

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

İDİYOPATİK TROMBOSİTOPENİK PURPURA TANILI
ÇOCUKLARDA OKSİDATİF STRES VE ANTİOKSİDAN
DURUM

UZMANLIK TEZİ

Dr. FATMA İLKNUR VAROL

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. SAADET AKARSU

ELAZIĞ
2007

DEKANLIK ONAY

Prof. Dr. Ömer L. ERHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tez standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. A. Denizmen AYGÜN

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Saadet AKARSU

Danışman

Uzmanlık Sınav Jüri Üyeleri

Prof. Dr. A. Denizmen AYGÜN

Prof. Dr. Nimet KABAKUŞ

Doç. Dr. Erdal YILMAZ

Doç. Dr. Saadet AKARSU

Yrd. Doç. Dr. Yaşar ŞEN

TEŞEKKÜR

Tezimin her aşamasında desteğini ve yardımını esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Saadet Akarsu'ya, uzmanlık eğitimim boyunca her konuda yardım ve desteklerini esirgemeyen Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma, tez hastalarımın takiplerinde yardımları olan araştırma görevlisi arkadaşlarıma, tez istatistiklerinin yapılmasında yardımlarından dolayı Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Bilal Üstündağ'a, oksidatif/antioksidatif parametre düzeylerinin çalışılmasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Özcan Erel ve Dr. Şehabettin Selek'e, örneklerin saklanması gösterdikleri hassasiyetten dolayı Biyokimya Anabilim Dalı araştırma görevlisi Dr. Kerem Metin'e, manevi desteklerini ve sevgilerini hep yanımda hissettiğim sevgili aileme, her konuda yardım, destek, anlayış ve sevgisini esirgemeyen eşim Op. Dr. M.Tahir Varol'a ve annesinin yaşam sevinci olan biricik oğlum İklil Kayra Varol'a teşekkür ediyorum.

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ	5
3.1. İMMÜN TROMBOSİTOPENİK PURPURA	6
3.1.1. Tanımı ve sıklığı.....	6
3.1.2. İmmün Trombositopenik Purpurada Etyoloji ve Patogenez.....	7
3.1.3. İmmün Trombositopenik Purpurada Klinik Bulgular.....	8
3.1.4. İmmün Trombositopenik Purpurada Tanı ve Laboratuvar Parametreleri.....	8
3.1.5. İmmün Trombositopenik Purpurada Ayırıcı Tanı.....	9
3.1.6. İmmün Trombositopenik Purpurada Tedavi.....	9
3.2. SERBEST RADİKALLER REAKTİF OKSİJEN TÜRLERİ	11
3.2.1. Süperoksit Radikali ($O_2^{\cdot-}$).....	12
3.2.2. Hidrojen Peroksit (H_2O_2).....	12
3.2.3. Hidroksil Radikali (OH^{\cdot}).....	13
3.2.4. Singlet Oksijen (1O_2).....	13
3.2.5. Organizmada Serbest Radikal Reaksiyonlarını Artıran Faktörler....	14
3.2.6. Serbest Radikallerin Etkileri.....	14
3.2.6.a. Serbest Radikallerin Membran Lipidlerine Etkileri.....	15
3.2.6.b. Serbest Radikallerin Proteinler Üzerine Etkileri.....	16
3.2.6.c. Serbest Radikallerin Karbonhidratlar Üzerine Etkileri.....	16
3.2.6.d. Serbest Radikallerin Nükleik Asitler ve DNA'ya Etkileri.....	17
3.3. ANTİOKSİDAN SAVUNMA SİSTEMLERİ	17

3.3.1. Endojen Antioksidanlar.....	17
3.3.1.a. Enzimatik Antioksidanlar.....	17
3.3.1.a.1. Süperoksit Dismutaz (SOD).....	17
3.3.1.a.2. Glutasyon Redüktaz (GSH-Redüktaz).....	18
3.3.1.a3. Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px).....	18
3.3.1.a4. Katalaz (CAT).....	19
3.3.1.b. Enzimatik Olmayan Endojen Antioksidanlar.....	19
3.3.1.c. Diğer Enzimatik Olmayan Endojen Ajanlar.....	20
3.3.2. Eksojen Antioksidanlar.....	20
3.4. TOTAL ANTİOKSİDAN KAPASİTE.....	20
3.5. OKSİDATİF STRES İNDEKSİ.....	22
4. GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
5. BULGULAR.....	26
6.TARTIŞMA.....	47
7. KAYNAKLAR.....	58
8. ÖZGEÇMİŞ.....	69
9. EKLER.....	70

TABLO LİSTESİ

	SAYFA
Tablo I: Reaktif oksijen ürünleri	12
Tablo II: Total antioksidan kapasiteyi oluşturan moleküller.....	22
Tablo III: Olguların sosyodemografik özellikleri.....	26
Tablo IV: Olgularda tam kan sayımı parametreleri	27
Tablo V: Olgularda saptanan oksidatif/antioksidatif parametreler.....	30
Tablo VI: Akut İTP tanılı olgularda tedavi şekline göre tam kan sayımı parametreleri	38
Tablo VII: Akut İTP tanılı olgularda tedavi şekline göre oksidatif/antioksidatif parametreler	41
Tablo VIII: Kronik İTP tanılı olgularda tedavi şekline göre tam kan sayımı parametreleri.....	43
Tablo IX: Kronik İTP tanılı olgularda tedavi şekline göre oksidatif/antioksidatif parametreler	45

ŞEKİL LİSTESİ

SAYFA

Şekil I: Akut, kronik ve toplam olgularda tedavinin total peroksit düzeyi üzerine etkileri	32
Şekil II: Akut, kronik ve toplam olgularda tedavinin total antioksidan kapasite düzeyi üzerine etkileri	33
Şekil III: Akut, kronik ve toplam olgularda tedavinin oksidatif stres indeksi düzeyi üzerine etkileri	34
Şekil IV: Akut, kronik ve toplam olgularda tedavi öncesi ve tedavi sonrası TAOK ile total peroksit düzeyi arasındaki ilişki.....	36

KISALTMALAR

Arbitrary unite :	AU
Beyazküre	WBC
Demir eksikliği anemisi	DEA
Deoksiribonükleik asit	DNA
Doymamış yağ asitleri	PUFA
Glutasyon	GSH
Glutasyon peroksidaz	GSH-Px
Hemoglobin	Hb
Hidrojen peroksit	H ₂ O ₂
Hidroksil radikali	OH ⁻
İmmün trombositopenik purpura	İTP
İntravenöz immunglobulin	İVİG
Katalaz	CAT
Lipid hidroperoksitler	LOOH
Lipid peroksidasyonu	LPO
Malondialdehit	MDA
Metil prednizolon	MP
Moleküler oksijen	O ₂
Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat	NADPH
Oksitlenmiş glutasyon	GSSG
Oksidatif stres indeksi	OSİ
Ortalama trombosit volümü	MPV
Osteoartrit	OA
Peroksil radikali	ROO ⁻

Platokrit	PCT
Reaktif oksijen radikalleri	ROS
Retiküloendotelyal sistem	RES
Ribonükleik asit	RNA
Romatoit artrit	RA
Singlet oksijen	$^1\text{O}_2$
Süperoksit radikali	$\text{O}_2^{\cdot-}$
Süperoksit dismutaz	SOD
Total antioksidan kapasite	TAOK
Tek yönlü varyans analiz testi	ANOVA
Trombosit dağılım aralığı	PDW

1. ÖZET

İdiopatik trombositopenik purpura tanılı çocuklarda oksidatif stres ve antioksidan durum

İmmün trombositopenik purpura (İTP), dolaşımdaki trombositlerin yıkımının artması ile karakterize, benign seyirli, kendi kendini sınırlayan, otoimmün, çocukluk çağının en sık karşılaşılan edinsel trombositopeni nedenidir. Klinik olarak akut ve kronik İTP olmak üzere iki ana formda görülür. Çocukluk çağı İTP'sında başlangıç tedavisi olarak yüksek doz metil prednizolon (MP) veya intravenöz immunglobulin (İVİG) tercih edilir. Tedavide başarı oranlarında fark olmadığından yapılan tercih, maliyetler ve yan etkiler zemininde yapılır.

Oksidatif hasar otoimmün hastalıkların patogenezinde rol oynar. Oksidatif stres ve serbest radikaller İTP'nin patogenezi ve prognozundan sorumlu tutulabilir. Bu çalışmada akut ve kronik İTP'da oksidatif stres düzeyi ve farklı tedavi seçeneklerinin antioksidan kapasite üzerine etkileri araştırıldı.

Çalışmaya İTP tanısı alan 44 olgu alındı. Olgular iki gruba ayrıldı (Grup I: Akut İTP [n:33] ve Grup II: Kronik İTP [n:11]). Verilecek tedaviye göre akut İTP grubu Grup Ia (MP [n:21]), Grup Ib (İVİG [n:6]), Grup Ic (MP+İVİG [n:6]), kronik İTP grubu Grup IIa (MP [n=5]), Grup IIb (İVİG [n=6]) olarak alt gruplara ayrıldı.

Çalışmamızda akut İTP olgularında tedavi sonrası total peroksit ve oksidatif stres indeksi (OSİ) değerlerinin tedavi öncesine göre anlamlı olarak azaldığını ($p<0.05$), total antioksidan kapasite (TAOK) değerinin ise anlamlı olarak arttığını ($p<0.001$) saptadık. Kronik İTP olgularında da tedavi sonrası total peroksit ve OSİ değerlerinin tedavi öncesine göre anlamlı olarak azaldığını ($p<0.05$) saptadık ancak, TAOK değerindeki artış anlamlı değildi ($p>0.05$). Toplam olgularda total peroksit ve

OSİ değerlerinin tedavi öncesine göre anlamlı olarak azaldığını (sırayla $p<0.05$, $p=0.001$), TAOK değerinin ise anlamlı olarak arttığını ($p=0.001$) saptadık.

Akut İTP olgularında tedavi şekillerine göre bakıldığında, İVİG verilen grupta total peroksit ve OSİ düzeyinin tedavi sonrasında anlamlı olarak azaldığı ($p<0.05$), TAOK anlamlı olarak attığı ($p<0.05$) saptandık. Kronik İTP olgularında tedavi şekillerine göre bakıldığında, MP verilen grupta total peroksit ve OSİ düzeyinin tedavi sonrasında anlamlı olarak azaldığı ($p<0.05$), TAOK anlamlı olarak attığı ($p<0.05$) saptandık.

Sonuç olarak; İTP'nın patogenezinde oksidatif hasarın rolünün olabileceği görölmektedir. Kronik İTP'da oksidatif stres daha yüksektir. Hastalığın başlangıcında plazma oksidan parametrelerini ölçerek hastalığın akut ya da kronikleşebileceği hakkında bir fikir edinilebilir. Akut İTP olacağını düşündüğümüz olgularda İVİG tedavisini, kronik İTP olacağını düşündüğümüz olgularda MP tedavisini tercih etmemiz gerektiği görölmektedir.

Anahtar kelimeler: İmmün trombositopenik purpura, metil prednizolon, intravenöz immünglobulin, oksidatif stres, total antioksidan kapasite.

2. ABSTRACT

The oxidative stress and antioxidant status childhood with immune thrombocytopenic purpura

Immune thrombocytopenic purpura (ITP), which is an autoimmune, self-limiting and benign course, characterized by an increase in the destruction of thrombocytes in circulation, is the most common cause of acquired childhood thrombocytopenia. Clinically, it has two major forms, as acute and chronic. High-dose methylprednisolone (MP) and intravenous immunoglobulin (IVIG) are preferred as the preliminary treatment of childhood ITP. This preference is based upon costs and side effects, as success rates of the treatments do not vary.

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. This study examined level of oxidative stress and the effects of various treatment choices on antioxidant capacity in acute and chronic ITP.

The study consisted of 44 cases diagnosed as ITP. The cases were divided into two groups (Group I: Acute ITP [n:33] and Group II: Chronic ITP [n:11]). The acute ITP group was then divided into subgroups as Group Ia (MP [n:21]), Group Ib (IVIG [n:6]), Group Ic (MP+IVIG [n:6]) and chronic ITP group was then divided into subgroups Group IIa (MP [n:5]) and Group IIb (IVIG [n:6]), depending on the treatment to be administered.

In the study we found that post-treatment total peroxide and oxidative stress index (OSI) values declined significantly, relative to pre-treatment values ($p < 0.05$), while total antioxidant capacity (TAOC) value increased significantly in acute ITP cases ($p < 0.001$). In chronic ITP group we also established that total peroxide and OSI values after the treatment decreased significantly in comparison to those before

the treatment ($p < 0.05$), but the increase in TAOC value was not significant ($p > 0.05$). In the totality of cases, we found that total peroxide and OSI values decreased significantly ($p < 0.05$, $p = 0.001$, respectively), while TAOC value increased significantly in the post-treatment period, relative to pre-treatment values ($p = 0.001$).

An examination of treatment modalities in acute ITP cases showed that total peroxide and OSI levels decreased significantly ($p < 0.05$), and TAOC increased significantly after the treatment in the group which was administered IVIG ($p < 0.05$). When treatment modalities in chronic ITP cases were examined, it was found that total peroxide and OSI levels decreased significantly ($p < 0.05$) and TAOC increased significantly ($p < 0.05$) after the treatment in the group which was administered MP.

In conclusion, it is seen that oxidative stress can have a part in the pathogenesis of ITP. Oxidative stress is higher in chronic ITP. Measurement of plasma oxidant parameters at the onset of the disease can give an idea about whether the disease is acute or chronic. It is seen that IVIG treatment should be preferred in cases considered to have acute ITP and MP treatment in those considered to have chronic ITP.

Key words: Immune thrombocytopenic purpura, methylprednisolone, intravenous immunoglobulin, oxidative stress, total antioxidant capacity.

3. GİRİŞ

Sağlıklı bir çocukta akut başlayan trombositopeninin en sık nedeni akut immün trombositopenik purpura (İTP)'dir. Trombositopeni, trombosit sayısının $150 \times 10^9/L$ 'nin altında olmasıdır (1). İmmün trombositopenik purpura retiküloendotelyal sistemde (RES) immün aracılı trombosit yıkımı ile karakterize otoimmün bir hastalıktır (2). Viral enfeksiyonlardan 1-4 hafta sonra çocukların bir kısmında trombosit yüzeyine karşı antikorlar gelişir. Bu antikorların trombosit yüzeyine bağlanmasından sonra, dolaşımdaki antikorlarla kaplı trombosit; splenik makrofajlardaki Fc reseptörleri ile tanınır ve parçalanır. İmmünolojik mekanizmada en çok sorumlu antikorlar, trombosit yüzey glikoprotein IIb/IIIa kompleksine karşı oluşan otoantikorlardır. (3,4)

Olguların %50-65'inden bu otoimmün mekanizma sorumludur (1). Sorumlu olabilecek diğer mekanizmalar arasında bozulmuş trombosit yapımı (5), kompleman bağımlı mekanizma ile trombolizis (3) ve antikora bağımlı olarak oluşan oksidan ürün hidrojen peroksidin hücresel hasara neden olması ileri sürülmüştür (6).

İmmün trombositopenik purpuranın, yaklaşık %90'ı akut (altı ay içinde kendi kendini sınırlayan) ve yaklaşık %10'u kronik (altı aydan uzun süren) olarak iki klinik formu vardır (1).

Oksidatif hasar otoimmün hastalıkların patogenezinde rol oynar. Oksidatif stres ve serbest radikaller İTP'nin patogenezi ve prognozundan sorumlu tutulabilir. Membran lipitlerine bağlı antikorlar ve trombosit yıkımı üzerinde, İTP'deki lipid peroksidasyonunun artması ve antioksidan kapasitenin azalması anlamlı bir rol oynayabilir (7). Hastalığın akut veya kronik olacağı takip ile belirlenir. Tanı anında bakılan oksidatif stres indeksi (OSİ) değeri ile, hastalığın akut mu veya kronik mi olacağı tespit edilebilir. Bu sayede en uygun tedavi şekli belirlenebilir.

Literatürde İTP'lı hastalarda görülen oksidatif stres ve antioksidan defans mekanizması hakkında çok az bilgi bulunmaktadır (7). Çocukluk çağındaki İTP'nin meydana gelmesinde oksidatif stres ve antioksidan kapasite ile ilgili çalışmaya rastlanmamıştır.

3.1. İMMÜN TROMBOSİTOPENİK PURPURA

3.1.1. Tanımı ve Sıklığı

İmmün trombositopenik purpura immün aracılı trombosit yıkımı ile karakterize, benign, kendi kendini haftalar ve aylar içinde sınırlayan bir hastalıktır (2,8). İlk olarak 1735'de Werlof tarafından "Morbus Maculosus Hemorrhagicus" olarak, aniden ortaya çıkan mukoz membran kanaması, peteşi ve ekimozu olan genç bir bayanda tanımlamıştır (9). Trombositopeni, trombosit sayısının $150 \times 10^9/L$ 'nin altında olmasıdır. Sağlıklı bir çocukta akut başlayan trombositopeninin en sık nedeni akut İTP'dir. (1). İmmün trombositopenik purpura; trombositopeni, kısa trombosit ömrü (ortalama yaşam süresi 7-10 gün), plazmada antitrombosit antikorların bulunması ve kemik iliğinde megakaryositlerin artması ile karakterizedir (10).

İmmün trombositopenik purpuranın insidansı 4-5.3/100.000 olarak rapor edilmiştir. Hastalığın pik insidans yaşı 2-5 yaştır. Kış ve sonbahar mevsimlerinde sıklığı artmaktadır (11). Her iki cinsiyette eşit görülmekle beraber, beyaz çocuklar siyah çocuklardan, infant döneminde erkeklerde, adultlarda ise (3:1 oranında) kızlarda daha sıktır (9,12).

