fazla kronikleşme 5 ve 14 yaşlarında oldu (Tablo 2).

Antitrombosit antikor 55 olguda bakılabildi. Bunların 19'u (%34.5) pozitif idi. Antitrombosit antikor akut İTP'de 18 olguda (%32.7) negatif iken, 11 olguda (%20) pozitif, kronik İTP'de ise 18 olguda (%32.7) negatif iken, 8 olguda (%14.5) pozitif idi.

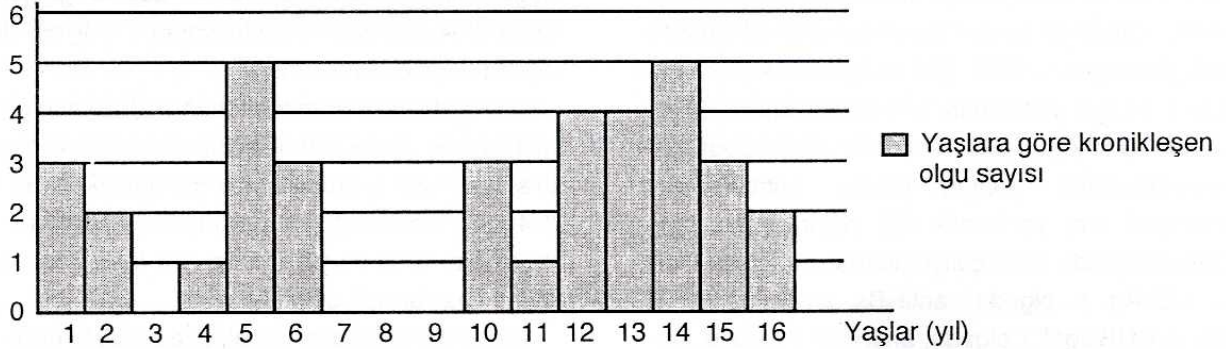
4 (%4.6) hastada splenektomi yapılmak zorunda kalındı. Bu hastaların birinde trombosit sayısı splenektomi sonrası ilk iki ay düşük seyretti, üçüncü ayda



Şekil 1.: Kliniğimize başvuran hastalardaki tedavi yaklaşımımız ve neticeleri.
(Kısaltmalar; YDMP: yüksek doz metil prednizolon, İViG: intravenöz immunoglobulin)

Tablo 2: Kronikleşme gösteren olguların yaşlara göre dağılımı

Olgu sayısı



350000/mm³'e yükseldi, iki ay yüksek seyredip tekrar düştü. Birinde ameliyat sonrası ikinci gün yükseldi ve tekrar düşme göstermedi. Birinde birinci gün 350000/mm³'e yükseldi ve bir hafta sonra tekrar düştü. Diğerinde ise ikinci gün 300000/mm³'e yükseldi ve bir ay sonra düşüş gösterdi. Hastalara ektopik dalak

araştırılması amacıyla ultrasonografik ve sintigrafik tetkikler yapıldı. Hiçbirinde ektopik dalak tesbit edilmedi.

Olgulardan biri üç yıl sonra Hodgkin lenfoma, biri de üç ay sonra sistemik lupus eritematozus (SLE) tanısı aldı.

TARTIŞMA

Bulgularımızı literatür ile karşılaştırdık. Hastalarımızda cinsiyet farkının önemli görülmemesi klasik bilgilerimize uygundu. İTP'nin 1-10 yaşları arasında en sık olarak görüldüğü bildirilmekle beraber serimizde özellikle 5 ve 13 yaşlarında iki pik gözlenmiştir (Tablo 1). Ayrıca bir yaşın altındaki hasta sayısının da azımsanmayacak derecede olduğu dikkat çekmektedir.

Hastaların yarısında İTP tablosu belirmeden kısa süre önceye ait herhangi bir özellik bildirilmemişken, yarısında ise viral bir üst solunum yolu infeksiyonu, döküntülü bir hastalık, gastrointestinal sistem infeksiyonları, aşı ve ilaç hikayesi tariflenmiştir. Parvovirüs, EBV, CMV, HIV gibi viral infeksiyonlardan (7), bazı aşılarından (8,9) ve ilaçlardan (kinidin, heparin, asetilsalisilik asit, sulfonamid, antikonvülzanlar ve diğer) (10) sonra trombositopeni görülebilmektedir.

