

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

ÇOCUKLUK ÇAĞI KRONİK İDİOPATİK TROMBOSİTOPENİK PURPURA VAKALARINDA HELİCOBACTER PYLORİ SIKLIĞI

(UZMANLIK TEZİ)
Dr. Abdülkadir ÖZEL

TEZ YÖNETİCİSİ
Prof. Dr. Murat SÖKER

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocalarım; Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. M. Ali TAŞ'a, Prof. Dr. Kenan HASPOLAT, Prof. Dr. Celal DEVECİOĞLU, Prof. Dr. Murat SÖKER, Prof. Dr. Aydın ECE, Doç. Dr. M. Fuat GÜRKAN, Doç. Dr. Ahmet YARAMIŞ, Doç. Dr. Mehmet KERVANCIOĞLU, Doç. Dr. Mehmet BOŞNAK, Doç. Dr. Bünyamin DİKİCİ, Yrd. Doç. Dr. Selahattin KATAR, Yrd. Doç. Dr. Fatma ÇELİK, Yrd. Doç. Dr. Sultan ECER ve Yrd. Doç. Dr. M. Nuri ÖZBEK'e şükranlarımı sunarım.

Tez çalışmamın planlanması, yönlendirilmesi ve hazırlanmasındaki katkılarından dolayı tez hocam Prof. Dr. Murat SÖKER'e, tezimin istatistiksel açıdan değerlendirilmesi aşamasında bilgilerinden faydalandığım Doç. Dr. Mehmet KERVANCIOĞLU'na ve tezimle ilgili biyokimyasal tetkiklerin çalışılmasında katkısı olan Prof. Dr. Sabri BATUN'a ayrıca en içten dileklerle teşekkür ederim.

Hayatım boyunca maddi ve manevi her konuda destek olan aileme, çalışmamda her zaman için her türlü fedakarlığa katlanan ve beni destekleyen eşime, hastanede birlikte zevkle çalışma imkanı bulduğum tüm mesai arkadaşlarım olan doktor arkadaşlarıma, hemşirelerimize, sekreterlerimize ve diğer tüm personelerimize teşekkür ederim.

Dr. Abdulkadir Özel

Diyarbakır-2006

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
KISALTMALAR	III,IV
TABLolar	V
ŞEKİL RESİM VE GRAFİKLER.....	VI
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
İdiopatik trombositopenik purpura	3
Tanımlama	3
Fizyopatoloji	3
Klinik bulgular	8
Tanı	10
İTP’de laboratuvar bulguları	12
Ayırıcı tanı	13
İTP’de tedavi yöntemleri	18
İTP tedavisinde kullanılan ilaçlar	21
Helicobacter Pylori.....	26
Epidemiyoloji.....	27
Mikrobiyolojik özellikler.....	28
Patogenezi	30
Klinik bulgular.....	31
Hp enfeksiyonunda tanı yöntemleri.....	39
Tedavi.....	35
Helicobacter pylori ve kronik İTP.....	36
MATERYAL VE METOT.....	38-40
BULGULAR	41-44
TARTIŞMA	45-48
SONUÇ.....	49-50
ÖZET	51-52
SUMMARY	53-54
KAYNAKLAR	55-73

KISALTMALAR

AA	: Aplastik anemi
ASH	: The American Society of Hematology
a PTT	: Parsiyel tromboplastin zamanı (aktive)
APC	: Antijen sunan hücreler
A	: Aktif dönem
Cag A	: Cytotoxin associated protein
CMV	: Sitomegalo virus
DIC	: Dissemine intravascular coagulation
FcR	: Fc reseptör
GİS	: Gastro intestinal sistem
GÖRH	: Gastroözafageal reflü hastalığı
Gp	: Glikoprotein
GM-CSF	: Granülosit monosit koloni stimulan faktör
HTC	: Hematokrit
Hb	: Hemoglobin
Hp	: Helicobakter pylori
HIV	: Human immun deficiency virus
HLA	: Human leukocyte antigen
HPA	: Human platelet antigen
HÜS	: Hemolitik üremik sendrom
IFN- γ	: İnterferon gama
IgG	: İmmün globulin G
IgM	: İmmün globulin M
IgA	: İmmün globulin A
IL	: İnterlökinler
İKK	: İntrakranial kanama
İTP	: İdiopatik trombositopenik purpura
İVİG	: İntravenöz immunglobulin
KİA	: Kernik iliği aspirasyonu
Kr	: Kronik

LIF	: Leukemia inhibitör faktör
MALT	: Mukoza ilişkili lenfoid doku
MCH	: Mean corpuscular hemoglobin
MCHC	: Mean corpuscular hemoglobin concentration
MCV	: Mean corpuscular volume
NK	: Natural killer
OMDMP	: Oral mega doz metilprednizolon
PAIgG	: Platelet-associated immunoglobulin G
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
PTZ	: Protrombin zamanı
PHA	: Fitohemaglutinin
Plt	: Trombosit
PPI	: Proton pompa inhibitörü
R	: Remisyon dönemi
RBC	: Red blood cell
RDW	: Red blood cell distribution width
RES	: Retikuloendotelial sistem
RTC	: Retikülosit
SLE	: Sistemik lupus eritematozis
sIL-2R	: Soluble interleukin 2 reseptörü
sP-S	: Soluble P selektin
TPO	: Trombopoetin
TP	: Trombositopeni
TNF	: Tümör nekrozis faktör
TCGF	: T hücre büyüme faktörü
Th	: T helper
TTP	: Trombotik trombositopenik purpura
Vag A	: Vacuolization cytotoxin protein
VCAM	: Vasküler hücre adhezyon molekülünün
WBC	: White blood cell

TABLOLAR

	Sayfa
Tablo 1 Akut ve kronik İTP'nin genel özellikleri.	8
Tablo 2 Çocuk ve erişkinlerde İTP'nin klinik bulguları	9
Tablo 3 İdiopatik trombositopenik purpurada öykü ve fizik muayenede dikkat edilecek noktalar	11
Tablo 4 İdiopatik trombositopenik purpurada periferik kan incelemesinde dikkat edilecek noktalar	12
Tablo 5 Enfeksiyona bağlı trombositopeniler	14
Tablo 6 İTP ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar	15
Tablo 7 Çocuklarda trombositopeni nedeni olabilen ilaçlar	17
Tablo 8 ASH (The American Society of Hematology) tarafından tedavi önerileri	19
Tablo 9 Akut İTP'li çocuklarda kullanılan ilaçlar ve dozları	20
Tablo 10 İTP tedavisinde İVİG ile anti-D arasındaki farklar	24
Tablo 11 Refrakter İTP'de tedavi seçenekleri	26
Tablo 12 Hp tanısında kullanılan testler ve genel özellikleri	34
Tablo 13 Hastaların dağılımı, cinsiyet ve yaş ortalamaları	42
Tablo 14 Kronik İTP ve kontrol grubunun hematolojik değerleri ortalamaları	43
Tablo 15 Çalışmaya alınan bireylerde antikor sıklığı	44
Tablo 16 Her iki cinsten antikor sıklığı	44

ŞEKİLLER, RESİMLER ve GRAFİKLER

	„Sayfa
Şekil 1 Çocukluk çağı trombositopenilerinin etiyolojik sınıflaması	4
Şekil 2 İTP’de epitop dağılımının patogenezi	6
Resim 1 Dünyada Hp prevalansı	27
Resim 2 Helicobacter pylorinin üç boyutlu görünümü	29
Resim 3 Üre nefes testi	35
Şekil 3 ELISA yöntemiyle Hp IgG ölçümü	40
Grafik 1 Hastaların cinsiyete göre dağılımı	41



1. GİRİŞ VE AMAÇ

İdiopatik trombositopenik purpura (primer immün trombositopenik purpura, İTP); erişkin ve çocukluk yaş grubunda görülen, klinik bulgu olmadan sadece trombositopeni ile seyreden diğer trombositopeni nedenlerinin ekarte edilmesiyle tanı konabilen bir hastalıktır (1).

İTP; akut, kronik ve rekürren olarak seyretmektedir. Akut formu sıklıkla çocuklarda, kronik formu ise genç erişkinlerde görülmektedir. Çocukluk çağında İTP'nin % 80-90 oranında akut seyrettiği, geçici bir kanama epizotunun olduğu, birkaç gün ile altı ay içinde düzeldiği bilinmektedir. Trombositopeni altı aydan uzun sürerse Kr. İTP olarak adlandırılmaktadır. Çocuklardaki Kr. İTP erişkinlerde görülen Kr İTP ile klinik özellikler açısından benzerlik göstermektedir. Dolaşımdaki trombositlerin aşırı yıkımıyla ortaya çıkan ve çocuklarda en sık görülen edinsel trombositopeni nedeni olan İTP'nin yıllık insidansı çocuklarda 100.000' de 2-8, erişkinlerde 100,000' de 5 kadardır (1-5). En sık görülme yaşı çocuklarda her iki cinsiyette eşit olarak 2-6 yaş, erişkinlerde ise kadınlarda 2.6 kat fazla olmak üzere 15-40 yaşlarıdır (4-7). Trombositopeni ataklarının aralıkları üç aydan daha uzun sürerse rekürren İTP olarak adlandırılmaktadır. Rekürren İTP; kronik İTP'nin bir formu olarak düşünülmekte ve İTP'li çocukların %1-4'ünde görülmektedir(1,8). İTP, çocukluk yaş grubunda akut trombositopeninin en sık nedenlerinden biridir (9).

İTP'de trombositopeninin bilinen sebebi trombositlerin erken-yıkılmasıdır. Trombosit yüzeyine karşı otoantikör oluşumu, bu otoantikörlerle kaplı trombositlerin retiküloendotelial sistem (RES)'in makrofajları üzerindeki Fc reseptörleri (FcR₃) tarafından tanınması ve fagositoz ile ortamdan uzaklaştırılması İTP'nin bilinen temel fizyopatolojisidir (9).

Yapılan çalışmalarda İTP hastalarının çoğunda plazmalarında ve trombositleri üzerinde glikoprotein (Gp)IIb/IIIa, GpIb/IX, GpIa/IIa, GpV, GpIV ve diğer spesifik trombosit glikoproteinlerine karşı IgG ve/veya IgM tipinde otoantikörler tanımlanmıştır (10-13). Ancak son yıllarda geliştirilen yeni tekniklerle bile İTP'li hastaların en az %20'sinde halen anti-trombosit antikörler tespit edilememektedir (14). Bu durum fizyopatolojide başka mekanizmalar olduğunu düşündürmekte ve muhtemel mekanizmaları aydınlatmak için çok sayıda çalışma yapılmaktadır. Ayrıca İTP patofizyolojisinde suçlanan anti- trombosit antikörlerinin İTP için spesifik olmadığı, trombositopeni ile giden aplastik anemi ve lösemi gibi çok sayıda hastalıkta da bulunduğu bilinmektedir (15-17). Bu nedenle İTP'nin kesin tanısında trombosit antikör düzeylerinin kullanılmaması uygun görülmektedir.

Helicobacter pylori peptik ulkus ve gastritin önemli bir sebebi olup adenokanser, gastrik lenfoma ile ilişkisi tespit edilmiş gram-negatif bir bakteridir (18-20). Hp enfeksiyonu dünya nüfusunun %50'den fazla kısmını ilgilendiren bir sorundur. Bu yüzden Hp enfeksiyonu son yılların popüler araştırma konularından olmuştur. 1990-2005 yılları arasında literatürde Hp ile ilgili yaklaşık 15000 yayın mevcuttur. Bunun yanı sıra birçok çalışmada başta idiopatik trombositopenik purpura olmak üzere, bir çok otoimmün hastalıkla birlikteliği gösterilmiştir(3,21-25). Hp ile ITP arasındaki ilişki hem patogeneze hemde hastalığın tedavisi açısından yeni ilgi çekici bir çalışma alanı oluşturmaktadır. Niketim son yıllarda ITP hastalarında Hp sıklığı, eradikasyon tedavisine trombosit yanıtı ve bakterinin ITP patogenezindeki rolüyle ilgili bir çok çalışmanın olmasına karşın konu halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Bazı çalışmalarda Kr. ITP'de Hp seroprevalansının normal popülasyona göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Bu vakalara verilen eradikasyon tedavisiyle trombosit sayılarında belirgin artış saptanmıştır. Buna karşın diğer bazı çalışmalarda Hp ile Kr. ITP arasında bir ilişki saptanamamıştır (26). Bu da bu konunun aydınlatılabilmesi için ileriye dönük daha geniş çaplı araştırmalar gerektiğini göstermektedir.

Bu çalışmada *Helicobacter Pylori* IgG seropozitifliğinin, Kr. ITP tanısı almış hastalardaki sıklığı ile sağlam çocuk polikliniğine başvuran benzer yaş grubu ve cinsiyetteki kontrol grubuyla karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İDİOPATİK TROMBOSİTOPENİK PURPURA

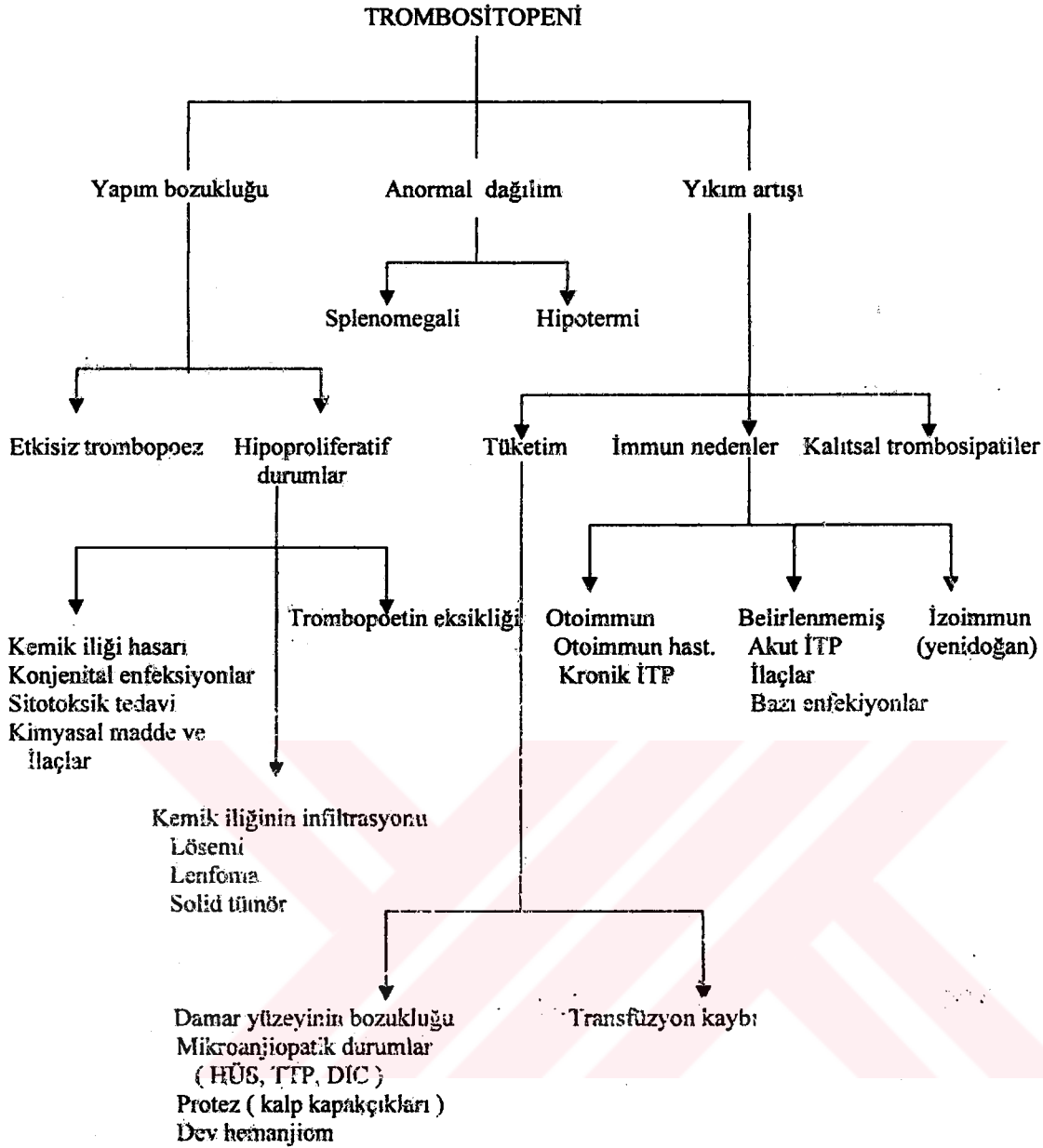
Tanımlama

İdiopatik trombositopenik purpura: Trombosit membranları üzerindeki otoantikor veya immün kompleks birikimlerin neden olduğu dolaşımdaki trombositlerin aşırı yıkımıyla ortaya çıkan ve çocuklardaki edinsel trombositopeninin en sık nedeni olan otoimmün bir hastalıktır. İTP; trombositopeni, trombosit yaşam süresinin kısalması, plazmada anti trombosit faktörlerin varlığı ve kemik iliğinde normal yada artmış megakaryosit artışı ile belirlenir (27).

Trombositopeni; Trombosit sayısının $150.000/\text{mm}^3$ 'den düşük olması durumuna trombositopeni denir. Normal trombosit sayısı $150.00-400.000/\text{mm}^3$ 'tür. Trombositopeni, trombositlerin 1) kemik iliğinde yetersiz yapımına, 2) aşırı yıkımına, 3) özellikle dalak gibi bir organda göllenerek dolaşımdan çekilmelerine bağlı olarak gelişebilir (Şekil 1) (27).

Fizyopatoloji:

İTP'de klinik semptom ve bulguların sebebi retiküloendotelial sistem organları olan dalak, karaciğer, kemik iliği ve akciğerlerde trombosit yıkım hızının artmasıdır. Megakaryositler tarafından trombosit üretim hızı ile duyarlı trombositlerin yıkım hızları arasındaki denge trombosit sayısını belirler (1). Çocuklarda akut İTP'nin patogeneğinde sıklıkla bir enfeksiyon sonrası gelişen uygunsuz immün yanıt suçlanmaktadır. Spesifik olarak trombosit membranına karşı oluşan antikorlar ve primer veya hastalığa bağlı olarak oluşan immün kompleksler, nonspesifik olarak trombosit yüzeyine absorbe olmakta, opsonizasyona ve trombositlerin yıkımına sebep olmaktadır (1,8,29-31). ^{51}Cr veya $^{111}\text{Indiyum}$ oxine ile yapılan sintigrafik çalışmalar otolog veya homolog trombositlerin, normalde 9 gün olan trombosit yaşam süresinin 1-4 saate kadar kısaldığı, İTP'li hastalarda gösterilmiştir (29,31-32).



Şekil 1: Çocukluk çağı trombositopenilerinin etiyolojik sınıflaması

(HÜS: Hemolitik üremik sendrom; TTP: Trombotik trombositopenik purpura; DIC: Disemine intravasküler koagülöpati; İTP: İdiopatik trombositopenik purpura)

Antitrombosit antikorlar: William Harrington 1951'de trombositopenik purpuralı hastalardan elde ettiği plazmayı ilk kez sağlıklı kişilere transfüze etmiş ve bu kişilerde geçici trombositopeni oluşturarak "trombositopenik faktörün"ün varlığını göstermiştir (33). Shulman ve ark. ise serolojik yöntemlerle tanımlanan bu faktörün IgG olduğunu göstermişlerdir (34). Leeuwen ve ark. 1982'de kronik İTP'li hastalardan elde edilen antikorların, trombositlerinde glikoprotein IIb/IIIa bulunmayan trombastenili hastalara verildiğinde trombositopeni gelişmediğini (bu hastaların trombositlerine bağlanmadığını) göstermişlerdir (35). Böylece ilk kez İTP'de oluşan antikorların trombosit yüzeyindeki

GpIIbIIIa'ya karşı oluştuğu saptanmıştır. Daha sonraki çalışmalarda İTP hastalarının plazmasında ve trombositleri üzerinde GpIIbIIIa, GpIbIX, GpIaIIb, GpV, GpIV ve diğer spesifik glikoproteinlere karşı IgG, IgA, IgM tipinde otoantikoklar saptanmıştır(36-42). Genellikle hastalarda birden fazla glikoproteine karşı antikoklar saptanmaktadır. Hastaların %50-85'inde IgG tipi otoantikoklar, %50'sinde diğer tip antikoklar tanımlanmıştır (IgA, IgM). Trombosit üzerindeki GpIIbIIIa veya GpIbIX kompleksleri, İTP ile ilişkili antikokların esas bağlanma yerleridir. Ayrıca İTP'de bazı antikokların glikolipidlere de bağlandığı gösterilmiştir (43). Önceleri otoantikokların poliklonal olduğu düşünülürken son yıllarda yapılan çalışmalarda bu otoantikokların klonal olduğu gösterilmiştir (30)

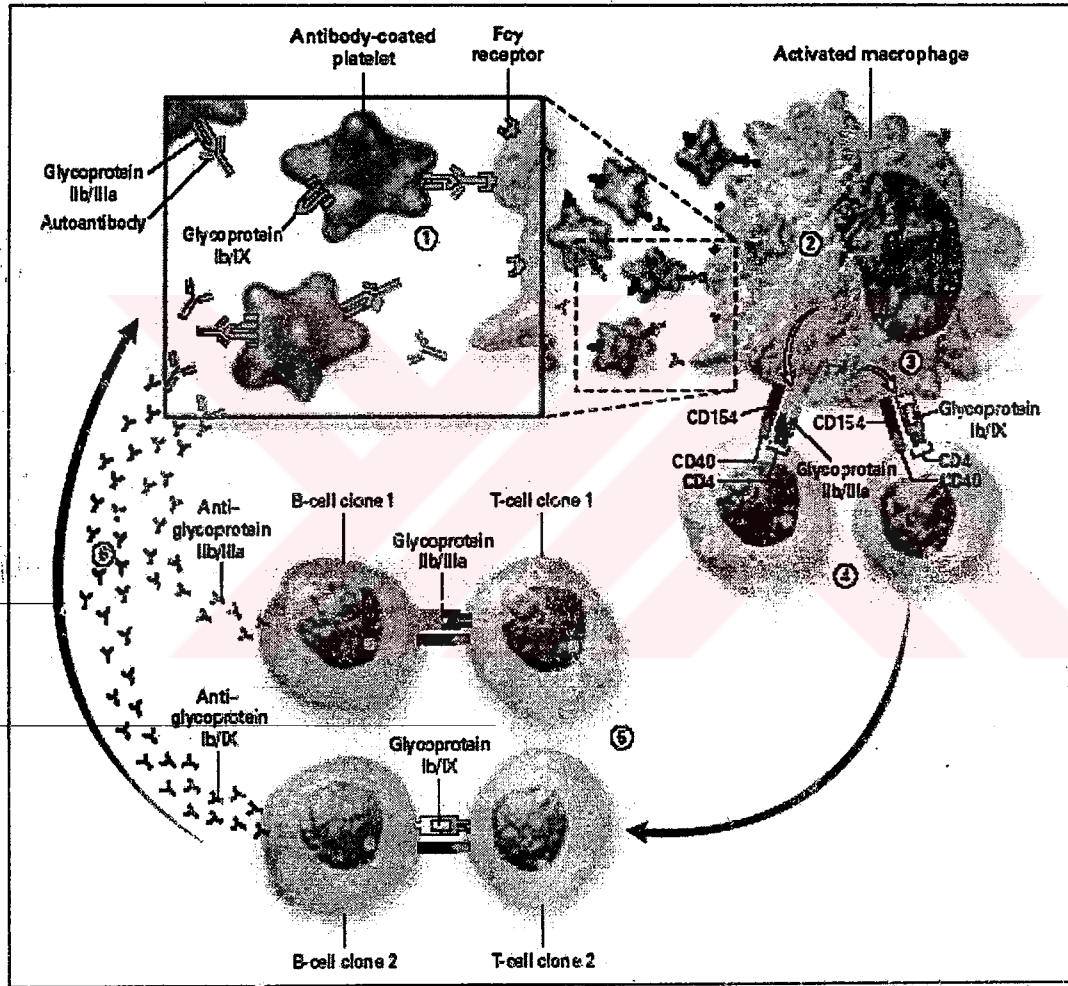
Bu geliştirilen yöntemlerle bile İTP'li hastaların en az %20'sinde halen antitrombosit antikoklar tespit edilememektedir (44). Bu durum İTP fizyopatolojisinde başka mekanizmalar olabileceğini düşündürmektedir. Antitrombosit antikoklarının ölçümünün sensitivitesi %49-66, spesifitesi %78-92, pozitif prediktif değer %80-83 olarak bulunmuş ve negatif değerin İTP tanısından uzaklaştırmaması gerektiği bildirilmiştir. Ayrıca bu antikokların İTP için spesifik olmadığı, trombositopeni ile giden lösemi ve aplastik anemi gibi çok sayıda hastalıkta bulunduğu bilinmektedir (15-17,45).

