

# Prednizolon Tedavisi Verilen ve Verilmeyen Akut İdiopatik Trombositopenik Purpuralı Çocukların Değerlendirilmesi

THE EVALUATION OF ACUTE CHILDHOOD THROMBOCYTOPENIC PURPURA CASES WITH AND WITHOUT TREATMENT

Figen ŞAHİN\*, Tülin ŞAYLI\*, Abdurrahman KARA\*, Yıldız DALLAR\*\*, Belma EVİS\*

\* Dr.SB Dr. Sami Ulus Çocuk Hastanesi,

\*\* Dr.SB Ankara Hastanesi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, ANKARA

## ÖZET

Bu çalışmada akut ITP tanısı alan 80 hasta iki gruba ayrılmış, 41 vaka tedavisiz olarak izlenirken, 39 vakaya 2 mg/kg/gün po prednizolon tedavisi verilmiştir.

iki grup arasında trombosit sayısının 50000/mm<sup>3</sup> ve 150000/mm<sup>3</sup> üzerine çıkış zamanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak relaps oranı steroid tedavisi alan grupta anlamlı düzeyde yüksek bulunmuş ve bu grupta relaps gösteren hastaların %38.5'inde trombosit sayısı tekrar düzelmemiştir. Kronikleşme oranları, tedavi verilen grupta %33.3, verilmeyen grupta ise % 12.2 bulunmuştur (p<0.05).

Sonuç olarak 2 mg/kg po steroid tedavisinin çocukluk çağı akut ITP'sinde trombositopeninin süresini kısaltmadığı, aksine relaps ve kronikleşme oranlarını arttırdığı kanısına varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler,** idiopatik trombositopenik purpura, Kortikosteroid tedavisi

TKlin Pediatri 1995,4:4-7

ITP, çocukluk çağında nadir olmayan hematolojik hastalıklardan biridir. Dolaşımdaki trombositlerin yıkımlarının artması sonucu oluşan trombositopeni nedeniyle sık olmak üzere deri ve mukoza kanamaları, daha seyrek olmak üzere organ içi kanamalar görülebilmektedir (0)-

Çocukluk çağı akut ITP'sinde prognozun genellikle iyi olduğu kabul edilir. Hastaların çoğunda birkaç ay içinde spontan iyileşme gözlenir (2). Bu nedenle de te-

Geliş Tarihi: 21.12.1994

**Yazışma Adresi:** Dr.Figen ŞAHİN  
Dr. Sami Ulus Çocuk Hastanesi,  
ANKARA

4

## SUMMARY

Eighty patients with the diagnosis of acute ITP were divided into two groups. 41 patients were followed without treatment and 39 patients were administered oral prednisolone 2 mg/kg/day.

The difference between the periods in which the thrombocyte counts reach to 50000/mm<sup>3</sup> and 150000/mm<sup>3</sup> were not found to be statistically significant. But the incidence of relapse was significantly high in the steroid-treated group and in this group, in 38.5% of the patients who had relapse the thrombocyte counts didn't return to normal values again. The incidence of chronicity was found to be 33.3% and 12.2% in the steroid treated and untreated groups respectively (p<0.05).

We concluded that 2 mg/kg/day oral prednisolone treatment did not shorten the period of thrombocytopenia in childhood acute ITP, on the contrary it increased the incidence of relapse and chronicity.

**Key Words:** Idiopathic thrombocytopenic purpura, Corticosteroid treatment

TKlin J Pediatr 1995,4:4-7

davi edilmesi tartışmalıdır. Ancak trombosit sayısının çok düşük olduğu durumlarda intrakraniyal kanama riskinin azaltılması için trombositopeninin hızla düzeltilmesi gerektiği ileri sürülmektedir (3).

Tedavide çoğunlukla kortikosteroidler kullanılmakta olup, trombosit sayılarında tedavi almayanlara göre hafifçe daha hızlı yükselmeye neden oldukları belirtilmektedir (4,5). Ancak konvansiyonel dozda uygulanan steroidlerin akut ITP'li hastalarda trombosit sayısını hızla yükseltmediği, hatta kronikleşme oranını da arttırdıkları bildirilmektedir (6,7).

