



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

**ADANA VE ÇEVRESİNDEKİ KRONİK İMMÜN
TROMBOSİTOPENİK PURPURA'LI HASTALARDA
HELİCOBACTER PYLORİ BİRLİKTELİĞİNİN VE
ERADİKASYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Kadir ESER

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. İ. Fikri BAŞLAMIŞLI

ADANA - 2011



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

**ADANA VE ÇEVRESİNDEKİ KRONİK İMMÜN
TROMBOSİTOPENİK PURPURA'LI HASTALARDA
HELİCOBACTER PYLORİ BİRLİKTELİĞİNİN VE
ERADİKASYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Kadir ESER

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. İ. Fikri BAŞLAMIŞLI

**Bu Tez Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Fonu tarafından
TF2010LTP10 nolu proje olarak desteklenmiştir**

ADANA - 2011

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ.....	III
KISALTMALAR.....	IV
ÖZET ve ANAHTAR KELİMELER.....	VI
ABSTRACT and KEYWORDS	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Trombosit Hastalıkları.....	3
2.1.1. Akkiz Trombosit Hastalıkları.....	3
2.1.1.1.(a). Dağılım Bozukluğu(Dalaktaki Göllemeye Bağlı)	4
2.1.1.1.(b). Masif Transfüzyonla İlişkili Trombositopeni	4
2.1.1.1.(c). Azalmış Yapıma Bağlı Trombositopeniler	4
2.1.1.1.(d). Artmış Yıkıma Bağlı Trombositopeniler.....	6
2.1.1.2. Gebelikte Trombositopeni	6
2.1.1.2.(a). Gestasyonel Trombositopeni.....	6
2.1.1.2.(b). Preeklampsi.....	6
2.1.1.3. İlaçlara bağlı Trombositopeni	7
2.1.1.4. İdyopatik(İmmün) Trombositopenik Purpura (ITP)	7
2.1.1.4.(a). Patogenez-Etyoloji	7
2.1.1.4.(b). İnsidans	9
2.1.1.4.(c). Klinik Bulgular.....	10
2.1.1.4.(d). Tanı.....	13
2.1.1.4.(e). Ayırıcı Tanı	16
2.1.1.4.(f). Tedavi ve Prognoz	17
2.1.2. Kalıtsal Trombosit Hastalıkları	24
2.2. Helicobacter Pylori Enfeksiyonu	24
2.2.1. Bakteriyoloji.....	24
2.2.1.1. Mikrobiyoloji	24
2.2.1.2. Helikobakter Pylori Gastrik Adaptasyonu.....	25
2.2.2. Epidemiyoloji	25
2.2.2.1. Herediter Yatkınlık.....	26
2.2.2.2. Bulaşma	27
2.2.2.3. Reenfeksiyon.....	27
2.2.3. Patoloji	28
2.2.3.1. Bakteriyel Faktörler.....	28
2.2.3.1.(a). Bakteriyel Bağlanma	28
2.2.3.1.(b). Salınan Enzimler	29
2.2.3.1.(c). Bakteriyel Genetik Farklılıklar.....	29
2.2.3.2. İnflamatuvar Cevap	30
2.2.3.3. Antikor Cevabı.....	32
2.2.4. Tanı	32
2.2.4.1. Test Ne Zaman Yapılmalı.....	33
2.2.4.1.(a). Komplike Olmayan Duodenal Ülser	33
2.2.4.1.(b). Komplike Olmayan Gastrik Ülser.....	34

2.2.4.1.(c). Yeni Kanayan Gastrik veya Duodenal Ülser	34
2.2.4.1.(d). Peptik Ülser Öyküsü	34
2.2.4.1.(e). Asemptomatik hastalar ve aile	35
2.2.4.1.(f). Uzun Dönem PPI Tedavisi	35
2.2.4.1.(g). Fonksiyonel Dispepsi	35
2.2.4.1.(h). Diğer endikasyonlar	35
2.2.4.2. Endoskopi Testi.....	36
2.2.4.3. Noninvaziv Testler	36
2.2.4.3.(a). Üre Nefes Testi (UBT)	36
2.2.4.3.(b). Seroloji.....	37
2.2.4.3.(c). 13C Bikarbonat tetkiki.....	38
2.2.4.3.(d). Dışkı Antijen Testi	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	39
4. BULGULAR.....	42
4.1. Hasta Karakteristikleri	42
4.2. H.Pylori Enfeksiyonu Prevelansı	42
4.3. H.Pylori Pozitif Hasta Karakteristikleri.....	44
4.4. H.Pylori Eradikasyonu.....	44
4.5. H.Pylori Pozitif Hastalarda Trombosit Sayısı Sonuçları	45
4.6. H.Pylori Negatif Hastalarda Trombosit Sayısı Sonuçları.....	47
5. TARTIŞMA.....	48
6. SONUÇ.....	53
KAYNAKLAR	54
ÖZGEÇMİŞ	69

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo no:</u>	<u>Sayfa no:</u>
Tablo 1. H.Pylori Başlangıç Durumu ile Cinsiyet Arasındaki İlişki.....	42
Tablo 2. H.Pylori Başlangıç Durumu İle Önceden Tedavi Öyküsü Olup Olmaması Arasındaki İlişki	42
Tablo 3. Trombosit Sayısı 80 Binden Az Olan ITP'li Hastaların Yaşları, Cinsiyet Durumları, H.Pylori'nin Araştırmanın Başlangıcı ile Eradikasyondan Sonraki Son Durumunun Karşılaştırılması, Başlangıçta H.Pylori (+) Hastalarda Kaçınıcı Haftada Negatifleştiği, ITP Hastalığının Başlangıç Yılı, Önceki Aldığı Tedaviler, Şu Anda Aldığı Tedaviler ve Bazal Trombosit Sayısına Göre Hastaların Durumu	43
Tablo 4. H.Pylori Başlangıç Durumu ile Yaş, Hastalık Süresi, Bazal Trombosit Düzeyi Arasındaki İlişki	44
Tablo 5. Helicobacter Pylori Eradikasyonu ile Trombosit Cevabı Olanlar ile Olmayanların Yaş, Hastalık Süresi, Bazal Trombosit Sayısı Arasındaki İlişki	46
Tablo 6. Helicobacter Pylori Eradikasyonu Sonucu Trombosit Cevabı Olanlar ile Olmayanların, Ortalama Takip Süresi ile İlişkisi	47

KISALTMALAR

RNA	: Ribonükleik asit
ADP	: Adenin di fosfat
vWf	: Von Willebrand Faktör
PGI2	: Prostaglandin İnhibitör 2
MDS	: Myelodisplastik Sendrom
M-CSF	: Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör
HİV	: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
İVİG	: İntravenöz İmmünglobülin
ITP	: İmmün Trombositopenik Purpura
TTP	: Trombotik Trombositopenik Purpura
HÜS	: Hemolitik Üremik Sendrom
GP	: Glikoprotein
KLL	: Kronik Lenfositik Lösemi
HLA	: İnsan Lökosit Antijeni
GİS	: Gastrointestinal Sistem
HCV	: Hepatit C Virüsü
Cag A	: Sitotoksin İlişkili Gen A
Vac A	: Vakuolleştirici Sitotoksin A
PY	: Periferik Yayma
CBC	: Tam kan sayımı
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
CVI	: Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik
TAR Send	: Trombositopeni Absent Radius Sendromu
IV	: İntravenöz
HDMP	: Yüksek Doz Metil Prednizolon
RBC	: Eritrosit
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
kd	: kilodalton
Ig	: İmmünglobülin
MHC	: Büyük Doku Uyum Kompleksi

MALT	: Mukoza İlişkili Lenfoid Doku
Th	: T helper
IL	: İnterlökin
IFN	: İnterferon
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
EHSB	: Avrupa Helicobacter Pylori Çalışma Grubu
ACG	: Amerikan Gastroenteroloji Koleji
NSAİİ	: Steroid olmayan anti-inflamatuar ilaç
PPI	: Proton Pompa İnhibitörü
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
UBT	: Üre Nefes Testi
FDA	: Amerika Gıda ve İlaç Dairesi

ÖZET

Adana ve Çevresindeki Kronik İmmün Trombositopenik Purpura'lı Hastalarda Helicobacter Pylori Birlikteliğinin ve Eradikasyonunun Değerlendirilmesi

Amaç: H.Pylori pozitifliğinin ITP'li hastalardaki oranını belirlemek ve bu hastalarda H.Pylori eradikasyonu sonrası anlamlı trombosit artışı olup olmadığını değerlendirmektir. ITP etyopatogenezinin tam olarak bilinmemesi ve mevcut tedavi yöntemlerinin yan etkilerinin ağırlığı ve başarısının istenen ölçüde olmaması nedeni ile yeni çalışma, araştırma ve tedavi yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. H.Pylori'nin immün sistem üzerine ne kadar etkili olduğu bilindiğinden, H.Pylori'nin ITP'li hastalarda eradike edilmesi, pratik uygulamalarda seçilmiş hastalarda rutin olarak uygulanırsa hastaların tedavilerine ve yaşam kalitelerine katkı sağlaması yanında pahalı tedavilerin kullanımını da azaltabilir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya Kronik ITP nedeni ile takip edilen ve daha önce yapılmış olan tedavi veya tedavilere rağmen trombosit düzeyi 80 binin altında olan hastalar alınmıştır. Çalışmaya 12'si erkek 26'sı kadın 38 ITP'li hasta alındı ve 14C'lu Üre Nefes Testi (UBT) uygulandı. UBT ile H.Pylori enfeksiyonu saptanan hastalara 2 hafta eradikasyon tedavisi verdikten sonra 4 hafta beklendi ve UBT tekrarlandı. Eğer H.Pylori eradike edilememişse ikinci basamak eradikasyon tedavisi yine 2 hafta verildi ve tedavi bittikten 4 hafta sonra tekrar UBT yapıldı ve 4 haftada bir trombosit sayısı takibi yapıldı.

Bulgular: H.Pylori enfeksiyonu prevalansı % 60'tır. 38 ITP'li hastanın 23'ünde, saptandı. 23 ITP'li H.Pylori ile enfekte hastaya eradikasyon tedavisi verildi ve 17 hastada (% 74) klasik üçlü tedavi rejimi ile H.Pylori eradikasyonu başarılıydı. İkinci basamak, dördümlü rejimle de 2 hastada daha eradikasyon sağlanarak toplam 19 hastada (% 82,6) H.Pylori eradikasyonu sağlanmış oldu. Sonrasında H.Pylori eradike edilen 19 hastanın 3'ünde (% 15,7) eradikasyon sonucu belirgin ve kalıcı trombosit sayısı artışı sağlanmıştır.

Sonuçlar: ITP'li hastalarda H.Pylori eradikasyonu halen standart bir tedavi yaklaşımı olarak yerini almamıştır. Ancak çalışmamızda da gösterildiği gibi H.Pylori pozitif tespit edilenlerde yapılması mantıklı görünmektedir. Bizim çalışmamızda eradikasyon tedavisine belirgin cevap oranı görülmüştür. Literatürde cevap oranları arasında halen büyük farklılıklar mevcuttur.

Anahtar Kelimeler: H. Pylori, ITP, UBT

ABSTRACT

To Evaluation The Coexistence and Eradication of *Helicobacter pylori* in Patients With Chronic ITP Around Adana

Intrroduction-Aims: To determinate the H.Pylori infection rate in the patients who has ITP and to evaluate in this patients whether a significant increase in platelet count after eradication of H.Pylori. The etiopathogenesis of ITP is not known fully, and methods of treatment have many side effects, success of treatments are not well, so that we need new researchs and methods of treatment. H.Pylori that how to be effective on the immun system is known, eradication in patients with ITP may contribute the treatment, quality of life in addition reduce use of expensive treatments if practical applications are routinely applied in selected patients.

Materials And Methods: This study followed up because of patient with chronic ITP who has under 80.000 platelet levels despite previous treatments. This study include 38 patients with ITP, consist of 12 male, 26 female patients that UBT was performed. Patients with H.Pylori enfection who are diagnosed with UBT, after eradication treatment of two weeks UBT was repeated later 4 weeks. When H.Pylori wasn't eradicated, second line eradication therapy was performed two weeks and after 4 weeks end of the treatment, UBT was repeated. After the eradication platelet count was periodically investigated.

Findings: The prevelance of H.Pylori who has ITP is %60 (23 patients with ITP have infection with H.Pylori in 38 patient with H.Pylori). Eradication treatment was applied 23 patients with ITP who have H.Pylori infection so, in 17 patients eradication was achieved with classic tripple therapy, addition quadry therapy then in 2 patients eradication was achieved. With these regimens eradication rate reached %82,6. H.Pylori achieved 3 of 19 patients (%15,7) as a result of eradication, who has been significant and sustained platelet response.

Results: H.Pylori eradication in patients with ITP still didn't take place as a standart treatment approach (Grade 2C). However, the study also seems logical to be done UBT in determinated H.Pylori positive. In our study, eradication therapy showed a significant platelet increase. There are still large differences between response rates in the literature.

Keywords: H. Pylori, ITP, UBT

1. GİRİŞ VE AMAÇ

H.Pylori spiral şekilli, gram negatif, hareketli bir bakteridir, üreaz pozitifliği yaşamı ve kolonizasyonu için büyük bir öneme sahiptir. H.Pylori'nin şimdiye kadar gastrointestinal sistem ve gastrointestinal sistem dışı birçok hastalıkla ilişkili olduğu ve olabileceği ile ilgili çalışmalar gün geçtikçe artmaktadır. H.Pylori'nin gastrointestinal sistemde kronik gastrit ve peptik ülserin nedenlerinden olduğu ve mide kanseri ile MALT Lenfoma(mukoza ilişkili lenfoid doku lenfoması)'nın risk faktörlerinden biri olduğu açık bir şekilde bilinmektedir. Ekstraintestinal olarak ise H.Pylori'nin demir eksikliği nedenlerinden biri olduğu bilinmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarla da H.Pylori'nin ITP'nin etyolojisinde rol oynayan faktörlerden biri olabileceği açıklanmaya çalışılmaktadır. Her iki hastalığın patogenezinde benzer mekanizmaların olması nedeni ile iki hastalık arasında ilişki kurulmuştur. H.Pylori'nin eradike edilmesiyle erken dönem MALT Lenfoma'nın tedavi edilebilmesi lenfoid doku üzerine, dolayısıyla da immün sistem üzerine ne kadar etkili olabileceğini göstermiştir. ITP'nin patogenezinde de en önemli mekanizma olarak immün regülasyon mekanizmalarındaki bozukluğun suçlanması nedeni ile benzerlik kurulmuştur. H.Pylori'nin eradike edilmesi ile peptik ülserli ve gastritli hastalarda tedavi başarısının artması ve mide kanserinin risk faktörünün ortadan kaldırılması nedeni ile H.Pylori eradikasyonunun önemi gün geçtikçe artmaktadır. Bu tezin amacı: H.Pylori pozitifliğinin ITP'li hastalardaki oranını belirlemek ve bu hastalarda H.Pylori eradikasyonu sonrası anlamlı trombosit artışı olup olmadığını değerlendirmektir. ITP'li hastaların çoğunluğunun etyopatogenezinin tam olarak bilinmemesi ve tedavi yöntemlerinin (steroid, splenektomi, immün süpresif ilaçlar vs.) yan etkilerinin ağırlığı ve başarısının istenen ölçüde olmaması nedeni ile yeni çalışma, araştırma, ve tedavi yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Adana ve çevresinden geniş hasta popülasyonu ile ITP'li hastalarda H.Pylori pozitifliği sıklığının tespiti ve ITP etyopatogenezinde H.Pylori enfeksiyonunun ne ölçüde etkili olduğu hakkında fikir sahibi olmaktır. Eğer yaptığımız çalışma, pratik uygulamalarda seçilmiş hastalarda rutin olarak H.Pylori araştırılması ve eradikasyonu uygulanırsa hastaların tedavilerine ve yaşam kalitelerine katkı sağlaması yanında pahalı tedavilerin kullanımını da azaltacağı düşünülmüştür.

2. GENEL BİLGİLER

Kan, hücrelerden ve plazma adı verilen bir sıvıdan oluşmuştur. Hücreler; eritrositler (kırmızı kan hücreleri), lökositler (beyaz kan hücreleri) ve trombositlerdir. Hücrelerin % 99'undan fazlasını eritrositler oluşturur. Eritrositler kanın oksijen taşıyan hücreleridir. Lökositler vücudun bağışıklıkta görevli hücreleridir. Trombositler ise hemostazda görevlidirler.

Eğer kan santrifüj edilirse, hücreler plazmadan ayrılır. Hücreler daha ağır oldukları için dibe çökerken daha hafif olan plazma üstte kalır. Kan, içi heparin ile sıvanmış mikropipet denilen küçük tüplerde santrifüj edilir. Bu tüpün en alttaki kısmında eritrositler toplanır, bunun hemen üstünde ise çok ince bir tabaka halinde lökositler ve trombositler bulunur, en üstte ise plazma bulunur. Kanın her mikrolitresinde 4-6,5 milyon eritrosit, 4-10 bin lökosit, 150 - 450 bin trombosit bulunur.

Trombositler kemik iliğinde öncül kök hücrelerden kaynaklanan megakaryositlerden üretilirler. Megakaryositler, kemik iliği sinüzoidlerine direkt stoplazmik dökülme yoluyla trombosit üretirler. Her bir megakaryositten ortalama 1000-5000 trombosit üretilir. Normal bireylerde, günlük trombosit üretimi yaklaşık 35 bin – 50 bin/mikrolitredir. Bu değer ihtiyaç halinde 8 kat arttırılabilir.

Dolaşımda trombositlerin ömrü ortalama 8-10 gündür. Trombositler, monosit-makrofaj sistem hücreleri tarafından dolaşımdan uzaklaştırıldıktan sonra, apoptozise giderler. Normal bireylerde toplam trombosit sayısının yaklaşık 1/3'ü dalaktadır ve dolaşan trombosit havuzu ile denge halindedir.

Genç trombositler yaşlı trombositlere göre dolaşımda daha büyüktürler ve hemostatik olarak daha aktiftirler.

Dolaşımda RNA içeren genç trombositler ağsı trombositler olarak adlandırılırlar ve RNA içeren kırmızı hücreler (retikülositler) ile analogdurlar. Bu özellikleri otomatik sayaçlar tarafından analiz edilmeye olanak sağlar.

Trombositler hemostazın sağlanmasında, yani kanamanın durdurulmasında önemlidirler. Trombositler bir yüzeye yapışma eğilimindedirler, fakat kan damarlarının içini döşeyen normal endotel hücrelerine yapışmazlar. Ancak damarın içindeki endotel bir şekilde hasar görürde altındaki bağ dokusu (kollajen) açığa çıkarsa, trombositler kollajene bağlanır. Bu bağlanma trombositlerin granüllerindeki içeriği ortama

boşaltmalarına sebep olur. Ortama boşalan bu maddelerden biri olan ADP trombositlerin yüzeyinde birtakım değişikliklerin başlamasına neden olur ve yeni gelen trombositler de bu trombositlere bağlanarak trombosit agregasyonu denilen olaya yol açarlar. Hızla ilerleyen bu olay damarın içinde trombosit tıkaçının oluşmasını sağlar. Endotel hücreleri tarafından salgılanan bir protein olan von Willebrand faktörü (vWF) trombositlerin hasarlı damar duvarına tutunmasını sağlar. VWF önce kollajene bağlanır ve trombositin kollajene bağlanmasını sağlar. Trombositlerin kollajene bağlanması, trombosit hücre zarındaki araşidonik asidin tromboksan A2'ye dönmesine neden olur. Bu madde trombosit agregasyonunu uyardığı gibi, trombosit granüllerinden diğer maddelerin de salınmasına neden olur. Trombosit tıkaçı kan damarındaki sızıntıyı tümüyle önler ve bu tıkaç kontraksiyon ile daha da kuvvetlenir. Trombositler yüksek oranda kontraktıl protein içerirler. Kontraksiyon trombosit tıkaçının sıkışarak daha kuvvetli hale gelmesini sağlar. Bu olaylar olurken aynı zamanda hasarlı damar duvarındaki düz kaslar da kasılarak o bölgeye gelen kan miktarını azaltır, dolayısı ile o bölgedeki kan basıncını azaltır. Trombosit tıkaçı sadece hasarlı bölgede olur ve oradan yayılmaz. Bunu nedeni damar duvarının prostasiklin de denilen PGI2 isimli bir madde sentez etmesidir. PGI2 kuvvetli bir trombosit agregasyon inhibitörüdür.

Trombosit sayısının azalması veya işlevinin bozulması durumlarında çeşitli hastalıklar oluşur. Bu hastalıkların çoğu sistematik olarak takip eden konularda ele alınmıştır.

2.1. Trombosit Hastalıkları

2.1.1. Akkiz Trombosit Hastalıkları

2.1.1.1. Trombositopeniler

Trombositopeni, periferik kanda trombosit sayısının kabul edilen normal sınırların altında olmasına denir. Genellikle mikrolitrede 150.000 den daha düşük değerler trombositopeni olarak kabul edilir. Trombosit sayısının 100.000'in üzerinde olması kanamalar açısından risk oluşturmazken, trombosit sayısının 10.000'in altında olduğu durumlarda ciddi spontan kanama riski mevcuttur⁽¹⁾.

Trombositopeni nedenleri;

1-Dağılım bozukluğu

2-Dilüsyonel(masif transfüzyona bağlı)

3-Kemik iliğinde yapım azlığı

4-Artmış yıkım

Psödotrombositopeni: otomatik sayacılar ile yapılan değerlendirmede laboratuvar şartlarından kaynaklanan nedenlerden dolayı trombositler kümeleşebilirler ve bu nedenle yanıltıcı bir trombositopeni tanısı konulabilir. Trombositopeniyi doğrulamak için hastaların periferik kan yaymaları incelenmelidir.

2.1.1.1.(a). Dağılım Bozukluğu(Dalaktaki Göllemeye Bağlı)

Etyoloji ve Patogenez; Dalak normalde trombositlerin yaklaşık 1/3'ünü sekestre eder. Splenomegalili hastalarda bu oran %90'lara çıkabilir. Total trombosit kitlesi, trombosit üretimi ve trombosit yaşam süresi ise genellikle normaldir. Splenomegali dışında insanlarda hipotermi nedeniyle dalakta ve diğer organlarda da olan geçici göllenme nedeniyle trombositopeni görülebilir.

Klinik bulgular; Sıklıkla orta derecede trombositopeni görülür ve klinik önemi yoktur, total trombosit sayısı normaldir. Karaciğer sirozuna bağlı portal hipertansiyon ve konjestif splenomegali trombosit sekestrasyonunun en sık nedenidir.

Laboratuvar Bulguları; Trombosit sayısı nadir olarak 40.000/mikrolitre altına düşer. Kemik iliği megakaryositleri sıklıkla normal sayıda ve morfolojidedir.

Tedavi ve Prognoz; Sekestrasyona bağlı trombositopeninin genellikle klinik önemi olmadığı için tedaviye gerek yoktur. Gereğinde nedene yönelik tedavi ve splenektomi yapılabilir.

2.1.1.1.(b). Masif Transfüzyonla İlişkili Trombositopeni

24 saat içinde 15 veya daha fazla ünite kan alan hastalarda trombosit sayısı <25.000/mikrolitre altına düşebilir. Tedavi seçimi hastanın kliniğine ve trombositopeninin derecesine bağlıdır.

2.1.1.1.(c). Azalmış Yapıma Bağlı Trombositopeniler

Megakaryositik Aplazi: Saf megakaryositik aplazi veya hipoplazi çok nadir bir hastalıktır. Diseritropoez gibi anormalliklerle ilişkili amegakaryositik trombositopeni daha fazla görülmekte ve MDS(Myelodisplastik Sendrom) veya aplastik anemi için öncü kabul edilmektedir. Saf megakaryositik aplazi, megakaryositlere karşı gelişen

otoimmüniteye bağılı oluşmaktadır. Hastalığın doğal hikayesi kesin değildir ve tedavi ampiriktir⁽¹⁾.

Enfeksiyonlar: Trombositopeninin en sık nedeni enfeksiyonlardır. CMV (Sitomegalovirüs), EBV (Ebstein Bar Virüs), canlı atenü kızamık aşısı yapılan çocuklarda, mikoplazma, plazmodia ve mikobakteria gibi enfeksiyöz nedenlere bağılı gelişebilir. Trombositopeni sıklıkla azalmış üretime bağılıdır fakat bazı olgularda immün ilişkili trombosit yıkımı da gözlenebilir. Sepsiste gözlenen trombositopeni M-CSF (Makrofaj Coloni Stimulating Faktör) ilişkili trombosit fagositozuna bağılı gelişmektedir.

HİV Enfeksiyonu İlişkili Trombositopeni: HİV enfeksiyonlu erişkinlerin %43'ünde trombositopeni izlendiği bildirilmiştir.

Etyoloji ve Patogenez; Esas neden HİV enfeksiyonuna bağılı ineffektif trombosit üretimidir. Muhtemelen immün nedeni trombosit hasarına bağılı trombosit yaşam süresi kısalımıştır. Trombositopeninin görölmesi plazma viral yükü ve CD4 hücre azlığı ile koreledir. HİV enfeksiyonlu hastalarda granüloematöz enfeksiyonlar veya lenfoma gibi kemik iliği infiltrasyonu yapabilen hastalıklar da trombositopeniye katkıda bulunabilir.

Tedavi ve Prognoz; Trombositopeni için esas tedavi prensibi altta yatan hastalığın tedavisi, yani antiretroviral ilaçlardır. Ciddi ve semptomatik trombositopeni tedavisinde prednizon (1 mg/kg) veya kısa aralıklarla deksametazon kullanılmalıdır. Haftalık 0.04 g/kg dozunda verilen İVİG etkili olabilir. Anti-D de kullanılan diğer ajanlar arasındadır. Splenektomi en faydalı tedavi olarak gözükmekte ve ayrıca HİV enfeksiyonunun seyrini kötü etkilememektedir.