3.1.2. İmmün Trombositopenik Purpurada Etyoloji ve Patogenez

Hastalığın kesin sebebi bilinmemektedir. Çok sayıda çalışma immünolojik bir hastalık olduğunu desteklerken çoğunlukla immünolojik bozulmanın nedeni açık değildir ve idiyomatik terimi tercih edilmektedir. İmmün trombositopenik purpuralı çocukların %50-60'ında önceden geçirilmiş viral enfeksiyonlar tanımlanmıştır. Viral

enfeksiyonlardan 1-4 hafta sonra çocukların bir kısmında trombosit yüzeyine karşı antikorlar gelişir. Bu antikorlar trombosit yüzey glikoproteinleri üzerindeki epitoplara bağlanmakta, daha sonra monositik fagositik sistem tarafından opsonize olmuş dolaşımdaki antikorlarla kaplı trombosit, splenik makrofajlardaki Fc reseptörleri ile tanınıp ve parçalanmaktadır. İmmünolojik mekanizmada en fazla sorumlu antikorlar, trombosit yüzey glikoprotein IIb/IIIa kompleksine karşı oluşan otoantikorlardır (3,4,11,13). Olguların %50-65'inden bu otoimmün mekanizma sorumludur (1). İmmün trombositopenik purpuranın immün mekanizması ilk olarak İTP'lı bir hastanın plazmasını kendine enjekte ederek trombosit miktarında hızlı bir azalmayla sonuçlanan Harrington'un çalışması ile kanıtlanmıştır (14). Bozulmuş trombosit yapımı (5) ve kompleman bağımlı trombolizis sorumlu olabilecek diğer mekanizmalardır (3,15). İleri sürülmüş diğer bir mekanizma ise antikorlara bağımlı olarak oluşan bir oksidan ürün olan hidrojen peroksidin hücresel hasara neden olmasıdır (6). Otoimmün hastalıkların patogenezinde serbest radikallerin bir çok rolü olduğu bilinmektedir (16,17). Bu nedenle oksidatif stresin İTP mekanizmasındaki yeri düşünölmeye değerdir.

3.1.3. İmmün Trombositopenik Purpurada Klinik Bulgular

İmmün trombositopenik purpuralı çocuklarda görölen klasik klinik tablo, daha önce sağlıklı olan çocukta aniden ortaya çıkan peteşi ve purpuralardır. Klinik bulgular tamamen trombositopeni ile ilgili kanamalardır. Deride peteşi, purpura ve ekimozların yanında burun kanaması ve ağız içi mukoza kanaması görölebilir. Hematomlar nadirdir. Kanamaya ait bulgular trombositopeni derecesine bağılıdır (8,9,13).

Peteşi ve purpura dışında fizik muayene normaldir. Splenomegali nadirdir. Hepatosplenomegali veya belirgin lenfadenopati gibi anormal bulguların varlığında başka hastalıklar düşünölmelidir (1,9).

Çocukluk çağındaki İTP'nın iki klinik formu vardır;

1) Akut İTP: İmmün trombositopenik purpura yaklaşık %90'ı bu grupta yer alır. Altı ay içinde kendi kendini sınırlar. Tanı anında hastalığın seyrinin akut mu kronik mi olacağını belirlemek olası değildir. Akut İTP'lı çocuklarda İTP'lı hastaların %1'inden azında görölen intrakranial hemoraji gibi komplikasyon dışında mortalite nadirdir (1,9,11).

2) Kronik İTP: Trombositopeninin altı aydan daha uzun süre devam etmesi kronik İTP olarak tanımlanır. İmmün trombositopenik purpura yaklaşık olarak %10 çocukta kronikleşir (1,9,11).

3.1.4. İmmün Trombositopenik Purpurada Tanı ve Laboratuvar Parametreleri

Tam kan sayımında trombositopeniye bağılı önemli bir kanama olmadıkça hemoglobin ve hematokrit değeri ile, beyaz küre sayısı normaldir. Periferik yaymada anormal hücre morfolojisi yoktur. Normal trombosit sayısı $150-450 \times 10^9/L$ arasında değışir. İmmün trombositopenik purpurada trombosit sayısı $150 \times 10^9/L$ 'nin altındadır. Trombosit boyutları normal veya artmıştır (1,9). Dolaşımdaki antitrombosit antikorlar ölçülebilir. Fakat tanı ve tedavide yardımcı değildir (11). Kemik iliğı incelemesi genellikle gerekli değildir. Kemik iliğı aspirasyonu steroid tedavisi başlanacaksa lösemiye ekarte etmek amacıyla yapılmalıdır. Kemik iliğı incelemesinde granülositik ve eritroid seri hücreleri normal, megakaryositler artmış veya normal görölür. Kemik iliğinde immatür megakaryositlerin görölmesi trombosit yıkımının lehine değıerlendirilir (1).

İmmün trombositopenik purpura tanısı hikaye, fizik muayene, tam kan sayımı ve periferik kan yayması ile trombositopeninin diğer nedenleri ekarte edilerek konulur. Hikaye, fizik muayene ve kan sayımı İTP ile uyumlu olan, atipik bulguların bulunmadığı veya diğer etyolojileri düşündürmeyen bulguların varlığında ileri tetkiklere gerek yoktur (1,9).

3.1.5. İmmün Trombositopenik Purpurada Ayırıcı Tanı

Kırmızı veya beyaz küre serisinde anormallik düşünüldüğünde malignensiye ekarte etmek amacıyla kemik iliği aspirasyonu yapılmalıdır. Evans sendromu, ilaca bağlı trombositopeni, portal hipertansiyon, portal ven trombozu, kronik karaciğer hastalığı, fankoni aplastik anemisi, dissemine intravasküler koagülopati, hemolitik üremik sendrom ve transfüzyon sonrası purpura ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Genç çocuklarda konjenital amegakaryositik trombositopeni ve Wiskott-Aldrich sendromu ayırıcı tanıda akla gelmelidir. Daha büyük çocuklarda ise sistemik lupus eritematozus ve lenfoma ayırıcı tanıda düşünülmelidir (1,9).

3.1.6. İmmün Trombositopenik Purpurada Tedavi

Çocukluk çağı İTP'sında tedavi tartışmalıdır (1,11,13). Tedavinin uzun ya da kısa süreli prognozu etkileyeceğini gösteren çalışmalar yoktur. Hastalık kendi kendini sınırlar. Tedavi kronikleşme oranını değiştirmese de, bu dönemdeki trombosit sayısını yükselterek kısıtlamaları kaldırmakta ve aileyi rahatlatmaktadır. Hayatı tehdit eden kanama nadirdir. Hayatı tehdit eden kanama riskini tahmin etmek için herhangi bir klinik bulgu ya da laboratuvar testi olmadığı için hekim, anne ve baba major kanama riskinden dolayı yüksek doz metil prednizolon, intravenöz immunglobulin (İVİG), anti-D immunglobulin (Rhogam) ve splenektomi gibi farmakolojik ve cerrahi tedavi yöntemlerinden birini tercih etmektedir (3,18). Çocukluk çağı İTP'sında başlangıç tedavisi olarak yüksek doz MP veya İVİG tercih

edilir. Tedavide başarı oranlarında fark olmadığından yapılan tercih, maliyetler ve yan etkiler zemininde yapılır. Yüksek doz MP 30 mg/kg/gün 3 gün, 20 mg/kg/gün 4 gün ağız yoluyla uygulanmaktadır (19-21). Yüksek doz steroid ile İVİG'in eşit derecede etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (22). Steroid kullanan çocuklarda yorgunluk, sinirlilik, baş ağrısı, uykusuzluk, irritabilite, kilo alma, akne, kan basıncında yükselme, kan şekerinde yükselme ve epigastrik ağrı gibi yan etkiler rapor edilmiştir (23). İntravenöz immünglobulin tedavisi trombosit sayısında hızlı artmaya neden olur (22). İntravenöz immünglobulin 1g/kg/gün, 2 gün olacak şekilde kullanılır (1,3,9-11,19-21). Fiyatının yüksek olması kullanımda dezavantaj oluşturmaktadır. Ayrıca İVİG infüzyonundan sonra immüngloblin A eksikliği olan hastalarda anafilaksi, hastaların %20'sinde infüzyon sonrası aseptik menenjit düşündürülen baş ağrısı ve kusma, hastaların %1-3'ünde ateş ve soğuk algınlığı benzeri bulgular, coombs (+) hemolitik anemi, böbrek yetmezliği, immün kompleks artriti, koagülopati, tromboembolik olaylar görülebilir, hepatit C virus enfeksiyonu riski vardır (1,3,9,10,23).

İntravenöz immünglobulin ve/veya yüksek doz metil prednizolona cevap vermeyen hastalarda eğer kanama semptomları yoksa ilaçsız izlenir. Çocukluk çağı İTP'si kronikleşse dahi seneler içinde düzelebilmektedir. Bu nedenle splenektomi kanama semptomları sıklaşmadıkça ergenlik çağına kadar ertelenmelidir. Kanama ve yaygın peteşi halinde aralıklı yüksek doz metil prednizolon ve İVİG tedavileri yeterli bir koruyucu etkinlik sağlar. Splenektomi ile hastaların 2/3'ünde trombositopeni düzelebilir. Dört yaşından büyük çocuklarda bir yıldan uzun süre devam eden şiddetli İTP varsa ve kanamalar medikal tedavi ile kontrol altına alınamazsa ya da akut İTP sırasında İVİG, steroid ve trombosit transfüzyonuna rağmen intrakraniyal kanama varsa splenektomi yapılmalıdır (11).

3.2. SERBEST RADİKALLER VE REAKTİF OKSİJEN TÜRLERİ

Serbest radikaller, dış orbitalinde çiftleşmiş elektron taşıyan, elektrik yüklü veya yüksüz olabilen atom veya moleküllerdir. Az sayıda molekülde ise elektronlar tek olarak bulunurlar. Tek elektronlu bu moleküller karşılaştıkları herhangi bir molekül ile aşırı şekilde reaksiyona girmeye eğilimli olup, diğer moleküllerle elektron alışverişinde bulunurlar. Bu moleküller organizmada normal metabolik yolların işleyişi sırasında oluştuğu gibi, çeşitli dış etkenlerin etkisi ile de oluşmaktadır. Diğer moleküllerle kolayca elektron alışverişi yaparak onların yapısını bozan bu moleküllere radikal, serbest radikal veya oksidan moleküller denilir. Yaşam süreleri çok kısa olmasına rağmen, çok aktif yapıda olan serbest radikaller tüm hücre bileşenleri ile etkileşebilme özelliğine sahiptirler Tek olan bu elektron yapıları genellikle üst kısma yazılan bir nokta (O^{\cdot}) veya çizgi (O^{\cdot}) ile gösterilir (24-28).

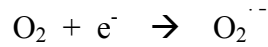
Aerobik metabolizması olan memelilerde serbest radikaller başlıca oksijenden türemektedir. Moleküler oksijenin (O_2), iki tane eşlenmemiş elektronu bulunduğundan dolayı kendisi aynı zamanda bir radikaldir. Oksijenin bu özelliği onun diğer serbest radikallerle kolayca reaksiyona girmesini sağlar. Organizmada oksijenin kısmi redüksiyonuyla yani oksijenin suya indirgenmesi sırasında yer alan tek elektron aktarmaları sırasında, çok sayıda ve yüksek derecede reaktif oksijen ürünleri (ROS) oluşur. (Tablo I) (26,27,29,30).

Tablo I. Reaktif oksijen ürünleri (30)

Radikaller		Radikal Olmayanlar	
Hidroksil	(HO [·])	Hidrojen peroksit	(H ₂ O ₂)
Alkoksil	(RO [·])	Singlet oksijen	(¹ O ₂)
Peroksil	(ROO [·])	Ozon	(O ₃)
Süperoksit	(O ₂ ^{·-})	Hipoklorid asit	(HOCl)
Nitrik oksit	(NO [·])	Lipid hidroperoksit	(LOOH)
Azot dioksit	(NO ₂ [·])	Peroksinitrit	(ONOO [·])

3.2.1. Süperoksit radikali (O₂^{·-})

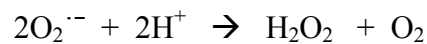
Aerobik hücrelerde oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi sonucu süperoksit radikali (O₂^{·-}) meydana gelir (26,27,31).



Süperoksit, serbest radikal olmakla beraber kendisi organizmaya direkt olarak çok zararlı değildir. Asıl önemi, H₂O₂ kaynağı ve geçiş metal iyonlarının indirgeyicisi olmasıdır (32). Süperoksit radikali ortaya çıktığı anda ortamdan uzaklaştırılmazsa diğer radikallerin görülmesi kaçınılmazdır (33).

3.2.2. Hidrojen peroksit

Oksijenin enzimatik olarak iki elektron alarak indirgenmesi ya da süperoksit radikallerinin enzimatik veya nonenzimatik dismutasyon reaksiyonu ile hidrojen peroksit meydana gelir (27, 34).



Hidrojen peroksit yapısında çiftlenmemiş elektron içermez ve bu nedenle gerçekte serbest radikal özelliği taşımaz, reaktif bir tür değildir (27). Demir ve bakır gibi

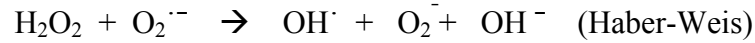
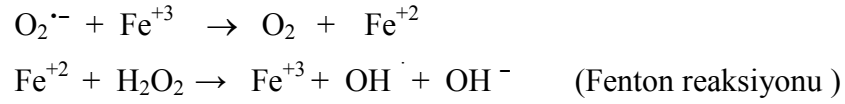
geçiş metalleri varlığında süperoksit radikali ile tepkimeye girer ve etkin bir oksidan ajan olan hidrokil radikalini oluşturur (34).

3.2.3. Hidroksil radikali

Serbest radikaller içinde son derece reaktif bir oksijen radikali olan hidroksil radikali (OH^\cdot), hemen bütün biyomoleküllerle reaksiyona girebilen bir serbest radikaldir. Suyun iyonize radyasyona maruz kalması ile oluşur. Yarılanma ömrü çok kısadır. Meydana geldiği ortamda büyük hasara neden olur (27,34,35).



Hidroksi radikalleri, fenton reaksiyonu ile H_2O_2 'nin Fe^{+2} ve diğer geçiş elementleri varlığında (Cu, Mn, Zn, Cr, Co, Ni, Mo) indirgenmesiyle, H_2O_2 'nin $\text{O}_2^{\cdot-}$ radikali ile reaksiyona girmesiyle de (Haber-Weis reaksiyonu) oluşmaktadır. Haber-Weis reaksiyonu katalizör varlığında ya da katalizörsüz meydana gelebilir. Katalizörsüz reaksiyon oldukça yavaş ilerlemektedir (35-37).



3.2.4. Singlet oksijen

Singlet oksijen ($^1\text{O}_2$), serbest radikal reaksiyonları sonucu meydana geldiği gibi serbest radikal reaksiyonlarının başlamasına da neden olur. Ortaklanmamış elektronu olmadığı için radikal olmayan reaktif oksijen molekülüdür. Singlet oksijen organizmadaki proteinler ve bazı aminoasitlerle (triptofan, metiyonin, sistein veya histidin gibi) reaksiyona girerek önemli biyolojik hasarlar oluşturabilir. Doymamış yağ asitleri ile doğrudan tepkimeye girerek peroksi radikalini (ROO^\cdot) meydana getirir ve lipid peroksidasyonu (LPO)'nu başlatabilir (34,35).

3.2.5. Organizmada Serbest Radikal Reaksiyonlarını Arttıran Faktörler

Serbest radikal artırıcı faktörler eksojen ve endojen olmak üzere iki grupta toplanabilir (30,38).

A. Eksojen faktörler:

1. Diyetel faktörler: Hayvansal proteinlerden zengin beslenme, doymamış yağ asitlerince beslenme, fazla kalorili beslenme (obezite), az sebze-meyve yenmesi, yiyeceklerin uygun olmayan ortam ve koşullarda hazırlanması, alkol kullanma
2. Çevresel faktörler: Hava kirliliği, sigara dumanı, hiperoksit çevre, radyasyon
3. İlaçlar: Kemoterapotik ilaçlar (adriamisin), glutatyon tüketen ilaçlar

B. Endojen faktörler

1. Yoğun egzersiz, sedanter yaşam
2. Stres
3. Doku hasarı ve kronik hastalıklar
4. Diyetel antioksidan alımını etkileyen koşullar (malabsorbsiyon, kolestaz)

3.2.6. Serbest Radikallerin Etkileri :

Serbest radikaller hücrelerin lipid, protein, DNA (deoksiribonükleik asit), karbonhidrat ve enzim gibi tüm önemli bileşiklerini etkilerler (39-41).

3.2.6.a. Serbest Radikallerin Membran Lipidlerine Etkileri (Lipid Peroksidasyonu) :

Biyomolekülerden hemen hepsi serbest radikallerden etkilenir fakat en hassas olanı lipidlerdir (34,42).

Lipid peroksidasyonu, doymamış yağ asitleri (PUFA)'nin serbest radikallerin etkisiyle alkoller, aldehitler, hidroksi yağ asitleri, etan ve pentan gibi çeşitli ürünlere

yıkılmasını kapsayan ve hedef sistemlerin yapı ve fonksiyonlarını bozan dejeneratif bir reaksiyonlar dizisidir. Peroksidasyon reaktif oksijen ürünlerinin PUFA'nın yan zincirindeki metilenik karbonlardan hidrojen atomunu çıkarmak için yaptıkları atak ile başlar. Hidrojen atomunun zincirden çıkarılması karbon atomu üzerinde eşleşmemiş bir elektron bırakarak karbon merkezli radikal oluşumuna yol açar. Bu radikal moleküler düzenleme ile konjuge dien şekline çevrildikten sonra moleküler oksijenle reaksiyona girerek ROO' radikali oluşur. Bu ROO' radikali diğer ROO' radikali ile birleşebilir ya da membran proteinleri ile etkileşebilir. En önemlisi ROO' radikalinin membrandaki diğer yağ asitlerinden hidrojen atomlarını çıkarması ve peroksidatif zincir reaksiyonunu yaymalarıdır. Böylece her defasında lipid hidroperoksitler (LOOH) ve yeni bir ROO' radikali oluşacaktır. Peroksidasyon bir kere başladıktan sonra yayılabilmekte, yüzlerce yağ asiti zincirleri LOOH'lere çevrilebilmektedir. Bu şekilde yağ asitlerinin kaybı membran hasarına yol açmaktadır (42).

Üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonu sonucu malondialdehit (MDA) oluşur. Lipid peroksidasyonun derecesinin ölçülmesinde sıklıkla MDA kullanılır (34,43,44). Malondialdehit membran komponentlerinin polimerizasyonuna ve çapraz bağlanmalarına neden olarak iç membranın bazı özelliklerini değiştirir ve diffüze olabildiğinden DNA'nın nitrojen bağları ile reaksiyona girebilir. Bu özelliklerinden dolayı MDA; mutajenik, genotoksik ve karsinojenik bir bileşiktir (34).