Bu çalışmada kortikosteroid verilen ve tedavisiz takip edilen akut ITP'li vakaların klinik seyri tartışılmıştır.

T Klin Pediatri 1995, 4

## MATERYEL VE METOD

Bu çalışmada Ocak 1987 ile Haziran 1993 tarihleri arasında Dr. Sami Ulus Çocuk Hastanesi'ne başvurup akut ITP tanısı alan, yaşları 1-12 arasında değişen 22 kız, 19 erkek, toplam 41 hasta tedavimsiz olarak izlenmiş ve Ocak 1985 ile Haziran 1993 tarihleri arasında Ankara Hastanesi Pediatri bölümüne başvurup 2 mg/kg/gün po kortikosteroid tedavisi alan ve düzenli takipleri yapılmış olan, 21 kız, 18 erkek, toplam 39 hasta ile trombosit sayımlarının normale dönme süresi ve prognozları açısından karşılaştırılmıştır.

ITP tanısı fizik muayenelerinde hepatosplenomegali ve lenfadenopati olmayan hastalarda trombosit sayımının  $100000/\text{mm}^3$  ve altında olması, kemik iliğinde megaloblastik değişiklik ve malign hücre infiltrasyonu olmaması, artmış veya normal sayıda megakaryosit bulunması, direkt Coombs testinin negatif olması ve sistemik lupus eritematosus gibi kollajen doku hastalıkları ile Bernard-Soulier, May-Heggling, Wiskott-Aldrich gibi trombositopeni yapabilecek hastalıkların ekarte edilmesi ile konulmuştur (1). Bütün hastalara tam kan sayımı, tam İdrar tetkiki, Coombs testi, boğaz kültürü yapılmış, kemik iliği incelemesi tedavi verilmeyen grupta gerek görülen vakalarda, steroid tedavisi verilen grupta ise tüm hastalarda gerçekleştirilmiştir. Prednisolon 2 mg/kg/gün po başlanmış ve trombosit sayıları  $150000/\text{mm}^3$ 'ün üzerine çıkana kadar, en az yedi gün, en fazla üç hafta verilmiş, bir hafta içinde azaltılarak kesilmiştir (8). Bu süre sonunda trombosit sayısı normale dönmese de tedaviye daha fazla devam edilmiştir.

Hastalar ilk 15 gün gūnaşırı, 3 aya kadar 15 günde bir, 6 aya kadar ayda bir ve daha sonra da 6 ayda bir kontrole çağırılarak periferik yayma ve trombosit sayımları ile değerlendirilmiştir. Trombosit sayımları ışık mikroskobu ile yapılmıştır. Trombosit sayısının  $150000/\text{mm}^3$ 'ün üstüne çıkması tam remisyon olarak kabul edilmiştir. Trombositopeninin 6 aydan kısa sürdüğü vakalar "akut ITP", 6 aydan uzun sürdüğü vakalar "kronik ITP" olarak değerlendirilmiştir. Trombosit sayısı normale döndükten sonra herhangi bir zamanda yeniden normalin altına düşen vakalar için de "relaps" terimi kullanılmıştır (9).

Sonuçlar istatistiksel olarak Chi-kare ve Kolmogorov-Smirnov testleri ile değerlendirilmiştir.

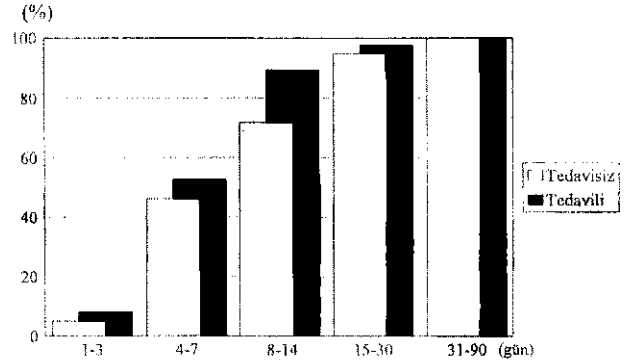
## BULGULAR

Tedavi verilen ve verilmeyen gruplardaki hastaların özellikleri Tablo 1'de görülmektedir, iki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel fark bulunmadı ( $p>0.05$ ).