Alkol ve Beslenme Eksikliği İlişkili Trombositopeni: Alkoliklerde genellikle konjestif splenomegaliye neden olan kronik karaciğer hastalığı veya folik asit eksikliğine bağılı trombositopeni gelişir. Alkolün direkt olarak trombosit üretimini inhibe etmesine bağılı da akut trombositopeni gelişebilir. Alkol kesilmesinden sonra 5-21 gün içinde trombosit sayısı normal değerlerine yükselir.

Beslenme eksikliği; vitamin B12 eksikliğine bağılı megaloblastik anemisi olan hastaların yaklaşık %20'inde orta derecede trombositopeni gelişebilir. Alkol kullanımı ile ilişkili folik asit eksikliğinin de olmasıyla görölme sıklığı artar. Trombositopeni esas olarak ineffektif trombosit üretime bağılı gelişir.

2.1.1.1.(d). Artmış Yıkıma Bağlı Trombositopeniler

Artmış trombosit yıkımına bağlı trombositopeniler immün ve nonimmün orjinli olmak üzere iki gruba ayrılır. İmmün nedenlerin başlıcaları ITP ve sekonder immün nedenler olarak sıralanırken; nonimmün nedenler arasında, Trombotik Trombositopenik Purpura, Hemolitik Üremik Sendrom, Dissemine İntravasküler Koagülasyon, Sepsis, Malarya Enfeksiyonları ve Paroksizmal Noktürnal Hemoglobinüri en sık rastlanan hastalıklardır.

2.1.1.2. Gebelikte Trombositopeni

2.1.1.2.(a). Gestasyonel Trombositopeni

Gestasyonel Trombositopeni gebeliğin insidental trombositopenisi olarak da adlandırılır. Gestasyonel trombositopeni tanısı koyabilmek için aşağıdaki 5 kriter de olmalıdır⁽¹⁾.

- 1-Hafif-orta derecede asemptomatik trombositopeni,
- 2-Daha önceden gebelik haricinde trombositopeni tanımlanmaması,
- 3-Gebeliğin geç döneminde ortaya çıkması,
- 4-Fetal trombositopeninin olmaması,
- 5-Doğum sonrası spontan düzelme olması.

Trombosit sayısı genellikle 70.000/mikrolitrenin üzerinde ve sıklıkla 130.000-150.000/ mikrolitre arasındadır. Daha düşük trombosit değerleri ve gebeliğin erken döneminde ortaya çıkması halinde ITP düşünülmelidir.

Gestasyonel trombositopeninin etyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. ITP'de olduğu gibi immün nedenlerin sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Genelde tedavi gerekmez^(1a). Anne ve infantın rutin takipleri yeterlidir.

2.1.1.2.(b). Preeklampsi

Gebelikte görülen hipertansiyon, proteinüri ve ödem preeklampsinin bulgularıdır ve doğum ile düzelirler. Bu bulgulara nöbetin eklenmesi ile eklampsi oluşur. Preeklampsisi olan hastaların %15'inde trombositopeni gelişir ve sadece %5'inden azında trombosit değeri 50.000/mikrolitre altına düşer.^(1b) Bazı ciddi preeklampsili hastalarda mikroanjiopatik hemolitik anemi, yükselmiş karaciğer enzimleri, düşük trombosit sayısı (HELLP Sendromu) gibi bulgularla TTP-HÜS'ü taklit edebilir.

Bu klinik tabloda bebeğin doğurtulması en önemli tedavi yaklaşımıdır. Düzeltme çok hızlı veya birkaç gün içinde olur. Ciddi trombositopenisi ve mikroanjiopatik hemolitik anemisi olan, fetüsün doğurtulamadığı olgularda veya doğurtulmasına rağmen hızlı cevabın gözlenmediği durumlarda plazma değişimi endikasyonu vardır. Yine akut anürik böbrek yetmezliği olan ve nörolojik bulguları gelişen olgularda çok hızlı plazma değişiminin yapılması endikasyonu vardır.⁽⁵⁾

2.1.1.3. İlaçlara bağlı Trombositopeni

Heparin; buradaki trombositopeni geçici bir protrombotik tabloya bağlıdır. Trombositopeni oluşumunda ana mekanizma trombosit aktivasyonudur. Heparin verilen hastaların yaklaşık %20-30'unda ortaya çıkar.⁽²⁾ Trombositopeni, her ne kadar birbirlerinden ayrılmasalarda 2 ayrı klinik tablo şeklinde karşımıza çıkar. Tip 1; vakaların çoğunluğunu oluşturur ve ilk 4-5 gün görülür, heparin kullanımına rağmen sayı sonraki günlerde artar. Tip 2; 5.-8. günlerde görülür, ciddi trombozlarla gider, daha çok yüksek molekül ağırlıklı heparinle görülür.

Çok sayıda ilaç da, ilaç bağımlı antikorların oluşumunu sağlayarak immün trombosit yıkımı ile trombositopeniye neden olur.

2.1.1.4. İdyopatik(İmmün) Trombositopenik Purpura (ITP)

ITP akkiz olarak kazanılmış bir hastalıktır. ITP teşhisini koyabilmek için sadece 2 kritere gerek vardır⁽³⁻⁵⁾;

1-İzole trombositopeni olması. Tam kan sayımının geri kalan kısmının ve periferik yaymayı da içeren değerlendirmenin tamamen normal olması.

2-Trombositopeni nedeni olabilecek ilaçlar, diğer ajanlar veya klinik olarak ilişkili durumların olmaması.

2.1.1.4.(a). Patogenez-Etyoloji

ITP patogenezi; glikoprotein IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) gibi daha çok membran glikoproteinlerine karşı, hastaların B lenfosit hücrelerinden spesifik IgG antikorü üretilmesi ile trombosit yıkımı artışı, beraberinde megakaryositden trombosit üretimi inhibisyonu ile ilişkilidir.^(4,7-9)

Kolaylaştırıcı Faktörler: ITP etyolojisi tam açıklanamamıştır ancak, genetikle birlikte kazanılmış faktörleri içerdiği düşünülmektedir.⁽¹⁰⁻¹²⁾

- Bazı ITP vakaları öncesinde geçirilen viral enfeksiyonlarla ilişkilendirilir. Bazı antiviral antikorların kanda bulunması, trombosit glikoproteinleri ile cross reaksiyon vermesi ile sonuçlanabilir. HIV (İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü) , HCV (Hepatit C Virüsü) ve VZV (Varicella Zoster Virüsü) ile olan enfeksiyonlarda sıklıkla bu tip antikorlar oluşabilir ve sekonder ITP gelişebilir.

- İmmün cevaptaki değişimler immün toleransın azalmasını ve self-reaktif antikor üretimi artışını indükleyebilir.

- İmmün sistemdeki anormallikler otoimmün trombositopeni gelişimine yatkınlık sağlayabilir. Örnekler; Antifosfolipid Sendromu, Sistemik Lupus Eritematozus, Otoimmün Lenfoproliferatif Sendrom, Evans Sendromu, Kemik İliği Transplantasyonu sonrası ITP, ve özellikle pürin analogları ile tedavi edilen KLL ile diğer Düşük Grade'li Lenfoproliferatif Hastalık'lı hastalardaki sekonder ITP.

ITP, özellikle meme kanseri olmak üzere non-hematolojik malignitelerle ilişkili olarak da bildirilmiştir. Ancak ilişkinin tesadüfi olduğu düşünülmektedir.⁽¹³⁻¹⁵⁾

ITP'deki B ve T Hücre Cevabı: CD4 T helper hücresinin trombosit membran glikoprotein epitopları ile etkileşmesi ile olasılıkla en önemli antijen sunan hücreler olan splenik makrofajlarla CD40:CD40L ko-stimülasyonunu içeren süreçle, ITP'de B hücrelerinin, otoimmün IgG cevabı oluşturduğu görülmektedir.⁽¹⁷⁻²⁰⁾

Aşağıdaki patojenik döngü bu süreci açıklamak için öne sürüldü⁽¹⁹⁻²⁰⁾:

- Fagosit trombositlerdeki membran GP IIb/IIIa ve/veya GP Ib/IX işlenir ve makrofaj tarafından sindirilmiş peptidler, otoreaktif HLA bağımlı CD4 T hücrelerine sunulur.

- T hücre reseptörleri antijen sunan makrofajlardaki HLA-DR antijenik peptid kompleksini tanıdığı zaman bu T hücreleri aktive hale getirilmiş olur.

- Aktive edilmiş T hücreleri IL-6 sekrete eder ve CD154 ekspresyonunu artırır. Otoreaktif antikor üreten B hücreleri üzerindeki helper aktivitesini bu uygulamalarla yapar. Bu ikinci olay antijenik baskı altında proliferasyon ve somatik mutasyon geçiren B hücre klonları ile sınırlıdır.

- Trombositlere yapışmak için üretilen antikorlar ve opsonize edilmiş trombositler splenik makrofajlar tarafından fagosite edilirler ve döngü tamamlanmış olur.

T hüresini içeren alternatif mekanizmalar; T hücre aracılı sitotoksisite ve T regülatör hücrelerdeki sayı ve/veya fonksiyon bozukluğu.⁽²²⁻³⁰⁾ İkinci sıradaki mekanizma, sayısı azalmış ve defektif supresif kapasiteli T regülatör hücreli ITP'li hastaların kontrol grubu ile karşılaştırıldığı çalışmada, Ritüksimab verilerek T regülatör hücre sayısı ve fonksiyonunun özellikle tedaviye cevaplılarda düzeltildiği gösterilerek, desteklenmiştir.⁽³¹⁾

Tüm ITP'li hastalarda antikorlar gösterilemiyor ve antitrombosit antikorların hastalığı yönetim kararındaki önemi halen kanıtlanmış değildir.^(4,5,32,33)

2.1.1.4.(b). İnsidans

ITP yaygın, kazanılmış bir kanama bozukluğudur. Danimarka'da yapılan bir araştırmada 1973'den 1995'e kadar erişkinler arasında tahmin edilen insidans, trombosit sayısı sınır değeri 50.000/mikrolitre alındığında, yıllık milyonda 22 olmuş.⁽³⁴⁾ Çalışma sırasında, öncelikli olarak teknoloji sayesinde asemptomatik hastaların tanınmasının artmasından dolayı insidans hızında artış oldu.⁽³⁴⁾

Ancak bu insidansın yine de daha çok semptomatik hastaları içerdiği tahmin edilmektedir. Erişkin ITP'li, kanama semptomu olmayan hastaların, %18⁽³⁵⁾ ve %29⁽³⁶⁾ olarak gösterildiği 2 büyük vaka serisinden biri bu önemli bir sorun olmuştur. Bu nedenle erişkinlerdeki total ITP insidansı büyük olasılıkla yıllık 22 milyonun üzerindedir. Bu Birleşik Krallıklar popülasyonunda 1990-2005 arası ITP tanısı konulmuş hastaları temel alan çalışma ile kabaca ITP insidansı bu periyotta erkek ve kadınlar için sırasıyla yılda milyonda 39 ve 44 olduğu gösterilmiştir.⁽³⁷⁾

ITP'nin erişkinlerde, kronik bir hastalık olmasından dolayı, prevalansı insidansından fazladır. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki bir ITP prevalans değerlendirmesinde, yıllık prevalans yaklaşık milyonda 100'dür ve prevalans yaşlı hastalarda daha yüksek görünmektedir.

Erişkin ITP'li hastalardaki birçok çalışma hastaların yaklaşık %70'inin kadın, bu kadınların da %72'sinin 40 yaşın altında olduğunu öne sürmektedir. Ancak Danimarka çalışmasında ITP insidansındaki cinsiyet farkının sadece <60 yaşından küçük

hastalarda olduğu rapor edildiği sırada, Kuzey İngiltere Sağlık Bölgesi'nde ITP'li erişkin ve trombosit sayısı <50.000/mikrolitreden az olan yeni tanı konulan hastalarda cinsiyet farkının olmadığı belirlendi.⁽¹⁴⁾ ITP'nin tam insidansı ikinci bahsedilen çalışmada yıllık milyonda 16'dır ve hiçbir yaş grubunda kadınlar ve erkekler arasında fark saptanılmamıştır.

Danimarka ve İngiliz serilerindeki bulgulardaki farklar metodolojideki farklılıklardan olabilir ki her iki çalışma da tüm hastaları, semptomlardan ziyade, ITP kriterlerine göre seçtiler. Böylelikle geleneksel olarak öğretilen, ITP genç bayanların hastalığıdır görüşünün modifiye edilmesi gerekti. Bu gereklilik Birleşik Krallıklar Çalışması'nda en yüksek ITP insidansının >75 yaşından büyüklerde bulunması ile gösterildi.⁽³⁷⁾ Bayanlardaki ITP insidansı 18-64 yaş arasında daha fazladır, ancak <18 yaşından küçük ve >65 yaşından büyük erkeklerde insidans daha fazladır.

2.1.1.4.(c). Klinik Bulgular

ITP'nin klinik prezentasyonunda hastalar arası çeşitlilik belirlenmiştir. ITP'nin başlangıcı, akut ve ani olabildiği gibi, çoğunlukla sinsi başlangıçlıdır. Benzer şekilde, semptomatik hastalarda kanama; peteşi ve kolay morarmadan, ciddi kanama diatezine kadar değişebilen çeşitlilik gösterir. Tüm kan sayımlarında trombositin rutin olarak sayılmasından beri, ki bu asemptomatik ve ılımlı trombositopeninin tanınmasına da neden oldu, ITP'nin klinik spektrumu genişledi.

ITP'nin klinik bulguları sınırlı kanamadan aşırı kanamaya kadar olabilir. Trombositopeninin kanama bulgusu mukokutanöz olarak tanımlanmıştır. Hemofili gibi koagülasyon bozukluğu hastalığı karakteristik bulgusu olan gecikmiş, yavaş gelişen visseral hematomdan ayırt edilmelidir. Böylece, ITP'den kaynaklanan trombositopenili hastalarda ;

- Peteşi, purpura, kolay morarma beklenebilir
- Epistaksis, dişeti kanaması, menoraji yaygındır
- Aşıkâr GİS kanaması ve gross hematüri nadirdir
- İntrakraniyal hemoraji, ki potansiyel öldürücü kanama komplikasyonudur, nadirdir ve sıklığı ile ilgili güvenilir tahmin yapılamamaktadır.

Trombositopeni klinik bulguları yaşla beraber değişkenlik gösterir. Yaşlı hastalarda ciddi kanama bulguları daha fazla görülür, örn; GIS kanaması, hipertansiyonla birlikte olası intrakranial kanama.⁽³⁹⁻⁴⁰⁾

Enfeksiyon Sonrası Başlangıç: ITP'li çocuklar tipik olarak akut, ani klinik başlangıçla presente olurlar, genellikle birkaç hafta önce bir enfeksiyon hastalığı öyküsü ile ilişkilidirler.⁽⁴¹⁻⁴⁴⁾ Örnek olarak; bir çalışma serisinde ITP başlangıcından önceki 3 hafta içinde %84 enfeksiyona rastlanmıştır.^(41,42)

Birkaç mekanizma ispatsız olarak kabul edilmesine rağmen, viral veya bakteriyel enfeksiyonun ITP'nin başlangıcını nasıl arttırdığı veya kötüleştirdiği kesin değildir.

- Virüs spesifik antikorlar normal trombosit antijenleri ile çapraz reaksiyon verebilirler ve artmış trombosit klirensine katkıda bulunurlar.⁽⁴³⁾

- HIV proteinleri ile trombosit glikoprotein (GP) IIb/IIIa arasındaki moleküler benzerlik primer HIV ilişkili trombositopeninin patogeneğinde önemli olabilir.

- Hepatit C virüsü enfeksiyonunu takip eden birçok otoimmün olay belirlenmiştir, örnek; immün trombositopeni, otoimmün hemolitik anemi.⁽⁴⁵⁾ HCV core zarf protein1 ile trombosit GP IIb/IIIa arasındaki moleküler benzerlik, HCV ilişkili trombositopeniye kaynak oluşturmaya başlamıştır.⁽⁴⁶⁾

- Lipopolisakkarid gibi bakteriyel ürünler trombosit yüzeyine yapıştığı zaman, ortamda antitrombosit antikorlar da varsa, trombosit fagositozunu belirgin arttırabilir.⁽⁴⁷⁾

- H.Pylori enfeksiyonu bazı yayınlarda ITP ile ilişkilendirildi. Trombosit agregasyonunun belli H.Pylori genleri tarafından indüklendiğini içeren deneysel gözlemler ve trombosit ilişkili IgG ile H.Pylori CagA (cytotoxin associated gene A) arasındaki çapraz reaksiyon ile bu ilişki açıklandı.

Kronik ITP'li hastaların %60'ı H.Pylori ile enfektedir, H.Pylori eradike edildiğinde bu hastalardan bazılarında trombosit sayısında iyileşme olduğu saptanmıştır. Bir literatür yayınında H.Pylori ile enfekte olan ve olmayan ITP'lilere eradikasyon tedavisi verildiğinde cevap oranının sırasıyla %51'e %8 olduğu bulunmuştur. (odds ratio 14,5;%95 CI 4,2-83)⁽⁶⁰⁾

Farklı ülkelerden yayınlanan serilerdeki kısa zamanlı cevap oranı, büyük ölçüde farklılık göstermekte, Japonya ve İtalya yayınlarında en yüksek, Amerika Birleşik Devletleri, Kanada ve İspanya yayınlarında en düşüktür⁽⁷⁴⁻⁸⁴⁾.

Belirlenmiş H.Pylori genlerinin trombosit agregasyonunu indüklediğini içeren deneysel gözlemler ve trombosit ilişkili IgG ile H.Pylori sitotoksin ilişkili gen A (CagA) proteini arasındaki çapraz reaksiyon, farklı H.Pylori virulans genlerinin farklı coğrafik bölgelerde görüldüğünü açıklamak için öne sürülmüştür^(78,82,84,85). H.Pylori'nin trombositopeniye yol açan ortak yolu net değildir, ancak monosit/makrofaj Fc gama reseptör dengesindeki değişimleri içeriyor olabilir.

Farklı ülkelerdeki hastalardan H.Pylori eradikasyonuna cevap oranlarına ilişkin yayınlar, genellikle yeni başlayan hastalıklarla ilişkilidir. Ciddi derecede trombositopeninin değerlendirildiği, H.Pylori eradikasyonuna cevabın değerlendirilebileceği 696 hastanın sonuçlarını içeren 25 çalışmalık metaanaliz, şunları içermektedir⁽⁸⁴⁾;

- Ağırlıklı olarak ortalama tam (trombosit sayısı >100.000/mikrolitre) ve tüm (trombosit sayısı >30.000/mikrolitre ve en azından bazal trombosit sayısının 2 katı olması) cevap oranı %43 ve %50'dir.

- Bazal trombosit sayısı <30.000/mikrolitre olan hastalarda, tam ve tüm cevap oranı sırasıyla %20 ve %35'tir.

- Regresyon analizleri tüm çalışmalarda, hastalardaki H.Pylori prevalansı ile, H.Pylori eradikasyonuna cevap oranı arasında belirgin pozitif korelasyon olduğunu göstermiştir.

- H.Pylori eradikasyonuna daha şanslı cevapla ilgili yayınlanmış en tutarlı karakteristik kısa ITP süresidir^(74,81,19).

Deneyimlerin tümü şudur; ITP'li hastalarda H.Pylori eradikasyonu gözönünde bulundurulabilecek seçenek olduğu halde, sonuçlar ülkeden ülkeye tutarlı değildir, özellikle de Amerika Birleşik Devletleri'ndeki çalışmalarda cevap oranı çok düşüktür.

Her durumda, düşük trombosit sayılı ve kısa hastalık süreli hastalar daha büyük ihtimalle cevap vermişler. İstikrarsız hastalıklı ve/veya ciddi trombositopenili (örnek; trombosit sayısı <10.000/mikrolitre) hastalardaki H.Pylori eradikasyonunun klinik değeri belirlenememiştir.

İlaç İlişkili İmmün Trombositopeni: Birçok ilaç otoimmün hastalık oluşumu ile bağdaştırıldı, örnek; pür eritrosit aplazisi, otoimmün hemolitik anemi ve immün trombositopenik purpura. Bu ilaçlardan ikisi aşığdadır;

- Alemtuzumab; Anti-CD 52'nin monoklonal antikor olarak kullanıldığı birkaç tedavi modalitesinde (örnek; Kronik Lenfositik Lösemi, organ transplantasyonu, Multiple Skleroz) otoimmün hastalıkların (örnek; otoimmün hemolitik anemi, pür eritrosit aplazisi, İmmün Trombositik Purpura) gelişimi ile bağdaştırıldı.⁽⁴⁸⁻⁵¹⁾ Mekanizması immün sistemde ciddi disregülasyon yapabilmesi ile ilişkili olabilir.

- Pürin Analogları; Düşük Grade'li Lenfoma'larda kullanılan pürin analogları Otoimmün Hemolitik Anemi ve ITP insidansı artışı ile ilişkilendirilmiştir.

Kanama ve Trombosit Sayısı Arasındaki İlişki: Değişik trombosit seviyelerindeki klinik olarak anlamlı kanama riski çok az veriler ile tanımlanmıştır. Ayrıca, trombosit sayısı ve kanama semptomları arasındaki korelasyon kısmen trombositopeninin etyolojisi ile de ilişkili olabilir.

ITP patogenezi bazı hastalarda kompensatuar trombosit üretimi artışıyla beraber, antikorlar tarafından artmış trombosit yıkımını içermesinden dolayı, dolaşan trombositler ITP'lilerde daha gençtir ve daha fazla hemostatik etkiye sahiptir.⁽⁵²⁾ Sonuç olarak ITP'li hastalardaki kanama bulguları aynı trombosit sayısına sahip kemik iliği aplazisine veya kemoterapi ilişkili kemik iliği supresyonu olan hastalara göre daha az ciddidir.

Kemoterapi ilişkili K.İ. supresyonu olan hastalarda trombosit transfüzyonu gerektirecek uygun eşik trombosit sayısını belirlemek için birçok direkt gözlem yapılmıştır. Bu veriler; hastada ateş veya ciddi sistemik hastalık olmadıkça, trombosit sayısı >10.000/mikrolitreden fazla olduğunda klinik olarak önemli kanamanın nadiren görüldüğünü göstermiştir.⁽⁵³⁾

ITP'de de benzer eşik değeri olduğunu destekleyen kanıtlar vardır. Bu hastalarda klinik olarak anlamlı kanama, trombosit sayısı 10.000/mikrolitre altına düşmedikçe görülmez.⁽⁵⁴⁾ Bu gözlemler trombosit sayısı 10.000/mikrolitre altına düşene kadar tedavinin gereksiz olabileceğini gösterdi. Ancak standart pratikte erişkin ITP'lilerde trombosit sayısı 30 bin/mikrolitre altına düştüğünde, genellikle tedaviye başlanır.

2.1.1.4.(d). Tanı

ITP tanısı için belirlenmiş bir altın standart yoktur. Teşhis kısmen bir dışlamadır, trombositopeninin diğer nedenlerinin dışlanması gerekir. Hikayeden başka, fizik

muayene, CBC, periferik yayma değerlendirilmesi, kemik iliği değerlendirmesi ve başka birkaç test gerekir.

Periferik Yayma: PY değerlendirilmesi, diğer trombositopeni nedenleri için tanı koydurabilir, örnek; TTP-HÜS'lü hastalarda şistositlerin görülmesi.

PY değerlendirilmesi psödotrombositopeniyi dışlamak için gereklidir. Psödotrombositopeni, standart CBC antikoagülanlarının trombosit agregasyonunu indüklemesi ile oluşur. Genel popülasyondaki %0,1 insanda EDTA ilişkili aglutininler mevcuttur.⁽⁵⁶⁻⁵⁹⁾ Bu olayın GP IIb/IIIa'nın gizli epitoplarına karşı doğal oluşan trombosit antikorlarının sonucu olduğu, bunun da EDTA'ya maruziyetle GP IIb/IIIa'nın ayrışması ile oluştuğu düşünülmektedir.

Aglutininler tarafından oluşturulan artefaktlı düşük trombosit yerine doğru sayıyı bulmak için yerleşmiş bir prosedür bulunması tüm klinik laboratuvarlar için önemlidir. Trombosit kümelenmesinden kaynaklanan artefakt PY değerlendirmesi yapılmazsa gerçek trombositopeni gibi yorumlanabilir.

Trombosit sayısını başlıca 3 artefakt etkiler;

- Soğuk bağımlı trombosit agglutininler ve otoantikorlar, nötrofil veya monosit etrafında trombosit kümelenmesini indükleyebilir ve pseudotrombositopeni ile sonuçlanır.

- Bazı konjenital trombositopenik hastalıklarda da oluştuğu gibi dev trombositler bazı otomatik kan sayımı makineleri tarafından farkedilmeyebilir, psödotrombositopeni ile sonuçlanır.

- Kriyoglobulinemi'li hastalarda kriyoglobulin partikülleri trombosit gibi sayılabilir ve bu da trombosit sayısını yanlış olarak fazlaymış gibi gösterir.⁽⁸¹⁾

Olası Tanı Konulması: Hikaye (trombositopeni yapacak kinin, sulfonamid, heparin gibi ilaç kullanımının olmaması), fizik muayene, CBC ve PY değerlendirilmesi diğer hastalıkları desteklemediği zaman ITP'nin olası tanısı konulabilir.⁽⁶²⁾

Bu hastalarda tavsiye edilen ileri testler;^(3,63)

- Uygun risk faktörü olan hastalarda HIV ve HCV bakılması.

- Tiroid fonksiyon testleri, splenektomiden önce sessiz hipertiroidi ve hipotiroidiyi dışlamak için yapılır.

- 60 yaş üstü hastalarda MDS'yi dışlamak için kemik iliği aspirasyonu ve/veya biyopsisi yapılabilir.^(64,65) Kemik iliği incelemesi, tedaviye iyi cevap vermeyen veya

splenektomi öncesi başlangıç ITP tanısından şüphelenilenlerde tanıyı doğrulamak için de yapılabilir.

ITP kabul edilen hastalarda, ciddi trombositopeni ve/veya klinik kanamada acil hematolojik konsültasyon gereklidir. İlimli derecede trombositopenik, asemptomatik hastalarda konsültasyon acil değildir ancak tedavi gerektirecek bazal bir değer oluşturmak amacıyla takip edilmelidir.

