

Kronik İmmün Trombositopenik Purpuralı Çocuklarda İntravenöz Anti-D Tedavisinin Etkinliği

Ali BAY*, Ahmet F. ÖNER*, Murat DOĞAN, Mehmet AÇIKGÖZ*, İmdat DİLEK**

* Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı

** Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, VAN

ÖZET

Bu çalışmada steroid ve intravenöz immunoglobuline dirençli 11 kronik immün trombositopenik purpuralı (ITP) olguda Anti D ile tedavi sonuçları değerlendirildi. Olguların hepsi Rh + kan grubundandı ve hiç birisine splenektomi yapılmamıştı. Anti D 30 µg/kg/gün dozunda 0, 1, 7, 14, 21, 28. günlerde 1 saat içinde İV yavaş infüzyonla verildi. Olguların 3 tanesi (%27) tam cevap, 3 tanesi (%27) parsiyel cevap, 3 tanesi (%27) minor cevap verirken, 2 tanesi (%18) cevapsızdı. Cevap veren olguların sadece 1 tanesinde trombosit sayısı 1 yıldan daha fazla yüksek kaldı. Diğer olguların trombosit sayısı 1-3 ay içinde tedavi öncesi değerlerine düştü. Önemli bir yan etki saptanmadı. Dirençli kronik ITP li çocuklarda anti D tedavisinin de bir seçenek olarak dikkate alınması gerektiği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: İmmün trombositopenik purpura, Anti D, Çocuk

ABSTRACT

Efficacy of Intravenous anti-D Therapy in Childhood Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura

In this study we examined eleven patients with chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP) who received anti D retrospectively. All of the cases have Rh+ blood group and non-splenectomized. Anti D was given 30µg/kg/dose on 0, 1, 7, 14, 21, 28 days by intravenous infusion in one hour. Three of them (27%) had complete response, three of them (27%) had partial response, three of them (27%) had minor response, and two of them (18%) didn't response. On following, only one patient who responded initially, had high trombocyte count over 1 year. The other patient's trombocyte counts were decreased to the initial level within 1-3 months after the treatment. We did not observe any important side effect. In conclusion, anti D should be considered as a therapeutic option for childhood chronic ITP.

Key Words: Idiopathic Thrombocytopenic Purpura, Anti D, Child

GİRİŞ

İmmün Trombositopenik Purpura (ITP) trombosit antijenlerine bağlanan otoantikörler nedeniyle trombositlerin retiküloendotelial sistemde erken yıkımı sonucu oluşan trombositopeni ile karakterizedir. Çocukluk çağında kanama atakları genellikle hafiftir ve olguların %60-90'ı tedavi uygulanmasa da 6 ay içinde kendiliğinden düzelir (1). Fakat %0.1-1 arasında intrakraniyal kanama riskinden dolayı bir çok klinisyen ilaç tedavisi uygulamayı tercih eder. Trombositopeni 6 aydan daha fazla sürerse kronik ITP olarak adlandırılır. Çocukluk çağında olguların %15-25'inde kronikleşme görülür (2). Kronik ITP de tedavisinde standart ilaç steroidlerdir. Bunun yanında İV immünglobulin, vinkristin ve azatiopurin gibi immunosupresif ajanlar, monoklonal antikörler (anti CD 20), splenektomi ve İV anti-D immünglobulin (anti-D) kullanımını diğer tedavi seçenekleridir.

Anti-D plazmadan elde edilen yüksek titrede Rh (D) antikör etkisine sahip bir proteindir. Anti-D infüzyonu splenektomi yapılmayan ve Rh+ kan grubundan olan hastalara uygulanabilir. Anti-D nin erişkin ITP li hastalarda %79-90 oranında trombosit sayısını yükselttiği rapor edilmiştir (3). Etkisini basit bir şekilde RhD pozitif eritrositlerin RES te yıkılması ve böylece antikör yüklü trombositlerin yıkımdan kurtulması şeklinde açıklanabilir (4). Kronik ITP li çocuklarda anti- D ile yapılan az sayıda çalışmada değişik başarı oranları bildirilmiştir.

