

Çocukluk Çağı Akut İmmun Trombositopeni Olgularında Farklı Tedavi Protokollerinin Değerlendirilmesi

*Meral İNALHAN, **Beltinge Demircioğlu KILIÇ, ***Müjgan ORAL, **Serpil DEĞİRMENCİ,
Özlem Arslan ÜNLÜTÜRK, **Özlem TEMEL, *Savaş İNAN

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üsküdar, İstanbul

*Şef muavini, **Uzman Dr, ***Başasistan, ****Klinik şefi

Yazışma Adresi: Dr.Müjgan Oral, Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üsküdar, İstanbul

Tel: 0216-3399002 **e-posta:** pedpolimed@yahoo.com

ÖZET

Amaç: Akut immün trombositopenik purpura (ITP) nedeni ile başvuran olguların retrospektif olarak incelenmesi, demografik özelliklerinin belirlenmesi, tedavide uygulanan yüksek doz metil prednizolon (YDMP) ile intravenöz immunglobulin (IVIG) tedavi sonuçlarının karşılaştırılması.

Gereç ve Yöntem: Ocak 1998 ile Şubat 2003 arasında akut ITP tanısı alan yaşları 1-14 yıl arasında değişen 23'ü erkek, 27'si kız 50 vakanın dosyaları incelendi. 24'üne i.v YDMP, 15'ine IVIG ve 11'ine de trombosit sayısının yeterince yükselmemesi nedeni ile ardışık tedavi uygulanan vakalar değerlendirildi. Tedavinin 48. ve 72. saatinde trombosit sayılarına bakıldı. **Bulgular:** Tedavi başladıktan 48 saat sonra ortalama trombosit sayısı YDMP alanlarda 44.000/mm³, IVIG alanlarda 55.000/mm³, ardışık tedavi alanlarda 17.000/mm³, 72 saat sonra ortalama trombosit sayısı YDMP alanlarda 83.000/mm³, IVIG alanlarda 110.000/mm³, ardışık tedavi alanlarda 21.000/mm³ saptandı. Trombosit sayısının >50.000/mm³ olması için gereken süre YDMP alanlarda 3.6±1.5 gün, IVIG alanlarda 2.5±0.8 gün, ardışık tedavi alanlarda 10.8±4.6 gün olarak saptandı. Tedaviden sonra YDMP alanlarda %8, IVIG alanlarda %13, ardışık tedavi alanlarda %54 oranında kronik ITP geliştiği saptandı.

Sonuç: Akut ITP ile gelen olguların tedavisinde IVIG ile YDMP'nin etkinliğinin değerlendirilmesinde belirgin fark olmadığı gözlemlendi. Ayrıca tedavinin başlangıcında trombosit sayısında yeterli yükselmenin olmaması nedeniyle ardışık tedavi uygulanması gerektiren vakalarda kronik ITP gelişme riskinin daha yüksek olduğu saptandı.

Anahtar kelimeler: İmmün trombositopenik purpura, intravenöz immunglobulin, yüksek doz metil prednizolon

SUMMARY

The evaluation of different treatment protocols For acute immune thrombocytopenic purpura in Childhood

Objective: The aims of this retrospective study were to compare the results of therapeutic efficacy of intravenous high dose methylprednisolone (HDMP) and intravenous immunoglobulin (IVIG) for the treatment and to determine of demographic characteristics of cases.

Methods: Data were collected from hospital medical records between January 1998 and February 2003. We evaluated 50 cases (23 male, 27 female), aged between 1-14 years, diagnosed as acute immune idiopathic thrombocytopenic purpura. 24 cases were treated with HDMP, 15 cases with IVIG, 11 cases whom the consecutive therapy was started because of inadequate elevation in platelet counts therapies. At the end of 48 hours and 72 hours of therapy, platelet counts were determined.

Results: After 48 hours of treatment, mean platelet counts were determined as 44 x 10⁹/L in the group who received HDMP, 55 x 10⁹/L in the group given IVIG and 17 x 10⁹/L in the group given consecutive treatment. After 72 hours of treatment, mean platelet counts were determined as 83 x 10⁹/L in the group who received HDMP, 110 x 10⁹/L in the group given IVIG and 21 x 10⁹/L group given consecutive treatment. The time required to platelet counts increased at a level of > 50 x 10⁹/L was 3.6±1.5 days in the group who received HDMP, 2.5±0.8 in the group who received IVIG, 10.8±4.6 days in the group who received consecutive treatment. Chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP) developed in 8% of children who received HDMP, 13% of children who received IVIG, 54% of children who received consecutive treatment.