Membranda bulunan doymamış yağ asitleri ve protein içeriğinin fazla olması peroksidasyonun yayılmasını artırır. Buna karşılık membranda kolesterolün varlığı peroksidasyonu baskılamaktadır. Demir ve bakır iyonları ya da bu iyonların fosfat esterleriyle oluşturduğu basit şelatlar (Fe^{+2} -ADP) hem, Hb ve miyoglobini de içeren

bazı demir proteinleri lipid LOOH'ın yapısını bozarak peroksidasyonu sonlandırmaktadır. Ayrıca C ve E vitamini gibi zincir reaksiyonlarını durduran, kıran antioksidanların varlığı da peroksidasyonun sonlandırılmasında önemlidirler (34,45).

3.2.6.b. Serbest Radikallerin Proteinler Üzerine Etkileri :

Proteinler serbest radikal etkisine karşı doymamış yağ asitlerinden daha az hassastırlar ve başlayan zincir reaksiyonlarının hızla ilerleme ihtimali daha azdır. Proteinlerin serbest radikal harabiyetinden etkilenme dereceleri aminoasid kompozisyonlarına bağlıdır. Doymamış bağ ve sülfür ihtiva eden moleküllerin ROS ile reaktivitesi yüksek olduğundan triptofan, tirozin, fenil alanin, histidin, metionin ve sistein gibi amino asitlere sahip proteinler serbest radikallerden kolaylıkla etkilenirler. Serbest radikallerin neden olduğu hasar sonucu proteinlerde parçalanma, çapraz bağlanma ve agregasyon oluşur (34).

3.2.6.c. Serbest Radikallerin Karbonhidratlar Üzerine Etkileri

Karbonhidratların proteinlere bağlanması, proteinleri serbest radikal hasarına daha duyarlı kılar. Glukoz ve mannoz gibi monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu H₂O₂, peroksitler ve okzalaldehitler oluşabilir. Okzalaldehitler DNA, ribonükleik asit (RNA) ve proteinlere bağlanarak antimitotik etki göstererek kanser ve yaşlanma olaylarında rol oynarlar (34,39).

3.2.6.d. Serbest Radikallerin Nükleik Asitler ve DNA'ya Etkileri :

Serbest oksijen radikalleri etkilerini DNA'nın temel taşı olan nükleotidin yapısı içinde yer alan pürin ve pirimidin bazları üzerinde gösterirler. Serbest oksijen radikallerinin nükleik asitler ve DNA üzerine etkisiyle; DNA zincirinde kopmalar bazlarda ve deoksiribozlarda kırılmalar ve hasar oluşur. Sonuçta sitotoksisite, mutasyon ve malign değişim potansiyeli oluşabilir (34,38).

3.3. ANTIOKSİDAN SAVUNMA SİSTEMLERİ

Antioksidanlar, hedef moleküllerdeki oksidatif hasarı engelleyen veya geciktiren maddeler olarak tanımlanır. Antioksidanlar genel olarak endojen ve eksojen antioksidanlar olmak üzere iki grupta incelenir (46).

3.3.1. Endojen Antioksidanlar:

a- Enzimatik antioksidanlar (mitokondrial sitokrom oksidaz sistemi, süperoksit dismutaz [SOD], katalaz [CAT], glutatyon peroksidaz [GSH-Px], glutatyon S transferaz, glutatyon redüktaz)

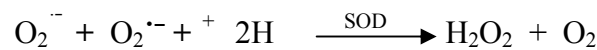
b- Enzimatik olmayan antioksidanlar (vitamin E, β karoten, retinoidler, vitamin C, melatonin, sistein, seruloplazmin, transferin, laktoferrin, miyogloblin, albümin, bilirubin, glutatyon)

3.3.1.a. Enzimatik Antioksidanlar :

Antioksidan sistemde öncelikle enzim sistemleri etkilidir. Bunlardan en önemlileri SOD, glutatyon redüktaz, glutatyon peroksidaz, katalaz gibi enzimlerdir (34).

3.3.1.a.1. Süperoksit Dismutaz (SOD)

Organizmada serbest radikallere karşı ilk savunmayı süperoksit dismutaz enzimiyle gerçekleştirir. Süperoksit dismutaz süperoksit radikallerinin hidrojen peroksitide dismutasyonunu katalizleyen enzim grubudur. Süperoksit genel olarak, zincirleme radikalik tepkimeleri başlatır ve tepkimeler boyunca hidroksil radikali, 1O_2 ve organik radikallerin oluşumuna neden olur. Radikalik zincir tepkimelerinin başlaması ve tepkimeler boyunca $O_2^{\cdot-}$ 'den çok daha reaktif ve toksik etkili radikallerin yapımı SOD tarafından engellenir. SOD, katalaz ve glutatyon peroksidazdan farklı olarak serbest radikali substrat olarak kullanır (47,48).



Süperoksit dismutaz ile katalizlenen tepkimenin ürünü olan H₂O₂ ise CAT ile H₂O'ya indirgenmektedir (48).

3.3.1.a.2. Glutasyon Redüktaz (GSH- Redüktaz)

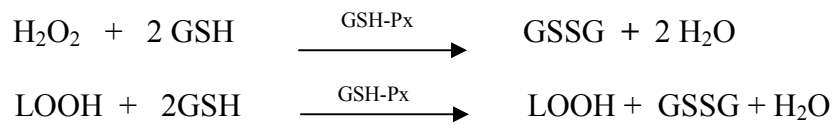
Antioksidan savunmanın etkinliğini sürdürebilmesi için oksitlenmiş glutasyonun (GSSG) tekrar indirgenmiş olan glutatyonuna (GSH) dönüşmesi gerekir. Glutasyon redüktaz, nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) varlığında indirgenme reaksiyonunu katalizler. Redükte glutasyonun yüksek konsantrasyonları ve okside glutasyonun düşük düzeyleri organizmanın yaşamı için gereklidir. GSH, protein sülfidrillerinin oksidasyonunu geriye çevirir. Yüksek GSSG düzeyleri protein sülfidrilleriyle reaksiyona girer ve proteinleri inaktive eden karışık GSH-protein sülfidrilleri oluşturur. Glutasyon redüktaz sitozol ve mitekondride lokalizedir (49).



NADPH/NADP⁺ ve GSH/GSSG oranlarındaki değişiklikler akut prooksidan stres ile antioksidan savunma arasındaki dengesizliğin belirtisidir (49).

3.3.1.a.3. Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px)

Glutasyon peroksidaz, hidrojen peroksit ve lipit peroksitlerin glutasyon tarafından indirgenmesini katalizleyen enzimdir. Selenyum bağımlı ve bağımsız olmak üzere iki tipi vardır. Selenyum bağımlı olan GSH-Px hem H₂O₂'yi hem de lipit hidroperoksitlerini (LOOH) metabolize ettiği halde, selenyumdan bağımsız GPH-Px ise yalnızca LOOH'lerini metabolize edebilmektedir (46).



3.3.1.a.4. Katalaz (CAT)

Katalaz tüm hücre tiplerinde değişik konsantrasyonlarda bulunan hem enzimi olup %20 oranında sitoplazmada ve %80 oranında peroksizomlarda bulunur. Hidrojen peroksitin O₂ ve H₂O indirgenmesini katalizler (33,35).



3.3.1.b. Enzimatik Olmayan Endojen Antioksidanlar:

1. C Vitamini (Askorbik Asit): C vitamini hücre dışı sıvıların en önemli antioksidanıdır. Güçlü bir indirgeyici ajan ve antioksidan olup, singlet oksijen, süperperoksit ve hidroksil radikalleri ile reaksiyona girerek onları etkisizleştirir. Membran içindeki ve ekstraselüler dokulardaki LPO'nu önler (33).
2. E Vitamini (α -tokoferol): E vitamini zarlarda bulunan fosfolipitlerin yapısındaki doymamış yağ asitlerini serbest radikallerin etkisinden korur. Aynı zamanda ¹O₂'nin kuvvetli bir tutucusudur. Ayrıca hidroksil radikali, süperoksit radikali ve lipid peroksit radikalleri ile direk olarak reaksiyona girebilir (34).
3. β karoten: A vitamini ön maddesidir ve etkili bir ¹O₂ ve radikal tutucu antioksidandır. Biyolojik antioksidanlar arasında en etkili singlet oksijen tutucusudur (50).
4. Melatonin: Pineal bezden salgılanır. Vücutta birçok etkisine ilave olarak direk olarak radikal temizleyici, indirek olarak da antioksidan enzim düzeylerini artırıcı etkisi vardır. Prooksidatif enzimleri (nitrik oksit sentetaz) baskılayarak antioksidan etki gösteren bir hormondur (51). En zararlı radikal olan hidroksil radikalini ortadan kaldıran çok güçlü bir antioksidandır (34).
5. Glutatyon (GSH): Glutatyon, proteinlerdeki -SH gruplarını redükte halde tutarak bu grupların oksidasyona karşı korunmasını sağlar. Antioksidan olarak önemli bir yer

tutan GSH, serbest radikaller ve peroksitlerle reaksiyona girerek hücreleri oksidatif hasardan korur (34).

3.3.1.c. Diğer Enzimatik Olmayan Endojen Ajanlar

Bazı durumlarda ürik asit, sistin, albumin, bilirubin, seruloplazmin, transferrin, laktoferrin, ferritin, kreatinin ve östrojenler de serbest radikallere karşı koruyucu rol oynarlar (34,35).

3.3.2. Eksojen Antioksidanlar (35):

1. Besinlerdeki doğal antioksidanlar: A,C,E vitamini ve beta karoten
2. Besinlere eklenen antioksidanlar: Bütile hidroksitoluen, bütile hidroksianisol, sodyum benzoat, etoksikuin, puropil galate, demir süperoksit dismutaz
3. Diğer antioksidanlar (farmakolojik): Beta blokörler, kalsiyum antagonistleri, sülfidril içeren anjiotensin converting enzim inhibitörlri ve desferroksamin gibi.

3.4. TOTAL ANTIOKSİDAN KAPASİTE (TAOK)

Normal koşullarda organizma, endojen veya eksojen nedenlerle oluşan serbest radikaller ve bunlara bağlı gelişen oksidatif stres ile mücadele eden bir antioksidan savunma sistemine sahiptir. Organizmanın oluşan oksidan duruma karşı redoks ayarını sürdürebilmesinde kan çok önemli rol oynamaktadır. Antioksidanların bütün vücuda taşınması ve dağıtılması kan ile sağlanır (52).

Total antioksidan kapasiteye en büyük katkı plazmada bulunan antioksidan moleküllerden gelmektedir. Proteinler plazmanın ana antioksidan bileşenini oluştururlar. Proteinlerin antioksidan cevabından serbest sülfidril grupları sorumludur. Plazmanın serbest sülfidril grupları proteinlere aittir. Çünkü aynı şekilde linoleik asitin sahip olduğu sülfidril grupları serum total serbest sülfidril seviyesine etkisi önemsizdir. Sağlıklı bireylerde proteinlerin güçlü serbest radikal reaksiyonlarına karşı serum TAOK'nin %49'unu oluşturduğu bilinmektedir. Aynı

zamanda TAOK seviyesi ile serum total –SH içeriği arasında ilişki bulunmuştur. Vitamin C'nin güçlü serbest radikal tepkimelerini geciktirdiği ve baskıladığı gösterilmiştir. Sağlıklı bireylerde güçlü serbest radikal tepkimelerine karşı ölçülen serum TAOK'nin %5'ini vitamin C oluşturmaktadır. Son çalışmalar bilirubin aterosklerozis, koroner arter hastalığı ve inflamasyona karşı önemli bir fizyolojik antioksidan olduğunu göstermektedir. Aynı zamanda bilirubinun yenidoğanı oksidatif zarardan korumakta önemli bir rol oynadığı ileri sürülmektedir (53). Yenidoğan sarılığı olan infantların yetişkin sağlıklı bireylere göre daha yüksek serum TAOK düzeyine sahip oldukları bulunmuştur (54). Plazmanın toplam bilirubin miktarı sağlıklı bireylerde ölçülen serum TAOK değerinin %1.69'unu oluşturur. Albümin, ürik asit ve askorbik asit ise insan plazmasındaki total antioksidan durumun %85'inden fazlasını oluşturur. Bu fark kanda bilirubin, GSH, flavinoidler, α - tokoferol ve β -karoten gibi antioksidan durumun komponentlerine nazaran albumin, ürik asit ve askorbik asitin seviyelerinin fazla olmasına bağlıdır. Plazmada antioksidanlar etkileşim içindedir. Bu etkileşimden dolayı bileşenlerin tek başlarına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla bir etki oluşmaktadır. Bu sinerjizme örnek olarak; glutatyonun askorbatı, askorbatın da tokoferolü yeniden aktifleştirmesini sağlaması verilebilir. Total antioksidan durumun ölçümü, antioksidanların tek tek ölçümünden daha değerli bilgiler verebilir. Plazma ve vücut sıvılarında bulunan bütün antioksidanların toplam etkisini TAOK yansıtır. Bu yüzden kanın antioksidan durumunu saptamada bireysel antioksidanlardan ziyade bunların toplam antioksidan değerini veren TAOK ölçümü yaygınlaşmaktadır (53,54). Plazmadaki TAOK'nin önemli miktarını oluşturan moleküller Tablo II'de gösterilmiştir (53).

Tablo II. Total antioksidan kapasiteyi oluşturan moleküller (53)

Antioksidanlar	Relativ aktivite	Konsantrasyon (μM)	Miktar (mmol Trolox eq/L)	Miktar (%)
Total -SH	1.82	303 - 525	0.753	48.89
Vitamin C	1.36	28 - 85	0.077	5.00
Ürik asit	0.19	50 - 470	0.059	3.83
Vitamin E	1.00	12 - 45	0.029	1.88
Biluribin	2.64	3 - 17	0.026	1.69
Diğer	-	-	0.596	38.71
Total			1.540	100

3.5 OKSİDATİF STRES İNDEKSİ (OSİ)

Total peroksidlerin total antioksidanlara bölünmesiyle elde edilen oransal bir indekstir. Yüksek bulunduğu durumlar oksidatif stresin arttığını göstermektedir (55,56).

Akut ve kronik İTP’da oksidatif stres ve antioksidan kapasite ile ilgili literatürde çok az bilgi bulunmaktadır (7). Akut ve kronik İTP’da oksidatif stres düzeyini belirlemek, farklı tedavi seçeneklerinin antioksidan kapasite üzerine etkisini saptamak, daha tanı anında hastalığın akut veya kronik olabilirliğini değerlendirmek ve etkileri açısından belirgin farklılık olmayan ilaçların hangisinin tercih edilmesinin uygun olacağını ortaya koymak amacıyla bu çalışma planlandı.

4. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma grubu, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı polikliniğinde İTP tanısı olarak izleme alınan 44 olgudan oluşturuldu. Olgular iki gruba ayrıldı (Grup I: Akut İTP [n:33] ve Grup II: Kronik İTP [n:11]). Verilecek tedaviye göre akut İTP grubu Grup Ia (MP [n:21]), Grup Ib (İVİG [n:6]), Grup Ic (MP+İVİG [n:6]), kronik İTP grubu Grup IIa (MP [n=5]), Grup Iib (İVİG [n=6]) olarak alt gruplara ayrıldı. İmmün trombositopenik purpura tanısı alan çocukların ailelerine, çalışma ile ilgili bilgi verilip yazılı onayları alındı.

Akut İTP tanısı, izole trombositopeni ($<150 \times 10^9/L$), kemik iliğinde artmış veya normal megakaryosit, trombosit ile ilişkili IgG yüksekliğinin olması, ailesel trombositopeni, ilaç alımı, aktif enflamasyon, kan transfüzyonu veya splenomegali olmaması ve direkt coombs testi ve antinükleer antikorun negatif olması ile konuldu (22,23). Trombositopenin 6 aydan daha uzun sürmesi kronik İTP olarak tanımlandı (2,3,9).

Polikliniğe başvuran olgulara, tanı konulduktan ve yazılı izin alındıktan sonra MP (30 mg/kg/gün 3 gün, 20mg/kg/gün 4 gün, ağız yoluyla), İVİG (1g/kg/gün 2 gün) tedavileri uygulandı (2,5). İlaç tercihi rastgele olarak yapıldı. Akut İTP tanısı alan hastaların trombosit sayısına 0, 2, 4, 6, 8, 14. ve 30. günlerde bakıldı. Trombosit sayısının $100 \times 10^9/L$ ve üzerinde olması tam cevap, 50 ile $100 \times 10^9/L$ arasında olması kısmi cevap, tedavi gereksinimi olmadan $50 \times 10^9/L$ altında minör cevap ve ilave bir tedaviye ihtiyaç duyulan; trombosit sayısının $50 \times 10^9/L$ altında olması durumu cevapsızlık ya da refrakterlik olarak kabul edildi (57,58). Kliniğimizde tedavi altına alınan bu hastalarda TAOK düzeyi tedavi öncesi ve tedavi sonrasında olmak üzere iki kez çalışıldı.

Hastalardan tam kan sayımı için kan örnekleri Coulter Gen-S system (Coulter Corp, Miami, USA) ile çalışıldı. Total antioksidan kapasite için tedavi öncesi ve sonrası alınan örnekler 12 saatlik açlık sonrasında heparinize tüplere alındı. Kan örnekleri 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek hazırlandı. Elde edilen plazma uygun şartlarda çalışılmak üzere -80°C 'de saklandı (56).

Plazmadaki TAOK düzeyi Erel (57) tarafından geliştirilen otomatize kolorometrik bir ölçüm metodu kullanılarak ölçüldü. En güçlü biyolojik radikal olan OH[·] radikali, bu metodun fenton reaksiyonunda oluşur ve reaksiyon renksiz bir molekül olan O- dianisidine'nin sarımsı kahverengi renkte olan dianisyl radikaline dönüşümünü sağlar. Reaksiyon ortamına plazma örneğinin eklenmesiyle reaksiyon karışımındaki oksidan hidroksil radikali plazmadaki antioksidanlar ile baskılanarak renk değişimi engellenir. Bu şekilde plazmanın TAOK'sinin etkin ölçümü sağlanmış olur. Test ölçüm sonuçları mmol Trolox eq/L olarak belirlenir ve bu testin yüksek doğruluk gösterdiği bilinmektedir (58).