İdiopatik trombositopenik purpuralı hastalarda oldukça düşük trombosit sayısına rağmen ciddi kanamaların sık görülmemesi, antikokların trombositlerin yıkımına neden olduğu ancak trombosit fonksiyonlarını bozmadığını düşündürmektedir. Antikokla kaplı trombositler dalağa geldiklerinde Fc reseptör (FcR) aracılığıyla mononükleer fagositler tarafından dolaşımından uzaklaştırılırlar (47).

Trombositlere karşı oluşan antikokların aynı zamanda megakaryositlerin üzerinde bulunan GpIIbIIIa ve GpIb gibi reseptörlere bağlanarak megakaryosit üretimini azaltığı gösterilmiştir. Bu antikokların megakaryositlerin proliferasyonunu, maturasyonlarını bozabileceği ve erken sürede yıkılmalarına neden olabileceği düşünölmektedir (48-54).

İdiopatik trombositopenik purpurada otoantikokların oluşumu hücrese ve humoral sistemler ile düzenlenir ve kontrol edilir. İTP'de başlangıçta enfeksiyon ajanının epitopuna spesifik T hücre yanıtı oluşmaktadır. Fakat aynı zamanda T hücreleri genişleyerek yeni T hücre klonları oluşmakta, aynı proteinin farklı bölümleri reaksiyona girerek bu epitoplara karşı daha önceden tolerans geliştiren otoreaktif B hücrelerini uyarmaktadırlar. Trombosit yüzeyindeki GpIIbIIIa, otoantikoklar tarafından tanınarak antijen sunan hücrelere (makrofaj ve dendritik hücreler) Fc reseptörleri aracılığıyla bağlanmakta ve hücre içine alınarak degrade edilmektedir (3,55,56). Ancak antijen sunan hücreler sadece GpIIbIIIa'yı degrade ederken diğer trombosit glikoproteinlerinden yeni kriptik epitoplar oluştururlar.

Aktive olmuş antijen sunan hücreler yeni peptitleri (CD54-CD40 interaksyonu yardımı ile) hücre yüzeyinde eksprese ederek sitokinler aracılığıyla CD4+ T hücre klonlarının (T-hücre klon 1 ve T-hücre klon 2) proliferasyonunu başlatır. Yeni trombosit antijenlerinin B hücre immünglobulin reseptörleri proliferere olur ve antiGpIIbIIIa yanında, antiGpIbIX antikorları sentezide artmaktadır. Bu durum İTP'de "epitop spreading" olarak tanımlanmaktadır (Şekil 2) (3).



Şekil 2: İTP'de epitop dağılımının patogenezi (3).

Sitokin profili özellikle T hücrelerinin diferansiasyonunda olmak üzere immun regülasyonda oldukça önem taşımaktadır. Akut İTP'li hastalarda IL-4 ve IL-6 düzeylerinde

düşüklük, proinflatuar yanıtı baskılayan Th2 yanıtını göstermektedir. Kronik İTP'li hastalarda yapılan çalışmalarda T lenfositlerin supresor etkilerinin azaldığı gösterilmiştir (57). Kronik İTP'de in vitro T hücre aktivasyonunu yansıtan IL-2, IFN γ ve/veya IL-10 düzeylerinde artma, Th1 aktivasyonunun baskın olduğunu, akut ve kronik İTP'nin patogeneğinde farklı mekanizmaların rol oynadığı görüşünü desteklemektedir (30,58,59).

Akut İTP'nin bir enfeksiyöz ajana karşı yönlendirilmiş immün yanıtın çapraz reaktivitesi nedeni ile olduğu düşünülmektedir (30). Tersine kronik İTP'nin nedeni olarak, spesifik otoantikor üretiminin, T hücre aktivasyonunun ve sitokin üretiminin artması ile HLA-DR'nin stimüle ettiği bir immün yanıt düşünülmektedir (8). Bununla beraber İTP'nin her iki formunda da immün yanıtın sonlandırılmasında bir bozukluk olduğu varsayılmaktadır.

İTP'de genetik çalışmalar: İdiopatik trombositopenik purpurada hangi faktörlerin hastalarda akut veya kronik İTP gelişmesinde rol oynayabileceği yada tedaviye vereceği yanıtın göstergesi olabilecek çalışmalar yeni araştırma konularını oluşturmaktadır. Bir çok otoimmün hastalık ile HLA antijenleri arasındaki ilişki bilinmektedir. Kronik İTP'de otoimmünitenin nedeni tam olarak anlaşılamamakla birlikte HLA antijenleri ile antijenik peptitlerin bağlanmasında anormallik de sorumlu tutulmaktadır, ancak HLA klas I veya DR antijenleri ile kronik İTP arasındaki ilişki ile ilgili çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (60-62). Belli etnik gruplarda HLA-Drw2 ve DRB1*0410 allelleri sıklığı İTP'li hastalarda yüksek bulunmuştur (3). Anti-GpIIb/IIIa antikorları ile DRB1*0410 alleli arasında korelasyon bulunmamış ancak steroidde iyi yanıt veren hastalarda HLA-DR4 ve DRB1*0410 belirgin olarak az saptanmıştır (63). Benzer bulgular Hong Kong'lu Çin'lilerde gösterilememiştir (64). HLA-DRB1*1501 ise splenektomiye kötü yanıt ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (3). Bu bulgular İTP'de genetik faktörlerin rolünü vurgulamaktadır, ancak etnik farklılıklar da gözönünde bulundurulmalıdır.

Fc reseptörlerinin trombositlerin klirensinde önemli rolü bulunmaktadır (36). Üç tip Fc γ reseptörü vardır: Fc γ RI monomerik IgG'ye güçlü affinite gösterir, Fc γ RII ve Fc γ RIII immün kompleks formunda IgG'ye sadece efektif olarak bağlanır. FcRII grubu üç gen (IIA, IIB, IIC) ve FcRIII grubu ise iki gen (IIIA ve IIIB) tarafından kodlanır. Antikorla kaplı trombositlerin makrofajlardaki Fc γ reseptörleri ile dolaşımdan uzaklaştırılması İTP'de trombositopeninin başlıca nedeni olduğundan, Fc γ genotipleri ve İTP arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmalarda Fc γ RIIIA genotiplerinden 158F/F kronik İTP'li hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuş ve 158V/V medikal tedavi ile komplet remisyona giren hastalarda belirgin olarak yüksek saptanmıştır (65,66). Düşük affiniteli iki Fc γ R'ü Fc γ RIIA ve IIIB ile proinflatuar sitokinler TNF ve LTA (lenfotoksin alfa)'nin gen

polimorfizmlerinin çocukluk çağı kronik İTP'li olguları ile birlikteliği gösterilmiş ve artmış proinflamatuvar veya Th1 immun yanıtın, kronik İTP'de antikor oluşumuna karşı koruyucu olduğu ileri sürülmüştür (67).

HPA sistemleri ile ilgili polimorfizmler ile İTP'li hastalar arasında ilişki araştırılmış ve HPA-5b alleli taşıyanların akut İTP için artmış risk taşıdıkları bildirilmiştir (68,69). Diğer bir çalışmada da kronik refrakter İTP ile HPA-2 arasında ilişki bildirilmiştir (68,70). Ancak bu polimorfizmlerin rolü farklı etnik gruplarda değişkenlik göstermektedir. Bundan dolayı her etnik grup hastalık için kendi popülasyon çalışmalarını yapmaları gerekir.

Klinik bulgular:

Çocukluk çağı İTP'sinde sıklıkla nonspesifik viral veya bakteriyel enfeksiyon sorumludur ve akut bir tablo ile hastaneye başvurlar. Akut İTP'li hastaların %50-85'i purpuranın başlangıcından 1-3 hafta önce üst solunum yolu veya gastrointestinal sistem enfeksiyonu gibi ateşli bir hastalık geçirme yada canlı virus aşısı (kızamık, kızamıkçık, su çiçeği) yapma anemnezini verirler (8,47). Bu nedenle akut İTP, üst solunum yolu hastalıkları prevalansıya paralel olarak sonbahar ve kış aylarında pik yapar. Akut İTP daha çok çocukluk yaş grubunun hastalığıdır ve %80-90 oranında 6-12 ay içerisinde spontan remisyon görülmektedir (71). Kronik İTP'de ise daha çok erişkin hastalarda uzun süreli purpura öyküsü ile hastaneye başvurlar. Akut ve kronik İTP'nin genel özellikleri Tablo 1'de verilmiştir (72).

Tablo 1: Akut ve kronik İTP'nin genel özellikleri

Özellikler	Akut İTP	Kronik İTP
Yaş	2-6 yaş	20-40 yaş
Cinsiyet farkı	Yok (eşit)	3:1; K:E
Enfeksiyon	1-3 hafta öncesinde	Seyrek
Başlangıç	Ani	Yavaş
Ağızda hemorajik bülber	Yalnızca ciddi vakalarda	Seyrek
Trombosit sayısı	<20.000 /mm ³	30-80.000 /mm ³
Eozinofili ve lenfositoz	Sık	Seyrek
Süre	2-6 hafta, nadiren daha uzun	Aylar veya yıllar
Spontan remisyon	%80-90	Seyrek

Hastalarda purpurik tip belirtiler görülür. Trombosit sayısı 50.000/mm³'ün üzerindeyse hafif travmalarda sonra kanama, 10.000-50.000/mm³ arasında ise spontan

hemoraji, 10.000/mm³'in altında ise kontrol edilemeyen hemorajiler görülebilir. İTP'de peteşi şeklinde cilt altı spontan kanamaları karakteristiktir. Kırmızı-mor renkte, toplu iğne ucu ile toplu iğne başı büyüklükte, üzeri düz olup, basmakla solmayan peteşiler, en çok vasküler staz olan yerlerde örneğin turnike yapılan yerin altında, çorap veya kuşak lastiğinin sıkıldığı yerlerde ayrıca dirsek gibi kemik çıkıntıları üzerindeki cilt bölgelerinde belirgindir. Yüz ve boyunda peteşi genellikle öksürük nedeniyle oluşur.

Ekimozlar, cildin her yerinde oluşabilir. Büyük ve yüzeysel olanlar özellikle sırt ve kalçada görülürler. Kan alınan yerlerin etrafında, kan travma oluşturmada alınmış bile olsa dairesel ekimozlar görülebilir; ancak dışarıya genellikle kan sızmaz.

Ağız içinde veya diğer mukozalarda hemorajik vezikül veya büller oluşabilir. Diş eti ve burun kanamaları sıktır.

Diğer sistem kanamaları, mikroskopik ve makroskopik hematüri, hematemez ve melena gibi gastrointestinal sistem kanamaları, ender olarak orta kulak ve retina kanamaları, ergenlik dönemindeki kız çocuklarında ise menoraji görülebilir.

Hastalığın en korkulan komplikasyonu ise serebral kanamadır. Vakaların %1'den daha azında serebral kanama ölümlü nedeni (27,73,74).

Çocuk ve erişkinde İTP'nin klinik bulguları kısmen farklılık göstermektedir. Tipik olarak İTP'li çocuk sağlıklı, iyi görünümüne sahip olup, ani başlayan peteşi ve ekimoz ile hastaneye başvururlar. Sıklıkla tanı sırasında trombosit sayısı 10.000/mm³'in altındadır. Erişkinlerde ise genellikle sinsi seyretmektedir ve sıklıkla asemptomatik olup tam kan sayımı incelemesi sırasında tesadüfen saptanır (3,7). Çocuk ve erişkinde İTP'nin klinik bulguları Tablo 2'de görülmektedir (4,5,7,27,75)

Özellikle çocuklarda kanama semptomlarının ne zaman başladığı hastalığın akut veya kronik olduğu konusunda yardımcı olmaktadır. Kanama bulgularının 6 aydan daha fazla süredir olması hastada kronik İTP olduğunu göstermektedir.

İTP'de fizik muayenede trombosit tipi kanama (peteşi, purpura, ekimoz, mukokutanöz kanamalar) ve çocukların %10, erişkinlerin %3 kadarında hafif splenomegali dışında bulgu saptanmamaktadır. Önemli sistemik kanama olmadıkça renk solukluğu görülmez. Belirgin karaciğer, dalak ve lenf bezleri büyümemiştir (3,27,76).

Tablo 2: Çocuk ve erişkinlerde İTP'nin klinik bulguları

	<u>Çocuklar</u>	<u>Erişkinler</u>
En sık görüldüğü yaş (yıl)	2-6	15-40
Cinsiyet (kız : erkek)	Eşit	2,6:1
Başlangıç	Akut (<1 hafta)	Uzun süreli (>2 ay)
1-3 hafta öncesinde infeksiyon öyküsü	Sık (%40-80)	Nadir
Semptomlar	Purpura (ciddi kanama %2)	Purpura (ciddi kanama az)
Trombosit sayısı	Sıklıkla <20.000/mm ³	Sıklıkla <20.000/mm ³
Klinik gidiş		
Akut	>%80	Sıklıkla kronik
Spontan remisyon	%83	%2
Kronikleşme*	<%20	>%40
Splenektomiye yanıt **	%71	%66
Tam iyileşme	%89	%64
İntrakranial kanama	<%1	%3
Kanama ile ölüm	<%1	%4
Kronik refrakter hastalık ile ölüm	%2	%5

* Kronik: çocuklarda >6ay, erişkinlerde steroid ve splenektomiye yanıtızsız

** Splenektomi: Çocuklarda >1 yıl süreli semptomatik trombositopeni, erişkinlerde sıklıkla tanıdan sonra 6 ay içinde.

Tanı:

Çocuk ve erişkinlerde İTP tanısı için öykü, fizik muayene ve periferik kan bulguları ile trombositopeni yapan diğer nedenlerin mutlaka ekarte edilmesi gerekir. İTP tanısında öykü, fizik muayene ve periferik kan yayması inclemesinde Tablo 3 ve 4' de belirtilen özelliklerin dikkatle değerlendirilmesi gerekir (5).

- İdiopatik trombositopenik purpura tanısı için ölçütler aşağıda sıralanmıştır;
- Purpura dışında fizik muayene bulgularının normal oluşu, dikkate değer splenomegali ve lenfadenopati bulunmayışı,
- Trombositopeni dışında periferik kan tablosunun normal olması,
- Megakaryoblast ve megakaryositlerdeki artış dışında kemik iliği eritroid ve miyeloid seri hücrelerinin normal oluşu,
- Hipersplenizm, mikroanjiopatik hemolitik anemi, yaygın damar içi pıhtılaşması, ilaca bağlı trombositopeni, sistemik lupus eritematozus gibi durumların bulunmaması.

Tablo 3: İdiopatik trombositopenik purpurada öykü ve fizik muayenede dikkat edilecek noktalar

Öykü -Kanama semptomları (kanamanın tipi, şiddeti, süresi, daha önceki kanamanın öyküsü) -Sistemik semptomlar - Son altı hafta içinde geçirilmiş infeksiyon veya aşılama öyküsü - İmmun yetmezliği düşündürecek tekrarlayan infeksiyon öyküsü - Otoimmün hastalık semptomları -İlaçlar (heparin, sulfonamidler, karbamazepin, sodyum valproat, digoxin, kinidin, kinin, aspirin) -Maternal HIV dahil HIV infeksiyon riski -Trombositopeni veya kanama hastalıklarına ait aile öyküsü -Altı aydan küçük infantlarda perinatal ve maternal öykü -Kanama riskini arttıracı diğer durumlar -Yaşam şekli (travmatik aktiviteler vs.)
Fizik muayene -Kanama bulguları (kanamanın tipi, kanamanın şiddeti) -Karaciğer, dalak ve lenf nodu palpasyonu -İnfeksiyon bulguları -Konjenital hastalığı destekleyen dismorfik bulguların bulunması ve spesifik konjenital sendromların ekarte edilmesi

Tablo 4: İdiopatik trombositopenik purpurada periferik kan incelemesinde dikkat edilecek noktalar

İTP tanısı ile uyumlu bulgular -Trombositopeni (trombositler normal veya normalden biraz büyük hacimde olabilir, ancak eritrosit büyüklüğünde dev trombositler olmamalıdır). -Eritrosit morfolojisi normal olmalıdır. -Retikülosit sayısı normal olmalıdır. -Lökositoz veya lökopeni olmamalı, lökosit morfolojisi normal olmalıdır. -Anemi kanama ile ortaya çıkabilir. -Akut kanama nedeniyle nötrofili olabilir. -Eozinofili ve nadiren lenfositoz olabilir.
İTP tanısı ile uyumlu olmayan bulgular -Dev trombositlerin çoğunlukta olması -Eritrositlerde poikilositoz varlığı, şiztositler, polikromazi, makrositler, normoblastlar izlenmesi. -Lökositoz, lökopeni, immatur veya atipik hücreler.

İTP'de laboratuvar bulguları:

Trombositopeni vardır ve trombosit sayısı genellikle $100.000/\text{mm}^3$ 'ün altındadır. Ağır kanama belirtileri olan hastalarda genellikle $20.000/\text{mm}^3$ altında bulunur. Periferik kan yaymasında çok az sayıda, kemik iliğinde yapımın hızlandığını yansıtan iri trombositler görülür. Trombositopeniye bağlı olarak; kanama zamanı, turnike testi veya kapiller frajilite testi ve pıhtı bütüşmesi gibi trombosit fonksiyonlarını belirten testler anormal sonuç verirler. Aşırı kanama olmadıkça hemoglobün, eritrosit ve lökosit değerleri normaldir. Kanamaya bağlı anemi veya enfeksiyon devam ediyorsa lökositoz olabilir. Vakaların %25'inde hafif eozinofili bulunabilir. Atipik bulgular yoksa tanı için minimal laboratuvar değerlendirme önerilmektedir (3-5,8,27,73,76,77).

Kemik iliği aspirasyonu tanısalıdır. Kemik iliğinde megakaryositler sayıca artmış veya normaldir, megakaryositler immatur görünümündedir, nükleer lobulasyon yoktur ve koyu bazofilik sitoplazmaları dağınık görünümündedir; miyeloid ve eritroid seriler normaldir. Eozinofili kemik iliğinde dikkati çekebilir. Ancak bu bulgular mutlaka İTP tanısı için tanısal ve prognostik sayılmamalıdır. Tanı sırasında kemik iliği aspirasyonu veya biyopsisinin yapılması gerekliliği en çok konuşulan konulardan biridir. Tipik İTP öyküsü, fizik muayene ve kan bulguları olan hastalarda İTP tanısı için kemik iliği incelemesine gerek olmadığı genel olarak kabul edilmektedir (5,78).

Amerikan Hematoloji Birliği erişkinler için 60 yaş altında İTP için eğer tipik bulgular varsa kemik iliği aspirasyonu yapılmasının gerekli olmadığını, ancak splenektomi öncesi

yapılması gerekliliğini önermektedir (5). Bazı araştırmacılar ise 40 yaş üstünde olan, atipik özellikleri (ateş, eklem veya kemik ağrısı, makrositoz, nötropeni vb.) veya tedaviye yanıt olmayan hastalarda yapılmasının gerekli olduğunu belirtmektedir. Genel anlamda ise İTP’de kemik iliği incelemesinin açıklanamayan anemi, anormal lökosit sayısı veya periferik yayma bulguları varlığında, öykü ve fizik muayenede kemik iliğini tutan hastalıklar düşünüldüğünde, steroid tedavisi verilmeden önce, İVİG tedavisine yanıt alınamamışsa, kronik İTP tanısı almış hastalarda ve splenektomi öncesinde yapılması uygun görülmektedir (3,5,79). Pediatrik Onkoloji Grubu tarafından tanı almış 2239 ALL (akut lenfoblastik lösemili) çocuk incelendiğinde, periferik yayma bulguları ve tam kan değerleri normal olup sadece trombositopeni ile başvuran hasta olmadığı bildirilmiştir (76). Genel olarak tipik İTP öyküsü, fizik muayene ve kan bulguları olan hastalarda İTP tanısı için kemik iliği incelemesine gerek olmadığı kabul edilmektedir (5,78).

Kronik İTP’li hastalarda ise ayırıcı tanı için ek laboratuvar tetkiklerinin yapılması gerekmektedir. Bu durumda eğer daha önce yapılmamışsa kemik iliği aspirasyonunun yapılıp; incelenmesi, sedimentasyon hızı, tam idrar incelemesi, tiroid fonksiyon testleri, batin ultrasonografisi, antitrombosit antikorlar, antinükleer antikor, anti-dsDNA, direkt Coomb’s testi, lupus antikoagülanı, serum immunglobülinleri ve immunglobülin-G alt grupları, trombosit fonksiyon testleri, koagülasyon çalışmaları, viral seroloji (HIV, sitomegalovirus, enfeksiyöz mononükleoz, varisella-zoster virus rubella, parvovirus B19, hepatit ve diğer virusler) çalışmalarının yapılması gerektiği bildirilmiştir (1,2,5,14).

Ayırıcı tanı:

İdiopatik trombositopenik purpura, trombositopeni yapan diğer bütün nedenlerden ayırd edilmelidir. Trombositopenili hastalarda öncelikle periferik yayma incelemesi ile trombosit sayısının gerçekten azalmış olduğu gösterilmelidir. Tam kan tüplerinde antikoagülan olarak EDTA kullanıldığında trombositlerin kümeleşmesine bağlı olarak psödotrombositopeni yada trombositlerin lökositlerin etrafında rozet oluşturmaları sonucu meydana gelen trombositopeni rahatlıkla ayırt edilebilir. Dalağın çok fazla büyümüş olması primer karaciğer hastalığına bağlı konjestif splenomegaliyi, lipidozları veya retiküloendotelyozları düşündürmelidir. Anemi, lökositoz, lökopeni veya anormal lökosit morfolojisi akut lösemi, lenfoma, aplastik anemi, miyelodisplazi ve metastatik hastalıkların ayırımı için kemik iliği aspirasyonunun değerlendirilmesi gerekir. Hemoliz varlığında periferik yaymada mikroanjiopatik değişiklikler (immün hemolitik anemi direkt Coomb’s testi pozitifliği Evans sendromuyla ilişkili olabilir, trombotik trombositopenik purpura, hemolitik

üremik sendrom, yaygın damar içi pıhtılaşması, protez kalp kapakları) ve ilave olarak klinik, biyokimyasal, koagülasyon testleri (protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı, kanama zamanı, fibrinojen, fibrin yıkım ürünleri vb.) anormallikleri tespit edilebilir (1,2,5, 14, 27, 80).

Detaylı bir aile öyküsü ile kalıtsal nonimmün trombositopeni nedenleri elimine edilmelidir. Öyküde küçük yaştan itibaren mukokütanoz kanama öyküsü alınıyorsa ailesel trombositopeniler (May-Hegglin, Sebastian sendromu vb), tip2 vonWillebrand hastalığı ve Wiskott-Aldrich sendromu ayırıcı tanıda hatırlanmalıdır. Üç aydan küçük çocuklarda pasif kazanılmış otoimmün ve alloimmün trombositopeniler akılda tutulmalıdır (27,81-83).

Diğer bir çok ateşli bakteriyel enfeksiyonlara bağlı olarak da trombositopeninin gelişebileceği akıldan çıkarılmamalıdır. Tablo 5'te çeşitli enfeksiyonlara bağlı olarak gelişen trombositopeni nedenleri gösterilmektedir (74). Dikkatli öykü ve fizik muayene ile ve şüphelenilen enfeksiyona yönelik laboratuvar çalışmalarıyla ayırıcı tanıya gidilmelidir.

HIV enfeksiyonu olan hastaların %5-10'unda trombositopeni virusun ilk bulgusu olabilir. HIV ilişkili trombositopenide antikorların çoğu İTP'de olduğu gibi GpIIb/IIIa'ya karşı gelişir. Tedavi İTP'li çocuklarda olduğu gibidir. Zidovudin antiviral tedavisi ile %40-60 hastada kalıcı trombosit yüksekliği elde edilir. Steroid, İVİG veya splenektomiye cevap alınabilir ayrıca spontan remisyon olasılığı da mevcuttur (74).

