

ÇOCUKTA KRONİK İMMUN TROMBOSİTOPENİK PURPURA (63 HASTADA TEDAVİ SONUÇLARI)

Yıldız Yıldırım* • Zümrüt Uysal* • Ayten Arcasoy*

ÖZET

1977-93 yılları arasında Kliniğimizde izlenen 63 kronik immün trombositopenik purpuralı (ITP) hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların 45'inde (%71,42) sadece deri ve mukoza kanamaları varken geri kalanlarda ayrıca epistaksis, dişeti kanaması ve genitoüriner sistem kanamaları eşlik ediyordu. Steroid tedavisi 43 hastada oral steroid, 17 hastada yüksek doz metil prednizolon (YDMP) şeklinde yapıldı. Oral steroid uygulanan hastaların 6'sında (%14), YDMP uygulanan 17 hastanın sadece birinde (%5,3) kalıcı yanıt elde edildi. 16 hastada intravenöz immünglobulin (IVIG) uygulandı ve hiçbirinde kalıcı yanıt elde edilmedi. 8 hastaya splenektomi uygulandı, 4'ünde kalıcı yanıt elde edildi. Hiçbir hastada spontan remisyon gözlenmedi. Kanamalarla veya santral sinir sistemi kanaması ile kaybedilen hasta olmadı. Oral steroid, YDMP ve IVIG'in kalıcı ve geçici remisyon yönünden birbirlerine üstünlükleri olmadığı, splenektominin kalıcı remisyon açısından en etkin tedavi şekli olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: İmmün trombositopenik purpura (ITP), Steroid, İmmünoglobulin

SUMMARY

Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura in Children

Sixty-three chronic ITP cases followed in our department between 1977-93 were evaluated retrospectively. Skin and mucous membrane bleedings were in 45 (71.42%) of patients and the rest had presented with epistaxes, gum and genitourinary bleeding. Steroid treatment was given orally 1-2 mg/kg/day in 43 patients and as HDMP in 17. Complete sustained remission was obtained in 6 (14%) of the oral steroid and 1 (5.3%) of HDMP patients. IVIG was given to 16 patients but none achieved sustained remission. Eight patients were splenectomized and 4 had complete remission eventually. HDMP and IVIG were superior to oral steroids with respect to transient response. There were no spontaneous remissions and none of the patients were lost due to hemorrhages or CNS bleeding. IVIG and HDMP were more effective to raise platelet counts in a short time, whereas oral steroids were more effective in obtaining sustained remission. Early initiation of steroids were observed to be a better predictor to achieve sustained remission. Splenectomy should be performed in patients who are unresponsive to other treatment schemes have higher risk of bleeding. Finally, we conclude that, in respect to transient and sustained remission; oral steroid, YDMP and IVIG has no superiority to each other and splenectomy is the best treatment when sustained remission is considered.

Key Words: Chronic ITP, Steroid, Immunoglobulin

İmmun Trombositopenik Purpura (ITP), immünglobulinle kaplı trombositlerin retiküloendotelial sistemde hızlı yıkımı sonucunda oluşan, çocukluk çağıının en sık görülen hematolojik hastalıklarından biridir. Olgular genellikle akut bir seyir göstermekte, tedavi edilmese de birkaç hafta veya ay içinde düzelmekte, olguların %10-20'si ise kronikleşmektedir. Kronik İTP

olgularının izlenme ve tedavileri ise sorunlar oluşturmaktadır (1-5).

Klasik olarak 6 aydan daha uzun süren ITP'ye kronik ITP denilmekle birlikte bazı ötetler, bazı hastalarda trombosit yıkımına karşı yeterli trombopoetik cevabın olmadığını ve hatta megakaryopoezin de etkilediğini, trombosit fonksiyonlarında bozulma olabilece-

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

ğini, trombosit otoantikörlerinin patolojik rolüne ek olarak dolaşan immün komplekslerin de olayda rol oynayabileceğini belirtmektedirler. Yeni çalışmalar, immunoglobulinlere ek olarak ITP'li hastaların T lenfositlerinde fenotipik ve fonksiyonel anormalliklerin olduğunu CD8+ hücre oranının artıp, CD4+ hücre oranının azaldığını göstermektedir. Ayrıca T hücre fonksiyonlarında bozukluğun, hastalığın farklı klinik tablolar oluşturmaya neden olduğu, T lenfosit fonksiyonları bozuk olan hastaların ne steroid ne de splenektomi tedavisine yanıt vermedikleri gösterilmiştir (2,3,6-12).

