

Çocukluk Çağı İmmün Trombositopenik Purpura (İTP) Hastalarının Yaş Gruplarına Göre Değerlendirilmesi

Evaluation of Childhood Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP) Patients According to Age Groups

Muhammed PARLAR¹, Can ACIPAYAM², Serpil DİNÇER¹, Ufuk Utku GÜLLÜ³,
Mustafa ÇOBANUŞAĞI¹, Hüsnü MARAŞLI¹

¹ Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

² Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

³ Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

Özet

Amaç: İmmün trombositopeni (İTP), artmış kanama riskine neden olabilen, trombosit sayısının azalması ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Çalışmamızda İTP hastalarının yaş gruplarına göre değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Eylül 2014 ile Ocak 2019 tarihleri arasında İTP tanısı alan hastalar 3-24 ay, 2-10 yaş ve 10-18 yaş olarak gruplandırıldı. Gruplar demografik özelliklerine, laboratuvar verilerine, tedavi şekillerine, tedaviden 12 ay sonraki trombosit sayılarına, tedavi direncine ve kronikleşme durumuna göre karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya İTP tanısı alan 104 hastanın 95'i dahil edildi. Hastaların 28'i 3-24 ay, 41'i 2-10 yaş ve 26'sı 10-18 yaş aralığındaydı. Hastalar IVIG, steroid ve IVIG ile steroid birlikte verilerek tedavi edildi. Yaş ilerledikçe sadece steroidle tedavi sıklığının arttığı görüldü ($p=0,030$). Kronikleşen hasta sayısı 37 idi. Hastalığın 10 yaş üzerinde görülmesi ($p<0,001$), hastanın tanı anındaki trombosit sayısının $\geq 20 \times 10^3/\text{mm}^3$ olması ($p=0,002$) ve hastalara sadece steroid tedavisi verilmesi ($p<0,031$) tedavi sonrası hastalığın kronikleşmesini etkileyen ve istatistiksel olarak anlamlı olan risk faktörleriydi.

Sonuç: Çalışmada hastaların 54'ü erkekti. Hastalar 2-10 yaş grubunda daha fazlaydı. Hastaların 37'si kronikleşti. 10-18 yaş grubunda tedaviye direnç ve kronikleşme durumu daha fazlaydı.

Anahtar kelimeler: İmmün trombositopeni, Çocukluk çağı, Tedavi, Tedaviye direnç, Hastalığın kronikleşmesi.

Abstract

Objectives: Immune thrombocytopenia is an autoimmune disease characterised by decreased platelet count, which can cause increased bleeding risk. In our study, it was aimed to compare patients with immune thrombocytopenia according to their age groups

Material and Methods: Patients diagnosed with immune thrombocytopenia between September 2014 and January 2019 were divided into groups as 3-24 months, 2-10 years and 10-18 years. The groups were evaluated statistically according to demographic features, laboratory data, treatment modalities, platelet counts 12 months after treatment, resistance to treatment and chronicization states.

Results: In this study, 95 of 104 patients diagnosed with ITP were included. There were 28 patients in the group between 3-24 months, 41 patients in the group between 2-10 years old and 26 patients in the group between 10-18 years old in the study. Patients were treated with IVIG, steroids and IVIG combined with steroids. It was observed that the frequency of steroid treatment alone increased with age ($p=0.030$). The number of chronic patients was 37. The appearance of the disease over the age of 10 ($p<0.001$), the platelet count of the patient at the time of diagnosis was $\geq 20 \times 10^3/\text{mm}^3$ ($p=0.002$) and treatment of steroid alone ($p<0.031$) were risk factors that affecting chronicity of the disease after treatment and statistically significant.

Conclusion: In this study, 54 patients were male. The count of cases was higher in the 2-10 age group. 37 of the patients became chronic. Treatment resistance and chronic status were highest in the 10-18 age group.

Key words: Immune thrombocytopenia, Childhood, Treatment, Resistance to treatment, Chronicity of the disease.

Yazışma adresi: Can ACIPAYAM, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Avşar Kampüsü, Kahramanmaraş, Türkiye
Telefon: +90 344 300 37 65, Mail: cacipayam@hotmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0002-9515-9932, 0000-0002-6379-224X, 0000-0003-0653-6546, 0000-0002-5561-3598, 0000-0002-6995-4705, 0000-0001-8145-8483

Geliş tarihi: 17.10.2020

Kabul tarihi: 13.11.2020

DOI: 10.17517/ksutfd.811899

GİRİŞ

İmmün trombositopeni (İTP), artmış kanama riskine neden olabilecek, trombosit sayısının azalması ile karakterize otoimmün bir hastalıktır (1). Bazı toplumlarda normal bireylerde trombosit sayısının $100-150 \times 10^3/\text{mm}^3$ arasında bulunabilmesi, bu değerlerde herhangi bir klinik bulgu beklenmemesi ve takipte ağır trombositopeni gelişme riskinin düşük olması nedeniyle trombositopeni için alt sınır $100 \times 10^3/\text{mm}^3$ olarak kabul edilmiştir (2).

