

# Adana ve çevresindeki kronik immün trombositopenik purpura'lı hastalarda *Helicobacter pylori* birlikteliğinin ve eradikasyonunun değerlendirilmesi

Kadir Eser<sup>1</sup>, İsmail Fikri Başlamışlı<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Mersin

<sup>2</sup>Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD Hematoloji Bilim Dalı

### Öz

**Amaç:** İmmün Trombositopenik Purpura'lı hastalarda platelet sayısını yükselterek tedaviye yardımcı olmak. İmmün Trombositopenik Purpura etyopatogenezinin tam olarak bilinmemesi ve mevcut tedavi yöntemlerinin yan etkilerinin ağırlığı ve başarısının istenen ölçüde olmaması nedeni ile yeni çalışma, araştırma ve tedavi yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. *Helikobakter Pylori*'nin immün sistem etkisi bilindiğinden, İmmün Trombositopenik Purpura'lı hastalarda eradike edilmesi, pratik uygulamalarda seçilmiş hastalarda rutin olarak uygulanırsa hastaların tedavilerine ve yaşam kalitelerine katkı sağlaması yanında pahalı tedavilerin kullanımını da azaltabilir. **Yöntem:** Bu çalışmaya Kronik İmmün Trombositopenik Purpura nedeni ile takip edilen ve daha önce yapılmış olan tedavi veya tedavilere rağmen trombosit düzeyi 80 binin altında olan hastalar alınmıştır. Çalışmaya 12'si erkek 26'sı kadın 38 İmmün Trombositopenik Purpura'lı hasta alındı ve 14C'lu Üre Nefes Testi uygulandı. Üre Nefes Testi ile *Helikobakter Pylori* enfeksiyonu saptanan hastalara iki hafta eradikasyon tedavisi verdikten sonra dört hafta beklendi ve Üre Nefes Testi tekrarlandı. Eğer *Helikobakter Pylori* eradike edilememişse ikinci basamak eradikasyon tedavisi yine iki hafta verildi ve tedavi bittikten dört hafta sonra tekrar Üre Nefes Testi yapıldı ve dört haftada bir trombosit sayısı takibi yapıldı. **Bulgular:** Çalışmaya alınan İmmün Trombositopenik Purpura'lı hastaların 23'ünde (%60.5) *Helikobakter Pylori* saptandı. 23 İmmün Trombositopenik Purpura'lı enfekte hastaya eradikasyon tedavisi verildi ve 17 hastada (%74) klasik üçlü tedavi rejimi ile *Helikobakter Pylori* eradikasyonu başarılı. İkinci basamak, dördümlü rejimle de iki hastada daha eradikasyon sağlanarak toplam 19 hastada (%82.6) *Helikobakter Pylori* eradikasyonu sağlanmış oldu. Sonrasında *Helikobakter Pylori* eradike edilen 19 hastanın üçünde (%15.7) eradikasyon sonucu belirgin ve kalıcı trombosit sayısı artışı sağlanmıştır. **Sonuçlar:** İmmün Trombositopenik Purpura hastalarında *Helikobakter Pylori* eradikasyonu halen standart bir tedavi yaklaşımı olmamasına rağmen eradikasyon tedavisine belirgin cevap oranı olduğunu gösterdiğimiz çalışmamız en azından seçilmiş olgularda bu tedavinin yapılması fikrini desteklemektedir.

**Anahtar sözcükler:** *Helikobakter pylori*, immün trombositopenik purpura, üre nefes testi

---

**Yazının geliş tarihi:** 10.08.2018

**Yazının kabul tarihi:** 11.10.2018

**Sorumlu Yazar:** Kadir Eser Mersin Üniversitesi Çiftlikköy Kampüsü, Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı Yenişehir/Mersin