Bu çalışmada kronik ITP tanısı ile takip ettiğimiz steroid ve İV immünglobuline dirençli olmaları nedeniyle anti-D kullandığımız 11 olgunun sonuçlarını sunduk.

GEREÇ VE YÖNTEM

1997-2005 tarihleri arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Ünitesinde kronik ITP tanısı ile izlenen steroid ve İV immünglobuline dirençli olmaları nedeniyle tedavisinde Anti-D kullanılan 11 olgunun kayıtları retrospektif olarak incelendi. Olguların hepsi Rh+ kan grubuna sahipti ve splenektomi yapılmamıştı. ITP tanısı, izole trombositopeni yapabilecek diğer hastalıkların dışlanması ve kemik iliği aspirasyonu incelemesinde normal veya artmış sayıda

megakaryosit varlığı ile kondu (1). Anti trombosit antikörler bakılmadı. Trombositopenisi 6 aydan uzun süren olgular kronik ITP olarak kabul edildi. Ailelerden izin alınarak Anti D 30 µg/kg/gün dozunda 0, 1, 7, 14, 21, 28. günlerde 1 saat içinde İV yavaş infüzyonla verildi. Tedavi başlangıcında ve her anti D dozundan önce tam kan sayımı yapıldı. Tedaviye alınan cevap tam, kısmi, minor ve cevapsız olmak üzere aşağıdaki kriterlere göre tanımlandı:

1. Tam cevap: trombosit sayısı $>150 \times 10^9/L$
2. Parsiyel cevap trombosit sayısı $>50 \times 10^9/L$, $<150 \times 10^9/L$
3. Minör cevap: trombosit sayısı $>20 \times 10^9/L$, $<50 \times 10^9/L$
4. Cevapsız: trombosit sayısı $<20 \times 10^9/L$.

BULGULAR

Olguların ortalama yaşı 10.45 ± 3.6 (6-16 yıl) yıldı. 4 tanesi kız 7 tanesi erkek idi. Anti D başlanmadan önceki ortalama ITP takip süreleri 4.7 ± 1.5 (2-7) yıldı. Olguların tamamı anti D almadan önce steroid ve İVİG almışlar fakat cevap vermemişlerdi. Splenektomi hiçbir olguya uygulanmamıştı. Anti D tedavisi öncesi ortalama trombosit sayısı $12.72 \pm 5.91 \times 10^9/L$ ($1.0-19.0 \times 10^9/L$), tedavi protokolünün tamamlandığı 28. gün ortalama trombosit sayısı $79.83 \pm 88.83 \times 10^9/L$ ($10.2-315.0 \times 10^9/L$) idi. Tedavi öncesi ve sonrası trombosit sayıları arasında anlamlı bir artış gözlemlendi ($p=0.029$). Olguların tedavi öncesi ve Anti D tedavisi aldığı sürece trombosit sayıları Tablo 1'de verilmiştir. Olgularımızın hiç birisinde anti D kullanımına bağlı ağır bir hemoliz gelişmedi. Olguların 3 tanesi (%27) tam cevap, 3 tanesi (%27) parsiyel cevap, 3 tanesi (%27) minor cevap verirken, 2 tanesi (%18) cevapsızdı. Cevap veren olguların sadece 1 tanesinde trombosit sayısı 1 yıldan daha fazla süre yüksek kaldı. Diğer olguların trombosit sayıları 1-3 ay arasında tedavi öncesi değerlerine düştü. Anti-D uygulaması sırasında baş ağrısı, titreme, kusma, hematüri ve ciltteki renk değişiklikleri gibi yan etki ile karşılaşmadık. İnfüzyonlar sorunsuz gerçekleşti.

