

# Akut İmmün Trombositopenik Purpura Tedavisinde Tek veya İki Doz Pulse Metilprednizolon Kullanımı

Ayşe Bozkurt Turhan<sup>1</sup>, Zeynep Canan Özdemir<sup>1</sup>, Özcan Bör<sup>1</sup>

## ÖZET:

Akut immün trombositopenik purpura tedavisinde tek veya iki doz pulse metilprednizolon kullanımı

**Amaç:** Akut İmmün Trombositopenik Purpura (İTP) tedavisinde hemostazı sağlayacak trombosit düzeyini en hızlı şekilde elde etmek temel hedeftir ve bu amaçla ilk 48 saat içinde trombosit sayısında hızlı artış yapması nedeni ile intravenöz (İV) pulse steroid kullanımı yaygındır. İntravenöz pulse steroid tedavisi, genellikle sabahları tek doz şekilde, metilprednizolon olarak uygulanmaktadır. Yarılanma ömrü nedeni ile oral tedavilerde genellikle iki dozda kullanılan metilprednizolonun pulse tedavide iki dozda kullanımına dair bir etkinlik çalışması bulunmamaktadır. Bu çalışmada, medikal tedavi gereken hastalarda, en etkili ve ekonomik yönden en ucuz tedavi şekli olan pulse steroid tedavisinin, tek veya iki dozda verilmesinin trombosit sayısını yükseltme hızı açısından farklı olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Akut İTP tanısı uygun klinik, laboratuvar ve kemik iliği bulguları ile trombosit sayısının <100000/mm<sup>3</sup> olması olarak belirlendi. Hastaların hepsi kemik iliği aspirasyonu ile tanı aldılar ve yatırılarak tüm hastalara tedavi verildi. Tedavi uygulanacak hastalar rastgele olarak, iki tedavi grubuna ayrıldı. Birinci gruba iv pulse metilprednizolon (30 mg/kg/gün, üç gün ve 20 mg/kg/gün, dört gün) sabah erken saatte tek doz, ikinci gruba aynı toplam doz sabah-akşam (12 saatte bir) olacak şekilde ikiye bölünerek verildi. Pulse steroid tedavisinden önce ve tedavinin 1., 2., 3., 5., 7. gününde hemoglobin, beyaz küre ve trombosit sayıları incelendi ve her iki grubun tedaviye cevap hızlarını belirlemek için trombosit sayısının 20000/mm<sup>3</sup>, 50000/mm<sup>3</sup> ve 100000/mm<sup>3</sup>'ün üzerine çıkma süreleri, tedavinin 1., 2., 3., 5. ve 7. günlerinde karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya iv pulse steroid tedavisi alan toplam 60 İTP'li hasta dahil edildi. İki dozda pulse steroid alan 2. gruptaki hastaların trombosit düzeylerinin 20000/mm<sup>3</sup> ve üzerine ulaşma süresi [ortanca 2 (2-3) gün], 50000/mm<sup>3</sup> ve üzerine ulaşma süresi [ortanca 3 (2.7-3.5) gün], 100000/mm<sup>3</sup> ve üzerine ulaşma süresi [ortanca 5 (3-5) gün], tek doz alan 1. gruptaki hastalardan [sırasıyla ortanca 3 (2-5) gün, ortanca 5 (4-7) gün, ortanca 7 (4-7) gün] anlamlı olarak daha kısaydı (sırasıyla p<0.001, p<0.001, p=0.004).

**Sonuç:** Bu çalışma, akut İTP'de trombosit sayısının 20000/mm<sup>3</sup>'den düşük ve intrakranial kanama riski olan, trombosit sayısını hızlı yükseltmek istediğimiz hastalarda, iv pulse steroid tedavisinin ilacın yarılanma ömrü dikkate alınarak, oral tedavide olduğu gibi iki dozda verilmesinin trombosit sayısının erken dönemde daha hızlı yükselmesinde etkili olduğunu göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** Çocuk, immün trombositopenik purpura, steroid

## ABSTRACT:

Use of single or two-dose pulse methylprednisolone in the treatment of acute immune thrombocytopenic purpura

**Objective:** In ITP treatment, achieving the most rapid thrombocyte level for hemostasis is the main goal and pulse steroid use is common due to the rapid increase in thrombocyte count within the first 48 hours. Intravenous (IV) pulse steroid therapy is usually administered as a single methylprednisolone dose in the morning. Oral methylprednisolone is generally used as two divided doses due to half life, but there is no efficacy study for the use of pulse methylprednisolone therapy in two doses. In this study, we aimed to investigate whether the administration of single or double doses of pulse steroid treatment, which is the cheapest and most economical way to treat patients, differs in terms of platelet count increase rate.

