

TC
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İDİYOPATİK TROMBOSİTOPENİK PURPURALI HASTALARDA
OKSİDAN VE ANTİOKSİDAN DURUMUN ARAŞTIRILMASI

DR. YURDAGÜL MUKUL

(UZMANLIK TEZİ)

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. AHMET FAİK ÖNER

VAN-2008

TEŞEKKÜR

Tez konusu seçimimde, tezimin hazırlanmasında yol gösteren, yardımlarını esirgemeyen, uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Sayın hocam *Prof. Dr. Ahmet Faik ÖNER*'e,

Uzmanlık eğitimim süresince emek ve katkıları olan hocalarım; Sayın *Prof. Dr. Dursun Odabaş*, *Prof. Dr. Şükrü Arslan*, *Prof. Dr. Yaşar Cesur*, *Prof. Dr. Abdullah Ceylan*, *Prof. Dr. Hüseyin Çaksen*, *Prof. Dr. Fahrettin Gülmemed*, *Doç. Dr. Ercan Kırımı*, *Doç. Dr. Abdurrahman Üner*, , *Yrd. Doç. Dr. Oğuz Tuncer*, *Yrd. Doç. Dr. Cihangir Akgün*, *Yrd. Doç. Dr. Sevil Arı Yuca* ve *Yrd. Doç. Dr. Sinan Akbayram*'a,

Tez çalışmam sırasında yardımcı olan Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD Başkanı *Prof. Dr. Özcan Erel*'e, istatistiklerin yapımında yardımını esirgemeyen *Yrd. Doç. Dr. Hanefi ÖZBEK*'e,

Uzmanlık eğitimimin her aşamasında ve hayatım boyunca maddi ve manevi her konuda desteklerini esirgemeyen *aileme, değerli eşime ve kızıma*, tüm doktor, hemşire ve personel çalışma arkadaşlarıma ilgi ve yardımlarından dolayı teşekkür ederim.

KISALTMALAR

C: Kompleman
EDTA: Etilendiamintetraasetikasit
FcR: Fc reseptörü
Gp: Glikoprotein
Hb: Hemoglobin
IFN: İnterferon
IL: İnterlökin
HLA: Human leukocyte antigen
HPA: Human platelet antigen
HÜS: Hemolitik üremik sendrom
IgA: İmmünglobulin A
IgG: İmmünglobulin G
IgM: İmmünglobulin M
IL: İnterlökinler
İTP: İdiyopatik trombositopenik purpura
İViG: İntravenöz immünglobulin
LTA: Lenfotoksin alfa
MDA: Malondialdehid
MPV: Ortalama trombosit volümü
NADPH: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
PA Ig: Platelet-associated immünglobulin G
Plt: Trombosit
PT: Protrombin zamanı
PTT: Parsiyel tromboplastin zamanı
RA: romatoid artrit
SLE: Sistemik lupus eritematozis
TNF: Tümör nekrozis faktör
Th: Yardımcı T hücresi
TTP: Trombotik trombositopenik purpura
WBC: Lökosit sayısı

TABLÖLAR DİZİNİ

TABLÖ	SAYFA
Tablo 1: Çocuklarda trombositopeninin patofizyolojik sınıflandırılması	15
Tablo 2: Kanıtlanmış veya şüpheli ilaca bağlı antikorun oluşturduğu immun trombositopeni	17
Tablo 3: Akut ve kronik İTP'nin özellikleri	27
Tablo 4: İTP'li çocuklarda kanamanın derecelendirilmesi	29
Tablo 5: Çocuk ve erişkinlerde İTP'nin klinik bulguları	29
Tablo 6: İTP'den şüphelenilen çocuklarda öykü	30
Tablo 7: İTP'den şüphelenilen çocuklarda fizik muayene	31
Tablo 8: İTP'den şüphelenilen çocuklarda periferik yayma	31
Tablo 9: Trombositopeni gelişebilen enfeksiyonlar	34
Tablo 10: Amerikan Hematoloji Birliği (ASH) tarafından yayınlanan kılavuza göre tedavi kararı	36
Tablo 11: İTP tedavisinde kullanılan ilaçlar, dozları ve trombosit yükselme hızları	36
Tablo 12: İTP tedavisinde İVİG ve anti-D tedavileri arasındaki farklar	39
Tablo 13: İTP tedavisinde steroid, İVİG, anti-D'nin etki mekanizmaları	39
Tablo 14: Reaktif oksijen radikellerinin kaynakları	43
Tablo 15: Çalışma ve kontrol grubunun dermografik özellikleri	53
Tablo 16: Akut İTP'li hastaların steroid öncesi ve sonrası hemogram değerleri	54
Tablo 17: Kronik İTP'li hastaların hemogram değerleri	55
Tablo 18: Kontrol grubunun hemogram değerleri	56
Tablo 19: Akut İTP'li hastaların steroid öncesi ve sonrası MDA, TOS, TAK ve OSİ değerleri	57
Tablo 20: Kronik İTP'li hastaların MDA, TOS, TAK ve OSİ değerleri	58
Tablo 21: Kontrol grubunun MDA, TOS, TAK ve OSİ değerleri	59
Tablo 22: Verilerin istatistiksel analiz sonuçları	60
Tablo 23: Hasta grupları arasındaki Pearson korelasyon katsayıları	61

RESİM DİZİNİ

RESİM	SAYFA
Şekil 1: İTP’de epitop dağılımının patogenezi	24
Şekil 2: Serbest radikallerin hasar oluşturma mekanizmaları	44

İÇİNDEKİLER

ÖZET	7
SUMMARY	9
GİRİŞ VE AMAÇ	11
GENEL BİLGİLER	14
MATERYAL METOD	49
BULGULAR	53
TARTIŞMA	64
SONUÇLAR	73
KAYNAKLAR	75
ÖZGEÇMİŞ	81

ÖZET

İdiyopatik trombositopenik purpura (İTP), trombositopeni (trombosit sayısı $<100.000/\text{mm}^3$), plazmada antitrombosit antikorların varlığı, trombosit yaşam süresinin kısalığı ve kemik iliğinde megakaryositlerin artması ile karakterize bir sendromdur. Etyolojisinde belirgin hiçbir akkiz neden bulunmayan trombositopenileri ifade etmede kullanılan bir terimdir.

Akut formda; trombosit sayısı tanıdan sonra 6 ay içinde normale döner ($>150.000/\text{mm}^3$) ve relaps görülmez. Kronik formda; trombosit sayısı, 6 aydan daha uzun süre düşük kalır. Bununla beraber % 1-4 oranında, trombosit sayısı 6 ay içinde normale dönmüşken tedavi verilmeksizin en az 3 ay veya daha uzun süre normal seyrettikten sonra yeniden trombositopeni gelişebilmektedir ve rekürren form olarak adlandırılır.

Patogenezinde ana faktör trombosit ömrünün kısalmasıdır ve bu sebeple pek çok araştırma yapılmıştır. Oksidatif hasar otoimmün hastalıkların patogenezinde rol oynar. Oksidatif stres ve serbest radikaller İTP'nın patogenezini ve prognozundan sorumlu tutulabilir.

Asemptomatik ve trombosit sayısı $35.000/\text{mm}^3$ olan hastalar tedaviye ihtiyaç duymaz. Hastalar kanama riski nedeni ile egzersizden kaçınmalıdır. Tedavide steroidler, intravenöz immunglobulin, Anti Rh (D) ve direçli vakalarda da immunosupresif ajanlar, danazol, plazmaferez ve splenektomi uygulanır. Trombosit süspansiyonu akut nörolojik bulgular ve aktif kanama olduğunda endikedir.

Hastaların %70-80'i 6 ayda, %50'si bir ayda iyileşir. Bir yıldan uzun süren hastalarda spontan remisyon azdır. Erişkinlerde kronikleşme oranı fazladır.

Bu tez çalışmasında İTP'li hastalarda oksidan ve antioksidan sistemlerin durumunu ve patogenezde etkilerinin olup olmadığını göstermeyi amaçladık. Çalışmaya Çocuk Hematoloji polikliniğimize trombositopeni nedeni ile başvuran ve akut İTP tanısı alan 27 hasta, çocuk hematoloji polikliniğimizde kronik İTP tanısı ile takipli 25 hasta ve kontrol grubu olarak da sağlıklı 21 çocuk alındı. Akut İTP'li hasta grubu da yüksek doz steroid tedavisi öncesi ve sonrası olarak iki gruba ayrıldı. Her gruptan birer defa serum

malondialdehid, total antioksidan kapasite, total oksidan durum ve oksidan stres indeksi parametrelerini çalışmak amacı ile için kan örnekleri alındı.

Çalışmamız göstermiştir ki akut ve kronik İTP'li çocuklar kontrol grubuna kıyasla yüksek malondialdehid düzeyleri, azalmış antioksidan aktivite ve artmış oksidan aktiviteye sahiptir. En yüksek oksidan değerler ve en düşük antioksidan kapasite, steroid tedavisi almamış akut İTP'li hasta grubunda saptanmıştır. Ayrıca akut İTP'li hastalarda steroid tedavisi ile oksidan parametrelerde düşme ve antioksidan parametrelerde yükselme olduğu gösterilmiştir.

Sonuç olarak çalışmamız göstermiştir ki özellikle akut İTP'de oksidan strese artış ve antioksidan kapasitede bir azalma vardır ve steroid tedavisi oksidan ve antioksidan sistemlerdeki bu bozulmayı bir miktar düzeltmektedir. Fakat İTP'li hastalarda oksidan stres artışının ve antioksidan enzimlerin seviyesinin düşmesinin bir neden mi yoksa bir sonuç mu olduğunun anlaşılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: İdiyopatik trombositopenik purpura, yüksek doz metil prednizolon, oksidatif stres, total antioksidan kapasite.

SUMMARY

Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) is a syndrome characterized by thrombocytopenia (platelet count $< 100.000/\text{mm}^3$), the presence of anti-platelet antibodies in the plasma, the short life periods of the platelets, and an increase of megakaryocytes in the bone-marrow. It's used to express the thrombocytopenies which have no apparent acquired cause in its etymology.

In acute ITP form (children); the platelet count returns to normal within 6 months after diagnosis ($> 150.000/\text{mm}^3$) and relapse does not occur. In chronic ITP form (adults), platelet count remains low during more than 6 months. However, in the % 1-4 rates of the cases who have normal thrombocytes count after 6 months, although it's detected normally without therapy duration of least 3 months or longer, thrombocytopenia may occur again and is called recurren form.

The main factor is reducing life periods of the platelets in pathogenezis. Lots of researches have been done earlier for this issue. Oxidative stress plays a role in the pathogenesis of autoimmune diseases. Oxidative stress and free radicals can be responsible for pathogenesis and prognosis of ITP.

Asemthomatic patients and patiens who have $35.000/\text{mm}^3$ thrombocyte count don't need the treatment. Patients should avoid the exercise cause of the risk of bleeding. ITP can be treated with steroids, prednisone, intravenous immune globulin, Anti Rh (D). Immunosuppressive agents, danazol, plasmapheres and splenectomy may be required for resistant cases. Thrombocytes suspension is endicated for acute neurological findings and active bleeding.

% 70-80 of patients recover within 6 months, %50 of patients recover within a month. Spontane remission is rarely for patients who persist this desease during one more 1 year. Rate of inveteracy is more among adults.

We aimed to show role of oxidan and antioxidan systems for patients with acute İTP. In addition, whether it is affected from these systems or not. We examined 27 patients who diagnosed with acute İTP after their first admission to our Pediatric Haematology Polyclinic, 25 patients who followed with chronic İTP in our Pediatric Haematology Polyclinic, and 21 healthy children for control group. In addition, we divided the acute İTP group into two groups as pre-‘ high dose steroid therapy’ and post- ‘high dose steroid therapy’ groups. Then we took the blood specimens for once to examine the parameters of serum malondialdehyde, total antioxidant capacity, total oxidant condition, and oxidative stress index from each group.

Our study showed that, when we prepared the patients, we established higher levels of malondialdehyde, lower levels of antioxidant capacity and higher oxidant capacity among the patients with acute and chronic İTP than control group. Highest antioxidant levels and lowest oxidant capacity are established among the acute İTP patients without steroid therapy. However, increasing of oxidant parameters and decreasing of antioxidant parameters are revealed with steroid therapy for patients with acute İTP.

Finally, our study showed that increasing of oxidant stress and decreasing of antioxidant capacity are present for especially acute İTP. In addition, steroid therapy repairs the failure a little. But further studies are needed for patients with İTP to clarify if increasing of oxidant stress and decreasing of antioxidant enzyme levels are reason or result.

Key words: Idiopathic thrombocytopenic purpura, high dose methylprednisolone, oxidative stress, total antioxidant capacity.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İdiyopatik trombositopenik purpura, çocukluk çağının sık rastlanan edinsel kanama bozukluğudur. Dolaşımdaki trombositlerin yıkımının artması ile karakterize, selim seyirli, kendi kendini sınırlayan, diğer trombositopeni nedenlerinin ekarte edilmesi ile tanı konulan bir hastalıktır. Ana trombosit hücrelerinin trombosit antikoru tarafından yıkılması ile oluştuğundan ‘otoimmün trombositopenik purpura’ terimi de kullanılır (1-3).

Gerçek görülme sıklığının bilinmemesine rağmen yılda 1–4/10.000 çocukta görüldüğü tahmin edilmektedir (1,2).

İdiyopatik trombositopenik purpura; akut, kronik ve rekürren olarak seyretmektedir. Çocukluk çağında İTP’nin % 80–90 oranında akut seyrettiği, geçici bir kanama epizotunun olduğu, birkaç gün ile altı ay içinde düzeldiği bilinmektedir. Trombositopeni, altı aydan uzun sürerse kronik İTP olarak adlandırılmaktadır. Trombositopeni ataklarının aralıkları üç aydan daha uzun sürerse rekürren İTP olarak adlandırılmaktadır (1,3).

Çocuklarda en sık görülme yaşı 2–6 yaştır (1). Süt çocukluğu çağında erkeklerde daha sık görülmesine karşılık 2 yaşından büyük çocuklarda her iki cinsiyette eşit görülür. Kronik İTP’ye ise kızlarda erkeklere göre 3 kat daha sık rastlanır (2).

İTP’de trombositopeninin bilinen sebebi, trombositlerin erken yıkılmasıdır. Trombosit glikoprotein komplekslerine (GP IIb/IIIa, Ib/IX, Ia/IIa, V ve IV) karşı oluşan ve genellikle IgG tipinde bazen de IgM yapısında da olan ve dolaşan otoantikorlar, trombosit membranlarına bağlanmaktadır. Trombosit yüzeyine karşı gelişen bu otoantikorlarla kaplı trombositlerin retiküloendotelial sistemin makrofajları üzerindeki Fc reseptörleri tarafından tanınması ve fagositoz ile ortamdan uzaklaştırılması, İTP’nin bilinen temel fizyopatolojisi (1,2). Bu otoantikorların viral veya bakteriyel enfeksiyonlara karşı immun cevap sırasında oluştuğu ve membran glikoproteinleri ile çapraz reaksiyon verdiği düşünülmektedir. Ancak son yıllarda geliştirilen yeni tekniklerle bile İTP’li hastaların en az %20’sinde halen antitrombosit antikoru tespit edilememektedir. Bu durum fizyopatolojide başka mekanizmaların da olduğunu düşündürmektedir ve muhtemel mekanizmaları aydınlatmak için çok sayıda çalışma yapılmaktadır. Ayrıca İTP fizyopatolojisinde suçlanan bu antitrombosit antikoru’nun İTP için spesifik olmadığı,

trombositopeni ile giden aplastik anemi ve lösemi gibi çok sayıda hastalıkta da bulunduğu bilinmekte ve bazı araştırmacılar tarafından İTP'nin kesin tanısında trombositlere karşı oluşmuş antikor düzeylerinin kullanılmaması uygun görülmektedir. Bunun yanı sıra kompleman reseptörleri de immün yıkımda görev alırlar. Son zamanlarda bildirilen raporlarda, genetik faktörlerin de İTP'nin gelişimi ve klinik sonuçları üzerinde çok önemli rol oynadıklarından söz edilmektedir. Ayrıca, HLA B8 ve B12 doku gruplarını taşıyan bireylerde, tetiği çeken faktörler ile karşılaştıklarında bu hastalığın meydana gelme olasılığı daha da yüksek bulunmuştur.

Basit bir enfeksiyondan en karmaşık sendromlara kadar pek çok hastalığın patogeneğinde rol alan serbest radikaller, son yıllarda üzerinde en çok araştırma yapılan konulardan birini oluşturmaktadır. Serbest radikaller, uygun koşullarda organizmanın dış etmenlere karşı savunma elemanları gibi çalışırken, kontrolsüz ve sürekli olduklarında pek çok hastalıkta doku hasarına yol açmaktadırlar. DNA, karbonhidrat ve protein hasarına yol açan serbest radikallerin en önemli hasar oluşturma mekanizması lipid peroksidasyonudur.

Serbest radikallerin zararlı etkilerine karşı vücutta 'antioksidan savunma sistemi' adı verilen birçok savunma mekanizması mevcuttur. Savunma sistemlerini, serbest radikal tutucuları ve daha ağırlıklı olarak da enzim sistemleri oluşturmaktadır. Bu savunma mekanizmalarından bir kısmı serbest radikal oluşumunu önleyerek, bir kısmı da oluşmuş radikalın zararlı etkilerini engelleyerek etki eder. Bu sistemlerin tek başına görevleri dışında aralarında sinerjistik etkileri de vardır.

Total antioksidan kapasite olarak tanımlanan ve tek tek antioksidanların ölçümü yerine plazmada değişik antioksidanların toplam etkilerini gösteren ölçüm yöntemi, son yıllarda pek çok araştırmada kullanılmaktadır.

Organizmada serbest radikal oluşma hızı, antioksidan savunma mekanizmalarının gücünü aştığı zaman oksidan stres ortaya çıkar. Yapılan birkaç çalışmada, İTP'de yüksek oksidan stres gösterilmiştir ki bu stres sonucunda trombosit agregasyonunda yetersizlik, epitelial disfonksiyon, megakaryositlerden trombosit salınımında yetersizlik ve vitamin E, vitamin C gibi antioksidan seviyesinde düşme olduğu belirtilmiştir. Öte yandan bu stres durumunda artan hemoglobin yıkımı sonucu ortaya çıkan serbest demir iyonu; CO üretimi,

süperoksid, OH radikalleri oluşumu ve peroksid üretimine katkıda bulunur. Sonuçta fazla miktarda oluşan serbest radikaller patogeneze sorumlu tutulmaktadır.

Defektif antioksidan potansiyel ve/veya artmış oksidatif stresin pek çok otoimmün hastalığın patogenezinde rol oynadığının ispatlanması üzerine deneysel olarak oluşturulan oksidatif stres durumlarında, steroid tedavisinin oksidan hasarı azalttığı gösterilmiştir. Fakat literatürde İTP'li hastalarda saptanan oksidan stres durumunda steroid tedavisinin etkisi hakkında yapılan bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada akut İTP'li hastalarda yüksek doz steroid tedavi öncesi ve sonrası ile kronik İTP'li hastalarda serum malondialdehid, total oksidan durum, total antioksidan kapasite ve oksidan stres indeksi parametrelerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması ve özellikle akut İTP'li grupta steroid tedavisinin varolan oksidan strese etkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

Trombositler, pıhtılaşmada önemli role sahiptirler. Tüm yaş gruplarında normal trombosit sayısı 150.000- 400.000/mm³'tür. 1/3'ü dalakta, 2/3'ü kan dolaşımında bulunur (1,2). Yaşam süreleri ortalama 7–10 gündür. Kemik iliğindeki megakaryositlerin sitoplazmalarından ayrılan trombositler, normalde 1–4 µm çapındadır. Ortalama trombosit volümü (MPV) ise $8,9 \pm 1,5$ fl değerindedir (1). Ancak trombositler yaşlandıkça parçalanmaya ya da granül içeriklerini ve membran proteinlerini kaybetmelerine bağlı küçülürler. Trombolitik durumlarda ise megakaryositler, strese bağlı eritropoeze benzer şekilde büyük trombositler üretirler (2,3).

Trombositopenisi olan hastaya yaklaşımda özellikle öykü ve fizik muayene primer hemostaz defektini düşündürmüyorsa, öncelikli olarak düşük trombosit sayısının laboratuvar artefaktına bağlı olup olmadığı saptanmalıdır. Trombositler lökositlere yapışarak trombosit satellitleri denilen kümeler oluşturabilirler. Bu da trombositleri, gerçekte olmadığı halde düşük sayıda bulmamıza neden olur (2,3).

Kan alınırken trombositlerin aktivasyonuna (1,2), enjektör ya da tüpte trombositlerin agregasyonuna (3), EDTA'ya bağlı trombositlerin in vitro aglütinasyonuna (1,2), megatrombositlerin sayılamamasına (1,2) ya da trombosit glikoprotein reseptörlerine bağlanan abciximab, eptifibatide, tirofiban gibi monoklonal antikorlara (1,2) bağlı psödotrombositopeni görülebilir. Psödotrombositopeni görülme sıklığı erişkin hastalarda %0,9–2 oranında görülürken çocuklarda bu oran daha azdır (2,3). İleri tetkik ve tedavi gerekli değildir. Atlanması, gereksiz tetkik, tedavi ve maliyete neden olur.

Trombositopeniye bağlı kanamalar tipik olarak deri ve mukozaları tutar; peteşi, purpura, ekimoz, epistaksis, hematüri, menoraji ve gastrointestinal kanama şeklinde görülür. İntrakraniyal kanama ise çok nadir görülmektedir (1,2). Trombositopenisi olan çocuk hastalar sıklıkla peteşi, purpura ve epistaksis ile başvururlar.

Trombositopeni, trombositlerin yetersiz yapımına, aşırı yıkımına ya da anormal dağılımına (dalakta göllenme) bağlı olabilir. Çocukluk çağında görülen trombositopenilerin etiyolojik sınıflandırılması Tablo1'de gösterilmiştir (1). Çocuklarda trombositopeninin ayırıcı tanısı seçilecek tedaviyi etkileyeceğinden önemlidir (2).

Trombosit yıkımına bağlı trombositopeniler, immun ve immun olmayan trombositopeniler olmak üzere iki alt gruba ayrılırlar. Genellikle diğer kan hücre elemanları normal sayıda bulunur ve periferik yaymada büyük trombositler görülür. Kemik iliğinde ise normal ya da artmış sayıda megakaryositler saptanır (3).

