



İmmün Trombositopenik Purpura Olgularımızın Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi

Feride Çeliker Akyüz¹, Selvi Keleşçi², Murat Söker², Müsemma Karabel², Velat Şen²,
Veysiye Hülya Üzel¹, İlyas Yolbaş², Ali Güneş²

¹Diyarbakır Çocuk Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Diyarbakır, Türkiye

²Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

Özet

Amaç: Akut immün trombositopenik purpura çocukluk çağına ciddi organ kanamaları ve kronikleşme riskinden dolayı hala önemini koruyan önemli bir hastalıktır. Bölgemizdeki immün trombositopenik purpura olgularını klinik özellikleri ve farklı tedavi metotlarına ve yaklaşımlarına verdikleri yanıtlar bakımından retrospektif olarak inceledik.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada akut ve kronik gidişli immün trombositopenik purpuralı olgular, iki yaş altı ve iki yaş üzerindeki olgular ilk başvuru semptomları, muayene bulguları ve almış oldukları tedavi seçeneklerine verdikleri yanıt bakımından karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahi edilen olguların 78 tanesi erkek, 73 tanesi kız, ortalama yaş $5,1 \pm 3,4$ /yıl ve %75 akut, %25 olgu kronik immün trombositopenik purpura tanısı ile izlenmişti. İki yaşından büyük olguların kronikleşmeye gidiş oranı, iki yaşından küçük gruba göre daha yüksek bulundu ($p=0.01$). Olgular en sık cilt bulguları ile hastaneye başvurmuş ve semptomları daha az belirgin olan olguların %64,6'sı kronikleşmişti. Mevsim ve cinsiyet faktörü akut-kronik immün trombositopenik purpura olmayı etkilemediği saptandı ($p=0.119$ ve $p=0.061$). İlk tedavide steroid alan ve tedavi sonunda parsiyel remisyon gerçekleşen hastalarının kronikleşme oranı ($p=0.001$) ve akut olguların steroide olumlu yanıt oranı yüksekti ($p=0.04$).

Sonuç: Olgularımızın klinik özellikleri ülkemizdeki diğer bildirilmiş immün trombositopenik purpura olgularına paralellik göstermekte olup ekonomik ve etkili tedavi seçimlerinin hastalığa bağlı morbidite ve mortaliteyi önleyerek hasta prognozuna olumlu katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: İTP; çocuk; tedavi.

Evaluation of Immune Thrombocytopenic Purpura Cases: A Single Center Experience

Abstract

Aim: Due to risk of severe bleeding of the organs and inveteracy acute immune thrombocytopenic purpura (ITP) is a disease that still preserves importance. In our region, cases of ITP retrospectively reviewed in terms of clinical characteristics and responses to the treatment options.

Material and Methods: Acute and chronic cases, patients who are presenting symptoms over the age of two years and under two years of age were compared in terms of symptoms, examination findings and responses to the treatment options.

Results: A total of 151 patients (male $n=78$, female $n=73$) and mean age was 5.1 ± 3.4 years were included. The ratios of acute and chronic patients' were 75% and 25%, retrospectively. Chronicity rate was higher in patients more than two years age ($p=0.01$). The most frequently presenting symptom was skin lesions and 64.6% of patients with silent symptoms developed chronic immune thrombocytopenic purpura. Seasonal factors and gender had no effect on acute and chronic immune thrombocytopenic purpura ($p=0.119$, $p=0.061$). The chronicity rate of patients who have partial remission at the end of the steroid treatment as a first-line treatment option was found ($p=0.001$). In acute ITP cases high rate of positive response was found to steroid therapy ($p=0.04$).

Conclusions: The clinical characteristics of the patients in our region are similar to other reported cases in our country. Economic and effective treatment selection to preventing morbidity and mortality due to disease in patients was thought to make a positive contribution of the disease prognosis.

Key Words: ITP; Childhood; Treatment.

GİRİŞ

Akut idiopatik trombositopenik purpura (ITP) trombositopeni, azalmış trombosit ömrü, plazmada antitrombosit antikor varlığı, kemik iliğinde artmış veya normal megakaryosit varlığı ile karakterize bir klinik durumdur (1). Erişkin ve çocuklardaki en sık akkiz trombositopeni nedeni olup, kendi kendini sınırlar ve iyi seyirlidir. Klinik bulgu olmaksızın sadece trombositopeni ile seyredebildiği gibi peteşi, purpura, ekimoz ve mukozal kanama ile hastalar başvurabilir.