Plazmadaki total peroksit düzeyi, FOX2 metodu kullanılarak belirlendi. FOX2 test sistemi, ferröz iyonun ferrik iyonla plazma örneklerindeki çeşitli peroksit tipleri tarafından oksidasyonu temeline dayanır. Böylece absorbansın ölçülebildiği renkli ferik-xilenol orange kompleksi oluşur. FOX2 belirteci, 250 mM H₂SO₄ (10ml) içinde 9.8 mg amonyum ferröz sülfat eriterek, sonuçta H₂SO₄ içinde 250 µM ferröz iyonu konsantrasyonu oluşturularak hazırlandı. Bu solusyon, daha sonra 79.2 mg bütile hidrokstoluen (BHT) içeren 90 ml HPLC-grade metanole eklendi. Bunun içerisine de karıştırarak 7.6 mg xilenol orange eklendi. Böylece 100 cc volümde, %90 vol/vol metanol içerisinde 250 µM amonyum ferröz sülfat, 100 µM xilenol orange, 25 mM H₂SO₄ ve 4 mM BHT bulunan çalışma belirteci hazırlandı. Blank belirtecinde yalnızca ferröz sülfat vardı. 200 µL plazma, 1800 µL FOX2 belirteci ile

karıştırıldı. Oda ısısında 30 dakika bekletildikten sonra 12000 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Süpernatanın absorbansı, 560 nm’de ölçüldü. Plazma örneklerinin total peroksit miktarı, standart olarak H₂O₂ solusyonu kullanan blank tüpleri ve test tüpleri arasındaki absorbans farkının fonksiyonu olarak belirlendi (59,60).

Total peroksit düzeyinin TAOK düzeyine oranı, OSİ olarak kabul edildi. Hesaplamak için, TAOK sonucu, mmol Trolox equivalent/L, µmol Trolox equivalent/L’ e çevrildi ve OSİ (arbitrary unite, AU), aşağıdaki formül ile hesaplandı;

OSİ (AU) = (Total peroksit, µmol H₂O₂ /L)/(TAOK, µmol Trolox equivalent/L)X 100 (60,61).

Çalışmada elde edilen bulgular SPSS paket programı kullanılarak istatistiksel açıdan değerlendirildi. Veriler ortalama±standart deviasyon olarak verildi. Gruplar arası ve grupların kendi içinde tedavi şekillerinin karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analiz testi (ANOVA) ve post ANOVA testler tukey B testleri kullanıldı. Grupların kendi içlerinde parametrelerin birbiri ile korelasyonu Pearson korelasyon testleri ile yapıldı ve p<0.05 değerler anlamlı olarak kabul edildi.

5. BULGULAR

Grup I'de 33 olgunun 17'si (%53) kız, 16'sı (%47) erkek, Grup II'de 11 olgunun 4'ü (%36) kız, 7'si (%74) erkek idi. Çalışmaya alınan olguların yaş ortalaması 70.71 ± 7.30 ay (2 ay-192 ay) arasında değişmekteydi. Yaş ortalaması Grup I'de 66.80 ± 7.48 ay (2 ay-168 ay), Grup II'de 82.45 ± 18.99 ay (4 ay-192 ay) olarak saptandı. Olgularla ilgili sosyodemografik özellikler Tablo III'de verildi.

Tablo III. Olguların sosyodemografik özellikleri

	Grup I	Grup II	TOPLAM
	(Akut)	(Kronik)	
Yaş (ort\pmSD, ay) (alt-üst)	66.80 \pm 7.48 (2-168)	82.45 \pm 18.99 (4-192)	70.71 \pm 7.30 (2-192)
Cinsiyet n (%)			
Erkek	16 (47)	7 (74)	23 (52)
Kız	17 (53)	4 (36)	21 (48)
Hastalık Süresi (ay) (alt-üst)	1.37 \pm 0.17 (0.5-5)	36.27 \pm 5.35 (16-60)	10.10 \pm 2.64 (0.5-60)

n: Hasta sayısı, ort: Aritmetik ortalama, SD: Standart sapma.

Akut (Grup I), kronik (Grup II) ve toplam İTP olgularının tedavi öncesi ve sonrası tam kan sayımı parametreleri Tablo IV'de verildi.

Tablo IV. Olgularda tam kan sayımı parametreleri

	GRUP I (AKUT İTP)			GRUP II (KRONİK İTP)			TOPLAM		
	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p
WBC (10⁹/mm³) (alt-üst)	9.00±0.52 (3.45-17.20)	10.43±0.81 (2.78-25.00)	>0.05	9.74±0.67 (6.30-13.10)	11.47±1.15 (5.90-16.60)	>0.05	9.19±0.42 (3.45-17.20)	10.37±0.70 (2.78-25)	>0.05
Hb (g/dl) (alt-üst)	11.98±0.22 (9.50-15.10)	11.33±0.38 (8.20-14.70)	<0.05	12.16±0.43 (9.70-15.00)	11.77±0.58 (8.50-14.70)	>0.05	12.02±0.19 (9.50-15.10)	11.44±0.31 (8.20-14.7)	<0.05
Trombosit (10⁹/L) (alt-üst)	16.06±5.99 (1.00-96.00)	180.17±27.42 (98.00-855.00)	<0.001	13.54±3.14 (1.00-28.00)	200.00±41.00 (49.00-426.00)	0.001	16.93±4.55 (1.00-96.009)	185.28±22.83 (98.00-855.00)	<0.001
MPV (fL) (alt-üst)	6.59±0.42 (2.80-10.70)	8.39±0.24 (5.70-10.70)	0.001	7.01±0.77 (3.40-10.10)	8.48±0.21 (7.40-9.30)	>0.05	6.70±0.30 (2.80-10.70)	8.41±0.19 (5.70-10.70)	<0.001
PCT (%) (alt-üst)	0.015±0.005 (0.00-0.14)	0.14±0.01 (0.05-0.49)	<0.001	0.012±0.003 (0.00-0.02)	0.17±0.033 (0.04-0.37)	0.001	0.014±0.003 (0.00-0.14)	0.15±0.01 (0.04-0.49)	<0.001
PDW (alt-üst)	13.90±0.40 (10.20-17.80)	16.97±0.14 (15.00-18.90)	<0.001	14.41±0.77 (11.30-18.20)	16.97±0.32 (14.60-18.20)	<0.05	14.03±0.35 (10.20-18.20)	16.97±0.13 (14.60-18.90)	<0.001

WBC: Beyaz küre Hb: Hemoglobin MPV: Ortalama trombosit volümü, PCT: Platokrit, PDW: Trombosit dağılım

Grup I'de tedavi öncesi WBC tedavi sonrası değerlerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Tedavi öncesi Hb değerleri tedavi sonrası değerlerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Trombosit sayısı, PCT ve PDW değerlerindeki tedavi sonrası artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$). Tedavi öncesi MPV değeri tedavi sonrası ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artış gözlemlendi ($p=0.001$). Akut İTP grubunda tedavi sonrası trombosit sayısı $16.06\pm 5.99 \times 10^9/L$ 'den $180.17\pm 27.42 \times 10^9/L$ 'ye yükseldi. MPV değeri tedavi sonrasında 6.59 ± 0.42 fL'den 8.39 ± 0.24 fL'ye yükseldi. Tedavi sonrasında PCT değeri 0.015 ± 0.005 'den 0.14 ± 0.01 'e yükseldi. PDW değeri tedavi sonrasında 13.90 ± 0.40 'dan 16.97 ± 0.14 'e yükseldi.

Grup II' de tedavi öncesi WBC ve Hb değerleri tedavi sonrası değerlerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Trombosit sayısı, PCT ve PDW değerleri tedavi sonrası ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklı (sırasıyla $p=0.001$, $p=0.001$, $p<0.05$) iken; MPV değeri istatistiksel olarak anlamlı farklı saptanmadı ($p>0.05$). Tedavi sonrası trombosit sayısı $13.54\pm 3.14 \times 10^9/L$ 'den $200.00\pm 41.00 \times 10^9/L$ 'ye yükseldi. PCT değeri tedavi sonrasında 0.012 ± 0.003 'den 0.17 ± 0.033 'e yükseldi. Tedavi öncesi PDW değeri 14.41 ± 0.77 'den 16.97 ± 0.32 'ye yükseldi.

Toplam İTP grubunda ise tedavi öncesi WBC değeri tedavi sonrası ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Tedavi öncesi Hb değerleri tedavi sonrası değerlerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Tedavi sonrası trombosit sayısı, MPV, PCT ve PDW değerlerindeki artış tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$). Tedavi sonrası trombosit değeri $16.93\pm 4.55 \times 10^9/L$ 'den $185.28\pm 22.83 \times 10^9/L$ 'ye

yükseldi. Tedavi öncesi MPV değeri 6.70 ± 0.30 fL'den tedavi sonrasında 8.41 ± 0.19 fL'ye yükseldi. Tedavi sonrasında PCT değeri 0.014 ± 0.003 'den 0.15 ± 0.01 'e yükseldi. PDW değeri tedavi sonrasında 14.03 ± 0.35 'den 16.97 ± 0.13 'e yükseldi.

Grup I, Grup II ve toplam olguların tedavi öncesi ve sonrası oksidatif/antioksidatif parametreleri Tablo V'de verildi.

Grup I'de total peroksit, TAOK ve OSİ değerleri tedavi öncesi ve sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı saptandı (sırasıyla $p < 0.05$, $p < 0.001$, $p < 0.05$). Tedavi sonrasında total peroksit düzeyi 49.70 ± 2.78 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2/\text{L}$ 'den 42.00 ± 3.60 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2/\text{L}$ 'ye düştü. Tedavi sonrasında TAOK düzeyi 0.99 ± 0.01 mmol Trolox equivalent/L'den 1.13 ± 0.03 mmol Trolox equivalent/L'ye yükseldi. Oksidatif stres indeksi tedavi sonrasında 5.13 ± 0.34 AU'den 3.92 ± 0.37 AU'ye düştü.

Grup II'de total peroksit düzeyi ve OSİ tedavi öncesi ve sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0.05$). Tedavi sonrası total peroksit düzeyi 60.80 ± 3.77 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2/\text{L}$ 'den 49.38 ± 3.76 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2/\text{L}$ 'ye düştü. Oksidatif stres indeksi tedavi sonrası 5.83 ± 0.35 AU'den 4.67 ± 0.43 AU'ye düştü. Tedavi öncesi TAOK düzeyi ile tedavi sonrası TAOK düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$).

Grup I ve Grup II olgularının tedavi öncesi ve sonrası total peroksit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0.05$).

Toplam İTP grubunda tedavi öncesi ve sonrası total peroksit, TAOK ve OSİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırayla $p < 0.05$, $p = 0.001$, $p = 0.001$). Tedavi sonrasında total peroksit düzeyi 52.49 ± 2.38 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2/\text{L}$ 'den 43.90 ± 2.88 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2/\text{L}$ 'ye düştü. Tedavi sonrasında TAOK düzeyi 1.00 ± 0.01 mmol Trolox equivalent/L'den 1.12 ± 0.02 mmol Trolox equivalent/L'ye yükseldi. Oksidatif stres indeksi 5.31 ± 0.27 AU'den 4.10 ± 0.30 AU'ye düştü.

Tablo V. Olgularda saptanan oksidatif/antioksidatif parametreler

	GRUP I (AKUT İTP)			GRUP II (KRONİK İTP)			TOPLAM		
	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p
Total peroksit ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2/\text{L}$) (alt-üst)	49.70 \pm 2.78* (21.89-84.00)	42.00 \pm 3.60 (10-79.48)	<0.05	60.80 \pm 3.77* (28.50-72.50)	49.38 \pm 3.76 (23.00-71.37)	<0.05	52.49 \pm 2.38 (21.89-84.00)	43.90 \pm 2.88 (10.00-79.48)	<0.05
TAOK (mmol Trolox equivalent/L) (alt-üst)	0.99 \pm 0.01 (0.73-1.18)	1.13 \pm 0.03 (0.93-1.73)	<0.001	1.04 \pm 0.01 (0.93-1.16)	1.07 \pm 0.03 (0.96-1.29)	>0.05	1.00 \pm 0.01 (0.73-1.18)	1.12 \pm 0.02 (0.93-1.73)	0.001
OSİ (AU) (alt-üst)	5.13 \pm 0.34 (2.07-9.78)	3.92 \pm 0.37 (0.81-8.00)	<0.05	5.83 \pm 0.35 (2.50-6.90)	4.67 \pm 0.43 (2.18-7.41)	<0.05	5.31 \pm 0.27 (2.07-9.78)	4.10 \pm 0.30 (0.81-8.00)	0.001

*: Grup I ve Grup II olgularında tedavi öncesi total peroksit değerlerinin karşılaştırılması (p<0.05)

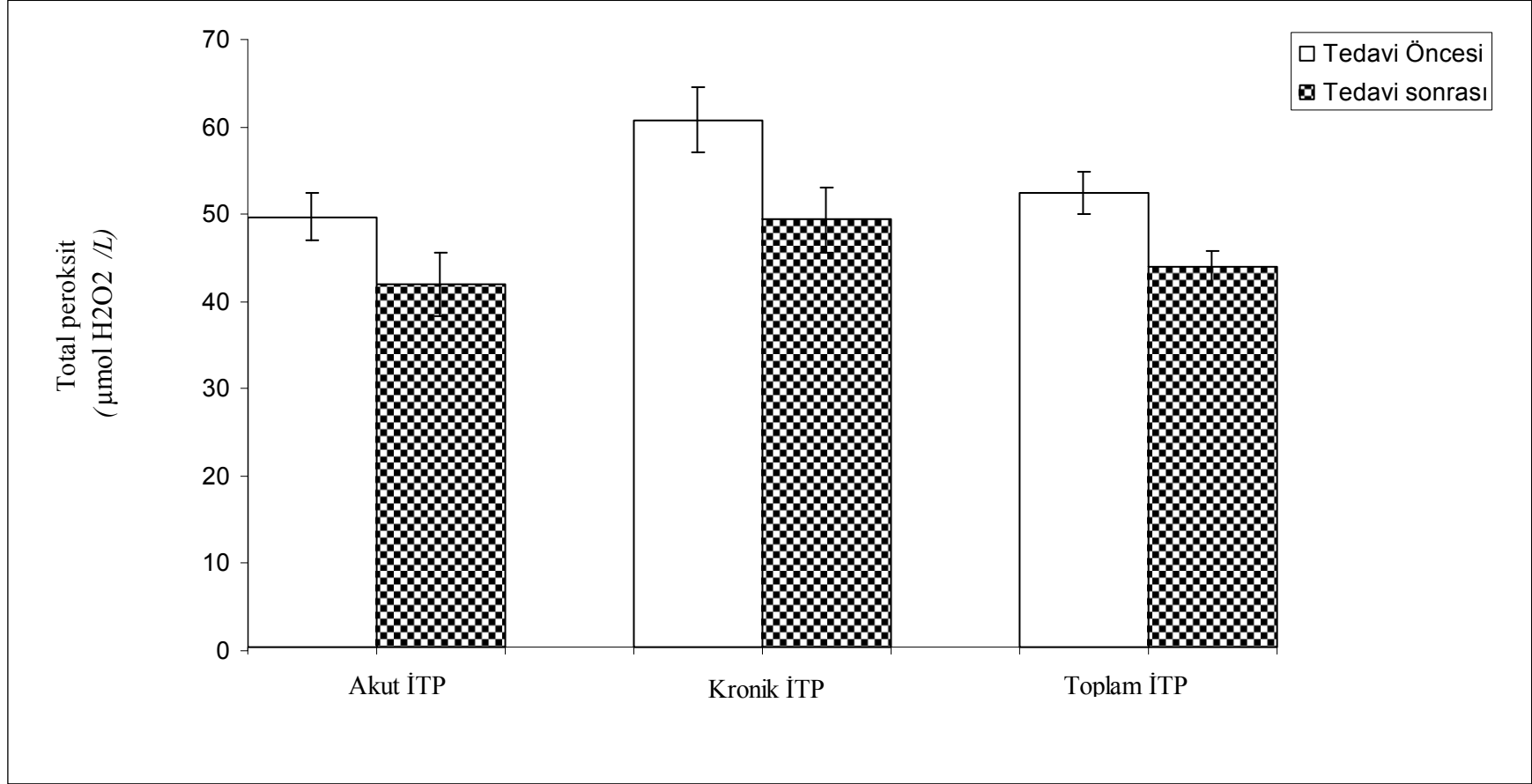
TAOK: Total antioksidan kapasite, OSİ: Oksidatif stres indeksi

Akut, kronik ve toplam İTP olgularında tedavinin total peroksit, TAOK ve OSİ düzeyi üzerine etkileri sırayla Şekil I, II ve III'de gösterildi.

