



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İMMÜN TROMBOSİTOPENİK PURPURA TANILI HASTALARDA  
*HELICOBACTER PYLORI* İNSİDANSI VE *HELICOBACTER PYLORI*  
ERADİKASYON TEDAVİSİNİN TROMBOSİT SAYISI ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Murat PEKGÖZ

UZMANLIK TEZİ

Bursa-2010



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İMMÜN TROMBOSİTOPENİK PURPURA TANILI HASTALARDA  
*HELICOBACTER PYLORI* İNSİDANSI VE *HELICOBACTER PYLORI*  
ERADİKASYON TEDAVİSİNİN TROMBOSİT SAYISI ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Murat PEKGÖZ

UZMANLIK TEZİ

Bursa-2010



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İMMÜN TROMBOSİTOPENİK PURPURA TANILI HASTALARDA  
*HELICOBACTER PYLORI* İNSİDANSI VE *HELICOBACTER PYLORI*  
ERADİKASYON TEDAVİSİNİN TROMBOSİT SAYISI ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Murat PEKGÖZ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Rıdvan ALİ

Bursa-2010

## İÇİNDEKİLER

Özet .....	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	32
Bulgular.....	34
Tartışma ve Sonuç.....	44
Kaynaklar.....	48
Teşekkür.....	56
Özgeçmiş.....	57

## ÖZET

İmmün trombositopenik purpura (idiyopatik trombositopenik purpura, primer trombositopenik purpura) edinsel trombositopeniye yol açan nedenlerden bir tanesidir. Hastalığın meydana gelmesinde trombosit membranına karşı çeşitli antikorlar ile immün komplekslerin oluşması ve bunun sonucunda trombositlerin retiküloendotelial sistemde yıkımı sözkonusudur. İmmün reaksiyonları başlatan otoimmün hastalıklar, genetik yatkınlık, ilaç kullanımı, çeşitli enfeksiyonlar gibi birçok sebep bulunmaktadır. *Helicobacter Pylori* midede yerleşip gastrit, ülser ve MALT lenfoma gibi birçok gastrointestinal hastalığa yol açabilen bir bakteridir. Son yıllarda immün trombositopenik purpuraya neden olabileceği ve bakterinin ortadan kaldırılması ile trombosit sayısının yükselebileceğine dair görüşler ileri sürülmektedir. Prospektif olarak yapılan bu çalışmada; immün trombositopenik purpuralı hastalarda *Helicobacter Pylori* sıklığı, enfekte olguların özellikleri ve bakteri eradikasyonundan sonra trombosit sayısındaki değişimin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmamız Temmuz 2009 – Nisan 2010 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı'nda takip ve tedavi edilmekte olan toplam 103 hasta ile yapıldı. İmmün trombositopenik purpuralı olgular gastrik şikayetleri ile değerlendirildi ve *Helicobacter Pylori* yönünden araştırılması gerekip gerekmediğine karar verildi. *Helicobacter Pylori* için IgG düzeyine bakıldı ve üre nefes testi yapıldı. Üre nefes testi pozitif sonuçlanan hastalara standart eradikasyon tedavisi verildi. *Helicobacter Pylori* eradikasyonu sağlanan hastalarda trombosit yanıtı açısından trombosit düzeyleri ölçüldü. İmmün trombositopenik purpuralı olgularda *Helicobacter Pylori* sıklığı %63,5 olarak saptandı. Bu oran sağlıklı popülasyondaki *Helicobacter Pylori* sıklığından daha düşüktü. Eradikasyon tedavisi olguların %94,5'inde başarılı oldu. Bakteri eradikasyonu sağlanan olguların %60'ında anlamlı düzeyde trombosit sayısında artış tespit edildi. %40'ında ise trombosit değerlerinde artış belirlenmedi. Çalışmamızda saptanan bakteri eradikasyonundan

sonrası trombosit yanıt oranı, literatürde mevcut çalışmalardaki yanıt oranlarından nispeten daha yüksekti. Sonuç olarak; immün trombositopenik purpuralı hastalarda *Helicobacter Pylori* eradikasyon tedavisi birincil basamak tedavi seçenekleri arasında yer almasa da alternatif tedavi seçeneklerinden birisi olabilir.

**Anahtar kelimeler:** İmmün trombositopenik purpura, primer trombositopeni, *Helicobacter Pylori*, eradikasyon tedavisi, trombosit yanıtı

## SUMMARY

### **Incidence of the *Helicobacter Pylori* in Patient with Immune Thrombocytopenic Purpura and the Effect of *Helicobacter Pylori* Eradication Treatment on Platelet Count**

Immune thrombocytopenic purpura (idiopathic thrombocytopenic purpura, primary thrombocytopenic purpura) is one of the reasons that result in acquired thrombocytopenia. The formation of immune complexes with various antibodies against the thrombocyte membrane and as a consequence destruction of the thrombocytes in the reticuloendothelial system is in question in the formation of the disease. Many factors are included such as autoimmune diseases that initiate immune reactions, genetic predisposition, medications, and various infections. *Helicobacter Pylori* is a bacterium that settles in the stomach and that may lead to many gastrointestinal diseases like gastritis, ulcer and MALT lymphoma. In recent years, opinions on the subject that it can lead to immune thrombocytopenic purpura and the thrombocyte count may be raised with the elimination of the bacteria have been suggested. In this prospective study; the evaluation of *Helicobacter Pylori* incidence, characteristics of the infected cases and the change in the thrombocyte count after the eradication of the bacteria in patients with immune thrombocytopenic purpura was intended. Our study was performed between July 2009 and April 2010 on 103 patients followed and treated at Uludağ University, Faculty of Medicine, Department of Internal Diseases, Discipline of Hematology. The patients with immune thrombocytopenic purpura questioned for gastric complaints and decided if they needed more examination about *Helicobacter Pylori*. We measured IgG level and did urea breath test for *Helicobacter Pylori*. Standard eradication treatment was assigned to the patients with positive results on the urea breath test. Thrombocyte levels of patients who have been provided *Helicobacter Pylori* eradication were measured in respect to thrombocyte

response. *Helicobacter Pylori* incidence in patients with immune thrombocytopenic purpura was determined to be 63,5%. This ratio was lower than the *Helicobacter Pylori* incidence in the healthy population. The eradication treatment was successful in 94,5% of our cases. Thrombocyte counts were detected to be significantly increased in 60% of cases with the eradication of the bacteria, whereas no change was detected in 40% of cases. In our study; the thrombocyte response ratio after the eradication of the bacteria was more than the other studies in literature. As a result; though eradication treatment of *Helicobacter Pylori* is not among the primary care treatment options in patients with immune thrombocytopenic purpura, it may be one of the alternative treatment options.

**Key words:** Immune thrombocytopenic purpura, *Helicobacter Pylori*, eradication treatment, thrombocyte response



# GİRİŞ

## 1. Trombositopeni

### 1.1. Tanım

Trombositler vücudumuzda hemostazın sağlanmasında çok önemli role sahip hücrelerdir. Vasküler endotelin bütünlüğünü bozacak bir hasar meydana geldiğinde; trombositler subendotele yapışarak primer hemostazın başlamasını sağlarlar. Ortalama trombosit ömrü 7-10 gün arasındadır. Normal trombosit sayısı 150.000-400.000/mm<sup>3</sup> olup trombosit sayısının 150.000 /mm<sup>3</sup>'ün altında olmasına trombositopeni denir. Trombositopeni durumunda; peteşi, purpura, ekimoz, gastrointestinal ve genitoüriner sistemlerde kanama, burun kanaması, kesi ve invaziv girişim yapılan yerlerde uzamış kanama gibi belirtiler görülebilmektedir (1). Trombositopeni sebepleri tablo-1'de sıralanmıştır.

## 2. İmmün Trombositopenik Purpura

### 2.1. Tanım

İdiopatik trombositopenik purpura olarak da bilinen immün trombositopenik purpura (İTP); dolaşımdaki trombositlerin aşırı yıkımıyla ortaya çıkan, geçici veya kalıcı olabilen düşük trombosit sayımı ve trombositopeninin derecesine bağlı olarak artmış kanama riski bulunan otoimmün bir hastalıktır (2). İTP; trombositopeni, trombosit yaşam süresinin kısalması, plazmada anti-trombosit faktörlerin varlığı ve kemik iliğinde normal ya da artmış megakaryosit artışı ile belirlenir.

### 2.2. Fizyopatoloji

Megakaryositlerin trombosit üretim hızı ile retiküloendotelial sistemin duyarlı trombositleri yıkım hızı arasındaki denge, dolaşımdaki trombosit sayısını belirler. Trombosit membranına karşı spesifik olarak oluşan

**Tablo-1: Trombositopeni Sebepleri (1).**

<p><b>1) Psödötrombositopeni</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Trombosit kümeleşmesi</li><li>• Trombosit satellitizmi</li></ul> <p><b>2) Kalıtsal Nedenler</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Trombositopeni-radius yokluğu ( TAR sendromu)</li><li>• Wiskott-Aldrich sendromu</li><li>• May-Hegglin anomalisi</li><li>• Bernard-Solier sendromu</li><li>• Gri Trombosit sendromu</li></ul> <p><b>3) Konjenital Nedenler</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• İntrauterin viral enfeksiyonlar</li><li>• Annenin kullandığı ilaçlar: Tiazidler, oral hipoglisemik ajanlar, etanol, steroidler, kinin ve kinidin</li><li>• Annede immün trombositopenik purpura ( İTP) ve diğer immünolojik hastalıklar</li><li>• Neonatal alloimmün trombositopeni</li></ul> <p><b>4) Edinsel Nedenler</b></p> <p><b>İmmün:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• İdiopatik</li><li>• İnfeksiyonlar: virüsler; <i>Ebstain-Bar Virus</i> (EBV), <i>Cytomegalovirus</i> (CMV), <i>Human Immun-deficiency Virus</i> (HIV), bakteriler; <i>Helicobacter Pylori</i> (HP), riketsia, mikoplazma</li><li>• İlaçlar: kinidin, kinin, altın, rifampin, trimetoprim-sulfometoksazol</li><li>• Lenfoproliferatif hastalıklar</li><li>• Kollojen vasküler hastalıklar</li><li>• Post-transfüzyon purpura</li></ul> <p><b>İmmün dışı:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Dissemine intravasküler koagülasyon ( DİK)</li><li>▪ Trombotik trombositopenik purpura ( TTP)</li><li>▪ Hemolitik üremik sendrom (HÜS)</li><li>▪ Preeklamsi, eklamsi ve HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) sendromu</li><li>▪ Masif transfüzyon</li><li>▪ Gestasyonel trombositopeni</li></ul> <p><b>5) Dalakta trombosit sekestrasyonu</b></p>
---

antikorlar ve immün kompleksler, nonspesifik olarak trombosit yüzeyine absorbe olmakta, opsonizasyona ve trombositlerin yıkımına neden olmaktadır. Yapılan sintigrafik çalışmalar normalde 9-10 gün kadar olabilen trombositlerin ortalama ömürlerinin İTP'li hastalarda 1-4 saate kadar kısaldığını göstermiştir (3-6).

### **2.2.1. Antitrombosit Antikorlar**

İlk kez 1951'de William Harrington trombositopenik purpuralı hastalardan elde ettiği plazmayı sağlıklı kişilere transfüze ederek bu kişilerde geçici trombositopeni oluşturmuş ve bir trombositopenik faktörün olabileceğini göstermiştir (7). Shulman ve ark. (8) ise bu faktörün, plazmanın IgG'den zengin fraksiyonunda yer aldığını ortaya koymuşlardır. Daha sonra IgA ve IgM subtiplerinde de antitrombosit antikorlar saptanmıştır (9). Leeuwen ve ark. (10) kronik İTP'li hastalardan elde ettikleri IgG antikorların, normal trombositlere bağlandığını, Glanzman trombastenili hastaların trombositlerine (yüzeyinde glikoprotein IIb/IIIa bulunmayan) bağlanmadığını göstermişlerdir. Böylece ilk kez İTP'de oluşan antikorların trombosit yüzeyindeki GPIIb/IIIa'ya karşı oluştuğu saptanmıştır. Daha sonra GPIb-IX-V kompleksi ve GPIa/IIa'ya karşı da otoantikorlar bildirilmiştir (11-14). Hastalarda genellikle birden fazla glikoproteine karşı antikor bulunmaktadır. İTP'de nadir olarak bazı glikolipit antikorları da bildirilmiştir (15).

Fakat gelişmiş ölçüm araçlarına rağmen İTP'li hastaların en az %20-25'inde antitrombosit antikorları saptanamamaktadır (16, 17). Antitrombosit antikorların ölçümünün sensitivitesi %49-66, spesifitesi %78-92, pozitif prediktif değeri %80-83 olarak bulunmuş ve negatif değerın İTP tanısından uzaklaştırmaması gerektiği bildirilmiştir. Ayrıca bu antikorların İTP için spesifik olmadığı, trombositopeni ile giden lösemi ve aplastik anemi gibi çok sayıda hastalıkta olabileceği bilinmektedir (18-20, 21).

İTP'de antikor yapımını başlatan neden henüz tam olarak bilinmemektedir. İTP'li hastaların bazılarında oligoklonal B hücre populasyonlarında ve hafif, ağır zincirlerde artış saptanmıştır. Bunlar da antitrombosit antikorların B hücre klonları tarafından üretilebileceğini

düşündürmektedir. Hücresel immün mekanizmaların da İTP'de rol oynayabileceği bilinmektedir. B hücreleri tarafından antitrombosit antikor üretimi antijen spesifik CD4+ T hücre yardımına ihtiyaç duymaktadır (21-24).

İTP'de trombositlerin muhtemel yıkım mekanizması şu şekilde olabilmektedir: Vücuda giren bir enfeksiyon veya toksin, trombositlere karşı antikorlar veya immüinkompleksler gelişmesine neden olur ve bu antikorlarla kaplanan (örneğin Anti GPIIb/IIIa) trombositler de antijen sunan hücrelerin düşük afiniteli Fcγ reseptörlerine bağlanıp hücre içine alınarak yıkılmaktadırlar. Aktive olmuş antijen sunan hücreler bir taraftan GPIIb/IIIa'yı parçalarken öte yandan diğer trombosit antijenlerinden de epitoplara oluşturarak (örn. GPIb/IX) yüzeylerinde sunmakta ve de trombosit antijenlerine spesifik CD4+ T hücre klonlarının üretilmesini sağlamaktadırlar. Bu T hücre klonları da, trombosit antijenlerine spesifik B hücre klonları tarafından otoantikor üretimini uyarmaktadırlar. Birbirini etkileyen ve tetikleyen bu immün reaksiyonlar sonucu immün cevap giderek genişlemektedir. Buna 'epitop yayılması' denilmektedir (25, 26).

İTP'li hastalarda trombosit sayısı normalden çok düşük olmasına rağmen, hayatı tehdit eden ciddi kanamalar o kadar sık görülmemektedir. Bunun sebebinin; oluşan antikorların trombositlerin yıkımına neden olduğu, ancak trombosit fonksiyon bozukluğuna neden olmadığıdır. Antikorla kaplanmış olan trombositler dalağa geldikleri zaman Fcγ reseptörleri aracılığı ile mononükleer fagositler tarafından dolaşımdan uzaklaştırılırlar. Trombositlere karşı oluşan antikorların aynı zamanda megakaryositlerdeki GPIIb/IIIa ve GPIb gibi reseptörlere bağlanarak megakaryosit üretimini azalttığı da gösterilmiştir. Bu şekilde megakaryositlerin proliferasyonlarının ve maturasyonlarının bozulabileceği ve de erken sürede yıkılabilecekleri düşünülmektedir (27-33).

### **2.2.2. Sitokinler**

İTP'li hastalarda Th1/Th2 oranında artış, T hücrelerinin megakaryositlerin maturasyonunu ve/veya trombosit üretimini engelleyen sitokinler salgılaması, T hücrelerinin direkt sitotoksik etki ile trombosit

yıkımında rol oynaması gibi çeşitli T hücre anormallikleri gösterilmiştir (34). Sitokinler, T hücrelerinin farklılaşması başta olmak üzere immün regülasyonda oldukça önem taşırlar. Yeni tanı İTP'lilerde IL-4 ve IL-6 düzeylerindeki düşüklük, proinflamatuvar yanıtı inhibe eden Th2 yanıtını göstermektedir. İTP'lilerde T lenfositlerin supressör etkilerinin azaldığı gösterilmiştir (35). Kronik İTP'de in-vitro T hücre aktivasyonunu gösteren IL-2, IFN- $\gamma$  ve IL-10 düzeylerindeki artış, Th1 aktivasyonunu ve yeni tanı ile kronik İTP'nin patogenezinde farklı mekanizmaların rol oynayabileceğini desteklemektedir (4, 36, 37).

### **2.2.3. Megakaryositler ve Trombosit Üretimi**

Önceleri İTP'nin destrüksif bir hadise olduğu ve kompanse edilebilir olarak trombopoezin arttığı düşünülürken, son yıllarda yapılan çalışmalarda bazı hastalarda trombopoezin bozulduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda erişkin İTP hastalarının % 40-41'inde trombosit döngülerinin azaldığı (%73'ünde azalmış/normal) ve trombosit antikoru ile döngüler arasında ters orantı olduğu gösterilmiş ve de trombosit antikoru ile trombosit üretimini bozduğu ileri sürülmüştür (38, 39).