Antitrombosit Antikor Testi: The American Society of Hematology ITP Practice Guideline'ı ITP olduğu düşünülen hastalara antitrombosit antikor çalışması yapılmasını önermemiştir.⁽³⁾ ITP teşhisinde antitrombosit antikor testi yapılmasının önemli olduğunu gösteren bir kanıt yoktur. Trombosit antikor testinin tedavi yönetimi kararını etkilediğine dair verilerin olmadığı bilinmektedir.⁽⁴⁾

Klinik Olarak Bariz İlişkili Durumlar: Trombositopenili ve trombositopeni nedeni olabilecek klinik olarak bariz ilişkili durumlar ITP ile kıyaslanabilir. Ancak bu iki grup hastalar trombositopeni ilişkili durumun klinik gidişte baskın olup olmayacağından ayırt edilmelidir. Örnek;

- KLL ve diğer lenfoproliferatif hastalıklar

- HIV enfeksiyonu ilişkili Trombositopeni

- SLE ve diğer otoimmün hastalıklar. İzole ITP olarak görünen yaklaşık %3-15 hasta SLE'ye ilerliyor. Bir çalışma serisinde splenektomi geçiren 115 hastadan 14'ünde (%12,5) sonradan SLE gelişmiştir.⁽⁶⁶⁾

ITP tanımlamasında üzerinde durulan nokta; klinik olarak bariz ilişkili durumlardan sadece önemli olanların dışlanmasıdır, çünkü; tipik ITP'li hastalarda sistemik hastalığın semptomu olmadan serolojik testlerde izole anormalliklere sıklıkla rastlanabilir. Örnek olarak tipik ITP'li hastalarda %40'ın üzerinde antinükleer antikorlar⁽⁸⁵⁾ ve antifosfolipid antikorlar pozitif saptanmıştır.⁽³⁻⁶⁹⁾

ITP ve diğer otoimmün fenomenler (örnek; Otoimmün Hemolitik Anemi, Pernisiyöz Anemi) genellikle Yaygın Değişken İmmünyetmezlik'li (CVI) hastalarda görülür.⁽⁷⁰⁾ ITP'nin teşhisi CVI'den önce, aynı zamanda veya sonra yapılabilir.⁽⁷¹⁾ İmmünglobulin seviyelerine bakmak CVI'den kaynaklanan ITP'yi belirlemede önerilmiştir. Eğer böyle bir durum varsa ITP'nin immüsupresyon oluşturabilecek ajanlarla tedavisi kontrendikedir.

Antinükleer antikorların ITP olduğu düşünölen hastalarda bulunması, bu hastalarda klinik gidişö tamamen etkilemiş görünmemekte ancak, antifosfolipid antikorlar saptandıktan sonraki 5 yıl içinde yüksek tromboz ve fetal kayıp insidansıyla ilişkili görünmektedir.⁽⁷²⁾ Bu hastalar bu yüksek riskle ilgili uyarılmalıdır.

Kemik İliğı Aspirasyonu ve Biyopsisi: Tipik ITP'li hastalarda, tüm kemik iliğı serisi sellölaritesi normaldir, normal eritropoez ve myelopoez vardır. Megakaryositler normal veya artmış olabilirler. Bazı hastalarda, nükleer polipoidi derecesi azalmıştır, genç trombositlere eğölim vardır ve bu trombosit üretimini belirlemek için düşük derecede kanıt sağılar.

İzole trombositopenisi olan ve ITP düşünölen çoğıu hastada kemik iliğı incelemesi yapmaya gerek yoktur.^(3,6,73) Ancak 60 yaş üzerindeki trombositopeni Myelodisplazi ile ilişkili olabileceğinden kemik iliğı incelemesi yapılmalıdır.

Kemik iliğı incelemesinin trombositopeninin nadir görölen nedenlerinin bulunmasında kritik önemi vardır, örneğ; Kazanılmış Pür Megakaryositik Aplazi (Amegakaryositik Trombositopeni), bu hastalıkta megakaryosit sayısı hızla düşer veya yoktur.

2.1.1.4.(e). Ayırıcı Tanı

ITP'li hastaları aşığıdaki (diğer sitopeniler olmadan trombositopeni olan) hastalıklarla ayırıcı tanı yapmak gereklidir;

- Psödötrombositopeni
- Gebelikte; Gestasyonel Trombositopeni, Preeklampsi
- İlaç ilişkili trombositopeni; heparin, kinidin, kinin, sülfonamidler, altın
- Viral Enfeksiyonlar; HİV, Enfeksiyöz Mononükleozis, Hepatit virüsleri
- Hipersplenizm (Kronik karaciğör hastalığından kaynaklanan)
- Myelodisplazi
- Kazanılmış Pür Megakaryositik Aplazi
- Konjenital trombositopeniler; Von Willebrand Hastalığı Tip 2

Wiskott Aldrich Sendromu

Alport Sendromu

May-Hegglin Anomalisi

Fanconi Sendromu

Bernard-Soulier Sendromu

Glanzman Trombastenisi

Trombositopeni Absent Radius (TAR) Sendromu

- Trombotik Trombositopenik Purpura (TTP) – Hemolitik Üremik Sendrom (HÜS)

- Kronik Dissemine İnvasküler Koagülasyon

2.1.1.4.(f). Tedavi ve Prognoz

Genel Tedavi prensipleri: ITP’li hastalarda major kanama nadir görülür, genel olarak <10 bin/mikrolitre olunca meydana gelir.⁽⁵⁴⁾ Bu nedenle, ITP tedavisindeki ana hedef normal trombosit düzeyine ulaşmaktan çok, major kanamayı önleyici trombosit sayısını sağlamaktır.⁽³⁾

İlimli ve orta derece trombositopenili asemptomatik hastalarda gereksiz tedaviden kaçınmak kritik bir kavramdır. Ek olarak, ciddi trombositopenili asemptomatik hastalarda tedavinin etkinliği kesin değildir. Birçok hastada tedavinin yan etkileri sonucu olan morbiditelerin ITP’den kaynaklanan herhangi bir problemden daha fazla olduğu birçok çalışmada yayınlandı.

Doğal Hikaye: Tedavi edilmemiş ITP’lilerde doğal hikayeyi anlamak, erişkin ve çocuklarda farklıdır, tedavi edilecek hastaların seçiminde mantıklı karar vermeyi sağlar. Çoğu çocuk hasta spesifik tedavi almaz, tedavi edilmeyen hastalar 6 hafta içinde kendiliğinden tam remisyona girerler.⁽⁸⁸⁻⁹⁰⁾ Çocuklarda başlangıç tedavisi olarak glukokortikoid, IVIG, veya anti-D kullanımı tedavi almayanlara göre daha hızlı trombosit artışına neden olabilir.⁽⁹¹⁾ Ancak bu tedavi yöntemleri ile erken müdahalenin kanamadan kaynaklanan mortaliteyi azalttığı veya tam remisyon sıklığını arttırdığı bilinmemektedir.^(3,92)

Çocuklardan farklı olarak, erişkinde kendiliğinden remisyon nadirdir. Bir çalışma serisinde erişkinde kendiliğinden remisyon oranı %9 olarak belirlenmiştir.⁽⁹³⁾ Böylelikle erişkinlerdeki ciddi ve semptomatik trombositopeni sıklıkla bir glukokortikoidle tedavi edilmiştir. Ancak glukokortikoidler kesildikten sonra hastaların çoğunda devamlı normal trombosit seviyesinde kalma olmamıştır.^(93,94)

Diğer taraftan hafif ve asemptomatik trombositopenili, trombosit sayısı 30-50 bin/mikrolitreden fazla erişkinler, tedavisiz stabil ve benign gidiş gösterirler.^(93,35,36,39) Vaka serilerindeki veriler %20'den az hastada ciddi trombositopeni geliştiğini ve 2-3 yıllık takipte tedavi gerektirdiğini gösterdi.⁽⁹³⁾

Daha kronik ve persistant trombositopenilerde uzun dönem klinik sonuçlar bilinmemektedir. Kronik ITP gelişen çocukların çoğu hastalıktan 10 yıl sonra remisyona girerler. 85 çocuk içeren kronik ITP'li seride 15 yılda tahmini remiyon oranı %61'dir.⁽⁹⁵⁾ Başka hastalığı olmayan, sadece kronik ITP'lilerde hiç ölüm görülmemiştir.

Uzun süreli ITP'li erişkinlerde kendiliğinden remiyon sıklığı net değildir. Ciddi kanama ve ölüm insidansı bu olayların nadir rastlanması nedeniyle tam bilinmemektedir. Bu önemli klinik sonuçlarla ilgili (örneğin: kendiliğinden remiyon, ciddi kanama, kanamadan ölüm) kesin verilerin yokluğu tüm yönetim kararlarını zayıflatmaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, ITP'nin önceden düşünülenin aksine daha benign bir hastalık olabileceğini ve en iyi yaklaşımın hastaların çoğunda, konservatif tedavi olacağını gösterdi.^(93,35,36) Agresif tedavi gerektiren ciddi ve semptomatik trombositopenilerden, bunların dışında olanları ayırt etmek gerekir. Çünkü, tedavi ilişkili morbidite ve mortalite, kanama ilişkili morbidite ve mortaliteden daha fazla olabilir.⁽³⁵⁾

Başlangıç Tedavisi: ITP'nin çeşitli tedavilerinin etkinliğine dair, prospektif, kontrollü, uzun dönem sonuçları olan çok az çalışma vardır.⁽³⁾ Buna rağmen, erişkin ITP'li hastalarda kendiliğinden remiyonun nadir olduğunun bilinmesinden beri, kanama riski oluşturabilecek ciddiyette trombositopenili hastalar trombosit sayısını yükseltmek için tedavi edilmeye başlanmıştır.

Ani başlangıçlı, olasılıkla görünmeyen bir enfeksiyonla veya ilaç yan etkisinin neden olduğu purpura ve ciddi trombositopeniler, erişkinlerde kendini sınırlayabilir. Örneğin; İngiltere'deki bir kohort çalışmasında, başlangıçta ITP kabul edilmiş 343 hastanın 28'i (%8) sonrasında ilaç ilişkili trombositopeni kabul edilmiştir. Kinin en yaygın trombositopeni ilişkili ajandır (13 hasta), ilaç etyolojisi tanımlanmadan önce hastalar splenektomi olmuştur.

Hedefler: ITP'deki başlangıç tedavisinin uygun belirlenmesini desteklemek için gözlemler;

- Tedavi, kanayan veya kanama riski olan orta veya ağır trombositopenili hastalarla sınırlandırılmalı.

- Tedavi semptomatik trombositopeninin tekrarladığının gösterilmesiyle sınırlandırılmalı.

- Orta derece ve asemptomatik trombositopenili, tesadüfi rutin kan sayımı ile saptananlar tedavi edilmemeli, izlenmelidir.

Tedaviye başlama endikasyonunu açıklayan kabul edilmiş trombosit sayısı yoktur. Belirtildiği gibi başlangıç trombosit sayısı yaklaşık 30-50 bin/mikrolitre olan hastalar içinde, %10'dan az hastada ciddi trombositopeni gelişmiş ve 3-7 yıllık takipte tedavi gerektirmiş.^(35,39,93) Bu veriler, bu hastalara yakın takip gerektiğini ancak spesifik başlangıç tedavisi olmadığını gösterdi.

Asemptomatik, düşük trombosit sayılı hastalar tedavisiz dikkatli takip edilmeli. ITP'li⁽⁵⁴⁾, Aplastik Anemi'li⁽⁹⁶⁾, Kemoterapi'nin İndüklediği Kemik İliği Supresyonu'ndan kaynaklanan trombositopenili⁽⁵³⁾ hastalardaki deneyimler neticesinde, trombosit sayısı 10 bin/mikrolitre altına düşmedikçe major kanamanın oluşmayacağı belirtilmiştir.

Ek gözönünde bulundurulması gerekenler, hastanın yaşam tarzına tedavinin relatif yararları ve zararlarının değerlendirilmesidir. Sedanter, yaşlı hastalar için güvenli olan trombosit sayısı, fiziksel aktif, genç hastalar için potansiyel riskli olabilir.⁽⁶³⁾ Ancak, yaşlı hastalar, kanama ile ilişkili hastalığı olanlar (örneğin: peptik ülser hastalığı, hipertansiyon, serebrovasküler hastalık)^(39,40), antitrombosit ve antikoagülanlarla tedavi gerektiren hastalığı olanlar, cerrahi veya diğer invaziv işlem gerektiren hastalığı olanlar daha fazla kanama riskine sahiptir.

Tedavi etme veya etmeme kararı vermek kompleks bir süreçtir, tedavi yönetim kararı kılavuzu için yeterli veri yoktur. Göz önüne alınması gereken faktörler şunları içerir;

- Ciddi veya hayatı tehdit edici kanamanın varlığı veya yokluğu
- Hastanın yaşı, mesleği ve yaşam tarzı ile ilgili travma riski
- Kanama ve/veya enfeksiyon gibi trombositopeni riskini arttıracak tıbbi durum ve özellikle myelosupresif veya immunsupresif ajanlarla tedavi edilmesi.

Bu yüzden, tedavi kararı hasta ve klinisyen tarafından ortak verilmelidir. Daha önce belirtildiği gibi, bazı hastalardaki tedavi yan etkisi morbiditesi, ITP'den kaynaklanan herhangi bir problemin morbiditesinden fazla olabilir.

Glukokortikoidler: Erişkinlerde yıllardan beri standart pratikte başlangıç tedavisi olarak kullanılan oral prednisolone, 1 mg/kg günde tek doz kullanılır. Başlanan prednisone tedavisinin süresi trombosit sayısı cevabına göre belirlenir. Eğer trombosit sayısı normale dönerse, prednisolone dozu azaltılarak kesilir.

Çoğu erişkinde prednisolone azaltıldığında ve kesildiğinde, trombositopeni tekrar oluşacaktır, bu daha ileri tedavi gerektiğini gösterir. Örnek olarak; bir çalışma serisinde, prednisolone ile tedavi edilmiş hastaların %39'unda tam remisyon sağlandı ancak, 6 aylık tedavi kesildikten sonra bunların sadece yarısında devamlı tam remisyon sağlandı.⁽⁹³⁾

Prednisolone tekrar başlandığında, glukokortikoid tedavisinin uzun dönem sonuçlarından kaçınmak önemli olmaktadır.

Erişkin ITP'lilerin çoğu prednisolone tedavisine 2 hafta içinde yanıt verir, bunların da çoğu ilk haftada yanıt verir. Persistan, semptomatik ve ciddi trombositopenili hastalara (genellikle trombosit sayısı 10 bin/mikrolitre altında tanımlanır) 2 haftalık prednisolone tedavisinden sonra ek tedavi düşünülür. Belirtildiği gibi, başlangıç glukokortikoid tedavisinin hedefi ITP'de kür sağlamak değil, ancak remisyon ortaya çıkana kadar trombosit sayısını güvenli düzeyin üstünde tutmaktır.

Yüksek Doz Deksametazon: ITP'li erişkinlerde başlangıç tedavisi olarak yüksek doz deksametazon aktif olarak incelenmiş. Non-randomize bir çalışmada bu ajanın (oral veya IV) 40 mg/gün 4-8 gün veya 14-28 gün 1-6 döngü uzunluğunda kullanıldığında yararlı olacağı öne sürülmüştür.^(94,97-99)

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda yüksek doz deksametazonun belirtilen şekilde kullanımı ile prednisolondan daha iyi bir tam remisyon elde edilebileceği ve relaps oranının daha az olacağı öne sürülmüştür.

Bu tedavi rejiminin avantajları kısa ve tanımlanmış süresi olması, günlük oral prednisone ile karşılaştırıldığında, prednisoneun tedavi süresinin net tanımlanmamasıdır.

Yüksek Doz Metilprednizolon (HDMP): Konvansiyonel doz prednisonea dirençli erişkin ve çocuklarda yüksek doz metilprednizolon(HDMP) sıklıkla kullanılır.

Ciddi trombositopenili ve ciddi veya persistant mukozal veya vajinal kanamalı 21 erişkin hasta, birinci basamak tedavi olarak HDMP'un etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada incelenmiş. Sonuçlar; konvansiyonel doz prednisone ile tedavi edilen, daha az ciddi hastalığı olan 36 hasta ile karşılaştırılmış.⁽¹⁰³⁾ HDMP 30 mg/kg IV dozunda 1 saatten fazla sürede verilmiş, 3 günde bir azaltılmış ve 1 mg/kg'a düşülmüş. HDMP ile tedavi edilen hastalar daha ciddi klinikte olmalarına rağmen daha hızlı cevap vermiş (4,7'ye 8,7 gün) ve daha yüksek cevap oranına sahipmiş(%80'e %50). Konvansiyonel Prednison'a cevapsız 12 hastanın 3'ü HDMP'a cevap vermiş. İki grup arasında tam ve sürekli remisyon sıklığı açısından fark görülmemiştir.

İntravenöz İmmünglobulin(IVIG): Trombosit sayısı, IVIG veya Rh(+) hastalarda anti-Rh(D) kullanarak yükseltilebilir. Her 2 ajan da trombosit sayısını ITP'li hastaların çoğunda birkaç günde yükseltir, bazen birkaç haftaya gecikebilir.^(3,91,104)

Anti-D, eritrosit D antijenine bağlanan immünglobülin olduğundan sadece Rh(+) hastalarda ve de splenektomi yapılmamış hastalarda etkilidir. Sensitize eritrositlerin immün aracılı klirensi, Retiküloendotelyal Sistem'deki Fc gama reseptörlerini meşgul eder, antikorlarla kaplanan trombositlerin uzaklaştırılmasını azaltır.⁽¹⁰⁷⁻¹⁰⁹⁾ Bir çalışma serisinde anti-D'ye cevap oranı %70, cevaplı hastaların %50'sinde 21 günden sonra trombosit sayısı artmış.⁽¹⁰⁴⁾

Standart intravenöz rejimler;⁽¹⁰⁹⁾

- IVIG 1-2 g/kg toplam, 1-2 gün verilir.

- Anti-D 50-75 mikrogram/kg günlük, 1 kez verilir.

Hiçbir yöntem uzun dönem remisyona neden olmaz. Ancak, bu ajanlar hayatı tehdit eden kanaması olan, splenektomiye veya diğer cerrahiye hazırlanan hastalarda değerlidir.

Yan Etkiler: IVIG ve anti-D hafif alloimmün hemolize neden olur. IVIG başağrısı, bulantı ve kusmaya neden olur, semptomlar intrakranial hemorajinin pozitif bulguları ile ilişkili olabilir.⁽¹¹⁰⁾ Bazı sükroz içeren ürünler akut renal yetmezlikle ilgili olabilir.⁽¹¹¹⁾

Anti-D nadiren ciddi derecede intravasküler hemoliz, dissemine intravasküler koagülasyon ve renal yetmezlikle ilgili olabilir.

Eğer Rho(D) pozitif hasta anti-D aldığıında RBC transfüzyonuna ihtiyaç duyarsa, hemolizi kötüleştirmekten kaçınmak için Rho(D) negatif kırmızı hücreler

kullanılmalıdır. Eğer hasta Rho(D) pozitif bir donörden trombosit alırsa, trombosit ürünleri belirgin miktar eritrosit içerebilir.

Başlangıç Tedavi Yetersizliğinden Sonraki Tedavi: Splenektomi, glukokortikoid veya IVIG yetersizliğinden sonra geleneksel tedavi olmuştur. Splenektomi, yüksek tam ve sürekli remisyona en etkili tedavi olmasına rağmen⁽¹¹⁵⁾, splenektomiden önceki tedaviler artan sıklıkta kullanılmaktadır.

Ritüksimab Kullanımı: Ritüksimab, başlangıç tedavi yetersizliğinden sonraki en yaygın göz önünde bulundurulmuş, splenektomiye alternatif, en az %40 ITP'li hastada kısa dönem etkin ilaçtır.⁽¹¹⁶⁾ Bu düşünceler splenektomiye aday ≥ 6 aydan fazla ITP'li ve trombosit sayısı < 30 bin/mikrolitre 60 hastayı içeren prospektif, çokmerkezli, faz II çalışmasında 4 hafta IV Ritüksimab'la (375 mg/m²'lik doz) tedavi edilerek gösterilmiş. Bulgular aşağıdaki gibi belirtilmiştir;⁽¹¹⁷⁾

- İyi cevap (örneğin; trombosit sayısı ≥ 50 bin/mikrolitre, en az trombosit sayısının başlangıca göre 2 kat olması, ilk ritüksimab dozundan 1 veya 2 yıl sonra olması) 24 hastada (%40) ilk yıl ve 20 hastada (%33) 2 yılda görülmüş.

- 2 yılda, 24 hasta (%40) tedavi edilmeksizin trombosit sayısı devamlı ≥ 30 bin/mikrolitre üstündedir.

- 16 hastada (%27) geçici yan etkiler görülmüş, ritüksimab sadece birinde kesilmiştir.

- 36 cevapsızdan 25'i splenektomi oldu. Splenektomi 15 (%60) hastada ortalama 18 ayda iyi cevapla sonuçlanmıştır.

Glukokortikoid veya diğer ilk basamak ajanlara cevapsızlarda ritüksimabı splenektomi ile direkt karşılaştıran çalışma yoktur. Gözlemlere göre daha önce tedavi edilmemiş hastalarda yalnız veya kombinasyonla birlikte ritüksimab kullanımını önermeden önce ek çalışmalara ihtiyaç vardır.⁽¹¹⁸⁾

Ritüksimab ilişkili yan etkiler splenektomiden sonra görüldenden daha az olabilir ancak, cevap oranı daha az görünüyor.^(115,119,120) Ancak çalışmada belirtildiği gibi, ritüksimabla tedavi etme splenektominin cevap oranını düşürmüyor görünüyor ve splenektomi, ritüksimab yetersizliğinden sonra gerekebiliyor.⁽¹¹⁷⁾

Splenektomi: Splenektomi, erişkin ITP'lilerde başlangıç prednisone tedavisiyle güvenli trombosit düzeyine erişmekte yetersizlerde, geleneksel 2. basamak tedavi olmuştur. Splenektomi ITP'lilerde 2 ayrı mekanizma üzerinden işe yarıyor görünmektedir;

- Splenektomi, antikorla kaplı trombositlerin yakalanıp yıkıldığı en büyük bölgeyi ortadan kaldırır.⁽¹²¹⁾

- Dalağın vücuttaki toplam lenfoid kitlenin %25'ini oluşturmasından dolayı, splenektomi antitrombosit antikor üretiminde azalmaya neden olur.

Splenektomi 70 yıldan fazladır ITP tedavisinde uygulanmaktadır. Glukokortikoidler 1950'de bulunmadan önce, splenektomi tek ve etkin tedavi olarak yapılıyordu. Karşılaştırılabilir sonuçlara sahip splenektomi yapılan fazla sayıda hasta içeren vaka serilerinde yaklaşık 2/3 hasta normal trombosit sayısına ulaşmış ve gözlem boyunca normal trombosit sayısında kalmıştır.^(3,115,122)

Bu verilerin yorumu ile ilgili en önemli problem, çocuk ve erişkinleri içeren bazı çalışmalarda, çoğu hastada splenektomisiz kendiliğinden remisyon olabileceği halde, splenektominin hastalığın gidişatına göre erken yapılmasıdır. Diğer problem, bazı yayınlarda kısıtlı süre takip yapılmıştır. Halbuki ITP splenektomiden yıllar sonra tekrarlayabilir.^(123,124)

Splenektomi Endikasyonları ve Cevaplar: Splenektomi ciddi ITP bulguları olan hastalar için saklanmalıdır. Bu kararı aşağıdaki önemli düşünceler etkilemektedir;

- Kanamanın veya trombositopeninin önemi ve beklenen major kanama riski yüksekse splenektomi düşünülebilir. Splenektominin hafif veya orta derecede trombositopeni ve minör kanamada yapılması uygun değildir.

- Hastanın yaşam tarzı kanama riski ile ilişkilidir.

- ITP'nin süresi; ITP hastalarının küçük bir yüzdesi kendiliğinden düzelebildiğinden, hematologlar arasındaki düşünce fazlasıyla değişken olması nedeniyle de, splenektomi genellikle teşhisten en az 4-6 hafta sonraya ertelenir.⁽³⁾

- Olasılıkla, splenektomi ITP'de tam remisyon sağlayacaktır. Splenektomiyi takiben tam remisyon için en iyi tahmin %65'tir.⁽¹¹⁵⁾ Erişkin ve çocuklardaki bazı çalışmalarda, veriler bağlantılı olmamasına rağmen, radyoaktif işaretli trombositlerin splenik sekestrasyonunun gösterilmesi⁽¹²⁵⁾ veya IVIG'e cevap^(159,160), splenektomiye olumlu cevabı öngörebilir.^(125,127-131,135)

Splenektomiye olumlu cevabı öngören tek uygun parametre hastanın yaşıdır; genç hastalar genelde daha iyi cevap verirler.^(3,115,123,125) Ancak literatür yayınlarında spesifik yaş sınır değeri belirlenmemiştir. Splenektomiyi takiben tam remisyon oranı

diğer ITP tedavilerinden fazla olmasına rağmen, erken ve evrensel öneri olmak için yeterince efektif değildir.

- Cerrahi prosedürden dolayı potansiyel riskler vardır. Sağlıklı, genç, zayıf hastalarda splenektomi genellikle çok düşük riskli işlemdir. Cerrahi risk, diğer medikal problemlerle beraber, yaşlı ve obez hastalarda artmıştır. Örnek olarak, yayınlanan bir çalışma serisinde, splenektomi olan 78 hastanın %26'sında uzamış hospitalizasyon veya hastaneye tekrar yatmayı gerektiren postoperatif komplikasyon gelişmiş.⁽³⁵⁾ Splenektomi mortalitesi ile ilgili çalışmalarda %0,2-1 arasında değerler bildirilmiştir.

