

# Çocuk Hastalıkları

## Çocukluk Çağı Idiopatik Trombositopenik Purpurası ve İntravenöz İmmüoglobulin Kullanımı

*Bülent ZÜLFİKAR\**  
*Fahri OVALI\**  
*GündüzGEDİKOĞLU\**

### İdyopatik Trombositopenik Purpura

İdyopatik trombositopenik purpura (ITP), trombosit sayısında azalma, trombosit yaşam süresinde kısalma ve kemik iliğinde megakaryositlerde artma ile karakterize bir hastalıktır (1,2,3,4). Trombosit antikorları (platelet associated IgG-PAICj) daima yüksek bulunur (3,5). Hastalık ilk kez 1735'de Werlof tarafından tarif edilmiştir. 1916'da splenektomiyle düzeldiği dikkati çekmiş, 1949'da da immünolojik kökenli olabileceği bildirilmiştir (3,5).

Çocukluk çağı ITP'sinde kesin olmamakla beraber etyoloji şu şekilde gruplanabilir:

1. Postviral trombositopeni; en sık görülen formdur. Geçirilmiş viral infeksiyon veya aşılınmayı (1) takip eden 2 gün ve -2 ay içinde gelişerek cilt ve sistemik kanamalarla seyreder.
2. İlaç duyarlılığına bağlı trombositopeni,
3. Otoimmün tip,
4. İdyopatik tip.

Hepsinde de organizmada immün cevap değişmiştir (7). İmmüoglobulin G-3 sınıfından trombosit antikorları trombosit antijen gibi algılayarak ya direkt, ya da antijen-antikor kompleksi oluşturulduktan sonra bağlanıp yıkıma uğratırlar. Yıkım yeri Mononükleer-Fagositik Sistem (MFS), özellikle dalaktır. Trombosit yıkımındaki artış, serumda artmış glikoprotein IIb/IIIa varlığı ile gösterilebilir (8). Ayrıca <sup>51</sup>Cr ile de gösterilebildiği gibi trombosit yaşam süresinin kısalması sonucu kemik iliği uyarılır ve böylece megakaryositer hiperplazi olur (3,4). ITP'li hastalardaki trombositler büyük ve hiper-

fonksiyonedir. Bu yüzden **20-30 000/mm** değerlerinde bile hiçbir kanama bulgusu olmayabilir (9).

İdyopatik trombositopenik purpuralı olguların çoğu akut seyreder ve **%85-90** olgu **6-12** ay içerisinde şifa ile düzelir, **%10-15** olgu ise kronikleşir ve erişkin ITP'sine benzer bir tablo oluşturulabilir. Hangi hastaların kronikleşeceğini başlangıçta tahmin etmek güçtür. Ancak, trombositin IIb/IIIa glikoproteinine karşı antikora sahip hastaların kronikleşme eğiliminin daha fazla olduğu ortaya konmuştur(10). Yüzde **1** olguda hayatı tehdit eden merkezi sinir sistemi kanamaları olabilir. Olgularda trombositopeni hecmeler halinde seyredildiği gibi süreklide olabilir, ancak kronik formlar akut olgulardan daima daha hafif seyreder, fakat spontan düzelmeye nadirdir.

### ITP TEDAVİSİ

İdyopatik trombositopenik purpura tedavisinde amaç, olguların kronikleşmesini önlemek ve kontrol edilemeyen kanamalar engellemektir. Kanama riski, trombosit sayısı ile ters orantılıdır. Hastaların travmadan kaçınması, istirahat etmesi, trombosit fonksiyonlarını bozan ilaç almamaları gerekmektedir (3). Bunun yanında hastalığın primer tedavisine yönelik medikal ve cerrahi tedavilerde önlemlidir. Trombosit sayısında yükselme başarı için en önemli kriterdir, ancak, bu arada gelişebilecek yan etkilerde dikkate alınmalıdır. İntrakranial kanama oranını düşürmede bir modelin başarısında dikkat alınır. ITP tedavisinde herhangi bir tedavi modelinin daha etkin olduğunu gösterebilme amacıyla

\*İstanbul Üniv. İstanbul Tıp Fakültesi Bizim Lösemili Çocuklar Vakfı Sağlık Kuruluşu ve Pediatrik Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı Topkapı-İSTANBUL

yapılacak bir randomize çalışma için 7000 denek gerekeceği hesaplanmıştır (Krivit ve ark. 1931). Bu nedenle hala çeşitli tedavi yöntemlerin etkinliği güncelliğini korurken, modeller üzerinde tam bir fikir birliği sağlanmış değildir.