Megakaryositlerin yüzeyinde GPIIb/IIIa ve GPIb/IX antijenlerini taşıdığı, İTP'de oluşan antikoru bu antijenlere bağlandığı ve antikoru özellikle trombopoez aşamasındaki megakaryositlerle etkileşerek %50-75 oranında belirgin hasara yol açtığı elektron mikroskopla gösterilmiştir (39,40). Direkt olarak megakaryositlerde veya intramedüller alanda trombosit yıkımı ise gösterilmemiştir. Yine yapılan çalışmalarda İTP'li hastaların megakaryositlerinde apoptoz ile uyumlu morfolojik değişikliklerin sağlıklı kontrollerinkine göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (41). İTP'li hastalarda megakaryosit sayısı sıklıkla artmış veya normal olmasına rağmen bazı hastalarda trombosit yapımı azalmakta veya normal kalmaktadır. Bazı hastalarda trombosit üretimindeki azalmada antitrombosit antikoru ile etkisinin yanında T hücre aracılıklı trombosit yapım inhibisyonu veya kemik iliği mikroçevresi değişikliği gibi farklı mekanizmaların da etkili olabileceği düşünülmektedir. İTP hastalarında immün toleransın nasıl bozulduğu, immün farklılıkların nasıl başladığı halen

tam olarak açıklanamamaktadır. Genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin etkili olabileceği düşünülmektedir (34).

#### **2.2.4. Genetik Yatkınlık**

Hangi faktörlerin hastalarda yeni tanı (tanı konulduktan sonraki ilk 3 aylık sürede bulunan hastalar) veya kronik İTP (12 aydan fazla hastalık tablosunun mevcut olması) gelişmesinde rol oynayabileceği ya da verilecek tedaviye cevabın bir göstergesi olabileceği henüz net olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Birçok otoimmün hastalık ile HLA antijenleri arasındaki ilişki bilinmektedir. Kronik İTP’de otoimmunitenin nedeni tam olarak bilinmemekle beraber HLA antijenleri ile antijenik peptidlerin bağlanmasında sorun olabileceği düşünülmektedir. Fakat HLA class-1 ve DR antijenleri ile kronik İTP arasındaki ilişki ile ilgili çalışmaların sonuçları çelişkilidir (42-44).

38 hastayla yapılan bir çalışmada HLA DRw2’nin yeni tanı İTP gelişimine yatkınlık oluşturduğu bulunmuştur (45). Porges ve ark.’nın (46) yaptığı çalışmada ise HLA B8 DR3 sıklığının arttığı gösterilmiştir. Japonya’da yapılan bir çalışmada ise 111 erişkin İTP hastasında sağlıklı kontrollere göre HLA DRB1\*0410 sıklığında anlamlı yükseklik saptanmış ve prednisolon cevabı iyi olanlarda ise HLA DRB1\*0410 sıklığında anlamlı düşüklük tespit edilmiştir. Fakat bu bulgularda ırksal farklılıkların etkisi olabileceği ayrıca belirtilmiştir (47). Yine Japon İTP hastalarında DPB1\*0201 allelinin daha sık olduğu ve DRB1\*0405, DQB1\*0401 alleli taşıyanların ise splenektomiye iyi yanıt vermediği gösterilmiştir (48). Bazı etnik gruplarda HLA DRw2 ve DRB1\*0410 allellerinin sıklığının arttığı, HLA DRB1\*15012’in ise kötü splenektomi yanıtı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (49).

Trombosit klirensinde Fcγ reseptörleri oldukça önemlidir. İTP’de trombositopeninin başlıca nedeni; antikorla kaplı trombositlerin makrofajlardaki Fcγ reseptörleri ile etkileşime girerek dolaşımdan uzaklaştırılmasıdır. FcγRI, FcγRII, FcγRIII olmak üzere 3 tip Fcγ reseptörü vardır. FcγRII reseptörü 3 gen (IIA, IIB, IIC), FcγRIII reseptörü ise 2 gen (IIIA, IIIB) tarafından kodlanır. Yapılan çalışmalarda kronik İTP’li hastalarda kontrol grubuna göre: FcγRIIIA genotiplerinden 158F/F daha düşük bulunmuştur. 158V/V ise medikal tedavi ile komplet remisyona giren hastalarda yüksek

saptanmıştır (50,51). HPA-5b taşıyan kişilerin yeni tanı İTP için risk taşıdıkları, ayrıca kronik refrakter İTP ile HPA-2 arasında ilişki olabileceği yapılan çalışmalarda belirtilmiştir (52-54). Fakat bu polimorfizmlerin farklı etnik gruplarda rolü değişkenlik gösterebilmektedir.

### **2.2.5. Diğer Faktörler**

İTP ve viral enfeksiyonların birlikteliği ile ilgili çok sayıda araştırma yapılmıştır. Başta hepatit-C virüsü (HCV), HIV, CMV olmak üzere birçok viral ajan ile İTP arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Patogenezde ise virüslere karşı oluşan antikorların trombosit membran glikoproteinleri ile çapraz reaksiyon göstermesi ve immün kompleksler yüzünden trombosit yıkımının artması öne sürülmüştür (55). Bakterilerden ise özellikle *Helicobacter Pylori* ile İTP arasında ve bakteri eradikasyonundan sonra trombosit düzeyindeki değişimlerle ilgili son yıllarda çok sayıda çalışma yapılmaktadır.

Birçok otoimmün hastalıkla İTP'nin birlikteliği ortaya konulmuştur. Otoimmün hemolitik anemi, miyastenia gravis, sistemik lupus eritematozus, otoimmün tiroiditis, sjögren sendromu, romatoid artrit İTP'ye eşlik edebilen bazı otoimmün hastalıklardır (56-68). Yine antifosfolipid antikorları da İTP'de görülebilmektedir.

### **2.3. Klinik Özellikler**

İTP'nin yıllık insidansının 3,3 /100.000 olduğu tahmin edilmektedir (69). İTP ile ilgili tanımlamalar tablo-2'de gösterilmektedir (70). Akut İTP çocukluk döneminde genellikle viral enfeksiyonlar sonrası görülmekte ve %80-90 oranında 6-12 ay içinde spontan remisyona girebilmektedir (71). Hastalığın başlangıcı ani olup akut İTP hastalarının %50-85'inde purpuradan 1-3 hafta önce üst solunum yolu enfeksiyonu, ateşli gastrointestinal sistem enfeksiyonu veya canlı virüs aşısı öyküsü bulunmaktadır. Hala en fazla non-spesifik viral enfeksiyonlar baskın olarak görülmesine rağmen, çocukluk çağında en yaygın enfeksiyonlar olarak alışıl gelen rubeola, rubella, viral respiratuvar hastalık, varisella zoster ile EBV sıklıkla tanımlanmıştır. Ayrıca aşı yapıldıktan sonrada İTP görülebilmektedir.

**Tablo-2 : İTP ile ilgili önerilen tanımlamalar (70).**

<p><b>Primer İTP:</b> İzole trombositopeni (periferik kandaki trombosit sayısı &lt; 100x10<sup>9</sup> /L) ile karakterize otoimmün bir hastalık olup trombositopeni ile ilişkili olabilecek başka hastalık veya nedenlerin olmaması gerekir. Primer İTP bir dışlama tanısıdır. Halen klinik ve laboratuvar parametreler hastalığın kesin olarak tanısını koyabilmek için tam yeterli değildir. Primer İTP’de başlıca klinik problem; kanama semptomları her zaman olmamasına rağmen artmış kanama riskidir.</p>
<p><b>Sekonder İTP:</b> Primer İTP* haricindeki immün aracılıklı trombositopenilerin tüm formları</p>
<p><b>Hastalığın Fazları:</b></p> <p><b>Yeni tanı İTP:</b> Teşhis konulduktan sonraki ilk 3 aylık periyod</p> <p><b>İnatçı İTP:</b> Teşhis konulduktan sonraki 3’üncü aydan 12’nci aya kadar olan dönemde spontan remisyona ulaşamayan ya da tedavisiz komplet remisyonu sürdüremeyen hastaların dahil olduğu dönem</p> <p><b>Kronik İTP:</b> 12 aydan daha fazla devam eden durum</p> <p><b>Şiddetli İTP:</b> Yeterli tedaviye rağmen kanama semptomlarının varlığı ya da artırılmış ilaç dozu veya farklı trombosit yükseltici ilaç ile ek tedavi girişimi yapılmasına rağmen yeni kanama semptomlarının ortaya çıkması.</p>
<p>* İTP ilişkili olduğu hastalığın adıyla devam ettirilmelidir. İlaç kullanımından sonra trombositopeni olmuşsa parantez içinde “ilacın indüklediği” terimi kullanılabilir. Örneğin; sekonder İTP (ilacın indüklediği), sekonder İTP (lupus ilişkili), sekonder İTP (HIV ilişkili), gibi.</p>

Kronik İTP’nin başlangıcı genellikle sinsidir. Hastalarda sıklıkla ılımlı derecelerde uzun süreli hemorajik semptom öyküsü vardır. Kronik İTP’li hastaların klinik seyirleri genellikle dalgalıdır. Kanama epizodları son birkaç günden hafta ve aylara dağılım gösterebilir. Spontan remisyon genellikle yoktur veya parsiyel remisyon şeklindedir. Bazı hastalarda nöksler aşı yapılması ve ilaç kullanımı ile ilişkili olabilir. Akut ve kronik İTP’nin genel özellikleri tablo-3’de verilmiştir.



**Tablo-3:** Akut ve kronik İTP'nin özellikleri.

Özellik	Akut	Kronik
Yaş	2- 6 yaş	Erişkin, 20-40 yaş
K/E oranı	1/1	3/1
Geçirilmiş enfeksiyon	%50-80	Nadir
Başlangıç şekli	Ani	Sinsi
Trombosit sayısı	<20.000/mm <sup>3</sup>	40.000-80.000/mm <sup>3</sup>
Eozinofili ve lenfositoz	Sık	Nadir
Süre	Genellikle 2-6 hafta	Aylar/yıllar
Ağızda hemorajik büller	Yalnızca ciddi vakalarda	seyrek

İTP'de kanama bulguları genellikle mukokutanöz tiptedir. Sadece ekimoz ve peteşiye sahip olan hastalar kuru purpura, cilt bulgularına ek olarak mukoz membran kanaması olanlar yaş purpura olarak tanımlanabilir. Yaş purpuralı hastalarda trombosit sayısı daha düşük ve komplikasyon oranı daha yüksektir. Peteşiler genelde kırmızı-mor renkte, üzeri basmakla solmayan, toplu iğne başı büyüklüğünde, deriden kabarık olmayan, üzeri düz olan cilt lezyonlarıdır. En çok vasküler staz bölgelerinde (turnike yapılan yerin altı, çorap veya lastik kuşağın sıkıldığı yerler gibi) ayrıca dirsek gibi kemik çıkıntıları üzerindeki cilt bölgelerinde görülebilmektedir.

Ekimozlar her yerde görülmekle beraber büyük ve yüzeysel olanları genelde sırt ve kalçada ve de kan alınan veya invaziv girişim yapılan bölgenin etrafında rastlanmaktadır. Ağız içinde ve diğer mukozalarda hemorajik büller olabilmektedir. Dişeti ve burun kanamaları sıktır. İsrail İTP çalışma grubunun 712 hastayı dahil ettiği bir seride erişkin kadınların %43'ünde menometroraji olduğu görülmüştür (72).

Genelde hemorajik bulguların sıklığı ve ciddiyeti trombosit sayısı ile paraleldir. Trombosit sayısı 50.000/mm<sup>3</sup>'ün üstünde olan hastalarda spontan hemoraji genellikle görülmez. Trombosit sayısı 10.000-50.000/mm<sup>3</sup> arasında olanlarda hemorajik bulguların ciddiyeti değişiklik gösterir, peteşi ve pupuralar görülebilir. Trombosit sayısı 10.000/mm<sup>3</sup>'ün altında olanlarda ölüm

oranı gerçekte çok düşük olmasına rağmen, kanamadan kaynaklanan ciddi mortalite ve morbidite riskine sahiptirler. Artmış kanama riski olan hastalar; önceden kanama öyküsü olanlar, ek kanama diyatezi olanlar ve ileri yaştaki insanlardır. Yaşlı insanlarda hayatı tehdit eden kanama insidansının arttığı rapor edilmiştir (73).

İTP'nin en ciddi ve en korkulan komplikasyonu intrakranial hemorajidir. İntrakranial kanama hastaların %1'ini etkilemektedir. Hemoraji; genellikle subaraknoid ve multipl tipte görülebilmekte, peteşiden kanın geniş alanlara ekstravazasyonuna kadar değişik ölçülerde olabilmektedir. Bunların dışında diğer sistemlerde kanama, mikroskopik ve makroskopik hematüri, hematemez, melana, nadir olarak orta kulak ve retina kanamaları, subkonjoktival hemorajiler görülebilmektedir.

Çocuk ve erişkin İTP'sinde bazı farklılıklar mevcuttur. Erişkinlerde hastalık daha sinsi seyretmektedir. Sıklıkla asemptomatik olup rutin tahliller sırasında tesadüfen rastlanır. İTP'li hastaların fizik muayenelerinde trombosit tipi kanama ve nadir olarak hafif splenomegali dışında bir bulgu saptanmamaktadır. Belirgin karaciğer, dalak ve lenf nodu büyümesi görülmemektedir. Çocuk ve erişkinlerdeki İTP'nin bazı klinik bulguları tablo-4'te özetlenmiştir.

**Tablo-4** : Erişkin ve çocuklarda İTP'nin bazı klinik özellikleri.

<b>Özellik</b>	<b>Erişkinler</b>	<b>Çocuklar</b>
<b>En sık görüldüğü yaş (yıl)</b>	15-40	2-6
<b>Cinsiyet (kız/erkek)</b>	1.7/1	1/1
<b>Başlangıç</b>	Sinsi	Akut
<b>Öncesinde geçirilmiş enfeksiyon öyküsü</b>	Nadir	Yaygın
<b>Trombosit sayısı</b>	>20.000/mm <sup>3</sup>	<20.000/mm <sup>3</sup>
<b>Klinik gidiş</b>		
- Spontan remisyon	%2	>%80
- Kronikleşme	%43	%24
- Splenektomiye yanıt	%66	%71
- Tam iyileşme	%64	%89
- İntrakranial kanama	%3	<%1
- Kanama ile ölüm	%4	<%1
- Kronik refrakter hastalık ile ölüm	%5	%2

İTP hastalarında trombosit sayısı çok düşük olabilmesine karşın kanama olmayabilmekte veya kanama epizodları trombosit yapım bozukluğu olan hastalara göre daha az şiddetli seyretmektedir. Bu durum İTP'de artmış trombosit yapımı ve dolaşımdaki genç, büyük, homeostatik olarak efektif trombositlerle açıklanmaktadır (74).

**Tablo-5:** İTP şüphelenilen erişkin hastalarda ilk değerlendirmedeki temel unsurlar (75).

<p><b>Öykü</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Kanama semptomları (kanamanın tipi, şiddeti, süresi)</li><li>• Sistemik semptomlar (kilo kaybı, ateş, baş ağrısı ve artralji, raş, alopesi, venöz tromboz gibi otoimmün hastalıkların semptomları)</li><li>• HIV enfeksiyonu açısından risk faktörleri</li><li>• Gebelik durumu</li><li>• İlaçlar (trombositopeni yapabilecek heparin, alkol, kinin, kinidin, sülfonamidler gibi ilaçlar ve kanamayı artırabilecek aspirin ile türevleri)</li><li>• Aile öyküsü (trombositopeni, kanama ve otoimmün hastalıklar)</li><li>• Kanamayı artırabilecek gastrointestinal sistem hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, kronik böbrek hastalığı gibi komorbid durumlar</li></ul> <p><b>Fizik muayene</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Kanama bulguları (tipi, şiddeti)</li><li>• Karaciğer, dalak, lenf nodları ve sarılık</li><li>• Özellikle HIV ve bakteriyemi gibi enfeksiyon bulguları</li><li>• Artrit, nefrit ve kutanöz vaskülit gibi otoimmün hastalık bulguları</li><li>• Tromboz bulguları</li><li>• Nörolojik fonksiyonlar</li></ul> <p><b>Laboratuvar testleri</b></p> <p><b>Gerekli ve/veya uygun olanlar</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Tekrarlayan tam kan sayımları</li><li>• Periferik kan örneğinin incelenmesi</li><li>• Kemik iliği aspirasyonu (yaş 60'tan büyük, başka hematolojik hastalık şüphesi varsa veya splenektomi düşünülüyorsa)</li><li>• HIV testi (HIV enfeksiyonu risk faktörlerine sahip hastalarda)</li></ul> <p><b>Gerekli olmayan fakat uygun olabilecek</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Lupus antikoagülan, trombosit antijen spesifik antikor, direk antiglobulin testi, akciğer grafisi, ortalama trombosit hacmi, retikülosit sayımı, idrar analizi, tiroid fonksiyon testleri)</li></ul>
---

## 2.4. Tanı

İTP tanısı için; hastanın anamnezi, fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile birlikte trombositopeni yapabilecek diğer nedenlerin ekarte edilmesi gerekir. Purpura dışındaki fizik muayene bulgularının normal oluşu, dikkate değer büyüklükte splenomegali ve lenfadenopati olmayışı, trombositopeni dışında periferik kan tablosunun normal olması, megakaryoblast ve megakaryosit artışı dışında kemik iliği morfolojisinin normal oluşu, hipersplenizm, mikroanjiopatik hemolitik anemi, yaygın damar içi pıhtılaşması, ilaca bağlı trombositopeni, sistemik lupus eritematozus gibi durumların olmayışı İTP lehine olan bulgulardır (75).

İTP şüphesi olan hastaların anamnezlerinde kanamanın tipi, şiddeti, süresi, daha önceden kanama olup olmadığı, kanama olmuş ise kanamanın özellikleri mutlaka sorgulanmalıdır. Son zamanlarda başta üst solunum yolu enfeksiyonu olmak üzere herhangi bir enfeksiyon geçirip geçirmediği, hastada ek bir hastalık olup olmadığı (özellikle otoimmün hastalıklar), yakın dönemde ilaç kullanma hikayesi, ilaç kullanımı varsa kullandığı ilaçların neler olduğu öğrenilmelidir. Yine hastanın trombositopeni ve kanama hastalıklarına ait aile öyküsü araştırılmalıdır. Fizik muayenede ise; kanama ve enfeksiyon bulguları dikkatlice araştırılmalı, karaciğer, dalak ve tüm lenf nodlarının muayenesi titiz bir şekilde yapılmalıdır (75).