Başlangıç bulguları, prognoz ve tedaviye yanıtları değerlendirildiğinde akut ITP ve kronik ITP arasında önemli farklılıklar vardır. Bu farklılıklar akut başlayan bir hastalığın kronikleşmesinden daha çok, bu ilişkinin birbirinden farklı hastalıklar olabileceğini düşündürmektedir (3).

Son olarak trombosit membranındaki glikoproteinlere (GP) karşı oluşan otoantikörlerin ITP'deki rolü üzerinde durulmaktadır (2,11,13). Özellikle GPIIb/IIIa ve Ib/IX 'a karşı antikor sıklığı görülmektedir. Kronik ITP'de anti GPIIb/IIIa antikoru akut ITP'ye nazaran daha fazla bulunmuş, anti GPV antikoru ise sadece akut ITP'lerde raporlanmıştır (2,13). Belki de kronikleşmeyi trombosit üzerindeki belli antijenlere karşı belli antikörlerin oluşması belirlemektedir. Trombosit yüzeyindeki farklı antijenlere karşı farklı antikörlerin varlığı ile kronikleşmenin baştan tahmin edilip edilmeyeceği konusu henüz tam açıklık kazanmamıştır (2).

Kronik ITP'de çeşitli tedaviler yapılmakta ve bunların başlama zamanı, süreleri ve birbirlerine olan üstünlükleri halen tartışılmaktadır. Kronik hastanın izlenmesinde en önemli kriter trombosit sayısından çok kanama eğiliminin takibi olmakla beraber, gerekli durumlarda steroid, intravenöz immunoglobulin, yüksek doz metil prednizolon, splenektomi, immunosupressif tedavi kullanılmaktadır. Herbir tedavi için spesifik endikasyon ve "bekle ve gör" politikası tam açık değildir (2,3,5,11,14-21).

Biz de bu çalışmamızda kronik ITP'li çocuk hastalarımızın farklı tedavi şekillerine verdikleri yanıtları değerlendirerek hangi tedavinin daha etkin olduğunu belirlemeyi amaçladık. Kronik ITP'li 63 çocukta (2-16 yıl) ortalama 3,2 yıllık izlemde sonuçlarımızı değerlendirdik. Ayrıca akut ITP bulguları ile başvuran ve steroid tedavisi başlanmış olan hastalarda kronikleşmeler de ilerdeki tedavilere yanıtlarının erken steroid tedavisi ile ilişkisini değerlendirdik.

HASTALAR VE METODLAR

Hastaların özellikleri:

1977-1993 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Bilim dalında ITP tanısı alan 114 hastadan 24'ü kronikleşti (Kronikleşme oranı %21). Kronikleşen 24 hasta ile, kronik olduğu için başka merkezlerden kliniğimize sevk edilen 39 hasta ile birlikte toplam 63 kronik ITP'li hasta retrospektif olarak değerlendirildi.

ITP tanısı ani başlayan kanama, trombosit sayısının $100 \times 10^9/L$ altında oluşu (2,25) ve diğer kan elemanlarının normal, kemik iliğinde megakaryositler normal veya artmış sayıda, toksinle temas öyküsü ve başka sistemik hastalık olmayışı ile konuldu. Coombs ve Antinükleer antikor testi yapıldı.

Trombosit sayısı $100 \times 10^9/L$ üzerine çıkan ve 6 ay süre ile bu düzeyde kalan kronik ITP'li hasta iyileşmiş kabul edildi (Kalıcı remisyon). Çeşitli tedavilerle trombosit sayısı $100 \times 10^9/L$ üzerine yükselen fakat tedavi kesimini takiben 4 hafta içinde yeniden $30 \times 10^9/L$ 'nin altına inenler detedaviye geçici cevap olarak değerlendirildi.

63 hastanın 35'i erkek, 28'i kız, erkek:kız oranı 1,25:1 olarak bulundu. Yaşları 2 yaş ile 13 yaş arasında ortalama $7,65 \pm 3,23$ yıl idi. İnfantil ITP farklı klinik gidiş gösterdiği için bu gruba alınmadı. Trombosit sayıları $8-69 \times 10^9/L$ arasında ortalama $25 \times 10^9/L$ idi. Sadece üç hastada kızamık, kabakulak ve üst solunum yolu enfeksiyonu gibi son bir ay içinde geçirilmiş viral enfeksiyonu gibi son bir ay içinde geçirilmiş viral enfeksiyon öyküsü vardı. Hiçbirinde kanama bulguları dışında fizik muayenede patolojik bulgu saptanmadı.

