T.C.

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

PRİMER İTP'Lİ OLGULARDA ANTİ-TİROİD ANTİKOR SIKLIĞININ VE KLİNİK ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Ahmet Onur DEMİRCİ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Handan ALP

ERZURUM-2021

ONAY

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı araştırma görevlilerinden Dr. Ahmet Onur DEMİRCİ'ye ait **"Primer İTP'li Olgularda Anti-Tiroid Antikor Sıklığının ve Klinik Etkinliğinin Araştırılması"** isimli bilimsel tez çalışması, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 26/12/2019 tarih, 8 sayılı toplantısı ve 24 no'lu kararı; Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu'nun 27/11/2019 tarih, 10 sayılı oturum ve 72 no'lu kararı ile onaylanmıştır.

İÇİNDEKİLER

ONAY ..... **i**
İÇİNDEKİLER ..... **ii**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **iv**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **vi**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **vii**
TEŞEKKÜR ..... **viii**
ÖZET ..... **ix**
ABSTRACT ..... **xi**
1. GİRİŞ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. İmmün Trombositopeni (İTP) 3
2.1.1. Trombositler 3
2.1.2. İmmün Trombositopeni Tanım 3
2.1.3. İmmün Trombositopeni Sınıflama 4
2.1.4. İmmün Trombositopeni Etiyoloji 5
2.1.5. İmmün Trombositopeni Patofizyoloji 6
2.1.6. İmmün Trombositopeni İnsidans 7
2.1.7. İmmün Trombositopeninin Tarihçesi 8
2.1.8. İmmün Trombositopeni Klinik 9
2.1.9. İmmün Trombositopeni Laboratuvar Bulguları 10
2.1.10. İmmün Trombositopeni Tedavi 11
2.1.10.1. İTP'de Birinci Basamak Tedaviler 11
2.1.10.1.1. Kortikosteroidler 11
2.1.10.1.2. İntravenöz İmmünoglobulin (İVİG) 11
2.1.10.1.3. Anti-D İmmünoglobulin 13
2.1.10.2. İTP'de İkinci Basamak Tedaviler 14
2.1.11. İmmün Trombositopeni Prognoz 14
2.2. Anti-Tiroid Antikorlar 15
2.2.1. Anti-Tiroid Peroksidaz (Anti-Mikrozomal) Antikor (Anti-TPO) 16

2.2.2. Anti-Tiroglobulin Antikoru (Anti-TG) 16
2.3. Poliotoimmünite 16
3. GEREÇ VE YÖNTEM 19
3.1. Çalışma Desteği 19
3.1.1. Olgu Gruplarının Belirlenmesi 19
3.1.2. Anket ve Takip Formu Uygulaması 20
3.1.3. Kan Numunelerinin Alınması ve Değerlendirilmesi 21
3.1.4. İstatistiki Yöntem ve Verilerin Değerlendirilmesi 22
4. BULGULAR 23
5. TARTIŞMA 40
SONUÇ VE ÖNERİLER 46
KAYNAKÇA 47
EKLER 53
1.1. ETİK KURUL ONAM FORMU 53
1.2. BİLGİLENDİRİLMİŞ HASTA ONAM FORMLARI 56
1.3. HASTA TAKİP FORMLARI 59
1.4. EK ÇALIŞMALAR 62

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Yeni Tanı Konmuş/Persistan İTP Ve Kronik İTP'nin Özellikleri (8) 5
Tablo 2. Sekonder İTP Etiyolojisi (9) 6
Tablo 3. İTP'nin Kronolojik Tarihçesi (24) 8
Tablo 4. İVİG Uygulamasında Yan Etkiler (39) 13
Tablo 5. İTP'nin Kronikleşmesindeki Risk Faktörleri (32) 15
Tablo 6. Antikor Testlerinin Yorumlanmasına Ait Veriler 21
Tablo 7. Olgular Ve Kontrol Grubunun Cinsiyet Dağılımı 23
Tablo 8. Olgular Ve Kontrol Grubunun Yaş Ortalamalarına Göre Dağılımı 24
Tablo 9. Olguların İTP Tipine Göre Sınıflandırılması 25
Tablo 10. Olguların Relaps, Tanı Yaşı Ve Tanıdaki Trombosit Sayısına Ait Veriler 26
Tablo 11. Olguların Tanı Anındaki Enfeksiyon Durumu Ve İmmünizasyon Durumuna Ait Veriler 26
Tablo 12. Olguların Tanı Aldığı Mevsime Ait Dağılımları 27
Tablo 13. Olguların Tanı Anındaki Semptomlarına Göre Dağılımları 28
Tablo 14. Olguların Aldığı Tedavi Sayısı Ve Türüne Ait Veriler 29
Tablo 15. Olguların Verilerinin Trombosit Sayısı, İTP Sınıflaması, Relaps Sayısı Yönünden Karşılaştırılması 30
Tablo 16. Olguların Ve Kontrol Grubunun Antikor Durumunun Yaş Gruplarına Göre Dağılımı 30
Tablo 17. Olgular Ve Kontrol Grubundaki Antikor Pozitifliğinin Dağılımı 31
Tablo 18. Kontrol Grubunun Anti-Tiroid Antikor Pozitifliği İle Cinsiyetlerinin Karşılaştırılması 31
Tablo 19. Kontrol Grubunun Anti-Tiroid Antikor Pozitifliğinin Yaş Ortalaması İle Karşılaştırması 32
Tablo 20. Tanı Anındaki Trombosit Sayısı İle Antikor Pozitifliği Arasındaki İlişki 32
Tablo 21. Olguların Çeşitli Verilerinin Anlamlılık Açısından Karşılaştırılması 34
Tablo 22. Olguların Cinsiyetine Göre Çeşitli Verilerin Kıyaslanması 35
Tablo 23. Katılımcıların Anti-Tiroid Antikor Pozitifliğine Göre Verilerin Kıyaslanması 35

Tablo 24. Olguların Anti-Tiroid Antikor Pozitifliğine Göre Verilerinin Kıyaslanması 36
Tablo 25. İTP Sınıflaması Ve Antikor Pozitifliğine Göre Hastaların Dağılımı 37
Tablo 26. Anti-Tiroid Antikor Pozitif Katılımcıların Antikor Titrelerine Göre Ayrıntılı Dağılımı 38

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Olguların Ve Kontrol Grubunun Cinsiyete Göre Dağılım Grafiği 24
Şekil 2. Olguların İTP Sınıfına Göre Dağılımı İle İlgili Grafik..... 25
Şekil 3. Olguların Tanı Anındaki Enfeksiyon Durumu Ve İmmünizasyon Durumuna Ait Grafik 27
Şekil 4. Olguların Tanı Aldığı Mevsime Göre Dağılımları 28
Şekil 5. Olguların Tanı Anındaki Semptom Dağılımı 29
Şekil 6. Trombosit Sayısı İle Anti-Tiroid Antikor İlişkisine Ait Grafik 33
Şekil 7. Olgularda Anti-Tiroid Antikor Pozitifliğinin Dağılım Grafiği..... 33
Şekil 8. Kontrol Grubunda Anti-Tiroid Antikor Pozitifliği İle Cinsiyet Arasındaki İlişkiyi Gösteren Grafik..... 37
Şekil 9. Anti-Tiroid Antikor İle İTP Sınıflaması Arasındaki İlişki 38

KISALTMALAR DİZİNİ

İTP : İmmün Trombositopeni

CTLA-4 : Cytotoxic T lymphocyte antigen-4

TPO : Tiroid Peroksidaz

TG : Tiroglobulin

IWG : International Working Group

İG : İmmunglobulin

FC : Fragment Crystallizable

SLE : Sistemik Lupus Eritematozus

CMV : Sitomegalovirüs

MMR : Measles, Mumps, Rubella

GP : Glikoprotein

İVİG : İntravenöz İmmünglobulin

EBV : Epstein-Barr Virüs

EDTA : Etilen diamin tetra asetik asit

MI : Miyokard İnfarktüsü

DVT : Derin Ven Trombozu

ANA : Anti-nükleer Antikor

DM : Diabetes Mellitus

SD : Standart Deviasyon

HLA : Human Leukocyte Antigen

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitim sürecinde her açıdan yetişmemde emekleri olan başta tez hocam Prof. Dr. Handan ALP olmak üzere tüm Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Bu süreçte teşrik-i mesaimizin olduğu asistan arkadaşlarıma, klinik-poliklinik hemşire ve çalışanlarına,

Çalışmanın laboratuvar aşamasında bana her türlü yardımı sağlayan Tıbbi Mikrobiyoloji Uzmanı hocam Prof. Dr. Ülkü ALTOPARLAK'a,

Beni sabır, sevgi ve fedakârlıkla destekleyen her koşulda yanımda olan anneme, eşime ve merhum babama teşekkür ederim.

Dr. Ahmet Onur DEMİRCİ

ÖZET

"PRİMER İTP'Lİ OLGULARDA ANTİ-TİROİD ANTİKOR SIKLIĞININ VE KLİNİK ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI"

Giriş ve Amaç: Primer İTP çocukluk çağında karşılaşılan en sık kanama bozukluklarından birisidir. Trombosit sayısının azalması ile karakterize, kanama riskinin arttığı, çocukların immün aracılı bir hastalığıdır. Yapılan çalışmalarda İTP ve tiroid otoantikor pozitifliği arasındaki ilişki tam olarak netleştirilmemiştir. Çalışmamızdaki amacımız; daha önce bilinen tiroid hastalığı olmayan, primer İTP tanılı pediatrik hasta ve sağlıklı kontrol grubunda anti-tiroid antikor pozitifliği sıklığını ve kliniğe olan etkisini araştırmaktır.

Yöntem: Çalışmamıza 1 ay – 18 yaş arası, daha önce bilinen tiroid hastalığı olmayan, primer İTP'li 40 olgu ile aynı yaş grubunda 40 çocuk, kontrol grubu olarak alındı. Çalışma prospektif olarak yapıldı. Olguların demografik, klinik ve laboratuvar bulguları kaydedildi. Olgularda ve kontrol grubunda anti-tiroid antikorları çalışılarak veriler negatif veya pozitif olarak yorumlandı.

Bulgular: Olguların %57.5'i erkek, %42.5'i kız, kontrol grubunun ise %55'i erkek, %45'i kızdı. Yaş ortalaması olgularda 8.3 yıl, kontrol grubunun 8.2 yıldı. Yaş ve cinsiyet bakımından İTP'li grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Çalışmamıza dahil edilen İTP'li olguların verileri incelendiğinde; tanı anındaki yaş ortalaması 6.2±4 yıl idi. Hastaların tanı aldığı mevsim dağılımına bakıldığında, en sık yaz mevsiminde (%37.5) tanı aldıkları saptandı. Olguların en sık hastaneye başvuru şikayeti peteşi – ekimoz (%82.5) idi. Hastaların tanı anındaki laboratuvar bulguları ve kliniklerine bakıldığında, tanı anında trombosit sayısının %67.5 hastada $<20000/mm^3$ olduğu görüldü (ort. $21875/mm^3$). Olgular tanı tiplerine göre değerlendirildiğinde %42.5 olgu kronik İTP, %30 olgu akut İTP, %27.5 olgu ise persistan İTP idi. Relaps sayısı ortalama 3.82±4.4 idi. Olguların aldığı tedavilere incelendiğinde, en çok İVİG tedavisinin verildiği, tedavisiz izlem ile düzelen hasta oranının da %22.5 olduğu görüldü. Tanı anındaki trombosit sayısı ve İTP tipi ile bir yıldaki relaps sayısı arasında istatistiksel ilişki

yoktu (p>0.05). Anti-tiroid antikor pozitifliğinin başlangıç trombosit sayısı, İTP tipi, relaps sayısını etkilemediği ve aralarında anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür (p>0.05). Tanı anındaki ortalama trombosit sayısının anti-tiroid antikor pozitif olanlarda daha düşük olduğu görülse de antikor pozitifliği ile bu veriler arasında istatistiksel ilişki yoktu (p>0.05). Primer İTP'li olguların %30'unda anti-tiroid antikor pozitif saptanırken, kontrol grubunda bu oran %2.5 olarak tespit edildi. Veriler istatistiksel açıdan değerlendirildiğinde ise ileri derecede anlamlı fark olduğu saptandı (p=0.001).

Sonuç: Primer ITP'li olgularda anti-tiroid antikor pozitifliğinin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı farkla yüksek oranda olduğu görüldü (p<0.05). Bu durum otoimmünitedeki disregülasyona sekonder gelişen İTP ve anti-tiroid antikor pozitifliği arasındaki ilişkide ortak yolaklar nedeniyle poliotoimmünite görülebileceğini desteklemiştir.

Anahtar kelimeler: İmmün trombositopeni, anti-tiroid antikor, poliotoimmünite

ABSTRACT

"INVESTIGATION OF ANTI-THYROID ANTIBODY FREQUENCY AND CLINICAL EFFICACY IN PATIENTS WITH PRIMARY ITP"

Introduction and Plan: Primary ITP is one of the most common bleeding disorder in childhood. It is an immune-mediated disease of children that characterized with decreased platelet count and an increased risk of bleeding. The relationship between ITP and thyroid auto-antibody positivity has not been completely clarified in the previous studies. Our aim in this work; to investigate the frequency of anti-thyroid antibody positivity and its effect on the clinic between pediatric patients with primary ITP and healthy control group.

Method: In our study, 40 children aged 1 month to 18 years, without any known thyroid disease, with primary ITP and 40 children in the same age group were included as the control group. The study was conducted prospectively. Demographic, clinical and laboratory data of the cases were recorded and documented. Anti-thyroid antibodies were studied in the cases and the control group, and the data were interpreted as negative or positive.

Findings: In the case group, 57.5% of the cases were boys, 42.5% were girls, and in the control group, 55% were boys and 45% were girls. The mean age was 8.3 years in the cases and 8.2 years in the control group. There was no statistically significant difference between the ITP group and the control group in terms of age and gender ($p>0.05$). The average age at diagnosis was 6.2±4 years. According to the seasonal distribution, ITP was diagnosed most frequently in the summer months (37.5%). Petechiae – ecchymosis (82.5%) was the most common complaint of patients. The platelet count was <20000/mm^3 in 67.5% of the patients at the time of diagnosis (av. 21875/mm^3). When the cases were evaluated according to the diagnosis types, it was seen that 42.5% chronic ITP, 30% acute ITP, 27.5% persistent ITP. The count of relapses was 3.82±4.4. It was observed that the most IVIG treatment was given, in addition 22.5% of patients recovered spontaneously. There was no statistical relationship between the platelet count at the time of diagnosis and

the type of ITP and the number of relapses in one year ($p>0.05$). It was observed that anti-thyroid antibody positivity did not affect initial platelet count, type of ITP, number of relapses and there was no significant relationship between them statistically ($p>0.05$). Although it was observed that the average platelet count at diagnosis was lower in patients with positive anti-thyroid antibodies, there was no statistical relationship between antibody positivity and these data ($p>0.05$). Anti-thyroid antibody positivity was found positive in 30% of the cases with primary ITP; and it was 2.5% in the control group. When the data were evaluated statistically, it was observed that there was a highly significant difference ($p=0.001$).

Result: Anti-thyroid antibody positivity was found significantly higher in patients with primary ITP compared to the healthy control group ($p<0.05$). This result supported that polyotoimmunity may be seen (due to common pathways secondary to dysregulation in autoimmunity) in the relationship between ITP and anti-thyroid antibody positivity.

Keywords: **Immune** thrombocytopenia, anti-thyroid antibody, polyautoimmunity

1. GİRİŞ

Poliotoimmünite, tek bir hastada birden fazla otoimmün hastalığın varlığı olarak tanımlanır. Otoimmün hastalıklardaki benzer patofizyolojik mekanizmalar, genetik kökenlerindeki ortak yönlere dönük araştırmalara zemin hazırlamıştır (1).

İmmün trombositopeni (İTP), trombosit sayısının azalması ile ($<100000/mm^3$) karakterize, kanama riskinin arttığı, çocuk ve erişkinlerin immün aracılı bir hastalığıdır. Yapılan çalışmalarda İTP ve tiroid otoantikor pozitifliği arasındaki ilişki tam olarak netleştirilmemiştir. İleri sürülen teorilerden bir kısmı; "Otoimmün bozuklukların, bozulmuş self toleransın" bir sonucu olduğunu vurgulamıştır. Bu, bir otoimmün hastalığı olan hastaların neden diğer otoimmün bozukluklara yatkın olduğunu da açıklar. Bir başka teori ise; CTLA-4 (T-lenfosit ilişkili antijen 4) T-lenfosit proliferasyonunun kontrolünde rol oynayan bir T hücre yüzey molekülüdür. Graves hastalığı ve hipotiroidizmde CTLA-4'ün artmış ekspresyonu görülmüştür. Zhang ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise CTLA-4'ün İTP'deki patolojik otoimmün yanıtları baskılamasındaki etkinliği gösterilmiştir (2). Anti-tiroid antikorları ve trombosit epitopları arasındaki çapraz reaksiyon; immün sistemin geçici disregülasyonu; dolaşımdaki fazla hormon düzeyi, retikülo-endoteliyal sistemin hiperaktivasyonu… öne sürülen diğer teorilerdir. Diyabetes mellitus ve gluten enteropatisi birlikteliğine benzer şekilde immün self tolerans kaybına sekonder olarak İTP'li bir kısım hastada çölyak markerları pozitifliği de araştırılarak literatüre sunulmuştur (3).

Literatüre bakıldığında, İTP'li pediatrik hasta popülasyonunda anti-tiroid antikor ilişkisinin araştırıldığı sınırlı sayıda çalışmanın olduğu görülmektedir. Çalışmalarda genel olarak İTP'li hastalarda anti-tiroid antikor düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ancak yayınların büyük kısmında belirtilen ortak görüş çalışma sayısının az olduğu ve geniş çaplı çalışmaların yapılmadığıdır. Bir kısım çalışmada, İTP'li hastalarda anti-tiroid antikor düzeyinin rutinde çalışılması için ileri düzey çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir. Ancak şu ana kadar yayınlanan hiçbir kılavuzda anti-tiroid antikorlarının İTP'li hastalarda rutin olarak çalışması gerektiği bir öneri olarak sunulmamıştır.