Conclusion: When assessing the effectivity of IVIG and HDMP therapy in the treatment of acute ITP we found no difference between these two modalities. In patients by whom the consecutive therapy was started because of inadequate elevation in platelet counts, the risk of developing chronic ITP was increased.

Keywords: Immune thrombocytopenic purpura, intravenous immunoglobulin, intravenous high dose methylprednisolone

GİRİŞ

İmmün trombositopenik purpura (ITP), çocukluk çağıında trombositopeninin en sık nedenidir. Toplam insidansı yaklaşık olarak yılda 3-8/100.000'dir (1). Plazmada antitrombosit antikorlara bağlı artmış trombosit yıkımı ile karakterize otoimmün bir patogenezi vardır (2). Peteşi, purpura, ekimoz ve burun kanaması sık görülen klinik belirtileridir (3). Tanı; trombositopeni, purpurik deri döküntüleri, periferik yayma ve kemik iliğinin değerlendirilmesi dışında trombositopeniye neden olabilecek başka hastalıklara ait bulgunun olmaması ile konur (1,4). Vakaların çoğu akut seyirli olup bunların çoğunluğu tedavi edilmese de altı ay içinde düzeler. Yaklaşık % 10-30'u altı aydan uzun sürer ve kronikleşir (5). Trombosit sayısı 20.000/mm³ ve altında ise; uzun süren epistaksis, menoraji, hematüri, gastrointestinal kanamalar ve santral sinir sistemi kanaması olasılığı yüksek vakalarda tedaviye hemen başlanması gerektiği ileri sürülmektedir (3,6).

Bu çalışmada ITP tanısı almış çocukların demografik özelliklerini ve uygulanan tedavileri retrospektif olarak inceledik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 1998-Şubat 2003 tarihleri arasında Zeynep Kamil Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği büyük çocuk servisine akut ITP tanısı ile yatırılan 50 hastada retrospektif bir araştırma yapıldı.

Olguların; tanısında trombositopeni olması, lenfadenopati ve hepatosplenomegali olmaması, kemik iliğinde artmış veya normal sayıda megakaryosit dışında patolojik bulgunun olmaması, trombositopeni oluşturacak ilaç veya diğer hastalıkların bulunmaması kriter olarak alındı.(7).

Her bir hasta için şu bilgiler not edildi: Yaş, cinsiyet, teşhis tarihi, aile öyküsü, tanı öncesi hastalık ya da immunizasyon öyküsü, hastanın başvuru semptomu, ilk başvuru ile 48. ve 72. saatteki trombosit sayıları, aldıkları tedavi, komplikasyon gelişip gelişmediği ve kronik seyir izleyip izlemediği. Trombosit sayısı 20.000/mm³ ve altı olan ve aktif kanaması olan (burun kanaması, diş eti kanaması, hematüri, melana, hematemez, subkonjunktival kanama) tüm hastalar tedavi

edildi. 24 hastaya intravenöz YDMP (yüksek doz metil prednizolon) (3 gün 30 mg/kg/gün), 15 hastaya IVIG (intravenöz immunglobulin) (2 gün 1 gr/kg/gün veya 5 gün 400 mg/kg/gün), 11 hastaya ise trombosit sayısındaki yeterli yükselmeme nedeni ile ardışık tedavi (7 vaka YDMP sonrası IVIG, 3 vaka YDMP sonrası klasik doz steroid, 1 vaka YDMP sonrası IVIG ve Anti D) uygulandı.

Sonuçlar istatistiksel olarak SPSS (Paket 11.5) programındaki ki-kare testi ile değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 50 hastanın yaş ortalaması 5.5 ± 3.4 yıl olup, 27 kız (%54) hastadaki ortalama 5.9±3.3 yıl, 23 erkek (%46) hastadaki ortalama ise 5.1±3.6 yıl olarak bulundu. Olguların hiç birinde son iki haftada heparin, kinidin, sulfonamid, aspirin gibi ilaç alma öyküsü ile ailelerinde trombositopeni, kanama bozukluğu yoktu. Olguların %38'i kız, %24'ü ilkbahar, %20'si yaz ve %18'i sonbahar ayında başvurmuştu. 37 olguda (%74) son 2 hafta içinde geçirilmiş enfeksiyon ve aşılama öyküsü mevcuttu. Bunların 22 tanesi (%44) üst solunum yolu enfeksiyonu idi. Aşılama yapılan 2 hastaya (%4) DBT(Difteri, Boğmaca, Tetanoz) + Polio ile KKK(Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak) uygulanmıştı. Hastalar kliniğe başvurduklarında 47'sinde (%94) peteşi, purpura veya ekimoz, 4'ünde (%8) ağız mukozasında peteşi, 11'inde (%22) burun kanaması, 5'inde (%10) diş eti kanaması, 3'ünde (%6) hematüri, 2'sinde (%4) hematemez veya melana, 1'inde (%2) subkonjunktival kanama saptandı. Hiçbir hastada intrakranial kanama saptanmadı.