Hastalığın tanısı periferik kan, kemik iliği incelemeleri ve altta yatan başka bir hastalığın olmadığına gösterilmesi ile kondu. Hastalarımızın hepsine kemik iliği aspirasyonu yaptık. İTP'de kemik iliği aspirasyonu yapıp yapılmamasına dair çeşitli görüşler bulunmaktadır. Bir görüşe göre klinik ve laboratuvar bulguları tanı için yeterlidir. Ancak bizim de daha uygun* gördüğümüz diğer görüş, ayırıcı tanı açısından, en azından malign bir hadiseyi gözden kaçırmamak için kemik iliği aspirasyonu yapılmasının gerekli olduğu şeklindedir. Başka bir görüşe göre de eğer kortikosteroid başlanacaksa malign bir durumu gözden kaçırmamak için yapılmalı, İVİG başlanacaksa gerekli olmamaktadır (1,2). Kemik iliği aspirasyonu yapılmasına karar verirken hasta hekim işbirliği ve karşılıklı güvenin de önemli olacağını düşünmekteyiz. Trombositopeni altı aydan fazla sürerse kemik iliği aspirasyonu kaçınılmaz olacaktır (1,2).

Hastalarımızda, intrakraniyal kanama hariç cilt, mucoza, gastrointestinal, genitoüriner sistem kaynaklı her çeşit kanama şekli gözlenmiştir. Hastaların %60'ında başvuru sırasındaki trombosit sayıları 20000/mm³'in altında idi ve bu literatür ile uyumludur (1,2). Bu da intrakraniyal kanama riski nedeniyle hastaların çoğuna hemen tedavi vermemizin sebebini oluşturdu. Hiç bir hastada ölüm olmadı.

Tedavideki ilk tercihimiz kortikosteroidler oldu. Kor-

tikosteroidlerin trombosit sayısını hızla artırdıkları, kanama zamanını uzattıkları, ancak hastalığın süresine etki etmedikleri bilinmektedir. İntrakraniyal kanama riskini azalttıklarına dair bir bulgu da yoktur (2). Tercihimizin sebebi ise iyi ve hızlı yanıt alınması, yapılan çalışmalarda İVİG ile arasında fark bulunamaması, buna rağmen kolay elde edilebilirliği ve maliyetinin azlığı idi (11-13). Değişik kortikosteroid kullanım protokolleri mevcuttur. Bizim bunlardan tercihimiz "30mg/kg/gün 3 gün, 20 mg/kg/gün 4 gün, ağızdan, tolere edemeyenlerde intravenöz, diurnal ritme uygun olacak şekilde sabah saatlerinde" şeklinde verdiğimiz metilprednizolon oldu. Kortikosteroid tedavisi başlanan (1'i İVİG ile beraber) 74 hastanın 16'sında yanıt alınmazken (%21.6 başarısızlık), ilk etapta cevap veren 58 hastada (%79 başarı); trombosit sayısı, tekrar ölçüm yaptığımız ilk 3. veya 4. günde çoğunluğu 100000/mm³'in üzerine çıkmış şekilde görüldü. Cevap vermeyen hastalara İVİG tedavisi başlandı. 4 hastada ise (%4.65) kanamanın devamı ve ilaç tedavisine cevapsızlık nedeniyle splenektomi yapılması gerekti. Splenektomi yapılan hastaların 3'ünde trombosit sayıları önce yükselip sonra değişik sürelerde tekrar düşüş gösterdi. Yalnızca tek olguda trombosit sayısı yükseldi ve düşmedi. Oysa literatürde olguda splenektomi sonrası düzelme bildirilmektedir (2). Splenektomi sonrasında aksesuar bir dalak olasılığına binaen ultrasonografik ve sintigrafik tetkikler yapıldı, fakat aksesuar bir dalağa rastlanmadı. Splenektomi sonrasında kaynaklarda %5-20 cevap alınmadığı bildirilmektedir. Bu ise, aksesuar dalaktan başka trombosit antikörlerinin yüksek olabileceği, trombosit yaşam süresinin kısalmış olabileceği ve başka sebeplerle açıklanmaya çalışılmıştır.

Hastalığın %80-90'ı akut, %10-20'si kronik gidişlidir (1,2,4). Trombositopeninin altı aydan fazla sürdüğü durumda kronikleşmeden bahsedilir. Kronikleşme eğiliminin 2 yaş altında ve 10 yaş üzerinde sık görülmesinin bildirilmesiyle birlikte serimizde İTP'nin en sık görüldüğü yaşlar ile paralellik arzettiği görüldü (Tablo 2). Kronikleşme literatürde %10-20 civarında iken hastalarımızda %41.8 olarak görülmektedir. Bunun nedeni daha önce değişik yerlerde takip edilen ve kanama gibi ciddi bir durumu olmayan akut olguların hastanemize gönderilmeyip kronik olguların ileri tetkik ve takip açısından gönderilişi olabilir. Kro-

nikleşme klasik bilgilerimize göre kızlarda üç kat fazla görülmekte iken serimizde farkın olmadığı izlenmiştir.