İdiyopatik trombositopenik purpura tedavisine konvansiyonel yaklaşım, kortikosteroidler özellikle de metilprednisolon ile yapılır. Yeri ve etkinliği uzun süredir çok iyi bilinen bu ilaçlar hem akut, hem de kronik formlarda kullanılmaktadır. Antikorlarla kaplı trombositlerin yıkım yeri olan dalağın çıkarılması, kronik ITP'de belirli bir etki yapmaktadır. Splenektominin kontrendike olduğu hallerde veya splenektomiye rağmen düzelmeyen olgularda azotioprin, vinkristin, siklofosfamid gibi immünosupresif ilaçlar denenmiş ve başarılı sonuçlar alınmıştır. Fakat aynı ilaçla uzun süreli tedavi sonucu ilaç etkisinin kaybolması (taşıflaksi) sıklıkla görülmektedir. Imbach ve ark. 1981 yılında diğer tedavilere rezistan kalmış bir kronik ITP olgusunda yüksek doz. intravenöz immunoglobulin (IVIG)'nin etkinliğini bildirdikten (11,12) sonra, IVIG'de tedavi alternatifleri araştırma girmiştir. Nitekim hem akut hemde kronik ITP olgularında IVIG ile 1982'de Fehr (13), 1983'de Newland (14), 1986'da Blanchetten (15) ve 1988'de Bussel' (16)in başarılı çalışmaları yayınlanmıştır.

## İMMUNOGLOBÜLLER

İmmüoglobulinler plazma hücrelerinde (B lenfosit) yapılan proteinlerdir, humoral immüniteden sorumludurlar. Beş gruptan (A, D, E, G, M) oluşmuşlardır (17,18). Immunoglobulin G, kanda en fazla miktarda bulunandır ve antijenlerle tekrar karşılaştığında gelişen sekonder immün cevapta rol alır. Klinikte immüoglobulinlerin sadece intramüsküler formu kullanılmış ve primer hipogammaglobulinemi, immün yetmezlik sendromları ve çeşitli viral hastalıkların profilaksisinde başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Ancak IM formların etkili kan düzeylerine geç (4-7 gün) ulaşması, gereken yüksek dozlar uygulanırken kas kitlesinin elverişsizliği ve ağrıya neden olması gibi olumsuzluklar gözüne alınarak IVIG'ler geliştirilmiş ve klinik kullanıma sunulmuştur. İntravenöz preparatlardaki IgG molekülünün Fc bölgeleri intakt olup IgG subgruplarında normal dağılımda ve yar ömrüde serum IgG'sinin biyolojik yarı ömrüyle

aynıdır. Süratle maksimum düzeye ulaşan IVIG'nin biyolojik yarı ömrüyle aynıdır. Süratle maksimum düzey ulaşan IVIG'nin serum düzeyi verildikten 24 saat sonra %20-30, 3.gün sonunda da %50 oranında azalır (17). Bu düşüş sürekli ve üssel olarak devam ederek 21-28. günlerde, infüzyon öncesi değere iner.

İntravenöz IG uygulananında allerjik reaksiyonlar sıkça görülebileceğinden uygulamaya yavaş yavaş başlanmalı, daha sonra verilmiş hızı artırılmalıdır. İçinde IgA'ya karşı IgG antikorları da bulunduğundan IgA eksikliği olan hastalarda anaflaktik reaksiyonlar gelişebileceği unutulmamalıdır, gelişebilecek diğer reaksiyonların başında titreme, bulantı, kusma, nefes darlığı gelirse de preparatlarda stabilizatör olarak maltoz kullanılmasıyla bu tip reaksiyonlar azalmıştır. Ancak ate, başağrısı, göğüs ağrısı ve hipotansiyon durumlarında birlikte kortikosteroid kullanılması yararlı olur. IVIG ile hastalık nakli konusunda araştırmalar sürmektedir. Bazı preparatlarda antikor saptanmışsada IVIG ile non-A non-B hepatit, Be hepatit ve HIV enfeksiyonu geçişi veya serokonversiyon gösterilmemiştir (11,17).

## KLİNİKTE İVİG

Klinikte geniş kullanım alanı olan IVIG'in kullanıldığı durumlar Tablo 1'de özetlenmiştir, idiyopatik trombositopenik purpurada IVIG kullanımını giderek yaygınlaşmaktadır.