Biz de prospektif olarak yaptığımız bu çalışmamızda primer İTP tanılı 40 pediatrik hasta ve 40 sağlıklı kontrol grubunda tiroid otoantikor (anti-TPO, anti-TG) pozitifliğini, sıklığını; klinik, tedavi, relaps ve primer İTP tipine olan etkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İmmün Trombositopeni (İTP)

2.1.1. Trombositler

Trombositler, kemik iliğindeki megakaryositlerden ortaya çıkan, nükleusu bulunmayan sitoplazmik parçalardır. Trombopoietin sentezine karşılık olarak, multinükleer hücreler olan megakaryositlerin -nükleer bölünmesinden ayrı olarak- sitoplazmik bölünmelerinin sonrasında ortaya çıkarlar. Sağlıklı bireylerde kandaki trombosit sayısı 150000/mm^3 ila 400000/mm^3'dir. Kemik iliğinden dolaşıma katıldıktan sonra ortalama 7 ila 10 gün süre ile yaşarlar. Morfoloji itibari ile diskoiddir ve çapı ortalama 300 nm'dir. Hacmi ise ortalama 7 μm^3'tür. Aktin iskelet ve mikrotübüler striktür, aktivasyonun ardından gereken adaptasyona yönelik morfolojik değişikliklerden sorumludur (4).

Aktive olmamış bir trombosit üç zondan meydana gelir. 1. Periferik zon : adezyon ve agregasyondan sorumludur. 2. Sol-gel zon : striktür ve hücresel destekten sorumludur. 3. Organel zonu : Sekresyon ve depolamadan sorumludur (4).

Trombositlerin başlıca görevi, vasküler bütünlük bozulduğunda kanamanın durdurulması maksadıyla primer hemostazı sağlamaktır (5).

2.1.2. İmmün Trombositopeni Tanım

İmmün trombositopeni (İTP), trombosit sayısının azalması ile (<100000/mm^3) karakterize, kanama riskinin arttığı, çocuk ve erişkinlerin immün aracılı bir hastalığıdır. İTP kısaltmasında eski terminoloji olarak "idiopatik trombositopenik purpura" kullanılmaktaydı. International Working Group (IWG) tarafından deklare edilen güncel terminolojide, hastalığın immün aracılı mekanizmalarla meydana gelmesi nedeni ile idiopatik yerine primer terimi; hastaların büyük kısmında purpura olmaması nedeni ile de İTP, "**i**mmün **t**rombosito**p**eni" kısaltması olarak kullanılmaya başlanmıştır. İTP çocukluk çağında

izlenen trombositopeninin en sık sebebidir. Yeni tanılı İTP'li hastalarda çoğunlukla son birkaç haftada geçirilmiş bir viral enfeksiyon öyküsü vardır. Primer İTP tanısı, sekonder trombositopeniye yol açan nedenlerin dışlanması ile konur (6, 7).

2.1.3. İmmün Trombositopeni Sınıflama

İTP, IWG sınıflandırmasında etiyolojik olarak primer İTP ve sekonder İTP olarak iki gruba ayrılmıştır. Primer İTP, çocukluk çağında karşılaşılan en sık kanama bozukluklarından birisidir. Trombositopeni için trombosit sayısı 100000/mm^3'in altı olarak kabul edilmiştir. Primer İTP, izole trombositopeni ile seyreden otoimmün bir hastalık olup bir dışlama tanısıdır. Sekonder İTP, primer İTP dışındaki bütün immün trombositopenilerin toplandığı ve nedenin saptandığı gruptur. İTP'lerin, %80'i primer İTP, %20'si sekonder İTP'dir. Sekonder İTP tanımlanırken yol açan durum da belirtilir (6).

Tablo 1'de İTP tipleri arasındaki farklar; Tablo 2'de sekonder İTP nedenleri belirtilmiştir (8, 9).

Hastalık, tanıdan itibaren geçen süreye göre de üç gruba ayrılır. Tanıdan sonra ilk 3 ay içindeki hastalar "Yeni Tanı Konmuş İTP", tanıdan sonra 3-12 ay arasında sebat eden hastalar "Persistan İTP", trombositopeninin (<100000/mm^3) 12 aydan fazla devam ettiği hastalar "Kronik İTP" olarak belirlenmiştir (10).

Hastalık kanama şiddetine göre hafif, orta, ağır olarak sınıflanmaktadır. Basit purpurik lezyonlar dışında anlamlı mukozal kanamaları olan, hemorajik büller görülen, organ kanama bulguları olan olgular "Ağır İTP" olarak adlandırılır (11).

Hastalar tedaviye yanıt açısından da "Tam yanıt (>100000/mm^3), Yanıt (30000/mm^3 – 100000/mm^3 veya başlangıç sayısının iki katına çıkması), Yanıtsız (<30000/mm^3), Kortikosteroid bağımlılığı, Refrakter İTP (splenektomili ve/veya sık terapötik müdahale gereken), Bir veya daha fazla ilaca yanıtsız İTP" olarak sınıflanır (12).

Tablo 1. Yeni Tanı Konmuş/Persistan İTP Ve Kronik İTP'nin Özellikleri (8)

Özellikler	Yeni Tanı Konmuş/Persistan	Kronik
Yaş	2-6 yaş çocuklar	Erişkinler
Cinsiyet dağılımı	Eşit	Kız:erkek = 2:1
Enfeksiyon Geçmişi	~80%	Sık değil
Mevsimsel Dağılım	İlkbahar ayları	Yok
Otoimmünite ilişkisi	Sık değil	Daha yaygın
Başlangıç	Akut	Sinsi
Platelet Sayısı	20000/mm^3 altı	<20000 ila 80000/mm^3
Eozinofili-Lenfositoz	Kısmi	Ender
IgA/IgG düzeyleri	Normal	Seyrek olarak düşük
Süre	2-8 hafta/3-12 ay	1 yıl ila üzeri
Prognoz	%70-80 vakada spontan remisyon	Aralıklı remisyonlarla seyreden trombositopeni

2.1.4. İmmün Trombositopeni Etiyoloji

İTP primer veya sekonder olabilir. Primer İTP'de etiyoloji bilinmez. Çeşitli sitokinlerde ve Fcγ reseptörlerinde polimorfizmler bildirilmiştir (13, 14). Aktif hastalıkta; T düzenleyici hücre fonksiyonunda bir azalma, Tip 1 ve Tip 2 T-helper hücrelerin oranında bozulma ve B hücresi aktive edici faktörde bir artış tanımlanmıştır. Bu da immün tolerans kaybına ve yüksek afiniteli anti-trombosit antikorları üretimine yatkınlık oluşturabilir (15). Primer İTP'de genellikle hastalık öncesinde spesifik olmayan bir viral enfeksiyon öyküsü vardır (16).

Otoantikor üretim mekanizmaları sekonder İTP'de farklılık gösterebilir. Sekonder İTP'nin nedenleri arasında daha geniş otoimmün bozukluklar, enfeksiyonlar, aşılar, lenfoproliferatif bozukluklar, konjenital immün yetersizlikler

ve ilaçlar yer alır (Tablo 2). Hastaların yaklaşık %20'sinde ikincil bir neden saptanabilmektedir (17).

Tablo 2. Sekonder İTP Etiyolojisi (9)

Otoimmün Hastalıklar	Örnek: SLE, Anti-Fosfolipid Antikor Sendromu
Enfeksiyon Hastalıkları	Örnek: Hepatit, H.pylori, CMV, Parvovirüs
İlaçlar	Örnek: Heparin, Kinin
Aşılar	Örnek: MMR
İmmün Yetmezlik Sendromları	Örnek: Yaygın Değişken İmmün Yetersizlik
Lenfoproliferatif Hastalıklar	Örnek: Akut Lenfoblastik Lösemi, Lenfoma
Solid Tümörler	Örnek: Kolorektal Tümör, Over Tümörü
Transfüzyon	Örnek: Post-Transfüzyon Purpura

2.1.5. İmmün Trombositopeni Patofizyoloji

İTP'de Glikoprotein (Gp) IIb/IIIa, Gp Ib/IX, Gp Ia/IIa, Gp IV ve Gp V'e karşı IgG yapısında otoantikorlar saptanmıştır. Antikor kaplı trombositler özellikle dalak ve karaciğerdeki retikülo-endotelyal sistemin fagositleri tarafından ortadan kaldırılmaktadır. Ancak, hastaların %25'inde bu otoantikorlar saptanamaz bu da diğer patofizyolojik mekanizmaların da trombosit yıkımında etkili olduğunu düşündürebilir. Anti-trombositer antikorların salınımı, "moleküler taklit teoremi" ile aydınlatılmıştır. Hastanın kendi antijenik özelliklerine (trombosit glikoproteinleri) benzer çevresel bir antijen (enfeksiyon ajanları gibi) B hücrelerini, hastanın kendi trombositlerine karşı otoantikor oluşturması için uyarır (18).

Sitotoksik T-hücrelerinin yönettiği trombosit yıkımı, öne sürülen diğer patofizyolojik mekanizmadır. CD-8 (+) T-hücrelerinin, in-vitro koşullarda otolog trombositleri lizise uğratabildiği görülmüştür (19).

Sonuç olarak, İTP gelişiminde hem hümoral (anti-trombosit antikorlar), hem de hücresel mekanizmaların rol oynadığı düşünülmektedir. Bu da, hastaların neden farklı bir prognoza ve tedavi cevabına sahip olduklarını açıklayabilir.

Etiyolojik açıdan değerlendirildiğinde trombositopeni, trombosit üretiminde azalma, göllenme veya trombosit yıkımında artma sonucu ortaya çıkar. Bir takım patolojilerde bu üç etiyolojik faktör bir arada bulunabilmektedir. Erişkin yaş grubunda trombosit üretimindeki azalmaya sekonder trombositopeniye daha çok rastlanmaktayken, pediatrik yaş grubunda immün aracılı hücre yıkımına daha sık rastlanmaktadır (20).

İTP'deki çeşitli patofizyolojik mekanizmaların anlaşılması, güncel tedavi modalitelerini de açıklamaktadır: 1. Antikor salınımının engellenmesi, 2. Splenik makrofajlar ile Fc reseptör ilişkili opsonizasyonun inhibe edilmesi, 3. İmmün-supresyon, 4. Kemik iliğinde trombopoezisin stimülasyonu (21).

2.1.6. İmmün Trombositopeni İnsidans

İTP'nin insidansının, yılda 1 - 6.4 / 100000 olduğu tahmin edilmektedir. Her yaşta görülebilen İTP'nin pik yaşı 2 - 5 yaştır.

Olguların %80'i, 8 yaşın altındadır. Küçük yaş grubunda erkeklerde; adölesan yaş grubunda ise kızlarda daha çok görülür.

İTP mevsimsel açıdan ilkbaharda pik gösterirken, sonbahar aylarında görülme sıklığı azalmaktadır (22, 23).

2.1.7. İmmün Trombositopeninin Tarihçesi

Tablo 3. İTP'nin Kronolojik Tarihçesi (24)

Tarih	ITP Tarihindeki Önemli Noktalar	Başlıca Yazar(lar)
Greko-Romen	Zararlı ateş ile ilişkili bir sendrom olarak purpura	Hipokrat, Galen
1580	Ateşle ilişkisiz purpura	Lusitanius
1658	Kanın pıhtılaşabilme özelliğinin öğrenilmesi	Riverius
1735	ITP'nin ilk tanımı; *morbus maculosus haemorrhagicus*	Werlhof
1802	Dört çeşit purpuranın ayırt edilmesi	Willan
1842	Kandaki mikroskopik küçük hücreler ("globules du chyle")	Donne
1865	İlaca bağımlı purpura tanımlandı	Vipan
1874	Ex vivo olarak aglütine olan "soluk granüler kümeler"	Osler
1881	Trombositler, striktürleri ve koagülasyondaki rolleri tanımlandı	Bizzozero
1883	Hemorajik purpura ve trombositler arasında bağlantı bulundu	Krauss
1889	Trombosit sayımı gerçekleştirildi ve hemorajik purpurada düşük bulundu	Hayem
1890	Megakaryositler tanımlandı	Howell
1906	Megakaryositlerden trombositlere köken ilişkisi tanımlandı	Wright
1910	İTP'de normal megakaryositopoez gözlendi	Frank
1910	Kanama Zamanı trombositopenide bir test olarak kullanıldı	Duke
1916	Başarısız transfüzyon ("bazı reaksiyonlar" nedeni ile trombosit yıkımı)	Minot
1916	Trombosit yıkımının dalak boyutu, terapötik splenektomi	Kaznelson

1938	İTP splenik ekstratı verilen tavşanlarda "trombositopeni"	Troland
1940	İTP tanısı için diagnostik kriterler tanımlandı	Wiseman
1946	Aksesuar dalak nedeni ile splenektomi başarısızlığının tanımlanması	Curits
1951	İTP plazması ile normal bireylerin İTP'ye pasif geçişi	Harrington
1951	Anti-trombosit antikoru olan plazma faktörü bulundu	Evans
1951	Akut ve kronik İTP tanımlandı	Damashek
1951	Kortikosteroidlerin İTP'de kullanımı	Wintrobe
1975	Trombosit-ilişkili IgG ölçümü	Dixon
1981	IVIG tedavisi	Imbach
1970-90'lar	İTP'de humoral immünite ve antikor spesifitesi	
1980-90'lar	İTP'de sellüler immünite	

2.1.8. İmmün Trombositopeni Klinik

İTP pediatrik yaş grubunda hastaların yaklaşık %25'inde semptomatik seyretmektedir. İTP'nin fizik muayene bulgularında peteşi, ekimoz, purpura, splenomegali (viral enfeksiyon sonrası) olabilir. Ek olarak hastalarda epistaksis (hastaların yaklaşık dörtte birinde), menoraji, cilt ve mukoza lezyonları, melena, hematüri gelişebilir. Akut İTP'li hastalarda, geçirilen enfeksiyon ile purpuranın başlangıcı arasındaki süreç genellikle yaklaşık iki haftadır ancak birkaç gün de olabilmektedir. Pıhtılaşma faktör bozukluklarına sekonder gelişen spontan intra-artriküler hemoraji ve derin hematom gelişiminden farklı olarak peteşi, purpura veya ciddi hemorajiler görülebilir. Dolaşımdaki trombosit sayısı 10000/mm^3'in altına düşmediği sürece spontan kanama durumu nadir görülür. Öte yandan fizik muayene bulguları tamamen normal de olabilmektedir.

Çalışmalarda intra-kranial hemoraji insidansının ‰2 ila ‰9 olduğu görülmüştür ve bazen mortal seyredebilmektedir. Kafa travması veya asetil-salisilik

asit gibi anti-trombositer ajan kullanımı; İTP'de, trombosit sayısı düşük olan hastalarda intra-kranial hemoraji açısından risk faktörleridir (25).

Genel olarak semptomların öncesinde viral enfeksiyon veya canlı virüs aşısı ile immünizasyon öyküsü bulunur. Rubeola, rubella, varisella, kabakulak, CMV, EBV, hepatit gibi hastalıklar İTP ile ilişkili bulunmştur. MMR immünizasyonu sonrası İTP riskinde artış görülür. İTP'li hastaların büyük kısmında, doğrudan bir enfeksiyon ortaya konamaz (26).

2.1.9. İmmün Trombositopeni Laboratuvar Bulguları

Hastaların hemogramında izole trombositopeni vardır. Kan kaybı gelişen hastalarda, tabloya anemi de eşlik edebilir (27).

İTP bir ekartasyon tanısıdır. Yapılacak periferik yayma değerlendirmesi ile trombositopeni doğrulanmalı ve diğer hematolojik nedenler ekarte edilmelidir. Kanama zamanı genellikle uzun olarak bulunur. Hastada kemik ağrısı, açıklanamayan splenomegali gibi sistemik semptomların bulunması; periferik yaymada başka bir hematolojik bozukluğu işaret edecek bulguların olması ve birinci basamak tedavilere yanıt alınamaması hâlinde kemik iliği aspirasyonu düşünülebilir (28).

Etilen-diamin-tetra-asetik asit (EDTA) içeren antikoagülanlı tüpe alınan numunelerde trombosit kümelenmesine sekonder meydana gelebilecek psödotrombositopeniyi ekarte etmek için de mikroskobik inceleme gereklidir. Söz konusu kümelenme, saptanan trombositopenilerin yaygın nedenidir. Diğer psödotrombositopeni nedenleri arasında; numune alımı esnasında meydana gelen trombosit aktivasyonu, eksik megatrombosit sayımı, Gp IIb/IIIa inhibitörü kullanımı sayılabilir (29).

Anti-trombositer antikor düzeyinin tespiti; antijenik özgüllüğünün bulunmayışı, trombositopeninin derinliği ile korele olmayışı ve de İTP seyrini öngörmemesi nedeni ile diagnostik ve/veya prognostik açıdan anlamsızdır (30).

2.1.10. İmmün Trombositopeni Tedavi

İTP'de ilk basamak tedavi seçenekleri kortikosteroidler, İVİG, anti-D IgG ve hayatı tehdit edici kanama riski durumunda trombosit suspansiyonu transfüzyonudur. Birinci basamak tedavilere yanıt alınamaması hâlinde ikinci basamak tedaviler (rituksimab, yüksek doz deksametazon) denenebilir. Sitotoksik ilaçların pediatrik yaş grubunda İTP tedavisinde denenmesi tartışmalıdır. Birinci ve ikinci basamak tedavilere yanıt alınamaması hâlinde ise splenektomi düşünülebilir (31).

Bazı hastalar için anne baba kaygısının giderilmesi ve çocukların sosyal etkinliklere daha fazla iştiraki açısından destek tedavileri yararlı olabilmektedir (32).

2.1.10.1. İTP'de Birinci Basamak Tedaviler

2.1.10.1.1. Kortikosteroidler

Kortikosteroidlerin antikor salınımının ve fagositozun inhibe edilmesi, mikro-vasküler endotel stabilitesinin arttırılması, lenfosit apoptozisinin uyarılması ve benzeri birçok mekanizma aracılığı ile etkisini gösterdiği düşünülmektedir (33). Son çalışmalar kemik iliği trombosit üretimini arttırdığını da göstermektedir (34). Ancak kortikosteroidlerin uzun süreli kullanımı kan glukoz regülasyonunda bozulma, osteoporozis, kan basıncı düzensizlikleri, katarakt, kilo artışı gibi yan etkilere neden olmaktadır (35). Ancak olası yan etkilerine rağmen; güvenilir olması, kolay uygulanabilmesi ve kost-efektivitesi nedeni ile makul bir tedavi modalitesi olmaya devam etmektedir (36).

2.1.10.1.2. İntravenöz İmmünoglobulin (İVİG)

İTP'de İVİG tedavisinin (net olarak aydınlatılamamış olsa da) etki mekanizmasının multi-faktöriyel olduğu düşünülmektedir. Lazarus, İTP patogenezinde ve tedavisinde Fcγ reseptörlerinin rolünü daha geniş biçimde ortaya koymuştur. Otoantikorla duyarlılaştırılmış trombositlerin RES'de FcγR taşıyan fagositik hücreler tarafından yok edilmesi kavramı, İTP'nin patofizyolojisinin

çekirdeğinde yer almaktadır. İVİG dimerleri ve multimerleri de retikülo-endoteliyal sistemde fagositlerde bulunan Fc reseptörlerini rekabetçi şekilde bloke etmektedir ve bu sayede fagositer aktivite azalır (37).