Tel: 05059125520 E-posta: drkadireser@gmail.com

## Researching the coexistence and eradication of *Helicobacter pylori* in patients with chronic ITP around Adana

### Abstract

**Aims:** To assist the treatment by increasing platelet count in patients with Immun Thrombocytopenic Purpura. New studies, research and treatment methods are needed due to the lack of knowledge about the etiopathogenesis of Immun Thrombocytopenic Purpura and the weight of treatment side effects and failure of current treatment methods. *Helicobacter Pylori*'s immune system effect is known thus, eradication of *Helicobacter Pylori* in patients with Immun Thrombocytopenic Purpura may reduce the use of expensive therapies as well as contributing to the treatment of patients if applied routinely in selected patients in practical applications. **Methods:** This study was performed on patient with chronic Immun Thrombocytopenic Purpura who has <80.000 platelet levels despite previous treatments and include 38 patients with Immun Thrombocytopenic Purpura, consist of 12 male, 26 female patients. Urea Breath Test was made to all patients. Patients has *Helicobacter Pylori* enfektion which is diagnosed with Urea Breath Test, after two weeks eradication treatment, control Urea Breath Test was repeated at sixth week. When *Helicobacter Pylori* wasn't eradicated, second line eradication therapy was prescribed two weeks and after 4 weeks end of the treatment Urea Breath Test was repeated. After the eradication platelet count was periodically measured. **Results:** The prevelance of *Helicobacter Pylori*, who has Immun Thrombocytopenic Purpura, is %60 (23 patients with Immun Thrombocytopenic Purpura have infection with *Helicobacter Pylori* in 38 patient with H.Pylori). Eradication treatment was prescribed 23 patients with Immun Thrombocytopenic Purpura who have *Helicobacter Pylori* infection so, in 17 patients eradication was succeeded with classic tripple therapy, in 2 patients second line quadry therapy was prescribed and eradication was succeeded. With these regimens eradication rate was 82.6%. Then, 3 (15.7%) of 19 patients who were eradicated with H.Pylori had a significant and permanent increase in the number of platelets. **Copnclusion:** Although H.Pylori eradication in ITP patients is not a standard treatment approach, our study showing that there is a significant response rate to eradication treatment supports at least the idea of this treatment prescribing in selected cases.

**Key words:** *Helicobacter pylori*, immun thrombocytopenic purpura, urea breath test

### Giriş

*Helikobakter Pylori (H.Pylori)* spiral şekilli, gram negatif, hareketli bir bakteridir, üreaz pozitifliği yaşamı ve kolonizasyonu için büyük bir öneme sahiptir. *H. Pylori*'nin şimdiye kadar gastrointestinal sistem ve gastrointestinal sistem dışı birçok hastalıkla ilişkili olduğu ve olabileceği ile ilgili çalışmalar gün geçtikçe artmaktadır. *H. Pylori*'nin gastrointestinal sistemde kronik gastrit ve peptik ülserin nedenlerinden olduğu ve mide kanseri ile MALT Lenfoma (mukoza ilişkili lenfoid doku lenfoması)'nın risk faktörlerinden biri olduğu açık bir şekilde bilinmektedir. Ekstraintestinal olarak ise *H. Pylori*'nin demir eksikliği nedenlerinden biri olduğu bilinmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarla da *H. Pylori*'nin İmmün Trombositopenik Purpura

(ITP)'nin etyolojisinde rol oynayan faktörlerden biri olabileceği açıklanmaya çalışılmaktadır.<sup>1</sup> Her iki hastalığın patogenezinde benzer mekanizmaların olması nedeni ile iki hastalık arasında ilişki kurulmuştur. *H.Pylori*'nin eradike edilmesiyle erken dönem MALT Lenfoma'nın tedavi edilebilmesi lenfoid doku üzerine, dolayısıyla da immün sistem üzerine ne kadar etkili olabileceğini göstermiştir. ITP'nin patogenezinde de en önemli mekanizma olarak immün regülasyon mekanizmalarındaki bozukluğun suçlanması nedeni ile benzerlik kurulmuştur.<sup>2,3-5</sup> *H.Pylori*'nin ITP'li hastalarda eradike edilmesi, pratik uygulamalarda seçilmiş hastalarda rutin olarak uygulanırsa hastaların tedavilerine ve yaşam kalitelerine katkı sağlaması

yanında pahalı tedavilerin kullanımını da azaltabilir. Amacımız İmmün Trombositopenik Purpura (ITP)'lı hastalarda platelet sayısını yükselterek tedaviye yardımcı olmaktır.