Tedavimsiz grupta başvuru sırasında iki hastanın, tedavi grubunda ise bir hastanın trombosit sayıları  $50000/\text{mm}^3$  ve üzerindedi. Tedavimsiz gruptaki diğer 39 hastadan 28'inin (%71.8) trombosit sayısı 14 gün içinde, tamamının ise 3 ay içinde  $50000/\text{mm}^3$  üzerine

Tablo 1. Hastaların özellikleri

	Tedavimsiz	Tedavili	p
Cinsiyet (K/E)	22/19	21/18	$>0.05$
Yaş (Yıl)	$5.85\pm 2.99$ (1-12 yıl)	$6.94\pm 3.53$ (1-14 yıl)	XX05



Şekil 1. Trombosit sayısının  $50000/\text{mm}^3$  üzerine çıkışı.

çıkmişti. Tedavi verilen grupta ise 38 hastanın başvuru sırasındaki trombosit sayıları  $50000/\text{mm}^3$ 'ün altındaydı. Bu hastaların da 34'ünün (%89.5) trombosit sayısı 14 gün içinde, tamamının da 3 ay içinde  $50000/\text{mm}^3$ 'ün üzerine çıktı, iki grubun trombosit sayılarının  $50000/\text{mm}^3$  ve üzerine çıkışı arasında istatistiksel fark bulunmadı ( $p>0.05$ ) (Şekil 1).

Trombosit sayısının tam düzelme olarak kabul edilen  $150000/\text{mm}^3$  ün üzerine çıkış günleri Tablo 2'de görülmektedir. Tedavi verilmeyen grupta 7. günde 41 hastanın 4'ünde, 14. günde de 8'inde trombosit sayısı  $> 150000/\text{mm}^3$  saptandı. Tedavi alan grupta ise sadece 14. günde trombosit sayısı  $150000/\text{mm}^3$  üzerinde olan hasta sayısı daha yüksekti. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0.05$ ). Altı ayın sonunda ise tedavi verilmeyen grupta 37 hastanın (%90.3), tedavi verilen grupta ise 31 hastanın (%79.5) trombosit sayıları  $150000/\text{mm}^3$ 'ün üzerine çıkmıştı. Ancak bu hastaların tedavimsiz grupta üç (%8.1), tedavi grubunda ise 13(%41.9)'ünde 10 gün-3 ay arasında değişen sürelerde relaps gözlemlendi (Tablo 3). İki grup arasındaki relaps görülme farkı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.002$ ).

Tedavi verilen grupta relaps gösteren 13 hastadan 8'inin trombositleri yeniden başlanan steroid tedavisi ile yükselme gösterdi. En az altı ay sonra yapılan son kontrollerinde de trombosit sayıları  $150000/\text{mm}^3$  ve üzerindedi. Beş hastada ise tam remisyon sağlanamadı. Tedavi verilmeyen grupta relaps gösteren üç hastadan ikisinin ise trombosit sayıları 3 ay içinde kendiliğinden normale döndü, biri altı ay sonra da düşük olarak devam etti.

İlk 6 ayda trombosit sayısı  $150000/\text{mm}^3$ 'ün üzerine çıktığı halde daha sonra relaps gösteren ve relaps

**Tablo 2.** Trombosit sayısının 150000/mm<sup>3</sup> ün üzerine çıkışı

Zaman	Sayı	%	Tedavisiz		Tedavili		Kümülatif %
			Kümülatif %	Sayı	%		
1-3 gün	1	2.4	2.4	0	0	0	
4-7 gün	3	7.3	9.7	3	7.7	7.7	
8-14 gün	4	9.8	19.5	10	25.6	33.3	
15-30 gün	17	41.5	61	9	23.1	56.4	
31-90 gün	10	24.4	85.4	6	15.4	71.8	
91-180 gün	2	4.9	90.3	3	7.7	79.5	

p&gt;0.05

sonrası 6 ay içinde düzelmeyen hastalar da dikkate alındığında tedavisiz grupta 41 hastanın 5'i (%12.2), tedavili gruptaki 39 hastanın da 13'ü (%33.3) kronikleşmiş kabul edildi (Tablo 4). Bu şekilde iki grup arasındaki kronikleşme oranı farkı istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.04).