Trombosit sayısında kısa sürede bir artışın beklendiği durumlarda İVİG öncelikli seçenektir (38). İVİG tedavisinin en belirgin dezavantajı yüksek maliyetidir. Tablo 4'te İVİG tedavisinin yan etkilerine yer verilmiştir (39).

Yapılan bir çalışmada trombosit sayısının tedavi sonunda 20000/mm^3 ve üzerine çıkmasında İVİG ve kortikosteroid arasında anlamlı bir fark bulunmamış ancak trombosit sayısının 50000/mm^3 ve üzerine çıkmasında İVİG tedavisinin oral kortikosteroid tedavisine göre üstün olduğu görülmüştür (40).

Tablo 4. İVİG Uygulamasında Yan Etkiler (39)

Yaygın* **	Baş ağrısı, miyalji, sırt ağrısı, artralji, titreme, halsizlik, yorgunluk, anksiyete, ateş, kızarıklık, kızarma, bulantı kusma, karıncalanma, infüzyon bölgesinde ağrı/şişme, eritem, hipo/hiper-tansiyon, taşikardi, aşırı sıvı yüklenmesi
Yaygın olmayan	Göğüs ağrısı veya gerginliği, dispne, şiddetli baş ağrısı, aseptik menenjit, kaşıntı, ürtiker, tromboembolik reaksiyonlar* (serebral iskemi, stroke; MI, DVT, nefrotoksisite**), Rh veya diğer kan gruplarına bağlı izoagglütininler neden ile hemolitik reaksiyonlar; anafilaktik/anafilaktoid reaksiyonlar
Nadir	İmmünoglobulin ürününde IgA'ya karşı IgE veya IgG antikorlarına bağlı anafilaksi, progresif nöro-dejenerasyon, artrit, kalp ritim anormallikleri, transfüzyonla-ilişkili akut akciğer hasarı (granülosit antikorunun aracılı), nötropeni, psödohiponatremi, üveit, non-enfeksiyöz hepatit, hipotermi, lenfositik plevral efüzyon, cilt (lökositoklastik vaskülit, eritema multiforme, ürtiker, dishidrotik egzama, makulopapüler veya ekzematöz döküntüler, alopesi)

*****İVİG'deki prokoagülan aktivite ile ilişkilidir

******Çoğunluğu İVİG ürünlerinin içerdiği sükroz nedeni ile proksimal tübüllerdeki osmotik hasar kaynaklıdır

*******İnfüzyon hızı ve/veya yüksek dozlarla ilişkili

2.1.10.1.3. Anti-D İmmünoglobulin

Temelde anti-D immünoglobulin eritrositlerin üzerindeki D antijen ile kompleks oluşturur. Etki mekanizmasının, eritrosit-antikor komplekslerinin makrofaj Fc reseptörlerine bağlanarak bloke edilmesi ve bu eritrositlerin dolaşımdan

uzaklaştırılması sürecinde duyarlı trombositlerin sekestrasyonunun azalması; sonuç olarak trombosit sayısında bir artış şeklinde olduğu düşünülmektedir. Başlıca yan etkileri baş ağrısı, mide bulantısı, titreme ve ateş şeklindedir (41-43). Anti-D tedavisi, hemolitik anemisi olmayan, splenektomi operasyonu öyküsü olmayan, Rh (+) hastalarda uygulanabilir (44).

2.1.10.2. İTP'de İkinci Basamak Tedaviler

İTP'li hastalarda birinci basamak tedavilere istenen yanıt alınamayabilir. Beklenen kontrolün sağlanamadığı kronik İTP tanılı hastalar ve kortikosteroid tedavisine bağımlı olan hasta grubu için ikinci basamak tedaviler uygulanabilir. Bu tedaviler rituksimab, TPO reseptör agonistleri (eltrombopag, romiplostim), immün-süpresif ajanlar ve splenektomiyi kapsar (45).

2.1.11. İmmün Trombositopeni Prognoz

Çoğunlukla pediatrik yaş grubu hastalarda hastalığın seyri selimdir. Hasta populasyonunun çok az bir kısmı kronik sürece ilerler. Tanı anında hastalığın seyrini ön görmek zordur ancak adölesanlarda kronik hastalık ihtimali daha yüksektir. Tablo 5'te İTP'nin kronikleşmesindeki risk faktörleri belirtilmiştir (46). Mevsimsel pikler izlenebilir. Çok küçük bir hasta grubunda ciddi hemoraji ve major müdahale gereksinimi olmaktadır.

Kronik İTP ile alakalı yapılan bir çalışmada spontan remisyon oranlarının 1 yılda %5, 3 yılda %25, 5 yılda %43, 10 yılda %60, 20 yılda %75 olduğu görülmüştür (47).

İTP'de kanama da hastalığın prognozunda önemli bir faktördür. İntra-kranial hemoraji gibi yaşamı tehdit eden kanamalar büyük oranda morbidite ve mortalite riskine yol açar. 64 İTP'li çocuk hastanın katıldığı bir çalışmada hastalar kanama açısından değerlendirilmiştir. Hastalar semptomlarına göre hafif (mukozal kanama olmaksızın peteşi ve purpura varlığı), orta (tıbbi müdahale gerektirmeyen mukozal kanama; burun kanaması, diş eti kanaması gibi), şiddetli (acil tıbbi müdahele gerektiren mukozal kanama, şüpheli veya kanıtlanmış intra-kranial hemoraji, yaşamı

tehdit eden kanama) şeklinde sınıflandırılmıştır. Hastaların kanama semptomlarının ağırlıklı olarak 'hafif' olduğu görülmüştür. Hastaların 38'inde hafif, 10'unda orta dereceli kanama semptomları izlenmiş ve hiçbir hastada şiddetli kanama gelişmediği raporlanmıştır (48).

İTP'li hastalarda, 12. ve 24. aylardaki remisyon oranları ile alakalı olarak yapılan bir çalışmada küçük yaş ve tanıda farmakolojik tedavi 12. ve 24. aylarda hastalığın remisyonu ile alakalı olarak anlamlı bulunmuştur. Tanı anındaki trombosit sayısı ve cinsiyet ise remisyon ile anlamlı derecede korele bulunmamıştır. 12. aydaki remisyon; genç yaş, tanıda daha yüksek kanama eğilimi, tanıda kortikosteroidler ve İVİG ile kombine tedavi yönleri ile anlamlı saptanmıştır. 24. aydaki remisyon ile sadece genç yaş ve tanıda İVİG ve steroidler ile kombine tedavi anlamlı tespit edilmiştir. Ancak remisyon faktörlerinin tam olarak aydınlatılması yönünden çok sayıda ve daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulduğu da belirtilmiştir (49).

Tablo 5. İTP'nin Kronikleşmesindeki Risk Faktörleri (32)

Kız cinsiyet
Daha ileri yaşta prezentasyon (≥11 yaş)
Öncesinde enfeksiyonun ya da aşılamanın olmayışı
Sinsi hastalık başlangıcı
Başlangıçta daha yüksek trombosit sayıları (≥20000/mm^3)
Pozitif ANA titreleri
Yüksek doz metilprednizolon ve İVİG ile kombine tedavi

2.2. Anti-Tiroid Antikorlar

Anti-tiroid antikorları, tiroid üzerindeki bir veya daha fazla bileşene karşı immün sistem tarafından üretilen otoantikorlardır. Klinik açıdan en önemlileri tiroid peroksidaza, TSH-reseptörüne ve tiroglobuline karşı oluşmuş otoantikorlardır (50).

2.2.1. Anti-Tiroid Peroksidaz (Anti-Mikrozomal) Antikor (Anti-TPO)

Tiroid peroksidaz (TPO), tiroid hormon sentezinde rol oynayan bir enzimdir. Tiroid hormonları üretimi için tiroglobulin üzerindeki tirozin kalıntılarına eklenmek üzere iyodür iyonlarını, iyot atomlarına okside eder. Üzerinde birçok çalışma yapılmış olmasına rağmen TPO, otoimmün tiroid hastalığında yer alan tiroid mikrozomal antijeni olarak ilk kez tanımlandığından beri, yazarlar TPO'nun biyokimyasal yönlerinden çok immünolojik yönlerine odaklanmıştır (50).

Anti-TPO antikorları, tiroid hücrelerinin düz endoplazmik retikulumunun bir bileşenine karşı oluşmuş olan dolaşımdaki immünoglobulinlerdir. Büyük kısmı T-lenfositleri tarafından üretilir. Anti-TPO antikorları, otoimmün tiroid hastalarının %90 - %95'inde, otoimmün tiroid hastalığı olmayan hastaların %10 - %15'inde saptanmaktadır (51).

2.2.2. Anti-Tiroglobulin Antikoru (Anti-TG)

Tiroglobulin (Tg), tiroid hormonlarının tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) sentezinin yanı sıra, tiroid folikülünün foliküler lümeninde inaktif tiroid hormonu ve iyot formlarının depolanması için bir substrat görevi görür. Anti-tiroglobulin antikorları tiroglobulin molekülünün farklı epitoplarına karşı oluşan dolaşımdaki immünoglobulinlerdir (52).

2.3. Poliotoimmünite

Poliotoimmünite, bir hastada birden çok otoimmün hastalığın varlığıdır. Üç veya daha fazla otoimmün hastalık bir arada olduğunda bu duruma “multipl otoimmün sendrom” denir. Otoimmün hastalıkları olan hastaların yaklaşık %25’i ek otoimmün hastalıklar geliştirme eğilimindedir (53). Otoimmün hastalıkların, immün sistemin düzensizliği veya işlev bozukluğundan kaynaklandığı düşünülmektedir ve bu nedenle, çeşitli klinik prezentasyonları olan, görünüşte ilgisiz bu bozukluklar grubu, ilişkili ve/veya benzer patofizyolojileri paylaşabilir (54). Otoimmün hastalıklardaki ortak yolakların, bir takım genetik varyantların, -henüz tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte- bir takım mekanizmaların bu duruma yol açtığı

düşünülmektedir. Poliotoimmünite ile alakalı olarak yayınlanan çalışmaların pek çoğunda hastalıkların birliktelikleri ile alakalı oranlara değinilmiştir; bir kısım çalışmada da poliotoimmünitenin klinik ve immünogenetik bağlantıları vurgulanmıştır. Otoimmün hastalıklar, benzer semptomları, spesifik olmayan otoantikorlar (anti-nükleer antikor gibi), benzer fizyopatolojik mekanizmaları (azalmış lenfosit immünomodülatör işlevi) paylaşır. Ayrıca otoimmünite genlerinin varlığını destekleyen birkaç ortak gen de bazı çalışmalarda tanımlanmıştır (55-57). Genel olarak yapılan çalışmalarda elde edilen ortak sonuç kadın cinsiyetin ve ailesel otoimmünitenin poliotoimmünite riskini arttırdığıdır.

Otoimmün hastalıklar, self antijenlere karşı immünolojik tolerans kaybıyla başlayan, belirli hedef organları veya çoklu organ sistemlerini etkileyen heterojen bir grup bozukluğu temsil eder. Ailesel otoimmünite, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, otoimmün tiroid hastalığı, multipl skleroz ve tip 1 diyabetes mellitus olmak üzere beş ana otoimmün hastalığın araştırıldığı kapsamlı bir meta analizde önceki çalışmalara benzer sonuçlar elde edilmiştir. Genetik olmayan faktörlerin de -özellikle ailesel poliotoimmünite birlikteliği açısından- etkisi olsa da genetik faktörlerin daha belirgin etkilerinin olduğu bildirilmiştir. Ayrıca genotip ve fenotip arasındaki heterojenlik göz önüne alındığında poliotoimmünitede gen tanımlanmasını amaçlayan bilgilere ışık tutması yönünden daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulduğu da belirtilmiştir (58).

Önceki çalışmalarda İTP ve tiroid otoantikor pozitifliği arasındaki ilişki tam olarak aydınlatılamamıştır. Teorilerin bir kısmı; bozulmuş self toleransa işaret etmektedir. Bu, bir otoimmün hastalığı olan hastaların neden diğer otoimmün bozukluklara yatkın olduğunu da açıklar. Bir başka teori ise; CTLA-4 (T-lenfosit ilişkili antijen 4) T-lenfosit proliferasyonunun kontrolünde rol oynayan bir T hücre yüzey molekülüdür. Graves hastalığı ve hipotiroidizmde CTLA-4'ün artmış ekspresyonu görülmüştür (2). Anti-tiroid antikorları ve trombosit epitopları arasındaki çapraz reaksiyon; immün sistemin geçici disregülasyonu; dolaşımdaki fazla hormon düzeyinin artışı, retikülo-endoteliyal sistemdeki hiperaktivasyon… söz konusu birlikteliği açıklamak yönü ile ileri sürülen diğer teorilerdir (59-62).

İTP ile diğer otoimmün hastalıkların (primer biliyer siroz, chron hastalığı, büllöz pemfigoid, gluten enteropatisi, Tip I DM…) birlikteliği üzerine de araştırmalar yapılmış ve literatüre sunulmuştur (63-67).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Desteği

"Primer İTP'li Olgularda Anti-Tiroid Antikor Sıklığının ve Klinik Etkinliğinin Araştırılması" adlı çalışma; Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda tanısını almış Primer İTP'li, 1 ay - 18 yaş arası çocuklar ve aynı yaşta sağlıklı kontrol grubunda yapıldı. Çalışma için Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu'nun 26/12/2019 tarih, 8 sayılı toplantısı ve 24 no'lu kararı ile onay alındı (EK 1). Ailelere yapılacak bu çalışmanın nasıl yapılacağı, amacının ne olduğu, çıkan sonuçların ne amaçla ve nerede kullanılacağı konusunda bilgilendirme yapıldı ve onamları alındı (EK 2).

3.1.1. Olgu Gruplarının Belirlenmesi

Çalışmaya, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda tanısını almış 1 ay – 18 yaş arası, primer İTP'li 40 hasta ve aynı yaş grubunda, trombosit sayısı normal ve bilinen trombosit fonksiyon bozukluğu olmayan 40 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi.

Çalışma süresi 1 yıl olarak belirlendi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların hiçbirinde hipotiroidiye (hâlsizlik, ödem, kilo artışı, puberte gecikmesi, âdet düzensizliği, saç dökülmesi vb) ve hipertiroidiye (çarpıntı, ajitasyon, tremor, guatr, terleme, ekzoftalmi vb) ait semptom ve bulguya rastlanmadı.

Hasta ve gönüllülerin çalışmaya dahil edilme ve edilmeme kriterleri ise aşağıdaki gibi belirlendi.

Olguların çalışmaya dahil edilme kriterleri;

1. 1 ay - 18 yaş arasında olmak,
2. Primer İTP tanısı almış olmak.

Olguların çalışmadan hariç tutulma kriterleri;

1. Bilinen tiroid fonksiyon bozukluğu olan hastalar,
2. Sekonder İTP hastaları,
3. Neonatal dönemdeki hastalar.

Çalışma ve kontrol grubuna uygun olduğu saptanan olguların ailelerine yeterli bilgilendirme yapılarak yazılı onamları alındı.

Kontrol grubunun çalışmaya dahil edilme kriterleri;

1. 1 ay - 18 yaş arasında olmak,
2. Trombosit sayısı normal olmak ve bilinen bir trombosit fonksiyon bozukluğu olmamak.

Kontrol grubunun çalışmadan hariç tutulma kriterleri;

1. Bilinen tiroid fonksiyon bozukluğu olmak,
2. Neonatal dönemde olmak,
3. Trombosit sayısı normal olmamak ve bilinen bir trombosit fonksiyon bozukluğu olmak,
4. Bilinen herhangi bir kronik hastalığı olmak.

Yukarıdaki kriterler göz önüne alınarak olgu ve kontrol gruplarının verileri toplandı.

3.1.2. Anket ve Takip Formu Uygulaması

Kontrol grubuna dahil edilen çocuklara ve olgu grubuna hazırlanan anket formları uygulandı. Fizik muayeneleri yapıldı, hemogram ve anti-tiroid antikorları için kan numuneleri alındı.

Olgular için hasta takip formları hazırlandı (EK 3). Katılımcılara uygulanan anket ve/veya takip formları için semptomları, tanı yaşı, yenidoğan dönemi öyküsü, mevcut hastalığa yönelik öyküsü, özgeçmiş/soygeçmiş bilgisi, tanı anındaki trombosit sayısı, tanı anındaki mevsim bilgisi, yakın zamanda kullandığı veya sürekli kullandığı ilaç bilgisi, kan transfüzyonu öyküsü, seyahat öyküsü, çevresel maruziyet öyküsü, aşı öyküsü, eşlik eden hastalık durumu (üst solunum yolu enfeksiyonu, tiroid

hastalığı vb.) açısından sorular soruldu. Yapılan veya yapılmış laboratuvar ve radyolojik tetkikleri, aldığı tedavi türü ve sayısı, hastaların relaps sayıları, İTP sınıflaması hasta dosyalarından kaydedildi. Hastaya ait bilgiler; hasta takip dosyalarından veya hastane veri sisteminde bulunan doktor kayıtlarından veya ailelerden edinildi.

3.1.3. Kan Numunelerinin Alınması ve Değerlendirilmesi

Hastaların rutin kontrollerinde trombosit düzeyleri için numune mor kapaklı EDTA'lı tüpe; anti-tiroglobulin antikor ve anti-TPO antikor düzeyleri için numune sarı kapaklı jelli tüpe (~2-3 ml) alınmıştır. Antikor testleri için Orgentec Diagnostica GmbH'ye ait anti-TG ve anti-TPO ELİSA kitleri kullanılmıştır. Anti-tiroglobulin ve/veya anti-TPO pozitifliği olması veya sınırda değer olması anti-tiroid antikor pozitifliği olarak değerlendirilmiştir. Verilerin değerlendirilme şekli aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Tablo 6. Antikor Testlerinin Yorumlanmasına Ait Veriler

Birim	Anti-TPO	Birim	Anti-tiroglobulin
<50 IU/ml	Negatif	**<100 IU/ml**	Negatif
50-75 IU/ml	Sınırda pozitif	**100-150 IU/ml**	Sınırda pozitif
>75 IU/ml	Pozitif	**>150 IU/ml**	Pozitif

Anti-tiroid antikorları ve trombosit sayılarına ait örnekler, ilgili hekim ve laborantlar tarafından çalışıldı. Kitin çalışıldığı cihazın bakımı ve kalibrasyonu düzenli olarak her gün yapıldı.