Çocuklarda İTP genellikle kısa sürelidir ve en az üçte ikisi 6 ay içinde kendiliğinden iyileşir. Belirti ve semptomlar büyük farklılıklar gösterir. Birçok hastada asemptomatik ya da hafif morarma olurken, bazı hastalarda gastrointestinal kanama (GI), geniş cilt ve mukozal kanama veya intrakraniyal kanama gibi ciddi kanamalar görülür (3). İTP sıklıkla 1-9 yaş aralığında görülürken, 2-5 yaş aralığında zirve yapmaktadır. İnsidansı 100.000'de 4,0-5,3 aralığındadır (4). İTP süresine bağlı olarak akut, persistan ve kronik olmak üzere üçe ayrılır. Akut İTP tanıdan itibaren ilk 3 ayı kapsar. Persistan İTP, tanıdan itibaren 3-12 aylarda olup, spontan remisyona girmeyen veya tedavi kesildiğinde remisyonda kalamayan olguları ifade etmektedir. Kronik İTP ise, 12 ay veya daha fazla süren İTP olarak tanımlanır. Hastaların %85'inde trombosit sayıları ilk altı aylık izlemde normale dönerken, hastaların %15'inde ise persistan trombositopeni olarak devam eder (5). Çocukluk çağı İTP hastalarının çoğunda tedavi gereksinimi yoktur. Tedavi ciddi kanama bulguları olan trombosit sayısı $20 \times 10^3/\text{mm}^3$ altında olan hastalarda gereklidir. İTP tedavisinde birinci basamakta kortikosterid, intravenöz immünglobulin (IVIG) ve ANTI-D kullanılır (6). Tedaviye yanıtız hastalarda klinik durumlar ve komorbiditeler dikkate alınarak hastalara trombopoetin (TPO) reseptör agonistleri, rituksimab, siklosporin, dapson, azotioiprin, siklofosamid vs. kullanılabilir. İkinci basamak tedavide splenektomi yapılır (7).

Bu çalışmada, Eylül 2014 ile Ocak 2019 tarihleri arasında İTP tanısı alan 3 ay-24 ay, 2-10 yaş ve 10-18 yaş grubu hastaların demografik verileri, klinik özellikleri, kronikleşme, laboratuvar verileri tedavi şekilleri tedaviye yanıtları ve kronikleşme durumlarına göre karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmaya Eylül 2014 ile Ocak 2019 tarihleri arasında Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bölümünde İTP tanısı almış hastalar dahil edildi. Bu çalışma için lokal Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 18.03.2018 tarih ve 09 karar numaralı etik kurulu onayı alındı. Bu çalışma Helsinki Deklerasyonu prensiplerine uygun olarak yapılmıştır. Çalışmamızda İTP tanılı 3-24 ay, 2-10 yaş, 10-18 yaş arasındaki hasta grupları karşılaştırılmıştır.

Hastalarda kanama bulguları sınıflandırılıp ve derecelendirilmiştir:

0 – Hiç kanama bulgusu yok

1 – Hafif derecede kanama, cilt kanaması (peteşi, purpura, ekimoz varlığı)

2 – Orta derecede kanama, mukoza kanaması (epistaksis, diş eti kanaması gibi)

3 – Ağır derecede kanama, medikal inceleme ve müdahale gerektiren mukozal kanama ya da şüpheli iç organ kanaması (akciğer, eklem içi kanama gibi)

4 – Hayatı tehdit eden kanama (intrakraniyal kanama ya da herhangi bir bölgedeki kanama) (8).

Tanı anında ve tanı öncesinde enfeksiyon öyküsü, tanı anındaki trombosit sayısı, kemik iliği aspirasyonu yapıp yapılmadığı, kemik iliği aspirasyonu yapıldıysa kemik iliği bulguları, tedavi alıp almadığı, başlangıç tedavi şekilleri (yüksek doz metilprednizolon, IVIG), tedaviye yanıtı, 12 ay sonraki trombosit değerleri, kronikleşenlerde tedavi şekilleri ve tedaviye yanıtları incelenmiştir.

Çalışmaya alınan hastalara hemogram, vitamin b12, folat, ferritin, hepatit serolojisi, TORCH grubu, EBV, parvovirüs, salmonella ve brucella bakılmıştır. Kronikleşen ve 10-18 yaş grubundaki hastalarda ANA ve ANTI DS DNA çalışılmıştır.