Tanı sırasında saptanan ortalama trombosit sayısı 11.900/mm³ olarak belirlendi. Aktif kanama (burun kanaması, diş eti kanaması, hematüri, melana, hematemez, subkonjunktival kanama) ile gelen 18 (%36) hastanın 15'inde (%84) trombosit sayısı 20.000/mm³ ve altı olarak saptandı.

Tedavinin 48. saatinde ve 72. saatinde ortalama trombosit sayısı **Tablo 1'** de gösterilmiştir. Tedavi sonuçlarına göre 48. ve 72. saatlerde YDMP ile IVIG alan grupta trombosit sayısı bakımından istatistiksel bir

fark bulunmadı ($p=0.26$). Trombosit sayısının $50.000/mm^3$ üzerine çıkma zamanı da tablo 1'de gösterilmiştir. YDMP alan grup ile IVIG alan grup arasında istatistiksel olarak fark gözlenmedi ($p=0.07$). Tedavi sonuçları açısından ardışık tedavi alan grup, tedavi seçeneklerinin farklılığı nedeniyle, istatistiksel olarak değerlendirilmedi. Tedavi sonrası takiplerde %80 hasta akut, %20 hasta kronik olarak değerlendirildi. Akut ve kronik vakaların özellikleri **Tablo 2**'de verildi. Kronikleşme oranı IVIG alan grupta %13, YDMP alan grupta %8, ardışık tedavi alan grupta ise %54 olarak belirlendi. Bu oranlar istatistiksel olarak anlamlı olarak saptandı ($p=0.005$).

Tablo 1. Tedavi sonrası sonuçlar

	YDMP	IVIG	Ard	ışık tedavi
Toplam				
Olgu sayısı		24		15
11	50			
Cinsiyet E/K		11/13		9/6
3/8	23/27			
Ort. geliş trombosit say ısı / mm^3		13.80	0	13.900
5.700	11.900			
Ort. 48. saat trombosit say ısı / mm^3		44.000		55.000
17.000	38.600			
Ort. 72. saat trombosit say ısı		83.000		110.000
17.000	70.000			
>50.000/ mm^3 trombosit say ısı olduğu gün ort.		2.5 ± 0.8		3.6±1.5
10.6±4.6	4.9±4.0			
Kronikleşen olgu sayısı		2		2
6	10			

Tablo 2. Akut ve Kronik olguların karşılaştırması

	Akut ITP	Kronik ITP	Toplam
Olgu sayısı	40	10	50
Cinsiyet E/K	20/20	3/7	23/27
Yaş ort.	5.3±3.4	6.6±3.6	5.5±3.4
Ort. geliş trombosit sayısı / mm^3	13.000	9.200	11.900
>50.000/ mm^3 trombosit sayısı olduğu gün ort.	4.2 ±3.4	7.6±4.9	4.9±4.0

TARTIŞMA

Akut ITP'nin çocukluk çağında görüldüğü en sık yaş grubu 2-10 yıl olup, zirve yaptığı yaş 4-8'dir ve genellikle her iki cinste eşit görülür (3,8). Bizim çalışmamızda olguların yaş ortalaması 5.5 ± 3.4 yaş, cinsiyetlerine bakıldığında %54'ü kız, %46'sı erkek olarak saptandı. Genellikle hastalığın başlangıcından 1-3 hafta önce geçirilmiş viral enfeksiyon veya immunizasyon öyküsü bulunur(3,9). Mussalem ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada

%52 oranında geçirilmiş enfeksiyon, %32.5 oranında immunizasyon saptanmıştır(10). Bizim yaptığımız çalışmada % 70 oranında geçirilmiş enfeksiyon, %4 oranında aşılama saptanmıştır.

Hastalığın mevsimsel özelliği tanımlanmış ve geç kış ile ilkbaharda sık gözleendiği gösterilmiştir (1,11). Enfeksiyon ya da çevresel ajanların immun cevabı tetiklediği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda %62 oranında kış ve ilkbaharda görüldüğü saptanmıştır.