## Yöntem

Bu çalışmaya Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Hematoloji Polikliniği'nde Kronik ITP nedeni ile takip edilen ve daha önce yapılmış olan tedavi veya tedavilere rağmen trombosit düzeyi 80 binin altında olan hastalar, Ocak 2010 ve Aralık 2010 tarihleri arasında alınmıştır. Hastalar Adana ve çevre illerinden yani Çukurova Bölgesi'nden, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Hematoloji Polikliniği'nde takip ve tedavi edilen hastalardır. Kronik ITP tanısı konulması için, ITP teşhisi konduktan sonra en az 12 ay geçmiş olması gerekiyordu. Hastalarda enfeksiyon (*HIV*, *HCV*), Sistemik Lupus Eritematozus (SLE), Kronik Lenfositik Lösemi (KLL), ilaç ilişkili, kronik karaciğer hastalığı, gebeliğin indüklediği trombositopeni gibi sekonder nedenler dışlandı.<sup>6</sup> Hastaların 60 yaşından büyük olanlara ITP tanısı kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi yapılarak, 60 yaşından küçük olanlara ise klinik ve fizik muayene bulguları, gerekirse kemik iliği aspirasyon ve biopsisi yapılarak tanı konuldu. Ancak tanıda şüphe edilen hastalardan yaşa bakılmaksızın kemik iliği aspirasyonu ve biopsisi yapıldı. Gebeliği bulunan, emziren kadınlar, 18 yaşından küçükler ve bilgilendirilmiş onam formunu imzalamayan hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışmamız için etik kurul onayı alındı.

ITP'li tüm hastalar çalışmaya alınırken ve takip edilirken şu kriterlere uyuldu; 18 yaşından büyük olma, trombosit sayısının 80 binin altında olması, *HIV-HCV* enfeksiyonunun bulunmaması, ITP tanısı konulduktan sonra en az 12 ay geçmiş olması, hastanın son dört hafta içinde immünsupresif tedavi almamış olması veya alıyorsa son dört haftadır sabit dozda olması. Takip sırasında çok düşük trombosit sayısı (<10 bin), 3.- 4. derece kanama semptomları varsa, programlı invaziv bir işlem uygulanması gerekiyorsa kurtarıcı

tedavi olarak intravenöz immünglobülin tedavisi uygulanması planlandı. Hastaların son iki yıl içinde *H.Pylori* eradikasyon tedavisi almadığına ve son dört hafta içinde proton pompa inhibitörü, antibiyotik veya bizmut tedavisi almadığına dikkat edildi.

Kriterlere uygun hastalara *H.Pylori* teşhisinde noninvaziv yöntemler içinde en duyarlı ve özgül yöntem olan Üre Nefes Testi (UBT) uygulandı. UBT'de C13 ve C14 olmak üzere iki yöntemle yapılabilmektedir. C13 yöntemi radyoaktif açıdan hiçbir risk taşımaması yönünden avantajlı ancak maliyeti yüksek olması nedeni ile dezavantajlıdır. C14 yöntemi ise normal bir insanın yaşamında bir günde maruz kaldığı radyasyon miktarı kadar çok düşük radyoaktif özellik gösterebilir (gebeler ve çocuklar hariç kullanımı güvenli), maliyeti C13'e göre düşük olduğu için avantajlıdır. Biz çalışmamızda İsveç'te Kibion tarafından üretilen Heliprobe System C14 UBT kullandık. UBT yapmak için hastanın en az 8 saatlik aç olması, son dört haftadır antibiyotik ve son iki haftadır proton pompa inhibitörü kullanmaması gerekmektedir. Bu şartlara uyan hastalara kapsül formatındaki C14'lü üre, 50 ml su ile birlikte verilir ve midede *H.Pylori* varsa üreaz enzimi ile üre, amonyak ve CO<sub>2</sub>'ye çevrilir. Buradaki CO<sub>2</sub> C14'le işaretlidir ve akciğerlerden 10 dakika içinde atılır. Hastaların nefesleri bu radyoaktif C14'ü tutan bir kartuş içine solutulur, yeterli süreden sonra bu kartuş C14 düzeyi saptayan cihazda okutulur ve sonuçta <50DPM seviyesi *H.Pylori* negatif, 50-199 DPM seviyesi şüpheli, >200 DPM pozitifdir. Şüpheli sonuç gelen hastalara iki hafta sonra aynı test tekrar yapılır.

