

İMMUN TROMBOSİTOPENİK PURPURA TANILI ÇOCUKLARDA İNTRAVENÖZ İMMUNOGLOBULİN TEDAVİSİNİ ETKİLEYEN PROGNOSTİK FAKTÖRLER ve TEDAVİNİN KRONİKLEŞME ÜZERİNE ETKİSİ

Prognostic Factors Affecting Intravenous Immunglobulin Therapy in Children Diagnosed Immune Thrombocytopenic Purpura and Effect of Treatment on Chronicity

Kadriye Nil Kaptan¹(0000-0001-8326-8798), Emine Türkkkan²(0000-0002-5126-7843)

ÖZ

GİRİŞ ve AMAÇ: İmmun Trombositopeni (İTP) tanılı çocuklarda intravenöz immunoglobulin tedavisini etkileyen prognostik faktörler ve tedavinin kronikleşme üzerine etkisi belirlenmek istenmiştir.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Çalışmaya; 2010-2016 yılları arasında başvuran, 3 ay- 16 yaş aralığındaki 80 hasta alınmıştır. Her hastanın cinsiyeti, yaşı, tanı öncesin varsa enfeksiyon ve aşılama öyküsü, kanama bulguları, tanı anındaki laboratuvar değeri, IVIG tedavisine yanıt süresi, tanıdan 1 yıl sonraki trombosit değeri incelenmiştir. Akut ve kronik İTP tanısı alan gruplar arasında veriler karşılaştırılmıştır.

BULGULAR: İTP tanısı alan ve IVIG tedavisi verilen 80 olgunun sosyodemografik ve laboratuvar özellikleri değerlendirildi. Yaş ortalaması 71,40±46,18 ay idi. Olgularımızda erkek/kız oranı 1,0 olarak tespit edildi. 32 olguda başvurudan önceki 6 hafta içerisinde, viral enfeksiyon geçirme öyküsü vardı. Akut İTP'lerin %11 inde trompositopeni gelişmeden önceki 6 hafta içinde aşı olma öyküsü varken kronik İTP 'lerde son 6 hafta içinde aşı öyküsü saptanmadı. Akut İTP olgularının en çok sonbahar aylarında, kronik İTP olgularının ön planda kış ve yaz aylarında tanı aldığı görüldü. Tüm hastaların ortalama trombosit sayıları,WBC, MPV, PDW, PCT, CRP, PT, aPTT değerleri değerlendirildiğinde benzer sonuçlar elde edildi (p>0.05).

TARTIŞMA ve SONUÇ: İmmun Trombositopeni'de kronikleşmeyi ön görebilmek için demografik özellikler, klinik bulgular, laboratuvar bulguları ve tedavi şekillerinden ziyade otoantikolar ve immün trompositopeninin genetik mekanizmalarına yönelik ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu saptadık.

Anahtar Kelimeler: immün trombositopeni, çocuk, IVIG, prognostik faktörler

1 Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İstanbul

2 Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul

Sorumlu yazar yazışma adresi:

Kadriye Nil KAPLAN. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İstanbul

E-mail: nilka.kynd@yahoo.com

Geliş tarihi/Received: 24.05.2019

Kabul tarihi/Accepted: 07.10.2019

Yayın hakları Güncel Pediatri'ye aittir.

Güncel Pediatri 2019;17(3):350-58

ABSTRACT

INTRODUCTION: Main purpose of this study is to evaluate the prognostic factors affecting intravenous immunoglobulin therapy in children diagnosed immune thrombocytopenic purpura and effect of treatment on chronicity.

METHODS: 80 children who are 3 months-16 years old diagnosed with immune thrombocytopenia during 2000-2016 were included in this study. The gender of each patient, age, history of infection and vaccination before diagnosis, bleeding findings, laboratory values at diagnosis, duration of response to IVIG treatment, and thrombocyte counts after 1 year were examined. Data were compared between acute and chronic ITP groups.