Tablo 1: Çocuklarda Trombositopeninin Patofizyolojik Sınıflandırılması (1)

I. Artmış trombosit yıkımı (kemik iliğinde normal ya da artmış megakaryositler, megakaryositik trombositopeni)

A. İmmun trombositopeniler

1. İdiyopatik

a. İmmun (idiyopatik) trombositopenik purpura

2. Sekonder

a. Enfeksiyonun indüklediği (örn; HIV, CMV, EBV, suçiçeği, kızamık, kızamıkçık, kabakulak, boğmaca, hepatit, parvovirüs B19; bakteriyel, tüberküloz, tifo)

b. İlaça bağlı

c. Transfüzyon sonrası purpura

d. Otoimmün hemolitik anemi (Evans sendromu)

e. Sistemik lupus eritematozus

f. Hipertiroidizm

g. Lenfoproliferatif hastalıklar

3. Neonatal immün trombositopeniler

a. Neonatal otoimmün trombositopeni

b. Neonatal alloimmün trombositopeni

c. Eritroblastosis fetalis – Rh uyumsuzluğu

B. İmmun olmayan trombositopeniler

1. Trombosit tüketimine bağlı

a. Mikroanjiyopatik hemolitik anemi: HÜS, TTP

b. Dissemine intravasküler koagülasyon

c. Virüse bağlı hemofagositik sendrom

d. Kasabach-Merritt sendromu (dev hemanjiyom)

e. Siyanotik kalp hastalıkları

2. Trombosit yıkımına bağlı

a. İlaçlar (örn; ristosetin, protamin sülfat, bleomisin)

b. Enfeksiyonlar

c. Kardiyak (örn; intrakardiyak defektlerin tamiri, prostetik kalp kapakları, sol ventriküler çıkış obstrüksiyonu)

d. Malign hipertansiyon

II. Trombosit dağılım bozuklukları ve göllenme

A. Hipersplenizm (örn; portal hipertansiyon, Gaucher, siyanotik konjenital kalp hastalıkları, enfeksiyon, neoplazi)

B. Hipotermi

III. Azalmış trombosit üretimi-etkisiz trombopoez (kemik iliğinde azalmış ya da eksik megakaryositler-amegakaryositik trombositopeni)

A. Megakaryositlerin baskılanması ya da hipoplazi

1. İlaçlar (örn; klorotiazid, östrojenler, etanol, tolbutamid)

2. Konstitüsyonel

a. TAR sendromu

b. Konjenital amegakaryositik trombositopeni

c. Amegakaryositik trombositopeni ile radio-ulnar sinostosis

d. Trombositopeni-korpus kallosum agenezisi sendromu

e. Paris-Trousseau sendromu

f. Rubella sendromu

g. Trizomi 13 ve 18

3. Etkisiz trombopoez

a. Megaloblastik anemiler (folat ve vitamin B12 eksikliği)

b. Ağır demir eksikliği anemisi

c. Ailesel trombositopeniler

d. Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri

4. Kontrol mekanizması bozuklukları

a. Trombopoietin eksikliği

b. Tidal trombosit disgenezisi

c. Siklik trombositopeniler

5. Metabolik bozukluklar

a. Metilmalonik asidemi

b. Ketotik glisinemi

c. Holokarboksilaz sentetaz eksikliği

d. İsovalerik asidemi

e. İdiyopatik hiperglisinemi

f. Hipotiroid annelerden doğan çocuklar

6. Herediter trombosit bozuklukları

a. Bernard-Soulier sendromu

b. May Hegglin anomalisi ve diğer MYH-9 geni ile ilişkili hastalıklar

c. Wiskott-Aldrich sendromu

d. Saf sex-linked trombositopeni

e. Mediterranean trombositopeni

7. Edinsel aplastik bozukluklar

a. İdiyopatik

b. İlaçların indüklediği (örn; doz ilişkili: antineoplastik ajanlar, benzen, organik ve inorganik arsenik, mesantoin, tridion, antitiroidler, antidiabetikler, antihistaminikler, fenilbutazon, insektisidler, altın bileşikleri; idiyosenkrazi: kloramfenikol)

c. Radyasyonun indüklediği

d. Viral enfeksiyonlara bağlı (HIV, EBV, hepatit)

B. Kemik iliğini infiltre eden durumlar

1. Benign (osteopetroz, depo hastalıkları)

2. Malign (lösemi, myelofibrozu, langerhans hücreli histiyositoz, sekonder lenfoma, nöroblastom, diğer solid tümör metastazları)

Tablo 2: Kanıtlanmış veya şüpheli ilaca bağlı antikorun oluşturduğu immun trombositopeni (7)

Analjezikler

Asetilsalisilik asit
Asetominofen
Fenilbutazon
İndometazin
Morfin
Sulindak
Stibofen
Fenoprofen

Antitüberküloz ilaçlar

İzoniasit
Para-amino salisilik asit
Rifampin
Streptomisin

Antibiyotikler

Ampisilin
Metisilin
Penisilin
Sodyum sefalotin
Moksolaktam
Linkomisin
Gentamisin
Oksitetrasiklin
Novobiosin
Pentamidin
Vankomisin
Amfoterisin B

Sülfonamid derivesi ilaçlar

Sulfometoksazol/trimeto
prim
Sülfisoksazol
Sülfadimidin
Asetozolamid
Klorpropamid
Diazoksid
Furosemid
Talbutomid

Antikonvülsan, sedatif, hipnotikler

Barbirtüratlar
Karbamazepin
Fenitoin
Etiklorvinol
Meproamat
Parametadion
Primidon
Sodyum valproat
Benzodiazepin
Klonazepam
Diazepam

Cinchona alkaloidleri

Kinidin
Kinin

Besinler

Bakla

Diğer

Alfa metildopa
Alprendol
Antazolin
Antilenfosit serum
BCG
Klordiazepoksid
Klorfenitamin
Klortiazid
Simetidin
Diatrizoat
Digitoksin
Altın tuzları
Hidroklortiazid
Heparin
Lozetanik asit
Levamisol
Minoksidil
Nitroprusid
Oksiprenolol
Penisilamin
Prokainamid
Propiltiourasil
Spironolakton
Vinilklorid

2.1. İDİYOPATİK (İMMUN) TROMBOSİTOPENİK PURPURA

2.1.1. Tanımlama:

Trombosit membranları üzerindeki otoantikor veya immün kompleks birikimlerinin neden olduğu, dolaşımdaki trombositlerin, Fc reseptör aracılığı ile retiküloendotelial sitemde aşırı yıkımıyla ortaya çıkan ve çocuklardaki edinsel trombositopeninin en sık nedeni olan otoimmün bir hastalıktır (3).

İTP; 1. Trombositopeni (trombosit sayısı $< 150.000/\text{mm}^3$)

2. Trombosit yaşam süresinin kısalması

3. Plazmada antitrombosit antikorların bulunması

4. Kemik iliğinde megakaryositlerin artışı ile karakterizedir (2).

İTP, akut ve kronik olmak üzere iki klinik formda görülür. Akut İTP’de tanıdan sonra trombosit sayısı 6 ay içinde normale ($150.000/\text{mm}^3$) döner ve relaps görülmez. Kronik İTP’de ise trombosit sayısı 6 aydan sonra da düşük seyrederek. Çocuklarda İTP vakalarının % 85-90’ı akut tiptir (1). Vakaların %10’u ise kronikleşir (1–3). Trombosit sayısı normale döndükten sonra trombositopeni atakları ile seyreden rekürren İTP, kronik İTP’nin bir formu olarak kabul edilir (1) ve çocuklarda %1–4 oranında görülmektedir (68,70). İTP, altta yatan hastalığın olup olmamasına göre primer ve sekonder İTP olarak da sınıflandırılabilir (71). Çocuklarda sekonder İTP nadirdir; en sık sistemik lupus eritematozis ve HIV enfeksiyonu sonucu görülür (Tablo 2). İki yaşından küçük çocuklarda görülen İTP’ye infantil İTP denilmektedir. Infantil İTP, çocukluk çağında görülen İTP’den farklı olarak erkeklerde daha sık (1,64), enfeksiyon öyküsü ve kronikleşme oranı daha az, klinik seyir daha ağır ve tedaviye yanıt daha kötüdür (1).

2.1.2. Tarihçe:

Purpura, ilk kez Hipokrat ve Galen tarafından kırmızı kabarıklıklar ya da ateşe bağlı lekeler, plaklar şeklinde tanımlanmıştır (8). İlk defa 1735’de Paul Gottlieb Werlhof (3,8), genç bir kadında ani burun kanaması ve kanlı kusma sonrası boyun ve kollarda oluşan mor lekeleri “morbus maculosus hemorrhagicus” olarak tanımlamış ve İTP’yi

Werlhof hastalığı olarak bildirmiştir. 1883'te Georges Hayem (8), trombositleri ve fonksiyonlarını tanımlayarak kanda ölçümlerini sağlayan bir metod geliştirdikten kısa bir süre sonra purpuranın, düşük trombosit sayısına bağlı olduğunu saptamıştır. İTP'li bir hastada ilk splenektomi ise Kasnelson tarafından 1916 yılında Prag'da yapılmış (9) ve bu tarihten sonra bu hastalıkta, dalağın patofizyolojideki yeri konusunda fazla bilgi olmamasına rağmen kronik İTP'li hastalarda splenektomi uygulaması en önemli tedavi yaklaşımı olmuştur. 1951'de ilk kez William J Harrington (10,11), trombositopenik hastaların plazmasını sağlıklı kişilere transfüze ederek bu kişilerde geçici İTP oluşturmuş ve "trombositopenik faktör"ün varlığını kanıtlamıştır. Böylece İTP'nin ilk kez immun mekanizması tanımlanmıştır. Aynı yıl Evans, bu plazma faktörünün antitrombosit antikor olduğunu saptamış, Shulman ve ark. (12,13) da serolojik yöntemlerle bu faktörün 7S Ig G olduğunu göstermiştir. Laboratuvar tekniklerinin gelişmesi ile 1975 yılından itibaren İTP'li hastaların çoğunda trombosit ile ilişkili Ig G'nin (platelet-associated immunoglobulin G, PAIgG) arttığı saptanmıştır (14). 1982'de Leeuwen ve ark. (15), kronik İTP'li hastalarda trombosit yüzeyindeki Gp IIb/IIIa 'ya karşı oluşan otoantikorların varlığını belirlemişlerdir.

2.1.3. İnsidans:

Çocukluk çağında, asemptomatik trombositopenilerin sık olduğu düşünülmektedir. Akut İTP'nin gerçek sıklığı bilinmemekle birlikte her yıl için 10.000 çocukta 1 görüldüğü kabul edilmektedir (1,2). Akut İTP tanısı konan ortalama 10 vakadan birinin kronikleştiği, bu vakaların da çoğunun spontan remisyona girdiği ya da asemptomatik orta derecede trombositopeni ile seyrettiği bilinmekte ve geriye kalan kronik semptomatik İTP vakalarının sıklığının 1/250.000 olduğu bildirilmektedir (18).

2.1.4. Epidemiyoloji:

Çocuklarda en sık 2–8 yaşlar arasında görülür. Beş yaş civarında pik yapar (60,64,65). Her iki cinsiyette eşit sıklıkta görülür (1,2). Yapılan bazı çalışmalarda özellikle iki şın altında, erkeklerde daha sık görüldüğü ve yaş arttıkça sıklığın azaldığı bildirilmiştir (64,66). Kronik İTP, çoğunlukla 10 yaşından büyüklerde ve daha sıklıkla kızlarda görülmektedir (2,22). Mevsimlere göre sıklık, çalışmalar arasında farklılık göstermektedir; bir kısmında bahar aylarında (65), bir kısmında ise kış aylarında (60,64) daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Mevsimsel farklılığın viral infeksiyon sıklığı ile ilişkili olabileceği

öne sürülmüştür. Vakaların %50-80'inde İTP gelişiminden önce geçirilmiş viral infeksiyon öyküsü bulunmaktadır. İnfeksiyon sonrası latent dönem ortalama iki haftadır ancak birkaç gün ile altı hafta kadar olabilir (1). En sık neden nonspesifik üst solunum yolu infeksiyonlarıdır. Sadece %20'sinde spesifik bir etken (kızamık, suçiçeği, kabakulak, hepatit A-B-C, enfeksiyöz mononükleoz, sitomegalovirüs ve parvovirüs infeksiyonları, bakteriyel infeksiyonlar gibi) saptanabilmiştir (1). İTP ayrıca kızamık, kabakulak, kızamıkçık aşısı sonrası genellikle 6 ay içerisinde meydana gelebilmektedir. Riskin 1/24000 doz olduğu bildirilmiştir (67).

2.1.5: Patogenezi:

İTP, sık rastlanan bir kanama bozukluğu olmasına rağmen patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Trombositler, başta dalak olmak üzere retiküloendotelial sistemde Fc reseptörler aracılığı ile makrofajlarca fagosite edilmektedirler. Çocuklarda akut İTP'nin patogenezi, sıklıkla bir enfeksiyon veya aşılama sonrası gelişen, özellikle antijen sunan hücreler, T-lenfositler ve B-lenfositler arasındaki uygunsuz immun yanıt suçlanmaktadır (19,20).

2.1.5.1. Trombosit yaşam süresi:

Spesifik olarak trombosit membranına karşı oluşan antikorlar ve primer veya hastalığa bağlı olarak oluşan immun kompleksler, nonspesifik olarak trombosit yüzeyine absorbe olarak opsonizasyona ve trombositlerin yıkımına sebep olmaktadır (21,22). İTP'li hastalarda, ⁵¹Cr veya ¹¹¹Indiyum oxine ile yapılan sintigrafik çalışmalarda otolog veya homolog trombositlerin normalde 9 gün olan trombosit yaşam süresinin 1–4 saate kadar kısaldığı gösterilmiştir (23,24).

2.1.5.2. Dalanın rolü:

1916'da Kasnelson ve ark. (9), İTP'li bir hastada splenektomi yaparak, splenektominin İTP'de trombosit sayısını normale döndürdüğünü kanıtlamışlar fakat trombositopeninin nedenini açıklayamamışlardır. Doan ve ark. (25), 1960 yılında İTP'li birçok hastanın dalağını incelemişler; saptadıkları deniz mavisi (lipid laden) histiyositlerin trombosit yıkımına ait olduğunu bildirmişlerdir.

2.1.5.3. Antitrombosit antikorlar:

İTP'ye plazma kaynaklı antitrombosit faktörünün neden olduğu, ilk defa Harrington ve ark. (10,11) tarafından İTP'li hastalardan alınan plazmaların trombosit sayısı normal kişilere infüzyonu ile bu kişilerde geçici trombositopeni oluşturulması ile gösterilmiştir. Shulman ve ark. (26), bu trombositopenik faktörün IgG yapısında ve trombositopenik etkisinin doz bağımlı olduğunu ispatlamışlardır. Trombosit ilişkili IgG, ilk defa Dixon ve Rosse tarafından ölçülmüştür (25). İTP'de oluşan antikorların trombosit yüzeyindeki Gp IIb IIIa'ya karşı olduğu Leeuwen ve ark. tarafından gösterilmiştir (15). 42 vakanın 32 tanesinde, İTP'li hastalardan yıkanarak elde edilen antitrombosit IgG'nin, normal trombositlere bağlandığı halde plazmalarında GpIIb IIIa eksik olan Glanzman's trombositopenili hastalardaki trombositlere bağlanmadığını göstermişlerdir. Daha sonraki çalışmalarda, İTP hastalarının plazmasında ve trombositlerinin üzerinde GpIIb IIIa, GpIb IX, GpIa IIb, GpV, GpIV ve diğer spesifik glikoproteinlere karşı IgG, IgA, IgM tipinde otoantikorlar saptanmıştır (27–29). Genellikle hastalarda birden fazla glikoproteine karşı antikorlar saptanmaktadır. Hastaların %50-85'inde IgG tipi otoantikorlar, %50'sinde diğer tip antikorlar tanımlanmıştır (IgA, IgM). Ayrıca İTP'de bazı antikorların glikolipidlere de bağlandığı gösterilmiştir (30).

Bu geliştirilen yöntemlerle bile İTP'li hastaların en az %20'sinde halen antitrombosit antikorlar tespit edilememektedir (31). Bu durum İTP fizyopatolojisinde başka mekanizmalar olabileceğini de düşündürmektedir. Antitrombosit antikorlarının ölçümünün sensitivitesi %49- 66, spesifitesi %78–92, pozitif prediktif değeri %80–83 olarak bulunmuş ve negatif değerın İTP tanısından uzaklaştırmaması gerektiği bildirilmiştir. Ayrıca bu antikorların İTP için spesifik olmadığı, sistemik lupus eritematozus, kronik lenfositik lösemi, ağır kombine immün yetmezlik sendromu, aplastik anemi ve HIV enfeksiyonu gibi çok sayıda hastalıkta bulunduğu bilinmektedir (25,32).

İdiyopatik trombositopenik purpuralı hastalarda oldukça düşük trombosit sayısına rağmen ciddi kanamaların sık görülmemesi, antikorların trombositlerin yıkımına neden olduğu ancak trombosit fonksiyonlarını bozmadığını düşündürmektedir. Antikorla kaplı trombositler dalağa geldiklerinde, Fc reseptör aracılığıyla mononükleer fagositler tarafından dolaşımdan uzaklaştırılırlar (33). Trombositlere karşı oluşan antikorların aynı

zamanda megakaryositlerin üzerinde bulunan GpIIbIIIa ve GpIb gibi reseptörlere bağlanarak megakaryosit üretimini azalttığı da gösterilmiştir. Bu antikorların megakaryositlerin proliferasyonunu, maturasyonlarını bozabileceği ve erken sürede yıkılmalarına neden olabileceği düşünülmektedir (34–36).

2.1.5.4. Otoimmünite:

Bazı hastaların viral bir enfeksiyon sonrasında neden antitrombosit antikorı geliştirdiği bilinmemektedir. Bu olayda genetik faktörlerin önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Antijen sıklığı normal popülasyona göre anlamlı farklı olmamasına rağmen bu hastalarda nedeni bilinmeyen bir şekilde immun cevap oluşmaktadır. Olasılıkla trombosit antikorları, bakteri ve virüslerde bulunan antijenler ile çapraz reaksiyona girmektedir ki bu ajanlardan en iyi bilinenleri varisella zoster virüsü ve helicobacter pylori'dir (37). Bazen de çapraz reaksiyon indüksiyonu, var olan bir ajana ihtiyaç duymaz ve immun hasar immunojen kaybolduktan sonra da devam eder. Bu belki de akut İTP'li çocukların neden sadece az bir kısmında kronikleşme olduğunu açıklayabilir. Kronik İTP'de de viral enfeksiyon tetikleyici faktör olabilir ancak viral enfeksiyon asemptomatiktir ya da tanınamamıştır (38).

2.1.5.5. T ve B hücre anormallikleri:

İdiopatik trombositopenik purpurada otoantikorların oluşumu hücresel ve humoral sistemler ile düzenlenir ve kontrol edilir. İTP'de başlangıçta enfeksiyon ajanının epitopuna spesifik T hücre yanıtı oluşmaktadır. Fakat aynı zamanda T hücreleri genişleyerek yeni T hücre klonları oluşmakta, aynı proteinin farklı bölümleri reaksiyona girerek bu epitoplara karşı daha önceden tolerans geliştiren otoreaktif B hücrelerini uyarmaktadırlar. Trombosit yüzeyindeki GpIIbIIIa, otoantikorlar tarafından tanınarak antijen sunan hücrelere (makrofaj ve dendritik hücreler) Fc reseptörleri aracılığıyla bağlanmakta ve hücre içine alınarak degrade edilmektedir (39,40). Ancak antijen sunan hücreler, sadece GpIIbIIIa'yı degrade ederken diğer trombosit glikoproteinlerinden yeni kriptik epitoplar oluşturmaktadırlar.

Aktive olmuş antijen sunan hücreler, yeni peptitleri (CD54-CD40 interaksiyonu yardımı ile) hücre yüzeyinde eksprese ederek sitokinler aracılığıyla CD4+ T hücre

klonlarının (T-hücre klon 1 ve T-hücre klon 2) proliferasyonunu başlatırlar. Yeni trombosit antijenlerinin B hücre immunglobulin reseptörleri, proliferasyon olarak ve antiGpIIbIIIa yanında, antiGpIbIX antikorları sentezinin de artmasına yol açmaktadır. Bu durum İTP’de “epitop spreading” olarak tanımlanmaktadır (Şekil 1) (41).

Sitokin profili, özellikle T hücrelerinin diferansiasyonunda olmak üzere immun regülasyonda oldukça önem taşımaktadır. Akut İTP’li hastalarda, IL-4 ve IL-6 düzeylerinde düşüklük, proinflatuar yanıtı baskılayan Th2 yanıtını göstermektedir. Kronik İTP’li hastalarda yapılan çalışmalarda, T lenfositlerin supresor etkilerinin azaldığı gösterilmiştir (42). Kronik İTP’de in vitro T hücre aktivasyonunu yansıtan IL-2, IFN γ ve/veya IL-10 düzeylerinde artma, Th1 aktivasyonunun baskın olduğunu, akut ve kronik İTP’nin patogeneğinde farklı mekanizmaların rol oynadığı görüşünü desteklemektedir (43,44).

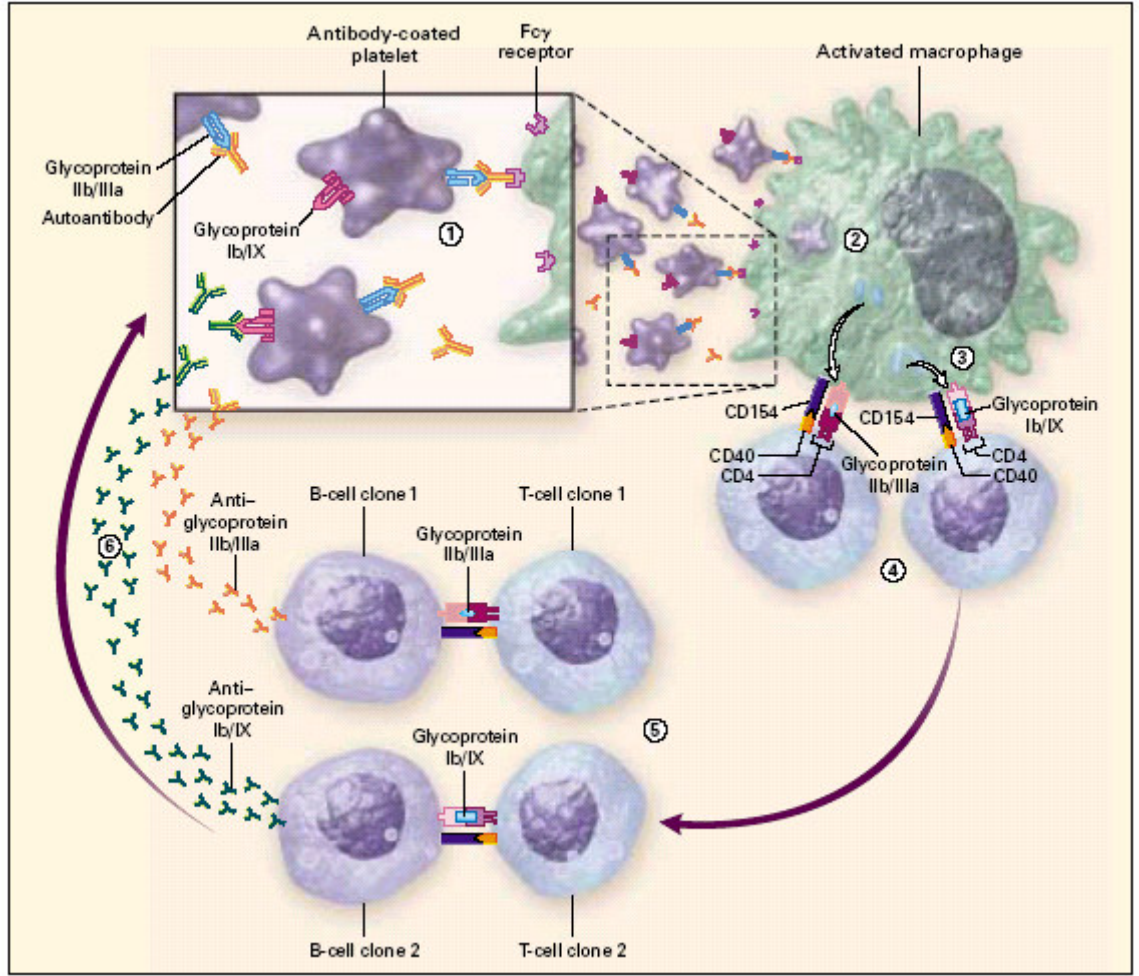
Akut İTP’nin bir enfeksiyöz ajana karşı yönlendirilmiş immun yanıtın çapraz reaktivitesi nedeni ile olduğu düşünülmektedir (43). Tersine kronik İTP’nin nedeni olarak, spesifik otoantikor üretiminin, T hücre aktivasyonunun ve sitokin üretiminin artması ile HLA-DR’nin stimüle ettiği bir immun yanıt düşünülmektedir (22). Bununla beraber İTP’nin her iki formunda da immun yanıtın sonlandırılmasında bir bozukluk olduğu varsayılmaktadır.

2.1.5.6. Kompleman sistemi:

İTP’nin patogeneğinde kompleman ve kompleman reseptörlerinin yeri yeni tanımlanmıştır. İTP’li çocuk hastalarda properdin, faktör H, C1q, C9 ve faktör B düzeylerinin biri veya birkaçında azalma saptanmıştır (45).

2.1.5.7. Megakaryositler ve trombosit yapımı:

İTP’li hastalarda kompensatuar olarak artmış fakat yetersiz bir trombosit yapımı olduğu varsayılmaktadır. Bu konuda yapılan ilk çalışmalar trombosit yapımının 1-3 kat arttığını göstermiştir (46). Cr ile işaretlenmiş trombositler ile yapılan daha sonraki çalışmalarda, İTP’li hastalarda trombosit yaşam süresinin birkaç dakikaya kadar düştüğü bildirilmiştir (47). Fakat 1980 sonrası, hastaların yaklaşık 2/3’sinde azalmış ya da normal trombosit yapımı, sadece 1/3’ünde artmış trombosit yapımı gösterilmiştir (48-51).