Tablo 5: Enfeksiyona bağlı trombositopeniler

Viral	: Rubella, rubeola, herpes simpleks, kabakulak, enfeksiyöz mononükleoz, HIV, enfeksiyöz hepatit, sitomegalik inklüzyon hastalığı, parvovirus B19, varisella
Bakteriyel	: Gram negatif mikroorganizmalara bağlı enfeksiyonlar, meningokoksemi, brusella, tifo, tüberküloz, kızıl, subakut bakteriyel endokardit, konjenital sifiliz, boğmaca
Protozoal	: Malaria, toksoplazma, leishmaniasis, ankilostoma

Tablo 6: İTP ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar

HASTALIK	KLİNİK BULGULAR	LABORATUAR
Azalmış Trombosit Üretimi		
Konjenital		
TAR sendromu	Radius hipoplazisi, başparmak ve iskelet anomalileri, konjenital kalp hastalıkları	Trombosit sayısı : 15.000-30.000/mm ³
Fanconi anemisi	Kısa boy, mikrosefali, mikroftalmi, ciltte hiperpigmentasyon, radius ve başparmak hipoplazisi, renal anomaliler	Aplastik anemiye bağlı pansitopeni
Amegakaryositik trombositopeni	İskelet sisteminde anomali olmaksızın	Yenidoğan döneminde tromboitopeni görülür
Akiz		
Lösemi	Kronik halsizlik öyküsü, ateş, kilo kaybı, Solukluk, kemik ağrısı Lenfadenopati, splenomegali, hepatomegali	Lökositoz, anemi periferik yaymada blast hücreleri
Aplastik anemi	Halsizlik, kanama, tekrarlayan infeksiyonlar Nonspesifik fizik muayene bulgusu, Splenomegalinin olmaması	Pansitopeni ağır nötropeni düşük retikülosit sayımı
Nöroblastoma	Abdominal kitle, paraneoplastik sendromlar Spinal kord basısına bağlı nörolojik belirtiler	Kemik iliği metastazına bağlı trombositopeni
Nutrisyonel yetersizlik	Yetersiz beslenme veya diyetle yetersiz alım, solukluk, güçsüzlük ve halsizlik. B12 vitamin eksikliğine bağlı nörolojik bulgu	Megaloblastik anemi hipersegmente nötrofil düşük B12 vitamini veya folat düzeyi
İlaçlar (Tablo 7'de)	İlaç kullanma öyküsü	
Artmış Trombosit Yıkımı		
İmmun olmayan nedenler		
Hemolitik üremik sendrom	Kanlı ishal öyküsü, renal yetmezlik bulguları	Periferik yayma
DIC (disemine intravascular coagulation)	Sepsis bulguları: ateş, taşikardi, hipotansiyon	Periferik yayma, anemi fibrinojen, PTZ, aPTT,
Siyanotik kalp hastalığı	Siyanoz, konjestif kalp yetersizliği	Kompansatuar polisitemi

Tablo 6: İTP ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar (devam)

HASTALIK	KLİNİK BULGULAR	LABORATUAR
Artmış Trombosit Yıkımı İmmun nedenler Yenidoğanın alloimmün trombositopenisi İlaçlar (Tablo 7'de) HIV (human immun-deficiency virus) Kollajen-vasküler hastalık	Doğumdan itibaren yaygın peteşiler İlaç alım öyküsü HIV enfeksiyonuna bağlı sistemik bulgular Sistemik bulgular, eklem şişliği ve ağrısı, cilt bulguları	Annenin trombosit sayısı normal HIV serolojisi ile tanıyı doğrulamak Kronik hastalık anemisi lökosit sayısı anormaliği
Trombosit Fonksiyon Boz. Wiskott-Aldrich sendromu Bernard-Soulier sendromu May-Hegglin anomalisi Gri-Trombosit sendromu	X-bağımlı kalıtım, ekzema, immünyetersizlik Otozomal dominant geçiş, sıklıkla ekimozlar dişeti ve gastrointestinal kanamalar Otozomal dominant geçiş, çoğu hasta asemptomatik Genellikle hafif kanamalar	Küçük trombositler 20.000-100.000 plt/mm ³ Hafif trombositopeni iri, dev trombositler İri trombositler, lökosit- lerde Dohle cisimciği Oval ve soluk trombosit
Sekestrasyon (birikim) Kasabach-Merri sendromu Hipersplenizm	Yenidoğan döneminde hızlı büyüyen Hemanjioendotelyoma Karaciğer hastalığı /portal hipertansiyon öyküsü Fizik muayenede splenomegali	Birlikte anemi ve anor- mal lökosit sayısı, lösemi ve diğer infiltra- tif hastalıklara bağlı

Trombositopeniye sebep olan çok sayıdaki faktörleri ekarte etmek zahmetli ve zordur.

Klasik İTP ile uyumlu olmayan bulguların varlığında ve dirençli kronik İTP olgularında

uygun laboratuvar çalışmalarıyla ayırıcı tanıya gidilmelidir. İTP'nin ayırıcı tanısında düşnlmesi gereken hastalıklar (Tablo 6)'da belirtilmiştir (2).

Trombositopeni ile nutrisyonel anemiler arasında da ilişkiler mevcuttur. Özellikle B12 vitamin ve folat eksikliğine bağlı megaloblastik anemide trombositler seride belirgin etkilenmeye bağlı olarak trombositopeni gelişebilir. Ağır demir eksikliği anemisine bağlı geliştiği düşnlen trombositopeni ile ilgili bir çok çalışmalar uzun yıllardan beri yayınlanmaktadır. Nutrisyonel veya kayıplara bağlı olarak gelişen ağır demir eksikliği anemisi ile birlikte trombositopeni varlığında, periferik yayma ve demir eksikliği anemisi kriterleri doğrultusunda erken tanı ile tedaviye hemen başlanılmalıdır (44,84). Spesifik İTP tedavisine dirençli bu vakalarda demir tedavisi ile olumlu sonuçlar alınmaktadır (84,85)

Trombositopeni etyolojisinde hastanın ilaç alımı iyi sorgulanmalıdır. İlaça bağlı trombositopeniler, trombositler üzerine ilacın direkt toksik etkisiyle veya ilacın megakaryositlere zarar vererek trombosit yapımını azaltmasıyla ortaya çıkar. İlaça bağlı trombositopenideki immün mekanizma ilacın veya metabolitlerinin bir makromolekle veya trombosit zarına adsorbe olmasıyla ortaya çıkar. Bu bileşim antijenik bir kompleks gibi etki göstererek antikör yapımını uyarır. Böylece oluşan immün- kompleks trombosit yüzeyini bozarak veya doğrudan trombositte hasar yaparak, bu trombositlerin retiküloendotelial sistem tarafından parçalanmasına yol açar (2,27,86,87). Daha çok erişkinlerde rastlanılan bir durumdur. Bununla birlikte çocuklarda kullanılan bazı ilaçlar da trombositopeniye neden olabilir (Tablo 7) (2).

Tablo 7: Çocuklarda trombositopeni nedeni olabilen ilaçlar

Trombosit yapımını bozarak etki eden ilaçlar
▪ Kemoterapötik ilaçlar
▪ Tiazid diüretikleri, strojen
▪ Alkol
▪ Kloramfenikol
▪ İyonize radyasyon
Trombosit yıkımını artırarak etki eden ilaçlar
▪ Sulfonamidler
▪ Kinin, Kinidin
▪ Karbamazepin
▪ Valproik asid
▪ Heparin
▪ Digoksin
Trombosit fonksiyonlarını değiştirerek etki eden ilaçlar
▪ Aspirin ve Dipiridamol

Yapılan bir çalışmada ilaca bağlı (sitotoksik olmayan) trombositopeni gelişen 309 olguda %74 oranında hemoraji ve bunların %3,6' sında mortalite geliştiği standart steroidlerin %53 oranında etkili olduğunu, tedavide steroid verilip-verilmemesi arasında fark bulunmadığı gösterilmiştir. Hastaların %87'sinde ortalama 8 gün içerisinde tam remisyona geçilmiştir (88). Trombositopeni saptanırsa ilaç hemen kesilmelidir ve kanamaya yönelik semptomatik tedavi yapılmalıdır.

İTP'de tedavi yöntemleri:

1) Destek tedavisi:

Hastalığın aktif olduğu dönemde hem hasta yakını hem de doktoru en çok endişelendiren hayati tehdit eden başta intrakranial olmak üzere şiddetli kanama riskinin düşük olsa da varlığıdır. Bu nedenle hastaların istirahat etmesi, gereksiz travma oluşturacak aktivitelerden uzak durulması, nonsteroid antiinflatuar ve antiagregan ilaçlardan, intramüsküler enjeksiyonlardan kaçınılmalıdır. Aşırı kanama durumlarında ise taze tam kan veya eritrosit süspansiyonu ve gerektiğinde spesifik tedavi ile birlikte ciddi trombosit süspansiyonu verilmelidir (2,27,73,74).

2) Spesifik tedavi:

Akut İTP'de tedavi: Son 20 yılda, bir çok mükemmel çalışma çocukluk çağı otoimmün yada idiopatik trombositopenik purpurada çeşitli geniş tedavi yöntemlerinin etkinliği arttırdığını göstermiştir. Bir çok hematolog trombosit sayısına bakmaksızın hayati tehdit edici intrakranial kanama veya gastrointestinal kanaması olan akut İTP'li hastalarda hızlı tedavi yapılması konusunda fikir birliği etmiştir. Hematologların şüphede kaldığı hastalar peteşi, küçük purpura veya trombosit sayısının $10.000/mm^3$ ün altında olduğu gruptur (2). Ancak çocuklarda akut İTP'nin tanı sırasındaki ilk tedavisi halen tartışmalıdır. Bir çok doktor düşük trombosit sayısından ürker, fakat çocukların çoğu 6-8 hafta içinde spontan olarak remisyona girer ve sadece kütanoz yada hafif kanamaları vardır. Trombosit sayısını yükseltmek için tedavi vermek, derin trombositopeninin olduğu zamanlarda bile ($<10.000/mm^3$) her zaman gerekli değildir. Az miktarda trombosit oldukça etkili fonksiyon gösterebilir. Kemik iliği yetmezliklerinin neden olduğu ağır trombositopeninin tersine İTP'de ciddi kanama nadirdir (73,75). Yine de intrakranial kanama (İKK) ve fiziksel aktiviteye bağlı beklenmedik kanama korkusu tedavi kararını etkilemektedir. Literatürde bildirilen 20 intrakranial kanama olgusu incelendiğinde hepsinin trombosit sayısının $<20.000/mm^3$ olup, %80'inin $<10.000/mm^3$ olduğu, sekizinde travma, arteriovenoz malformasyon ve aspirin alımı

gibi risk faktörlerinin bulunduğu saptanmıştır (5,8). Bir başka literatürde ise 54 vakalık İKK serisi yayınlanmıştır. Bunların yarısı tanı aldıktan dört hafta sonra, 15 tanesi 6 ay sonra ortaya çıkmıştır. Birinci haftadaki insidans % 0.1-0.2 kadardır. Fakat tanıdan 6-12 ay sonra $20.000/mm^3$ 'den az trombosit bulunanlarda risk %1 artar. İntrakranial kanama tedavi gören çocuklarda da ortaya çıkabilir. Fakat her zaman fetal değildir (72,89,90).

Kıtalar arası pediatrik İTP çalışma grubunun yaptığı bir araştırmada Haziran 1997-Mayıs 2000 yılları arasında 38 ülkeden 136 merkeze başvuran 1496 hastanın değerlendirilmesi sonucunda sadece 2 hastada intrakranial kanama ortaya çıktığı, hastaların %31'nin sadece izlendiği, %29'unun İVİG, %33'ünün kortikosteroid ve %7'sinin İVİG + kortikosteroid tedavisi aldığı görülmüştür (75).

Söker ve ark. yaptığı bir çalışmada ise 1991-1998 yılları arasında 104 akut İTP'li çocuk hastanın izleminde 41 hastada (%39) spontan remisyon geliştiği, 29'una (%28) İVİG, 21'ine (%20) standart doz oral prednizolon, 12'sine (%11) yüksek doz metilprednizolon tedavisi uygulanmışken, 1 hasta başvuru esnasında intrakranial kanama nedeniyle hayatını kaybetmiştir (91).

Bu nedenle trombosit sayısı $<20.000/mm^3$ ve kanamayı kolaylaştırıcı faktör (kanamaya eğilim, travma, ilaç kullanımı, hiperaktivite) varsa hayatı tehdit eden kanamaların ortaya çıkabileceği düşünülmektedir. Amerikan Hematoloji Grubu'nun (ASH) 1996'da yayınladığı İTP'li çocuklarda tedavi kriterlerine göre trombosit sayısı $50-150.000/mm^3$ ise sadece izlem, $>20.000/mm^3$ ve semptom yoksa izlem ve koruyucu önlemlerin alınması, $>20.000/mm^3$ ve/veya $<10.000/mm^3$ ve mukozal kanama varsa hastaneye yatış ve kortikosteroid / İVİG tedavisi önerilmektedir (5).

ASH tarafından önerilen tedavi önerisi Tablo 8'de sunulmuştur (5).

Tablo 8: ASH (The American Society of Hematology) tarafından tedavi önerileri

Trombosit sayısı	Klinik bulgular	Tedavi
$<10.000/mm^3$	Purpura	İVİG, steroid, ± hastaneye yatış
	Yaş purpura	İVİG, yüksek doz steroid, hastaneye yatış
	Yaşamı tehdit edici kanama	Hastanede yatış (İVİG+ yüksek doz steroid)
$10-20.000/mm^3$	Purpura	± İVİG, steroid, ± hastaneye yatış
	Yaş purpura	İVİG, yüksek doz steroid, hastaneye yatış
	Yaşamı tehdit edici kanama	Hastanede yatış (İVİG+ yüksek doz steroid)
$20-50.000/mm^3$	Purpura	± İVİG, oral steroid
	Yaş purpura	± İVİG, steroid, hastaneye yatış
	Yaşamı tehdit edici kanama	Hastanede yatış (İVİG+ yüksek doz steroid)

Akut İTP'li çocuk hastalarda kullanılan ilaçlar ve dozları Tablo 9'da verilmiştir (2).

Tablo 9: Akut İTP'li çocuklarda kullanılan ilaçlar ve dozları (2)

İlaç	Doz
Oral prednizolon	▪ 2 mg/kg/gün 14-21 gün (son 7 günde azaltılarak) ▪ 60 mg/m²/gün maksimum doz 80 mg/gün (son 7 gün azaltarak) ▪ 4 mg/kg/gün 7gün, 14 günde azaltarak kesilir.
İV-Metilprednizolon	▪ 10-30 mg/kg/gün 3-5 gün, maksimum doz 1 gr/gün
İViG	▪ 0.8 gr/kg/gün tek doz ▪ 1 gr/kg/gün 2 gün ▪ 250 mg/kg/gün 2 gün ▪ 400 mg/kg/gün 2 gün ▪ 500 mg/kg/gün 2 gün ▪ 400 mg/kg/gün 5 gün
Anti-Rh (D)	▪ 25 µg/kg/gün 2 gün ▪ 45-50 µg/kg/gün 2 gün

Erişkinlerde ise ilk tanıda trombosit sayısı sıklıkla 10.000/mm³'ün altındadır. Trombosit sayısı <20.000/mm³ olan veya mukozal kanaması olan erişkinlere ilk tanıda 1-2 mg/kg/gün oral prednizolon tedavisi önerilmektedir (3,5). Steroide yanıt genellikle tedavinin ilk üç haftasında ve hastaların %50-75'inde saptanmakta, ancak vakaların çoğunluğunda trombositopeni tekrarlamaktadır (3,5,92-94). Steroid tedavisine yanıt alınan hastalarda dozun kısa sürede 20 mg/gün dozuna düşülmesi, yaklaşık bir ay bu dozda devam edilmesi, 5-10 mg/günaşırı doza düşüldükten sonra en az 6-12 ay bu dozla idamesinin uygun olacağı bildirilmektedir (5,95).

İlk tanıda steroid tedavisine yanıt alınamayan yada trombositopenisi tekrarlayan hastalarda uygulanabilecek diğer tedavi protokolleri Rh(+) ve splenektomi uygulanmamış hastalarda anti-D, splenektomi ve son seçenek olarak da kemoterapidir. Splenektomiye yanıt %80'den fazla hastada alınmakta ve bunların %50-75'inde ek bir tedaviye gerek duyulmamaktadır (82,95,96).

Kronik İTP'de tedavi: Kronik İTP'li hastalarda amaç normal trombosit sayısına ulaşmak değil, kanamaları önlemektir. Kortikosteriodler, anti-D, vinka alkaloidleri, danazol, siklofosfamid, azotiopurin gibi ilaçlar tedavide kullanılabilir. Trombosit sayısı >30.000/mm³ olan semptomsuz çocuk ve erişkin hastaların yakın izlemde tutularak herhangi bir tedavi verilmeden takibi önerilmektedir. Kanama semptomları olan veya trombosit sayısı <30.000/mm³ olan riskli hastalarda ise steroid tedavisi, İViG, splenektomi ve diğer çeşitli

tedavi seçenekleri uygulanabilmektedir. Çocuklarda tedavide steroid veya İVİG'den birine yanıtızsızlık varsa diğeri kullanılır. İlk tanıdaki tedaviden 2-3 hafta sonra trombosit sayısı tekrar düşebilir ve tedavinin tekrarlanması gerekebilir (3,5,82,97,98).

Splenektomi endikasyonu olmayan yada splenektomiye yanıtızsız pediatrik hastalarda sıklıkla kullanılan kortikosteroid (prednizon 3-4 mg/kg/gün oral 3-4 gün; deksametazon 20 mg/m²/gün 4 gün ayda bir 6 ay boyunca; yüksek doz metilprednizolon 20-30 mg/kg/gün oral veya İV), İVİG (0.8-1 gr/kg 1-2 gün), anti-D immunglobulin (25 µg/kg/gün 2 gün) tedavileri yanısıra pediatrik dönemde deneyimlerin az olduğu siklofosfamid (1.5 gr/m²/ay İV), azotiopurin (2-3 mg/kg PO), vinkristin (0.02 mg/kg/hafta İV), vinblastin (0.1 mg/kg/hafta İV), danazol, dapson, alfa-interferon, kolşisin, siklosporin ve immunoabsorbsiyon gibi tedavi seçenekleri uygulanabilir (2,3,5,8,82,99,100).

İTP tedavisinde kullanılan ilaçlar:

Kortikosteroidler: Kortikosteroidler bir çok ülkede İVİG'e göre ucuz olması nedeniyle tercih edilip kullanılmaktadır. İTP'de kortikosteroidler üç farklı mekanizma ile etki göstermektedir;

- Vasküler stabiliteyi artırır,
- Antikor üretimini azaltır (B lenfositlerinde antikor üretimini azaltarak),
- Antikor ile kaplı trombositlerin yıkımını azaltır (RES'de fagositozu azaltır).

Kortikosteroidlerin İTP'nin süresi üzerine etkisi olmamakla birlikte trombosit sayısının daha hızlı biçimde daha emniyetli bir düzeye yükseltebildiği bilinmektedir. Steroidler düşük dozda (prednizolon 0.1 mg/kg/gün) verildiğinde vasküler stabiliteyi artırır. Tam dozda verildiğinde ise (2 mg/kg/gün, maksimum 60-80 mg/gün) yukarıda belirtilen etkileri gösterir ve bu etkileri 12. günde en yüksek düzeye ulaşır. Kortikosteroidler ile farklı doz ve tedavi süresi öneren çok sayıda çalışmalar bulunmaktadır (91,101-107).

- 2 mg/kg/gün 14-21 gün ve son 7 günde azaltılarak kesilir (oral prednizolon).
- 60 mg/m² maksimum doz 80 mg/gün 21 gün ve son 7 günde azaltılarak kesilir.
- 4 mg/kg/gün 7gün (maksimum 180 mg/gün), 2 mg/kg/gün 7 gün, 7günde azaltılır.
- 10-30 mg/kg/gün (maksimum 1 gr/gün metilprednizolon oral veya İV infüzyon)
- (Bir çok klinikte ilk üç gün 30 mg/kg/gün ve sonraki dört gün 20 mg/kg/gün).
- 20 mg/m² veya 40 mg/gün deksametazon oral ayda bir kez dört gün 6 ay boyunca.

- 4 mg/kg/gün dört gün boyunca (bu tedavinin trombosit sayısını İVİG kadar hızlı arttırdığı gösterilmiştir) (103).

Steroidlerle ilgili son çalışmalar özellikle orta veya yüksek dozlarda ve kısa süreli edavilerle steroidlerin hem toksik etkilerinden sakınmak hem de güvenli trombosit sayısına daha hızlı bir şekilde ulaşmak hedeflenmektedir ve yapılan son klinik çalışmalar da bunu desteklemektedir (103;108-110). Söker ve ark. akut İTP'li 104 çocuk hastada verdikleri tedaviye cevap oranları standart doz oral steroid için (%76), yüksek doz metilprednizolon için (%91) ve İVİG için (%86) bulunmuştur ve yüksek doz steroidin ilk seçenek olabileceği ifade edilmiştir (91).

Steroidlerin uzun süreli (1 aydan uzun) ve tekrarlayan dozlarda kullanımında istenmeyen yan etkileri ortaya çıkar. Bunlar hiperglisemi, büyüme geriliği, osteoporoz, kilo kaybı, sıvı retansiyonu, hipertansiyon, katarakt, akne, kuşingoid yüz gelişmesi, davranış değişiklikleri ve uykusuzluğa yol açabilir.

İntravenöz immunglobulin (İVİG): 1981'den önce akut İTP tedavisi steroidleri içeriyordu. Oral steroid tedavisi verilmeden öncesinde de lösemi tanısının ekarte edilmesi gerekiyordu. İlk kez İmbach 1981'de disgamaglobulinemi için tedavi alan erkek çocuklarda transfüzyondan sonra trombosit sayısının arttığını gözlemlemiştir (111). Bu çocuklarda ve yetişkinlerde İVİG tedavisinin yaygınlaşmasına ön ayak olmuştur. İmbach'ın makalesi yayınlandıktan sonra, tedavide önce kemik iliği aspirasyonu gerekmediğinden ve doktorlar steroidin yan etkilerinden çekindiğinden İVİG tedavisi hızla yayıldı. Genelde endotelial hücrelerdeki Fc reseptörlerini bloke ederek trombositlerin fagositotoksikitesini inhibe eder. İTP'de IL-4, IL-2, IL-10 TNF ve IFN- γ 'nın arttığı ve İVİG'in FcR aşırıya monosit ve lenfositlerden sitokin serbestleşmesini etkilediği gösterilmiştir (47,92-104,105,112-115). Anti-idiotipik antikor içermesi nedeni ile dolaşımdaki antiGpIIb/IIIa antikorları bağlayarak da etki gösterir. Ayrıca otoantikorları yapan B hücrelerinin supresyonunu yapar çünkü B hücreleri yüzeylerinde aynı idiyotipleri eksprese ederler. Anti-idiotipik antikor sekresyonunun supresyonu İVİG'in uzun dönem etkisidir ve İTP'nin uzun dönemde düzelmesine neden olmaktadır (113,116). İVİG tedavisine direnç gelişmediği, gerektiğinde tekrar kullanılması ve 48 saat içerisinde trombosit sayısında artış yaparak kortikosteroid ve anti-D'ye göre daha hızlı etki göstermesi, gebelik İTP'sinde kullanımı başlıca avantajları olup; çok pahalı oluşları, hastanede intravenöz yoldan verilmesi, nadir de olsa viral enfeksiyon bulaşma riski ve ilaca bağlı geçici yan etkiler dezavantajlarını oluşturur (73,78,82,104).

Geçici ancak sık görülen yan etkiler:

- Baş ağrısı, bulantı (infüzyon hızı azaltılırsa geçer)
- Ateş (asetaminofene cevap verir)
- Aseptik menenjit
- Anafilaksi (özellikle IgA eksikliği olanlarda)
- Hemolitik anemi (preparatlarda eritrosit alloantikorları olduğu için)
- Viral enfeksiyon bulaşma riski (hepatit-C ile ilgili bulaşma tespit edilmiş, ancak hepatit-B ve HIV bulaşı henüz rapor edilmemiştir) (47,73,80,82,112).

Sıklıkla 1 gr/kg/gün 2 gün olarak önerilmekle birlikte 0.8 gr/kg/gün dozun da etkin olduğu ve yan etkilerin daha az olduğu bildirilmektedir. Bunların yanında 250- 400 veya 500 mg/kg/gün iki günlük tedavinin 1 gr/kg/gün kadar etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (3,5,47,100,117-120).

Anti-D: Anti-D immunglobulin, spesifik olarak eritrositlerdeki D antijenlerine bağlanan poliklonal bir immunglobulindir. İTP'de antikorla kaplı eritrositlerin dalak tarafından öncelikle tutulması, trombositlerin klirensini azaltmakta ve trombosit sayısının yükselmesine neden olmaktadır. Anti-D Rh(+) ve splenektomi yapılmamış hastalarda kullanılabilir. Antikor bağlı eritrositlerin dalakta yıkılması, anti-D tedavisinin splenektomili hastalarda başarılı olmamasını açıklayabilir (82,121,122).

Splenektomi yapılmamış İTP hastalarında 25-75µg/kg arasında değişen anti-D dozları tek doz halinde veya 4-5 gün içinde uygulanabilir. Anti-D tedavisi ile %79-90 hastalarda trombosit sayısında artış sağlanmıştır. Çocuk İTP hasta grubunda oral steroid, İVİG ve anti-D tedavilerinde trombosit yanıtlarının oluşma süreleri karşılaştırıldığında, ilk 72 saat içindeki trombosit sayısında 20.000/mm³'ün üzerindeki artışlar, İVİG sonrası %97, anti-D sonrası %82, steroid sonrası ise %79 hastada gözlenmiştir (102,123). Bu klinik çalışmalarla İTP'li çocuklarda etkin olduğu ancak etkisinin İVİG kadar hızlı olmadığı, özellikle kronik İTP'li çocuklarda splenektomiye geciktirebileceği bildirilmiştir (122-127).