RESULTS: Sociodemographic and laboratory characteristics of totally 80 children were evaluated. The average age of children was 71.40 ± 46.18 months. In our cases, the ratio of male to female was 1,0. Thirty two of our cases (53.33%) had a history of viral infection within 6 weeks prior to admission. 11% of acute ITPs had a story of vaccination within 6 weeks prior to thrombocytopenia, whereas no vaccination was detected within 6 weeks of chronic ITP. Acute ITP was diagnosed in 22 cases in autumn at most, and chronic ITP was diagnosed in 7 cases in winter and summer months. Similar results were obtained when the mean platelet counts, WBC, MPV, PDW, PCT, CRP, PT, aPTT values of the patients were evaluated.

DISCUSSION AND CONCLUSION: We need further studies on the genetic mechanism and autoantibodies in immune thrombocytopenia with respect to demographics, clinical findings, laboratory findings and treatment modalities to predict chronicity.

Keywords: immune thrombocytopenia, childhood, IVIG, prognostic factors

GİRİŞ

Primer immün trombositopeni , daha önce immün (idiyopatik) trombositopenik purpura (İTP) olarak bilinen, trombositlere karşı oluşan otoantikörlerle trombositlerin artmış yıkımı sonucu gelişen ve klinikte trombositopeni ile seyreden çocukluk çağının en sık karşılaşılan edinsel trombositopeni nedenidir [1]. Çocuklardaki yıllık İTP insidansı yaklaşık 4-5/100.000' dir [2]. İmmün trombositopenik purpura, çocuklarda genellikle bir aşılama veya enfeksiyon sonrası akut ortaya çıkma ve kısa zamanda kendiliğinden düzelme eğilimindedir [1][2] . Günümüz koşullarında İTP tanısını kesinleştirecek bir laboratuvar testi mevcut değildir. Bu nedenle İTP tanısı genellikle diğer trombositopeni nedenleri dışlanarak konulur [3].

Çocukluk çağı İTP' sinde tedavi verilmesinin amacı; var olan trombositopeniyi kanamaya neden olmayacak yeterli düzeye en kısa sürede çıkartmaktır. Bu nedenle amaç; normal trombosit sayısına ulaşmaktan çok yeterli hemostazı sağlayacak trombosit düzeyini elde etmektir [4]. Steroid ve İVİG ilk basamak tedavide yaygın kullanılan ilaçlardır. İVİG tedavisi, oral steroid tedavisine kıyasla trombosit sayısını daha hızlı arttırdığı için, İTP tanılı çocuklarda ilk basamak tedavi olarak öneren kılavuzlar yayımlanmıştır [5].

Böylelikle İVİG, İTP tedavisinde giderek daha fazla yer bulan; kullanım alanları, yan etkisi, ulaşılabilirlik ve yüksek maliyeti ile tartışılan bir tedavi yöntemi olmuştur. İVİG tedavisine yanıtı etkileyen ve değerlendiren parametreler netlik kazanmamıştır. Biz bu çalışmada; İVİG tedavisini etkileyen faktörlerin varlığını ve tedavinin kronikleşme üzerindeki etkisini belirlemek istedik.

GEREÇ ve YÖNTEM

Ocak 2010- Ocak 2016 tarihleri arasında Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji Kliniği 'nde İTP tanısı konulan ve İVİG tedavisi verilip izlenen 80 hasta, retrospektif değerlendirildi. Çalışmaya alınan hastaların anamnez, fizik muayene, laboratuvar bulguları ve 1 yıl sonraki trombosit sayıları kaydedildi. İstatistiksel analizler SPSS 16.0 programında değerlendirildi. Gerekli yerlerde aritmetik ortalamalar alındı, istatistiksel analiz olarak ki-kare testi kullanıldı ve gerektiğinde düzeltilmeli ki-kare ile likelihood ratio belirtildi.

P <0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı farklılık olarak kabul edildi. Araştırma, hastane etik kurulu tarafından gözden geçirildi ve onaylandı.