Tablo 1. Kronik İTP'li 11 olguda tedavi öncesi ve Anti D alırken trombosit sayıları

Hasta No	Yaş (yıl)/ cins	İTP süresi (yıl)	Tedavi öncesi trombosit sayısı X10 ⁹ /L	1. gün trombosit sayısı X10 ⁹ /L	7. gün trombosit sayısı X10 ⁹ /L	14. gün trombosit sayısı X10 ⁹ /L	21. gün trombosit sayısı X10 ⁹ /L	28. gün trombosit sayısı X10 ⁹ /L
1	13/ E	6	19	29	25	19	7	71
2	11/ K	7	18	30	30	43	25	27
3	7/ E	7	10	10	40.3	61	108	49
4	14/ K	5	13	13	7	15.3	11	10.2
5	6/ E	4	19	19.3	15	26	33	30
6	6/ E	3	9	10	12	9	16	48
7	16/ E	4	17	37	55	66	177	160
8	12/ E	5	14	38.4	361	280	160	94
9	6/ E	5	15	15.2	20	232	150	315
10	14/ K	2	5	6	8	15	9	61
11	10/ K	4	1	5	22	18	8	13

TARTIŞMA

Kronik İTP nin doğal seyri ve farklı tedavi yöntemlerine verdiği cevap olgudan olguya değişiklik göstermektedir. Spontan remisyon ilk yıl %10 civarında olup daha sonra bu oran azalmaktadır (2). Düşük trombosit sayısı olan İTP olgularının uzun süre takibi ve tedavileri son derece güçtür. Bu hasta gurubunda trombositlerin 20-30 x10⁹/L'nin üzerinde tutulması intrakraniyal kanama riski çok azalmaktadır (1).

Çocuklarda kronik İTP de standart tedavi steroidlerdir. Steroidlerin çocuklarda başta büyüme olmak üzere endokrin, gastrointestinal ve kardiyovasküler sistem üzerine çok sayıda istenmeyen etkisi vardır. Hastaların çoğunda steroid dozu azaltıldığında veya kesildiğinde trombosit sayısı da düşer. İVIG ise maliyetinin yüksek olması, kan ile geçen hastalıkların taşınma riski olması ve etkisinin kısa sürede sonlanması gibi nedenlerle acil durumlar dışında tercih edilmemektedir. Anti D, immun supresyon, vinka alkaloidleri, danazol ve alfa interferon bazı dirençli kronik İTP olgularında faydalı olabilmektedir.

Anti-D plazmadan elde edilen yüksek titrede Rh (D) antikör etkisine sahip bir immunoglobulin olup

çocukluk çağı akut ve dirençli kronik İTP olgularında İVIG alternatifi olarak kullanılmaktadır. Mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte anti-D, Rh + eritrositleri kaplayarak makrofajların hedefi haline getirerek alloimmün bir hemolize yol açtığı öngörülmektedir. Böylece antikör kaplı trombositler makrofajların fagositozundan kurtulurlar (4).

Anti D tedavisinin çocukluk çağı İTP olgularında erişkinlerden daha etkili olduğu bildirilmiştir. Salama ve ark. kronik İTP li hastalarda anti D kullanmışlar ve olguların büyük bir kısmında başarılı olduklarını bildirmişlerdir (5). Bussel ve ark. ise anti D ile başarı oranını %51 olarak rapor etmişlerdir (6). Moser ve ark. ise akut İTP li çocuklarda anti D kullanmışlar ve %80 hastada trombosit sayısının 50X10⁹/L üzerine çıktığını rapor etmişlerdir (7). Ülkemizde Ünsal ve ark. diğer tedavi yöntemlerine cevap vermeyen 11 kronik İTP li hastaya anti D vermişler ve %18 oranında başarı elde ettiklerini bildirmişlerdir (8). Bizim olgularımızın %54'ünde tam veya parsiyel yanıt (trombosit sayısı >50X10⁹/L) elde edildi. Fakat cevap veren hastalarımızın sadece 1 tanesinde cevap uzun süreli olurken diğerlerinde trombosit sayısı 1-3 ay içersinde tedavi öncesi değerlerine düştü.