## 2.5. Laboratuvar Bulguları

Trombosit sayısı genellikle  $100.000/\text{mm}^3$ 'ün altındadır. Trombositlerin boyut ve görünümünde anormallikler görülebilir. Trombositler sıklıkla normalden büyüktürler (3-4  $\mu\text{m}$  çaplarında). Küçük trombositler ve trombosit parçacıkları görülebilir. Büyük trombositlerden dolayı ortalama trombosit hacmi [mean platelet volume (MPV)] değeri yükselmiştir. Yine trombosit dağılım genişliği artmıştır. Anemi kan kaybının derecesiyle orantılıdır ve normositiktir. Uzun süren ve ciddi kanamalardan sonra demir eksikliği anemisi görülebilir. Bazen ciddi hemorajiler retikülositoz ve ılımlı makrositoz yapabilir. Antitrombosit antikolar, fragmente eritrositlere rağmen eritrositlere karşı çapraz reaksiyon göstermezler. Bu muhtemelen kompleman aktivasyonunun zayıf olmasının bir sonucu olabilir. Total lökosit

sayısı akut kanamanın sonucu olarak görülen ılımlı nötrofili değişiklik dışında normaldir. Özellikle çocuklarda eozinofili görülebilir fakat bunun geçerli bir anlamı yoktur (73-75).

**Tablo-6:** İTP’de periferik kan deęerlendirilmesinde dikkat edilmesi gereken noktalar.

#### **İTP ile uyumlu bulgular**

- Trombositopeni (trombositler normal veya normalden biraz büyük hacimde olabilirler, ancak eritrosit büyüklüğünde dev trombositler olmamalıdır).
- Eritrosit morfolojisi normal olmalıdır.
- Retikülosit sayısı normal olmalıdır.
- Lökosit morfolojisi normal olmalıdır. Lökositoz veya lökopeni olmamalıdır.
- Anemi ve nötrofili kanama ile ortaya çıkabilir.
- Eozinofili ve lenfositoz olabilir.

#### **İTP ile uyumlu olmayan bulgular**

- Dev trombositlerin çoğunlukta olması.
- Eritrositlerde poikilositoz varlığı, şistositler, polikromazi, makrositler, normoblastlar izlenmesi
- Lökositoz, lökopeni, immatür veya atipik hücrelerin varlığı

Uzamış kanama zamanı ve pıhtı retraksiyonundaki eksiklik gibi hemostaz ve kan pıhtılaşma testlerindeki değişiklik sadece trombositopeniye dayandırılabilir. Komplike olmamış trombositopenili hastalarda protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı, fibrinojen gibi pıhtılaşma testleri normal sonuçlanır. Bazı İTP’li hastaların plazmalarında hafif düzeylerde

fibrinojen yıkım ürünlerinin arttığı gösterilmiştir. Periferik kanın değerlendirilmesi ile ilgili önemli noktalar tablo-6'da görülmektedir.

Kemik iliğinin incelemesinde; megakaryositlerin sayıca artmış veya normal olduğu, immatür görünümlü oldukları, nükleer lobulasyonlarının olmadıkları, koyu bazofilik stoplazmalarının dağınık oldukları dikkati çeker. Miyeloid ve eritroid seri normaldir. Kemik iliğindeki değişiklikler genellikle megakaryositlerle sınırlıdır. Bazen görülen eozinofili dışında lökositler temelde normaldirler. Megakaryositlerin kabaca MPV ile korele olarak boyutları ve sayıları artmıştır. İTP'li birçok hastada dev hücreler gibi morfolojik anormallikler olabilir. Kemik iliği incelemesi özellikle İTP dışındaki diğer trombositopeni yapıcı hastalıkları ekarte etmek için yardımcıdır. Hastalığın yeni tanı ve kronik formu ile ilgili veya hastalığın prognozunun belirlenmesinde ise belirgin bir fikir vermez (73).

Amerikan Hematoloji Birliği; sadece 60 yaşın üstünde tanı alan ve splenektomi yapılması düşünülen hastalara kemik iliği aspirasyonu yapılmasının uygun olabileceğini önermiştir (75). İngiliz Hematoloji Topluluğu'na göre; atipik özelliklerin olması, 60 yaş üstü hastalar, tedavi sürecinde veya tedavisiz komplet remisyonu takip eden relaps olması ve splenektomi planlanması durumları dışında kemik iliği incelemesi yapılması gereksizdir (76).

Yıllar içerisinde çok sayıda antitrombosit antikor ölçümü ile ilgili testler geliştirilmiştir. Fakat testlerin çoğu yüksek maliyetli olmakla beraber farklı tipte immünglobulinleri ölçtüğü için rutin kullanıma girememiştir. Ayrıca antitrombosit antikorlar İTP için spesifik değildir. Hatta immünglobulinlerin non-immün trombositopenilerde ve bazı normal bireylerde bile arttığı gösterilmiştir. İTP tanısında serolojik testlerle trombosit antikorlarının kullanılması bu nedenlerden dolayı önerilmemektedir (73).

## **2.6. Ayırıcı Tanı**

İTP tanısı koyabilmek için trombositopeni yapabilecek diğer bütün nedenler ekarte edilmelidir. İTP şüphelenilen her hastanın periferik yayması mutlaka dikkatli bir şekilde incelenmelidir. Periferik yayma incelemesi ile öncelikle trombosit sayısının gerçekten azalmış olduğu gösterilmelidir. Kan

tüplerinde antikoagülan olarak EDTA kullanıldığında trombositlerin kümeleşmesine bağlı olarak ortaya çıkan psödotrombositopeni sitratlı tüpte bakılan periferik kan yaymasında trombosit sayısının normal olması ile ekarte edilir.

Anemi, lökopeni, lökositoz, anormal lökosit morfolojisi, atipik hücre varlığı gibi durumlarda akut lösemi, lenfoma, aplastik anemi, miyelodisplastik sendrom veya metastatik hastalıkların ayırıcı tanısı açısından kemik iliği aspirasyonu ile değerlendirme yapmak gerekebilir. Hemolitik durumlarda (otoimmün hemolitik anemi, hemolitik üremik sendrom, trombotik trombositopenik purpura, yaygın damar içi pıhtılaşması, protez kapak vb.) periferik yaymada mikroanjiopatik değişiklikler ve ek olarak koagülasyon testlerinde anormallikler tespit edilebilir.

Birçok ateşli enfeksiyon hastalıklarının seyrinde trombositopeni görülebilineceğinden, İTP ayırıcı tanısında enfektif hastalıklar muhakkak sorgulanmalıdır. Özellikle HIV enfeksiyonunda hastaların yaklaşık %5-10'unda trombositopeni ilk bulgu olabilmektedir. Tablo-7'de trombositopeni yapabilecek bazı enfeksiyon ajanları verilmiştir.

**Tablo-7:** Trombositopeni yapabilen enfeksiyon ajanları.

<b>Viral:</b> Rubella, Rubeola, Herpes Simplex Virüs, Kabakulak, Epstein Bar Virüs, HIV, Hepatitler, Sitomegalovirus, Parvovirus, Varisella Zoster
<b>Bakteriyel:</b> Gram-negatifler, Meningokoksemi, Brucella, Salmonella Typhi, Tüberküloz, Kızıl, Subakut Bakteriyel Endokardit, Sifiliz, Boğmaca
<b>Protozoal:</b> Malaria, Toxoplazma, Leishmaniasis, Ankilostoma



**Tablo-8:** İmmün trombositopeni ile ilişkili ilaçlar ve sınıflandırılmaları (73).

Düzy 1 <sup>a</sup>		Düzy 2 <sup>b</sup>
Asetaminofen*	İopanoic asit	Asetazolamid
Alprenolol	İzoniazid	Ampisilin
Aminoglutetimid	Levamisol	Kaptopril
Aminosalisilik asit	Lityum	Karbamezapin*
Amiodaron	Meklofenamat	Klorpropamid*
Amfoterisin B	Mesalamin	Flukonazol
Amrinon	Metisilin	Glibenklamid
Atorvastatin	Metildopa*	Altın*
Sefalotin	Minoksidil	Hidroklorotiazid*
Klorotiazid	Nalidiksik asit	İbuprofen
Klorpromazin	Nafazolin	Oksifenbutazon
Simetidin	Nitrogliserin	Oksitetrasiklin
Danazol*	Novobiosin	Fenitoin
Deferoksamin	Oksprenolol	Prokainamid*
Diatrizoat	Pentoksifilin	Ranitidin*
Diazepam	Piperasilin	Sulindak
Diazoksit	Kinin*	Tiklopidin
Diklofenak	Kinidin*	
Dietilstilbesterol	Rifampin*	
Diflormetilornitin	Sülfasalazin	
Digoksin*	Sülfoksazol	
Etambutol	Tamoksifen	
Haloperidol	Tiotiksen	
İndinavir	Tolmetin	
İnterferon alfa	Kotrimoksazol*	
	vankomisin	
<b>Kriterler</b>		
1. İlaç trombositopeniden önce kullanılmış olmalı ve ilaç kesildiğinde devamlı ve tam olarak trombositopenide düzleme olmalı		
2. İlaç trombositopeni başlamadan önce; kullanılan tek ilaç olmalı ya da mevcut kullanılan ilaçlara eklenmiş olmalı ve kesildiğinde trombosit sayısı normal düzeye gelmeli		
3. Trombositopeni yapabilecek diğery nedenlerin dışlanmış olması		
4. İlaç tekrar verildiğinde trombositopenininin tekrarlaması		
<sup>a</sup> Düzy 1 kriterlerden 1-4.'yü karşılayanlar		
<sup>b</sup> Düzy 2 kriterlerden 1-3.'yü karşılayanlar		
*En yaygın olarak görülenler		

Bazı anemilerle trombositopeni arasında ilişkiler olabilmektedir. Özellikle vitamin B12 ve folat eksikliğine bağlı megaloblastik anemilerde trombositlerin de etkilenmesine bağlı olarak trombositopeni gelişebilmektedir. Yine ağır demir eksikliği anemisine bağlı gelişen trombositopeni görülebilmektedir. İTP tedavisine dirençli bu vakalarda demir replasman tedavisi ile olumlu sonuçlar alınmaktadır (77).

Trombositopenisi olan hastalarda araştırılması gereken en önemli noktalardan bir tanesi de hastanın ilaç kullanımınıdır. İlaçlar trombositler üzerine direkt toksik etkileriyle veya megakaryositlere zarar vererek trombosit yapımını azaltmak suretiyle trombositopeni meydana getirirler. İlaça bağlı trombositopenide; immün süreç ilacın veya metabolitlerinin bir moleküle veya trombosit membranına adsorbe olmasıyla başlar. Bu bileşim antijenik bir yapı gibi etki göstererek antikor yapımını uyarır. Sonuçta oluşan immün-kompleks trombositlere doğrudan hasar vererek veya trombosit membranını bozarak, trombositlerin retikuloendotelial sistem tarafından yok edilmesine yol açar (73, 78). Trombositopeniye yol açabilecek bazı ilaçlar tablo-8'de özetlenmiştir.

Özellikle adolesan dönemdeki bayanlarda trombositopeni araştırılırken sistemik lupus eritematozus mutlaka düşünülmeli, lupusa yönelik şikayet ve bulgular dikkatlice araştırılmalıdır. Antinükleer antikor (ANA), anti-DNA, kompleman 3 (C3), kompleman 4 (C4) gerektiğinde bakılmalıdır. Hemoraji ve trombotik olaylarla seyreden antifosfolipid antikor sendromu ayırıcı tanıları arasında mutlaka bulunmalıdır.

## **2.7. Tedavi ve İzlem**

İmmün trombositopenik purpuralı hastaların tedavisinde genel kural olarak her hasta için kişiselleştirilmiş tedavi yer almalıdır. Modern ilaç geliştirmedeki yüksek maliyetler nedeniyle yeni tedaviler pahalı olabilmekte ve bazı ülkelerde bu ilaçların kullanımı ve ulaşılabilirliği sınırlı olmaktadır. Çeşitli tedavi seçenekleri tablo-9'da başlık halinde verilmektedir (79). İTP'de major hayatı tehdit eden durum hemorajiye bağlı ölüm olsa da 17 hasta ile

**Tablo-9:** İTP' de tedavi seçenekleri (79).

<b>Klinik durum</b>	<b>Tedavi seçenekleri</b>
Birinci basamak tedavi ( yeni tanı almış İTP hastaları için başlangıç tedavisi)	Anti-D Kortikosteroidler: Deksametazon, Metilprednizolon, Prednizolon IVIg (intravenöz immünglobulin)
İkinci basamak	Azatiopurin Siklosporin A Siklofosamid Danazol Dapson Mikofenolat mofetil Ritüksimab Splenektomi TPO (trombopoetin) reseptör agonistleri Vinka alkaloidleri
Birinci ve ikinci basamak tedavileri başarısız olan hastalarda	<b>Kategori A: yeterli çalışmalara sahip tedavi seçenekleri</b> TPO (trombopoetin) reseptör agonistleri <b>Kategori B: az sayıda çalışmaya sahip ve potansiyel toksik etkileri olabilenler</b> Campath-1H Birinci ve ikinci basamak tedavilerin kombinasyonu Kemoterapi kombinasyonu Kemik iliği transplantasyonu

yapılan bir çalışmada tahmini hemorajiye bağlı ölüm riski her yetişkin hasta yılı için 0.0162 ile 0.0389 vaka olarak bulunmuştur (80). 60 yaş üstü

hastalarda kanama riski artmıştır. Enfeksiyon ve kanamanın mortaliteye katkısı eşittir. Tedavi kararlarına katkıda bulunabilecek bazı ilişkili faktörler şunlardır: Kanamanın derecesi, kanamaya yol açabilecek komorbiditeler, spesifik tedavilerin komplikasyonları, hastanın hayat tarzı ve aktivite durumu, yan etkilerin tolerabilitesi, kanamaya yol açabilecek potansiyel girişimler, bakım koşullarına ulaşılabilirlik, hastanın tedaviden beklentileri, hastalığın yükü ile ilgili hastanın anksiyete ve endişeleri, hastanın kanama riski yaratabilecek İTP dışı tedavilere gereksinimi.

Tedavi gereksinimi; cerrahi, travma, trombosit disfonksiyonu veya diğer hemostatik defektler, kanama için açıkça tanımlanmış komorbiditeler, antikoagülan tedavi, işi veya hayat tarzının kanamaya eğilimli olması gibi durumlara bağlı kanama olmaması halinde trombosit sayısı  $50 \times 10^9/L$ 'nin üzerinde olan hastalarda çok nadirdir. Tedavi seçeneklerine karar verilirken hastanın tercihi de göz önünde tutulmalıdır (79).

### **2.7.1. Birinci Basamak Tedavi: Yeni Tanı Almış Hastalar İçin Başlangıç Tedavisi**

#### **2.7.1.1. Kortikosteroidler**

Kortikosteroidler standart başlangıç tedavisidirler. Trombosit sayısındaki artıştan bağımsız olarak kan damarları üzerine direkt etki ile kanamayı azaltırlar. Vasküler stabiliteyi artırır, antikor üretimini ve retiküloendotelial sistemde fagositozu azaltırlar. Fakat yan etkileri hızlı görülmeye başlar ve önemli komplikasyonlar yaratır. Prednizon İTP hastaları için birinci basamak başlangıç tedavisinde standart ilaçtır. Prednizon birkaç gün ile birkaç hafta süresince,  $0,5-2 \text{ mg/kg/gün}$  dozunda trombosit sayısı  $30-50 \times 10^9/L$  artıncaya kadar verilmelidir. Tedavinin başlangıcında %80'lere varan yanıt görülebilmektedir.

Kortikosteroidlerle yüksek oranda yanıt alınmasına rağmen birçok yan etki görülebilmektedir. Mizaç değişikliği, psikoz, kilo alma, öfke hali, anksiyete ve uykusuzluk gibi psikiyatrik problemler, kilo alma, sıvı toplanması, diyabet, osteoporoz, ciltte incelme, cushingoid yüz görünümü, alopesi, hipertansiyon, gastrointestinal sistemde ülserler, avasküler nekroz, katarakt, fırsatçı enfeksiyonlar, adrenal yetmezlik gibi oldukça farklı yan

etkiye sahiptirler.

### **2.7.1.2. İntravenöz anti-D (IV anti-D)**

IV anti-D tedavisi Rh(D) pozitif ve splenektomi yapılmamış hastalar için uygundur. Anti-D eritrositlerdeki D antijenlerine bağlanan poliklonal bir immünglobulindir. Antikorla kaplı eritrositlerin dalak tarafından öncelikle tutulması trombosit klirensini azaltmakta ve trombosit sayısının yükselmesine neden olmaktadır. 50-75 µg/kg dozunda uygulanır ve 1-3 günde trombosit sayısında yükseklik görülür.

### **2.7.1.3. IVIg (İntravenöz immünglobulin)**

IVIg retiküloendotelyal hücrelerdeki Fc reseptörlerini bloke ederek trombositlerin fagositozla yıkımını azaltır. Otoantikor yapan B hücrelerini süprese eder. Ayrıca IVIg AntiGpIIb-IIIa'ya karşı anti-idiotipik antikorlar içermektedir. Bu antikorlar GpIIbIIIa'ya karşı otoantikor bağlanmasını inhibe ederler (79). IVIg 0,4 g/kg/5 gün veya 1 g/ kg/2 gün dozlarında uygulanabilir.