**Material and Methods:** The diagnosis of acute ITP was made with the appropriate clinical, laboratory and bone marrow findings and platelet count <100000/mm<sup>3</sup>. All of the patients were diagnosed with bone marrow aspiration and were admitted to the hospital. All patients with platelet counts below 20000/mm<sup>3</sup> and who had wet purpura or active bleeding were treated. Patients in need of treatment were randomly divided into two treatment groups with closed envelope method. The first group was given iv pulse methylprednisolone (30 mg/kg/day for three days and 20 mg/kg/day for four days) in the early morning hours and the second group received the same daily dosages in two divided doses. Hemoglobin, white blood cell and platelet counts were evaluated before and on the 1, 2, 3, 5, and 7 days of treatment and in order to evaluate the rate of treatment response; platelet counts over 20000/mm<sup>3</sup>, 50000/mm<sup>3</sup> and 100000/mm<sup>3</sup> during the first, second, third, and seventh days of treatment were compared.

**Results:** 60 patients with acute ITP diagnosis receiving pulse steroid therapy were included in the study. Thrombocyte counts of patients in group 2, who received pulse steroids in two doses, reached ≥20000/mm<sup>3</sup> on 2<sup>nd</sup> day [median, (2-3) days], ≥50000/mm<sup>3</sup> on 3<sup>rd</sup> day [median, (2.7-3.5) days], ≥100000/mm<sup>3</sup> on 5<sup>th</sup> day [median, (3-5) days] were significantly lower than the 3<sup>rd</sup> day [median, (2-5) days], 5<sup>th</sup> day [median, (4-7) days] and 7<sup>th</sup> day [median, (4-7) days] of 1<sup>st</sup> group, consecutively (p<0.001, p<0.001, p=0.004).

**Conclusion:** This study shows that administration of intravenous pulse steroid therapy in two doses is more effective in increasing the platelet count in early period in acute ITP patients, especially whose platelet count is less than 20000/mm<sup>3</sup> and when we prefer the rapid increase of platelet count due to risk of intracranial hemorrhage.

**Keywords:** Child, immune thrombocytopenic purpura, steroid

Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni 2017;xx(X):XX-XX



Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı, Eskişehir - Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Ayşe Bozkurt Turhan, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı, Eskişehir - Türkiye

E-posta / E-mail: aysebturhan@hotmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt: 30 Kasım 2017 / November 30, 2017

Kabul tarihi / Date of acceptance: 13 Aralık 2017 / December 13, 2017

## GİRİŞ

Akut immün (idiyopatik) trombositopenik purpura (ITP), önceden sağlıklı olan çocuklarda dolaşımdaki trombositlerin retiküloendoteliyal sistemde yıkımının artması ile karakterize, benign seyirli, kendini sınırlayan, en sık görülen edinsel trombositopeni nedenidir (1).

ITP'nin nedeni tam olarak bilinmemektedir, fakat çocukların %50-%80'inde saptanan antitrombosit antikörler sorumlu tutulmaktadır. Bu antikörler çoğunlukla IgG yapısında olup trombositlerin majör membran antijenleri olan glikoprotein IIb/IIIa ve Ib/IX'a karşı B lenfositlerden türemiş olan plazma hücreleri tarafından üretilirler. Trombosit-antikör kompleksleri dalak ve karaciğerde makrofajlar tarafından dolaşımdan hızla uzaklaştırılırlar. Bununla birlikte, trombositopeni patogeneğinde anti-trombosit antikörler dışında hücrel immünitenin de rolü vardır (2-5).

Akut ITP çoğu hastada tedavisiz olarak kendiliğinden düzelir. Medikal tedavinin hastalığın doğal seyrini değiştirdiğine dair yeterli kanıt bulunmamakla birlikte, birçok klinisyen tedavi verme eğilimindedir ve hangi tedavi rejiminin seçilmesi gerektiği üzerine tartışmalar halen devam etmektedir (6-8). Tedavinin temel amacı yaklaşık %1 oranında görülen intrakranial hemoraji'yi (İKH) önlemektir. İKH gelişme riski trombositopeninin ortaya çıktığı ilk günlerde daha yüksek olmakla birlikte herhangi bir zamanda görülebilir. İKH gelişen vakaların trombosit sayıları genellikle  $20000/\text{mm}^3$  altında olduğu için trombosit sayısı  $20000/\text{mm}^3$ 'ün altında olan hastalara tedavi önerilmektedir. Tedavide genellikle kortikosteroid, intravenöz immünglobülin (IVIG), anti-D immünglobülin kullanılmaktadır (9-11).