Trombositopeninin diğer nedenlerinin dışlanması ile tanı konulan otoimmün bir hastalıktır (2). Çocuklarda ITP sıklığının yılda 0,64/10.000 oranında görüldüğü tahmin edilmektedir. ITP hastalığının süresine göre akut ve kronik ITP, altta yatan hastalığın seyrine göre ise primer veya sekonder olabilir (3). Akut ITP genellikle 2-6 yaş arası sağlıklı çocukların viral bir enfeksiyon geçirmesinin ardından başlar, kız ve erkeklerde eşit oranda görülür ve trombositopeni genellikle altı aydan daha kısa sürede düzeler. Kronik ITP ise daha çok dokuz yaşından büyük kız çocuklarında görülür ve trombositopeni 12 aydan

daha uzun sürer. Çocuklarda ITP vakalarının %75-80'i akut, %20-25'i kronik formda görülür (4). Akut ITP kış ve ilkbahar aylarında sık görülürken kronik ITP ise mevsimsel değişiklik göstermez (5).

Tedavide 1g/kg intravenöz tek doz immunglobulin (IVIg), 3 gün 30mg/kg intravenöz ardından 20mg/kg 4 gün Metil prednisolone, 50-75µg/kg intravenöz tek doz anti-D immunglobulin kullanılmaktadır (4,6). Tedavi ITP sürecini etkilemez ancak güvenli trombosit düzeyine hızlı ulaşmayı sağlar (7).

Dünyada ve ülkemizde ITP'nin gerçek sıklığı bilinmemekle beraber bölgesel farklılıkların ITP hastalığında klinik, laboratuvar ve tedaviyi nasıl etkilediği konusundaki tartışmalar devam etmektedir. Bu çalışmada, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Kliniğince takip edilen ITP'li çocuk olgular retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların demografik özellikleri, viral enfeksiyon birlikteliği, akut ve kronik hastaların klinik ve laboratuvar bulguları ve karşılaştırılması, kronik ITP için risk faktörleri, tedavi yanıtlarının değerlendirilmesi ve ITP'ye bağlı morbidite ve mortalitemizin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada Ocak 2007-Aralık 2010 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji-Onkoloji ünitesince ITP tanısı ile izlenen 18 yaş altı 151 olgu ortalama 20 ay boyunca izlendi ve dosya kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya alınan hastaların başvuru anındaki yaş, cinsiyet, başvuru şikayetleri ve süresi, muayene bulguları, başvuru mevsimi, enfeksiyon (1-4 hafta öncesinden geçirilen ateşli hastalık, üst solunum yolu enfeksiyonu, akut gastroenterit, döküntülü hastalık vb.), aşı ve ilaç kullanma öyküleri kaydedildi.

Tanı aldıktan 6 ay sonra trombosit sayısı normale ($>150.000/mm^3$) dönen hastalar akut ITP, trombositopenisi 12 ay ve üzerinde devam eden hastalar kronik ITP olarak tanımlandı. Tekrarlayan tedavilere yanıt vermeyen veya yanıt verip (<3 ay) tekrar trombositopeni gelişen hastalar refrakter ITP, akut dönemde remisyona girdikten ≥ 3 ay sonra tekrar trombositopeni gelişen vakalar rekürren ITP olarak tanımlandı. Hastaların şikayeti son iki hafta içinde başlamışsa ani, iki haftadan uzun süredir varsa sinsi başlangıç olarak kabul edildi.

Başvuru anında tüm hastalara; tam kan sayımı, periferik yayma, direkt coomb's testi, PT, aPTT ve kemik iliği değerlendirmeleri, MPV değerleri, viral seroloji (EBV, HBV, HCV, Toksoplazma, kızamıkçık, CMV) ANA, anti-dsDNA, immunglobülin ve subgrupları, dışkıda parazit-kan değerlendirmesi yapıldı.

Hastalığın süresi (akut, kronik), komplikasyonlar, tedaviye yanıtı, 6 ay sonraki trombosit değerleri, verilen ilk tedavi ve yanıtları, kronikleşme oranları, kronikleşen hastaların tekrarlayan tedavi seçenekleri ve yanıtları kaydedildi. Tedavide metil prednisolon intravenöz ilk üç gün 30 mg/kg/gün, takip eden 4 gün 20 mg /kg/gün, IVIG

tedavisi 1 gr/kg/gün 1 gün ve anti-D 50-75 µg/kg tek dozda kullanıldı. Tedavi sonrası trombosit sayısı $>150.000/mm^3$ ise tedaviye tam remisyona, trombosit sayısı 50.000-100.000/ mm^3 ise parsiyel remisyona ve trombosit sayısı $<50.000/mm^3$ ise yanıtız kabul edildi.

Akut ve kronik gruplar kendi içinde, ayrıca 2 yaş altı ve 2 yaş üzeri olgular da kendi aralarında tanıya, cinsiyet, şikayetlerin başlangıç süresi (ani-sinsi), mevsimsel etkiler, geçirilmiş enfeksiyon hikayesi, aşı hikayesi ve trombosit sayıları açısından karşılaştırıldı.

Çalışmamız için yerel etik kurul onayı alınmıştır.