BULGULAR

Hastaların 60' ı (% 75) akut, 20' si (%25) kronik İTP tanısı aldı. Yaş ortalaması 71,40±56,18 ay saptandı. Kız ve erkek hastaların sayısı eşit bulundu. Başvuran hastaların %40'ının son 4 hafta içerisinde enfeksiyon geçirme öyküsü bulunuyordu. Son 4 hafta içinde aşılananlar; tüm vakaların %10'unu oluşturuyordu. En sık başvuru şikayetleri peteşi ve ekimozdu. Diğer bulgular olarak; ağız içi kanama, dişeti kanaması, epistaksis, hematüri, artmış menstrual kanama ve tesadüfi saptanan olgular vardı. Fizik muayeneke kanama bulguları Buchanan pediatrik İTP sınıflama skoruna göre Grade 0' dan 5'e kadar derecelendirildi. Hiçbir hastada, intrakraniyal kanama gibi hayatı tehdit edici kanama saptanmadı (Tablo1).

Tablo 1: İTP tanısı alan hastaların temel özellikleri	
	n
Kız/erkek cinsiyet	40/40
Yaş	
<2 yaş	22
2-6 yaş	28
>6 yaş	30
Enfeksiyon öyküsü	32
Aşılama öyküsü	
KKK aşısı	2
DBT	4
HAV	1
BCG	1
Kanama bulguları derecesi	
G1	4
G2	17
G3	29
G4	30
G5	0
Trombosit sayıları(K/mm³)	
<10.000	50
10.000-50.000	24
>50.000	6

Tüm hasta başvurularının mevsimsel dağılımı incelendiğinde %22,5' i kışın, %21,2'si ilkbaharda, %26,2'si yaz ve %30'u sonbahar aylarında tanı aldılar. İVİG alan 60 akut ve 20 kronik İTP hastasının klinik, laboratuvar ve tedaviden bir yıl sonraki trombosit sayıları karşılaştırıldı (Tablo 2).

Tablo 2: Akut ve Kronik İTP hastalarının bulgularının karşılaştırılması			
	AKUT	KRONİK	p
Yaş ortalaması	27 ay	67 ay	0,138
Erkek/kız	29/31	11/19	0,796
Enfeksiyon öyküsü	43%	30%	0,429
Aşılama oranı	11%	0%	0,518
Tanı anındaki plt sayısı(mm3)	11.210±11.203	10.833±9.953	0,101
1. aydaki plt sayısı	105000±60.000	70.000±50.000	0,039
WBC(X103/µl)	11.631±6.2	9.85±2.7	0,733
Hb(g/dl)	11.1±1.8	9.10±1.18	0,326
PDV	14.5±3.87	15.6±2.18	0,513
PCT(%)	0.164±0.28	0.034±0.058	0,3
PT	12.3±2.45	11.80±3.15	0,475
Aptt	26.2±4.260	25.20±3.953	0,398
CRP	3.24±2.15	3.82±1.95	0,406

Hastaların WBC, Hb, PT, Aptt, INR, MPV, PCT, CRP değerleri akut ve kronik olgular arasında anlamlı farklılık göstermedi. Başvurudaki trombosit sayısı ile kronikleşme arasında anlamlı ilişki saptanmadı. İTP tanısı alan ve İVİG tedavisi verilen hastaların 48 saat sonraki platelet sayısı değerlendirildiğinde ortalama 35.000 değerine ulaştığı görüldü, kronik İTP hastalarında bu değer 20.000 olarak bulundu.

Tedavi verilen akut İTP hastalarından 3 'üne 2. Kez İVİG verilme ihtiyacı duyulurken kronik İTP hastalarından tedavinin tekrarına ihtiyacı olan olmadı. Verilen İVİG tedavisine yan etki olarak bir hastada baş ağrısı ve kusma saptandı. 3 hastada geçirdikleri enfeksiyonla uyumlu bulgular saptandı ancak İVİG yan etkisi olarak yorumlanmadı.