Testler yapılmadan önce tüm gönüllüler ve/veya birinci derece yakınlarından onam alındı. Gönüllülere anket, fizik muayene ve tetkikleri yapılırken zarar gelmemesi adına hijyen önerilerine ek olası yan etkiler açısından gerekli ekipmanlar, doktor ve hemşire odada bulunduruldu. Veriler elde edildikten sonra hastanın fizik muayenesi ve vital bulguları tekrar not edilerek normal olduğu kayıt altına alındı.

Çalışma kriterlerine uyan, gönüllü hastalardan alınan, uygun örnekler, uygun saklama koşulları altında taşınarak, kalibrasyonu sağlanmış cihaz ile çalışıldı.

3.1.4. İstatistiki Yöntem ve Verilerin Değerlendirilmesi

Çalışma sonuçlarının analiz edilmesinde SPSS 21.0 (IBM) paket programı ve Microsoft Excel 2010 programları kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiklerin oluşturulmasında sayı, yüzde, en küçük, en büyük değerler, ortalama, standart sapma, vb. ölçütlerden faydalanıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı görsel olarak histogram grafiğinden ve sayısal olarak normallik testleri (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk) kullanılarak test edildi. Bağımsız sayısal değişkenlerin karşılaştırmasında normal dağılım sağlandığında bağımsız örneklemlerde t testi, normal dağılım sağlanmadığı durumlarda iki grup varsa Mann-Whitney U testi, ikiden fazla grubun karşılaştırılmasında normal dağılım yoksa Kruskal-Wallis testi normal dağılım varsa ANOVA testi kullanıldı. Korelasyon için ise Pearson korelasyon testi kullanıldı. Çalışmada istatistiksel olarak p değerinin 0.05'in altında olması anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

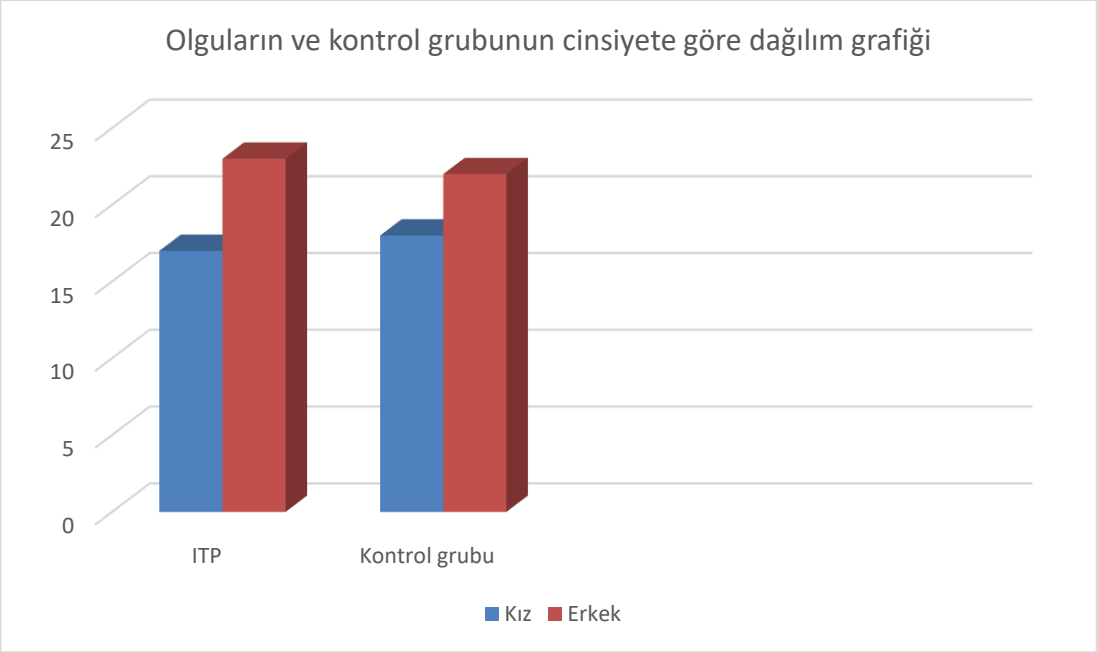
Çalışmamızda primer İTP tanılı pediatrik hasta ve kontrol grubunda tiroid otoantikor (anti-TPO, anti-TG) pozitifliği sıklığını, anti-tiroid antikor pozitifliğinin klinik, tedavi, relaps ve İTP tipine etkisini araştırmayı amaçladık. Çalışmada, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran 40 primer İTP'li hastanın ve 40 sağlıklı kontrol grubunun verilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Çalışma kriterlerine uyan hastaların laboratuvar verileri istatistiksel olarak yorumlanarak anlamlı bir fark olup olmadığı araştırılmıştır. Literatüre bakıldığında önceki benzer çalışmaların genel olarak retrospektif yapıldığı görülmektedir. Çalışmamızda, vakalar prospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların yaşı, tıbbi geçmişi, ilaç kullanım öyküsü, başlangıç trombosit sayısı, başvuru şikayetleri, tanıdaki mevsimsel dağılımı, aşılama durumu, soygeçmişi ve benzeri verileri de oluşturduğumuz bir anketle belirlenerek çalışmaya dahil edilmiştir. Otoantikor pozitifliği saptanan hastalarda tedaviye direnç, relaps gibi prognoz faktörleri de mukayese edilmiştir.

Tablo 7. Olgular Ve Kontrol Grubunun Cinsiyet Dağılımı

Özellikler	**Olgular**		**Kontrol grubu**		**x^2**	**p**
Cinsiyet	**N**	**%**	**N**	**%**		
Kız	17	42.5	18	45	0.051	0.823
Erkek	23	57.5	22	55		

Çalışmaya dahil edilen olguların %42.5'i kız %57.5'i erkekti, kontrol grubundaki çocukların ise %55'i erkek %45'i kızdı ve cinsiyet dağılımı arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0.823).

Şekil 1. Olguların Ve Kontrol Grubunun Cinsiyete Göre Dağılım Grafiği



Çalışmaya primer İTP tanısı alan 40 olgu ile trombosit sayısı normal, trombosit fonksiyon bozukluğu olmayan 40 sağlıklı çocuk kontrol grubu olarak alındı. Olgular ve kontrol grubunun yaş aralığı 1 ay – 18 yaş idi. Olguların ve kontrol grubunun cinsiyete göre dağılım grafikleri Tablo 7 ve Şekil 1'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Olgular Ve Kontrol Grubunun Yaş Ortalamalarına Göre Dağılımı

	ITP'li hastalar	**Kontrol grubu**		
Özellikler	**Ortalama±SD**	**Ortalama±SD**	**x^2**	**p**
Yaş (yıl)	8.3±4.1	8.2±4.9	65.33	0.992

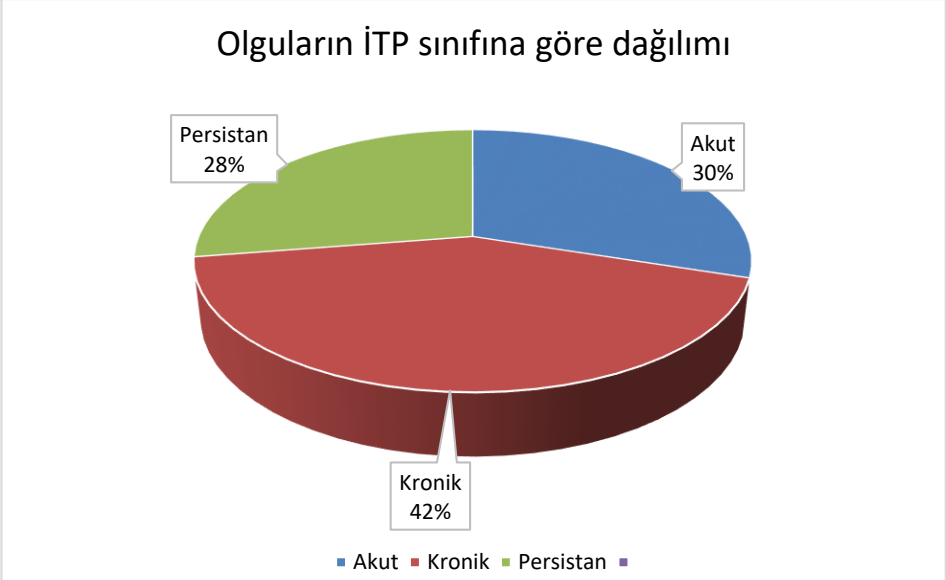
Çalışmaya dahil edilen İTP'li hastaların yaş ortalaması 8.3 standart sapması ise 4.1 olarak sonuçlandı. Kontrol grubunda ise ortalama 8.2, standart sapma 4.9 olarak saptandı. Yaş dağılımında olgular ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0.992).

Tablo 9. Olguların İTP Tipine Göre Sınıflandırılması

Tanı Tipi	N	%
Akut	12	30
Kronik	17	42.5
Persistan	11	27.5
Toplam	40	100

Çalışmaya katılan olguların İTP sınıfına göre dağılımlarına bakıldığında; %30'unun akut (12 hasta), %42.5'inin kronik (17 hasta), %27.5'inin (11 hasta) ise persistan İTP tanılı olduğu görülmüştür. Çalışmaya katılan hastaların en sık İTP sınıflaması 17 hasta ile kronik İTP olarak saptanmıştır.

Şekil 2. Olguların İTP Sınıfına Göre Dağılımı İle İlgili Grafik



Tablo 10. Olguların Relaps, Tanı Yaşı Ve Tanıdaki Trombosit Sayısına Ait Veriler

	Minimum	**Maksimum**	**Ortalama±SD**
Relaps (n)	0	16	3.82±4.4
Tanı yaşı (yıl)	0.2	17.3	6.2±4
Tanı anındaki trombosit sayısı (n)	2000/mm^3	99000/mm^3	21875±24607/mm^3

Çalışmaya katılan olguların relaps sayıları, tanı yaşı ve tanı anındaki trombosit sayılarına ait veriler incelendiğinde hiç relapsı olmayan 13 hasta (%16.2), maksimum relapsın ise bir hastada 16 kez olduğu görülmüştür. Relaps sayılarının ortalaması 3.82 iken standart sapma 4.4 olarak sonuçlanmıştır. Minimum tanı yaşının 0.2 yaş (3 ay), maksimum yaşın 17.3 yaş (17 yaş 4 ay), ortalamanın 6.2 yaş ve standart sapmanın da 4 yaş olduğu görülmüştür. Hastaların tanı anındaki trombosit sayılarına bakıldığında ise minimum trombosit sayısı ile tanı alan 3 hastanın 2000/mm^3, maksimum ise 99000/mm^3 trombosit sayısı ile tanı alan 1 hastanın olduğu görülmektedir. Hastaların tanı anındaki trombosit sayı ortalaması 21875/mm^3 olarak sonuçlanmışken standart sapmaları ise 24607 olarak bulunmuştur.

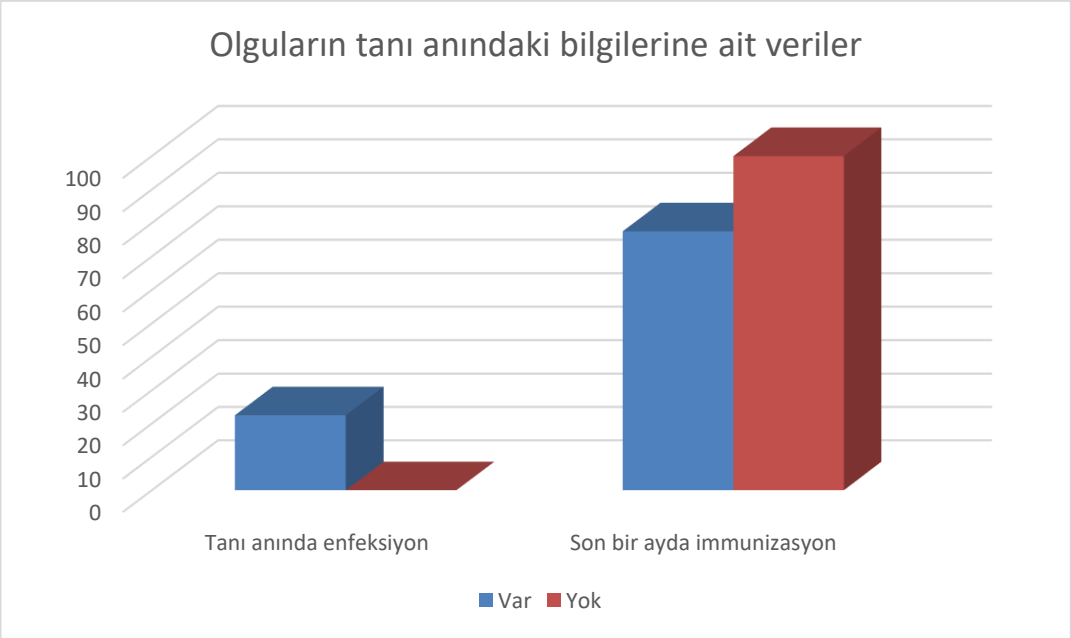
Tablo 11. Olguların Tanı Anındaki Enfeksiyon Durumu Ve İmmünizasyon Durumuna Ait Veriler

	Tanı anında enfeksiyon durumu (%)	**Son bir ay içinde immünizasyon (%)**
Var	22.5	0
Yok	77.5	100

Çalışmamıza katılan olguların, tanı anındaki enfeksiyon durumları incelendiğinde sadece %22.5 olguda tanı anında enfeksiyon mevcutken, son bir ay

içinde immünizasyon öyküsüne göre veriler incelendiğinde hiçbir olgunun aşılama öyküsünün olmadığı görülmüştür.

Şekil 3. Olguların Tanı Anındaki Enfeksiyon Durumu Ve İmmünizasyon Durumuna Ait Grafik

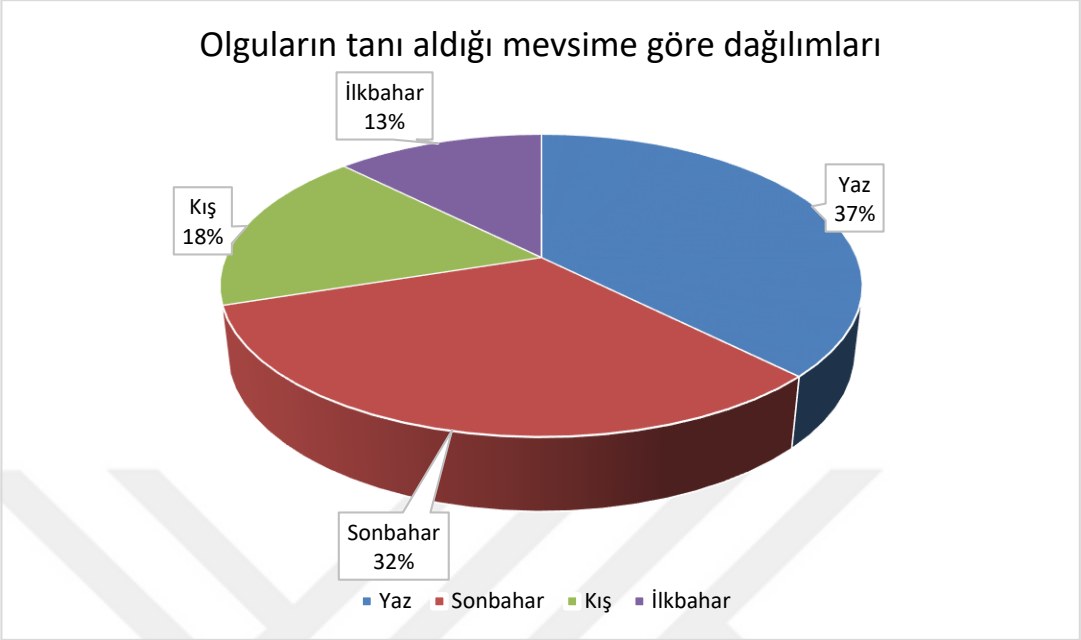


Tablo 12. Olguların Tanı Aldığı Mevsime Ait Dağılımları

Tanı anındaki mevsim	N	%
Yaz	15	37.5
Sonbahar	13	32.5
Kış	7	17.5
İlkbahar	5	12.5

Çalışmamıza katılan olguların tanı aldığı mevsime göre dağılımlarına bakıldığında, sıklık sırasına göre; yaz (%37.5), sonbahar (%32.5), kış (%18), ilkbahar (%13) olacak şekilde sıralanmıştır.

Şekil 4. Olguların Tanı Aldığı Mevsime Göre Dağılımları

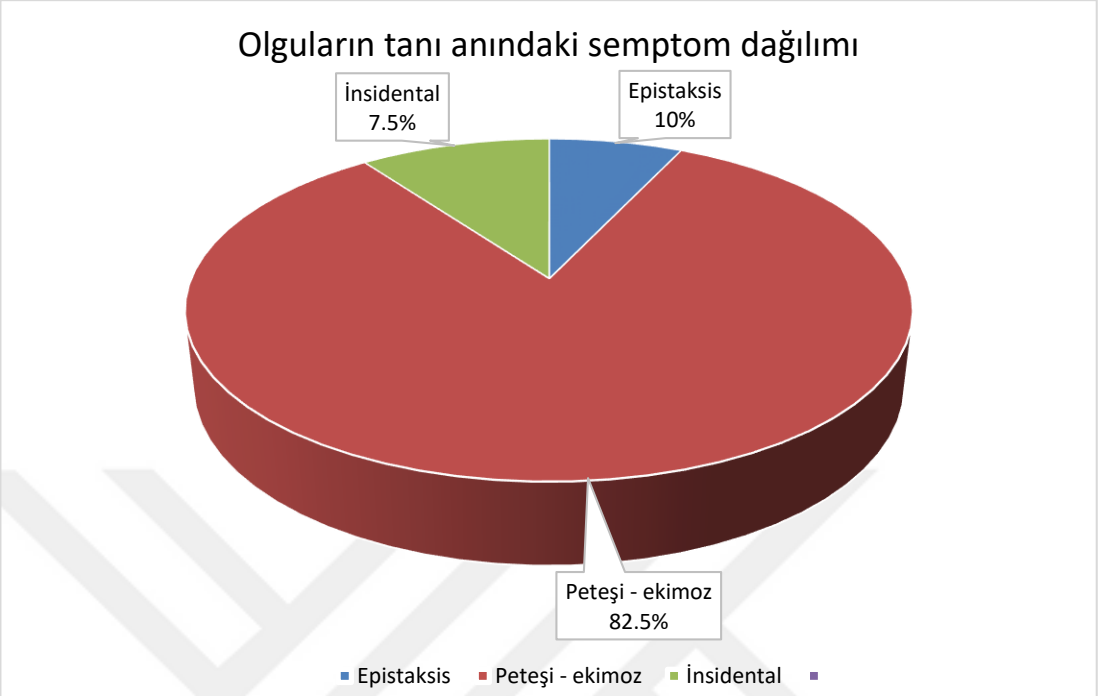


Tablo 13. Olguların Tanı Anındaki Semptomlarına Göre Dağılımları

Tanı anındaki semptom	N	%
Rastlantısal	3	7.5
Peteşi - Ekimoz	33	82.5
Epistaksis	4	10

Olguların tanı anındaki başvurularında semptomlarının dağılımı incelendiğinde sıklık sırasına göre en çok peteşi ve/veya ekimoz (82.5%), en az ise semptomsuz, rastlantısal (7.5%) olarak tanı aldıkları görülmüştür.