Kronik ITP'li 63 hastamızın 45'inde (%71,42) sadece deri bulguları peteşi ve purpura, diğerlerinde ise bunlara ek olarak 12 sinde (%19,04) epistaksis, 4 ünde (%6,04) diş eti kanaması, birinde üriner sistem, birinde de menoraji saptandı (Tablo 1). Hastalarımızın hiçbirinde başlangıç ve izlem sırasında santral sinir sistemi kanaması olmadı.

Klinik açıdan, (trombosit sayıları dikkate alınmaksızın) baş boyun bölgesinde yaygın peteşileri ve muko-

Tablo 1. Kronik ITP'li 63 hastanın iki klinik bulguları

İlk Bulgular	Hasta sayısı	%
Peteşi ve purpuralar (P)	45	71,4
Epistaksis+P	12	19,0
Dişeti kanamaları+P	4	6,4
Gross hematüri+P	1	1,6
Menoraji	1	1,6

za kanamaları olan (%28,57) kronik ITP'li hastalar ağır grup olarak kabul edildi. Kanama eğilimleri fazla olmayan hastalar da yine trombosit sayıları dikkate alınmaksızın stabil olarak değerlendirildi.

Tedavi programı

KronikITP'de tedavi programımız ilaç tedavisi ve splenektomi şeklinde oldu. İlaç olarak steroid, intravenöz immunglobulin (IVIG) ve vincristine, danazol, Anti D Ig G kullanıldı.

Steroid tedavisi 43 hastada oral steroid, 17 hastada yüksek doz metil prednizolon şeklinde yapıldı. Oral steroid (prednizolon) 1-2mg/kg/gün şeklinde 1-2 ay süre ile verilip azaltılarak kesildi. Oral steroid hiçbir hastada 2 aydan uzun süre kullanılmadı (8 hastada 3 hafta, 30 hastada 1 ay, 3 hastada 1,5 ay, hastada 2 ay süre ile). Yüksek doz metil prednizolon ise 30mg/kg 3 gün, 20mg/kg 4 gün iv olarak verildi.

IVIG başlangıç tedavisi olarak 2 hastada ve steroid yanıt vermeyen, ağır kanamaları olan hastalarda ikinci tedavi olmak üzere toplam 16 hastada 40mg/kg/gün, 5 gün süre ile kullanıldı. Ağır bulguları olan iki hastada da steroidle birlikte kullanıldı.

Steroid yanıt vermeyen 9 hastaya ilaç tedavisi olarak vincristine 0,02 mg/kg/hafta maksimum 2 mg 3 kez, 2 hastaya da danazol ve 2 hastaya anti D Ig G kullanıldı.

İlaç tedavilerine yanıt vermeyen ve kanama bulguları devam eden 8 hastaya tanıdan 1-3 yıl (Ortalama 2 yıl) sonra splenektomi yapıldı. 1985 sonrası splenektomi yapılan hastaların 4'üne preoperatif pnö-

mokok, meningokok ve hemofilus influenza aşılı yapıldı. Postoperatif tüm hastalar penisilin profilaksisine alındı.

Steroid tedavisine başlama zamanı ile kalıcı remisyon arasındaki ilişkiyi saptamak için Fisher exact test kullanıldı.

BULGULAR VE SONUÇLAR

Hastalarımızı uygulanan farklı tedaviler yönünden 4 grup altında toplayabiliriz.

1. Standart dozda oral steroid tedavisi uygulanan 43 hastadan 6 sında (%14) kalıcı yanıt, 8 inde (%18,6) geçici yanıt görülmüştür. 29 hasta ise (%67,4) tedaviye hiç yanıt vermemiştir.

Yüksek doz metil prednizolon uygulanan 17 hastanın 1'inde (%5,3) kalıcı yanıt, 7 sinde (%41,1) geçici yanıt görülmüştür. 3 hasta ise tedaviye hiç yanıt vermemiştir.

2. IVIG 16 hastada uygulanmış, tedaviye tam yanıt hiçbirinde görülmemiştir. 5 hasta (%31,2)-geçici yanıt verirken, 11 hastada (%68,8) hiç yanıt alınmamıştır (Tablo 2).