TARTIŞMA

Bu çalışmayla İTP tanısı konulan ve başlangıç tedavisi olarak İVİG verilen hastalarda kronikleşmeyi etkileyen faktörleri belirlemek istedik. İTP, her yaşta görülmekle beraber daha çok çocukluk çağında karşılaşılan trombositlerin immunolojik yollarla yıkıldığı hematolojik bir hastalıktır. Sık görülmesine karşın, nadiren önemli morbidite ve mortalite ile sonuçlanır. Sık karşılaşılmaya da, oluşturduğu hayatı tehdit edici kanama riski, İTP tanılı çocukların ailelerinde anksiyete ve korkuya neden olur [6] [7].

Tanı sırasında ve başlangıç tedavisinden sonra çocukluk çağı İTP' sinin sonucunun güvenilir tahminlerini belirlemek; klinisyenlere, hastalara ve ailelerine beklenen klinik seyir hakkında spesifik bilgiler vermelerini ve hastalığın terapötik yönetimi ile ilgili karara rehberlik yapmalarını kolaylaştıracaktır. İVİG, İTP tedavisinde kullanılan; yeterli hemostazı sağlayacak trombosit düzeyini hızlı yükselttiği için son yıllarda ön plana çıkmış tedavi yöntemidir. Literatürde tanı konulduğu zaman verilen ilk ilacın kronik hastalığın gelişiminde muhtemel bir prognostik faktör olduğu bildirilmiştir [8][9]. Heitink-Pollé ve arkadaşlarının yaptığı meta analizde İVİG' in kronik İTP de koruyucu olduğu dikkat çekmiştir ancak bunun; İVİG'in direkt etkisi mi yoksa uzun dönemdeki immunomodülatör etkisine mi bağlı olduğu bilinmemektedir [8]. Tamminga ve arkadaşları İVİG ile ilk tedavinin diğer bilinen risk faktörlerinden bağımsız olarak ilk 6 ayda trombosit sayısının yükselmesinde küçük ancak kesin bir artış ile ilişkili olduğunu göstermiştir [9]. İVİG' in regulatuar T hücrelerini arttırıcı etkisi olduğu bilinmektedir. Bu etkisi İVİG'i İTP tedavisinde öne çıkarmakla birlikte altta yatan mekanizmalar gizemini korumaktadır. Bizim çalışmamızda İVİG tedavisi verilen 80 hastanın 20'sinde (% 25) kronik İTP gelişti. Bu bulgu literatürdeki diğer tedavi yöntemlerinin de kullanıldığı çalışmalarda % 18 - %30 aralığına benzerdi [10].

Son yıllarda yapılan meta analizlere dayanan kılavuzlarda trombosit sayısından bağımsız olarak, kanama olmayan çocuklarda tek başına gözlem desteklenmektedir. Rohmer ve arkadaşları, 106 İTP tanılı hastayı platelet sayılarından bağımsız olarak takip etmiş, hafif ve orta kanama bulguları olan hastalara tedavi vermeyerek bu hastalardaki kronikleşme oranının %13-%20 arasında olduğunu gözlemlemiştir. Bu veri trombosit sayısını düşük saptadığımız (<10× 10³ / L) hastalar dahi yakın gözlemin takip için yeterli olacağını, gereksiz ilaç kullanımının yan etki ve maliyet dezavantajlarını azaltacağını göstermektedir [11].