Splenektomi sonrası tam remisyona ulaşacak hastalar tipik olarak cerrahi sonrası 2 haftada tam remisyona ulaşırlar. Bazılarının trombosit sayısında cerrahi sonrası hızlı ve fazla artış olur,⁽¹³⁶⁾ bu hızlı cevap; antikorla duyarlılaştırılmış trombositlerin major yıkım alanının dalak olduğu görüşü ile uyumludur. Splenektominin uzun dönemdeki diğer yararı da, otoantikör üreten major alanın ortadan kaldırılmasıdır.

Splenektomi Komplikasyonları: Splenektomi riskleri, cerrahi prosedüre ek olarak, ciddi enfeksiyonlara yatkınlığı arttırır.

Splenektomi geçiren hastalarda hayat boyu karşı konulamayacak enfeksiyon olma ihtimali yıllık 1000 hastada 0,73'tür.⁽¹³⁷⁾

2.1.2. Kalıtsal Trombosit Hastalıkları

Diğer kalıtsal trombosit hastalıklarına göre nıpeten sık görülen kalıtsal trombosit hastalıklarında 4 önemli patofizyolojik mekanizma rol oynar.

- 1- Trombosit adhezyon bozukluğu(Bernard Soulier Sendromu)
- 2- Trombosit agregasyon bozukluğu(Glanzman Trombastenisi)
- 3- Sekresyon bozukluğu(granül yetersizliği)
- 4- Sinyal ileti yolu bozukluğu

2.2. Helicobacter Pylori Enfeksiyonu

2.2.1. Bakteriyoloji

2.2.1.1. Mikrobiyoloji

H.pylori spiral şekilli mikroaerofilik, gram negatif 3,5 mikron uzunluğunda 0,5 mikron genişliğinde bir bakteridir. Yavaş üreyen bir bakteridir, kanlı agarda ya da özel

bir besiyeri olan Skirrow'da 37C'de %5 lik oksijenli ortamda 3-7 günde üretilir⁽¹³⁷⁾. H.pylori tipik görüntüsü olan spiral ya da çomak şeklinde görünür, hareketlidir.

Bazen de, eğer çevresel faktörler uygun değilse kok formunda görülür⁽¹³⁷⁾. Bu, kok görünümünün, bulunduğu çevreye adaptasyon için oluşturulduğu düşünülür, böylece oldukça dirençli bir hal alırlar ve organizma dışında feçeste ve sularda uzun süre canlı kalabilirler.

Biyokimyasal olarak da katalaz, oksidaz ve üreaz pozitifdirler. Üreaz pozitifliği yaşamı ve kolonizasyonu için oldukça büyük bir öneme sahiptir. Üreaz aktivitesi olması bazı invaziv ve noninvaziv testlerin temelini oluşturduğu için klinik olarak çok önemlidir.

2.2.1.2. Helikobakter Piloni Gastrik Adaptasyonu

Bakterinin hareketli, üreaz pozitif ve gastrik epitele tutunma özelliğinin olması gibi faktörler mide ortamında yaşamasına ve çoğalmasına olanak sağlamaktadır⁽¹³⁸⁾. Bu özelliklerinin kaybolması bakterinin kolonizasyonuna engel olur⁽¹³⁹⁾.

- Bakteriyel üreaz mide lümeninde üreyi amonyağa çevir ve bu da mide asit ortamını nötralize eder ve bakteri etrafında koruyucu bir tabaka oluşturur, böylece bakterinin mide mukus tabakasına penetre olabilmesi sağlanır⁽¹⁴⁰⁾.

- Spiral şekli, flagellası ve mukolitik enzimleri sayesinde mukus tabakasını aşarak mide yüzey epiteline ulaşması kolaylaşır⁽¹³⁷⁾. Mukus tabakası, konağı bakteriye karşı korumada da görevlidir⁽¹⁴²⁾.

- Bakteri, adhezinleri ile spesifik reseptörler aracılığı ile gastrik epitele tutunur^(139,143). Bakterinin bu tutunma işlemi farklı bireylerde farklı düzeylerde olabilir çünkü, bazı bireylerin gastrik epitelinde daha fazla spesifik reseptör bulunması bakterinin kolonizasyonunu daha elverişli bir hale getirmektedir⁽¹⁴⁴⁾.

2.2.2. Epidemiyoloji

İnsanlarda en sık görülen kronik bakteriyel infeksiyon H.Pylori'dir^(145,146). Dünya popülasyonunun %50'den fazlası H.Pylori ile enfektedir. Bu enfeksiyon gelişmekte olan ülkelerde daha sık ve daha erken yaşlarda gözlenmektedir⁽¹⁴⁶⁾.

Gelişmekte olan ülkerlerde çocukların çoğu 10 yaşından önce etkilenmektedir ve erişkinlerdeki pik yaşının 50 yaşından önce olma oranı %80'den fazladır^(146,147).

Gelişmiş ülkelerde (Amerika Birleşik Devletleri gibi) çocukluk çağında pek gözlenmez, daha çok adölesan dönemde gözlenir. Serolojik olarak 10 yaşından önce nadiren saptanır, 18-30 yaşları arasında ise serolojik olarak görülme oranı %10'a artar, 60 yaşından sonra ise %50'ye artmaktadır⁽¹⁴⁶⁾. Tüm yaş gruplarında siyahlarda ve İspanyollarda, beyazlara oranla daha sık görülür ki bu da sosyokültürel durumla ilişkilidir.

Enfeksiyon prevalansının yaşla artması, başlangıçta bakterinin yaşam boyunca herhangi bir zamanda alınabileceğini düşündürmüştür. Ancak epidemiyolojik kanıtlar, gelişmiş ülkelerde yapılan diğer çalışmalarda enfeksiyonun çoğunlukla çocukluk çağında alındığını göstermektedir^(146,148).

H.Pylori enfeksiyonu gelişme riski yaşamın erken dönemlerindeki sosyoekonomik düzey ve yaşam şartlarıyla ilişkilidir. Evin yoğunluğu, evde kalan birey sayısı, kardeş sayısı, hijyen için yeterli suyun olmaması, suların yeterince temiz olmaması H.Pylori enfeksiyonu oluşumu için risk oluşturmaktadır^(149,151). Gelişmekte olan ülkelerdeki çocuklara verilen hijyen pratiği ve ailelerin eğitim düzeyi, H.Pylori enfeksiyonu prevalansını belirlemektedir⁽¹⁵²⁾. Ekonomik düzeydeki düzelme ile H.Pylori enfeksiyonu oranında azalma gözlenmiştir. Örneğin Japonlar'da H.Pylori ile enfeksiyon oranı 1950 öncesi doğanlarda %70-80 iken, 1950 -1960 arasında doğanlarda %45, 1960-1970 arasında doğanlarda %25 idi⁽¹⁵³⁾. Bu, enfeksiyondaki hızlı düşüş Japonya'nın savaş sonrası ekonomik gelişimi ve sağlık ve hijyen durumunun düzelmesi ile ilişkilendirilebilir.

2.2.2.1. Herediter Yatkınlık

Herediter yatkınlık henüz tam olarak kanıtlanamadı. Ancak İspanyollar ve Siyah ırkta, Kafkasyalılar'a göre daha sık rastlanır. Bu fark sosyoekonomik durumla tamamen açıklanamamaktadır⁽¹⁵⁴⁾.

İkizlerdeki çalışma enfeksiyona genetik yatkınlık olduğunu işaret etmektedir^(155,156). Farklı aileler tarafından büyütülmüş, monozigot ikizlerde H.Pylori enfeksiyonunda dizigotik ikizlere göre daha büyük bir uyum bulunmaktadır. Ancak birlikte büyütülmüş ikizlerde ayrı büyütülenlere göre daha büyük bir uyum bulunmaktadır, bu da çocukluk dönemindeki çevrenin enfeksiyon edinimindeki önemini göstermektedir.

2.2.2.2. Bulaşma

İnsandan insana sıklıkla fekal/oral ya da oral/oral maruziyet sonrası bulaşır⁽¹⁵⁷⁾. H.Pylori enfeksiyonu için major taşıyıcı insanlardır ancak, diğer memelilerde ve evcil kedilerde de saptanmıştır⁽¹⁵⁸⁾. Bu hayvanlara nasıl bulaştığı tam olarak belli değildir. Yapılan bir çalışmada koyunların sütünde ve mide dokusunda H.Pylori saptanmış ve koyunların H.Pylori için doğal konakçı olabileceği söylenmiştir⁽¹⁵⁹⁾. Bu durum çobanlarda kardeşlerine göre H.pylori enfeksiyonunun daha fazla görülmesini açıklamaktadır⁽¹⁶⁰⁾.

Fekal veya oral bulaş görülebilir. Kontamine su kaynakları, gelişmekte olan ülkelerde H.Pylori için çevresel kaynak oluşturmaktadır. H.Pylori sularda birkaç gün canlı kalabilmektedir, ve bu sulardan alınan örneklerde PCR(Polimeraz Zincir Reaksiyonu) yöntemi ile saptanabilir^(161,163). Nehirde, akarsuda, havuzda yüzenlere ve iyi pişmemiş sebzeleri yiyenlere H.Pylori enfeksiyonu bulaşabilir⁽¹⁶⁴⁾.

H.Pylori oral-oral yolla bulaşma özelliğine de sahiptir, dental plakta da saptanmıştır ancak prevelansı düşüktür^(170,171). Bu nedenle bu bölge kaynak olarak bilinmez. Dişçilerde ve diş doktorlarında da prevelans artmamıştır⁽¹⁷²⁾. Ancak enfekte gastrik sekresyonla bulaşma riski mevcuttur^(173,174).

H.Pylori enfeksiyonu yeterince sterilize edilmemiş Endoskopi gibi girişimsel işleme bağlı olarak iyatrojenik bulaşabilir⁽¹⁷⁴⁾. Özellikle gastroenterologlar ve hemşireler gastrik sekresyona bağlı risk altındadır⁽¹⁴⁹⁾.

2.2.2.3. Reenfeksiyon

Başarılı bir tedavi sonrası H.Pylori enfeksiyonunun tekrarlaması pek olağan değildir. Erişkinlerde yeniden enfeksiyona yakalanma oranı yıllık %2 den daha azdır ve bu oran ilk enfeksiyona yakalanma oranı ile hemen hemen aynıdır^(148,175,176). Erişkinlerdeki düşük reinfeksiyon oranı, genç erişkinlerin niçin düşük enfeksiyon riskinde olduklarını gösterir.

Gelişmekte olan ülkelerde düşük sosyoekonomik durumlu çocuklarda reinfeksiyon oranının yüksek olabileceği öne sürüldü. Ancak Çin'de yapılan bir çalışmada, Batı'daki sonuçlarla benzer, çocuklarda yıllık reinfeksiyon oranı %1 olarak saptanmıştır⁽¹⁷⁷⁾. Yine yapılan benzer bir çalışmada da sosyoekonomik durum gözönüne

alınmadan, 5 yaşından büyük çocuklarda yıllık reinfeksiyon oranı %2 olarak saptanmıştır.⁽¹⁷⁸⁾

2.2.3. Patoloji

Gastrik çevreye iyi adaptasyon sağlamış H.pylori, gastrik müköz katmanın altında veya içinde yaşar. Bakteri genellikle gastroduodenal dokuyu invaze etmez; bunun yerine, saldığı enzim ve toksinlerle gastrik epitele yapışarak, müköz tabakayı parçalayarak alttaki mukozayı, peptik asid maruziyetine açık hale getirir. Ek olarak konak immün cevabı H.Pylori'ye karşı inflamatuvar reaksiyonu tetikler; bu, doku hasarının daha fazla sürmesini sağlar. Gastrik asid sekresyon fizyolojisi H.Pylori tarafından bozularak, kronik inflamasyon değişik derecelerde indüklenir. Bu indüklenme kişiden kişiye değişen, asemptomatikten kronik gastrite kadar olabilir. Bazı vakalarda değişmiş gastrik asid sekresyonu ve doku hasarı birleşerek peptik ülser hastalığına yol açabilir. Diğer bazı vakalarda gastrit, atrofiye, intestinal metaplaziye, sonunda da gastrik karsinoma veya nadiren de gastrik lenfoid dokunun devamlı uyarılmasıyla gastrik lenfomaya ilerler.

Sonuç olarak H.Pylori enfeksiyonunun patofizyolojisi ve muhtemel klinik sonucu, konak ve bakteri arasındaki etkileşimle görülür. Bu etkileşim çevre ve birçoğu hala açıklanmamış çok sayıda faktör tarafından belirlenir^(179,180).

H.Pylori enfeksiyonunun patofizyolojisi burada genel olarak gastrointestinal hastalıklarla ilişkilidir.

2.2.3.1. Bakteriyel Faktörler

Doku hasarı; H.Pylori tarafından, bakteriyel parçalar ve sonraki salınan enzim ve mikrobiyal ürünlerle, hücre hasarına neden olarak indüklenir.

2.2.3.1.(a). Bakteriyel Bağlanma

H.pilori sadece gastrik tip epitelde kolonize olur, bu da bakterinin hücre tipine spesifik olduğunu gösterir⁽¹⁴³⁾. H.Pylori'nin gastrik hücre yüzeyine, membran bağlantı temelleri boyunca sıkı yapışmasının Enteropatojenik E.coli ile benzer olduğu elektron mikroskopisi tarafından doğrulanmıştır^(181,182). Bu süreç, bakteriyel yapışıcıların hücre yüzeyinde bulunan reseptörleri tanımasını ve spesifik bağlanmasını gerektirir⁽¹⁴³⁾.

Bağlanma süreci epitel hücrelerini değiştirerek veya bakteriyi daha toksik yapacak fonksiyonları aktive etmek suretiyle yapısal veya fonksiyonel olabilir. Yapışmanın yeri, çag patojenik adasını içeren genler tarafından kodlanan bakteriyel membran proteinlerinin, epitelyal hücre membranındaki kanalları açarak, bakteriyel faktörlerle stoplazma arasında direkt kontakt kurulabilmesi ile belirlenir⁽¹⁸³⁾.

Bakteriyel bağlanma kısmen, birçok yapışıcı ve dış membran proteinleri aracılığıyla olur. H.Pylori'nin patogenezi içinde 3 hop proteini; BabA(HopS), Oip(HopH) ve SabA(HopP) vardır⁽¹⁸⁴⁾. BabA 3 yapışıcı proteini, en iyi tanımlayandır ve konak hücrelerinden kan grup antijeni Lewis b (Le(b))'ye bağlanmaya aracılık eder⁽¹⁸⁵⁾. OipA yapışıcı olarak görev yapar ancak aynı zamanda IL-8 ekspresyonu ile inflamasyonu artırır⁽¹⁸⁶⁾. SabA sialik asit içeren glycokonjugatlara bağlanmaya aracılık eder⁽¹⁸⁷⁾. Nonsialyated Lewis antijenlerini sialyate edilmiş Le(x) veya Le(a) ile değiştirdiğimizde, H.Pylori'nin gastrik inflamasyon ve kanseri indüklediği öne sürülmüştür^(187,188). Benzer H.Pylori lipopolisakkarid yapıları ve konak lewis x antijeni hücre hasarına yol açacak otoimmün cevaba neden olabilir^(189,190). H.pylori gastrik epitel hücre yüzeyindeki MHC klas 2 moleküllerine bağlanabilir ve apoptozu indükleyebilir⁽¹⁹¹⁾. Bakteriyel organizmanın üreazının yüzeydeki MHC klas 2'ye bağlanması apoptozu indüklemek için yeterlidir⁽¹⁹²⁾.

2.2.3.1.(b). Salmon Enzimler

H.Pylori direkt veya indirekt mekanizmalarla selüler hasara neden olabilecek birkaç enzim salabilir. Bu enzimler üreaz, bakteriyel fosfolipazlar, katalaz, proteaz benzeri enzimlerdir.

2.2.3.1.(c). Bakteriyel Genetik Farklılıklar

H.pylori genleri arasında virülans ve doku hasarı ile ilişkili olabilecek fonksiyonel farklılıklar vardır⁽¹³⁹⁾.

CagA(Sitotoksin İlişkili GenA) ve vacA(Vakuolleştirici Sitotoksin A): Farklılıklardan biri, in vitro hücre hasarı, in vivo gastrik doku hasarına neden olan vakuolleştirici sitotoksin A (vacA)'nın 87 kilodalton (kd) olarak tanımlanmasıdır^(139,193,194). Tüm H.Pylori'ler vacA gen kodu içerir, ancak cagA

içermeyebilirler. VacA, cagA (sitotoksin ilişkili genA) ile 120-140 kd protein (cagA) olarak kodlanınca, koekspress vacA denir⁽¹⁹³⁾. Bu vacA pasif üre taşıyıcısı gibi davranır, potansiyel olarak gastrik epitelin üreye olan geçirgenliğini artırır, böylelikle H.pylori enfeksiyonuna uygun çevre oluşturur⁽¹⁹⁵⁾. VacA'nın virülansı gastrik epitelyal hücrelerdeki tirozin fosfataz reseptör fonksiyonuna bağlı görünmektedir⁽¹⁹⁶⁾. Farklı H.Pylori VacA gen allelleri farklı sitotoksositeye sahiptir.

CagA sitotoksik değildir, ancak antijeniktir ve serolojik olarak belirlenebilir⁽¹⁹⁷⁾. Fonksiyonu belli değildir ancak, vacA ekspresyonu için gerekliliği; vacA sitotoksininin transkripsiyonu, salınımı veya fonksiyonunda rol oynayabileceğini göstermektedir⁽¹⁹⁷⁾. H.pylori cagA proteinlerini bir tip 4 sekretuar yolla gastrik epitelyal hücre içine gönderebilir. Oradaki tirozinin fosforillenmesi konak hücre cevabında rol oynayabilir⁽¹⁹⁸⁻²⁰⁰⁾.

VacA ve cagA üreten genler daha yoğun doku hasarına neden olur ve sitotoksin üretimini indükler^(193,194,201). Diğer 2 gen (picA ve picB, şimdilerde cagE deniyor) cag A ile beraber transkripte edilmiştir, genetik olarak bağlantılıdır ve diğer patojenik bakterilerdeki toksin kodlayan genlerle homoloji gösteren yapıları vardır^(193,202). PicB (cagE) gen ürünü, örnek olarak; IL-8 içeren epitelyal sitokinlerin salınımını indüklüyor görünmektedir^(193,202). Bu etki nükleer faktör kappa B aracılığı ile, IL-8 mRNA transkripsiyonunu aktive ederek oluyor görünmektedir⁽²⁰³⁾. Ek olarak, cagA üreten bakteriler IL-8'in potent indükleyicisidirler^(204,205).

CagA pozitifliğinin klinik önemi 2 farklı hastalıkta gösterildi;

- Duodenal ülserlilerin yaklaşık %85-100'ü cagA genine sahiptir, buna karşın enfekte hastaların %30-60'ında ülser gelişmez⁽²⁰⁶⁾. CagE pozitifliği çocuk ve erişkinlerde gastroduodenal hastalıkla ilişkilidir^(207,208).

- CagA genleri yüksek sıklıkla prekanseröz lezyon ve gastrik kanserle ilişkilidir⁽²⁰⁹⁾. Malignensi riski cagA proteinleri içindeki spesifik aminoasid dizisi (EPIYA) ile ilişkili olabilir⁽²¹⁰⁾.

2.2.3.2. İnflamatuvar Cevap

H.Pylori noninvaziv bir organizma olmasına rağmen inflamasyonu ve immün cevabı güçlü bir şekilde stimüle eder^(211,212). Aşağıda anlatılan faktörlerin çeşitliliği bu değişikliklere katkıda bulunabilir. İnatçı ve virülan, doğal konak immün cevabına neden

olan bakteriyel kolonizasyonlar, hastalık ilişkili H.Pylori patogenezinde önemlidir^(184,213,214).

- H.Pylori'nin ürettiği ısı şok proteini, üreaz ve lipopolisakkaridi içeren birçok antijenik madde lamina propria makrofajları tarafından alınır ve yönlendirilerek, T hücreleri aktive edilir⁽²¹²⁻²¹⁵⁾. Özellikle epitelyal sıkı bağlantı noktalarına bitişik hücresel bağlanma lamina propriaya antijen sunumunu artırır ve immün stimülasyonu artırır. Net sonuç; IL-1, IL-6, TNF alfa, IL-8 ve önemli birçok inflamatuvar sitokin artmış üretimdir^(204,211,216,217).

- H.Pylori'ye karşı (IgG ve IgA antikorları üretimi ile) B hücresi cevabı gastroduodenal bölgeye lokalize ve sistemik oluşabilir. H.Pylori enfeksiyonunda lokal antikorların doku hasarı oluşumu ve inflamasyonu modüle etmedeki rolü, halen tartışmalıdır^(211,212). Aktive T hücreleri ile gastrik B hücrelerinin uzamış stimülasyonu nadir vakalarda MALT Lenfoma gelişimine neden olabilir.

T hücreleri enfeksiyon sırasında aktive edilir ve onların sitokinleri bakteriyel bağlanmayı artırır. Class 2 MHC'yi indükleyerek, infekte gastrik mukozaya T hücreleri toplatıldığında, T hücreleri düşük duyarlılıklı görünmektedir. B7-H1 (programlanmış ölüm-1 ligand 1), B7 ailesi proteinlerinin bir üyesi T hücre inhibisyonu ile ilişkilidir ve H.Pylori enfeksiyonu sırasındaki T hücre proliferasyonu ve IL-2 sentezinin supresyonu ile ilgili görünmekte ve böylelikle H.Pylori'nin kronikleşmesine katkıda bulunmaktadır⁽²¹⁸⁾.

Karakteristik sitokin sekresyon profillerine göre farklı T helper hücre alt grupları ayırt edilebilir. Th1 hücreleri TNF alfa ve INF gama vasıtasıyla hücre ilişkili immün cevabı artırır. Th2 hücreleri IL-4, IL-10 ve TGF beta üretirler. H.Pylori enfeksiyonu sırasında T hücre immünitesi Th1 cevabına karşı uygun olmayacak şekilde değiştirilmiş görülmektedir ve bu epitelyal hücre inflamatuvar sitokin üretimini arttırmaktadır (INF gama ve TNF alfa tarafından IL-8 uyarılır) ve direkt etkisi epitelyal apoptosistir^(219,220).

- H.Pylori enfeksiyonu lökosit akışkanlık artışı ve trombosit görünümünde ve lökosit trombosit agregatlarının (fare gastrik venülünde) işaretlenmesinde artış yapar⁽²²¹⁾. H.Pylori ile enfekte hastalarda dolaşan trombosit agregatları ve aktive trombositler belirlenir, bu da trombosit aktivasyonu ve agregasyonunun mikrovasküler disfonksiyon ve inflamatuvar hücre toplanması ilişkisine katkıda bulunur. H.Pylori'nin von Willebrand faktör ile etkileşimi ile olan trombosit agregasyonunun enfeksiyon ile

ilişkili ülser hastalığına katkıda bulunduğu speküle edilmektedir, ancak enfeksiyon, kardiyovasküler hastalık ve idyopatik trombositopeni gibi non-gastrointestinal durumlar ile de ilişkili olabilir^(84,222).

- Tüm H.Pylori ile enfekte bireylerde klinik hastalık gelişmez. Konak genetiği enfeksiyona karşı fizyolojik ve klinik cevabı belirlemede önemlidir. Enfeksiyona cevapta konakçı IL-1 beta (ve olası IL-10) polimorfizmi enfeksiyona inflamatuvar cevap derecesini belirliyor görünmekte, bu da asid sekresyonundaki değişimle sonuçlanmakta (hipo veya hipersekresyon) ve gastrik kanser için risk oluşturmaktadır^(223,224).

2.2.3.3. Antikor Cevabı

Birçok enfekte insan, farklı H.Pylori antijenlerine karşı sistemik spesifik antikor üretmektedir. Antikor cevabı, enfeksiyonun akuttan kroniğe ilerlemesine göre değişir⁽²²⁵⁾.

- IgM antikorlarını arama, çocuklar da dahil, akut enfeksiyonda duyarlı bir belirleyicidir, klinik olarak gereksizdir⁽²²⁶⁾.

- IgA ve IgG antikorları enfeksiyona cevapta üretilirler, aktif enfeksiyon devam ettikçe aynen kalırlar ve enfeksiyon iyileştikten sonra kantitatif olarak azalır⁽²²⁷⁾.

- CagA'ya karşı antikorlar gastrik doku ve serumda belirlenebilir ve muhtemelen daha virülen organizma enfeksiyonunun tanınmasına olanak sağlar⁽²²⁸⁾.

Lokal antikorların gastroduodenal mukoza hasarındaki rolü belirsizdir⁽²¹¹⁾. Aslında tüm enfekte kişiler spesifik gastrik mukozal IgA ve G cevabına sahiptir. IgA antikorları, antijen uptake'ini inhibe ederek, bakteri yapışma ve hareketini bozarak ve çeşitli toksinleri etkisizleştirerek mukozal hasarı hafifletirler. IgG, inflamatuvar hasarı muhtemelen, kompleman ve nötrofil aktivasyonunu artırarak artırır.

IL-8, antral epitel ve bakteri ile konak arasındaki ortak epitoplara (örneğin; Lewis x, lipopolisakkarid ve ısı-şok proteini) içeren otoantijenlere karşı antikor cevabı görülebilir^(211,229-231). MALT Lenfoma'ya spesifik immünglobulin bu otoantijenlere benzer olabilir.

2.2.4. Tanı

H.Pylori için tanısal testler endoskopi gerektirip gerektirmediğine göre invaziv ve noninvaziv olarak ayrılır. Teknikler direkt (kültür, organizmanın mikroskopik olarak

gösterilmesi) veya indirekt (üreaz kullanarak veya hastalık belirleyici antikor cevabı ile) olabilir. Testlerin seçimi kesin test sonuçlarını etkileyebilecek; maliyet, uygulanabilirlik, klinik durum, enfeksiyonun popülasyon prevalansı, test öncesi enfeksiyon olasılığı, ppi ve antibiyotik kullanımı gibi faktörlere bağlıdır.