Hastalarımızın birine İTP tanısından üç ay sonra SLE tanısı kondu. Biri ise altı aylık izlem sonrası tekrar görülmeyip üç yıl sonra Hodgkin lenfoma tanısı aldı. Bu da ayırıcı tanının ve takiplerde dikkatli davranmanın önemini göstermektedir.

Sonuç olarak, İTP genellikle iyi gidişli, tedaviye trombositlerin çabuk yükselmesi şeklinde iyi yanıt veren, tedavisiz dahi çoğunluğu düzelebilen bir hastalık olmasına rağmen, organ kanamaları riski, alta

yatabilecek başka bir hastalığın varlığı ve kronikleşme eğilimi nedeniyle uzun süreli izlem gerektirmesi açısından önemini koruyan bir hastalıktır. Klinikte edindiğimiz tecrübeye göre İTP'nin ayırıcı tanısını dikkatlice yapmalı, özellikle kronikleşen olgular olmak üzere belki de tüm olgular altı ay sonrasında dahi aralıklı olarak takip edilmeli ve ayırıcı tanıda ilk akla gelen otoimmün hastalıklar ve lenfoma açısından çağrıldığı her kontrolde dikkatlice değerlendirilmelidir. Bu nedenle de İTP tanısı almış akut veya kronik tüm olguların takibinin spesifik, ileri bir merkezde yürütülmesi gerektiği kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Imbach P. Idiopathic thrombocytopenic purpura. In: Lilleyman JS, Hann IM, Blanchette VS, editors. Pediatric Hematology, Second Edition, Churchill Livingstone, London. 1999:437-53.
2. Breardley DS, Nathan DG. Platelet abnormalities in infancy and childhood. In: Nathan DG, Orkin SH, editors. Nathan's and Oski's Hematology of Infancy and Childhood, 5th edition. WB Saunders Company, Philadelphia. 1998(2):1590-1600.
3. Casella JF, Bowers DC, Pelidis MA. Disorders of coagulation. In: Steuber CP, McMillan JA, DeAngelis CD, Feigin RD, Warshaw JB, editors. Oski's Pediatrics, third edition. Lippincott Williams-Wilkins, Philadelphia. 1999:1477-81.
4. Montgomery RR, Scott JP. Idiopathic thrombocytopenic purpura. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson Textbook of Pediatrics, 16th edition. WB Saunders Company, Philadelphia 2000:1520-2
5. Mehta YS, Pathare AV, Badakere SS, Ghosh K, Mohanty D. Influence of auto-antibody specificities on the clinical course in patients with chronic and acute ITP. Platelets 2000;11(2): 94-8
6. Chong BH, Keng TB. Advances in the diagnosis of idiopathic thrombocytopenic purpura. Semin Hematol 2000;37(3):249-60
7. Rand ML, Wright JF. Virus-associated idiopathic thrombocytopenic purpura. Transfus Sci 1998 ;19(3):253-9
8. Farrington P, Pugh S, Colville A, Flower A, Nash J, Morgan-Capner P, et al. A new method for active surveillance of adverse events from diphtheria/tetanus/pertussis and measles/mumps/rubella vaccines. Lancet 1995 4;345(8949):567-9
9. Neau D, Bonnet F, Michaud M, Perel Y, Longy-Boursier M, Ragnaud JM, Guillard JM. Immune thrombocytopenic purpura after recombinant hepatitis B vaccine: retrospective study of seven cases. Scand J Infect Dis 1998;30(2):115-8
10. Aster RH. Can drugs cause autoimmune thrombocytopenic purpura? Semin Hematol 2000 Jul;37(3):229-38
11. Ozsoylu S, Irken G, Karabent A. High-dose intravenous methylprednisolone for acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. Eur J Haematol 1989 ;42(5):431-5
12. Ozsoylu S, Sayli TR, Ozturk G. Oral megadose methylprednisolone versus intravenous immunoglobulin for acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. Pediatr Hematol Oncol 1993 ;10(4):317-21
13. Albayrak D, Islek I, Kalayci AG, Gurses 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.