Pulse steroid; yüksek doz steroidlerin kısa süreli infüzyonlar halinde uygulanması yöntemidir ve bu tedavide farklı glukokortikoid türevleri kullanılabilir, ancak genellikle antiinflamatuvar ve immünsupresif etkisi yüksek, hipotalomo-hipofizer adrenal aksı baskılama özelliği ve mineralokortikoid etkisi en az, eliminasyonu hızlı, yarı ömrü kısa olan türevler kullanılır. Metilprednizolon; eliminasyon yarı ömrünün üç saat olması, farmakokinetik özelliklerinin dozla beraber değişmemesi nedeniyle 'pulse' uygulamasında

tercih edilmektedir (12). Metilprednizolon ağız yolundan genellikle günde iki kez alınır (13,14). "Pulse metilprednizolon" tedavisi veya yüksek doz iv steroid tedavisi olarak adlandırılan bu tedavi şekli 1965 yılından beri kullanılmaya başlanmış ve günümüzde çocukluk çağı hastalıklarının da bulunduğu farklı hastalık gruplarının tedavisinde popüler hale gelmiştir. İTP tedavisinde kortikosteroidler antikör yapımını ve antikör-antijen bağlanmasını engellemenin yanında, fagositozu ve damar geçirgenliğini azaltarak etki gösterir (1,9,10).

Kortizolün biyosentez hızı, ona bağımlı olan bazal salgılama hızı ve plazma düzeyi epizodik değişimler gösterir. Bu durum sırasıyla CRH ve ACTH'nın bazal salgılanmasının gün içi ritim göstermesini bağılıdır. Günde 7-15 epizot meydana gelir. Her bir epizottan sonra kortizol düzeyi, ACTH salgılanmasını süprese edecek düzeye çıkar, sonra düşmeye başlar, belirli bir noktadan sonra süpresyon ortadan kalkar ve ACTH salgılanması tekrar stimule edilir. Gün içi ritme uyan genel hız değişmesi profilinde ise sabah erken saatlerinde kortizol salgılanma hızı ve plazma düzeyi doruğa çıkar. Plazmadaki ACTH düzeyi kortizolünkine paralel bir seyir gösterir. Endojen ve ekzojen glukokortikoidlerin ACTH salgısı üzerindeki negatif feedback inhibitör etkilerinin derecesi de gün içi ritim gösterir (15-17). Günlük dozun üçte ikisinin sabah kalan dozun da öğleden sonra veya akşam verilmesi önerilir. Bunun iki nedeni vardır; birincisi sabah erken saatlerde ACTH salgılanma hızının yüksek olması ve bu nedenle ACTH salgılanmasındaki istenmeyen azalmanın boyutlarının daha düşük olmasıdır, ikincisi ise plazma glukokortikoid düzeyindeki doğal gün içi ritmi taklit eden ilaç plazma profilini oluşturması ile ilgilidir.

İTP tedavisinde trombosit sayısını en hızlı sürede yükseltmek temel hedeftir ve bu amaçla ilk 48 saat içinde trombosit sayısında hızlı artış yapması nedeni ile iv pulse steroid kullanımı yaygındır. Pulse steroid tedavisi, yaygın olarak sabahları tek doz olacak şekilde metilprednizolon olarak uygulanmaktadır. Yarılama ömrü nedeni ile oral tedavilerde genellikle iki dozda kullanılan metilprednizolonun pulse tedavide de iki dozda kullanımına dair bir etkinlik çalışması bulunmamaktadır. Bu çalışmada, medikal tedavi gereken hastalarda, etkili ve ekonomik yönden en

ucuz tedavi şekli olan pulse steroid tedavisinin, tek veya iki dozda verilmesinin trombosit sayısını yükseltme hızı açısından farklı olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

## GEREÇLER VE YÖNTEM

Bu çalışma, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümü tarafından akut İTP tanısı ile yatırılarak iv pulse steroid tedavisi verilen 60 hastayı kapsamaktadır. Çalışma için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi yerel etik kurulundan onam alındı. Akut İTP tanısı uygun klinik, laboratuvar ve kemik iliği bulguları ile trombosit sayısının  $<100000/\text{mm}^3$  olması olarak belirlendi. Trombositopeni yapabilecek diğer nedenler (yaygın intravasküler koagülasyon, trombotik trombositopenik purpura, konnektif doku hastalığı veya hipersplenizm) dışlandı. Çalışmaya alınan her hastanın başvuru şikayetleri, başvuru öncesindeki enfeksiyon öyküsü (1-4 hafta öncesinden geçirilen ÜSYE, AGE, döküntülü hastalık), ilaç kullanımı ve aşılama öyküleri sorgulandı. Başvuru sırasında tüm hastaların detaylı sistemik fizik muayeneleri yapılarak kanama bulguları, organomegali, lenfadenopati, kemik ağrısı varlığı ve enfeksiyon odağı araştırıldı. Hastaların hepsi kemik iliği aspirasyonu ile tanı aldılar ve yatırılarak izlendiler. Steroid tedavisi sırasında gelişen herhangi bir komplikasyon kayıt edildi. Hastaların hiçbirinde tanı anında herhangi bir viral enfeksiyon semptomu yoktu. Çalışma öncesinde ebeveynlerden yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