3. Vincristine uygulanan 9 hastanın 3'ünde kısa süreli yanıt elde edilmiş, ancak remisyon kalıcı olmamıştır. Danazol ve anti D uygulanan 2'şer olguda tedaviye hiç yanıt alınmamıştır.

4. Splenektomi yapılan 8 hastanın 4'ünde kalıcı remisyon (%50), 2 hastada geçici remisyon (3 ay sonra relaps) görüldü. İki hastada ise trombosit sayısında yükselme olmadı ve kanama eğilimleri devam ettiği

Tablo 2. IVIG alan hastaların özellikleri ve tedaviye yanıtları

Hasta	Yaş	Cinsiyet	Tanıdan sonra geçen süre	Steroid yanıt	IVIG'e geçici yanıt	Splenek	Sonuç
E.H.	8	K	4 yıl	-	+	-	Değişmedi
İ.Ş.	8	E	1 ay	+	-	+	Değişmedi
B.S.	12	K	1 ay	-	-	+	Remisyon
E.F.	4	E	2 yıl	-	-	+	Remisyon
Ö.Ç.	12	E	1 ay	-	+	-	Değişmedi
Z.D.	6	K	6 ay	+	-	-	Değişmedi
S.G.	8	E	1 ay	-	-	-	Değişmedi
E.D.	3,5	E	1 hafta*	-	-	-	Değişmedi
Ö.D.	7	E	7 ay	+	-	-	Değişmedi
M.E.	10	E	1 ay*	+	+	-	Değişmedi
R.Ö.	13	E	3 ay	-	+	+	Değişmedi
Y.T.	11	E	2 yıl	-	-	-	Değişmedi
A.P.	2	K	3 ay	-	-	-	Değişmedi
Z.K.	8	K	2 ay	-	-	-	Değişmedi
Y.T.	9	K	9 ay	-	+	-	Değişmedi
A.K.	11	E	3 hafta*	-	-	-	Değişmedi

*: Akut dönem

için zaman zaman IVIG tedavisi uygulandı. Splenektomi yapılan hastaların yaşları 7-13 yaş (Ortalama 9,1 yıl) idi. Hiçbirinde splenektomi sırasında kanama ve postsplenektomi enfeksiyon olmadı. Hastaların özellikleri, daha önce uygulanan tedaviler, splenektomi sonrası 7. gün trombosit sayıları ve kalıcı remisyona girenler Tablo 3'de görülmektedir.

Splenektomiye hiç yanıt vermeyen iki hastada postoperatif 7. gün trombosit sayısı $100 \times 10^9/L$ 'nin altında idi. Bunlardan biri daha önce yüksek doz metil prednizolon ve IVIG'e yanıt vermemiş, diğeri ise geçici yanıt vermiştir. Splenektomiye tam yanıt veren 4 hastanın birinde daha önce oral steroide, diğeri IVIG'e geçici yanıt olduğunu görmekteyiz. Diğer ikisi daha önce hiçbir tedaviye yanıt vermemiştir.

Altı ay veya daha uzun süre trombosit sayısı $100000/mm^3$ üzerinde olan ancak daha sonra düşen hastamız olmadı.

Uygulanan tüm tedavilere ait sonuçlar Tablo 4'de görülmektedir. 63 kronik ITP tanısı ile izlediğimiz ve ortalama 3,2 yıl (1 ile 16 yıl arasında) süreyle takip ettiğimiz hiçbir hasta kanamalarla kaybedilmediği ve

SSS kanaması olmadığı halde tedavilere yanıtlarının yetersiz olduğunu gördük. Sadece 11 hastada (%17) kalıcı remisyona sağlandı (Tablo 4).

Tedavi şekilleri birbiri ile karşılaştırıldığında ilaç tedavileri arasında kalıcı remisyona açısından, standart doz steroid tedavisi daha etkin, geçici remisyona açısından yüksek doz metil prednizolon (%41,1) ve IVIG (%33,4) oral steroide (%18,6) göre daha etkili görünmekle beraber istatistiksel değerlendirme yapıldığında kalıcı ve geçici remisyona açısından standart doz steroid, yüksek doz metil prednizolon ve IVIG tedavileri arasında fark bulunmadı ($p>0,05$). Yalnızca splenektomi yapılan hastalarda kalıcı remisyona oranı diğer tedavilerden istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti ($p>0,01$) (Tablo 4).