### TARTIŞMA

ITP çocukluk çağıında sıklıkla 2-5 yaşlar arasında, genellikle bir viral enfeksiyonu takip eden 1-6 hafta içinde görülen prognozu iyi bir hastalıktır (10). En korkulan komplikasyon olan intrakranial kanama son derece nadir olup (11) hastaların %80'inde herhangi bir spesifik tedavi uygulanmadan da tam ve kalıcı düzelmeye sağlanır. Yine de bazı yazarlar tedavi vermenin gerekli olduğunu, böylece trombosit sayısının hızla düzeleceğini ve hastanın muhtemel bir intrakranial kanamadan korunacağını söylemektedirler (3). Oysa ki en önemli neden olarak gösterilen intrakranial kanamayı önleme konusunda steroidlerin etkili olduğunu söylemek mümkün değildir. ITP'de steroidlerin intrakranial kanama sıklığını azaltıp azaltmadığını göstermek için yapılacak bir çalışmada istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde etmek için 14.000 vakanın incelenmesi gerekmektedir (13). Ayrıca intrakranial kanama geçirdiği bildirilen vakalar incelendiğinde çoğunun kanama sırasında kortikosteroid almakta olduğu görülmektedir (14,15). Bu veriler dikkate alındığında çocukluk çağı akut ITP'sinde intrakranial kanamayı önlemek amacıyla steroid kullanımı anlamsız görülmektedir.

ITP'de steroid kullanımını savunan yazarların öne sürdüğü bir diğer neden ise steroidlerin trombositopeni süresini kısaltmasıdır (4). Bu şekilde kanama komplikasyonlarının azaldığı iddia edilmektedir. Ancak trombosit sayısında artış olmadan kanama eğiliminin azalması zaten çocukluk çağı ITP'sinin doğal seyrinde gözlenmektedir ve bunun trombosit sayısında endotel destekleyecek, ancak görünen trombosit sayısını arttırmayacak kadar bir artışa bağlı olduğu düşünülmektedir (2). Ayrıca hızlı trombosit yıkımına cevap olarak kemik iliğinden salınan genç trombositlerin artmış hemostatik kapasitesi üzerinde de durulmaktadır. Trombositopeninin süresinin kısalması ise tartışmalıdır. Çünkü birçok hastada trombosit sayısı steroid tedavisi sırasında hızla

**Tablo 3.** Relaps oranları

		Relaps		Toplam
		gösteren	göstermeyen	
Tedavisiz	Sayı	3	34	37
	%	8.1	91.9	100
Tedavili	Sayı	13	18	31
	%	41.9	58.1	100
Toplam	Sayı	16	52	68
	%	23.5	76.5	100

p=0.002

**Tablo 4.** Relaps sonrası toplam iyileşme oranı

		Kronik-		Toplam vaka
		leşen	leşmeyen	
Tedavisiz	Sayı	5	36	41
	%	12.2	87.8	100
Tedavili	Sayı	13	26	39
	%	33.3	66.7	100
Toplam	Sayı	16	64	80
	%	20	80	100

p=0.04

yükselirse de tedavi kesilince trombosit sayısında düşme görülebilmektedir (16).

Bu çalışmadaki vakalarda da trombosit sayısının 50000/mm<sup>3</sup>ün üzerine çıkışı tedavisi alan grupta diğer gruptan biraz daha hızlıydı ama aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Trombosit sayısının 150000/mm<sup>3</sup> üzerine çıkış zamanları arasında da istatistiksel olarak fark bulunmazken onbeşinci günden itibaren tam remisyona giren hastaların yüzdesi tedavisiz grupta steroid tedavisi alan gruba göre daha yüksekti. Bu sonuçlar Özsoylu ve arkadaşlarınıninkine benzerdir (6). O çalışmada da 2 mg/kg po prednizolon verilen grupta 4 haftada hastaların %43.7'si düzeliirken, tedavi verilmeyen grupta bu oran %70.6 olarak bulunmuş ancak yüksek doz İv metilprednizolon ile en başarılı sonucun alındığı vurgulanmıştır.

