



T.C.

ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İMMÜN TROMBOSİTOPENİK PURPURA
PATOGENEZİNDE NÜKLEER FAKTÖR KAPPA
BETA’NIN ROLÜ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. FATİH GENCER

DANIŞMAN

Doç. Dr. İrfan YAVAŞOĞLU

AYDIN-2014

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık eğitim sürecimde bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum, bana her konuda yol gösteren tez danışmanım Doç. Dr. İrfan Yavaşoğlu'na,

İç hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Gürhan Kadıköylü başta olmak üzere uzmanlık eğitimim boyunca üzerimde emeği olan değerli hocalarım Prof. Dr. Abdulvahit YÜKSELEN, Prof. Dr. Ali Önder KARAOĞLU, Prof. Dr. Ali Zahit BOLAMAN, Prof. Dr. Engin GÜNEY, Prof. Dr. Hulki Meltem Sönmez, Prof. Dr. Mehmet Hadi YAŞA, Prof. Dr. Nezih MEYDAN, Prof. Dr. Sabri BARUTÇA, Prof. Dr. Taşkın ŞENTÜRK, Prof. Dr. Yavuz YENİÇERİOĞLU, Doç. Dr. İrfan YAVAŞOĞLU, Yrd. Doç. Dr. Adil COŞKUN, Yrd. Doç. Dr. Hakan AKDAM, Yrd. Doç. Dr. Hilal Bektaş UYSAL ve Yrd. Doç. Dr. Mediha AYHAN'a en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Tez yazım sürecinde yardımlarını esirgemeyen Patoloji Ana Bilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Firuzan Kaçar DÖĞER'e şükranlarımı sunarım.

Son olarak bu güzel ancak bir o kadar da zorlu olan süreçte her zaman yanımda olan aileme ve sevgili eşim Dr. Nadide GENCER'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Fatih GENCER

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. İmmün Trombositopenik Purpura.....	2
2.1.1. İTP’de Terminoloji.....	3
2.1.2. Patogenez.....	4
2.1.3. İTP’de Genetik Faktörler.....	8
2.1.4. Klinik.....	8
2.1.5. İTP Tanısı.....	9
a. İTP Şüphesi Olan Hastalarda Temel Tanısal Yaklaşım.....	9
b. İTP Tanısında Faydası Olabilecek Potansiyel Testler.....	11
c. İTP Tanısında Önemi Kanıtlanmamış Belirsiz Testler.....	12
2.1.6. Sekonder İmmün Trombositopeniler.....	12
2.1.7. Ayırıcı Tanı.....	12
2.2. İTP’de Tedavi.....	13
2.2.1. Yeni Tanı Konulmuş İTP Hastalarında Birinci Basamak Tedavi.....	14
a. Kortikosteroid tedavisi.....	14
b. Anti-D.....	15
c. İVİg.....	15
2.2.2. İTP ’de İkinci Basamak Tedavi.....	16
a. Splenektomi.....	16
b. Rituximab.....	17
c. Trombopoietin Reseptör Agonistleri.....	17
d. İkinci Basamakta Diğer Tedaviler.....	18
2.2.3. Refrakter İTP’de Tedavi.....	19
2.2.4. İTP’de Acil Tedavi.....	20
2.3. Gebelik Ve İTP.....	21
2.3.1. Gebe İTP’de Tedavi.....	22
a. Kortikosteroidler.....	22
b. İVİg.....	22
c. Anti-D.....	22

d. Kombine tedavi.....	22
e. Azatiyoprin	23
f. Splenektomi.....	23
2.4. Helikobakter Piloni ve İTP ilişkisi.	23
2.5. Nükleer Faktör Kappa Beta.	24
2.6. NFκB ve Hp ilişkisi.	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
3.1. Hasta Ve Kontrol Grubunun Özellikleri.	27
3.2. Etik Kurul Onayı.....	28
3.3. İstatiksel Yöntem.	28
3.4. NFκB Boyamasının Hazırlanması.	28
4. BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA.....	35
6. SONUÇLAR.....	41
7. ÖZET.....	41
8. ABSTRACT.....	42
9. KAYNAKLAR	43

TABLO LİSTESİ

Tablo-I: Sekonder İmmün Trombositopeni Nedenleri

Tablo-II: İTP hastalarında kanama riskini artıran durumlar

Tablo-III: Hasta ve Kontrol Gurubunun Demografik Verileri

Tablo-IV: Hastaların tanı anında, 3. Ay, 6. Ay ve 12. Aydaki Hematolojik verileri

Tablo-V: Hastaların ANA-ASMA-AMA, Hepatit-HIV markerleri, Gaytada Hp antijeni verileri

Tablo-VI: Hastaların Tiroid fonksiyon testleri verileri

Tablo-VII: Tanı anı-3.ay, tanı anı-6.ay, tanı anı-12.ay ortalama trombosit sayıları

Tablo-VIII: İTP şiddeti

Tablo-IX: Hasta ve Kontrol Grupları Arasında NFκB Boyaması Karşılaştırılması

Tablo-X: Hastaların Tedavileri İle İlgili Veriler

Tablo-XI: İTP Hastalarında Splenektomi, Refrakterlik ve Aksesuar Dalak İle İlgili Veriler

Tablo-XII: İTP Hastalarında Hp ve NFκB İlişkisi

Tablo-XIII: İTP Hastalarında Splenektomi ve NFκB İlişkisi

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. İTP‘de ‘epitop yayılması’

Şekil-2. NFκB sinyal yolağı

Şekil-3:NFκB pozitifliği, NFκBx20

Şekil-4: NFκB negatifliği, NFκBx10

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AMA	Anti mitokondriyal antikor
ANA	Anti nükleer antikor
ASMA	Anti düz kas antikor
Cag	Sitotoksin ilişkili gen
CD4+	Sınıflandırma belirleyici 4 pozitif
DIC	Yaygın damar içi pıhtılaşma
DNA	Deoksiribonükleik asit
EDTA	Etilen diamin tetra asetik asit
Fc γ	Fragman kristalize gamma
FDA	Amerikan gıda ve ilaç dairesi
GpIa/IIa	Glikoprotein Ia/IIa
GpIb/IX	Glikoprotein Ib/IX
GpIIb/IIIa	Glikoprotein IIb/IIIa
GpIV	Glikoprotein IV
GpV	Glikoprotein V
HBV	Hepatit B virüsü
HCV	Hepatit C virüsü
HIV	İnsan immün yetmezlik virüsü
HLA-DR	İnsan lökosit antijeni-DR
Hp	Helikobakter pilori
IFN γ	İnterferon gama
IgA	İmmünglobülin A
IgG	İmmünglobülin G
IgM	İmmünglobülin M
IL-1b	İnterlökin-1b
IL-2	İnterlökin-2
IL-4	İnterlökin-4
IL-5	İnterlökin-5
IL-6	İnterlökin-6
IL-8	İnterlökin-8
IL-9	İnterlökin-9
IL-10	İnterlökin-10

IL-12	İnterlökin-12
IL-13	İnterlökin-13
I κ B	İnhibitör kappa beta
I κ Bs	İnhibitör kappa beta alt ünitesi
I κ K	İnhibitör kappa beta kinaz
İTP	İmmün trombositopenik purpura
İVİg	İntravenöz immünglobülin
MHC	Spesifik major histokompatibilite kompleks
MyD88	Myeloid farklılaşma faktör 88
NF κ B	Nükleer faktör kappa beta
SLE	Sistemik lupus eritematozus
Th1	Yardımcı T Hücresi 1
Th2	Yardımcı T Hücresi 2
TNF- α	Tümör nekroz faktör alfa
TNF- β	Tümör nekroz faktör beta
TNBS	2,4,6,-trinitrobenzen sülfonik asit

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Trombositler, kanamanın durdurulmasında rol oynayan önemli kan elemanlarıdır. Vasküler endotel hasarlandığında trombositler subendotele yapışır ve hemostazı başlatırlar. Trombositlerin dolaşımdaki sayısı 150.000-400.000/mikrolitre arasındadır (1). Trombositopeni, periferik kanda trombosit sayısının kabul edilen normal sınırların altında olmasıdır. Trombositopeni geliştiğinde tipik olarak cilt ve mukozal membranlar etkilenir. Trombosit sayısının 100.000/mikrolitre'nin üzerinde olması kanamalar açısından risk oluşturmazken, 25.000-50.000/mikrolitre arasında hafif darbelerden sonra peteşi ve ekimoz, 10.000-25.000/mikrolitre arasında spontan peteşi, ekimozlar, kadınlarda uzamış menstrual kanamalar görülebilir. Trombosit sayısı 10.000/mikrolitre altında epistaksis, diş eti kanaması ve gastrointestinal sistem kanaması, genitoüriner sistem kanaması, santral sinir sistemi kanaması gibi hayatı tehdit eden kanamalar görülebilir (2, 3).

Eskiden idiopatik trombositopenik purpura olarak da bilinen, ancak immün mekanizmalarla ortaya çıktığı anlaşılan ve her zaman kanama bulguları (purpura) görülmeyen immün trombositopenik purpura (İTP), trombositopeni derecesine bağlı olarak kanama riskinin arttığı, geçici veya kalıcı olabilen, trombosit sayısında azalma ile karakterize immün aracılı edinsel bir hastalıktır (2-7). Trombositopeni derecesine bağlı olarak kanama bulguları (peteşi, purpura, diş eti kanaması, hematüri, hemoptizi, gastrointestinal sistem kanaması, intrakranial kanama, vb...) ortaya çıkar (2, 3, 6, 7). İTP primer ve sekonder olarak ikiye ayrılmaktadır. Primer İTP bir dışlama tanısıdır, trombositopeni yapan diğer sebeplerin bulunmadığının gösterilmesi gereklidir (3, 5-10). Klinik ve labaratuvar olarak kesin bulguları yoktur (3, 6, 7). Sekonder İTP ise primer İTP dışında kalan altta yatan başka nedenlerden dolayı ortaya çıkan bütün immün trombositopenileri kapsayan gruptur (3, 6). İTP fazlarına göre de gruplandırılmaktadır. Eski sınıflama kriterlerine göre tanıdan itibaren 6 aya kadar sınırlı olan 'akut İTP', 6 aydan uzun süreli olan 'kronik İTP'; yeni sınıflama kriterlerine göre ise tanıdan itibaren ilk 3 ay ile sınırlı olan grup 'yeni tanı konmuş İTP', tanıdan itibaren 3-12 aylar arasında sınırlı olup, spontan remisyona girmeyen veya tedavi kesildiğinde remisyonunda kalamayan 'persistant İTP', 12 ay veya daha uzun süreli olan 'kronik İTP' olarak ayrılmaktadır (3, 6-8, 11). İTP, bağışıklık sisteminin trombosit otoantijenleri ile reaksiyona girmesi sonucu trombosit yıkımı ve/veya trombosit üretiminin baskılanması ile ortaya çıkan otoimmün bir hastalıktır (12). Trombosit membran proteinleri antijenik özellik kazanarak bağışıklık sistemi tarafından otoantikör ve sitotoksik T hücre yapımına neden olurlar. İlk antijen yanıtı dalakta oluşur ve bunu başta kemik iliği olmak üzere diğer antikör oluşturan

dokuların uyarılması izler. Oluşan otoantikorlar ya trombositlere bağlanarak fagositoz, kompleman aktivasyonu ve lizis ile trombosit yıkımına ya da megakaryositlere bağlanıp trombosit yapımını azaltarak trombositopeniye neden olurlar (2, 9).

Nükleer faktör kappa beta (NFκB), indüklenebilir bir transkripsiyon faktörüdür. Proinflamatuvar sitokinler, enfeksiyöz ajanlar, hücrel stres gibi çeşitli uyaranlar tarafından aktive edilebilen, immün-inflamatuvar yanıtların düzenlenmesi, hücre döngüsünün ilerlemesi, apoptoz, hücre adezyonu, karsinogenezle ilgili bir dizi genin kontrolünden sorumludur (13-19).

Çalışmamızda immün aracılı edinsel bir hastalık olan İTP'nin ortaya çıkışında, immün-inflamatuvar yanıtların düzenlenmesinde önemli role sahip olan NFκB'nin etkilerini ortaya koymayı amaçladık. Çalışma grubunu helicobakter pilori (Hp) pozitif-negatif hastalar olarak ve eski tanı kriterlerine göre fazlarına ayırdığımız hangi grup hastaların takipleri sırasında yeni tanı kriterlerine göre hangi fazda bulunduklarına göre gruplandırmayı hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İmmün Trombositopenik Purpura

İTP ilk kez 1735 yılında P. G Werlhof tarafından bir hastasının vücudunda oluşan mor lekeleri “morbus maculosus hemorrhagicus” olarak tarif etmesiyle tanımlanmıştır (10, 20-22). 1883 yılında Georges Hayem trombositleri ve fonksiyonlarını tanımlamış, kanda trombosit ölçümünü sağlayan bir yöntem geliştirmiş ve kısa bir süre sonra purpura oluşumunun düşük trombosit sayısına bağlı olduğu saptanmıştır (21).

Epidemiyolojik çalışmaların büyük çoğunluğu Avrupa kaynaklıdır. Yetişkin İTP insidansının yaklaşık 1.6-3.9/100.000 arasında değiştiği bildirilmiş ve bu oranın da yaş artışıyla birlikte arttığı raporlanmıştır (9, 23-25). Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da bu hastalığın görülme sıklığı yılda 9.5/100.000 kişi olduğu tahmin ediliyor; ancak 65 yaşın üzerindeki hastalarda ise 20/100.000 kişi olarak bildirilmiştir (9, 26, 27). Genel olarak, yetişkinlerde İTP 30-60 yaş arasında ve kadınlarda daha yaygındır (7, 11, 27, 28). Kadın ve erkek cinsiyet arasında görülme sıklığındaki eşitsizlik yaş artışıyla birlikte azalmaktadır (5, 29, 30).

2.1.1. İTP’de Terminoloji

Primer İTP: Altta yatan başka herhangi bir neden bulunmaksızın periferik kan sayımında trombosit sayısının 100.000/mikrolitre’nin altına düştüğü, izole trombositopeni ile karakterize otoimmün hastalıktır (3, 6-8).

Sekonder İTP: Primer İTP dışındaki bütün immün trombositopenileri kapsar (3, 6).

İTP Evreleri: Tanıdan itibaren geçen süreye göre değerlendirilir.

Yeni tanı konmuş İTP: Tanıdan itibaren ilk 3 ayı kapsar.

Persistent (ısrarcı) İTP: Tanıdan itibaren 3-12 aylar arasında devam eden spontan remisyona girmeyen veya tedavi kesildiğinde remisyonda kalamayan olguları kapsar.

Kronik İTP: 12 ay veya daha fazla süren İTP olguları bu grupta tanımlanır (3, 6-8).

İTP şiddeti: Trombosit sayısından bağımsız olarak klinik olarak anlamlı kanama bulguları olan olgular ‘ağır İTP’ olarak sınıflanmaktadır (3, 6, 8).

Tedaviye Yanıtın Tanımlanması: Yanıt için kanama bulgularının olmaması gereklidir.

Tam yanıt: Tedavi sonrası trombosit sayısının >100.000/mikrolitre olmasıdır.

Yanıt: Trombosit sayısı 30.000-100.000/mikrolitre ve başlangıç trombosit sayısının en az 2 katına ulaşmış olmasıdır.

Yanıtsız: Trombosit sayısı <30.000/mikrolitre ve başlangıç trombosit sayısının 2 katına ulaşamamış olmasıdır (3, 6, 8).

Tam yanıt veya yanıt tanımlanacağı zaman trombosit sayısı en az 7 gün arayla 2 kez ölçülmelidir. Yanıtsızlık tanımlanacağı zaman ise trombosit sayısı 1 gün arayla 2 kez ölçülmelidir. İTP tedavisinde yanıt değerlendirmesinin zamanlaması değişkendir, verilen tedaviye göre değişir (3, 8).

Kortikosteroid Bağımlılığı: Trombosit sayısının>30.000/mikrolitre olması veya kanamanın önlenmesi için devamlı veya aralıklı olarak en az 2 ay süreyle kortikosteroid kullanması gereken olgulardır. Bu olgular yanıtsız kabul edilir (3, 6, 8).

Refrakter İTP: Bu tanımlama için iki gereklilik mevcuttur: Birincisi splenektomi uygulanmış olmalıdır. İkincisi splenektomi sonrası trombositopenik seyreden hastada kanama bulguları veya tedaviyi gerektirecek klinik koşullar olmalıdır. Splenektomi yapılmamış olgularda refrakter İTP’den söz edilemez (3, 6, 8).

Bir Veya Daha Fazla İlaça Yanıtsız İTP: Splenektomi yapılmamış/yapılamamış bir İTP hastasında birçok tedavi şekline (kortikosteroid, immunosupresifler v.b.) yanıtsız trombositopeni bulunması olarak tanımlanır (3, 6).

2.1.2. Patogenez

İTP’de dalak başta olmak üzere retiküloendotelyal sistemde trombosit yıkımında artış ve bazı hastalarda megakaryositlerin maturasyonu ve trombosit üretiminde azalma olması trombositopeni gelişiminde rol oynar (10). İmmünglobulin spesifitesinin çeşitliliği nedeni ile çocuk ve erişkinler trombositlere karşı otoantikor oluşturma potansiyeline sahiptir. Bilinmeyen nedenlerle, bu kişinin kendisine reaktif antitrombosit klonları fetal gelişim sırasında silinmemekte ve doğumdan sonra kişinin antikor repertuarında bulunmaya devam etmekte, ancak periferik tolerans olarak adlandırılan bir çeşit doğal immün süpresyonun sıkı kontrolü altında bulunmaktadır (31).

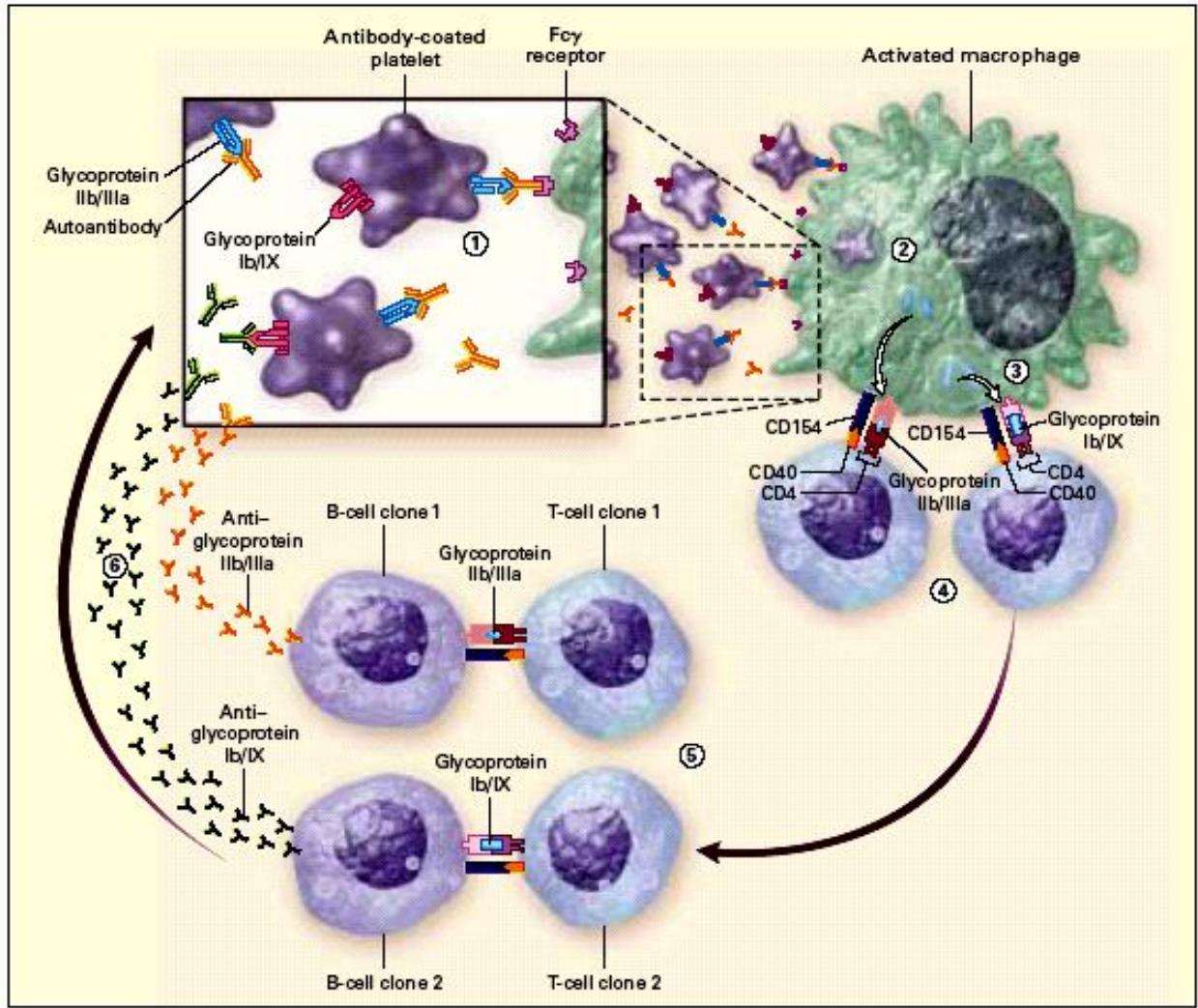
Antitrombosit antikor üretimi trombosit özgü yardımcı T hücrelerinin kontrolü altındadır. İTP patofizyolojisinde ana unsurlardan biri kendi antijenine olan bireysel toleransın kaybolmasıdır (32). Ballem ve arkadaşları 51Krom (51Cr) ve 111İndium (111In) ile yaptıkları sintigrafik çalışmada İTP’li hastalarda normalde 7-10 gün olan trombosit yaşam süresinin 1.4 güne kadar kısalıldığını göstermişlerdir.