Verilerin istatistiksel değerlendirmesinde SPSS for Windows Version 13.0 (SPSS, Chicago, IL(USA)) programı kullanıldı. Nitel değişkenlere ilişkin veriler sayı ve yüzde olarak, Nicel değişkene ilişkin veriler ise ortalama ve standart sapma olarak sunuldu. Nicel Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Ve normal dağılım göstermediği saptandı ($p<0.05$). Nitel değişkenler için pearson ki-kare ve Fisher'in kesin ki-kare testi kullanıldı. Nicel değişkenlerin analizinde Mann Whitney U testi kullanıldı. Nicel değişkenler arasındaki ilişki Serman'ın sıra korelasyon testi ile yapıldı. $P<0.05$ istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 151 ITP'li çocuk hastanın %48,3'ü kız ($n=73$) ve %51,7'si ($n=78$) erkekti. Hastaların ortalama tanıya yaş 5,1 \pm 3,4 yıl (6-180 ay) ve olguların %80,1 2 yaş ve üzeri (24-180 ay), %19,8 2 yaş altı (6-24 ay) (infantil) hastalardan oluşmaktaydı. Hastaların %75 ($n=113$) akut, %25 ($n=38$) kronik ITP tanısı aldı. Akut ITP %55,3 erkek ve %44,7 kız, kronik ITP ise %40,5 erkek ve %29,5 kız olgudan oluşuyordu. Cinsiyetin kronikleşme üzerine etkisinin olmadığı görüldü ($p=0.119$). Akut gruptaki hastaların yaş ortalaması 4,4 \pm 3,29 yıl, kronik gruptaki hastaların ise 6,32 \pm 3,00 yıl idi. Yaş gruplarına göre kronikleşme oranına bakıldığında 2 yaş üzeri grupta kronikleşen hasta oranı infantil gruptan yüksekti ($p=0.01$). Tüm olguların aylara göre dağılımı incelendiğinde Nisan-Mayıs, Temmuz-Ağustos aylarında vaka sayısında artış gözlemlendi. Mevsimlere göre akut veya kronik ITP olma arasında korelasyon görülmedi ($p=0.061$).

Şikayet süresi bakımından hastaların %68,2 ani, %31,8 sinsi başlangıçlıydı. Başlangıç şikayetleri ani olan hastaların %5,8'i kronikleşmiş, sinsi olanların ise %64,6'sı kronikleşmişti. Sinsi şikayetlerle başvuranlarda kronikleşme anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0.001$). Başvuru şikayeti sıklık sırasına göre; ciltte ekimoz (%97,3), burun kanaması (%37,2), mukozal kanama (%2,4), uzamış vaginal kanama (%1,2), hematüri (%0,7) idi ve iki hastada da trombositopeni tesadüfen saptanmıştı. En sık başvuru semptomu hem akut hem de kronik ITP grubunda cilt bulguları olmakla beraber akut ve kronik grup arasında başvuru semptomları benzerdi ($p>0.05$).

Major hemoraji görülen 40 vakanın 10'unda anemiye neden olan kanama, 22'sinde müdahale gerektiren burun kanaması ve trombosit sayısı $<20000/\text{mm}^3$ olan olgularda wet purpura, 2'sinde makroskopik hematüri, 3 hastada menometroraji, üç hastada ise hematokezya saptandı. Hastalarımızın hiçbirinde intrakranial kanamaya rastlanılmadı. Aşılama öyküsüne kronik ITP hasta grubunda hiç rastlanmazken, akut grupta 7 çocukta 1-4 hafta öncesinde aşılama öyküsü mevcuttu. Bu aşılardan dördü Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak (MMR), üçü Difteri-Boğmaca-Tetanoz (DBT) aşısı idi. Akut olguların %68,4'ünde (n=78), kronik olguların %16'sında (n=6) tanısında geçirilmiş enfeksiyon öyküsü vardı. Hastaların %1'inde (n=15) viral seroloji pozitif (EBV(n=8), CMV(n=5) ve Hepatit A(n=2)) ve seroloji pozitif hastaların 11'i akut, 4'ü ise kronik gruptaydı. Akut ITP grubunun geçirilmiş enfeksiyon ve viral seroloji pozitiflik oranı yüksekti (p=0.001). Enfeksiyon cinsine göre her iki grup karşılaştırıldığında geçirilmiş enfeksiyon hikayesi olanlarda kronikleşme oranı daha az bulundu (p=0.001). Hastalık öyküsü olan hastaların geçirmiş oldukları enfeksiyon tipleri ve oranları verilmiştir (Tablo 1). Vakaların %96'sına tanı sırasında kemik iliği incelemesi yapılmış ve ITP ile uyumlu bulunmuştu ancak hiçbir olgunun kemik iliği bulguları ITP tanısını değiştirmemiştir.