Tanıdan ilk 3 ay içerisinde trombosit sayısı normale ($>150 \times 10^3/\text{mm}^3$) dönen hastalar akut İTP, 3-12 ay içerisinde trombosit sayısı normale dönenler persistan İTP, 12 aydan uzun süren trombositopenisi (trombosit sayısı $<150 \times 10^3/\text{mm}^3$) devam eden hastalar kronik İTP olarak tanımlanmıştır (5).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS 22.0 for Windows (SPSS, Inc.; Chicago, USA) paket programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı değerler sayı (n), yüzde (%), ortalama (ort.), standart sapma (SD), ortanca (medyan) olarak belirtilmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare ve Fisher testleri kullanılmıştır. Sürekli değişkenler, Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile yapılan normallik değerlendirmesine göre normal dağılıma uyduğu yerlerde parametrik testler (paired sample t testi ve bağımsız gruplarda t testi) ile normal dağılıma uymadığı yerlerde ise non-parametrik testler (Wilcoxon, Mann-Whitney U ve Kruskal Wallis testi) ile karşılaştırılmıştır. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ alınmıştır.

SONUÇLAR

Eylül 2014 ile Ocak 2019 tarihleri arasında tanı alan 104 İTP'li hastanın 95'i çalışmaya dahil edildi. Hastalar 3-24 ay arası 28 hasta (%29,5), 2-10 yaş arası 41 hasta (%43,2) ve 10-18 yaş arası 26 hasta (%27,3) olarak gruplara ayrıldı. 3-24 ay grubunun %53,6'sı, 2-10 yaş grubunun %58,5'i ve 10-18 yaş grubunun %57,7'si erkekti. Cinsiyet açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,915$). Etiyolojide hastaların %65,2'sinde enfeksiyon yoktu. Hastaların %28,4'ünde ÜSYE, %4,2'sinde AGE, 1 hastada böcek ısırması ve 1 hastada aşı uygulama öyküsü vardı. 5 hastamızda ağır kanama ve 2 hastamızda hayatı tehdit eden kanama vardı. Olguların %61,1'inde ciltte döküntü ve %36,8'inde mukozal döküntü saptandı (**Tablo 1**).

Çalışma grupları hemogram, folik asit, ferritin ve vitamin B12 değerleri açısından karşılaştırıldığında: HGB, HCT,

Tablo 1. Çalışma Gruplarının Cinsiyet, Enfeksiyon, Aktif Kanama ve Döküntü Durumunun Karşılaştırılması

	Grup						Toplam		p*
	3-24 ay		2-10 yaş		10-18 yaş		n	%	
	n	%	n	%	n	%			
Cinsiyet									
Erkek	15	53,6	24	58,5	15	57,7	54	56,8	0,915
Kız	13	46,4	17	41,5	11	42,3	41	43,2	
Enfeksiyon									
Yok	16	57,1	23	56,1	23	88,5	62	65,20	0,057
ÜSYE	8	28,6	16	39,0	3	11,5	27	28,40	
AGE	3	10,7	1	2,4	0	0,0	4	4,20	
Aşı	1	3,6	0	0,0	0	0,0	1	1,10	
Böcek ısırma	0	0,0	1	2,4	0	0,0	1	1,10	
Aktif kanama									
Yok	0	0,0	0	0,0	1	3,85	1	1,1	0,563
Minör	17	60,7	27	65,8	15	57,7	59	62,1	
Orta	8	28,6	12	29,3	8	30,75	28	29,5	
Ağır	2	7,1	2	4,9	1	3,85	5	5,2	
Hayatı tehdit eden	1	3,6	0	0,0	1	3,85	2	2,1	
Döküntü									
Yok	0	0,0	0	0,0	2	7,7	2	2,1	0,151
Cilt	17	60,7	28	68,3	13	50,0	58	61,1	
Mukoza	11	39,3	13	31,7	11	42,3	35	36,8	

MCV, MCH, MCHC, RDW, ilk ve son trombosit sayısı açısından 3-24 ay, 2-10 yaş ve 10-18 yaş grupları arasında anlamlı fark vardı. Folik asit değeri 3-24 ay grubunda ve vitamin B12 değeri 2-10 yaş grubunda diğer gruplara göre yüksek bulundu (**Tablo 2**).

Çalışma grupları enfeksiyon parametreleri açısından karşılaştırıldığında: HbsAg, salmonella ve brusella için hiçbir grupta pozitiflik saptanmadı. Anti Hbs pozitifliği 3-24 ay grubunda %89,3, 2-10 yaş grubunda %85,4 ve 10-18 yaş grubunda %76,9 idi. 3-24 ay grubunda 1 hastamızda ANTİ HCV pozitif geldi. Hastadan bakılan HCV RNA ve kontrol

ANTİ HCV negatif geldi. ANTİ HIV 3-24 ay grubunda 1 hastada pozitif saptandı. Hastadan bakılan doğrulama testi negatif geldi. HAV IGM, 10-18 yaş grubunda 2 hastada pozitif saptandı. ANTİ HAV IGM pozitifliği 2-10 yaş grubunda 3 hastada ve 10-18 yaş grubunda 1 hastada pozitif saptandı. Parvovirus IGM 1 hastada pozitif saptandı. CMV IGM pozitifliği 3-24 ay grubunda %21,4, 2-10 yaş grubunda %4,9 ve 10-18 yaş grubunda %3,8 idi. CMV IGM pozitifliği açısından anlamlı fark vardı (p=0,036). 3-24 ay grubu diğer gruplardan anlamlı şekilde daha fazla CMV IGM pozitifliğine sahipti.