William J Harrington 1951’de ilk kez trombositopenik hastaların plazmasını kendisine ve sağlıklı kişilere transfüze etmiş ve geçici trombositopeni oluşturarak “trombositopenik faktör”ün varlığını kanıtlamıştır (22, 34). Shulman ve arkadaşları serolojik yöntemlerle tanımlanan bu antikorun immünglobülin G (IgG) yapısında olduğunu göstermişlerdir (35). Daha sonra yapılan çalışmalarda bu antitrombosit antikorların çoğunluğu IgG subtipinde olsa da immünglobülin A (IgA) ve immünglobülin M (IgM) subtiplerinde de antitrombosit antikorlar saptanmıştır (36, 37).

Van Leeuwen ve arkadaşları 1982 yılında kronik İTP’li hastalardan elde edilen antikorların, trombositlerinde glikoprotein IIb/IIIa (GpIIb/IIIa) bulunmayan (Glanzman’s trombasteni) hastalara verildiğinde bu hastaların trombositlerine bağlanmadığını göstermişler ve ilk kez İTP’de oluşan antikorların trombosit yüzeyindeki GpIIb/IIIa’ya karşı oluştuğunu saptamışlardır (38, 39). Daha sonraki çalışmalarda İTP’li hastaların plazmasında ve trombositleri üzerinde GpIIb/IIIa alfa2 ve beta3, glikoprotein Ib/IX (GpIb/IX), glikoprotein Ia/IIa (GpIa/IIa), glikoprotein V (GpV), glikoprotein IV (GpIV) ve diğer spesifik glikoproteinlere karşı IgG, IgA, IgM tipinde otoantikorlar tanımlanmıştır (40-44). Hastalarda genellikle birden fazla glikoproteine karşı antikor bulunmaktadır. Ayrıca kronik İTP’de nadir olarak trombosit glikolipit antikorları da bildirilmiştir (45).

İTP’li hastalarda antikor yapımını başlatan neden tam olarak bilinmemektedir. Otoantikorların oluşumu hücrel ve humoral sistemler tarafından düzenlenmekte ve kontrol edilmektedir (46). Çeşitli çalışmalarda, İTP’li hastaların bazılarında B hücre popülasyonları veya belli hafif ve ağır zincirlerde (IgG, IgM, kappa ve lambda) artış saptanmıştır (31, 47, 48). Hastaların bir kısmında monoklonal B hücre artışı gösterilmişse de oluşan antikorlar çoğunlukla poliklonaldır (37).

İTP’de; trombositlere karşı gelişen antikorlarla kaplanan (anti-GpIIb/IIIa) trombositler makrofaj veya dentritik hücreler gibi antijen sunan hücrelerin düşük afiniteli fragman kristalize gama (Fc γ) reseptörlerine bağlanıp hücre içine alınarak yıkılmaktadırlar. Aktive olmuş antijen sunan hücreler GpIIb/IIIa’yı parçalarken diğer trombosit antijenlerinden de epitoplara oluşturarak (GpIb/IX gibi) yüzeylerinde sunmakta ve böylece trombosit antijenlerine spesifik ‘sınıflandırma belirleyici’ 4 pozitif (CD4+) T hücre klonlarının üretilmesini sağlamaktadırlar. Bu farklı antijenlere spesifik T hücre klonları da, trombosit antijenlerine spesifik farklı B hücre klonlarının aktivasyonuna neden olur. Böylece hastaların büyük bir kısmında spesifik bir hedef antijen ile başlayan immün reaksiyon, diğer trombosit antijenlerine karşı oluşan antikorlarla katlanarak devam eder. Buna ‘epitop yayılması’ denilmektedir (37, 44, 46, 49). (Şekil 1).



Şekil 1. İTP’de ‘epitop yayılması’ (Kaynak 49)

İTP’li hastalarda çeşitli T hücre anormallikleri gösterilmiştir. Yardımcı T Hücre 1 / Yardımcı T Hücre 2 (Th1/Th2) oranında artış, T hücrelerinin megakaryositlerin maturasyonunu ve/veya trombosit üretimini engelleyen sitokinler salgılaması ve T hücrelerinin direkt sitotoksik etki ile trombosit yıkımında rol oynamasıdır (4).

T hücreleri aktive olduğunda bu hücrelerin yanıtları salgıladıkları sitokin ürünleri ile genellikle ayırt edilebilmektedir. Organ spesifik otoimmün hastalıklar genellikle sitokin paterninde kayma ile ilişkilidir. Çoğu aktif organ spesifik otoimmünitenin proinflamatuvar Th1 yanıtı ile ilişkili olma eğilimi varken genelde Th2 immün yanıtı otoimmüniteden korunma ile ilişkilidir (46). Erişkin kronik İTP’li hastalarda yapılan çok sayıda çalışmada Th1’in Th2’ye göre baskın olduğu öne sürülmektedir. Semple ve arkadaşları İTP’li hastalarda yaptığı çalışmada insan lökosit antijeni-DR (HLA-DR) pozitif T hücrelerinde ve çözünebilir interlökin-2 (IL-2) reseptörlerinde artış olduğunu göstermişler, prekürsör yardımcı T hücresi

ve Th1 aktivasyonunu düşündüren sitokin profili saptamışlardır. Aynı çalışmada kronik İTP'li hastalarda IL-2, interferon gama (IFN γ), ve interlökin-10 (IL-10) artışının akut İTP'den daha belirgin olduğu gösterilmiştir (50). Panitsas ve arkadaşları yaptıkları çalışmada İTP'li hastalarda kontrol grubuna göre IL-2 ve IFN γ gibi Th1'e bağlı sitokinlerde artış (remisyonadaki hastalarda daha belirgin), interlökin-4 (IL-4), interlökin-5 (IL-5) ve IL-10 gibi Th2'ye bağlı sitokinlerde baskılanma (aktif hastalıkta daha belirgin) olduğunu saptamışlardır (51).

Akut ve kronik İTP'de sitokin profilinin farklı olması patogenezinin de farklı olduğunu düşündürmektedir (51). Akut İTP'nin bir enfeksiyöz ajana karşı yönlendirilmiş immün yanıtın çapraz reaktivitesi nedeni ile oluştuğu düşünülmektedir. Kronik İTP'nin ise özgül otoantikor üretimi, T hücre aktivasyonu ve sitokin üretiminde artış ile HLA-DR'nin stimülasyonu sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bununla beraber İTP'nin her iki formunda da immün yanıtın sonlandırılmasında bir bozukluk olduğu varsayılmaktadır (52, 53).

İTP'li hastalarda geçmiş yıllarda, artmış trombosit yıkımını kompanse etmek için trombosit üretiminin arttığı varsayıldı (54, 55). Megakaryositlerin volüm olarak arttığı bulunmuştu (56). İTP'nin sadece destrüktif bir olay olduğu, kompansatuar olarak trombopoezin arttığı düşünülüyordu. Fakat son yıllarda yapılan çalışmalarda bazı hastalarda trombopoezin bozulduğu fark edildi. Yapılan iki çalışmada erişkin İTP hastalarında trombosit döngülerinin azaldığı (%73'ünde azalmış/normal), trombosit antikorları ile döngüler arasında ters orantı olduğu gösterilmiş ve trombosit antikorlarının trombosit üretimini bozduğu ileri sürülmüştür (33, 57). Trombositlere karşı oluşan antikorların aynı zamanda megakaryositlerin yüzeyinde bulunan GpIIb/IIIa ve GpIb/IX gibi reseptörlere de bağlandığı ve antikorların özellikle trombopoez aşamasındaki megakaryositlerle etkileşerek %50-75'inde belirgin hasara yol açtığı gösterilmiştir (58, 59). Chang ve arkadaşlarının in vitro olarak yaptıkları çalışmada çocuk İTP'li hastaların plazmasının ve saflaştırılmış antikorlarının trombopoeze etkisini ve plazmadaki GpIIb/IIIa ve GpIb antikorlarının megakaryosit üretimini azalttıklarını göstermişlerdir (60). McMillan ve arkadaşları da benzer şekilde İTP'li hasta plazmasının kültürlerde megakaryosit üretimini azalttığını ve megakaryosit maturasyonunu bozduğunu saptamışlardır (61). Bazı çalışmalarda İTP'li hastaların megakaryositlerinde apoptoz ile uyumlu morfolojik değişikliklerin sağlıklı kontrollerinkine göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (62). Yapılan bu çalışmalar, İTP'li hastalarda megakaryosit sayısının sıklıkla artmış veya normal olmasına rağmen bazı hastalarda sanıldığı aksine trombosit yapımının azalmış veya normal kaldığını göstermiştir.

Bazı hastalarda trombosit üretimindeki azalmada antitrombosit antikorlarının yanı sıra T hücre aracılıklı trombosit yapım inhibisyonu veya kemik iliği sitokin mikroçevresi değişikliği gibi farklı mekanizmaların da etkili olabileceği düşünülmektedir. İTP’li hastalarda immün toleransın nasıl bozulduğu halen açıklanamamaktadır. Ancak genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin etkili olabileceği düşünülmektedir (4).

2.1.3. İTP’de Genetik Faktörler

İTP tanısı konulan monozigot ikizlerde ve çeşitli ailelerde yapılan çalışmalarda aile üyelerinde otoantikor üretimine eğilim olduğu görülmüştür. Etnik popülasyonda HLA-DRw2 ve DRB1*0410 allellerinin prevelansında artış gösterilmiştir. HLA-DR4 alleli varlığında kortikosteroidlere yanıtın kötü, DRB1*0410 alleli varlığında kortikosteroidlere yanıtın daha iyi olduğu görülmüştür. HLA-DRB1*1501 alleli varlığı ise splenektomiye olumsuz yanıt ile ilişkilidir. Pek çok çalışmada İTP ve spesifik major histokompatibilite kompleks (MHC) sınıf I veya sınıf II polimorfizmi arasında tutarlı bir ilişki gösterilememiştir (49).

2.1.4. Klinik

Erişkinlerde İTP genellikle sinsi seyirlidir ve öncesinde herhangi bir viral ya da başka bir hastalık eşlik etmez ve genelde kronik bir seyir izler. Çocuklarda ise İTP genellikle kısa ömürlüdür, en az üçte ikisi 6 ay içinde kendiliğinden iyileşme eğilimindedir (6, 7, 9-11). Kendiliğinden iyileşme erişkinlerde nadir görülür (11). Bulgu ve belirtiler çok değişkendir. Trombositopeni şiddeti kanama riski ile tamamen olmasa da bir dereceye kadar ilişkilidir. Yaş, yaşam tarzı, eşlik eden üremi gibi ek faktörler kanama riskini etkiler (7, 11, 28, 63).

İTP’de ana sorun kanama riskinin artmış olmasıdır, kanama semptomları her zaman olmayabilir (3). Başlangıç incelemesinde hastalar asemptomatik olabilir ve rutin bir tarama sırasında yapılan tam kan sayımında trombositopeni ile ortaya çıkabilir (2, 7). Akut aşırı kanama İTP’de nadir görülür. Hastalar daha sık olarak peteşi, purpura ile başvurur. Peteşi, purpura en sık olarak ekstremitelerde meydana gelir (30). Ağız içi mukozada hemorajik büllerin görülmesi trombositopeninin ağır olduğunu gösterir. Burun kanaması, diş eti kanaması gibi hafif mukozal kanamalar yaygınken, gastrointestinal sistem ve genitoüriner sistem kanaması gibi ağır kanamalar nadir görülür. Santral sinir sisteminde kanama hastalık

süresince herhangi bir zamanda, özellikle trombosit sayısının 5.000/mikrolitre gibi çok düşük olduğu durumlarda görülebilmesine karşın yaygın değildir (2, 7, 64).

2.1.5. İTP Tanısı

İTP, trombositopeni derecesine bağlı olarak kanama riskinin arttığı, geçici veya kalıcı olabilen, trombosit sayısında azalma ile karakterize immün aracılı edinsel bir hastalıktır (2-7). İTP primer ve sekonder olarak ikiye ayrılmaktadır (3, 5-9). Primer İTP altta yatan başka herhangi bir neden bulunmaksızın periferik kan sayımında trombosit sayısının 100.000/mikrolitre'nin altına düştüğü, izole trombositopeni ile karakterize otoimmün hastalıktır (3, 7, 8, 11). Bir dışlama tanısıdır, trombositopeni yapan diğer sebeplerin bulunmadığının gösterilmesi gereklidir (3, 5-10). Klinik ve laboratuvar olarak kesin bulguları yoktur (3, 6, 7). Sekonder İTP ise primer İTP dışındaki bütün immün trombositopenileri kapsar (3, 6).

İTP'de trombosit eşik değeri 100.000/mikrolitre olarak kabul edilmiştir. Trombosit sayısı 100.000/mikrolitre ile 150.000/mikrolitre arasında olan erişkinlerde herhangi bir klinik bulgu beklenmemektedir (3, 6-8). Yapılan bir çalışmada trombosit sayısı 100.000/mikrolitre ile 150.000/mikrolitre arasında olan erişkinlerde 10 yıllık takipte %6.9 oranında trombosit sayılarının 100.000/mikrolitre'nin altına düştüğü ve kalıcı trombositopeni geliştiği gözlenmiştir (3, 8, 65). Ayrıca bu üst sınır, gebeliğe bağlı ilave klinik özellikler bulunmadığı zaman özellikli bir takip gerektirmeyen fizyolojik trombositopeniyi dışlamak için daha uygun bulunmuştur (3, 6, 8).

İTP tanısında öykü, fizik muayene, tam kan sayımı, periferik yayma önemli bir yer tutar (7, 9, 30). Günümüz koşullarında İTP tanısını kesinleştirecek altın standart bir laboratuvar testi yoktur (6, 7).

a. İTP Şüphesi Olan Hastalarda Temel Tanısal Yaklaşım

Hasta Öyküsü: Anamnezde sistemik hastalıklar, ilaçlar, aşılama, yakın zamanda geçirilmiş enfeksiyonlar, tekrarlayan enfeksiyon atakları (immün yetersizlik sendromları açısından), primer hematolojik hastalıklar, kronik hepatit öyküsü, gebelik morbiditesi, otoimmün hastalıklara ait öykü bulunmamalıdır (6, 7).

Aile Öyküsü: Ailede trombositopeni ve buna eşlik edecek anomaliler (kalıtsal trombositopeni yapabilecek hastalıklara ait bulgular: işitme sorunları, böbrek yetersizliği, iskelet anomalileri vb...) sorgulanmalıdır (5-7).

Fizik Muayene: Kanama bulguları dışında normal olmalıdır. Hafif splenomegali genç hastalarda bulunabilir, ancak orta veya büyük splenomegali varlığında sekonder nedenler mutlaka dışlanmalıdır. Ateş, kilo kaybı, terleme, hepatomegali ya da lenfadenopati gibi bulgular HIV enfeksiyonu, sistemik lupus eritematozus, lenfoproliferatif hastalıklar gibi altta yatan başka bir hastalığa işaret ediyor olabileceğinden mutlaka araştırılmalıdır (6, 7).

Tam Kan Sayımı: İzole trombositopeni olmalıdır. Anemi mevcut ise demir eksikliği anemisi gibi açıklanabilir bir nedene dayanmalıdır. Anemi saptanması durumunda direkt Coomb's testi ve retikülosit sayımı (Evans sendromu açısından) yapılmalıdır (6, 7).

Biyokimyasal Analizler: Eritrosit sedimentasyon hızı, karaciğer enzimleri, LDH, kreatinin, bilirubinler, protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı açıklanabilir nedenler dışında normal olmalıdır (6).

Periferik Yayma Değerlendirilmesi: Nitelikli bir hematolog veya patolog tarafından periferik yayma değerlendirilmesi İTP tanısı için her şeyden önemlidir. Aşırı sayıda dev ya da küçük trombosit varlığı kalıtsal trombositopeni belirtisi olabilir. Periferik yaymada trombotik trombositopenik purpura veya hemolitik üremik sendrom gibi hastalıklarda gözlenebilen şistositler gibi ya da atipik hücre, döhle cisimciği, eritrosit veya lökositlerde displazi gibi bulgular olmamalıdır (6, 7). Trombosit sayısının otomatik kan sayım cihazından çıkan sonuç ile uyumluluğu mutlaka kontrol edilmeli, etilen diamin tetra asetik asit (EDTA) bağımlı trombosit aglütinasyonu nedeniyle oluşan yalancı trombositopeni ekarte edilmelidir. Bu durum EDTA'lı tüplere alınan kan örneklerinin yaklaşık 1/1000 inde olmaktadır. Periferik yaymada trombosit kümelerinin görülmesi psödotrombositopeninin ana karakteristik özelliğidir. Heparinize veya sitratlı tüplerde trombosit sayımının tekrarlanması tanıyı doğrulayabilir (6, 7, 66, 67).

Kemik İliği İncelemesi: Tanı sırasında veya izlemde primer İTP ile ilişkilendirilemeyen başka hematolojik hastalıkları düşündürecek sistemik semptomlar veya anormal bulguları olanlarda, ya da splenektomi kabul edildiği bazı durumlarda, 60 yaşın üstündeki hastalarda bilgilendirici olabilir (5-7, 10, 68, 69). Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi yapılmalıdır. Morfolojik değerlendirmeye ek olarak akım sitometrisi ve sitogenetik testlerde yapılmalıdır. Sitometrik inceleme kronik lenfositik lösemi gibi sekonder İTP'li hastaların belirlenmesinde yararlı olabilir (7, 70).

Helikobakter pilori testi: Üre nefes testi ya da dışkıda antijen testi ile bakılır (6, 7). Yetişkinlerde İTP'nin klinik seyrinde kötüleşme gelişmesi durumunda Hp de akla gelmelidir (7, 71). Maliyetin düşük, tanısal testlerin girişimsel olmayan yöntemlerle olması ve bakteriyel eradikasyona trombosit cevabının yüksek olması nedeniyle Hp insidansının yüksek olduğu popülasyonlarda tarama ve tedavi primer olarak düşünülmelidir (72).

İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV), Hepatit B Virüsü (HBV), Hepatit C Virüsü (HCV): Trombositopeni ile ilişkili olabilir. Mevcut enfeksiyonlarda diğer semptomlardan yıllar önce trombositopeni ortaya çıkabilir ve klinik olarak primer İTP'den ayırt edilemeyebilir (7, 73).

Kantitatif İmmünglobülin Seviyeleri: Bazal immünglobülin seviyeleri (IgG-IgM-IgA) ölçülmelidir. Yaygın değişken immün yetmezlik, selektif IgA eksikliği gibi durumları ortaya çıkarmak açısından önemlidir (5-7).

Direkt Antiglobülin Testi: Yüksek retikülosit sayımı ile birlikte pozitif olması anemi ile ilişkili olabilir. Ayrıca Anti-D tedavisi için önemlidir (7).