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

*H.Pylori* ile enfekte ITP'li hastalara son zamanlarda yapılan çalışmalarda sıklıkla kullanılan Lansaprazol günde bir kez 30 mg/gün, Amoksisilin iki eşit dozda verilme şekliyle 2000 mg/gün, Klaritromisin

iki eşit dozda verilme şekliyle 1000 mg/gün, iki hafta boyunca verildi. Hastalarda bu tedavi ile *H.Pylori* eradike edilemediği zaman Bizmut dört eşit dozda verilme şekliyle 1200mg/gün, Tetrasiklin dört eşit dozda verilme şekliyle 2000mg/gün, Metranidazol dört eşit dozda verilme şekliyle 2000mg/gün, Lansaprazol günde bir kez 30 mg/gün iki hafta boyunca verildi. Bununla da eradike edilemeyenlerde *H.Pylori* dirençli kabul edildi ve Gastroenteroloji Bölümü'ne yönlendirildi.

Hastaların ilk trombosit sayısı UBT yapıldığı gün bakıldı, sonraki takiplerinde ilk sekiz hafta iki haftada bir, sonraki 16 hafta dört haftada bir, sonrasında da sekiz haftada bir bakıldı.

*H.Pylori* eradikasyon tedavisine cevaplılık ve cevapsızlık şöyle tanımlandı;

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

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

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

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 17.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama ve standart sapma olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı. Gruplar arasında sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında Bağımsız gruplarda t testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

## Bulgular

Klinik veriler 38 hastayı kapsamaktadır. Hastaların 12'si (%31.5) erkeklerden, 26'sı (%68.5) kadınlardan oluşmaktadır. Ortalama yaş; erkeklerde 45.2± 16.6 (min:25, max:76), kadınlarda 41.0± 12.6 (aralık;18-64). İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.215). Çalışmaya alınan ITP'li hastaların 23'ünde (%60.5) *H.Pylori* saptandı. *H.Pylori* enfeksiyonu prevalansı ITP'li erkeklerde 12'de 9 (%75), kadınlarda 26'da 14 (%53.8) aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0.215). *H.Pylori* başlangıç durumu ile cinsiyet arasındaki ilişki ve hastaların cinsiyete göre dağılımı Tablo 1 de sunulmuştur.

**Tablo 1.** *H.Pylori* başlangıç durumu ile cinsiyet arasındaki ilişki

	HelicobacterPylori Başlangıç Durumu						P
	(-) Olanlar		(+) Olanlar		Toplam		
	n=15	%	n=23	%	n=38	%	
Erkek	3	20	9	39.1	12	31.5	0.215
Kadın	12	80	14	60.9	26	68.5	
Toplam	15	39.5	23	60.5	38	100.0	

Hastaların 30'unun (%78.9) daha önce ITP tedavisi aldığı tespit edilmiştir 23 hasta sadece steroid tedavisi, iki hasta steroid+ IVIG tedavisi, beş hasta steroid+ splenektomi tedavisi görmüştür. sekiz hasta hiçbir tedavi almamıştır, ilaçsız takip edilmektedir. Daha önce tedavi gören hastalar önceki tedavilere dirençli veya steroid bağımlıdır. Daha önce tedavi görmüş hastalarla tedavi görmemiş hastalar arasında *H.Pylori* açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.493$ ). *H.Pylori* başlangıç durumu ile önceden tedavi öyküsü olup olmaması arasındaki ilişki Tablo 2'de sunulmuştur.