Akut ITP'li olguların tamamının peteşi, ekimoz veya purpura ile başladığı, % 20 vakada aktif kanama görüldüğü bilinmektedir(9). Bizim çalışmamızda olguların %94'ünde peteşi, ekimoz veya purpura, %36 oranında aktif kanama saptanmıştır. En ciddi komplikasyon olan intrakranial kanama insidansı Iyori ve arkadaşlarının yaptığı bir geniş seri bir çalışmada %0.2-1 olarak bulunmuştur (12).

Olgularımızın hiç birinde intrakranial kanama gözlenmemiştir. Çocukluk çağındaki akut ITP'li olguların % 80-90'ı tedavi edilse de edilmese de ilk altı ay içinde iyileşir (1). Bu nedenle akut ITP'de tedavi uygulanıp uygulanmaması konusunda görüş ayrılıkları vardır. Uzun süren aktif kanamalarda kan kaybı riskini azaltmak amacıyla, nadir de olsa intrakranial kanama riski nedeni ile trombosit sayısı $<20.000/mm^3$ olanlarda yakınmaların derecesi ne olursa olsun tedavinin başlaması gerektiği konusunda görüş birliği vardır (3,6,13,14).

ITP tedavisinde kullanılan steroid ve IVIG'in birbirlerine olan üstünlüğü gösterilmemiştir (6,15). Rosthoj ve ark.'ları IVIG (2 gün 1 gr/kg/gün) ve i.v YDMP (3 gün 30mg/kg) verdikleri 2 ITP'li hasta grubunda ilk 72 saatte ortalama trombosit sayısı IVIG alan grupta $188.000/mm^3$, YDMP alan grupta $77.000/mm^3$ bulmuşlardır. Relaps oranı IVIG alan grupta %26 iken, YDMP alan grupta %40 olarak saptamışlardır. İstatistiksel çalışmada erken dönemde trombosit sayısını arttırması bakımından IVIG daha üstün görülmüş, relaps açısından fark görülmediği belirtilmiştir(16).

Erduran ve ark.'larının oral mega doz metilprednizolon (OMDMP) (3 gün 30 mg/kg/gün ve 4 gün 20mg/kg/gün) ile IVIG verdikleri iki grupta trombosit sayısının $>50.000/mm^3$ çıkma zamanı karşılaştır-

dıklarında IVIG alan grupta 5.2 gün, MDMP alan grupta 5 gün saptanmıştır. IVIG ile OMDMP'nun akut tedavide eşit etkilere sahip olduğu saptanmıştır(17).

Albayrak ve arkadaşlarının yaptığı 57 vakalık 3 hasta grubunda IVIG (4 gün 0.5 gr/kg/gün) ve oral YDMP(7 gün 30 mg/kg/gün ve 7 gün 50 mg/kg/gün) karşılaştırıldığında trombosit sayısını yükseltmesi açısından fark gözlenmemiştir(18). Ancona ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada hastaların bir grubuna IVIG (2 gün 1gr/kg/gün), diğer grubuna ise i.v YDMP (3 gün 30mg/kg/gün) verilmiş. Bu çalışmada IVIG'in 24., 48. ve 72. saatlerde trombosit sayısını arttırma oranının daha fazla olduğu tespit edilmiştir(19).

Bizim çalışmamızda 24. ve 48. saatlerde trombosit sayısını arttırması bakımından ve remisyon açısından bakıldığında YDMP ile IVIG tedavi grupları arasında istatistiksel fark bulunamamıştır. YDMP alanlarda %92 oranında, IVIG alanlarda % 87 oranında tam iyileşme gözlenmiş ve olgular akut ITP olarak değerlendirilmiştir.

Trombosit sayısında yeterli artış görülmemesi nedeni ile ardışık tedavi uygulanan olgularda, tam iyileşme oranı sadece %54 olarak saptanmıştır. Olguların seyri ile ardışık tedavi uygulanma zorunluluğu arasında istatistiksel fark bulunmuştur. Trombosit sayısının $>50.000/mm^3$ olması için gereken süre IVIG (2.5 ± 0.8 gün) ve YDMP (3.6 ± 1.5 gün) alan gruplarda benzerken, ardışık tedavi alanlarda (10.8 ± 4.6 gün) daha fazladır. Kronikleşme oranı çeşitli çalışmalarda %11-34 oranında bildirilmiştir(20). Bizim çalışmamızdaki kronikleşme oranı ise % 10 idi.