Şekil 1: İTP’de epitop dağılımının patogenezi

Öte yandan megakaryositler, matürasyon sürecinde yüzeylerinde GpIIb-IIIa ve GpIb-IX eksprese etmektedirler ve megakaryositlere bağlanan otoantikorlar, megakaryositopoezi inhibe ederek trombosit üretimini de etkilemektedir (34,46).

Chang ve ark., invitro sıvı kültüründe İTP’li çocukların plazmalarının, kord kanı hücrelerindeki trombopoetin aracılı megakaryosit üretimi üzerindeki etkilerini değerlendirmişler ve invitro olarak, İTP’li hastaların plazmalarında tespit edilen anti trombosit antikorları aracılığı ile kord kanı hücrelerinde megakaryosit üretiminin baskılandığını göstermişlerdir. Kontrol grubunda veya benzer antikor bulunmayan İTP hastalarında aynı etkiyi gösterememişlerdir (52).

Elektron mikroskop çalışmalarında, İTP megakaryositlerinin %50-70'inde membran anormallikleri (53) ve yaklaşık %78'inde apoptozisle ilgili anormallikler (54) olduğu gösterilmiştir.

2.1.5.8. Fc reseptörleri:

Fc reseptörlerinin, trombositlerin klirensinde önemli rolü bulunmaktadır (27). Üç tip Fc reseptörü vardır: Fc RI monomerik IgG'ye güçlü affinite gösterir, Fc RII ve Fc RIII immun kompleks formunda IgG'ye sadece efektif olarak bağlanır. FcRII grubu üç gen (IIA, IIB, IIC) ve FcRIII grubu ise iki gen (IIIA ve IIIB) tarafından kodlanır. Antikorla kaplı trombositlerin makrofajlardaki Fc reseptörleri ile dolaşımdan uzaklaştırılması, İTP'de trombositopeninin başlıca nedenidir. Net FcR etkisi, aktive eden reseptörler (Fc RIIa ve Fc RIIIA) ile inhibe eden reseptörler (Fc RIIB) arasındaki antikor kaplı partiküllerin etkileşimi arasındaki dengeye bağlıdır (25). Fc genotipleri ve İTP arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmalarda, Fc RIIIA genotiplerinden 158F/F kronik İTP'li hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuş ve 158V/V medikal tedavi ile komplet remisyona giren hastalarda belirgin olarak yüksek saptanmıştır (55). Yine Fc RI'in rolü açık olmadığı halde Fc RI'e yapılan bloke edici antikor infüzyonunun, İTP'li hastaların bir kısmında trombosit sayısını arttırdığı gözlenmiştir (56).

2.1.9.9. Genetik eğilim:

İTP'nin yakın aile üyelerinde bulunması nadir de olsa monozigotik ikizlerde (57) ve bazı ailelerde (58) bildirilmiş ve aile bireylerinde otoantikor üretimine eğilim saptanmıştır (59). Belli etnik gruplarda HLA-DRw2 ve DRB1*0410 allellerinin sıklığı yüksek bulunmuştur. HLA-DR4 ile kortikosteroidlere iyi yanıtın, DRB1*0410 ile kortikosteroidlere kötü yanıtın ve HLA-DRB1*1501 ile splenektomiye kötü yanıtın ilişkili olduğu gösterilmiştir (60).

Proinflamatuvar sitokinler TNF ve LTA (lenfotoksin alfa)'nın gen polimorfizmlerinin, çocukluk ağı kronik İTP'li olguları ile birlikteliği gösterilmiş ve artmış proinflamatuvar veya Th1 immun yanıtın, kronik İTP'de antikor oluşumuna karşı koruyucu olduğu ileri srlmştir (61).

İTP gelişiminde fagositlerdeki Fc reseptör polimorfizmi etkili olabilir (2). Genetik polimorfizmler, immunoglobulin bağlayan reseptörlerin affinitelerini değiştirmektedir. Fc γ RIIIA polimorfizmleri ile tedaviye yanıtın ilişkili olduğu öne sürülmüştür (55). İnsan trombosit antijenleri ile yapılan çalışmalarda HPA-5b alleli taşıyanların, akut İTP için artmış risk taşıdıkları gösterilmiştir (15, 62).

2.1.5.10. Çevresel faktörler:

Çocukluk çağında İTP çoğunlukla viral bir hastalığı takiben oluşur. İTP, enfeksiyonlarla ilişkilidir ve enfeksiyonun tedavisi ile trombosit sayısında artış saptanır ki bu artış tedavinin devam etmesi ile daha da hızlanır. Farelerde yapılan bir çalışmada, antitrombosit antikörlerine ek olarak fare laktat dehidrogenaz enzimini yükseltici virüs eklenmiş ve İTP'li farelerde, trombosit sayısının daha fazla düştüğü gösterilmiştir (25).

Birçok çalışmada İTP ile *Helicobacter pylori* arasında bir ilişki araştırılmıştır. Gasbarini ve ark., *H.pylori* enfestasyonu saptanan 8 İTP'li hastanın hepsinde, *H.pylori* eradikasyon tedavisi ile birlikte trombosit sayısında anlamlı bir artış saptamışlardır (63). İtalya ve Japonya'da yapılan birçok çalışma, İTP'li hastalarda artmış *H.pylori* sıklığını ileri sürmüş ve tedavi alan hastalarda trombosit yükselme oranını %38-%73 olarak bildirmişlerdir (25).

2.1.6.Klinik bulgular:

Daha çok çocukluk yaş grubunun hastalığı olan akut İTP, %80–90 oranında 6–12 ay içerisinde spontan remisyona girmektedir. Kronik İTP ise daha çok erişkin yaşlarda görülür ve hastalar uzun süreli purpura öyküsü ile hastaneye başvururlar (68–69). Akut ve kronik İTP'nin genel özellikleri Tablo 3'de verilmiştir (70).

Hastalarda purpurik tip deri döküntüleri görülür. Trombosit sayısı 50.000/mm³'ün üzerindeyse hafif travmalarda sonra kanama, 10.000–50.000/mm³ arasında ise spontan hemoraji, 10.000/mm³'in altında ise kontrol edilemeyen hemorajiler görülebilir. İTP'de peteşi şeklinde cilt altı spontan kanamaları karakteristiktir. Kırmızı-mor renkte, toplu iğne

Tablo 3: Akut ve kronik İTP'nin özellikleri

	Akut İTP	Kronik İTP
Yaş	2–6 yaş (en sık)	10 yaş üzeri
Cins (K/E)	1	3
Viral enfeksiyon hikayesi	Var	Yok
Aşılanma hikayesi	Var	Nadiren
İnsektisitle temas hikayesi	Yok	Nadiren
Başlangıç	Ani	Sinsi
Ağızda hemorajik büller	Ciddi vakalarda	Genellikle yoktur
Trombosit sayısı	< 20.000/mm ³	30.000–80.000/mm ³
Eozinofili	Var	Yok
Lenfositoz	Var	Yok
Remisyon süresi	2–6 hafta	Aylar, yıllar
Prognoz	% 80–90 spontan remisyon	Değişken

ucu ile toplu iğne başı büyüklükte, üzeri düz olup, basmakla solmayan peteşiler, en çok vasküler staz olan yerlerde örneğin turnike yapılan yerin altında, çorap veya kuşak lastiğinin sıktığı yerlerde ayrıca dirsek gibi kemik çıkıntıları üzerindeki cilt bölgelerinde belirgindir. Yüz ve boyunda peteşi genellikle öksürük nedeniyle oluşur. Ekimozlar, cildin her yerinde oluşabilir. Büyük ve yüzeysel olanlar özellikle sırt ve kalçada görülürler. Kan alınan yerlerin etrafında, kan travma oluşturmada alınmış bile olsa dairesel ekimozlar görülebilir; ancak dışarıya genellikle kan sızmaz. Ağız içinde veya diğer mukozalarda hemorajik vezikül veya büller oluşabilir. Diş eti ve burun kanamaları da sıktır.

Mikroskopik ve makroskopik hematüri, hematemez ve melena gibi gastrointestinal sistem kanamaları, ender olarak orta kulak ve retina kanamaları, ergenlik dönemindeki kız çocuklarında ise menoraji görülebilir. Hastalığın en korkulan komplikasyonu ise serebral kanamadır. Vakaların %1'den daha azında serebral kanama ölüm nedenidir (69,72,73).

İTP'de kanama bulguları dışında fizik muayene normaldir. Ağır kanama yoksa solukluk görülmez. %10 vakada dalak ucu palpe edilebilir (1,2). Eğer belirgin

splenomegali saptanırsa lösemi, SLE, enfeksiyöz mononükleoz, hipersplenizm gibi diğer tanımlar dikkatlice araştırılmalıdır. Hepatomegali ve lenfadenopati saptanmaz. Ancak üst solunum yolu enfeksiyonuna bağılı servikal lenfadenopati görülebilir. Yaygın lenfadenopati varsa öncelikle lösemi tanısı dışlanmalıdır.

Hastaların %50-75'i hafif kanama bulguları ile başvurur. İTP'de çok düşük trombosit sayılarına rağmen lösemi, aplastik anemi gibi kemik iliğini tutan diğer durumlara ya da kemoterapi alan hastalara kıyasla daha hafif kanamaların görülmesi trombositlerin daha genç, büyük ve hemostatik olarak daha etkili olmasına ve kemik iliği rezervinin mükemmel olmasına bağlanmıştır (2,74,75).

Kanama bulgularının sınıflandırılması için klinisyenler tarafından sıklıkla kuru (dry) ve yaş (wet) purpura terimleri kullanılmıştır. Kuru purpura, sadece deri kanamalarını, yaş purpura ise aktif mukoza kanamalarını tanımlamaktadır. Ancak bu tanımlamalar ile birkaç peteşisi olan çocuk ile yaygın peteşi ve ekimozları olan çocuğı ya da hafif epistaksisi olan çocuk ile ağır kanaması olan çocuğı ayırdetmek mümkün olamadığı için klinik kullanımda yararlı değildirler. Bu nedenle kanamalar sınıflandırılmış ve derecelendirilmiştir (78–80) (Tablo 4).

Çocuk ve erişkinde İTP'nin klinik bulguları kısmen farklılık göstermektedir (Tablo 5). Tipik olarak İTP'li çocuk sağlıklı, iyi görünümlü olup, ani başlayan peteşi ve ekimoz ile hastaneye başvururlar. Sıklıkla tanı sırasında trombosit sayısı 10000/mm³'in altındadır. Erişkinlerde ise genellikle sinsi seyretmektedir ve sıklıkla asemptomatik olup tam kan sayımı incelemesi sırasında tesadüfen saptanır (41, 76).

2.1.7. Tanı:

Trombosit sayısı 150 000/mm³ altında olan bir hastada, İTP tanısı; ilaç kullanma öyküsünün bulunmaması, muayenede hepatosplenomegalinin ve lenfadenopatinin saptanmaması ve selüler kemik iliğinde infiltratif hastalık ve megaloblastik değişiklikler yokluğunda normal veya artmış sayıda megakaryosit görülmesi ile konur. Ayrıca akut vakalarda trombositopeniye yol açan diğer nedenlerin de araştırılarak ekarte edilmesi gerekmektedir (70). Hastaların öykü ve fizik muayenesinde Tablo 6 ve 7'de belirtilen özelliklerin dikkatle değerlendirilmesi gerekir (77).

Tablo 4: İTP’li çocuklarda kanamanın derecelendirilmesi (79)

Derecesi	Klinik olarak kanama bulguları
0 – None	Herhangi bir yeni kanama bulgusu yok
1 – Minör	Birkaç peteşi (≤ 100) ve/veya ≤ 5 küçük ekimoz (≤ 3 cm), mukoza kanaması yok
2 – Hafif	Birçok peteşi (> 100) ve/veya >5 büyük ekimoz (>3 cm), mukoza kanaması yok
3 – Orta	Tıbbi dikkat ve müdahale gerektirmeyen mukozal kanama (epistaksis, diş eti kanaması, orofaringeal kanama, menoraji, gastrointestinal kanama vs.)
4 – Ağır	Tıbbi müdahale gerektiren mukozal kanama ya da şüpheli iç kanama (beyin, akciğer, kas, eklem vs .)
5 – Fatal	İntrakraniyal kanama ya da herhangi bir bölgedeki fatal kanama

Tablo 5: Çocuk ve erişkinlerde İTP’nin klinik bulguları (69, 76,77)

	Çocuklar	Erişkinler
En sık görüldüğü yaş	2–6	15–40
Cinsiyet (K/E)	Eşit	2.6:1
Başlangıç	Akut (< 1 hafta)	Uzun süreli (> 2 ay)
1–3 hafta öncesinde enfeksiyon öyküsü	Sık (%40–80)	Nadir
Semptomlar	Purpura (ciddi kanama %2)	Purpura (ciddi kanama az)
Trombosit sayısı	Sıklıkla $<20.000/\text{mm}^3$	Sıklıkla $<20.000/\text{mm}^3$
Klinik gidiş		
Akut	$> \%80$	Sıklıkla kronik
Spontan remisyon	$\%83$	$\%2$
Kronikleşme	$< \%10$	$> \%40$
Splenektomiye yanıt	$\%85$	$\%66$
Tam iyileşme	$\%89$	$\%64$
İntra kranial kanama	$\%1$	$\%3$
Kanama ile ölüm	$< \%1$	$\%4$
Kronik refrakter hastalık ile ölüm	$\%2$	$\%5$

Tablo 6: İTP'den şüphelenilen çocuklarda öykü

Öykü

1 . Kanama semptomları

Kanama tipi

Kanamamanın derecesi

Kanamamanın süresi

Kanamamanın durdurulması için önceden yapılan invazif girişimler

2 . Sistemik semptomlar

Yakın zamanda (6 hafta içinde) geçirilmiş viral infeksiyon öyküsü

Suçiçeği gibi geçirilmiş spesifik infeksiyon öyküsü

İmmun yetmezlik düşündüren tekrarlayan infeksiyon öyküsü

Otoimmün hastalık semptomları

3 . Yakın zamanda yapılmış canlı virüs aşıları

4 . Kanamayı arttıran aspirin, trombositopeni yapan sülfonamidler ve heparin, kinin/kinidin gibi ilaçların kullanım

5 . HIV infeksiyonu için risk faktörleri (annede HIV infeksiyonu gibi)

6 . Ailede trombositopeni ya da hematolojik hastalık öyküsü

7 . Altı aydan küçük çocuklarda perinatal ve maternal öykü

8 . Kanama riskini arttıran diğer durumlar

9 . Travmatik aktiviteler

Tablo 7: İTP’den şüphelenilen çocuklarda fizik muayene

Fizik muayene

- 1 . Kanama bulguları
- 2 . Karaciğer, dalak ve lenf düğümleri
- 3 . Enfeksiyona ait bulgular
- 4 . Konjenital anomaliyi düşündürecek dismorfik özellikler (iskelet anomalileri)
- 5 . Spesifik konjenital sendromların dışlanması

2.1.8. Laboratuvar Bulguları

1 . **Trombosit sayısı:** Trombositopeni vardır ve trombosit sayısı genellikle 100.000/mm³’ün altındadır. Ağır kanama belirtileri olan hastalarda trombosit sayısı genellikle 20.000/mm³ altında bulunur. MPV (8,9 ± 1,5) normal ya da artmıştır. Trombositopeniye bağlı olarak, kanama zamanı, turnike testi veya kapiller frajilite testi ve pıhtı büzüşmesi gibi trombosit fonksiyonlarını belirten testler anormal sonuç verirler. Kan sayımında ağır kanama olmadıkça hemoglobin değeri normal saptanır. Enfeksiyon varsa lökositoz, lenfositoz ve atipik hücreler saptanabilir. %25 vakada hafif eozinofili saptanır.

2 . **Periferik yayma:** Tam kan sayımında saptanan trombositopeni megatrombositleri, psödotrombositopeniyi ve diğer hematolojik bozuklukları ayırt etmek için periferik yayma ile doğrulanmalıdır (70). İTP’de trombositopeni dışında anormal bulgu saptanmaz. Tablo 8’de şüphe edilen hastaların periferik yayma bulguları verilmiştir.

Tablo 8: İTP’den şüphelenilen çocuklarda periferik yayma (69)

İTP tanısı ile uyumlu olan bulgular

- 1 . Trombositopeni (trombositler normal veya normalden biraz büyük hacimde olabilir, ancak eritrosit büyüklüğünde dev trombositler olmamalıdır).
- 2 . Eritrosit morfolojisi normal olmalıdır.
- 3 . Retikülosit sayısı normal olmalıdır.

4 . Lökositoz veya lökopeni olmamalı, lökosit morfolojisi normal olmalıdır.

5 . Anemi kanama ile ortaya çıkabilir.

6 . Akut kanama nedeniyle nötrofili olabilir.

7 . Eozinofili ve nadiren lenfositoz olabilir.

İTP tanısı ile uyumlu olmayan bulgular

1 . Dev trombositlerin çoğunlukta olması

2 . Eritrositlerde poikilositoz varlığı, şiztositler, polikromazi, makrositler, normoblastlar izlenmesi.

3 . Lökositoz, lökopeni, immatur veya atipik hücreler.

3 . Kemik iliği incelemesi: Kemik iliği aspirasyonu tanısaldır. Kemik iliğinde megakaryositler sayıca artmış veya normaldir, megakaryositler immatur görünümündedir, nükleer lobulasyon yoktur ve koyu bazofilik sitoplazmaları dağınık görünümündedir. Myeloid ve eritroid seriler normaldir. Eozinofili kemik iliğinde dikkati çekebilir. Ancak bu bulgular mutlaka İTP tanısı için tanısız ve prognostik sayılmamalıdır. Tanı sırasında kemik iliği aspirasyonu veya biyopsisinin yapılması gerekliliği en çok konuşulan konulardan biridir. Ahmad Z ve ark.'nın (81) 52 yeni tanı almış İTP'li çocuk üzerinde yaptıkları bir çalışmada, hastalara İTP tanısı trombositopeni saptanması, periferik yayma incelemesi, fizik muayene bulguları ve trombositopeni yapan diğer nedenlerin dışlanması ile konmuş. Hastalar İTP olarak kabul edildikten sonra kemik iliği aspirasyonu yapılmış. Kemik iliği aspirasyonu sonrasında hiçbir hastanın tanısı değişmemiştir. İTP tanısı için kemik iliği aspirasyonun gerekliliği başka araştırmacılar tarafından da araştırılmıştır. Kemik iliği aspirasyonunun İTP tanısı koymak için rutin olarak yapılmaması; hastalarda atipik prezentasyon (ateş, kilo kaybı, kemik ağrısı), organomegali, iskelet bozuklukları, lökosit ve eritrosit sayısında anormallik, atipik lökosit morfolojisi saptanması durumunda ve steroid tedavisi başlanacaksa tanıyı desteklemek amacı ile kemik iliği incelemesi yapılması gerektiği genel olarak kabul edilmiştir (40,70, 81,82). Akut löseminin izole trombositopeni ile prezantasyonu çok nadirdir (<%1) fakat steroid tedavisi lösemi tanısını geciktirmekte ve prognozu kötü yönde etkilemektedir. Ayrıca Down sendromu olan çocuklarda, megakaryoblastik lösemi kendisini trombositopeni ile gösterebileceğinden kemik iliği yapılması önerilmektedir (156).

4 . Kanama ve pıhtılaşma testleri: Kanama zamanı uzun, protrombin zamanı ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı normaldir. PTT ve aPTT testleri pıhtılaşma bozukluğu şüphesi varsa yapılmaktadır.

5 . Antitrombosit antikorlar: Akım sitometrisi ile PAIg ölçümünün duyarlılığı %90,3, özgüllüğü ise %39,3 kadar düşük bulunmuştur (83). Trombosit glikoproteinlerine karşı antikorların saptanmasına yönelik testlerin ise özgüllüğü oldukça yüksek fakat duyarlılığı azdır. Yeni gelişen tekniklere rağmen hastaların %20'sinde antikor saptanamaz (1). Yüksek sensitiviteye sahip güvenilir testler olmadığı için antitrombosit antikorların rutinde kullanılması önerilmemektedir (1,2, 77).

2.1.9. Ayırıcı Tanı:

İTP, trombositopeni yapan tüm nedenlerden ayırt edilmelidir. Trombositopenili hastalarda öncelikle periferik yayma incelemesi ile trombosit sayısının gerçekten azalmış olduğu gösterilmelidir. Tam kan tüplerinde Ca-EDTA kullanıldığında trombositlerin kümeleşmesine bağlı olarak trombositopeni ya da trombositlerin lökositlerin etrafında rozet oluşturmaları sonucunda meydana gelen trombositopeni rahatlıkla ayırt edilebilir.

İTP'li hastalarda hafif splenomegali olabilir. Masif splenomegali genellikle altta yatan başka bir hastalığın habercisi olabilir. Aynı şekilde lenfadenopati, sarılık ve hepatomegali gibi muayene bulguları da sekonder trombositopeni yapan hastalıklarda yol göstericidir.

Anemi, lökositoz, lökopeni veya anormal lökosit morfolojisi varlığında akut lösemi, lenfoma, aplastik anemi, myelodisplazi ve metastatik hastalıkların ayırımı için kemik iliği aspirasyonunun değerlendirilmesi gerekir.

Detaylı bir aile öyküsü ile kalıtsal nonimmün trombositopeni nedenleri elimine edilmelidir. Küçük yaştan itibaren mukokutanöz kanama öyküsü varsa ailesel trombositopeniler, vonWillebrand tip-II ve Wiscott-Aldrich sendromu ayırıcı tanıda hatırlanmalıdır. Üç aydan küçük çocuklarda pasif kazanılmış otoimmün ve alloimmün trombositopeniler akılda tutulmalıdır.

Birçok ateşli bakteriyel ve viral enfeksiyona bağlı olarak da trombositopeninin gelişebileceği unutulmamalıdır. Dikkatli fizik muayene, öykü ve gerektiğinde laboratuvar tetkikleri ile ayırıcı tanıya gidilmelidir. Tablo 9’de trombositopeni gelişebilen çeşitli enfeksiyonlar sıralanmıştır.

Tablo 9: Trombositopeni gelişebilen enfeksiyonlar

Viral	Rubella, rubeola, herpes-simpleks, kabakulak, enfeksiyöz mononükleoz, HIV, enfeksiyöz hepatit, CMV, parvovirüs B19, varisella
Bakteriyel	Gram negatif mikroorganizmalara bağlı enfeksiyonlar, meningokoksemi, brusella, tifo, tüberküloz, kızıl, subakut bakteriyel endokardit, konjenital sfiliz, boğmaca
Protozoal	Malarya, toksoplazma, leişmaniazis, ankilostoma

İTP tanısı konulurken hipersplenizm, mikroanjyopatik hemolitik anemi, SLE, yaygın damariçi pıhtılaşması, enfeksiyonlar ve ilaçlara bağlı trombositopeni gibi sekonder nedenlerin de dışlanması gerekmektedir.

Çocuklarda İTP ayırıcı tanısına giren başlıca hastalıklar ve trombositopeni yapan ilaçlar tablo 1 ve 2’de sunulmuştur.

2.1.10. Komplikasyonlar:

Intrakraniyal kanama, İTP’nin en çok korkulan komplikasyonudur. Görülme sıklığı %0,1–0,5 arasındadır (1,2, 73). Eski literatürlerde daha sık görüldüğü bildirilmekle beraber bunun yaygın damar içi pıhtılaşması, hemolitik üremik sendrom, vaskülitler, hemorajik ensefalit gibi daha ciddi hastalıkların yanlılıkla İTP tanısı almış olmasına ve sık aspirin kullanımına bağlı olduğu düşünülmektedir (84).

Intrakraniyal kanaması olan hastaların %73’ünde trombosit sayısı $<10.000/\text{mm}^3$ ve %25’inde $10.000\text{--}20.000/\text{mm}^3$ arasında olduğu saptanmıştır (1,73). İntrakraniyal kanamanın vakaların yaklaşık %51’inde tanıdan sonra ilk 4 hafta içinde meydana geldiği görülmüştür (1,73,75). Kanama, vakaların %77’sinde intraserebral (%87 supratentorial, %13 posterior fossada) kanama şeklindedir. Hastaların %23’ünde ise subdural hematoma görülür (1). İTP’de tedavinin intrakraniyal kanamayı önlediğine dair kanıt

bulunmamaktadır (2,60,73). İntrakraniyal kanama geçiren hastalarda, trombosit sayısının 20.000/mm³'in altında olduğu ve vakaların çoğunluğunda kafa travması (%29), aspirin tedavisi (%5) ve AV malformasyon (%17) gibi eşlik eden risk faktörlerinin bulunduğu saptanmıştır (22,77).