Oral steroide tam yanıt aldığımız 6 hastada steroid başlama zamanının ilk tanıdan sonra ilk 30 gün içinde olduğunu, 30 günden sonra tedaviye başlananlar arasında ise daha sonra çeşitli tedaviler alsalar da hiç kalıcı remisyona giren olmadığı görüldü ($p>0,05$) (Tablo 5).

Tablo 3. Splenektomi yapılan hastalar

Hasta	Yaş	Cins	Önceki tedaviler ve yanıtları	Splenektomiye kalıcı yanıt	Tanı ile splenektomi arasındaki süre	Splenektomi sonrası 7. gün trombosit sayısı ($\times 10^9/L$)
İ.Ş.	8	E	YDMP(+) IVIG (+)	-	1 yıl	70
B.S.	12	K	STR(-) IVIG(-) Danazol(-)	+	1,5 yıl	500
E.F.	4	E	STR(-) IVIG(-) YDMP(-)	+	4 yıl	154
A.Ç.	9	E	STR(-)	+	2,5 yıl	400
H.S.	6	K	STR(-)	-	1,5 yıl	107
Ü.T.	6	K	STR(-) VCR 3 doz(+)	+	1 yıl	120
R.Ö.	13	E	STR(-) IVIG(-) YDMP(-) Danazol(-)	-	1 yıl	100
B.A.	10	E	STR(-) YDMP(-)	-	3 yıl	35

STR: Steroid

YDMP: Yüksek doz metil prednizolon

IVIG: İntravenöz immunglobulin

(-): Yanıt var

(+): Yanıt yok

Tablo 4. Uygulanan tedavilere hastaların yanıtları

Tedavi şekli	Hasta Sayısı	Kalıcı Remisyon	%	Geçici Remisyon	%	Yanıtız	%
Oral steroid	43	6	14	8	18,6	29	67,4
YDMP	17	1	5,9	7	41,1	9	53
IVIG	16	-	0	5	31,2	11	68,8
Splenektomi	8	4	50	2	25	2	25
VCR	9	-	0	3	33,3	6	66,7
Danazol	2	-	0	-	0	2	100
Anti D Ig G	2	-	0	-	0	2	100

Tablo 5. ITP Tanısının konması ile steroid tedavisinin başlanması arasında geçen süre

	Hasta sayısı	Tam yanıt	p
Oral steroide ilk 30 günde başlanan	33	6	<0,05
30 günden sonra başlanan	30		

TARTIŞMA

17 yıllık dönemde 1-16 yıl süreyle (Ortalama 3, 2 yıl) izlediğimiz 63 kronik ITP'li hastada edindiğimiz deneyim çeşitli tedavilerle sadece 11 inde (%17) kalıcı remisyon sağlandığı ve oldukça düşük ($8 \times 10^9/L$) trombosit sayılarına rağmen kronik ITP'de kanama bulgularının fazla olmadığı şeklindedir. Hastalarımızın %71,4'ünde sadece peteşi ve purpura şeklinde deri bulgularının oluşu, düşük trombosit sayısına rağmen kronik ITP'de klinik gidişin şaşırtıcı şekilde tehlikesiz olduğunu bildiren yayınlara uygunluk göstermektedir (3,6). Kronik ITP'de spontan remisyonun %66,6 ve %63,6 gibi oldukça yüksek olduğunu bildiren (1,5) görüşlere karşın Mısır'da yapılan bir çalışmada spontan remisyon oranı %5 olarak bildirilmektedir (23). Biz izlediğimiz 63 hastanın hiçbirinde spontan remisyon görmedik. Kronik ITP'nin akut ITP'den farklı bir hastalık olduğunu, belki de olayın başlangıçtan itibaren kronik başladığını (2,3,24) ve spontan remisyonun oldukça düşük olduğunu (3,11,23,24,25) bildiren çalışmalar bizim sonuçlarımıza benzer şeklindedir.

Spontan remisyon olasılığının 10-20 yıl gibi çok uzun olabilmesi (1,6) zaman zaman trombosit düzeyinde dalgalanmalar ve kanama eğiliminde artma (3) hastaların, ailenin ve hekimin tedavisiz bekleme sabrını etkilemektedir. Spontan ve posttravmatik kanama riski hastada fiziksel aktivitelerin kısıtlanmasına, hasta çocuk ve ailesinde sosyal ve psikolojik olumsuz etkilere neden olmaktadır. Özellikle adolosan çağda genç kızlarda menoreji riski sorun yaratmaktadır. Bu nedenlerle kronik ITP'de normal trombosit sayısına ulaşmak isteği ile zaman zaman çeşitli tedaviler yapılmaktadır.