Akut olguların başvuru trombosit sayısı ortalama $10,857 \pm 9,903/\text{mm}^3$, kronik grupta ise $13,340 \pm 11,186/\text{mm}^3$ ve yüksek bulundu (p=0,043). Akut olguların %74,1, kronik grubun ise %25,9'unda başvuru trombosit sayısı $<20.000/\text{mm}^3$ ve bu anlamlıydı (p<0.05). Tüm hastalara tanı sırasında Direkt Coombs Testi bakıldı.

Tablo 2. Yaş gruplarına göre olguların karşılaştırılması

Özellikler	<24 ay (n=30)	>24 ay (n=121)	P
Akut	29	85	0.003
Kronik	1	36	0.004
Kız	8	65	0.038
Erkek	22	56	0.04
Enfeksiyon (+)	23	65	0.01
Enfeksiyon (-)	7	56	0.05
Başvuru trombosit sayısı	$10,8 \pm 9,9/\text{mm}^3$	$13,340 \pm 11,186/\text{mm}^3$	0.043
ANA pozitif	1	1	0.779
Anti-ds DNA	1	1	0.078

Akut ITP ve ilk tedavide yüksek doz metilprednizolon kullanılan 101 vakanın 16 tanesinde ilk bir ay içinde relaps gelişti ve relaps gelişen bu hastaların 10'una IVIG diğer 6 olguya da tekrar metil prednizolon verildi ve tam remisyona görüldü. Başlangıç tedavisi olarak anti-D alan üç hastanın hiçbirinde relaps izlenmedi. Tedaviye ilk olarak steroidle başlanan ve parsiyel remisyona giren hastalarının kronikleşme oranı yüksekti (p<0.05). Ayrıca akut ITP grubunda ilk tedavide steroide yanıtı olma oranı yüksekti (p<0.05). Hastaların tedavi seçeneklerine verdikleri tam remisyona, kısmi remisyona ve yanıtızsızlık oranları gösterilmiştir (Tablo 3).

Sadece bir vakada pozitiflik saptandı. Hastada ciddi hemoliz bulgusuna rastlanılmadı. Kontrollerde Direkt Coomb's testi negatif saptandı.

Tablo 1. Geçirilmiş enfeksiyon tiplerinin dağılımı

Enfeksiyon	Vaka Sayısı (n)
Nedeni saptanamayan ateş	19
Üst solunum yolu enfeksiyonu	33
Alt solunum yolu enfeksiyonu	7
Akut Gastroenterit	12
İdrar yolu enfeksiyonu	7
Hepatit	3
Kabakulak	1
Suçiçeği	2
Döküntülü hastalık	4
Salmonella	1

Kantitatif immünglobulin düzeyi bakımından 7 Ig M düşüklüğü, 5 Ig G düşüklüğü, 2 Ig A düşük olgu saptandı ancak hiçbir hasta takiplerde immün yetmezlik tanısı almadı. Akut ITP bir, kronik ITP grubunda da bir hastada olmak üzere toplam iki hastada anti nükleer antikor (ANA) pozitif ve Anti-dsDNA negatif saptandı. Her iki hastanın da ANA pozitifliği izlemde negatif saptandı. C3 ve C4 bakılan 70 hastadan ikisinde C3 düşük diğer hastalar normal sınırlardaydı. İnfantil ITP'li hastalar 2 yaş ve üzerindeki hastalarla karşılaştırıldığında infantil grubun akut vaka sayısı ve erkek cinsiyet oranı daha fazla (p=0.003 ve p=0.04) ve geçirilmiş enfeksiyon öyküsü sıklığı (p=0.01) (Tablo 2).

Tablo 3. Olguların tedavi seçeneklerine yanıt oranları

Tedavi şekli	Klinik yanıt	Olgu sayısı (n=)
MP	Tam	65
	Kısmi	26
	Yanıtızsız	10
IVIG	Tam	14
	Yanıtızsız	4
IVIG+MP	Tam	12
	Anti-D	3
Tedavi almayan	Tam	17
Siklosporin	Tam	1

MP: Metil prednizolon, IVIG: İntra venöz immünglobulin

Kronik ITP'li 37 hastadan yedisinin herhangi bir tedavi almadan izlendiği ve diğer 30 vakanın da ortalama 20 ay boyunca 5 kez tedavi aldığı belirlendi. Dirençli bir olguda tedaviye Siklosporin eklendi. Hastaların 136'sına batin ultrasonu yapıldı ve 3 olguda aksesuar dalak saptandı. Kronik ve steroide dirençli ITP tanısı alan bu üç olguya splenektomi yapıldı.