Ortalama trombosit sayısı takibi  $30.7 \pm 11.5$  hafta (16-48 hafta arasında değişir). Takip süresi boyunca hiçbir hastada ITP ilişkili veya ilişkisiz ölüm görülmedi.

Bazal trombosit sayısı enfekte hastalarda  $44.2 \pm 17.5$ bin, enfekte olmayan hastalarda  $31.5 \pm 21.6$  bin olarak tespit

edildi. *H.Pylori* ile enfekte ITP'li hastalarda bazal trombosit sayısı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti ( $p=0.039$ ).

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

Takip sonunda *H.Pylori* eradike edilen 19 hastanın üçünde (%15.7) eradikasyon sonucu belirgin ve kalıcı trombosit sayısı artışı sağlanmıştır. Bir hastada tam cevap ve iki hastada da parsiyel cevap elde edilmiştir. Hastalardan ikisinde eradikasyon tedavisi bitiminden iki hafta sonra, birinde 20 hafta sonra cevap elde edilmiştir. Bu hastalardan başka iki hastada daha eradikasyondan sonra birinde ikinci haftada, diğerinde 10. haftada parsiyel trombosit cevabı oluşmasına rağmen ilk hastada 32. haftada, diğerinde 16. haftada relaps gelişti. Bu relaps gelişen hastalara 48. haftada *H.pylori* testi tekrarlandı ve iki hastada da *H.Pylori* negatif olarak saptandı.

**Tablo 2.** *H.Pylori* başlangıç durumu ile önceden tedavi öyküsü olup olmaması arasındaki ilişki

	Helicobacter Pylori Başlangıç Durumu						P
	(-) Olanlar		(+) Olanlar		Toplam		
	n=15	%	n=23	%	n	%	
ITP Tedavi öyküsü olanlar	11	73.3	19	82.6	30	79.0	0.493
ITP Tedavi öyküsü olmayanlar	4	26.7	4	17.4	8	21.0	
<b>Toplam</b>	<b>15</b>	<b>39.5</b>	<b>23</b>	<b>60.5</b>	<b>38</b>	<b>100.0</b>	

Eradikasyon tedavisi verilen ITP'li hastalardan, tedaviye cevaplı kabul edilen hastalar ortalama  $22.6 \pm 8.3$  hafta (aralık 16-32 hafta), tedaviye cevapsız ancak *H.Pylori* eradike edilmiş hastalar  $32.2 \pm 11.6$  hafta (aralık 16-48 hafta) takip edildi. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0.195$ ) (Tablo 3).

Eradikasyon tedavisine dirençli dört hastada takip sırasında cevap görülmedi.

Bazal trombosit sayısı 50 binin üstünde olan hastalarda kalıcı cevap oranı

%14.2 (yedi hastanın biri, bu da parsiyel cevaptır). Bazal trombosit sayısı 30-50 bin arası olan hastalarda cevap oranı %0 (8 hastada 0). Bazal trombosit sayısı 30 binin altında olan dört hastanın ikisi kalıcı cevap verdi, bunların da biri tam cevap, biri parsiyel cevaptır.

Hastalısız sağkalım *H.Pylori* pozitif ITP'li hastalarda (eradikasyona cevap verenler ve cevap vermeyenlerin toplamı) %13'tür. Bu hastalısız sağkalımı olan üç hastada  $22.6 \pm 8.3$  hafta boyunca trombosit

değerinde cevapsızlık derecesine kadar düşme olmuyor.

*H.Pylori* eradike edilen hastalardan 9 erkeğin biri ve 10 kadının ikisi tedaviye cevaplıydı. Tedaviye cevaplı hastaların tamamı 65 yaş altındaydı. Tedaviye cevaplı hastalar  $45.6 \pm 16.2$  yaş (aralık 27-57), tedaviye cevapsızlar  $38 \pm 10.2$  yaşındaydı (aralık 19-57). Tedaviye cevaplı hastalar, tedaviye cevapsızlardan istatistiksel olarak anlamlı olacak kadar yaşlı değillerdi ( $p=0.267$ ).