Tablo 2. Çalışma Gruplarının Hemogram, Folik asit, Ferritin ve Vitamin B12 Değerleri Açısından Karşılaştırılması

Grup	3-24 Ay		2-10 Yaş		10-18 Yaş		p*
	Ort. ± SD	Ortanca (min-maks)	Ort. ± SD	Ortanca (min-maks)	Ort. ± SD	Ortanca (min-maks)	
WBC (mm ³)	9853,2±4108,6	8990,0 (2780-19850)	8120,7±1978,8	8120,0 (4810-14620)	9064,2±4717,9	8025,0 (3220-26070)	0,195
RBC (x10 ⁶ /mm ³)	4,3±0,9	4,5 (1,3-5,2)	4,7±0,4	4,8 (3,9-5,4)	4,8±0,8	4,8 (2,7-7,4)	0,074
HGB (g/dl)	10,8±2,1	11,2 (4,2-13,2)	12,4±1,0	12,4 (10,3-13,9)	12,9±1,9	13,1 (8,0-15,7)	<0,001
HCT (%)	31,9±5,7	32,6 (12,7-38,8)	35,9±2,7	36,3 (30,2-40,8)	38,6±5,7	39,2 (24,3-48,0)	<0,001

MCV (fL)	75,1±8,2	75,0 (61-99)	76,0±2,9	76,4 (69,5-82,9)	80,0±7,1	80,8 (58,0-90,5)	0,001
MCH (pg)	25,3±3,1	25,6 (18,8-32,9)	26,2±1,2	26,2 (23,5-28,9)	26,9±2,8	27,2 (17,8-31,6)	0,018
MCHC (g/dl)	33,7±1,4	33,8 (30,1-36,4)	34,5±1,0	34,3 (32,4-36,7)	33,5±1,3	33,4 (30,8-36,2)	0,006
RDW (%)	17,9±9,0	15,1 (13,0-55,7)	16,6±7,8	13,9 (12,1-45,7)	14,5±2,4	13,8 (11,6-20,4)	0,012
MPV (fL)	9,3±1,9	9,2 (5,5-13,0)	9,1±1,6	8,7 (6,1-14,6)	10,2±2,2	9,9 (5,3-16,7)	0,055
İlk PLT (x10 ³ /mm ³)	8,142±4,428	8,0 (2-20)	10,609±7,252	8,0 (2-26)	14,125±8,669	13,5 (2-30)	0,049
Son PLT (x10 ³ /mm ³)	282,607±120,108	271,5 (43-686)	231,097±128,452	253,0 (9-497)	100,269±91,882	69,0 (10-385)	<0,001
Folik asit (ug/L)	16,0±11,2	12,5 (0,7-52,2)	11,7±5,9	10,2 (3,6-28,2)	9,8±4,5	8,7 (3,5-19,3)	0,046
Ferritin (ug/L)	55,5±70,7	33,5 (5,3-314,0)	32,6±18,0	27,6 (9,4-89,5)	33,8±29,6	27,5 (8,2-131,0)	0,471
Vitamin B12 (ug/L)	394,6±179,5	381,5 (204,0-1031,0)	417,5±177,7	380,0 (194,0-932,0)	307,5±125,7	289,5 (152,0-711,0)	0,015

Ort.=ortalama, SD=standart sapma, *Kruskal Wallis testi, WBC: White Blood Cell (beyaz küre sayısı), RBC: Red Blood Cell (eritrosit sayısı), HGB: Hemoglobin, HCT: Hematokrit, MCV: Mean Corpuscular Volume (Ortalama eritrosit hacmi), MCH: Mean Corpuscular Hemoglobin (Ortalama eritrosit hemoglobini), MCHC: Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration (Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu), RDW: Red Cell Distribution Width (Eritrosit dağılım genişliği), MPV: Mean Platelet Volume (Ortalama trombosit hacmi), PLT: Trombosit sayısı