TARTIŞMA

Çalışmamızdaki olguların yaklaşık dörtte biri 2 yaş üzeri ve akut ITP'li olgulardan oluşmaktaydı ve kronikleşme oranı bu yaş grubunda yüksekti. Başvuru septomları sinsi başlayan olguların önemli bir kısmı kronikleşirken, hiçbir olguda hayatı tehdit edici kanamaya rastlanmadı. Kronik ITP olgularında geçirilmiş enfeksiyon öyküsüne daha az rastlanırken, infantil ITP grubunda akut vaka, erkek cinsiyet oranı ve geçirilmiş viral enfeksiyon sıklığı artmıştı. Bilindiği gibi kronik ITP tanısı yaş ortalaması akut ITP'ye göre yüksektir. Bununla ilgili literatürde değişik bilgiler mevcuttur. Koçak ve ark. akut ITP'li vakalarda tanısı yaş ortalamasını 6,4 saptarken, Donato ve ark. ise 4,6 olarak bildirmişlerdir (8,9). Hastalarımızın akut ITP grubunda tanısı yaş ortalaması 4,4 ve kronik ITP'de ise 6,3 olacak şekilde literatürle uyumluydu. Akut ITP'de çocukluk çağında cinsiyet dağılımını benzer, kronik ITP ise kızlarda daha sık görülmektedir. Akut ITP olgularımızın erkek/kız oranı 1,06 ve kronik hastalarımızın erkek/kız oranı 0,68 olup literatürle uyumlu biçimde kız cinsiyet oranı yüksek ancak anlamlı değildir (10). Klasik olarak kronik ITP %10-20 oranında bildirildiği halde çalışmamızda kronikleşen hasta oranı literatürden yüksek (%24,5) bulundu (11).

Akut ITP tanısını koyduracak güvenilir bir laboratuvar testi olmadığı için daha çok klinik ve anamnez bulguları yol göstericidir. ITP'de sıklıkla hafif kanama semptomları görülmektedir (12). Bizim olgularımız da en sık ekimoz, peteşi, burun ve mukozal kanama gibi cilt bulguları ile başvurduğu halde hayatı tehdit eden kanamalı olguya rastlanmadı. Medeiros ve ark. 332 kronik ITP hastasında major hemoraji oranını %17 olarak saptarken, Yetgin ve ark. 78 adölesan kronik ITP'li hastada majör hemoraji oranını %11,5 olarak saptamışlardır (13,14). Zaman içinde majör hemoraji oranlarının belirgin azalması hastalığın daha iyi anlaşılabilir, hastaların daha kısa zaman ve uygun şekilde tedavi edilmesine bağlanabilir. Sinsi şikayetlerle başvuran hastalarda kronikleşme oranı (%64,6), ani şikayetlerle başvuranlara (%5,8) göre daha fazla bulundu. Bu bulgu literatür bilgileri ile uyumlu olmakla beraber tekrarlayan tedavi atakları bakımından uyarıcı olabilir (15).

Akut ITP olgularında sıklıkla şikayetler başlamadan 1-4 hafta önce viral enfeksiyon geçirme öyküsü bulunur. Bu durum viral antijenler ile trombosit yüzey antijenleri arasındaki moleküler benzerlik nedeniyle çapraz reaksiyon gelişmesine bağlanmaktadır (16). Hastalarımızın %58,3'i başvurudan 1-4 hafta önce en sık üst solunum yolu olmak üzere geçirilmiş enfeksiyon geçirmişti. Çeşitli yayınlarda geçirilmiş enfeksiyon oranı %48 ile %70 arasında değişmektedir ve en sık üst solunum yolu enfeksiyonu görülmektedir (15).

Literatürde belirtildiği gibi çalışmamızda da akut ve infantil grupta geçirilmiş enfeksiyon daha sık görüldü.

Akut ITP tanısı alan 10 vaka (%6,6) başvurudan 1-4 hafta önce aşı olmuştu. Literatüre göre canlı aşılarda başta olmak üzere aşılanmadan 1-4 hafta sonra akut ITP gelişebilmesi bilinen bir durumdur. Rajantie ve ark.'ları, 506 yeni tanı almış ITP'li çocuk hastanın 35'inde (%6,9) aşı hikayesi olduğunu ve bu aşılardan 24'ünün MMR (ilk doz), 5'i DBT±polio, 2'si hepatit A veya B, 4'ü ise bilinmeyen aşılardan olduğunu belirtmişlerdir. Aynı çalışmada doğal enfeksiyonların aşılarla göre daha sık ITP'ye neden olduğu, aşılanmanın riski azalttığı ve aşı sonrası prognozun daha iyi seyrederek, aşılanmanın ardından ITP olma olasılığının aşı programını aksatmaması gerektiği belirtilmiştir (17). Ayrıca ITP öyküsü olan MMR aşısı yapılmamış çocuklar ilk MMR aşısını aşı takvimine uyan zamanda olmalıdırlar. İlk MMR aşısı daha önce yapılmış ITP'li çocukların MMR 2. doz aşısı zamanı geldiğinde önce aşı titreleri kontrol edilmeli, bağışıklık oluşmuş ise aşı yapılmamalıdır (18).