Kan Grubu Rh(D) Tayini: Anti-D tedavisi için önemlidir (7).

b. İTP Tanısında Faydası Olabilecek Potansiyel Testler

Trombosit glikoproteinlerine özgü antitrombosit antikorlar rutin tarama olarak tavsiye edilmez. Trombosit ilişkili IgG hem immün ve hem de immün olmayan trombositopenide yüksek saptanabilir (5, 7, 74, 75). Tanı için antitrombosit antikorlarının tespiti zorunlu değildir. Antikor bağlı trombositlerin direk ölçümünün tahmini duyarlılığı % 49-66, özgüllüğü %78-92, pozitif prediktif değeri %80-83' tür (49). İTP hastalarının ilk değerlendirmelerinde eğer sistemik lupus eritematozus (SLE) ve antifosfolipid sendromu düşündüren bulgular varsa veya aktive parsiyel tromboplastin zamanı testi uzamışsa antifosfolipid antikorları (antikardiyolipin antikor, lupus antikoagülanı), anti nükleer antikor (ANA), anti-ds-DNA istenmelidir (5-7). Ayrıca trombositopeni ile ilişkili olabilecek tiroid hastalıkları açısından antitiroid antikorları ve tiroid fonksiyon testleri, gebeliğe bağlı trombositopeniyi ekarte etmek için doğurganlık yaşındaki kadınlarda gebelik testi, enfeksiyona sekonder trombositopeniye yönelik akut veya ısrarcı enfeksiyonlar (sitomegalovirüs, parvovirüs gibi) açısından testler yapılabilir (6, 7).

c. İTP Tanısında Önemi Kanıtlanmamış Belirsiz Testler

Trombopoietin, retiküle trombosit, trombosit yaşam süresi analizleri, kanama zamanı ve trombosit ilişkili IgG, serum kompleman seviyesi bakılmasının primer İTP'yi diğer trombositopeni nedenlerinden ayırmada kanıtlanmış bir rolü bulunmamaktadır (6, 7).

2.1.6. Sekonder İmmün Trombositopeniler (6, 8, 10)

Tablo-I: Sekonder İmmün Trombositopeni Nedenleri

1) Otoimmün hastalıklar: SLE, antifosfolipid sendromu v.b.
2) Enfeksiyonlar: HCV, HBV, HIV, Parvovirüs, Sitomegalovirüs, Varisella zoster virüs, Hp enfeksiyonu, diğer sistemik enfeksiyonlar (tüberküloz, brücelloz)
3) İlaçlar: heparin, alkol, kinin, sülfonamidler, aspirin
4) Aşılar
5) İmmün yetersizlik sendromları: Yaygın değişken immün yetmezlik (CVID) ve diğer immün yetersizlikler
6) Lenfoproliferatif hastalıklar: Kronik lenfositik lösemi, lenfomalar
7) Solid tümörler
8) Transfüzyon (post-transfüzyon purpura)

2.1.7. Ayırıcı Tanı

Primer İTP, bir dışlama tanısıdır. Trombositopeni yapan diğer sebeplerin bulunmadığının gösterilmesi gereklidir (3, 5-10).

Trombositopeni Nedenleri (Kaynak 6'dan alınmıştır);

- **Yalancı Trombositopeni:** Kanda dev trombositlerin olması, EDTA'ya bağlı aglütinasyon, trombosit satellitizmi ve GpIIb/IIIa antagonistlerinin kullanılması.

- Trombosit Yapımının Bozulması

a. Konjenital nedenler: Amegakaryositik trombositopeni, May Hegglin anomalisi, Fechtner sendromu, Ebstein sendromu ve Sebastian sendromu, Bernard Soulier sendromu, ailevi akdeniz makrotrombositopenisi, gri trombosit sendromu, Tip IIb-von Willebrand hastalığı.

b. Edinsel nedenler: Kemik iliğini infiltre eden hastalıklar, miyelodisplastik sendrom, aplastik anemi, kemoterapi, radyoterapi, enfeksiyon hastalıkları (HIV, parvovirüs, sitomegalovirüs, tüberküloz, bruselloz ve diğerleri), B12 vitamini ve folik asit eksiklikleri, paroksizmal nokturnal hemoglobinüri.

- Trombosit Yıkımının Artması

a. İmmün yıkıma bağlı trombositopeni:

- Otoimmün trombositopeni: Sekonder immün trombositopeni nedenleri (Tablo-I)
- Alloimmün trombositopeni: Neonatal trombositopeni ve posttransfüzyon purpura
- İlaça bağlı trombositopeni

b. İmmün olmayan trombosit yıkımı:

- Trombotik mikroanjyopatiler: Trombotik trombositopenik purpura, hemolitik üremik sendrom, gebelikle ilişkili trombotik mikroanjyopati
- Dev hemanjyomlarda trombosit yıkımı (Kasabach-Merritt fenomeni)
- Tüketim koagülopatisi
- Yabancı yüzeylerin trombositleri parçalaması
- Hemofagositozis

- Trombositlerin anormal dağılımı

a. Hipersplenizm

b. Hipotermi

c. Masif transfüzyon

2.2. İTP'de Tedavi

Erişkin İTP'de tedavinin ana hedefi hastada majör kanamayı önleyebilecek güvenli bir trombosit sayısına ulaşmaktır. Trombosit değerini tamamen normale getirmek hedef değildir. Ölümcül kanama riski oldukça düşük olup daha çok yaşlı ve kanamaya neden olabilecek ek hastalığı olanlarda veya ilaç kullanımında (aspirin, coumadin, v.b.) ağır kanama riski yükselmektedir (3, 5, 6, 8, 10, 11, 76).

Tablo-II: İTP hastalarında kanama riskini artıran durumlar (6)

1) İleri yaş (>60-65)
2) Daha önce geçirilmiş kanama öyküsü
3) Gastrointestinal sorunlar: Aktif peptik ülser hastalığı, inflamatuvar barsak hastalığı vb.
4) İlaçlar: Antikoagulan ilaçlar, antiagregan ilaçlar, steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçlar, kemoterapotikler, kinin v.b.
5) Hemostazı bozacak başka sorunların olması: Karaciğer sirozu, üremi, koagulasyon bozuklukları v.b.
6) Kontrolsüz hipertansiyon
7) Kafa travması ve diğer travmatik olaylar, cerrahi girişim, doğum
8) Yaşam biçimi, meslek koşulları
9) Gıdalar ve gıda ekleri: Bitki çayları, tonik, tahin

Erişkinlerde tedavi kararının sadece belli bir trombosit eşik değeri ile sınırlanamayacağı belirtilmektedir ve bu nedenle eşik trombosit değeri tartışmalıdır. Tedavi kararı verirken trombosit sayısı yanında; kanama bulguları, kanamaya neden olabilecek hastalıklar, hastanın yaşam biçimi ve aktivitesi, kanamaya neden olabilecek girişim ve/veya ilaç kullanım gerekliliği, tedavinin yan etkilerini tolere edebilme, sağlık merkezine veya tedaviye ulaşılabilirlik, hastanın beklentileri gibi hususlar da dikkate alınmalıdır. Yine de önerilen; trombosit sayısı <30.000/mikrolitre olanlarda veya trombosit sayısı >30.000/mikrolitre olup anlamlı kanama bulgusu olan hastalarda tedaviye başlanmasıdır (3, 5-8, 10, 11, 30, 77, 78).

2.2.1. Yeni Tanı Konulmuş İTP Hastalarında Birinci Basamak Tedavi

a. Kortikosteroid tedavisi: Birinci basamakta erişkinde ilk tercih edilen ilaçtır (3, 5-11). Kortikosteroidler; kemik iliğinde trombosit yapımını arttırır, trombosit sayısını artırmasından bağımsız olarak doğrudan damar duvarına etkisi ile vasküler stabiliteyi artırarak kanama

bulgularını azaltır, antikorla kaplı trombositlerin makrofajlar tarafından fagositozunu inhibe eder, antikor yapımını azaltır, lenfosit apoptozunu uyarır. (1, 7, 10, 49, 79). Türkiye koşullarında metilprednizolon 0.5-2 mg/kg/gün önerilir (6, 7, 30). Bu tedavi 3 hafta sürmeli, sonra yavaş yavaş azaltılarak kesilmelidir. Bu tedavinin kısa süreli yüksek doz kortikosteroid tedavisi veya intravenöz immünglobüline (İVİg) kıyasla daha uzun süreli yanıt oluşturduğu bilinmektedir (6, 8). Tedavi süresi uzadıkça steroid ilişkili komplikasyonların gelişme riski de artmaktadır. Cushingoid görünüm, hipertansiyon, kan şekerinde yükselme, kilo alımı, sıvı retansiyonu, akne, katarakt, avasküler nekroz, psikoz, peptik yakınmalar ve osteoporoz başlıca komplikasyonlardır (1, 6, 7, 10). Bu komplikasyonlardan kaçınmak için trombosit sayısı 100.000/mikrolitre'yi bulunca steroid dozu yarıya inilerek, tedavi yarı dozda 3 haftaya tamamlanabilir. Diğer bir yaklaşım yüksek doz kısa süreli kortikosteroid tedavisidir: yüksek doz metilprednizolon (500 mg-1 g/gün), yüksek doz deksametazon (40 mg/gün/4 gün ayda bir kez; 40 mg/gün/4 gün 14 günde bir toplam 4 kez) kullanılmasıdır (3, 6, 7, 11). Eğer 4 hafta kullanılan kortikosteroid tedavisine yanıt alınamamış ise ilaç kesilmelidir (6, 7).

b. Anti-D: Birinci basamakta İTP hastalarında kortikosteroid kullanımı açısından kontrendikasyon varsa, hasta Rh-pozitif ise, splenektomili değilse, hastada otoimmün hemolitik anemi (Evans sendromu) yok ise, hasta splenektomi yapılması elverişli olmayan yaşlı hasta ise Anti-D tedavisi kullanılabilir. Uygulama dozu olarak 50 mikrogram/kg'ın yeterli olduğu, ancak 75 mikrogram/kg uygulandığında İVİg ile aynı düzeyde yanıt alındığını gösteren çalışmalar vardır. İnfüzyon süresinin kısa olması, etki süresinin uzun olması (3-4 hafta, bazı hastalarda bir kaç aya uzayabilir), küçük bir donör havuzundan elde edilebilmesi İVİg'e kıyasla üstünlükleridir (6, 7, 10). Tekrarlanan infüzyon dozları yeterli trombosit sayısının muhafazasını sağlayabilir ve bunun sonucunda splenektomi ihtiyacını azaltabilir (7, 10, 80). Anti-D etkisi infüzyondan 48-72 saat sonra ortaya çıkar. Bu nedenle trombosit sayısında hızlı artış gereken durumlarda Anti-D tercih edilmemelidir (10). Baş ağrısı, mide bulantısı, ateş, titreme, baş dönmesi gibi grip benzeri yan etkiler gelişebilir. Bu nedenle uygulama öncesinde premedikasyon gereklidir. Hemoliz bu tedavinin kaçınılmaz sonucudur, genellikle hafif seyreder. Yaygın damar içi pıhtılaşma ve böbrek yetmezliği nadir ama çok ciddi, hatta ölümcül vakalar bildirilmiştir (6, 7, 10, 81)

c. İVİg: Kortikosteroidlere yanıtsızlık veya kortikosteroid kullanımına kontrendike durumlarda tercih edilir. Etki mekanizmaları karmaşıktır ve tam olarak anlaşılamamıştır. Dalak makrofajları üzerinde inhibe edici FcRgRIIb ekspresyonunu arttırarak, antikorla kaplı

trombosit yıkımını yavaşlattığı gösterilmiştir. Diğer bir mekanizma da FcRn'nin İVİg ile doygunluğu artar ve böylece otoantikorların temizlenmesini arttırır (10, 82, 83). Hızlı yanıt oluşturur ve kortikosteroidlere eş yanıt oranları vardır. Ancak alınan yanıt kısa sürelidir. Doz 1 g/kg/gün:2 gün süreyle veya 0.4 g/kg/gün:5 gün süreyledir. 1 g/kg/gün dozda uygulandığında 24 saat içerisinde yanıt alma olasılığı daha yüksektir. Pahalı bir tedavidir. Yan etkileri genellikle hafiftir. Hastaların yaklaşık yarısında genellikle ilk infüzyon sırasında baş ağrısı gelişebilir. Bazen de bulantı, kusma, ishal, titreme, ateş, halsizlik, taşikardi, aritmi, böbrek yetersizliği, tromboz, aseptik menenjit, fotofobi, ağrılı göz hareketleri gibi yan etkiler görülebilir (6, 7, 10, 84, 85). IgA içeren İVİg preparatları konjenital IgA eksikliği olanlarda anafilaktik reaksiyona neden olabilir, bu olgulara IgA içermeyen İVİg verilmelidir (6). İVİg acil durumlarda ve hastayı güvenli bir şekilde ameliyata hazırlamak için kullanılabilir (10, 84). Yaygın değişken immün yetmezlikli İTP hastalarında da İVİg kullanılabilir (7).

2.2.2. İTP 'de İkinci Basamak Tedavi

İkinci basamak tedavide splenektomi ve çeşitli ilaçlar yer almaktadır. İTP'li hastalarda ikinci basamak tedavide eğer herhangi bir kontrendike durum bulunmuyorsa öncelikle splenektomi planlanmalıdır (6, 7).

a. Splenektomi: Splenektomi için hastanın klinik durumu da göz önüne alınarak, spontan remisyon olasılığı nedeni ile en az 6 ay beklenmelidir (6, 7). Splenektomiye yanıtı öngörmede yaygın olarak kabul görmüş bir test yoktur. Oral kortikosteroidler veya yüksek doz İVİg'e yanıt düşük prediktif değere sahiptir (86-87). İndiyum - işaretli otolog trombosit taraması, splenektomi cevabının duyarlı belirleyicisi olabilir. Tarama dalak trombosit yıkımını gösterdiğinde, hastaların yaklaşık % 90'ında splenektomiye yanıt gözlenir. Ancak bu test sınırlı sayıda merkezde bulunmaktadır (7, 88, 89). Hastaların %80'inde splenektomiye yanıt alınır ve %66 hastada yanıt kalıcıdır, en az 5 yıl ek bir tedavi ihtiyacı yoktur (6, 7). Tam yanıt alınamayanlarda kısmi ya da geçici yanıt alınır. %14 hastada yanıt alınmaz. Yanıt alınan %20 hastada haftalar, aylar hatta yıllar sonra nüks gelişir (6, 7, 90). Splenektomili hastalarda operasyondan sonra alınan yanıtın ardından gelişen nükslerde aksesuar dalak da düşünülmelidir. Bu nedenle splenektomi planlanan hastalarda operasyon öncesi mutlaka aksesuar dalak varlığı araştırılmalıdır. Splenektomi laparatomik veya laparoskopik olarak yapılabilir. Splenektomiye bağlı kanama, enfeksiyon, tromboz gibi komplikasyonlar gelişebilir. Komplikasyon oranları değişmekle birlikte, ek hastalığı olan ve 65 yaş üzeri olan

hastalarda daha fazladır. Splenektomili hastalar enfeksiyonlar (*Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* ve *Haemophilus influenzae*) açısından yaşam boyu risk altındadırlar. Splenektomi planlanan hastaların tercihen splenektomiden en az 4 hafta öncesinde veya 2 hafta sonrasında Hemofilus İnfluenza b, pnömokok ve meningokok aşılarının yapılması gereklidir. Splenektomi sonrası beş yılda bir pnömokok ve meningokok aşıları tekrarlanmalıdır. Son 6 ayda rituximab alan hastalarda aşı etkili olmayabilir. Bu hastalarda B hücrelerinde düzelme olduktan sonra aşı tekrarlanmalıdır (6, 7).

b. Rituximab: Kortikosteroid, İVİg veya splenektomi sonrası yanıtız olan ve kanama riski olan hastalarda kullanılır (8). Rituximab, B hücreleri üzerinde bulunan CD20 antijenine bağlanan monoklonal antikordur. İn vitro çalışmalarda kompleman bağımlı sitotoksiste, antikor bağımlı hücrel sitotoksiste, B hücrelerinin apoptozunun indüksiyonu yoluyla etki ettiğı gösterilmiştir. İTP'li hastalarda B hücrelerinin azalması sonucu antikor yapımının azalması yoluyla etki etmektedir (9, 10, 91). Yapılan çeşitli çalışmalar sonucunda rituximab kullanan İTP'li hastalarda %60 oranında yanıt olduğı, bunların da %40'ının tam yanıt şeklinde olduğı raporlanmıştır. Yanıtlar genellikle rituximab uygulamasından sonra 1 ile 8. haftalar arasında ortaya çıkar. Başlangıçta yanıt alınan %15-20 hastada, yanıt 5 yıl veya daha fazla devam eder. 1 yıldan fazla süre ile tam yanıt alınan hastalarda nüks gelişmesi durumunda yeniden rituximab uygulaması ile yanıt alınabilir (6, 7). İTP'de rituximab standart dozu henüz belirlenmemiştir. Yapılan çalışmalarda 100 mg/m² ya da 375 mg/m² rituximab dozu haftada bir olmak üzere toplam 4 doz olarak uygulanmıştır. Düşük doz uygulama yan etkileri minimize etmek içindir. Düşük doz uygulamada yanıtın daha uzun sürede geliştiğı gözlenmiştir. Rituximab tedavisinin yüksek doz kortikosteroid (deksametazon) ile kombine uygulanması durumunda yanıt oranlarının daha yüksek olduğı bildirilmiştir. Aktif hepatit B'li hastalarda rituximab kontrendikedir (6, 7, 11). Yan etkileri genellikle ilk infüzyon sırasında titreme, ateş, döküntü ya da kaşıntıdır. Daha şiddetli ve nadir yan etkileri; serum hastalığı, bronkospazm, anafilaksi, pulmoner emboli, retinal arter trombozu, fulminan hepatit, hepatit B reaktivasyonudur. Rituximab ilişkili progresif multifokal lökoensefalopati vakaları da bildirilmiştir (6, 7, 92).

c. Trombopoietin Reseptör Agonistleri: Trombopoietin (TPO), öncelikle karaciğerde üretilen bir glikoprotein olup megakaryopoez ve trombosit üretimini düzenleyen başlıca faktördür (9, 93, 94). TPO reseptör agonistleri, TPO reseptörünü aktive ederek trombosit üretimini artırmak için geliştirilmiştir. Romiplostim ve eltrombopag, İTP hastalarında

kullanımı Amerikan gıda ve ilaç dairesi (FDA) tarafından onaylanmış TPO reseptör agonistleridir (7, 8, 95). Bu ilaçlar kanama riski olan, splenektomi sonrası nüks eden veya splenektomiye kontrendikasyonu olan ve en az bir diğer tedavinin başarısız olduğu İTP hastalarında kullanılır (8, 11). Romiplostim 1-10 mikrogram/kg dozda, haftada bir, cilt altı enjeksiyon şeklinde kullanılır. Yanıt 1-4 hafta arasında ortaya çıkar. Eltrombopag 25-75 mg/gün dozda oral olarak kullanılır. Etkisi ikinci haftadan sonra ortaya çıkar. Her iki ilaç da splenektomili ve splenektomisiz hastalarda benzer etkilere sahiptir (6, 7, 11). Romiplostim ile en sık yan etkiler hafif orta baş ağrısı, halsizlik, artralji, burun kanaması, tedaviye bağlı gelişen ikincil trombositoz sonrası derin ven trombozudur (6, 9, 11). Eltrombopag ile en sık yan etkiler baş ağrısı, bulantı, nazofarenjit (9). Çoğu yan etkilerin hafif olmasına rağmen, yapılan klinik çalışmalarda romiplostim ile tedavi edilen 271 hastanın 10'unda, eltrombopag ile tedavi edilen 117 hastanın 7'sinde kemik iliğinde retikülin lif artışı gösterilmiştir (7, 8, 96, 97). Eltrombopag ile tedavi edilen hastaların %13'ünde karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk geliştiği gösterilmiştir (7, 11). TPO reseptör agonistlerinin en önemli istenmeyen etkileri, ilacın kesilmesi ile ortaya çıkan rebound trombositopenidir (trombosit değerinin başlangıç değerine göre %10 daha azalması) (6-8, 96).

d. İkinci Basamakta Diğer Tedaviler

Vinka Alkaloidleri: Vinkristin haftada bir 1-2 mg, vinblastin 5-10 mg olacak şekilde toplam 4 doz, damar içinden uygulanır. Yanıt 1-2 hafta içinde başlar. Alınan yanıt 1-3 hafta sürer. Splenektomili hastaların yaklaşık %50'sinde yanıt alınır, ancak alınan yanıt geçicidir. Nötropeni, nöropati, ateş, infüzyon yerinde tromboflebit gelişebilir (6, 7).