Söker ve ark.; 46 akut İTP'li çocukta İVİG ile anti-D tedavilerini karşılaştırmış ve anti-D tedavisinin İVİG'e göre yavaş olmakla birlikte onun kadar etkin olduğu, daha ucuz olması sebebi ile alternatif bir tedavi olabileceği gösterilmiştir (128).

Anti-D tedavisi için önerilen doz 50 µg/kg olup, hemoglobin düzeyi 10 gr/dl ve altındaki hastalar için ciddi anemi riskini önlemeye yönelik olarak 25-40 µg/kg gibi düşük dozlar kullanılabilir. Anti-D tedavisine bağlı yan etkiler ateş, baş ağrısı, bulantı gibi hafif olanlarla, direkt Coomb's testinin pozitifleştiği ekstravasküler hemolize bağlı anemi, ciddi

hemoglobulinemi, hemoglobulinüri ve renal yetmezlik bildirilmiştir (129). İVİG ile anti-D arasındaki farklar Tablo 10'da verilmiştir (130).

Tablo 10: İTP tedavisinde İVİG ile anti-D arasındaki farklar

	İVİG	İV anti-D
1. Rh (–) hastalarda trombosit yanıtı:	+	–
2. Splenektomi sonrası trombosit yanıtı:	+	–
3. Trombosit artış hızı: 1 gr/kg ve 50 mcg/kg:(24. saat)	hızlı (72 saat)	Yavaş
4. HIV (+) hastalarda göreceli etki	–	+
5. Akut plt artışı ile plt artış süresinin bağlantısı	yok	Var
6. Fc reseptörleri üzerine etkileri	?II	?III

Splenektomi: RES'in önemli bir parçası olan dalağın hem antikor sentez yeri hemde antikorla bağlanmış trombositlerin fagositozla uzaklaştırılmasında İTP patogeneğinde önemli bir role sahiptir. Dolayısıyla splenektomi sonucunda hem antikor sentezi, hem de trombosit fagositozu azalmakta ve trombosit sayısında artış görülmektedir (5,8). İTP tedavisinde steroidler kullanıma girmeden önce uygulanan ilk tedavi yöntemi splenektomi idi. Erişkinlerde tedaviye yanıt vermeyen hastalarda sıklıkla uygulanmasına karşın çocuklarda daha az sıklıkla uygulanmaktadır. Özellikle 5 yaşın altında splenektomi sonrası fulminan sepsis riski (5 yaş altındaki çocuklarda mortalite %3-11), intrakranial kanama (mortalite %0.2-1.2) riskinden fazladır. Aynı zamanda kanama, anesteziye bağlı komplikasyonlar, erken dönem postoperatif enfeksiyon gibi riskleri de mevcuttur (8,47). Bu nedenle çocuklarda splenektominin mümkün olan en geç dönemde yapılması önerilmektedir.

Bir yıldan uzun süren kronik İTP'li hastalarda kanama şikayeti varsa, trombosit sayısı $10.000/\text{mm}^3$ 'ün altındaki 3-10 yaşta çocuklara ve trombosit sayısı $10-30.000/\text{mm}^3$ olan 8-12 yaşındaki çocuklara splenektomi önerilmektedir (5). Ayrıca primer tedaviye (kortikosteroid, İVİG, anti-D) sadece geçici olarak yanıt veren, kontrol edilemeyen kanamaları olan ve cerrahi kontrendikasyonu olmayan hastalarda splenektomi endikasyonları mevcuttur ve yaşamı tehdit eden kanamalar haricinde elektif şartlarda splenektomi yapılmalıdır (1,5). Elektif şartlarda kanama riskini azaltmak için operasyon öncesi trombosit sayısının yükseltilmesi gereklidir. Bunun için trombosit sayısı $10.000/\text{mm}^3$ 'ün altındaysa İVİG, intravenöz kortikosteroid, anti-D; trombosit sayısı $10-30.000/\text{mm}^3$ arasında ise İVİG tavsiye edilmektedir. Bu hastalara operasyondan en az iki hafta önce polivalan Pnömonokok, Hemofilus influenza tip B ve quadrivalan Meningokok aşılı uygulanmalı ve splenektomi sonrası penisilin profilaksisi

verilmelidir. Tedavinin başarısı açısından operasyon öncesi abdominal ultrasonografi ile aksesuar dalak ekarte edilmelidir (2,70,82,131). Splenektomi ile hastaların %70-80'inde trombositopeni düzeltilmektedir (5). İngilteredeki iki büyük pediatrik hematoloji merkezinde son 10 yılda İTP için 5'ten az splenektomi yapılmıştır, yine 2000'den fazla çocuk hakkında 42 ülkeden 6 aylık gözlem süresinde 70 çocukta splenektomi kaydı vardır (73). Son dönemlerde laparoskopik splenektomi, splenik embolisasyon ve splenik radyasyon uygulamaları mevcuttur. Splenektomi sonrası ailelerin eğitilmesi ve olası enfeksiyon durumunda en kısa sürede etkin antibiyotik tedavisi planlanmalıdır (100,118,130,132).

İTP'de diğer tedavi seçenekleri: İTP fizyopatolojisi ile ilgili yapılan çalışmalar ve bunun üzerine kurulan tedavi modelleri diğer immunolojik hastalıklarda olduğu gibi son çeyrek asırda çok sayıda tedavi ajanlarının kullanımına veya denenmesine yol açmıştır. Kronik İTP'de yada splenektomiye yanıtız hastalarda kemoterapötik ilaçlar, immunmodulatörler, interferon, plazmaferez ve çeşitli ilaç kombinasyonlarının bir arada kullanımı mevcuttur. Kronik, refrakter İTP'li erişkinlerde kök hücre transplantasyonu, CD 20'ye karşı antikorlar (rituximab), CD 154'ye karşı antikorlar (IDEC-131), anti-CD 40'ye karşı antikor (IDEC ve BIOGEN) ve trombopoetin tedavisi deneysel tedavi modaliteleri olarak uygulanmaya başlanmıştır (3,82,130,133-137). Kronik, refrakter İTP'de çeşitli tedavi seçenekleri Tablo 11'de gösterilmektedir (130).

Erişkin kronik İTP hastalarında Helikobakter pylori birlikteliğinin yüksek oranlarda olduğu ve bu bakterinin eradikasyonu ile trombosit sayısında yükselme sağlayan anlamlı derecede çalışmalar mevcuttur (26,45,82,138-141)

Hayatı tehdit edici kanama ile gelen hastalarda tedavi: Yaşamı tehdit eden kanama ile gelen hastalarda yüksek doz parenteral metilprednizolon (30mg/kg/gün >15-20 dakikalık intravenöz infüzyonla) yanısıra 1gr/kg/gün İVİG 4-8 saatlik infüzyon tedavisi hemen başlanmalı, ayrıca aferezle elde edilen trombosit süspansiyonu 0.5-1 ünite/m²/saat veya her 6-8 saatte bir 2-4 ünite/m² şeklinde verilmeli ve tedaviye 2-3 gün devam edilmelidir. Gerekirse acil splenektomi düşünölmeli, bu önlemler yetersiz kalırsa plazmaferez yönteminden faydalanılabilir ve destekleyici tedavi başlangıçtan itibaren uygulanmalıdır (5,8,78,147,148)

Tablo 11: Refrakter İTP’de tedavi seçenekleri

I. Umut verici tedaviler:

- a. Kemöterapi kombinasyonu: CHOP-benzeri, VCR-IVIG-SM
- b. Anti-CD40 antikor
- c. Rituximab
- d. Trombopoetin veya trombopoetin benzeri maddeler
- e. Otolog kemik iliği transplantasyonu

II. Sadece refrakter hastalarda kullanıldığında düşük etkili gibi görülen tedavilerin başarısı

- a. İnterlökin-11 (Neumega)
- b. Anti-D
- c. İnterferon
- d. Staf protein A immunoabsorpsiyon
- e. Plazmaferez

Kısaltmalar: CHOP; siklofosamid, adriamisin, vinkristin, prednizon; VCR-IVIG-SM; vinkristin, intravenöz immunglobulin, SM (Solumedrol).

2.2. HELICOBACTER PYLORİ

Helicobacter pylorinin gastrik mukozada saptanmasından bu yana gastrointesinal sistem hastalıklarının tanı ve tedavisinde önemli değişiklikler olmuştur. Bazı mide ve duodenum hastalıklarının tedavisi enfeksiyon hastalığı tedavisine dönüşmüştür. Ayrıca mide kanseri ile ilişkisinin saptanmasıyla Hp grup I karsinojen kabul edilmiştir. Hp enfeksiyonu sıklıkla çocuk yaş grubunda akkiz olarak alınır ve bir çok bireyde asemptomatik seyreder. Çocukluk yaş grubunda klinik önemi tekrarlayan karın ağrılarıyla ilişkili olabilmesidir (174).

Hp dünya nüfusunun yarısından fazlasını infekte etmesine rağmen sadece %20’sinde semptom oluşturur (143,144).

1983’te Marshall ve Warren aktif kronik gastritli hastaların endoskopik biyopsi materyallerinde spiral bakteri ve polimorfonükleer hücreleri saptamışlar ve bu hastalardaki gastritin nedenini ortaya çıkarmışlardır. Bu spiral bakterinin kültürde üretilmesi ise tesadüf sonucu olmuştur. Bu organizmaya Marshall önce Campylobactere benzediği için “Campylobacter like microorganism” demiş ve daha sonra antrum ve pylor bölgelerinden izole edildiği için “Campylobacter pylori” denmiştir. Bu buluş Marshall ve Warren’i peptik ülser ve gastrit ile bir bakterinin ilişkisini ilk ortaya koyan insanlar olarak tarihe geçirmiştir

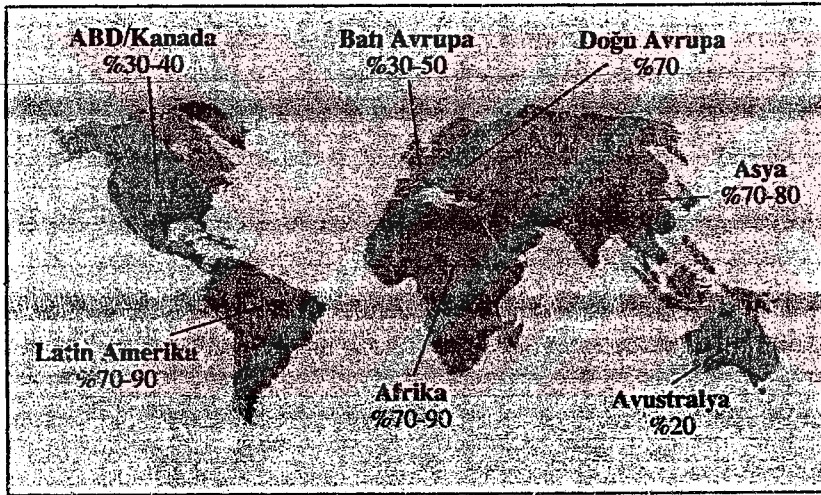
(145,146).

Goodwin ve arkadaşları 1989'da bu bakterinin *Campylobacter* genusundan olmadığını göstermişler ve helikal yapısı nedeniyle ismini "*Helicobacter pylori*" olarak değiştirmişlerdir.

Hp'nin gastrik ve duodenal ülser gelişiminin ana nedeni olduğu ise ancak Şubat 1994'te resmi olarak kabul edilmiştir. "Peptik ülser hastalığı bir enfeksiyon hastalığıdır ve enfeksiyon hastalıkları gibi tedavi edilmelidir" görüşü benimsenmiştir (147).

Epidemiyoloji:

Hp enfeksiyonunu dünyanın her yerinde görülebilmekle birlikte prevalansı, ülkeler ve bu ülkelerin değişik bölgelerinde, değişik etnik gruplar arasında farklılıklar göstermektedir (Resim 1). Ayrıca yaş grupları arasında da prevalans farkları saptanmıştır (148,149).



Resim1: Dünyada Hp prevalansı

İnfeksiyon prevalansı açısından dünya ülkeleri gelişmekte olan ve gelişmiş ülkeler olarak iki gruba ayrılır. Gelişmekte olan ülkelerde prevalans daha yüksektir. İnfeksiyon bu bölgelerde yaşamın ilk yıllarında alınır ve yaşam boyu devam eder. 10-12 yaşa kadar populasyonun büyük kısmı enfekte olur. 50 yaş civarında ise toplumun tamamına yakını enfektelidir. Ortalama %80 oranında enfeksiyon mevcuttur.

Gelişmiş ülkelerde ise bu oran %50 civarındadır. Enfeksiyon sıklığı yaşla birlikte

artmaktadır ve 20 yaş altında bireylerde nadir görülmektedir. Oran 50 yaş üstünde artış göstermektedir. Bu ülkedeki enfeksiyon oranındaki düşüklük, sanitasyon önlemleri, sosyoekonomik durum, yaşam standardı ile alakalıdır(150-153).

Ailenin kalabalık oluşu, aynı odayı ve ortamı paylaşmak, içme sularının uygun olmayışı, kötü hijyen ve gelir düzeyi düşüklüğü enfeksiyon riskini artırmaktadır (152-154). Hp'nin neden olduğu hastalıklar ileri yaşlarda görülmektedir ancak bu hastalıkların gelişimi için etkenin erken yaşlarda alınması gereklidir. Bugün Hp mide kanseri ve MALT lenfoma için grup I karsinojen kabul edilmektedir. Bu yüzden özellikle çocuk yaş grubundaki enfeksiyon önemlidir (155-156).

Doğancı ve arkadaşlarının 1998 yılında yaptıkları 180 kişilik çalışmada 6 ay-5 yaş arası Hp seroprevalansı %73 bulunmuştur. Erişkin grupta ise antikor pozitifliği %100'e kadar çıkmıştır. Antikor sıklığı ile çocukların anne sütü alıp almamaları, oturdukları evin fiziksel durumu ve aylık ortalama gelir arasında ilişki bulunamamıştır (157).

1995'te Göral ve arkadaşları 0-30 yaş arası 508 kişide Hp-IgG sıklığı araştırmışlar ve kontrol grubu olarak Türkiye'nin çeşitli bölgelerinden Almanya'ya göç etmiş bireyleri kullanmışlar. Kontrol grubunda antikor sıklığı düşük olarak bulunmuştur. Bu da antikor sıklığının çevresel koşullarla ve sosyoekonomik düzeyle ilgisini göstermiştir (158).

Mikrobiyolojik Özellikler:

Bulaşma Yolları: Hp enfeksiyonunun primer rezervuarı insanlardır. Enfeksiyon bakterinin oral yolla alımı ile bulaşır. Gelişmiş ülkelerde insandan insana kusmuk, tükürük, gaita ile bulaşırken, gelişmekte olan ülkelerde içme suları bulaşmada önemli rol oynayabilir (159-160). Yinede bulaşım yolu açık değildir.

Hp tükürük ve dışkıda izole edilmiştir. Dolayısıyla öpüşme ile oral-oral bulaşım olabilir. Ayrıca birçok kişinin aynı kaptan yemek yemesi de enfeksiyonun yayılımını kolaylaştırır. Anne babanın enfekte olması çocuk için bir risktir. Enfekte hayvandan insana bulaşım ise gösterilememiştir (161-162). Seropozitif anneden doğan infantta plasenter geçiş nedeniyle 6 ay boyunca Hp-IgG pozitifliği saptanabilir. Ancak bu geçici bir durumdur (163).

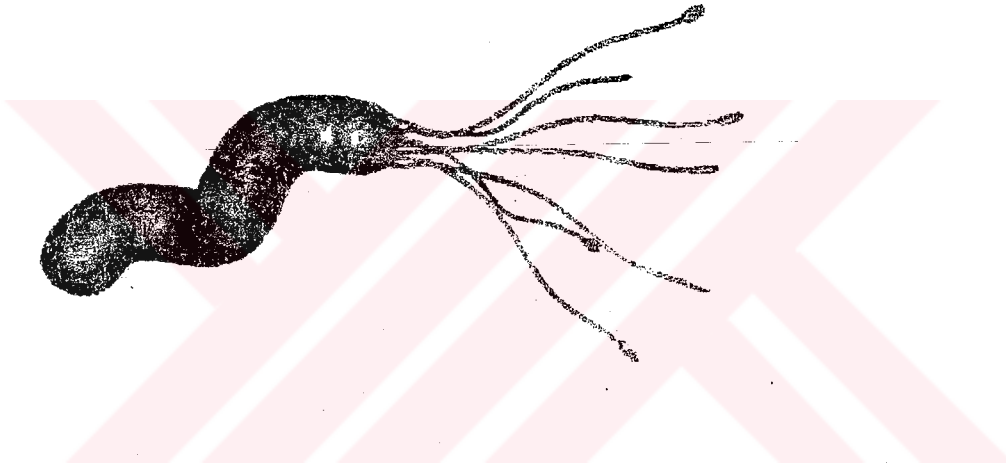
Üst GİS endoskopisi uygulananlarda Hp enfeksiyonu gelişimi bildirilmiştir. Bu yüzden endoskop uygun şekilde temizlenmelidir (174).Yinede yapılan çalışmalar bugün için geçiş şeklini tam olarak ortaya koyamamaktadır.

Morfolojik Özellikler: Hp spiral şekilli, mikroaerofilik, gram negatif bir bakteridir. 2.5-5µm uzunlukta ve 0.5-1µm genişliğindedir. 4-6 adet polar kılıflı flagellası vardır (Resim

2). Flagella bakterinin gastrik mukusta hareket etmesini kolaylaştırır. Flagellalar 30 µm uzunluğundadır. Diğer *Helicobacter* türlerinden farklı olarak flagellalar unipolardır. Flagella 3 ana kısımdan oluşmuştur. Bazal cisim birinci kısım olup motor ünitedir. İkinci kısım çengel kısım olup bazal cismi eksternal flagellalara bağlar. Üçüncüsü ise flagellar filamentlerdir. FlaA ve FlaB proteinlerinden oluşur. Büyük çoğunluğu FlaA'dır. Bu filamentler bakterinin helikal yapısının dönerek ilerlemesini sağlar (165-166).

Hp suşlarının yüzeyleri 12-14 nm büyüklüğünde, halka şeklinde üreaz ve ısı şok proteini B ile kaplıdır.

Hp hücre duvarı, klasik gr(-) bakteri hücre duvarıdır. Dış membran yapısında üreaz ve HSP B yer alır. Üreaz enzimi sayesinde etrafında alkalen bir pH sağlayarak mide asidinden korunur.



Resim 2: *Helicobacter pylori*'nin üç boyutlu görünümü

Virulans: Hp yalnızca mide epitelinde yerleşir. Ayrıca özafagus, duodenum ve Meckel divertikülü gibi metastatik yerleşimli mide epiteli bulunan bölgelerde de bulunabilir. Düşük pH'da canlı kalması imkansızdır. Midenin asit ortamında canlı kalmasını üreaz aktivitesi ve motilitesi ile başarır. Motiliteyi ise flagellaları ve spiral şekli sağlar.

Üreaz 540 kDa ağırlığında bir moleküldür. Nikel iyonları ile aktif hale gelir. Üreyi, amonyak ve karbondioksit parçalayarak bakteri etrafında pH artışı sağlar ve bakterinin yaşamını sürdürmesine yardım eder(167).

Hp, epitel hücrelerine adhezinler ile bağlanır. Flagella membranında taşıdığı Hpa A, dış membranda yer alan Hsp A ve Lewis doku-kan grubu antijenlerine bağlanan Bab A en önemlileridir. Bunun yanında dış membran üzerinde görevi tanımlanamamış birçok lipoprotein tespit edilmiştir (150,165,168,169).

Virülansla önemli bir etkende tüm Hp suşları tarafından salgılanan Vac A'dır. Vac A 95 kDa ağırlığında bir ekzotoksindir. Memelilerde başta mide epitelini olmak üzere tüm hücrelerde vakualizasyona neden olur. Tüm Hp suşları çok miktarda aktif Vac A salgılayamaz, çünkü genomik farklılıklar söz konusudur. Vac A pozitif suşların hemen tamamı Cag A toksini de salgılar (171).

Vac A, midedeki hasardan sorumlu esas toksindir. Bu toksini bulunduran Hp suşları daha fazla peptik ülser oluşumu ile ilgili olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Cag A ise hücrede sitokin yapımına ve dokuda inflamasyona neden olur. Özellikle Cag A etkisiyle salgılanan IL-8 güçlü bir nötrofil aktivatörüdür. Cag A pozitif suş bulunanlarda peptik ülser, mide kanseri ve MALT lenfomaya daha sık rastlanmaktadır (170). Ice A, endonükleaz benzeri yapısı olan ve virülansla ilişkisi tespit edilmiş bir diğer proteindir. Ice A geni taşıyan suşlar hastalar için daha fazla risk teşkil etmektedir (150).

Katalaz ve süperoksit dismutaz enzimleri Hp'i fagositozdan korurlar. Katalaz H₂O₂'yi su ve oksijene parçalayarak bakterinin toksik oksijen radikallerinden zarar görmesini engeller. Hp taşıdığı proteaz, lipaz ve fosfolipaz enzimleri ile mukusa ve epitel hücresine zarar verir. Hp, kanlı besiyerinde, mikroaerofilik şartlarda, 37°C'da ve CO₂ ilave edilmiş ortamda optimal üreme gösterir. Besiyeri yüzeyinde 1-2 mm çapında yuvarlak, şeffaf, düzgün yüzeyli koloniler oluşturur (150,168). Hp hareketli bir basildir ve ortalama hızı 60-70 µm/sn'dir. Bakteri hareketi pH ile alakalıdır. pH<4 olduğunda bakteri hareket edemez (179).

Patogenez:

Hp gastrik epitel hücre yüzeyindeki klas II major histokompatibilite moleküllerine bağlanır. Bu aşamada Vac A direkt toksisite ile hücreye zarar verirken Cag A hücreye girer ve sitokinlerle birlikte mevcut hasarlanmayı artırır. Ayrıca normal kişilere oranla peptik ülseri olanlarda fazla salgılanan gastrin, mide asiditesini artırarak olaya katkıda bulunur. Hp'nin çeşitli toksinleride zararlanmada önemlidir. Üreaz, oluşturduğu amonyak ile hücrelerin hasarlanmasına yol açar.

Hp'nin ürettiği sitokinler ve lipopolisakkaritler, lamina propriadaki monositlerin aktivitelerinde artışa ve TNF α, IL 1 β, IL 2, IL 6, IL 8 gibi kemotaktik maddelerin salınımına neden olur. Bunların da etkisiyle ortama salınan reaktif oksijen radikalleri mukozal hücreler arasındaki bağlantıları zayıflatarak, hidrojen iyonlarının geri difüzyonuna ve submukozal hasarlanmaya neden olur. Oluşan şiddetli hücresel ve humoral yanıt sonucu gastrointestinal sistemin belli bölümlerinde peptik ülserden mide kanserine ve MALT lenfomaya kadar

değişebilen patolojiler oluşur (168). Oluşan bu immün yanıt enfeksiyonu yok edemez, bunun yanında reenfeksiyona karşıda koruyucu değildir.

Hp ve mide asit sekresyonu:Hp enfeksiyonu korpusta sınırlı ise paryetal hücreler inhibe olur ve asit salınımı baskılanır. Asit salınımının azalmasında IL 1'in etkisi büyüktür. Hp eradikasyonu ile asit salınımı normale döner.

Ağırlıklı olarak antrum tutulumu söz konusu ise gastrointestinal polipeptid hormonların, özellikle Somatostatin'in salınımında azalma olur. Buda G hücrelerinin uyarılmasına ve gastrin salınımının artmasına neden olur. Sonuçta mide asiditesi artar. Ayrıca gastrin trofik etki ile pariyetal hücre kitlesini de artırır. Hp eradikasyonu ile asidite burada da normalleşir. Hp enfeksiyonunun uzun dönem devam etmesi ile kronik atrofik gastrit gelişir ve hipoasidite yerleşik hale gelir (172,173).

Klinik:

Hp, dünya nüfusunun %60'ını enfekte eden bir bakteridir. Kronik atrofik gastrite neden olduğu gibi, peptik ülser, mide adenokanseri ve primer gastrik B cell lenfoma (MALT lenfoma) ile birlikteliği de söz konusudur. Enfekte çocuklar açısından çoğu zaman klinik önem oluşturmamakta ve birçoğunda spontan olarak düzelmektedir. Çocuklarda peptik ülser nadir olarak birlikte insidansı tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte çocuklarda peptik ülser yetişkinlerde olduğu gibi aç karınla veya günün erken saatlerinde ortaya çıkan epigastrik bölgede yanıcı tarzda ağrıyla seyreder. Çocuklarda peptik ülseler sıklıkla duodenal ülseler olup gastrik ülser daha büyük çocuklarda ve aspirin ve non steroid anti-enflamatuar ilaç alımı sonrası görülür(174).

Non-ülser dispepsi ve GÖRH ile ise ilişkisi bugün için açık değildir.