Yapılan çalışmalarda; kronik İTP'nin gelişimini etkileyebilecek faktörler belirlenmeye çalışılmıştır. Morimoto ve ark. düşük WBC sayısının kronikleşmeyle ilişkisini [12], Kühne ve ark. ileri yaşın kronikleşmeyle ilişkisini [13], Glanz; İTP tanısından önce akut hastalığın ve tanıda mukozal kanama semptomlarının varlığının kronik İTP gelişme riski ile ters ilişkili olduğunu öne sürmüştür [14]. Biz çalışmamızda; tedaviden 1 ay sonra trombosit değeri hala düşük seyreden hastaların anlamlı şekilde kronikleştiğini saptadık. Ayrıca 2 yaş üstü kronik İTP olgularımızı sayıca daha fazla bulmamıza rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi, bu durumun karşılaştırılan yaş aralıklarının farklılık göstermesinden kaynaklandığı düşündük.

Buchanan ve Adix immun trombositopeni tanısı alan çocukların kanama bulgularını değerlendirerek, hastaların major kanama riskini belirleyen, trombosit sayılarından ziyade klinik bulgularının olduğunu ve buna göre tedavi edilmeleri gerektiğini öne sürmüştür [15]. Çalışmada; başvuran olgular Buchanan ve Adix' in son 24 saatteki semptomlara göre derecelendirerek geliştirdiği ölçeğe göre sınıflandırıldı ve hayatı tehdit edici ve fatal kanama ile başvuran hasta olmadı. Kanamanın şiddeti ve kronikleşme arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Tanı anındaki kanama bulgularının ağırlığı ile remisyon arasında pozitif korelasyon gösteren çalışmalar mevcuttur ancak hastanın şiddetli

kanama eğilimi muhtemelen farmakolojik tedavi uygulama kararı ile ilişkili olduğu için, bu değişkenler arasındaki etkileşimi değerlendirmek zordur.

Biz bu çalışmada; çocukluk çağı İTP olgularımızın %25 'inin kronikleştiğini gözledik. Bu oran literatürde. IVIG dışındaki diğer tedavileri alan hastalarda da benzer şekilde gözlemlendiğinden [16] IVIG tedavisinin kronikleşmeyi azaltma yönünden anlamlı etkisinin olmadığını saptadık. IVIG tedavisinin kronikleşmeyi etkileyen faktörlerini saptamaya yönelik; cinsiyet, mevsimsel dağılım, geçirilmiş enfeksiyon, aşılanma hikayesi, tanıdaki ortalama trombosit sayıları, MPV, PDW, PCT, WBC, CRP, PT, aPTT gibi laboratuvar değerleri , kanama yeri ve kanama şiddeti gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi.

Akut ve kronik grubun, IVIG tedavisi sonrası 1. aydaki yüksek platelet değerlerinin remisyon üzerinde olumlu etkisi saptandı. Hyoung ve ark. ları da 40 olgunun 12 aylık takibinde, IVIG tedavisi verildikten 1 ay sonra düşük trombosit sayısı ($< 100 \times 10^3 / L$) devam edenlerde daha yüksek oranda kronikleşme olduğunu gösterdiler [17].

Sonuç olarak; IVIG tedavisinin, İTP' nin kronikleşmesinde azaltıcı etkisi olmadığından ön farmakolojik tedavi ve ciddi kanamalı çocuklarda da kombine tedaviler için acele edilmemelidir. Bununla birlikte, çocukluk çağı İTP'sinde kronikleşmenin ciddi sonuçlarının olmadığı ve çoğunun önceden terapiye ihtiyacı olmadığından, tedavi seçiminden en fazla fayda sağlayacak popülasyonu tanımlamak için daha fazla kanıt gerekmektedir. Kronikleşmeyi ön görebilmek için demografik özellikler, klinik bulgular, laboratuvar bulguları ve tedavi şekillerinden ziyade otoantikorlar ve immün trompositopeninin genetik mekanizmalarına yönelik ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Kronik İTP tanılı hastaların daha uzun süre takip edildiği ileri çalışmalar ışığında kronikleşme sınırının 12 aydan ileriye taşınması olasıdır [18].