Bazal trombosit sayısı, tedaviye cevaplı hastalarda  $40.6 \pm 27.1$  bin (aralık 24-72), tedaviye cevapsız hastalarda  $45.1 \pm 13.0$  bini (aralık 20-61 bin), aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0.647$ ).

Hastalık süresi, tedaviye cevaplı hastalarda  $120 \pm 109$  ay (aralık 24-240 ay), tedaviye cevapsız hastalarda  $49 \pm 48$  aydı (aralık 12-180 ay) ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0.071$ ). *H. Pylori* eradikasyonu ile trombosit cevabı olanlar ile olmayanların yaş, hastalık süresi, bazal trombosit sayısı arasındaki ilişki Tablo 3'de sunulmuştur.

Eradikasyondan sonra, birinci hastada 8 hafta sonra, ikinci hastada 32 hafta sonra, daha önce trombosit cevabı

görülmüş olmasına rağmen, iki hastada trombosit cevabı cevapsızlığa geriledi. Relaps gelişen bu iki hastada Üre Nefes Testi (UBT) ile *H.Pylori*'nin halen negatif olduğu gösterildi.

*H.Pylori* eradikasyonu başarısız olan dört hastadan dördünde takiplerinde trombosit sayısı başlangıçtaki değerlere yakın kaldı. Hiçbir hastada, herhangi bir ek tedavi vermeden, trombosit sayısında başlangıca göre cevap denebilecek düzeyde artış elde edilmedi.

Daha önce splenektomi veya herhangi bir immünsupresif ile tedavi görenlerde cevap oranı 15'de üçtür (%20). Daha önce tedavi görmeyenlerde cevap oranı dörtte sıfırdır.

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

**Tablo 3.** *Helicobacter Pylori* Eradikasyonu ile Trombosit Cevabı Olanlar ile Olmayanların Yaş, Hastalık Süresi, Bazal Trombosit Sayısı Arasındaki İlişki

	Eradikasyonla trombosit cevabı olanlar n=3	Eradikasyonla trombosit cevabı olmayanlar n=16	p
	Ort±S.S	Ort±S.S	
Yaş	$45.6 \pm 16.2$	$38.3 \pm 8.9$	0.267
Hastalık süresi (ay)	$120.0 \pm 109.9$	$49.5 \pm 47.1$	0.071
Bazal PLT sayısı (bin/ml)	$40.6 \pm 27.1$	$45.1 \pm 13.0$	0.647

### Tartışma

ITP, etyopatogenezi tam olarak bilinmeyen ancak immün sistem bozukluğu zemininde gelişen, trombosit düşüklüğü, ciddi klinik düzeyde kanama bulguları

olabilen, bazen akut, bazen kronik seyirli bir hastalıktır.

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

mikroskopik olarak gösterilmesi) veya indirekt (üreaz kullanarak veya hastalık belirleyici antikor cevabı ile) olabilir. Testlerin seçimi kesin test sonuçlarını etkileyebilecek; maliyet, uygulanabilirlik, klinik durum, enfeksiyonun popülasyon prevalansı, test öncesi enfeksiyon olasılığı, ppi ve antibiyotik kullanımı gibi faktörlere bağlıdır. *H.Pylori* tanısı için çeşitli noninvaziv testler kullanılmaktadır. Bunlar, üre nefes testi (UBT), dışkı antijen testi ve seroloji testidir. UBT'nin sensitivitesi ve spesifitesi sırasıyla yaklaşık %88-95 ve %95-100 dür.<sup>7</sup> Bu nedenle yanlış pozitif sonuçlar nadirdir.