Hp Enfeksiyonunda Tanı Yöntemleri:

Hp enfeksiyonu tanısında kullanılabilecek sensitivite ve spesifitesi oldukça yüksek testler mevcuttur. Tedaviye karar vermeden önce Hp için test yapılmalıdır. Hp enfeksiyonu tanısına kullanılan testler ikiye ayrılır;

1-İnvaziv Testler: (Direkt testler de denir. Endoskopi ve biyopsi gerektirirler.)

Histolojik İncelemeler ve Direkt Boyama:Hp midede homojen dağılmadığı için örnekleme hatalarını engellemek amacıyla en az 4 tane (ikisi antrum ve ikisi korpus) biyopsi alınmalıdır. Büyük başlı forsepsler kullanılmalıdır. Alınan örnekler elle tutulmamalı ve hemen formalin içine atılmalıdır.

Bu yöntemle hem etkeni hem de histolojik hastalığı saptamak olasıdır. Bu özelliği bazı araştırmacılar tarafından “gold standard” olarak kabul görmesine neden olmuştur (175,176).

Histolojik incelemeler sayesinde Hp pozitif olan her hastada histolojik olarak gastrit bulunduğu ortaya çıkarılmıştır (175).

Endoskopik biyopsi ile elde edilen kesitler Hematoksilen-Eosin, Warthin Starry gümüş bazlı boyası, Giemsa veya Gram boyama ile boyanabilir. Gram ve Giemsa yöntemleri, basit, çabuk, duyarlı ve ucuz oldukları için pratikte en sık kullanılan yöntemlerdir (177,178). Gram boyama ile sensitivite %92, spesifisite %100, H+E ile sensitivite %92, spesifisite %100’dür (179).

Fluorescein ile işaretli Hp’ye özgü monoklonal antikorlar kullanılarak biyopsi kesitlerinde Hp’nin gösterilmesi kullanılabilecek bir diğer yöntemdir (180).

Biyopsi Örneğinden Kültür: Hp zor üretilebilen bir bakteridir. Bunda endoskopi sırasında lokal anestezi kullanımı, hastanın endoskopi öncesi antibiyotik kullanımı, forsepslerin glutaraldehid ile kontaminasyonu veya forsepslerin başka mikroorganizmalarla kontaminasyonu etken olabilir (175,176). Kültür spesifisitesi %100 olmasına rağmen sensitivitesi en düşük (%77-94) yöntemdir (181). Hp’nin üreyebilmesi için en uygun ortam, 37°C, %10 CO₂, %5 O₂ varlığıdır. Üreme 3-7 günde gerçekleşmektedir.

Üreaz Testi: Bu testin sensitivitesi %90, spesifitesi %100’dür. Yanlış negatif sonuç, materyal yetersizliğine yada bakteri sayısının azlığına bağlıdır. Ayrıca yakın zamanda kullanılan antibiyotik veya PPI’da testi negatif yapar. Biyopsi materyali taze sıvı besiyerine konur. Besiyerine pH indikatörü olarakta fenol kırmızısı eklenir. Biyopsi materyalinde üreaz varsa üreyi parçalar, ortaya çıkan amonyak pH’yı 7’nin üstüne çıkarır ve renk değişikliği olur (182). Test 1 dakikada ve oda ısısında değerlendirilir. Marshall ve arkadaşları tarafından geliştirilen CLO test bu prensibe dayanır ve endoskopi odasında, endoskopist tarafından tanı konmasını sağlar.

PCR: Bu yöntemle gastrik sıvı veya biyopsi materyalinde sadece 100 bakteri varlığında bile tanı koymak olasıdır. Pahalı ve her yerde uygulanması mümkün olmayan bir yöntemdir (183). Hp genom parçalarını tespit eder. Hp’nin farklı suşlarını belirleyebildiği gibi ilaçlara rezistans olup olmadığını da tespit edebilir. Ölü bakterilerde bu yöntemle pozitif sonuç verir (184). Retrospektif doku örneklerinde çalışma imkanı sunar.

2. Non-invaziv Testler:

Seroloji: Serum örneklerinde veya kanda Hp'ye karşı oluşan spesifik antikorlar araştırılır. Daha çok toplum taramalarında kullanılır. Kullanılan testler, kompleman fiksasyon testi, hem aglütinasyon, western-blot tekniği ve ELISA'dır. En yaygın kullanılan test ise ELISA'dır (175). Hp, invaziv bir bakteri olmamasına rağmen lipopolisakkarit ve immünojenik proteinleri ile immün sistemi stimüle eder. İmmün cevap Hp pozitif bireylerin %98'inde mevcuttur (185). Hp'ye karşı lokal ve sistemik antikor yanıtı oluşmaktadır. Antikor yanıtı yapılan tüm çalışmalarda yaşla birlikte artış göstermiştir (186).

Hp ile oluşan enfeksiyon kronik gidiş izlemekte ve konakta bakteriye karşı yüksek titrede IgG ve daha az olarak IgA tipinde antikorlar oluşmaktadır. IgM antikorların tanıda değeri yoktur. Bir çalışmada gönüllü bireylere Hp kültürü oral olarak verilmiş ve bunlarda 2 ay kadar süren IgM pozitifliği saptanmıştır. Daha sonra bu antikorlar yerini IgG ve IgA tipi antikora bırakmıştır (187).

Saptanan yüksek antikor titrelerine rağmen Hp, mide mukozasında varlığını sürdürmeye devam eder. Hastalığın tedavisi sonrası antikor titresini izlemi için uygun bir test değildir. Çünkü eradikasyon sonrası bile uzun süre antikor saptanabilir (189). Hp antikorlarının saptanmasında en sık kullanılan test ELISA'dır. Bu testte, tam bakteri, parçalanmış bakteri veya bakterilerin glisin asit ekstraktları antijen olarak kullanılır. Testin sensitivitesi %85, spesifisitesi %95'tir (187,188).

Gaita Antijen Testi (HpSA): Bu test insan dışkıında Hp antijenlerinin ELISA yöntemiyle aranması esasına dayanır. Hp enfeksiyonunun tanısında ve tedavi sonrasında izlem amaçlı kullanılabilir. Taze yada dondurulmuş dışkı örneği ile çalışılır. Kullanımı kolay, hızlı sonuç veren ve ucuz bir testtir.

Hamilelerde ve çocuklarda kullanımı kolaydır (189). Ancak üre nefes testine göre sensitivitesi daha düşüktür ve tedavi sonrası cevabın değerlendirilmesinde de daha az güvenilir bulunmuştur (190). Hp tanısında kullanılan testler amaca yönelik olarak seçilmelidir. Tedavi verilmesi düşünülmüyorsa test yapılmamalıdır. Hp tanı testleri Tablo 12' de özetlenmiştir.

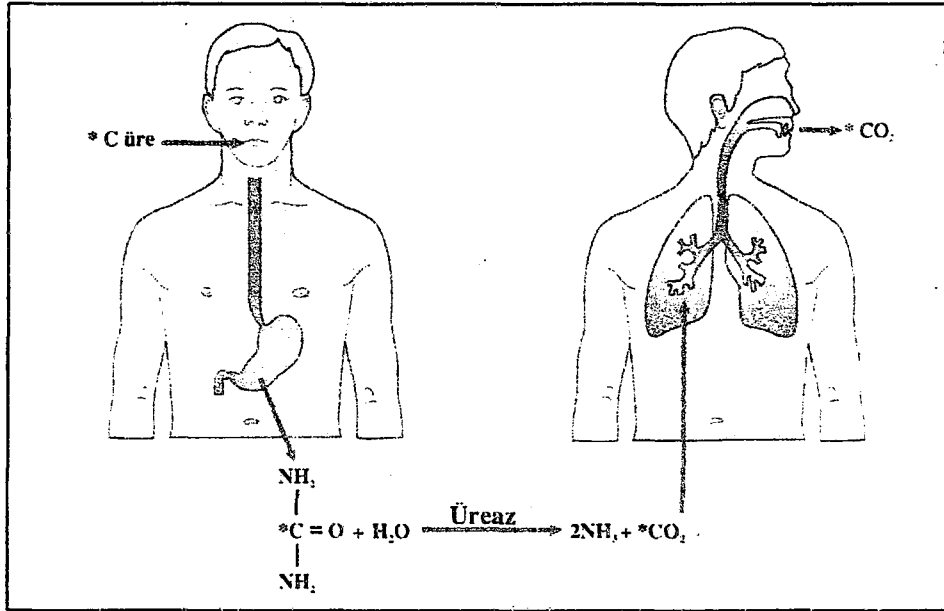
TEST	SENSİTİVİTE(%)	SPESİFİSİTE(%)	AVANTAJLARI
Histoloji	85	100	Çok spesifiktir.
Kültür	65	100	Antibiyotik duyarlılığını belirler.
Hızlı üreaz testi	90-100	95	Endoskopi odasında bile sonuç alınabilir.
PCR	98	98	100 bakteri varlığında bile sonuç verir.
Seroloji	80-90	95	Ucuzdur
Üre nefes testi	95	95	Basit, hızlı ve erken takipte kullanışlıdır.
Gaita antijen testi	90	95	Erken takipte kullanışlıdır, coccoid formu bile saptar.

Tablo 12. Hp tanısında kullanılan testler ve genel özellikleri

Üre Nefes Testi: ^{13}C (non-radyoaktif) veya ^{14}C (radyoaktif) izotopları ile yapılan testler kolay ve güvenilir testlerdir. Sensitivite ve spesifiteleri %90'ın üzerindedir. ^{13}C veya ^{14}C ile işaretli üre solüsyonu içilmeden önce ve içildikten 30 dakika sonra nefes örnekleri alınır. Midede üreaz varlığında işaretli üre parçalanır ve nefesle işaretli CO_2 atılır (189,190) (Resim 3).

Antibiyotik veya PPI kullanımı testin yalancı negatif sonuç vermesine neden olur. Midede bakteri yoğunluğunun düşük olması da bir yanlış negatiflik nedenidir. Bu test aktif enfeksiyonu gösterir. Hp eradikasyonunun etkinliğini göstermek amacıyla tedaviden 1 ay

sonra yapılabilir. Üre nefes testi en uygun Hp tanı testlerinden biridir (191).



Resim 3: Üre nefes testi

Tedavi:

Çocuklarda görülen Hp enfeksiyonları çoğunlukla asemptomatik olduğundan genel kural bunların tedavi edilmemesidir. Tedavi endikasyonu sadece Hp'nin gösterildiği peptik ülser tanısı almış hastalar yine atrofik gastrit intestinal metaplazi ve gastrik MALToma tanısı almış hastalarda vardır.

Bir çok ilaç Hp'yi geçici olarak etkileyebilir. Bu geçici etkilenme sonucu Hp coccoid forma dönüşür. Bu da Hp temizlenmiş izlenimi verir. Tedaviden dört hafta sonra bakteri saptanır. Bu olaya "supresyon" denmektedir. Tedaviden dört hafta sonra yapılan testlerde Hp saptanmaması durumuna ise "eradikasyon" denir. Bazı araştırmacılar ise bu süreyi 8-12 haftaya çıkarmanın daha doğru olacağını iddia etmektedirler.

Hp'yi tek başına eradike edebilecek bir ilaç bugün için yoktur. Fakat kombinasyon tedavisi ile Hp eradikasyonunda başarılı sonuçlar elde edilebilmektedir. Uygulanacak tedavinin en az %85 eradikasyon sağlaması gereklidir. Yapılan birçok çalışma monoterapi ve dual terapinin etkili olmadığını göstermiştir. En az üç ilaçla tedavi yapılmalı ve tedavi süresi 10-14 gün olmalıdır. Daha sonra 4-8 hafta boyunca günde bir kez PPI verilebilir (194).

Günümüzde kullanılan tedavi yöntemleri ile H. pylori enfeksiyonunun %90'a varan oranlarda tedavi edildiği ileri sürülmekle birlikte ülkemizde yapılan çalışmalarda H. pylori

tedavi başarısı oldukça farklı oranlarda bildirilmektedir (195,196). Son dönemlerde ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda H. pylori tedavi başarısı oldukça düşük oranlarda bulunmuştur. Üçlü tedavi ile eradikasyon sağlanamayan olgularda tedavinin nasıl yapılacağı halen tam olarak bilinmemektedir. Standart üçlü tedavi ile H. pylori eradikasyonu başarısız olan olgularda ikinci tedavi protokolleri ile başarılı eradikasyon oranı daha da azalmaktadır.

Maastrich-2 uzlaşma raporunda H. pylori enfeksiyonunda ilk tedavi olarak klaritromisin, amoksisilin ve PPI veya bizmut bileşiklerinin kombinasyonu önerilmektedir (203). Üçlü tedavi ile eradikasyon sağlanamayan olgularda ise ikinci tedavi olarak PPI, bizmut bileşiği, metronidazol ve tetrasiklinden oluşan dörtlü tedavi kombinasyonu önerilmektedir. Maastrich-2 uzlaşma raporunda H. pylori enfeksiyonunun tedavisinde ilk tedavi protokolünde metronidazol kullanılmayan olgularda ikinci tedavide metronidazolün kullanılması önerilmektedir (203,204).

Çocuklarda kabul görmüş en etkili tedavi rejimi bir proton pompa inhibitöründe (omeprazol 1mg/kg/gün ve ya lansoprazol) içinde bulunduğu klaritromisin (15 mg/kg/gün) ve amoksisilin (50 mg/kg/gün) üçlü tedavisinin 2 hafta verilmesi şeklindedir. Bu konu da yapılan bir çalışmada gastrit tanısı konmuş 63 Fransız çocukta bir haftalık tedaviyle %74 eradikasyon sağlanmıştır.

H. pylori enfeksiyonu tedavisindeki başarısızlıkta pek çok faktörün rol oynadığı bilinmektedir. Bunların en önemlileri antibiyotik direnci, hastanın tedavi uyumunun kötü olması ve kısa tedavi süresidir (205,206).

Helicobacter Pylori ve Kronik ITP:

Kronik ITP ve Hp enfeksiyonu arasındaki ilişki literatürde özellikle son 10 yıl içinde vurgulanmaya başlamıştır. Bu konuda ilk çalışmalardan birisi Gasbarani ve ark. tarafından 1998 yılında gerçekleştirilmiştir (201). Araştırmacılar, H.Pylori pozitif saptanan Kr. ITP'li olgularda Hp eradikasyonu sonrası trombosit sayılarında belirgin artış saptanmış ve bu tarihten sonra Hp-ITP ilişkisi özellikle Japonya ve İtalya'da olmak üzere araştırmacılar tarafından ilgi çekici olarak değerlendirilmiştir (28).

Son yıllarda Hp ile ITP arasındaki ilişki açısından birçok mekanizma ortaya atılmıştır. Ama bu ilişkinin patogenezi literatürdeki çalışmaların genelde az sayıda hastayla yapılması ve

farklı sonuçlar elde edilmesi nedeniyle henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bunun yanında çalışmaların büyük bir kısmında Hp eradikasyon tedavisiyle trombosit sayısında anlamlı yükselme elde edilmiştir (202-213).

Veneri ve ark., ITP' li hastalar da HLA-DRB1*11 ve DQB1*03 allelleri düşük bulmuştur (247). Bu alleller, H.Pylori negatif olan bireylerde de düşük bulunmuştur. Bu sonuç ITP'nin farklı subgrupları olabileceğini ve bu subgruplardaki trombositopeni patogenezinin farklı olabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu Hp ve ITP ilişkisini tam olarak açıklamamaktadır (28).

Bazı araştırmacılar ise Hp'de ortaya çıkan otoantikorların trombosit antijenleriyle çapraz reaksiyona girmek suretiyle trombositleri yıktığını iddia etmişlerdir (201,207). Bunun yanında; Hp'nin anti-gastrik epitelyal antikor yapımına yol açtığı ; bunun ötesinde Hp'ye karşı salgılanan antikorların tükrük bezleri, renal tübüler epiteli ve duodenal epiteli ile çapraz reaksiyona girdiği bilinmektedir (214,215).

Takahashi ve ark., PA IgG antikorlu hastalarda Hp CagA proteini göstermiş ve çapraz reaksiyona bağlı oluşan antikor düzeylerinin eradikasyon tedavisi sonrası düştüğünü ortaya koymuşlardır. CagA antijeninin Th4 hücrelerini uyardığı ve uyarılan T hücrelerinin, B hücrelerinin çoğalmasını ve gelişmesini sağladığı, CagA'ya karşı gelişen bu antikorların çapraz reaksiyonla trombositleri parçaladığı düşünülmektedir (213).

Son yıllarda Hp ile İTP arasındaki ilişkiyi kabul edip tedavi seçeneklerine yönelik çalışmalar yapmışlardır. Kanamori ve ark. yaptıkları bir çalışmada monoterapi ile eradikasyon tedavisi karşılaştırılmış ve eradikasyon tedavisinin daha etkin olduğu ortaya konmuştur (216).

Neden sonuç ilişkisi düşünülmüş Kr. ITP'si olup H. Pylori enfeksiyonu pozitif bulunan hastalarda eradikasyon tedavisi uzun süreli immün-süpresif ve immünglobülin tedavisinden ve bu tedavilerin yan etkilerinden hastayı kurtaracak bir tedavi yöntemi olabilir (28).

3. MATERİYAL VE METOD

Bu çalışmada Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji-Onkoloji Ünitesinde ITP tanısı konularak, takip ve tedavi edilen kronik 19 Kr. ITP hastası incelenmeye alınmış ve kontrol grubu olarak da sağlam çocuk izlemi için polikliniğe başvuran ve herhangi bir hematolojik veya kronik bir hastalığı bulunmayan 24 çocuk incelenmeye alınmıştır.

Hastalarda Kr. ITP tanı kriterleri olarak;

1. Kliniğimizde daha önceden tetkiklerinin yapıp en az altı aydır trombositopenisinin devam etmesi
2. Kan örneği alındığı esnada trombosit sayısının 150.000 nin altında olması
3. Trombositopeni yapabilecek başka bir hastalığın olmaması,

Kan Örneklerinin Toplanması: Çalışmaya alınan tüm bireylerden antekubital bölge venlerinden Hp IgG saptanması amacıyla, jelli biyokimya tüpüne 3-4 cc kan alındı. Tüm kanlar santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serumlar toplu halde çalışılmak üzere -20° C'de derin dondurucuda saklandı. Kan örnekleri 2-8° C'de 48 saat saklanabilirken bu yöntemle uzun süre saklanabilmesi mümkün olmaktadır.

Hp IgG Ölçümü İçin Gerekli Materyaller:

1. İnaktive Hp kaplı 96 kuyucuk içeren microassay plak. 12*8 düzeninde konfigüre edilmiştir ve 2-8°C' de saklanmalıdır.
2. Serum dilüe etmek için kullanılan solüsyon. Bu solüsyona koruyucu olarak %0.1 proclin katılmıştır. 2-8°C' de saklanmalıdır.
3. Yüksek pozitif kontrol grubu için kullanılmak üzere hazırlanmış, koruyucu olarak %0.1 sodyum azide içeren solüsyon. İçinde insan serumu ve defibrine edilmiş plazma bulunur. 2-8°C' de saklanmalıdır.
4. Negatif kontrol grubu için kullanılmak üzere insan serumu ve defibrine edilmiş plazma. Koruyucu olarak sodyum azide içerir. 2-8°C' de saklanmalıdır.
5. Kalibratör olarak kullanılmak üzere insan serumu ve defibrine edilmiş plazma. Cut off değerlerine yakın antikor değerlerini belirlemek için kullanılır. Kalibratör günden güne, sıcaklık ve diğer durumların gösterdiği dalgalanmaları değerlendirmek amacıyla kullanılır. Koruyucu olarak %0.1'lik sodyum azide içerir.

6. Düşük pozitif kontrol grubu olarak kullanılmak üzere insan serumu ve defibrine edilmiş plazma. Cut off değerine yakın ancak daha düşük değerleri belirlemek için kullanılır. 2-8°C' de saklanmalıdır.
7. HRP peroksidaz konjugatı olarak kullanılmak üzere keçi anti IgG. Koruyucu olarak %0.1 proclin ve gentamisin içerir. 2-8°C' de saklanmalıdır.
8. Kromatojen substrat solüsyonu olarak kullanılmak üzere Tetrametilbenzidin (TMB).
9. Yıkama solüsyonu. Bu solüsyon 1'e 20 oranında sulandırılarak kullanılmalıdır. Koruyucu olarak %0.1 proclin içerir. 2-8°C' de saklanmalıdır.
10. Sonlandırma solüsyonu olarak kullanılmak üzere 1N H₂SO₄. 2-8°C' de saklanmalıdır.

Değerlendirme Prensipleri:ELISA, polistren gibi plastik yüzeylerin biyolojik materyalleri (antijen) adsorbe etme yeteneğine dayanan bir tekniktir.

Hasta serumu ile temas ettiğinde antijen-antikor kompleksleri oluşur. Aşırı antikorlar yıkama ile temizlenir. Bunu bayırturpu ile koyun anti insan IgG eklenmesi izler. Bu da antijen-antikor komplekslerine bağlanır. Aşırı konjugat yıkama ile temizlenir. Takiben kromojen substrat olarak Tetrametilbenzidin eklenir. Eğer hasta serumunda antijene yönelik spesifik bir antikor varsa mavi renk oluşur. Enzimatik reaksiyon 1N H₂SO₄ ile sonlandırılırsa renk sarıya dönüşür.

Serumdaki antikor konsantrasyonunu göstergesi olan renk uygun bir spektrofotometrede yada ELISA mikrowell plakta okunabilir (Şekil 3). Tüm materyaller kullanılmadan önce 20-25°C' ye getirilmelidir.

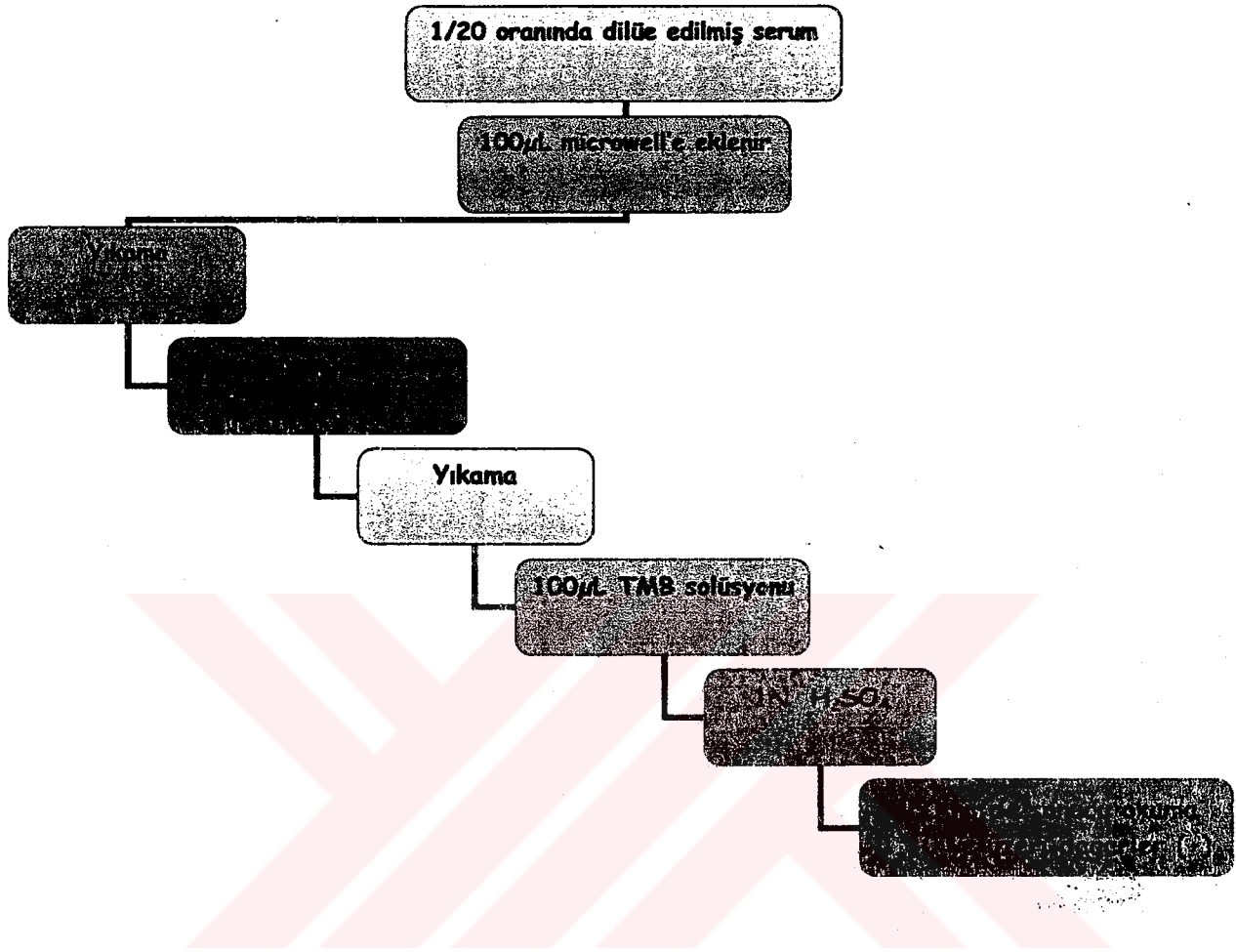
İşlemin toplam süresi 55 dakika civarındadır. Sonuçlar okunarak rakamsal değerler olarak belirtilir.