ITP tanısında kemik iliği aspirasyonu yapıp yapılmamasına dair çeşitli görüşler bulunmaktadır. Amerikan Hematoloji Birliği sadece persistan trombositopeni varsa ve tedaviye yanıt yoksa, İngiliz Hematoloji Birliği tarafından ise steroid tedavisinden önce yapılması gerektiği bildirilmiştir (1,19). Olgularımızın %96'sına MP tedavisi öncesi ve atipik yayma bulguları nedenleri ile kemik iliği incelemesi yapıldı ancak olgularımızın hiçbirinde kemik iliği bulguları ITP tanısını değiştirmedi. Literatürdeki çalışmalarda lösemi tanısını atlama riski çok düşük olmasına rağmen genel yaklaşımın steroid tedavisinden önce ve atipik bulgular varlığında kemik iliği aspirasyonunun yapılması gerektiği yönündedir (20).

Akut ITP olgularımızda viral seroloji pozitifliği yüksek olmasına rağmen spesifik enfeksiyonun klinik bulguları çoğunlukla yoktu. CMV, EBV, su çiçeği, kızamıkçık, kabakulak ve parvovirus enfeksiyonları gibi viral enfeksiyonların seyrinde veya sonrasında da trombositopeni görülebilmektedir. Mekanizma olarak öncelikle anti-trombosit antikor ve immün kompleks aracılı trombosit yıkımı, daha az oranda ise trombosit üretiminde bozulma veya retikuloendotelial sistem fonksiyonunda değişim öne sürülmektedir. Bazı çalışmalarda rubella enfeksiyonuna ait döküntü çıkmadan purpuraların ortaya çıktığı bildirilmiş, immün cevap oluşmadan trombosit hasarının başlamasının virüsün direkt etkisine bağlı olabileceği ileri sürülmüştür (21).

Hastalarımızın ikisinde giardia kistleri saptanmıştı. Türkiye'nin çeşitli bölgelerinde okul çağı çocuklarda yapılan gaitada parazit taramalarında %9-19,8 arasında değişen oranlarda giardia saptandığı göz önünde bulundurulursa çocuk hastalarda giardia enfeksiyonunun ITP sıklığının arttığı söylenemez (22). Literatürde de giardia enfeksiyonuna bağlı trombositopeni veya ITP bildirilmemiştir.

Hazzan ve ark. 222 çocuk olguyu retrospektif incelediklerinde %3,6 kronik ITP vakasında SLE

saptamışlar ve bu hastalar için büyük yaş, kız cinsiyet ve ANA pozitifliğinin risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir (23). Bazı çalışmalarda ITP hastalarında ANA pozitifliğinin rekürrens veya kronikleşme için de risk faktörü olabileceği öne sürülmüştür (24). Bizim serimizde ANA pozitifliği akut olgularda 1, kronik olgularda da bir hastada olmak üzere toplam iki hastada saptandı. İzlemede her iki hastanın da ANA kontrolleri negatif saptandı ve kollajen doku hastalığı tanısı alan hastamız olmadı. Literatür bilgileri ışığında özellikle kronik veya rekürren seyir gösteren, ANA pozitifliği olan, yaşça büyük, kız ITP hastaları kollajen doku hastalığı benzeri semptomlar açısından dikkatle izlenmelidirler. ANA pozitifliği saptanan hastaların kronik seyir gösterebileceği akılda tutulmalıdır.

Kompleman ve immünglobulin düzeyleri ölçülerek immün yetmezlik bakımından hastalar ele alındığında akut dönemde Ig M düşük saptanmış hastalar olsa da izlemede hiçbir hasta immün yetmezlik tanısı almadı. Samuel ve ark. SLE'de C4, kronik karaciğer hastalığı ilişkili immün trombositopenide ise C3 ve C4 serum düzeylerinin klasik otoimmün trombositopenidekinden anlamlı düzeyde düşük olduğunu göstermişlerdir (25).

Çocukluk çağı akut ITP'de olgular ilk 6 ay içinde remisyona girmektedir. Ancak "Kıtalararası Çocukluk Çağı ITP Çalışma Grubu (ICIS)" 2031 çocuk ITP hastasıyla yaptıkları çalışmada ilk altı ayda remisyona girmeyen 308 hastanın %25'i 6-12 ay arasında kendiliğinden remisyona girdiğini göstermiş ve bu nedenle kronikleşme sınırın 12 ay ve üzeri süreyi kapsamasını önermişlerdir (26).

Çalışmamızdaki 2-10 yaş grubu hastaların kronikleşme eğilimi (%30,1) artmış olması, infantil tip ITP'de enfeksiyon öyküsünün daha az oluşu, kronik ITP'nin daha az görülmesi, tedaviye kötü yanıt ve daha şiddetli klinik özellikleri literatürle uyumluyken, kız cinsiyet oranımızın fazlalığı literatürle çelişmekteydi (2).