2.1.11. Tedavi:

Çocuklarda İTP'de tedavi verilmesinin amacı, hayatı tehdit eden santral sinir sistemi kanamasını önlemek ve major kanama ya da uzamış kanamanın neden olacağı kan kaybı riskini azaltmaktır. Tedavi protokollerinden herhangi birinin kanamayı önlediğine ya da hastalığın seyrini etkilediğine dair kanıt bulunmamasına rağmen (2,60,73) birçok klinisyen tarafından güvenli trombosit sayısı düzeyine (>20.000/mm³) daha hızlı ulaşılabilmesi için tedavi verilmektedir (85). Tedavi, İTP'de altta yatan immün defekti düzeltmez, kronikleşme üzerinde etkisi yoktur (22). Spontan remisyon olasılığının yüksek ve tedavinin yan etkilerinin olması nedeni ile klinik bulgulara göre tedavi verilmeden sadece gözlem (bekle ve gör politikası) ile takip edilebilmektedir. Amerikan Hematoloji Birliği (ASH) tarafından 1996'da yayınlanan kılavuza göre tedavi kararı semptomlardan ziyade trombosit sayısına dayandırılmıştır (77) (Tablo 10). İngiliz Hematoloji Birliği (BSH) tarafından yayınlanan kılavuzda ise tedavi kararının sadece trombosit sayısına göre değil klinik bulgular dikkate alınarak verilmesi gerektiği savunulmuştur (80). Tedavide ilk seçenek olarak steroidlerin tercih edilmesini, İVİG tedavisini daha ciddi kanama bulguları olan hastaların acil tedavilerine saklamayı önermektedirler.

Yapılan çalışmalarda tedavi biçimlerinin birbirlerine üstünlüğünün olmadığı, tedavi ile trombosit sayısının tedavisiz izleme göre daha hızlı yükseldiği gösterilmiştir (86,87). Tedavide kullanılan ilaçlar ve trombosit yükselme hızları tabloda özetlenmiştir (Tablo 11).

2.1.10.1: Destek tedavisi:

Hastalığın aktif olduğu dönemde intrakranial kanama gibi şiddetli kanama riskinin düşük de olsa varlığı nedeni ile hastaların istirahat etmesi, gereksiz travma oluşturacak aktivitelerden uzak durması, kanamaya neden olabilecek ilaçları (nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar, antiagregen ilaçlar vb.) kullanmaması gerekmektedir.

Tablo 10: Amerikan Hematoloji Birliği (ASH) tarafından yayınlanan kılavuza göre tedavi kararı (77)

Trombosit sayısı	Klinik bulgular	Tedavi
< 10 000 /mm ³	Purpura	İVİG, steroid, ± hastaneye yatış
	Yaş purpura	İVİG, yüksek doz steroid, hastaneye yatış
	Yaşamı tehdit edici kanama	Hastanede yatış (İVİG, yüksek doz steroid)
10000–20000 /mm ³	Purpura	Steroid, ± İVİG, ± hastaneye yatış
	Yaş purpura	İVİG, yüksek doz steroid, hastaneye yatış
	Yaşamı tehdit edici kanama	Hastanede yatış (İVİG, yüksek doz steroid)
20000–50000 /mm ³	Purpura	Oral steroid, ± İVİG
	Yaş purpura	Steroid, hastaneye yatış, ± İVİG
	Yaşamı tehdit edici kanama	Hastanede yatış (İVİG, yüksek doz steroid)

Tablo 11: İTP tedavisinde kullanılan ilaçlar, dozları ve trombosit yükselme hızları

Tedavi	Doz	Trombosit sayısı yükselme hızı
Gözlem	-	3–4 hafta
Kortikosteroid standart doz	1–2 mg/kg/g (21 gün)	3–10 gün
Kortikosteroid yüksek doz	30 mg/kg/g (4 gün) 4 mg/kg/g (4 gün)	2–4 gün
İVİG	0.8 –1 g /kg (1–2 gün)	24 saat
Anti-D	50–75 µg/kg (1–2 gün)	24–28 saat

2.1.10.2: Spesifik tedavi:

a . Kortikosteroidler: İTP tedavisinde trombosit sayısını güvenli bir şekilde arttırdığı gösterilen, 1980’lerde tedavide ilk kullanılan ilaçtır ve hala yoğun olarak kullanılmaktadır (37). İTP süresi üzerine etkisi olmamakla birlikte trombosit sayısını etkili ve güvenli bir biçimde arttırmaktadır. Etki mekanizması (1,2,37, 70):

- Antikor kaplı trombositlerin dalakta fagositozunu inhibe ederek trombosit yaşam süresinin uzamasını sağlamak,
- Antitrombosit antikorların yapımını inhibe etmek,
- Kapiller stabiliteyi artırarak, trombositopeniye bağlı endotelial bozukluğu düzeltmek ve kanamayı azaltmak (kanama belirtileri daha erken kaybolur) şeklindedir.

Kortikosteroidler ile farklı doz ve sürelerde yapılan çeşitli çalışmalar bulunmaktadır (83,88,90).

- 2 mg/kg/gün, 14–21 gün ve son 7 günde azaltılarak kesilir,
- 80 mg/g (maksimum doz: 60 mg/m²/g) 21 gün ve son 7 günde azaltılarak kesilir,
- 4 mg/kg/gün (maksimum doz: 180 mg/gün) 7 gün, 2 mg/kg/gün 7 gün, 7 günde azaltılarak kesilir,
- 10–30 mg/kg/gün metilprednisolon (maksimum doz: 1 gr) oral veya intravenöz,
- İlk üç gün 30 mg/kg/gün, sonraki 4 gün 20 mg/kg/gün metilprednisolon intravenöz
- 4 mg/kg/gün 4 gün boyunca.

Hiperglisemi, kilo artışı, hipertansiyon, cushingoid yüz, akne, psödotümör serebri, katarakt, büyüme ve gelişme geriliği, avasküler nekroz, psikoz gibi yan etkilerinden dolayı uzun süreli steroid kullanımından sakınılmalıdır. Ayrıca yüksek dozlarda ve uzun süreli steroid kullanımı trombosit üretimini baskılayarak trombositopeniyi arttırabilir.

b. İntravenöz immunglobulin (İVİG): İlk kez 1981’de Imbach ve ark. (89) tarafından İTP tedavisinde başarı ile kullanılmıştır. Etki mekanizması (1,2, 83);

- Retikuloendotelial sistemde Fc reseptör blokajı,

- İnhibitör yolların aktivasyonu,
- İçerdiği anti-idiyopatik antikorlar aracılığı ile otoantikor üretiminde azalma

(otoantikorları yapan B hücrelerini baskılayarak) ve otoantikorları bağlayarak etkisiz hale getirme şeklindedir.

İVİG sıklıkla 1 gr/kg/gün 2 gün önerilmekle birlikte 0.8mg/kg/gün dozunda da etkin olduğu ve bu dozda yan etkilerinin daha az olduğu gösterilmiştir (33,41,77).

İVİG tedavisi ile %15–75 oranında yan etki görülür (2,77). Sıklıkla ateş, titreme, bulantı, kusma, hipotansiyon, baş ağrısı (infüzyon hızına bağlı) gibi geçici hafif yan etkiler görülürken, aseptik menenjit (meninkslerde immün kompleks birikimine bağlı), anafilaksi (özellikle IgA eksikliği olanlarda), nadiren Coombs (+) hemolitik anemi (İVİG preparatlarında bulunan anti-A, anti-B ve anti-D gibi eritrosit alloantikorlarına bağlı), viral bulaş (Hepatit C geçişi bildirilmiştir, HBV ve HIV geçişi bildirilmemiştir), böbrek yetersizliği, hemipleji gibi nadir komplikasyonlar da görülebilmektedir.

İVİG tedavisinin, steroid ve anti-D tedavilerine göre daha pahalı olması ve daha uzun sürede (ortalama 4–6 saatte iv infüzyon) uygulanması dezavantajlarıdır.

c. Anti-D: İTP tedavisinde ilk kez 1983'te Salama ve ark. (91) tarafından kullanılmıştır. Anti-D immunoglobulin, spesifik olarak eritrositlerdeki D antijenine bağlanarak antikor ile kaplı eritrositlerin, retiküloendotelial sistemde özellikle de dalakta tutularak Fc reseptör blokajı yapmasına ve trombosit yıkımının azalmasına yol açar. Rh (+) ve splenektomi yapılmamış hastalarda kullanılabilmektedir. Anti-D ile trombosit sayısında artış İVİG kadar hızlı değildir. Trombosit sayısında artış genellikle 48 saat sonra başladığından acil tedavide yeri yoktur (1,92).

Anti-D tedavisi için önerilen doz 50 µg/kg olup hemoglobin değeri 10 gr/dl ve altında olan hastalar için anemi riskini önlemeye yönelik 20–40 µg/kg gibi düşük dozlar kullanılabilir.

İVİG ve anti-D tedavileri arasındaki farklar tablo 12'de gösterilmiştir (93).

Tablo 12: İTP tedavisinde İVİG ve anti-D tedavileri arasındaki farklar

	İVİG	Anti-D
Rh (-) hastalarda trombosit yanıtı	+	-
Splenektomi sonrası trombosit yanıtı	+	-
Trombosit artış hızı	Hızlı (72 saat)	Yavaş
Akut trombosit artışı ile trombosit artış sürecinin bağlantısı	Yok	Var

Tablo 13’de İTP tedavisinde sık kullanılan ilaçlar ve etki mekanizmaları gösterilmektedir (83).

Tablo 13: İTP tedavisinde steroid, İVİG ve anti-D’nin etki mekanizmaları

Etki mekanizması	Steroid	İVİG	Anti-D
Kapiller direncin sağlanması	+	-	-
Retiküloendotelial blokaj	±	+	+
Trombosit antikörlerinin bağlanması	+	±	-
Fc reseptör bağlanmasının azaltılması	+	+	±
T hücre baskılanması	+	+	-
İmmünglobulin sentezi	↓	↓	N/↓
Sitokin üretimi	↓	↓	N

d. Diğer Tedaviler: Vinka alkaloidleri (vinkristin, vinblastin), danazol, siklofosfamid, azatiopürin, siklosporin, α -interferon 2b, dapson, kolşisin, epsilon-aminokaproik asit, rekombinant faktör VIIa, rituximab çocuklarda nadiren kullanılan tedavi seçenekleridir. Bu tedavi seçenekleri, steroidler ve İVİG tedavisine ya da splenektomiye yanıt alınmayan, splenektominin kontrendike olduğu ve kanama semptomlarının eşlik ettiği refrakter trombositopenili hastalara saklanmalıdır (2,41,93–95).

Vinka alkaloidleri, fagositik hücre fonksiyonlarını inhibe eder. Periferik nöropati, konstipasyon, alopesi, myelosüpresyon (vinblastin ile doza bağımlı), flebit gibi yan etkiler görülebilir.

Siklofosfamid, immunsupresif bir ajandır. Myelosüpresyon, alopesi, hemorajik sistit, hepatotoksisite görülebilen yan etkilerdir.

Siklosporin, T hücre fonksiyonlarını baskılar. Hipertansiyon, nefrotoksisite ve hepatotoksisite gibi yan etkileri vardır.

Danazol, retiküloendotelial makrofajlardaki Fc reseptör sayısını azaltır. Hirşutizm, akne, kilo alımı gibi virilizan yan etkiler görülebilir.

Rituximab, B hücre yüzey antijeni olan CD 20'ye karşı oluşmuş monoklonal antikorlardır. Ateş, titreme, baş ağrısı, bulantı, kusma, hipotansiyon, sinüs taşikardisi, Steven-Johnson sendromu, likenoid ve vezikülobüllöz dermatit, toksik epidermal nekroliz, immunsupresyon görülebilen yan etkiler arasında sayılabilir.

Antitrombosit antikorlar transfüzyonla verilen trombositlerin kısa sürede yıkımına neden olacağından trombosit transfüzyonu sadece hayatı tehdit eden ağır kanamalarda ve acil splenektomiden önce kullanılmaktadır.

e. Splenektomi: Splenektomi ile antitrombosit antikorlarının yapıldığı ve retiküloendotelial sistem tarafından trombositlerin yıkıldığı organ ortadan kaldırılmış olur. Erişkinlere oranla spontan remisyonun sık olması ve özellikle 5 yaşın altında splenektomi sonrası kapsüllü mikroorganizmalarla sepsis riskinin yüksek olması nedeniyle çocuklarda daha az sıklıkta uygulanmaktadır. Akut İTP'de tedaviye yanıtızsız, hayatı tehdit eden kanama varsa ya da kronik İTP'de tanıdan 1 yıl sonra trombosit sayısı $<30.000/\text{mm}^3$ ve tedaviye yanıtızsız kanama bulguları mevcutsa splenektomi düşünülmelidir (1,77,92). Splenektomiden hemen sonra 1–2 haftada trombosit sayısı maksimuma ulaşır ve 1–2 ayda normale iner. Splenektomi sonrası pik trombosit sayısının $>500.000/\text{mm}^3$ olması hastada remisyon olabileceğini düşündürür (2,92). Splenektomi ile %70–80 oranında remisyon görülür (2,77, 2).

Bu hastalara operasyondan en az iki hafta önce Pnömonokok, Homeofilus influenza tip B ve Meningokok aşıları uygulanmalı ve splenektomi sonrası penisilin proflaksisi verilmelidir. Tedavinin başarısı açısından operasyon öncesi abdominal ultrasonografi ile aksesuar dalak ekarte edilmelidir (62, 97).

2.1.10.3. Kronik İTP’de Tedavi:

Kronik İTP’li hastalarda amaç normal trombosit sayısına ulaşmak değil, kanamaları önlemektir. Kortikosteroidler, anti-D, danazol, vinka alkaloidleri tedavide kullanılabilir. Trombosit sayısı $> 30000/\text{mm}^3$ olan semptomsuz hastalar, yakın izlemde tutularak tedavisiz takip edilir. Kanama şikayeti olan veya trombosit sayısı $<30.000/\text{mm}^3$ olan riskli hastalara ise steroid tedavisi, İVİG, anti-D immunglobulin veya splenektomi uygulanabilir. Bu tip tedavilere cevap vermeyen, splenektomi endikasyonu olmayan ya da splenektomiye yanıtız pediatrik hastalarda sıklıkla kullanılan kortikosteroid, anti-D immunglobulin, İVİG tedavileri yanı sıra pediatrik dönemde deneyimlerin az olduğu siklofosamid, azotiopurin, vinkristin, vinblastin, danazol, rituksimab, dapsone, alfa-interferon, kolsişin, siklosporin gibi tedavi seçenekleri uygulanabilir (22,41,77,95,96).

2.1.10.4. Hayatı tehdit eden kanamalarda acil tedavi:

Yaşamı tehdit eden kanama ile gelen hastalarda, yüksek doz metilprednisolon (30mg/kg/gün $>15\text{--}20$ dakikalık intravenöz infüzyon ile) yanı sıra 1 g/kg/gün İVİG ($4\text{--}8$ saatlik intravenöz infüzyon) tedavisi hemen başlanmalı ayrıca aferezle elde edilen trombosit süspansiyonu ($0.5\text{--}1$ ünite/ m^2/saat veya her $6\text{--}8$ saatte bir $2\text{--}4$ ünite/ m^2) verilemeli ve bu tedaviye $2\text{--}3$ gün devam edilmeli. Gerekirse acil splenektomi düşünülmelidir. Bu önlemler yetersiz kalırsa, plazmaferez yönteminden faydalanılabilir ve destekleyici tedavi başından itibaren uygulanabilir (22,77,92,95).

2.1.11. Prognoz:

Akut İTP tanısı alan hastaların $\%80\text{--}90$ ’ı altı ay, bunların da $\%50$ ’si ilk bir ay içinde tamamen iyileşir. Bir yıldan sonra spontan remisyon nadirdir. Ancak 20 yıl sonra bile spontan remisyon gelişen vakalar bildirilmektedir. Kronikleşmeyi belirleyici faktörler sinsi başlangıç (semptomların ≥ 2 hafta olması), kız cinsiyet ve 10 yaşından büyük olmasıdır (1-2). Ayrıca yapılan çalışmalarda başlangıç trombosit sayısının daha yüksek olmasının (114), öncesinde enfeksiyon öyküsünün olmamasının (113) da bu faktörler arasında olduğu yayınlanmıştır.

2.2. SERBEST RADİKALLER

Serbest radikaller, en dış yörüngelerinde bir ya da daha fazla çiftleşmemiş elektron içeren reaktif moleküllerdir. Oksijen türevi radikaller, biyolojik sistemin en iyi bilinen serbest radikalleridir ve canlı hücrelerde, normal süreçte fizyolojik miktarlarda üretilirler. Aşırı oluştuklarında hücre ve dokuların hasarına neden olurlar. Yapılarındaki ortaklanmamış elektrolitlerden dolayı oldukça reaktiftirler ve tüm hücre bileşenleri ile kolayca etkileşebilme özelliği gösterirler (98,99).

Serbest radikaller, biyolojik sistemde travma, enfeksiyon, inflamasyon gibi immün sistemin aktive olduğu durumlarda, iskemi ve perfüzyon gibi doku hasarında, yüksek konsantrasyonda oksijen kullanımında aşırı miktarda oluşur. Sepsis, enflamatuar hastalıklar, adult respiratuar distres sendromu, diabetes mellitus, kardiovasküler hastalıklar, astım, bronkopulmoner displazi gibi birçok hastalığın patogeneğinde de serbest radikal hasarı suçlanmıştır (98).

Serbest radikaller 3 yolla meydana gelirler (100):

- 1- Kovalent bağlı radikal olmayan bir molekülün bağlarının koparılması ile iki ayrı radikal oluşumu ile,
- 2- Normal bir molekülden tek bir elektronun kaybı veya bir molekülün bölünmesi ile,
- 3- Normal bir moleküle tek bir elektronun eklenmesi ile.

Serbest radikallerin en dış yörüngesindeki çiftleşmemiş elektron, sonuç olarak oluşan serbest radikalın yükünü değiştirmez. Elektriksel olarak pozitif yüklü, negatif yüklü, nötral, organik veya inorganik moleküller şeklinde olabilirler.

2.2.1. Serbest oksijen radikalleri ve reaktif oksijen türleri:

Oksijen, serbest radikallerle kolaylıkla reaksiyona girerken radikal olmayan maddelerle daha yavaş reaksiyona girer. En son suya indirgenir ve bu arada kısmi redüksiyonla 'serbest oksijen radikalleri' denilen yüksek derecede reaktif ürünlerin oluşumun ayol açar (101–102). Vücutta bilinen en önemli serbest radikaller, oksijen kaynaklı serbest radikallerdir. Serbest oksijen radikali biyokimyasında anahtar rolü

oynayan maddeler; oksijenin kendisi, süperoksid, hidrojen peroksid, hidroksil radikali, nitrik oksid, peroksinitrit, hidroklorid asit ve geçiş metallerinin iyonlarıdır.

2.2.2. Serbest Radikallerin Kaynakları:

Hücrelerde en büyük serbest radikal kaynağı, elektron transport zincirinden oluşan elektron sızıntısıdır. Birçok enzimin katalitik siklusları sırasında da serbest radikaller açığa çıkar. Serbest radikal üretimi bazı yabancı maddeler tarafından da arttırıldığı gibi bu maddeler bazen de antioksidan aktiviteyi azaltıcı etki gösterirler.

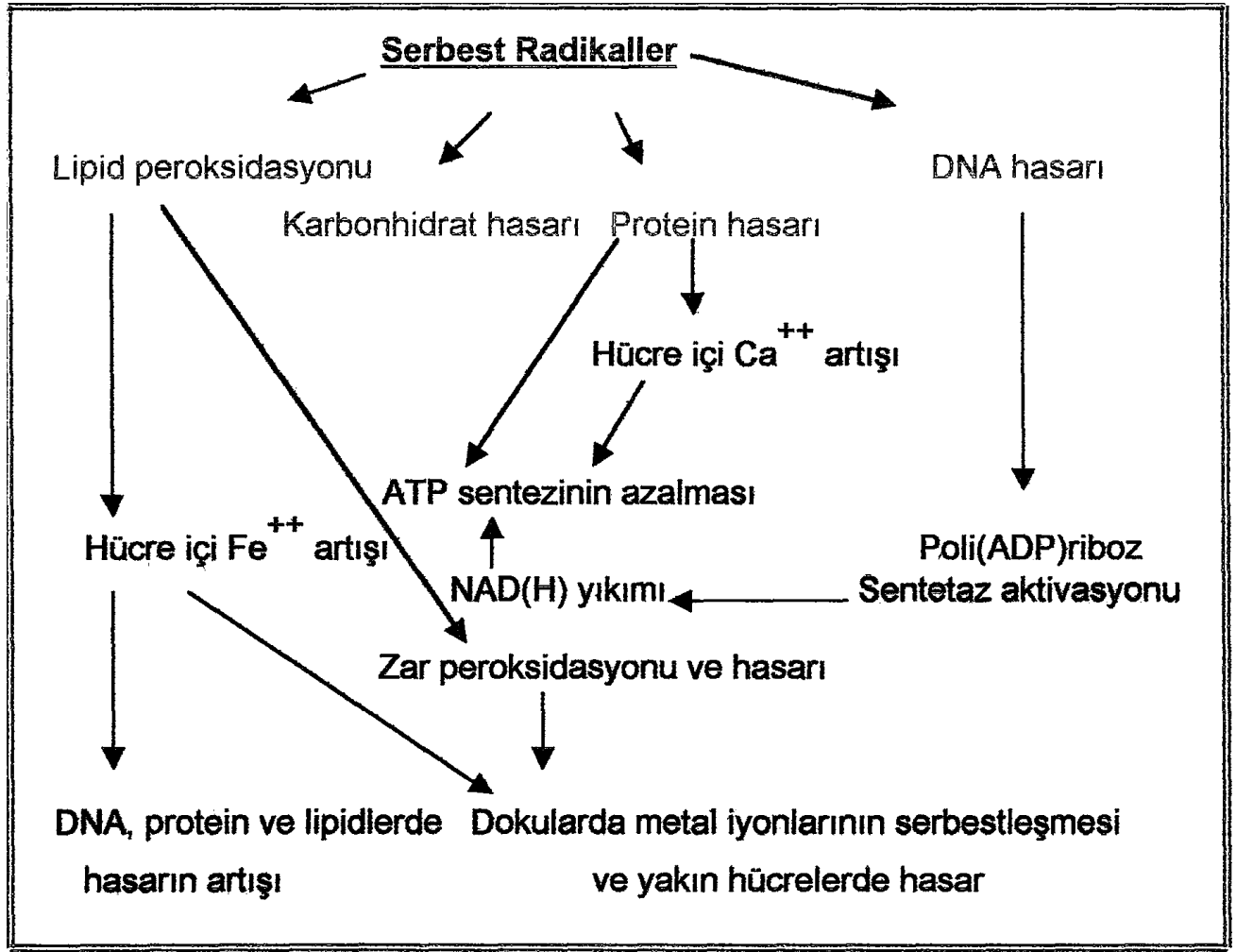
Tablo 14: Reaktif oksijen radikallerin kaynakları (103)

Endojen Kaynaklar	Otooksidasyon: Aerobik metabolizmadan kaynaklanırlar, süperoksid primer oluşan radikaldır.
	Enzimatik oksidasyon: Birçok enzim sisteminin ürünü olarak oluşabilirler.
	Subsellüler organeller: Mitokondri, mikrozomlar, peroksizom ve çekirdek gibi organeller oksijen oluşturabilirler. Mitokondriler hücrelerdeki esas indirgenmiş oksijen kaynağıdır.
	Respiratuar patlama: Fagositik hücrelerin, fagositoz esnasında fazla miktarda oksijen tüketmesidir.
	İskemi reperfüzyon hasarı
	Geçiş elementlerin iyonları: Bakır ve demir, serbest radikal hasarının oluşumunda ve lipid peroksidasyonunu kolaylaştırmada rol oynar.
Ekzojen Kaynaklar	İlaçlar (Bleomisin, antrasiklinler, metotreksat, nitrofurantoin, penisilamin, sülfasalazin vb.)
	Radyasyon: Elektromanyetik veya partiküler radyasyon, kendi enerjilerini su gibi hücrel komponentlere transfer ederek radikal oluştururlar.
	Sigara: Aldehitler, epoksitler, peroksitler gibi gaz yapısında çok sayıda oksidan madde içerir.
	Gazlar: Ozon güçlü bir oksidan maddedir. İn vitro lipid peroksidasyonuna yol açar.
	İnorganik partiküller: Asbest, slika gibi tozların inhalasyonu serbest radikal oluşumuna yol açabilir.