Şekil 5. Olguların Tanı Anındaki Semptom Dağılımı



Tablo 14. Olguların Aldığı Tedavi Sayısı Ve Türüne Ait Veriler

Tedavi	Minimum	Maksimum	Ortalama±SD
İVİG (n)	0	48	4±7.9
Steroid (n)	0	2	0.4±0.67

Çalışmaya katılan olguların aldığı tedavilere detaylı olarak bakıldığında ise; olguların %70'nin İVİG aldığı ve bunlardan en çok İVİG alan bir hastanın 48 kere İVİG tedavisi aldığı, hastaların ortalama 4 kez İVİG tedavisi verildiği ve standart sapmalarının 7.9 olduğu görülmektedir. Steroid alan hastalara bakıldığında ise %30 hastanın steroid tedavisi aldığı, bunlardan en çok steroid alan 4 hastanın 2 kez steroid aldığı, ortalama steroid alma sayısının 0.4, standart sapmanın ise 0.67 olduğu görülmektedir. Hiç tedavi almayan hasta sayısı 9 (%22.5), splenektomi yapılan hasta sayısı ise 1 olarak bulunmuştur.

Tablo 15. Olguların Verilerinin Trombosit Sayısı, İTP Sınıflaması, Relaps Sayısı Yönünden Karşılaştırılması

	p	
	İTP sınıflaması	**Bir yıldaki relaps sayısı**
Tanı anındaki trombosit sayısı	0.481	0.378

Çalışmamıza katılan olguların tanı anındaki trombosit sayısı ile İTP sınıflaması, relaps sayısı ve splenektomi ihtiyacı kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı bir birliktelik görülmemiştir ($p>0.05$).

Tablo 16. Olguların Ve Kontrol Grubunun Antikor Durumunun Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

	Olguların antikor durumu		**Kontrol grubunun antikor durumu**	
Yaş (yıl)	**Pozitif (n)**	**Negatif (n)**	**Pozitif (n)**	**Negatif (n)**
<2 yaş	2	1	1	4
2-10 yaş	7	21	0	20
>10 yaş	3	6	0	15

Olgu ve kontrol grubu <2 yaş, 2-10 yaş, >10 yaş olarak sınıflandırıldı. Çalışmamıza katılan vakaların yaş grupları ve antikor pozitiflikleri arasındaki ilişki incelendiğinde İTP'li grupta pozitif antikorun en çok >10 yaşta olduğu, kontrol grubunda ise tek pozitif hastanın <2 yaşta olduğu görülmüştür.

Tablo 17. Olgular Ve Kontrol Grubundaki Antikor Pozitifliğinin Dağılımı

Antikor	Olgular		Kontrol grubu		x^2	p
	N	%	N	%		
Pozitif	12	30	1	2.5	11.11	**0.001**
Negatif	28	70	39	97.5		

İTP'li olgular ile daha önce bilinen bir hastalığı olmayan, semptomsuz kontrol grubunda bakılan anti-tiroid antikor sonuçları incelendiğinde; olguların %30'unda anti-tiroid antikorların pozitif olduğu, kontrol grubunda ise sadece %2.5 hastada anti-tiroid antikorların pozitif olduğu görülmüştür.

Olgular ile kontrol grubunun antikor sonuçları arasındaki ilişki incelendiğinde ise İTP'li hastalarda, kontrol grubuna göre ileri düzeyde anlamlı bir fark ile antikor pozitifliği daha çok görülmüştür (p=0.001).

Tablo 18. Kontrol Grubunun Anti-Tiroid Antikor Pozitifliği İle Cinsiyetlerinin Karşılaştırılması

Anti-tiroid antikor	Cinsiyet	
	Kız (n)	Erkek (n)
Pozitif	1	0
Negatif	17	22
Anlamlılık düzeyi (p)	0.274	

Çalışmamıza katılan kontrol grubu verileri cinsiyet ve antikor pozitifliği açısından kıyaslandığında; kontrol grubuna ait 40 katılımcının sadece birinde antikor pozitifliği saptanmış ve bu gönüllünün cinsiyetinin kız olduğu görülmüştür. Cinsiyet ile antikor pozitifliği arasında ise anlamlı bir fark görülmemiştir (p=0.274).

Tablo 19. Kontrol Grubunun Anti-Tiroid Antikor Pozitifliğinin Yaş Ortalaması İle Karşılaştırması

Anti-tiroid antikor	**Yaş ortalaması (yıl)**
Pozitif	7.6±1.5
Negatif	8.6±0.7
Anlamlılık düzeyi (p)	0.144

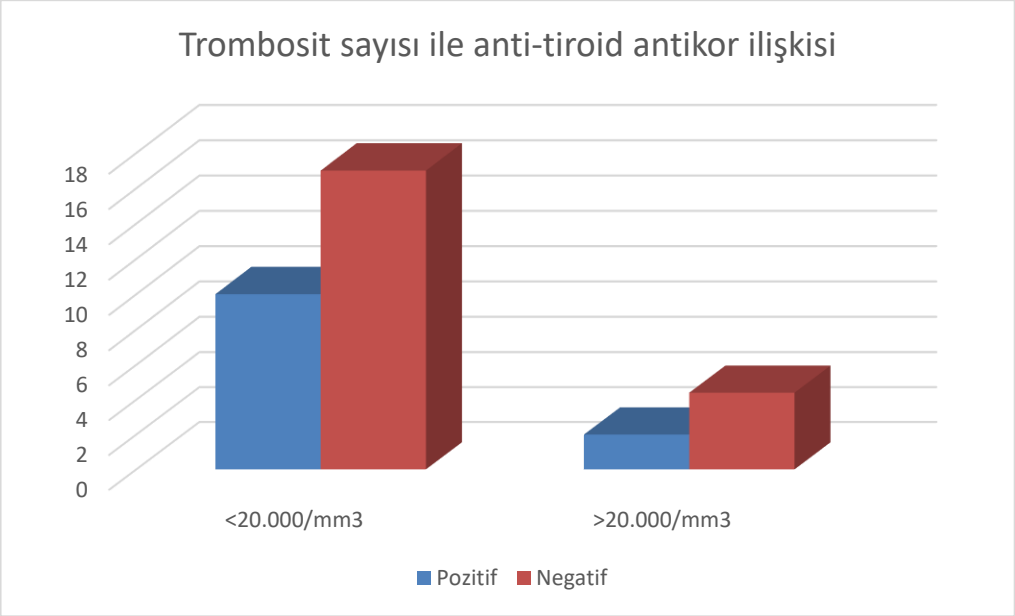
Çalışmamıza katılan kontrol grubunun yaş ortalaması ile antikor pozitifliğine ait veriler kıyaslandığında; 1 yaş 2 aylık olan tek bir vakada pozitiflik saptanmış olup anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0.144).

Tablo 20. Tanı Anındaki Trombosit Sayısı İle Antikor Pozitifliği Arasındaki İlişki

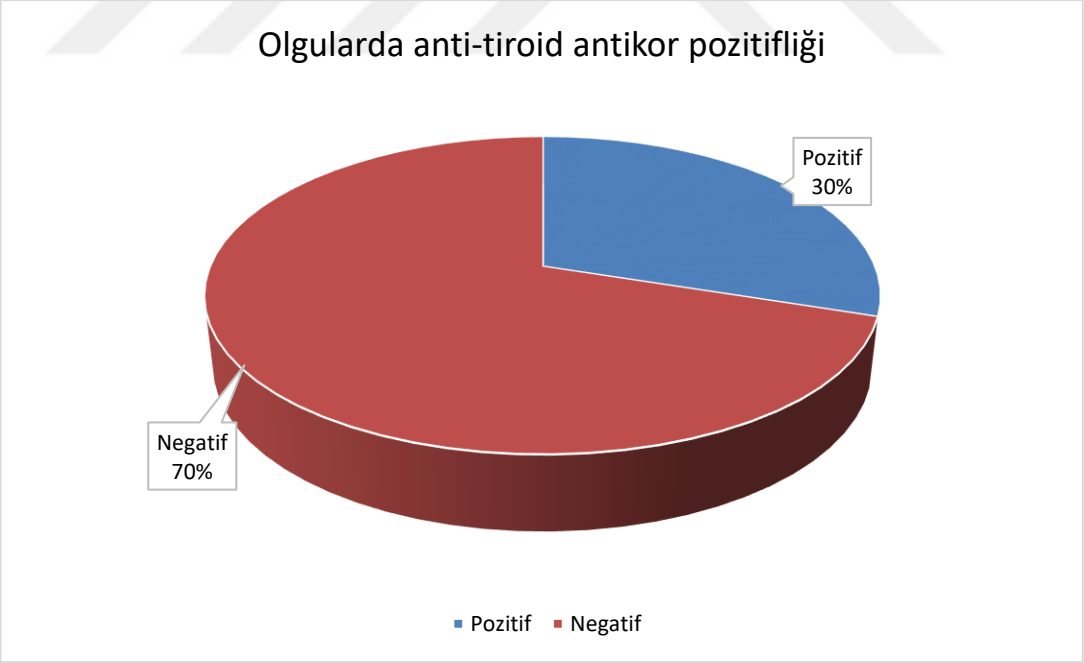
Tanı anındaki trombosit sayısı (/mm^3)	**Anti-tiroid antikor pozitifliği**	
	Pozitif (n)	**Negatif (n)**
<20000	10	17
>20000	2	11

Çalışmamıza katılan olguların, trombosit sayılarını 20000/mm^3'den küçük ve büyük olarak iki ayrı gruba ayırarak antikor pozitifliğine bakıldığında; antikor pozitif olan olguların çoğunun tanı anındaki trombosit sayısı 20000/mm^3'den küçük olarak saptanmıştır.

Şekil 6. Trombosit Sayısı İle Anti-Tiroid Antikor İlişkisine Ait Grafik



Şekil 7. Olgularda Anti-Tiroid Antikor Pozitifliğinin Dağılım Grafiği



Tablo 21. Olguların Çeşitli Verilerinin Anlamlılık Açısından Karşılaştırılması

	p			
	İTP sınıflaması	**Başlangıç trombosit sayısı**	**Bir yıldaki relaps sayısı**	**Anti-tiroid antikor pozitifliği**
Tanı anındaki yaşı	0.099	0.102	0.092	0.749
Yaş Ortalaması	0.897	0.942	0.359	0.667
Aldığı steroid sayısı	0.660	0.200	0.923	0.389
Aldığı İVİG Sayısı	0.710	0.130	**0.000**	0.434
Tedavisiz İzlem	0.553	**0.000**	0.379	0.168

Çalışmamıza katılan olguların verileri anlamlılık düzeyleri açısından karşılaştırıldığında; tanı anındaki yaş, hastaların şimdiye ait yaşları, aldıkları steroid sayıları ile diğer veriler arasında anlamlılık saptanmamıştır. Ancak hastanın aldığı İVİG sayısı ile relaps arasında ileri derecede anlamlılık saptanmıştır ($p<0.001$). Buna ek olarak tedavisiz izlenen hastalarla tedavi alan hastaların verileri karşılaştırıldığında başlangıç trombosit sayısının tedavi kararını anlamlı düzeyde etkilediği görülmüştür ($p<0.001$). Başlangıç trombosit sayısı yüksek olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla tedavisiz izlem kararı verilmiştir. Antikor pozitifliği ile alınan tedavi çeşidi ve sayısında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p<0.05$).

Tablo 22. Olguların Cinsiyetine Göre Çeşitli Verilerin Kıyaslanması

Parametre	p değeri
	Cinsiyet
Tanı anındaki yaşı	**0.023**
İTP sınıflaması	0.862
Tanı anındaki trombosit sayısı	0.102
Aldığı İVİG sayısı	0.973
Aldığı steroid sayısı	0.574
Bir yıldaki relaps sayısı	0.945
Anti-tiroid antikor pozitifliği	0.542
Tedavisiz izlem	0.381

Çalışmamıza katılan hastaların cinsiyetine göre veriler kıyaslandığında erkek cinsiyete sahip çocukların anlamlı düzeyde daha erken tanı aldığı görülmüştür (p=0.023). Bunun dışında cinsiyet ile diğer veriler arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Tablo 23. Katılımcıların Anti-Tiroid Antikor Pozitifliğine Göre Verilerin Kıyaslanması

Anti-tiroid antikor	Tanıdaki trombosit sayısının ortalaması±SD	İTP sınıflaması ortalaması (n)	Bir yıldaki relaps sayısı ortalaması±SD
Pozitif	14583.33±54372	Akut (5)	4.08±1.42
Negatif	25000.00±43522	Kronik (13)	3.71±0.8
Anlamlılık düzeyi (p)	0.224	0.452	0.812

Katılımcıların anti-tiroid antikor pozitiflikleri; tanı anındaki trombosit sayıları, İTP türü ve hastaların bir yıldaki relaps sayısına göre kıyaslandı. Her ne

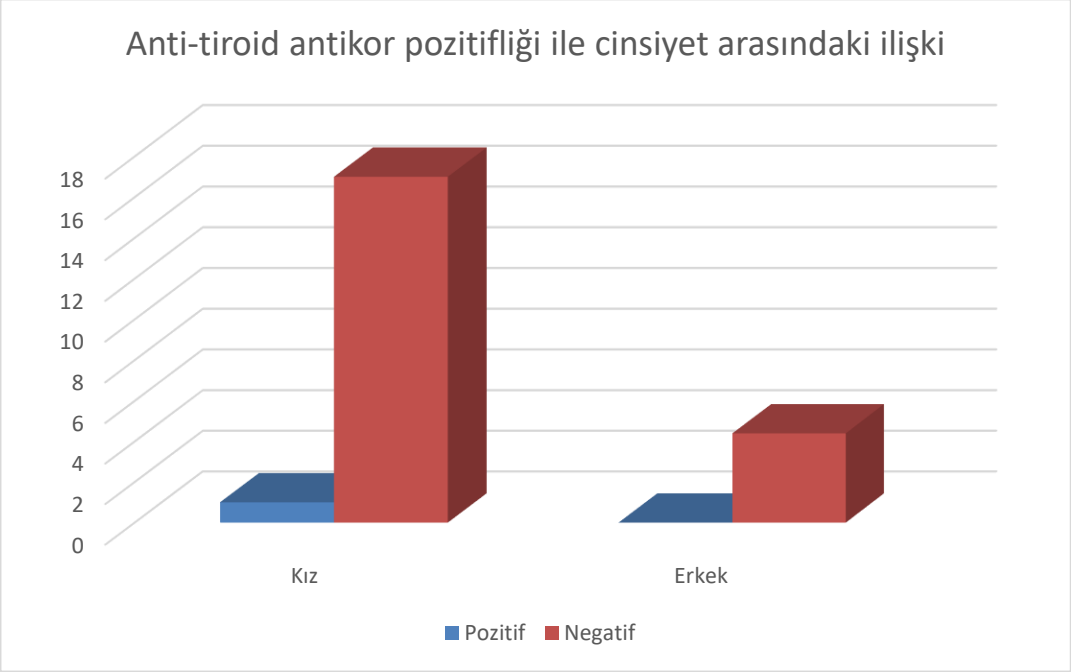
kadar trombosit sayısının ortalamasının, antikoru pozitif olan hastalarda daha düşük olduğu görülse de; antikor pozitifliği ile bu veriler arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki görülmedi. Kronik İTP'li hastaların antikorları akut İTP'ye göre daha çok negatif saptansa da bu veriler için de istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülmedi. Yine antikoru pozitif olan hastalarda relaps daha sık görülmesine karşın istatistiksel yönden fark saptanmadı (p>0.05).

Tablo 24. Olguların Anti-Tiroid Antikor Pozitifliğine Göre Verilerinin Kıyaslanması

Anti-tiroid antikor	**Tanı yaşı ortalaması±SD**	**Tedavi sırasında aldığı steroid sayısı ortalaması±SD**	**Tedavi sırasında aldığı İVİG sayısı ortalaması±SD**
Pozitif	5.4±1.5	0.2±0.13	7.0±3.82
Negatif	6.6±0.7	0.4±0.14	2.7±0.71
Anlamlılık düzeyi (p)	0.374	0.362	0.117

Çalışmamızdaki olguların anti-tiroid antikor sonuçları ile diğer veriler karşılaştırıldığında antikoru pozitif olan olguların yaş ortalamasının daha düşük, aldığı İVİG sayısı ortalamasının daha yüksek olduğu görülmüştür ancak istatistiksel açıdan antikor pozitifliği ile diğer veriler arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir (p>0.05).