Yan etkileri arasında; yaygın baş ağrısı vardır fakat çok şiddetli değildir. Geçici nötropeni, renal yetmezlik, aseptik menenjit, tromboz, ateş, kızarma, titreme, yorgunluk, bulantı, kan basıncında değişiklikler ve taşikardi yapabilmektedir.

### **2.7.2. Acil Tedaviler**

Yüksek kanama riskine sahip cerrahi girişim yapılacak hastalar veya aktif merkezi sinir sistemi, gastrointestinal, genitoüriner sistem kanaması geçirmekte olan hastalar olmak üzere bazı durumlarda trombosit sayısını acil biçimde yükseltmek gerekebilir. Acil durumlarda kortikosteroid tedavisini IVIg ve anti-D'ye değiştirmek etkili olabilmekle birlikte birinci basamak tedavileri kombine edilebilir. Belli cerrahi işlemler için güvenli sayılabilecek trombosit değerleri tablo-10'da verilmiştir.

**Tablo-10:** Yetişkinler için bazı cerrahi işlemler öncesi asgari olması gereken trombosit değerleri.

Cerrahi prosedür	Trombosit sayısı (x10 <sup>9</sup> /L)
Diş çekimi	≥30
Bölgesel diş bloğu	≥30
Minör cerrahi	≥50
Major cerrahi	≥80
Vaginal doğum	≥50
Sezaryan doğum	≥80
Spinal ya da epidural anestezi	≥80

### **2.7.3. Erişkin İTP Hastaları İçin İkinci Basamak Tedavi Seçenekleri**

#### **2.7.3.1. Azotiopurin**

Antijenik stimülasyonu takiben başlayan hücre proliferasyonunda nükleik asit metabolizması üzerinden etki gösteren bir pürin analogudur. 1-2 mg/kg/gün (max 150 mg/gün) dozuyla kullanılır. Yanıt 3-6 aydan daha uzun sürede yavaş gelişir. Tam yanıt %20-40, parsiyel yanıt %10-20 civarındadır. Yan etkileri arasında; halsizlik, terleme, transaminaz yüksekliği, pankreatit, ciddi nötropeniye eşlik eden enfeksiyonlar sayılabilir.

#### **2.7.3.2. Siklosporin A**

İmmüsupresif bir ajan olup CD4+ T lenfositlerin antijen bağımlı aktivasyonunu inhibe ederek, sitokinlerin salınımını engeller. Böylece B lenfositlere indirekt etki ile gelişme ve diferansiasyonu inhibe eder. Günlük doz 2,5-3 mg/kg olarak verilebilir.

#### **2.7.3.3. Siklofosfamid**

Alkilleyici ajanlar grubundan bir kemoterapötiktir. Oral (1-2 mg/kg/gün en az 16 hafta) veya intravenöz (0,3-1 g/m<sup>2</sup>, 1-3 doz her 2-4 hafta) dozlarında siklofosfamid ile immüsupresyon kortikosteroid ve splenektomiye dirençli hastalarda kullanılmıştır.

#### **2.7.3.4. Danazol**

Androjenik ve zayıf progesteronik etkili bir etisteron isoxaloe derivativesidir. Fagositik hücrelerde östrojenin etkisi ile artan Fc reseptörlerinde down regülasyon yaparak etki gösterir. Danazol günde 2-4 defa 200 mg'lık dozlar halinde veya 10-15 mg/kg/gün dozunda oral olarak kullanılabilir.

#### **2.7.3.5. Rituksimab**

CD20 antijenine karşı oluşturulmuş bir monoklonal antikordur. Antijen bağlayıcı bölgesi ile B hücreleri üzerindeki CD20 antijenine bağlanır, Fc bölgesi ile immün efektör hücreler aracılığıyla B hücre lizisi sağlar. B hücre etkinliği nedeniyle otoimmün hastalıklarda potansiyel tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır. Rituksimabın İTP'li hastalarda kullanılması ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır ve hastaların %60'ında yanıt olduğu, %40'a yakınında komplet remisyona ulaşıldığı gösterilmiştir. Hastaların %15-20'sinde genellikle 1-2 ile 6-8 hafta sonra yanıt meydana gelmekte ve kısmi yanıt 2 aydan 5 yıl veya daha fazla sürmektedir (81). Rituksimab aktif hepatit-B enfeksiyonu olan hastalarda kontrendikedir. Rituksimabla ilişkili yan etkiler genellikle ılımlıdır ve enfeksiyon insidansı düşüktür.

#### **2.7.3.6. Trombopoietin-Reseptör Agonistleri: Romiplostim ve Eltrombopag.**

Trombopoietin (TPO) trombosit yapımını regüle eden primer faktördür. TPO reseptörlerini aktive ederek trombosit yapımını artıran birkaç tane TPO reseptör agonisti geliştirilmiştir. Romiplostim 1-10 µg/kg subkutan haftalık enjeksiyon şeklinde, eltrombopag ise oral 25, 50 veya 75 mg günlük dozlar şeklinde kullanılmaktadır. 2 paralel, plasebo-kontrollü, çift kör randomize çalışmada 63 splenektomili ve 62 non-splenektomili hastalara 6 ay süreyle romiplostim tedavisi verilmiştir. Trombosit yanıtı %79 ve %88 olarak bulunmuştur. Kendi plasebo kollarıyla karşılaştırıldığında ise sırasıyla %0 ve %14 olarak sonuçlanmıştır (82). Benzer sonuçlara eltrombopag tedavisiyle de ulaşılmıştır.

#### **2.7.3.7. Splenektomi**

Splenektomi ile antikor ile sensitize olmuş trombositlerin yıkımının

engellenmesi amaçlanmaktadır. 4-6 haftalık steroid tedavisine rağmen trombosit sayısı 10.000'in altında olanlarda, steroid doz azaltımı sırasında relaps olanlarda, 3 aya kadar uzanan periyoda trombosit sayısı 30.000'in altında olanlarda uygulanabilir. Operasyon mortalitesi %1'in altındadır. Splenektomi sonrası 24-48 saat içerisinde trombosit sayısında yükselme başlar.

Splenektomiye bağlı olarak kanama, enfeksiyon, tromboz, uzamış hastanede kalma süresi ve ek girişim gereksinimi gibi komplikasyonlar olabilir.

### **3. *Helicobacter Pylori***

*Helicobacter Pylori* ilk olarak 1983 yılında Marshall ve Warren tarafından kronik gastritli hastaların endoskopik biyopsi materyallerinde spiral şekilli bir bakteri olarak saptanmış ve *Campylobactere* benzediği için *Campylobacter like microorganism* denmiştir. Daha sonra antrum ve pylor bölgelerinden izole edildiği için *campylobacter pylori* adını almıştır (83, 84). 1989 yılında Goodwin ve ark. bu bakterinin campylobacter grubundan olmadığını gösterip, helikal yapısı nedeniyle *Helicobacter Pylori* olarak adını değiştirmişlerdir. *Helicobacter Pylori*'nin gastrik ve peptik ülser hastalığının ana sebeplerinden biri olduğu 1994 yılında resmen kabul edilip, peptik ülser hastalığının bir enfeksiyon hastalığı olduğu ve enfeksiyon hastalığı gibi tedavi edilmesi gerektiği şeklinde görüş belirtilmiştir (85). Ayrıca mide kanseri ve MALT lenfoma ile ilişkisinin ortaya konmasından sonra grup - I karsinojen olarak kabul edilmiştir.

#### **3.1. Epidemiyoloji:**

*Helicobacter Pylori*'nin prevalansı ülkeler arasında ve her ülkenin değişik bölgelerinde farklılık göstermektedir. Yine etnik gruplar ve yaş grupları arasında değişiklikler olabilmektedir.



**Tablo-11:** Dünyadaki *Helicobacter Pylori* prevalansının kıtalara göre değerleri.

Güney Amerika	%70-90
Afrika	%70-90
Asya	%70-80
Doğu Avrupa	%70
Batı Avrupa	%30-50
Kuzey Amerika	%30-40
Avustralya	%20

Gelişmekte olan ülkelerde prevalans daha yüksek olmaktadır. Bu bölgelerde enfeksiyon daha yaşamın ilk yıllarından itibaren alınır. 10-12 yaşlarında toplumun büyük kısmı enfekte olup, 50 yaş civarında ise tamamına yakını enfektedir. Gelişmiş ülkelerde ise hijyenik önlemler, sosyoekonomik durum ve yaşam standartına bağlı olarak prevalans daha düşük olmaktadır. Ailenin kalabalık oluşu, aynı odayı çok sayıda kişinin paylaşması, içme sularının temiz olmayışı, kötü hijyenik koşullar ve düşük gelir düzeyi enfeksiyon riskini artıran faktörlerdir (86). Türkiye *Helicobacter Pylori* Prevalans Araştırması (TURHEP) çalışması ülkemizdeki en büyük *helicobacter pylori* seroprevalans çalışması olup, *Helicobacter Pylori*'nin Türkiye'deki sıklığı %82,7 olarak bildirilmiştir (87).

### **3.2. Mikrobiyolojik Özellikler**

#### **3.2.1. Bulaş yolları**

Başta uygun olmayan içme suları olmak üzere, kusmuk, tükürük, gaita ile bulaş olabilmektedir. Primer rezervuar insan olup, enfeksiyon bakterinin oral yolla alınmasıyla bulaşır. *Helicobacter Pylori* tükürük ve dışten de izole edilmiştir. Hayvandan insana bulaş ise gösterilememiştir. Üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılan hastalarda HP gelişimi bildirildiğinden, endoskopi aletleri gerekli şekilde temizlenmelidir.

#### **3.2.2. Morfolojik özellikler**

*Helicobacter Pylori* spiral şeklinde, mikroaerofilik, gram negatif bir bakteridir. 4-6 adet polar kılıflı flagellaya sahiptir. Bu sayede gastrik mukus içerisinde rahatça hareket edebilmektedir. Flagellalar protein yapıdaki

flamentlere sahip olup bakterinin helikal yapısının dönerek ilerlemesinde görev alırlar. Hücrenin dış membran yapısında üreaz ve ısı şok proteini B yer almaktadır. Üreaz enzimi sayesinde bakteri etrafında alkalin bir pH sağlayarak mide asiditesinden kendini korur (88).

### 3.2.3. Virülans

*Helicobacter Pylori* vücutta sadece mide epitelinde yerleşir. Ayrıca özofagus, duodenum ve Meckel divertikülü gibi metastatik mide dokusunun bulunduğu yerlerde olabilir. Asit ortamda yaşayamaz. Midede ise canlı kalabilmesini üreaz aktivitesi ve hareketli olması sağlar. Üreaz üreyi, amonyak ve karbondioksit parçalayarak bakteri etrafında alkali ortam sağlar. *Helicobacter Pylori*; Hpa A, Hsp A ve Bab A gibi adhezine sahiptir. Bu adhezine mide epiteline bağlanmasını sağlar. Virülansda en önemli faktörlerden bir tanesi Vac A ekzotoksindir. Başta mide epiteli olmak üzere tüm hücrelerde vakuolizasyona neden olur. Genomik farklılıklardan dolayı şusların hepsi fazla miktarda Vac A salgılayamaz. Vac A pozitif olan şusların neredeyse tamamı Cag A toksinide salgılar. Fakat midedeki esas hasarlanmadan sorumlu toksin Vac A'dır. Cag A ise hücrede sitokin yapımına (IL-8 gibi) ve dokuda enflamasyona sebep olur. Cag A'ya sahip olanların peptik ülser, mide kanseri ve Malt lenfomaya yakalanma riski daha yüksektir. Ice A ise virülansda rolü olan diğer bir proteindir (88).

Katalaz ve süperoksit dismutaz enzimleri ise *Helicobacter Pylori*'yi fagositozdan korurlar. Katalaz H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'yi su ve oksijene ayırıp bakterinin oksijen radikallerinden hasar görmesini engeller. Bakteri taşıdığı proteaz, lipaz ve fosfolipaz enzimleri ile mukus ve epitel hücrelerine zarar verir. Kanlı besiyerinde, mikroaerofilik şartlarda, 37°C'de ve CO<sub>2</sub> içeren ortamlarda optimal üreme gösterir. PH < 4 olduğunda hareket edememektedir (88).

### 3.3. Patogenez

*Helicobacter Pylori* mide epitel hücrelerine klas-II major histokompatibilite molekülleri aracılığı ile bağlanır. Vac A direkt toksisite ile hasar verirken Cag A hücre içine girip sitokinlerle mevcut hasarı artırır. Üreaz oluşturduğu amonyak ile olaya katkıda bulunur. Lamina propiadaki monositlerin aktivitelerinde artış ve TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-2, IL-6, IL-8 gibi

sitokinlerin salgılanmasıyla ortama reaktif oksijen radikalleri salınır. Bu radikallerde mukozal hücreler arasındaki bağlantıları zayıflatır ve submukozal hasar meydana getirir. *Helicobacter Pylori* enfeksiyonu korpusta sınırlı ise paryetal hücrelerde inhibisyon olur ve asit salınımı baskılanır. Antrum tutulumu ön planda ise somatostatinin salınımında azalma olur. Böylece G hücrelerinde uyarılma olur ve gastrin salınımı artar. Sonuçta da mide asiditesi artar. Ek olarak gastrin trofik etki ile paryetal hücre kitlesinde artışa yol açar (88).

### **3.4. Klinik**

*Helicobacter Pylori*; kronik atrofik gastrit'ten, peptik ülser, mide kanseri ve primer gastrik B cell lenfoma'ya kadar oldukça farklı klinik tablolara yol açabilmektedir. Non-ülser dispepsi ve gastroözofajial reflü ile ilişkisi ise tam olarak net değildir.

### **3.5. Tanı yöntemleri**

#### **3.5.1. İnvaziv Testler**

Endoskopi ve biyopsi ile yapılan testlerdir. *Helicobacter Pylori* midede homojen dağılmadığı için ikisi antrum ikiside korpustan olmak üzere en az dört tane biyopsi alınmalıdır. Böylece hem etken hem de histolojik hastalık saptanabilir. Bu yüzden bazı araştırmacılar tarafından gold standart yöntem olarak görülmektedir. Kültür spesifitesi %100 olmasına rağmen sensitivitesi en düşük yöntemdir.

Üreaz testinin spesifitesi %100, sensitivitesi %90'dır. Yanlış negatif sonuç ise bakteri azlığına veya materyal yetersizliğine bağlıdır. Yakın zamanda proton pompa inhibitörü veya antibiyotik kullanımı da testi olumsuz etkiler. Biyopsi materyali üre besin yerine konulup üzerine pH indikatörü olarak fenol kırmızısı eklenir. Ortamda üreaz varsa üreyi parçalar ve ortaya çıkan amonyak pH 'yı 7'nin üzerine çıkartarak renk değişikliğine yol açar. PCR ise pahalı ve her yerde uygulanamayan bir yöntem olup gastrik sıvı veya biyopsi materyalinde sadece 100 bakteri olsa bile tanı koyma ihtimali yüksektir. *Helicobacter Pylori* genom parçalarını tespit eder (89-93).

#### **3.5.2. Non-invaziv Testler**

Daha çok toplum taramalarında kullanılan serolojik testlerde

*Helicobacter Pylori*'ye karşı oluşan spesifik antikorlar araştırılır. En yaygın kullanılan test ELISA'dır. *Helicobacter Pylori* enfeksiyonunda bakteriye karşı yüksek titrede IgG ve daha az olarakta IgA tipi antikorlar oluşmaktadır. IgM tipi antikorların tanıda değeri yoktur. ELISA testinin sensitivitesi %85, spesifitesi %95'tir. Gaitada antijen testi; insan dışkısında *Helicobacter Pylori* antijenlerinin ELISA yöntemiyle aranması esastır. Kullanımı kolay, hızlı sonuç veren ve ucuz bir testtir. Üre nefes testine göre sensitivitesi düşüktür.

Üre nefes testi ise  $^{13}\text{C}$ (non-radyoaktif) ve  $^{14}\text{C}$ (radyoaktif) ile yapılan kolay ve güvenilir bir testtir. Spesifite ve sensitivitesi %90'ın üstündedir. Karbon ile işaretli üre solüsyonu içildikten önce ve sonra nefes örneklerine bakılır. Üreaz varlığında üre parçalanır ve işaretli  $\text{CO}_2$  atılır. Antibiyotik ve proton pompa inhibitörü kullanmak yalancı negatif sonuç vermesine neden olur. Eradikasyon tedavisinin etkinliğini göstermek amacı ile tedaviden bir sonra kontrolü yapılabilir (89-93).

**Tablo-12:** *Helicobacter Pylori* tanısında kullanılan testler ve genel özellikleri.

TEST	SENSİTİVİTE %	SPESİFİTE %	AVANTAJLARI
Histoloji	85	100	Spesifitesi yüksek
Kültür	65	100	Antibiyotik duyarlılığını belirler.
Üreaz testi	90-100	95	Hızlı sonuç alınır.
PCR	98	98	100 bakteri varlığında bile sonuç alınabilir.
Seroloji	80-90	95	Ucuzdur.
Üre nefes testi	95	95	Basit, hızlı ve erken takipte kullanışlıdır.
Gaita antijen testi	90	95	Erken takipte kullanışlı, coccoid formu bile saptar.

### 3.6. Tedavi

*Helicobacter Pylori*; gastrit, peptik ülser, mide kanseri ve primer gastrik B cell lenfoma gibi çok değişik sonuçlara yol açabileceğinden tedavisi oldukça önemlidir. Uluslararası Maastricht III konsensus raporunda tedavi ile

ilgili önemli noktalara değinilmiştir. Yapılan bir çalışmada; düşük dereceli gastrik MALT lenfomalı hastaların %62'si *Helicobacter Pylori* eradikasyon tedavisinden sonra 12 ay içinde komplet remisyona girmiştir (94, 95). Düşük dereceli evre-1 gastrik MALT lenfomalı *Helicobacter Pylori* ile enfekte hastalarda *Helicobacter Pylori* eradikasyonu ilk tedavi seçeneği olmalıdır.