Kronik ITP'de ilk seçilecek tedavinin steroid olduğu bildirilmektedir (2,3,5,11,16,23,25). Biz de 43 hastamıza başlangıç tedavisi olarak standart doz oral steroid (prednizon), 17 hastamıza yüksek doz metil prednizon uyguladık. Steroid uyguladığımız bu 60 hasta-

da kalıcı remisyon oranının düşük olduğunu (7/60, %11,6) gördük. Literatürde de kronik ITP'de steroide yanıt oranının oldukça düşük olduğu (%11) bildirilmektedir (1,5,25). Bazı klinikler steroidi, splenektomiye hazırlık döneminde trombosit sayısını geçici olarak yükseltmek amacıyla kısa süreli kullanımını önermektedir. Steroide yanıt verip vermemenin de splenektominin yararlılığını belirleyici bir faktör olmadığı kabul edilmektedir (3,25). Oral steroid ile yüksek doz metil prednizon kalıcı remisyon açısından karşılaştırıldığında, oral steroidin daha üstün olduğu, fakat hızlı cevapda yüksek doz metil prednizon ve IVIG'de literatüre uygun şekilde (17,26) daha yararlı olduğu görüldü (Tablo 4). Sonuçlarımız yüksek doz metil prednizonun akut ITP'de kısa sürede trombosit sayısını yükselterek kanama riskini azaltan ve kalıcı remisyon sağlayan bir tedavi olarak bildirilmesine rağmen (16,17,27) kronik ITP'de bu tedavinin fazla etkili olmadığını (17) bildiren çalışmalara uygunluk göstermektedir.

Akut ITP tedavisinde IVIG; trombosit sayısını daha hızlı yükselttiği (3,14,15) kanama riskini hızla azalttığı için ilk tercih edilecek tedavi olarak bildirilmesine rağmen oral steroidle karşılaştırıldığında iki grup arasında önemli bir fark olmadığı (3) görülmüştür. IVIG'in farklı dozda uygulanmaları arasında da sonuç açısından önemli bir fark bulunmamıştır (15). Kronik ITP'de ise IVIG tedavi sonuçları birbiri ile çelişen şeklindedir (1,5,18). Kronik ITP'de IVIG tedavisini özellikle infantlarda ve küçük çocuklarda splenektomiye geciktirmede, splenektomiye yanıt vermeyen ağır hastalarda da kanama riskini azaltmak amacıyla kullanılması yaygın olarak kabul edilen bir görüştür (3,18,20). Büyük çocuklarda splenektomiye göre çok daha pahalı ve çok az etkin olmaktadır (18). Biz de IVIG tedavisi uyguladığımız 15 hastanın %33, 4 ünde trombosit sayısının hızla yükseldiğini, fakat YDMP'a göre (%41,1) bu geçici cevabın önemli olmadığını belirledik. Kalıcı remisyon açısından değerlendirildiğinde ise sonuçlar hiç yüzcüldürücü değildir (%15). Bu derece pahalı bir tedavi ancak kanama riskinin çok yüksek olduğu durumlarda kullanılmalıdır. Kalıcı remisyonunda hiç etkili olmamaktadır.

Kronik ITP tedavisinde trombositlerin başlıca yıkımı ve antitrombosit antikorların yapım yeri olan dalgağın çıkarılması en başarılı tedavi olarak bildirilmektedir (2,3,6,19,20,28). Splenektomi ile elde edilen tam remisyon oranı literatürde %50-90 arasında değişmektedir. Hiçbir tedaviye yanıt vermeyen ve kanama riski taşıyan 8 hastamızda kalıcı remisyon oranımız