<0.90 ise Hp IgG negatif kabul edilir.

0.91-1.09 arasında ise cut off değere yakın bir değer olduğundan testin tekrarlanması uygun olur.

1.10 ve üzeri değerlerde ise Hp IgG pozitif kabul edilir.

Çalışmamızda, Captia-H.Pylori IgG High complexity kit kullanıldı. Bu kit için prospektüsünde sensitivite %96, spesifisite %97 olarak belirtilmişti.



Şekil 3: ELISA yöntemiyle Hp IgG ölçümü

İstatistiksel Analiz:

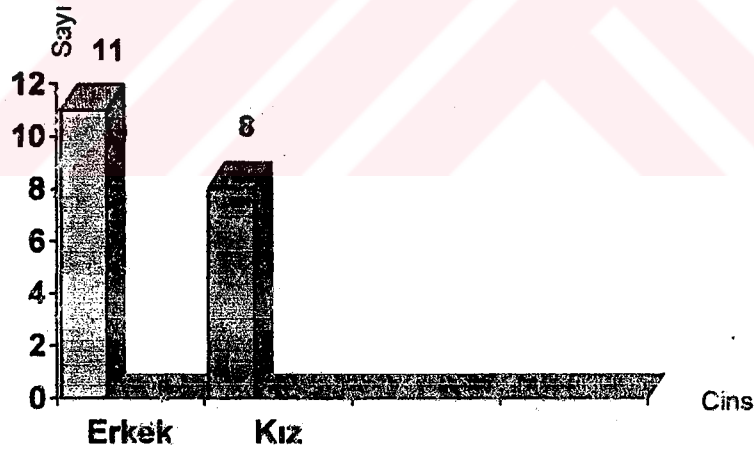
İstatistiksel değerlendirme için SPSS 10.0 for Windows ticari yazılım programı ile Chi-kare testi, Mann Whitney U testi kullanıldı. P değeri 0.05 ve altındakiler için farklılığın anlamlı olduğu kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya kronik ITP tanısıyla izlenmekte olan 19 hasta ve kontrol grubu olarak çocuk polikliniğine başvuran sağlıklı 24 çocuk çalışmaya dahil edildi. Kronik ITP'li hastalarda öykü, fizik muayene ve laboratuvar tetkikler ile diğer trombostopeni nedenleri ekarte edildi. Kronik ITP tanısı alan hastaların kemik iliği aspirasyonu incelemesinde megakaryositler normal veya artmış sayıda bulundu, patolojik bulgu saptanmadı. Kontrol grubunun öykü, fizik muayene ve laboratuvar tetkiklerinde patolojik bulgu saptanmadı.

Kronik ITP'li toplam 19 hastanın 8'i kız (%42.0), 11'i erkek (%58.0) idi. Erkek/kız oranı 1.3:1 idi. (Grafik 4.1). Hastaların yaş ortalaması yıl olarak 5.5 (SD;3.3), Tablo 4.1'de hastaların dağılımı, cinsiyet ve yaş ortalamaları verilmiştir.

Kontrol grubunda ise 12'si erkek (%50.0), 12'si kız (%50.0) toplam 24 çocuğun yaş ortalaması yıl olarak 6.3 (SD;3.6) idi. Her iki grubun yaş ortalamaları arasındaki fark anlamlı değildi ($p>0.005$).



Grafik 1: Hastaların cinsiyete göre dağılımı

Tablo-13. Hastaların dağılımı,cinsiyet ve yaş ortalamaları

	HASTA=N	ERKEK	KIZ	YAŞ(YIL)±SD
Kr.İTP	19	11	8	5,5±3.3.
Kontrol	24	12	12	6,3±3.6
Toplam	43	23	20	6,0±3.5

Çalışmaya alınan hastaların en küçüğü 11 aylık en büyüğü ise 13 yaşında idi .Hastaların hastaneye ilk başvurularındaki anamnez, fizik muayene ve laboratuvar bulguları değerlendirildi.

Hastaların kliniğimize en sık başvuru şikayeti olarak döküntü ve morluklar (19’unda), ikinci sıklıkta burun kanaması (altısında) ve sırasıyla; ağız içi-diş eti kanaması (birinde), hematüri (birinde), gelmekteydi.

Hastaların dokuzu il merkezinde, sekizi ilçe merkezinde, ikisi köyde yaşamaktaydı. dört hastada tanıdan önce ‘vücutta morluk’ şikayetleri olduğu ancak doktora gitmedikleri öğrenildi. Hastalardan hiç birinde daha önce geçirdiği önemli bir hastalık veya ilaç alın öyküsü bulunmamaktaydı. Aile anamnezlerinde hastaların hiç birinde benzer hastalık öyküsü yoktu.

Tanı anında yapılan fizik muayenede 19 hastada (%100) peteşi-ekimoz şeklindeki purpurik cilt lezyonları , altı hastada (%31.5) inde burun kanaması, bir hastada (%5.2) ağız içi-diş eti kanaması saptandı. Takip edilen hastalarımızdan hiçbirinde retinal veya intrakranial kanama görülmedi. Yine bir hastada hafif splenomegali (%5.2), dört hastada hafif hepatomegali (%21), (kot altında 2 cm kadar) vardı ve hiçbir hastada patolojik derecede lenfadenopatiye rastlanmadı.

Hastaların tümüne kemik iliği aspirasyon yöntemiyle yapılan incelemede, dört hastada megakaryosit sayısı normal (%21) iken 15 hastada megakaryosit sayısında artış (%79) saptandı. Kemik iliğinde eritroid ve miyeloid serilerde patoloji veya infiltratif bir durum saptanmadı. Kronik ITP tanısı alan hastalarda en düşük trombosit sayısı 5.000/mm³, en yüksek 36.900/mm³ ve ortalama trombosit sayısı ise 14.23±8.91/mm³ idi. Kontrol grubunda ortalama trombosit sayısı 336.58±97.39 idi. Her iki grup arasında trombosit sayıları arasında anlamlı fark bulundu (p<0.001).

TABLO 14: KRONİK İTP VE KONTROL GRUBUNUN HEMATOLOJİK DEĞERLERİ ORTALAMALARI

	Kr. ITP	Kontrol Grubu	Fark
	Ortalama $\pm$ SD	Ortalama $\pm$ SD	(p)
YAŞ (Yıl)	5.5 $\pm$ 3.5	6.3 $\pm$ 3.6	AD
WBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	10.8 $\pm$ 3.1	11.0 $\pm$ 5.1	AD
HGB (gr/dl)	11.9 $\pm$ 1.1	12.3 $\pm$ 1.7	AD
HCT (%)	33.8 $\pm$ 4.2	35.7 $\pm$ 4.4	AD
PLT ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	14.2 $\pm$ 8.9	336.5 $\pm$ 97.3	<0,001

AD: Anlamlı değil

Bir hastada Hepatit A IgM, bir hastada CMV IgM ve bir hastada toxoplazma IgM pozitif olarak saptandı. Ancak bu hastaların takiplerinde altı ayın sonunda, antikorlar negatif olmasına rağmen trombositopeninin devam etmesi nedeniyle Kr. ITP olarak kabul edildi.

Tedavi olarak hastaların birine (%5.2) standart doz steroid (2mg/kg/gün, 7-21gün), 11'ine (%57.8) yüksek doz metilprednizolon (30mg/kg/gün üç gün ve sonrasında 20mg/kg/gün 4 gün), dördüne (%21) intravenoz immunglobulin (1gr/kg/gün, iki gün), birine (%5.2) intravenoz immunglobulin ve yüksek doz metilprednizolon ve iki hastada (%10.4) herhangi bir tedavi verilmeden spontan remisyona bırakıldı.

Tüm hastalardan ve kontrol grubundan alınan serum kan örneklerinde Hp IgG ve IgM çalışıldı. Hasta grubunda 19 hastanın 11'inde (%57.8), kontrol grubunda ise 24 hastanın 12'sinde (%50), toplamda çalışmaya alınan 43 hastanın 23 ünde (%53.4) Hp IgG pozitif olarak saptandı (Tablo 15). Hastaların hiç birinde IgM pozitifliği saptanmadı. Her iki grup arasında istatistiksel fark bulunamadı. ($p>0.005$) Hasta grubunda Hp pozitif olan ve negatif olan hastalar arasında trombosit sayıları, formül lökosit sayıları ve hematokrit değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.005$). Ancak Hp seropozitif tespit edilen 23 hastanın 7'si (%30.4) erkek, 16'sı (%70.6) kız idi. Cinsiyetler arasında seropozitiflik açısından anlamlı fark saptandı. Yine hasta grubunda Hp pozitif saptanan 11 hastanın sekizi (%72) kız idi (Tablo 16).

Hp IgG	HASTA GRUBU	KONTROL GRUBU
Hp IgG negatif	8 (42.2%)	12 (50%)
Hp IgG pozitif	11 (57.8%)	12 (50%)
Toplam	19	24

Tablo 15 : Çalışmaya alınan bireylerde antikor sıklığı.

	Hp IgG(+) Birey	Hp IgG(-) Birey	Toplam
Kadın	16 70.6%	4 25.0%	115 100,0%
Erkek	7 30.4%	16 75.0%	152 100,0%
Toplam	23 53,4%	20 46,6%	267 100,0%

Tablo 16 : Her iki cinsten antikor sıklığı

5. TARTIŞMA

Bu çalışmamızda Kr. ITP tanısı almış 19 hasta ile kontrol grubunda 24 bireyde Hp IgG antikor araştırıldı. 19 hastanın 11'inde (%57.8) antikor saptanırken bu oran kontrol grubunda 24 bireyde 12 (%50.0) idi. Bu oranların ülkemizde ve bölgemizde daha önce bildirilen benzer yaş grubundaki prevalans oranlarıyla uygunluk gösterdiği görüldü (217-218)

Ülkemizin diğer illerinde veya bölgelerinde de Hp sıklığı bu değerlerle büyük ölçüde benzer bulunmuştur. Örneğin 1994'te Özden ve ark. kreşe giden 0-7 yaş arasındaki çocuklarda %50 civarında bir Hp antikor pozitifliği bulunduğunu bildirmişlerdir (217). Gürakan ve ark. 1996'da asemptomatik bireylerde 10-14 yaş grubunda yaklaşık %50 antikor sıklığı saptamıştır (218). Doğancı ve ark. 1998 yılında hastaneye başvuran 0-5 yaş arası 60 çocukta Hp antikoru %74 gibi oldukça yüksek bir değerde saptamışlardır (219).

Daha önceki veriler göz önüne alındığında ülkemiz Hp enfeksiyonu sıklığı açısından gelişmekte olan ülkeler sınıfında kabul edilebilir. 2002 yılında Özden ve ark. tarafından yürütülen bir çalışmada da antikor oranları Türkiye'nin birçok ilinde araştırılmış ve yüksek oranlar saptanmıştır (173). Ancak bu çalışmada ve son yıllarda yapılan birkaç çalışmada elde edilen değerler ülkemizi Hp antikor sıklığı açısından gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler arasında bir yerde konumlandırılabilir. Gelişmekte olan veya az gelişmiş ülkelerde, antikor varlığı bu ülkelerde yapılan çalışmalarda oldukça yüksek bulunmuştur. Hp sıklığı son 7-8 yılda yapılan çalışmalara göre; Cezayir'de %45 (0-10 yaş arası), Vietnam'da %13.1 (0-10 yaş arası), Tayland'da %75 (5-17 yaş arası), Peru'da %48 (0-12 yaş arası), Brezilya'da %35 (0-18 yaş arası), Nijerya'da %82 (0-9 yaş arası), Hindistan'da %69 (10-20 yaş arası), Fildişi Sahili'nde %55.2 (0-10 yaş arası) düzeylerindedir (220-227).

Gelişmiş ülkelerde ise prevalans oranları; Amerika Birleşik Devletleri'nde %24 (15-20 yaş arası), Almanya' da %13 (5-8 yaş arası), İngiltere' de %9 (18-30 yaş arası), Fransa'da %24.8 (20-30 yaş arası), Japonya' da %26 (20-30 yaş arası), Belçika' da %13 (9-15 yaş arası), Tayvan' da %8 (3-6 yaş arası), Hollanda' da %22 (11-25 yaş arası) civarındadır. Burada ilgi çekici olan durum Almanya' da antikor sıklığı % 13 gibi düşük değerlerde iken, Almanya' da yaşayan Türk'lerde aynı yaş grubunda %66.7 oranında antikor saptanmasıdır (228-234).

Sonuçlar Hp enfeksiyonunun gelişmekte olan ülkelerde ve ülkemizde çocuk yaşlardan itibaren edinildiğini ve yaşla birlikte artarak oldukça yüksek seviyelere ulaştığını göstermektedir. Hp enfeksiyonunun ülkemizde çocuk yaş grubunda yüksek bulunmasının nedenlerinden birisi de çocuklarla aynı ortamı paylaşan erişkinlerde yüksek oranda antikor

bulunmasıdır. Hp' nin insandan insana bulaşması yönünde çeşitli görüşler bildirilse de bu konu tam olarak açıklanamamıştır. Bakterinin fekal-oral yada oral-oral geçtiği bildirilmiştir. PCR ile aynı aile fertlerinde aynı genomik yapıda olan Hp suşlarının saptanması da bunu kanıtlar niteliktedir (159-160).

H.Pylori'nin peptik ülser etyolojisindeki rolünün ortaya konduğu 1983 yılından bu yana bu konu birçok araştırmacı tarafından incelenmiş, eradikasyon peptik ülser tedavisinde yeni bir çığır açmıştır. Son yıllarda bu spiral bakterinin birçok otoimmün hastalığın etyolojisinde rol oynadığı iddia edilmiştir (161,162,173). H. Pylori'nin mide üzerine etkileri gastrik inflamasyona sekonder gelişen immün yanıtla bağlı olduğu düşünülmektedir (235,236). Diğer sistemler üzerindeki etkilerini ise H. Pylori antijenlerine karşı gelişen antikorlara bağlı çapraz reaksiyonlarla gösterdiği düşünülmektedir.

1998 yılından bu yana birçok çalışmada Kr. İTP'li hastalarda H. Pylori sıklığının aynı yaş grubundaki sağlıklı bireylerde anlamlı düzede yüksek olduğu gösterilmiştir(202-213). Ancak bu çalışmaların önemli bir kısmı İtalya ve Japonya'da yapılmıştır ki; bu ülkelerde H. Pylori sıklığı sağlıklı popülasyonda bile oldukça yüksek oranlarda bulunmuştur.

Diğer yandan Michel ve ark. Fransa' da 51 yetişkin İTP'li hastada prevalansı (%29) düşük bulmuşlardı. Kontrol grubunda da benzer oranlar saptamışlardı, ayrıca bu çalışmada H.Pylori saptanan İTP hastalarıyla saptanmayan grup arasında da yaş, cinsiyet,ve tedaviye yanıt açısından fark saptamamışlardı (237).

Başka bir çalışmada 74 İTP'li hastada nefes üre testiyle hastaların %22'sinde H Pylori saptamışlardı. Pozitif saptanan toplam 16 hastanın 15'ine eradikasyon tedavisi verilmiş, 14 ünde eradikasyon sağlanmasına karşın bu hastaların sadece birinde anlamlı düzelme sağlanmış ortalama 11.5 aylık takiplerde diğer 14 hastada anlamlı cevap alınamamıştı (238). Bu sonuçlardan sonra araştırmacılar daha önce yapılan birçok çalışmanın aksine H. Pylorinin İTP'nin patogenezinde yer almadığını İTP'li hastalarda H. Pylori sıklığının normalden yüksek olmadığını ve eradikasyonun İTP tedavisinde etkin bir tedavi yöntemi olmadığını ifade etmişlerdi (237,238). Rajantie ve ark. 17 pediatrik İTP'li hastanın hiç birinde H. Pylori'nin varlığını gösterememiştir (239). Yine bir çalışmada 2004 yılına kadar yayınlanmış çalışmaların genel değerlendirmesi yapılmış, değişik tanı yöntemleri ile toplam 482 İTP hastanın 278'inde (%57.7) H. Pylori saptamışlardı (28). Aynı araştırmacıların 2006 yılında yaptığı benzer çalışmayla 524 İTP'li hastanın 306'sında (%54.8) H. Pylori saptamışlardı(240). H. Pylori saptanan hastaların %83'ünde eradikasyon sağlamış, eradikasyon sağlanan hastaların yaklaşık yarısında tam veya parsiyel remisyon sağlamışlardı. Yine Kurtoğlu ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada toplam 38 İTP'li hastada H. Pylori sıklığı

%68.5 saptamışlardı. Aynı çalışmada kontrol grubunda bu oran %65.2 bulunmuş ve iki grup arasında istatistiksel fark bulunamamıştı.(241) Bu sonuçları değerlendirirken ihtiyatlı davranmak gerekir. Çünkü H.Pylori farklı coğrafyalarda ve ırklarda oldukça farklı oranlara sahip olduğu bilinmektedir. Çalışmaların önemli bir kısmında H. Pylori eradikasyonunun trombosit sayısını arttırmada etkin bir tedavi olduğu görülmektedir. Bununla birlikte şimdiye kadar yayınlanmış çalışmalar sayıca az olup bir kısmında çok farklı sonuçlar elde edilmiştir

Bizce sağlıklı sonuçlar elde edebilmek için farklı populasyonlardaki sağlıklı bireylerde ve İTP'li hastalarda H. Pylori sıklığını yaş gruplarına göre değerlendirebileceğimiz geniş çalışmalara ihtiyaç vardır. Bizim çalışmamızda oranlar ülkemiz ve dünya literatürleri ile uygunluk göstermektedir ancak vaka sayısının az olması nedeniyle yaş gruplarına göre sınıflama yapamadık. Çalışmamızda H. Pylori saptanan 11 hastanın 8'i (%72.7) kız idi. Literatürde genel anlamda kız ve erkek oranları arasındaki fark önemsizdir, Takayasu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada H. Pylori saptadıkları 20 İTP'li hastanın 15'i kız idi. Yine bir çalışmada 21 hastanın 11'i erkek (%52.3) olarak saptamışlardı (212).

Bugüne kadar yapılan çalışmalara dayanarak H. Pylori sıklığının Kr. İTP hastalarında sağlıklı bireylerden daha yüksek oranda olduğunu söylemek güçtür. Bunu destekleyen az vakayla yapılmış küçük çaplı çalışmalar vardır. Ryogo ve arkadaşları 53 İTP'li hastada H. Pylori sıklığını %74 olarak saptamışlardı(242). Jaing ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 22 İTP hastasında bu oran %40 iken , Ando ve arkadaşlarının 61 hastada bu oranı %82 olarak saptamışlardı(211,243). Biz çalışmamızda 19 hastanın 11 inde (%57), kontrol grubunda 24 hastanın 12'sinde H. Pylori antikoru saptadık. . (%50). Albayrak M. ve arkadaşları 2004 yılında yaptığı çalışmada toplam 143 hasta incelenmişlerdi. Bu çalışmada steroide bağımlı veya dirençli toplam 76 hastada C14 nefes üre testi bakmışlardı. Pozitif saptanan 10 (%13) hastaya eradikasyon tedavisi verilmiş ancak bu hastaların sadece dördünde remisyon sağlayabilmişlerdi(244). H. Pylori ve Kr. İTP arasında immün mekanizmalarla açıklanabilecek bir birlikteliğin varlığı kesin gibi görülmesine karşın bu mekanizmaları ortaya koymak günümüzde mümkün olmamıştır. Ancak Kr. İTP. hastalarında H. Pylori'nin seroprevalansının normal popülasyona göre anlamlı düzeyde yüksek olmayışı, bu otoimmün mekanizmanın Kr. İTP.'nin etyolojik sebeplerinden sadece birini oluşturduğu özellikle çocukluk çağında viral ve otoimmün bir çok hadisenin Kr. İTP etyolojisinde rol oynadığını düşündürmektedir (28).

Burada sorulması gereken en önemli soru Kr. İTP hastalarına eradikasyon tedavisinin verilir verilmeyeceğidir. H. Pylori saptanan hastalarda eradikasyon tedavisiyle trombosit

savıllarında belirgin yükselme olduğu ve trombositpeni ataklarında azalma olduğu, hatta bazı hastaların tamamen ıyileştiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (202-213).

Bazı araştırmacılar buradan yola çıkarak steroid ve immunglobulin tedavisine yanı vermeyen, veya tedavi sonrası trombositleri hızla düşen, H. Pylori saptanan hastalarda steroid ve immunglobulin tedavisinin uzun süreli yan etkilerinden korunabilmek için eradikasyon tedavisini önermişlerdir.(28)



6. SONUÇ

İdiopatik trombositopenik purpura çocukluk çağında trombositopeninin en sık nedeni olup önemli bir sağlık sorunudur. Erişkinlerden farklı olarak %80-90 oranında akut seyretmesi ve 6-12 ayda herhangi bir tedavi verilme bile spontan remisyona girmesi çocuklar için önemli bir faktördür. Ancak çoğunlukla ilk tanı anında $20.000/mm^3$ 'ün altındaki trombosit sayısı ve %1 oranında görülebilen ölümcül intrakranial kanama riski hekimi erken spesifik tedavinin başlanmasına yönlendirmektedir. Akut İTP tanısı için öykü, dikkatli yapılan fizik muayene, tam kan sayımı, periferik yayma incelemesi tanı için yeterli görünmektedir. Kronik, rekürens gösteren hastalarda ise kemik iliği aspirasyon incelemesi ile birlikte daha detaylı incelemeler gerektirir.

Helicobacter pylori'nin gastrik mukozada saptanmasından bu yana gastrointestinal sistem hastalıklarının tanı ve tedavisinde önemli değişiklikler olmuştur. Bakteri kronik gastrit, peptik ülser hastalığı, gastrik adenokarsinoma ve MALT oma patogenezinde rol oynamaktadır. Genellikle akne rozea ve kronik ürtiker mide dışı manifestasyonları olarak kabul edilirken *H. Pylori*'nin patogenezinde rol aldığı bilinen ancak henüz belirsizliğini koruyan bazı hastalıklar vardır ki; çocukluk çağı gelişme geriliği, demir eksikliği anemisi, koroner arter hastalıkları, inme ve İTP bunlar arasında sayılabilecek hastalıklardır

Elde ettiğimiz bulgular genel olarak değerlendirildiğinde şu sonuçları vardığımızı söyleyebiliriz:

Çalışmaya Kr. İTP tanısıyla izlenmekte olan 19 hasta ve kontrol grubu olarak çocuk polikliniğine başvuran sağlıklı 24 çocuk çalışmaya dahil edildi. Kr. İTP'li toplam 19 hastanın sekizi kız (%42.0), 11'i erkek (%58.0) idi. Erkek/kız oranı 1.3:1 idi. Kontrol grubunda ise toplam 24 çocuğun 12'si erkek (%50.0), 12'si kız (%50.0) idi. Her iki grubun yaş ortalamaları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.005$). Hastaların dokuzu il merkezinde, sekizi ilçe merkezinde, ikisi köyde yaşamaktaydı.

Tanı anında yapılan fizik muayenede 19 hastada (%100) peteşi-ekimoz şeklindeki purpurik cilt lezyonları, altıda hastada (%31.5) inde burun kanaması, bir hastada (%5.2) ağız içi-dış eti kanaması saptandı. Takip edilen hastalarımızdan hiçbirinde retinal veya intrakranial kanama görülmedi. Yine bir hastada hafif splenomegali (%5.2), dördü hastada hafif hepatomegali (%21), (kot altında 2 cm kadar) vardı ve hiçbir hastada patolojik derecede lenfadenopatiye rastlanmadı. Hastaların tümüne kemik iliği aspirasyon yöntemiyle yapılan incelemede, dört hastada megakaryosit sayısı normal (%21) iken 15 hastada megakaryosit

sayısında artış (%79) saptandı. Kemik iliğinde eritroid ve miyeloid serilerde patoloji veya infiltratif bir durum saptanmadı.

Kr. İTP tanısı alan hastalarda en düşük trombosit sayısı 5.000/mm³, en yüksek 36.900/mm³ ve ortalama trombosit sayısı ise 14.23±8.91/mm³ idi. Kontrol grubunda, ortalama trombosit sayısı 336.58±97.39 idi. Her iki grup arasında trombosit sayıları arasında anlamlı fark bulundu (p<0.001). Tüm hastaların Htc ortalaması 33,8 %, en düşük hematokrit değeri 23.2 %, en yüksek değer 40 % idi. Kontrol grubu ile arasında anlamlı bir fark bulunamadı.

Tedavi olarak hastaların birine (%5.2) standart doz steroid (2mg/kg/gün, 7-21gün), 11'ine (%57.8) yüksek doz metilprednizolon (30mg/kg/gün üç gün ve sonrasında 20mg/kg/gün 4 gün), dördüne (%21) intravenoz immunglobulin (1gr/kg/gün, iki gün), birine (%5.2) intravenoz immunglobulin sonrası yüksek doz metilprednizolon ve iki hastada (%10.4) herhangi bir tedavi verilmeden spontan remisyona bırakıldı.