KAYNAKLAR

1. Lanzkowsy P , Lipton JM, Fish, JD. Disorders of Platelets. In: Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 6th ed. New York: Elsevier; 2016:254-260.
2. Fogarty PF, Segal JB. The epidemiology of immune thrombocytopenic purpura. Curr Opin Hematol. 2007;14(5):515-519
3. Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, Neas BR, Segal JB, George JN. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: A critical review of published reports. Am J Hematol. 2010;85(3):174-180.
4. Pels SG. Current therapies in primary immune thrombocytopenia. Semin Thromb Hemost. 2011;37(6):621-630.
5. Shirahata A, Ishii E, Eguchi H, Okawa H, Ohta S, Kaneko T et al. Consensus guideline for diagnosis and treatment of childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. Int J Hematol.

- 2006;83(1):29-38.
6. Klaassen RJ, Blanchette VS, Barnard D, Wakefield CD, Curtis C, Bradley CS, et al. Validity, Reliability, and Responsiveness of a New Measure of Health-Related Quality of Life in Children with Immune Thrombocytopenic Purpura: The Kids' ITP Tools. *J Pediatr.* 2007;150(5): 510-515.
 7. Zilber R, Bortz AP, Yacobovich J, Yaniv I, Tamary H. Analysis of health-related quality of life in children with immune thrombocytopenia and their parents using the kids' ITP tools. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2012;34(1):2-5.
 8. Heitink-Pollé KMJ, Nijsten J, Boonacker CWB, De Haas M, Bruin MCA. Clinical and laboratory predictors of chronic immune thrombocytopenia in children: A systematic review and meta-analysis. *Blood.* 2014;124(22):3295-3307.
 9. Tamminga R, Berchtold W, Bruin M, Buchanan GR, Kühne T. Possible lower rate of chronic ITP after IVIG for acute childhood ITP an analysis from registry I of the Intercontinental Cooperative ITP Study Group (ICIS). *Br J Haematol.* 2009;146(2):180-184.
 10. Imbach P, Kühne T, Müller D, Berchtold W, Zimmerman S, Elalfy M et al. Childhood ITP: 12 Months follow-up data from the prospective registry I of the Intercontinental Childhood ITP Study Group (ICIS). *Pediatr Blood Cancer.* 2006;46(3):351-356.
 11. Rohmer B, Valla F V, Baleyrier F, Launay V, Dommange-Romero F, Pondarré C. Newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura in childhood: Successful implementation of a limited intervention strategy in the setting of pediatric emergency care. *J Pediatr.* 2015;166(2):480-482.
 12. Morimoto Y, Yoshida N, Kawashima N, Matsumoto K, Kato K. Identification of predictive factors for response to intravenous immunoglobulin treatment in children with immune thrombocytopenia. *Int J Hematol.* 2014;99(5):597-602.
 13. Kühne T, Imbach P, Bolton-Maggs PHB, Berchtold W, Blanchette V, Buchanan GR. Newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood: An observational study. *Lancet.* 2001;358(9299):2122-2125.
 14. Glanz J, France E, Xu S, Hayes T, Hambidge S. A population-based, multisite cohort study of the predictors of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Pediatrics.* 2008;121(3):10-15.
 15. Buchanan GR, Adix L. Grading of hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr.* 2002;141(5):683-688.
 16. Celik M, Bulbul A, Aydogan G, Tugcu D, Can E, Uslu S et al. Comparison of anti-D immunoglobulin, methylprednisolone, or intravenous immunoglobulin therapy in newly diagnosed pediatric immune thrombocytopenic purpura. *J Thromb Thrombolysis.* 2013;35(2):228-233.

17. Choi HS, Ji MH, Kim SJ, Ahn HS. Platelet count recovery after intravenous immunoglobulin predicts a favorable outcome in children with immune thrombocytopenia. *Blood Res.* 2016;51(2):95-101.
18. Donato H, Picón A, Martínez M, Rapetti MC, Rosso A, Gomez S et al. Demographic data, natural history, and prognostic factors of idiopathic thrombocytopenic purpura in children: A multicentered study from argentina. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;52(4):491-496.