%50 olmuştur. Sonuçlarımız Mısır'da yapılan 350 olguluk çalışma ile uygunluk göstermektedir (23). Radyoaktif işaretli trombositlerle dalak sekestrasyonunun belirlenerek splenektomi kararının verilmesi ile splenektomi başarısının 76 hastada 71 olduğunu bildiren çalışmalar (28) yanında yaygın olarak kabul edilen görüş bunun belirleyici olmadığı şeklindedir (3). Splenektomiye yanıtızlıkta en önemli etken aksesuar dalak varlığıdır (11,19). Daha önceki tedavilerle iyi sonuç alınıp alınmaması da splenektomiye kalıcı yanıt tahmin etmek açısından önemli olmamaktadır. Splenektomiye kalıcı ve geçici yanıt veren hiçbir hastamızda daha önceden steroide ve IVIG'e yanıt vermediklerini görmekteyiz. Bazı çalışmalarda splenektomi sonrası trombosit sayısının $100 \times 10^9/L$ üzerine çıkması kalıcı remisyona açısından önemli bulunmuştur (6,19,21). Biz de kalıcı remisyona gösteren 4 hastamızda postoperatif 7. günden itibaren trombosit sayısının $100 \times 10^9/L$ in üzerinde olduğunu gördük. Geçici remisyona gösterenlerde de yükselmişken, hiç yanıt alamadığımız 2 hastada postoperatif trombosit sayısında hiç yükselme olmadı. Splenektominin en önemli riski postoperatif sepsis olmasına rağmen 6 yaşın üzerinde uygun aşılama ve penisilin profilaksisi yapıldığında bu riskin hiç olmadığı bildirilmektedir (19,20,25). Splenektomi sırasında kanama ve postsplenektomi enfeksiyon gösteren hiçbir hastamız olmadı. Bazı merkezler steroid tedavisine yanıt vermeyen veya tedavi kesimini izleyen rölaps gösteren ve kanama riski olan kronik ITP'li hastalarda 30-60 gün içinde (20) splenektomi önerirken bazı merkezlerde tüm tedavi seçeneklerinin denenmesini, splenektominin mümkün olduğunca ertelenmesini önermektedirler (5).

Sentetik bir androjen olan danazolün kronik ITP'de kullanımı tartışmalıdır (2,3,22,23). Biz de hiçbir tedaviye yanıt vermeyen 2 hastada danazol ve 2 has-

tada da anti D Ig G tedavisi ile trombosit sayısında yükselme olmadığını gördük.

63 kronik ITP'li hastanın klinik bulgularına ve çeşitli tedavilere yanıtları literatür bilgisinin de ışığı altında değerlendirildiğinde bu konudaki görüşlerimizi şu şekilde özetleyebiliriz.

1. Kronik ITP'li hastaların çok düşük trombosit sayılarına rağmen fazla kanama eğilimleri olmamaktadır. Trombosit sayısında zaman zaman dalgalanmalar ve araya giren (Enfeksiyon, mensturasyon, operasyon vb.) bazı olaylarla kanama riski olduğunda ve kanama zamanı uzunsa tedavi gerekeceği görüşündeyiz.

2. Kronik ITP'de spontan remisyona ve tedavilerle kalıcı remisyona oranının oldukça düşük olduğunu, aslında akut ITP'nin kronikleşmesi değil klinik bulguları, etyolojisi prognozları farklı iki ayrı hastalık olabileceği şeklindeki görüşlere tümüyle katılmaktayız.

3. Akut ITP bulguları ile gelen hastalarda trombosit membran glikoprotein antijenlerine karşı antikorların tespitinin ve immün sistemi ilgilendiren bu hastalıkta özellikle hücrel immünitenin ayrıntılı şekilde değerlendirilmesinin belki de prognozu ve tedavilere yanıtı belirlemek açısından yararlı olacağı kanısındayız.

4. Splenektomi kronik ITP'de kalıcı remisyona açısından en etkin tedavi şekli olmasına rağmen diğer tedavilere yanıt vermeyen ve kanama riski yüksek hastalarda yapılmalı fakat aksesuar dalak mutlaka araştırılmalıdır.