Danazol: Günlük toplam 10-15 mg/kg 2-4 doza bölünerek oral yoldan uygulanan zayıflatılmış androjendir (6, 7). Yanıtın başlama süresi 14-90 gündür (6). Splenektomize hastalarda %60-67 arasında yanıt oranları kaydedilmiştir. Özellikle yaşlı kadınlarda ve splenektomize hastalarda yanıt oranı yüksektir. Akne, amenore, hirsutizm yapabilir (7).

Azatiyoprin: 50-150 mg/gün dozda kullanılır. Yanıtın başlama süresi ortalama 30-90 gündür (6). Yapılan çalışmalarda 40'ı splenektomize 53 hastanın %45'inde 150 mg/gün doz tedavide 18 aylık medyan bir süre için tam yanıt bildirilmiştir. İdame tedavi genellikle gerekli olmakla beraber daha düşük doz yeterli olmaktadır. Transaminaz artışı, şiddetli nötropeni ile enfeksiyon, pankreatit, halsizlik yapabilir (7).

Siklofosfamid: Oral veya damar içi yolla kullanılır. Oral yolla 1-2 mg/kg/gün dozda en az 16 hafta kullanılmalıdır (6, 7). Yanıt oranları %24-85 arasında değişir. Siklofosfamid tedavisi

sonrası akut myeloid lösemi gelişen İTP hastaları rapor edilmiştir. Bulantı, kusma, nötropeni, akut derin ven trombozu yapabilir (7).

Siklosporin A: İTP’de tek başına veya prednison ile kullanılabilir. 2.5-3 mg/kg/gün dozda kullanılır. Yorgunluk, böbrek yetmezliği, hipertansiyon, gingival hiperplazi, nöropati, tremor yapabilir (6, 7).

Dapson: 75-100 mg/gün dozda oral yoldan kullanılır. Karın şişliği, iştahsızlık, bulantı, glukoz-6 fosfat dehidrogenaz eksikliği olan hastalarda hemoliz yapabilir (6, 7).

Mikofenolat mofetil: 250-1000 mg/gün, giderek artan dozlarda kullanılır (6, 7). Baş ağrısı, bulantı, iştahsızlık, karında şişkinlik yapabilir (7).

2.2.3. Refrakter İTP’de Tedavi

Splenektomi sonrası hastaların %20’sinde hemostazı sağlamaya yetecek yeterli trombosit sayısına ulaşamayabilir. Bu hastaların bir kısmı hayatlarını normale yakın kalitede sürdürebilmek için trombosit sayısının 10.000/mikrolitre’nin altında olmasını tolere edebilirler. Ancak bazı hastalarda yaşam kalitesinde azalma, ciddi kanama bulguları ve ölüm riski gözlenir (98-101). Refrakter İTP hastalarında aksesuar dalak gelişimi ekarte edilmelidir (11). Standart tedavilere yanıtı olmayan bu hastalarda tedavi seçenekleri sınırlıdır. Bu hastalarda tedavi yaklaşımı belirlenirken hastanın medikal ve sosyal koşulları, ilaçların yan etkileri, maliyetleri gibi birçok faktör göz önüne alınarak tedavinin kişiselleştirilmesi önerilir (3, 6, 7). Refrakter İTP tedavinin temel amacı, en az yan etki ile klinik olarak önemli kanamaları önleyebilecek yeterli trombosit sayısını sağlamaktır (3, 76). Refrakter hastalar kortikosteroid veya İVİg’e geçici yanıtlar verebilir (3).

Kortikosteroidler: Düşük doz (prednison 5-10 mg/gün) ve yüksek doz ile yapılan çalışmalarda kısa süreli yanıt ve artmış toksisite gözlenmiştir. Tam yanıt başarısızdır (11).

İVİg and anti-D: Her iki ajan da birkaç gün içinde trombosit sayısını artırabilir. Etkileri birkaç hafta sürebilir. Ancak uzun süreli yanıt beklenmez (11).

Diğer tedavi seçenekleri: Rituksimab, TPO reseptör agonistleri, azatiyoprin, vinka alkaloidleri, siklofosamid, danazol, siklosporin, dapson, mikofenolat mofetil kullanılabilir (6, 9, 11).

Kombine Kemoterapi: Siklofosamid, prednison, vinkristin, etoposid, ve azatiyoprin farklı dozlarda çeşitli kombinasyonları refrakter İTP hastalarında kullanılır (7, 11).

Hematopoietik kök hücre nakli: Sadece diğer yöntemlere yanıt vermeyen kanama komplikasyonları olan hastalarda otolog veya allojenik hematopoietik kök hücre nakli önerilir. Uzun vadeli yanıtlar çok düşüktür. Nötropenik ateş, sepsis, beyin kanaması gibi potansiyel ölümcül toksisite riski vardır (7, 11).

Campath-1H: Alternatif bir tedavi seçeneğidir. Bağışıklık sistemini baskılayıcı etkisi çok şiddetlidir. Yaşamı tehdit eden enfeksiyonlara neden olabilir (6, 7). Genellikle uzun süreli antifungal, antibakteriyel ve antiviral profilaksi gerektirir (7).

Destek Tedavileri: Kanama bulgularını azaltarak yaşam kalitesini artıran destek tedavilerinden yararlanılmalıdır. Antifibrinolitikler, oral kontraseptifler veya progesteron içeren rahim içi araç uygulamaları menstrüel kanama sıklığını ve miktarını azaltmada kullanılabilirler (6, 7).

2.2.4. İTP’de Acil Tedavi

Kanama riski yüksek olan veya aktif kafa içi kanama, gastrointestinal kanama, genitoüriner sistem kanaması gibi yaşamı tehdit eden kanaması olan İTP hastalarında; travma sonrası masif kanamalarda; operasyon veya doğum öncesinde acil olarak trombosit sayısını yükseltmek gerektiğinde hızlı etkili ilaçlar kullanılır: İVİg (1 g/kg tek veya gerekirse 2 doz), yüksek doz kortikosteroid ve ardından trombosit süspansiyonu desteği en çok tercih edilen kombinasyondur. Acil, yaşamı tehdit eden kanamalar dışında İTP hastalarında tek başına trombosit süspansiyonu vermek trombositlerin hızla parçalanmasına neden olacağından doğru değildir. İVİg ve/veya pulse kortikosteroid uygulamasından sonra trombosit süspansiyonu verilmez, bu yaklaşım transfüze edilen trombositlerin yaşam süresini arttırabilir. Anti-D’nin etkisi 4-5 günde başladığı için, acil olgularda tek başına ilk seçenek olarak düşünülemez. Acil splenektomi ciddi kanama riski nedeniyle ancak çok deneyimli merkezlerde uygulanabilir (6, 7). Oral veya intravenöz traneksamik asit ve epsilon - aminokaproik asit gibi antifibrinolitik ajanlar da ağır trombositopenisi olan hastalarda tekrarlayan kanamaların önlenmesinde faydalı olabilir, ancak etkinliği randomize çalışmalarla değerlendirilmemiştir. Traneksamik asit (1 g, günde 3 kez oral olarak) veya epsilon - aminokaproik asit (1-4 g, her 4-6 saatte bir:maksimum doz:24 g/gün), bazı diş veya cerrahi prosedürler içinde faydalı olabilir. Vinca alkaloidleri ile de hızlı yanıt alındığına dair bazı kanıtlar vardır (7). Plazmaferez tedavisinin bu hastalarda yeri yoktur (6, 7).

2.3. Gebelik Ve İTP

Gebelerde trombosit sayısı genellikle gebe olmayan kadınlara göre daha düşüktür (7). Gebelerin yaklaşık %5-7'sinde herhangi bir patolojik durum olmamasına rağmen trombosit sayısı 2. trimesterden itibaren azalabilir. Bu durum gestasyonel trombositopeni olarak adlandırılır (6). Trombositopeni genellikle hafiftir, %95 vakada 70.000/mikrolitre üzerindedir. Kanama riski yoktur, bebekte trombositopeniye yol açmaz. Trombosit sayısı genellikle doğumdan sonra 2 ay içinde normale döner (5, 6). Etyopatogeneizde hemodilüsyon, endotel hasarı, plasentanın trombositleri tüketmesi, gebelik sırasında megakaryopoezin baskılanması sayılabilir (6, 7). Gebelik sırasında herhangi bir zamanda, özellikle ilk 2 trimesterde trombosit sayısı 50.000/mikrolitre'den az olan izole trombositopeni tespit edilirse İTP'den şüphelenilmelidir (5, 6). İTP'nin 1/1000 ile 1/10000 gebe kadında bir ortaya çıktığı tahmin edilmektedir (5, 7, 103). Önceden İTP tanısı olan kadınlarda gebelik sırasında alevlenme ya da yeni bir atak gelişebilir (6, 104, 105). Gebelikte fibrinojen, faktör 8, Von Willebrand faktör düzeyi artar, fibrinoliz baskılanır, protein S aktivitesinde azalma olur (106). Bu değişiklikler nedeni ile gebe İTP'li kadınların toleransları gebe olmayan İTP'li kadınlara göre daha fazla ve kanama bulguları daha az olur (7). Gebelik İTP tanısı da gebe olmayan hastalarda olduğu gibi trombositopeni yapan diğer nedenlerin dışlanmasıyla konulur. Erişkin İTP hastalarının tanı algoritması kullanılır. Atipik belirtiler yoksa kemik iliği incelemesine gerek yoktur. Maternal anti-trombosit antikor ölçümünün tanıda yeri yoktur. Gestasyonel trombositopeni, preeklampsi, eklampsi, HELLP sendromu, yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC), folat eksikliği, masif obstetrik kanama, akut yağlı karaciğer, SLE, antifosfolipid antikor sendromu gebelerde trombositopeni nedenleridir (6, 7).

Tedavi büyük ölçüde annenin kanama riskine dayanmaktadır. İlk 2 trimesterde semptomatik hastalara, trombosit sayısı <20.000-30.000/mikrolitre olanlara, amniyosentez gibi gebelikle ilgili işlem yapılması gerekenlere trombosit sayısını yükseltecek tedaviler uygulanabilir (6, 7). Trombosit sayısı 20.000/mikrolitre ile 30.000/mikrolitre arasında veya daha yüksek düzeyde olan hastalara rutin tedavi gerekmez. Trombosit sayısının spinal veya epidural anestezi için en az 75.000/mikrolitre, sezeryan için 50.000/mikrolitre olması gereklidir (7).

İTP'li anneden doğan bebeklerde trombositopeni gelişme oranı %3'tür (6, 7, 103). Trombositopenili fetus için sezeryan ile doğumun komplikasyonsuz normal doğuma göre daha güvenli olduğuna dair kanıt yoktur (7). Bebekte ağır trombositopeni olsa bile ciddi

kanama riski oldukça düşüktür, bu nedenle doğumun hangi yolla yapılacağı tamamen obstetrik değerlendirmeye göre planlanmalıdır (6, 7).

2.3.1. Gebe İTP’de Tedavi

Diğer erişkin İTP hastalarında olduğu gibi maternal İTP’de de birinci basamak tedavide kortikosteroidler ve İVİg kullanılır (6, 7, 107). Anti-D, splenektomi, azatiyoprin kullanımı sınırlıdır. Vinca alkaloidleri, rituksimab, danazol, TPO reseptör agonistleri ve azatiyoprin dışındaki immunsüpresif ilaçların olası teratojenisiteleri nedeniyle gebelik sırasında kullanılmaları önerilmez (7).

a. Kortikosteroidler: 10-20 mg/gün düşük doz prednizon şeklinde başlanır, sonrasında etkili trombosit sayısını sağlayan en düşük dozda devam edilir. Gebeliğin sonlarına doğru trombositopeni derinleşebileceği için doz azaltılırken dikkatli davranılmalıdır. Hipertansiyon, hiperglisemi, osteoporoz, aşırı kilo alımı ve psikoza neden olabilir (5-7). Doğumdan sonra trombosit sayısı takip edilmeli, kortikosteroidler trombosit sayısında hızlı bir düşüş olmasını önlemek ve annenin ruhsal durumunda bozulma yaratmamak için yavaş yavaş kesilmelidir (7).

b. İVİg: Kortikostereoid tedavisi etkili değilse, kortikosteroid yan etkileri belirgin ise ya da trombosit sayısında hızlı bir artış gerekiyorsa kullanılabilir (6, 7). Yanıt oranları gebe olmayan kadınlarla benzerdir. İlk yanıtın sonra yeterli trombosit sayısını elde edebilmek için infüzyon tekrar edilebilir (7).

c. Anti-D: Splenektomi yapılmamış ve Rh-pozitif gebelerde 50-75 g/kg dozda hem anne hem de fetusta 2. ve 3. trimesterde etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir (108, 109). Komplikasyonlar nadir olmakla beraber anne ve bebekte hemolitik anemiye neden olabilir. Yenidoğan sarılığını şiddetlendirebilir (6, 7).

d. Kombine tedavi: Birinci basamak tedaviye yanıtız olgularda kanama semptomları varsa ya da doğum eylemi gerçekleşecekse İVİg-yüksek doz kortikosteroid-trombosit süspansiyonları gibi kombine tedaviler uygulanabilir (6).

e. Azatiyoprin: SLE ve böbrek nakil verilerine bakılarak gebelerde güvenli olduğu, ancak yanıtın yavaş olduğu gösterilmiştir (6, 7).

f. Splenektomi: En iyi 2. trimesterde ve laparoskopik uygulanır, ancak teknik olarak gebeliğin 20. haftasından sonra zor olabilir (7).

2.4. Helikobakter Piloni ve İTP ilişkisi

Hp insan midesinde ortakçı bir yaşam süren, gram negatif, mikroaerofilik bir bakteridir (110, 111). Dünya nüfusunun %50'sinden fazlasında bulunur (111). Aktif kronik gastrit, peptik ülser, adenokanser, mukoza ilişkili lenfoid doku lenfoması gelişimi ile ilişkilidir (110, 111).

Hp enfeksiyonu ile İTP arasındaki ilişki ilk olarak 1998 yılında İtalyan araştırmacı Gasbarrini ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Hp eradikasyon tedavisi verilen 11 İTP hastasının 8'inde trombosit sayılarında düzelme tespit edilmesiyle belirlendi. Bu 8 hastanın 6'sında trombosit antikorlarının kaybolduğu rapor edildi (110, 112, 113).

İTP ile Hp arasındaki ilişkiyi gösteren çeşitli mekanizmalar vardır. Bunlardan biri, Hp'nin sitotoksin ilişkili gen (Cag) A proteini ile trombosit antijenleri arasındaki moleküler benzerliktir. Hp Cag A proteinine karşı oluşan antikorlar trombosit antijenleri ile çapraz reaksiyona girerek trombositlere etki etmektedir (110, 111, 113). Diğer bir mekanizma ise Hp ile enfeksiyonun ardından konakçı bağışıklık sisteminde monositlerin fagositik kapasitesinde artış olmasıdır (110). Bir diğer mekanizma da Hp antikorlarının trombositlerle reaksiyona girmesi sonucu trombositlerde agregasyona yol açtığı düşünülmektedir (111, 114). Ayrıca Hp tedavisi ile Hp eradikasyonundan bağımsız bir etki hipotezi de sunulmuştur: (i) eradikasyon tedavisinde kullanılan antibiyotikler İTP hastalarındaki otoreaktiviteyi geliştiren proinflamatuvar sitokinlerin üretimini engellemektedir, (ii) kullanılan antibiyotikler trombosit antikorlarını çapraz reaksiyonla uyaran diğer ortakçı bakterilere de etki etmektedirler (110).

Bazı coğrafi bölgelerde İTP'li hastalardaki Hp prevalansı ile genel popülasyondaki Hp prevalansı arasında farklılık saptanmamıştır (110). Ancak yapılan çalışmalarda yanıt oranları arasında çeşitli varyasyonlar olmakla birlikte, yetişkin İTP'li hastaların yaklaşık yarısında Hp eradikasyonu ile birlikte trombosit yanıtı gözlenmiştir (110, 111). Hp eradikasyonu sonrasında trombosit otoantikorlarının seviyesinde de düşüş olduğu gösterilmiştir (110-113, 115). Trombosit cevabının farklı coğrafi bölgelerde farklı oranlarda

olmasının nedeninin Hp suşlarının arasındaki farklılıktan kaynaklandığı düşünülmektedir (111).

Düşük maliyet, girişimsel olmayan tanısal testler olması ve bakteriyel eradikasyona trombosit cevabının yüksek olması nedeniyle Hp insidansının yüksek olduğu popülasyonlarda tarama ve tedavi primer olarak düşünülmelidir (111). Antibiyotik tedavisi tamamlandıktan sonra üre nefes testi, gayta testi ile bakterinin eradike edilip edilmediği kontrol edilmelidir (114).

2.5. Nükleer Faktör Kappa Beta

NFκB, ilk kez 1986 yılında Ranjan Sen ve David Baltimore tarafından B lenfositlerin gelişimini modüle eden transkripsiyon faktörlerinin araştırılması sırasında immünglobülin kappa hafif zincir genindeki, genin transkripsiyonunu artıran regülatör deoksiribonükleik asit (DNA) dizisine bağlanan bir nükleoprotein olarak keşfedilmiştir (13, 14, 116). Yapılan çalışmalarda NFκB'nin hemen hemen her hücre tipinde var olduğu, sitoplazmada spesifik inhibitörlere bağlı olarak inaktif formda olduğu anlaşılmıştır (117, 118).

NFκB, Rel domaini içeren proteinlerden oluşan, Rel ailesi diye adlandırılan bir grup proteinin üyesi olan, dimerik proteinler şeklinde DNA'ya bağlanan transkripsiyon faktör kompleksleridir (13, 14). NFκB ailesi NFκB1 (p50/p105), NFκB2 (p52/p100), RelA (p65), RelB ve cRel olmak üzere 5 grup alt ünitelerden oluşur (13-15, 119, 120).