*H.Pylori*'nin gastroduodenal hastalıklar ve kanserlerin etyolojisinde önemi kanıtlanmış, otoimmün hastalıklar ile ilişkileri yönüyle de birçok çalışma yayınlanmıştır. Bu otoimmün hastalıklardan biri de ITP'dir. ITP'ye neden olduğu düşünülen de bazı *H.Pylori* suşlarında bulunan *cagA* genidir.<sup>8</sup>

Giovanni ve arkadaşlarının<sup>8</sup> yaptığı çalışmada *H.Pylori*'nin ITP patogenezi ile ilgili birinci teori; *CagA*'nın epitelyal hücrelerdeki yaptığı değişiklikler, plazminojen aktivatör inhibitör-1 ekspresyon artışını içerir, bu da moleküler benzerliğe toleransın kaybolmasına yol açar. *CagA* ile trombosit antijenlerinin benzerliğine karşı immünolojik bir ortam oluşturulur ve ITP oluşması kolaylaştırılır. İkinci teori; bazı *H.Pylori* suşlarının trombosit aktivasyonunu ve agregasyonunu indükleyerek gastrik mukozal inflamasyona ve sistemik hastalıklara sebep olabileceğidir.<sup>8</sup>

Bizim çalışmamızda *H.Pylori* eradike edilen ITP'li hastalarda %15.7 trombosit artışı cevabı gözlemlendi. Ortalama 22.6± 8.3 hafta (aralık 16-32 hafta) boyunca bu cevap devam etti. Ancak bu hastaların dışında iki hastada daha eradikasyon tedavisinden sonra cevap görülmesine rağmen sonrasında trombosit sayısı cevapsızlığa geriledi. Bu hastalarda trombosit sayısının cevapsızlığa gerilemesinin nedeninin *H.Pylori* relapsından kaynaklanmadığı, bu hastalara UBT'yi (Üre Nefes Testi) tekrarlayıp *H.Pylori*'nin negatif olduğu gösterilerek kanıtlandı. Bu da ITP

etyopatogenezinde başka faktörlerin de önemli olduğunu göstermiştir.

Michel ve arkadaşlarının<sup>9</sup> yaptığı çalışmada *H.Pylori*'nin ITP'li hastalarda genel popülasyonla benzer oranda görülmesi, ancak *H.Pylori* eradike edilince belirgin trombosit artışı cevabı gözlenmesi, *H.Pylori*'nin ITP başlangıcından ziyade kronikleşmesinde daha önemli olduğunu düşündürebilir. Bizim çalışmamızda da *H.Pylori* enfeksiyonu ITP'li hastalar ve sağlıklı popülasyonla benzer oranda görülmüştür. Bu bulgularla *H.Pylori*'nin hastalığın başlamasında muhtemel etken ancak tek başına güçlü bir etken olmadığı, hastalığın kronikleşmesinde daha etkin olduğu düşünülebilir.

Giovanni ve arkadaşlarının<sup>10</sup> yaptığı 34 erişkin ITP'li hastanın ortalama 60 ay takip edildiği bir İtalyan çalışmasında cevap oranı %68 bulunmuş. Japonya'dan yapılan çalışmaların ağırlıklı olduğu bir metaanalizde bu oran erişkinlerde %50 bulunmuştur ancak bu metaanalizde değişik seriler arasında oldukça büyük farklılıklar mevcuttur. Stasi ve arkadaşlarının<sup>11</sup> yaptığı metaanaliz çalışmasında genelde *H.Pylori* enfeksiyon oranı yüksek olan ülkelerde, ITP'de eradikasyon tedavisine cevap oranı da yüksek bulunmuştur. Bu teori ile ilgili patogenezi; *cagA* geni pozitif *H.Pylori*'lerin bulunması ile ilişkilendirilmiştir. Bu genin ITP için patogenik aday olduğu iki moleküler çalışma ile gösterildi.<sup>6</sup> Bu çalışmalarda *cagA*'nın trombosit antijenlerine benzerliği gösterildi ayrıca *H.Pylori* eradikasyonu ile anti-*cagA* antikorunun kaybolduğu ve trombosit sayısının arttığı gösterilerek desteklendi.<sup>6</sup> Bu teorinin aksine, ülkemizde *H.Pylori* yüksek oranda görülmesine rağmen, çalışmamızda *H.Pylori* eradikasyonuna cevap yukarıda bahsedilen kadar yüksek bulunmamıştır.