Tüm hastalardan ve kontrol grubundan alınan serum kan örneklerinde H. Pylori IgG ve IgM çalışıldı. Hasta grubunda 19 hastanın 11'inde (%57.8), kontrol grubunda is 24 hastanın 12'sinde (%50), toplamda çalışmaya alınan 43 hastanın 23 ünde (%53.4) H. Pylori IgG pozitif saptandı. Her iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı.(p>0.005) Hasta grubunda Hp pozitif olan ve negatif olan hastalar arasında trombosit sayıları, formül lökosit sayıları ve hematokrit değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı (p>0.005).Ancak Hp seropozitif tespit edilen 23 hastanın yedisi (%30.4) erkek, 16'sı (%70.6) kız idi. Cinsiyetler arasında seropozitiflik açısından anlamlı fark saptandı. Yine hasta grubunda H. Pylori pozitif saptanan 11 hastanın sekizi (%72) kız idi.

Bu çalışma ile birlikte şu sonuçlara varıldı:

İTP' li hastalarda ve kontrol grubunda Helicobacter sıklığı ülkemizde benzer yaş gruplarında yapılan çalışmalarla uyumlu idi. Kr. İTP hastalarında da benzer oranda bulundu ve kontrol grubuyla arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Kr. İTP'li hastalarda H. Pylori sıklığı artmamıştır. Ancak benzer çalışmalarda birbirinden çok farklı sonuçların elde edilmiştir. Bazı çalışmalarda H. Pylori saptanan hastalarda eradikasyon tedavisiyle trombosit sayılarında belirgin yükselme olduğu ve trombositopeni ataklarında azalma olduğunu göstermektedir. Buradan yola çıkarak steroid ve immünglobulin tedavisine yanıt vermeyen, veya tedavi sonrası trombositleri hızla düşen Kr. İTP olgularında H. Pylori araştırılması ve sonucun müspet olduğu durumlarda eradikasyon tedavisinin verilmesini önerilmektedir.

7.ÖZET

Çocukluk Çağı Kronik Trombositopenik Purpura Vakalarında Helicobacter Pylori Sıklığı:

İdiopatik trombositopenik purpura (ITP);erişkin ve çocuklarda trombositopeni ile karakterize, trombositopeniye neden olabilecek diğer hastalıkların dışlanması ile tanı konulan akkiz otoimmün bir hastalıktır. ITP çocukluk yaş grubunda trombositopenilerin en sık nedenlerinden biridir. Günümüzde ITP'nin etyolojisiyle ilgili çok az bilgi mevcuttur.son yıllarda Helicobacter Pylori (Hp)'nin ITP'li hastalarda daha yüksek oranda bulunduğu ve eradikasyon tedavisinin trombosit sayısını yükselttiğini gösteren bir çok çalışma literatürde mevcuttur. Bu çalışmada Kr ITP'li hastalarda Hp pozitifliğinin sağlıklı bireylere göre daha sık görülüp görülmediğinin araştırılması amaçlandı.

Çalışmaya Dicle Üniversitesi çocuk sağlığı ve hastalıkları hematoloji polikliniğinde kronik ITP tanısıyla düzenli takiplere gelen izlenmekte olan 19 hasta ve kontrol grubu olarak çocuk polikliniğine başvuran sağlıklı 24 çocuk çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya alınan hasta grubu ve kontrol grubu arasında trombosit sayısı dışındaki, yaş cinsiyet ve hematolojik parametreler arasında anlamlı fark bulunamadı. ($p>0.005$). Kronik ITP tanısı alan hastalarda en düşük trombosit sayısı $5.000/mm^3$, en yüksek $36.900/mm^3$ ve ortalama trombosit sayısı ise $14.23\pm8.91/mm^3$ idi. Kontrol grubunda ortalama trombosit sayısı 336.58 ± 97.39 idi. Her iki grup arasında trombosit sayıları arasında anlamlı fark bulundu ($p<0.001$): Hasta grubunda 19 hastanın 11'inde (%57.8), kontrol grubunda is 24 hastanın 12'sinde (%50), toplamda çalışmaya alınan 43 hastanın 23 ünde (%53.4) Hp IgG pozitif saptandı.Hastaların hiç birinde IgM pozitifliği saptanmadı. Her iki grup arasında istatistiksel fark bulunamadı.($p>0.005$) Hasta grubunda Hp pozitif olan ve negatif olan hastalar arasında trombosit sayıları, formül lökosit sayıları ve hematokrit değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.005$). Ancak Hp seropozitif tespit edilen 23 hastanın 7'si (%30.4) erkek, 16'sı (%70.6) kız idi. Cinsiyetler arasında seropozitiflik açısından anlamlı fark saptandı. Yine hasta grubunda Hp pozitif saptanan 11 hastanın 8'i (%72) kız idi.

Sonuç olarak: İTP' li hastalarda ve kontrol grubunda Helicobacter IgG seroprevelansı ülkemizde benzer yaş gruplarında yapılan çalışmalarla uyumlu idi. Kr. İTP hastalarında da benzer oranda bulundu ve kontrol grubuyla arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Kr. İTP'li hastalarda Hp seroprevelansı artmadığı görüldü. Ancak benzer çalışmalarda birbirinden çok farklı sonuçların elde edilmiştir. Bazı çalışmalarda Hp saptanan

hastalarda eradikasyon tedavisiyle trombosit sayılarında belirgin yükselme olduğu ve trombositopeni ataklarında azalma olduğunu göstermektedir. Buradan yola çıkarak steroid ve immünglobulin tedavisine yanıt vermeyen veya tedavi sonrası trombositleri hızla düşen Kr. İTP olgularında Hp araştırılması ve sonucun müspet olduğu durumlarda eradikasyon tedavisinin verilmesini önerilmektedir.



8.SUMMARY

Helicobacter Pylori Seroprevalance in Children with Chronic idiopathic Thrombocytopenic Purpura:

Immune thrombocytopenic purpura (ITP) is an acquired autoimmune disease characterized by thrombocytopenia that its diagnosis requires excluding other causes of thrombocytopenia in children and adults. Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) is among frequent causes of thrombocytopenia in children. Little is known about the influence of environmental factors on the epidemiology of idiopathic thrombocytopenic purpura. The role of *Helicobacter pylori* infection in relation to the development and/or persistence of ITP in infected patients remains controversial. Therapy used for eradicating Hp has led to rise in platelet counts in a significant number of adult patients, but few pediatric studies have been undertaken to evaluate such treatment. The aim of this study was to determine the prevalence of Hp in chronic ITP and compare the incidence of HP positivity with healthy control group. For this purpose 19 patients with chronic ITP followed at department of Pediatric Hematology of Dicle University Medical Research Hospital have been evaluated for Hp IgG antibody positivity and hematological parameters. Control group consisted of 24 healthy children followed up at the outpatient clinic.

The age, sex, Hp IgG positivity and hematological parameters of patient with chronic ITP showed no statistically significant differences from controls, except for the lower platelets account levels in chronic ITP than in the controls. The thrombocyte counts of chronic ITP patients were ranged 5000 to 369000/mm, with a mean level of $14.23 \pm 8.91/\text{mm}^3$. The mean thrombocyte count in control group was 336.58 ± 97.39 . The thrombocyte count difference between two group was statistically significant. Eleven of 19 cases in study group (%57.8) and 12 of 24 cases in control group (%53.4) were Hp Ig positive. In means of Hp positivity there was no statistically significant difference between two groups ($p > 0.005$).

Among study group there was no statistically significant difference between Hp positive or negative patients in means of hematocrite level, platelet or leukocyte counts ($p > 0.005$). However, Hp seropositivity was more common in girls, 16 of 23 (%70.6) seropositive patients were boys and 7 (%30.4) were girls. Similarly in study group 8 of 11 seropositive patients were (%72) girls.

In conclusion, Helicobacter IgG seroprevalance in study and control group was similar with other age matched studies reported from our country. In chronic ITP cases results were similar and no significant difference was present between study and control groups. There was no increase in Hp seroprevalance in chronic ITP patients. However there are many studies with inconsistent results. There are studies reporting a significant increase in thrombocyte count and a decrease in number of relapses after eradication therapy. Steroid or IVIG therapy resistant or frequent relapsing chronic ITP patients, investigation for Hp and eradication therapy for Hp positive patients may be recommended.



KAYNAKLAR

(Kaynaklar metinde geiş sırasına göre numaralandırılmıştır.)

1. Imbach P. Immune thrombocytopenic purpura. In: Lilleyman J, Hann I, Blanchette V, eds. Pediatric Hematology, second ed. London: Churchill Livingstone Harcourt Publishers Ltd 1999;437-453.
2. Chu YW, Korb J, Sakamoto KM. Idiopathic thrombocytopenic purpura. Pediatr Rev 2000; 21:95-103.
3. Cines DB, Blanchette VS, Douglas B, Chir B. Immune thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 2002;346:995-1008.
4. Sutor AH, Harms A, Kaufmehl K. Acute immune thrombocytopenia (ITP) in childhood: retrospective and prospective survey in Germany. Semin Thromb Haemost 2001;27:253-267.
5. George JN, Woolf SH, Raskolo GE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. Blood 1996;88:3-40.
6. Frederikson H, Schmidt K. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. Blood 1999;94:909-913.
7. George JN, Raskolo GE. Idiopathic thrombocytopenic purpura: A concise summary of the pathophysiology and diagnosis in children and adults. Semin Hematol 1998;35:5-8.
8. Blanchette V, Carcao M. Approach to the investigation and management of immune thrombocytopenic purpura in children. Semin Hematol 2000; 37; 299-344.
9. Montgomery RR, Scott JP. Hemorrhagic and thrombotic diseases. In: Berhman RE, Kliegman RM, Jenson HB editors. Nelson textbook of pediatrics, 16. edition, W.B. Saunders Company. 2000; 1504-1525
10. Fujisawa K, McMillan R. Platelet associated antibody to glycoprotein IIa/IIIb from chronic immune thrombocytopenic purpura patients often binds to divalent cation-dependent antigens. Blood 1993;81:1284-1287.
11. Kunicki TJ, Newman PJ. The molecular immunology of human platelet proteins. Blood 1992; 80: 1386
12. Kiefel V, Santoso S, Kaufmann E, Mueller-Eckhardt C. Antibodies against glykoprotein Ib/IX: a frequent finding in autoimmune thrombocytopenic purpura. Br J Hematol 1991; 79: 256.

13. Berchold P, Wenger M. Antibodies against platelet glycoproteins in autoimmune thrombocytopenic purpura: their clinical significance response to treatment. *Blood* 1993; 81: 1246
14. Bussel J, Cines D. Immune Thrombocytopenic purpura, Neonatal alloimmune thrombocytopenia, and posttransfusion purpura. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil Philadelphia: Churchill livingstone, 2000; 2086-2114.
15. George JN. The origin and significance of platelet IgG. In: Kunicki TJ, George JN editors. Platelet immunobiology, molecular and clinical aspects. Philadelphia, PA Lippincott, 1989; 305-336
16. 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.
17. 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;46:123-131.
18. Marshall BJ, Armstrong JA, McGechie DB, Glancy RJ. Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloric *Campylobacter*. *Med J Austr* 1985;142:436-9
19. Parsonet J, Hansen S, Rodriguez R, et al: *H. pylori* infection and gastric lymphoma. *N Eng J Med* 1994;330:1267-1271
20. Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC, et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue type after eradication of *helicobacter Pylori*. *Lancet* 1993; 342, 575-7
21. British society for Haematology. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and the pregnancy. *Br J Haematol* 2003; 120:574-96
22. Provan D, Newland A. Fifty years of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP): management of refractory ITP in adults. *Br J Haematol* 2002;118:933-44.
23. Rodeghiero F. Idiopathic thrombocytopenic purpura: an old disease revisited in the era of evidence-based medicine. *Haematologica* 2003;88:1081-7
24. Franchini N, Veneri D. *Helicobacter pylori* infection and immune thrombocytopenic purpura *Haematologica* 2003;88:1087-91.
25. Huber MR, Kumar S, Tefferi A. Treatment advances in adult immune thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol* 2003;82:723-7
26. Michel M, Cooper N, Jean C, Frizzera C, Bussel JB. Does *Helicobacter pylori* initiate or perpetuate immune thrombocytopenic purpura? *Blood* 2004;103:890-6.

27. Neyzi O, Ertuğrul T. Anemiler, idiopatik trombositopenik purpura. *Pediatrici* 3. baskı, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2002;Cilt 2:1042-1054, 1078-1084.
28. Franchini M, Veneri D *Helicobacter pylori* infection and immune thrombocytopenic purpura: an update *Helicobacter*. 2004 Aug;9(4):342-6. Review.
29. Balem PJ, Segal GM, Stratton JR, Gernsheimer T, Adamson JW, Slinchster 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.
30. Mc Millan R. Autoantibodies and autoantigens in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 2000;37:239-48.
31. Schmidt KG, Rasmussen JW. Kinetics and distribution in vivo of ¹¹¹In-labeled autologous platelets in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Scand J Haematol* 1985;34:47-56.
32. Nejean Y, Rain JD, Billotey C. The site of destruction of autologous ¹¹¹In-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 Haematol* 1997;97(3):547-50.
33. 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.
34. 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.
35. Van Leeuwen EF, van der Ven JTH, Engelfriet CP, von dem Borne AEG. Specificity of autoantibodies in autoimmune thrombocytopenia. *Blood* 1982;59:23-26.
36. Berchtold P, Mc Millan R, Tani P, Sommerville-Nielsen, Blanchette VS. Autoantibodies against platelet membrane glycoproteins in children with acute and chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 1989;74:1600-2.
37. Imbach P, Tani P, Berchtold P, Blanchette VS, Buek-Kozłowska A, Gerber H, et al. Different forms of chronic childhood thrombocytopenic purpura defined by antiplatelet autoantibodies. *J Pediatr* 1991;118:535-9.
38. Nielsen HE, Andersen EA, Carlsen N, Nir M, Taaning E. Presence of platelet antibodies in idiopathic thrombocytopenic purpura may discriminate acute from chronic disease. *Acta paediatr* 2003;92(10):1208-10.

39. Thomas S. Platelet membrane glycoproteins in haemostasis. Clin Lab 2002;48 (5-6):247-62.
40. Movassaghi N, Moorhead J, Leikin S. Antiplatelet antibodies in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. Am J Dis Child 1979;133:257-9.
41. Taub JW, Warrier I, Holtkamp C, Beardsley DS, Lusher JM. Characterization of autoantibodies against the platelet glycoprotein antigens IIb/IIIa in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. Am J Hematol 1995;48(2):104-7.
42. Mc Millan R. Antiplatelet antibodies in chronic adult immune thrombocytopenic purpura: assays and epitopes. J Pediatr Hematol Oncol 2003;Suppl 1:857-61.
43. Koerner TAW, Wienfeld HM, Bullard LSB, Williams LCJ. Antibodies against platelet glycosphingolipids: detection in serum by quantitative HPTLC-autoradiography and association with autoimmune and alloimmune processes. Blood 1989;74:274-284.
44. Ünal S, Yetgin S. Demir eksikliği anemisi. Katkı Pediatri Dergisi 2003;25(3-4): 327-345.
45. Emilia G, Longo G, Luppi M, et al. Helicobacter pylori eradication can induce platelet recovery in idiopathic thrombocytopenic purpura. Blood 2001;97(3):812-4
46. Heyns AP, Lotter MG, Badenhorst PN, et al. Kinetics and sites of destruction of 111-indium-oxine-labeled platelets in idiopathic thrombocytopenic purpura: a quantitative study. Am J Hematol 1982;12:167-177.
47. Di Paola JA, Buchanan GR. Immune thrombocytopenic purpura. Pediatr Clin N Am 2002;49:911-28.
48. Mc Millan R, Luiken GA, Levy R, Yelenosky R, Longmire RL. Antibody against megakaryocytes in idiopathic thrombocytopenic purpura. JAMA 1978;239:2460-2462.
49. Chang M, Nakagawa PA, Schwartz M. Effects of immune thrombocytopenic purpura (ITP) patient plasma on in vitro megakaryocytopoiesis. Blood 1999;94 Suppl 1:646a.
50. 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;59:514-521.
51. 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(3):887-95.
52. Alimardani G, Guichard J, Fichelson S, Cramer EM. Pathogenic effects of anti-glycoprotein Ib antibodies on megakaryocytes and platelets. Thromb Haemost 2002;88(6):1039-46.

53. Wang ZY, Shen ZX. Megakaryocytes and platelets in immune thrombocytopenic purpura. *Baillieres Clin Haematol* 1997;10(1):89-107.
54. Houwerzijl EJ, Blom NR, van der Want JJJ, Esselink MT, Koornstra JJ, et al. Ultrastructural study shows morphologic features of apoptosis and para-apoptosis in megakaryocytes from patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2004;103(2):500-506.
55. Ware RE, Howard TA. Phenotypic and clonal analysis of T lymphocytes in childhood immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 1993;82:2137-42.
56. Nugent DJ. Childhood immune thrombocytopenic purpura. *Blood Reviews* 2002;16:27-29.
57. Mc Millan R. The pathogenesis of chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 2000;37 Suppl 1:5-9.
58. 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 antiplatelet T cell reactivity. *Blood* 1996;87:4245-54.
59. Semple JW, Bruce S, Freedman J. Suppressed natural killer cell activity in patients with chronic autoimmune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 1991;37:258-262.
60. Karpatkin S, Fotino M, Gibofsky A, Winchester RJ. Association of HLA-DRW2 with autoimmune thrombocytopenic purpura. *J Clin Invest* 1979;63:1085-1088.
61. Helmerhost FM, Nijenhuis LE, De Lange GG, et al. HLA antigens in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Tissue Antigens*. 1982;20:372-376.
62. Moller E. Mechanisms for induction of autoimmunity in humans. *Acta Paediatr Suppl* 1998;424:16-20.
63. Nomura S, Matsuzaki T, Ozaki Y, et al. Clinical significance of HLA-DRB1*0410 in Japanese patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1998;91:3616-3622.
64. Chang YW, Hawkins BR. HLA class I and class II frequencies of a Hong-Kong Chinese population based on marrow donor registry data. *Hum Immunol* 1997;56:125-135.
65. Salmon JE, Edberg JC, Brogle NL, Kimberly RB. Allelic polymorphism of human Fc γ receptor IIA and Fc γ receptor IIB: Independent mechanisms to differences in human phagocyte function. *J Clin Invest* 1992;89:1247-1281.
66. Fujimoto TT, Inoue M, Shimomura T, Fujimura K. Involvement of Fc γ receptor polymorphism in the therapeutic response of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2001;115:125-130.

67. Foster CB, Zhu S, Erichsen HC, et al. The Early Chronic ITP Study Group, Polymorphism in inflammatory cytokines and Fc gamma receptors in childhood chronic immune thrombocytopenic purpura: a pilot study. *Br J Haematol* 2001;113:596-599.
68. 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;73:827-840.
69. Kim TT, Inova M, Shimomura T, Fujimura K. Involvement of Fcg receptor polymorphism in the therapeutic response of idiopathic thrombocytopenic purpura. *B J Haematol* 1984;56:287.
70. Kim BS, Song KS. Genetic polymorphism of human platelet specific antigen (HPA) in patients with immune thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 1997;Suppl:1037.
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. Lilleyman JS. Management of childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br Haematol* 1999;105:871-5.
73. Bolton -Maggs PH. Idiopathic thrombocytopenic purpura. *Arch Dis Child* 2000;83:220-222.
74. Çetin M. Kanama diyatezi düşünülen hastaya yaklaşım. *Katkı Pediatri Dergisi*. 1995(6):795-822.
75. Kühne T, Imbach P, Bolton-Maggs P, et al. Newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood: an observational study. *Lancet* 2001;258: 2122-2125.
76. George JN, Rizvi MA. Thrombocytopenia. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U (eds). *Williams Hematology*, 6th edition. New York: McGraw-Hill Co 2001;1495-1539.
77. De Mattia D, Del Principe D, Del Vecchio GC, et al. Acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura: AIEOP consensus guidelines for diagnosed and treatment. *Haematologica* 2000;85:420-424.
78. Nugent DJ. Immune thrombocytopenic purpura: Why treat? *J Pediatr* 1999;134:3-4.
79. Calpin C, Dick P, Foon A, Feldman W. Is bone marrow aspiration needed in acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura to rule out leukemia? *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998;152:345-47.
80. Aslan D, Yetkin S. İmmün trombositopeni. *Katkı Pediatri Dergisi* 2002;23(4):343-357.

81. Young G, Luban N, White JC. Giant platelet disorder in African children misdiagnosed ITP. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999;21:231-236.
82. Provan D, Newland A, Norfolk D, et al. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and pregnancy. *Br J Haematol* 2003;120:574-596.
83. Rudolph CD, Rudolph AM, Hostetter MK, Lister G, Siegel NJ, Freedman MH. Disorders of platelets. *Rudolph's Pediatrics* 21st edition 2003;1555-1559.
84. Perlman MK, Schwab JG, Nachman JB, Rubin CM. Thrombocytopenia in children with severe iron deficiency. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24(5):380-4.
85. Beguin Y. Erythropoietin and platelet production. *Haematologica* 1999;84(6):541-7.
86. Burrows RF, Kelton JG. Pregnancy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: assessing the risks for the infant at delivery. *Obstet Gynecol Surv* 1993;48:781-788.
87. Greinacher A, Eicher P, Lubenow N, Kiefel V. Drug-induced and drug dependent immune thrombocytopenias. *Rev Clin Exp Hematol* 2001;5(3):311-2.
88. Pedersen-Bjergaard U, Andersen M, Hansen PB. Drug-induced thrombocytopenia: clinical data on 309 cases and effect of corticosteroid therapy. *Eur J Clin Pharmacol* 1997;52(3):183-9.
89. Lilleyman JS. Intracranial hemorrhage in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatric Forum of the British Society of Haematology. Arch Dis Child* 1994;71:251-3.
90. Medeiros D, Buchanan GR. Major hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura: immediate response to therapy and long-term outcome. *J Pediatr* 1998;133(3):334-9.
91. Söker M, Devocioğlu C, Haspolat K, Yaramış A, Taş MA. Çocukluk çağı akut immün trombositopenik purpurada tedavi protokollerinin irdelenmesi. *Haseki Tıp Bülteni* 1999;37(1):27-31.
92. Tarantino MD. Acute immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura in childhood. *Blood Rev* 2002;16:19-21.
93. Stasi R, Stipa E, Masi M, et al. Long term observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med* 1995;98:436-442.
94. Portelje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001;97:2549-2554.
95. Rosse WF. Clinical management of adult ITP prior to splenectomy: a perspective. *Blood Rev* 2002;16:1647-1649.

96. Kumars, Diehn FE, Gertz MA, Tefferi A. Splenectomy for immune thrombocytopenic purpura: long-term results and treatment of postsplenectomy relapses. *Ann Hematol* 2002;81:312-319.
97. Bussel JB. Novel approaches to refractory immune thrombocytopenic purpura. *Blood Reviews* 2002;16:31-6.
98. Mc Millan R. Classical management of refractory adult immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. *Blood Rev* 2002;16:31-36.
99. Blanchette V. Childhood chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood Rev* 2002;16:23-26.
100. Yang R, Han ZC. Pathogenesis and management of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: An update. *Intern J Hematology* 2000;71:18-24.
101. Buchanan GR, Holtcamp CA. Prednisone therapy for children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura. A randomized clinical trial. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1984;6:355-61.
102. Blanchette V, Imbach P, Andrew M, Adams M, McMillan J, Wang E, et al. Randomised trial of intravenous immunoglobulin G, intravenous anti-D, and oral prednisone in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *Lancet* 1994;344:703-707.
103. Carcao MD, Zipursky A, Butchard S, Leaker M, Blanchette VS. Short course oral prednisone therapy in children presenting with acute immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Acta Pediatr Suppl* 1998;424:71-4.
104. Blanchette V, Luke B, Andrew M, Sommerville-Nielsen S, Bernard D, deVeber B, Gent M. A prospective randomised trial of high dose intravenous immunoglobulin G therapy, oral prednisone therapy and no therapy in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *J Pediatr* 1993;123:989-95.
105. Özsoylu Ş, İrken G, Karabent A. High-dose intravenous methylprednisolone for acute childhood thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol* 1989;42:431-435.
106. Mc Millan R, Longmire R. The effect of corticosteroids on human IgG synthesis. *J Immunol* 1976;116:1592-1594.
107. Kitchen CS, Wiess L. Amelioration of endothelial abnormalities by prednisone in experimental thrombocytopenia in the rabbit. *J Clin Invest* 1977;60:1129-1131.
108. Bolaman Z, Camcı C, Sönmez H.M, Kadikoylu G, Müftüoğlu E. High dose methylprednisolone therapy before splenectomy for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haema* 2000;3(3):180-4.