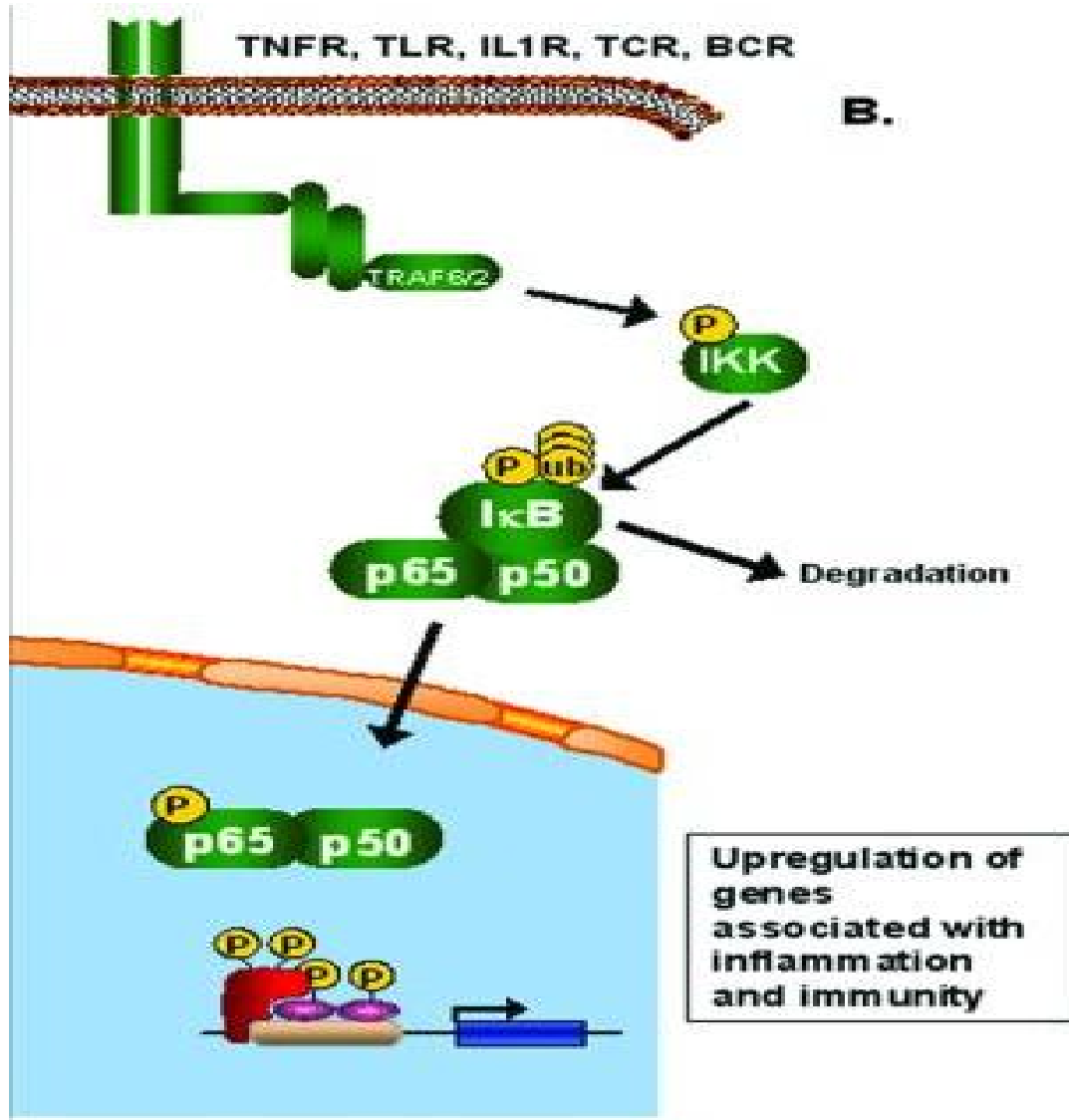
Dinlenme fazındaki hücrelerde, NFκB, nükleer faktör inhibitörü inhibitör kappa beta (IκB) proteinleri (IκB alfa, IκB beta, IκB gama, IκB epsilon) ile ilişkili olarak sitoplazmada inaktif formda tutulur (14-16, 119). Bakteriler, virüsler, büyüme faktörleri, kemoterapötik ajanlar, iyonize radyasyon, onkogenler, karsinojenler, interleokinler, lipopolisakkaritler, immünglobülinler, reaktif oksijen türleri ile psikolojik, fizyolojik ve oksidatif farklı stres uyaranlarını içine alan çok geniş kitlede ekstrasellüler uyaranlar NFκB moleküllerini aktive ederler (13, 14, 16, 117). Aktive NFκB de hücre büyümesi, diferansiyasyonu, sitokin prodüksiyonu, hematopoez, transformasyon, apoptoz, proliferasyon, immünite, invazyon, angiogenez ve metastaz ile ilgili çok sayıda gen ekspresyonunu kontrol etmektedir (14-18). NFκB'nin nükleer translokasyonu ve aktivasyonu özellikle proinflatuar genlerin transkripsiyonunu indüklediği için inflammatuar yanıtta merkezi bir rol oynar (13, 19).

NFκB sinyalizasyonu klasik ve alternatif yolla gerçekleşmektedir. Klasik yol NFκB1 (p50/p105) tarafından, alternatif yol NFκB2 (p52/p100) tarafından başlatılır. Aktif NFκB nükleusa transloke olmadan önce, NFκB1 ve NFκB2 sırasıyla aktif p50 ve p52 alt

ünitelerine dönüşürler (15). p100 fosforilasyon bağımlı bölünme ile p52'yi oluştururken, p105 bölünerek p50'yi meydana getirir (14).

Klasik yol inhibitör kappa beta kinaz (I κ K) alfa, I κ K beta ve I κ K gama'yı içeren I κ K kompleksine ve I κ B'lerin oluşturduğu inhibitör alt ünitesine (I κ Bs) bağılıken, alternatif yol I κ K alfa homodimerleri ve NF κ B uyarıcı kinazlarla fonksiyon görür (15, 121-123). Klasik aktivasyonda I κ K kompleksi I κ Bs'leri korunmuş 2 adet N-terminal serin grubu üzerinden spesifik olarak fosforilasyona uğratar ve böylece I κ B'ler E2 ve E3-ligaz aracılı poliubikitinasyona ve sonrasında 26S proteozomal aracılı parçalanmaya uğrar. Böylece NF κ B serbest kalarak aktifleşir ve nükleusa translokasyon başlar. Alternatif yol aktivasyonu ise, yaygın olarak RelB ile ilişkili olan p100 prekürsör proteinin p52'ye düzenli bir şekilde dönüştürülmesi ve p52-RelB heterodimerlerinin nükleusa translokasyonu ile sonuçlanır (15, 122).

Tümör nekroz faktör reseptörleri (TNFR), toll benzeri reseptörler (TLR), interlökin-1 reseptörü (IL1R), T hücre reseptörleri (TCR) ve B hücre reseptörleri de dahil olmak üzere çok sayıda reseptör inflamasyon ve bağışıklık ile bağlantılı I κ K aktivasyonunda rol oynar (120) (Şekil-2).



Şekil-2. NFκB sinyal yolağı (Kaynak 120)

Çekirdekte, aktive edilmiş NFκB fosforilasyon, asetilasyon ve metilasyon dahil bir dizi posttranslasyonel modifikasyona uğrar. Bu modifikasyonlar NFκB aktivitesi gücünü ve süresini düzenler (15).

Aktive olmuş NFκB, hedef genlerdeki spesifik DNA sekanslarına bağlanarak apoptozda, inflamasyonda, karsinogeneizde, immünregülasyonda, büyüme kontrolünde görev alan 500'den fazla genin transkripsiyonunu düzenler. NFκB akciğer hastalıkları, kalp damar hastalıkları, kanser, otoimmün hastalıklar, deri hastalıkları ve nörodejeneratif hastalıklar gibi kronik inflamatuvar süreçlerde sık sık aktive olmaktadır (15, 124). Yapılan çalışmalarda NFκB regülasyon bozukluğunun ateroskleroz, astım, artrit, diyabet, inflamatuvar bağırsak hastalığı, inme, multipl skleroz, romatoid artrit ve viral enfeksiyonlar gibi birçok hastalıkta rol oynadığı

ileri sürülmüştür (15, 119). NFκB'nin, inflamasyon ile kanser progresyonu arasında da bağlantı görevi yaptığı konusunda kanıtlar mevcuttur (15). NFκB, hematolojik ve solid tümörler için potansiyel hedef ilaçların üretilmesi açısından temel alınması gereken hücresel bir yolaktır (15, 125, 126).

NFκB'nin hastalıklarda rol oynayan birçok geni kontrol etme yeteneği bu yolağı tedavi için yeni bir hedef haline getirmektedir. NFκB sinyalizasyon yolağı regülasyonunun ve aktivasyonunun değişik seviyelerindeki kinazlar, fosfatazlar, ubiquitinasyon, nükleer translokasyon, DNA'ya bağlanma, protein asetil transferazlar, metil transferazlar gibi mekanizmalar tedavi açısından potansiyel olarak hedeflenebilir (15, 119, 127, 128).

2.6. NFκB ve Hp İlişkisi

Fare ve insan çalışmalarında Hp ile enfekte mide mukozasında NFκB sinyal yolunun aktive olduğu ve Th1 sitokin yanıtını artırdığı gösterilmiştir (129). Hirata ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada insan epitel hücrelerinde Hp aracılı uyarı ile IκB alfa fosforilasyonu ile NFκB'nin aktive olduğu, interlökin-8 (IL-8) üretiminin arttığı saptanmıştır. Hp uyarısı ile NFκB aktivasyonunun artışında Cag proteininin rol oynadığı gösterilmiştir (130).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Ve Kontrol Grubunun Özellikleri

Bu çalışmaya Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji polikliniğine ve acil servise başvuran, 18 yaş ve üzeri primer İTP tanılı olan tedavi almış ve/veya almamış 86 İTP hastası alındı. Kontrol grubu olarak aynı yaş grubunda kemik iliği tutulumu bulunmayan 30 lenfoma hastası alındı. Özellikleri belirtilen hasta ve kontrol grubunda bulunan hastaların mevcut bilgilerine Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi arşivinde bulunan dosyalardan ulaşıldı. Hasta grubundan tanı ve tedavi sırasında alınmış olan hemogram, biyokimyasal veriler, hepatit markerleri, HIV markeri, anti nükleer antikor (ANA), anti mitokondriyal antikor (AMA), anti düz kas antikor (ASMA), gaytada bakılmış olan Hp antijeni sonuçlarına hasta dosyaları taranarak ulaşıldı.

Hasta grubu için dışlanma ölçütleri;

1. Akut ve kronik enfeksiyonlar

2. Kronik inflamatuvar hastalık
3. İmmün yetersizlik
4. Diyabetes mellitus
5. Otoimmün hastalıklar
6. Hematolojik maligniteler
7. Solid tümörler

Kontrol grubu için dışlanma ölçütleri;

1. Akut ve kronik enfeksiyonlar
2. Kronik inflamatuvar hastalık
3. İmmün yetersizlik
4. Diyabetes mellitus
5. Otoimmün hastalıklar
6. Kemik iliği tutulumu olması
7. Solid tümörler

3.2. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma için Adnan Menderes Üniversitesi Etik Kurulundan (Sayı:14083461/050.04-86, karar 11, protokol no:2012/154) onay alındı.

3.3. İstatiksel Yöntem

Tüm sonuçlar ortalama±standart sapma olarak verildi. Veri girişleri ve sonuçların değerlendirilmesi SPSS 18 ortamında yapıldı. Hasta, kontrol grupları arasındaki veriler student-t testi ve Chi-square testleri ile yapıldı. $P<0.05$ değerler anlamlı kabul edildi.

3.4. NFκB Boyamasının Hazırlanması

Patolojik değerlendirme için İTP tanılı hastaların kemik iliği biyopsi örnekleri değerlendirilmiştir. Ayrıca biyopsilerden 3 mikron kalınlığında kesitler lizinli lama alınarak ovidin ve biotin immünohistokimya yöntemiyle NFκB (Human anti-NFκB, p65, monoklonal antibody, Chemicon, USA&Canada; 1/500) çalışılmıştır. Kesitler negatif ve pozitif semikantitatif yöntemle değerlendirilmiştir (131).

4. BULGULAR

Çalışmaya Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji polikliniğine ve acil servise başvuran, 18 yaş ve üzeri primer İTP tanılı olan tedavi almış ve/veya almamış 86 hasta (56 kadın ve 30 erkek, yaş ortalaması 48 ± 18 yıl) ve kontrol grubu olarak kemik iliği tutulumu olmayan 30 lenfoma hastası (10 kadın, 20 erkek, yaş ortalaması 59 ± 18 yıl) alındı. Çalışmamız retrospektif bir çalışma olduğu için hasta ve kontrol grubunun bilgilerine Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi arşivinde bulunan dosya kayıtlarından ulaşıldı. Hasta ve kontrol grubunun demografik verileri tablo-III'te verildi.

Tablo-III: Hasta ve Kontrol Gurubunun Demografik Verileri

Özellik	Hasta	Kontrol	Toplam
Olgu sayısı(n)	86	30	116
Cinsiyet			
Erkek (n / %)	30 (%34,9)	20 (%66,7)	50 (%43,1)
Kadın (n / %)	56 (%65,1)	10 (%33,3)	66 (%56,9)
Yaş (Yaş aralığı)	48 ± 18 (20-82)	59 ± 18 (21-84)	

Çalışmaya alınan İTP'li hastaların tanı anındaki başlangıç hematolojik verilerine, takipleri sırasında 3. ay, 6. ay, 12. aydaki hematolojik parametrelerine (Tablo-IV) ve tanı anında ANA, ASMA, AMA, hepatit markerleri, anti-HIV, gaytada Hp antijeni (Tablo-V) ve tiroid fonksiyon testlerine (Tablo-VI) bakıldı.

Tablo-IV: Hastaların tanı anında, 3. Ay, 6. Ay ve 12. Aydaki Hematolojik verileri

	Tanı Anında	3. ay	6. ay	12. ay
Hemoglobin (g/dl)	12,21 ± 2,10	12,80 ± 1,64	12,51 ± 1,62	12,28 ± 1,63
Hematokrit (%)	37,12 ± 5,74	38,92 ± 4,42	37,92 ± 4,57	37,58 ± 4,35

Lökosit (/µL)	7747,09 ± 2882,23	9402,37 ± 3606,04	9426,57 ± 3990,16	8271,25 ± 3181,24
Trombosit (/µL)	29430,23 ± 28492,53	162712,50 ± 148733,23	153242,86 ± 126829,61	95803,57 ± 116943,40
MPV (fL)	9,79 ± 2,68	9,94 ± 2,38	10,17 ± 2,31	10,72 ± 2,47

Tablo-V: Hastaların ANA-ASMA-AMA, Hepatit-HIV markerleri, Gaytada Hp antijeni verileri

	ANA	AMA	ASMA	HBsAg	Anti-HBs	Anti-HCV	Anti-HIV	Gaytada Hp antijeni
Pozitif (n)	11	3	0	1	19	1	0	17
Negatif (n)	59	67	70	74	55	74	76	37
Çalışılmamış(n)	16	16	16	11	12	11	10	32
Toplam (n)	86	86	86	86	86	86	86	86

Tablo-VI: Hastaların Tiroid fonksiyon testleri verileri

	TSH (uIU/ml)	Serbest T4 (ng/dl)
Çalışılmış (n)	81	81
Çalışılmamış (n)	5	5
Toplam (n)	86	86
Ortalama değerler	1,09±0,84	1,18±0,21

(Not:TSH normal aralık:0,35-4,94 uIU/ml. Serbest T4 normal aralık:0,7-1,48 ng/dl)

Çalışmamızdaki 86 İTP hastasından 11’inde ANA pozitifliği, 3’ünde AMA pozitifliği saptandı. Yapılmış olan değerlendirmeler sonucunda bu parametrelerin pozitifliği bu hasta gruplarında herhangi bir otoimmün hepatit, SLE, Sjögren hastalağı, romatoid artrit benzeri gibi herhangi bir otoimmün kökenli hastalıkla ilişkilendirilemedi. 1 hastada kronik

HBV ve 1 hastada ise kronik HCV saptandı. Ancak HBV ve HCV tanıları hastaların İTP tanıları aldıktan ve tedavilerine başlandıktan sonra, İTP nedeni ile takiplere geldikleri süreçlerde ortaya çıktı. Hastalardaki trombositopeni nedeni olarak sekonder İTP düşünüldü.

Hastaların takipleri sırasında tedavi alan/almayan hastalar dahil olmak üzere tanı anı-3. ay, tanı anı-6. ay ve tanı anı-12. aydaki ortalama trombosit sayıları karşılaştırıldı, her 3 karşılaştırmada da anlamlı farklılık olduğu ($p<0,001$) ve trombosit sayılarında artış olduğu gözlemlendi (Tablo-VII).

Tablo-VII: Tanı anı-3.ay, tanı anı-6.ay, tanı anı-12.ay ortalama trombosit sayıları

	Ortalama Trombosit Sayısı (/ μ L)	P değeri
Tanı Anı	29430,23 $\pm$ 28492,53	
3. Ay	162712,50 $\pm$ 148733,23	<0,001
Tanı Anı	29430,23 $\pm$ 28492,53	
6. Ay	153242,86 $\pm$ 126829,61	<0,001
Tanı Anı	29430,23 $\pm$ 28492,53	
12. Ay	95803,57 $\pm$ 116943,40	<0,001

Hastaların takipleri sırasında bakılan tanı anındaki, 3. ay, 6. ay, 12. aydaki trombosit sayılarına göre eski ve yeni tanı kriterlerine göre evrelendirmeleri yapıldı ve yeni tanı kriterlerine göre evresi değişen hastalar olup olmadığı belirlendi. 86 hastadan 33'ünün takiplerine düzenli gelmemiş olmalarından dolayı eski ve yeni tanı kriterlerinin her ikisine göre birden evrelemeleri yapılamadı. 13 hastanın refrakter olduğu, 11 hastanın her iki sınıflamaya göre de akut, 15 hastanın ise her iki sınıflamaya göre de kronik İTP olduğu

belirlendi. 3 hastanın eski tanı kriterlerine göre kronik iken yeni tanı kriterlerine göre persistant olduğu, 11 hastanın ise eski tanı kriterlerine göre akut iken yeni tanı kriterlerine göre persistant İTP olduğu saptandı.

Hastalar hastalığın şiddetine göre ağır İTP ve ağır olmayan İTP olarak ayrıldı (Tablo-VIII).

Tablo-VIII: İTP şiddeti

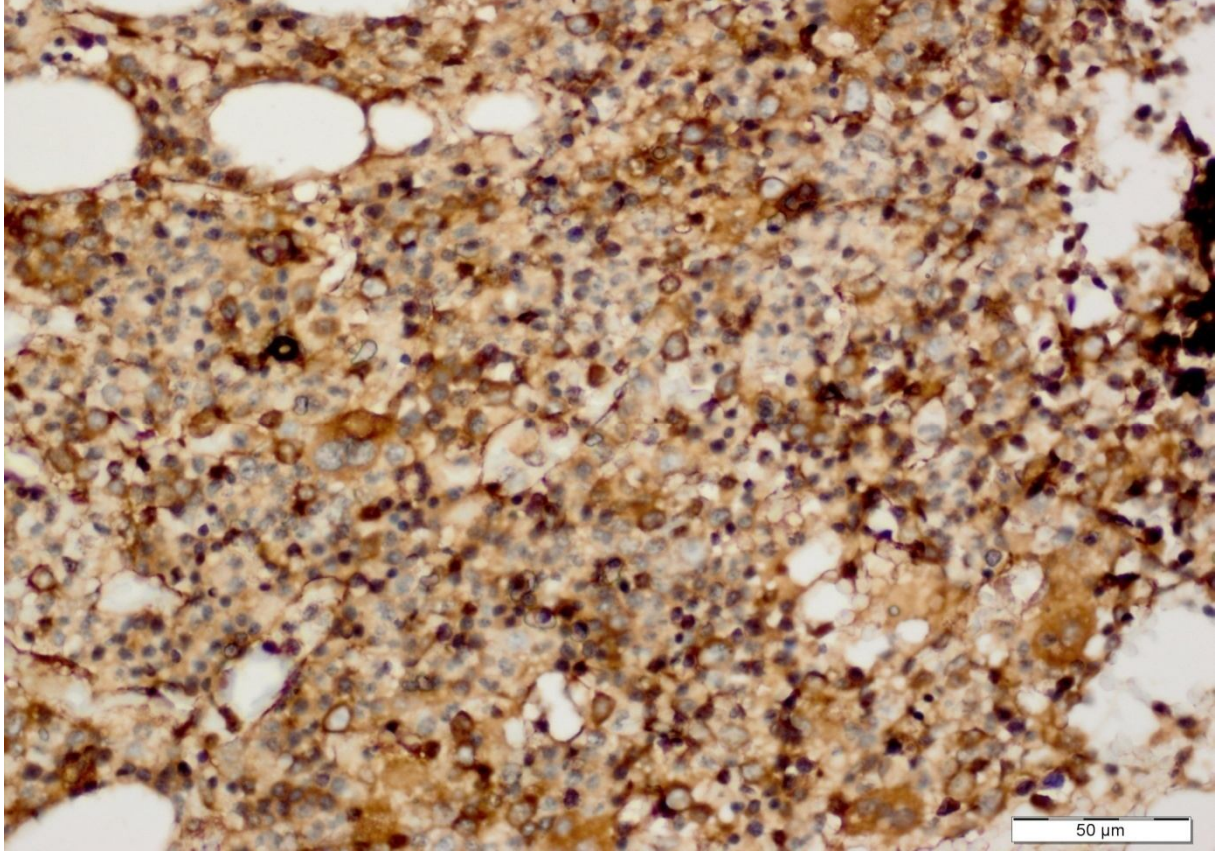
	Hasta Sayısı (n)
Ağır İTP	63
Ağır olmayan İTP	22
Bilinmiyor	1
Toplam	86

86 İTP hastasının 40'ında yapılan kemik iliği örneklerinde ve kontrol grubunda bulunan 30 olgunun kemik iliği örneklerinde NFκB (p65) boyaması yapıldı. Boyanma paternine göre örnekler pozitif (şekil-3) ve negatif (şekil-4) olarak ayrıldı. Ve İTP hastalarının kemik iliği örneklerinde NFκB boyamasının kontrol grubuna göre anlamlı olarak ($p<0,001$) pozitif olduğu saptandı (Tablo-IX).