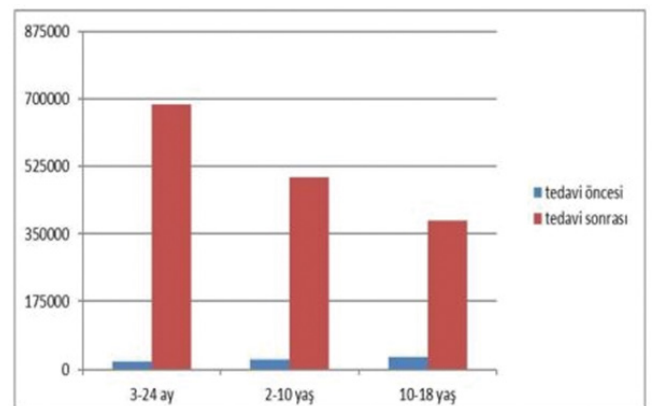
Çalışma gruplarından 10-18 yaş grubuna rutin olarak ve diğer gruplardaki kronikleşen hastalara ANA ve ANTİ DS DNA bakıldı. ANA pozitifliği 3-24 ay grubunda saptanmadı, 2-10 yaş grubunda %4,9 ve 10-18 yaş grubunda %7,7 idi. ANA pozitifliği açısından gruplar arasında anlamlı fark vardı (p<0,001). ANTİ DS DNA hiçbir grupta pozitif saptanmadı.

Çalışmaya alınan hastaların 79'una (%83,2) kemik iliği aspirasyonu yapılmış olup bunlardan 6 (%6,4)'sında bulgular normal ve diğer 73 (%76,9) olguda megakaryositlerde artış tespit edilmiş, myeloid ve eritroid seriler ise normal olarak görülmüştür.

Çalışma gruplarının aldıkları tedaviler karşılaştırıldığında yaş ilerledikçe tek başına steroid ile tedavi sıklığı artmaktaydı. Kronikleşme ve tedaviye direnç görülme durumu ise yaş ilerledikçe anlamlı şekilde arttığı görüldü (p<0,001) (**Tablo 3**). Tüm olguların %51,6'sı 1-3 ay içinde remisyona girerken %61,1 hasta bir yıl içerisinde remisyona girdi (**Tablo 4**).

Çalışmada ortalama trombosit sayısı 3-24 ay grubunda tedavi öncesi 8,142±4,428 x10³/mm³ iken, tedavi sonrası anlamlı şekilde artarak 282,607±120,108 x10³/mm³ oldu (p<0,001). Ortalama trombosit sayısı 2-10 yaş grubunda tedavi öncesi 10,609±7,252 x10³/mm³ iken, tedavi sonrası anlamlı şekilde artarak 231,097±128,452 x10³/mm³ oldu (p<0,001). Ortalama trombosit sayısı 10-18 yaş grubunda

tedavi öncesi 14,125±8,669 x10³/mm³ iken, tedavi sonrası anlamlı şekilde artarak 100,269±91,882 x10³/mm³ oldu. Her grubun kendi içerisindeki ilk ve son trombosit sayıları karşılaştırıldı (p<0,001) (**Şekil 1**).



Şekil 1. Gruplar arasındaki trombosit sayılarının karşılaştırılması

Vakaların kronikleşme sıklığı; 10 yaş altında %23,2 ve 10 yaş ve üstünde %80,8'di. Yaş arttıkça kronikleşme sıklığının anlamlı şekilde arttığı saptandı (p<0,001). Kronikleşme sıklığı erkeklerde %35,2 iken, kızlarda %43,9'dur. Hastalığın kronikleşmesinde cinsiyet açısından anlamlı fark saptanma-

Tablo 3. Çalışma Gruplarının Aldıkları Tedavilerin, Kronikleşme ve Tedaviye Direnç Durumunun Karşılaştırılması

	Grup						Toplam		p*
	3-24 ay		2-10 yaş		10-18 yaş		n	%	
	n	%	n	%	n	%			
Tedavi									
IVIG	13	46,4	12	29,3	2	7,7	27	28,4	0,030
Steroid	10	35,7	22	53,6	19	73,1	51	53,7	
IVIG + steroid	5	17,9	7	17,1	5	19,2	17	17,9	
Kronikleşme ve Tedaviye Direnç									
Yok	25	89,3	28	68,3	5	19,2	58	61,1	<0,001
Var	3	10,7	13	31,7	21	80,8	37	38,9	

n=sıklık, %=sütun yüzdesi, *Pearson Ki-kare testi

Tablo 4. Çalışma Gruplarında Remisyon Ayı ve Takip Süreleri

	Grup						Toplam	
	3-24 Ay		2-10 Yaş		10-18 Yaş		n	%
	n	%	n	%	n	%		
Remisyon ayı 1-3 ay olanlar	19	67,9	26	63,4	4	15,4	49	51,6
Remisyon ayı 3-6 ay olanlar	6	21,4	1	2,4	1	3,8	8	8,4
Remisyon ayı 6-12 ay olanlar	0	0,0	1	2,4	0	0,0	1	1,1
Takip süresi 1-2 yıl olanlar	2	7,1	4	9,8	6	23,1	12	12,6
Takip süresi 2-3 yıl olanlar	1	3,6	1	2,4	5	19,2	7	7,4
Takip süresi >3 yıl olanlar	0	0,0	8	19,5	10	38,5	18	18,9