Trombosit sayısı  $20000/\text{mm}^3$  altında olan, ıslak purpura veya aktif kanama şikayeti (burun kanaması, diş eti kanaması, hematüri, melena, hematemez, subkonjunktival kanama) bulunan tüm hastalara tedavi verildi. Tedavi uygulanan hastalar rastgele olarak iki tedavi grubuna ayrıldı. Birinci gruba intravenöz pulse metilprednizolon (30 mg/kg/gün, üç gün ve 20 mg/kg/gün, dört gün) sabah erken saatte tek doz, ikinci gruba aynı toplam doz sabah-akşam (12 saatte bir) olacak şekilde ikiye bölünerek verildi. Tedavi sırasında vital bulguların takibi (kan basıncı, nabız sayısı), günlük kan şekeri ve elektrolit takibi yapıldı. Pulse steroid tedavisinden önce ve tedavinin 1., 2., 3., 5., 7. gününde hemoglobin, beyaz küre ve trombosit

sayıları incelendi ve her iki grubun tedaviye cevap hızlarını belirlemek için trombosit sayısının  $20000/\text{mm}^3$ ,  $50000/\text{mm}^3$  ve  $100000/\text{mm}^3$ 'ün üzerine çıkma süreleri, tedavinin 1., 2., 3., 5. ve 7. günlerinde karşılaştırıldı. Tedavi protokolünde standardizasyonu sağlamak amacıyla, trombosit sayısındaki yükselmeye bakılmaksızın her iki grupta da tedavi 7 gün olarak verildi.

Verilerin analizi SPSS Windows 18 (Statistical Package for the Social Sciences, SPSS Inc. Chicago, IL, USA) paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistik analizinde normal dağılım gösteren değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma (minimum-maksimum) değerleri verilerek One Way Anova testi ile karşılaştırılırken, normal dağılım göstermeyen değişkenler için ortanca (%25-%75) değerleri verildi ve sonuçlar Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare ( $\chi^2$ ) testi ya da Fisher's Exact testi, sürekli verilerin karşılaştırılmasında Student-t testi uygulandı. Tüm analizler için anlamlılık düzeyi  $p \leq 0.05$  olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya iki yıllık dönemde akut İTP nedeni ile tek doz (Grup 1, n=30) ve iki doz (Grup 2, n=30) pulse steroid tedavisi verilen 60 hasta dahil edildi. Tek doz tedavi alan hastaların ortanca yaşı 6 (3-11) yıl, iki doz tedavi alan hastaların ise 8 (4.8-11.3) yıl olarak saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p=0.436$ ). Tek doz tedavi grubunda erkek cinsiyet oranı %43.3 (n=13) iken iki doz tedavi grubunda %50 (n=15)'ydi ve gruplar arasında istatistiksel farklılık yoktu ( $p=0.605$ , Tablo-1).

Her iki grupta üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü nedeni ile antibiyotik tedavisi alan hasta sayısı 3'tü. Tanı öncesi 2-8 hafta içinde aşı ile immünizasyon öyküsü 2 hastada vardı. Çalışmaya alınan hastaların tümü trombosit sayıları ve klinik bulguları göz önüne alınarak, yatırılarak tedavi edildi. Çalışmaya alınan hastaların hiçbirinde anlamlı hepatomegali, splenomegali ve lenfadenopati yoktu. İntrakranial kanama veya diğer ciddi kanama komplikasyonları hiçbir hastamızda gözlenmedi. Hastalar tanı anındaki tam kan sayımı değerleri bakımından karşılaştırıldıklarında ortanca trombosit, ortalama hemoglobin,

**Tablo-1: Hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması**

	Tek doz steroid Alanlar Grup I (n: 30)	Bölünmüş dozda steroid alanlar Grup II (n: 30)	P Değeri
Yaş (yıl), ortanca (%25 - %75)	6 (3 - 11)	8 (4.8 - 11.3)	0.436
Cinsiyet, Erkek (n, %)	13 (43.3)	15 (50)	0.605
İlaç alma öyküsü (n, %)	1 (3.3)	2 (6.7)	0.554
Aşı olma öyküsü [(Son 2 - 8 haftada), (n, %)]	1 (3.3)	1 (3.3)	1
Trombosit sayısı (/mm <sup>3</sup> ), Ortanca (%25 - %75)	3000 (2000 - 4000)	3000 (2000 - 5000)	0.526
Hemoglobin (g/dl), ortalama ± SD, (En düşük - en yüksek)	11.9±1.3 (9.6 - 14.6)	12.2±1.3 (9.1 - 14.2)	0.368
Beyaz küre hücre sayısı (/mm <sup>3</sup> ), Ortanca (%25 - %75)	7750 (6400 - 10425)	8600 (6575 - 11375)	0.455