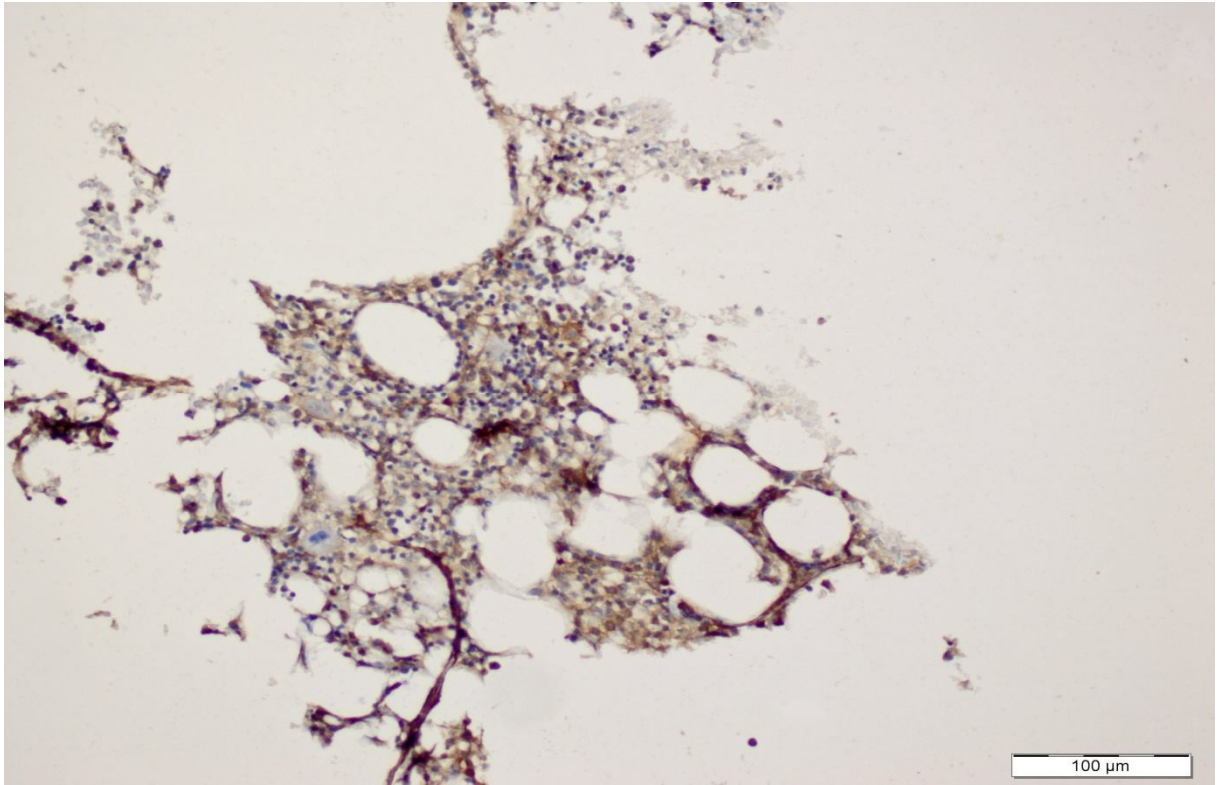
Tablo-IX: Hasta ve Kontrol Grupları Arasında NFκB Boyaması Karşılaştırılması

	İTP Hastaları (n)	Kontrol Grubu (n)	P Değeri
Negatif	13	10	<0,001
Pozitif	27	20	
Bakılmamış	46	-	
Toplam	86	30	

(Chi-Square Tests)



Şekil-3: NFκB pozitifliği, NFκBx20.



Şekil-4: NFκB negatifliği, NFκBx10.

Hastaların tedavileri ile ilgili verilerden elde edilen sonuçlar şu şekildedir; 22 hasta tedavisiz izlendiği, 44 hasta 1. sıra tedavi aldığı, 17 hastada 2. sıra tedaviler uygulandığı saptandı. 3 hastanın tedavileri ile ilgili bilgilere ulaşılamadı. Toplam 86 hastadan 8 hastaya Hp eradikasyonu uygunlandığı, 51 hastada ise steroid bağımlılığı saptandı (Tablo-X).

Tablo-X: Hastaların Tedavileri İle İlgili Veriler

	Tedavi Uygulanan	Tedavisiz İzlemde Olan	Tedavi Bilgilerine Ulaşılamayan	H.Pilori Eradikasyonu Uygulanan	Steroid Bağımlı Olan
Hasta Sayısı (n)	1.Basamak Tedavi:44 2.Basamak Tedavi:17	22	3	8	51

Tablo-XI’de çalışmaya aldığımız 86 hastanın splenektomi, aksesuar dalak ve refrakter olma durumları ile ilgili veriler gösterildi.

Tablo-XI: İTP Hastalarında Splenektomi, Refrakterlik ve Aksesuar Dalak İle İlgili Veriler

	Splenektomi	Refrakter	Aksesuar Dalak
Evet (n)	27	14	8
Hayır (n)	58	71	47
Bilinmiyor (n)	1	1	31
Toplam (n)	86	86	86

Hp pozitif ve negatif olan hastalarda NFκB boyaması (Tablo-XII) ve splenektomi uygulanmış ve uygulanmamış olan hastalarda NFκB boyaması pozitif ve negatifliği değerlendirildi (Tablo-XIII).

Tablo-XII: İTP Hastalarında Hp ve NFκB İlişkisi

	Gaytada Hp pozitif (n)	Gaytada Hp negatif (n)	P Değeri
NFκB pozitif (n)	8	13	0,561
NFκB negatif (n)	4	4	
Toplam (n)	12	17	

Tablo-XIII: İTP Hastalarında Splenektomi ve NFκB İlişkisi

	Splenektomi Yapılmış (n)	Splenektomi Yapılmamış(n)	P Değeri
NFκB pozitif (n)	7	14	0,665
NFκB negatif (n)	2	6	
Toplam (n)	9	20	

5. TARTIŞMA

İTP genel olarak, yetişkinlerde 30-60 yaş arasında ve kadınlarda daha yaygındır, yaklaşık olarak kadınlarda erkeklerden iki kat daha sık gözlenir (11, 49). Yaptığımız çalışmada hastaların 30'u erkek, 56'sı kadın, yaş ortalamaları 48(±18) yaş olup literatürde yapılan çalışmalarla uyumludur.

İTP'de dalak başta olmak üzere retiküloendotelyal sistemde trombosit yıkımında artış ve bazı hastalarda megakaryositlerin maturasyonu ve trombosit üretiminde azalma olması trombositopeni gelişiminde rol oynar (10). İmmünglobülin spesifitesinin çeşitliliği nedeni ile çocuk ve erişkinler trombositlere karşı otoantikor oluşturma potansiyeline sahiptir. Bilinmeyen nedenlerle, bu kişinin kendisine reaktif antitrombosit klonları fetal gelişim sırasında silinmemekte ve doğumdan sonra kişinin antikor repertuarında bulunmaya devam etmekte, ancak periferik tolerans olarak adlandırılan bir çeşit doğal immün süpresyonun sıkı kontrolü altında bulunmaktadır (4, 31). Antitrombosit antikor üretimi trombosit özgü yardımcı T hücrelerinin kontrolü altındadır. İTP patofizyolojisinde ana unsurlardan biri kendi antijenine olan bireysel toleransın kaybolmasıdır (32). Tetikleyici faktörler, trombositlere karşı antikor gelişmesine neden olmakta, bu antikorlarla kaplanan trombositler de makrofaj veya dentritik

hücreler gibi antijen sunan hücrelerin reseptörlerine bağlanıp hücre içine alınarak yıkılmaktadırlar (49). İTP'li hastalarda antikor yapımını başlatan neden tam olarak bilinmemektedir. Otoantikorların oluşumu hücrel ve humoral sistemler tarafından düzenlenmekte ve kontrol edilmektedir (46).

CD4⁺ Th hücrelerinin, bağışıklık sisteminin en önemli düzenleyici bileşeni olduğu düşünülmektedir. Th hücreleri antijenlere karşı sitokin sekresyonu ve hücrel yanıtı modüle eder. Th hücrelerinin 'Th1' ve 'Th2' olarak iki ana türü tarif edilmiştir. T hücreleri aktive olduğunda bu hücrelerin yanıtları salgıladıkları sitokin ürünleri ile genellikle ayırt edilebilir. Genel olarak Th1; INF γ , tümör nekroz faktör beta (TNF- β) ve IL-2 varlığı ile Th2 ise IL-4, IL-5, interlökin-6 (IL-6), interlökin-9 (IL-9), IL-10 ve interlökin-13 (IL-13) varlığı ile karakterizedir. Ancak Th1 ve Th2 alt tipleri genellikle IFN γ /IL-4 üretimine göre tanımlanmaktadır. Çünkü IL-2, IL-6 ve IL-10 üretimi sadece tek bir alt tip ile sınırlı değildir. İTP'li hastalarda yapılan çalışmalarda Th1/Th2 oranında artış olduğu, ayrıca T hücrelerinin direkt sitotoksik etkisi ile trombosit yıkımında rol oynadığı gösterilmiştir (4, 132). İTP'de anormal Th hücrelerinin etkisi ile doğrudan B hücreleri differansiye olmakta ve trombosit otoantikorlarının sentezlenmesine yol açmaktadır (4, 46).

Semple ve arkadaşları (50) yaptıkları çalışmada kronik İTP'li hastalarda Th1 aktivasyon paternine eğilimli sitokin paterni saptamıştır. Kronik İTP'de artmış serum IL-2, IFN γ , IL-10 seviyeleri saptanmışken IL-4 seviyeleri ölçülebilir düzeyde bulunmamıştır. Yoshimura ve arkadaşları (133) ise İTP'li olgularda artmış seviyede IL-2, IFN γ ve makrofaj koloni stimüle edici faktör (M-CSF) rapor etmiştir. Panitsas ve arkadaşlarının (51) yaptıkları çalışmada İTP'li hastalarda kontrol grubuna göre IL-2 ve IFN γ gibi Th1'e bağlı sitokinlerde artış gözlenmiştir. İlginç olarak bu artış remisyondaki hastalarda aktif hastalığı olanlara göre daha belirgin olmuştur. Yine aynı çalışmada IL-4, IL-5 ve IL-10 gibi Th2'ye bağlı sitokinlerde baskılanma olduğunu saptamışlar ve baskılanmanın aktif hastalığı olanlarda remisyondaki hastalara göre daha belirgin olduğunu rapor etmişlerdir. Bu bulgular kontrol grubu ile karşılaştırıldığında genel olarak, aktif ve remisyonda hastalığı olanlarda önemli ölçüde artmış Th1/Th2 oranlarını açıklar (4).

Wang ve arkadaşlarının (132) kronik İTP'li hastalarda yaptıkları çalışmada hem periferik kanda hem de splenositlerde aktif İTP'li hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmış Th1/Th2 oranı bildirmişlerdir. Olsson ve arkadaşlarının (134) çalışmasında İTP'li hastalarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında IL-2, IFN γ , granzim A, granzim B ve perforin gibi sitotoksik genlerin ekspresyonunda artış ve trombositlerde sitotoksik hücre aracılı lizis olduğu gösterilmiştir.

Hemen her hücre tipinde var olan NFκB, sitoplazmada spesifik inhibitörlere bağlı olarak inaktif formda bulunur (117, 118). Bakteriler, virüsler, büyüme faktörleri, kemoterapötik ajanlar, iyonize radyasyon, onkogenler, karsinojenler, interlökinler, lipopolisakkaritler, immünglobülinler, reaktif oksijen türleri ile psikolojik, fizyolojik ve oksidatif farklı stres uyarılarını içine alan çok geniş kitlede ekstrasellüler uyarılar NFκB moleküllerini aktive ederler (13, 14, 16, 117). Aktive NFκB de hücre büyümesi, diferansiyasyonu, sitokin prodüksiyonu, hematopoez, transformasyon, apoptoz, proliferasyon, immünite, invazyon, angiogenez ve metastaz ile ilgili çok sayıda gen ekspresyonunu kontrol eder (14-18). NFκB aktivasyonu ile uyarılan genlerin içinde IL-2, IL-6, IL-8, interlökin-1b (IL-1b), interlökin-12 (IL-2) reseptörü, IL-12 p40 alt ünitesi, vasküler hücre adhezyon molekülü-1 (VCAM-1), hücre içi adhezyon molekülü-1 (ICAM-1), E-selektin, tümör nekroz faktör alfa (TNF-α), IFNγ, granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktörü kodlayan genler de bulunmaktadır (19, 135). NFκB akciğer hastalıkları, kalp damar hastalıkları, kanser, otoimmün hastalıklar, deri hastalıkları ve nörodejeneratif hastalıklar gibi kronik inflamatuvar süreçlerde sık sık aktive olmaktadır (15, 124). NFκB doğal ve adaptif immün yanıtın düzenlenmesinde rol oynar. NFκB, IL-2 ve IL-4 aracılı T hücre proliferasyonunda, Th1 hücre yanıtlarının gelişiminde rol oynar. Yine Th1 hücre fonksiyonları açısından gerekli olan interlökin-18 (IL-18) ve IFNγ üretiminde, B lenfositlerinin olgunlaşma sürecinde gereklidir. Fareler üzerinde yapılan çalışmalarda NFκB1 ve NFκB2 yokluğunda olgun B hücrelerinin bulunmadığı gösterilmiştir. Kısacası NFκB proteinlerinin lenfositlerin gelişim süreci ve fonksiyonlarının düzenlenmesi sürecinde çeşitli rolleri bulunmaktadır (119).

Kojima ve arkadaşlarının (136) insan akut myeloid lösemik hücrelerde yaptıkları çalışmada NFκB'nin IL-18 aracılı IFNγ gen regülasyonunda önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Myeloid farklılaşma faktör 88 (MyD88), NFκB'nin toll-like reseptör ve IL-1 reseptör kaynaklı aktivasyonunda görev yapan bir adaptör proteindir (137). Adachi ve arkadaşlarının (138) farelerde yaptıkları çalışmada, MyD88 eksik farelerde NFκB sinyalizasyon defektine bağlı olarak IL-18 kaynaklı IFNγ üretiminin kusurlu olduğu ortaya koyulmuştur. Neurath ve arkadaşlarının (139) yaptığı çalışmada 2,4,6,-trinitrobenzen sülfonik asit (TNBS) ile farelerde Crohn hastalığı ile benzer özelliklerde transmural granümatöz kolit oluşturulmuş. TNBS ile indüklenen kolit gelişimini NFκB'nin güçlü bir şekilde aktive ettiği ve kolit gelişen farelerde IL-10 eksikliği de olduğu gözlenmiştir. Marok ve arkadaşlarının (140) yaptıkları çalışmada romatoid artritli hastaların inflamatuvar sinovial sıvılarında NFκB'nin aktive olduğunu tespit etmişlerdir. Benzer şekilde Miagkov ve arkadaşlarının (141) romatoid artritli hayvan modellerinde (sıçanlarda) yaptıkları çalışmada sinovial sıvıda NFκB'nin

aktivasyonu gösterilmiştir. Karlfried ve arkadaşlarının (142) romatoid artrit sinoviyal dokularından elde edilen fibroblast benzeri sinoviyositlerinde yaptıkları çalışmada NFκB aracılı IL-6 ve IL-8 sentezinin arttığı gösterilmiştir.

Çalışmamızda İTP'li hasta grubu ile lenfoma tanılı kontrol grubundan yapılan kemik iliği biyopsi örneklerinde NFκB (p65) boyaması yaptık. İTP'li hasta grubunda kontrol grubuna göre NFκB boyamasında anlamlı olarak artış olduğunu saptadık ($p<0,001$). Yaptığımız literatür taramalarında şu ana kadar İTP ve NFκB arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmaya rastlamadık. NFκB'nin immünite, sitokin prodüksiyonu, otoimmün hastalıklar, kronik inflamatuvar süreçlerde rol oynadığı daha önce yapılmış olan çalışmalarda kanıtlanmıştır. Romatoid artrit, inflamatuvar barsak hastalıklarında bahsetmiş olduğumuz çalışmalarda gösterilmiş olduğu gibi İTP patogenezinde de NFκB'nin immün mekanizmaların işleyişi üzerinde etkin olduğunu düşünüyoruz. NFκB artışının İTP'li hastalarda yapılmış olan diğer çalışmalarda gösterildiği gibi IL-2, IFNγ gibi sitokin profilinin Th1 yönüne ağırlık kazanacak şekilde gelişimi, trombositlerde litik etkiye yol açacak sitotoksik etkili enzimlerin salınımı, yine Th hücreleri üzerine olan etkiyle otoantikor yapımının artışı gibi süreçlerde bireysel toleransın kaybolması sonucu tetikleyici faktörlerin de rolü ile yatkın olan kişilerde İTP'nin gelişiminde rol oynadığını düşünmekteyiz. Tabi ki çalışmamızda İTP'li hastalarda NFκB yanında hastalık sürecinde sitokin profilini ortaya koymamamız çalışmamızın kısıtlılığı olmuştur. Bu nedenle hastalarımızda İTP'nin ortaya çıkışında hücresel ve humoral immün yanıtların gelişim sürecinin işleyişi konusunda açık bir bilgi veremiyoruz. Ancak şunu biliyoruz ki yapılmış olan diğer çalışmalar NFκB'nin immün regülasyonda, otoimmün hastalıkların gelişiminde önemli rol oynadığı; IL-2, IFNγ gibi İTP patogenezinde önemli oldukları gösterilmiş olan sitokinlerin salınımını uyaran genlerin regülasyonunda rolü olduğu ve çalışmaya aldığımız hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak NFκB artışı olduğudur.

Geçmiş yıllarda İTP'nin sadece destrüktif bir olay olduğu, artmış trombosit yıkımını kompanse etmek için trombosit üretiminin arttığı varsayıldı (4). Branehog ve arkadaşlarının (143) yaptığı çalışmada İTP'li hastaların kemik iliği örneklerinde megakaryositlerin sayısında ve volümünde kontrol grubuna göre anlamlı olarak artış olduğu saptanmıştır. Megakaryosit sayı ve volüm artışının periferik trombosit sayısı ile ters orantılı olduğu, megakaryositlerde daha çok olgunlaşmamış formlarına doğru kayma olduğu, trombosit boyutu ile genç megakaryositlerin oranı arasında anlamlı bir ilişki olduğu ve trombosit boyutu ile trombosit yaşam süresi arasında ters bir ilişki olduğu ortaya koyulmuştur. Yapılan bazı çalışmalarda 9-10 gün olan trombosit yaşam süresinin İTP'li hastalarda 5 saat ile 5 güne kadar azaldığı gösterilmiştir (144). Harker'ın yaptığı çalışmada

(54) da İTP'li hastalarda megakaryositopoezde artış olduğu saptanmıştır. İTP'de trombositopeni gelişiminde retiküloendotelyal sistemde trombositlerin antikor aracılı yıkımı dışında da mekanizmalar olduğu gösterilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda bazı hastalarda trombopoezin de bozulduğu fark edilmiştir. Stahl ve arkadaşlarının (59) fare megakaryositleri üzerinde yaptıkları çalışmada trombositlere karşı oluşan antikorların aynı zamanda özellikle trombopoez aşamasındaki megakaryositlerle de etkileşerek hasara yol açtığı gösterilmiştir. Ballem ve arkadaşlarının (33) yaptıkları çalışmada da trombosit ilişkili antikorların sayısı ile trombosit döngüleri arasında ters orantı olduğu, trombosit antikorlarının trombosit üretimini bozduğu saptanmıştır. McMillan ve arkadaşları da (61) benzer şekilde İTP'li hasta plazmasının kültürlerde megakaryosit üretimini azalttığını ve megakaryosit maturasyonunu bozduğunu saptamışlardır. Ancak, bazı İTP'li hastalarda düşük trombosit üretiminin kanıtlarına rağmen, kemik iliğinde megakaryositlerin sayısı genellikle normal veya artmıştır. Bazı çalışmalarda İTP'li hastaların megakaryositlerinde apoptoz ile uyumlu morfolojik değişikliklerin sağlıklı kontrollerinkine göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (62). Houwerzijl ve arkadaşları (62) erişkin İTP'li hastalarda yaptıkları çalışmada megakaryositlerde sitoplazmik vakuolizasyon, mitokondriyal şişme, endoplazmik retikulum dilatasyonu, nükleer parçalanma, kromatin yoğunlaşması gibi apoptoz / para-apoptoz ile uyumlu ultrastrüktürel anormallikler geliştiğini gözlemişlerdir.