Çalışmamızda 30 µg/kg/gün dozunda anti D kullanılmıştır. Yukarıda verilen çalışmalarda ise anti D dozu 50 µg/kg/gün dozunda kullanılmıştır. Newman ve ark. kronik ITP'li hastalarda 75 µg/kg/gün dozunda anti D kullandıklarını ve trombosit sayısında daha yüksek ve daha uzun süreli artış elde ettiklerini bildirmişlerdir (9). Bizim düşük doz anti D kullanmamız belki de trombosit sayısındaki artışın kısa süreli olmasına neden olmuş olabilir. Kronik ITP'li olgularda anti D tedavisinden 24-48 saat sonra trombosit sayısında yükselme beklenmemekle birlikte, olgularımızın 4 tanesinde (1,2,7,8 nolu olgular) trombosit düzeyleri 2 katına çıkacak düzeyde artış gözlemlendi. Bu erken dönem artış anti D tedavisinde beklenmeyen bir etki olup geniş çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Anti-D uygulamasının yol açtığı en önemli yan etki, hemoliz ve bunun sonucunda gerçekleşen hemoglobin düzeyindeki düşümedir. Ancak bu hemoliz geçicidir. Diğer yan etkiler arasında sayılabilen baş ağrısı, titreme, kusma hematüri ve ciltteki renk değişikliklerinin görülme oranı %2.8'dir (10). Olgularımızda bu çeşit bir yan etki ile karşılaşmadık

Sonuç olarak trombosit düzeylerinin hızlı yükselmesi söz konusu olmayan kronik ITP'li çocuklarda anti D uygulaması alternatif bir tedavi seçeneği olarak gözükmektedir. Ancak uzun vadede başarı oranlarının düşük olması dirençli kronik ITP olgularında yeni tedavi seçeneklerine ihtiyaç olduğu kanaatini oluşturmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Lilleyman JS. Management of childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. Br J Haematol 105:871-875, 1999.
2. Eden OB, Lilleyman JS. Guidelines for management of idiopathic thrombocytopenic purpura. The British Paediatric Haematology Group. Arch Dis Child 67:1056-1058, 1992.
3. George JN, el-Harake MA, Raskob GE. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 331: 1207-1211, 1994.
4. Bussel JB, Graziano JN, Kimberly RP, et al. Intravenous anti-D treatment of immune thrombocytopenic purpura: analysis of efficacy, toxicity, and mechanism of effect. Blood 77: 1884-1893, 1991.

5. Salama A, Kiefel V, Amberg R, Mueller-Eckhart C. Treatment of autoimmune thrombocytopenic purpura with rhesus antibodies [anti-Rho(d)]. Blut 49:29, 1984.
6. Bussel JB, Kaufmann CP, Ware RE, Woloski BMR. Do the acute platelet responses of patients with immune thrombocytopenic purpura (ITP) to IV anti-D and to IV gammaglobulin predict response to subsequent splenectomy? Am J Hematol 67:27-33, 2000.
7. Moser AM, Shalev H, Kapelushnik J. Anti-D exerts a very early response in childhood acute idiopathic thrombocytopenic purpura. Pediatr Hematol Oncol 19:407-11, 2002.
8. Ünsal Ç, Gürkan E, Güvenç B ve ark. Kronik idiyopatik Trombositopenik Purpurada Anti-D ve intravenöz immünglobulin Tedavisi. Turk J Haematol 21: 27-32, 2004.
9. Newman GC, Novoa MV, Fodero EM, et al. A dose of 75 µg/kg/d of i.v. anti-D increases the platelet count more rapidly and for a longer period of time than 50 µg/kg/d in adults with immune thrombocytopenic purpura. Br J Haematol 112:1076± 1078, 2001.
10. Scaradavou A. Splenectomy-sparing, long-term maintenance with anti-D for chronic immune thrombocytopenic purpura: The New York hospital experience. Semin Hematol 37: 42-4, 2000.

Yazışma Adresi:

Dr. Ali Bay
Yüzüncü Yıl Üniversitesi
Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı,
VAN

Tel: (0.432) 215 04 70
e-mail: bayalibay@yahoo.com