Sonuç olarak literatür bilgileri ışığında çalışmamızı değerlendirdiğimizde IVIG ile YDMP kullanımının akut ITP tedavisinde belirgin farkın olmadığı gözlenmiştir. Bu yüzden tedavi giderleri dikkate alındığında YDMP ile tedavi,daha uygun maliyet nedeniyle tercih sebebi olabilir. Tedavinin başlangıcında trombosit sayısında yeterince yükselme olmaması nedeniyle çeşitli tedavilerin ardışık olarak uygulanmak zorunda kalınması ile böyle olgularda ileride kronik ITP'nin yüksek oranda gelişebileceğini söyleyebiliriz. Fakat daha kapsamlı bilgilere ulaşabilmek için olgu sayılarını arttıran yeni çalışmaların yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Yu-Waye Chu, MD, James Korb, MD, and Kathleen M. Sakamoto, MD. Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *Pediatrics in Review* 2000 March; 21(3):95-103
2. Hagenstrom H., Schlenke P. Platelet-associated IgG for differential diagnosis of patients with thrombocytopenia. *Thromb. Haemost* 2000;84:779-783
3. Beardsley DS, Nathan DG. Platelet abnormalities in infancy and childhood. In:Nathan DG, Orkin SH, eds. *Hematology of Infancy and Childhood*, 5th ed. Philadelphia: WB Saunders company,1998;1574-1578
4. Blanchette V. Childhood chronic immune thrombocytopenia. *Blood Rev.* 2002; 16:23-26
5. Bolton-Maggs, PHB. Immune thrombocytopenic purpura. *Arch. Dis. Child* 2000; 83:220-222
6. Olcay L, Yetkin S. Trombositopeniler. *Katkı Dergisi* 1995; 16:801-822
7. Imbach P, Blanchette VS, Nugent D, Kühnhe T. Immune thrombocytopenic purpura: immediate and long term effects of intravenous immunoglobulin. In: Kazatchkine MD, Morel A, (eds). *Intravenous Immunoglobulin Research and Therapy*. Interlaken: Parthenon Publishing, 1996; 135-141
8. Medenos D,Buchanan G. Current contrversies in the management of idiopathic thrombocytopenic purpura during childhood. *Pediatr clin North Am* 1996; 43:757-769
9. Bithell TC. Thrombocytopenia causes by immunologic platelet destruction: Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP), Drug- Induced thrombocytopenia, and miscellaneous forms. In: Lee GR, Bithell TC, Foerster S, Athens JW, Lukens JN, (eds). *Wintrobe's Clinical Heamatology*. 9th ed. London: Lea&Febiger, 1993; 1329-1355
10. Moussalem M, Yasinse N. Immune thrombocytopenic purpura in childhood: a Lebanon perspective. *Molecular Immunology* 2003; 39:1105-1107
11. Nugent DJ. Childhood immune thrombocytopenic purpura. *Blood Rev* 2002; 16:27-29
12. Iyori H, Bessho F, Ookawa H, et al., Japanese study group on childhood ITP. *Ann. Hematol* 2000;79:691-695
13. Lanzkowsky P. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. 3nd ed. Churchill Livingstone, 1999.

14. Lilleyman JS. Intracranial haemorrhage in idiopathic thrombocytopenic purpura . Arch Dis Child 1994; 71:251-253
15. Buchanan GR, de Alarcon PA, Feig SA et al. Akut idiopathic thrombocytopenic purpura-management in childhood (letter). Blood 1997; 89:1464-1466
16. Rosthoj S, Nielsen S, Pedersen FK. Randomized trial comparing intravenous immunoglobulin with methylprednisolone pulse therapy in akut idiopathic thrombocytopenic purpura. Danish I.T.P. Study Group. Acta Paediatr 1996; 85:910-915
17. Erduran E, Aslan Y, Gedik Y, Orhan F. A randomized and comparative study of intravenous immunoglobulin and mega dose methylprednisolone treatments in children with akut idiopathic thrombocytopenic purpura. Turk J Paediatr 2003 Oct-Dec; 45(4):295-300
18. Albayrak D, Islek I, Kalaycı AG, Gurses N. Acute immune thrombocytopenic purpura: a comparative study of very high oral doses of methylprednisolone and intravenously administered intravenous immunoglobulin. J Paediatr 1994 Dec; 125 (6 Pt 1):1004-1007
19. Ancona KG, Parker RI, Atlas MP, Prakash D. Randomized trial of high dose methylprednisolone versus intravenous immunoglobulin for the treatment of acute Idiopathic thrombocytopenic purpura in children. J Paediatr Hematol Oncol 2002 Oct; 24(7):540-544
20. Dallar Y, Yıldırım Y, Tanyer G, Evis B. Son 10 yılda takip edilen idiopatik trombositopenik purpuralı çocuk olguların değerlendirilmesi. T klin Paediatric 1993; 2:183-187