Megakaryopoezisin ayrıntılı mekanizması halen çok iyi bilinmemektedir. Ancak c-Mpl ligandın (aynı zamanda trombopoietin ya da megakaryosit büyüme ve gelişme faktörü olarak anılan) megakaryopoezisi düzenleyen başlıca sitokin olduğu bilinmektedir. Trombositler megakaryositlerin polipoidleşmesi sonucu oluşurlar. Mpl ligand aracılı transdüksiyon, çeşitli sinyal yolları üzerinden megakaryosit farklılaşması ve polipoidleşmesi üzerine etki gösterir. Megakaryositlerde farklılaşmayı uyarır, mitotik proliferasyonu inhibe eder. Mpl ligand aracılı uyarı, farklı sinyal yolları veya aynı sinyal yolağının karışık etkili mekanizmaları üzerinden megakaryositlerin gelişimsel durumuna bağlı olarak hücresel döngü üzerinde farklı etkiler oluşturur. Zhang ve arkadaşları (145) fareler üzerinde yaptıkları çalışmada megakaryositlerde Mpl reseptör aktivitesi ve NFκB sinyal yolu arasında bağlantı olduğunu saptamışlardır. Proliferatif dönemdeki megakaryositlerde NFκB'nin rolü olduğu gösterilmiştir. Mpl ligand uyarısı ile megakaryositlerde ani ve geçici bir NFκB aktivite artışının ardından zamanla NFκB aktivitesinde azalma olduğunu saptamışlardır. Bu ikinci süreç megakaryositlerde mitotik proliferasyonda azalma ve apoptotik hücre fraksiyonunda artış ile bağlantılıdır. NFκB aktivasyonu proliferasyon artışı ve apoptozdan koruma ile ilişkilendirilmiştir. NFκB'nin düşük seviyeleri mitotik proliferasyon

inhibisyonu ve geç megakaryopoez sırasında apoptoz artışı ile ilişkilendirilmiştir. Beg ve arkadaşları (146) farelerde yaptıkları çalışmada NFκB p65/Rel A alt ünitesinin fonksiyon dışı bırakılmasının ardından gelişimlerinin 16. gününde ileri karaciğer apoptozu sonucu farelerin öldüklerini göstermişlerdir. Bu çalışma bize NFκB'nin hücre ölümünü kontrol etmedeki görevini göstermektedir (146). TPO megakaryosit membranı üzerinde bulunan kendi reseptörüne (c-MPL) bağlanarak megakaryosit proliferasyonu ve farklılaşmasını ve trombosit üretimini uyarır. Trombosit sayısında düşüş, TPO artışı ile sonuçlanır. Ancak İTP'de TPO seviyeleri normal veya hafif artmıştır (147, 148).

İTP patofizyolojisi ile ilgili daha önce yapılan çalışmalarda İTP'li hastalarda megakaryosit sayısının sıklıkla artmış veya normal olmasına rağmen bazı hastalarda sanıldığı aksine trombosit yapımının azalmış veya normal kaldığı gösterilmiştir. Hangi hasta grubunda megakaryositlerin sayısının neden arttığı ve hangi hasta grubunda megakaryopoezin neden bozulduğu, trombosit yapımının neden azaldığı henüz net olarak bilinmemektedir. Zhang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada NFκB'nin megakaryositler üzerinde proliferasyonda ve antiapoptotik süreçlerde rol oynadığını saptadıklarını belirtmişler. Biz İTP'li hastalarda NFκB artışının megakaryosit sayı ve volüm artışında rolü olduğunu düşünmekteyiz. Daha önce yapılan çalışmalarda TPO seviyelerinin de İTP'li hastalarda normal veya hafif arttığının gösterilmiş olmasından da yola çıkarak, NFκB artışı ile megakaryosit sayısında ve volümünde artış olduğunu ancak TPO artışının olmamasının ya da hafif artmış olmasının megakaryosit matürasyonu ve farklılaşmasının yetersiz kalmasına sebep olduğunu ve İTP'de retiküloendotelial sistem tarafından trombositlerin aşırı yıkımının ve megakaryopoez sürecinde trombosit üretiminin artmış olmasına rağmen yetersiz kalmasının sonucunda trombositopeni geliştiğini düşünmekteyiz.

Yapılan çalışmalarda yanıt oranları arasında çeşitli varyasyonlar olmakla birlikte, yetişkin İTP'li hastaların yaklaşık yarısında Hp eradikasyonu ile birlikte trombosit yanıtı gözlenmiştir. Hp eradikasyonu sonrasında trombosit otoantikorlarının seviyesinde de düşüş olduğu gösterilmiştir (110-111). Franchini ve arkadaşları (149) yaptıkları meta-analizde 788 İTP hastasını içeren 17 çalışmanın verilerini değerlendirmelerinin sonucunda Hp eradikasyonu ile trombosit sayısında artış arasında korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Hirata ve arkadaşları da (130) yaptıkları çalışmada Hp Cag proteininin NFκB aktivasyonunu artırdığını göstermişlerdir. Biz de yaptığımız çalışmada NFκB ve Hp arasında istatistiksel olarak bağlantı olup olmadığını değerlendirdik. Hp pozitif ve negatif olan hasta gruplarında kemik iliğinde yaptığımız NFκB boyaması sonuçlarını karşılaştırdık. Ancak Hp pozitifliği ile NFκB pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki saptamadık (p:0,561). Benzer şekilde çalışmaya

aldığımız İTP’li hastalarda splenektomi yapılmış olanlar arasında da NFκB pozitif ve negatifliği açısından ilişki olup olmadığını değerlendirdik. Ancak anlamlı bir fark saptamadık (p:0,665).

İTP’li hastalarda NFκB aktivasyonunda artış olmaktadır. NFκB sinyal yolağı ve İTP arasındaki ilişkiye yönelik daha geniş vaka serilerinde yapılacak olan çalışmalar İTP patofizyolojisi ve yeni tedavi arayışları açısından katkı sağlayabilir.

6. SONUÇLAR

1. İTP’li hastalarda kemik iliğinde NFκB aktivasyonunda artış saptanmıştır.
2. Hp pozitifliği olan İTP’li hastalarda Hp negatif olan hastalara göre kemik iliğinde NFκB aktivasyonunda anlamlı bir artış gözlenmemiştir.
3. Splenektomi uygulanan İTP’li hastalarda splenektomi uygulanmamış olanlara göre kemik iliğinde NFκB aktivasyonunda anlamlı bir artış bulunmamıştır.

7. ÖZET

Amaç: İmmün trombositopenik purpura (İTP) trombositopeni derecesine bağlı olarak kanama riskinin arttığı, geçici veya kalıcı olabilen, trombosit sayısında azalma ile karakterize immün aracılı edinsel bir hastalıktır. Nükleer faktör kappa beta (NFκB) hücre büyümesi, diferansiyasyonu, sitokin prodüksiyonu, apoptoz ve immünite ile ilgili çok sayıda gen ekspresyonunu kontrol etmektedir. Biz bu çalışmada otoimmün bir hastalık olan İTP ile NFκB arasında ilişki olup olmadığını saptamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 18 yaş üzeri 86 İTP hastası ve kontrol grubu olarak 18 yaş üzeri kemik iliği tutulumu olmayan 30 lenfoma hastası alındı. İTP hastalarının tanı anındaki biyokimyasal, hematolojik verileri, anti nükleer antikor, anti mitokondriyal antikor, anti düz kas antikor pozitiflikleri, hepatit ve insan immün yetmezlik virüsü pozitifliği, gaytada helicobakter pilori antijeni pozitifliği, takipleri sırasındaki hematolojik parametreleri bakıldı. Hasta ve kontrol grubunun demografik verileri kaydedildi. 40 İTP hastası ve 30 lenfoma hastasının kemik iliği biyopsi örneklerinden 3 mikron kalınlığında kesitler lizinli lama alınarak ovidin ve biotin immünohistokimya yöntemiyle NFκB (p65) çalışıldı. Sonuçlar negatif ve pozitif semikantitatif olarak değerlendirildi.

Bulgular: İTP'li hasta grubunda kontrol grubuna göre NFκB pozitifliğinde anlamlı olarak artış olduğunu saptadık ($p<0,001$).

Sonuç: İTP'li hastalarda NFκB aktivasyonunda artış olmaktadır. NFκB sinyal yolağı ve İTP arasındaki ilişkiye yönelik daha geniş vaka serilerinde yapılacak olan çalışmalar İTP patofizyolojisi ve yeni tedavi arayışları açısından katkı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: İmmün trombositopenik purpura, nükleer faktör kappa beta

İletişim Adresi: feyt1982@mynet.com

8. ABSTRACT

THE ROLE OF NUCLEAR FACTOR KAPPA BETA IN PATHOGENESIS OF IMMUN THROMBOCYTOPENIC PURPURA

Aim: Immune thrombocytopenic purpura (ITP) is an acquired immune-mediated disease characterized by increased risk of bleeding depending on the degree of thrombocytopenia, which might be temporary or permanent. Nuclear factor kappa beta (NFκB) controls the expression of many genes involved in cell growth, differentiation, cytokine production, apoptosis and immunity. In this study we aimed to determine the relationship between the NFκB and an autoimmune disease ITP.

Materials and Methods: Eighty-six ITP patients and 30 lymphoma patients with no bone marrow involvement as a control group; over the age of 18 were included in the study. Biochemical, hematological data, anti-nuclear antibody, anti-mitochondrial antibody, anti-smooth muscle antibody positivity, hepatitis and human immunodeficiency virus positivity, stool *Helicobacter pylori* antigen positivity at diagnosis and hematological parameters on follow-up of the ITP patients were recorded. Demographic data of the patient and control groups were recorded. NFκB (p65) was evaluated by using avidine and biotin immunohistochemistry on 3 micron thick sections from the bone marrow biopsy samples of 40 ITP and 30 lymphoma patients. Results were evaluated as negative and positive semi-quantitatively.

Results: We determined that ITP patients had significant NFκB positivity compared to the control group ($p < 0,001$).

Conclusion: NFκB activation is increased in patients with ITP. Further studies with larger patient populations may be necessary to determine the contribution of NFκB signaling pathway on ITP pathophysiology and may lead to new treatment modalities.

Key Words: Immune thrombocytopenic purpura, Nuclear factor kappa beta

9. KAYNAKLAR

1. Konkle BA. Kanama ve tromboz. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J (eds). Harrison's Principles Of Internal Medicine, 17. Baskı. 2013: 363-9.
2. McMillan R. Hemorajik bozukluklar: Trombosit ve damarsal yapılara ait bozukluklar. Goldman L, Ausiello D (eds). Cecil Medicine, 23.Baskı. 2011: 1289-301.
3. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Cines DB, Chong BH, Cooper N, Godeau B, Lechner K, Mazzucconi MG, McMillan R, Sanz MA, Imbach P, Blanchette V, Kühne T, Ruggeri M, George JN. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. Blood 2009; 113: 2386-93.
4. Cooper N, Bussel J. The pathogenesis of immune thrombocytopaenic purpura. Br J Haematol. 2006; 133: 364-74.
5. Cines DB, Bussel JB. How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). Blood 2005; 106: 2244-51.
6. Türk Hematoloji Derneği, Ulusal Tedavi Rehberi 2011, Bölüm 3. İmmün Trombositopeni Tanı Ve Tedavi Klavuzu.
7. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, Chong BH, Cines DB, Gernsheimer TB, Godeau B, Grainger J, Greer I, Hunt BJ, Imbach PA, Lyons G, McMillan R, Rodeghiero F, Sanz MA, Tarantino M, Watson S, Young J, Kuter DJ. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood 2010; 115: 168-86.
8. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L, Crowther MA Jr. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. Blood 2011; 117: 4190-207.
9. Khan M, Mikhael J. A review of immune thrombocytopenic purpura: focus on the novel thrombopoietin agonists. J Blood Med. 2010; 1: 21-31.
10. Stevens W, Koene H, Zwaginga JJ, Vreugdenhil G. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: present strategy, guidelines and new insights. Neth J Med. 2006; 64: 356-63.
11. Palau J, Jarque I, Sanz MA. Long-term Management of chronic Immune thrombocytopenic purpura in adults. Int J Gen Med. 2010; 3: 305-11.
12. Barsam SJ, Psaila B, Forestier M, Page LK, Sloane PA, Geyer JT, Villarica GO, Ruisi MM, Gernsheimer TB, Beer JH, Bussel JB. Platelet production and platelet destruction:

assessing mechanisms of treatment effect in immune thrombocytopenia. *Blood* 2011; 117: 5723-32.

13. Arabacı T, Çiçek Y, Albayrak M, Keleş ON. Agresif Periodontitisli Bireylerde Nükleer Faktör Kappa B Aktivasyonunun İmmünohistokimyasal Olarak İncelenmesi: Stereolojik Çalışma. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi* 2010; 20: 84-91.

14. Ekinci Ö, Memiş L. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Karsinomlarında Nükleer Faktör Kappa B İmmünohistokimyasal Ekspresyonunun Prognozla İlişkisi. *Gazi Tıp Dergisi* 2008; 19: 1-5.

15. Gupta SC, Sundaram C, Reuter S, Aggarwal BB. Inhibiting NF- κ B Activation by Small Molecules As a Therapeutic Strategy. *Biochim Biophys Acta*. 2010; 1799: 775–787.

16. Yıldız OG, Soyuer S, Soyuer I, Uçar K, Gündoğ M, Kaplan B, Özkan M. Gastrektomi sonrası adjuvan kemoradyoterapi uygulanan mide karsinomlu olgularda NF- κ B'nin prognostik önemi. *Türk Onkoloji Dergisi* 2007; 22: 69-73.

17. Pahl HL. Activators and target genes of Rel/NF-kappaB transcription factors. *Oncogene* 1999; 18: 6853-66.

18. Baldwin AS Jr. The NF-kappa B and I kappa B proteins: new discoveries and insights. *Annu Rev Immunol*. 1996; 14: 649-83.

19. Barnes PJ, Karin M. Nuclear factor-kappaB: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N Engl J Med*. 1997; 336: 1066-1071.

20. Rodeghiero F. Idiopathic thrombocytopenic purpura: an old disease revisited in the era of evidence-based medicine. *Haematologica* 2003; 88: 1081-7.

21. Blanchette M, Freedman J. The history of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Transfus Sci*. 1998; 19: 231-6.

22. Imbach P, Kühne T, Signer E. Historical aspects and present knowledge of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2002; 119: 894-900.

23. Frederiksen H, Schmidt K. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood*. 1999; 94: 909–13.

24. Fogarty PF, Segal JB. The epidemiology of immune thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Hematol*. 2007; 14: 515–9.

25. Schoonen WM, Kucera G, Coalson J, Li L, Rutstein M, Mowat F, Fryzek J, Kaye JA. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. *Br J Haematol*. 2009; 145: 235–44.

26. Feudjo-Tepie MA, Robinson NJ, Bennett D. Prevalence of diagnosed chronic immune thrombocytopenic purpura in the US: analysis of a large US claim database: a rebuttal. *J Thromb Haemost*. 2008; 6: 711–2.

27. Segal JB, Powe NR. Prevalence of immune thrombocytopenic purpura: analysis of administrative data. *J Thromb Haemost*. 2006; 4: 2377-83.
28. Neylon AJ, Saunders PW, Howard MR, Proctor SJ, Taylor PR. Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population-based cohort of 245 patients. *Br J Haematol*. 2003; 122: 966-74.
29. Doan CA, Bouroncle BA, Wiseman BK. Idiopathic and secondary thrombocytopenic purpura: clinical study and evaluation of 381 cases over a period of 28 years. *Ann Intern Med*. 1960; 53: 861-76.
30. Stasi R, Stipa E, Masi M, Cecconi M, Scimò MT, Oliva F, Sciarra A, Perrotti AP, Adomo G, Amadori S, et al. Long-term observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med*. 1995; 98: 436-42.
31. Roark JH, Bussel JB, Cines DB, Siegel DL. Genetic analysis of autoantibodies in idiopathic thrombocytopenic purpura reveals evidence of clonal expansion and somatic mutation. *Blood* 2002; 100: 1388-98.
32. Liu X, Peng J, Hou M. Restoration of T cell tolerance in primary ITP. *J Hematol Oncol*. 2012; 5 (Suppl 1): A5.
33. Ballem PJ, Segal GM, Stratton JR, Gernsheimer T, Adamson JW, Slinchter S. Mechanisms of thrombocytopenia in chronic autoimmune thrombocytopenic purpura. Evidence for both impaired platelet production and increased platelet clearance. *J Clin Invest* 1987; 80: 33-40.
34. Harrington WJ, Minnich V, Hollingsworth JW, Moore CV. Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura. *J Lab Clin Med*. 1951; 38: 1-10.
35. Shulman NR, Marder VJ, Weinrach RS. Similarities between known antiplatelet antibodies and the factor responsible for thrombocytopenia in idiopathic purpura: physiologic, serologic and isotopic studies. *Ann NY Acad Sci*. 1965; 124: 499-542.
36. He R, Reid DM, Jones CE, Shulman NR. Spectrum of Ig classes, specificities, and titers of serum antiglycoproteins in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1994; 83: 1024-32.
37. Diz-Küçükkaya R. Otoimmün trombositopenik purpura. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*. 2005; 1: 16-21.
38. Van Leeuwen EF, van der Von JT, Engelfriet CP, Von dem Borne AE. Specificity of autoantibodies in autoimmune thrombocytopenia. *Blood* 1982; 59: 23-6.

39. Van Leeuwen EF, Helmerhorst FM, Engelfriet CP, Von dem Borne AE. Maternal autoimmune thrombocytopenia and the newborn. *Br Med J (Clin Res.Ed)* 1981; 283: 104.
40. McMillan R, Tani P, Millard F, Berchtold P, Renshaw L, Woods VL Jr. Platelet associated and plasma anti-glycoprotein autoantibodies in chronic ITP. *Blood* 1987; 70: 1040-5.
41. Woods VL Jr, Kurata Y, Montgomery RR, Tani P, Mason D, Oh EH, McMillan R. Autoantibodies against platelet glycoprotein Ib in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 1984; 64: 156-60.
42. Szatkowski NS, Kunicki TJ, Aster RH. Identification of glycoprotein Ib as a target for autoantibody in idiopathic (autoimmune) thrombocytopenic purpura. *Blood* 1986; 67: 310-5.
43. He R, Reid DM, Jones CE, Shulman NR. Extracellular epitopes of platelet glycoprotein Ib alpha reactive with serum antibodies from patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1995; 86: 3789-96.
44. Atabay B. Immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura: pathophysiology, diagnosis and treatment . *SSK Tepecik Hast Derg.* 2003; 13: 63-74.
45. Koerner TA, Weinfeld HM, Bullard LS, Williams LC. Antibodies against platelet glycosphingolipids: detection in serum by quantitative HPTLC-autoradiography and association with autoimmune and alloimmune processes *Blood* 1989; 74: 274-84.
46. Semple JW. T cell and cytokine abnormalities in patients with autoimmune thrombocytopenic purpura. *Transfus Apher Sci.* 2003; 28: 237-42.
47. Van der Harst D, de Jong D, Limpens J, Kluin PM, Rozier Y, van Ommen GJ, Brand A. Clonal B-cell populations in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1990; 76: 2321-6.
48. Stockelberg D, Hou M, Jacobsson S, Kutti J, Wadenvik H. Evidence for a light chain restriction of glycoprotein Ib/IX and IIb/IIIa reactive antibodies in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Br J Haematol* 1995; 90: 175-9.
49. Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 2002; 346: 995-1008.
50. 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.