Şekil 8. Kontrol Grubunda Anti-Tiroid Antikor Pozitifliği İle Cinsiyet Arasındaki İlişkiyi Gösteren Grafik

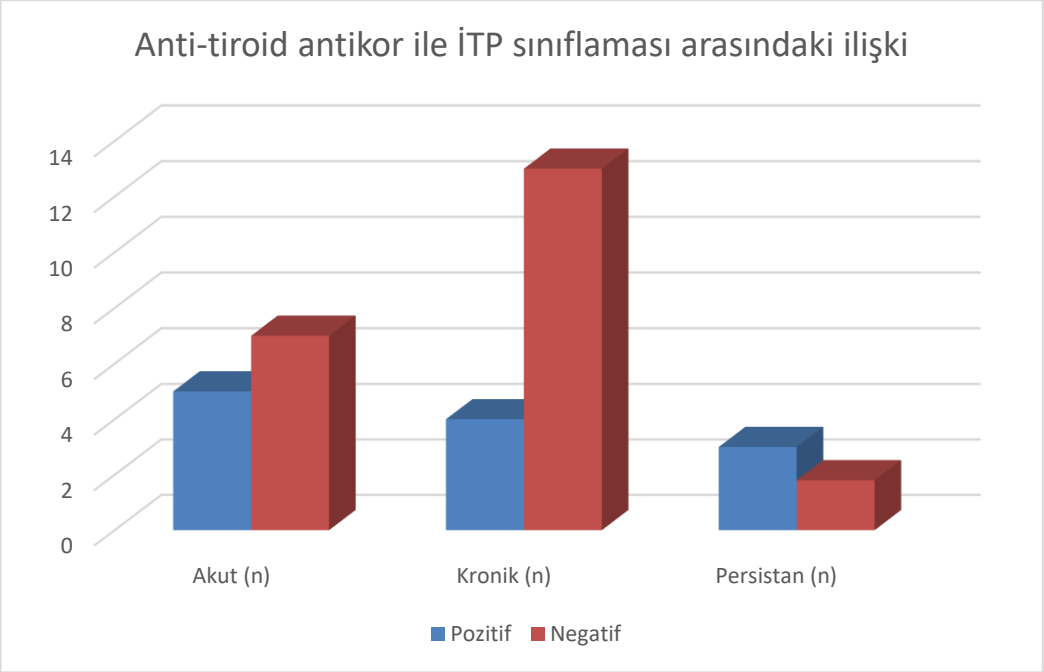


Tablo 25. İTP Sınıflaması Ve Antikor Pozitifliğine Göre Hastaların Dağılımı

Anti-tiroid antikor	**ITP sınıflaması**		
	Akut (n)	**Kronik (n)**	**Persistan (n)**
Pozitif	5	4	3
Negatif	7	13	8

Çalışmamıza katılan olguların antikor pozitifliği ile İTP sınıflaması kıyaslandığında; en sık akut tip, en az persistan tip görülürken, antikoru negatif olan hastalarda ise en sık kronik, en az akut tip görülmüştür.

Şekil 9. Anti-Tiroid Antikor İle İTP Sınıflaması Arasındaki İlişki



Çalışmamızda anti-tiroid antikor pozitifliği ile İTP sınıflaması arasındaki ilişkiye dair grafik incelendiğinde (Şekil 9) gözle görülür farkın kronik İTP'lilerde olduğu izlenmektedir. Kronik İTP'lilerin büyük çoğunluğunda antikor negatif iken en çok pozitiflik saptanan grup akut İTP'lilerdir. Ancak bu veriler istatistiksel açıdan incelendiğinde p=0.452 olarak sonuçlanmış ve anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tablo 26. Anti-Tiroid Antikor Pozitif Katılımcıların Antikor Titrelerine Göre Ayrıntılı Dağılımı

Anti-Tiroid Antikor	Pozitif	Sınırda Pozitif	Negatif
Anti-TG	5	4	2
Anti-TPO	7	5	0

Çalışmamızda yer alan olgu ve kontrol grubunun anti-tiroid antikor titrelerinin pozitiflik, sınırda pozitiflik ve negatiflik açısından dağılımı da incelenmiştir. İTP tanısı almış ve anti-tiroid antikoru pozitif kabul edilmiş vakaların antikor durumuna göre dağılımına bakıldığında; anti-TG, 5 hastada pozitif (%41.6), 2

hastada negatif (%16.6), 3 hastada sınırda pozitif (%25) bulunmuştur. Aynı hasta grubunda anti-TPO'ya bakıldığında ise; 7 hastada pozitif (%58.3), 5 hastada sınırda pozitif (%41.6) olduğu görülmüştür. İTP'li ve anti-tiroid antikoru pozitif olan hastaların 4'ünde her iki antikorda pozitif saptanırken sadece birinde her iki antikor da sınırda pozitif saptanmıştır.

Kontrol grubunun ise sadece birinde (%2.5) anti-TPO sınırda pozitif sonuçlanmış, bu durum da çalışmamızın kriterlerine göre anti-tiroid antikoru pozitif olarak değerlendirilmiştir.

5. TARTIŞMA

Otoimmün bozukluklar, çeşitli nedenlere bağlı olarak ve bazı durumlarda nedeni bulunmaksızın immün sistemin self toleransındaki bozulmaya sekonder gelişen hastalıklardır (68). Poliotoimmünite ise bir hastada birden fazla otoimmün hastalığın beraber olması şeklinde tanımlanır (69). Her iki tanımada bakıldığında benzer immün sistem elemanlarının bozukluklarının birden fazla otoimmün hastalığa yol açabileceği düşünülmektedir (70). Bu durumu destekler nitelikte Tip I diyabetes mellitus ile gluten enteropatisi arasındaki otoimmün disfonksiyona dair ortaklıklar Kalle Kurppa ve ark. yaptığı bir çalışmada da gösterilmiştir (71).

Tip I diyabetes mellitus ile gluten enteropatisinde görülen ortak immün bozukluklara benzer şekilde İTP tanılı hastalarda artmış oranda anti-tiroid antikor pozitifliği görülebilir teorisine de, Giordano ve ark. tarafından yapılan bir diğer çalışmada yer verilmiştir (72). Yine bir başka çalışmada da Hiratani ve ark. tarafından Graves hastalığı ve hipotiroidizme yol açan T-lenfosit proliferasyonunda görev alan T-hücre yüzey antijeni olan CTLA-4'ün etkinliği gösterilmiştir (73).

Biz de çalışmamızda iki ayrı otoimmün durum olarak değerlendirilen İTP ve anti-tiroid otoantikor pozitifliği arasında ortaklıklar olabileceğini düşündük. İTP bilindiği üzere trombosit sayısının azalması ile karakterize ($<100000/mm^3$), çocuk ve erişkinlerde görülen otoimmünite aracılı bir hastalıktır. Anti-tiroid antikorlar ise tiroid dokusu üzerindeki bir ve/veya birden fazla moleküle karşı gelişen otoimmün yanıt molekülleridir. Bu ortak otoimmün disregülasyondan yola çıkarak yaptığımız çalışmamız; çocukluk yaş grubunda olması, 80 katılımcı ile yapılması, prospektif bir çalışma olması özellikleri ile bu birliktelik hakkındaki bilgimizi arttıracak bir çalışma olarak önemli sonuçlar vermiştir.

Bizim çalışmamıza benzer nitelikle Suzan O. ve ark. yaptığı, 61 İTP tanılı çocuk ve 75 sağlıklı çocuk ile yapılan çalışmada da anti-tiroid antikorlar istatistiksel açıdan anlamlı farkla İTP'li hastalarda daha çok pozitif saptanmıştır ($p<0.001$) (74).

Çalışmamızın sonuçlarını değerlendirdiğimizde de; olguların %57.5'i erkek, %42.5'i kız, kontrol grubunun ise %55'i erkek %45 kızdı. Yaş dağılımına

bakıldığında ise olguların çoğu 2-10 yaş aralığında ve yaş ortalaması 8.3 yıl, kontrol grubunun çoğu yine 2-10 yaş arasında ve yaş ortalaması ise 8.2 yıldı. Yaş ve cinsiyet dağılımında olgu grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Bizim çalışmamıza benzer amaçla yapılan bir diğer çalışmada, Altıntaş A. ve ark. 74 kronik İTP tanılı hasta ile 162 sağlıklı erişkini değerlendirmiştir. Bu çalışmaya katılan İTP'li hastaların %23'ü erkek, %77'si kız, sağlıklı gönüllülerin ise %24'ü erkek, %76'sı kız olarak sonuçlanmıştır. Söz konusu çalışmada anti-TPO ve anti-TG otoantikorlar İTP'li olgularda anlamlı oranda pozitif saptanırken, anti-gliadin ve anti-endomisyum ile İTP arasında ise anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (75).

Literatüre bakıldığında, İTP'li erişkin ve pediatrik hasta popülasyonlarına dönük olarak yapılan benzer çalışmalarda anti-tiroid antikor pozitifliği oranlarının %18 ila %36 arasında değiştiği görülmektedir (76).

Çalışmamıza dahil edilen olguların verileri incelendiğinde; tanı anındaki yaşların ortalama 6.2 yaş olduğu, en küçük yaşta tanı alan hastanın 3 aylık olduğu, en büyük yaşta tanı alan hastanın ise 17 yaşında olduğu görüldü. Hastaların tanı aldığı mevsim dağılımına bakıldığında, en sık yaz mevsiminde (%37.5), en az tanının ise ilkbahar'da (%12.5) konduğu saptandı. Hastaların hiçbirinden tanı öncesi 1 ay içinde immünizasyon öyküsü alınmamışken, %77.5'inde tanı anında da enfeksiyon öyküsü saptanmadı. Hastaların hastaneye başvuru anındaki şikayetleri en sık peteşi – ekimoz (%82.5) olurken en az görülen durum ise rastlantısal saptanmaları (%7.5) olmuştur.

J. A. Sartorius'un yaptığı İTP'li çocuk hastaların tedavisi üzerine olan bir çalışmada da, çalışmamıza benzer şekilde yaş ortalaması 6.5 saptanırken en küçük hasta 6 aylık, en büyük hasta ise 16 yaşında tanı almıştır (77).

G. R. Buchanan tarafından hazırlanan bir derlemede ise etiyolojide aşının da yer almasının yanında en sık görülen nedeninin geçirilmiş viral enfeksiyonlar olduğu, en sık başvuru şikayetinin ise -çalışmamıza benzer şekilde- cilt veya mukozal kanamalar olduğu, tanı anında ise çalışmamıza benzer şekilde, sıklıkla trombosit sayısının $<20000/mm^3$ olduğu sonucuna varılmıştır (78).

Hastaların tanı anındaki laboratuvar bulguları ve kliniklerine baktığımızda, tanı anında trombosit sayısının %67.5 hastada <20000/mm^3 olduğu, en az trombosit sayısı ile tanı alan hastanın trombosit sayısı 2000/mm^3, en çok trombosit sayısı ile tanı alan hastanın trombosit sayısının 99000/mm^3 olduğu ve ortalamanın ise 21875/mm^3 olduğu belirlendi. İTP'li hastalar tanı tiplerine göre değerlendirildiğinde en sık kronik tip (%42.5), daha az olarak akut tip (%30) ve en az olarak ise persistan tipin (%27.5) görüldüğü belirlendi. Persistan ve kronik hastaların relaps sayısı en az 0, en çok 16, ortalama ise 3.82 olarak saptandı. Hastaların aldığı tedavilere bakıldığında, en çok İVİG tedavisi aldıkları bunun da ortalama 4±7.9 kez verildiği, sonrasında steroid tedavisi uygulandığı, bununda ortalamasının 0.4±0.67 kez olduğu görüldü. Çalışmaya katılan hastalardan yalnızca birine splenektomi yapıldığı saptandı. Bunun dışında tedavisiz izlem ile düzelen hasta oranının da %22.5 olduğu görüldü.

Bansal D. ve ark. yaptığı bir çalışmada ise 625 İTP'li çocuk ve yetişkin hasta izlenmiş ve bunların %56.8'inde kronik İTP olduğu görülmüştür. Hastaların yaş ortalaması 6 ve %59.6'sı da erkek olarak saptanmış; oransal olarak değerler bizim çalışmamıza da yakınlık göstermiştir (79).

Baronci ve ark. tarafından yapılan, çocuklarda İTP tedavisine dair bilgilerin yer aldığı bir çalışmada 265 İTP'li çocuğun tedavilerine bakıldığında, 57 hasta tedavisiz izlenmiş, 29 hastaya düşük doz metilprednizolon tedavisi, 128 hastaya yüksek doz metilprednizolon, 18 hastaya 0.4 mg/kg İVİG, 33 hastaya 0.8 mg/kg İVİG, 1 hastaya ise splenektomi yapıldığı görülmüş. Bu hastaların %89.4'ünde tam remisyon görülürken, %5.6'sında relaps, %10.6'sında tedavi başarısızlığı saptanmıştır (80). Çalışmamızda da olguların en çok aldığı tedavi protokolünün İVİG olduğu görülmüştür. Bu durumun, çalışmamızdaki olgu grubunun büyük çoğunluğunun kronik İTP olmasından ve hastanemiz Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı'nın hasta özelinde ve hastalar genelinde yaptığı değerlendirmeler sonucu klinik pratiğinde ve tecrübesinde, en çok İVİG tedavisinden fayda sağlandığını saptaması ve tedavi tercihinde İVİG tedavisine öncelik vermesinden kaynaklandığı düşünüldü.

J. M. & A. Grimes'in hazırladığı bir derlemede pediatrik yaş grubu İTP'li hastaların ortalama tanı anındaki trombosit sayısı 18100/mm^3 olarak saptanmıştır. Bu da bizim çalışmamızdaki ortalama trombosit sayısına yakındır (81).

Çalışmamızın temelini oluşturan, iki ayrı, otoimmünitedeki disregülasyona sekonder gelişen hastalık olan İTP ve anti-tiroid antikor pozitifliği arasındaki ilişki incelendiğinde; İTP'li hastaların %30'unda anti-tiroid antikor pozitif saptanırken, sağlıklı gönüllülerin sadece %2.5'unda anti-tiroid antikor pozitifliği saptandı. Veriler istatistiksel açıdan değerlendirildiğinde ise ileri derecede anlamlı fark olduğu görüldü (p=0.001). Bu sonuç da, otoimmün disregülasyon temelli hastalıklarda ortak yolaklar nedeniyle poliotoimmunite görülebileceğini destekler nitelikte, çalışmamızın hipotezine uygun bir sonuç olarak yorumlandı.

Ali B. ve ark. yaptığı pediatrik yaş grubundaki benzer bir çalışmada 103 İTP'li çocuk çalışmaya alınarak anti-tiroid antikorlara bakılmış ve %36.8'inde pozitiflik saptanarak kontrol grubu ile istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olduğu görülmüştür (82).

Yamaguchi K. ve ark. insülin bağımlı Tip 1 diyabet tanılı hastalarda yaptığı bir başka çalışmada da bu hastalarda Graves hastalığı ve İTP'nin daha sık görüldüğü ortaya konmuştur. Etiyoloji içinse çalışmamıza uygun şekilde, ortak immün yolakların disregülasyonu olabileceği belirtilmiştir (83).

Nicola B.'nin 4 vaka ile yaptığı Graves hastalığı ve otoimmün trombositopeni birlikteliğini inceleyen çalışmada da, çalışmamızın temelini oluşturan poliotoimmüniteyi destekler şekilde, Graves ve otoimmün trombositopeni arasında bir beraberlik görülmüş ve bu hastalarda altta yatan bir genetik ortaklık (HLA A3-B8-DR3; A2-B IS-DR1 ; A9-B5-DR5; ve A 1 - B21-DR5) saptanmıştır (84).

Elde ettiğimiz veriler doğrultusunda, çalışmamızda, İTP ve anti-tiroid antikor birlikteliğine ek olarak farklı istatistiksel birlikteliklere de yer verilmiştir. Bu doğrultuda, Tablo 21'de gösterildiği üzere İTP'nin sınıfı, başlangıç trombosit sayısı, relaps sayısı ve antikor pozitifliği ile tanı yaşı, yaş ortalaması ile aldığı tedavi çeşidi ve sayısı arasındaki ilişki incelendiğinde; sadece bir yıldaki relaps sayısı ile İVİG

alma sayısı ve başlangıç trombosit sayısı ile tedavisiz izlem arasında ileri derecede anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0.001$).

Tanı anındaki trombosit sayısı ve İTP sınıfı ile bir yıldaki relaps sayısı arasındaki ilişki incelendiğinde ise bu veriler arasında anlamlı bir birliktelik saptanmamıştır ($p>0.05$). Hastaların cinsiyet bilgisi ile tanı yaşı, İTP sınıfı, tanı anındaki trombosit sayısı, aldığı tedavi çeşidi ve sayısı, relaps sayısı ve antikor pozitifliği karşılaştırıldığında (Tablo 22); yalnızca tanı yaşı ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0.05$). Bir diğer incelememizde ise antikoru pozitif olan hastaların İTP sınıfının dağılımına bakılmış ve en sık akut İTP'li hastalarda (%41.6), en az ise persistan İTP'li hastalarda (%25) antikorun pozitif görüldüğü tespit edilmiştir.

Tülin G. ve ark. yaptığı bir çalışmada, İTP'li çocukların erkek cinsiyete sahip olması, tanı anındaki trombosit sayısının düşük olmasının, ANA antikorunun negatif olmasının, mukozal kanamanın olmamasının ve küçük yaşta olmanın prognoz üzerine olumlu etkisi olduğu görülmüş çalışmamıza benzer şekilde trombosit sayısı yüksek olan hastalarda daha sık tedavisiz izlem yapıldığı ortaya çıkmıştır (85).

Hastaların anti-tiroid antikor sonucu ile tanı yaşı, aldığı tedavi sayısı ve çeşidi, tanı anındaki trombosit sayısı, İTP sınıfı ve bir yıldaki relaps sayısının incelendiği Tablo 21 ve 22'deki sonuçlara bakıldığında ise, antikor pozitifliğinin başlangıç trombosit sayısı, İTP sınıfı ve relaps sayısı arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür ($p>0.05$).

Mousa S. ve ark. yaptığı bir çalışmada bizim sonuçlarımızdan farklı olarak anti-tiroid antikoru pozitif olan çocukların tedavi öncesi ve sonrasında trombosit sayılarının anlamlı olarak daha düşük, relaps sayılarının ise anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır (74). Çalışmada da belirtildiği üzere söz konusu istatistiksel farklılık, sınırlı örneklem büyüklüğü nedeniyle ortaya çıkmış olabilir.

Kontrol grubunun cinsiyet ile yaş ortalaması ve anti-tiroid antikor birlikteliği incelendiğinde ise, 40 gönüllüden kız olan sadece bir gönüllüde antikor pozitif sonuçlanmış ve yaş ortalaması ile cinsiyetin antikor pozitifliği ile istatistiksel açından anlamlı bir birlikteliği olmadığı gösterilmiştir ($p=0.274$).

Saravanan P. ve ark. genel popülasyon üzerine yaptığı çalışmada, sağlıklı olarak bilinen normal popülasyona ait bireylerin anti-tiroid antikor durumlarına bakılmış ve çalışmamıza çok benzer oranda (%3) pozitiflik saptanmıştır (86). Söz konusu oran Kowalska E. ve ark. yaptığı çalışmada %3.56 ila %5.4 arasında Lindberg ve ark. yaptığı bir çalışmada ise %1.3 ila %1.2 arasında bulunmuştur (87, 88).