5. Steroide tam yanıt veren 6 hastanın akut dönemde ilk 1 ay içinde steroid başlanan grupta olması, 1 aydan sonra tedavi başlanan hastalar içinde ise hiç kalıcı remisyona olmaması bu immün sistem hastalığında immünoşüpressif steroid tedavisinin erken dönemde başlanmasının daha yararlı olduğunu düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Aronis S, Platokouki H, Mitsika A. Seventeen years of experience with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Pediatr Hemat Oncol* 1994;11: 487-498.
2. Breardsley DS. Platelet abnormalities in infancy and childhood. In: Nathan DG, Oski FA. *Hematology of Infancy and Childhood* 4th ed. WB Saunders Company, 1993:1561-1604.
3. Bithell TC. Thrombocytopenia caused by immunologic platelet destruction. In: Lee GR, Bithell TC, Foerster J. *Wintrobe's Clinical Hematology* 9th ed. Lea&Febiger 1993:1329-1355.
4. Lusher JM, Emami A, Ravindranath Y, Warriar AI. Idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *The Am J Pediatr Hemat Oncol* 1984;6:149-157.
5. Tamary H, Kaplinsky C, Levy I, Cohen IJ, Yaniv I et al. Chronic childhood thrombocytopenic purpura: long term follow up *Acta Pediatr*. 1994; 83:931-934.
6. Russel EC, Maurer HM. Alternatives to splenectomy in the management of chronic idiopathic purpura in childhood. *The Am J Pediatr Hemat Oncol* 1984; 6:175-179.
7. Branehög I, Kutti J, Weinfeld A. Platelet survival and platelet production in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Brit J Hemat* 1974;27:127-143.
8. Berlucci S, Han ZC, Caen JP. Studies of in vitro megacaryopoiesis in adult immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Eur J Haematol* 1991; 47:86-90.
9. Mcmilian R, Luiken GA, Levy R, Yelenosky R, Longmire RL. Antibody against megacaryocytes in idiopathic thrombocytopenic purpura. *JAMA* 1978; 239:2460-2462.

10. Pizzi F, Carrara PM, Aldeghi A, Eridani S. Immunofluorescence of megacaryocytes in the thrombocytopenic purpuras. *Blood* 1966; 27:521-526.
11. Berchtold P, McMillan R. Therapy of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in adults. *Blood* 1989; 74:2309-2317.
12. Kiefel V, Spaeth P, Mueller C. Immune thrombocytopenic purpura autoimmune or immune complex disease?. *Brit J Haematol* 1986; 64:57-68.
13. Blanchette VS, Luke B, Andrew M, Sommerville-Nielsen S, Barnard D et al. *The J Pediatr* 1993; 123:989-995.
14. Bussel JB, Fitzgerald-Pedersen J, Feldman C. Alternation of two doses of intravenous gammaglobulin in the maintenance treatment of patients with immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 1990; 33:184-188.
15. Hoff J, Ritchey AK. Pulse methylprednisolone therapy for acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *The J Pediatr* 1988; 113:563-566.
16. Özsoylu Ş. Bolus Methylprednisolone therapy in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children.
17. Hollenberg JP, Subak LL, Ferry JJ, Bussel JB. Cost-effectiveness of splenectomy versus intravenous gammaglobulin in treatment of chronic immune thrombocytopenic purpura in childhood. *The J Pediatr* 1988; 112:530-539.
18. Naouri A, Feghali B, Chabal J, Boulez J, Dechavanne M et al. Results of splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Acta Haematol* 1993; 89:200-203.
19. Yehuda DB, Gillis S, Eldor A. Clinical and therapeutic experience in 712 Israeli patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Acta Haematol.* 1994; 91:1-6.
20. Walker RW, Walker W. Idiopathic thrombocytopenia, initial illness and long term follow up *Arch Dis Child.* 1984; 59:316-322.
21. Buelli M, Cortelazzo S, Viero P, Minetti B, et al. Danazol for the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Acta Haemat* 1985; 74:97-98.
22. Mazzuconi MG, Francesconi M, Falcione E, Ferrari A, et al. Danazol therapy in refractory chronic immune thrombocytopenic purpura. *Acta Haemat* 1987; 77:45-47.
23. Khalifa as, Tolba KA, El-Alfy MS, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura in Egyptian children. *Acta Haematol* 1993; 90:125-129.
24. Steven M, Simmons BS, Charles AM, Hassan MY, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura in children *The J Pediatr* 1975; 87:16-22.
25. Ballin A, Kenet G, Tamary H, Rechavi G, et al. Infantile idiopathic thrombocytopenic purpura *Pediatr Hemat Oncol* 1990; 7:323-328.
26. Imbach P, d'Apuzzo V, Hirt A, et al. High dose intravenous gammaglobulin for idiopathic purpura in childhood. *Lancet* 1981; 1228-31.
27. Najean Y, Dufour V, Rain JD, Toubert ME. The site of platelet destruction in thrombocytopenic purpura as a predictive index of the efficacy of splenectomy *Brit J Haematol* 1991; 79:271-276.