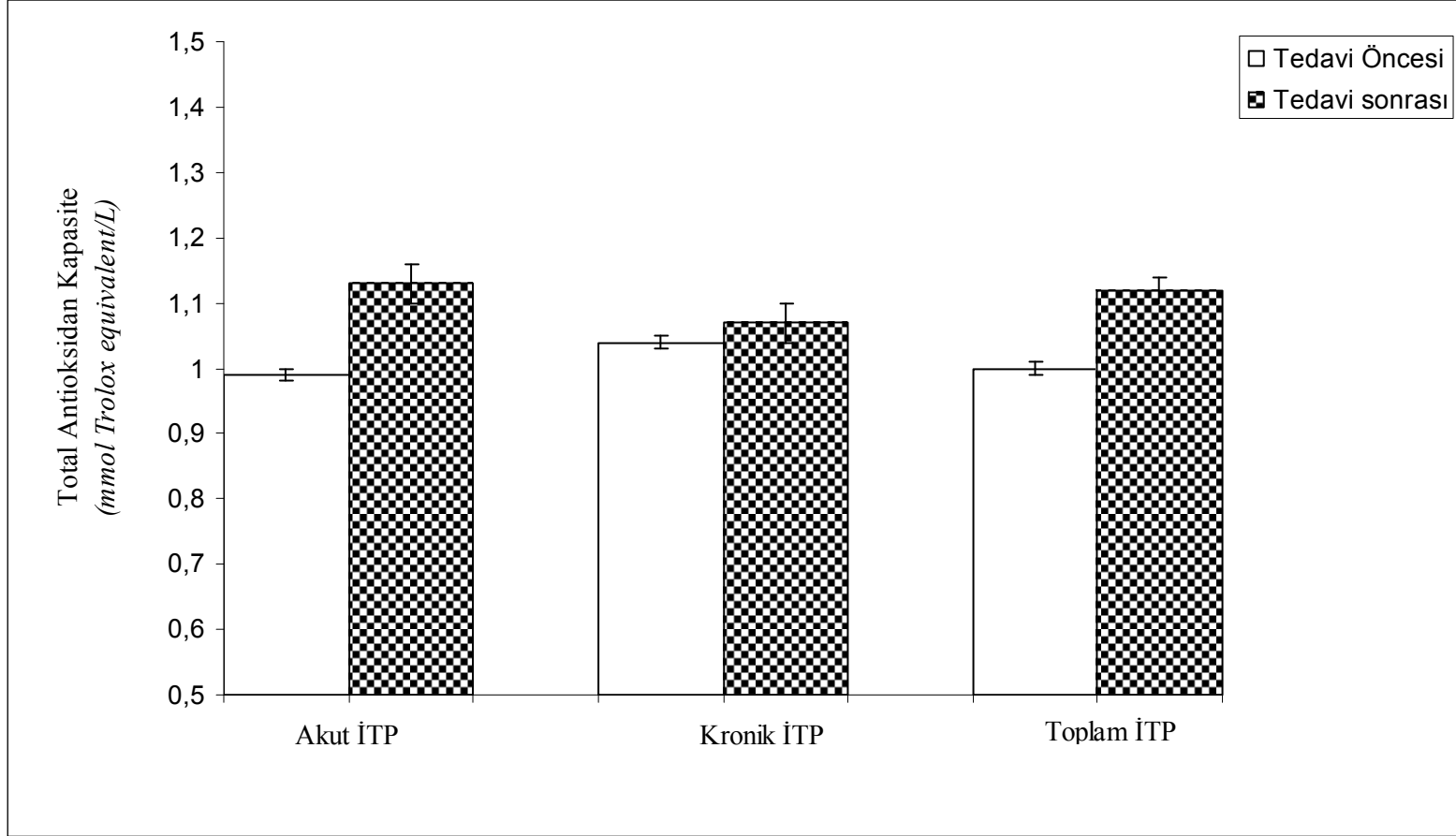
Şekil I'de görüldüğü üzere akut İTP'da total peroksit düzeyi tedavi öncesine göre tedavi sonrasında belirgin olarak azaldığı ancak kronik İTP'ya göre akut İTP'da hem tedavi öncesi hem de sonrası total peroksit düzeyinin daha düşük olduğu gözlemlendi. Kronik İTP'da tedavi öncesine göre sonrasında total peroksit düzeyinde belirgin azalma gözlemlendi. Toplam olgularda da benzer şekilde tedavi sonrasında öncesine göre total peroksit düzeyinde belirgin azalma tespit edildi.

Şekil II'de akut İTP'nın tedavi öncesi TAOK düzeyinin kronik İTP'nın tedavi öncesi TAOK düzeyinden daha düşük olduğu fakat tedavi ile TAOK düzeyi akut İTP'da kronik İTP'ya göre çok daha yüksek değerlere ulaştığı gözlemlendi. Toplam gruba bakıldığında tedavinin TAOK üzerine yaptığı belirgin yükselme tedavinin oksidatif stresi başarılı azaltıcı etkisini göstermektedir.

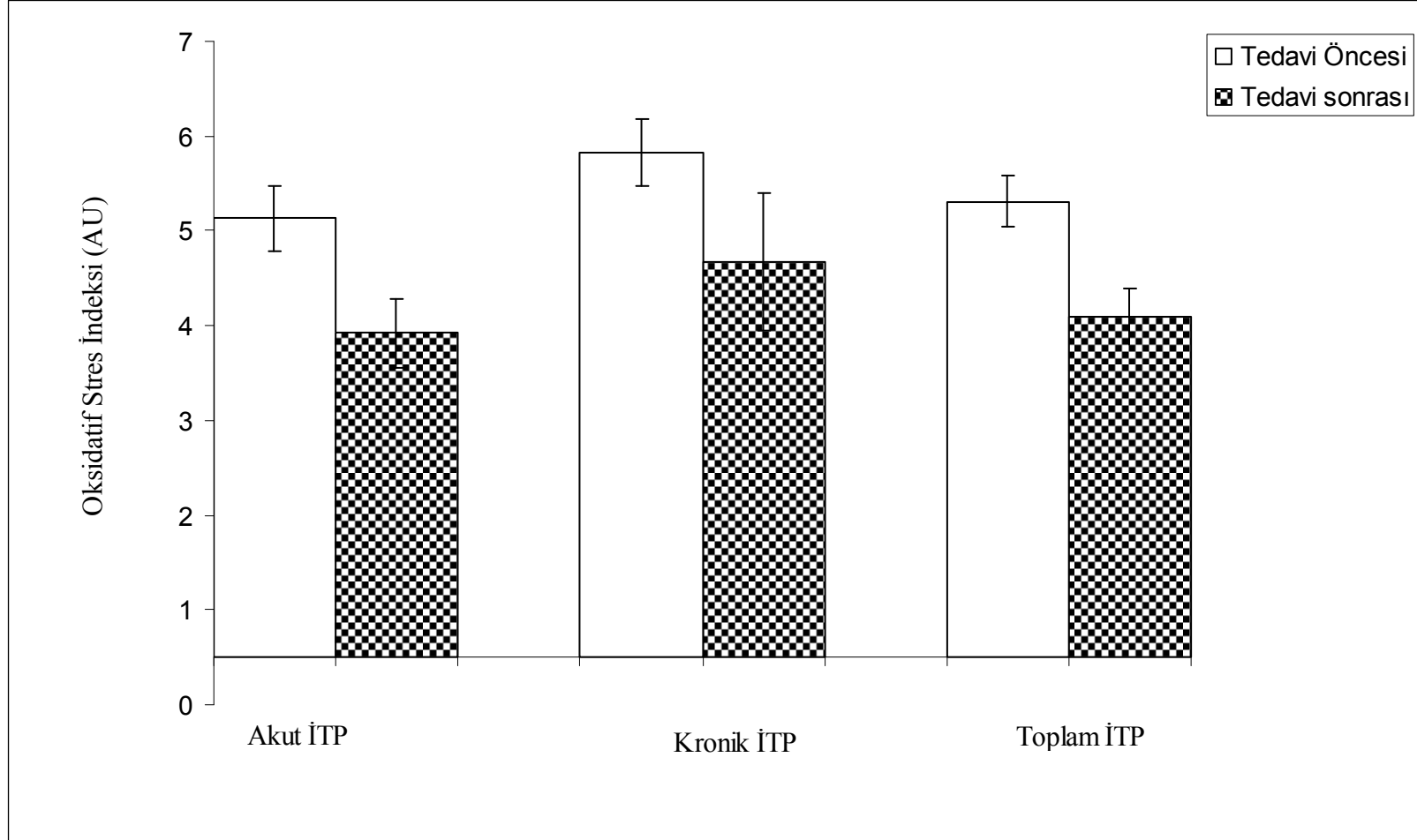
Şekil III'de kronik İTP'da akut İTP'ya göre hem tedavi öncesi hemde sonrasında OSİ'nin belirgin olarak yüksek olduğu görüldü. Tedavi ile OSİ akut İTP'da kronik İTP'ya göre belirgin azaldığı gözlemlendi. Toplam grupta da tedavi öncesi belirgin yüksek olan OSİ, tedavi ile anlamlı olarak azaldığı gözlemlendi.



Şekil I. Akut, kronik ve toplam olgularda tedavinin total peroksit düzeyi üzerine etkileri



Şekil II. Akut, kronik ve toplam olgularda tedavinin total antioksidan kapasite düzeyi üzerine etkileri

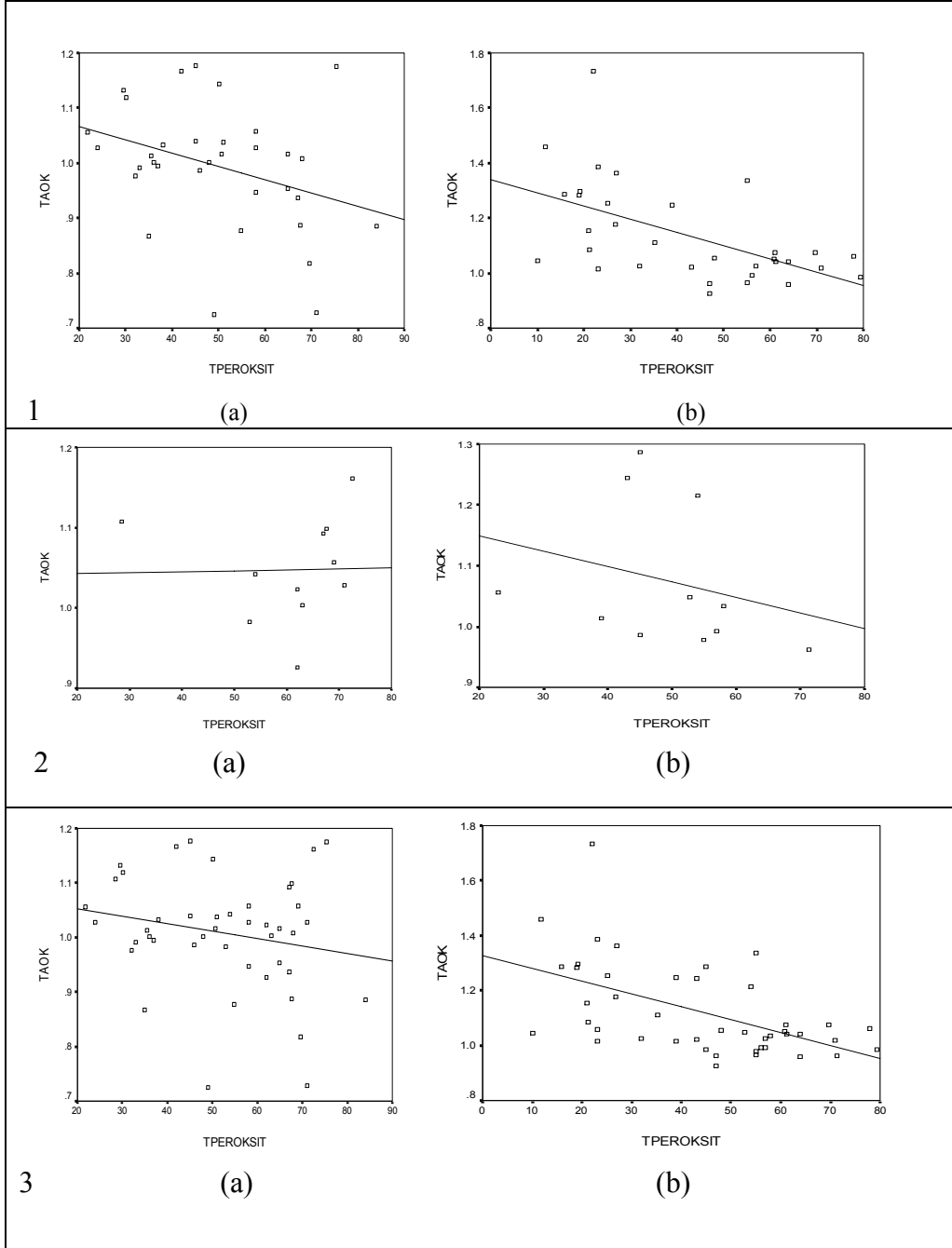


Şekil III. Akut, kronik ve toplam olgularda tedavinin oksidatif stres indeksi düzeyi üzerine etkileri

Akut, kronik ve toplam İTP olgularında tedavi öncesi ve tedavi sonrası TAOK ile total peroksit düzeyi arasındaki korelasyon ilişkisi Şekil IV’de gösterildi. Akut İTP’lı hastalarda tedavi öncesi TAOK ve total peroksit düzeyleri arasında negatif yönde anlamlı korelasyon gözlenirken ($r:-0.344$, $p:0.050$ ($p<0.05$)), tedavi sonrasında TAOK ve total peroksit düzeyleri arasındaki negatif korelasyon ilişkisinin daha da anlamlı hale geldiği gözlemlendi ($r:-0.562$, $p:0.001$ ($p<0.001$)).

Kronik İTP tanılı hastalarda TAOK ve total peroksit düzeylerinde tedavi sonrasında tedavi öncesine göre negatif korelasyon gözlenmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.

Toplam İTP tanılı olgular değerlendirildiğinde, tedavi öncesi TAOK ve total peroksit arasında anlamlı ilişki gözlenmezken ($r:-0.207$ $p:0.179$ ($p>0,05$)) tedavi sonrasında TAOK ve total peroksit arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon olduğu gözlemlendi ($r:-0.543$ $p:0.000$ ($p<0.001$)).



Şekil IV. Akut (1), kronik (2) ve toplam (3) olgularda tedavi öncesi (a) ve tedavi sonrası (b) TAOK ile total peroksit düzeyi arasındaki ilişki

1a: $r: -0.344$, $p: 0.050$ ($p < 0.05$)

1b: $r: 0.562$, $p: 0.001$ ($p < 0.001$)

2a: $r: 0.021$, $p: 0.951$ ($p > 0.05$)

2b: $r: -0.271$, $p: 0.420$ ($p > 0.05$)

3a: $r: -0.207$, $p: 0.179$ ($p > 0.05$)

3b: $r: -0.543$, $p: 0.000$ ($p < 0.001$)

Grup I olgularda tedavi şekline göre tam kan sayımı Tablo VI'da verildi. Grup I olgularda tedavi şekillerine göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası WBC ve Hb değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değildi. Metil prednizolon verilen grupta (Grup Ia) trombosit değerinin tedavi öncesi ve sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı ($p<0.05$). Tedavi sonrasında trombosit sayısının $28.93\pm 13.22 \times 10^9/L$ 'den $182.95\pm 57.82 \times 10^9/L$ 'ye yükseldiği gözlemlendi. İntravenöz immünglobülin verilen grupta (Grup Ib) trombosit değerinin tedavi öncesi ve sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı ($p<0.05$). Tedavi sonrası trombosit değerinin $13.57\pm 6.55 \times 10^9/L$ 'den $177.86\pm 31.29 \times 10^9/L$ 'ye yükseldiği gözlemlendi. Metil prednizolon + İVİG verilen grupta (Grup Ic) trombosit değerinin tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı saptandı ($p<0.05$). Tedavi sonrasında trombosit değerinin $5.00\pm 1.26 \times 10^9/L$ 'den $179.51\pm 55.98 \times 10^9/L$ 'ye yükseldiği gözlemlendi.

Grup Ib'deki MPV değerinde tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı ($p<0.05$). Tedavi sonrasında MPV değeri 6.52 ± 0.49 fL'den 8.66 ± 0.40 fL'ye yükseldi. Tedavi sonrasında diğer grupların MPV değerlerinde de belirgin artış gözlemlendi ancak istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Grup Ia'da PCT değerinde tedavi öncesi ve sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı ($p<0.05$). Tedavi sonrasında PCT değeri 0.02 ± 0.01 'den 0.13 ± 0.03 'e yükseldi. Grup Ib'de tedavi öncesi ve sonrası PCT değerleri arasında anlamlı artış saptandı ($p=0.001$). Tedavi sonrasında PCT değerinin 0.01 ± 0.004 'den 0.15 ± 0.02 'e yükseldiği gözlemlendi. Grup Ic'de tedavi öncesi ve sonrası PCT değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı ($p<0.05$). Tedavi sonrasında PCT değerinin 0.003 ± 0.0007 'den 0.15 ± 0.02 'ye yükseldiği gözlemlendi.

Grup Ia'da tedavi öncesi ve sonrası PDW değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı ($p<0.05$). Tedavi sonrasında PDW değeri 14.15 ± 0.82 'den 16.68 ± 0.24 'e yükseldi. Grup Ib'de tedavi öncesi ve sonrası PDW değerleri karşılaştırıldığında anlamlı artış gözlemlendi ($p<0.05$). Tedavi sonrasında PDW değerinin 14.16 ± 0.53 'den 17.20 ± 0.20 'ye yükseldiği saptandı. Grup Ic'de tedavi öncesi ve sonrası PDW değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı ($p<0.05$). Tedavi sonrasında PDW değerinin 12.76 ± 0.50 'den 17.08 ± 0.30 'a yükseldiği gözlemlendi.

