

## Difteri, boğmaca, tetanoz ve oral poliomiyelitis aşılarından sonra ortaya çıkan akut infantil trombositopenik purpura

Thrombocytopenic purpura after a combined vaccine against diphtheria, tetanus, pertussis and oral polio vaccine

Celalettin Koşan(\*), Haşim Olgun(\*)

### Özet

Difteri boğmaca tetanoz ve oral polio aşılarına bağlı trombositopeni vakası nadiren bildirilmiştir. Difteri boğmaca tetanoz ve oral polio aşılarının ilk dozlarından sonra iki süt çocuğunda ortaya çıkan trombositopeni vakaları sunuldu ve klinik özelliklerine dikkat çekildi. Birinci ve ikinci hastada aşılama ile trombositopenin ortaya çıkışı arasındaki kuluçka dönemi sırasıyla 7 ve 14 gündü. Hastaneye müracaatlarından önce herhangi bir ilaç kullanma ve üst solunum yolu enfeksiyonu geçirme öyküsü yoktu. Otoimmün bir hastalığa işaret edebilecek klinik ve laboratuvar bulgusu tespit edilmedi. Kemik iliği incelemeleri normaldi. Her iki hastada da trombosit sayısı 5-7 gün içinde herhangi bir tedaviye gerek kalmaksızın normale döndü. İki vakamızda da trombositopeninin tamamen normale dönmesi, bu nadir komplikasyonun benign karakterli olduğunu gösteriyor.

**Anahtar kelimeler:** Trombositopeni, Aşı, Difteri, Boğmaca, Tetanoz, DBT, Oral Polio Aşısı, OPV.

### Summary

Thrombocytopenic purpura has been very rarely described in association with the diphtheria, tetanus, pertussis and oral polio vaccines. Two infants with thrombocytopenic purpura that occurred after the first dose of diphtheria, tetanus, pertussis plus oral polio vaccines are reported. Other possible causes of this condition were excluded. The interval between the vaccination and the development of thrombocytopenia were one week for the first patient, and two weeks, for the other. The platelet counts of the patients rose to normal levels between the fifth and seventh days without any treatment. The complete reversibility of thrombocytopenia in our two cases, and in cases described by others, confirms the benign nature of this extremely rare complication.

**Key words:** Thrombocytopenia, Vaccine, Diphtheria, Tetanus, Pertussis, DTP, Oral Polio Vaccine, OPV.

### Giriş

Akut trombositopenik purpura, sıklıkla immunolojik bir temele dayanan, ilaçlar, viral hastalıklar veya sistemik lupus gibi hastalıkların tetiklediği bir hastalıktır (1). Tek tek veya birlikte uygulandıkları zaman kızamık, kızamıkcık, kabakulak aşılarından sonra (2-

5), ve hepatit B (6-9), su çiçeği (10), grip (11), aşılarından sonra trombositopeni geliştiği bildirilmiştir. Difteri, boğmaca, tetanoz aşılarından oluşan "karma aşı" (DBT) (12) ve poliomiyelit (13) aşılarından sonra trombositopeni gelişmesi nadiren bildirilmiştir. Bu makalede, DBT ve oral poliomiyelit (OPV) aşılarının eş zamanlı olarak uygulanmasından son-

(\*) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastalıkları Kliniği

ra ortaya çıkan iki trombositopeni vakası sunuldu ve klinik özelliklerine dikkat çekildi.

### Vaka 1

Üç buçuk aylık erkek çocuk, vücudunda kırmızı renkli döküntülerin çıkması burun kanaması şikayetleri ile getirildi. Döküntüler beş gün önce gövde ve kollarda başlamış ve giderek artmış. Döküntülerden önce başlayan ve aralıklı olarak tekrarlayan hafif burun kanamalarının olduğu ifade edildi. Hastaneye müracaatından önce herhangi bir ilaç kullanma ve üst solunum yolu enfeksiyonu geçirme öyküsü yoktu. Döküntülerin başlamasından 7 gün önce DBT ve OPV aşılarının yapıldığı öğrenildi. Fizik muayenesinde, yüzde, gövdede ve ekstremitelerde peteşial, purpurik döküntüler mevcuttu. Kot kenarını 4 cm kadar geçen hepatomegali ve 4 cm kadar splenomegali vardı. Lenfadenopati yoktu. Trombosit sayısı  $12 \times 10^3/\mu\text{L}$ , Hb 9 g/dL, retikülosit %6 idi. Protrombin zamanı (PT), parsiyel tromboplastin zamanı (PTT) ve pıhtılaşma zamanı (PZ) normal, kanama zamanı (KZ) 25 dakikadan uzundu. Diğer hematolojik parametrelerde ve periferik kan yaymasında, kan biyokimyasında, idrar incelemelerinde bir özellik yoktu. Adenovirus, mikoplazma, toksoplazma, rubella, sitomegalovirus, herpes virus ve hepatit B için yapılan serolojik testler negatifti. Otoimmün bir hastalığa işaret edebilecek klinik ve laboratuvar bulgusu yoktu. C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, antinükleer antikorlar negatifti. Kemik iliği aspirasyon sitolojisi normaldi. Hastaya intraserebral kanama riski nedeniyle hastaneye girişinde bir kez trombosit süspansiyonu verildi. Tetkiklerin yapıldığı sürede trombositopeni düzelme eğilimine girmişti. Hasta yatışından 5 gün sonra  $270 \times 10^3/\mu\text{L}$  trombosit sayısı ile taburcu edildi. Taburcu olmasından 1 ve 2 ay sonra yapılan kontrollerinde trombosit sayıları sırasıyla  $278 \times 10^3/\mu\text{L}$  ve  $438 \times 10^3/\mu\text{L}$  olarak bulundu. Hastada mevcut olan hepatosplenomegalinin önemli ölçüde değişmediği tespit edildi. İlk aşılamadan 2 ay sonra DBT ve OPV aşılarının tekrarı yapılmasına rağmen hastada trombositopeni gelişmedi.