ITP'nin kış veya bahar aylarında arttığını bildiren yayınlar varken fark olmadığını gösteren yayınlar da mevcuttur. Hastalarımız en sık ilkbaharda başvurduğu halde genel olarak tüm mevsimlere ve aylara göre hasta görülme oranları benzerdi. Enfeksiyon öyküsü olan hastalarımızın da başvuru mevsimleri benzerdi. Akut ITP ilkbaharda daha sık görülmekte iken kronik ITP'de mevsimsel farklılığın görülmediği bildirilmiştir (2). Erkek çocuklarda enfeksiyonun daha sık olduğuna dair bilgiler vardır (27). Ancak bizim çalışmamızda enfeksiyonların cinsiyete göre dağılımında fark saptanmadı.

MPV, hemostatik olarak daha aktif, genç ve büyük trombositleri gösterir. MPV değerinin <8 fl olmasının artmış kanama riski ve sıklığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (27). Akut ITP'li hastalarımızın ortalama MPV 8,08 fl, kronik ITP'li grupta ise 9,3 fl olarak ölçüldü ve fark yoktu.

İdiopatik trombositopenik purpurada tedavi verilmesinde dahi %60 vakanın kendiliğinden düzeldiği gösterilmiştir. ITP tedavileri çoğunlukla altta yatan patolojiyi tedavi etmediği gibi, tam remisyona icin garanti veremez, üstelik

yan etkileri de vardır. Bu nedenle ITP'nin günümüzde en iyi tedavi şekli "bekle ve izle" tedavisidir. Tedavi seçenekleri kanamalı veya trombosit sayısı <20,000/mm³ riskli olgular için düşünülmelidir. Erken dönemde trombosit sayısını arttırmada İVİG daha etkin bulunmuş, ancak relaps açısından fark görülmemiştir (28). Ülkemizde ucuz olması, etkinliğinin İVİG ile eşit olması nedeni ile steroid tedavisi tercih edilmektedir ve kısa süreli kullanımda yan etki görülme oranı oldukça azdır. İVİG'in insan kaynaklı bir ürün olduğu düşünülürse enfeksiyon riski mevcuttur. Anti-D ve İVİG tedavisinin etkinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada akut ITP'li çocuklarda anti-D tedavisinin de İVİG tedavisi kadar etkin ve daha ucuz olduğu saptanmıştır (29). İlk tedavi olarak anti-D verilmiş olgularımızın hepsi akut seyretmiş olup ilk tedavinin ardından steroide parsiyel yanıt alınan hastalarda kronikleşme oranı yüksekti. Steroid tedavisi alan olguların %15'inde ilk bir ay içinde relaps gelişti tamamına İVİG verildi ve tam yanıt alındı. Relaps oranımız literatürde bildirilen %20-40 oranından düşüktü (30). Kronik ITP'li hastalarımıza izlediğimiz 20 ay boyunca ortalama 5 kez tedavi verildi. Sadece bir hastaya Siklosporin verilirken aksesuar dalak saptanan steroide dirençli üç olgu dışında hiçbir hastanın splenektomi ihtiyacı olmadı. Kronik ITP'de de tedavi gereksinimi olduğunda (hemorajik atak veya cerrahi, dental girişimler öncesi gibi) tekrarlayan kereler kortikosteroid, İVİG veya anti-D kullanılabilenkte, dirençli vakalarda ise ikinci basamak ilaçlar veya splenektomi tercih edilmektedir.

Etkili ve ekonomik tedavilerin tercih edilmesi ile ITP'ye bağlı morbidite ve mortalitenin önüne geçilmesi sağlanmış olacaktır. Kronikleşme için risk faktörlerinin saptanması amacıyla prospektif epidemiyolojik planlanmış geniş vaka çalışmalarına ihtiyaç vardır.

15-19 Mayıs 2012'de Antalya'da yapılan 48. Türk Pediatri Kongresinde sunulmuştur.