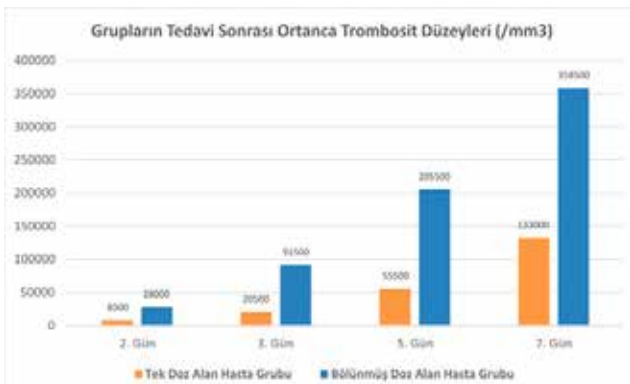
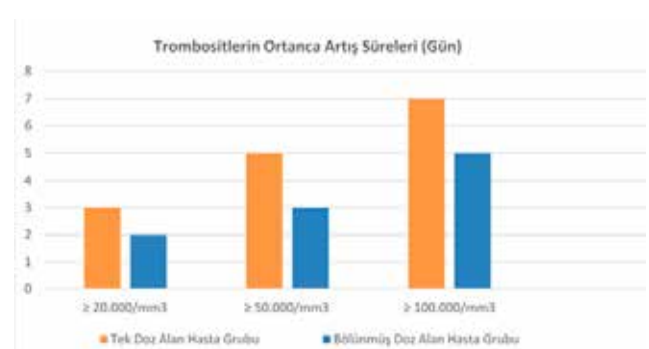
ortanca lökosit sayıları istatistiksel olarak benzerdi (Tablo-1). Pulse steroid tedavisi sonrasında, iki dozda pulse steroid alan 2. gruptaki hastaların ortanca trombosit sayısının tedavinin 2., 3., 5., 7. günlerinde, tek doz pulse steroid alan 1. gruptaki hastalardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı (sırasıyla  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ , Şekil-1). Tedavinin ilk 24. saatinde ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Her iki grubun tedaviye cevap hızlarını belirlemek için trombosit sayısının 20000/mm<sup>3</sup>, 50000/mm<sup>3</sup> ve 100000/mm<sup>3</sup>'ün üzerine çıkma süreleri, tedavinin 1., 2., 3., 5. ve 7. günlerinde karşılaştırıldı. İki dozda pulse steroid alan 2. gruptaki hastaların trombosit düzeylerinin 20000/mm<sup>3</sup> ve üzerine ulaşma süresi [ortanca 2 (2-3) gün], 50000/mm<sup>3</sup> ve üzerine ulaşma süresi [ortanca 3 (2.7-3.5) gün], 100000/mm<sup>3</sup> ve üzerine ulaşma süresi [ortanca 5 (3-5) gün], tek doz alan 1. gruptaki hastalardan [sırasıyla ortanca 3 (2-5) gün, ortanca 5 (4-7) gün, ortanca 7 (4-7) gün] anlamlı olarak daha kısaydı (sırasıyla  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ,  $p=0.004$ ), (Şekil-2).

Tedavinin 7. gününde, bölünmüş dozda steroid tedavisi alan hastaların tamamında trombosit sayısının 100000/mm<sup>3</sup> üzerine çıktığı, ancak tek doz tedavi alan 1. gruptakilerden 11 hastada (%36.7) trombosit sayısının 100000/mm<sup>3</sup> üzerine çıkamadığı saptandı ( $p<0.001$ ).

Tedaviye başladıktan sonra trombosit sayısı 20000/mm<sup>3</sup> üzerinde olan hastaların sayısı incelendiğinde, tek doz alan 1. grupta 24. Saatte: 0, 48. saatte %23.3 (n=7) ve 72. saatte %53.3 (n=16) iken, iki doz pulse steroid alan 2. grupta ise 24. saatte %3.3 (n=1), 48. saatte %76.7 (n=23), 72. saatte %96.7 (n=29) olarak bulundu. 48. ve 72. Saatlerdeki farklılık gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla  $p<0.001$  ve  $p<0.001$ ).