n=sıklık, %=sütun yüzdesi

dı (p=0,388). Öncesinde enfeksiyon veya aşılama olanlarda kronikleşme sıklığı %34,1 iken, enfeksiyon veya aşılama olmayanlarda %42,6 idi. Hastalığın kronikleşmesinde enfeksiyon veya aşılama açısından değerlendirildiğinde fark saptanmadı (p=0,403). Trombosit sayısı $20 \times 10^3/\text{mm}^3$ altı olanlarda hastalığın %26,7 sıklıkta kronikleştiği görülürken, $20 \times 10^3/\text{mm}^3$ ve üzeri olanlarda bu oran %73,3 idi. Trombosit sayısı yüksek olanlarda kronikleşme sıklığı istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı bulundu (p=0,002). ANA negatif olanlarda kronikleşme sıklığı %69,2, ANA pozitiflerde %25,0 idi. Cilt döküntüsü olanlarda kronikleşme %37,9, mukozal döküntü olanlarda kronikleşme %37,1 idi. ANA pozitifliği ve döküntü şekli arasında kronikleşme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p>0,05). Tedavide sadece IVIG alanlarda %18,5, sadece YDMP alanlarda %49, IVIG ve YDMP alanlarda %41,2 kronikleşme saptandı. Hastalığın kronikleşme sıklığı sadece yüksek doz metil prednizolon (YDMP) alanlarda yüksek saptandı (p=0,031) (**Tablo 5**).

TARTIŞMA

İmmün trombositopeni (İTP), erişkin ve çocuklarda görülebilen fizik muayene, öykü, tam kan sayımı ve periferik yayma ile diğer trombositopeni nedenlerinin dışlanması ile tanı konulan, anti-trombosit antikörlerinin neden olduğu

trombositopeni ve mukoza/cilt kanamaları ile karakterize, otoimmün bir hastalıktır (1,2).

İTP çocuklarda sık görülen bir kanama diyatezidir (3). Paling ve ark. (9) yaptığı çalışmada ortalama başvuru yaşı 4,9 yıl olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da en sık başvuru 2-10 yaş grubunda (%43,2) bulunmuştur. Güngör ve ark. (10) yaptığı çalışmada İTP tanısı konulan hastalarda kız/erkek oranı eşittir. Çalışmamızda kız/erkek oranı 0.76 idi. Literatür verisinde kronik İTP'nin kızlarda daha sık görüldüğünü bildirmiştir (11). Bizim çalışmamızda kronik İTP açısından kız/erkek oranı 0,94 olarak bulunmuştur.

Çocuklarda İTP'nin önemli bir nedeni CMV ve EBV virüs enfeksiyonları olarak belirtilir. Mitura-Lesiak ve ark. (12) yaptığı bir çalışmada İTP'li çocukların %26,4'ünde CMV enfeksiyonu ve %9,7'sinde EBV enfeksiyonu tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda olguların %9,5'inde CMV enfeksiyonu ve 4,2'sinde EBV enfeksiyonu tespit edilmiştir. Hiçbir olgumuzda brusella ve salmonella enfeksiyonu tespit edilmiştir. Literatürde hepatit A enfeksiyonu ile İTP birlikteliği olabileceği belirtilmektedir (13). Çalışmamızda 10-18 yaş grubundaki 2 hastada ANTI HAV IGM pozitifliği saptanmıştır. Zhang ve ark. (14) yaptığı meta analizde parvovirüs enfeksiyonunun çocukluk çağı İTP'si ile yakın ilişkili bulunmuştur. Çalışmamızda bir olgumuzda parvovirüs enfeksiyonu saptanmış olup bu olgu 3-24 ay grubunda yer alan ve başvuruda minör kanama ile tedavi sonrası tam remisyonla

Tablo 5. Vakaların Bazı Özelliklere Göre Kronikleşme Sıklıklarının Dağılımı

	Kronikleşme				p*
	Yok		Var		
	n	%	n	%	
Çalışma grubu					
10 yaş altı	53	76,8	16	23,2	<0,001
10 yaş ve üzeri	5	19,2	21	80,8	
Cinsiyet					
Erkek	35	64,8	19	35,2	0,388
Kız	23	56,1	18	43,9	
Öncesinde enfeksiyon veya aşımala					
Yok	31	57,4	23	42,6	0,403
Var	27	65,9	14	34,1	
Trombosit sayısı					
20 x10 ³ /mm ³ altı	54	69,2	24	26,7	0,002
20 x10 ³ /mm ³ ve üzeri	4	26,7	11	73,3	
ANA					
Negatif	12	30,8	27	69,2	0,114**
Pozitif	3	75,0	1	25,0	
Döküntü varlığı					
Cilt	36	62,1	22	37,9	0,939
Mukoza	22	62,9	13	37,1	
Tedavi türü					
IVIG	22	81,5	5	18,5	0,031
YDMP	26	51,0	25	49,0	
IVIG + YDMP	10	58,8	7	41,2	