### ITP'de İVİG'nun Etki Mekanizmaları

1. Antitrombosit antikor (PAKi) yapımından sorumlu antijenin veya immünkompleksinin eliminasyonu: IgG molekülünün Fab parçası, antikor (trombositlerle çapraz reaksiyon veren) yapımına neden olan viral antijeni nötralize edebilir (11,17). Böylece antijen fazlalığı, IVIG infüzyonu ile yerini antikor fazlalığına bırakacağından dolaşan immünkompleksler, çözünür halden, çözünemez hale dönüşerek dolaşımdan hızla ayıklanırlar (15,19).

2. İmmünkomplekslerin trombositin Fc reseptörüne bağlanmasını engelleme: Trombosit ve monositlerin Fc reseptörlerinin benzerlikleri bilinmektedir. Bu nedenle ortamda bulunan

**Tablo - 1****MG Kullanılan Durumlar**

1. Endike olduğu durumlar
  - .Primer hipogammaglobulinemi
  - .Yenidoğanın grup B streptokok infeksiyonları
  - .Akut ve kronik ITP
  - .Kawasaki hastalığı
  - .Sitomegalovirus infeksiyonları
2. Tartışmalı endikasyonlar
  - .Yanıklar
  - Kil.
3. Kullanılması programlanan durumlar
  - .AIDS
  - .Otoimmün hastalıklar
  - .Viral infeksiyonlar (CMV hariç)

immün kompleksler trombositlere bağlanarak trombositin hasarına neden olurlar. Bu etki direkt olarak gelişebildiği gibi, trombosit içeriklerini açığa çıkararak diğer trombositlerin fonksiyonlarının bozulmasına da neden olabilir. Ayrıca, immün komplekslerin bağlandığı trombositler MFS tarafından ayıklanabileceğinden bu yolla da trombositopeni gelişebilir. IVIG trombosit Fc reseptörüne bağlanıp, immün komplekslerin bağlanmasını engelleyerek kısır döngüyü sonlandırır, bu arada üzeri örtülen trombositin içeriklerin salınımı da önlenmiş olur (17,19).

3. Mononükleer-efagositik sistem Fc reseptör blokajı: İntravenöz IG, monosit ve makrofajların Fc reseptörlerini kompetitif olarak bloke ederek antikorla kaplanmış olan trombositin fagositozunu önler. Fc reseptörleri vasıtasıyla monosit ve makrofajların fagositoz yapma kapasitelerinin vivo veya in vitro olarak çeşitli stimullarla artırılabilir. (Aktive lenfositlerin süpernatantları (19). çeşitli iltihabi stimullar ve BCG gibi). Kronik ITP'de hastaların monosit ve makrofajları sürekli stimulus altında olduğundan reseptör sayıları ve fagositoz yetenekleri artmaktadır, IVIG bu kısır döngüyü de kırar ve Fc reseptör sayısının artmasını önleyerek MFS'in IgG bağlama kapasitesini normalleştirir (17,19). İntravenöz IG ile Fc reseptör blokajı kemik iliğinde de olmakta ve böylece megakaryositlerden trombosit yapımı da artmaktadır (20).

4. Hemoliz: Bazı preparatlarıdaki izohemaglutininlerin varlığından dolayı IVIG ile subklinik hemoliz meydana gelebileceği öne sürülmüştür (21,22). Böylece, Ig ile kaplı

eritrositler, antikorla kaplı trombositlerle MFS'e ait Fc reseptörleri için kompetisyona girecek ve trombosit yıkımı önlenecektir. Bu hemoliz vücut tarafından kompanse edilecek boyutlardadır.

Intravenöz IG'in trombositler üzerine fonksiyonel etkileri de bulunmaktadır. IVIG tedavisi ile trombositlerle prostaglandin sentezinde anlamlı bir yükselme, CD 8 (+) lenfosit fonksiyonlarında artış ve trombosit antikorlarında düşük olduğu ancak T hücresi subsetlerinin değişmediği gösterilmiştir (23).

Kronik ITP'nin konvansiyonel tedavi ilacı olan standart veya yüksek doz metilprednisolon (24,25) ise MFS'de fagositozu azaltarak etkili olmakta fakat IgG'nin trombositlere bağlanmasını etkileyememektedir. Ancak steroidlerin hastalığın prognozunu etkileyip etkilememesi yanında (12,26) uzun süre steroid kullanımının ciddi yan etkilerin ortaya çıktığı ve trombositopeniye artırdığı da bilinmektedir (27).