2.2.4.1. Test Ne Zaman Yapılmalı

H.Pylori için test yaparken birçok klinik durum göz önünde bulundurulur. H.Pylori için tanısal testler ilk 1994'te önerildi⁽²⁴³⁾. Son zamanlardaki birçok kılavuz 2006'da Avrupa H.Pylori Çalışma Grubu (EHSO) ve 2007'de Amerika Gastroenteroloji Koleji (ACG) tarafından yayınlandı^(244,245).

ACG kılavuzları aşağıdaki sonuçlara vardı⁽²⁴⁵⁾:

- H.Pylori testi, klinisyen pozitif sonuçları tedavi etmeyi planlıyorsa yapılmalı.
- H.Pylori testi aktif peptik ülserli, belgelenmiş peptik ülser öyküsü olan veya gastrik MALT lenfomalı hastalar için endikedir.
- 55 yaşın altında ve alarm semptomları (kanama, anemi, erken doyma hissi, açıklanamamış kilo kaybı, progresif disfaji, odinofaji, tekrarlayan kusma, ailede GİS kanser öyküsü, önceki özefagogastrik malignensi) olmayan araştırılmamış dispepsili hastalarda H.Pylori için test ve tedavi stratejisi (örn; test yap ve pozitifse tedavi et) kanıtlanmış yöntemdir.
- Hangi testin hangi durumlarda ağırlıklı olarak kullanılacağı üzerinde karar verirken, hastanın üst endoskopi değerlendirilmesi gerektirip gerektirmediği, testi anlamanın kolaylığı zorluğu ve testin maliyeti, önemlidir.

2.2.4.1.(a). Komplike Olmayan Duodenal Ülser

Özellikle NSAİİ(Nonsteroid Anti-İnflamatuar İlaçlar)'ler hariç tutulduğunda, komplike olmayan duodenal ülserli hastaların çoğunda H.Pylori mevcuttur⁽²⁴³⁾. Bilindiği gibi bu hastalarda maliyet etkin tanısal test yoktur ve tedavi ampirik yapılmalıdır⁽²⁴⁶⁾. Ancak endoskopik olarak belirlenmiş duodenal ülserli hastalarda %27'ye varan oranda H.Pylori bulunmaz⁽²⁴⁵⁾. Bu hastalar özellikle, enfeksiyon için ampirik olarak tedavi edildiklerinde belirgin kötü sonuca sahip olacak görünmektedirler⁽²⁴⁷⁾.

Böylelikle enfeksiyonun doğrulanması gerekmektedir. Eğer hasta testi etkileyebilecek PPI veya diğer tedaviler almıyorsa teşhis biopsi üreaz testi ile belirlenebilir.

2.2.4.1.(b). Komplike Olmayan Gastrik Ülser

H.Pylori enfeksiyonu komplike olmayan gastrik ülserli hastaların çoğunda bulunur⁽²⁴⁸⁾. Ancak H.Pylori negatif gastrik ülser artan şekilde saptanmaktadır. Bu vakaların bir kısmından, el altından veya gereksiz NSAİİ kullanımı sorumlu olabilir.

H.Pylori testleri antibiotik kullanımından önce yapılmalıdır. Bir yaklaşım, gastrik kanseri dışlamak için ülser tabanı ve kenarına ek olarak, H.Pylori'yi tanımlamak için ülserden uzak gastrik mukozanın en az iki yerinden biopsi almaktır. Biopside malignensi gösterilmese bile vakaların çoğunda iki – üç ay içinde gastrik ülser iyileşmesinin doğrulanması önerilmektedir.

2.2.4.1.(c). Yeni Kanayan Gastrik veya Duodenal Ülser

Kanayan bir duodenal ya da gastrik ülseri bulunan hastalar H.Pylori açısından test edilmelidir. H.Pylori'yi gösteren çeşitli metodların doğruluğu yeni kanamanın varlığından etkilenebilir. Tanısal test karakteristiklerini değerlendiren bir metaanalizde aşağıdaki sonuçlara ulaşıldı⁽²⁴⁹⁾;

- Hızlı üreaz testi (%67 ve %93), histoloji (%70 ve % 90), ve kültür (%45 ve % 90) gibi biopsi temelli metodların sensitivitesi düşük, spesifitesi yüksektir.

- Noninvaziv testlerin sensitivitesi ve spesifitesi sırasıyla; 13C üre nefes testi için %93-%92, dışkı antijen testi için %87-%70, seroloji için %88-%69 dur.

Başlangıç endoskopide, pratikte uygun oldukça ve midenin kanla dolması gibi zor durumlar yoksa gastrik mukozal biopsi önerilmektedir. Ancak negatif sonuç H.Pylori'yi ekarte ettirmez ve başka bir test (ideali üre nefes testi) yapılması gerekir.

Eğer gastrik mukozal biopsi yapılamamışsa tercihen üre nefes testi yapılabilir. Negatif sonuçlar farklı bir testle doğrulanmalıdır.

2.2.4.1.(d). Peptik Ülser Öyküsü

Endoskopik veya radyolojik olarak kanıtlanmış peptik ülser öyküsü olan hastalarda H.Pylori için tedavi almamışlarsa H.Pylori için test yapılmalı ve pozitifse

tedavi edilmeli. Noninvaziv testlerden seroloji, dışkı antijen testi veya üre nefes testi yapmak bu hastalarda mantıklı bir yaklaşımdır.

2.2.4.1.(e). Asemptomatik hastalar ve aile

Peptik ülser hastalığı öyküsü olmayan asemptomatik hastalara genellikle H.Pylori enfeksiyonu için test yapılmasına gerek yoktur. Ailesinde gastrik kanser öyküsü olan veya kendisinde gastrik kanser şüphesi olan istisnai durumlu hastalarda, özellikle Doğu Asya, Orta Amerika, veya Doğu Avrupa'da, gastrik kanser insidansı artabilir^(250,251). H.Pylori için tedavi alan hastaların asemptomatik aile üyelerinin test yapılıp yapılmayacağı (hastaların reenfeksiyon riskini azaltmak için) belirsizdir.

2.2.4.1.(f). Uzun Dönem PPI Tedavisi

Bir başlangıç çalışmasında, H.Pylori ile enfekte ve sürekli PPI kullanan hastalar atrofik gastrit gelişimi açısından risk altındadırlar⁽²⁵²⁾. Ancak bu çalışma metodolojik olarak sayı kısıtlamasından dolayı eleştirilmektedir, ve bulgular başka yayınlarla doğrulanmamıştır^(245,253). Ek olarak, 1996'daki FDA (Food and Drug Association) panelinde ABD'deki (Amerika Birleşik Devletleri) çalışmalara dayanarak bu ilişkinin inandırıcı kanıtlarının olmadığı sonucuna varıldı.

Bu gözlemlere dayanarak, uzun dönem PPI kullanan hastalarda sadece atrofik gastrit gelişimini önlemek için H.Pylori testi ve tedavisi önerilmez.

2.2.4.1.(g). Fonksiyonel Dispepsi

Fonksiyonel dispepside, eğer H.Pylori testi pozitifse antibakteriyel tedaviyi takiben noninvaziv H.Pylori testi veya endoskopi önerilir.

2.2.4.1.(h). Diğer endikasyonlar

H.Pylori testinin göz önünde bulundurulması gereken diğer birkaç durum vardır.

- Önceden NSAİİ ile tedavi, özellikle NSAİİ'yi haftalar, aylar, yıllardır almak.
- ITP'li hastalarda⁽⁷⁵⁾.
- Açıklanamamış demir eksikliği olan hastalarda⁽²⁵⁴⁾.

2.2.4.2. Endoskopi Testi

Endoskopi sırasında H.Pylori teşhisi genellikle şu üç metottan biri ile belirlenir: biopsi üreaz testi, histoloji, daha az sıklıkla da bakteriel kültür. Bu testler arasından seçim yapmak, klinik duruma, testin doğruluğuna, ve maliyetine bağlıdır. Sadece H.Pylori enfeksiyonunun belirleneceği durumlarda, endoskopi endike değildir.

Amerikan Gastroenteroloji Koleji tarafından önerilen genel tavsiyeler⁽²⁴⁵⁾:

- Endoskopi endike olduğunda, ilk seçenek test antral biopsiden üreaz testi yapmaktır.

- Rutin gastrik histoloji genellikle gereksiz ve pahalıdır.

- Eğer biopsi üreaz testi negatifse, H.Pylori enfeksiyonu histoloji, kültür(eğer uygulanabilirse), nefes testi veya fekal antijen testi ile teşhis edilebilir. Seroloji de uygulanabilir ancak aktif ve pasif enfeksiyonu güvenilir olarak ayırt ettirememektedir. Ayrıca H.Pylori'nin enfeksiyon prevalansının düşük olduğu yerlerde serolojinin pozitif prediktif değeri zayıftır. Böylelikle dışkı ve nefes testleri serolojiye göre daha iyi alternatiftir.

- PPI alan hastalar ve yeni aktif gastrointestinal kanamalı hastalarda biopsi üreaz testinin sensitivitesi düşmüştür.

2.2.4.3. Noninvaziv Testler

H.Pylori tanısı için çeşitli noninvaziv testler kullanılmaktadır. Bunlar, üre nefes testi (UBT), dışkı antijen testi ve seroloji testidir. Geçmişte, tedavi sonrası test sadece komplike ülserli hastalara veya persistant veya tekrarlayan semptomlu hastalara önerilirdi. Noninvaziv dışkı ve nefes testinin maliyetinin düşmesi ile şu an, doğrulama için önerilen zaman kılavuzlarda farklı olmasına rağmen, H.Pylori enfeksiyonu eradike edilen tüm hastalara tedaviden ortalama 6 hafta sonra doğrulama testi yapılması önerilmektedir.

2.2.4.3.(a). Üre Nefes Testi (UBT)

Üre nefes testi, H.Pylori'nin üreyi hidrolize ederek CO₂ ve amonyak üretmesine dayanmaktadır. İşaretli karbon izotopu ağızdan verilir, H.Pylori işaretli CO₂'yi nefes örneklemeğinde belirlenecek şekilde serbestleştirir.

FDA tarafından onaylı 2 UBT belirlendi: Radyoaktif olmayan 13C testi (Meretek, Otsuka Pharmaceuticals) ve radyoaktif 14C testi(Tri-med, Ballard Medical Devices). Her iki test de 15-20 dakikada uygulanabilir ve benzer maliyete ve doğruluğa sahiptir. Bazı hekimler radyoaktif izotop içermemesinden dolayı 13C testini tercih ederler. 14C testindeki radyasyon dozu minimaldir (yaklaşık 1 mikroCi) ve bir günde normal bir insanın istem dışı maruz kaldığı radyasyon dozuna eşittir⁽²⁵⁶⁾. Radyasyon dozu az olmasına rağmen, adölesanlarda ve hamile kadınlarda 14C'dan başka bir yöntem kullanımı daha iyi olabilir.

UBT'nin sensitivitesi ve spesifitesi sırasıyla yaklaşık %88-95 ve %95-100 dür⁽²⁵⁸⁾. Bu nedenle yanlış pozitif sonuçlar nadirdir. Antisekretuar tedavi, bizmut veya antibiyotik tedavi alan hastalarda yanlış negatif sonuç elde edilebilir^(259,260). Yanlış negatif sonuçları azaltmak için hastalar, en az 4 hafta önceden antibiyotikleri, en az 2 hafta önceden de PPI'ları bırakmalıdır⁽²⁶¹⁾. Üst gastrointestinal kanaması nedeni ile hastaneye yatırılan hastalar, H.Pylori'yi erken teşhis ederek, etkin tedavi ile iyileştirerek taburcu edilebilir⁽²⁶²⁾. UBT oral diet başlanana kadar göz önünde bulundurulabilir.

PPI'ların etkileri, muhtemelen H.Pylori'yi baskılamasından dolayı, 93 hastalık bir seride UBT ile H.Pylori enfeksiyonu tanımlanarak gösterildi⁽²⁶⁰⁾. Lansoprazolle tedavi ettikten (28 gün, günde 30 mg vererek) sonraki ilişkili yanlış negatif sonuç UBT ile %33 tür. Lansoprazölü bıraktıktan sonraki 3,7, ve 14. günlerde pozitif üre nefes testi oranı %91, %97, ve %100 dür.

2.2.4.3.(b). Seroloji

IgG antikorlarını saptamak için kullanılan laboratuvar temelli ELİSA teknolojisini kullanan serolojik test ucuzdur, noninvazivdir, birinci basamak tanıda pratiktir. Ancak, doğruluğu ile ilgili endişelerden dolayı kullanımını sınırlıdır. Büyük çalışmalar sensitivitelerini ortak olarak yüksek (%90-100), ancak spesifitelerini farklı (%76-96) bulmuştur, doğruluk %83 den %98 e değişmektedir.

Klinik kullanım açısından, IgG'yi belirlemek için birçok serolojik test çalışılmıştır ve IgG ELİSA baskın bulunmuştur. Sonuç olarak ABD ve Avrupa'dan birçok kılavuz sadece IgG testini önermektedir^(244,245). Bazı çalışmalarda H.Pylori'li hastalarda IgG ELİSA negatif IgA pozitif bulundu^(263,264). Ancak, birçok çalışma IgA testinin IgG'ye göre daha az sensitif ve spesifik olduğunu gösterdi⁽²⁶⁵⁾.

2.2.4.3.(c). 13C Bikarbonat tetkiki

13C bikarbonat kullanan bir serodiagnostik test FDA tarafından H.Pylori enfeksiyonu teşhisinde noninvaziv yöntem olarak onaylandı. Bu test iki serum örneği alınarak yapılır; biri 13C üreden zengin yemeği yemeden önce, diğeri yedikten 60 dakika sonra alınır. Ancak test klinik pratikte nadiren yapılır.

2.2.4.3.(d). Dışkı Antijen Testi

Enfekte hastalarda H.Pylori'nin dışkıda bulunması fekal tetkiklerin gelişmesine neden oldu⁽²⁶⁶⁻²⁶⁹⁾. Ticari kullanıma uygun enzim immunoassay (Meridien Diagnostics Inc., Cincinnati, OH) H.Pylori'nin primer teşhisinde uygun metottur⁽²⁶⁸⁾. Testin doğruluğu, H.Pylori enfeksiyonu teşhisini endoskopi ve UBT ile belirlenen 270 hastayı içeren çalışma ile değerlendirildi⁽²⁶⁸⁾. Testin sensitivite ve spesifitesi sırasıyla %94 ve %86'dır. Enfekte 272 hastayı içeren karşılaştırmalı çalışmada benzer sonuçlar (sensitivite %94, spesifite %92) bulundu⁽²⁶⁹⁾.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Ç.Ü.T.F.(Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi) Dahiliye Hematoloji Polikliniği'nde Kronik ITP nedeni ile takip edilen ve daha önce yapılmış olan tedavi veya tedavilere rağmen trombosit düzeyi 80 binin altında olan hastalar Ocak 2010 ve Aralık 2010 tarihleri arasında alınmıştır. Hastalar Adana ve çevre illerinden yani Çukurova Bölgesi'ndendir. Hastaların 60 yaşından büyük olanlara ITP tanısı kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi yapılarak, 60 yaşından küçük olanlara ise klinik ve fizik muayene bulguları, gerekirse kemik iliği aspirasyon ve biopsisi yapılarak tanı konuldu ancak tanıda şüphe edilen hastalardan yaşa bakılmaksızın kemik iliği aspirasyonu ve biopsisi yapıldı. Gebeliği bulunan, emziren kadınlar ve 16 yaşından küçükler çalışmaya alınmadı.

ITP'li tüm hastalar çalışmaya alınırken ve takip edilirken şu kriterlere uyuldu; 16 yaşından büyük olma, trombosit sayısının 80 binin altında olması, HIV-HCV enfeksiyonunun bulunmaması, ITP tanısı konulduktan sonra en az 6 ay geçmiş olması, hastanın son 4 hafta içinde immünsupresif tedavi almamış olması veya alıyorsa son 4 haftadır sabit dozda olması. Takip sırasında çok düşük trombosit sayısı (<10 bin), 3.-4. derece kanama semptomları varsa, programlı invaziv bir işlem uygulanması gerekiyorsa kurtarıcı tedavi olarak intravenöz immünglobülin tedavisi uygulanması planlandı. Hastaların son 2 yıl içinde H.Pylori eradikasyon tedavisi almadığına ve son 4 hafta içinde proton pompa inhibitörü, antibiyotik veya bizmut tedavisi almadığına dikkat edildi.

Kriterlere uygun hastalara H.Pylori teşhisinde noninvaziv yöntemler içinde en duyarlı ve özgül yöntem olan Üre Nefes Testi (UBT) uygulandı. UBT'de C13 ve C14 olmak üzere 2 yöntemle yapılabilmektedir. C13 yöntemi radyoaktif açıdan hiçbir risk taşımaması yönünden avantajlı ancak maliyeti yüksek olması nedeni ile dezavantajlıdır. C14 yöntemi ise normal bir insanın yaşamında bir günde maruz kaldığı radyasyon miktarı kadar çok düşük radyoaktif özellik gösterebilir (gebeler ve çocuklar hariç kullanımı güvenli), maliyeti C13'e göre düşük olduğu için avantajlıdır. UBT yapmak için hastanın en az 8 saatlik aç olması, son 4 haftadır antibiotik ve son 2 haftadır proton pompa inhibitörü kullanmaması gerekmektedir. Bu şartlara uyan hastalara kapsül formatındaki C14'lü üre 50 ml su ile birlikte verilir ve midede H.Pylori varsa üreaz

enzimi ile üre, amonyak ve CO₂'ye çevrilir. Buradaki CO₂ C¹⁴'le işaretlidir ve akciğerlerden 10 dakika içinde atılır. Hastaların nefesleri bu radyoaktif C¹⁴'ü tutan bir kartuş içine solutulur, yeterli süreden sonra bu kartuş C¹⁴ düzeyi saptayan cihazda okutulur ve sonuca göre H.Pylori varsa test olumlu, yoksa olumsuz çıkar.

H.Pylori ile enfeksiyon saptanan hastalara 2 hafta eradikasyon tedavisi verdikten sonra 4 hafta bekleniyor ve UBT tekrarlanıyor. Eğer H.Pylori eradike edilememişse ikinci basamak eradikasyon tedavisi yine 2 hafta veriliyor ve tedavi bittikten 4 hafta sonra tekrar UBT yapılıyor.

H.Pylori ile enfekte ITP'li hastalara son zamanlarda yapılan çalışmalarda sıklıkla kullanılan Lansaprazol günde bir kez 30 mg/gün, Amoksisilin 2 eşit dozda verilme şekliyle 2000 mg/gün, Klaritromisin 2 eşit dozda verilme şekliyle 1000 mg/gün, 2 hafta boyunca verildi. Hastalarda bu tedavi ile H.Pylori eradike edilemediği zaman Bizmut 4 eşit dozda verilme şekliyle 1200mg/gün, Tetrasiklin 4 eşit dozda verilme şekliyle 2000mg/gün, Metranidazol 4 eşit dozda verilme şekliyle 2000mg/gün, Lansaprazol günde bir kez 30 mg/gün 2 hafta boyunca verildi. Bununla da eradike edilemeyenlerde H.Pylori dirençli kabul edildi ve Gastroenteroloji Bölümü'ne yönlendirildi.

Hastaların ilk trombosit sayısı UBT yapıldığı gün bakıldı, sonraki takiplerinde ilk 8 hafta 2 haftada bir, sonraki 16 hafta 4 haftada bir, sonrasında da 8 haftada bir bakıldı.

H.Pylori eradikasyon tedavisine cevaplılık ve cevapsızlık şöyle tanımlandı;

Tam cevap: tedaviden sonraki en az 3 aylık süre sonunda normal trombosit düzeylerine ulaşma (>150 bin) ve sonrasında bu seviyede kalma.

Parsiyel cevap: Ulaşılan trombosit sayısı 149 binden az, 40 binlik artıştan fazla olmak şartıyla 2 katlık artış ve sonrasında bu seviyede kalma.

Cevapsızlık: Trombosit sayısı artışı 40 binden fazla değil. (Trombosit sayısı 2 katına çıkmış olsa bile 40 binden fazla artış yoksa cevapsızlık sayıldı.)

İstatistiksel Method:

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 17.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama ve standart sapma olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare test

istatistiği kullanıldı. Gruplar arasında süreklil ölçümlerin karşılaştırılmasında Bağımsız gruplarda t testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

4. BULGULAR

4.1. Hasta Karakteristikleri

Klinik veriler 38 hastayı kapsamaktadır. Hastaların 12'si (%31,5) erkeklerden, 26'sı (%68,5) kadınlardan oluşmaktadır. Ortalama yaş; erkeklerde 45,2±16,6 (min:25, max:76), kadınlarda 41,0±12,6 (aralık;18-64). İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı, p=0.215. Hastalardan 4'ü (%10,5) kronik ITP tanısını yeni almışken (7-9 aylık persistant trombositopenisi olan hastalar), geri kalan 34 hasta (%89,5) 9 aydan daha fazla süredir tanı almışlardır.

30 hasta (%78,9) daha önce ITP için tedavi almıştır. 23 hasta sadece steroid tedavisi, 2 hasta steroid+IVIG tedavisi, 5 hasta steroid+splenektomi tedavisi görmüştür. 8 hasta hiçbir tedavi almamıştır, ilaçsız takip edilmektedir. Daha önce tedavi gören hastalar önceki tedavilere dirençli veya steroid bağımlıdır. Daha önce tedavi görmüş hastalarla tedavi görmemiş hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (p=0,493) H.Pylori başlangıç durumu ile önceden tedavi öyküsü olup olmaması arasındaki ilişki Tablo 2'de sunulmuştur.

Ortalama trombosit sayısı takibi 30,7±11,5 hafta (16-48 hafta arasında değişir). Takip süresi boyunca hiçbir hastada ITP ilişkili veya ilişkisiz ölüm görülmedi.

Tablo 1. H.Pylori Başlangıç Durumu ile Cinsiyet Arasındaki İlişki

	Helicobacter Pylori Başlangıç Durumu				P
	(-) Olanlar		(+) Olanlar		
	n=15	%	n=23	%	
Erkek	3	20	9	39,1	0,215
Kadın	12	80	14	60,9	

n: hasta sayısı

Tablo 2. H.Pylori Başlangıç Durumu ile Önceden Tedavi Öyküsü Olup Olmaması Arasındaki İlişki

	Helicobacter Pylori Başlangıç Durumu				P
	(-) Olanlar		(+) Olanlar		
	n=15	%	n=23	%	
Tedavi öyküsü olanlar	11	73,3	19	82,6	0,493
Tedavi öyküsü olmayanlar	4	26,7	4	17,4	

4.2. H.Pylori Enfeksiyonu Prevelansı

H.Pylori enfeksiyonu prevelansı 38 ITP'li hastada 23(%60) hastada saptandı. Sağlıklı popülasyonun H.Pylori prevelansı %55'tir. H.Pylori enfeksiyonu prevelansı

ITP'li erkeklerde 12'de 9 (%75), kadınlarda 26'da 14 (%53,8) aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. (p=0,215) H.Pylori başlangıç durumu ile cinsiyet arasındaki ilişki Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 3. Trombosit Sayısı 80 Binden Az Olan ITP'li Hastaların Yaşları, Cinsiyet Durumları, H.Pylori'nin Araştırmanın Başlangıcı ile Eradikasyondan Sonraki Son Durumunun Karşılaştırılması, Başlangıçta H.Pylori (+) Hastalarda Kaçınıcı Haftada Negatifleştiği, ITP Hastalığının Başlangıç Yılı, Önceki Aldığı Tedaviler, Şu Anda Aldığı Tedaviler ve Bazal Trombosit Sayısına Göre Hastaların Durumu

Yaş	Cinsiyet	HP Başlangıç Durumu	HP Son Durumu	HP Negatifleşme Haftası	ITP Tanı Tarihi	Önceki Tedaviler	Şu Anki Tedaviler	Bazal trombosit sayısı
26	Erkek	+	-	6	2007	Steroid	-	40 bin
32	Kadın	+	-	20	2006	-	-	60 bin
56	Kadın	+	-	6	2000	Steroid	-	57 bin
29	Kadın	+	-	6	2008	Steroid	-	35 bin
41	Erkek	+	-	6	2004	-	-	20 bin
53	Erkek	+	-	6	2002	Steroid	-	72 bin
25	Erkek	+	-	6	2009	-	-	43 bin
57	Kadın	+	-	6	2008	Steroid	-	24 bin
28	Erkek	+	-	6	2008	Steroid	-	37 bin
46	Kadın	+	-	6	2002	Steroid	-	43 bin
44	Kadın	+	-	6	2009	-	-	60 bin
49	Erkek	+	-	6	2005	Steroid	-	57 bin
42	Erkek	+	-	6	2007	Steroid	-	32 bin
37	Erkek	+	-	6	2009	Steroid	-	60 bin
41	Kadın	+	-	6	2009	Steroid	-	49 bin
47	Kadın	+	-	20	2008	Steroid	-	27 bin
34	Kadın	+	-	6	1995	Steroid	-	42 bin
27	Kadın	+	-	6	1990	Steroid+Splenektomi	-	26 bin
37	Erkek	+	-	6	2008	Steroid	-	61 bin
55	Kadın	-	-	-	1985	Steroid+İvig	-	30 bin
49	Kadın	-	-	-	2002	Steroid+Splenektomi	-	57 bin
76	Erkek	-	-	-	2005	Steroid+splenektomi+siklofosamid	-	18 bin
60	Erkek	-	-	-	2001	Steroid+Splenektomi	-	16 bin
64	Kadın	-	-	-	2007	Steroid	-	19 bin
58	Kadın	-	-	-	2007	Steroid	-	63 bin
47	Kadın	-	-	-	2005	Steroid+Splenektomi	-	17 bin
69	Erkek	-	-	-	2007	-	-	16 bin
18	Kadın	-	-	-	2008	Steroid	-	7 bin
35	Kadın	-	-	-	2008	-	-	34 bin
23	Kadın	-	-	-	2003	Steroid+İvig	-	49 bin
39	Kadın	-	-	-	2008	Steroid	-	16 bin
37	Kadın	-	-	-	1999	-	-	79 bin
56	Kadın	-	-	-	2009	-	-	77 bin
52	Kadın	-	-	-	1995	Steroid	-	5 bin
36	Kadın	+	+	-	2004	Steroid	-	26 bin
34	Kadın	+	+	-	2008	Steroid	-	68 bin
33	Kadın	+	+	-	2003	Steroid	-	10 bin
19	Kadın	+	+	-	2008	Steroid	-	69 bin

HP: Helicobacter Pylori

4.3. H.Pylori Pozitif Hasta Karakteristikleri

Ortalama yaş H.Pylori ile enfekte ITP'li hastalarda $38\pm 10,2$ yaş, enfekte olmayan ITP'li hastalarda ise $49,2\pm 16,2$ yaşdır. İki hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.018$). (Tablo 4) H.Pylori ile enfekte olmayan ITP'li hastaların yaş ortalaması daha fazlaydı. Sağlıklı popülasyonda da yaş arttıkça H.Pylori prevalansı artmamaktadır. Böylece beklenildiği gibi yaş arttıkça H.Pylori prevalansının artmadığı ITP'li ve kontrol grubunda uyumlu olarak görüldü.