2.2.3. Serbest Radikallerin Hasar Oluşturma Mekanizmaları

Serbest radikaller hücrelerin lipid, protein, DNA, karbonhidrat ve enzim gibi tüm önemli bileşenlerine etki ederler. Mitokondrideki aerobik solunumu ve kapiller geçirgenliği bozarak, bir yandan hücrenin potasyum kaybına neden olurken öte yandan trombosit agregasyonunu arttırırlar (şekil 2) (104,105).

Şekil 2: Serbest radikallerin hasar oluşturma mekanizmaları (106)



Membran lipidlerine etkisi (Lipid peroksidasyonu): Lipidler, serbest oksijen radikallerine karşı en hassas olan vücut bileşenleridir. Membrandaki kolesterol ve doymamış yağ asitleri, serbest radikaller tarafından kolayca perokside edilirler ki bu hasar geri dönüşümsüzdür. Hasar ile membran geçirgenliğinin değişmesi, anormal kalsiyum iyonu girişine yol açarak hücre fonksiyonların bozulmasına ve oksidasyon ile fosforilasyonun ayrılmasına neden olur. Ayrıca ortamdaki demir ve bakır gibi metal iyonları, lipid peroksidlerinin sitotoksik ürünlere dönüşümünü hızlandırır.

Lipid hiperoksidleri yıkımı ile biyolojik olarak aktif olan aldehidler oluşur ki bu maddeler, hücre içine yayılarak, hasarın hücrenin diğer bölümlerine de yansımaya neden olurlar. Lipid peroksidasyonu sonucunda malondialdehid (MDA) oluşur. Oluşan MDA, iyon transportu,

enzim aktivitesi ve hücre yüzey bileşenlerinin agregasyonu gibi membran özelliklerini değiştirerek mutajenik, genotoksik ve karsinojenik etkilere yol açabilir (101).

Proteinlere etkileri: Proteinlerin serbest radikallerin hasarına uğrama dereceleri, amino asid dizilişine bağlıdır (107). Fenilalanin, tirozin, triptofan gibi aromatik aminoasitler, oksidatif hasara yatkınken, sistein ve sistin gibi sülfürlü aminoasitler, serbest radikal atağına hassastır. Radikaller, membran proteinleri ile veya enzim, nörotransmitter ve reseptör proteinleri ile reaksiyona girerek bu proteinlerin fonksiyonlarının bozulmasına yol açabilirler (108).

Nükleik asitlere etkileri: DNA yapısını bozarak, DNA halatlarının kopmasına ve DNA çift sarmalının ayrılmasına yol açarak hücrede mutasyonlara veya hücre ölümüne neden olabilirler.

Karbonhidratlara etkileri: Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu katarakt, diyabet ve sigara içimi ile ilişkili kronik hastalıkların, enflamatuar eklem hastalıklarının oluşumuna katkıda bulunabilirler (98).

2.3. ANTİOKSİDAN SAVUNMA SİSTEMLERİ

Hücrelerimiz, serbest oksijen radikallerinin verdiği hasardan korunmak için ‘antioksidan savunma sistemi’ adı verilen bazı mekanizmalar geliştirmişlerdir. Bu mekanizmalar direk olarak serbest radikal oluşumunu ya da oluşan radikalin zararlı etkilerini önleyerek etkili olmaktadır (101,106).

Antioksidanların başlıca etkileri şunlardır:

1. Radikal oluşumunun sınırlandırılması (Transferin, albümin, seruloplazmin, haptoglobulin)
2. Radikal reaksiyonlarının sonlandırılması (Vitamin E)
3. Oluşan radikallerin detoksifikasyonu (süperoksid dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz)
4. Oksidatif olarak hasarlanmış biyomoleküllerin tamiri ve ya uzaklaştırılması.

Antioksidanlar:

1. Endojen kaynaklı antioksidanlar:

- | | |
|----------------------------------|----------------------|
| a. Süperoksid dismutaz | i. Metionin, sistein |
| b. Glutasyon peroksidaz | j. Albümin |
| c. Katalaz | k. Ürat |
| d. Glutasyon-S tranferaz | l. Seruloplazmin |
| e. Mitokondrial sitokrom oksidaz | m. Laktoferrin |
| f. A, C, E vitaminleri | n. Bilirubin |
| g. Hemoglobin | o. Glutasyon |
| h. Ferritin, transferin | p. Sitokinler |

2. Ekzojen kaynaklı antioksidanlar:

- a. Enzim inhibitörleri
 - i. Ksantin oksidaz inhibitörleri
 - ii. Allopurinol, oksapurinol
 - iii. Pterin aldehyt
- b. Rekombinant süperoksid dismutaz
- c. Trolox C (E vitamin analogu)
- d. NADPH oksidaz inhibitörleri

Süperoksid dismutaz: Süperoksid radikalının, hidrojen perokside dönüşümünü sağlar. Oluşan dismutasyon ile açığa çıkan hidrojen peroksit, hücre için biyolojik avantaj sağlar.

Katalaz: Yüksek konsantrasyonda oluşan hidrojen peroksidi suya ve moleküler oksijene indirger.

Glutasyon peroksidaz: Eritrositlerde oksidan strese karşı en etkili antioksidandır. Selenyuma ihtiyaç duyan tek enzimdir. Birbirine kenetli enzim sistemi glutasyon peroksidaz ve glutasyon redüktaz, glutasyon harcayarak hidrojen peroksidin suya indirgenmesini sağlar.

Glutasyon-S transferaz: Araşidonik asit ve linoleat hiperoksidleri gibi lipid peroksidlerine karşı selenyum bağımsız glutasyon peroksidaz aktivitesi göstererek bir savunma mekanizması oluştururlar. Bu görevlerinin dışında bağlayıcı ve taşıyıcı rolleri de

vardır. Yabancı maddeleri glutatyona bağlayarak onları suda çözünür hale getirirler ve böylece oluşan konjugatlar, kolaylıkla vücuttan atılabilirler. Bir çok pigment (bilirubin, hematin vb), kolik asitler, steroid hormonlar, polisiklik aromatik hidrokarbonlar glutatyon-S transferazlar tarafından bağlanıp taşınabilmektedirler.

Mitokondrial sitokrom oksidaz: Solunum zincirinin son enzimi olan sitokrom oksidaz, bol miktarda enerji üretimi sağlayan bir reaksiyon ile süperoksidi detoksifiye eder.

Askorbik asit: Güçlü bir antioksidan olan vitamin C, suda çözünme özelliği olmasına rağmen lipid peroksidasyonunu başlatan radikallerin etkilerini yok ederek hücre membranlarını hasardan korur. Antiproteazların, oksidan maddeler ile inaktive olmasını engeller. E vitaminin rejenerasyonunda görev alarak tokoferoksil radikalini α -tokoferole indirger ve E vitamini ile birlikte etkili bir antioksidan aktivite gösterir. Fagositozda gerekli bir üründür. Ayrıca kemotaksis sırasında da bakterisidal maddelerin oksidatif parçalanma ürünlerine karşı hücreleri koruyucu özelliği vardır (109). Düşük konsantrasyonlarda prooksidan, yüksek konsantrasyonlarda antioksidan etki gösterir.

Karoten (vitamin A ön maddesi): Serbest oksijen radikallerini temizleme özelliği nedeni ile etkili bir antioksidandır. Aynı zamanda lipid fazda zincir kırma özelliğinden dolayı peroksid radikallerinin oluşumunu önler. Tekli oksijen hasarına karşı son derece güçlü antioksidan etki gösterir. Hücre DNA'sının korunmasında ve fagositik hücrelerin otooksidatif hasardan korunmasında rolü olduğu gösterilmiştir (110).

Vitamin E: Yağda eriyen vitaminlerden olan E vitamininin en önemli fonksiyonu, oksidatif hasara karşı hücre ve organellerin intraselüler morfolojilerini koruyan biyolojik membranlarını korumaktır. Biyolojik membranların, poli doymamış yağ asitlerinin arasındaki oksidatif zincir reaksiyonlarını kırarak işlev görür ve lipid peroksidasyonunu inhibe eder.

Tokoferolün antioksidan etkisi, yüksek oksijen konsantrasyonlarında etkilidir. Bundan dolayı eritrosit ve solunum sistemi membranları gibi en yüksek kısmi oksijen basınçlarına maruz kalan lipid yapılarda etkileri belirgindir (109).

Diğer antioksidanlar: Transferin, laktoferrin, haptoglobülin, hemopeksin, serüloplazmin, bilirubin, albümin genelde etkilerini serbest demir ve bakır iyonlarını bağlayarak gösterirler.

2.4. TOTAL ANTİOKSİDAN KAPASİTE

Antioksidan savunma sistemleri, özgül etkiler dışında bir ortak etkiler ve ilişkiler ağı oluşturur (111). Örneğin; vitamin C ve glutatyon, vitamin E'nin rejenerasyonunu sağlayarak; ürik asit, vitamin C'nin otooksidasyonunu engelleyerek sinerjistik etki gösterirler yine kerotonioidler, vitaminE radikalini ortadan kaldırırken askorbik asit de kerotonoid radikalini ortadan kaldırır.

Böylece antioksidan durumu göstermede tek tek antioksidan ölçümü yanında değişik antioksidanları ortak etkilerinin ölçümüne yani 'total antioksidan kapasite' nin bilinmesine ihtiyaç doğar. Sonuçta plazmanın total antioksidan kapasitesinin her antioksidanın tek başına etkilerine ek olarak değişik antioksidanlar arasındaki ilişkilere bağlı olduğu söylenebilir (111).

2.5. OKSİDAN STRES

Organizmada normal şartlarda da oluşan serbest radikal üretimi, değişik savunma mekanizmaları ile ortadan kaldırılır. Bu nedenle patolojik bir durum oluşmaz. Serbest radikal oluşum hızı ve serbest radikal miktarı savunma mekanizmalarının gücünü aştığı zaman oksidan stres ortaya çıkar. Sonuç olarak serbest radikallerinin hücre fonksiyonlarına net etkisi, radikal ürünleri ile koruyucu sistemler arasındaki dengeye bağlıdır (112).

3. MATERYAL ve METOD

3.1. Hasta ve Kontrol Grubu:

Çalışmaya, Yüzyüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk hematoloji polikliniğinde takip edilen İTP'li hastalar alındı. Çalışma grubundaki hastalar; yüksek doz steroid tedavisi öncesi ve sonrası akut İTP'li hastalar ve kronik İTP'li hastalar olmak üzere üç gruba ayrıldı. Bulgular, sağlıklı çocuklardan oluşan kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Akut İTP'li grupta 27 hasta, kronik İTP'li grupta 25 hasta vardı. Tüm hastaların başvuru anındaki yaş, cinsiyet, hastalık başlangıç yaşı kaydedildi. Kontrol grubu olarak da genel çocuk polikliniğine başvuran, enfeksiyonu bulunmayan, herhangi bir hastalığı olmayan, ilaç kullanmayan ve trombositopenisi olmayan 21 sağlıklı çocuk alındı.

Çalışma grubuna alınan çocuklar için başlıca aşağıdaki tanı kriterleri kullanıldı:

Akut İTP tanı kriterleri:

1. Trombositopeni (trombosit sayısı $< 150.000/mm^3$),
2. Kemik iliğinde megakaryositlerin artışı,
3. Trombositopeni yapabilecek başka bir hastalığın olmaması.

Kronik İTP tanı kriterleri:

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

Hastalara yüksek doz steroid tedavisi olarak, metilprednizolon ilk 3 gün 30 mg/kg/gün, takip eden 4 gün 20 mg/kg/gün intravenöz verildi.

Akut hastalardan yüksek doz steroid tedavisi öncesi ve sonrası olmak üzere iki defa; kronik hastalardan da bir defa Hb, Hct, Plt, WBC, MPV, malondialdehid, total oksidan kapasite, total antioksidan kapasite ve oksidatif stres indeksi parametreleri

düzeyleri için kan alındı. Yeni tanı konmuş her hastada trombositopeni nedeni olabilecek bir enfeksiyon; periferik yayma ve kemik iliği yapılarak da diğer hematolojik hastalıklar ve malignensi tanısı dışlandı. Oksidan ve antioksidan kapasite çalışılması için alınan kanlar santrifüj edildikten sonra serum kısmı, -28C°'de derin dondurucuda saklandı. Çalışma günü örnekler derin dondurucudan alınarak adı geçen testler laboratuvarında çalışıldı. Kontrol grubunda ise hastalarda sadece bir kez yukarıda belirtilen tetkikler yapıldı. Alınan kanlar santrifüj edildikten sonra serum kısmı, -28 C°'de saklandı. Hasta ve kontrol serum örnekleri toplu olarak bir defada çalışıldı.

Total antioksidan kapasite, total oksidan kapasite, oksidatif stres indeksi ve malondialdehid düzeyleri için alınan kanlar Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya laboratuvarında çalışıldı.

3.2. Tam kan parametrelerin ölçümü:

Tam kan sayımları hastanemiz pediatrik hematoloji laboratuvarında tam kan ölçümü Coulter LH 750 tam kan cihazında, Scatter Pac, Lyse III ve Isoton-III solusyonları kullanılarak çalışıldı.

3.3. Total Antioksidan Kapasite (TAK), aşağıda tarif edilen yöntem ile ölçüldü:

Prensip: Erel tarafından (115) geliştirilen tam otomatik bir yöntem olup, güçlü serbest radikallere karşı vücudun total antioksidan kapasitesini ölçen bir metoddur. Fe⁺-o-dianisidine kompleksi hidrojen peroksit ile Fenton tipi reaksiyon oluşturarak OH radikalini oluşturur. Bu güçlü reaktif oksijen türü indirgen düşük pH'da renksiz o-dianisidine molekülü ile reaksiyona girerek san-kahverengi dianisidyl radikallerini oluştururlar. Dianisidyl radikalleri ileri oksidasyon reaksiyonlarına katılarak renk oluşumu artmaktadır. Ancak örneklerdeki antioksidanlar bu oksidasyon reaksiyonlarını bastırarak renk oluşumunu durdurmaktadırlar. Bu reaksiyon otomatik analizörde spektrofotometrik olarak ölçülerek sonuç verilmektedir (116).

Reaktifler:

Reaktif-1: 75 mM Clark tamponu (pH=1.8) içerisinde 10 mM o-Dianisidine ve 45 AM $\text{Fe}(\text{NH}_4)_2(\text{SO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ çözülerek hazırlandı.

Reaktif-2: 7,5 mM hidrojen peroksit 75 mM Clark tamponu (pH=1.8) içerisinde karıştırılarak hazırlanır.

3.4. Total Oksidant Seviye (TOS), aşağıda tarif edilen yöntem ile ölçüldü:

Prensip: Örnekte bulunan oksidanlar ferröz iyon-o-dianisidine kompleksini ferrik iyona oksitlerler. Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırarak yaklaşık üç katına çıkarmaktadır. Ferrik iyonlar asidik ortamda xlenol orange ile renkli bir kompleks oluştururlar. Örnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülmektedir ve tam otomatik kolorimetrik bir yöntemdir (117).

Reaktifler:

Reaktif-1: 140 mM'lık NaCl çözeltisi içerisine 25 mM H_2SO_4 çözülerek ana solüsyon hazırlanır. Ana solüsyonda önce % 10 oranında gliserol çözülüp daha sonra total volümde 250 Xlenol orange çözülerek hazırlanır.

Reaktif-2: Ana solüsyon içerisinde önce 10 mM o-Dianisidine dihidrochloride çözülüp sonra 5 mM amonyom ferröz sülfat çözülerek reaktif hazırlanır.

3.5. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ):

Total oksidant seviyesinin (TOS) Total Antioksidan Kapasiteye (TAK) oranı olarak tanımlandı. Hesap için TAK (millimole Trolox equivalent / liter) birimi micromole Trolox equivalent / litre'ye dönüştürüldü ve OSİ: $[\text{TOS (mmol/L)} / \text{TAK (mmolTrolox equivalent/L)}] \times 100$ formülü ile hesaplandı (118).

3.6. Malondialdehid (MDA):

Prensip: Lipit peroksidasyonunun sekonder ürünü olan malondialdehid, thiobarbituric ile asit ortamda 97°C’ de reaksiyonu sonunda pembe renk oluşmaktadır. Oluşan pembe rengin florometrik olarak ölçümüne (Eks:525nm, Em:547nm) dayanan bir metoddur.

Reaktifler:

DETBA çözeltisi: 10mmol/L 1,3-diethylthiobarbütirik asid 75 mol/L fosfat tamponu (pH=3) içerisinde çözünerek hazırlanır.

Yöntemin uygulanışı: 25 µl plazma 0,5 ml DETBA çözeltisi içerisinde karıştırılıp 96 °C’de bir saat inkübasyona bırakılır. Örnekler 5 dakika buz banyosunda bırakıldıktan sonra 2,5 ml n-bütanol eklenir. Karışım vortekslenerek 1500 X g de 4 C°’ de 10 dakika santrifüj edilir ve süpernatant alınıp florometrede okutulur. (Exitasyon= 539 ve emisyon= 553) Standart olarak tetraepoksipropan kullanılır. Birimi µmol/L olarak verilir (119).

3.7. İstatistiksel Analiz: Veriler ortalama $\pm$ standart hata şeklinde ifade edildi. Verilere tek yönlü varyans analizi (ANOVA) istatistik yöntemi uygulandı. Anlamlı bulunan gruplar için anlamlılığın ortaya koyan grubu belirlemek amacıyla post-hoc Tukey’s HSD (honestly significance deifference test) uygulandı. Veriler arasındaki ilişkilendirmede Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Olasılık değerinin 0.05’ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirildi.

3.8. Hasta onam ve izin: Akut ve kronik İTP tanısı alan hastaların ailelerine hastalık ve çalışmada yapılacak laboratuvar tetkikleri hakkında bilgi verilip yazılı izinleri alındı. Kontrol grubundaki çocukların ailelerine, kan değerlerinin bir çalışmada kullanılacağına dair bilgi verilip sözel izinleri alındı.

3.9. Etik Kurul: Bu tez çalışması Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Etik Kurulu tarafından da onaylanmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya akut İTP tanısı alan 25 hasta, kronik İTP tanısı ile izlenmekte olan 27 hasta ve kontrol grubu olarak çocuk polikliniğine başvuran sağlıklı 21 çocuk dahil edildi. Polikliniğimize peteşi, purpura veya mukozal kanama şikayeti ile başvuran hastalarda öykü, fizik muayene ve labaratuvar tetkikleri ile diğer trombositopeni nedenleri dışlanarak akut İTP tanısı konanlar çalışma grubuna alındı. Tüm yeni tanı alan hastalara yüksek doz steroid tedavisi öncesi, kemik iliği incelemesi yapıldı. Kemik iliği incelemelerinde hastaların tümünde megakaryositler artmış olarak bulundu ve ek patolojik bulguya rastlanmadı. Kontrol grubunun öykü, fizik muayene ve labaratuvar tetkikleri normaldi.

Akut İTP'li 25 hastanın 12'si kız, 13'ü erkek ve erkek/kız oranı: 0.9 idi. Kronik İTP'li hastaların 15'i kız, 12'si erkek ve erkek/kız oranı: 1.2 idi. Kontrol grubundaki hastaların 10'u kız, 11'i erkek ve erkek/kız oranı: 1.1 idi. Çalışmaya alınan olgular 3–11 yaşları arasında olup akut İTP olgularının yaş ortalaması 6.00 ± 2.61 yıl, kronik İTP olgularının yaş ortalaması 7.41 ± 3.42 yıl ve kontrol grubunun yaş ortalaması 7.90 ± 3.22 yıl idi. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistik olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$).

Grupların dermografik özellikleri tablo 15'de verilmiştir.

Tablo 15: Çalışma ve kontrol grubunun dermografik özellikleri

	Akut İTP	Kronik İTP	Kontrol grubu	p
Yaş (yıl) (ortalama±standart hata)	6.00 ± 2.61	7.41 ± 3.42	7.90 ± 3.22	>0.05
Kız	12	15	10	>0.05
Erkek	13	12	11	

Çalışmaya alınan hastaların hematolojik parametreleri tablo 16, 17 ve 18’de verilmiştir.

Tablo 16: Akut İTP’li hastaların steroid öncesi ve sonrası hemogram değerleri

Hasta no	Hemoglobin (gr/dl)		Hematokrit (%)		Trombosit (/mm ³)		MPV (fl)	
	Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra
1	12.3	12.7	36.2	37.7	15000	128000	8.8	9.4
2	13.2	14.2	38.3	41.2	32000	183000	8.5	9.7
2	13.5	13.4	39.7	40.1	11000	305000	9.9	7.3
4	12.5	11.9	36	36.4	1000	284000		6.3
5	7.4	12.6	23.9	37.4	17000	347000	8.6	8.1
6	11.2	11.5	32	33.1	4000	224000		8.1
7	13.6	14.6	40.2	41.7	15000	252000	5.0	10.4
8	12.5	12.1	38.1	35.8	1000	832000		6.8
9	12.9	14.6	37.3	42.5	26000	242000	0.02	8.3
10	12.3	13.3	36.8	40.1	7000	445000		6.7
11	12.7	13.6	37.5	39.2	4000	430000		6.7
12	12.2	12	37.1	34.1	7000	210000	7.4	7.4
13	11.7	13.4	34.5	38.3	33000	115000	0.03	8.1
14	12.7	10.4	38	31.7	2000	120000	9.3	8.4
15	12.8	7.2	40.1	19.6	5000	371000		6.8
16	11.3	10.1	32.6	30.3	53000	142000	8.3	8.5
17	12.1	10.9	33.5	32.9	16000	130000	0.01	9.1
18	12.7	12.6	38.2	38.3	14000	197000		8.6
19	13.6	12.4	39	35.4	10000	206000		7.9
20	6.9	10.9	19.7	32.9	48000	41000	0.05	12.9
21	13.5	15.9	38	45.1	45000	457000	5.4	6
22	12.3	11.2	36.7	33	3000	331000	6.3	6.6
23	11.2	15.9	33.6	45.1	2000	457000	6.8	6
24	12.6	13.1	36.4	38.7	15000	402000		7
25	10.8	11.3	31.7	33.5	81000	253000	0.066	7

Tablo 17: Kronik İTP’li hastaların hemogram değerleri

Hasta no	Hemoglobin (gr/dl)	Hematokrit (%)	Trombosit (/mm ³)	MPV (fl)
1	15.7	45.6	17000	8.8
2	7.9	25.2	4000	8.1
3	11	31.9	6000	7.5
4	13	38.1	31000	11.8
5	12.2	36.4	119000	8.8
6	14	39.4	130000	8.9
7	15.5	43.5	135000	7.2
8	14.2	42.6	4000	7.4
9	14.2	42	122000	8.8
10	13.6	37.8	95000	8.3
11	12.2	36.8	27000	8.3
12	14.5	42.6	120000	8.4
13	12.7	37.3	49000	9.3
14	13.1	40.6	137000	8.7
15	10.3	32.1	28000	10.7
16	14.9	42.6	34000	9.1
17	14.4	40.5	128000	7.4
18	14.9	42.9	43000	8.9
19	14.1	41.1	107000	8.9
20	15.5	46.3	25000	9.8
21	13.2	37.4	133000	6.8
22	11.8	35.7	15000	10.7
23	13	38.2	20000	10.9
24	13.5	40.1	1000	4.7
25	13.9	41.8	43000	13.2
26	14.4	43.5	12000	0.01
27	14.9	42.2	33000	6.7

Tablo 18: Kontrol grubunun hemogram değerleri

Hasta no	Hemoglobin (gr/dl)	Hematokrit (%)	Trombosit (/mm ³)	MPV (fl)
1	13	40	144000	7.5
2	14	44	254800	6.5
3	14	43	268000	7.2
4	14	45	168200	8.1
5	13	41	155000	9.2
6	15	45	362140	5.5
7	13	39	202000	6.2
8	14	41	192000	7
9	15	45	172000	5.1
10	14	42	156000	5.3
11	14	41	187000	4.9
12	15	43	196000	6
13	14	42	201000	5.4
14	15	44	406000	6.2
15	14	41	187000	5.7
16	14	40	165000	6.5
17	14	39	184000	7.2
18	14	39	174200	7.1
19	15	44	350000	6.9
20	14	43	302100	7.5
21	15	45	165400	7.8

Çalışmaya alınan olguların malondialdehid, total antioksidan kapasite, total oksidan kapasite ve oksidan stres indeksi parametreleri tablo 19, 20 ve 21’de verildi.