HP eradikasyonu non-ülser dispepsi araştırılan ve HP ile enfekte kişilerde yapılmalıdır. Test ve tedavinin etkinliği *Helicobacter Pylori* prevalansının düşük olduğu ülkelerde düşük olmakla beraber asit süpresyonu ile eşdeğerdir. Gastroözofajial reflü hastalığı (GÖRH) ile *helicobacter pylori* arasında kesin bir ilişki yoktur. HP eradikasyon tedavisi GÖRH hastalarında proton pompa inhibitörü (PPI) tedavisini etkilemez. GÖRH hastalarına rutin HP test yapılması önerilmemektedir. HP testi uzun süre PPI tedavisi alan hastalarda düşünülebilir. Non-steroid antienflamatuar (NSAİD) ilaç kullananlarda HP eradikasyonu peptik ülser ve kanamasına karşı koruyucu olabilir. *Helicobacter pylori* ekstraintestinal hastalıklardan demir eksikliği anemisi ve immün trombositopenik purpura ile beraber olabileceğinden, bu iki durum varlığında HP aranmalı ve tedavi edilmelidir (96).

*Helicobacter Pylori* eradikasyonu; tedaviden en az 4 hafta sonra değerlendirilmelidir. Standart PPI, klaritromisin, amoksisilin veya metronidazolü içeren 14 günlük üçlü tedavi 7 günlük tedaviden daha başarılıdır. Artan antibiyotik direnci nedeniyle seçilecek olan tedavi iyi düşünülmelidir. 5 günlük PPI, amoksisilin ardından ek olarak 5 gün PPI, klaritromisin, tinidazol kombine tedavisinin klasik PPI, amoksisilin, klaritromisin tedavisine göre daha iyi sonuçlar verdiği gösterilmiştir. Fakat bunu net olarak söyleyebilmek için farklı bölgelerde ileri değerlendirmeler yapılması gerekir (97, 98).

%15-20'den daha az klaritromisin direncine sahip populasyonlarda PPI, klaritromisin, amoksisilin veya metronidazol ilk tedavi seçeneği olarak önerilebilir. %40'tan daha az metronidazol direncine sahip populasyonlarda ise PPI, klaritromisin, metronidazol tercih edilebilir. Duyarlı suşlarda PPI, klaritromisin, metronidazol kombinasyonu PPI, klaritromisin, amoksisilin kombinasyonundan daha başarılıdır (sırasıyla %97 ve %88). Sadece

klaritromisin direnci olan vakalarda da aynı durum söz konusudur (sırasıyla %50 ve %18). Metronidazol direnci olan vakalarda PPI, klaritromisin, metronidazol kullanıldığında eradikasyon oranı %25 azalmaktadır (%72 ve %97) (96).

Eğer daha önce kullanılmamış ise bizmut içeren dördü tedavi en iyi ikincil tedavi rejimi olarak yer almaktadır. Fakat bazı ülkelerde bizmut bulunamadığı bildirilmektedir. Bizmut bulunamadığı durumlarda ikincil tedavide PPI, amoksisilin veya tetrasiklin ve metronizol kullanılabilir. Kurtarma tedavisinde ise son yıllarda fluorokinolon, levofloksasin, rifampisin ve rifabutin kullanımı gündeme gelmeye başlamıştır. Antibiyotik duyarlılık testleri yapılması önerilmektedir. Bazı çalışmalarda bu antibiyotikler ilk tedavide kullanılmışlardır ve iyi eradikasyon oranlarına ulaşılmıştır. Fakat burada da direnç en önemli sorun olup, bazı yerlerde levofloksasin direncinin %20'lere ulaştığı bildirilmektedir (96).

#### **4. İTP ve *Helicobacter Pylori***

*Helicobacter Pylori* enfeksiyonu ve İTP arasındaki ilişki ve bakteri eradikasyonundan sonra trombosit sayısındaki artış ile ilgili veriler özellikle son yıllarda artmaktadır. Bu konu ile ilgili ilk çalışmalardan bir tanesi 1998'de Gasbarini ve ark. tarafından yapılmıştır. *Helicobacter Pylori* eradikasyonundan sonra kronik İTP'li erişkin hastaların trombosit sayılarında artış olduğunu göstermişlerdir. İTP ile HP arasındaki ilişki açısından birçok olası mekanizma olabileceği ileri sürülmüştür. Ama çalışmaların az sayıda hasta ile yapılması ve birbirinden farklı sonuçlar olması nedeniyle patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. İTP'li hastalar sağlıklı kontrollerden daha düşük HLA-DRB1\*11 ve DQB1\*03 allelerine sahiptirler. *Helicobacter Pylori* enfeksiyonu bakımından İTP hastaları analiz edildiğinde, bu düşük frekansın HP negatif hastaların tipik bir özelliği olduğu görülmüştür. Bu bulgu muhtemelen İTP'nin farklı subgrupları olabileceğini ve bu gruplardaki patogenezi farklı olabileceğini düşündürmesine rağmen yine de patogenezi tam olarak açıklayamamaktadır. Bazı araştırmacılar HP

enfeksiyonlu İTP hastalarında trombositlere karşı gelişen antikorlar üzerinde çalışmalar yapmışlardır. Bakteri eradikasyonu ve trombosit yükselmesine çoğu vakada otoantikörlerin azalmasının eşlik ettiğini bulmuşlardır. Bu sonuçlar HP ve trombosit antijenleri arasında bir çapraz mimicry olabileceğini ve olası otoimmün patogenezi desteklemektedir. Yapılan bir çalışmada ise PA IgG ( platelet associated IgG) antikoru saptanılan kronik İTP'li hastalarda HP CagA proteini gösterilmiş ve çapraz reaksiyona bağlı oluşan antikor düzeylerinin eradikasyon tedavisi sonrasında azaldığı tespit edilmiştir. CagA antijeninin Th4 hücrelerini uyardığı, uyarılan T hücrelerinin B hücrelerinin çoğalıp gelişmesini sağladığı ve de CagA'a karşı gelişen bu antikorların çapraz reaksiyonla trombositleri parçaladıkları düşünülmektedir (99).

İTP'li hastalarda HP eradikasyonu sonrasında trombosit sayısındaki değişimle ilgili yapılan birçok çalışmanın sonuçları farklılık göstermektedir. Eradikasyonun yapıldığı hastalarda trombosit sayısında artış görülebilmektedir. Çalışmaların çoğunda İTP hastalarının alt bir grubundaki HP'nin rolünü dolaylı destekleyen bir bulgu da, trombosit sayısının bakterinin eradike edilmediği hastalarda tedaviden önce ve sonra farklılık göstermemesidir. Bu konu ile ilgili 25 çalışmanın değerlendirildiği, toplam 1555 hastayı kapsayan bir metaanalizde; komplet remisyon %42,7 ve total remisyon %50,3 olarak bulunmuştur (100). Yapılan diğer çalışmalarda da benzer sonuçlar bulunmaktadır. İTP'li hastaların eradikasyon tedavisi uzun süreli immünsupresif tedavi ve yan etkilerine göre daha avantajlı görülmektedir. Fakat şu an için standart tedavide yer alabilmesi için daha çok çalışma yapılması gerekmektedir. Ayrıca HP eradikasyonu sonrası trombosit cevabına temkinle bakılmalıdır. Çünkü trombosit sayımında spontan artışlar hastalık seyrince gözlenebilir.

Bu çalışmada Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları Ana Bilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı tarafından takip edilen İTP tanılı hastalarda *Helicobacter Pylori* insidansı ve bakteri eradikasyonu sonrasında trombosit sayısındaki değişikliği ortaya koymayı amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Temmuz 2009 – Nisan 2010 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı'nda takip ve tedavi edilmekte olan kesin tanı almış toplam 103 İTP olgusu ile yapıldı. Çalışmamız Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'nun 05 Mayıs 2009 tarih ve 2009-8/55 no'lu kararı ile usul ve esas yönünden uygun görülmüş olup, "İmmün Trombositopenik Purpura Tanılı Hastalarda; *Helicobacter Pylori* İnsidansı ve *Helicobacter Pylori* Eradikasyon Tedavisinin Trombosit Sayısı Üzerine Etkisi" konulu tez olarak başlatıldı.

Çalışma grubu seçiminde aşağıdaki kriterler kullanıldı.

### **Araştırmaya alınma (kabul edilme) kriterleri:**

1. 18 yaşından büyük olmak
2. İTP tanısına sahip olmak
3. HP enfeksiyonu araştırılması endikasyonuna sahip olmak

### **HP enfeksiyonu araştırılması endikasyonları:**

1. Dispeptik yakınmalara sahip olup alarm semptomları (kilo kaybı, şiddetli karın ağrısı kaşeksi, kusma, gece terlemesi, ateş) olmayan kişiler
2. Endoskopik olarak peptik ülser veya gastriti olan hastalar
3. Birinci derece yakınlarında mide kanseri olanlar
4. Açıklanamayan demir eksikliği anemisi olanlar
5. İTP hastaları

### **Araştırmaya alınmama (hariç tutulma) kriterleri:**

1. Gastrektomili olmak
2. HP araştırılma endikasyonuna sahip olmamak

Çalışmada hastaların adı, soyadı, yaş, cinsiyet, primer hastalığın süresi, almış olduğu tedaviler ve bu tedavilere yanıtları gibi demografik özellikler ile gastrik semptom ve bulguları kaydedildi.



Hastaların periferik tam kan sayımı, antitrombosit antikor ve *Helicobacter Pylori* IgG (HP-IgG) düzeyleri ölçüldü. Endikasyonu olan olgulara “üre nefes testi” yapıldı. Test sonucu pozitif olan hastalara eradikasyon tedavisi verildi. Eradikasyon tedavisi 14 gün süreyle amoksisilin 1000 mg 2x1, klaritromisin 500 mg 2x1 ve lansoprazol 30 mg 2x1 şeklinde düzenlendi. Eradikasyon tedavisinden 2 ay sonra kontrol üre nefes testi yapılarak hastaların enfeksiyon durumu ve trombosit yanıtı değerlendirildi. Aynı zamanda eradikasyon tedavisinin diğer periferik kan değerleri üzerine etkisi olup olmadığına bakıldı.

### **İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel analizler için SPSS 13.0 istatistiksel paket programı kullanıldı. Çalışmamızdaki verilerin tanımlayıcı (ortalama, ortanca, standart sapma ) istatistikleri ve frekans dağılımları hesaplandı.

Shapiro- Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testleriyle sürekli değişkenlerin normallik varsayımlarını sağlayıp sağlamadığı incelendi. Sürekli değişkenler için gruplararası karşılaştırmalarda non-parametrik bir test olan Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Pearson (Yates düzeltmeli) ki-kare ve Fisher'in kesin ki-kare testleri kullanılmıştır.

Sonuçlar %95 güven düzeyinde yorumlandı.  $p > 0,05$  değerleri tanı grupları arasında fark yok,  $p < 0,05$  değerleri tanı grupları arasında fark olarak değerlendirildi.

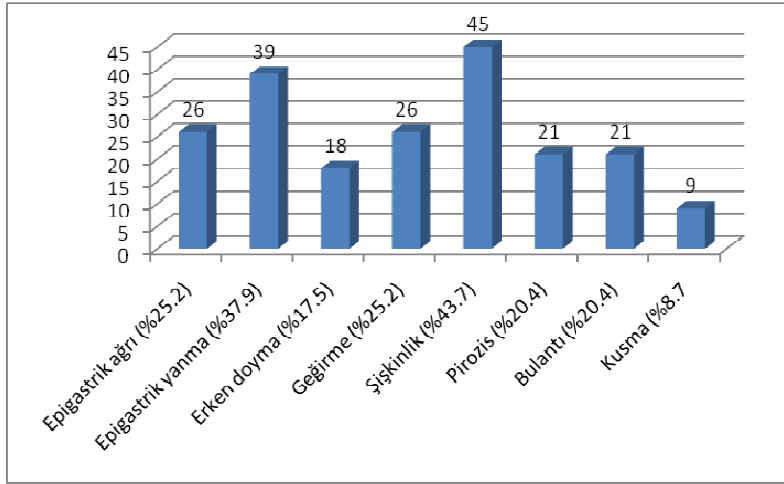
## BULGULAR

Temmuz 2009 – Nisan 2010 tarihleri arasında toplam 103 olgu değerlendirildi. Olguların 27'si erkek (%26,2) ve 76'ı kadın (%73,8) olarak saptandı. En küçük yaşı 18 ve en büyük yaşı 76 olduğu görüldü. Ortalama yaş  $42,6 \pm 15,3$  (18-76), ortanca yaş 42 olarak belirlendi. Hastaların 26'sı (%25,2) yeni tanı İTP (tanı konulduktan sonraki ilk 3 aylık sürede bulunan hastalar), 77'si (%74,7) ise kronik İTP (12 aydan fazla hastalık tablosunun mevcut olması) tanısına sahiptiler. Olguların %30'unun kortikosteroid tedavisi aldığı, %36,8'ine splenektomi yapıldığı ve %7,7'sinin de 3. basamak tedavisi altında olduğu tespit edildi. Hastaların % 66,2'sinin komplet remisyon, %15,6'sının parsiyel remisyon tablosu içinde olduğu belirlendi. %18,2'sinin ise almakta oldukları tedavilere cevapsız olduğu görüldü. Total lökosit  $10,559 \pm 4,59$  (3,850-24,300), ortanca 10,045 ve hemoglobulin  $13,41 \pm 1,42$  (9-16), ortanca 13,4 g/dl olarak saptandı. Trombosit  $185,059 \pm 149,56$  (1,640-686,000), ortanca  $150,500/\text{mm}^3$  olarak hesaplandı. Trombositopenili hastalar olmasına rağmen trombosit hesaplamalarında elde elde yüksek değerler, tedavi altındaki hastaların sahip oldukları yüksek trombosit sayımına bağlandı. Tüm hastaların genel özellikleri tablo-13'de özetlendi.

Olgularda görülme sıklığına göre gastrik semptomların şişkinlik, epigastrik yanma, epigastrik ağrı, geğirme, pirozis, bulantı, erken doyma ve kusma olduğu belirlendi. Kadınlarda gastrik semptomlardan en sık şişkinlik (%46,1), erkeklerde ise en sık geğirme (%40,7) olduğu belirlendi. Her iki cinste de en az semptom kusma idi.

**Tablo-13:** Tüm hastaların genel özellikleri.

Toplam hasta sayısı (n) 103			
Yaş (yıl)		Lökosit	
Ortanca	42	Ortanca	10,045
Aralık	18-76	Aralık	3,850-24,300
Hastalık süresi		Hemoglobulin	
Yeni tanı	26 (%25,2)	Ortanca	13,45
Kronik	77 (%74,7)	Aralık	9-16
Cinsiyet		Trombosit	
Kadın	76 (%73,8)	Ortanca	150,500
Erkek	27 (%26,2)	Aralık	1,640-686,000
Splenektomi öyküsü	38 (%36,9)	Antitrombosit antikor	69 (%72,6)
Üre nefes testi	54 (%63,5)	HP-IgG	73 (%78,5)

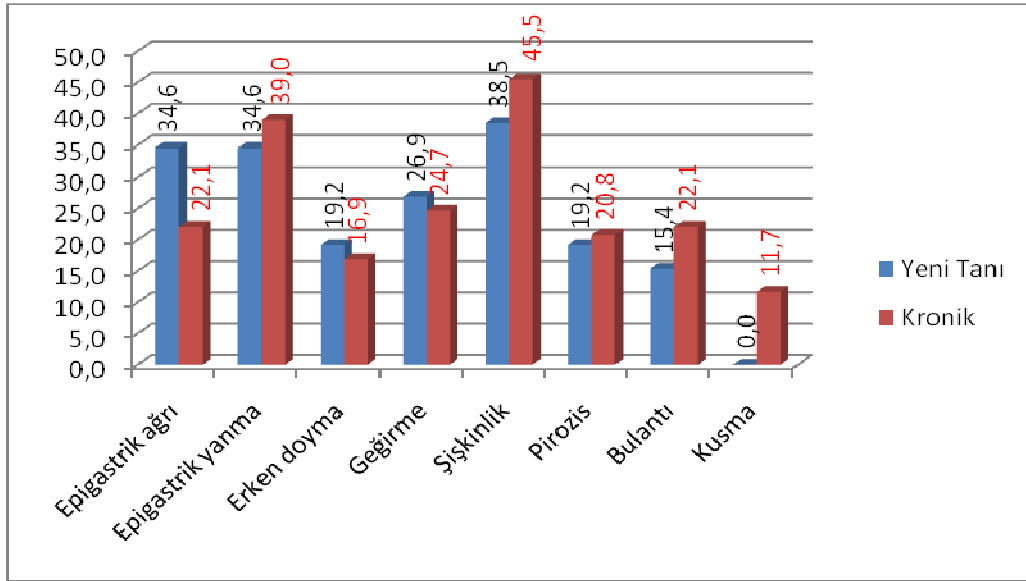


**Şekil-1:** Tüm hastaların gastrik semptomları.

Hastalar İTP'nin süresine göre yeni tanı İTP ve kronik İTP diye ikiye ayrıldı. İki grup arasında yaş, lökosit, Hb ve trombosit değerleri açısından fark yoktu ( $p:0,051$ ). Yeni tanı hastalarda splenektomi öyküsü yokken, kronik İTP'li hastaların 38 tanesi (%36,9) splenektomili idi. Gastrik semptomlar açısından iki grup benzer özelliklere sahipti. Üre nefes testi (ÜNT) açısından iki grup arasında istatistiksel fark yoktu. Yeni tanı hastalarda kronik hastalara göre Antitrombosit antikor (ATA) pozitifliği ve HP-IgG pozitifliği daha fazla idi (sırasıyla  $p:0,004$  ve  $p:0,035$ ).