H.Pylori ile enfekte ITP'lilerin hastalık süresi ortalama 60 ay (aralık 12-240 ay), H.Pylori ile enfekte olmayan ITP'lilerin hastalık süresi ortalama 80 ay (aralık 12-300 ay) ($p=0.239$) (Tablo 4). İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. H.Pylori başlangıç durumu ile yaş, hastalık süresi, bazal trombosit düzeyi arasındaki ilişki Tablo 3'de sunulmuştur.

H.Pylori ile enfekte 23 ITP'liden 4'ü (% 17,3) ağır ITP formundaydı. (Trombosit sayısı 30 binin altında olan hastalar)

Tablo 4. H.Pylori Başlangıç Durumu ile Yaş, Hastalık Süresi, Bazal Trombosit Düzeyi Arasındaki İlişki

	Helicobacter Pylori Başlangıç Durumu				p
	(-) Olanlar n=15		(+) Olanlar N=23		
	Ort±S.S	Med (min-max)	Ort±S.S	Med (min-max)	
Yaş	49,2±16,3	52(18-76)	38,0±10,2	37(19-57)	0,018
Hastalık süresi (yıl)	6,7±6,4	5(1-25)	5,0±4,8	3(1-20)	0,239
Bazal PLT sayısı (bin/ml)	31,5±21,6	19(5-67)	44,2±17,5	43(10-72)	0,039
4. hafta PLT sayısı (bin/ml)	-	-	52,2±27,5	50(13-138)	-
6. hafta PLT sayısı (bin/ml)	-	-	56,3±31,3	47(16-140)	-
8. hafta PLT sayısı (bin/ml)	-	-	56,6±32,4	50(15-151)	-
12. hafta PLT sayısı (bin/ml)	-	-	56,0±35,5	44(10-168)	-
16. hafta PLT sayısı (bin/ml)	-	-	55,6±29,7	46(16-138)	-
20. hafta PLT sayısı (bin/ml)	-	-	50,5±27,5	45(12-128)	-
24. hafta PLT sayısı (bin/ml)	-	-	42,8±23,5	40(11-110)	-
32. hafta PLT sayısı (bin/ml)	-	-	40,5±19,0	34(12-87)	-
40. hafta PLT sayısı (bin/ml)	38,3±25,1	34(4-84)	37,3±18,6	32(12-87)	0,988

Hastalık süresi: Hastaların ITP tanısını aldıklarından çalışmanın başına kadarki hastalık süresi.

PLT: trombosit ml: mililitre n: hasta sayısı ort: ortalama
S.S.: standart sapma Med: median min: minimum max: maximum

4.4. H.Pylori Eradikasyonu

23 ITP'li H.Pylori ile enfekte hastaya eradikasyon tedavisi verildi ve 17 hastada (% 74) Amoksisilin, Klaritromisin, Lansaprazol içeren tedavi rejimi ile H.Pylori eradikasyonu başarılı. İkinci basamak, Tetrasiklin, Metranidazol, Lansaprazol, Bizmut

içeren rejimle de 2 hastada daha eradikasyon sağlanarak toplam 19 hastada (%82,6) H.Pylori eradikasyonu sağlanmış oldu. 4 hastada H.Pylori eradikasyonu her 2 tedavi rejimi ile de başarısız oldu. (Tablo 3)

Eradikasyon tedavisi verilen hastalardan sadece birinde ikinci basamak eradikasyon tedavisi sırasında bulantı, kusma, ishal gibi gastrointestinal intolerans belirtileri nedeni ile ikinci basamak H.Pylori eradikasyon tedavisi yarıda bırakıldı ve H.Pylori eradike edilemedi.

Bakteri eradike edilen 19 hastadan (%82,6) 19'u da (%100) 65 yaşın altındadır.

4.5. H.Pylori Pozitif Hastalarda Trombosit Sayısı Sonuçları

Bazal trombosit sayısı enfekte hastalarda $44,2 \pm 17,5$ bin, enfekte olmayan hastalarda $31,5 \pm 21,6$ bin, H.Pylori ile enfekte ITP'li hastalarda bazal trombosit sayısı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti. ($p=0,039$)

Takip sonunda H.Pylori eradike edilen 19 hastanın 3'ünde (%15,7) eradikasyon sonucu belirgin ve kalıcı trombosit sayısı artışı sağlanmıştır. 1 hastada tam cevap ve 2 hastada da parsiyel cevap elde edilmiştir. Hastalardan 2'sinde eradikasyon tedavisi bitiminden 2 hafta sonra, birinde 20 hafta sonra cevap elde edilmiştir. Bu hastalardan başka 2 hastada daha eradikasyondan sonra birinde 2. haftada, diğerinde 10. haftada parsiyel trombosit cevabı oluşmasına rağmen ilk hastada 32. haftada, diğerinde 16. haftada relaps gelişti. Bu relaps gelişen hastalara 48. haftada H.pylori testi tekrarlandı ve iki hastada da H.Pylori negatif olarak saptandı.

Eradikasyon tedavisi verilen ITP'li hastalardan, tedaviye cevaplı kabul edilen hastalar ortalama $22,6 \pm 8,3$ hafta (aralık 16-32 hafta), tedaviye cevapsız ancak H.Pylori eradike edilmiş hastalar $32,2 \pm 11,6$ hafta (aralık 16-48 hafta) takip edildi. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. ($p=0,195$) (Tablo 5)

Eradikasyon tedavisine dirençli 4 hastada takip sırasında cevap görülmedi.

Başlangıç trombosit değerinin artışının değerlendirilmesi eradikasyon tedavisi bittikten 2 hafta sonra yapıldı.

Bazal trombosit sayısı 50 binin üstünde olan hastalarda kalıcı cevap oranı %14,2 (7 hastanın 1'i, bu da parsiyel cevaptır). Bazal trombosit sayısı 30-50 bin arası olan hastalarda cevap oranı %0 (8 hastada 0). Bazal trombosit sayısı 30 binin altında olan 4 hastanın 2'si kalıcı cevap verdi, bunların da 1'i tam cevap, 1'i parsiyel cevaptır.

Hastaliksız sağkalım H.Pylori pozitif ITP'li hastalarda (eradikasyona cevap verenler ve cevap vermeyenlerin toplamı) % 13'tür. Bu hastaliksız sağkalımı olan 3 hastada 22,6±8,3 hafta boyunca trombosit değerinde cevapsızlık derecesine kadar düşme olmuyor.

H.Pylori eradike edilen hastalardan 9 erkeğin 1'i ve 10 kadının 2'si tedaviye cevaplıydı. Tedaviye cevaplı hastaların tamamı 65 yaş altındaydı. Tedaviye cevaplı hastalar 45,6±16,2 yaş (aralık 27-57), tedaviye cevapsızlar 38±10,2 yaşındaydı (aralık 19-57). Tedaviye cevaplı hastalar, tedaviye cevapsızlardan istatistiksel olarak anlamlı olacak kadar yaşlı değillerdi. (p=0.267)

Bazal trombosit sayısı, tedaviye cevaplı hastalarda 40,6±27,1 bin (aralık 24-72), tedaviye cevapsız hastalarda 45,1±13,0 bindi (aralık 20-61 bin). Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. (p=0.647)

Hastalık süresi, tedaviye cevaplı hastalarda 120±109 ay (aralık 24-240 ay), tedaviye cevapsız hastalarda 49±48 ay (aralık 12-180 ay). Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. (p=0,071) Helicobacter Pylori Eradikasyonu ile Trombosit Cevabı Olanlar ile Olmayanların Yaş, Hastalık Süresi, Bazal Trombosit Sayısı Arasındaki İlişki Tablo 5'de sunulmuştur.

Eradikasyondan sonra, bir hastada 32 hafta sonra, bir hastada 8 hafta sonra, daha önce trombosit cevabı görölmüş olmasına rağmen, 2 hastada trombosit cevabı cevapsızlığa geriledi. Relaps gelişen bu iki hastada Üre Nefes Testi (UBT) ile H.Pylori'nin halen negatif olduğu gösterildi.

Tablo 5. Helicobacter Pylori Eradikasyonu ile Trombosit Cevabı Olanlar ile Olmayanların Yaş, Hastalık Süresi, Bazal Trombosit Sayısı Arasındaki İlişki

	Eradikasyonla trombosit cevabı olanlar n=3		Eradikasyonla trombosit cevabı olmayanlar n=16		p
	Ort±S.S	Med(min-max)	Ort±S.S	Med (min-max)	
Yaş	45,6±16,2	53(27-57)	38,3±8,9	39(25-56)	0,267
Hastalık süresi (ay)	120,0±109,9	96(24-240)	49,5±47,1	30(12-180)	0,071
Bazal PLT sayısı(bin/ml)	40,6±27,1	26,0(24-72)	45,1±13,0	43,0(20-61)	0,647

ml: mililitre
min: minimum

Ort: ortalama
max: maximum

S.S.: standart sapma
n: hasta sayısı

Med: median

H.Pylori eradikasyonu başarısız olan 4 hastadan 4'ünde takiplerinde trombosit sayısı başlangıçtaki değerlere yakın kaldı. Hiçbir hastada, herhangi bir ek tedavi

vermeden, trombosit sayısında başlangıca göre cevap denebilecek düzeyde artış elde edilmedi.

Daha önce splenektomi veya herhangi bir immüsupresif ile tedavi görenlerde cevap oranı 15’de 3’tür (%20). Daha önce tedavi görmeyenlerde cevap oranı 4’te 0’dır.

Tablo 6. Helicobacter Pylori Eradikasyonu Sonucu Trombosit Cevabı Olanlar ile Olmayanların, Ortalama Takip Süresi ile İlişkisi

	Ortalama takip süresi		
	Ort±S.S	Med (min-max)	P
Eradikasyonla patelet cevabı durumu			
Cevapsız (n=16)	32,2±11,6	32(16-48)	0,195
Cevaplı (n=3)	22,6±8,3	20(16-32)	

n: hastasayısı
min: minimum

Ort: ortalama
max: maximum

s.s.: standart sapma

Med: median

4.6. H.Pylori Negatif Hastalarda Trombosit Sayısı Sonuçları

15 hastalık H.Pylori negatif ITP’li hastadan 11’inde herhangi bir tedavi uygulanmadı. 1 hastada splenektomi ile tedaviden 32 hafta sonra trombosit cevabı 130 bin oldu. 2 hasta steroid tedavisi gerektirdi, bir hasta İVİG tedavisi gerektirdi ancak tedavi bitiminden sonra trombosit düzeyleri tekrar 80 binin altına düştü. H.Pylori negatif herhangi bir tedavi gerektirmeyen hastalardan hiçbirinde cevap denebilecek düzeyde trombosit artışı görülmedi.

5. TARTIŞMA

ITP, etyopatogenezi tam olarak bilinmeyen ancak immün sistem bozukluğu zemininde gelişen, trombosit düşüklüğü, ciddi klinik düzeyde kanama bulguları olabilen, bazen akut, bazen kronik seyirli bir hastalıktır.

H.Pylori'nin gastroduodenal hastalıklar ve kanserlerin etyolojisinde önemi kanıtlanmış, otoimmün hastalıklar ile ilişkileri yönüyle de birçok çalışma yayınlanmıştır. Bu otoimmün hastalıklardan biri de ITP'dir. ITP'ye neden olduğu düşünülen de bazı H.Pylori suşlarında bulunan cagA genidir.

CagA proteini sitotoksik değildir, ancak antijeniktir ve serolojik olarak belirlenebilir. Fonksiyonu belli değildir ancak, vacA ekspresyonu için gerekliliği; vacA sitotoksininin transkripsiyonu, salınımı veya fonksiyonunda rol oynayabileceğini göstermektedir. VacA geni sitotoksik bir genidir ve tüm H.Pylori'ler bu geni taşır. Bu iki genin birlikte bulunması sitotoksisiteyi artırır. H.pylori cagA proteinlerini bir tip 4 sekretuar yolla gastrik epitelyal hücre içine gönderebilir. Oradaki tirozinin fosforillenmesi konak hücre cevabında rol oynar. CagA ekspresyonu hemen daima inflamasyon artışı ve daha ciddi hastalıkla ilişkilidir. CagA Th1/Th2 dengesinin Th1 yönünde değişmesine de neden olur.

Giovanni ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada H.Pylori'nin ITP patogenezi ile ilgili birinci teori⁽²⁸²⁾; CagA'nın epitelyal hücrelerdeki yaptığı değişiklikler, plazminojen aktivatör inhibitör-1 ekspresyon artışı içerir, bu da moleküler benzerliğe toleransın kaybolmasına yol açar. CagA ile trombosit antijenlerinin benzerliğine karşı immünolojik bir ortam oluşturulur ve ITP oluşması kolaylaştırılır⁽²⁷²⁾. İkinci teori; bazı H.Pylori suşlarının trombosit aktivasyonunu ve agregasyonunu indükleyerek gastrik mukozal inflamasyona ve sistemik hastalıklara sebep olabileceğidir⁽²⁷²⁾.

H.Pylori enfeksiyonu prevalansı; bizim çalışmamızda ITP'li hastalarda %60 genel popülasyonda, Özer ve arkadaşlarının Adana'da yaptığı çalışmada %55'tir. Yani genel popülasyonla ITP hastalarının H.Pylori prevalansı benzerdir, bu nedenle ITP'li hastalarda prevalans ne bulduysa genel popülasyonu yansıtır denilebilir. H.Pylori enfeksiyonu genel popülasyonda ve ITP'li hastalarda ülkeden ülkeye büyük değişiklik gösterir⁽⁸³⁾. Stasi ve arkadaşlarının yaptığı bir metaanalizde gelişmekte olan ülkelerde ITP'lilerde H.Pylori enfeksiyonu fazla, gelişmiş ülkelerde ise azdır⁽⁸³⁾.

Çalışmamızda H.Pylori enfeksiyonu prevalansı yaşla beraber artmamaktadır. H.Pylori enfeksiyonu bulunan hastaların yaş ortalaması, enfeksiyonu bulunmayanlardan daha düşük bulundu. H.Pylori enfeksiyonu olan ITP'lilerde yaş ortalamasının daha düşük olması, ITP hastalığının süresinde enfekte olanlarla olmayanlar arasında fark olmaması H.Pylori'ye maruz kalma ihtimali ile enfeksiyon arasında ilişki olmadığını desteklemektedir.

Bizim çalışmamızda H.Pylori eradike edilen ITP'li hastalarda %15,7 trombosit artışı cevabı gözlemlendi. Ortalama $22,6 \pm 8,3$ hafta (aralık 16-32 hafta) boyunca bu cevap devam etti. Ancak bu hastaların dışında 2 hastada daha eradikasyon tedavisinden sonra cevap görülmesine rağmen sonrasında trombosit sayısı cevapsızlığa geriledi. Bu hastalarda trombosit sayısının cevapsızlığa gerilemesinin nedeninin H.Pylori relapsından kaynaklanmadığı, bu hastalara UBT'yi (Üre Nefes Testi) tekrarlayıp H.Pylori'nin negatif olduğu gösterilerek kanıtlandı. Bu da ITP etyopatogenezinde başka faktörlerin de önemli olduğunu göstermiştir.

Michel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada H.Pylori'nin ITP'li hastalarda genel popülasyonla benzer oranda görülmesi, ancak H.Pylori eradike edilince belirgin trombosit artışı cevabı gözlenmesi, H.Pylori'nin ITP başlangıcından ziyade kronikleşmesinde daha önemli olduğunu düşündürebilir⁽²⁷⁴⁾. Bizim çalışmamızda da H.Pylori enfeksiyonu ITP'li hastalar ve sağlıklı popülasyonla benzer oranda görülmüştür. Bu bulgularla H.Pylori'nin hastalığın başlamasında muhtemel etken ancak tek başına güçlü bir etken olmadığı, hastalığın kronikleşmesinde daha etkin olduğu düşünülebilir.

Giovanni ve arkadaşlarının yaptığı 34 erişkin ITP'li hastanın ortalama 60 ay takip edildiği bir İtalyan çalışmasında cevap oranı %68 bulunmuş⁽²⁸²⁾. Japonya'dan yapılan çalışmaların ağırlıklı olduğu bir metaanalizde bu oran erişkinlerde %50 bulunmuştur ancak bu metaanalizde değişik seriler arasında oldukça büyük farklılıklar mevcuttur. Stasi ve arkadaşlarının yaptığı metaanaliz çalışmasında genelde H.Pylori enfeksiyon oranı yüksek olan ülkelerde, ITP'de eradikasyon tedavisine cevap oranı da yüksek bulunmuştur⁽⁸³⁾. Bu teori ile ilgili patogenez; cagA geni pozitif H.Pylori'lerin bulunması ile ilişkilendirilmiştir. Bu genin ITP için patojenik aday olduğu 2 moleküler çalışma ile gösterildi⁽⁸³⁾. Bu çalışmalarda cagA'nın trombosit antijenlerine benzerliği gösterildi ayrıca H.Pylori eradikasyonu ile anti-cagA antikorunun kaybolduğu ve

trombosit sayısının arttığı gösterilerek desteklendi⁽⁸³⁾. Bu teorinin aksine, ülkemizde H.Pylori yüksek oranda görülmesine rağmen, çalışmamızda H.Pylori eradikasyonuna cevap yukarıda bahsedilen kadar yüksek bulunmamıştır.

H.Pylori'nin cagA pozitifliği coğrafik yere göre değişmektedir⁽⁸³⁾. Örnek olarak, Japonya'da H.Pylori enfeksiyonu oranı ve eradikasyon tedavisine cevap oranı yüksektir ve H.Pylori'nin çoğu cagA ifade eder⁽⁸³⁾. Ancak Batı ülkelerinde H.Pylori'nin cagA ifade etme oranı daha azdır.

Eradikasyon tedavisi başarısız 4 hastada cevap oranı 0'dır, bu oran hasta sayısı az olmasına rağmen bize ITP'li hastalarda trombosit sayısı artışını sağlayan asıl olayın, eradikasyon tedavisinin kendisi değil, H.Pylori'nin eradike edilmesi olduğunu gösterebilir.

ITP için tam bir oran vermek zor olsa da yapılan bir çok çalışmada, diğer otoimmün hastalıklar gibi, kadınlarda erkeklerden daha fazla olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamıza alınan 38 hastanın 12'si (%31,5) erkek, 26'sı (%68,5) kadındır.

H.Pylori'nin gastrik ülser, duodenal ülser, gastrik kanser, Mukoza İlişkili Lenfoid Doku (MALT) Lenfoma'nın patogenezinde rol oynadığı, mekanizması tam olarak bilinmese de, kesin olarak bilinmektedir. H.Pylori ile birçok otoimmün hastalığın (pernisyöz anemi, Romatoid Artrit, İmmün Trombositik Purpura gibi) beraberliği ile ilgili literatürde yapılmış birçok çalışma mevcuttur. H.Pylori'yi bu kadar çok hastalıkla ilişkilendirmek başlangıçta mantıksızmış gibi görünse de şimdiye kadarki bilgilerimizden H.Pylori'nin neden olduğu bilinen duodenal ülser, özellikle de MALT Lenfoma gibi hastalıkların sadece H.Pylori'yi eradike ederek tamamen iyileşebileceğini bilmekteyiz. O zaman Lenfoid Sistem üzerine bu derece etkili bir bakterinin, immünolojik bu hastalıklarla ilişkisi kesin yok demek çok zor görünmektedir.

Ciddi trombositopenisi (<30 bin) olan hastalarda cevap oranı %50'dir, bu oran trombosit sayısı 30-50 bin olan ve 50-80 bin olan hastalara göre belirgin olarak daha fazladır. Ciddi trombositopenilerdeki bu cevap oranı, klinik takipleri daha problemlidir olması ve daha sık immünespresif tedavi gerektirmesi nedeni ile hastalık gidişatı üzerine daha etkilidir. Ciddi trombositopenili hastaların H.Pylori eradikasyonu ile tedavi edilebildiğinin gösterilmesi maliyet-etkinlik analizi açısından da önemlidir. Başlangıçta H.Pylori durumu bilinmeyen 100 ITP'li hastadan birinin bile H.Pylori eradikasyonu ile tedavi edilmesi, bu hastaya daha sonra IVIG veya Ritüksimab tedavisi

uygulanabileceğini düşünürsek sadece bir hastanın bile maliyeti 100 hastanın H.Pylori açısından taranması ve tedavisinin masrafını karşılayacaktır.

Önceden immünsupresif veya splenektomi tedavisi görmüş ITP'li hastalarda cevap oranı %20 görüldü, tedavi görmemiş ITP'li hastalarda anlamlı cevap görülmedi. İki grup arasında anlamlı fark olması ITP'li hastalarda H.Pylori'nin eradikasyonunun, diğer tedavi yöntemlerinden farklı bir şekilde, immün sistemin trombositler üzerine olan etkisini düzenlediğini düşündürebilir.

Yukarıdaki paragrafla çelişiyor gibi görünse de Michel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada splenektomi-ritüksimabla, H.Pylori eradikasyonu karşılaştırıldığında ITP'de cevap oranı her iki tedaviden birini alanlarda benzer olarak %60-70 arası bulunmuş ve bu benzerliğin tesadüf olamayacağı düşünülmüştür^(83,271,274). Neden olarak; ITP'nin birden fazla immün mekanizma ile oluşacağı, bu tedavi yöntemlerinin de benzer şekilde düzelme sağlayarak etki gösterdiği düşünülmüştür⁽²⁷⁴⁾. Ancak bu görüşü doğrulamak için splenektomi yapılmasına veya ritüksimab almasına rağmen trombosit düzeyi düşük, fazla sayıda hasta ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır. Bizim çalışmamızda ve literatürdeki farklı yayınlarda farklı cevap oranlarının bulunması bu düşünceyi zayıflatmaktadır.

Bazal trombosit sayısının, tedaviye cevap veren hastalarda, tedaviye cevap vermeyen hastalardan daha düşük olması, tedaviye cevap veren hastaların üzerindeki şüpheyi gidermeye bir miktar yardımcı olmuştur. Tedaviye cevaplı hastalarda bazal trombosit düzeyinin daha düşük olması, zaten bir miktar dalgalanma ITP'li hastaların doğal seyrinde de olabileceği için akıl karıştırıcı bir problem olabilirdi, ancak parsiyel ve tam cevaplılık için kriterler belirlenmesi ile bu sorun en aza indirilmeye çalışıldı. Tam tersi cevaplı hastalarda bazal trombosit düzeyi yüksek olsaydı H.Pylori eradikasyonunun daha çok ılımlı ITP'li hastalarda etkili olduğu düşünülürdü ki bu da maliyet etkinlik açısından daha önemli grup olan ciddi trombositopenili hastalarda uygulanması etkili olmayacağı için, gereksiz maddi yük oluşturabilecekti.

H.Pylori eradikasyonu sonrası cevap elde edilen hastalardan 2'sinde relaps gelişti. Bu relapsın hastalıkla ilgili başka faktörlerden mi yoksa H.Pylori relapsından mı kaynaklandığını anlamak için ITP relapsı olan hastalara UBT tekrarlandı ve H.Pylori enfeksiyonu saptanmadı.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda yüksek amoksisilin ve klaritromisin direnci bildirilmesine rağmen 23 H.Pylori enfeksiyonlu hastanın 17'sinde(%74) amoksisilin, klaritromisin ve lansoprazol içeren 3'lü tedavi ile eradikasyon sağlanmıştır. Yine buradaki antibiyotikler gibi yüksek direnç oranı bildirilen tetrasiklin, metranidazol içeren antibiotiklere ek olarak verilen bizmut ve lansoprazolün eklenmesiyle oluşan 4'lü tedavi ile kalan 6 hastanın 2'sinde daha H.Pylori eradike edilmiş ve cevap oranı %82,6'ya çıkarılmıştır. Bu yüksek eradikasyon oranları, bu tedavi rejimlerinde kullanılan ilaçların sinerjistik etkisinden kaynaklanabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışmada verilen bulgularla, ITP'li hastalar H.Pylori için rutin taranmalı mı sorusuna hasta sayısı ve istatistiksel kısıtlamadan dolayı net cevap vermek mümkün değildir. Literatürdeki benzer çalışmalarla karşılaştığımızda ve beraber değerlendirdiğimizde, daha düşük maliyetli olabileceği, invaziv olmayan teşhis yöntemleri içinde yüksek duyarlılık ve özgüllüğü olması, standart ITP tedavisi ile karşılaştırıldığında düşük toksisite profiline sahip olması gibi özelliklerini de dikkate alırsak bu soruya olumlu cevap verme ihtimali artabilir.

6. SONUÇ

1. H.Pylori enfeksiyonu prevalansı ITP'li hastalarda %60'tır. Sağlıklı popülasyonla benzerdir. (%55)

2. H.Pylori ile enfekte ITP'li hastalarda eradikasyona cevap oranı %15,7 bulunmuştur.

3. Eradikasyona yanıtı 3 hastadan 2'sinin başlangıç trombosit düzeyleri 30 binin altındadır.

4. H.Pylori, 3'lü eradikasyon tedavisi ile %74 ve 4'lü eradikasyon tedavisi de eklenince %82,6 eradike edilebilmiştir.

5. 100 ITP'li hastadan birisinin dahi sadece H.Pylori eradikasyonu ile tedavi edildiğinde, bir ITP'li hastanın yaşamı boyunca alacağı tedaviler gözönünde bulundurulursa, hem yan etki hem de maliyet etkinlik açısından uygun ITP'li hastalarda bu yöntemi yapmak mantıklıdır.