SONUÇ VE ÖNERİLER

1) Olguların %57.5'i erkek, %42.5'i kız; kontrol grubunun ise %55'i erkek %45'i kızdı. Yaş dağılımına bakıldığında ise olguların çoğu 2-10 yaş aralığında ve yaş ortalaması 8.3 yıl, kontrol grubunun çoğu yine 2-10 yaş arasında ve yaş ortalaması ise 8.2 yıldı.
2) Hastaların tanı aldığı mevsim en sık yaz (%37.5), en az ise ilkbahar (%12.5) konduğu saptandı. Hastaların hastaneye başvuru anındaki şikayetleri en sık peteşi – ekimoz (%82.5) olurken en az görülen durum ise rastlantısal saptanmaları (%7.5) olmuştur.
3) Çalışmamızda İTP ve anti-tiroid antikor pozitifliği arasındaki ilişki incelendiğinde; olguların %30'unda anti-tiroid antikor pozitif saptanırken, kontrol grubunda %2.5 oranında anti-tiroid antikor pozitifliği saptandı.
4) Çalışmamız İTP tanısı almış olgular ve sağlıklı kontrol grubu arasında anti-tiroid antikor pozitifliğini kıyaslarken; yeterli hasta sayısı ve prospektif verilerle yapılan, pediatrik yaş grubunu değerlendiren az sayıdaki çalışmadan biri olması ile öne çıkmaktadır.
5) Elde ettiğimiz sonuçlar da, öngörüleri destekler nitelikte, otoimmünite kökenli iki ayrı durum olan İTP ve anti-tiroid antikor pozitifliğinin beraberlik gösterebileceğini desteklemiştir.
6) Bu veriler ışığında İTP'li hastaların takibinde anti-tiroid antikor takibinin de dikkatle yapılmasının yanında birçok farklı otoimmün hastalığın beraberlik gösterebilecek ortak özellikleri açısından daha çok çalışma yapılmasının faydalı olacağını da göstermiştir.
7) Çalışmadaki kısıtlılıklar ise çalışma süresinin 1 yıl ile sınırlanması ve bu nedenle planlanan toplam olgu sayısının çalışma sürecinde başvuran hastalar arasından (yeni tanı alan ve eski tanılı hastalar) seçilmesidir. Bu durumun sonucu olarak çalışmadaki kronik İTP tanılı hasta sayısı diğer İTP tiplerine göre daha fazla olmuştur. Çalışmamızın diğer bir kısıtlaması ise tek merkezli oluşudur. Çok merkezli, daha uzun süreli, daha çok hasta ile yapılacak benzer çalışmalar ile daha anlamlı veriler ortaya çıkarılabilir.

KAYNAKÇA

1. Rojas-Villarraga A, Amaya-Amaya J, Rodriguez-Rodriguez A, Mantilla RD, Anaya JM. Introducing polyautoimmunity: secondary autoimmune diseases no longer exist. Autoimmune diseases. 2012;2012:254319.
2. Zhang XL, Peng J, Sun JZ, Guo CS, Yu Y, Wang ZG, et al. Modulation of immune response with cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 immunoglobulin-induced anergic T cells in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH. 2008;6(1):158-65.
3. Karunakaran P, Kochhar R, Lal S, Nampoothiri RV, Varma N, Varma S, et al. High Prevalence of Celiac Disease in Patients with Immune Thrombocytopenia. Indian journal of hematology & blood transfusion : an official journal of Indian Society of Hematology and Blood Transfusion. 2019;35(4):722-5.
4. Cimmino G, Golino P. Platelet biology and receptor pathways. Journal of cardiovascular translational research. 2013;6(3):299-309.
5. Semple JW, Italiano JE, Jr., Freedman J. Platelets and the immune continuum. Nature reviews Immunology. 2011;11(4):264-74.
6. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. Blood. 2009;113(11):2386-93.
7. Bennett CM, Tarantino M. Chronic immune thrombocytopenia in children: epidemiology and clinical presentation. Hematology/oncology clinics of North America. 2009;23(6):1223-38.
8. McGuinn C, Bussel J. Disorders of Platelets. 2016. p. 239-78.
9. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood. 2010;115(2):168-86.
10. Gutiérrez-Espíndola G, Gallardo-Wong I, Morán-Villota S, Álvarez-Pantoja E, Guerrero-Rivera S, Medrano-Contreras J, et al. [Helicobacter pylori in esplenectomized patients with immune primary trombocytopenia]. Revista medica del Instituto Mexicano del Seguro Social. 2017;55(Suppl 4):S408-s13.
11. Rodríguez Wilhelmi P, Aranguren A, Muñiz E, Aranburu E, Ezpeleta I, Ardanaz MF, et al. [Foetal/neonatal alloimmune thrombocytopenia. A review and case report]. Anales del sistema sanitario de Navarra. 2008;31(3):281-7.
12. Cuker A, Neunert CE. How I treat refractory immune thrombocytopenia. Blood. 2016;128(12):1547-54.
13. Pavkovic M, Petlichkovski A, Karanfilski O, Cevreska L, Stojanovic A. FC gamma receptor polymorphisms in patients with immune thrombocytopenia. Hematology (Amsterdam, Netherlands). 2018;23(3):163-8.
14. Mokhtar GM, El-Beblawy NM, Adly AA, Elbarbary NS, Kamal TM, Hasan EM. Cytokine gene polymorphism [tumor necrosis factor-alpha (-308), IL-10 (-1082), IL-6 (-174), IL-17F, 1RaVNTR] in pediatric patients with primary immune thrombocytopenia and response to different treatment modalities. Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis. 2016;27(3):313-23.

15. Liu XG, Hou M. Immune thrombocytopenia and B-cell-activating factor/a proliferation-inducing ligand. Seminars in hematology. 2013;50 Suppl 1:S89-99.
16. Fan QX, Wang CM, Chen SX, Liu XG, Han B. Immune Thrombocytopenic Purpura in Children of Eastern Henan Province, China. Indian pediatrics. 2016;53(11):1024-5.
17. Zufferey A, Kapur R, Semple JW. Pathogenesis and Therapeutic Mechanisms in Immune Thrombocytopenia (ITP). Journal of clinical medicine. 2017;6(2).
18. Faki Osman ME. Childhood immune thrombocytopenia: Clinical presentation and management. Sudanese journal of paediatrics. 2012;12(1):27-39.
19. Olsson B, Andersson PO, Jernås M, Jacobsson S, Carlsson B, Carlsson LM, et al. T-cell-mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Nature medicine. 2003;9(9):1123-4.
20. Kaplan RN, Bussel JB. Differential diagnosis and management of thrombocytopenia in childhood. Pediatric clinics of North America. 2004;51(4):1109-40, xi.
21. D'Orazio JA, Neely J, Farhoudi N. ITP in children: pathophysiology and current treatment approaches. Journal of pediatric hematology/oncology. 2013;35(1):1-13.
22. Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, Neas BR, Segal JB, George JN. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: A critical review of published reports. American journal of hematology. 2010;85(3):174-80.
23. Arnold DM. Positioning new treatments in the management of immune thrombocytopenia. Pediatric blood & cancer. 2013;60 Suppl 1(Suppl 1):S19-22.
24. Blanchette M, Freedman J. The history of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). Transfusion science. 1998;19(3):231-6.
25. Blanchette V, Bolton-Maggs P. Childhood immune thrombocytopenic purpura: diagnosis and management. Pediatric clinics of North America. 2008;55(2):393-420, ix.
26. Perricone C, Ceccarelli F, Nesher G, Borella E, Odeh Q, Conti F, et al. Immune thrombocytopenic purpura (ITP) associated with vaccinations: a review of reported cases. Immunologic research. 2014;60(2-3):226-35.
27. Slichter SJ. Relationship between platelet count and bleeding risk in thrombocytopenic patients. Transfusion medicine reviews. 2004;18(3):153-67.
28. Kühne T. Diagnosis and management of immune thrombocytopenia in childhood. Hamostaseologie. 2017;37(1):36-44.
29. Lanzkowsky P, McCrory W. Disseminated intravascular coagulation as a possible factor in the pathogenesis of thrombotic microangiopathy (hemolytic-uremic syndrome). The Journal of pediatrics. 1967;70(3):460-2.
30. Schmidt DE, Heitink-Polle KMJ, Porcelijn L, van der Schoot CE, Vidarsson G, Bruin MCA, et al. Anti-platelet antibodies in childhood immune thrombocytopenia: Prevalence and prognostic implications. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH. 2020;18(5):1210-20.
31. Grainger JD, Rees JL, Reeves M, Bolton-Maggs PH. Changing trends in the UK management of childhood ITP. Archives of disease in childhood. 2012;97(1):8-11.

32. Heitink-Pollé KM, Nijsten J, Boonacker CW, de Haas M, Bruin MC. Clinical and laboratory predictors of chronic immune thrombocytopenia in children: a systematic review and meta-analysis. Blood. 2014;124(22):3295-307.
33. Mizutani H, Furubayashi T, Imai Y, Kashiwagi H, Honda S, Take H, et al. Mechanisms of corticosteroid action in immune thrombocytopenic purpura (ITP): experimental studies using ITP-prone mice, (NZW x BXSB) F1. Blood. 1992;79(4):942-7.
34. Gernsheimer T, Stratton J, Ballem PJ, Slichter SJ. Mechanisms of response to treatment in autoimmune thrombocytopenic purpura. The New England journal of medicine. 1989;320(15):974-80.
35. Harris E, Tiganescu A, Tubeuf S, Mackie SL. The prediction and monitoring of toxicity associated with long-term systemic glucocorticoid therapy. Current rheumatology reports. 2015;17(6):513.
36. Raj A, editor Immune Thrombocytopenia : Pathogenesis and Treatment Approaches2017.
37. Freedman J. ITP: an overview of the conference and future directions with an abbreviated ITP history. Journal of pediatric hematology/oncology. 2003;25 Suppl 1:S77-84.
38. Breakey VR, Blanchette VS. Childhood immune thrombocytopenia: a changing therapeutic landscape. Seminars in thrombosis and hemostasis. 2011;37(7):745-55.
39. Perez EE, Orange JS, Bonilla F, Chinen J, Chinn IK, Dorsey M, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. The Journal of allergy and clinical immunology. 2017;139(3s):S1-s46.
40. Miltiadous O, Hou M, Bussel JB. Identifying and treating refractory ITP: difficulty in diagnosis and role of combination treatment. Blood. 2020;135(7):472-90.
41. Naithani R, Kumar R, Mahapatra M, Tyagi S, Mishra P. Efficacy and safety of anti-D for immune thrombocytopenic purpura in children. Indian pediatrics. 2010;47(6):517-9.
42. Rehman A. Acute immune thrombocytopenic purpura in children. 41 Turk J Hematol. 2007;24:41-51.
43. Scaradavou A, Woo B, Woloski BM, Cunningham-Rundles S, Ettinger LJ, Aledort LM, et al. Intravenous anti-D treatment of immune thrombocytopenic purpura: experience in 272 patients. Blood. 1997;89(8):2689-700.
44. Sandler SG, Mallory D, Trimble J, Nance ST. Intravenous anti-D treatment for immune thrombocytopenic purpura. Blood. 1998;91(7):2624-5.
45. Grace RF, Neunert C. Second-line therapies in immune thrombocytopenia. Hematology American Society of Hematology Education Program. 2016;2016(1):698-706.
46. Sun Y, Long S, Liu W. Risk Factors and Psychological Analysis of Chronic Immune Thrombocytopenia in Children. International journal of general medicine. 2020;13:1675-83.
47. Chotsampancharoen T, Sripornsawan P, Duangchoo S, Wongchanchailert M, McNeil E. Clinical outcome of childhood chronic immune thrombocytopenia: A 38-year experience from a single tertiary center in Thailand. Pediatric blood & cancer. 2017;64(11).

48. Jung JY, O AR, Kim JK, Park M. Clinical course and prognostic factors of childhood immune thrombocytopenia: single center experience of 10 years. Korean journal of pediatrics. 2016;59(8):335-40.
49. Bennett CM, Neunert C, Grace RF, Buchanan G, Imbach P, Vesely SK, et al. Predictors of remission in children with newly diagnosed immune thrombocytopenia: Data from the Intercontinental Cooperative ITP Study Group Registry II participants. Pediatric blood & cancer. 2018;65(1).
50. Ruf J, Carayon P. Structural and functional aspects of thyroid peroxidase. Archives of biochemistry and biophysics. 2006;445(2):269-77.
51. Bhattacharjee A, Chandra A, Tiwari HK, Malik T, Mondal C. Serum Thyroglobulin antibody (anti-Tg) and Thyroperoxidase antibody (anti-TPO) levels in School Children from goiter endemic sub-Himalayan Tarai region of Eastern Uttar Pradesh, India. International Journal of Medical and Health Sciences. 2013;2:149-53.
52. Carvalho G, Perez C, Ward L. The clinical use of thyroid function tests. Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia. 2013;57:193-204.
53. Cojocaru M, Cojocaru I, Silosi I. Multiple autoimmune syndrome. Mædica. 2010;5:132-4.
54. Sloka S. Observations on recent studies showing increased co-occurrence of autoimmune diseases. Journal of autoimmunity. 2002;18(3):251-7.
55. Anaya JM, Gómez L, Castiblanco J. Is there a common genetic basis for autoimmune diseases? Clinical & developmental immunology. 2006;13(2-4):185-95.
56. Anaya JM, Kim-Howard X, Prahalad S, Cherñavsky A, Cañas C, Rojas-Villarraga A, et al. Evaluation of genetic association between an ITGAM non-synonymous SNP (rs1143679) and multiple autoimmune diseases. Autoimmunity reviews. 2012;11(4):276-80.
57. Deshmukh HA, Maiti AK, Kim-Howard XR, Rojas-Villarraga A, Guthridge JM, Anaya JM, et al. Evaluation of 19 autoimmune disease-associated loci with rheumatoid arthritis in a Colombian population: evidence for replication and gene-gene interaction. The Journal of rheumatology. 2011;38(9):1866-70.
58. Cárdenas-Roldán J, Rojas-Villarraga A, Anaya JM. How do autoimmune diseases cluster in families? A systematic review and meta-analysis. BMC medicine. 2013;11:73.
59. Cohen Aubart F, Jublanc C, Bruckert E. [Graves' disease and autoimmune thrombocytopenic purpura: distinct outcomes of the two diseases]. Annales d'endocrinologie. 2007;68(1):55-7.
60. Hofbauer LC, Spitzweg C, Schmauss S, Heufelder AE. Graves disease associated with autoimmune thrombocytopenic purpura. Archives of internal medicine. 1997;157(9):1033-6.
61. Sugimoto K, Sasaki M, Isobe Y, Tamayose K, Hieda M, Oshimi K. Improvement of idiopathic thrombocytopenic purpura by antithyroid therapy. European journal of haematology. 2005;74(1):73-4.
62. Kurata Y, Nishioeda Y, Tsubakio T, Kitani T. Thrombocytopenia in Graves' disease: effect of T3 on platelet kinetics. Acta haematologica. 1980;63(4):185-90.
63. Mizukami Y, Ohhira M, Matsumoto A, Murazumi Y, Murazumi K, Ohta H, et al. Primary biliary cirrhosis associated with idiopathic thrombocytopenic purpura. Journal of gastroenterology. 1996;31(2):284-8.
64. Boyne MS, Dye KR. Crohn's colitis and idiopathic thrombocytopenic purpura. Postgraduate medical journal. 2000;76(895):299-300.

65. Taylor G, Venning V, Wojnarowska F. Bullous pemphigoid and associated autoimmune thrombocytopenia: two case reports. Journal of the American Academy of Dermatology. 1993;29(5 Pt 2):900-2.
66. Sarbay H, Kocamaz H, Akin M, Ozhan B. Investigation of celiac disease followed by immune thrombocytopenic purpura diagnosis in patients and comparison with literature. Northern clinics of Istanbul. 2017;4(2):160-4.
67. Takahashi T, Kazama Y, Shimizu H, Yoshimoto M, Tsujisaki M, Ishiguro A, et al. [Association of idiopathic thrombocytopenic purpura and type 1 diabetes mellitus in a patient with sarcoidosis]. Nihon Rinsho Men'eki Gakkai kaishi = Japanese journal of clinical immunology. 2001;24(2):81-6.
68. Getts DR, Chastain EM, Terry RL, Miller SD. Virus infection, antiviral immunity, and autoimmunity. Immunological reviews. 2013;255(1):197-209.
69. Azizi G, Abolhassani H, Zaki-Dizaji M, Habibi S, Mohammadi H, Shaghaghi M, et al. Polyautoimmunity in Patients with LPS-Responsive Beige-Like Anchor (LRBA) Deficiency. Immunological investigations. 2018;47(5):457-67.
70. Kamioka PE, Liphaus BL, Beatrice JM, Matsumoto LC, Reis JMA, Lima L, et al. Latent and Overt Polyautoimmunity in Children and Adolescents With Immune Thrombocytopenia. Journal of pediatric hematology/oncology. 2020;42(7):e606-e9.
71. Kurppa K, Laitinen A, Agardh D. Coeliac disease in children with type 1 diabetes. The Lancet Child & adolescent health. 2018;2(2):133-43.
72. Giordano P, Delvecchio M, Lassandro G, Valente F, Palladino V, Chiarito M, et al. Can Anti-Thyroid Antibodies Influence the Outcome of Primary Chronic Immune Thrombocytopenia in Children? Endocrine, metabolic & immune disorders drug targets. 2020;20(3):351-5.
73. Kotsa K, Watson PF, Weetman AP. A CTLA-4 gene polymorphism is associated with both Graves disease and autoimmune hypothyroidism. Clinical endocrinology. 1997;46(5):551-4.
74. Mousa SO, Soliman GT, Saedii AA, Hameed EN. The effect of anti-thyroid antibodies positivity on children with primary immune thrombocytopenia. Pediatric hematology and oncology. 2017;34(5):298-307.
75. Altintas A, Pasa S, Cil T, Bayan K, Gokalp D, Ayyildiz O. Thyroid and celiac diseases autoantibodies in patients with adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Platelets. 2008;19(4):252-7.
76. Giordano P, Urbano F, Lassandro G, Bianchi FP, Tolva A, Saracco P, et al. Role of antithyroid autoimmunity as a predictive biomarker of chronic immune thrombocytopenia. Pediatric blood & cancer. 2019;66(1):e27452.
77. Sartorius JA. Steroid treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura in children. Preliminary results of a randomized cooperative study. The American journal of pediatric hematology/oncology. 1984;6(2):165-9.
78. Buchanan GR. Overview of ITP treatment modalities in children. Blut. 1989;59(1):96-104.
79. Bansal D, Bhamare TA, Trehan A, Ahluwalia J, Varma N, Marwaha RK. Outcome of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children. Pediatric blood & cancer. 2010;54(3):403-7.
80. Baronci C, Pansini V, Funaro D, Coletti V, Caruso R, De Rossi G. Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in children. Pediatric blood & cancer. 2006;47(5 Suppl):665-7.