Tablo VI. Akut ITP tanılı olgularda tedavi şekline göre tam kan sayımı parametreleri

	Tedavi Öncesi			Tedavi Sonrası			p<0.05
	MP (Ia)	İVİG (Ib)	MP+İVİG (Ic)	MP (Id)	İVİG (Ie)	MP+İVİG (If)	
WBC (10³/mm³) (alt-üst)	8.49±0.78 (3.45-11.80)	9.29±0.90 (5.60-17.20)	9.48±1.09 (6.60-14.20)	10.87±0.99 (2.78-16.20)	9.50±1.52 (5.20-25.00)	11.66±1.80 (7.60-18)	
Hb (g/dl) (alt-üst)	12.60±0.31 (11.20-15.10)	11.49±0.28 (10.20-14.30)	11.73±0.69 (9.50-14.60)	12.28±0.30 (10.40-14.60)	11.17±0.25 (9.20-12.50)	9.63±1.80 (11.50-13.80)	
Trombosit (10⁹/L) (alt-üst)	28.93±13.22 (1.00-96.00)	13.57±6.55 (1.00-66.00)	5.00±1.26 (2.00-9.00)	182.95±57.82 (52.00-855.00)	177.86±31.29 (135.00-405.00)	179.51±55.98 (98.00-417.00)	Ia-Id , Ib-Ie Ic-If
MPV (fL) (alt-üst)	6.83±0.86 (2.80-10.70)	6.52±0.49 (4.50-9.50)	6.21±0.93 (4.40-9.30)	7.90±0.30 (5.70-9.30)	8.66±0.40 (5.90-10.70)	8.60±0.71 (6.10-10.70)	Ib-Ie
PCT (%) (alt-üst)	0.02±0.01 (0.00-0.15)	0.01±0.004 (0.00-0.07)	0.003±0.0007 (0.00-0.01)	0.13±0.03 (0.05-0.49)	0.15±0.02 (0.05-0.34)	0.15±0.02 (0.09-0.26)	Ia-Id Ib-Ie:* Ic-If
PDW (alt-üst)	14.15±0.82 (10.20-17.80)	14.16±0.53 (11.60-17.10)	12.76±0.50 (10.70-14.20)	16.68±0.24 (15-19)	17.20±0.20 (15.70-18.30)	17.08±0.30 (15.80-18.10)	Ia-Id, Ib-Ie, Ic-If

*P=0.001

Grup I olgularda tedavi şekline oksidatif/antioksidatif parametreler Tablo VII'de verildi. Grup Ib'de tedavi öncesi ve sonrası total peroksit düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ($p<0.05$). Tedavi sonrasında total peroksit düzeyinin 46.82 ± 3.80 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2/\text{L}$ 'den 31.26 ± 4.30 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2/\text{L}$ 'ye düştüğü gözlemlendi. Diğer grupların tedavi öncesi ve tedavi sonrası total peroksit düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Grup Ia ve Grup Ic'nin tedavi öncesi TAOK düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi ($p<0.05$). Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Grup Ib'de tedavi öncesi ve sonrası TAOK düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı ($p<0.05$). Tedavi sonrasında TAOK düzeyinin 0.98 ± 0.03 mmol Trolox equivalent/L'den 1.22 ± 0.05 mmol Trolox equivalent/L'ye yükseldiği görüldü. Diğer gruplardaki TAOK değerindeki tedavi öncesine göre tedavi sonrasındaki artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. Grup Ib'de tedavi öncesi OSI tedavi sonrası ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı görüldü ($p<0.05$). Tedavi sonrasında OSI'nin 4.95 ± 0.55 AU'den 2.68 ± 0.41 AU'ye gerilediği görüldü. Diğer tedavi şekillerindeki tedavi sonrası oksidatif stres indeksindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tablo VII. Akut ITP tanılı olgularda tedavi şekline göre oksidatif/antioksidatif parametreler

	Tedavi Öncesi			Tedavi Sonrası			p<0.05
	MP (Ia)	İVİG (Ib)	MP+İVİG (Ic)	MP (Id)	İVİG (Ie)	MP+İVİG (If)	
Total peroksit (μmol H₂O₂/L) (alt-üst)	52.59±5.27 (21.89-84)	46.82±3.80 (24.00-71.00)	50.12±5.38 (35.48-69.64)	47.66±5.85 (10.00-79.48)	31.26±4.30 (11.78-61.27)	51.28±8.02 (19.17-71.00)	Ib-Ie
TAOK (mmolTrolox equivalent/L) (alt-üst)	1.02±0.02 (0.89-1.18)	0.98±0.03 (0.73-1.18)	0.95±0.03 (0.82-1.06)	1.07±0.36 (0.93-1.36)	1.22±0.05 (1.02-1.73)	1.06±0.05 (0.96-1.30)	Ib-Ie
OSİ (AU) (alt-üst)	5.23±0.58 (2.07-9.49)	4.95±0.55 (2.43-9.75)	5.35±0.76 (3.51-8.52)	4.58±0.61 (0.96-8.05)	2.68±0.41 (0.81-5.89)	5.37±0.83 (1.48±6.97)	Ib-Ie

Grup II olgularda tedavi şekline göre tam kan sayımı Tablo VIII’de verildi. Grup II olgularda tedavi şekillerine göre tedavi öncesi ve sonrası WBC ve Hb değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değildi. Grup II olgularında MP verilen grupta (Grup IIa) tedavi öncesi ve sonrası trombosit değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı ($p<0.05$). Tedavi sonrası trombosit değeri $16.20\pm 4.25 \times 10^9/L$ ’den $166.40\pm 74.14 \times 10^9/L$ ’ye yükseldi. İntravenöz immunglobulin verilen grupta (Grup IIb) tedavi öncesi ve sonrası trombosit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı. ($p<0.05$). Tedavi sonrasında trombosit değeri $11.33\pm 4.70 \times 10^9/L$ ’den $229.16\pm 47.79 \times 10^9/L$ ’ye yükseldiği görüldü.

Grup IIa olgularda tedavi öncesi ve sonrası PCT değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı ($p<0.05$). Tedavi sonrasında PCT değeri 0.01 ± 0.004 ’den 0.13 ± 0.05 ’e yükseldi. Grup IIb olgularında da tedavi öncesi ve sonrası PCT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı ($p<0.05$). Tedavi sonrasında PCT değerinin 0.009 ± 0.004 ’den 0.20 ± 0.04 ’e yükseldiği görüldü.

Grup IIa olgularda tedavi öncesi ve sonrası PDW değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı ($p<0.05$). Tedavi öncesindeki PDW değeri 14.48 ± 1.23 ’den 17.18 ± 0.32 ’ye yükseldi. Grup IIb’de tedavi öncesi ve sonrası PDW değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tablo VIII. Kronik İTP tanılı olgularda tedavi şekline göre tam kan sayımı parametreleri

	Tedavi Öncesi		Tedavi Sonrası		p<0.05
	MP (IIa)	İVİG (IIb)	MP (IIc)	İVİG (II d)	
WBC (10³/mm³) (alt-üst)	8.43±0.82 (7.60-12.20)	10.03±1.07 (6.30-13.10)	8.94±2.84 (14.20-16.50)	11.21±1.59 (6.80-16.60)	
Hb (g/dl) (alt-üst)	12.46±0.20 (11.80-12.90)	11.91±0.79 (9.70-15.00)	12.66±0.32 (11.70-13.60)	11.00±0.97 (8.50-14.70)	
Trombosit (10⁹/L) (alt-üst)	16.20±4.25 (1.00-25.00)	11.33±4.70 (2.00-28.00)	166.40±74.14 (49.00-426.00)	229.16±47.79 (54.00-397.00)	IIa-IIc IIb-II d
MPV (fL) (alt-üst)	7.30±1.42 (3.40-10)	6.78±0.91 (4.70-10.00)	8.28±0.32 (7.50-8.90)	8.65±0.30 (7.40-9.30)	
PCT (%) (alt-üst)	0.01±0.004 (0.00-0.03)	0.009±0.004 (0.00-0.03)	0.13±0.05 (0.04-0.32)	0.20±0.04 (0.05-0.37)	IIa-IIc IIb-II d
PDW (alt-üst)	14.48±1.23 (11.40-16.60)	14.36±1.07 (11.30-18.20)	17.18±0.32 (16.70-18.20)	16.80±0.55 (14.60-18.10)	IIa-IIc

Grup II olgularda tedavi şekline göre oksidatif/antioksidatif parametreler Tablo IX'da verildi. Grup IIa olgularında tedavi öncesi ve sonrası total peroksit düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ($p<0.05$). Tedavi sonrasında total peroksit değerinin $60.43\pm 8.14 \mu\text{mol H}_2\text{O}_2/\text{L}$ 'den $45.00\pm 6.05 \mu\text{mol H}_2\text{O}_2/\text{L}$ 'ye düştüğü gözlemlendi. Grup IIb'de tedavi öncesi ve sonrası total peroksit değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Grup IIa olgularında tedavi öncesi ve sonrası TAOK düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı ($p<0.05$). Tedavi sonrasında TAOK düzeyinin $1.07\pm 0.02 \text{ mmol Trolox equivalent/L}$ 'den $1.11\pm 0.05 \text{ mmol Trolox equivalent/L}$ 'ye yükseldiği görüldü. Grup IIb olgularında tedavi öncesi ve sonrası TAOK değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Grup IIa olgularında tedavi öncesi ve sonrası OSİ değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu saptandı ($p<0.05$). Tedavi sonrasında OSİ'nin $5.62\pm 0.77 \text{ AU}$ 'den $4.05\pm 0.57 \text{ AU}$ 'ye düştüğü görüldü. Grup IIb olgularında tedavi öncesi ve sonrası OSİ değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tablo IX. Kronik İTP tanılı olgularda tedavi şekline göre oksidatif/antioksidatif parametreler

	Tedavi Öncesi		Tedavi Sonrası		p<0.05
	MP (IIa)	İVİG (IIb)	MP (IIc)	İVİG (II d)	
Total peroksit (μmol H₂O₂ /L) (alt-üst)	60.43±8.14 (28.50-72.57)	61.27±2.72 (53.00-59.00)	45.00±6.05 (23.00-58.00)	53.03±4.66 (39.00-71.30)	IIa-IIc
TAOK (mmol Trolox equivalent/L) (alt-üst)	1.07±0.02 (1.00-1.16)	1.02±0.02 (0.93-1.10)	1.11±0.05 (0.99-1.29)	1.04±0.04 (0.96-1.25)	IIa-IIc
OSİ (AU) (alt-üst)	5.62±0.77 (2.58-6.90)	6.00±0.24 (5.18-6.69)	4.05±0.57 (2.18-5.61)	5.18±0.58 (3.45-7.41)	IIa-IIc

6. TARTIŞMA

İmmün trombositopenik purpura tedavisinde amaç tedavinin uzun süren epistaksis, menoraji, hematüri ve gastrointestinal sistem kanamalarında kan kaybı riskini azaltmak ve intrakranial kanama riski nedeni ile trombosit sayısı $20 \times 10^9/L$ 'nin altında olanlarda yakınmaların derecesi ne olursa olsun tedavi başlanması gerektiği konusunda görüş birliği vardır. Tedavi ile özellikle ilk saatlerde trombosit sayısını yükseltmek hedeflenir. Tedavinin amacı tedaviye bağlı toksisiteyi azaltmak ve trombosit sayısını güvenilir düzeyde devam ettirmektir (9,63-66). Son yıllarda tedavinin ilk 48 saati içinde trombosit sayısında hızlı artış yapması nedeni ile yüksek doz İVİG ve yüksek doz steroid kullanımı gündemdedir (9). Kortikosteroidler antikor yapımını, RES tarafından trombosit yıkımını ve kapiller stabilizasyon ile kanamayı azaltırlar. İntravenöz immünglobulin ise RES dokularında Fc reseptör blokajı yapar. Bu tedavilerin birbirlerine üstünlüğü gösterilmemiştir (67). Bu nedenle, İTP tedavisinde trombosit sayısını en hızlı sürede yükseltmek hedef olmaktadır. Yüksek doz MP ve İVİG'in trombosit sayısını hızlı arttırmada benzer etkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (22,62,68-71). Tedavi başarısında fark saptanmadığından dolayı tercih, maliyetler ve yan etkilere göre yapılır. Steroid kullanan çocuklarda yorgunluk, sinirlilik, baş ağrısı, irritabilite, uykusuzluk, kilo alma, akne, kan basıncında yükselme, kan glukozunda artma ve epigastrik ağrı gibi yan etkiler rapor edilmiştir (1,3,9,23). İntravenöz immünglobulinin pahalı ve biyolojik bir ürün olması dezavantajdır (3,21). Ayrıca İVİG infüzyonundan sonra immüngloblin A eksikliği olan hastalarda anaflaksi, hastaların %20'sinde infüzyon sonrası aseptik menenjit düşündürülen baş ağrısı ve kusma, hastaların %1-3'ünde ateş ve soğuk algınlığı benzeri bulgular, coombs (+) hemolitik anemi, böbrek yetmezliği,

immun kompleks artriti, koagülopati, tromboembolik olaylar, geçici nötropeni görülebilir, hepatit C enfeksiyonu riski vardır (1,3,9,10,23).

İmmün trombositopenik purpura trombosit sayısı yanında, trombosit hacim parametreleri (ortalama trombosit hacmi;[MPV] ve trombosit dağılım aralığı; [PDW]) üzerinde de değişikliklere yol açan bir klinik tablodur (10). Akarsu ve ark. (72)'larının yapmış oldukları bir çalışmada akut İTP'lı hastaların MP, İVİG ve MP+İVİG tedavisi öncesi ve sonrası MPV ve PDW değerlerine bakmışlar ve tedavi öncesine göre sonrasında MPV ve PDW değerlerinde belirgin artış saptamışlar. Bizim çalışmamızda da akut İTP olgularında MP, İVİG, MP+İVİG verilen gruplarda tedavi öncesi MPV değerlerine göre tedavi sonrasında belirgin artış saptandı ancak sadece İVİG alan grupta istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p<0.05$). İntravenöz immünglobulin alan grupta tedavi öncesi 6.52 ± 0.49 olan MPV değerinin tedavi sonrasında 8.66 ± 0.40 'a yükseldiği saptandı. Her üç tedavi sonrasında PDW değerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı ($p<0.05$). Metil prednizolon alan grupta tedavi sonrasında PDW değeri 14.15 ± 0.82 ' den 16.68 ± 0.24 'e yükseldi. İntravenöz immün globulin alan grupta tedavi sonrasında PDW değerinin 14.16 ± 0.53 'den 17.20 ± 0.20 'ye yükseldiği saptandı. Metil prednizolon+İVİG alan grupta tedavi sonrasında PDW değerinin 12.76 ± 0.50 'den 17.08 ± 0.30 'a yükseldiği gözlemlendi.

Çalışmamızda Grup I'de total peroksit, TAOK ve OSI değerleri tedavi öncesi ve sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı saptandı (sırasıyla $p<0.05$, $p<0.001$, $p<0.05$). Tedavi sonrasında total peroksit düzeyi 49.70 ± 2.78 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2/\text{L}$ 'den 42.00 ± 3.60 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2/\text{L}$ 'ye düştü. Tedavi sonrasında TAOK düzeyi 0.99 ± 0.01 mmol Trolox equivalent/L'den 1.13 ± 0.03 mmol Trolox equivalent/L'ye yükseldi. Oksidatif stres indeksi tedavi sonrasında 5.13 ± 0.34 AU'den 3.92 ± 0.37

AU'ye düştü. Grup II'de total peroksit düzeyi ve OSİ tedavi öncesi ve sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). Tedavi sonrası total peroksit düzeyi 60.80 ± 3.77 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2/\text{L}$ 'den 49.38 ± 3.76 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2/\text{L}$ 'ye düştü. Oksidatif stres indeksi tedavi sonrası 5.83 ± 0.35 AU'den 4.67 ± 0.43 AU'ye düştü. Tedavi öncesi TAOK düzeyi ile tedavi sonrası TAOK düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Toplam İTP olgularında tedavi öncesi total peroksit düzeyi 52.49 ± 2.38 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2/\text{L}$ 'den tedavi sonrasında 43.90 ± 2.88 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2/\text{L}$ 'ye düştüğü ($p<0.05$), tedavi öncesi TAOK düzeyi 1.00 ± 0.01 mmol Trolox equivalent/L'den tedavi sonrasında 1.12 ± 0.02 mmol Trolox equivalent/L'ye yükseldiğı ($p=0.001$), OSİ'nin tedavi öncesi 5.31 ± 0.27 'den tedavi sonrasında 4.10 ± 0.30 'a düştüğü ($p=0.001$) görüldü. Böylece İTP'nin etyolojisinde prooksidan ile antioksidan sistem arasındaki dengenin prooksidasyon lehine bozulmasının rol oynayabileceğı düşünöldü.

Oksidatif stres, serbest radikal (prooksidan) ile antioksidan sistem arasındaki dengenin prooksidasyon lehine bozulması olarak tanımlanır. Oksidatif stres terimi, potansiyel olarak hücrel travma oluşturabilecek serbest radikaller ve diğere reaktif moleküllerin üretimini sağılayan birkaç kimyasal reaksiyonu tanımlamak için kullanılır (73). Prooksidan/antioksidan dengenin bozulması DNA gibi hücrel moleküllerde oksidatif hasara neden olan bir faktör olarak da düşünölmür. Normal hücre fonksiyonları ve hücre yapılarının bütönlüğü reaktif oksijen ürünleri ile bozulur. Vücudun bu zararlı ROS'lerini temizleyen SOD, CAT, GSH-Px gibi enzimatik ve vitamin C, E gibi nonenzimatik antioksidan mekanizmalara sahiptir. Prooksidan ve antioksidanlar arasındaki denge çeşitli patolojik durumlarda farklı olabilir (74). Reaktif oksijen ürünleri kanser, immün disfonksiyon, kardiyovasküler

ve infeksiyoz hastalıklar, diyabet ve nörodejeneratif patolojiler dahil çeşitli kronik ve dejeneratif hastalıkların patogeneğinde önemli bir faktör olarak durmaktadır (75,76).

Oksidatif hasarın otoimmün hastalıkların patogeneğinde rol aldığı bilinmektedir (17). Serbest oksijen radikalleri ve oksidan ajanlar membranlardaki poliansatüre yağ asitleri lipid peroksid radikallerini oluşturması için etkileyebilir (77). Normalde lipid peroksidasyonu bütün dokularda düşük seviyede olmaktadır (78). Hücrelerin lipid peroksidasyonunda oluşan radikallerin tehlikesine karşı bir takım korunma yolları vardır (79). Bu korunma mekanizması glutatyon, nitrik oksit ve bir çok serbest radikal temizleyicisini içermektedir (80-82). Glutatyon ve askorbik asit hücreleri oksidatif hasara karşı korumada serbest radikal temizleyicisi olarak önemli rol oynamaktadırlar (82,83). Serbest radikallerin otoimmün hastalıkların patogeneğinde bir çok rolünün olduğu bilinmektedir (16). Bir otoimmün hastalık olan İTP'da altta yatan bir nedenin oksidatif stres olacağı düşünülebilir.

Ayçiçek ve ark. (84) çocuk yaş grubunda meningizim ve menenjitte total antioksidan/oksidan durumu değerlendirdikleri çalışmalarında hem menenjit hem meningismuslu çocuklarda kontrol grubuna göre total antioksidan kapasite seviyelerinin daha düşük, serum lipid hidroperoksit, total oksidan durum ve OSI'nin daha yüksek olduğunu buldu. Koedel ve Pfister (85) lipid peroksidasyonunun bakteriyel menenjitli hastalarda yüksek olduğunu, beyin omurilik sıvısı antioksidan enzimleri ve malondialdehidin menenjitli çocuklarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığı zaman arttığını bildirmişler. Tsukahara ve ark. (86) bakteriyel menenjitli çocuklarda erken dönemde santral sinir sisteminde hem oksidan hem de antioksidan kapasitenin arttığını gözlemlemişler. Bizim çalışmamızda da toplam, akut ve kronik İTP olgularında tanı esnasında oksidan durumun arttığı antioksidan kapasitenin azaldığı saptandı.