Tablo 19: Akut İTP’li hastaların streoid tedavisi öncesi ve sonrası MDA, TOS, TAK ve OSİ değerleri

Hasta no	MDA(μ mol/L)		TOS(mmol H ₂ O ₂ equiv./L)		TAK(μ mol trolox equiv./L)		OSİ	
	Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra
1	7.43	6.63	27.3	28.2	1.02	1.05	26.75	
2	199.4	46.66	192.9	78.2	1.21	1.04	159.66	74.92
3	44.74	11.19	66.88	41.32	1.03	1.26	65.2	32.7
4	102.47	131.68	129.38	155.91	0.98	0.67	132.4	232.17
5	18.53	21.74	34.53	70.52	1.04	1	33.14	70.33
6	7.87	17.74	12.68	28.88	1.21	1.01	10.45	28.61
7	145.84	5.08	171.37	19.44	0.87	0.97	197.88	20.13
8	148.49	244.37	172.89	232.85	0.73	1.21	235.53	192.64
9	68.09	31.64	91.54	43.91	0.99	0.99	92.58	44.51
10	13.39	27.33	39.49	58.75	1.16	1.44	34.04	40.86
11	141.27		165.96		0.92	1.44	180.53	
12	30.39	98.28	79.52	119.27	1.2	1.04	66.42	114.46
13	8.5	34.25	25.73		1.03	1.42	25.03	
14	17	7.81	32.11	28.31	1.38	0.91	23.34	31.19
15	88.68	104.2	112.64	127.23	0.99	0.83	114.19	153.05
16	34.12	3.86	57.82	16.66	1.01	0.97	57.4	17.13
17	14.94	5.79	26.04	24.1	1.3	0.89	20.05	27.1
18	107.62	3.92	131.81	15.88	0.94	0.98	140.2	16.17
19	18.52	10	29.42	28.79	1.2	0.97	24.57	29.82
20	8.13	9.54	25.19	35.28	0.95	0.98	26.47	35.85
21	19.08	22.62	30.58	35.64	1.14	1.27	26.84	27.98
22	117.35	72.56	139.49	91.31	1.2	1.17	116.52	77.78
23	21.77	16.07	34.16	32.2	1.28	1.21	26.72	26.69
24	22.97	17.4	40.72	55.11	1.28	1.15	31.74	47.89
25	7.2	22.76	20.19	74.38	1.19	1.11	17.03	66.92

Tablo 20: Kronik İTP'li hastaların MDA, TOS, TAK ve OSİ index değerleri

Hasta no	MDA(μ mol/L)	TOS(mmol H ₂ O ₂ equiv./L)	TAK(μ mol trolox equiv./L)	OSİ
1	14.28	51.23	1.14	44.97
2	6.47	20.38	0.95	21.52
3	7.97	29.37	1.04	28.37
4	6.06	23.02	1.02	22.59
5	32.16	100.3	1.29	77.9
6	15.46	51.84	1.07	48.56
7	9.78	37.89	1.03	36.94
8	9.17	35.69	1.07	33.29
9	14.64	52.83	1.53	34.62
10	17.88	62.02	1.16	53.35
11	5.78	25.36	0.99	25.71
12	11.63	44.02	1.1	39.94
13	11.46	41.13	1.05	39.3
14	5.88	23.18	1.01	22.96
15	25.09	82.63	1.27	64.88
16	5.79	22.71	1.05	21.55
17	5.85	24.24	0.99	24.52
18	6.63	27.39	1.2	22.83
19	5.96	22.1	1.12	19.68
20	5.84	25.45	0.95	26.81
21	6.73	28.92	1.25	23.13
22	26.13	45.46	1.16	39.19
23	8.11	29.87	1.05	28.54
24	5.03	13.55	1.01	13.42
25	9.47	34.83	0.97	36.07
26	27.29	83.48	1.3	64.03
27	4.53	17.8	1.02	17.39

Tablo 21: Kontrol grubunun MDA, TOS, TAK ve OSİ index değerleri

Hasta no	MDA(μ mol/L)	TOS(mmol H ₂ O ₂ equiv./L)	TAK(μ mol trolox equiv./L)	OSİ
1	7.8	7.31	1.48	0.56
2	5.56	8.22	1.98	0.36
3	11.12	11.65	2.16	0.28
4	1.23	8.53	2.12	0.65
5	3.45	9.17	0.98	0.42
6	4.65	9.67	2.2	0.46
7	5.47	8.54	2.41	0.71
8	6.14	10.21	1.10	0.69
9	9.20	8.62	1.98	0.38
10	8.90	9.87	2.14	0.69
11	10.1	10.54	1.01	0.41
12	9.71	7.89	1.03	0.57
13	9.12	8.99	1.09	0.70
14	6.87	10.85	1.07	0.54
15	5.96	11.14	1.1	0.62
16	3.13	9.50	1.21	0.71
17	4.97	9.85	1.7	0.64
18	7.28	9.23	1.05	0.42
19	6.56	10.55	2.05	0.39
20	6.17	9.69	1.98	0.56
21	5.86	8.75	1.75	0.61

Tablo 22: Verilerin istatistiksel analiz sonuçları

Gruplar	Çalışma gruplarının kan parametreleri (ortalama $\pm$ standart hata)							
	Hemoglobin (g/dl)	Hematokrit (%)	Trombosit (/mm ³)	Ortalama trombosit volümü (fl)	Malondialdehid (μ mol/L)	Total Oksidan Kapasite (mmol H ₂ O ₂ equiv./L)	Total Antioksidan Kapasite (μ mol trolox equiv./L)	Oksidan Stres İndeksi
Kontrol (n=21)	14.14 $\pm$ 0.14	42.20 $\pm$ 0.47	218659.0 $\pm$ 16520.2	6.61 $\pm$ 0.24	6.63 $\pm$ 0.55	9.47 $\pm$ 0.25	1.60 $\pm$ 0.11	0.54 $\pm$ 0.03
Akut İTP Tedavi öncesi (n=25)	12.02 $\pm$ 0.33 ^a	35.40 $\pm$ 0.96 ^a	18680.0 $\pm$ 3994.9 ^a	5.29 $\pm$ 1.11	56.56 $\pm$ 11.45 ^a	75.62 $\pm$ 11.66 ^a	1.08 $\pm$ 0.04 ^a	75.39 $\pm$ 13.14 ^a
Akut İTP Tedavi sonrası (n=25)	12.47 $\pm$ 0.38 ^a	36.56 $\pm$ 1.07 ^a	279840.0 $\pm$ 34194.7 ^b	7.90 $\pm$ 0.33 ^b	40.56 $\pm$ 11.38 ^a	62.71 $\pm$ 11.06 ^a	1.09 $\pm$ 0.03 ^a	64.04 $\pm$ 12.54 ^a
Kronik İTP (n=27)	13.43 $\pm$ 0.33 ^b	39.41 $\pm$ 0.88 ^b	103333.3 $\pm$ 24761.0 ^{abc}	8.49 $\pm$ 0.50 ^{ab}	11.52 $\pm$ 1.51 ^{bc}	39.14 $\pm$ 4.18 ^b	1.10 $\pm$ 0.03 ^a	34.53 $\pm$ 3.06 ^{ab}

Post-hoc Tukey's HSD testi sonuçları:

a: p<0.05 (kontrol grubu ile karşılaştırma),

b: p<0.05 (Tedavi öncesi grubu ile karşılaştırma),

c: p<0.05 (Tedavi sonrası grubu ile karşılaştırma).

Tablo 23: Hasta grupları arasındaki Pearson korelasyon katsayıları

	A1	B1	C1	A 2	B 2	A 3	B 3	A 4	B 4	A 5	B 5	C 2	C 3	C 4	C 5
A 1	1														
B 1	-.137	1													
C 1	-.045	-.252	1												
A 2	-.508*	.377	-.357	1											
B 2	-.345	-.646*	-.298	.492*	1										
A 3	-.571*	.350	-.324	.950*	.551*	1									
B 3	-.281	-.634*	-.342	.469*	.974*	.511*	1								
A 4	.290	-.428*	.424*	-.736*	-.537*	-.748*	-.502*	1							
B 4	.216	.416*	-.193	.037	-.054	-.054	-.044	-.118	1						
A 5	-.538*	.451*	-.301	.908*	.633*	.969*	.571*	-.808*	-.027	1					
B 5	-.322	-.444*	-.344	.419	.896*	.478*	.937*	-.469*	-.311	.514*	1				
C 2	-.148	.170	.050	-.020	.137	-.014	.208	-.183	.000	-.042	.186	1			
C 3	-.089	.166	.158	-.111	.118	-.097	.185	-.151	-.021	-.076	.184	.940*	1		
C 4	-.191	.174	.266	-.168	.035	-.018	.000	-.034	-.062	-.009	.001	.620*	.660*	1	
C 5	-.038	.147	.143	-.095	.125	-.114	.201	-.170	.021	-.087	.195	.921*	.982*	.521*	1

* p<0.05

A: Akut İTP tedavi öncesi, B: Akut İTP tedavi sonrası, C: Kronik İTP

1: Trombosit sayısı, 2: Serum MDA seviyesi, 3: Serum TOS seviyesi, 4: Serum TAK seviyesi, 5: Serum OSİ seviyesi

Çalışmaya alınan gruplar arasında hemoglobin, hematokrit, trombosit ve MPV değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p<0.05$). Akut İTP'li hastaların yüksek doz steroid tedavi öncesi hemoglobin ve hematokrit değerleri, kontrol grubundaki olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ($p<0.05$). Akut İTP'li hastaların yüksek doz steroid tedavisi öncesi trombosit değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşükken ($p<0.05$) tedavi sonrasındaki trombosit sayısındaki yükselme de tedavi öncesi gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Akut İTP'li hastalarda yüksek doz steroid tedavi öncesi önemdeki MPV değerlerinde, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir düşüklük vardı. Tedavi sonrası MPV değerleri ise tedavi öncesi değerlere göre anlamlı derecede artmış olarak bulundu ($p<0.05$).

Çalışma grubuna alınan olgular oksidan ve antioksidan sistemlerin durumunun değerlendirilmesi için serum malondialdehid, total oksidan kapasite, total antioksidan kapasite ve oksidan stres indeksi açısından da incelendi. Gruplar arasında bu değerler bakımından da istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar vardı. Malondialdehid ve total oksidan kapasite değerleri akut İTP'li hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ($p<0.05$). Yüksek doz steroid tedavi sonrası değerlerinde düşme vardı fakat bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Kronik hastalardaki malondialdehid ve total oksidan kapasite değerleri de kontrol grubuna göre daha yüksekti fakat bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Oksidan stres indeksi parametreleri de hasta gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p<0.05$) ve bu yükseklik, akut İTP'li yüksek doz steroid tedavisi almamış olgularda daha fazlaydı. Total antioksidan kapasite değerleri de hasta gruplarının hepsinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.05$).

Çalışmaya alınan hasta gruplarında tromboit sayısı ile serum malondialdehid, total oksidan kapasite, total antioksidan kapasite ve oksidan stres indeksi parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin olup olmadığı da araştırıldı. Akut İTP'li yüksek doz steroid tedavisi öncesi grupta trombosit sayısı düştükçe serum malondialdehid, total oksidan kapasite ve oksidan stres indeksi parametrelerinde anlamlı yükseklikler saptandı ($p<0.05$). Trombosit sayısı düşmesi ile oksidan sistemin aktivitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir ilişki vardı ($p<0.05$). Öte yandan aynı hasta grubunda trombosit sayısı düştükçe antioksidan kapasitede de yükselme saptandı fakat istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişkilendirme yapılamadı ($p>0.05$). Akut İTP'li yüksek doz steroid tedavisi sonrası dönemdeki hasta grubunda trombosit seviyesi yükseldikçe oksidan sistemin değerlendirmesinde kullandığımız serum malondialdehid, total oksidan kapasite ve oksidan stres

indeksi parametrelerinin hepsinde istatistiksel olarak anlamlı derecede düşme ($p<0.05$) ve total antioksidan kapasite değeri de anlamlı düzeyde yükselme saptandı ($p<0.05$). Kronik hasta grubunda trombosit sayısı arttıkça total antioksidan kapasitede anlamlı derecede bir artış saptanırken ($p<0.05$) diğer parametrelerin trombosit sayısı ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

5. TARTIŞMA

Akut İTP, çocukluk çağının sık rastlanan, selim seyirli bir kanama bozukluğu olarak bilinmesine rağmen gerek hastalığın gerekse tedavilerinin getireceği riskler nedeni ile önemli bir hastalıktır. Çocukluk çağı İTP'sinde vakaların büyük bir kısmında 1–2 hafta önce geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu olmak üzere viral bir enfeksiyon geçirme öyküsünün olması, konakta gelişen hümmoral otoimmün olayın viral enfeksiyona sekonder geliştiğı savını desteklemiştir. Viral enfeksiyon sonrası gelişen İTP etiyopatogeneğinde, moleküler benzerlik ve çapraz reaksiyon sorumlu tutulsa da yapılan çalışmalarda, virüsler ve trombositler arasında moleküler benzerlik saptanamamıştır. Ayrıca bu hipotez, daha önceden geçirilmiş viral enfeksiyon öyküsü olmayan İTP vakaları için de uygun olmamaktadır.

Çalışmamızda olgularımızı 4 gruba ayırarak değerlendirdik. Birinci gruba başvuru anında akut İTP tanısı almış ve yüksek doz steroid tedavisi verilmemiş hastaları; ikinci gruba akut İTP tanısı almış ve yüksek doz steroid tedavisi verilmiş hastaları, tedavinin birinci haftası sonrasında; üçüncü gruba kronik İTP tanısı ile takipli hastaları ve dördüncü gruba da kontrol grubu olarak sağlıklı çocukları dahil ettik. Böylece akut İTP ve kronik İTP'nin, hematolojik parametreler ve oksidan antioksidan parametreler üzerine etkilerini görmeyi, bu parametreler arasında bir ilişki kurmayı ve öte yandan steroid tedavisinin özellikle oksidan antioksidan sistemler üzerine etkisini görmeyi amaçladık. Literatürü taradığımızda İTP'li hastalarda oksidan ve antioksidan durumu, steroid tedavisinin oksidan ve antioksidan sistemler üzerine etkisini araştıran kapsamlı bir çalışma bulamadık. Çalışmamızda yeni tanı almış akut İTP vakalarını yüksek doz steroid öncesi ve sonrası grup olarak ayırdık, hastalıkta oksidan ve antioksidan sistemlerin durumunu ve steroid tedavisinin özellikle akut İTP'de oksidan ve antioksidan sistemler üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

Akut İTP'li 25 hastanın 12'si kız, 13'ü erkek ve kronik İTP'li hastaların 15'i kız, 12'si erkek idi. Özellikle kronik İTP'nin kızlarda sık olarak görüldüğü belirtilmiş ise de çalışmamızda gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Çalışmaya alınan olgular 3–11 yaşları arasında olup akut İTP olgularının yaş ortalaması 6.00 ± 2.61 yıl, kronik İTP olgularının yaş ortalaması 7.41 ± 3.42 yıl idi. Çalışmamızda gruplar arasında cinsiyet açısından da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Hemoglobin ve hematokrit değerleri, akut İTP'li hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük; kronik hastalarda, tedavi almamış akut İTP'li hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek değerlerde bulundu. Yüksek doz steroid tedavisi almış

akut İTP’li hastalarda, tedavi almamış akut İTP’li hastalara göre hemoglobin ve hematokrit değerleri daha yüksekti fakat istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Yeni tanı almış akut İTP’li bir hastanın hemoglobin değeri 7.4 g/dl idi ve bu hastanın hemoglobin değeri yüksek doz steroid tedavisi sonrasında anemiye yönelik herhangi bir tedavi uygulanmadan yükselme gösterdi. Aynı gruptan başka bir hastamızın hemoglobin değeri bize başvuru anında 6.9 g/dl idi ve takiplerde 5.4 g/dl değerine düşmesi üzerine, anemi etiyolojisi araştırılmak üzere depo kanları alındıktan sonra, hastaya eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapıldı. Bu hastamızda hemoglobin düşüklüğüne yol açacak major bir kanama odağı saptanmadı ve anemisi demir eksikliği anemisi ile uyumluydu. Bu iki hastanın trombosit değerlerindeki bu denli düşüklükler tedavi almamış akut İTP’li grupta hemoglobin ve hematokrit değerlerinin ortalamasını düşürmüş olabilir.

Eğer mevcutsa, İTP hastalarındaki anemi genellikle normositiktir ve gastrointestinal sistemden veya mukozalardan kaynaklanan kanamalara bağlıdır. Şiddetli veya uzun süreli kanamalarda demir eksikliğine bağlı anemi gelişebilir. Genel olarak, İTP’li hastalardaki anti trombosit antikorlar eritrositlerle çapraz reaksiyona girmezler. Fakat hastalarda, kompleman kaybına ve immun mekanizmaların trombositleri etkilediği gibi eritrositleri de etkilemesine bağlı olarak eritrositlerde fragmentasyona neden olduğu bildirilmiştir (157). Bunun yanında oksidatif stres ve anemi arasında da yakın ilişki saptanmıştır. Serbest oksijen radikallerinin eritrosit membranlarında hasara yol açtığı (158) ve bunun sonucunda da immun tanınmanın tekrar yapıp bu eritrositlerin dolaşımdan uzaklaştırıldığı (159) rapor edilmiştir.

MPV değeri, hemostatik olarak daha aktif olan genç ve büyük trombositlere karşı yaşlı, küçük ve etkisiz trombositleri yansıtır. İTP’nin trombosit fonksiyonlarının yanında trombosit hacim parametrelerinde de değişiklikler yarattığı rapor edilmiştir (162). Kenet G. ve ark.’nın (160) 42 erişkin İTP’li hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada, MPV değerinin 8 fl altında olduğunda kanama riski ve sıklığında artış görüldüğü saptanmış ve MPV değerinin kanama riskinin önceden belirlenmesinde yardımcı olabileceği düşünülmüştür.

Bizim çalışmamızda tedavi almış akut İTP’li hastalarda MPV değerleri, tedavi almamış akut İTP’li hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. Kronik İTP’li hastalarda da akut İTP’li hasta grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. Çalışma grubumuzdaki hastaların birkaçında MPV değeri trombosit değerlerinin düşük olmasından dolayı laboratuvar tekniği ile ilişkili olarak ölçülemedi. Çalışmaya aldığımız hiçbir hastada major kanama saptanmadı; hastalarımızda peteşi, purpura tarzında veya mukozal kanamaları mevcuttu.

İdiyopatik trombositopenik purpurada tedavi ile özellikle ilk saatlerde trombosit sayısını yükseltmek hedeflenir. Tedavinin amacı trombosit sayısını güvenilir düzeylere yükseltmek ve tedaviye bağlı toksisiteyi en az düzeyde tutmaktır. Trombosit sayısını arttırmak için İVİG veya yüksek doz steroid kullanılmaktadır. Kortikosteroidler, antikor yapımını, RES tarafından trombosit yıkımını ve kapiller stabilizasyonu arttırarak kanamayı azaltırlar. Biz de çalışmamızda tüm akut İTP tanısını yeni almış hasta grubunda yüksek doz metilprednisolon (tedavinin ilk üç günü 30 mg/kg/gün, takip eden beş gün 20 mg/kg/gün) tedavisi uyguladık. Yedi günlük tedavi sonunda bu gruptaki tüm hastalarımızda, trombosit sayıları normal değerlerine ulaştı.

Çalışmamızda trombosit değerleri, tedavi almamış akut İTP'li hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu. Yüksek doz steroid tedavisi almış akut İTP'li hastalardaki trombosit yükselmesi de tedavi almamış akut İTP'li hastalarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlıydı. Kronik İTP'li hastalarda trombosit sayısı, tedavi almamış akut İTP'li hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek; tedavi almış akut İTP'li hastalar ve kontrol grubuna göre ise istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü.

Şimdiye kadar yapılan pek çok çalışma ile İTP'nin patogenezi aydınlatılmaya çalışılmış ve pek çok mekanizma açığa çıkarılmıştır (2,9–11,19,63). Trombosit düşüklüğü de bu mekanizmalarla açıklanmıştır. Biz de İTP'de, oksidan antioksidan sistemlerdeki değişiklikleri ve trombosit sayısındaki düşüklüğe neden olup olamayacağını göstermeyi amaçladık.

Harrington'un 1951 yılında İTP'li bir çocuktan alınan kanın verildiği bir alıcıda trombositopeni oluştuğunu gözlemesiyle İTP'nin otoimmün kökenli bir hastalık olduğuna inanılmış ve ilerleyen dönemde en sık Gp IIb-IIIa'ya karşı gelişmiş otoantikorlar gösterilmiştir (74,120).

Otoimmunitede hücrel immunitenin rolünün 1980'li yıllarda keşfedilmesiyle birlikte İTP'de hücrel immün sistem patolojileri de araştırılmaya başlanmıştır. Yapılan çalışmalarda özellikle kronik İTP'li hastalarda CD 4 (+) ve CD 8 (+) T hücre serileri normal popülasyona göre yüksek oranda saptanmıştır (121).

Seiple ve ark.nın yaptıkları farklı çalışmalarda İTP'li hastalarda CD 4 (+) T hücreleri, CD 3 (+) T hücreleri ve CD 19 (+) B hücreleri yüksek bulunurken CD 8 (+) T süpresör hücreleri düşük oranda bulunmuştur. IL-2, IL-10 ve IFN- γ seviyeleri yüksek tespit edilirken IL-4 ve IL-6 seviyeleri tespit edilememiştir. Hastalarda Th0/Th1 cevabının arttığını ve Th2 cevabının baskılandığını tespit etmişler ve hücrel tip immunitenin de İTP patogenezinde rol oynadığını belirtmişlerdir (44,122).

İTP’de aktif T hücrelerinin artması; IL–2, IL–10, IFN- γ gibi Th0/Th1 cevabı göstergelerinin yüksek bulunması; otoimmün hadiseyi baskılayan Th 2 ve IL–4 cevabının düşük olması; İTP’nin başlangıcında T hücre aktivasyonunu ve bunun sonucu olarak B hücrelerden otoantikor sentezi olduğunu desteklemektedir (120,121,123). Fakat halen T hücre aktivasyonunun gerçek sebebi bilinmemektedir.

Serbest radikal reaksiyonları, aerobik yaşam formlarının ortaya çıkışında rol almış önemli reaksiyonlardır. Bu reaksiyonların yaşama getirdiği katkıların yanında, yaşayan organizmaya zarar verebilme özellikleri bilim adamlarının ilgi odağı olmuştur. Günümüzde radikallerin artmış üretiminin hastalıkların nedeni mi, yoksa sonucu mu olduğu tartışılmaktadır. Otoimmün hastalıklar, genetik ve çevresel çeşitli faktörler sonucunda oluşurlar. Artmış oksidatif stresin özellikle inflamasyona katkıda bulunması, apoptotik hücre ölümünde ve immün sistem işlevlerinin azalmasında rol oynaması otoimmün hastalıklardaki rolünü düşündürmektedir (163).

Hemolitik anemiler, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, multiple skleroz, myastenia graves, tip–1 diyabetes mellitus gibi otoimmün hastalıklar oksidatif stres profilleri açısından incelendiğinde, defektif antioksidan potansiyel ve/veya artmış oksidatif stres bulunmuştur (124–150). Oksidatif stres, sadece sellüler komponentlerdeki hasar değil apoptozis ve gen aktivasyonunun da indüklendiği sellüler bir cevaptır. Artmış reaktif oksijen türlerinin, hastalığa katkıda bulunmaksızın eşlik eden bir biyokimyasal süreç olmayıp, hastalık patogenezinde üstlendikleri roller kesin olarak gösterilebilirse antioksidan tedavilerin değeri de o ölçüde artacaktır.