81. Despotovic JM, Grimes AB. Pediatric ITP: is it different from adult ITP? Hematology American Society of Hematology Education Program. 2018;2018(1):405-11.
82. Bay A, Coskun E, Leblebisatan G, Karaoglu O, Keskin M, Yavuz S, et al. Prevalence and clinical significance of antithyroid antibodies in children with immune thrombocytopenic purpura. Pediatric hematology and oncology. 2013;30(8):698-704.
83. Yamaguchi K, Ookubo Y, Matsuda H, Suzaki K, Fukushima H, Uzawa H. Idiopathic thrombocytopenic purpura subsequent to Graves' disease and insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetes research and clinical practice. 1987;3(4):233-7.
84. Bizzaro N. Familial association of autoimmune thrombocytopenia and hyperthyroidism. American journal of hematology. 1992;39(4):294-8.
85. Güngör T, Arman Bilir Ö, Koşan Çulha V, Güngör A, Kara A, Azık FM, et al. Retrospective evaluation of children with immune thrombocytopenic purpura and factors contributing to chronicity. Pediatrics and neonatology. 2019;60(4):411-6.
86. Saravanan P, Dayan CM. Thyroid autoantibodies. Endocrinology and metabolism clinics of North America. 2001;30(2):315-37, viii.
87. Kowalska E, Wasowska-Królikowska K, Toporowska-Kowalska E. Estimation of antithyroid antibodies occurrence in children with coeliac disease. Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research. 2000;6(4):719-21.
88. Lindberg B, Ericsson UB, Fredriksson B, Nilsson P, Olsson CM, Svenonius E, et al. The coexistence of thyroid autoimmunity in children and adolescents with various allergic diseases. Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992). 1998;87(4):371-4.
89. Demirezer Bolat A, Akın FE, Tahtacı M, Tayfur Yürekli Ö, Köseoğlu H, Erten Ş, et al. Risk Factors for Polyautoimmunity among Patients with Celiac Disease: A Cross-Sectional Survey. Digestion. 2015;92(4):185-91.
90. Kalkan Ç, Soykan I. Polyautoimmunity in autoimmune gastritis. European journal of internal medicine. 2016;31:79-83.
91. Demir C, Esen R, Atmaca M, Efe S. Prevalence of autoantibodies related to some autoimmune disorders in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. 2011;17(6):E114-8.
92. Pratt EL, Tarantino MD, Wagner D, Hirsch Pescovitz O, Bowyer S, Shapiro AD. Prevalence of elevated antithyroid antibodies and antinuclear antibodies in children with immune thrombocytopenic purpura. American journal of hematology. 2005;79(3):175-9.
93. Al-Sayes FM, Hindawi SI, Damanhouri GA, Attallah SM, Azaher FA, Akbar DH. Autoimmune thrombocytopenia. Is it a different disease or different aspects of a single disease? Saudi medical journal. 2012;33(2):182-5.
94. Arakawa Y, Amaki S, Miyakawa H, Sakai T, Gotou I, Tanaka N, et al. PBC-AIH overlap syndrome with concomitant ITP and Hashimoto's disease with positivity for anti-centromere antibody. Journal of gastroenterology. 2004;39(5):490-5.

EKLER

1.1. ETİK KURUL ONAM FORMU

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Bölümü : Dekanlık
Servisi : Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Sayı : B.30.2.ATA.0.01.00/
Konu : Etik Kurul Kararı

26.12.2019

Sayın:Arş.Gör.Dr.Ahmet Onur DEMİRCİ
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Araştırma Görevlisi

Değerlendirilmek üzere Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuruda bulunduğunuz **"Primer İTP'li Olgularda Anti-Tiroid Antikor Sıklığının ve Klinik Etkinliğinin Araştırılması"** isimli bilimsel tez çalışmasına ait Kurul Kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Eki :
1 Adet Etik Kurul Kararı

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

KARAR

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
	TELEFON	+90 442 234 65 11
	FAKS	+90 442 236 09 68
	E-POSTA	atatipetikkurul@gmail.com
SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI		**Ars.Gör.Dr.Ahmet Onur DEMİRCİ**
ARAŞTIRMACININ AÇIK ADI		**Primer İTP'li Olgularda Anti-Tiroid Antikor Sıklığının ve Klinik Etkinliğinin Araştırılması**
KARAR BİLGİLERİ	**Toplantı Sayısı: 08 Karar No: 24**	**Tarih:** 26.12.2019
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve çalışmanın bütçesinin **kendisi tarafından** karşılanması koşulu ile yapılmasında bilimsel ve etik açıdan sakınca olmadığına oy birliği ile karar verildi. **Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve** **Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.** Araştırmacıya çalışmalarında başarılar dileriz.	

Prof.Dr.Zeynep ÇAKIR
Etik Kurul Başkanı

Prof.Dr.M.Hamidullah UYANIK
Üye

Prof.Dr.Mustafa GÜL
Üye

Doç.Dr.Atilla ÇAYIR
Üye

Doç.Dr.Zeynep KARAMAN ÖZLÜ
Üye

Doç.Dr.Ayşenur AKSOY
Üye

Doç.Dr.Yasemin ÇAYIR
Üye

Dr.Öğr.Üy.Sinan YILMAZ
Üye

Dr.Öğr.Üy.İbrahim KARABULUT
Üye

Emrah MELETLİOĞLU
Üye

1.2. BİLGİLENDİRİLMİŞ HASTA ONAM FORMLARI

	ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ **KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU** **BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU**	

LÜTFEN BU DÖKÜMANI DİKKATLİCE OKUMAK İÇİN ZAMAN AYIRINIZ

Sevgili ebeveynler; çocuklarınızı Prof. Dr. Handan ALP tarafından yürütülen : "Primer İTP'li Olgularda Anti-Tiroid Antikor Sıklığının ve Klinik Etkinliğinin Araştırılması" isimli; trombosit sayısı düşük çocukların bağışıklık mekanizmalarına ışık tutması planlanan **araştırmaya** davet ediyoruz. Çalışmada bilinmeyen sebeple trombosit sayıları düşük olarak bulunan yani "primer immün trombositopeni" adı verilen hastalarda, vücudun öz savunma sisteminin ürettiği; tiroid bezi hücrelerinde yıkıma yol açan otoantikor isimli maddelerin kanda anlamlı düzeyde var olup olmadığını, sağlıklı çocuklarla karşılaştırmayı amaçlıyoruz. Bu araştırmaya katılıp katılmama kararını vermeden önce, araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını bilmeniz gerekmektedir. Bu nedenle bu formun okunup anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Eğer anlayamadığınız ve sizin için açık olmayan şeyler varsa ya da daha fazla bilgi isterseniz bize sorunuz.

Bu çalışmaya katılmak tamamen **gönüllülük** esasına dayanmaktadır. Çalışmaya **katılmama** veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmadan **çıkma** hakkında sahipsiniz. **Çalışmayı yanıtlamanız, araştırmaya katılım için onam verdiğiniz** biçiminde yorumlanacaktır. Size verilen **formlardaki** soruları yanıtlarken kimsenin baskısı veya telkini altında olmayın. Bu formlardan elde edilecek bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacaktır.

1. Araştırmayla İlgili Bilgiler:

a. Araştırmanın Amacı: Trombosit sayısı düşük çocukların bağışıklık mekanizmalarına ışık tutması
b. Araştırmanın İçeriği: Çalışmaya, "primer İTP" adı verilen, diğer bir deyişle trombosit (kan pulcukları) sayısında bilinmeyen sebeple düşüklük saptanan ve bilinen tiroid bezi hastalığı olmayan olgular ile kontrol grubu *(hasta grup ile benzer yaş aralığına sahip sağlıklı olgular)* dahil edilecektir. Söz konusu gruplarda, tiroid hücrelerine karşı vücudun kendisinin ürettiği otoantikor adı verilen maddenin düzeyine bakılacaktır. Otoantikor düzeyi pozitifliği olan primer İTP'li olgular, kontrol grubunun pozitiflik oranları ile istatistiksel olarak karşılaştırılacak ve çalışma literatüre sunulacaktır. Primer İTP'li hasta grubundan ve kontrol grubundan bir sefere mahsus olmak üzere yaklaşık 3 ml kan örneği alınacaktır. Bu çalışmaya katılmayı kabul etmeniz halinde çocuğunuza yapılması gereken test ve incelemelerin dışında başka bir test ya da inceleme yapılmayacaktır. Çocuğunuzun tedavisine herhangi bir azaltma ya da artırma yapılmadan yatmakta olduğu klinikte aynı şekilde devam edilecektir. Çalışma sonunda elde edilecek veriler sadece bilimsel amaçlı kullanılacaktır. Çocuğunuzun ya da sizin kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Ya da çalışmaya katılmak istememeniz durumunda çocuğunuzun tedavisine yine olması gerektiği şekilde devam edilecektir. Yapılacak incelemelerde azaltma ya da artırma olmayacaktır.
c. Araştırmanın Nedeni: ☐ Bilimsel araştırma ■ Tez çalışması
d. Araştırmanın Öngörülen Süresi: 12 ay
e. Araştırmanın Yapılacağı Yer: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi - Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

2. Çalışmaya Katılım Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce katılımcıya/gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları tamamen anladım. **Çalışma hakkında yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı tarafından yapıldı, soru sorma ve tartışma imkanı buldum ve tatmin edici yanıtlar aldım. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak da anlatıldı.** Bu çalışmayı istediğim zaman ve herhangi bir neden belirtmek zorunda kalmadan bırakabileceğimi ve bıraktığım takdirde herhangi bir olumsuzluk ile karşılaşmayacağımı anladım.

Bu koşullarda söz konusu araştırmaya kendi isteğimle, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Katılımcının (Kendi el yazısı ile)

Adı-Soyadı:

İmzası:

(Varsa) Velayet veya Vesayet Altında Bulunanlar İçin;

Veli veya Vasisinin (kendi el yazısı ile)

Adı-Soyadı:

İmzası:

Gerekiyorsa Olur İşlemine Tanık Olan Kişinin Adı

Adı-Soyadı:

İmzası:

Araştırmacının

Adı-Soyadı: Dr. Ahmet Onur DEMİRCİ

İmzası:

Not: *Bu form, iki nüsha halinde düzenlenir. Bu nüshalardan biri imza karşılığında gönüllü kişiye verilir, diğeri araştırmacı tarafından saklanır.*

1.3. HASTA TAKİP FORMLARI

PRİMER İMMÜN TROMBOSİTOPENİLİ HASTA DEĞERLENDİRME ANKETİ

HASTANIZIN YAŞI?

HASTANIZIN CİNSİYETİ?

HASTANIN BİLİNEN BİR HASTALIĞI VAR MI?

HASTANIZIN İLK BAŞVURU ŞİKAYETİ NEDİR?

HASTANIZIN KULLANDIĞI SÜREKLİ BİR İLAÇ VAR MI?

KARDEŞ ÖLÜM ÖYKÜSÜ VAR MI?

HASTANIZIN YAKIN ZAMANDA KULLANDIĞI BİR İLAÇ VAR MI (ATEŞ DÜŞÜRÜCÜ, ANTİBİYOTİK VE BENZERİ)?

HASTAYA YAKIN ZAMANDA AŞI YAPILDI MI?

AİLENİZDE KAN HASTALIĞI/KEMİK İLİĞİ HASTALIĞI/KANAMA BOZUKLUĞU/PIHTILAŞMA BOZUKLUĞU HASTALIĞI OLAN BİRİ VAR MI?

AİLENİZDE TİROİD BEZİ HASTALIĞI OLAN BİRİLERİ VAR MI?

AİLENİZDE BAĞIŞIKLIK SİSTEMİ HASTALIĞI OLAN BİRİLERİ VAR MI? (ROMATOİD ARTRİT, İNSULİN BAĞIMLI [TİP I] ŞEKER HASTALIĞI, ÇÖLYAK HASTALIĞI, LUPUS HASTALIĞI VE BENZERİ)

AİLENİZDE BİLİNEN IRSÎ BİR HASTALIK VAR MI?

HASTANIZIN DAHA ÖNCE GEÇİRİLMİŞ BİR OPERASYON ÖYKÜSÜ VE TRAVMA ÖYKÜSÜ VAR MI?

HASTANIN ZARARLI BİR ALIŞKANLIĞI VAR MI? (VARSA BELİRTİNİZ)

HASTANIZA BUGÜNE KADAR DIŞARIDAN BİR KAN ÜRÜNÜ VERİLDİ Mİ?

HASTANIZIN DAHA ÖNCEDEN HASTANEDE YATIŞI OLDU MU?

SON DÖNEMDE GEÇİRDİĞİ HERHANGİ BİR HASTALIK (ÜST SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONU, BAĞIRSAK ENFEKSİYONU, ATEŞLİ HASTALIK VE BENZERİ)

SON DÖNEMDE TÜRÜ BİLİNEN VEYA BİLİNMEYEN BİR BÖCEK ISIRIĞI ÖYKÜSÜ MEVCUT MU?

HASTANIN BEKLENMEDİK BİR ŞEKİLDE KENDİLİĞİNDEN KANAMA VEYA KANAMADA UZAMA ÖYKÜSÜ VAR MI? (BURUN KANAMASI, CİLT

ALTI MORLUK, İÇ/DIŞ KANAMA, KÜÇÜK TRAVMALAR SONRASI VÜCUTTA ÇABUK MORARMA, UZUN SÜREN ÂDET DÖNEMİ KANAMALARI, İDRARDA KAN VE BENZERİ)

HASTANIN GERÇEKLEŞEN KANAMALARI SONRASI KANAMANIN KONTROLÜ GEÇ OLUYOR MU?

OTURDUĞUNUZ/ÇALIŞTIĞINIZ ÇEVREDE ÇEVRESEL BİR MARUZİYET ETKENİ VAR MI? (KİMYASAL, ENDÜSTRİYEL, RADYOAKTİF VE BENZERİ)

HASTANIZIN SIK ENFEKSİYON GEÇİRME ÖYKÜSÜ VAR MI?

HASTANIZIN YAKIN DÖNEMDE BULAŞICI HASTALIĞI OLAN BİRİ İLE YAKIN/ŞÜPHELİ TEMASI OLDU MU?

HASTANIZIN YAKIN DÖNEMDE İDRAR RENGİNDE BİR DEĞİŞİKLİK GÖRDÜNÜZ MÜ?

HASTANIZIN ATEŞLİ DÖKÜNTÜLÜ HASTALIK ÖYKÜSÜ VAR MI?

HASTANIZ ÖNCEDEN ITP (IMMUN TROMBOSİTOPENİ) TANISI ALDI MI? ALDI İSE TEDAVİ GÖRDÜ MÜ?

HASTANIZ MİDE ÜLSERİ TANISI ALDI MI? BUNUNLA ALAKALI BİR TEDAVİ GÖRDÜ MÜ?

BELİRTMEK İSTEDİĞİNİZ DİĞER HUSUSLAR?

HASTA FORMU

HASTA ADI-SOYADI →

YAŞI →

DOSYA NO →

TC KİMLİK NO →

TELEFON NUMARASI →

İKAMET BİLGİSİ →

KAN GRUBU →

İLK TANI TARİHİ →

BAŞVURU ŞİKAYETİ →

RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME →

KOMPLİKASYON →

FİZİK MUAYENE →

ÖZGEÇMİŞ →

SOYGEÇMİŞ →

VİTAL BULGULAR →

(YAPILDIYSA) KEMİK İLİĞİ ASPİRASYONU →

TEDAVİ PROTOKOLÜ →

1.4. EK ÇALIŞMALAR

Çalışmamıza Benzer Ulusal Çalışmalar

Aylin Demirezer Bolat ve arkadaşlarının 2015 yılında Çölyak tanılı yetişkin 145 hasta ile yaptığı çalışmada Çölyak hastalığına eşlik eden diğer otoimmün durumlar araştırılmış; hastaların %31.2'sinde eşlik eden otoimmün hastalık görülmüştür. Bunların da en sık görüleni %24.1 ile Hashimato tiroiditi olarak bulunmuştur (89).

Çağdaş Kalkan ve arkadaşlarının 2016 yılında otoimmün atrofik gastrit tanılı 320 yetişkin hasta ile yaptığı çalışmada otoimmün atrofik gastrit hastalığına eşlik eden diğer otoimmün durumlar araştırılmış; hastaların %53.4'ünde eşlik eden otoimmün hastalık görülmüştür. Bu hastalıklardan da en sık olarak %36.25 ile Hashimato tiroiditi bulunmuştur (90).

Cengiz Demir ve arkadaşlarının 2011 yılında 87 kronik İTP'li ve 95 sağlıklı kontrol grubunu içeren yetişkin hastaları kapsayan çalışmasında, iki grup arasında eşlik eden otoimmün antikorlar (ANA, Anti-TG, AMA, Anti-Gliadin IgG ve IgA, Transglutaminaz IGgG ve IgA) değerlendirilmiştir. Kronik İTP tanılı hastaların antikor düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı farkla yüksek olarak bulunmuştur (91).

Çalışmamıza Benzer Uluslararası Çalışmalar

Ellen L. Pratt ve arkadaşlarının 2005 yılında 17 ay – 18 yaş arası Akut ve Kronik İTP'li toplam 55 hasta üzerinde yaptığı çalışmada anti-tiroid antikor, ANA, HIV ve Coombs testlerinin pozitifliğinin İTP'nin kronikleşmesi üzerine etkisi araştırılmıştır. Akut İTP tanılı olup bakılan testleri pozitif olanlarda kronikleşme daha sık görülmüş ancak istatistiksel anlamlılık net olmadığı için daha çok vaka ile çalışma yapılması gerektiği önerilmiş (92).

Fatin M. Al-Sayes ve arkadaşlarının 2012 yılında Otoimmün Trombositopeni tanılı 141 yetişkin hasta üzerinde yaptığı çalışmada anti-tiroid antikor, tiroid fonksiyon testi, Coombs testi, ANA ve anti-ds DNA sonuçları incelenmiş; hastaların %36.2'sinde eşlik eden otoimmün hastalık saptanmış, en sık olarak ise %9.2 ile hipotiroidizm görülmüştür (93).

Yasuo Arakawa ve arkadaşlarının 2004 yılında yaptığı otoimmün hepatitin eşlik ettiği primer biliyer siroz tanılı yetişkin hasta ile yaptığı çalışmada ANA, ASMA, AMA ve anti-tiroid antikorlar incelenmiş; sonuçlar pozitif saptanmış ve çalışmada otoimmün hastalıkların beraber de seyredebileceği ve bu konuda dikkatli olunması gerektiği belirtilmiştir (94).