n=sıklık, %=sıtr yüzdesi, *Pearson Ki-kare testi, **Fisher'in kesin testi

IVIG=İntravenöz immünglobulin, YDMP=Yüksek doz metil prednizolon, ANA=Antinükleer antikor

giren olgudur. Literatürde aşılama ve böcek ısırması sonrası İTP gelişen vakalar bildirilmiştir (15,16). Çalışmamızda 3-24 ay grubunda 4 aylık bir hastamızda aşılama öyküsü (5'li karma ve KPA aşısı sonrası) ve 2-10 yaş grubunda bir hastamızda böcek ısırması öyküsü vardı. Hastalar tedavi sonrası tam remisyona girmiştir.

Rodeghiero ve ark. (17) yaptığı çalışmalarda İTP'ye bağlı kanamanın en sık deri ve mukozada görüldüğü tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda hastaların %61,1'inde ciltte, %36,8'inde mukozada kanama görülmüş olup gruplar arası istatistiksel fark tespit edilmemiştir. Çalışmamızda ağır kanama ve hayatı tehdit eden kanama (intrakranial kanama) tespit edilmiş olan olgular olup bu olguların tümünde trombosit sayısı 20x10³/mm³'ün altında olarak saptanmıştır.

Hemogram parametreleri açısından 3-24 ay grubu olgularında HGB, HCT, MCV, MCH, MCHC ve RDW daha düşük olarak bulunmuştur. Aradaki farkın nedeni olarak, fizyolojik aneminin katkısı, bebeğin vücudunun hızlı büyümesi ve kırmızı kan hücresi ihtiyaca hızlı cevap verememesi, eritrositlerin hızlı yıkımı ve demir eksikliği olarak sıralanabilir (18).

Hung ve ark. (19) yaptığı çalışmada akut İTP'nin kronik İTP'ye dönüşümü çocuklarda %25 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda İTP tanısı alan hastalarda %38,9 kronik-

leşme saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda 10 yaş ve üzerindeki hastalarda kronikleşmenin arttığı görülmüştür (10,11,20). Bizim çalışmamızda en sık kronikleşme gelişim oranı 10-18 yaş grubunda %80,8 olarak saptanmıştır. Lee ve ark. (21) çalışmasında İTP'li hastalarda MPV değerlerinde yükseklik olabileceği belirtilmiş olsa da bizim çalışmamızda MPV ortalama değeri belirgin şekilde artmamıştır. Literatürde kronikleşen İTP olgularında eltrombopag tedavisi uygulanması ile ilgili yüz güldürücü sonuçlar elde edildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (22). Bizim çalışmamızda da kronikleşen 3 olguya eltrombopag başlanmış ve 1 hastamızda derin ven trombozu geliştiği için tedavisi sonlandırılmıştır. Diğer 2 olguda tedavi sonrası tam yanıt elde edilmiştir.

Literatürdeki bazı çalışmalarda akut İTP'nin kronik İTP'ye dönüşme riskleri raporlanmıştır (11). Belirtilen risk faktörleri değerlendirildiğinde: Hastalığın 10 yaş ve üzerinde ortaya çıkması, başlangıç trombosit sayısının $\geq 20 \times 10^3/\text{mm}^3$ olması ve sadece YDMP alanlarda kronikleşme sıklığı anlamlı şekilde daha sıktır. Bu risk faktörleri hastalığın kronikleşmesini istatistiksel olarak anlamlı şekilde etkilemektedir. 10 yaş ve üzerinde literatüre uygun olarak daha fazla kronikleşme mevcuttur (10,11). Bu yaş grubundaki hastalara ilk tercih steroid tedavisi verilmiştir. Steroidlerin düşük maliyeti, biyolojik olmayan kaynağı, daha az yan etkisi ve oral kullanımı nedeniyle steroidler tercih edilmiştir (23). Steroid tedavisine

cevap alınamayan hastalara IVIG tedavisi verilmiştir. Bu yaş grubunda hem yaş faktörü hem steroid tedavisi birlikte daha yüksek kronikleşme oranına neden olmuştur. Literatürden farklı olarak cinsiyet açısından değerlendirildiğinde erkeklerde daha fazla kronikleşme saptanmıştır. Ayrıca öncesinde enfeksiyon veya aşılama olmaması, antinükleer antikorların (ANA) varlığı, tanıda mukozal kanama olması anlamlı etken olarak tespit edilmemiştir.