6. Daha geniş serilere ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- 1.a. **Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Williams WJ.** Essential Thrombocythemia and thrombocytosis. Williams Manuel of Hematology. Sixth Edition, McGraw-Hill Medical Publishing Division, New York, **2003**; 415-419.
- 1b. **Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Williams WJ.** Thrombocytopenia in pregnancy: Williams Hematology. Sixth Edition, McGraw-Hill Medical Publishing Division, New York, **2001**; 1512-1513
2. **Warkentin TE.** Heparin-induced thrombocytopenia: pathogenesis and management *British Journal of Haematology*, **2003**; 121:535-555.
3. **George, JN, Woolf, SH, Raskob, GE, et al.** Idiopathic thrombocytopenic purpura: A practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* **1996**; 88:3.
4. **Cines, DB, Blanchette, VS.** Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* **2002**; 346:995.
5. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol*, **2003**; 120:574-596
6. **Imbach, P, Kuhne, T, Signer, E.** Historical aspects and present knowledge of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* **2002**;119:894.
7. **Michel, M, Lee, K, Piette, JC, et al.** Trombosit autoantibodies and lupus-associated thrombocytopenia. *Br J Haematol* **2002**;119:354.
8. **Kuwana, M, Kaburaki, J, Okazaki, Y, et al.** Two types of autoantibody-mediated thrombocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* **2006**;45:851.
9. **Nugent, D, McMillan, R, Nichol, JL, Slichter, SJ.** Pathogenesis of chronic immune thrombocytopenia: increased trombosit destruction and/or decreased trombosit production. *Br J Haematol* **2009**;146:585.
10. **Cooper, N, Bussel, J.** The pathogenesis of immune thrombocytopaenic purpura. *Br J Haematol* **2006**;133:364.
11. **Sood, R, Wong, W, Gotlib, J, et al.** Gene expression and pathway analysis of immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* **2008**;140:99.
12. **Cines, DB, Bussel, JB, Liebman, HA, Luning Prak, ET.** The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood* **2009**;113:6511.
13. **Ustun, C, Dainer, P, Hendricks, L, et al.** Association of breast cancer and immune thrombocytopenic purpura. *South Med J* **2002**;95:1335.
14. **Peffault de, Latour R, Des Guetz, G, Laurence, V, et al.** Breast cancer associated with idiopathic thrombocytopenic purpura: a single center series of 10 cases. *Am J Clin Oncol* **2004**;27:333.
15. **Tfayli, A, Vesely, SK, George, JN.** Occurrence of immune thrombocytopenic purpura in patients with nonhematologic cancers: a systematic review of clinical evidence from case reports. *Community Oncology* **2008**;5:260.
16. **Khasraw, M, Baron-Hay, S.** Immune thrombocytopenic purpura (ITP) and breast cancer. Does adjuvant therapy for breast cancer improve trombosit counts in ITP?. *Ann Oncol* **2009**;20:1282.

17. Sukati, H, Watson, HG, Urbaniak, SJ, Barker, RN. Mapping helper T-cell epitopes on trombosit membrane glycoprotein IIIa in chronic autoimmune thrombocytopenic purpura. *Blood* **2007**;109:4528.
18. Patel, VL, Schwartz, J, Bussel, JB. The effect of anti-CD40 ligand in immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* **2008**;141:545.
19. Kuwana, M, Okazaki, Y, Ikeda, Y. Splenic macrophages maintain the anti-trombosit autoimmune response via uptake of opsonized trombosit in patients with immune thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* **2009**;7:322.
20. Chong, BH. Primary immune thrombocytopenia: understanding pathogenesis is the key to better treatments. *J Thromb Haemost* **2009**;7:319.
21. Stasi, R, Del Poeta, G, Stipa, E, et al. Response to B-cell depleting therapy with rituximab reverts the abnormalities of T-cell subsets in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* **2007**;110:2924.
22. Semple, JW. T cell and cytokine abnormalities in patients with autoimmune thrombocytopenic purpura. *Transfus Apher Sci* **2003**;28:237.
23. Olsson, B, Andersson, PO, Jernas, M, et al. T-cell-mediated cytotoxicity toward trombosit in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Nat Med* **2003**;9:1123.
24. Coopamah, MD, Garvey, MB, Freedman, J, Semple, JW. Cellular immune mechanisms in autoimmune thrombocytopenic purpura: An update. *Transfus Med Rev* **2003**;17:69.
25. Liu, B, Zhao, H, Poon, MC, et al. Abnormality of CD4(+)CD25(+) regulatory T cells in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol* **2007**;78:139.
26. Guo, C, Chu, X, Shi, Y, et al. Correction of Th1-dominant cytokine profiles by high-dose dexamethasone in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Clin Immunol* **2007**;27:557.
27. Sakakura, M, Wada, H, Tawara, I, et al. Reduced Cd4+Cd25+ T cells in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Thromb Res* **2007**;120:187.
28. Ling, Y, Cao, X, Yu, Z, Ruan, C. Circulating dendritic cells subsets and CD4+Foxp3+ regulatory T cells in adult patients with chronic ITP before and after treatment with high-dose dexamethasone. *Eur J Haematol* **2007**;79:310.
29. Stasi, R, Cooper, N, Del Poeta, G, et al. Analysis of regulatory T cell changes in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura receiving B-cell depleting therapy with rituximab. *Blood* **2008**; 112:927.
30. Yu, J, Heck, S, Patel, V, et al. Defective circulating CD25 regulatory T cells in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood* **2008**;112:1325.
31. Stasi, R, Cooper, N, Del Poeta, G, et al. Analysis of regulatory T-cell changes in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura receiving B cell-depleting therapy with rituximab. *Blood* **2008**; 112:1147.
32. George, JN, El-Harake, MA, Raskob, GE. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* **1994**; 331:1207.
33. Fabris, F, Scandellari, R, Ruzzon, E, et al. Trombosit-associated autoantibodies as detected by a solid-phase modified antigen capture ELISA test (MACE) are a useful prognostic factor in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* **2004**;103:4562.
34. Frederiksen, H, Schmidt, K. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood* **1999**;94:909.

35. Portielje, JE, Westendorp, RG, Kluin-Nelemans, HC, Brand, A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* **2001**; 97:2549.
36. Neylon, AJ, Saunders, PW, Howard, MR, et al. 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.
37. Marieke Schoonen, W, Kucera, G, Coalson, J, et al. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. *Br J Haematol* **2009**;145:235.
38. Segal, JB, Powe, NR. Prevalence of immune thrombocytopenia: analyses of administrative data. *J Thromb Haemost* **2006**;4:2377.
39. Cortelazzo, S, Finazzi, G, Buelli, M, et al. High risk of severe bleeding in aged patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* **1991**;77:31.
40. Guthrie, TH, Brannan, DP, Prisant, LM. Idiopathic thrombocytopenic purpura in the older adult patient. *Am J Med Sci* **1988**;296:17.
41. Lusher, JM, Iyer, R. Idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Semin Thromb Hemost* **1977**; 3:175.
42. Lusher, JM, Zuelzer, WW. Idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *J Pediatr* **1966**; 68:971.
43. Wright, JF, Blanchette, VS, Wang, H, et al. Characterization of thrombosit-reactive antibodies in children with varicella-associated acute idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Br J Haematol* **1996**; 95:145.
44. Ben-Yehuda, D, Gillis, S, Eldor, A. Clinical and therapeutic experience in 712 Israeli patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Israeli ITP Study Group. *Acta Haematol* **1994**; 91:1.
45. Chiao, EY, Engels, EA, Kramer, JR, et al. Risk of immune thrombocytopenic purpura and autoimmune hemolytic anemia among 120 908 US veterans with hepatitis C virus infection. *Arch Intern Med* **2009**;169:357.
46. Zhang, W, Nardi, MA, Borkowsky, W, et al. Role of molecular mimicry of hepatitis C virus protein with thrombosit GPIIIa in hepatitis C-related immunologic thrombocytopenia. *Blood* **2009**;113:4086.
47. Semple, JW, Aslam, R, Kim, M, et al. Thrombosit-bound lipopolysaccharide enhances Fc receptor-mediated phagocytosis of IgG-opsonized thrombosits. *Blood* **2007**;109:4803.
48. Elimelakh, M, Dayton, V, Park, KS, et al. Red cell aplasia and autoimmune hemolytic anemia following immunosuppression with alemtuzumab, mycophenolate, and daclizumab in pancreas transplant recipients. *Haematologica* **2007**;92:1029.
49. Otton, SH, Turner, DL, Frewin, R, et al. Autoimmune thrombocytopenia after treatment with Campath 1H in a patient with chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* **1999**;106:261.
50. Haider, I, Cahill, M. Fatal thrombocytopenia temporally related to the administration of alemtuzumab (MabCampath) for refractory CLL despite early discontinuation of therapy. *Hematology* **2004**;9:409.
51. Coles, AJ, Compston, DA, Selmaj, KW, et al. Alemtuzumab vs. Interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med* **2008**;359:1786.
52. Peng, J, Friese, P, Heilmann, E, et al. Aged thrombosits have an impaired response to thrombin as quantitated by P-selectin expression. *Blood* **1994**;83:161.

53. Wandt, H, Frank, M, Ehninger, G, et al. Safety and cost effectiveness of a 10 x 10(9)/L trigger for prophylactic thrombosit transfusions compared with the traditional 20 x 10(9)/L trigger: A prospective comparative trial in 105 patients with acute myeloid leukemia. *Blood* **1998**;91:3601.
54. Lacey, JV, Penner, JA. Management of idiopathic thrombocytopenic purpura in the adult. *Semin Thromb Hemost* **1977**;3:160.
55. McMillan, R. The role of antithrombosit autoantibody assays in the diagnosis of immune thrombocytopenic purpura. *Curr Hematol Rep* **2005**;4:160.
56. Payne, BA, Pierre, RV. Pseudothrombocytopenia: A laboratory artifact with potentially serious consequences. *Mayo Clin Proc* **1984**;59:123.
57. Savage, RA. Pseudoleukocytosis due to EDTA-induced thrombosit clumping. *Am J Clin Pathol* **1984**; 81:317.
58. Vicari, A, Banfi, G, Bonini, PA. EDTA-dependent pseudothrombocytopenia: A 12-month epidemiological study. *Scand J Clin Lab Invest* **1988**;48:537.
59. Garcia Suarez, J, Calero, MA, Ricard, MP, et al. EDTA-dependent pseudothrombocytopenia in ambulatory patients: Clinical characteristics and role of new automated cell-counting in its detection. *Am J Hematol* **1992**;39:146.
60. Arnold, DM, Bernotas, A, Nazi, I, et al. Thrombosit 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.
61. Lam, YK, Wong, WC, Wong, KF. Autoimmune thrombocytopenic purpura with spuriously normal thrombosit count and 'punch-hole' red cells. *Br J Haematol* **2007**; 139:172.
62. George, JN, Raskob, GE, Shah, SR, et al. Drug-induced thrombocytopenia: A systematic review of published case reports. *Ann Intern Med* **1998**;129:886.
63. Cines, DB, Bussel, JB. How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood* **2005**; 106:2244.
64. Najean, Y, Lecompte, T. Chronic pure thrombocytopenia in elderly patients: An aspect of the myelodysplastic syndrome. *Cancer* **1989**;64:2506.
65. Menke, DM, Colon-Otero, G, Cockerill, KJ, et al. Refractory thrombocytopenia: A myelodysplastic syndrome that may mimic immune thrombocytopenic purpura. *Am J Clin Pathol* **1992**; 98:502.
66. Mestanza-Peralta, M, Ariza-Ariza, R, Cardiel, MH, Alcocer-Varela, J. Thrombocytopenic purpura as initial manifestation of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* **1997**;24:867.
67. Bidot, CJ, Jy, W, Horstman, LL, et al. Antiphospholipid antibodies in immune thrombocytopenic purpura tend to emerge in exacerbation and decline in remission. *Br J Haematol* **2005**;128:366.
68. Bidot, CJ, Jy, W, Horstman, LL, et al. Antiphospholipid antibodies (APLA) in immune thrombocytopenic purpura (ITP) and antiphospholipid syndrome (APS). *Am J Hematol* **2006**;81:391.
69. Pierrot-Deseilligny Despujol, C, Michel, M, Khellaf, M, et al. Antiphospholipid antibodies in adults with immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* **2008**;142:638.
70. Cunningham-Rundles, C. Hematologic complications of primary immune deficiencies. *Blood Rev* **2002**;16:61.
71. Michel, M, Chanet, V, Galicier, L, et al. Autoimmune thrombocytopenic purpura and common variable immunodeficiency: analysis of 21 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* **2004**; 83:254.

72. Diz-Kucukkaya, R, Hacıhanefioglu, A, Yenerel, M, et al. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in patients presenting with immune thrombocytopenic purpura: A prospective cohort study. *Blood* **2001**;98:1760.
73. 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.
74. Jackson, S, Beck, PL, Pineo, GF, Poon, MC. Helicobacter pylori eradication: Novel therapy for immune thrombocytopenic purpura? A review of the literature. *Am J Hematol* **2005**;78:142.
75. Rostami N, Keshtkar-Jahromi M, Rahnavardi M, et al. Effect of eradication of Helicobacter pylori on thrombocytopenia recovery in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a controlled trial. *Am J Hematol* **2008**; 83: 376-81.
76. Fujimura, K, Kuwana, M, Kurata, Y, et al. Is eradication therapy useful as the first line of treatment in Helicobacter pylori-positive idiopathic thrombocytopenic purpura? Analysis of 207 eradicated chronic ITP cases in Japan. *Int J Hematol* **2005**;81:162.
77. Michel, M, Cooper, N, Jean, C, Frizzera, C. Does Helicobacter pylori initiate or perpetuate immune thrombocytopenic purpura?. *Blood* **2004**;103:890.
78. Takahashi, T, Yujiri, T, Shinohara, K, et al. Molecular mimicry by Helicobacter pylori CagA protein may be involved in the pathogenesis of H. pylori-associated chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* **2004**;124:91.
79. Sato, R, Murakami, K, Watanabe, K, et al. Effect of Helicobacter pylori eradication on thrombocytopenia recovery in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Arch Intern Med* **2004**;164:1904.
80. Kohda, K, Kuga, T, Kogawa, K, et al. Effect of Helicobacter pylori eradication on thrombocytopenia recovery in Japanese patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura and secondary autoimmune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* **2002**;118:584.
81. Stasi, R, Rossi, Z, Stipa, E, et al. Helicobacter pylori eradication in the management of patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med* **2005**;118:414.
82. Emilia, G, Luppi, M, Zucchini, P, et al. Helicobacter pylori infection and chronic immune thrombocytopenic purpura: long-term results of bacterium eradication and association with bacterium virulence profiles. *Blood* **2007**;110:3833.
83. Stasi, R, Sarpatwari, A, Segal, JB, et al. Effects of eradication of Helicobacter pylori infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. *Blood* **5 Feb 2009**; Vol 113, No:6:1231-1240.
84. Byrne, MF, Kerrigan, SW, Corcoran, PA, et al. Helicobacter pylori binds von Willebrand factor and interacts with GPIb to induce thrombocytopenia aggregation. *Gastroenterology* **2003**;124:1846.
85. Franceschi, F, Christodoulides, N, Kroll, MH, Genta, RM. Helicobacter pylori and idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* **2004**;140:766
86. Kurata, Y, Miyagawa, S, Kosugi, S, et al. High-titer antinuclear antibodies, anti-SSA/Ro antibodies and anti-nuclear RNP antibodies in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Thromb Haemost* **1994**;71:184.
87. Stasi, R, Stipa, E, Masi, M, et al. Prevalence and clinical significance of elevated antiphospholipid antibodies in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* **1994**;84:4203.
88. Bolton-Maggs, PH, Moon, I. Assessment of UK practice for management of acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura against published guidelines. *Lancet* **1997**;350:620.

89. **Dickerhoff, R, von Ruecker, A.** The clinical course of immune thrombocytopenic purpura in children who did not receive intravenous immunoglobulins or sustained prednisone treatment. *J Pediatr* **2000**;137:629.
90. **Kühne, T, Imbach, P, Bolton-Maggs, PH, et al.** Newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood: an observational study. *Lancet* **2001**;358:2122.
91. **Blanchette, VS, Luke, B, Andrew, M, et al.** A prospective, randomized trial of high-dose intravenous immune globulin G therapy, oral prednisone therapy, and no therapy in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *J Pediatr* **1993**;123:989.
92. **Lilleyman, JS.** Management of childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* **1999**; 105:871.
93. **Stasi, R, Stipa, E, Masi, M, et al.** Long-term observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med* **1995**;98:436.
94. **Cheng, Y, Wong, RS, Soo, YO, et al.** Initial treatment of immune thrombocytopenic purpura with high-dose dexamethasone. *N Engl J Med* **2003**;349:831.
95. **Reid, MM.** Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: Incidence, treatment, and outcome. *Arch Dis Child* **1995**;72:125.
96. **Slichter, SL, Harker, LA.** Thrombocytopenia: Mechanisms and management of defects in thrombosit production. *Clin Haematol* **1978**;7:523.
97. **George, JN, Davidoff, F.** Idiopathic thrombocytopenic purpura: Lessons from a guideline. *Ann Intern Med* **1997**; 126:317.
98. **Borst, F, Keuning, JJ, Van Hulsteijn, H, et al.** High-dose dexamethasone as a first- and second-line treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults. *Ann Hematol* **2004**;83:764.
99. **Mazzucconi, MG, Fazi, P, Bernasconi, S, et al.** Therapy with high-dose dexamethasone (HD-DXM) in previously untreated patients affected by idiopathic thrombocytopenic purpura: a GIMEMA experience. *Blood* **2007**;109:1401.
100. **Praituan, W, Rojnuckarin, P.** Faster thrombosit recovery by high-dose dexamethasone compared with standard-dose prednisolone in adult immune thrombocytopenia: a prospective randomized trial. *J Thromb Haemost* **2009**;7:1036.
101. **Andersen, JC.** Response of resistant idiopathic thrombocytopenic purpura to pulsed high-dose dexamethasone therapy. *N Engl J Med* **1994**;330:1560.
111. **George, JN, Vesely, SK.** Immune thrombocytopenic purpura--let the treatment fit the patient. *N Engl J Med* **2003**;349:903.
103. **Alpdogan, Ö, Budak-Alpdogan, T, Ratip, S, et al.** Efficacy of high-dose methylprednisolone as a first-line therapy in adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* **1998**; 103:1061.
104. **Scaradavou, A, Woo, B, Woloski, BM, et al.** Intravenous anti-D treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura: Experience in 272 patients. *Blood* **1997**;89:2689.
105. **Godeau, B, Caulier, MT, Decuypere, L, et al.** Intravenous immunoglobulin for adults with autoimmune thrombocytopenic purpura: results of a randomized trial comparing 0.5 and 1 g/kg b.w. *Br J Haematol* **1999**;107:716.
106. **Ware, RE, Zimmerman, SA.** Anti-D: mechanisms of action. *Semin Hematol* **1998**;35:14.
107. **Crow, AR, Lazarus, AH.** Role of Fcγ receptors in the pathogenesis and treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol* **2003**;25 Suppl 1:S14.

108. **Ramadan, KM, El-Agnaf, M.** Efficacy and response to intravenous anti-D immunoglobulin in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Clin Lab Haematol* **2005**;27:267.
109. **Newman, GC, Novoa, MV, Fodero, EM, et al.** A dose of 75 µg/kg/d of i.v. anti-D increases the thrombosit count more rapidly and for a longer period of time than 50 µg/kg/d in adults with immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* **2001**;112:1076.
110. **Kattamis, AC, Shankar, S, Cohen, AR.** Neurologic complications of treatment of childhood acute immune thrombocytopenic purpura with intravenously administered immunoglobulin G. *J Pediatr* **1997**; 130:281.
111. **Starkey, J.** FDA alerts doctors to potential risk of acute renal failure associated with IVIG (letter). America's Blood Centers, Washington, DC **1998**.
112. **Godeau, B, Chevret, S, Varet, B, et al.** Intravenous immunoglobulin or high-dose methylprednisolone, with or without oral prednisone, for adults with untreated severe autoimmune thrombocytopenic purpura: a randomised, multicentre trial. *Lancet* **2002**;359:23.
113. **Cooper, N, Woloski, BM, Fodero, EM, et al.** Does treatment with intermittent infusions of intravenous anti-D allow a proportion of adults with recently diagnosed immune thrombocytopenic purpura to avoid splenectomy?. *Blood* **2002**; 99:1922.
114. **George, JN, Raskob, GE, Vesely, SK, et al.** 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.
115. **Kojouri, K, Vesely, SK, Terrell, DR, George, JN.** Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term thrombosit count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood* **2004**; 104:2623.
116. **Arnold, DM, Dentali, F, Crowther, MA, et al.** Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* **2007**;146:25.
117. **Godeau, B, Porcher, R, Fain, O, et al.** Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura: results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood* **2008**;112:999.
118. **Zaja, F, Baccarani, M, Mazza, P, et al.** A prospective randomized study comparing rituximab and dexamethasone vs dexamethasone alone in ITP: Results of final analysis and long term follow-up (abstract). *Blood* **2008**;112:3.
119. **Cooper, N, Evangelista, ML, Amadori, S, Stasi, R.** Should rituximab be used before or after splenectomy in patients with immune thrombocytopenic purpura?. *Curr Opin Hematol* **2007**; 14:642.
120. **Rodeghiero, F, Ruggeri, M.** Is splenectomy still the gold standard for the treatment of chronic ITP?. *Am J Hematol* **2008**;83:91.
121. **Shulman, NR, Weinrach, RS, Libre, EP, Andrews, HL.** The role of the reticuloendothelial system in the pathogenesis of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Trans Assoc Am Physicians* **1965**;78:374.
122. **Kumar, S, Diehn, FE, Gertz, MA, Tefferi, A.** Splenectomy for immune thrombocytopenic purpura: long-term results and treatment of postsplenectomy relapses. *Ann Hematol* **2002**;81:312.
123. **Fabris, F, Tassan, T, Ramon, R, et al.** Age as the major predictive factor of long-term response to splenectomy in immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* **2001**;112:637.
124. **McMillan, R, Durette, C.** Long-term outcomes in adults with chronic ITP after splenectomy failure. *Blood* **2004**;104:956.

125. **Fenaux, P, Caulier, MT, Hirschauer, MC, et al.** Reevaluation of the prognostic factors for splenectomy in chronic thrombocytopenic purpura (ITP): A report on 181 cases. *Eur J Haematol* **1989**; 42:259.
126. **Law, C, Marcaccio, M, Tam, P, et al.** High-dose intravenous immune globulin and the response to splenectomy in patients with ITP. *N Engl J Med* **1997**;336:1494.
127. **Holt, D, Brown, J, Terrill, K, et al.** Response to intravenous immunoglobulin predicts splenectomy response in children with immune thrombocytopenic purpura. *Pediatrics* **2003**;111:87.
128. **Bussel, JB, Kaufmann, CP, Ware, RE, Woloski, BM.** Do the acute thrombocytopenic 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.
129. **Choi, CW, Kim, BS, Seo, JH, et al.** Response to high-dose intravenous immune globulin as a valuable factor predicting the effect of splenectomy in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura patients. *Am J Hematol* **2001**;66:197.
130. **Ruivard, M, Caulier, MT, Vantelon, JM, et al.** The response to high-dose intravenous immunoglobulin or steroids is not predictive of outcome after splenectomy in adults with autoimmune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* **1999**;105:1130.
131. **Hemmila, MR, Foley, DS, Castle, VP, Hirschl, RB.** The response to splenectomy in pediatric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura who fail high-dose intravenous immune globulin. *J Pediatr Surg* **2000**;35:967.
132. **Radaelli, F, Faccini, P, Goldaniga, M, et al.** Factors predicting response to splenectomy in adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologica* **2000**;85:1040.
133. **Wu, JM, Lai, IR, Yuan, RH, Yu, SC.** Laparoscopic splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Surg* **2004**;187:720.
134. **Schilling, RF.** Estimating the risk for sepsis after splenectomy in hereditary spherocytosis. *Ann Intern Med* **1995**;122:187.
135. **Marshall, BJ.** History of the discovery of *C. pylori*. In: *Campylobacter Pylori in Gastritis and Peptic Ulcer Disease*, Blaser, MJ (Ed), Igaku-Shoin, New York **1989**. p.7.
136. **Marshall, BJ, Warren, JR.** Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* **1984**;1:1311.
137. **Goodwin, CS, Worsley, BW.** Microbiology of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* **1993**;22:5.
138. **Amieva, MR, El-Omar, EM.** Host-bacterial interactions in *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* **2008**;134:306.
139. **Mobley, HL.** Defining *Helicobacter pylori* as a pathogen: Strain heterogeneity and virulence. *Am J Med* **1996**;100(Suppl 5A):2S
140. **Mobley, HL.** The role of *Helicobacter pylori* urease in the pathogenesis of gastritis and peptic ulceration. *Aliment Pharmacol Ther* **1996**;10(Suppl 1):57.
141. **Weeks, DL, Eskandari, S, Scott, DR, Sachs, G.** A H⁺-gated urea channel: the link between *Helicobacter pylori* urease and gastric colonization. *Science* **2000**;287:482.
142. **Kawakubo, M, Ito, Y, Okimura, Y, et al.** Natural antibiotic function of a human gastric mucin against *Helicobacter pylori* infection. *Science* **2004**;305:1003.
143. **Logan, RP.** Adherence of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* **1996**;10(Suppl 1):3.