51. Panitsas FP, Theodoropoulou M, Kouraklis A, Karakantza M, Theodorou GL, Zoumbos NC, Maniatis A, Mouzaki A. Adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) is the manifestation of a type-1 polarized immune response. *Blood* 2004; 103: 2645-7.
52. McMillan R. Autoantibodies and autoantigens in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 2000; 37: 239-48.
53. Vukmanovic-Stejić M, Vyas B, Gorak-Stolinska P, Noble A, Kemeny DM. Human Tc1 and Tc2/Tc0 CD8 T-cell clones display distinct cell surface and functional phenotypes. *Blood* 2000; 95: 231-40.
54. Harker LA. Thrombokinetis in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1970; 19: 95-104.
55. Branchhög I, Kutti J, Weinfeld A. Platelet survival and platelet production in idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Br J Haematol* 1974; 27: 127-43.
56. Garg SK, Amorosi EL, Karpatkin S. Use of the megathrombocyte as an index of megakaryocyte number. *N Engl J Med* 1971; 284: 11-17.
57. Louwes H, Zeinali Lathori OA, Vellenga E, de Wolf JT. Platelet kinetic studies in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med* 1999; 106: 430-4.
58. McMillan R, Luiken GA, Levy R, Yelenosky R, Longmire RL. Antibody against megakaryocytes in idiopathic thrombocytopenic purpura. *JAMA* 1978; 239: 2460-2.
59. Stahl CP, Zucker-Franklin D, McDonald TP. Incomplete antigenic crossreactivity between platelets and megakaryocytes: relevance to ITP. *Blood* 1986; 67: 421-8.
60. 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 megakaryocytopoiesis in vitro. *Blood* 2003; 102: 887-95.
61. McMillan R, Wang L, Tomer A, Nichol J, Pistillo J. Suppression of in vitro megakaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult patients with chronic ITP. *Blood* 2004; 103: 1364-9.
62. Houwerzijl EJ, Blom NR, van der Want JJ, Esselink MT, Koornstra JJ, Smit JW, Louwes H, Vellenga E, de Wolf JT. Ultrastructural study shows morphologic features of apoptosis and para-apoptosis in megakaryocytes from patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2004; 103: 500-6.
63. Stasi R, Evangelista ML, Stipa E, Buccisano F, Venditti A, Amadori S. Idiopathic thrombocytopenic purpura: current concepts in pathophysiology and management. *Thromb Haemost.* 2008; 99: 4-13.

64. Vianelli N, Valdrè L, Fiacchini M, de Vivo A, Gugliotta L, Catani L, Lemoli RM, Poli M, Tura S. Long term follow-up of idiopathic thrombocytopenic purpura in 310 patients. *Haematologica* 2001; 86: 504-9.
65. Stasi R, Amadori S, Osborn J, Newland AC, Provan D. Long-term outcome of otherwise healthy individuals with incidentally discovered borderline thrombocytopenia. *PLoS Med* 2006; 3: e24.
66. Braester A. Pseudothrombocytopenia as a pitfall in the treatment of essential thrombocythemia. *Eur J Haematol.* 2003; 70: 251-2.
67. Payne BA, Pierre RV. Pseudothrombocytopenia: a laboratory artifact with potentially serious consequences. *Mayo Clin Proc.* 1984; 59: 123-9.
68. Mak YK, Yu PH, Chan CH, Chu YC. The management of isolated thrombocytopenia in Chinese adults: does bone marrow examination have a role at presentation? *Clin Lab Haematol.* 2000; 22: 355-8.
69. Jubelirer SJ, Harpold R. The role of the bone marrow examination in the diagnosis of immune thrombocytopenic purpura: case series and literature review. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2002; 8: 73-6.
70. Mittal S, Blaylock MG, Culligan DJ, Barker RN, Vickers MA. A high rate of CLL phenotype lymphocytes in autoimmune hemolytic anemia and immune thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 2008; 93: 151-2.
71. Stasi R, Sarpatwari A, Segal JB, Osborn J, Evangelista ML, Cooper N, Provan D, Newland A, Amadori S, Bussel JB. Effects of eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenic purpura. A systematic review. *Blood* 2009; 113: 1231-40.
72. Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, Luning Prak ET. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood* 2009; 113: 6511-21.
73. Liebman HA, Stasi R. Secondary immune thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Hematol.* 2007; 14: 557-73.
74. Brighton TA, Evans S, Castaldi PA, Chesterman CN, Chong BH. Prospective evaluation of the clinical usefulness of an antigen-specific assay (MAIPA) in idiopathic thrombocytopenic purpura and other immune thrombocytopenias. *Blood* 1996; 88: 194-201.
75. McMillan R, Wang L, Tani P. Prospective evaluation of the immunobead assay for the diagnosis of adult chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP). *J Thromb Haemost.* 2003; 1: 485-91.

76. Arnold DM, Kelton JG. Current options for the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol.* 2007; 44: 12-S23.
77. Bizzoni L, Mazzucconi MG, Gentile M, Santoro C, Bernasconi S, Chiarotti F, Foà R, Mandelli F. Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in the elderly: Clinical course in 178 patients. *Eur J Haematol* 2006; 76: 210-6.
78. Zimmer J, Andres E, Noel E, Koumarianou A, Blickle JF, Maloisel F. Current management of adult idiopathic thrombocytopenic purpura in practice: A cohort study of 201 patients from a single center. *Clin Lab Haematol* 2004; 26: 137-42.
79. Kitchens CS. Amelioration of endothelial abnormalities by prednisone in experimental thrombocytopenia in the rabbit. *J Clin Invest.* 1977; 60: 1129-34.
80. George JN, Raskob GE, Vesely SK, Moore D Jr, Lyons RM, Cobos E, Towell BL, Klug P, Guthrie TH. Initial management of immune thrombocytopenic purpura in adults: a randomized controlled trial comparing intermittent anti-D with routine care. *Am J Hematol.* 2003; 74: 161-9.
81. Gaines AR. Disseminated intravascular coagulation associated with acute hemoglobinemia or hemoglobinuria following Rh(0)(D) immune globulin intravenous administration for immune thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2005; 106: 1532-7.
82. Ravetch JV. A full complement of receptors in immune complex diseases. *J Clin Invest* 2002; 110: 1759-61.
83. Cooper N, Heddle NM, Haas M, Reid ME, Lesser ML, Fleit HB, Woloski BM, Bussel JB. Intravenous (IV) anti-D and IV immunoglobulin achieve acute platelet increases by different mechanisms: modulation of cytokine and platelet responses to IV anti-D by FcγRIIa and FcγRIIIa polymorphisms. *Br J Haematol* 2004; 124: 511-8.
84. Stasi R, Provan D. Management of immune thrombocytopenic purpura in adults. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 504-22.
85. Colovic M, Dimitrijevic M, Sonnenberg C, Suvajdzic N, Donfrid M, Bogdanovic A. Clinical efficacy and safety of a novel intravenous immunoglobulin preparation in adult chronic ITP. *Hematol J* 2003; 4: 358-62.
86. Law C, Marcaccio M, Tam P, Heddle N, Kelton JG. High-dose intravenous immune globulin and the response to splenectomy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 1997; 336: 1494-8.
87. Bussel JB, Kaufmann CP, Ware RE, Woloski BM. Do the acute platelet responses of patients with immune thrombocytopenic purpura (ITP) to IV anti-D and to IV gammaglobulin predict response to subsequent splenectomy? *Am J Hematol.* 2001; 67: 27-33.

88. Najean 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: 547-50.
89. Rossi G, Cattaneo C, Motta M, Pizzocaro C, Lanzi S, Pouchè A. Platelet kinetic study in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) refractory or relapsing after corticosteroid treatment. *Hematol J.* 2002; 3: 148-52.
90. Johansson E, Engervall P, Landgren O, Grimfors G, Widell S, Rezai S, Björkholm M. Response to splenectomy is durable after a certain point in time in adult patients with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol.* 2006; 77: 61-6.
91. Koulova L, Alexandrescu D, Dutcher JP, O'Boyle KP, Eapen S, Wiernik PH. Rituximab for the treatment of refractory idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) and thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP): report of three cases. *Am J Hematol* 2005; 78: 49-54.
92. Carson KR, Evens AM, Richey EA, Habermann TM, Focosi D, Seymour JF, Laubach J, Bawn SD, Gordon LI, Winter JN, Furman RR, Vose JM, Zelenetz AD, Mamtani R, Raisch DW, Dorshimer GW, Rosen ST, Muro K, Gottardi-Littell NR, Talley RL, Sartor O, Green D, Major EO, Bennett CL. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Blood.* 2009; 113: 4834-40.
93. Kaushansky K. Thrombopoietin: the primary regulator of megakaryocyte and platelet production. *Thromb Haemost.* 1995; 74: 521-5.
94. Cohn CS, Bussel JB. Romiplostim: a second-generation thrombopoietin agonist. *Drugs Today (Barc).* 2009; 45: 175-88.
95. Bussel JB, Kuter DJ, George JN, McMillan R, Aledort LM, Conklin GT, Lichtin AE, Lyons RM, Nieva J, Wasser JS, Wiznitzer I, Kelly R, Chen CF, Nichol JL. AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating protein, for chronic ITP. *N Engl J Med.* 2006; 355: 1672-81.
96. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, Pullarkat V, Gernsheimer TB, Senecal FM, Aledort LM, George JN, Kessler CM, Sanz MA, Liebman HA, Slovic FT, de Wolf JT, Bourgeois E, Guthrie TH Jr, Newland A, Wasser JS, Hamburg SI, Grande C, Lefrère F, Lichtin AE, Tarantino MD, Terebelo HR, Viallard JF, Cuevas FJ, Go RS, Henry DH, Redner RL, Rice L, Schipperus MR, Guo DM, Nichol JL. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2008; 371: 395-403.
97. Kuter DJ, Mufti GJ, Bain BJ, Hasserjian RP, Davis W, Rutstein M. Evaluation of bone

marrow reticulin formation in chronic immune thrombocytopenia patients treated with romiplostim. *Blood* 2009; 114: 3748-56.

98. Cohen YC, Djulbegovic B, Shama-Lubovitz O, Mozes B. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. *Arch Intern Med*. 2000; 160: 1630-8.

99. Mathias SD, Bussel JB, George JN, McMillan R, Okano GJ, Nichol JL. A disease-specific measure of health-related quality of life for use in adults with immune thrombocytopenic purpura: its development and validation. *Health Qual Life Outcomes*. 2007; 5: 11.

100. Mathias SD, Gao SK, Miller KL, Cella D, Snyder C, Turner R, Wu A, Bussel JB, George JN, McMillan R, Wysocki DK, Nichol JL. Impact of chronic Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP) on health-related quality of life: a conceptual model starting with the patient perspective. *Health Qual Life Outcomes*. 2008; 6: 13.

101. McMillan R, Bussel JB, George JN, Lalla D, Nichol JL. Self-reported health-related quality of life in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol*. 2008; 83: 150-4.

102. Vesely SK, Perdue JJ, Rizvi MA, Terrell DR, George JN. Management of adult patients with persistent idiopathic thrombocytopenic purpura following splenectomy: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2004; 140: 112-20.

103. Gill KK, Kelton JG. Management of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Semin Hematol*. 2000; 37: 275-89.

104. Won YW, Moon W, Yun YS, Oh HS, Choi JH, Lee YY, Kim IS, Choi IY, Ahn MJ. Clinical aspects of pregnancy and delivery in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Korean J Intern Med*. 2005; 20: 129-34.

105. Fujimura K, Harada Y, Fujimoto T, Kuramoto A, Ikeda Y, Akatsuka J, Dan K, Omine M, Mizoguchi H. Nationwide study of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnant women and the clinical influence on neonates. *Int J Hematol*. 2002; 75: 426-33.

106. Calderwood CJ. Thromboembolism and thrombophilia in pregnancy. *Curr Obstet Gynaecol*. 2006; 16: 321-26.

107. Letsky EA, Greaves M. Guidelines on the investigation and management of thrombocytopenia in pregnancy and neonatal alloimmune thrombocytopenia. Maternal and Neonatal Haemostasis Working Party of the Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Society for Haematology. *Br J Haematol*. 1996; 95: 21-6.

108. Michel M, Novoa MV, Bussel JB. Intravenous anti-D as a treatment for immune thrombocytopenic purpura (ITP) during pregnancy. *Br J Haematol*. 2003; 123: 142-6.

109. Sieunarine K, Shapiro S, Al Obaidi MJ, Girling J. Intravenous anti-D immunoglobulin in the treatment of resistant immune thrombocytopenic purpura in pregnancy. *BJOG*. 2007; 114: 505-7.
110. Arnold DM, Bernotas A, Nazi I, Stasi R, Kuwana M, Liu Y, Kelton JG, Crowther MA. Platelet count response to *H. pylori* treatment in patients with immune thrombocytopenic purpura with and without *H. pylori* infection: a systematic review. *Haematologica* 2009; 94: 850-6.
111. Stasi R, Provan D. *Helicobacter pylori* and Chronic ITP. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008: 206-11.
112. Gasbarrini A, Franceschi F, Tartaglione R, Landolfi R, Pola P, Gasbarrini G. Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1998; 352: 878.
113. Franchini M, Cruciani M, Mengoli C, Pizzolo G, Veneri D. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on platelet count in idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2007; 60: 237-46.
114. Ahn YS. Triple play of *H pylori* in ITP. *Blood* 2010; 115: 4155-6.
115. Takahashi T, Yujiri T, Shinohara K, Inoue Y, Sato Y, Fujii Y, Okubo M, Zaitzu Y, Ariyoshi K, Nakamura Y, Nawata R, Oka Y, Shirai M, Tanizawa Y. Molecular mimicry by *Helicobacter pylori* CagA protein may be involved in the pathogenesis of *H. pylori*-associated chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2004; 124: 91-6.
116. Sen R, Baltimore D. Inducibility of kappa immunoglobulin enhancer-binding protein NF-kappa B by a posttranslational mechanism. *Cell* 1986; 47: 921-8.
117. Baldwin AS Jr. The NF-kappa B and I kappa B proteins: new discoveries and insights. *Annu Rev Immunol*. 1996; 14: 649-83.
118. Ghosh S, May MJ, Kopp EB. NF-kappa B and Rel proteins: evolutionarily conserved mediators of immune responses. *Annu Rev Immunol*. 1998; 16: 225-60.
119. Li Q, Verma IM. NF-kB regulation in the immun system. *Nat Rev Immunol*. 2002; 2: 725-34.
120. Beaulieu LM, Freedman JE. NFkappaB regulation of platelet function: no nucleus, no genes, no problem? *J Thromb Haemost*. 2009; 7: 1329-32.
121. Senftleben U, Cao Y, Xiao G, Greten FR, Krahn G, Bonizzi G, Chen Y, Hu Y, Fong A, Sun SC, Karin M. Activation by IKKalpha of a second, evolutionary conserved, NF-kappa B signaling pathway. *Science* 2001; 293: 1495-9.

122. Dejardin E, Droin NM, Delhase M, Haas E, Cao Y, Makris C, Li ZW, Karin M, Ware CF, Green DR. The lymphotoxin-beta receptor induces different patterns of gene expression via two NF-kappaB pathways. *Immunity* 2002; 17: 525-35.
123. Dejardin E. The alternative NF-kappaB pathway from biochemistry to biology: pitfalls and promises for future drug development. *Biochem Pharmacol* 2006; 72: 1161-79.
124. Sethi G, Sung B, Aggarwal BB. Nuclear factor-kappaB activation: from bench to bedside. *Exp Biol Med (Maywood)* 2008; 233: 21-31.
125. Shaffer AL, Rosenwald A, Staudt LM. Lymphoid malignancies: the dark side of B-cell differentiation. *Nat Rev Immunol* 2002; 2: 920-32.
126. Panwalkar A, Verstovsek S, Giles F. Nuclear factor-kappaB modulation as a therapeutic approach in hematologic malignancies. *Cancer* 2004; 100: 1578-89.
127. Karin M, Yamamoto Y, Wang QM. The IKK NF-kappa B system: a treasure trove for drug development. *Nat Rev Drug Discov* 2004; 3: 17-26.
128. Nagashima K, Sasseville VG, Wen D, Bielecki A, Yang H, Simpson C, Grant E, Hepperle M, Harriman G, Jaffee B, Ocain T, Xu Y, Fraser CC. Rapid TNFR1-dependent lymphocyte depletion in vivo with a selective chemical inhibitor of IKKbeta. *Blood* 2006; 107: 4266-73.
129. Yang YJ, Chuang CC, Yang HB, Lu CC, Sheu BS. *Lactobacillus acidophilus* ameliorates H. Pylori-induced gastric inflammation by inactivating the Smad7 and NFkB pathways. *BMC Microbiol.* 2012; 12: 38.
130. Hirata Y, Ohmae T, Shibata W, Maeda S, Ogura K, Yoshida H, Kawabe T, Omata M. MyD88 and TNF Receptor-Associated Factor 6 Are Critical Signal Transducers in *Helicobacter pylori*-Infected Human Epithelial Cells. *J Immunol.* 2006; 176: 3796-803.
131. Doger FK, Meteoglu I, Ozkara E, Erkul ZK, Okyay P, Yükselen V. Expression of NF-kappaB in *Helicobacter pylori* infection. *Dig Dis Sci.* 2006; 51: 2306-9.
132. Wang T, Zhao H, Ren H, Guo J, Xu M, Yang R, Han ZC. Type 1 and type 2 T-cell profiles in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologica.* 2005; 90: 914-23.
133. Yoshimura C, Nomura S, Nagahama M, Ozaki Y, Kagawa H, Fukuhara S. Plasma-soluble Fas (APO-1, CD95) and soluble Fas ligand in immune thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol.* 2000; 64: 219-24.
134. Olsson B, Andersson PO, Jernas M, Jacobsson S, Carlsson B, Carlsson LM, Wadenvik H. T-cell-mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Nature Medicine* 2003; 9: 1123-4.

135. Baldwin AS Jr. Series introduction: The transcription factor NF- κ B and human disease. *J Clin Invest.* 2001; 107: 3-6.
136. Kojima H, Aizawa Y, Yanai Y, Nagaoka K, Takeuchi M, Ohta T, Ikegami H, Ikeda M, Kurimoto M. An essential role for NF- κ B in IL-18-induced IFN- γ expression in KG-1 cells. *J Immunol.* 1999; 162: 5063-9.
137. Janssens S, Burns K, Vercammen E, Tschopp J, Beyaert R. MyD88S, a splice variant of MyD88, differentially modulates NF- κ B and AP-1-dependent gene expression. *FEBS Lett.* 2003; 548: 103-7.
138. Adachi O, Kawai T, Takeda K, Matsumoto M, Tsutsui H, Sakagami M, Nakanishi K, Akira S. Targeted disruption of the MyD88 gene results in loss of IL-1- and IL-18-mediated function. *Immunity* 1998; 9: 143-50.
139. Neurath MF, Pettersson S, Meyer zum Buschenfelde KH, Strober W. Local administration of antisense phosphorothioate oligonucleotides to the p65 subunit of NF- κ B abrogates established experimental colitis in mice. *Nat. Med.* 1996; 2: 998-1004.
140. Marok R, Winyard PG, Coumbe A, Kus ML, Gaffney K, Blades S, Mapp PI, Morris CJ, Blake DR, Kaltschmidt C, Baeuerle PA. Activation of the transcription factor nuclear factor- κ B in human inflamed synovial tissue. *Arthritis Rheum.* 1996; 39: 583-91.
141. Miagkov AV, Kovalenko DV, Brown CE, Didsbury JR, Cogswell JP, Stimpson SA, Baldwin AS, Makarov SS. NF- κ B activation provides the potential link between inflammation and hyperplasia in the arthritic joint. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998; 95: 13859-64.
142. Aupperle K, Bennett B, Han Z, Boyle D, Manning A, Firestein G. NF- κ B Regulation by I κ B Kinase-2 in Rheumatoid Arthritis Synoviocytes. *J Immunol* 2001; 166: 2705-11.
143. Branchög I, Kutti J, Ridell B, Swolin B, Weinfeld A. The relation of thrombokinetics to bone marrow megakaryocytes in idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood* 1975; 45: 551-62.
144. Gernsheimer T. Pathophysiology and thrombokinetics in autoimmune thrombocytopenia. *Blood Rev.* 2002; 16: 7-8.
145. Zhang Y, Sun S, Wang Z, Thompson A, Kaluzhny Y, Zimmet J, Ravid K. Signaling by the Mpl Receptor Involves IKK and NF- κ B. *J Cell Biochem.* 2002; 85: 523-35.
146. Beg AA, Sha WC, Bronson RT, Ghosh S, Baltimore D. Embryonic lethality and liver degeneration in mice lacking the RelA component of NF- κ B. *Nature.* 1995; 376: 167-70.
147. Kuter DJ. New thrombopoietic growth factors. *Blood* 2007; 109: 4607-16.

148. Gernsheimer TB. The Pathophysiology of ITP Revisited: Ineffective Thrombopoiesis and the Emerging Role of Thrombopoietin Receptor Agonists in the Management of Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2008; 219-26.
149. Franchini M, Cruciani M, Mengoli C, Pizzolo G, Veneri D. Effect of Helicobacter pylori eradication on platelet count in idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother. 2007; 60: 237–46.