*H.Pylori*'nin gastrik ülser, duodenal ülser, gastrik kanser, Mukoza ilişkili Lenfoid Doku (MALT) Lenfoma'nın patogenezinde rol oynadığı, mekanizması tam olarak bilinmese de, kesin olarak bilinmektedir. *H.Pylori* ile birçok otoimmün hastalığın (pernisiyöz anemi, Romatoid Artrit, İmmün Trombositik Purpura gibi) beraberliği ile

ilgili literatürde yapılmış birçok çalışma mevcuttur. *H.Pylori*'yi bu kadar çok hastalıkla ilişkilendirmek başlangıçta mantıksızmış gibi görünse de şimdiye kadarki bilgilerimizden *H.Pylori*'nin neden olduğu bilinen duodenal ülser, özellikle de MALT Lenfoma gibi hastalıkların sadece *H.Pylori*'yi eradike ederek tamamen iyileşebileceğini bilmekteyiz. O zaman Lenfoid Sistem üzerine bu derece etkili bir bakterinin, immünolojik bu hastalıklarla ilişkisi kesin yok demek çok zor görünmektedir.

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

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

## Kaynaklar

1. Arnold DM, Bernotas A, Nazi I, Stasi R, Kuwana M, Liu Y, Kelton JG, Crowther MA. Trombosit count response to *H. pylori* treatment in patients with immune thrombocytopenic purpura with and without *H. pylori* infection: A systematic review. *Haematologica* 2009;94:850
2. Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2002; 346:995.
3. Michel M, Lee K, Piette JC, Fromont P, Schaeffer A, Bierling P, Godeau B. Trombosit autoantibodies and lupus-associated thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2002;119:354.
4. Kuwana, M, Kaburaki, J, Okazaki, Y, Miyazaki H, Ikeda Y. Two types of autoantibody-mediated thrombocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:851.
5. Nugent D, McMillan R, Nichol JL, Slichter SJ. Pathogenesis of chronic immune thrombocytopenia: increased trombosit destruction and/or decreased trombosit production. *Br J Haematol* 2009;146:585.
6. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Cines DB, Chong BH, Cooper N, Godeau B, Lechner K, Mazzucconi MG, McMillan R, Sanz MA, Imbach P, Blanchette V, Kühne T, Ruggeri M, George JN. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 2009;113(11):2386.
7. Howden CW ve Hunt RH. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection. Ad Hoc Committee on Practice Parameters of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol*. 1998;93(12):2330.
8. Emilia G, Luppi M, Zucchini P, Morselli M, Potenza L, Forghieri F, Volzone F, Jovic G, Leonardi G, Donelli A, Torelli G. *Helicobacter pylori* infection and chronic immune thrombocytopenic purpura: long-term results of bacterium eradication and



association with bacterium virulence profiles. *Blood*, 2007 Dec 1;110(12):3833-41.

9. Michel M, Cooper N, Jean C, Frissora C, Bussel JB. Does Helicobacter pylori initiate or perpetuate immune thrombocytopenic purpura?. *Blood*, 1 February 2004; Vol. 103, No. 3, pp. 890-896.

10. Emilia G, Longo G, Luppi M, Gandini G, Morselli M, Ferrara L, Amarri S, Cagossi K, Torelli G. *Helicobacter pylori* eradication

can induce trombosit recovery in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 1 February 2001; Vol. 97, No. 3, pp. 812-814

11. Stasi R, Sarpatwari A, Segal JB, Osborn J, Evangelista ML, Cooper N, Provan D, Newland A, Amadori S, Bussel JB. Effects of eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. *Blood* 5 Feb 2009; Vol 113, No:6:1231-1240