Hastalar tedavi komplikasyonları açısından değerlendirildiğinde, hiçbir hastada hipertansiyon, elektrolit bozukluğu saptanmadı. Hiperglisemi gelişen hasta sayısı ise tek doz alan grupta 2 (%6.7), iki doz alan grupta 5 (%16.7) olarak saptandı, ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0.228$ ). Ketonemi olmadan açlık kan şekere düzeylerinde art-

**Şekil-1: Tedavi sonrası ortanca trombosit düzeylerinin karşılaştırılması.****Şekil-2: Trombosit sayılarının 20000/mm<sup>3</sup>, 50000mm<sup>3</sup>, 100000mm<sup>3</sup> ve üzerine ulaşma sürelerinin gruplara göre değerlendirilmesi.**

ma olan hastalar uygulanan diyet tedavisi ile düzeldi ve hiperglisemi kontrollerde devam etmedi.

## TARTIŞMA

Bu çalışma akut İTP'li olguların tedavisinde kullanılan kısa süreli iv pulse metilprednizolon tedavisinin, tek doz yerine bölünmüş olarak iki dozda verilmesinin, trombosit sayısındaki artış hızı ve miktarını farklı olarak etkilediğini göstermiştir.

İTP'de uygulanan medikal tedavilerin alatta yatan patolojiyi tedavi etmemesi, tam iyileşmenin her zaman sağlanamaması ve uygulanan ilaçların olası yan etkileri nedeniyle akut İTP'de medikal tedavi uygulanması genellikle sorgulanmakta olup, güncel tedavi yaklaşımı "bekle ve izle" prensibine dayanmaktadır (18). Akut İTP'de tedavi, nedene yönelik bir tedavi olmaktan çok, trombosit sayısını kanamayı önleyecek yeterli düzeye çıkartmayı ve trombositopenik kalma süresini mümkün olduğunca kısa tutmayı hedeflemektedir. Bu nedenle tedavinin hedefi normal trombosit sayısına ulaşmak değil, hemostazı sağlayacak trombosit düzeyini en hızlı şekilde elde etmektir. Tedavinin temel amacı yaklaşık %1 oranında görülen İKH'yi önlemektir (9,19).

İKH gelişen vakalarda trombosit sayısı genellikle  $20000/\text{mm}^3$ 'ün altında olduğu için, medikal tedavi genellikle trombosit sayısı bu düzeyin altında olan hastalara önerilmektedir (1,10,11,20,21). İTP'li çocuk hastalarda pulse steroid tedavisinin bölünmüş dozda verilmesi ile ilgili yapılmış bir etkinlik çalışması bulunmamakla birlikte, literatürde steroid tedavisinin farklı dozları, uygulanma şekli (ağızdan, damar içi), immünoğlobülin (IVIG) ve anti-D tedavileri ile karşılaştırıldığı çalışmalar yer almaktadır (21,26). Albayrak ve arkadaşları (27), IVIG (0.5 gr/kg/gün, 4 gün) ve metilprednizolon (30 mg/kg/gün veya 50 mg/kg/gün, 7 gün, oral) tedavilerini karşılaştırdığı çalışmalarında trombosit sayısını yükseltme bakımından fark olmadığını belirtmiştir. Tarantino ve arkadaşları (28), IVIG ve anti-D tedavilerini karşılaştırmış ve benzer şekilde istatistiksel farklılık olmadığını bildirmiştir. Erduran ve arkadaşları (29), oral metilprednizolon (30 mg/kg/gün, 3 gün ve 20 mg/kg/gün, 4 gün) ile IVIG tedavilerini karşılaştırmış, akut tedavide benzer etkilere sahip olduğunu saptamıştır. Çalışmamızda

steroid tedavisinin bölünmüş doz olarak verildiği hastalarda, trombosit sayısının  $20000/\text{mm}^3$ 'ün üzerine çıkma süresinin daha kısa olarak bulunmuş olması, tedavinin bu şekilde verilmesini destekler niteliktedir.

İTP nedeniyle başvuran hastalarda, klinik açıdan önemli kanamaların vakaların %62'sinde ilk 48 saat içinde ortaya çıktığı gösterilmiş (30), bu yüzden trombosit sayısında 24-48 saat içinde görülen yükselmenin hastanın prognozu açısından önemli bir kriter olduğu bildirilmiştir (31,32). Bu nedenle tedavinin ikinci gününde trombosit sayısını en hızlı ve en fazla yükselten tedaviler önemlidir. Blanchette ve arkadaşları (22), trombosit sayıları  $20000/\text{mm}^3$  altında olan hastalarda IVIG (1 g/kg, 2 gün), prednizon tedavisi (4 mg/kg/gün, oral) sonrasında trombosit sayılarının sırasıyla 2 ve 4 günde  $50000/\text{mm}^3$  üzerine ulaştığı, tedavi verilmeyen hastalarda ise bu sürenin 16 gün olduğunu bildirmiştir. Çalışmamızda iv pulse steroidin iki doz olarak verildiği hastalarda, trombosit sayısının  $50000/\text{mm}^3$  üzerine ulaştığı ortanca süre 3 gündü. Bununla birlikte, steroidin iki doz olarak verildiği hastalarda ilk günden sonra trombosit sayısının anlamlı şekilde daha yüksek olduğu özellikle 48 ve 72. saatteki trombosit sayısı iki doz tedavi verilen hastalarda anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Dolayısıyla trombosit sayısını bu şekilde -en hızlı ve daha fazla- yükselten tedavi şeklinin tercih edilmesi gerektiği düşünülmektedir.