**Tablo-14:** Hastalık sürelerine göre hastaların özellikleri.

Yeni tanı	26	Kronik	77
Yaş (yıl) Ortanca Aralık	38,5 18-72	Yaş (yıl) Ortanca Aralık	43 18-76
Cinsiyet Kadın Erkek	20 (%76,9) 6 (%23,1)	Cinsiyet Kadın Erkek	56 (%72,7) 21 (%27,3)
Splenektomi öyküsü	0	Splenektomi öyküsü	38 (%49,3)
Lökosit Ortanca Aralık	7,800 3,960-21,100	Lökosit Ortanca Aralık	10,300 3,850-24,300
Hemoglobulin Ortanca Aralık	14 11-16	Hemoglobulin Ortanca Aralık	13,3 9-16
Trombosit Ortanca Aralık	94,500 1,640-292,000	Trombosit Ortanca Aralık	176,500 7,270-686,000
Antitrombosit antikor	22 (%95,7)	Antitrombosit antikor	47 (%65,3)
HP-IgG	21 (%68,4)	HP-IgG	52 (%62,1)
Üre nefes testi	13 (%95,5)	Üre nefes testi	41 (%73,2)

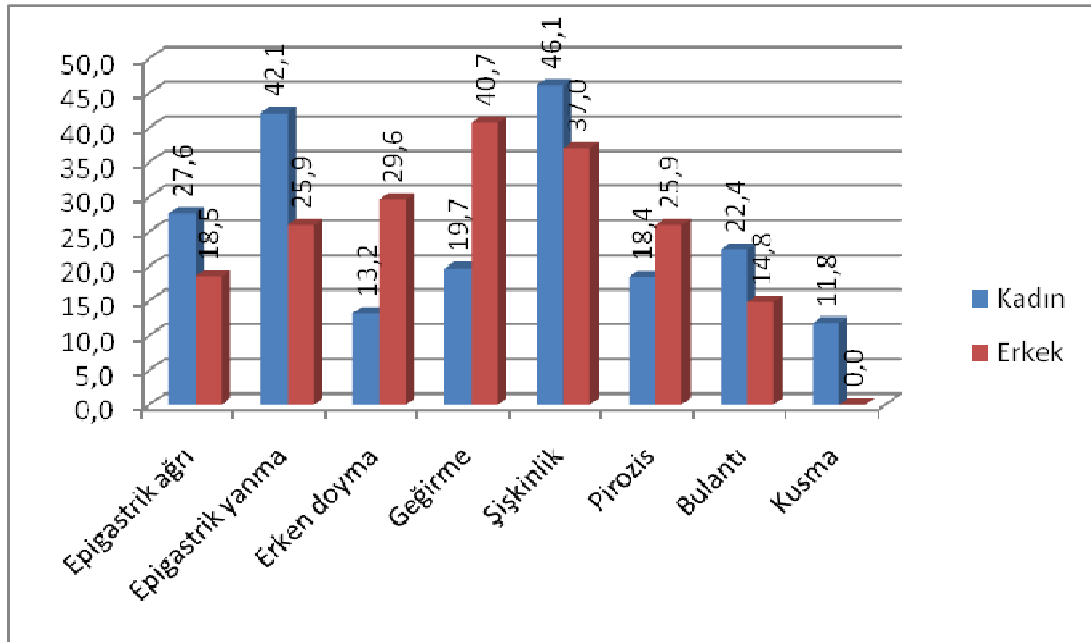


**Şekil-2:** Hastalık sürelerine göre hastaların gastrik özellikleri (yüzdelerine göre).

Hastalar cinsiyetlerine göre karşılaştırıldığında; olguların yaş, lökosit ve trombosit açısından benzer özellikler gösterdikleri görüldü. Gastrik belirtiler yönünden değerlendirildiğinde; geğirme dışında gastrik yakınmalar benzer oranlardaydı. İki cinsiyette splenektomi, ATA, ÜNT ve HP-IgG açısından anlamlı fark yoktu.

**Tablo-15:** Cinsiyetlerine göre olguların özellikleri.

kadın	76	erkek	27
Yaş (yıl) Ortanca Aralık	44,5 18-76	Yaş (yıl) Ortanca Aralık	38 18-67
Hastalık süresi Yeni tanı Kronik	20 (%26,3) 56 (%73,7)	Hastalık süresi Yeni tanı Kronik	6 (%22,2) 21 (%77,8)
Splenektomi öyküsü	26(%34,2)	Splenektomi öyküsü	12 (%44,4)
Lökosit Ortanca Aralık	8,960 3,850-22,300	Lökosit Ortanca Aralık	12,400 3,960- 24,300
Hemoglobulin Ortanca Aralık	13 9-16	Hemoglobulin Ortanca Aralık	14,6 10-16
Trombosit Ortanca Aralık	136,000 1,640-686,000	Trombosit Ortanca Aralık	181,000 13,600- 450,000
Antitrombosit antikor	49 (%69)	Antitrombosit antikor	20 (%83,3)
HP-IgG	52 (%76,5)	HP-IgG	21 (%84)
Üre nefes testi	37 (%59,7)	Üre nefes testi	17(%73,9)

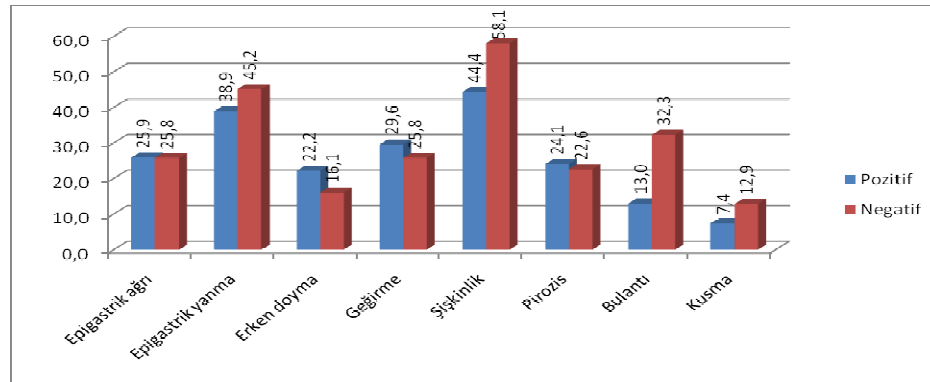


**Şekil-3:** Cinsiyete göre olgularda gastrik özellikleri (Bulgular yüzdelere göre belirtilmiştir).

ÜNT pozitif ve negatif olarak hastaları ikiye ayırdığımız zaman yaş bakımından anlamlı farklılık vardı (p:0,019). Hb, trombosit ve ATA değerleri açısından benzer olup lökosit değeri ise istatistiksel olarak farklı tespit edildi (p:0,012). Her iki grup arasında splenektomi ve cinsiyet açısından fark yoktu. Bulantı semptomu ÜNT negatif olan grupta daha fazla olup diğer gastrik semptomlar ise iki grup arasında benzer oranlarda idi. HP-IgG ÜNT pozitif olan grupta istatistiksel olarak daha yüksek saptandı (p:0,039).

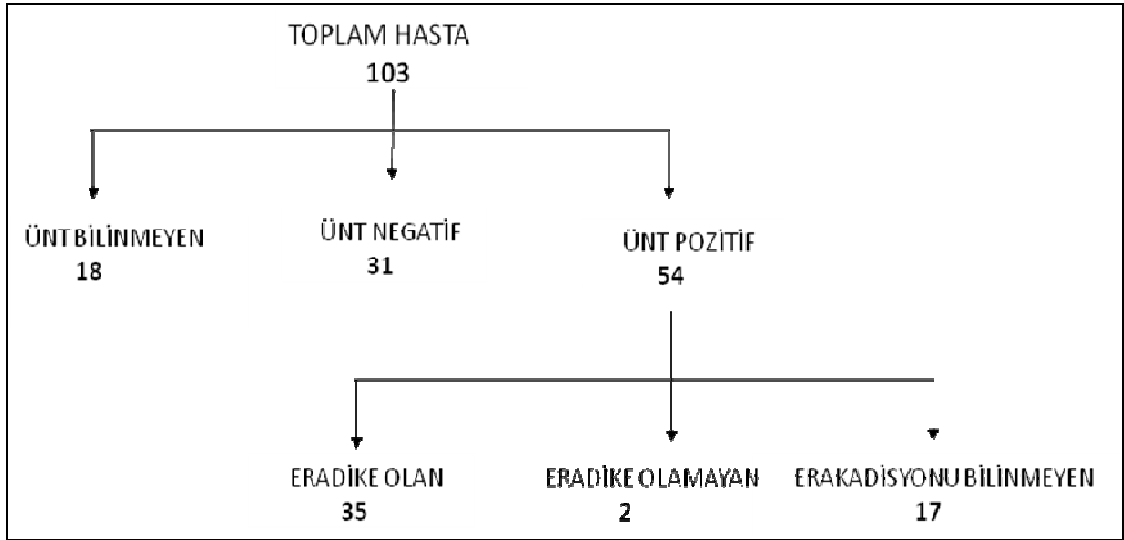
**Tablo-16:** ÜNT'ne göre hastaların özellikleri.

ÜNT pozitif	54	ÜNT negatif	31
Yaş (yıl)		Yaş (yıl)	
Ortanca	41	Ortanca	48
Aralık	18-67	Aralık	18-76
Cinsiyet		Cinsiyet	
Kadın	37 (%68,5)	Kadın	25 (%80,6)
Erkek	17 (%31,5)	Erkek	6 (% 19,4)
Hastalık süresi		Hastalık süresi	
Yeni tanı	13 (%24)	Yeni tanı	6 (%19,4)
Kronik	41 (%76)	Kronik	25 (%80,6)
Splenektomi öyküsü	25 (%46,3)	Splenektomi öyküsü	9 (%29)
Lökosit		Lökosit	
Ortanca	10,900	Ortanca	8,220
Aralık	3,960-24,300	Aralık	3,850-19,400
Hemoglobulin		Hemoglobulin	
Ortanca	13,5	Ortanca	13,4
Aralık	9-16	Aralık	12-16
Trombosit		Trombosit	
Ortanca	181,000	Ortanca	140,000
Aralık	1,640-686,000	Aralık	11,600-506,000
Antitrombosit antikor	37 (%69,8)	Antitrombosit antikor	24 (%77,4)
HP-IgG	43 (%84,3)	HP-IgG	20 (%64,5)



**Şekil-4:** ÜNT'ne göre hastaların gastrik özellikleri (yüzdelerine göre).

Çalışmaya dahil edilen hastalara başlangıçta ÜNT yapıldı. Buna göre 54 hastada (%63,5) ÜNT pozitif ve 31 hastada (%36,5) ise negatif olarak sonuçlandı. 1 hasta gebe olması ve 2 hastada eksitus olması nedeniyle ÜNT yapılamadı. 15 hasta ise kontrollere gelmediği için ÜNT sonuçlarına ulaşamadı. Böylece toplam 85 olgu değerlendirmeye alınabildi. ÜNT pozitif saptanan hastalara HP eradikasyon tedavisi verildi. Tedavi sonrasında bakteri eradikasyonunu değerlendirmek amacı ile ÜNT tekrar yapıldı. ÜNT pozitif saptanan hastaların 35'i (% 94,5) eradike oldu. Eradike olan hastalardan 9'u (%25,7) yeni tanı İTP, 26'sı (%74,3) ise kronik İTP idi. 2 hastada (% 5,5) ise eradikasyon tedavisi başarılı olamadı. 17 hasta ise kontrollere devam etmediği için eradikasyon sonuçları belirlenemedi.



**Şekil-5:** Hastaların ÜNT ve eradikasyon tedavisi sonuçlarına göre sınıflandırılması.

**Tablo-17:** Eradike olan hastaların genel özellikleri.

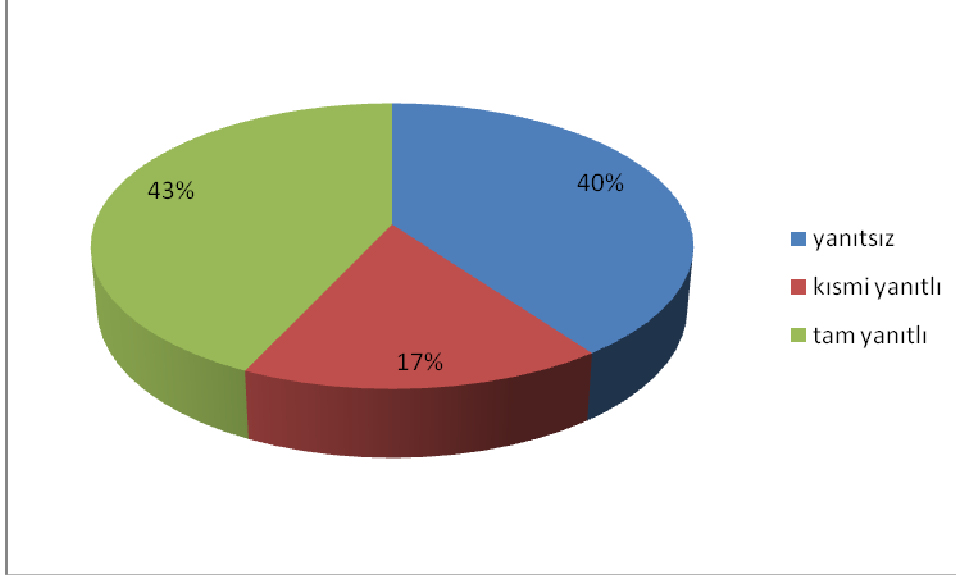
Eradike olan hasta sayısı (n)	35
Yaş (yıl) Ortanca Aralık	40 18-65
Hastalık süresi Yeni tanı Kronik	9 (%25,7) 26 (%74,2)
Cinsiyet Kadın Erkek	21 (%60) 14 (%40)
Splenektomi öyküsü	14 (%40)
Gastrik Semptomlar Epigastrik ağrı Epigastrik yanma Erken doyma Geğirme Şişkinlik Pirozis Bulantı Kusma	10 (%28,5) 13 (%37,1) 10 (%28,5) 12 (%34,2) 16 (%45,7) 9 (%25,7) 4 (%11,4) 1 (%2,8)
Lökosit Ortanca Aralık	11,400 3,960-24,300
Hemoglobulin Ortanca Aralık	13,6 9-16
Trombosit Ortanca Aralık	152,000 7,270-686,000
Antitrombosit antikor	25 (%71,4)
HP-IgG	29 (%82,8)

Eradike olan hastalar trombosit sayısındaki değişime göre trombosit yanıtı ve yanıtı olarak ikiye ayrıldı. Buna göre; eradikasyondan sonra trombosit sayısında 30-50 bin arasında artış olanlar kısmi yanıtı, 50 binden fazla artış gösterenler tam yanıtı kabul edildiler. Eradikasyon tedavisinden sonra trombosit sayısı azalan veya 30 binden az artış gösterenler ise yanıtı olarak değerlendirildiler.



**Tablo-18:** Eradike olan hastaların trombosit yanıtları.

Trombosit Yanıtları	Olgu Sayısı
Yanıtsız	14 (%40)
Kısmi Yanıtlı	6 (%17)
Tam Yanıtlı	15 (%43)
toplam yanıtlı olgular / toplam eradike olanlar	21/35: %60

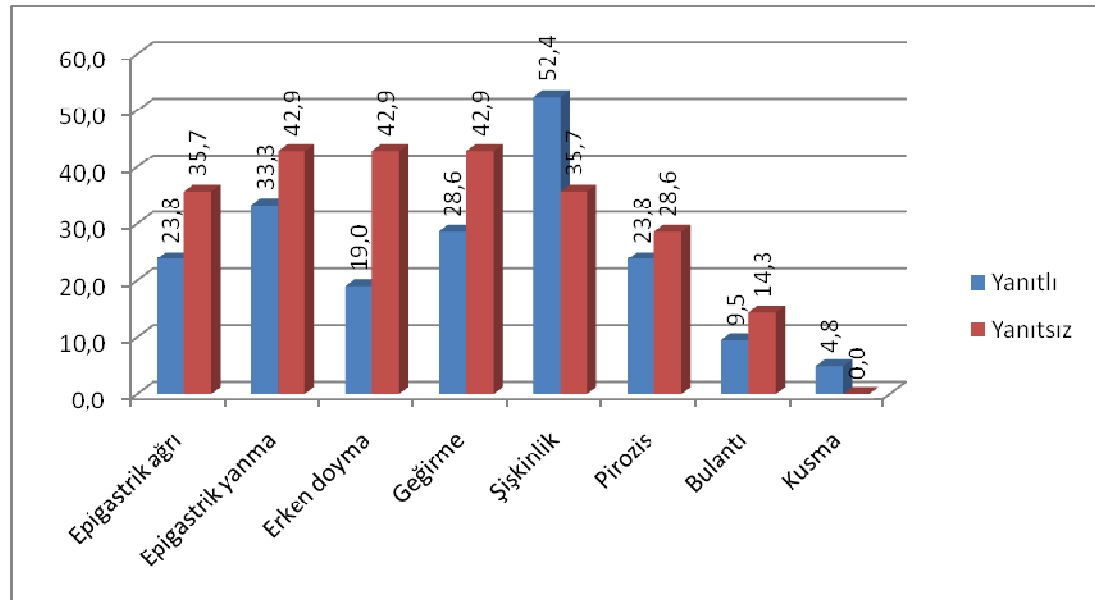


**Şekil-6:** Hastaların yanıt yüzdeleri.

Trombosit yanıtı olan ve olmayan grup arasında yaş, cinsiyet, ATA, lökosit ve trombosit açısından fark saptanmadı. Her iki grubun splenektomi oranları ve gastrik yakınmaları benzer oranlardaydı.