KAYNAKLAR

1. George JN, Woolf SH, Raskob GE, Wasser JS, Aledort LM, Ballem PJ et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. Blood 1996;88:3-40.
2. Nathan D.G, Orkin H.S, Ginsburg D. Look A.T. Acquired Platelet Defects. Haematology of Infancy and Childhood, Sixth Edition. Saunders Co, Philadelphia 2003;1597-609.
3. Sutor AH, Harms A, Kaufmehl K. Acute immune thrombocytopenia (ITP) in childhood: retrospective and prospective survey in Germany. Semin Thromb Hemost 2001;27:253-67.
4. Anoop P. Immune thrombocytopenic purpura: historical perspective, current status, recent advances and future directions. Indian Pediatr 2012;49:811-8.
5. Nugent DJ. Childhood immune thrombocytopenic purpura. Blood Rev. 2002;16:27-9.
6. Arceci R. J, Hann I. M, Smith O. P. Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. Pediatric Hematology, Third Edition. Blackwell Publishing 2006;526-47.
7. Aslan D, Yetgin S. Immün Trombositopeni. Katkı Pediatri Dergisi 2002;23:343-57.
8. Donato H, Picón A, Martinez 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;52:491-6.
9. Koçak U, Aral YZ, Kaya Z, Öztürk G, Gürsel T. Evaluation of clinical characteristics, diagnosis and management in childhood immune thrombocytopenic purpura: a single center's experience. *Turk J Pediatr* 2007;49:250-5.
 10. Moser AM, Shalev H, Kapelushnik J. Anti-D exerts a very early response in childhood acute idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Hematol Oncol* 2002;19:407-11.
 11. Nugent DJ. Immune thrombocytopenic purpura of childhood. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006:97-103.
 12. Blanchette VS, Carcao M. Childhood acute immune thrombocytopenic purpura: 20 years later. *Semin Thromb Hemost* 2003;29:605-17.
 13. Medeiros D, Buchanan GR. Major hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura: immediate response to therapy and long-term outcome. *J Pediatr* 1998;133:334-9.
 14. Yetgin S, Olcay L, Ozsoylu S, Hiçsönmez G, Gürgey A, Tuncer AM. Retrospective analysis of 78 children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: follow-up from 1976 to 1996. *Pediatr Hematol Oncol* 1997;14:399-412.
 15. 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:e506-12.
 16. Segel GB, Feig SA. Controversies in the diagnosis and management of childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53:318-24.
 17. Rajantie J, Zeller B, Treutiger I, Rosthøj S et al. Vaccination associated thrombocytopenic purpura in children. *Vaccine* 2007;25:1838-40.
 18. Çocuk ve Ergenlerde Primer İTP Tanısı ve Tedavisi. <http://www.thd.org.tr/thdData/userfiles/file/IMM%C3%9CN%20TROMBOSITOPENI.pdf>
 19. Bolton-Maggs PH, Moon I. Assessment of UK practice for management of acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura against published guidelines. *Lancet*. 1997;350:620-3.
 20. Vesely S, Buchanan GR, Cohen A, Raskob G, George J. Self-reported diagnostic and management strategies in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura: results of a survey of practicing pediatric hematology/oncology specialists. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000;22:55-61.
 21. Rand ML, Wright JF. Virus-associated idiopathic thrombocytopenic purpura. *Transfus Sci* 1998;19:253-9.
 22. Yapici F, Sönmez T.G, Arisoy ES. The distribution of intestinal parasites and their causative factors in children. *Türkiye Parazitoloj Derg* 2008;32:346-50.
 23. Hazzan R, Mukamel M, Yacobovich J, Yaniv I, Tamary H. Risk factors for future development of systemic lupus erythematosus in children and adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47:657-9.
 24. Altintas A, Ozel A, Okur N, Okur N, Cil T, Pasa S et al. Prevalence and clinical significance of elevated antinuclear antibody test in children and adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Thrombolysis* 2007;24:163-8.
 25. Samuel H, Nardi M, Karpatkin M, Hart D, Belmont M, Karpatkin S. Differentiation of autoimmune thrombocytopenia from thrombocytopenia associated with immune complex disease: systemic lupus erythematosus, hepatitis-cirrhosis, and HIV-1 infection by platelet and serum immunological measurements. *Br J Haematol* 1999;105:1086-91.
 26. 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;46:351-6.
 27. Monto AS. Epidemiology of viral respiratory infections. *Am J Med* 2002;112:4-12.
 28. Rosthøj S, Nielsen S, Pedersen FK. Randomized trial comparing intravenous immunoglobulin with methylprednisolone pulse therapy in acute idiopathic thrombocytopenic purpura. Danish I.T.P. Study Group. *Acta Paediatr* 1996;85:910-15.
 29. Söker M, Yaramış A, Ece A, Haspolat K, Devicioğlu C. Akut immün trombositopenik purpuralı çocuklarda Anti-D ve immunglobulin-G tedavisinin karşılaştırılması. *Dicle Tıp Dergisi* 2001;83-92.
 30. Fujisawa K, Iyori H, Ohkawa H, Konishi S, Bessho F, Shirahata A et al. A prospective, randomized trial of conventional, dose-accelerated corticosteroids and intravenous immunoglobulin in children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol* 2000;72:376-83.

Başvuru Tarihi: 16.01.2013, Kabul Tarihi: 14.03.2013

Correspondence/İletişim

Feride ÇELİKER AKYÜZ
Diyarbakır Çocuk Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları,
DİYARBAKIR/ TÜRKİYE
E-mail: feride@gmail.com

For citing/Atıf için:

Akyüz FC, Kelekci S, Soker M, Karabel M, Sen V, Uzel VH, Yolbaş I, Gunes A. Evaluation of immune thrombocytopenic purpura cases: a single center experience. *J Turgut Ozal Med Cent* 2013;20(3):246-251 DOI: 10.7247/jtomc.20.3.11