Koçyiğit ve ark. (87) kutanöz leişmanyalı hastalarda plazma total peroksit düzeyinin yüksek, TAOK'nin düşük olduğunu ve hasta ve kontrol grubunda total antioksidan kapasite ve total peroksit arasında negatif bir korelasyon olduğunu gözlemlemişler ($p<0.001$ ve $p<0.01$). Bizim çalışmamızda da akut İTP'lı olgularda tedavi öncesi TAOK ve total peroksit düzeyleri arasında negatif yönde anlamlı korelasyon gözlenirken ($p<0.05$), tedavi sonrasında TAOK ve total peroksit düzeyleri arasındaki negatif korelasyon ilişkisinin daha da anlamlı hale geldiği gözlendi (<0.001). Kronik İTP tanılı olgularda TAOK ve total peroksit düzeylerinde tedavi sonrasında tedavi öncesine göre negatif korelasyon gözlenmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. Toplam İTP tanılı olgularda ise, tedavi öncesi TAOK ve total peroksit arasında anlamlı ilişki gözlenmezken ($p>0,05$) tedavi sonrasında TAOK ve total peroksit arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon olduğu gözlendi ($p<0.001$).

Kumerova ve ark. (88) demir eksikliği anemisi (DEA) olan hastalarda antioksidan savunmanın azaldığını ve lipid peroksidasyonunun arttığını bulmuşlardır. Cellerino ve ark. (89) çalışmalarında DEA olan hastalarda SOD, GSH-Px ve CAT gibi antioksidan enzim aktivitelerinin azaldığını saptamışlardır. Kurtoğlu ve ark. (90)'nin çalışmasında DEA olan hastalarda kontrol grubuna göre oksidatif durum göstergelerinde artış gözlenirken eritrosit SOD, CAT aktivitesi ve GSH-Px seviyeleri anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Bizim akut, kronik İTP tanılı olgularda ve toplam hasta grubumuzda benzer şekilde tedavi sonrasına göre tedavi öncesinde oksidatif parametrelerde, tedavi sonrasında ise antioksidatif parametrelerde anlamlı artış saptandı.

Oksidatif ve antioksidatif sistemler arasındaki dengesizliğin bir sonucu olarak meydana gelen oksidatif stres, yaşlanma, kanser ateroskleroz, romatoid artrit (RA),

osteoartrit (OA), fibromyalji ve osteoporoz gibi birkaç hastalık ile ilişkilendirilmiştir (91-93). Altındağ ve ark. (94) RA'li hastalarda TAOK'nin azaldığını, artmış OSİ ve artmış DNA hasarını bulmuşlar. Bu yüzden DNA hasarının RA hastalarında hastalığın patogeneze katkıda bulunan aşırı ROS üretimi ve yetersiz antioksidan kapasite ile ilişkili olabileceği düşünmüşler. Öztürk ve ark. (95) otoimmün bir hastalık olan RA hastalarındaki oksidan/antioksidan durumu değerlendirmek için yaptıkları bir olgu kontrol çalışmasında, RA'li hastalarda kontrol grubuna göre antioksidan kapasitenin azalmış, oksidatif stresin arttığını bulmuşlar. Sarban ve ark. (96) RA ve OA'li hastalardaki TAOK, lipid peroksidasyon düzeyleri ve antioksidan enzim aktivitelerini çalışmışlar ve plazma TAOK RA'li hastalarda OA'li ve sağlıklı hastalardan daha düşük olduğunu, MDA konsantrasyonlarının RA'li hastalarda OA'li ve sağlıklı kişilere göre daha yüksek olduğunu, GSH-PX ve CAT aktivitelerinin RA'li hastalarda OA'li ve sağlıklı kişilere göre daha düşük olduğunu bulmuşlar. Bizim çalışmamızda da otoimmün bir hastalık olan İTP'de tedavi öncesinde oksidatif stresin arttığını, antioksidatif kapasitenin azaldığını saptadık ve İTP'nin patogenezinde artmış oksidatif stres ve azalmış antioksidan kapasitenin rol oynayabileceğini düşündük.

Erel ve ark. (97) vivaks malaryalı hastalarda trombositlerin oksidatif stresi ve trombositopeni ile ilgili olarak yaptıkları bir çalışmada trombosit lipid peroksit düzeylerinin sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında oldukça yüksek ($p<0.001$) olduğunu, trombosit lipid peroksit düzeyleri ve tam kan trombosit sayımı arasında anlamlı bir negatif korelasyon ($r=-0.75$, $p=0.001$) varlığını, buna karşılık antioksidan enzim aktivitesinin azaldığını saptamışlar. Bizim çalışmamızda da tedavi öncesinde akut, kronik ve toplam İTP gruplarında trombositopeni ile birlikte total peroksit düzeyinin belirgin yüksek, TAOK düzeyinin belirgin düşük olduğu, tedavi ile birlikte

trombositopeninin düzelmesiyle total peroksit düzeyinde belirgin azalma ve TAOK düzeyinde belirgin artma gözlemlendi.

Worner ve ark. (98) potasyum tetraperoxokromat kullanarak serbest oksijen radikal tipleri oluşturdular ve statik ve dinamik yapıları ve trombosit membran fonksiyonunu bozduklarını gözlemlədiler. Ohyashiki ve ark. (99) rat trombositlerinin serbest oksijen radikallerine maruz kaldıkları zaman trombosit lipid peroksidasyonunun arttığını ve buna paralel olarak agregasyon kapasitesinin azaldığını gösterdiler.

İmmün trombositopenik purpurada en önemli komplikasyon hemorajidir ve önceki hemoraji hikayesi şiddetli kanama riskini artırır. Eğer trombosit sayısı $20 \times 10^9/L$ 'nin altındaysa yaşamı tehdit eden kanama riski artmıştır (100). Kanamadan sonra ilgili dokularda demir metali artar ve lipid peroksidasyonunu artırır. Bu olay birçok reaktif oksijen radikallerinin oluşmasına neden olur (101,102). Bizim olgularımızda da akut İTP'da kronik İTP'ya göre tedavi öncesi TAOK düzeyinin düşük olması, tedavi ile TAOK düzeyinin akut İTP'da kronik İTP'ya göre çok daha yüksek seviyeye ulaşması, akut İTP'nın kliniği gibi daha gürültülü, kronik İTP'da daha sinsi bir oksidatif süreç geçirdiğini düşündürmektedir.

Literatürde İTP olan hastalarda görülen oksidatif stres ve antioksidan defans mekanizması hakkında çok az bilgi bulunmaktadır (7). Çocukluk çağındaki İTP'da oksidatif stres ve antioksidan kapasite ile ilgili çalışmaya rastlanmamıştır. Polat ve ark. (7)'nin erişkin yaş grubunda yaptığı bir çalışmada İTP'da lipid peroksit, glutasyon ve askorbik asit seviyelerini araştırmışlar. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında lipid peroksit düzeyinin yüksek, glutasyon ve askorbik asit seviyelerinin düşük olduğu bulmuşlar. Bizim çalışmamızda da tedavi sonrası ile

karşılaştırıldığında tanı anında akut, kronik ve toplam İTP grubunda total peroksit düzeyinin belirgin yüksek, TAOK düzeyinin belirgin düşük olduğu saptandı.

Bu bilgilerin ışığında, trombositlerdeki fonksiyonel ve ultrastrüktürel 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 düşünmekteyiz.

Plazmadaki antioksidan bileşiklerinin antioksidatif etkileri katkısız olduğu için TAOK'nin ölçümü, plazmanın oksidatif durumunu yansıtır. Çalışmamızda total antioksidan kapasite ile plazmanın total antioksidatif durumunu değerlendirdik (103,104).

Organizmada fizyolojik olarak üretilen ve bazı patolojik durumlarda yüksek konsantrasyonlarda oluşan hidrojen peroksit ve diğer peroksit ürünleri plazmaya yayılır. Total peroksit seviyesini ölçerek plazmanın total oksidatif durumunu değerlendirdik (105,106).

Çalışmamızda da, akut İTP olgularında tedavi sonrası total peroksit ve OSİ değerlerinin tedavi öncesine göre anlamlı olarak azaldığını ($p<0.05$), TAOK değerinin ise anlamlı olarak arttığını ($p<0.001$) saptadık. Kronik İTP olgularında da tedavi sonrası total peroksit ve OSİ değerlerinin tedavi öncesine göre anlamlı olarak azaldığını ($p<0.05$) saptadık ancak, TAOK değerindeki artış anlamlı değildi ($p>0.05$). Toplam olgularda total peroksit ve OSİ değerlerinin tedavi öncesine göre anlamlı olarak azaldığını (sırayla $p<0.05$, $p=0.001$), TAOK değerinin ise anlamlı olarak arttığını ($p=0.001$) saptadık.

Akut ve kronik İTP olgularında tedavi öncesi total peroksit düzeyi tedavi ile belirgin olarak azalırken ($p<0.05$), akut ve kronik İTP olgularının tedavi öncesi total

peroksit düzeyleri birbirleri ile karşılaştırıldığında kronik İTP olgularında tedavi öncesi total peroksit düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu ($p<0.05$) görüldü. Akut ve kronik İTP olgularında tedavi sonrası OSİ'nde belirgin azalma ($p<0.05$) gözlemlendi. Tedavi öncesinde OSİ kronik İTP'da akut İTP'dan daha belirgin yüksekti. Böylece hastalığın başlangıcında yüksek oksidatif stresin olması hastalığın kronikleşebileceğini düşündürmede dikkat çekici bir faktör olabileceğini düşündürmektedir. Akut İTP olgularında tedavi ile TAOK'de belirgin artış ($p<0.001$) gözlenirken, kronik İTP olgularında tedavi sonrasındaki TAOK düzeyinde artış gözlemlendi, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Akut İTP olgularında tedavi şekillerine göre bakıldığında, İVİG verilen grupta total peroksit düzeyinin tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı olarak azaldığı ($p<0.05$), MP ve MP+İVİG verilen gruplarda da total peroksit düzeyinde azalma olduğu gözlemlendi ancak, istatistiksel olarak anlamlı değildi. İntravenöz immünglobulin verilen olgularda tedavi sonrasında total peroksit düzeyi 46.82 ± 3.80 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2/\text{L}$ 'den 31.26 ± 4.30 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2/\text{L}$ 'ye düştüğü gözlemlendi. İntravenöz immünglobulin tedavisi sonrasında TAOK'de istatistiksel olarak anlamlı yükselme ($p<0.05$) gözlenirken, MP ve MP+İVİG verilen gruplardaki TAOK'de yükselme istatistiksel olarak anlamlı değildi. İntravenöz immünglobulin verilen olgularda tedavi sonrasında TAOK düzeyinin 0.98 ± 0.03 mmol Trolox equivalent/L'den 1.22 ± 0.05 mmol Trolox equivalent/L'ye yükseldiği görüldü. İntravenöz immünglobulin verilen grupta tedavi sonrasında OSİ'nde istatistiksel olarak anlamlı azalma ($p<0.05$) gözlenirken, MP ve MP+İVİG verilen gruplardaki azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi. İntravenöz immünglobulin verilen olgularda tedavi sonrasında oksidatif stres indeksinin 4.95 ± 0.55 AU'den 2.68 ± 0.41 AU'ye gerilediği görüldü. Bu sonuçlara baktığımızda İVİG tedavisinin akut İTP olgularında

oksidatif parametreleri azaltıp antioksidan parametreleri arttırmada MP tedavisine göre daha etkili olabileceğini düşündük.

Kronik İTP olgularında tedavi şekillerine göre; total peroksit düzeyi, MP ve İVİG verilen gruplarda belirgin olarak azalma gösterse de bu azalma sadece MP verilen grupta istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Metil prednizolon verilen olgularda tedavi sonrasında total peroksit değerinin 60.43 ± 8.14 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2/\text{L}$ 'den 45.00 ± 6.05 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2/\text{L}$ 'ye düştüğü gözlemlendi. Her iki tedavi ile OSI'nde belirgin azalma gözlemlendi, bu azalma sadece MP tedavisi alanlarda istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Metil prednizolon verilen olgularda tedavi sonrasında oksidatif stres indeksinin 5.62 ± 0.77 AU'den 4.05 ± 0.57 AU'ye düştüğü görüldü. Her iki tedavi grubunda da tedavi sonrasında TAOK'de artış saptandı ancak, bu artış MP verilen grupta istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Metil prednizolon verilen olgularda tedavi sonrasında TAOK düzeyinin 1.07 ± 0.02 mmol Trolox equivalent/L'den 1.11 ± 0.05 mmol Trolox equivalent/L'ye yükseldiği görüldü. Kronik İTP olgularında oksidatif stresi azaltıp antioksidan sistemi arttırmada MP tedavisinin İVİG tedavisine göre daha etkili olduğu görüldü.

Sonuç olarak; İTP'nin patogenezinde oksidatif hasarın rolünün olabileceği görülmektedir. Hastalığın başlangıcında plazma oksidan parametrelerini ölçerek hastalığın akut ya da kronikleşebileceği hakkında bir fikir edinilebilir. Akut İTP olacağını düşündüğümüz olgularda İVİG tedavisini, kronik İTP olacağını düşündüğümüz olgularda MP tedavisini tercih etmemiz gerektiği görülmektedir.

Çalışmamız çocukluk çağındaki İTP'da oksidatif durum ve TAOK ile ilgili ilk sonuçlardır.

7. KAYNAKLAR

1. Montgomery RR, Scott JP. Platelet and Blood Vessel Diseases. Behram RE, Kliegman, Jenson HB (editors). Nelson Textbook of Pediatrics. 17th Edition, Philadelphia; Saunders, 2004;1670-1671.
2. Lowe EJ, Buchanan GR. Idiopathic thrombocytopenic purpura diagnosed during the second decade of life. J Pediatr 2002;141:253-258.
3. Dilber C. İdiopatik Trombositopenik Purpura. Türkiye Klinikleri Pediatrik Bilimler Pediatrik Hematoloji Özel sayısı 2005;1:48-51.
4. Taub JW, Warrier I, Holtkamp C, Beardsley DS, Lusher JM. Characterization of autoantibodies against the platelet glycoprotein antigens IIb/IIIa in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. Am J Hematol 1995;48:104-107.
5. Ballem PJ, Segal GM, Stratton JR, Gernsheimer T, Adanson JW, Slichtee SJ. Mechanisms of thrombocytopenia in chronic autoimmune thrombocytopenic purpura. Evidence of both impaired platelet production and increased platelet clearance. J Clin Invest 1987;80:33-40.
6. Wentworth PJ, Jones LH, Wentworth AD, Zhu X, Goddard WA, Janda KD, et al. Antibody catalysis of oxidation of water. Science 2001;293:1806-1811.
7. Polat G, Tamer L, Tanrıverdi K, Gürkan E, Baslamışlı F, Atık U. Levels of malondialdehyde, glutathione and ascorbic acid in idiopathic thrombocytopenic purpura. East Afr Med J 2002;79:446-449.
8. Medeiros D, Buchanan GR. Major hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura: immediate response to therapy and long-term outcome. J Pediatr 1998;133:334-339.
9. Beardsley DS, Nathan DG. Platelet Abnormalities in Infancy and Childhood. Nathan DG, Orkin SH (editors). Nathan and Oski's Hematology of Infancy and

- Childhood. 5th Edition, Philadelphia; Lippincott Williams and Wilkins,1998;1590-1600.
10. Lanzkowsky P (editor). Disorders of platelets. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 3rd Edition, California; Academic Press, 2000;233-250.
 11. Yetman RJ. Evaluation and management of childhood idiopathic (immune) thrombocytopenia. J Pediatr Health Care 2003;17:261-263.
 12. Kuhne T, Buchanan GR, Zimmerman S, Michaels LA, Kohan R, Berchtold W, Imbach P. Intercontinental Childhood ITP Study Group: A prospective comparative study of 2540 infants and children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura from the intercontinental Childhood ITP Study Group. J Pediatr 2003;143:605-608.
 13. Kühne T. Idiopathic thrombocytopenic purpura of childhood: A problem-oriented review of the management. Transfusion and Apheresis Science 2003;28:243-248.
 14. Hoffman M, Monroe DM. A cell-based model of hemostasis. Thromb Haemost 2001;85:958-965.
 15. Tsubakio T, Tani P, Curd JG, McMillan R. Complement activation in vitro by antiplatelet antibodies in chronic immune thrombocytopenic purpura. Br J Haematol 1986;63:293-300.
 16. Mris CJ, Earl JR, Trenam CW, Blake DR. Reactive oxygen species and iron a dangerous partnership in inflammation. Int J Biochem Cell Biol 1995;27:109-122.
 17. Cross CE, Halliwell B, Borish ET, Pryor WA, Anes BN, Saul RL, et al. Oxygen radicals and human disease. Ann Int Med 1987;107:526-545.
 18. Adams DM, Kinney TR, O'Branski-Rupp E, Ware RE. High-dose oral dexamethasone therapy for chronic childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. J Pediatr 1996;128:281-283.

19. Bolton-Maggs PH, Moon I. Assessment of UK practice for management of acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura against published guidelines. *Lancet* 1997;350:620-623.
20. Bolton-Magos PH. Acute idiopathic thrombocytopenic purpura - management in childhood. *Blood* 1997;89:1465-1466.
21. Eden OB, Lilleyman JS. Guidelines for management of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Arch Dis Child* 1992;67:1056-1058.
22. Imbach P, Berchtold W, Mueller-Eckhardt C, Rossi E, Wagner HP, Gaedicke G. Intravenous immunoglobulin versus oral corticosteroids in acute immune thrombocytopenic purpura in childhood. *The Lancet* 1985;31:464-468.
23. Blanchette V, Imbach P, Andrew M, Adams M. Randomised trial of intravenous immunoglobulin G and oral prednisone in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *Lancet* 1994;344:703-707.
24. Boveris A. Biochemistry of free radicals: from electrons to tissues. *Medicina* 1998;58:350-356
25. Bianchi G, Solaroli E, Zaccheroni V, Grossi G, Bargossi A, Melchionda N, Marchesini G. Oxidative stress and anti-oxidant metabolites in patients with hyperthyroidism: effect of treatment. *Horm Metab Res* 1999;31:620-624.
26. Angel MF, Ramasastry SS, Swartz WM, Basford RE, Futrell JW. Free radicals: basic concepts concerning their chemistry, pathophysiology and relevance to plastic surgery. *Plast Reconstr Surg* 1987;79:990-997.
27. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull* 1993;49:481-493.
28. McCord JM. Human disease, free radicals, and the oxidant/antioxidant balance. *Clin Biochem* 1993;26:351-357.

29. Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease. *Am J Med* 1991;91:14-22.
30. Uysal M. Serbest radikaller, lipid peroksidleri organizmada prooksidan-antioksidan dengeyi etkileyen koşullar. *Klinik Gelişim* 1998;11:336-341.
31. Williams AT, Burk RF. Carbon tetrachloride hepatotoxicity: an example of free radical-mediated injury. *Semin Liver Dis* 1990;10:279-284.
32. Barber D, Haris S. Oxygen free radicals and antioxidants: a review. *Am Pharm* 1994;34:26-35.
33. Kılınç K. Oksijen radikalleri: üretilmeleri, fonksiyonları ve toksik etkileri. *Biyokimya Derg.* 1985;10:60-89
34. Akkuş İ. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Konya: Mimoza Yayınları 1995:3-95.
35. Reiter R, Tang L, Garcia JJ, Munoz-Hoyos A. Pharmacological actions of melatonin in oxygen radical pathophysiology. *Life Sci* 1997;60:2255-2271.
36. Kılınç K, Kılınç A. Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2002;33:110-118.
37. Das DK, Maulik N. Antioxidant effectiveness in ischemia-reperfusion tissue injury. *Methods Enzymol* 1994;233:601-610.
38. Chopineau J, Sommier MF, Sautou V. Evaluation of free radical production in an ischaemia-reperfusion model in the rabbit using a tourniquet. *J Pharm Pharmacol* 1994;46:519-520.
39. Slater TF. Free-radical mechanisms in tissue injury. *Biochem J* 1984;15:1-15.
40. Gündüz K. Dermatolojide E vitamini. *Türk dermatoloji.* 1997;31:151-154.
41. Jacop RA, Burr BJ. Oxidative damage and defense. *Am J Clin Nutr.* 1996;63:985-990.

42. Valenzuela A. The biological significance of malondialdehyde determination in the assesment of tissue oxidative stres. *Life Sci* 1991;48:301-309.
43. Feeman BA, Crapo JD. Biology of disease: free radicals and tissue injury. *Lab Invest* 1982;47:412-426.
44. Baydas G, Yılmaz O, Celik S, Yasar A, Gursu MF. Effects of certain micronutrients and melatonin on plasma lipid, lipid peroxidation, and homocysteine levels in rats. *Arch Med Res* 2002;33:515-519.
45. Stahl W, Sies H. Antioxidant defense: vitamins E and C and carotenoids. *Diabetes* 1997;46:14-18.
46. Yalçın AS. Antioksidanlar. *Klinik gelişim* 1998;11:342-346.
47. Kılınç K. Kanserde oksijen radikalleri ve süperoksit dismutaz. *Biyokimya Dergisi* 1986;11:59-76.
48. Ilizarov AM, Koo HC, Kazzaz JA, Mantell LL, Li Y, Bhatpat R, et al. Overexpression of manganese superoxide dismutase protects lung epithelial cells against oxidant injury. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001;24:436-441.
49. Saygılı Eİ. Kolorektal Kanserli Hastalarda Lipit Peroksidasyonu ve Antioksidan Sistemler. Uzmanlık Tezi, İstanbul, İstanbul Üniversitesi, Cerrah Paşa Tıp Fak. Biyokimya Anabilim Dalı. 1997.
50. Bast A, Haenen GR, van den Berg R, van den Berg H. Antioxidant effects of carotenoids. *Int J Vitam Nutr Res* 1998;68:399-403.
51. Cuzzocrea S, Reiter RJ. Pharmacological actions of melatonin in acute and chronic inflamation. *Curr Top Med Chem.* 2002;2:153-165.
52. Yao JK, Reddy R, McElhinny LG, van Kamen DP. Reduced status of plasma total antioxidant capacity in schizophrenia. *Schizophr Res* 1998;32:1-8.

53. Ghiselli A, Serafini M, Natella F, Scaccini C. Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: critical view and experimental data. *Free Radic Biol Med* 2000;29:1106-1114.
54. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem* 2004;37:112-119.
55. Harma M, Erel O. Oxidative stress in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:656-657.
56. Harma M, Erel O. Measurement of the total antioxidant response in preeclampsia with a novel automated method. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;118:47-51.
57. Albayrak D, Islek I, Kalyaci AG, Gurses N. Acute immune thrombocytopenic purpura: a comparative study of very high oral doses of methylprednisolone and intravenously administered immune globulin. *J Pediatr* 1994;25:1004-1007.
58. Delgado J, Bustos JG, Jimanes-Yuste V, Hernandez-Navarro F. Anti-CD20 monoclonal antibody therapy in refractory immune thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 2002;87:215-216.
59. Cao G, Prior RL. Comparison of different analytical methods for assessing total antioxidant capacity of human serum. *Clin Chem* 1998;44:1309-1315.
60. Harma M, Harma M, Erel O. Increased oxidative stress in patients with hydatidiform mole. *Swiss Med Wkly* 2003;133:563-566.
61. Yeni E, Gulum M, Selek S, Erel O, Unal D, Verit A. Comparison of oxidative/antioxidative status of penile corpus cavernosum blood and peripheral venous blood. *Int J Impot Res* 2004;17:19-22.
62. Yanik M, Erel O, Kati M. The relationship between potency of oxidative stress and severity of depression. *Acta Neuropsychiatrica* 2004;16:200-203.

63. Blanchette VS, Luke B, Andrew M, Sommerville-Nielsen S, Barnard D, de Veber B, Gent M. A prospective randomized trial of high-dose intravenous immune globulin G therapy, oral prednisone therapy, and no therapy in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *J Pediatr* 1993;123:989-995.
64. Moussalem M, Yasinse N. Immune thrombocytopenic purpura in childhood: a Lebanese perspective. *Molec Immunol* 2003;39:1105-1107.
65. George JN, Woolf SH, Raskob GE. Immune thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996;88:3-40.
66. Lilleyman JS. Intracranial haemorrhage in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Arch Dis Child* 1994;71:251-253.
67. Gungor Karayalcin. Disorders of platelets. Idiopathic thrombocytopenic purpura. In: Lanzkowsky P (editors) . *Manual of Pediatric Hematology and Oncology* (3rd ed). New York: Academic Press, 2000;233-250.
68. Woerner SJ, Agabeylgoard CF, French BN. Intracranial hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatrics* 1981;67:453-460.
69. Ozsoylu S, Irken G, Karabent A. High-dose methylprednisolone for acute childhood thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol* 1989;42:431-435.
70. Ozsoylu S, Ertürk G. Oral megadose methylprednisolone for acute childhood thrombocytopenic purpura. *Blood* 1991;77:1856-1857.
71. Impach P, d'Apuzzo V, Hirt O, Rossi E, Vest M. High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet* 1981;1:1228-1231.
72. Akarsu S, Bozdağ Ş, Kurt A, Kurt ANC, Yılmaz E. İmmün trombositopenik purpurada tedavi şekillerinin trombosit hacim parametreleri üzerine etkisi. *Çocuk*

Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2006;49:96-100.

73. Halliwell B. Free radicals, antioxidants and human disease:curiosity, cause or consequence? Lancet 1994;344:721-724.
74. Aust AE, Eveleigh JF. Mechanisms of DNA oxidation. Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 1999;344:246-252.
75. Blankenberg S, Rupprecht HJ, Bickel C, Torzewski M, Hafner G, Tiret L et al. Glutathione peroxidase 1 activity and cardiovascular events in patients with coronary artery disease. N Engl J Med 2003;349:1605-1613.
76. Erichsen K, Hausken T, Ulvik RJ, Svardal A, Berstad A, Berge RK. Ferrous fumarate deteriorated plasma antioxidant status in patients with crohn disease. Scand J Gastroenterol 2003;38:543-548.
77. Gutteridge JM. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. Clin Chem 1995;41:1819-1828.
78. Uysal M, Seckin S, Kocak N, Oz H. Increased hepatic lipid peroksidation in aged mice. Merch Ageing Dev 1989;48:85-89.
79. Das SK, Nair RC. Superoxide dismutase, glutathione peroxidase, catalase and lipid peroxidation of normal and sickled erythrocytes. Br J Haematol 1980;44:87.
80. Chen SM, Young TK. Platelet leves of reducte glutathione, superoxide dismutase, zinc and malondialdehyde in uremic patients. Miner Electrolyte Metab 1992;18:349-353.
81. Kelley EE, Wagner BA, Buettner GR, Burns CP. Nitric oxide inhibits iron-induced lipid peroxidation in HL-60 cells. Arch Biochem Biophys 1999;370:97-104.
82. Ono H, Sakamoto A, Sakura N. Plasma total glutathione concentrations in healthy pediatric and adult subjects. Clin Chin Act 2001;312:227-229.

83. Victor VV, Guayerbas N, Puerto M, Mediana S, Fuente M. Ascorbic acid modulates in vitro the function of macrophages from mice with endotoxic shock. *Immunopharmacology* 2000;46:89-101.
84. Aycicek A, Iscan A, Erel O, Akcali M, Selek S. Total antioxidant/oxidant status in meningitis and meningitis. *Pediatr Neurol* 2006;35:382-386.
85. Koedel U, Pfister HW. Oxidative stress in bacterial meningitis. *Brain Pathol* 1999;9:57-67.
86. Tsukahara H, Haruta T, Todoroki Y. Oxidant and antioxidant activities in childhood meningitis. *Life Sci* 2002;71:2797-2806.
87. Kocyigit A, Keles H, Selek S, Güzel S, Celik H, Erel O. Increased DNA damage and oxidative stress in patients with cutaneous leishmaniasis. *Mutat Res* 2005;585:71-78.
88. Kumerova A, Lece A, Skesters A, Silova A, Petuhovs V. Anaemia and antioxidant defence of the red blood cells. *Mater Med Pol* 1998;30:12-15.
89. Cellerino R, Guidi G, Perona G. Plasma iron and erythrocytic glutathione peroxidase activity. A possible mechanism for oxidative haemolysis in iron deficiency anemia. *Scand J Haematol* 1995;55:327-331.
90. Kurtoglu E, Ugur A, Baltaci AK, Undar L. Effect of iron supplementation on oxidative stress and antioxidant status in iron-deficiency anemia. *Biol Trace Elem Res* 2003;96:117-123.
91. Demirag R, Yilmaz R, Erel O, Gultekin U, Asci D, Elbasan Z. The relationship between potency of oxidative stress and severity of dilated cardiomyopathy. *Can J Cardiol* 2005;21:851-855.

92. Ozgocmen S, Ozyurt H, Sogut S, Akyol O. Current concepts in the pathophys of fibromyalgia: The potential role of oxidative stress and nitric oxide. *Rheumatol Int* 2006;26:585-597.
93. Henrotin Y, Kurz B, Aigner T. Oxygen and reactive oxygen species in cartilage degradation: Friends or foes? *Osteoarthr Cartil* 2005;13:643-654.
94. Altindag O, Karakoc M, Kocyigit A, Celik H, Soran N. Increased DNA damage and oxidative stress in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Biochem* 2007;40: 167-171.
95. Ozturk SH, Cimen BY, Cimen BO, Kaçmaz M, Durak I. Oxidant/antioxidant status of plasma samples from patients with rheumatoids arthritis. *Rheumatol Int* 1999;19:35-37.
96. Sarban S, Kocyigit A, Yazar M, Isikan EU. Plasma antioxidant capacity, lipid peroxidation, and erythrocyte antioxidant enzyme activities in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Clin Biochem* 2005;38:981-986.
97. Erel O, Vural H, Aksoy N, Aslan G, Ulukanlıgil M. Oxidative stress of platelets and thrombocytopenia in patients with vivax malaria. *Clin Biochem* 2001;34:341-344.
98. Worner P, Patscheke H, Paschen W. Response of platelets exposed to potassium tetraperoxochromate, an extracellular source of singlet oxygen hydroxy radicals, superoxide anions and hydrogen peroxide. *Hoppe Seylers Z Phsiol Chem* 1979;360:559-570.
99. Ohyashiki T, Kobayashi M, Matsui K. Oxygen radical mediated lipid peroxidation and inhibition of ADP induced platelet agregation. *Arch Biochem Biophys* 1991;288:282-286.
100. Cortelazzo S, Finazzi G, Buelli M. High risk of severe bleeding in aged

- patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1991;77:31-33.
101. Halliwell B. Free radicals, reactive oxygen species and human disease: a critical evaluation with special reference to atherosclerosis. *Br J Pathol* 1989;70:737-757.
102. Zucker-Franklin D, Karpatkin S. Red cell and platelet fragmentation in idiopathic autoimmune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1977;297:517-523.
103. Benzie IF, Strain JJ. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of ‘antioxidant power’ the FRAP assay. *Arch Biochem* 1996;239:176-186.
104. Benzie IF, Strain JJ. Ferric reducing/antioxidant power assay: direct measure of total antioxidant activity of biological fluids and modified version for simultaneous measurement of total antioxidant power and ascorbic acid concentration. *Methods Enzymol* 1999;299:15-27.
105. Koracevic D, Koracevic G, Djordjevic V, Andrejevic S, Cosic V. Method for the measurement of antioxidant activity in human fluids. *J Clin Pathol* 2001;54:356-361.
106. Miyazawa T. Determination of phospholipid hydroperoxides in human blood plasma by a chemiluminescence-HPLC assay. *Free Radic Biol Med* 1989;7:209-217.

8. ÖZGEÇMİŞ

1976'da Mersin'in Erdemli ilçesinde doğdum. İlk, orta ve lise tahsilimi Mersin'in Silifke ilçesinde tamamladıktan sonra 1994 yılında Gazi Üniversitesi Tıp fakültesinde eğitimime devam ettim. 2000 yılında mezun oldum. 2001 yılında Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezinde Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ihtisasına başladım. Evli ve bir çocuk annesiyim.

9. EKLER

BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAY FORMU

(Hekimin Açıklaması)

Çocuklarda idiopatik trombositopenik purpurada farklı preparatlar (metilprednizolon, İVİG) ile tedavisi ve bu farklı tedavi şekillerinin antioksidanlar üzerine etkisini araştıracağız. Araştırmanın ismi: İdiyopatik trombositopenik purpura tanılı çocuklarda oksidan stres ve antioksidan durumudur.

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Araştırmaya davet edilmenizin nedeni çocuğunuzda idiopatik trombositopenik purpura tanısının bulunmasıdır. F.Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ve Biyokimya Anabilim Dalı'nın ortak katılımı ile bu hastalığın tedavisi ve yapılan tedavinin rutin kan tahlilleri ile takibi yapılacaktır. Bu hastalıkta kanamanın durdurulmasında görev alan halk arasında "kan pulcukları" olarak bilinen trombositlerin sayıca yetersizliği söz konusudur. Daha önce sağlıklı olan çocuklarda birden bire vücudunda küçük küçük basmakla solmayan döküntüler (peteşi ve purpuralar), diş eti ve burun kanaması ortaya çıkar. Hastaların %1'inden azında da beyin kanaması görülmektedir. Bu açıdan idiopatik trombositopenik purpuranın tedavisi uygun şekilde yapılması önemlidir. Sizin çocuğunuz için etkin olacak tedavi şekli doktorunuz tarafından belirlenecektir. Çocuğunuzla birlikte tam 44 çocuğun tedavisi benzer testler yapılarak tarafımızdan gerçekleştirilecektir.

Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler: 1-) İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz. 2-) Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır.

Farklı tedavi şekilleri ile oluşabilecek riskler: Metil prednizolon kullanan çocuklarda yorgunluk, sinirlilik, baş ağrısı, irritabilite, kilo alma, akne ve epigastrik ağrı gibi yan etkiler rapor edilmiştir. İVİG'in metil prednizolona göre fiyatının yüksek olması kullanımında dezavantaj oluşturmaktadır. Ayrıca baş ağrısı ve kusma gibi bulgular İVİG infüzyonundan sonra görülen yan etkilerdir. Diğer görülebilecek basit yan etkiler çocuğunuza uygulanacak tedavinin gerekliliği açısından gözardı edilecektir.

Yukarıda sayılanlar böylesi bir analizde yaşanabilecek potansiyel risklerdir. Ancak bunlardan en az oranda zarar görmenizi sağlamak için elimizden geleni yapacağız. Çalışmanın devamı sırasında ortaya çıkabilecek sorun ve riskler katılımcının/hastanın kendisine ya da ebeveyni/sorumlusuna iletilecektir.

Yapılacak araştırmanın getireceği olası yararlar: Bu çalışma sonucunda çocuğunuzun trombositopenisi düzeltilmiş olacaktır. Ayrıca trombositopeniye bağlı peteşi, purpura, diş eti ve burun kanaması en önemlisede beyin kanamasından, çalışma gücü kaybı gibi oluşabilecek etkilerden çocuğunuz korunmuş olacaktır.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Dr. İlknur Varol tarafından çocuğunuzun idiopatik trombositopeniye yönelik tedavisi yapılacak ve aralıklı yapılacak kontrollerde alınacak rutin kan tahlilleri ile yapılan tedavinin takibi gerçekleştirilecek ve kayıt tutulacaktır.

Çocuğunuza idiopatik trombositopenik purpura tanısı poliklinik şartlarında konduktan sonra uygulanacak tedavi şekli doktorunuz tarafından belirlenip tedavi

başlatılacaktır. Çocuğunuzu daha sonra 1. gün, 2,4,6,8,14 ve 30.günlerde kontrole getirmeniz istenecektir. Çocuğunuzdan tedavinin etkinliğinin kontrol ve takibini yapabilmek amacıyla rutin zaten bakılması gereken kan tahlili alınacak ve bu alınacak kandan aynı zamanda total antioksidan kapasite'de bakılacaktır.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Dr. F. İlknur Varol tarafından F.Ü. Fırat Tıp Merkezi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Hematoloji’de tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımını sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağını bilincindeyim) Ayrıca tıbbi

durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr.İlknur Varol, 0-424-23335555-2311 ve F.Ü Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları'ndan arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geğen bu araştırma projesinde "katılımcı" (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel.

İmza