**Tablo-19:** Trombosit yanıtına göre hastaların özellikleri.

Yanıtlı	21	Yanıtsız	14
Yaş (yıl) Ortanca Aralık	38 19-65	Yaş (yıl) Ortanca Aralık	41 18-64
Cinsiyet Kadın Erkek	11 (%52,4) 10 (%47,6)	Cinsiyet Kadın Erkek	10 4
Hastalık süresi Yeni tanı Kronik	4 (%19) 17 (%81)	Hastalık süresi Yeni tanı Kronik	5 (%35,7) 9 (%64,3)
Splenektomi öyküsü	8 (%38,1)	Splenektomi öyküsü	6 (%42,9)
Lökosit Ortanca Aralık	10,900 5,420-24,300	Lökosit Ortanca Aralık	12,150 3,960- 18,800
Hemoglobulin Ortanca Aralık	13,9 12-16	Hemoglobulin Ortanca Aralık	13,3 9-16
Antitrombosit antikor	15 (%71,4)	Antitrombosit antikor	10 (%71,4)
HP-IgG	17 (%85)	HP-IgG	12 (%85,7)



**Şekil-7:** Trombosit yanıtına göre hastaların gastrik özellikleri.

**Tablo-20:** Eradike olan hastaların listesi.

	<b>ERADİKE OLANLAR</b>	<b>Tedavi öncesi trombosit değeri</b>	<b>Tedavi öncesi trombosit değeri</b>	<b>Trombosit sayısında fark</b>	<b>Hastalık süresi</b>
1	N1(H.K)	65,100	102,000	+36,900	YENİ TANI
2	N2(E.İ)	152,000	102,000	-50,000	YENİ TANI
3	N4 (N.S)	182,000	228,000	+46,000	KRONİK
4	N6(R.S)	23,800	160,000	+136,200	KRONİK
5	N10 (G.A)	255,000	259,000	+4,000	YENİ TANI
6	N13(S.B)	306,000	348,000	+42,000	KRONİK
7	N15 (P.T)	241,000	224,000	-17,000	KRONİK
8	N18(R.P)	229,000	556,000	+327,000	KRONİK
9	N19(E.C)	7,270	75,700	+68,430	KRONİK
10	N21(S.P)	79,300	107,000	+27,700	YENİ TANI
11	N22(G.T)	42,700	176,000	+133,300	KRONİK
12	N25(N.A)	283,000	307,000	+24,000	KRONİK
13	N27 (M.T)	298,000	326,000	+28,000	KRONİK
14	N28(S.A)	32,300	82,100	+49,800	KRONİK
15	N32(N.Ç)	105,000	208,000	+103,000	KRONİK
16	N38 (İ.Ç)	418,000	481,000	+63,000	KRONİK
17	N41(A.Y)	181,000	140,000	-41,000	KRONİK
18	N43 (Ü.U)	118,000	160,000	+42,000	KRONİK
19	N46(S.S )	356,000	452,000	+96,000	KRONİK
20	N48(H.P)	55,600	117,000	+61,400	YENİ TANI
21	N52 (M.E)	92,800	122,000	+29,200	KRONİK
22	N56 (H.B)	98,900	124,000	+25,100	YENİ TANI
23	N57 (T.Z)	450,000	542,000	+92,000	KRONİK
24	N59 (G.Y)	250,000	308,000	+58,000	KRONİK
25	N68( C.C)	13,600	183,000	+169,400	YENİ TANI
26	N70 (S.A)	178,000	183,000	+5,000	KRONİK
27	N72(E.Ö)	64,000	214,000	+150,000	KRONİK
28	N76(R.O)	105,000	130,000	+25,000	KRONİK
29	N78(A.T)	107,000	164,000	+57,000	KRONİK
30	N80(N.M)	686,000	539,000	-147,000	KRONİK
31	N84(S.K)	73,900	89,100	+15,200	YENİ TANI
32	N85(A.D)	183,000	233,000	+50,000	YENİ TANI
33	N87 (G.G)	25,800	76,800	+50,000	KRONİK
34	N95 (Ü.C)	215,000	252,000	+37,000	KRONİK
35	N98 (G.T)	358,000	376,000	+18,000	KRONİK

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Günümüzde İTP'nin tedavisinde oldukça farklı tedavi seçenekleri bulunmaktadır. Mevcut tedavi seçenekleri ile elde edilen başarının yüksek olduğu söylenebilir. Fakat İTP ve tedavisi ile ilgili bazı problemler mevcuttur. Hala İTP patogenezinde aydınlatılmamış noktalar bulunmaktadır. Yine tedaviye dirençli olgular bulunmakta ve bu hastalardaki direnç mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Son yıllarda ise İTP ve *Helicobacter Pylori* enfeksiyonu arasında bir ilişki olabileceği tartışılmaya başlanmış olup bu konu ile ilgili çeşitli araştırmalar yapılmaktadır.

*Helicobacter Pylori* enfeksiyonunun sıklığı dünyanın değişik bölgelerinde farklılık göstermektedir. Gelişmekte olan ülkelerde hijyenik önlemler, sosyoekonomik durum ve yaşam standartlarının daha düşük olmasından dolayı prevalans daha yüksek bulunmaktadır. Son yapılan prevalans çalışmasında *Helicobacter Pylori*'nin ülkemizdeki sıklığı %82,7 olarak bulunmuştur (87). İTP'li hastalardaki *Helicobacter Pylori* sıklığı ise değişik çalışmalarda farklı oranlarda bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise İTP hastalarındaki *Helicobacter Pylori* sıklığı %63,5 olarak bulunmuş olup sağlıklı popülasyondan daha düşüktür.

İTP'de otoantikörlerin varlığı çok önceden beri bilinmektedir (10-14). Fakat İTP'li hastaların yaklaşık %20-25'inde gelişmiş cihazlara rağmen otoantikörler saptanamamaktadır (16, 17). Çalışmamıza katılan hastaların %72,6'sında antitrombosit antikor pozitifliği saptanmış olup ortalama değerlere benzerdir. Antikor pozitifliğinin İTP için spesifik bir belirteç olmadığı ve daha birçok hastalıkta pozitif sonuçlanabileceği unutulmamalıdır. Serolojik test olarak ELISA yöntemi ile bakılan HP-IgG ise hastalarımızın % 78,5'unda pozitif olarak sonuçlanmıştır. Kronik İTP hastalarında ortalama 3/1 olan kadın/erkek oranı bizim çalışmamızda 2.6 olarak kadın cinsiyet lehine bulunmuştur. Bu oran literatürdeki oranlarla benzerlik göstermektedir.

Hastalarımıza gastroenterolojik değerlendirme için şişkinlik, epigastrik yanma, epigastrik ağrı, geğirme, pirozis, bulantı-kusma, erken

doyma gibi dispeptik şikayetler sorgulandı. Bu şikayetler içinde en fazla şişkinlik (%43,7) ve en az kusma (%8,7) mevcut olup normal populasyon ile benzer idi. Nematollah Rostami ve ark.'nın (101) yaptığı bir çalışmada *Helicobacter Pylori* eradikasyon tedavisinden sonra trombosit yanıtı olan grubun, trombosit yanıtı olmayan gruba göre daha kısa hastalık süresine sahip oldukları ortaya konulmuştur (p:0,002). Roberto Stasi ve ark.'nın (102) yaptığı çalışmada benzer sonuca sahiptir. Bu sonuçlara göre *Helicobacter Pylori* eradikasyon tedavisini erken dönemdeki hastalara vermek daha yararlıdır gibi bir sonuç çıkmaktadır. Fakat bunun daha geniş kapsamlı birçok çalışma ile desteklenmesi gerekir. Bizim çalışmamızda ise trombosit cevabının oluşması ile hastalık süresi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (p:0,432).

Literatürde İTP hastalarında *Helicobacter Pylori* eradikasyon tedavisinden sonra trombosit yanıtı ile ilgili değişik sonuçlar bulunmaktadır. 142 hastanın dahil edildiği bir çalışmada 79 hasta (%61) *Helicobacter Pylori* pozitif saptanmış, bunların 62'si eradike olmuştur. Eradikasyondan sonraki trombosit yanıtı %48 olarak saptanmıştır (101). Başka bir çalışmada ise 137 hastanın 64 tanesinde (%47) *Helicobacter Pylori* pozitif saptanıp 52 hasta başarılı şekilde eradike edilmiştir. Eradike olan hastaların ise sadece 17'sinde (%33) trombosit yanıtı gözlenmiştir (102). Bu ve benzeri çalışmaların sonuçlarına bakarak bazı araştırmacılar; İTP hastalarında *Helicobacter Pylori* sıklığının normal populasyona göre daha fazla olmadığını ve eradikasyon tedavisinin trombosit sayısını artırmak için etkin bir yöntem olmadığını savunmuşlardır. Bu yüzden *Helicobacter Pylori* eradikasyon tedavisinin İTP tedavisinde yer alamayacağını ifade etmişlerdir. Fakat bu sonuçlara bakarken temkinli olmak gerekmektedir. Çünkü *Helicobacter Pylori*'nin sıklığı farklı bölgelere ve etnik kökenlere göre değişmektedir. Ayrıca yapılan çalışmalar sayıca az olup sonuçları değişkenlik göstermektedir.

Bunun yanı sıra eradikasyon tedavisi sonrasında trombosit yanıtı ile ilgili olumlu sonuçları olan çalışmalarda mevcuttur. Giovanni Emilia ve ark.'nın (103) yaptığı çalışmada *Helicobacter Pylori* sıklığı %51, eradikasyon

tedavisinden sonra trombosit yanıtı ise %68 olarak bulunmuştur. Takafumi Ando ve ark. (104) yaptığı başka çalışmada ise trombosit yanıtı %67 saptanmıştır. Japonya’da Michiyo Kodama ve ark. (105) tarafından yapılan çalışmada ise 116 hastanın 67’sinde (%62) *Helicobacter Pylori* pozitif saptanmış olup hastaların %85’i başarılı şekilde eradike olmuştur. Eradike olan hastaların ise %62’sinde trombosit yanıtı gözlemlenmiştir. Bu konu ile ilgili yapılmış olan 25 çalışmanın değerlendirildiği, toplam 1555 hastayı kapsayan bir metaanalizde; trombosit yanıtı ortalama %50,3 olarak bulunmuştur (100).

**Tablo-21:** İTP hastalarında *Helicobacter Pylori* eradikasyonu ile ilgili çalışmalar (100).

Çalışma adı	Eradikasyon oranı (%)	Trombosit yanıt oranı (%)	Tedavi öncesi plt değerleri x10 <sup>9</sup> /L	Tedavi sonrası plt değerleri x10 <sup>9</sup> /L
Gasbarrini ve ark. (1998)	8/11 (73)	d.e	95±39	140±34
Jarque ve ark. (2001)	23/32 (72)	3/23 (13)	58±24	65±32
Kohda ve ark. (2002)	19/19 (100)	12/19 (63)	67±54	120±50
Hino ve ark. (2003)	18/21 (86)	8/18 (44)	37±21	67±54
Hashino ve ark. (2003)	13/14 (93)	9/13 (69)	58±30	99±56
Ando ve ark. (2003)	27/29 (93)	16/27 (59)	56±24	93±49
Michel ve ark. (2004)	14/15 (93)	4/14 (29)	32±15	66±98
Takahashi ve ark. (2004)	13/15 (87)	7/13 (54)	40±27	101±86
Sato ve ark. (2004)	27/32 (84)	15/27 (56)	54±17	110±21
Ando ve ark. (2004)	15/17 (88)	10/15 (67)	49±26	168±43
Nomura ve ark. (2004)	12/28 (43)	12/12 (100)	29±6	78±11
Veneri ve ark. (2005)	32/34 (94)	18/32 (56)	57±23	122±33
Inaba ve ark. (2005)	25/25 (100)	11/25 (44)	52±26	r.e
Stasi ve ark. (2005)	52/52 (100)	16/52 (31)	42±25	129±61
Fujimura ve ark. (2005)	161/207 (78)	88/161 (55)	r.e	r.e
Suzuki ve ark. (2005)	22/25 (88)	6/22 (28)	55±27	114±90
Suvajdzic ve ark. (2006)	23/30 (77)	6/23 (26)	68±33	84±45
Ahn ve ark. (2006)	15/15 (100)	1/15 (7)	72±45	69±65
Sayan ve ark. (2006)	18/20 (90)	11/18 (61)	39±16	100±63
Asahi ve ark. (2006)	26/26 (100)	16/26 (61)	35±13	114±61
Kodama ve ark. (2007)	44/52 (85)	27/44 (61)	40±29	r.e
Campuzano-Maya (2007)	26/29 (90)	21/26 (81)	57±38	198±98
Estrada-Gomez ve ark. (2007)	14/14 (100)	2/14 (14)	r.e	r.e
Satake ve ark. (2007)	23/25 (92)	13/23 (57)	r.e	r.e
Emilia ve ark. (2007)	34/38 (89)	25/34 (74)	41±24	134±96
d.e: değerlendirme yapılamamış r.e: rapor edilmemiş				

Bizim alışmamızda ise eradike olan toplam 35 hastanın 21 tanesinde tedavi sonrası trombosit sayısında anlamlı artış gözlenip trombosit yanıtı %60'tır.

Çalışma sonuçlarına dayanarak *Helicobacter Pylori* ve İTP arasında bir ilişki olabileceği söylenebilmekle beraber olası mekanizma henüz net olarak ortaya konulamamıştır. Fakat *Helicobacter Pylori* sıklığının İTP hastalarında sağlıklı populyasyondan yüksek olmamasından dolayı bu birlikteliğin İTP'ye yol açan sebeplerden sadece biri olabileceğini ön görmektedir. Bazı araştırmacılar steroid ve immünglobulin tedavisine yanıt vermeyen veya tedavi sonrası hızla relaps görülen olgularda, *Helicobacter Pylori* varlığı durumunda eradikasyon tedavisinin verilebileceğini ifade etmişlerdir. Böylelikle steroid ve immünglobulinin uzun dönem yan etkilerinden korunabileceği söylenmiştir (106). Bu konu ile ilgili günümüzde ortak bir konsensüs henüz oluşmamıştır. Ancak fazla sayıda hasta katılımının sağlandığı çok merkezli randomize çalışmalara gereksinim vardır.

Sonuç olarak; İTP ve *Helicobacter Pylori* arasındaki ilişki henüz net olarak aydınlatılabilmiş değildir. *Helicobacter Pylori* eradikasyon tedavisinin bir grup hastada trombosit sayısını artırdığı yönündedir. *Helicobacter Pylori* eradikasyon tedavisi henüz birincil basamak tedavi seçenekleri arasında yer almamakla beraber, birincil basamak tedavi seçeneklerine yanıtız hastalarda alternatif bir tedavi seçeneği olarak düşünülebilir.

## KAYNAKLAR

1. Levine SP. Thrombocytopenia: Pathophysiology and Classification. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B (eds). Wintrobe's clinical hematology. Volume 2. 11th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. 1529-32.
2. Cooper N, Bussel J. The pathogenesis of immune thrombocytopaenic purpura. *Br J Haematol* 2006; 133: 364-74.
3. Balem PJ, Segal GM, Stratton JR, Gernsheimer T, Adamson JW, Slinchter S. Mechanism of thrombocytopenia in chronic autoimmune thrombocytopenic purpura. Evidence for both impaired platelet production and increased platelet clearance. *J Clin Invest* 1987; 80: 33-40.
4. Mc Millan R. Autoantibodies and autoantigens in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 2000; 37: 239-48.
5. Schmidt KG, Rasmussen JW. Kinetics and distribution in vivo of 111-In-labelled autologous platelets in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Scand J Hematol* 1985; 34: 47-56.
6. Nejean Y, Rain JD, Billotey C. The site of destruction of autologous 111-In-labelled platelets and the efficiency of splenectomy in children and adults with idiopathic thrombocytopenic purpura: A study of 578 patients with 268 splenectomies. *Br. J Hematol* 1997; 97: 547-50.
7. Harrington WJ, Minnich V. Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura *J Lab Clin Med* 1951; 38: 1-10.
8. Shulman NR, Marder VJ, Weinrach RS. Similarities between known antiplatelet antibodies and factor responsible for thrombocytopenia in idiopathic purpura: physiologic, serologic and isotopic studies. *Ann NY Acad Sci* 1965; 124: 499-542.
9. He R, Reid DM, Jones CE, Shulman NR. Spectrum of Ig classes, specificities, and titers of serum antiglycoproteins in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1994; 83: 1024-32.
10. Van Leeuwen EF, van der Ven JTH, Engelfriet CP, von dem Borne AEG. Specificity of autoantibodies in autoimmune thrombocytopenia. *Blood* 1982; 59: 23-6.
11. McMillan R, Tani P, Millard F, Berchtold P, Renshaw L, Woods VL Jr. Platelet-associated and plasma anti-glycoprotein autoantibodies in chronic ITP. *Blood* 1987; 70: 1040-5.
12. Woods VL Jr, Kurata Y, Montgomery RR, Tani P, Mason D, Oh EH, McMillan R. Autoantibodies against platelet glycoprotein Ib in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 1984; 64: 156-60.
13. Szatkowski NS, Kunicki TJ, Aster RH. Identification of glycoprotein Ib as a target for autoantibody in idiopathic (autoimmune) thrombocytopenic purpura. *Blood* 1986; 67: 310-5.
14. He R, Reid DM, Jones CE, Shulman NR. Extracellular epitopes of platelet glycoprotein Ib alpha reactive with serum antibodies from



- patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1995; 86: 3789-96.
15. Koerner TA, Weinfeld HM, Bullard LS, Williams LC. Antibodies against platelet glycosphingolipids: Detection in serum by quantitative HPTLC- autoradiography and association with autoimmune and alloimmune processes *Blood* 1989; 74: 274-84.
  16. McMillan R, Tani P, Millard F, et al. Platelet-associated and plasma antiglyco-protein antibodies in chronic ITP. *Blood* 1987; 70: 1040-5.
  17. McMillan R. Clinical role of antiplatelet antibody assays. *Semin Thromb Hemost* 1995; 21: 37-45.
  18. George JN. The Origin and Significance of Platelet IgG. In: Kunicki TJ, George JN (eds). *Platelet Immunobiology, Molecular and Clinical Aspects*. Philadelphia: Lippincott; 1989: 305-36. (1 numaralı lit.'e göre düzeltilecek)
  19. Kelton JG, Murphy WG, Lucarelli A, et al. A retrospective comparison of four techniques for measuring platelet-associated IgG. *Br J Hematol* 1989; 97: 105-8.
  20. Mueller-Eckhardt C, Kayser C, Mersch-Baumert K, et al. The clinical significance of platelet-associated IgG: A study of 298 patients with various disorders. *Br J Hematol* 1980; 46: 123-31.
  21. Emilia G, Longo G, Luppi M, et al. Helicobacter pylori eradication can induce platelet recovery in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001; 97: 812-4.
  22. Van der Harst D, De Jong D, Limpens J, Kluin PM, Rozier Y, Van Ommen GJ, Brand A. Clonal B-cell populations in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1990; 76: 2321-6.
  23. Stockelberg D, Hou M, Jacobsson S, Kutti J, Wadenvik H. Evidence for a light chain restriction of glycoprotein Ib/IX and IIb/IIIa reactive antibodies in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Br J Haematol* 1995; 90: 175-9.
  24. Roark JH, Bussel JB, Cines DB, Siegel DL. Genetic analysis of autoantibodies in idiopathic thrombocytopenic purpura reveals evidence of clonal expansion and somatic mutation. *Blood* 2002; 100: 1388-98.
  25. Blanchette V, Bolton-Maggs P. Childhood immune thrombocytopenic purpura: Diagnosis and management. *Pediatr Clin North Am* 2008; 55: 393-420.
  26. Kuwana M, Ikeda Y. The role of autoreactive T-cells in the pathogenesis of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol* 2005; 81: 106-12.
  27. Mc Millan R, Luiken GA, Levy R, Yelenosky R, Longmire RL. Antibody against megakaryocytes in idiopathic thrombocytopenic purpura. *JAMA* 1978; 240: 2.
  28. Chang M, Nakagawa PA, Schwartz M. Effects of immune thrombocytopenic purpura (ITP) patient plasma on in vitro megakaryocytopoiesis. *Blood* 1999; 94 Suppl 1: 646a.
  29. Vainchenker W, Deschamps JF, Bastin JM, et al. Two monoclonal antiplatelet antibodies as markers of human megakaryocyte

- maturation: Immunofluorescent staining and platelet peroxidase detection in megakaryocyte colonies and in vivo cells from normal and leukemic patients. *Blood* 1982; 59: 514-21.
30. Chang M, Nakagawa PA, Williams SA, Schwartz Mr, Imfeld KL, Buzby JS, Nugent DJ. Immune thrombocytopenic purpura (ITP) plasma and purified ITP monoclonal autoantibodies inhibit megakaryopoiesis in vitro. *Blood* 2003; 102: 887-95.
  31. Alimardani G, Guichard J, Fichelson S, Cramer EM. Pathogenic effects of anti-glycoprotein Ib antibodies on megakaryocytes and platelets. *Thromb Haemost* 2002; 88: 1039-46.
  32. Wang ZY, Shen ZX. Megakaryocytes and platelets in immune thrombocytopenic purpura. *Baillieres Clin Haematol* 1997;; 89-107.
  33. Houwerzijl EJ, Blom NR, van der Want JJL, et al. Ultrastructural study shows morphologic features of apoptosis and para-apoptosis in megakaryocytes from patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2004; 103: 500-6.
  34. Cooper N, Bussel J. The pathogenesis of immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2006; 133: 364-74.
  35. Mc Millan R. The pathogenesis of chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 2003; 37 Suppl 1: 5-9.
  36. Semple JW, Milev Y, Cosgrave D, Mody M, Hornstein A, Blanchette V, Freedman J. Differences in serum cytokine levels in acute and chronic autoimmune thrombocytopenic purpura: Relationship to platelet phenotype and T cell reactivity. *Blood* 1996; 87: 4245-54.
  37. Semple JW, Bruce S, Freedman J. Supressed natural killer cell activity in patients with chronic autoimmune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 1991; 37: 258-62.
  38. Ballem PJ, Segal GM, Stratton JR, Gernsheimer T, Adamson JW, Slinchter S. Mechanisms of thrombocytopenia in chronic autoimmune thrombocytopenic purpura. Evidence for both impaired platelet production and increased platelet clearance. *J Clin Invest* 1987; 80: 33-40.
  39. Louwes H, Lathori OAZ, Vellenga E, et al. Platelet kinetic studies in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med* 1999; 106: 430-4.
  40. McMillan R, Luiken GA, Levy R, Yelenosky R, Longmire RL. Antibody against megakaryocytes in idiopathic thrombocytopenic purpura. *JAMA* 1978; 239: 2460-2.
  41. Stahl CP, Zucker-Franklin D, McDonald TP. Incomplete antigenic cross- reactivity between platelets and megakaryocytes: Relevance to ITP. *Blood* 1986; 67: 421-8.
  42. Houwerzijl EJ, Blom NR, Van der Want JJ, et al. Ultrastructural study shows morphologic features of apoptosis and para-apoptosis in megakaryocytes from patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2004; 103: 500-6.
  43. Karpatkin S, Fotino M, Gibofsky A, Winchester RJ. Association of HLA-DRW2 with autoimmune thrombocytopenic purpura. *J Clin Invest* 1979; 63: 1085-8.

44. Helmerhost FM, Nijenhuis LE, De Lange GG, et al. HLA antigens in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Tissue Antigens*. 1982;20: 372-6.
45. Karpatkin S, Fotino M, Gibofsky A, Winchester RJ. Association of HLA-DRw2 with autoimmune thrombocytopenic purpura. *J Clin Invest* 1979;63:1085-8.
46. Porges A, Bussel J, Kimberly R, Schulman I, Pollack M, Pandey J, Barandun S, Hilgartner M. Elevation of platelet associated antibody levels in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura expressing the B8 and/or DR3 allotypes. *Tissue Antigens* 1985; 26: 132-7.
47. Nomura S, Matsuzaki T, Ozaki Y, Yamaoka M, Yoshimura C, Katsura K, Xie GL, Kagawa H, Ishida T, Fukuhara S. Clinical significance of HLA- DRB1\*0410 in Japanese patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1998; 91: 3616-22.
48. Kuwana M, Kaburaki J, Pandey JP, Murata M, Kawakami Y, Inoko H, Ikeda Y. HLA class II alleles in Japanese patients with immune thrombocytopenic purpura. Associations with anti-platelet glycoprotein autoantibodies and responses to splenectomy. *Tissue Antigens* 2000; 56: 337-43.
49. Cines DB, Blanchette VS, Douglas B, Chir B. Immune thrombocytopenic purpura. *N.Engl J Med* 2002; 346: 995-1008.
50. Salmon JE, Edberg JC, Brogle NL, Kimberly RB. Allelic polymorphism of human Fcγ receptor IIA and Fcγ receptor IIB: Independent mechanisms to differences in human phagocyte function. *J Clin Invest* 1992; 89: 1247-81.
51. Fujimoto TT, Inove M, Shimomura T, Fujimura K. Involvement of Fcγ receptor polymorphism in the therapeutic response of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2001; 115: 125-30.
52. Lippman SM, Arnett FC, Conley CL, Ness PM, Meyers DA, Bias WB. Genetic factors predisposing to autoimmune hemolytic anemia, chronic thrombocytopenic purpura, and systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1982; 73: 827-40.
53. Kim TT, Inove M, Shimomura T, Fujimura K. Involvement of Fcγ receptor polymorphism in the therapeutic response of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1984; 56: 287.
54. Kim BS, Song KS. Genetic polymorphism of human platelet specific antigen (HPA) in patients with immune thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 1997; Suppl: 1037.
55. Liebman HA. Viral-Associated Immune Thrombocytopenic Purpura. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008: 212-8.
56. Pegels JG, Hermerhost FM, Van Leeuwen EF, Van de Plas-van Dalen C, Engelfriet CP, Von dem Borne AE. The Evans syndrome: characterization of the responsible antibodies. *Br J Haematol* 1982; 51: 445-50.
57. Miller BA, Schultz Beardsley D. Autoimmune pancytopenia of childhood associated with multisystem disease manifestations. *J Pediatr* 1983; 103: 877-83.
58. Berchtold P, Harris JP, Tani P, Piro L, McMillan R. Autoantibodies to

- platelet glycoproteins in patients with disease-related immune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 1989; 73: 365–8.
59. Geissler D, Ogrisek M, Fill H, et al. Plasmapheresis in the treatment of three simultaneous autoimmune processes: Hashimoto's thyroiditis with hyperthyroidism, autoimmune thrombocytopenia and autoimmune hemolytic anemia: a case report. *Wien Klin Wochenschr* 1987;(10):351–5.
  60. Zimmerman SA, Ware RE. Clinical significance of the antinuclear antibody test in selected children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997; 19: 297–303.
  61. Karpatkin S, Strick N, Karpatkin MB, Siskind GW. Cumulative experience in the detection of antiplatelet antibody in 234 patients with idiopathic thrombocytopenic purpura, systemic lupus erythematosus and other clinical disorders. *Am J Med* 1972; 52: 776–85.
  62. Reiner M, Goldhirsch A, Kaplan E, et al. Unusual autoimmune and neoplastic associated diseases in Sjogren's syndrome. *Schweiz Med Wochenschr* 1979; 109: 1741–2.
  63. Ho SL, Shah M, Williams AC. Idiopathic thrombocytopenic purpura and autoimmune thyroiditis in a patient with myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 1992; 15: 966–7.
  64. Hymes K, Blum M, Lackner H, et al. Easy bruising, thrombocytopenia and elevated platelet immunoglobulin G in Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. *Ann Intern Med* 1981; 94: 27–30.
  65. Aznar JLH, Lacasa RC, Alonso BB, et al. Hashimoto's thyroiditis and autoimmune thrombocytopenia. *Sangre* 1985; 30: 1.034–1.035.
  66. Yamada Y, Kuroe K. A case of rheumatoid arthritis complicated with idiopathic thrombocytopenic purpura and Hashimoto's disease. *Ryumachi* 1991;31: 413–9.
  67. Chintu C, McClure P. Idiopathic thrombocytopenic purpura in two children with Graves disease. *Am J Dis Child* 1975;129:101–2.
  68. Fukada K, Iwanaga T, Horiuchi A. A case of overlapping syndrome with Sjogren's syndrome, ITP and Hashimoto's disease. *Rinsho Ketsueki* 1979; 20: 1675–80.
  69. Terrell DR, Beebel A, Vesely SK, Neas BR, Segal JB, George JN. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: A critical review of published reports. *Am J Hematol.* 2010; 85: 174-80.
  70. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Cines DB, Chong BH, Cooper N, Godeau B, Lechner K, Mazzucconi MG, McMillan R, Sanz MA, Imbach P, Blanchette V, Kühne T, Ruggeri M, George JN. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: Report from an International Working Group. *Blood* 2009;113:2386-93.
  71. George JN. Initial management of immune thrombocytopenic purpura in children: Is supportive counseling without therapeutic intervention sufficient? *J Pediatr* 2000; 137: 598-600.
  72. Ben-Yehuda D, Gillis S, Eldor A. Clinical and therapeutic experience in 712 Israeli patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Israeli*

- ITP Study Group. *Acta Haematol* 1994; 91: 1-6.
73. Levine SP. Thrombocytopenia caused by immunologic platelet destruction. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B (eds). *Wintrobe's clinical hematology*. Volume 2. 11th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004: 1533-1554.
  74. Kenet G, Lubetsky A, Shenkman B, et al. Cone and platelet analyser (CPA): A new test for the prediction of bleeding among thrombocytopenic patients. *Br J Haematol* 1998; 101: 255-9.
  75. George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: A practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996; 88: 3-40.
  76. Guidelines for the Investigation and Management of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in Adults, Children and in Pregnancy. Blackwell Publishing Ltd *Br J Haematol* 2003; 120: 574-96.
  77. Beguin Y. Erythropoietin and platelet production. *Haematologica*. 1999; 84: 541-7.
  78. Greinacher A, Eichler P, Lubenow N, Kiefel V. Drug-induced and drug-dependent immune thrombocytopenias. *Rev Clin Exp Hematol*. 2001; 5: 166-200. discussion 311-2.
  79. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115:168-86.
  80. Cohen YC, Djulbegovic B, Shamai-Lubovitz O, Mozes B. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1630-8.
  81. Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, et al. Systematic review: Efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med*. 2007; 146: 25-33.
  82. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 395-403.
  83. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983;1: 1273-6.
  84. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984;1:1311-5.
  85. NIH Consensus Conference. *JAMA* 1994; 272: 65-70.
  86. Logan RP, Walker MM. Epidemiology and diagnosis of helicobacter pylori infection. *BMJ* 2001; 323: 920-2.
  87. Marmara Sağlık Eğitim ve Araştırma Vakfı, 2007. TURHEP Türkiye Helikobakter Piloni Prevalans Araştırması. 2003.
  88. Jerris RC. *Manual of clinical microbiology*. 6th edition. Washington DC: ASM PRESS; 1993. 492-8.
  89. Karabiber NH. Pylori enfeksiyonu tanı yöntemleri. *Klinik Der* 1992;5: 15-6.
  90. Delterne M, Glupenzynski Y, Deperes C. et al. The reliability of urease tests, histology and culture in the diagnosis of *C. pylori* infection. *Scand*

- J Gastroenterol 1989; 24: 19-24.
91. Valentine JL, Arthur RR, Mobley H, Oiek SO. Detection of H. Pylori of using the PCR. J Clin Microbiol 1991; 29: 689-95.
  92. Kocabeyoğlu OH. Pylori enfeksiyonlarının epidemiyolojisi, patogenezi ve laboratuvar tanısı. Klimik Dergisi 1992; 5-1: 11-4.
  93. Marshall BJ, Plenkey MW, Hoffman SR, et al. A 20 minutes breath test for H. pylori. N Eng J Med 1999; 2: 110-1.
  94. Fischbach W, Dragosics B, Kolve-Goebeler ME, et al. Primary gastric B-cell lymphoma: Results of a prospective multicenter study. The German-Austrian Gastrointestinal Lymphoma Study Group. Gastroenterology 2000; 119: 1191–202.
  95. Fischbach W, Goebeler-Kolve ME, Dragosics B, et al. Long term outcome of patients with gastric marginal zone B cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue (MALT) following exclusive Helicobacter pylori eradication therapy: Experience from a large prospective series. Gut 2004; 53: 34–7.
  96. Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain C, et al. The European Helicobacter Study Group (EHSg) Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: The Maastricht III Consensus Report. Gut 2007; 56: 772–81.
  97. De Francesco V, Zullo A, Margiotta M, et al. Sequential treatment for Helicobacter pylori does not share the risk factors of triple therapy failure. Aliment Pharmacol Ther 2004; 19: 407–14.
  98. Zullo A, Vaira D, Vakil N, et al. High eradication rates of Helicobacter pylori with a new sequential treatment. Aliment Pharmacol Ther 2003; 17: 719–26.
  99. Franchini M, Veneri D. Helicobacter pylori infection and immune thrombocytopenic purpura: An update. Helicobacter 2004; 9: 342-6.
  100. Stasi R, Sarpatwari A, Segal JB, et al. Effects of eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: A systematic review Blood 2009; 113: 1231-40.
  101. Rostami N, Keshtkar-Jahromi M, Rahnavardi M, Keshtkar-Jahromi M, Esfahani FS. Effect of eradication of Helicobacter pylori on platelet recovery in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: A controlled trial. Am J Hematol 2008; 83: 376–81.
  102. Stasi R, Rossi Z, Stipa E, et al. Helicobacter pylori eradication in the management of patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Am J Med. 2005; 118: 414-19.
  103. Emilia G, Luppi M, Zucchini P, et al. Helicobacter pylori infection and chronic immune thrombocytopenic purpura: Long-term results of bacterium eradication and association with bacterium virulence profiles. Blood 2007; 110: 3832-41.
  104. Ando T, Tsuzuki T, Mizuno T, et al. Characteristics of helicobacter pylori-induced gastritis and the effect of h. pylori eradication in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Helicobacter 2004; 9: 443–52.
  105. Kodama M, Kitadai Y, Ito M, et al. Immune response to cag-a protein is associated with improved platelet count after helicobacter pylori

eradication in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Helicobacter* 2007; 12: 36–42.

- 106.** Massimo Franchini, Dino Veneri. *Helicobacter pylori* infection and immune thrombocytopenic purpura: an update. *Helicobacter* 2004; 9: 342-6.

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bana büyük emekleri geçen, hekimlik sanatını ve iç hastalıklarını sevdiren başta saygıdeğer tez hocam sayın Prof. Dr. Rıdvan Ali olmak üzere tüm İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda bulunan saygıdeğer hocalarıma teşekkür ederim. Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalışma imkanı bulduğum tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca her türlü desteklerini benden esirgemeyen değerli aileme teşekkürü bir borç bilirim. Varlığı ile hep yanımda olacak olan ve bana mutluluk ve güven veren canım dostuma sonsuz teşekkür ederim.



## ÖZGEÇMİŞ

Haziran 1981 yılında Diyarbakır'da doğdum. İlkokul eğitimimi Ziya Gökalp İlk Okulu'nda aldım. Lise öğrenimime Diyarbakır Cumhuriyet Fen Lisesi'nde devam ettim. 1998 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde lisans eğitimime başladım ve 2004 yılında Tıp Doktoru ünvanı ile mezun oldum. Kasım 2005 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Araştırma görevlisi Doktor olarak ihtisasa başladım. Halen aynı bölümde göreve devam etmekteyim.