Çalışmamızda, tedavi alan grupta hastaların %41.9'unda tedavinin kesilmesinden sonra relaps görüldükçe, bu oran tedavi almayan grupta %8.1'di ( $p<0.05$ ). Bazı çalışmalarda steroid tedavisi kesildikten sonra görülen relapsın geçici olduğu bildirilmesine rağmen (4), bizim çalışmamızda steroid kesildikten sonra relaps gösteren 13 hastadan beşinde (%38.5) trombosit sayısı normale dönmedi. Böylece relapslar sonrası kronikleşen hastalar da dikkate alındığında tedavi verilen grupta %33.3 olan kronikleşme oranı tedavi almayan gruptaki %12.2 oranına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Bu oranlar ülkemizde yapılan diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir (6.8).

Sonuç olarak, İTP'de steroid tedavisinin relaps ve kronikleşme oranını arttırdığı kanısına varıldı.

### KAYNAKLAR

1. Stuart MJ, Kelton JG. The platelet: quantitative and qualitative abnormalities. In: Hematology of infancy and childhood. In: Nathan DG, Oski FA, ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1987: 1351-73.
2. Lusher J, Emami A, Ravindranath Y, Warrier AI. Idiopathic thrombocytopenic purpura in children: The case for management without corticosteroids. Am J Pediatr Hematol/Oncol 1984; 6:149-57.
3. Simons S, Main C, Yaish H, Rutzky J. Idiopathic thrombocytopenic purpura in children. J Pediatr 1975; 87:16-22.
4. Sartorius JA. Steroid treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura in children: Preliminary results of a randomised cooperative study. Am J Pediatr Hematol/Oncol 1984; 6:165-9.
5. Buchanan GR, Holtkamp CA. Prednisone therapy for children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura. Am J Pediatr Hematol/Oncol 1984; 6:355-61.
6. Özsoylu Ş, İrken G, Karabent A. High-dose intravenous methylprednisolone for acute childhood thrombocytopenic purpura. Eur J Haematol 1989; 42:431-5.
7. Lusher JM, Lyer R. Idiopathic thrombocytopenic purpura in children. Semin Thromb Hemostas 1977; 3:175-84.
8. Dallar Y, Yıldırım Y, Tanyer G, Evis B. Son on yılda takip edilen idiyopatik trombositopenik purpuralı çocuk olgularının değerlendirilmesi. T Klin Pediatri 1993; 2:183-7.
9. Dameshek W, Ebbe S, Greenberg L, Baldini M. Recurrent acute idiopathic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 1963; 269:647-53.
10. Dunn NL, Maurer HM. Prednisone treatment of acute idiopathic thrombocytopenic purpura of childhood. Am J Pediatr Hematol/Oncol 1984; 6:159-64.
11. Lilleyman JS. Intracranial haemorrhage in idiopathic thrombocytopenic purpura. Arch Dis Child 1994; 71:251-3.
12. Zuelzer WW, Lusher JM. Childhood idiopathic thrombocytopenic purpura: to treat or not to treat. Am J Dis Child 1977; 131:360-2.
13. Krivit W, Tate D, White J, Robison L. Idiopathic thrombocytopenic purpura and intracranial hemorrhage. Pediatrics 1981; 67:570-1.
14. Lammi AT, Laurie VA. Idiopathic thrombocytopenic purpura: an epidemiologic study. J Pediatr 1973; 83:31-6.
15. Benham ES, T aft LI. Idiopathic thrombocytopenic purpura in children: Results of steroid therapy and splenectomy. Aust Paediatr J 1972; 8:311-7.
16. Mingers AM, Ströder J, Ebenböh G. Critical assesment of corticosteroid therapy of acute thrombocytopenia. Klin Paediatr 1975; 187:252-6.