Beta talasemililerde hemolizin ana nedenlerinden biri oksidatif strese karşı artmış duyarlılıktır. Beta talasemi majorlu hastaların eritrositlerinde süperoksid iyon oluşumunun normale göre 8 kat arttığı rapor edilmiştir (124). Bunu kompanse etmek için de anti oksidan enzim sistemlerin bu hastalarda yüksek düzeyde olduğu fakat artan antioksidan enzimlerin kompanzasyona yetmediği ve antioksidan kapasitenin düştüğü rapor edilmiştir (125–127). Beta talasemili hastaların vitamin E ve vitamin C preparatları ile desteklenmesi sonrasında plazma glutatyon seviyelerinin arttığı bildirilmiştir (129). Ayrıca Amer J. ve ark.’nın yaptığı bir çalışmada (128) beta talasemili hastaların trombositlerinde artmış reaktif oksijen radikalleri ve azalmış glutatyon seviyeleri gösterilmiştir. Alfa talasemi, orak hücreli anemi ve glukoz 6 fosfat dehidrogenaz enzim eksikliğinde de oksidatif stresin arttığı ve antioksidan kapasitenin düştüğü gösterilmiştir (130–132).

Sistemik lupus eritematozis (SLE), etyolojisi bilinmeyen, özel antijenlere karşı oluşan antikorların sorumlu olduğu otoimmün bir hastalıktır. SLE’nin etiopatogenezinde lipid

peroksidasyonu ile oluşan serbest oksijen radikallerinin etkisi birçok araştırmacı tarafından incelenmiştir (133–135). Kurien ve ark. (133)'nin erişkinler üzerinde yaptıkları bir çalışmada, SLE'nin patogenezinde lipid peroksidasyonunun önemli rol oynadığını belirtmişler ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hasta grubunda süperoksid ve hidroksi radikalleri ve özellikle de malondialdehid seviyesini yüksek; katalaz, glutatyon peroksidaz ve süperoksid dismutaz gibi antioksidan enzim seviyelerini de düşük bulmuşlardır. Taysi ve ark.'nın (134) 2002'de ve Viperte ve ark.'nın (135) 2006'da yine erişkin SLE'li hastalar üzerinde yaptıkları çalışmalarında da kontrol grubuna göre anlamlı düzeylerde artmış malondialdehid seviyelerine karşın anlamlı derecede azalmış katalaz ve süperoksid dismutaz seviyeleri saptanmıştır. Çoğu araştırmacı SLE'deki oksidan stres artışını var olan vaskülitin oluşturduğu hipoksinin bir sonucu olarak değerlendirmişlerdir.

Romatoid artrit (RA), başlıca eklem tutulumu ile giden, etiyojisi tam açıklanamamış, kronik, otoimmün, multisistemik bir hastalıktır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar RA'ın patofizyolojisinde artmış oksidatif stres ve/veya defektif antioksidan durum olduğunu düşündürmektedir. RA'li erişkin hastalarda yapılan çalışmalarda, kontrol grubuna göre plazma MDA seviyesinin yüksek; A, C, E vitaminleri seviyesi ve glutatyon peroksidaz, katalaz ve süperoksid dismutaz enzim seviyelerinin düşük olduğu gösterilmiştir (136–139).

Bu hastalıklar dışında tip-1 Diyabetes mellitus, myastenia graves, grave's hastalığı, sjogren sendromu, psöriasis, multiple skleroz, Behçet hastalığı, Guillain-Barre sendromu gibi birçok otoimmün hastalıkta yapılan çalışmalardaki ortak sonuç otoimmün hastalıkların birçok genetik ve çevresel faktörlere bağlı olduğu; artmış oksidatif stresin hastalık patogenezinde (inflamasyon, apoptotik hücre ölümü, immunolojik tolerans) önemli rol oynadığıdır. Bu hastalıklarda artmış oksidatif stres ve defektif antioksidan mekanizmalar gösterilmiştir (140–147).

Literatürde İTP olan hastalarda görülen oksidatif stres ve antioksidan savunma mekanizması hakkında çok az bilgi bulunmaktadır. Çocukluk çağındaki İTP'de oksidatif stres ve antioksidan kapasite ile ilgili çalışmaya rastlanmamıştır. Polat ve ark.'nın (148), erişkin hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada, İTP'de lipid peroksit, glutatyon ve askorbik asit seviyelerini araştırmışlar; Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında lipid peroksit düzeyinin yüksek, glutatyon ve askorbik asit gibi antioksidan seviyelerinin düşük olduğunu bulmuşlardır.

1988'de Brox ve ark. (149)'nın yaptığı çalışmada İTP'li hastalar askorbik asit ile tedavi edilmiş ve iyi sonuçlar alınmıştır. Benzer bir çalışma Jubelirer S. (150) tarafından yapılmış fakat askorbik asidin İTP tedavisinde pek de etkili olmadığı rapor edilmiştir.

Bizim çalışmamızda akut İTP, kronik İTP ve kontrol grubunda serum malondialdehid, total oksidan seviye, total antioksidan kapasite ve total oksian seviyenin total antioksidan kapasiteye oranı şeklinde hesaplanan oksidatif stres indeksi çalışılarak bu hastaların oksidatif stres ve antioksidan kapasite durumları kendi aralarında ve kontrol grubu ile değerlendirildi. En yüksek malondialdehid ve total oksidan seviyenin yeni tanı almış ve steroid tedavisi verilmemiş akut İTP grubunda olduğu, buna paralel olarak en düşük total antioksidan kapasitenin de yine yeni tanı almış ve steroid tedavisi verilmemiş İTP grubunda olduğu görüldü. Yüksek doz steroid tedavisi almamış gruptaki bazı hastalarda total antioksidan kapasitede artış vardı fakat bu hastalarda oksidan parametrelerin artışı diğer hastalara göre daha fazlaydı. Gruplar tek tek ele alınıp karşılaştırıldığında serum malondialdehid ve total oksidan kapasite değerlerinin akut İTP'li grupta kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu görülürken kronik İTP'li grupta bu değerler tedavi öncesi akut İTP'li gruba göre anlamlı derecede düşüktü. Malondialdehid ve total oksidan stres değerleri akut İTP'li grupta steroid tedavisi sonrasında tedavi önceki değerlere göre daha düşüktü fakat bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildi. Total antioksidan kapasite değerleri tüm İTP'li gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olarak bulunmuştu. Total antioksidan kapasite değerlerinde steroid tedavisi almış akut İTP'li grupta, tedavi öncesi akut İTP'li gruba göre bir artış saptandı fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Oksidan stres indeksi değerleri de tüm İTP gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti, en yüksek değerler tedavi almamış akut İTP grubunda saptandı.

Çalışmaya alınan hasta grupları arasında tromboit sayısı ile serum malondialdehid, total oksidan kapasite, total antioksidan kapasite ve oksidan stres indeksi parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin olup olmadığı da araştırıldı. Akut İTP'li hasta grubunda yüksek doz steroid tedavisi öncesinde trombosit sayısı düşüşü ile oksidan sistemin aktivitesini gösteren parametrelerin yükselmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir ilişki saptandı. Hastalarda oksidan sistem göstergeleri yükseldikçe trombosit sayıları da orantılı olarak düşüyordu. Öte yandan aynı hasta grubunda trombosit sayısı düştükçe antioksidan kapasitede de bir yükselme vardı fakat istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişkilendirme yapılamadı. Akut İTP'li hasta grubunda yüksek doz steroid tedavisi sonrası dönemde, trombosit seviyesi yükseldikçe serum malondialdehid, total oksidan kapasite ve oksidan stres indeksi gibi vücut oksidan sisteminin göstergesi olan parametrelerin hepsinde istatistiksel olarak anlamlı derecede düşme ve total antioksidan kapasite değerinde de anlamlı düzeyde bir yükselme saptandı. Kronik hasta grubunda trombosit sayısı arttıkça total antioksidan kapasitede anlamlı derecede bir artış görüldü fakat diğer parametrelerin trombosit sayısı ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Oksidatif stresin artmasındaki bir mekanizma hastalığın seyrinde görülen kanamalar ve kanama sonrasında dokularda artan demir iyonu olabilir. Demir iyonu lipid peroksidasyonunda önemli bir iyondur ve yüksek hidroksil radikallerinin oluşumuna yol açar. Demir iyonu ve oksijen komplekslerinin, lipid peroksidasyonunu başlattığına dair yayınlar vardır. İTP'li hastalarda trombosit yıkımı sonucunda oluşan kanama, serbest oksijen radikallerinin artmasına yol açar. Lipid peroksidasyonu sonucu bu serbest radikallerin fazla üretimi ile malondialdehid seviyelerinde artış meydana gelir. Buna karşın glutatyon ve askorbik asit, serbest radikallerin seviyesini azaltıcı etkilidirler. Hastalarda glutatyon seviyesindeki düşüklük, artan serbest radikaller tarafından oluşturulan oksidasyona bağlı olabilir (148).

Öte yandan infeksiyöz olaylarda patojenler ve lökotrienler, prostaglandinler gibi mediyatör maddeler nötrofil, eosinofil ve makrofajları aktive ederler, membrana bağlı NADPH oksidaz enzimi yoluyla serbest oksijen radikallerinin salgılanmasına yol açarlar (5,6). Nötrofiller tarafından kullanılan antibakteriyal savunma mekanizması myeloperoksidaz enzimidir. Süperoksit radikalının dismutasyonu sonucu hidrojen peroksit oluşur. İnfeksiyöz ajanlarla savaş için gerekli olan serbest oksijen radikalleri, kan hücreleri tarafından aşırı salgılanacak olurlarsa bu kez yarar yerine zararlı olmaya başlarlar. İTP etiolojisinde de önceden geçirilmiş enfeksiyon öyküsünün olduğu göz önünde bulundurulursa hastalıkta artan oksidan stresin bir nedeni de bu olabilir.

Literatürde İTP'li hastalarda oksidatif stres ve antioksidan savunma kapasitesi hakkında az sayıda bilgi bulunmaktadır. Worner ve ark. (161) potasyum tetraaperoksokromat kullanarak serbest oksijen radikal tipleri oluşturdular ve statik ve dinamik yapıları ve trombosit membran fonksiyonunu bozduklarını gözlemlediler. Ohyashiki ve ark. (99) rat trombositlerinin serbest oksijen radikallerine maruz kaldıkları zaman trombosit lipid peroksidasyonunun arttığını ve buna paralel olarak agregasyon kapasitesinin azaldığını gösterdiler.

Lipid peroksidasyonu sonucunda oluşan serbest oksijen radikallerinin birçok hastalığın patogeneğinde rol oynamasının anlaşılması ile araştırmacıların bir kısmı steroid tedavisinin oksidan ve antioksidan mekanizmalara etkisini incelemişler ve steroid tedavisi ile oksidan hasarın gerilediğini göstermişlerdir. Steroidlerin bu etkisini de lipid peroksidasyonunu engelleyerek gösterdiğini bildirmişlerdir (151–155).

Yıldırım ve ark.'nın (151) adrenaletomili fareler üzerinde yaptıkları bir çalışmada, adrenaletomi sonrasında farelerin serumlarında ve mide dokularında peroksidaz ve süperoksit

dismutaz gibi antioksidan enzimlerin seviyelerinin azaldığı; daha sonra uygulanan prednizolon infüzyonunu takiben bu enzim seviyelerinde anlamlı derecede yükselme olduğu rapor edilmiştir.

Liu ve ark. (152), spinal kord hasarlı erişkin hastalarda, serum malondialdehid seviyelerini normalden daha yüksek değerlerde saptamışlar; bu hastalara uyguladıkları yüksek doz metilprednisolon (30 mg/kg iv) sonrasında malondialdehid seviyelerinde düşme tespit etmişlerdir. Bu araştırmacılar, metilprednisolonun antioksidan etkisini direk olarak değil de membran lipid peroksidasyonunu ve dolayısı ile hidroksi radikal oluşumunu engelleyerek gösterdiğini ileri sürmüşlerdir.

Valen ve ark. (153) deneysel olarak iskemi ve infarktüs oluşturdıkları farelere 40 mg/kg dozunda metilprednisolon uygulamışlar ve metilprednisolon vermedikleri kontrol grubu ile karşılaştırmışlar, yüksek doz metilprednisolon tedavisi alan farelerde özellikle reperfüzyon döneminde serum katalaz ve glutatyon peroksidaz seviyelerinde anlamlı artış saptamışlardır. Metilprednisolonun kalbi özellikle iskemi-reperfüzyon disfonksiyonundan koruyucu olduğunu ve bu etkisini dokuların reperfüzyon döneminde antioksidan aktivitesini arttırarak yaptığını rapor etmişlerdir.

Bizim çalışmamızda akut İTP'li hastalarda yüksek doz steroid tedavisinin oksidan/antioksidan sistemler üzerine etkisinin değerlendirilmesi amacı ile yüksek doz steroid tedavisi öncesi ve tedavi sonrası yedinci günde trombosit değerlerinin yanı sıra için serum malondialdehid, total antioksidan kapasite, total oksidan kapasite ve oksidan stres indeksi parametreleri çalışıldı. Özellikle yeni tanı almış ve yüksek doz steroid tedavisi verilmemiş hastalarda, kontrol grubuna kıyasla yüksek serum malondialdehid düzeyleri, artmış oksidan aktivite ve azalmış antioksidan aktivite saptanırken verilen steroid tedavi ile total antioksidan kapasitede anlamlı düzeyde yükselme gözlemlendi.

Bu bilgilerin ışığında, trombositlerdeki yapısal ve fonksiyonel değişikliklerden ve trombositopeni mekanizmasından yalnızca antijen-antikor reaksiyonunu sorumlu tutmanın yeterli olmadığını düşünmekteyiz. Serbest oksijen radikallerinin, trombositlerin yapısal ve fonksiyonel hasarında ve trombositopeninin mekanizmasında önemli bir rol oynayabileceğini ve serum antioksidan kapasitesindeki artışın oksidan sistemlerdeki artışı maskeleyemediğini düşünmekteyiz. Diğer çalışmalardan farklı olarak bizim çalışmamızda, çocuk hastalarda akut İTP'de total oksidan kapasitede artma ve total antioksidan kapasitede azalma olduğu, hastaların trombosit sayısı

düşüklüğü ile oksidatif sistemin aktivitesi arasında anlamlı bir ilişkinin bulunduğu ve steroid tedavisi ile oksidan parametrelerde düşme ve antioksidan parametrelerde belirgin yükselme olduğu gösterildi.

Bu hastalıkta oksidan/antioksidan dengesinin oksidatif stresin artması yönünde bozulmasının İTP'deki olayların bir sonucu mu, yoksa nedeni mi olduğu araştırmaya açık bir konudur.

6. SONUÇLAR

Araştırma ile ilgili veriler incelendiğinde şu sonuçlara varılmıştır:

1. Akut İTP'li 25 hastanın 12'si kız, 13' ü erkek; kronik İTP'li toplam 27 hastanın 15'i kız, 12'si erkek idi.
2. Çalışmaya alınan çocukların yaşları 3–11 yıl arasında değişiyordu.
3. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).
4. Hemoglobin değerleri, tedavi öncesi akut İTP grubunda en düşüktü. Yüksek doz steroid tedavisi sonrası hemoglobin değerleri artış gösterdi fakat bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).
5. Hematokrit değerleri, tedavi öncesi akut İTP grubunda en düşüktü. Yüksek doz steroid tedavisi sonrası hemoglobin değerleri artış gösterdi fakat bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).
6. MPV değerleri, tedavi almış akut İTP'li hastalarda, tedavi almamış akut İTP'li hastalara göre; kronik İTP'li hastalarda da akut İTP'li hasta grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ($p<0.05$).
7. Trombosit değerleri, tedavi almamış akut İTP'li hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.05$). Yüksek doz steroid tedavisi almış akut İTP'li hastalardaki trombosit yükselmesi, tedavi almamış akut İTP'li hastalarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).
8. Kronik İTP'li hastalarda trombosit sayısı, tedavi almamış akut İTP'li hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek; tedavi almış akut İTP'li hastalar ve kontrol grubuna göre ise istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ($p<0.05$).
9. Serum malondialdehid seviyeleri tüm hasta gruplarında kontrol grubuna göre artmıştı.
10. Akut İTP'li hasta grubunda yüksek doz steroid tedavisi sonrası MDA değerlerinde düşme saptandı fakat bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).
11. Total oksidan durum değerleri tüm hasta gruplarında kontrol grubuna göre yüksek değerlerdeydi ve bu yükseklik akut İTP'li hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Akut İTP'li hastalarda yüksek doz steroid tedavisi sonrasında serum TOS seviyelerinde, istatistiksel olarak anlamlı bulunmayan düşme görüldü ($p>0.05$).
12. Serum total antioksidan kapasite değerleri tüm hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ($p<0.05$). Akut İTP'li hasta grubunda total antioksidan seviyesi, yüksek doz steroid tedavisi sonrasında yükselmişti fakat bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

13. Çalışmaya katılan tüm gruplarda oksidan stres indeksi parametresi, kontrol grubuna göre anlamlı düzeylerde yüksekti ($p<0.05$). Akut İTP'li hastalarda, yüksek doz steroid tedavi sonrasında anlamlı olmayan düzeylerde bir düşüklük saptandı ($p>0.05$).
14. Akut İTP'li yüksek doz steroid tedavisi almamış grupta trombosit sayısı düştükçe oksidan sistemin aktivitesini gösteren parametrelerin yüksekliği arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir ilişki saptandı ($p<0.05$). Aynı hasta grubunda trombosit sayısı düştükçe antioksidan kapasitede de bir yükselme vardı fakat istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi ($p>0.05$).
15. Akut İTP'li hasta grubunda yüksek doz steroid tedavisi sonrası dönemde trombosit seviyesi yükseldikçe oksidan sisteminin göstergesi olan parametrelerin hepsinde istatistiksel olarak anlamlı derecede düşme ve total antioksidan kapasite değerinde de anlamlı düzeyde yükselme saptandı ($p<0.05$).
16. Kronik hasta grubunda trombosit sayısı arttıkça total antioksidan kapasitede anlamlı derecede bir artış görüldü ($p<0.05$) fakat diğer parametrelerin trombosit sayısı ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

7. KAYNAKLAR

1. Disorders of Platelets. Lanzkowsky P. Manual of Pediatric Hematology and Oncology, Fourth Edition. Elsevier Inc; 250–263, 2005.
2. Acquired Platelet Defects. Nathan and Oski (eds) Haematology of Infancy and Childhood, Sixth Edition. Saunders Company, Philadelphia; 1597–1609, 2003.
3. Platelet Disorders of Infancy and Childhood. Nathan and Oski (eds) Haematology of Infancy and Childhood; 1567–1580, 1993.
4. Bizzaro N: EDTA - dependent pseudothrombocytopenia: A clinical and epidemiological study of 112 cases with 10-year follow up. Am J Hematol; 50–103, 1995.
5. Racchi O, Rapezzi D: Megathrombocytes and spurious thrombocytopenia. Eur J Haematol; 66: 140, 2001.
6. Vicari A, Banfi G, Bonini PA: EDTA-dependent pseudothrombocytopenia: 12-month epidemiological study. Scand J Clin Lab Invest; 48: 537, 1988.
7. Karayalcin G: Disorders of platelets. In: Manuel of Pediatric Hematology and Oncology: 233–285, 1999.
8. Freedman J: İTP: An overview of the Conference and Future Directions With an Abbreviated İTP History. J Pediatr Hematol/Oncol; 25: 77–84, 2003.
9. Blancette M, Freedman J: The history of idiopathic thrombocytopenic purpura. Transfus Sci; 19: 231–6, 1998.
10. Harrington W, Minnich V: Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura. J Lab Clin Med; 38: 1–10, 1951.
11. Harrington W, Sprague C, Minnich V: Immunologic mechanisms in idiopathic and neonatal thrombocytopenic purpura. Ann Intern Med; 38: 453–65, 1953.
12. Shulman NR, Marder VJ, Weinrach RS: Similarities between known antiplatelet antibodies and the factor responsible for thrombocytopenia in idiopathic purpura: physiologic, serologic and isotopic studies. Ann NY Acad Sci; 124: 499–542, 1965.
13. 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; 78: 374–90, 1965.
14. Dixon RH, Rosse WF: Platelet antibody in immune thrombocytopenia. Br J Haematol; 31: 129–34, 1975.
15. Atabay B: Immune (Idiopathic) Thrombocytopenic Purpura: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. SSK Tepecik Hast Derg; 13(2): 63–74, 2003.
16. Belletrutti M, Kaiser A, Barnard D, Blanchette V, Chan A, Michele D, Luke B, Price V, Ritchie B, Wu J: Chronic immune thrombocytopenic purpura in children. J Pediatr Hematol Oncol; 29: 95–100, 2007
17. Segal JB, Powe NR: Prevalence of immune thrombocytopenic purpura: analyses of administrative data. J Thromb Haemost; 4(11): 2377–83, 2006
18. Lilleyman JS: Management of childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. Br J Haematol; 105: 871–5, 1999.
19. Semple JW: T-cell and cytokine abnormalities in patient with İTP. Transfus Apher Sci; 28(3): 237–42, 2003.
20. Anderson PO, Wadenvik H: Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: molecular mechanisms and implications for therapy. Expert Rev Mol Med; 6(24): 1–17, 2004.
21. Imbach P: Immune thrombocytopenic purpura. In: Lilleyman J, Hann I, Blanchette V, eds. Pediatric Hematology, second ed. London: Churchill Livingstone Harcourt Publishers Ltd.; 437–453, 1999.
22. Blanchette V, Carcao M: Approach to the investigation and management of immune thrombocytopenic purpura in children. Semin Hematol; 37: 299–344, 2000.
23. Balem PJ, Segal GM, Stratton JM, Gernsheimer T, Adamson JW, Slinchster S: Mechanisms of thrombocytopenia in chronic autoimmune thrombocytopenic purpura. Evidence for both impaired platelet production and increased platelet clearance. J Clin Invest; 80: 33–40, 1987.
24. Schmidt KG, Ramussen JW: Kinetics and distribution *in vivo* of ¹¹¹In-labeled autologous platelets in idiopathic thrombocytopenic purpura. Scand J Hematol; 34: 47–56, 1985.
25. Cooper N, James R: The Pathogenesis of Immune Thrombocytopenic Purpura. British Journal of Haematology; 133: 364–374, 2006.
26. Shulman NR, Marder VJ, Weinrach RS: Similarities between known antiplatelet antibodies and factor responsible for thrombocytopenia in idiopathic purpura: physiologic, serologic and isotopic studies. Ann NY Acad Sci; 124: 499–542, 1965.
27. Berchtold P, Mc Millan R, Tani P, Sommerville-Nielsen, Blanchette VS: Autoantibodies against platelet membrane glycoproteins in children with acute and chronic immune thrombocytopenic purpura. Blood; 74: 1600–2, 1989.
28. Nielsen HE, Andersen EA, Carlsen N, Nir M, Taaning E: Presence of platelet antibodies in idiopathic thrombocytopenic purpura may discriminate acute from chronic disease. Acta paediatr; 92(10): 1208–10, 2003.
29. Mc Millan R: Antiplatelet antibodies in chronic adult immune thrombocytopenic purpura: assay and epitopes. J Pediatr Hematol Oncol; Suppl 1: 857–61, 2003