**ITP'de IVIG Dozu**

Intravenöz IG tedavisinde verilecek doz ve süre konusunda çeşitli görüşler vardır. Akut ve kronik olgularda Imbach; 0,4 g/kg, 5 gün süreyle, Blanchette; 1g/kg, 2 gün süreyle, Fehr; 0,3 g/kg, 5 gün süreyle IVIG kullanılması önermektedir (11,13,15). Ancak, genelde kabul edilen görüş akut ITP olgularında 0,4 g/kg dozu 2-5 gün arasında kullanmak ve trombosit sayısı 40 bin/mm<sup>3</sup> nin üzerine çıkınca tedaviyi sonlandırmaktır (17,20). Birçok olguda kg başına toplam 2 g'dan daha az dozlarda cevap elde edilmiş, %75 hastada ise tek kürlük tedaviler yeterli olmuştur (20). Kronik ITP olgularında ise, yine 5 gün süreyle 0,4 g/kg doz verilmekte, ancak 1-6 haftada bir tek dozluk idame tedavilerine devam edilmesi gerekmektedir (17). Böylece %50-60 hasta, diğer tedavilere ve splenektomiye gerek kalmaksızın hayatlarını sürdürebilmektedir. İntrakranial kanama riskinin yüksek olduğu ve trombosit sayısının hızla yükselmesinin arzulandığı hallerde ise 1 g/kg/gün'lük dozların kullanılmasının daha etkili olduğu bildirilmiştir (6,13,14,28).

**SONUÇ**

Intravenöz IG tedavisinde bazı yazarlarca şimik splenektomi adı verilmişse de, etkisinin bir süre sonra geçmesi ve idame tedavisi gerektirmesi, buna

karşılık maliyetinin çok yüksek oluşu, IVIG ile birlikte başka tedavi yöntemlerinin de bir arada kullanılmasını gündeme getirmiştir. Bunların başında ise, IVIG öncesinde splenektomi yapmak gelir. Ancak yapılan bazı çalışmalarda splenektomiyle, sorunun gidreilmesi arasında anlamlı bir farklılık gösterilememiştir (29). Özellikle çocuklarda splenektomin potansiyel zararları da göz önüne alındığında, splenektomiye yalnızca ağır trombopenisi olan ve hemorajik semptomları devam eden hastalarda yapmak önerilir. Diğer semptomatik olgularda ise, steroidin etkisiz kaldığı hallerde sitostatik ajanlar ve/veya IVIG kul-

lanılabilir. Ancak çeşitli ilaçlara direnç kazanmış kronik ITP olgularının IVIG tedavisinde nispeten dirençli oldukları bilindiğinden (16), IVIG'in ilk seçenek olması daha fazla başarı sağlayacaktır.

Intravenöz IG ile birlikte gūnaşırı steroid kullanımının, her ikisinin tek başına kullanımından daha etkili olduğu da bildirilmektedir (12). bu son metodun tedavinin başından beri kullanılmasının halen geçerli en iyi yöntem olduğu öne sürülmüştür (16). IVIG'nin etki mekanizmaları üzerinde yapılan araştırmalar halen sürmekte olup bu konudaki gelişmeler, ITP'nin patogenezi daha iyi anlamamıza da yardımcı olacaktır.-