Aynı zamanda çalışmamızda trombosit sayısının 48.-72. saatten sonra  $20000/\text{mm}^3$  üzerinde olması oranları açısından gruplara göre karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptandı. Tedaviye başladıktan sonraki 48, 72. saatlerde trombosit sayısı  $20000/\text{mm}^3$  üzerinde olan hastaların sayısı tek doz alanlarda sırasıyla %23.3 (n=7) ve %53.3 (n=16) iken, bölünmüş doz pulse steroid alanlarda ise %76.7 (n=23), %96.7 (n=29) olarak bulundu. Bu konuda daha önce yapılan çalışmalar farklı tedavi protokollerini karşılaştırmıştır. Blanchette ve arkadaşlarının çalışmada 72. saatte trombosit sayısının  $20000/\text{mm}^3$ 'ün altında seyreden hastalar karşılaştırıldığında; IVIG tedavisi alan olguların anti-D alan olgulardan anlamlı derecede daha düşük olduğu saptanmıştı (21).

Steroid kullanımına bağlı oluşan yan etkilerin görülmesi uygulanan doz ve süre ile yakın ilişkilidir

(1,9,10,12). Steroidlerin iştah artması, kilo artımı, uykusuzluk, kan basıncında yükselme ve hiperglisemi gibi yan etkileri, çalışmamızdaki gibi kısa süreli tedavilerde çok fazla beklenmemektedir. Hastalarımızda steroidlerin yan etkileri bakımından istatistiksel farklılık saptanmadı.

Steroid tedavisini bölünmüş olarak iki dozda vermek trombosit sayısının daha erken yükselmesini sağlamakla birlikte, çalışmamızda her iki gruba da tedavinin 7 gün verilmiş olmasından dolayı hastanedeki yatış süresinin göz önünde tutulduğu maliyet analizinde bir fark oluşmayacaktır. Tedavinin bir doz

yerine iki dozda verilmesinin az da olsa hemşire iş yükünü arttırması, kortizolün vücuttaki fizyolojik salınımından farklı olacak şekilde uygulanmış olması da çalışmanın handikapları arasında yer almaktadır.”

Bu sonuçlar bize, akut İTP’de trombosit sayısının 20000/mm<sup>3</sup>’den düşük ve intrakranial kanama riskinden dolayı trombosit sayısını hızla yükseltmek istediğimiz hastalarda, ilacın yarılanma ömrü dikkate alınarak, intravenöz pulse steroid tedavisinin -oral tedavide olduğu gibi- iki dozda verilmesinin trombosit sayısının erken dönemde daha hızlı yükselmesine etkili olduğunu göstermektedir.