30. Koerner TAW, Wienfeld HM, Bullard LSB, Williams LCJ: Anibodies against platelet glycosphingolipids: detection in serum by quantitative HPTLC-autoradiography and association with autoimmune and alloimmune processes. *Blood*; 74: 274–284, 1989
31. Ünal S, Yetgin S: Demir eksikliği anemisi. *Katkı Pediatri derisi*; 25(3–4): 274–284, 2003.
32. Kelton JG, Murphy WG, Lucarelli A: A retrospective comparison of four techniques for measuring platelet-associated IgG. *Br J Hematol*; 97: 105–8, 1989.
33. Di Paola JA, Buchanan GR: Immune thrombocytopenic purpura. *Pediatr Clin N Am*; 49: 911–28, 2002.
34. Mc Millan R, Luiken GA, Levy R, Yelenosky R, Logmire RL: Antibody against megakaryocytes in idiopathic thrombocytopenic purpura. *JAMA*; 239: 2460–2462, 1978.
35. Chang M, Nakagawa PA, Williams SA, Schwartz MR, Imfeld KL, Buzby JS, Nugent DJ: Immune thrombocytopenic purpura (ITP) plasma and purified ITP monoclonal autoantibodies inhibit megakaryopoiesis in vitro. *Blood*; 102(3): 887–95, 2003.
36. Wang ZY, Shen ZX: Megakaryocytes and platelets in *Baillieres Clin Haematol*; 10(1): 89–107, 1997.
37. Rand ML, Wright JF: Virus associated idiopathic thrombocytopenic purpura. *Transfus Sci*; 19: 253–9, 1998.
38. Zhou B, Zhao H, Yang R: Multidysfunctional pathophysiology in ITP. *Critical Rev in Oncol/Hematol*; 54: 107–116, 2005.
39. Ware RE, Howard TA: Phenotypic and clonal analysis of T lymphocytes in childhood immune thrombocytopenic purpura. *Blood*; 82: 2137–42, 1993.
40. Nugent DJ: Childhood immune thrombocytopenic purpura. *Blood Reviews*; 16: 27–29, 2002.
41. Cines DB, Blanchette VS, Douglas B, Chir B: Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*; 346: 995–1008, 2002.
42. Mc Millan R: The Pathogenesis of chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol*; 37 Suppl 1: 5–9, 2000.
43. Mc Millan R: Autoantibodies and autoantigens in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol*; 37: 239–48, 2000.
44. Semple JW, Milev Y, Cosgrave D, Mody M, Hornstein A, Blanchette V, Freedman J: Differences in serum cytokin levels in acute and chronic autoimmune thrombocytopenic purpura: relationship to platelet phenotype and aniplatlet T cell reactivity. *Blood*; 87: 4245–54, 1996.
45. Oholi M, Maizlish Y, Abramow H, Schlesinger M, Branshy D: Complement profile in childhood ITP: a retrospective pilot study *Ann Hematol*; 84: 812–5, 2005.
46. Harker LA: Thrombokinetiks in idiopathic thrombocytopenic purpura. *British Journal of Haematology*; 19: 95, 1970.
47. Mueller-Eckhardt C: Autoimmune thrombocytopenic purpura: diagnostic and therapeutic actualities. *Current Studies in Hematology and Blood Transfusion*; 55: 69–80, 1988.
48. Heyns AP, Lotter MG., Badenhorst PN., Kock F, Pieters H, Herbst C, Reenen OR., Kotze H, Minnar PC: Kinetics and sites of destruction of 111-indium-oxine-labeled platelets in idiopathic thrombocytopenic purpura: a quantitative study. *American Journal of Hematology*; 12: 167–177, 1982.
49. Stoll D, Cines DB, Aster R, Murphy S: Platelet kinetics in patient with idiopathic thrombocytopenic purpura and moderate thrombocytopenia. *Blood*; 65: 584–588, 1985.
50. Balem PJ, Segal GM, Stratton JR, Gernsheimer T, Adamson JW, Slichter S: Mechanisms of thrombocytopenia in chronic autoimmune thrombocytopenic purpura: evidence for both impaired platelet production and increased platelet clearance. *Journal of Clinical Investigation*; 80: 33–40, 1987.
51. Gernsheimer T, Stratton J, Balem PJ, Slichter SJ: Mechanisms of response to treatment in autoimmune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*; 320: 974–980, 1989.
52. Chang M, Nakagawa PA, Williams SA, Schwartz MR, Imfeld KL, Buzby JS, Nugent DJ: Immune thrombocytopenic purpura (ITP) plasma and purified ITP monoclonal autoantibodies inhibit megakaryocytopoiesis in vitro. *Blood*; 25: 7–10, 2003.
53. Stahl CP, Zucker-Franklin D, Mc Donald TP: Incomplete antigenic cross-reactivity between platelets and megakaryocytes: relevance to ITP. *Blood*; 67: 421–428, 1986.
54. Houwerzijl EJ, Blom NR, van der Want JJ, Esselink MT, Koornstra JJ, Smit JW, Louwes H, Vellenga E, Wolf JT: Ultrastructural study shows morphologic features of apoptosis and para-apoptosis in megakaryocytes from patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*; 103: 500–506, 2004.
55. Fujimoto TT, Inoue M, Shimomura T, Fujimura K: Involvement of Fcγ receptor polymorphism in the therapeutic response of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*; 115: 125–130, 2001.
56. Terjanian T, Sher H, Vemuri R, Windsor K, Nicolay U, Vessey A, Deo Y, Curnow R: A proof of concept phase-2 study of monoclonal antibody MDX-33 in adult subjects with chronic stable ITP. *Blood*; 96: 1081, 2000.
57. Laster AJ, Conley CL, Kickler TS, Dorsch CA, Bias WB: Chronic immune thrombocytopenic purpura in monozygotic twins: genetic factors predisposing to immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*; 307: 1495–8, 1982.

58. Karpatkin S, Fotino M, Winchester R: Hereditary autoimmune thrombocytopenic purpura: an immunologic and genetic study. *Ann Med*; 94: 781–782, 1980.
59. Lippman SM, Arnett FC, Conley CL: Genetic factors predisposing to autoimmune diseases: autoimmune hemolytic anemia, chronic thrombocytopenic purpura and systemic lupus erythematosus. *Am J Med*; 73: 827–40, 1982.
60. Douglas B, Blanchette VS: Immune Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med*; 346(13): 995–1008, 2002.
61. Foster CB, Zhu S, Erichsen HC: The Early Chronic ITP Study Group, Polymorphism in inflammatory cytokines and Fc gamma receptors in childhood chronic immune thrombocytopenic purpura: a pilot study. *Br J Haematol*; 113: 596–599, 2001.
62. Fujimoto BS, Song KS: Genetic polymorphism of human platelet specific antigen specific in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Thromb Haemost*; Suppl; PS 1037, 1997.
63. Gasbarrini A, Franceschi F, Tartaglione R, Landolfi L, Pola P, Gasbarrini G: Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet*; 352: 878, 1998.
64. Sutor AH, Harms A, Kaufmehl K: Acute immune thrombocytopenia (ITP) in childhood: retrospective and prospective survey in Germany. *Semin Thromb Hemost*; 27: 253–267, 2001.
65. Panepinto JA, Brousse DC: Acute idiopathic thrombocytopenic purpura of childhood – diagnosis and therapy. *Pediatric Emergency Care*; 10: 691–5, 2005.
66. Kose M, Ozdemir M, Gumus H, Karakukcu M, Akcakus M: Serum leptin levels in patients with childhood ITP. *J Pediatr Hematol Oncol*; 29: 23–26, 2007.
67. Farrington P, Pugh S, Colville A: A new method for acute surveillance of adverse events from diphtheria/ tetanus/ pertussis and measles/ mumps. *Lancet*; 345: 567–69, 1995.
68. Jaybose S, Levendoglu-Tugal O, Ozkaynak M, Sandoval C: Recurrent immune thrombocytopenic purpura in children. *Pediatr Hematol Oncol*; 23: 677–682, 2006.
69. Kühn T: Idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood: controversies and solutions. *Pediatr Blood Cancer*; 47: 50–652, 2006.
70. Imbach P, Kühn T, Signer E: Historical aspects and present knowledge of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*; 118: 933–944, 2002.
71. Bussell J: Treatment of immune thrombocytopenic purpura in adults. *Seminars in Hematology*; 43 (suppl 5): 3–10, 2006.
72. Neyzi O, Ertuğrul T: Anemiler, idiopatik trombositopenik purpura. *Pediatric 3. baskı, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul*; cilt 2: 1042–1054, 1078–1084, 2002.
73. Cortelazzo S, Finazzi G, Buelli M, Molteni A, Viero P, Barbui T: High risk of severe bleeding in aged patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*; 77: 31–33, 1991.
74. Kühn T, Buchanan GR, Zimmerman S: A prospective comparative study of 2540 infants and children with newly diagnosed ITP from The Intercontinental Childhood ITP Study Group. *J Pediatr*; 143: 605–8, 2003.
75. Buchanan GR, Adix L: Outcome measures and treatment endpoints other than platelet count in childhood ITP. *Semin Thromb Hemost*; 27(3): 277–85, 2001.
76. George JN, Raskolo GE: Idiopathic thrombocytopenic purpura: A concise summary of the pathophysiology and diagnosis in children and adults. *Semin Hematol*; 35: 5–8, 1998.
77. George JN, Woolf SH, Raskolo GE: Idiopathic thrombocytopenic purpura: A practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood*; 88: 3–40, 1996.
78. Buchanan GR: Bleeding signs in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol/Oncol*; 25: 42–46, 2003.
79. Bolton-Maggs PHB, Moon I: Assessment of UK practice for management of acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura against published guidelines. *Lancet*; 350: 620–23, 1997.
80. Buchanan GR, Adix L: Grading of hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr*; 141: 683–8, 2002.
81. Ahmad Z, Durrani NU, Hazir T: Bone marrow examination in ITP in children: is it mandatory? *J Coll Physicians Surg Pak*; 17(6): 347–9, 2007.
82. Geddis AE, Balduini CL: Diagnosis of ITP in children. *Curr Opin Hematol*; 14(5):520–5, 2007.
83. Buchanan G, Adix L: Current challenges in the management of children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Blood Cancer*; 47: 681–684, 2006.
84. Lilleyman JS: Intracranial hemorrhage in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Arch Dis Child*; 71: 251–53, 1994.
85. Beardsley DS: Platelet autoantigens: identification and characterization using immunoblotting. *Blut*; 59: 47–51, 1989.
86. Tarantino MD, Buchanan GR: The pros and cons of drug therapy for immune thrombocytopenic purpura in children. *Hematol/Oncol Clin N Am*; 18: 1301–1314, 2004.

87. Blanchette VS, Luke B, Andrew M: A prospective, randomized trial of high-dose intravenous gammaglobulin G therapy, oral Prednisone therapy and no therapy in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *J Pediatr*; 123: 989–95, 1993.
88. George JN: Initial management of immune thrombocytopenic purpura in children: Is supportive counseling without therapeutic intervention sufficient? *J Pediatr*; 137: 598–600, 2000.
89. Imbach P, Barandum S, d' Appuzzo V: High-dose gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Lancet*; 1: 1228–31, 1981.
90. Tarantino M: Recent advances in the treatment of childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Seminars in Hematology*; 43(suool 5): 11–17, 2006.
91. Kjaersgaard M: Halse H. A review of Anti-D treatment of childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Blood Cancer*; 47: 717–720, 2006.
92. Freiberg A, Mauger D: Efficacy, safety and dose response of intravenosus anti-D immune globulin for treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Semin Hematol*; 35(suppl 1): 23–27, 1998.
93. McCrae Kr, Bussel JB, Manucci PM, Remuzzi G, Cines DB: Platelets: An update on diagnosis and management of thrombocytopenic disorders. *Hematology*; 282–305, 2001.
94. Kuwana M, Nomura S, Fujimura K: Effect of a single injection of humanized anti-CD154 monoclonal antibody on the platelet-specific autoimmune response in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Blood*; 103(4):1229–1236, 2004.
95. Bay A, Oner AF, Uner A, Dogan M. Use of rituximab in chronic childhood immune thrombocytopenic purpura. *Pediatr Int*; Oct; 48(5): 514–6, 2006.
96. Provan D, Newland A, Norfolk D: Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and pregnancy. *Br J Haemtol*; 120: 574–596, 2003.
97. Behrman RE, Kliegmen RM, Jenson HB: Idiopathic thrombocytopenic purpura. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia: WB Saunders; 1670–1671, 2004.
98. Kuppusamy UR, Dharmani M, Kanthimathi MS, Indran M: Antioxidant enzyme activities of human preipheral blood mononuclear cells exposed to trace elements. *Biol Trace Elem Res*; 106: 29–40, 2005.
99. Gutteridge JMC: Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem*; 41: 1819–1828, 1995.
100. Cheeseman KH, Slater TF: An introduction to free radical biochemistry. *Br. Med. Bull*; 49: 479–480, 1993.
101. McCord JM: Human disease, free radicals and the oxidant/antioxidant balance. *Clin Biochem*; 26: 351–357, 1993.
102. Freeman BA, Crapo JD: Free radicals and tissue injury. *Lab Invest*; 47: 412–426, 1982.
103. Uysal M: Serbest radikaller, lipid peroksidleri ve organizmada peroksidan-antioksidan dengeyi etkileyen koşullar. *Klinik gelişim*; 11: 336–341, 1998.
104. Kim TW, Yang KS: Antioksidative effects of cichorium intybus root extract on low density lipoprotein oxidation. *Arch Parm Res*; 24: 431–436, 2001.
105. Parinandi NL, Thompson EW, Schmid HH: Diabetic heart and kidney exhibit increased resistance to lipid peroxidation. *Biochim Biophys Acta*; 22; 1047: 63–69, 1990.
106. Cross CE, Halliwell B, Borish ET, Pryor WA, Ames BN, Saul RL, Mc Cord JM, Harman D: Oxygen radicals and human disease. *Ann Int Med*; 107: 526–545, 1987.
107. Lloyd RV, Hana PM, Manson RP: The origin of the hydroxyl radical oxygen in the fenton reaction. *Free Radic Biol Med*; 22: 885–888, 1997.
108. Nielsen F, Mikkelsen BB, Nielsen JB, Andersen HR, Grandjean P: Plasma malondialdehyde as biomarker for oxidative stres: Reference interval and effects of lifestyle factors. *Clin Chem*; 43: 1209–1214, 1997.
109. Burton GW: Antioxidant action of carotenoids. *J Nutr*; 119: 109–111, 1989.
110. Sies H, Stahl W, Sundquist AR: Antioxidants function of vitamins E and C, Beta carotene and other carotenoids. *Ann NY Acad Sci*; 30: 669: 7–20, 1992.
111. Polidori MC, Stahl W, Eichler O, Niestroj I, Sies H: Profiles of antiosidants in human plasma. *Free Radic Biol Med*; 30(5): 456–462, 2001.
112. Erel O: A new automated colorimetric method total antioxidant status. *Clin Bio*; 6171: 9–13, 2005.
113. 113.Reid MM: Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: incidence, treatment and outcome. *Arch Dis Child*; 72: 125–128, 1995.
114. 114.Raymond GW: Idiopathic thrombocytopenic purpura: A 10-year natural history study at the Childrens Hospital of Alabama. *Clin Pediatr*; 43: 691–702, 2004.
115. Erel O: A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radicals reactions. *Clin Biochem*; 37: 112–9, 2004.
116. Cao G, Prior RL: Comparison of different analytical methods for assesing total antioxidant capacity of human serum. *Clin Chem*; 44: 1309–15, 1998.
117. Erel O: A novel automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem*; 38: 1103–1111, 2005.

118. Kosecik M, Erel O, Sevinc E, Selek S: Increased Oxidative stress in children exposed to passive smoking. *Int J Cardiol*; 100: 614, 2005.
119. Conti M, Morand PC, Levillain P, Lemonnier A: Improved fluorimetric determination of malondialdehyde. *Clin Chem*; 37: 1273–5, 1991.
120. Semle JW, Lazarus AH, Freedman J: The cellular immunology associated with autoimmune thrombocytopenic purpura: an update. *Transfusi Sci*; 19: 245–51, 1998.
121. Aster RH, George JN, Mc Millan R: Workshop on autoimmune thrombocytopenic purpura: pathogenesis and new approaches to therapy. *Am J Hematol*; 58: 231–4, 1998.
122. Semple JW, Freedman J: Increased antiplatelet T helper Lymphocyte reactivity in patients with autoimmune thrombocytopenia. *Blood*; 78: 2619–25, 1991.
123. Semple JW: Pathogenic T cell responses in patients with autoimmune thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol*; 25(Suppl 1): 11–3, 2003.
124. Livrea MA, Tesoriere L, Piantaudi Am, Calabrese A, Maggio A, Freisleben HJ, D'Arpa D, D'Anna R, Bongiorno A: Oxidative stress and antioxidant status in beta-thalassemia major: iron overload and depletion of lipid-soluble antioxidants. *Blood*; 88: 3608–14, 1996.
125. Kassab-Chekir A, Laradi S, Ferchichi S, Haj Khelil A, Feki M, Amri F, Semli H, Bejaoui M, Miled A: Oxidant, antioxidant status and metabolic data in patients with beta-thalassemia. *Clin Chim Acta*; 338: 79–86, 2003.
126. Meral A, Tuncel P, Sürman-Gür E, Ozbek R, Ozturk E, Günay U: Lipid peroxidation and antioxidant status in beta-thalassemia. *Pediatr Hematol Oncol*; 17(8): 687–93, 2000.
127. Dhawan V, Kumar KR, Marwaha RK, Ganguly NK: Antioxidant status in children with homozygous thalassemia. *Indian Pediatr*; 42: 1141–5, 2005.
128. Amer J, Fibach E: Oxidative status of platelets in normal and thalassemic blood. *Thromb Haemost*; 92(5): 1052–9, 2004.
129. Dissayabutra T, Tosukhowong P, Seksan P: The benefits of vitamin C and Vitamin E in children with beta-thalassemia with high oxidative stress. *J Med Assoc Thai*; 88(suppl4): 317–21, 2005.
130. Cheng ML, Ho HY, Tseng HC, Lee CH, Shih LY, Chiu DT: Antioxidant deficit and enhanced susceptibility to oxidative damage in individuals with different forms of alpha-thalassemia. *Br J Haematol*; 128: 119–27, 2005.
131. Jain SK, Williams DM: Reduced levels of plasma ascorbic acid in sickle cell disease patients: its possible role in the oxidant damage to sickle cells in vivo. *Clin Chim Acta*; 149 (2–3): 257–61, 1985.
132. Wood KC, Granger DN: Sickle cell disease: role of reactive oxygen and nitrogen metabolites. *Clin Exp Pharmacol Physiol*; 34(9): 926–32, 2007.
133. Kurien BT, Scofield RH: Lipid peroxidation in systemic lupus erythematosus. *Indian J Exp Biol*; 44(5): 349–56, 2006.
134. Vipertene B, Lasiulevichute L, Butkene B, Valiukene K, Keturkene A, Redaitene E: Pro- and antioxidant blood system in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Ter Arkh*; 78(6): 10–4, 2006.
135. Taysi G, Gul M, Sari RA, Akcay F, Bakan N: Serum oxidant, antioxidant status of patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Chem Lab Med*; 40(7): 684–688, 2002.
136. Ozkan Y, Yardım-Akaydin S, Sepici A, Keskin E, Sepici V, Simsek B: Oxidative status in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*; 26(1): 64–8, 2007.
137. Sarban S, Kocyigit A, Yazar M, Isikon UE: Plasma total antioxidant capacity, lipid peroxidation and erythrocyte antioxidant enzyme activities in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Biochem*; 38(11): 981–6, 2005.
138. Karatas F, Ozates I, Canatan H, Halifeoglu I, Karatepe M, Colakt R: Antioxidant status and lipid peroxidation patients in rheumatoid arthritis. *Indian J Med Res*; 118: 178–81, 2003.
139. Ozturk HS, Cimen MY, Cimen OB, Kacmaz M, Durak I: Antioxidant/oxidant status of plasma samples from patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*; 19(2): 35–7, 1999.
140. Tang XL, Liu XJ, Sun WM, Zhao J, Zheng RL: Oxidative stress in Graves' disease patient and oxidant protection against lymphocytes DNA damage in vitro. *Pharmazie*; 60(9): 696–700, 2005.
141. Kontinen YT, Platts LA, Tuominen S, Eklund KK, Santviro N, Törnwall J, Sorsa T, Hukkoren M, Polak JM: Role of nitric oxide in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*; 40(5): 875–83, 1997.
142. Wozniok A, Drewo B, Krzyzyska-Moliniowska E, Czajkowski R, Protos-Drozdz F, Milo-Kierzenkowska C, Rozwodowska M, Soponska M, Czarnecka-Zobo E: *Med Sci Monit*; 3(1): 30–3, 2007.
143. Yildirim M, Inalaz HS, Baysal V, Delibas N. The role of oxidants and antioxidants in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 17(1): 34–6, 2003.
144. Besler HT, Comoglu S, Okcu Z: Serum levels of antioxidant vitamins and lipid peroxidation in multiple sclerosis. *Nutr Neurosci*; 5(3): 215–20, 2002.
145. Taysi S, Demircan B, Akdeniz N, Atasoy M, Sari RA: Oxidant/antioxidant status in men with Behçet's disease. *Clin Rheumatol*; 26(3): 418–22, 2007.
146. Doganadze SI, Ninva NG, Godezioni MG, Kovlashvili MS, Sanikidze TV: The role of oxidative status in pathogenesis of Guillain-Barre syndrome. *Georgian Med News*; 140: 43–7, 2006.

147. Martin-Gallan P, Carroscosa A, Gussinya M, Domiguez C: Oxidative stres in chilhood type-1 diabetes: results from a sturdy. Covering the first 20 years of evolution. *Free Radic Res*; 41(8): 919–28, 2007.
148. Polat G, Tamer K, Tanriverdi E, Gürkan F, Baslamış F, Atik U: Levels of malondialdehyde, glutathione and ascorbic acid in idiopathic thrombocytopenic purpura. *East African Medical Journal*; 79: 446–49, 2002.
149. Brox AG, Howson-Jon KH, Fouser AA: Tretment of idiopathic thrombocytopenic purpura with ascorbate. *Br J Haematol*; 70: 341–344, 1998.
150. Jubelirer SJ: Pilot study of ascorbic acid fort he treatment of refractory immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol*; 43: 44–46, 1993.
151. Yıldırım A, Sahin YN, Suleyman H, Yılmaz A, Yıldırım S: The role of prednisolone and epinephrine on gastric tissue and erythrocyte antioxidant status in adrenalectomized rats. *J Physiol Pharmacol*; 58(1): 105–16, 2007.
152. Liu D, Li L, Augustus L: Prostaglandin relase by spinal cord injury mediates production of hydroxyl radical, malodialdehyde and cell death: a site of the neuroprotective action of methylprednisolone. *J Neurochem*; 77(4): 1036–47, 2001.
153. Valen G, Kwakami T, Tahepold P, Starkopf J, . Kairane C, Dumitrescu A, Löwbeer C, Zilmer M, Vaage J: Pretreatment with methylprednisolone protects the isolated rat heart against ischaemic and oxidative damage. *Radic Res*; 33(1): 31–43, 2000.
154. Kauno T, Egashira T, Takayama F, Kudo Y, Yamanaka Y: Effect of methylprednisolone on plasma lipid peroxidation induced by lipopolysaccharide. *Jpn J Pharmacol*; 64(3): 163–9, 1994.
155. Yoshioka T, Kawamura T, Meyrick BO, Beckman JK, Hoover RL, Yoshida H, Ichikawa I: Induction of manganese superoxide dismutase by glucocorticoids in glomerular cells. *Kidney Int*; 45(1): 211–9, 1994.
156. Bolton-Maggs PHB. Current topic: Idiopathic thrombocytopenic purpura. *Arch Dis Child*; 83: 220–222, 2000.
157. Zucker Franklin D, Karpotkin S: Red cell and platelet fragmentation in idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J*; 297: 517, 1977.
158. Lubin B, Chiu DTY: Properties of vitamin E-deficient erythrocytes following preoxidant injury. *Pediatric research*; 16: 928–32, 1982.
159. Low PS, Waugh SM, Zinke K, Drenckhahn D: the role of haemoglobin denaturation and band 3 clustering in red cell aging. *Science*; 227: 531–533, 1985.
160. Kenet G, Lubetsky A, Shenkman B, Tamarin I, Dardik R, Rechavi G, Barzilai A, Martinowitz U, Savion N, Varon D: Cone and platelet analyser (CPA): new test for the prediction of bleeding among thrombocytopenic patients. *Br J Haematol*; 101: 255–9, 1998.
161. Worner P, Patscheke H, Paschen W. Response of platelets exsposed to potassium tetraperoxochromate, an extracellular source of singlet oxygen hydroxy radicals, superoxide anions and hydrogen peroxide. *Hoppe Seylers Z Phsiol Chem*; 360: 559-570, 1979.
162. Ohyashiki T, Kobayashi M, Matsui K. Oxygen radical mediated lipid peroxidation and inhibition of ADP induced platelet agregation. *Arch Biochem Biophys*; 288: 282-286, 1991.
163. Doğan M. Yenidoğan sarılıklı olgularında oksidan ve antioksidan sistemlerin değ erlendirilmesi. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağ lığı ve Hastalıkları Kliniği, Uzmanlık tezi, Van, 2007.

6. ÖZGEÇMİŞ

17.05.1977'de Karabük'de doğdum. İlk ve orta öğretimi Bolu'nun Mudurnu ilçesinde, lise eğitimimi Bartın'da tamamladım. 1994 yılında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yüksek öğrenimime başladım ve 2000 yılında tıp fakültesinden mezun oldum. Eylül 2002 TUS sınavını kazanarak Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.'de uzmanlık eğitimime başladım.

Evliyim ve bir kız çocuk sahibiyim.