144. **Wadstrom, T, Hirno, S, Boren, T.** Biochemical aspects of *Helicobacter pylori* colonization of the human gastric mucosa. *Aliment Pharmacol Ther* **1996**;10(Suppl 1):17.
145. **Cave, DR.** Transmission and epidemiology of *Helicobacter pylori*. *Am J Med* **1996**;100(Suppl 5A):12S.
146. **Pounder, RE, Ng, D.** The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in different countries. *Aliment Pharmacol Ther* **1995**;9(Suppl 2):33.
147. **Torres, J, Leal-Herrera, Y, Perez-Perez, G, et al.** A community-based seroepidemiologic study of *Helicobacter pylori* infection in Mexico. *J Infect Dis* **1998**;178:1089
148. **Parsonnet, J.** The incidence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* **1995**;9(Suppl 2):45.
149. **Hunt, RH, Sumanac, K, Huang, JQ.** Should we kill or should we save *Helicobacter pylori*?. *Aliment Pharmacol Ther* **2001**;15 Suppl 1:51.
150. **Webb, PM, Knight, T, Greaves, S, et al.** Relation between infection with *Helicobacter pylori* and living conditions in childhood: Evidence for person to person transmission in early life. *Br Med J* **1994**; 308:750.
151. **Kivi, M, Johansson, AL, Reilly, M, Tindberg, Y.** *Helicobacter pylori* status in family members as risk factors for infection in children. *Epidemiol Infect* **2005**; 133:645.
152. **Nourai, M, Latifi-Navid, S, Rezvan, H, et al.** Childhood hygienic practice and family education status determine the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Iran. *Helicobacter* **2009**;14:40.
153. **Asaka, M, Kimura, T, Kudo, M, et al.** Relationship of *Helicobacter pylori* to serum pepsinogen in an asymptomatic Japanese population. *Gastroenterology* **1992**;102:760.
154. **Graham, DY, Malaty, HM, Evans, DG, et al.** Epidemiology of *Helicobacter pylori* in an asymptomatic population in the United States. Effect of age, race and socioeconomic status. *Gastroenterology* **1991**;101:1495.
155. **Malaty, HM, Engstrand, L, Pedersen, NL, Graham, DY.** *Helicobacter pylori* infection: Genetic and environmental influences. A study of twins. *Ann Intern Med* **1994**;120:982.
156. **Riccardi, VM, Rotter, JI.** Familial *Helicobacter* infection. Societal factors, human genetics and bacterial genetics. *Ann Intern Med* **1994**;120:1043.
157. **Megraud, F.** Transmission of *Helicobacter pylori*: Fecal-oral versus oral-oral route. *Aliment Pharmacol Ther* **1995**;9(Suppl 2):85.
158. **Fox, JG.** Non-human reservoirs of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* **1995**;9(Suppl 2):93.
159. **Dore, MP, Sepulveda, AR, El-Zimaity, H, et al.** Isolation of *Helicobacter pylori* from sheep-implications for transmission to humans. *Am J Gastroenterol* **2001**;96:1396.
160. **Dore, MP, Bilotta, M, Vaira, D, et al.** High prevalence of *Helicobacter pylori* infection in shepherds. *Dig Dis Sci* **1999**;44:1161.
161. **Hulten, K, Han, SW, Enroth, H, et al.** *Helicobacter pylori* in the drinking water in Peru. *Gastroenterology* **1996**;110:1031.
162. **Bellack, NR, Koehoorn, MW, MacNab, YC, Morshed, MG.** A conceptual model of water's role as a reservoir in *Helicobacter pylori* transmission: a review of the evidence. *Epidemiol Infect* **2006**; 134:439.

163. **Queralt, N, Bartolome, R, Araujo, R.** Detection of *Helicobacter pylori* DNA in human faeces and water with different levels of faecal pollution in the north-east of Spain. *J Appl Microbiol* **2005**; 98:889.
164. **Goodman, KJ, Correa, P, Tengana Aux, HJ, et al.** *Helicobacter pylori* infection in the Columbian Andes: A population-based study of transmission pathways. *Am J Epidemiol* **1996**;144:290.
165. **Malaty, HM, Graham, DY, Klein, PD, et al.** Transmission of *Helicobacter pylori* infection. Studies in healthy individuals. *Scand J Gastroenterol* **1991**;26:927.
166. **Goodman, KJ, Correa, P.** Transmission of *Helicobacter pylori* among siblings. *Lancet* **2000**; 355:358.
167. **Bamford, KB, Bickley, J, Collins, JS, et al.** *Helicobacter pylori*: Comparison of DNA fingerprints provides evidence for intra-familial infection. *Gut* **1993**;34:1348.
168. **Vincent, P, Gottrand, F, Pernes, P, et al.** High prevalence of *Helicobacter pylori* infection in cohabiting children. Epidemiology of a cluster with special emphasis on molecular typing. *Gut* **1994**; 35:313.
169. **Schwarz, S, Morelli, G, Kusecek, B, et al.** Horizontal versus familial transmission of *Helicobacter pylori*. *PLoS Pathog* **2008**;4:e1000180.
170. **Hardo, PG, Tugnait, A, Hassan, F, et al.** *Helicobacter pylori* and dental care. *Gut* **1995**;37:44.
171. **Kignel, S, de Almeida, Pina F, Andre, EA, et al.** Occurrence of *Helicobacter pylori* in dental plaque and saliva of dyspeptic patients. *Oral Dis* 2005; 11:17.
172. **Malaty, HM, Evans, DJ, Abramovitch, K, et al.** *Helicobacter pylori* infection in dental workers: A seroepidemiologic study. *Am J Gastroenterol* **1992**;87:1728.
173. **Axon, AT.** Review article: Is *Helicobacter pylori* transmitted by the gastro-oral route? *Aliment Pharmacol Ther* **1995**;9:585.
174. **Tytgat, GN.** Endoscopic transmission of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* **1995**; 9(Suppl 2):105.
175. **Borody, TJ, Andrews, P, Mancuso, N, et al.** *Helicobacter pylori* reinfection rate, in patients with cured duodenal ulcer. *Am J Gastroenterol* **1994**;89:529.
176. **Archimandritis, A, Balatsos, V, Delis, V, et al.** "Reappearance" of *Helicobacter pylori* after eradication: Implications on duodenal ulcer recurrence: A prospective 6 year study. *J Clin Gastroenterol* **1999**;28:345.
177. **Mitchell, HM, Hu, P, Chi, Y, et al.** A low rate of reinfection following effective therapy against *Helicobacter pylori* in a developing nation (China). *Gastroenterology* **1998**;114:256.
178. **Rowland, M, Kumar, D, Daly, L, et al.** Low rates of *Helicobacter pylori* reinfection in children. *Gastroenterology* **1999**;117:336.
179. **Suerbaum, S, Michetti, P.** *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* **2002**;347:1175.
180. **Ernst, PB, Peura, DA, Crowe, SE.** The translation of *Helicobacter pylori* basic research to patient care. *Gastroenterology* **2006**;130:188.
181. **Dytoc, M, Gold, B, Louie, M, et al.** Comparison of *Helicobacter pylori* and attaching-effacing *Escherichia coli* adhesion to eukaryotic cells. *Infect Immun* **1993**;61:448.
182. **Noach, LA, Rolf, TM, Tytgat, GN.** Electron microscopic study of association between *Helicobacter pylori* and gastric and duodenal mucosa. *J Clin Pathol* **1994**;47:699.

183. Censini, S, Lange, C, Xiang, Z, et al. *cag*, a pathogenicity island of *Helicobacter pylori*, encodes type I-specific and disease-associated virulence factors. *Proc Natl Acad Sci USA* **1996**; 93:14648.
184. Kusters, JG, van Vliet, AH, Kuipers, EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Rev* **2006**; 19:449.
185. Ilver, D, Arnvist, A, Ogren, J, et al. *Helicobacter pylori* adhesin binding fucosylated histo-blood group antigens revealed by retagging. *Science* **1998**;279:373.
186. Yamaoka, Y, Kwon, DH, Graham, DY. A M(r) 34,000 proinflammatory outer membrane protein (oipA) of *Helicobacter pylori*. *Proc Natl Acad Sci USA* **2000**; 97:7533.
187. Mahdavi, J, Sondén, B, Hurtig, M, et al. *Helicobacter pylori* SabA adhesin in persistent infection and chronic inflammation. *Science* **2002**; 297:573.
188. Sakamoto, S, Watanabe, T, Tokumaru, T, et al. Expression of Lewis^a, Lewis^b, Lewis^x, Lewis^y, sialyl-Lewis^a, and sialyl-Lewis^x blood group antigens in human gastric carcinoma and in normal gastric tissue. *Cancer Res* **1989**;49:745.
189. Moran, AP. The role of lipopolysaccharide in *Helicobacter pylori* pathogenesis. *Aliment Pharmacol Ther* **1996**;10 Suppl 1:39.
190. Wang, G, Ge, Z, Rasko, DA, Taylor, DE. Lewis antigens in *Helicobacter pylori*: Biosynthesis and phase variation. *Mol Microbiol* **2000**;36:1187.
191. Fan, X, Crowe, SE, Behar, S, et al. The effect of class II major histocompatibility complex expression on adherence of *Helicobacter pylori* and induction of apoptosis in gastric epithelial cells: A mechanism for T helper cell type 1-mediated damage. *J Exp Med* **1998**;187:1659.
192. Fan, X, Gunasena, H, Cheng, Z, et al. *Helicobacter pylori* urease binds to class II MHC on gastric epithelial cells and induces their apoptosis. *J Immunol* **2000**;165:1918.
193. Blaser, MJ. Role of *vacA* and the *cagA* locus of *Helicobacter pylori* in human disease. *Aliment Pharmacol Ther* **1996**;10 Suppl 1:73.
194. Figura, N. *Helicobacter pylori* exotoxins and gastroduodenal diseases associated with cytotoxic strain infection. *Aliment Pharmacol Ther* **1996**;10 Suppl 1:79.
195. Tombola, F, Morbiato, L, Del Giudice, G, et al. The *Helicobacter pylori* VacA toxin is a urea permease that promotes urea diffusion across epithelia. *J Clin Invest* **2001**;108:929.
196. Fujikawa, A, Shirasaka, D, Yamamoto, S, et al. Mice deficient in protein tyrosine phosphatase receptor type Z are resistant to gastric ulcer induction by VacA of *Helicobacter pylori*. *Nat Genet* **2003**; 33:375.
197. Covacci, A, Censin, S, Bugnoli, M, et al. Molecular characterizations of the 128 kDa immunodominant antigen of *Helicobacter pylori* associated with cytotoxicity and duodenal ulcer. *Proc Natl Acad Sci USA* **1993**; 90:5791.
198. Jenks, PJ, Kusters, JG. Pathogenesis and Virulence factors of *Helicobacter pylori*. *Curr Opin Gastroenterol* **2000**; 16:s11.
199. Higashi, H, Tsutsumi, R, Muto, S, et al. SHP-2 tyrosine phosphatase as an intracellular target of *Helicobacter pylori* CagA protein. *Science* **2002**;295:683.
200. Naumann, M. Pathogenicity island-dependent effects of *Helicobacter pylori* on intracellular signal transduction in epithelial cells. *Int J Med Microbiol* **2005**; 295:335.
201. Spechler, SJ, Fischbach, L, Feldman, M. Clinical aspects of genetic variability in *Helicobacter pylori*. *JAMA* **2000**;283:1264.

202. **Tummuru, MK, Sharma, SA, Blaser, MJ.** Helicobacter pylori picB, a homologue of the Bordetella pertussis toxin secretion protein, is required for induction of IL-8 in gastric epithelial cells. *Mol Microbiol* **1995**;18:867.
203. **Covacci, A, Rappuoli, R.** Tyrosine-phosphorylated bacterial proteins: Trojan horses for the host cell. *J Exp Med* **2000**;191:587.
204. **Yamaoka, Y, Kita, M, Kodama, T, et al.** Helicobacter pylori cagA gene and expression of cytokine messenger RNA in gastric mucosa. *Gastroenterology* **1996**;110:1744.
205. **Yamaoka, Y, Kita, M, Kodama, T, et al.** Induction of various cytokines and development of severe mucosal inflammation by cagA gene positive Helicobacter pylori strains. *Gut* **1997**;41:442.
206. **Weel, JF, van der Hulst, RW, Gerrits, Y, et al.** The interrelationship between cytotoxin-associated gene A, vacuolating cytotoxin, and helicobacter pylori-related diseases. *J Infect Dis* **1996**;173:1171.
207. **Day, AS, Jones, NL, Lynett, JT, et al.** cagE is a virulence factor associated with Helicobacter pylori-induced duodenal ulceration in children. *J Infect Dis* **2000**;181:1370.
208. **Fallone, CA, Barkun, AN, Gottke, MU, et al.** Association of Helicobacter pylori genotype with gastroesophageal reflux disease and other upper gastrointestinal diseases. *Am J Gastroenterol* **2000**; 95:659.
209. **Huang, JQ, Zheng, GF, Sumanac, K, et al.** Meta-analysis of the relationship between cagA seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* **2003**; 125:1636.
210. **Basso, D, Zambon, CF, Letley, DP, et al.** Clinical relevance of Helicobacter pylori cagA and vacA gene polymorphisms. *Gastroenterology* **2008**; 135:91.
211. **Crabtree, JE.** Gastric mucosal inflammatory responses to Helicobacter pylori. *Aliment Pharmacol Ther* **1996**; 10 Suppl 1:29.
212. **Ernst, PB, Jin, Y, Reyes, VE, et al.** The role of the local immune response in the pathogenesis of peptic ulcer formation. *Scand J Gastroenterol* **1994**; 29(Suppl 205):22.
213. **Portal-Celhay, C, Perez-Perez, GI.** Immune responses to Helicobacter pylori colonization: mechanisms and clinical outcomes. *Clin Sci (Lond)* **2006**; 110:305.
214. **Robinson, K, Kenefeck, R, Pidgeon, EL, et al.** Helicobacter pylori-induced peptic ulcer disease is associated with inadequate regulatory T cell responses. *Gut* **2008**; 57:1375.
215. **Di Tommaso, A, Xiang, Z, Bugnoli, M, et al.** Helicobacter pylori-specific CD4+ T-cell clones from peripheral blood and gastric biopsies. *Infect Immun* **1995**;63:1102.
216. **Fan, XG, Chau, A, Fan, XJ, et al.** Increased gastric production of interleukin-8 and tumor necrosis factor in patients with Helicobacter pylori infection. *J Clin Pathol* **1995**;48:133.
217. **Crowe, SE, Alvarez, L, Dytoc, M, et al.** Expression of interleukin-8 and CD54 by human gastric epithelium after Helicobacter pylori infection in vitro. *Gastroenterology* **1995**;108:65.
218. **Das, S, Suarez, G, Beswick, EJ, et al.** Expression of B7-H1 on gastric epithelial cells: its potential role in regulating T cells during Helicobacter pylori infection. *J Immunol* **2006**;176:3000.
219. **Elliott, SN, Ernst, PB, Kelly, CP.** The year in Helicobacter pylori 2001: Molecular Inflammation. *Curr Opin Gastroenterol Suppl* **2001**; 17:S12.
220. **Wang, J, Brooks, EG, Bamford, KB, et al.** Negative selection of T cells by Helicobacter pylori as a model for bacterial strain selection by immune evasion. *J Immunol* **2001**;167:926.

221. **Elizalde, JI, Gomez, J, Panes, J, et al.** Trombosit activation in mice and human *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Invest* **1997**;100:996.
222. **Handin, RI.** A hitchhiker's guide to the galaxy--an *H. pylori* travel guide. *Gastroenterology* **2003**;124:1983.
223. **El-Omar, EM, Carrington, M, Chow, WH, et al.** Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature* **2000**;404:398.
224. **El-Omar, EM.** The importance of interleukin 1beta in *Helicobacter pylori* associated disease. *Gut* **2001**;48:743.
225. **Mitchell, HM, Hazel, SL, Kolesnikow, T, et al.** Antigen recognition during progression from acute to chronic infection with a *cagA*-positive strain of *Helicobacter pylori*. *Infect Immun* **1996**;64:1166.
226. **Blecker, U, Lanciers, S, Hauser, B, et al.** The contribution of specific immunoglobulin M antibodies to the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children. *Eur J Gastroenterol Hepatol* **1995**;7:979.
227. **Kosunen, TU.** Antibody titres in *Helicobacter pylori* infection: Implications in the follow-up of antimicrobial therapy. *Ann Med* **1995**;27:605.
228. **Cover, TL, Glupczynski, Y, Lage, AP, et al.** Serologic detection of infection with *cagA*+ *Helicobacter pylori* strains. *J Clin Microbiol* **1995**;33:1496.
229. **Crabtree, JE, Peichl, P, Wyatt, JI, et al.** Gastric interleukin-8 and IgA IL-8 autoantibodies in *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Immunol* **1993**;37:65.
230. **Negrini, R, Lisato, L, Zanelli, I, et al.** *Helicobacter pylori* infection induces antibodies cross reacting with the gastric mucosa. *Gastroenterology* **1991**;101:437.
231. **Negrini, R, Savio, A, Appelmelk, BJ.** Autoantibodies to gastric mucosa in *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* **1997**;2 Suppl 1:S13.
232. **Sutton, P, Lee, A.** Review article: *Helicobacter pylori* vaccines-the current status. *Aliment Pharmacol Ther* **2000**;14:1107.
233. **Blanchard, TG, Czinn, SJ.** Immunology of *Helicobacter pylori* and prospects for vaccine. *Gastroenterol Clin North Am* **2000**;29:671.
234. **Crabtree, JE.** Eradication of chronic *Helicobacter pylori* infection by therapeutic vaccination. *Gut* **1998**;43:7.
235. **Lee, A, Chen, M.** Successful immunization against gastric infection with *Helicobacter* species: Use of cholera toxin B-subunit whole-cell vaccine. *Infect Immun* **1994**;62:3594.
236. **Marchetti, M, Arico, B, Burroni, D, et al.** Development of a mouse model of *Helicobacter pylori* infection that mimics human disease. *Science* **1995**;267:1655.
237. **Ferrero, RL, Thiberge, JM, Huerre, M, et al.** Recombinant antigens prepared from the urease subunits of *Helicobacter* spp: Evidence of protection in a mouse model of gastric infections. *Infect Immun* **1994**;64:4981.
238. **Michetti, P, Kreiss, C, Kotloff, KL, et al.** Oral immunization with urease and *Escherichia coli* heat-labile enterotoxin is safe and immunogenic in *Helicobacter pylori*-infected adults. *Gastroenterology* **1999**;116:804.
239. **Radcliff, FJ, Hazell, SL, Kolesnikow, T, et al.** Catalase, a novel antigen for *Helicobacter pylori* vaccination. *Infect Immun* **1997**; 65:4668.

240. Kreiss, C, Buelin, T, Cosma, M, et al. Safety of oral immunization with recombinant urease in patients with *Helicobacter pylori* infection. *Lancet* **1996**;347:1630.
241. Malfertheiner, P, Schultze, V, Rosenkranz, B, et al. Safety and Immunogenicity of an Intramuscular *Helicobacter pylori* Vaccine in Noninfected Volunteers: A Phase I Study. *Gastroenterology* **2008**;135:787.
242. Cortesy-Theulaz, I, Parta, N, Glauser, M, et al. *Helicobacter pylori* urease B-subunit as a treatment against *Helicobacter* infection in mice. *Gastroenterology* **1995**;109:115.
243. NIH Consensus Conference. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. NIH Consensus Development Panel on *Helicobacter pylori* in Peptic Ulcer Disease. *JAMA* **1994**;272:65.
244. Malfertheiner, P, Megraud, F, O'Morain, C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* **2007**;56:772.
245. Chey, WD, Wong, BCY. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* **2007**;102:1808.
246. Greenberg, PD, Koch, J, Cello, JP. Clinical utility and cost effectiveness of *Helicobacter pylori* testing for patients with duodenal and gastric ulcers. *Am J Gastroenterol* **1996**;91:228.
247. Bytzer, P, Teglbjaerg, PS. *Helicobacter pylori*-negative duodenal ulcers: Prevalence, clinical characteristics, and prognosis--results from a randomized trial with 2-year follow-up. *Am J Gastroenterol* **2001**;96:1409.
248. Laine, L. *Helicobacter pylori*, gastric ulcer, and agents noxious to the gastric mucosa. *Gastroenterol Clin North Am* **1993**; 22:117.
249. Gisbert, JP, Abaira, V. Accuracy of *Helicobacter pylori* Diagnostic Tests in Patients with Bleeding Peptic Ulcer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Gastroenterol* **2006**;101:848.
250. Parsonnet, J, Harris, RA, Hack, HM, et al. Modeling cost-effectiveness of *Helicobacter* screening to prevent gastric cancer: A mandate for clinical trials. *Lancet* **1996**;348:150.
251. Levi, F, Lucchini, F, Negri, E, et al. Trends in cancer mortality in the European Union and accession countries, 1980-2000. *Ann Oncol* **2004**;15:1425.
252. Kuipers, EJ, Lundell, L, Klinkenberg-Knol, EC, et al. Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. *N Engl J Med* **1996**;334:1018.
253. Lundell, L, Miettinen, P, Myrvold, HE, et al. Lack of effect of acid suppression therapy on gastric atrophy. *Gastroenterology* **1999**;117:319.
254. DuBois, S, Kearney, DJ. Iron-deficiency anemia and *Helicobacter pylori* infection: a review of the evidence. *Am J Gastroenterol* **2005**;100:453.
255. Weston, AP, Campbell, DR, Hassanein, RES, et al. Prospective multivariate evaluation of CLOtest performance. *Am J Gastroenterol* **1997**;92:1310.
256. Liu, H, Rahman, A, Semino-Mora, C, et al. Specific and sensitive detection of *H. pylori* in biological specimens by real-time RT-PCR and in situ hybridization. *PLoS ONE* **2008**;3:e2689
257. Leide-Svegborn, S, Stenstrom, K, Olofsson, M, et al. Biokinetics and radiation doses for carbon-14 urea in adults and children undergoing the *Helicobacter pylori* breath test. *Eur J Nucl Med* **1999**; 26:573.
258. Howden, CW, Hunt, RH. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* **1998**;93:2330.

259. **Gatta, L, Vakil, N, Ricci, C, Osborn, JF.** Effect of proton pump inhibitors and antacid therapy on C urea breath tests and stool test for *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* **2004**; 99:823.
260. **Laine, L, Estrada, R, Trujillo, M, et al.** Effect of proton-pump inhibitor therapy on diagnostic testing for *Helicobacter pylori*. *Ann Intern Med* **1998**;129:547.
261. **Chey, WD, Spybrook, M, Carpenter, S, et al.** Prolonged effect of omeprazole on the 14-C urea breath test. *Am J Gastroenterol* **1996**;91:89.
262. **Gisbert, JP, Esteban, C, Jiminez, I, Moreno-Ortero, R.** 13C-urea breath test during hospitalization for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in peptic ulcer bleeding. *Helicobacter* **2007**;12:231.
263. **Jaskowski, TD, Martins, TB, Hill, HR, Litwin, CM.** Immunoglobulin A antibodies to *Helicobacter pylori*. *J Clin Microbiol* **1997**;35:2999.
264. **Urita, Y, Hike, K, Torii, N, et al.** Comparison of serum IgA and IgG antibodies for detecting *Helicobacter pylori* infection. *Intern Med* **2004**;43:548.
265. **Garza-González, E, Bosques-Padilla, FJ, Tijerina-Menchaca, R, et al.** Comparison of endoscopy-based and serum-based methods for the diagnosis of *Helicobacter pylori*. *Can J Gastroenterol* **2003**;17:101.
266. **Kelly, SM, Pitcher, MC, Farmery, SM, Gibson, GR.** Isolation of *Helicobacter pylori* from feces of patients with dyspepsia in the United Kingdom. *Gastroenterology* **1994**;107:1671.
267. **Braden, B, Teuber, G, Dietrich, CF, et al.** Comparison of new faecal antigen test with (13)C-urea breath test for detecting *Helicobacter pylori* infection and monitoring eradication treatment: Prospective clinical evaluation. *BMJ* **2000**;320:148.
268. **Trevisani, L, Sartori, S, Galvani, F, et al.** Evaluation of a new enzyme immunoassay for detecting *Helicobacter pylori* in feces: A prospective pilot study. *Am J Gastroenterol* **1999**;94:1830.
269. **Vaira, D, Malfertheiner, P, Megraud, F, et al.** Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection with a new non-invasive antigen-based assay. *Lancet* **1999**;354:30.
270. **Cutler, AF, Prasad, VM, Santogade, P.** Four-year trends in *Helicobacter pylori* IgG serology following successful eradication. *Am J Med* **1998**;105:18.
271. **Giovanni, E, Giuseppe, L, Mario, L, et al.** *Helicobacter pylori* eradication can induce trombosit recovery in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*, **1 February 2001**; Vol. 97, No. 3, pp. 812-814
272. **Giovanni, E, Mario, L, Patrizia, Z, et al.** *Helicobacter pylori* infection and chronic immune thrombocytopenic purpura: long-term results of bacterium eradication and association with bacterium virulence profiles. *Blood*, **2007 Dec 1**;110(12):3833-41.
273. **Veneri, D, Franchini, M, Gottardi, M, et al.** Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication in raising trombosit count in adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura *Haematologica*, **Nov 2002**;87(11):1177-1179
274. **Michel, M, Cooper, N, Jean, C, et al.** Does *Helicobacter pylori* initiate or perpetuate immune thrombocytopenic purpura?. *Blood*, **1 February 2004**; Vol. 103, No. 3, pp. 890-896.

ÖZGEÇMİŞ

Adı – Soyadı : Kadir ESER
Doğum Tarihi ve Yeri : 20.09.1981 Tarsus/MERSİN
Medeni Durumu : Evli
Adres : Mahfesiğmaz Mah. 79003 Sok. Elif Hanım Apt. Kat: 4
No: 7 Çukurova /ADANA
Telefon : 0 (505) 912 55 20
Faks : -
E-mail : drkadireser@gmail.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Adana
Varsa Mezuniyet Derecesi : -
Görev Yerleri : Ç.Ü. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD
Dernek Üyelikleri : -
Alınan Burslar : -
Yabancı Dil : İngilizce