### Vaka 2

İki aylık erkek çocuk, vücudunda nokta tarzında kırmızı renkli döküntülerin çıkması burun kanaması şikayetleri ile müracaat ettirildi. Döküntüler üç gün

önce gövde ve kollarda ortaya çıkmış. Aralıklı olarak tekrarlayan hafif burun kanamaları oluyormuş. Hastaneye müracaatından önce herhangi bir ilaç kullanma ve üst solunum yolu enfeksiyonu geçirme öyküsü yoktu. Döküntülerin başlamasından 14 gün önce DBT ve OPV aşılarının yapıldığı öğrenildi. Fizik muayenesinde; Yüzde, gövdede ve ekstremitelerde peteşial, purpurik döküntüler mevcuttu. Kot kenarını 4 cm kadar geçen hepatomegali ve 2 cm splenomegali vardı. Lenfadenopati yoktu. Trombosit sayısı  $6 \times 10^3/\mu\text{L}$ , Hb 9 g/dL, retikülosit %3 idi. Protrombin zamanı (PT), parsiyel tromboplastin zamanı (PTT) ve pıhtılaşma zamanı (PZ) normal, kanama zamanı (KZ) 15 dakikadan uzundu. Diğer hematolojik parametrelerde, periferik kan yaymasında, kan biyokimyasında ve idrar incelemelerinde bir özellik yoktu. Adenovirus, mikoplazma, toksoplazma, rubella, sitomegalovirus, herpes virus ve hepatit B için yapılan serolojik testler negatifti. Otoimmün bir hastalığa işaret edebilecek klinik ve laboratuvar bulgusu yoktu. C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, antinükleer antikorlar negatifti. Kemik iliği muayenesinde normoblastik eritropoez ve miyelopoetik seride normal olgunlaşma görüldü. Megakaryositler normal sayı ve yapıdaydı. Hastaya intrakranial kanama riski nedeniyle hastaneye girişinde bir kez trombosit süspansiyonu verildi. Takibi esnasında yeni döküntüler ve kanama olmadı. Trombosit sayısı sürekli artan hasta yatışının 7. gününde  $234 \times 10^3/\mu\text{L}$  trombosit sayısı ile taburcu edildi. Taburcu olmasından iki ay sonra DBT ve OPV aşılarının tekrarı yapılmasına rağmen hastada trombositopeni gelişmedi. Kontrolde, hastada mevcut olan hepatosplenomegalinin önemli ölçüde değişmediği tespit edildi.

### Tartışma

Aşı kullanımı ile trombositopeni arasındaki bağlantı kesin olarak kanıtlamak zordur. Ancak, muhtemel diğer sebeplerin ekarte edilmesi sorumlu ajanın aşılama olduğuna işaret etmektedir. Daha sonra serolojik testlerin de doğruladığı üzere, hastalarımız trombositopenik purpuranın belirmesinden önce viral ya da bakteriyel bir enfeksiyon geçirmişti. Herhangi bir ilaç almamıştı. Otoimmün bir hastalığı ima eden klinik veya laboratuvar bulgusu yoktu. Kemik iliği aspirasyonlarında malign bir hastalığın veya kemik iliği baskılanmasının bulguları yoktu. Dolayısıyla, trombositopeniye yol açabile-

cek aşı dışındaki diğer sebeplerin ekarte edilebil-  
diğini söylemek yanlış olmayacaktır.