### KAYNAKLAR

1. Aster RH. Thrombocytopenia due to enhanced platelet destruction *ImHematology*, (led): WJ Williams, E. Beutler, AJ Ersley, MA Lichtman 3 rd edition McGraw-Hill Book Comp. New York 1983 p:1317-19.
2. Dilmen U. İdiopatik trombositopenik purpura. *Katkı* 1982 3:1233-37.
3. Bithell T.C. Disorder of Platelets ^Fundamentals of Clinical Hematology (Ed): O.A. Thorup WB Saunders Co. Philadelphia 1987 p:792-96.
4. Larson L. Disorders of Hemostasis. In: Textbook of Hematology (Ed): S.B. Mc Kenzie, Leo-Febiger Philadelphia 1988 p:424-27.
5. Cheung N.K.V. Hilgartner M, Schulman I. et al. Platelet associated immunoglobulin G in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura *J Pediatr* 1983,102:366-70.
6. Gedikoğlu G, Devecioglu Ö, Ayan İ, ve ark. Çocuklarda İdiopatik trombositopenik purpura ve yeni gelişmeler. *Sandoz Bülteni* 1988 3:4-11.
7. Gedikoğlu G, Koç L. Çocuklarda idiopatik trombositopenik purpura ve tedavisi. *İst. Tıp Fak. Mecmuası* 1975, 38:655-60.
8. Vos JJE, Huisman JG, Modderman PW. Detection of circulating human platelet fragments by using monoclonal antibodies against platelet glycoprotein IIb/IIIa complex *Br J Haematol* 1987 65:447-50.
9. Harker LA, Schlichter SJ. The bleeding time as a screening test for evaluation of platelet function *N Eng J Med* 1972, 287:155.
10. Berdsey DJ, Spiefil JE, Jacobs MM et al. Platelet membrane glycoprotein IIa contains target antigens that bind antiplatelet antibodies in immune thrombocytopenia *J Clin Invest* 1984,74:1701-707.
11. Imbach P, d'Apuzzo V, Hirt A et. al. High dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood *Lancet* 1981,1.T228.
12. Imbach P, Barandun S, Baumgartner C. et. al. High dose intravenous gammaglobulin therapy of refractory, in particular idiopathic thrombocytopenia in childhood *Helv Pediatr Acta* 1981,46:81-86.
13. Fehr J, Hofmann V, Kappeler U. Transient reversal of thrombocytopenia in idiopathic thrombocytopenic purpura by high-dose intravenous gammaglobulin *N Eng J Med* 1982,e 306:1254-58.
14. Newland AC, Treleaven JG, Minchinton Rm et al. High-dose intravenous IgG in adults with autoimmune thrombocytopenia *Lancet* 1983, 1:84.
15. Blanchette V.S. High dose intravenous gammaglobulin therapy in childhood immune thrombocytopenic purpura In: *Clinical Use of Intravenous Immunoglobulins* (Ed) A. Morel!, U.E. Nydegger Academic Presss, London 1986, pp:223-31.
16. Bussel JB, Pham LC, Aledort L. et al. Maintenance treatment of adults with chronic refractory immune thrombocytopenic purpura using repeated intravenous unfusion of gammaglobulin *Blood* 1988,72:121-27.
17. Berkman SA, Lee MA, Gale RF. Clinical uses of intravenous immunoglobulins *Seminars in Hematol.* 1988, 25(2): 140-158.
18. Ones Ü. Immunoglobulinler. *Temel v Klinik Immunoloji* (Ed) N. Dilsen ist. Üniv. ist. Tıp Fak. Yayınlan 1981, İstanbul, p:38 - 41.
19. Imbach P, Jungi TW. Possible mechanisms of intravenous immunoglobulin treatment in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) *Blut* 1983,46:117-24.
20. Bussel JB, Hilgartner M. Intravenous immunoglobulin therapy of idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood and adolescence *Hematol-Oncol Clin North Am* 1987, (Sept.) 465-82.
21. Mueller-Eckhardt C, Salama A, Kiefel V. et. al. A New concept for the effector mechanism of intravenous immunoglobulin in hemocytopenias *Blut* 1984,48:353-56.

22. Salama A, Mul-Eckhardt C, Kiefel V. Effect of intravenous immunoglobulin in immune thrombocytopenia. Competitive inhibition of reticuloendothelial system function by sequestration of autologous red blood cells, Lancet 1983, 11:193-95.
23. Delfraissy JF, Tcherria G, Laurian Y. et al. Suppressor cell function after intravenous gammaglobulin treatment in adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura Br J Hematol 1985, 60:315-22.
24. Ozsoylu Ş. High dose intravenous methylprednisolone for the treatment of childhood chronic idiopathic thrombocytopenic purpura Pediatric Rev Commun 1987, 2:29-10.
25. Hoff J, Ritchey A K. Pulse methylprednisolone therapy for acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura J Pediatr 1988, 113:563-66.
26. Lusher JM, Emami A, Ravindranath Y. et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura in Children. The case for management without corticosteroids Am J Pediatr Hematol Oncol 1984,6 (2):149-57.
27. Walker RW, Walker W, Idiopathic thrombocytopenia initial illness and longterm follow-up Arch Dis Child 1984, 59:316-22.
28. Gedikoğlu G, Zülfikar BL, Devocioğlu Ö ve ark. Çocukluk çağı kronik idyopatik trombositopenik purpurasında yüksek doz intravenöz immunoglobulin kullanımı XX. Ulusal Hematoloji Kongresi (21-25 Kasım 1985 - Ankara)nde sunulan bildiri.
29. Uchino H, Yasunaga M, Akatsuka JI. A comparative clinical trial of high dose immunoglobulin therapy in 177 cases of idiopathic thrombocytopenic purpura Thromb Hemostas 1984,51 (2):182-85,