109. Andersen JC. Response of resistant idiopathic thrombocytopenic purpura to pulsed high-dose dexamethasone therapy. 1994;330:1560-4.
110. Cheng Y, Wong RSM, Soo YOY, et al. Initial treatment of immune thrombocytopenic purpura with high-dose dexamethasone. *N Engl J Med* 2003;349:831-6.
111. Imbach P, Barandun S, d'Appuzo V, Baumgartner C, Hirt A, Morell A, et al. High dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet* 1981;1:1228-31.
112. Kattamis AC, Shankar S, Cohen AR. Neurologic complications of treatment of childhood acute immune thrombocytopenic purpura with intravenously administered immunoglobulin G. *J Pediatr* 1997;13:281-3.
113. Rossi F, Kazatchkine MD. Anti-idiotypes against autoantibodies in pooled normal polyspecific Ig. *J Immunol* 1989;143:4104-4109
114. Van Hoff J, Ritchey AK. Pulse methylprednisolone therapy for acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol* 1989;42:431-435.
115. Lechner K, Rintelen C, Weltermann A, et al. The risk of bleeding and the risk overtreatment in immune thrombocytopenic purpura. *Hematol J* 2002;162-165.
116. Berchtold P, Dale GL, Toni P, McMillan R. Inhibition of autoantibody binding to platelet glycoprotein IIb/IIIa by anti-idiotypic antibodies in intravenous gammaglobulin. *Blood* 1989;74:2414-2417.
117. Warrior I, Bussel JB, Valdez L, Barbosa J, Beardsley DS. Safety and efficacy of low dose intravenous immune globulin (IVIG) treatment for infants and children with immune thrombocytopenic purpura. Low-dose IVIG Study Group. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997;19(3):197-201.
118. Holt D, Brown J, Terrill K, Goldsby R, Meyers RL, et al. Response to intravenous immunoglobulin predicts in children with immune thrombocytopenic purpura. *Pediatrics* 2003;111:87-90.
119. Kelton JG. The mechanism of action of high-dose IgG in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2002;100(6):1933-4.
120. Mehta YS, Badakere SS. In-vitro inhibition of antiplatelet Ib antibodies on megakaryocytes and platelets. *J Postgrad Med* 1996;42(2):46-9.
121. Freiberg A, Mauger D. Efficacy, safety and dose response of intravenous anti-D immune globulin (WinRho SDF) for treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Semin Hematol* 1998;35 Suppl 1:23-27.

122. Sandler SG, Mallory D, Nance ST, et al. Intravenous anti-D treatment for immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 1998;91(7):2624-2625.
123. Freiberg A, Mauger D. Efficacy, safety and dose response of intravenous anti-D immune globulin (WinRho SDF) for treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Semin Hematol* 1998;35 Suppl 1:23-27.
124. Andrew M, Blanchette VS, Adams M, Ali K, Barnard D, Chan KW, et al. A multicenter study of the treatment of childhood chronic idiopathic thrombocytopenic purpura with anti-D. *J Pediatr* 1992;120:522-7.
125. Bussel JB, Kaufmann CP, Ware RE, Woloski BM. Do the acute platelet response of patients with immune thrombocytopenic purpura (ITP) to IV anti-D and to IV gammaglobulin Predict response to subsequent splenectomy? *Am J Hematol* 2001;67:27-33.
126. Scaradavou A, Woo B, Woloski BM, Cunningham-Rundles S, Ettinger LJ, et al. Intravenous anti-D treatment of immune thrombocytopenic purpura: experience in 272 patients. *Blood* 1997;89(8):2689-2700.
127. Tarantino MD, Madden RM, Fennewald DL, Patel CC, Bertolone SJ. Treatment of childhood acute immune thrombocytopenic purpura with anti-D immune globulin or pooled immune globulin. *J Pediatr* 1999;134(1):21-6.
128. Söker M, Yaramış A, Ece A, Haspolat K, Devocioğlu C. A randomized trial of anti-D and intravenous immunoglobulin treatment in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *Dicle Tıp Dergisi* 2001;28:83-92.
129. Gaines AR. Acute onset hemoglobinemia and/or hemoglobinuria and sequelae following Rh(o)(D) immune globulin intravenous administration in immune thrombocytopenic purpura patients. *Blood* 2000;95:2523-9.
130. McCrae KR, Bussel JB, Mannucci PM, Remuzzi G, Cines DB. Platelets: An update on diagnosis and management of thrombocytopenic disorders. *Hematology* 2001:282-305.
131. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia: WB Saunders. 2004; 1670-1.
132. Vesely SK, Perdue JJ, Rivzi MA, Terrell DR, George JN. Management of adult patients with persistent idiopathic thrombocytopenic purpura following splenectomy : a systematic review. *Ann Intern Med* 2004;140(2):112-120.
133. Stasi R, Pagano A, Stipa E, Amadori S. rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001;98:952-7.

134. Bussel J, Wissert M, Oates B, et al. Humanized monoclonal anti-CD40 ligand antibody (hu5c8) rescue therapy of 15 adults with severe chronic refractory ITP. *Blood* 1999;94: Suppl 1:646a
135. Kuwana M, Nomura S, Fujimura K, et al. Effect of a single injection of humanized anti-CD154 monoclonal antibody on the platelet-specific autoimmune response in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 2004;103(4):1229-1236.
136. Kuwana M, Kawakami Y, Ikeda Y. Suppression of autoreactive T-cell response to glycoprotein IIb/IIIa by blockade of CD40/CD154 interaction: implication for treatment of immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 2003;101(2):621-3.
137. Arzoo K, Sadeghi S, Liebman HA. Treatment of refractory antibody mediated autoimmune disorders with an anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab). *Ann Rheumatic Dis* 2002;61:922-4.
138. Emilia G, Luppi M, Morselli M, Potenza L, D'Appolo N, Torelli G. Helicobacter pylori infection and idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2002;118:1198-1199.
139. Nomura S. Idiopathic thrombocytopenic purpura. *Nippon Rinsho* 2003;61(4): 552-7.
140. Mc Crae KR. Helicobacter pylori and ITP: many questions, few answers. *Blood* 2004;103:752-3.
141. Michel M, Khellaf M, Desforages L, et al. Autoimmune thrombocytopenic purpura and Helicobacter pylori infection. *Arch Intern Med* 2002;162:1033-6.
142. Blanchette V. Childhood chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood Reviews* 2002;16:31-6.
143. Peterson WL. Helicobacter pylori and peptic ulcer disease . *N Eng J Med* 1991;324:1043-1048
144. International Agency for Research on Cancer. Monographs on the evaluation of carcinogenic risk to human. Lyon, France. 1994.
145. Marshall BJ,Warren JR. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983 June 16;1:1273-1276
146. Marshall BJ,Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984 June 16;1:1311-1315
147. NIH Consensus Conference. *JAMA* 1994;272:65-70
148. Malaty HM, Graham DY, wattigney WA. Natural history of Helicobacter pylori infection. *Clin Infect Dis* 1999;28:279-283

149. Perez-Perz GI, Taylor DN, Bodhidatta L, Wongsrichanalai, Baze WB, Dunn BE, Echeveria PD, Blaser MJ. Seroprevalance of helicobacter pylori infections. J Infect Dis 1990;161:1237-1242
150. Dunn B E Cohen H. Blaser M J. H. pylori Cl. Microbiology reviews 1997; 10:720-740
151. Everhart JE. Recent developments in the epidemiology of Helicobacter pylori. Gastroenterology Clinics of North America 2000;29:559-579
152. Kılıç S S. Helicobacter pylori. Tanı, Epidemiyoloji ve Korunma. 3-8 Ekim 1999 Antalya Kongre Kitabı s.63-65
153. Logan RpH.Walker Mm. Epidemiology and Diagnosis of Helicobacter pylori İnfection. BMJ 2001;323.920-922
154. Megraud F, Brassens-Rabbe MP, Denis F, Belbouri A, Hoa DQ. Seroepidemiology of Campylobacter pylori infection of various population. Journal of Clinical Microbiology 1989;27:1870-1874
155. Vaira D, Holton J, Menegatti M, Gatta L, Rieci C, -Ali A, Landi F, Moretti C, Miglioli M. Routes of transmission of Helicobacter pylori infection. Ital J Gastroenterol Hepatol 1998 Oct;30 Suppl3:S 279-285.
156. Rowland M, Drumm B. Clinical significance of Helicobacter infection in children. Br Med Bull1998;54(1):95-103.
157. Doğanç T, Kansu A, Doğanç L, Girgin N. 6ay-5yaş arası çocuklarda Helikobakter pilori seroprevalansı. Turk J Gastroenterol1998;2:138-145.
158. Göral V, Doppl W, Klör IHU, Tuncay M, Canoruç F, Akın Ş, Şanlı C, Bilgin Y.Prevalance of Hp antibody in the healty persons. T Klin Gastroenterohepatoloji 1995;6:26-28
159. Klein PO, Graham OY, Gaillour A, Opekun AR, Smith EO. Water source as risk factor:- for Helicobacter pylori infection in Peruvian children. Lancet 1991;337:1503-1506.
160. Langenberg W, Rauws EAJ, Oudbier JH, Tytgat GNJ. Patient to patient transmission of Campylobacter pylori infection by fiberoptic gastroduodenoscopy and biopsy. J Infect Dis 1990;16: 507-511.
161. Yilmaz E, DoğanY, Gurgoze MK, Unal S. Seroprevalence of Helicobacter pylori infection among children and their parents in Turkey. J Pediatr Child Health 2002;38: 183-186.

162. Kelly SM, Piteher MCL, Farmery SM, et al. Isolation of *Helicobacter pylori* from feces of patients with dyspepsia in the United Kingdom. *Gastroenterology* 1994;107:1671-1675
163. Rottenbacher D, Winkler M, Gonser T, Adler G, et al. Role of infected parents in transmission of *Helicobacter pylori* to their children. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:674-680
164. Everhart J E. Recent developments in the epidemiology of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology Clinics of North America* 2000; 29: 559-579.
165. Bingöl R. *Helicobacter pylori* Mikrobiyolojisi. 9. Türk Klinik ve Mikrobiyoloji Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi. 3-8 Ekim 1999, Antalya; Kongre Kitabı, s. 51-55.
166. Dooley C P, Cohen H. The Clinical significance of *Campylobacter pylori*. *Annals of Internal Medicine* 1988; 108: 70-79.
167. Atherton L, Covacci A. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Current Opinion in Gastroenterology*. 1997; 13:20-24.
168. Jerris R C. *Manual of Clinical Microbiology*. Sixth edition. ASM PRESS. Washington,D.C. 1993;492-498.
169. Hazeli SL, Lee A, Brady L, Hennesy W. *Campylobacter pyloridis* and gastritis: association with intercellular spaces and adaptation to an environment of mucus as important factors in colonization of the gastric epithelium. *J Infect Dis* 1986;153:658-663.
170. Mitchell HM, Hazel SL, Bohane ID, Hu P, Chen M, Liyy. The prevalence of antibody to CagA in children is not a marker for specific disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28: 71-75.
171. Atherton JC, Peek RM Jr, Tham KT, Cover TL, Blaser MJ. Clinical and pathological importance of heterogeneity in Vac A, the vacuolating cytotoxine gene of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1997; 112: 92-99.
172. Sipponen K, Keki M, Seppala P, Siurala M. The relationships between chronic gastritis and gastric acid secretion. *Aliment Pharmacol Therap*. 1996;10(1)103-118.
173. *Helicobacter pylori*. A.Özden. *Gastroenteroloji*. Türk Gastroenteroloji Vakfı(TGV). Eylül 2002;120-122
174. Guillermo M, Ruiz-Palacios. *Helicobacter Pylori*. In: Long SS, Pickering KL, Prober CG. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. Second Edition.2003: 928-934
175. Karabiber N. H. *pylori* enfeksiyonu tanı yöntemleri. *Klinik Der*. 1992;5 (1) : 15-16
176. Barthel JS ,Everett ED. Diagnosis of *C.pylori*. infections the "gold standard" and the alternatives. *Rev Infect Dis* 1990;12 (supply 1) 107-114

177. Vaira J ,Holten J , Falzon M et al. Investigation of C. pylori associated gastritis by histology, culture urease tests, brushings and antibody levels. *Ital J Gastroenterol* 1988;20:299-304
178. Gray SF , Wyatt n , Rathbone BL. Simplified teehniques for identifying C. pyloridis. *J Clin Pathol*1986;39:1279-1280
179. Montgomery EA ,Martin DF ,Pevra DA .Rapid diagnosis of C.pylori by Grain's stain. *Am J Clin Pathol* 1988;90:606-609
180. Buck GE. Campylobacter pylori and gastroduodenal disease. *Clin Microbiol Rev.* 1990;3:1-10
181. Delterne M , Glupenzynski Y ,Deperes C et al. The relability of urease tests , histology and culture in the diagnosis of C. pylori infection. *Scand J Gastroenterol* 1989;24:19-24
182. ThiIlainayagam AV , Arvind AS ,Cook RS et al. Diagnostic efficiency of ultrarapid endoscopy room test for Helicobacter. *Gut* 1991;32:467-469
183. Valentine JL, Arthur RR , Mobley Hlt ,Oiek SO .Detection of H. pylori of using the PCR. *J Clin Microbiol* 1991;29:689-695
184. Gören A. H.pylori, asid,gastrit, pepsinojen ve somatostatin ile ilişkisi. *TGD yayını* 1995;33-45
185. Wyatt N ,Rethbone BJ .The role of serology in the diagnosis of C. pylori infection. *Scand Gastroenterol* 1989;24:27-34
186. De Glacemo C,Lisato C,Negrini R et al Semm immune response to H.pylori in children:epidemiologic and clinical applications. *J Pediatr* 1991; 119:205-210
187. Blaser MJ.Helicobacter and related organisms principles and pratic of infection diseases. Editors: Mandell GL,Bennet M, Dolin R. fourth edition. Churchill Livingthone 1995;1956-1964.
188. Kocabeyoğlu O. H.pylori enfeksiyonlarının epidemiyolojisi, patogenezi ve laboratuvar tanısı. *Klimik Dergisi* 1992;5-1:11-14
189. Nicolaas L. Arents, Anton A.van Zwet, et aL. The accuracy of the Helicobacter pylori stool antigen test in diagnosing H. pylori in treated and untreated patients. *Eur J of Gastroenterology and Hepatology.* 2001; 13: 383-386
190. Marshall BJ ,Plenkey MW ,Hoffman SR et aL. A 20 minutes breath test for H. Pylori. *N Eng J Med* 1999; 2:110-111
191. Bell GD ,Harrison G et al.14 C urea breath analysis a non-invasive test for C. in the stomach. *Lancet* 1987;1:1367-1368

192. Graham DY , Evans DJ jr, Alpert LC et al. C.pylori detected non-invasively by the 13 C urea breath test .Lancet 1987; 1: 1174-1177
193. Konstantopoulos N, Rüssmann H, Tasch C, et al. Evaluation of the Helicobacter pylori stool antigen test (HpSA) for detection of Helicobacter pylori infection in children. Am J Gastroenterol 2001;96: 677-682.
194. Graham DY et al: Practical advice on eradicating H.pylori infection. Postgrad Med. 105;137,1999
195. Graham DY. A reliable cure for Helicobacter pylori infection? Gut 1995; 37(1): 154-156.
196. Savarino V, Vigneri S. How should we decide on the best regimen for eradicating Helicobacter pylori? BMJ 1995; 311(7005): 581-582.
197. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection--the Maastricht 22000 Consensus Report. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16(2): 167-180.
198. Bazzoli F, Porro G, Bianchi MG, et al. Treatment of Helicobacter pylori infection. Indications and regimens: an update. Dig Liver Dis 2002; 34(1): 70-83.
199. Watanabe Y, Aoyama N, Shirasaka D, et al. Levofloxacin based triple therapy as a second-line treatment after failure of helicobacter pylori eradication with standard triple therapy. Dig Liver Dis 2003; 35(10): 711-715.
200. Labenz J, Leverkus F, Borsch G. Omeprazole plus amoxicillin for cure of Helicobacter pylori infection. Factors influencing the treatment success. Scand J Gastroenterol 1994; 29(12): 1070-1075.
201. Gasbarrini A, Franceschi F, Tartaglione R, et al. Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of helicobacter Pylori. Lancet 1998;352:878.
202. Soldinder E, Pilia MC, Piubello W, Nadali G. Multi-resistant idiopathic thrombocytopenia successfully treated by eradication of helicobacter pylori. Dig Liv dis 2001;33:732.
203. Jarque I, Andreu R, Llopis I, et al. Absence of platelet response after eradication of helicobacter pylori in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Br J Haematol 2001;115:1002-3.
204. Kumagai T, Sekigawa K, Hashimoto N, Shirato R. Remission of idiopathic thrombocytopenic purpura by eradicating Helicobacter pylori after omeprazole monotherapy. Int J Hematol 2001;74:237-8.

205. Veneri D, Franchini M, Gottardi M, et al. Efficacy of H elicobacter pylori eradication in enhancing platelet count in adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 2002;87:1777-9.
206. Emilia G, Luppi M, MÖrselli M, Potenza L, D' Apollo N, Torelli G. Helicobacter pylori infection and idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br] HaematoI*2002;118:1198-9.
207. Kohda K, Kuga T, Kogawa K, et al. Effect of Helicobacter pylori eradication on platelet recovery in J apanese patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura and secondary autoimmune thrombocytopenic purpura. *Br] HaematoI*2002;118:584-8.
208. Mukai M, Kon Y, Notoya A, Kohno M. Helicobacter pylori associated with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am] Med* 2002;113:169-71.
209. Hino M, Yamane T, Park K, et aL. Platelet recovery after eradication of H elicobacter pylori in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann HematoI*2003;82:30-2.
210. Hashino S, Mori A, Suzuki S, et al. Platelet recovery in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura af ter eradication of H elicobacter pylori. *Int] HematoI*2003;77:188-91.
211. Ando K, Shimamoto T, Tauchi T, !to Y, Kuryiama Y, Gotoh A. Can eradication therapy for Helicobacter pylori really improve the thromocytopenia in idiopathic thrombocytopenic purpura? Our experience and literature review. *Int] HematoI*2003;77:239-44.
212. Veneri D, Krampera M, Franchini M. Helicobacter pylori infection and idiopathic thrombocytopenic purpura: description of 21 newly diagnosed cases. *Haematologica* 2004.
213. Takahashi T, Yujiri T, Shinohara K, et aL. Molecular mimicry by Helicobacter pylori CagA protein may be involved in the pathogenesis of H. pylori-associated chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br] HaematoI*2004;124:91-6.
214. Claeys D., Faller G., Appelmelk BJ., at all. The gastric H⁺, K⁺, -ATPase is a major autoantigenin chronic Helicobacter pylori gastritiswith body mucosa atrophy. *Gastroenterology*;115:340-347.
215. Ko G.H., Park H.B.,Shin M.K.,Park C.K., at all. Monoclonal antibodies againstHelicobacter pylori cross-react with human tissue. *Helicobacter* 1997(2):210-215
216. Kanamori H, Tsutsumi Y, Yamato H, at all. Randomized study of Helicobacter pylori eradication therapy and proton pump inhibitor monotherapy for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol.* 2005 Nov;84(12):807-11.
217. Ozden A, Dumlu S, Ozkan H. Tranmission of Helicobacter pylori. *Gastroenterol* 1994;89:2196-2200.

218. Gurakan F, Kocak N, Yuce A. Helicobacter pylori serology in childhood. *Turk J Pediatr* 1996;38:329-334.
219. Doğancı T, Kansu A, Doğancı L, Girgin N. 6ay-5yaş arası çocuklarda Helikobakter pylori seroprevalansı. *Turk J Gastroenterol* 1998;2:138-145.
220. Perez-Perz GI, Taylor DN, Bodhidatta L, Wongsrichanalai, Baze WB, Dunn BE, Echeveria PD, Blaser MJ. Seroprevalance of helicobacter pylori infections. *J Infect Dis* 1990;161:1237-1242
221. Song Q, Haller B, Schmid RM, Adler G, Bode G. Helicobacter pylori in dental plaque. A comparison of different PCR primer sets. *Dig Dis and Sei* 1999;44:479-484.
222. Bamford KB, Bickley J, Collins JSA, Johnstori BT, Potts S, Boston V, Owen RJ, Sloan JM. Helicobacter pylori : comparison of DNA fingerprints provides evidence for intrafamilial infection. *Gut* 1993;34:1348-1350.
223. De Bemard M, Papinin E, de Filippis V, Gottardi E, Telford J, Manetti R, Fontana A, Rapuoli R, Montecucco C. Low pH activates the vacuolating toxin of Helicobacter pylori, which becomes acid and pepsin resistant. *J Biol Chem* 1995;270:23937-23940.
224. Negrini R, Savio A, Poiesi C, Applemelk BJ, Buffoli F, Paterlini A, Cesari P, Graffeo M, Vaira D, Franzin G. Antigenic mimicry between Helicobacter pylori and gastric mucosa in the pathogenesis of body atrophic gastritis. *Gastroenterol* 1996; 111 :655-665.
225. Rowland M, Drumm B. Clinical significance of Helicobacter infection in children. *Br Med Bull* 1998;54(1):95-103.
226. Al-Moagel MA, Evans DG, Abdulghani ME, Adam E, Evans DJ Jr, Malaty HM, Graham OY. Prevalence of Helicobacter pylori infection in Saudi Arabia and comparison of those with and without upper gastrointestinal symptoms. *Am J Gastroenterol* 1990;85:944-948.
227. Parsonnet J. The incidence of Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharm Theraphy* 1995;9:45-51.
228. Fallone CA. Determinants of ethnic or geographical differences in infectivity and transmissibility of Helicobacter pylori. *Can J Gastroenterol* 1999 Apr;13:251-255.
229. Clarke CA, Wyn Edwards J, Haddock RW, Howel-Evans AW, Mc Conneil! RB. ABD blood groups and secretor character in duodenal ulcer. Population and sibship studies. *Br Med J* 1956;3:725-731.
230. Boren T, Faik P, Larson G, Normark S. Attachment of Helicobacter pylori to human gastric epithelium mediated by blood group antigens. *Sci* 1993;262:1892-1895.

231. Atherton JC, Coa P, Peek RM Jr, Tummuru MKR, Blaser MJ, Cover TL. Mosaicism in vacuolating cytotoxin alleles of *Helicobacter pylori*, association of specific VacA types with cytotoxin production and peptic ulceration. *J Biol Chem* 1995;270:17771-17777.
232. Knipp U, Birkholz Si Wolfgang K, Wolfgang O. Partial characterization of a cell proliferation-inhibiting protein produced by *Helicobacter pylori*. *Infect Immun* 1996;64:3491-3496.
233. Oliveira AMR, Oueiroz.DMM, Rocha GA, Mendes EN. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in children of low socioeconomic level in Brazil. *Am J Gastroenterol* 1994;89:2201-2204.
234. Homemann F, Nilius M, Malfertheiner P, Bartmann P. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in German infants and children. *Helicobacter* 1997 Dec;2(4):176-179.
235. McNulty C A M; Watson D M. Spiral bacteria of the gastric antrum. *Lancet* 1984; p.1068-69.
236. Price AB. The Sydney System: histological division. *J Gastroenterol Hepatol* 1991;6: 209-222.
237. Michel M, Khellfar M, Desforages L, et al. Autoimmune thrombocytopenic purpura and *Helicobacter pylori* infection. *Arch Intern Med* 2002;162:1033-6.
238. Graham DY, Malat HM, Evans DG, Evans DJ Jr, Klein PD, Adam E. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in a asymptomatic population in the United States. Effect of age, race and socioeconomic Status. *Gastroenterology* 1991; 100: 1495-501.
239. Rajantie J, Klemola T. *Helicobacter pylori* and idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Blood* 2003;101:1660.
240. Franchini M, Veneri D. *Helicobacter Pylori*-associated Immune Trombocytopenia. *Platelets* 2006 Mar; 17(2): 71-7.Review.
241. Kurtoglu E., Kayacetin E., Ugur A., et al. *Helicobacter pylori* infection in patients with autoimmune trombocytopenic purpura. *World J Gastroenterol*.2004 Jul 15;10(14):2113-5
242. Ryogo S, Kazunari M, Koichiro W, et al. Effect of *Helicobacter Pylori* eradication on Platelet Recovery in Patients with Chronic Idiopathic Trombocytopenic Purpura.*Arch Intern Med*. 2004;164:1904-1907
243. T-H Jaing, C-P Yang, I-J hung, C-H Chiu, et al. Effect of *Helicobacter Pylori* eradication on Platelet Recovery in children with Chronic Idiopathic Trombocytopenic Purpura. *Acta pediatr*.2004; 92: 1153-1157.

244. Albayrak M, Balçık Ö.Ş, Akı Z, ve ark. 143 İmmun Trombositopenik Purpura olgusunun klinik seyir ve tedavi cevabı yönünden değerlendirilmesi. Turkish Journal of Haematology. 2004; 21(3)