## KAYNAKLAR

- Nathan DG, Orkin HS, Ginsburg D, Look AT. *Acquired Platelet Defects. Haematology of Infancy and Childhood, Sixth Edition.* Saunders Co, Philadelphia. 2003; 1597-609.
- Berchtold P, McMillan R, Tani P, Sommerville-Nielsen S, Blanchette VS. Autoantibodies against platelet membrane glycoproteins in children with acute and chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 1989; 74: 1600-2.
- Kiefel V, Santoso S, Kaufmann E, Mueller-Eckhardt C. Autoantibodies against platelet glycoprotein Ib/IX: A frequent finding in autoimmune thrombocytopenic purpura. *Br J Hematol* 1991; 79: 256-62. [CrossRef]
- Imbach PA, Kuhne T, Hollander G. Immunologic aspects in the pathogenesis and treatment of immune thrombocytopenic purpura in children. *Curr Opin Pediatr* 1997; 9: 35-40. [CrossRef]
- Ware RE, Howard TA. Phenotypic and clonal analysis of T lymphocytes in childhood immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 1993; 82: 2137-42.
- 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.
- Buchanan GR, de Alarcon PA, Feig SA, Gilchrist GS, Lukens JN, Moertel CL, et al. Acute idiopathic thrombocytopenic purpura-Management in childhood. *Blood* 1997; 89: 1464.
- Tarantino M.D. On the conservative management of acute immune thrombocytopenia in children. *J Pediatr* 2001; 138: 787. [CrossRef]
- Bussel J. Disorders of platelets. In: Lanzkowsky P (ed). *Manual of pediatric hematology and oncology. 5th ed.* San Diego: Elsevier Academic Press 2011: 321-77.
- Arceci RJ, Hann IM, Smith OP. *Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. Pediatric Hematology, Third Edition.* Blackwell Publishing 2006; 526-47.
- Osborn LM, DeWitt TG, First LR, Zenel JA. Trombosit Hastalıkları. *Pediatric Cilt I. Ed. Yurdakök M. Günes Kitabevi* 2007; 698-704.
- Wollheim FA. Acute and long term complication of corticosteroid pulse therapy. *Scand J Rheumatol* 1984; 54: 27-32. [CrossRef]
- Kayaalp SO. Kortikosteroid antagonistleri ve ACTH. *Tıbbi Farmakoloji (10. baskı). Hacettepe Taş Kitabevi* 2002: 1221-51.
- Rashid S, Lewis GF. The mechanisms of differential glucocorticoid and mineralocorticoid action in the brain and peripheral tissues. *Clin Biochem* 2005; 38: 401-9. [CrossRef]
- Erdogan G. Adrenal korteks. Sellahattin Kologlu (ed). *Endokrinoloji ve Temel Klinik. Medical Network* 1996: 533-73.
- Kaplan MN. The adrenal glands. In: Griffin JE, Ojeda SR (eds). *Textbook of Endocrine Physiology (4th ed)* 2000: 328-56.
- Gravanis A, Margioris AN. Pharmacology of glucocorticoids: an overview. In: Margioris AN, Chrousos gp (eds). *Adrenal Disorders. Humana Pres* 2001: 59-70. [CrossRef]
- Bekker E, Rosthoj S. Successful implementation of a watchful waiting strategy for children with immune thrombocytopenia. *Dan Med Bull* 2011; 58: A4252.
- Cuker A, Cines DB. Immune thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010: 377-84. [CrossRef]
- Devecioğlu Ö. Kanama ve pıhtılaşma bozuklukları. *Pediatric, 3. Baskı. Ed. Neyzi O, Ertugrul T.* 2002; 2: 1078-82.
- Blanchette V, Imbach P, Andrew M, Adams M, McMillan J, Wang E, et al. Randomized trial of intravenous immunoglobulin G, intravenous anti-D and oral prednisone in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *Lancet* 1994; 344: 703-7. [CrossRef]
- Blanchette VS, Luke B, Andrew M, Sommerville-Nielsen S, Barnard D, de Veber B, et al. A prospective, randomized trial of high dose intravenous immune globulin G therapy, oral prednisone therapy no therapy in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *J Pediatr* 1993; 123: 989-95. [CrossRef]
- Özsoylu S, Saylı TR, Ozturk G. Oral megadose methylprednisolone versus intravenous immunoglobulin for acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Hematol/Oncol* 1993; 10: 317-21. [CrossRef]
- Rosthoj 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: 910-5. [CrossRef]
- Gereige RS, Barrios NJ. Treatment of childhood acute immune thrombocytopenic purpura with high-dose methylprednisolone, intravenous immunoglobulin, or the combination of both. *Puerto Riew Health Sci J* 2000; 19: 15-8.
- Akarsu S, Kılıç M, Taşkın E, Kurt A, Yılmaz E, Aygün D. Akut immün trombositopenik purpura tedavisinde farklı dozlarda steroid ile intravenöz immünoglobülin tedavilerinin etkinlik ve fiyatlarının karşılaştırılması. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2005; 48: 209-14.

27. Albayrak D, Islek I, Kalayci AG, Gürses N. Acute immune thrombocytopenic purpura: a comparative study of very high oral doses of methylprednisolone and intravenously administered immune globulin. *J Pediatr* 1994; 125: 1004. [CrossRef]
28. Tarantino MD, Madden RM, Fennewald DL, Patel CC, Bertolone SJ. Treatment of childhood acute immune thrombocytopenic purpura with anti-D immune globulin or pooled immune globulin. *J Pediatr* 1999; 134: 21-6. [CrossRef]
29. Erduran E, Aslan Y, Gedik Y, Orhan F. A randomized and comparative study of intravenous immunoglobulin and megadose methylprednisolone treatments in children with Acute idiopathic thrombocytopenic purpura. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2003; 45: 295-300.
30. 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. [CrossRef]
31. 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. [CrossRef]
32. Moussalem M, Yassine N. Immune thrombocytopenic purpura in childhood: a Lebanese perspective. *Molec Immunol* 2003; 39: 1105-7. [CrossRef]