Her ikisi de eş zamanlı olarak uygulandıkları için OPV'nin mi yoksa DBT aşısının mı trombositopeniye yol açtığını kesin olarak söylemek mümkün değildir. Ülkemizde OPV ve DBT aşıları çocuklarda primer aşılama da birlikte uygulandıkları için bu ayırımı yapmanın pratik önemi azdır. OPV canlı attenüe virüs aşısıdır ve canlı attenüe aşıların çocuk ve erişkinlerde trombositopeniye sebep olabileceği bilinmektedir (2-10). Ancak, OPV ye bağlı trombositopeni vakası bildirilmemiştir. Ayrıca, Amerikan Tıp Enstitüsü (IOM) Uzmanlar Komisyonu OPV ile trombositopeni arasında bir sebep sonuç ilişkisi bulmamıştır (14). DBT aşısına bağlı lokal reaksiyonlar genellikle benign karakterlidir. DBT aşısının boğmaca komponentine bağlı konvülsiyon ve postvaksinel ensefalopati iyi bilinmektedir. Öte yandan DBT aşısına bağlı olarak trombositopeni vakaları nadiren bildirilmiştir (12). Bildirilen iki vaka da aşılamadan sonraki 3. ve 8. günlerde bizim vakalarımıza benzer klinik bulgularla prezante olmuş ancak trombositopeni daha uzun süre sebat etmiştir. Başlangıçta, her iki hastada da tespit edilen hepatosplenomegali'nin kısmen immunitenin uyardığı retikuloendotelyal hiperplaziye bağlı olduğunu düşünmemize karşın, kontroller esnasında önemli bir gerileme bulamamız hepatosplenomegalinin konstitüsyonel olduğunu düşündürmektedir. Hastalarımızın çok küçük yaşta olmaları, ilk aşidan sonra bulguların ortaya çıkması, kısa sürede spontan olarak düzelmiş olmaları ve aynı aşıların ikinci kez uygulanmasından sonra trombositopeni gelişmemesi ilginç klinik yönleri olarak kaydedilmeğe değer hususlardır.

#### Kaynaklar

1. Beardsley DS, Nathan DG. Platelet abnormalities in infancy and childhood. In: Nathan DG, Orkin SH (eds). Nathan, Oski's Hematology of Infancy and Childhood. Philadelphia: WB Saunders, 5th ed, 1998, Vol-2, 1585-630.
2. Autret E, Jonville-Bera AP, Galy-Eyraud C. et al. Thrombocytopenic purpura after single or combined vaccination against measles, mumps and rubella. Arch Pediatr. 1996;3: 393-4.
3. Alter HJ, Scanlon RT, Schechter GP. Thrombocytopenic purpura following vaccination with attenuated measles virus. Am J Dis Child. 1968;115:111-3.
4. Vlach V, Forman EN, Miron D. et al. Recurrent thrombocytopenic purpura after repeated measles-mumps-rubella vaccination. Pediatrics. 1996;97:738-9.
5. Nieminen U, Peltola H, Syrjala MT. et al. Acute thrombocytopenic purpura following measles, mumps and rubella vaccination. A report on 23 patients. Acta Paediatr. 1993;82:267-70.
6. Conesa V, Nunez MF, Navarro JF. et al. Thrombocytopenic Purpura after Recombinant Hepatitis B Vaccine. A rare association. Haematologica. 2001; 86: E09.
7. Neau D, Bonnet F, Michaud M. et al. Immune thrombocytopenic purpura after recombinant hepatitis B vaccine: retrospective study of seven cases. Scand J Infect Dis. 1998;30:115-8.
8. Ronchi F, Cecchi P, Falcioni F. et al. Thrombocytopenic purpura as adverse reaction to recombinant hepatitis B vaccine. Arch Dis Child. 1998;78:273-4.
9. Poullin P, Gabriel B. Thrombocytopenic purpura after recombinant hepatitis B vaccine. Lancet. 1994;344:1293.
10. Yeager AM, Zinkham WH. Varicella-associated thrombocytopenia: clues to the etiology of childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. Johns Hopkins Med J. 1980; 146: 270-4.
11. Symmers WS. Thrombocytopenic purpura and haemolytic anaemia after influenza vaccination. Br Med J. 1973;2:614.
12. Arya LS, Ghai OP, Saraya AK. Thrombocytopenic purpura following DPT vaccination. Pediatr Hematol Oncol. 1993;10:381-3.
13. Wagner K. Protrahierte thrombozytopenie nach poliomyelitis-schutzimpfung. Wien Med Wochenschr 1964; 114:628-31
14. Stratton KR, Howe CJ, Johnston RB Jr. Adverse events associated with childhood vaccines other than pertussis and rubella. Summary of a report from the Institute of Medicine. JAMA. 1994;271:1602-5.