Akut İTP'li olgularımızı değerlendirdiğimiz bu çalışmanın sonucunda; olgularımızın etiyolojik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür. Çalışmamızda %38,9 olguda kronikleşme saptandı. İTP'nin en sık görülme yaşı 2-10 yaş aralığı olarak tespit edildi. Literatür ile uyumlu olarak hastalığın kronikleşmesinde; 10 yaşından sonra ortaya çıkması, başlangıç trombosit sayısı $\geq 20 \times 10^3/\text{mm}^3$ olması ve tek başına YDMP tedavisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Çıkar Çatışması ve Finansman Beyanı

Bu çalışmada çıkar çatışması yoktur ve finansman desteği alınmamıştır.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti

Yazarlar makaleye eşit katkı sağlamış olduklarını beyan ederler

KAYNAKLAR

- Shih A, Nazi I, Kelton JG, Arnold DM. Novel treatments for immune thrombocytopenia. *Presse Med.* 2014;43(4 Pt 2):e87-95
- Kühne T. Diagnosis and management of immune thrombocytopenia in childhood. *Hamostaseologie.* 2017;37(1):36-44.
- Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood.* 2010;115(2):168-86.
- Kalyoncu D, Yildirmak Y, Cetinkaya F. Comparison of idiopathic thrombocytopenic purpura in children between 3 months and 2 years versus 2-5 years. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;52(5):656-8.
- Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood.* 2009;113(11):2386-93.
- Kado R, McCune WJ. Treatment of primary and secondary immune thrombocytopenia. *Curr Opin Rheumatol.* 2019;31(3):213-222.
- Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA; The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood.* 2011;117(16):4190-207.
- Buchanan GR, Adix L. Grading of hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr.* 2002;141(5):683-8.
- Paling A, Stefan DC. Idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood: a 10-year audit. *Hematology.* 2008;13(3):175-80.
- Güngör T, Arman Bilir Ö, Koşan Çulha V, Güngör A, Kara A, Azık FM, et al. Retrospective evaluation of children with immune thrombocytopenic purpura and factors contributing to chronicity. *Pediatr Neonatol.* 2019;60(4):411-416.
- Heitink-Pollé KM, Nijsten J, Boonacker CW, de Haas M, Bruin MC. Clinical and laboratory predictors of chronic immune thrombocytopenia in children: a systematic review and meta-analysis. *Blood.* 2014;124(22):3295-307.
- Mitura-Lesiak M, Filiks-Litwin B, Malek U, Kowalczyk JR. Clinical course, diagnostic and therapeutic management of immune thrombocytopenic purpura in children. *Med Wieku Rozwoj.* 2004;8(4 Pt 1):1004-11.
- Miri-Aliabad G, Rashidi S. Immune Thrombocytopenic Purpura and Hemolytic Anemia Secondary to Hepatitis A. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res.* 2017;11(2):89-91.
- Zhang YD, Hu Q, Liu SY, Liu AG, Wang GL, Xiong H, et al. Association of human parvovirus B19 infection and childhood idiopathic thrombocytopenic purpura: a meta analysis of Chinese literatures. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2009;11(12):999-1001.
- Morin E, Sadarangani M. Recurrent immune thrombocytopenia following different vaccines. *BMJ Case Rep.* 2019;12(9):e231260
- Akbayram S, Akgun C, Dogan M, Caksen H, Oner AF. Acute ITP due to insect bite: report of 2 cases. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2011;17(4):408-9.
- Rodeghiero F, Michel M, Gernsheimer T, Ruggeri M, Blanchette V, Bussel JB, et al. Standardization of bleeding assessment in immune thrombocytopenia: report from the International Working Group. *Blood.* 2013;121(14):2596-606.
- Janus J, Moerschel SK. Evaluation of anemia in children. *Am Fam Physician.* 2010;81(12):1462-71.
- Hung GY, Lee CY, Yen HJ, Lin LY, Horng JL. Incidence of immune thrombocytopenia in Taiwan: a nationwide population-based study. *Transfusion.* 2018;58(11):2712-2719.
- Watts RG. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a 10-year natural history study at the childrens hospital of alabama. *Clin Pediatr (Phila).* 2004;43(8):691-702.
- Lee E, Kim M, Jeon K, Lee J, Lee JS, Kim HS, et al. Mean Platelet Volume, Platelet Distribution Width, and Platelet Count, in Connection with Immune Thrombocytopenic Purpura and Essential Thrombocytopenia. *Lab Med.* 2019;50(3):279-285.
- Bussel JB, Provan D, Shamsi T, Cheng G, Psaila B, Kovaleva L, et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2009;373(9664):641-8.
- Erduran E, Aslan Y, Gedik Y, Orhan F. A randomized and comparative study of intravenous immunoglobulin and mega dose methylprednisolone treatments in children with acute idiopathic thrombocytopenic purpura. *Turk J Pediatr.* 2003;45(4):295-300.