



T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İMMÜN TROMBOSİTOPENİK PURPURA
İLE MEVSİMSELLİĞİN İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ

Dr. Ezgi DAĞLI BEZEK

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Demircan ÖZBALCI

ISPARTA – 2024

BEYAN

“İmmün Trombositopenik Purpura ile Mevsimselliğin İlişkisinin İncelenmesi” adlı uzmanlık tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi SDÜ Tıp Fakültesi Uzmanlık Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı bir davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışması ile elde edilemeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesinde belirttiğimi, yine bu tezin çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Hazırlayan

Dr. Ezgi DAĞLI BEZEK

Danışman

Doç. Dr. Demircan ÖZBALCI

TEŞEKKÜR

Bilgisi, deneyimi, tecrübesiyle tezimin ortaya çıkmasında büyük rolü olan, asistanlığım boyunca kendisini örnek aldığım, nazik, alçak gönüllü ve hoşgörü sahibi değerli hocam Doç. Dr. Demircan Özbalcı'ya,

Asistanlık sürecimin en başından sonuna kadar bilgi birikiminden yararlandığım, çalışmaktan mutlu olduğum, geleceğe dair planlarda yoluma ışık olan Anabilim Dalı Başkanımız kıymetli hocam Prof. Dr. Altuğ Şenol'a,

Nefroloji'yi sevdiren ve hem iş hem de hayat deneyimlerinden faydalandığım zor günlerimde desteğini bir abi gibi esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Atilla Altuntaş'a

Romatoloji'yi ve Dahiliye'yi özendiren, mesleğimden vazgeçtiğim bir anda tekrar sevmemi sağlayan, akademik bilgilerine ihtiyaç duyduğumda her an yanımda olan değerli hocam Doç. Dr. Atalay Doğru'ya

Dahiliye bölümünün disiplinini, eğitimini bizlere eksiksiz aktarmaya çalışan, hastalara sistematik yaklaşımı öğütleyen saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Muhammet Cem Koçkar'a, Prof. Dr. Mehmet Şahin'e, Doç. Dr. Hakan Korkmaz'a, Doç. Dr. Alparslan Merdin'e, Dr. Öğr. Üyesi Emine Güçhan Alanoğlu'na, Doç. Dr. Zeynep Dilek Aydın'a, Dr. Öğr. Üyesi Nurgül Yaşar'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığım kimi zaman birlikte üzüldüğüm kimi zaman birlikte güldüğüm kimi zaman ise manevi anlamda desteklerini hissettiğim değerli asistan arkadaşlarıma,

Bugün burada olmam için karşılıksız emek veren, her zaman yanımda olan ve olmaya devam eden, sevgileri ile beni destekleyen, en çok teşekkürü hakeden annem Nadire Dağlı ve babam merhum Mustafa Dağlı'ya,

Anlayışlı, sevecen, eğlenceli tutumu ile beni tekrardan hayata bağlayan ve son dönemlerimde tükenmiş hissettiğim anlarda beni motive eden sevgili eşim Çağlar Bezek'e

Sonsuz sevgilerimle.

Dr. Ezgi DAĞLI BEZEK

Isparta, 2024

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
BEYAN	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR DİZİNİ	v
ŞEKİLLERİN DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. İmmün Trombositopenik Purpura	2
2.1.1. Tanımı ve Epidemiyolojisi	2
2.1.2. Etiyoloji ve Patogenez	3
2.1.3. Tanı, Klinik ve Laboratuvar Bulguları	9
2.1.4. Tedavi	11
2.1.4.1. Tedavi Endikasyonları	11
2.1.4.2. Tedavi Hedefleri [21]	12
2.1.4.3. Tedavi Seçimi.....	13
2.1.4.4. Yeni Tanı İTP’de Başlangıç Tedavisi	14
2.1.4.5. Persistan ve Kronik İTP’de Sonraki (Müteakip) Tedavi	15
2.1.4.6. Çoklu Tedavilerde Başarısız Olan Hastalarda Tedavi Seçenekleri....	18
2.1.4.7. Hayatı Tehtid Eden Durumlarda Tedavi	19
2.2. İTP ve Mevsimsellik İlişkisi.....	19
3. MATERYAL ve METOD	21
3.1. Araştırmanın Tipi	21
3.2. Etik Kurul Onayı	21
3.3. Araştırmanın Örneklemi ve Hastaların Seçimi.....	21
3.3.1. Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri	22
3.4. İstatistiksel Analiz	22
4. BULGULAR	23
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	29
ÖZET	38
ABSTRACT	39

KAYNAKLAR	40
EKLER.....	44
Ek 1. Etik Kurul Kararı	44



KISALTMALAR DİZİNİ

AIDS	: Edinsel immün yetmezlik sendromu
ANA	: Anti-nükleer antikor
APS	: Antifosfolipit antikor sendromu
AV	: Adenovirüs
C	: Kompleman
CBC	: Tam kan sayımı
CMV	: Sitomegalovirüs
CoV	: Coronavirüs
COVID-19	: Yeni Corona Virüs
CTL	: Sitotoksik T lenfosit
CVID	: Yaygın değişken immün yetmezlik
DIC	: Dissemine intravasküler koagülasyon
DNA	: Deoksiriboz nükleik asit
EBV	: Epstein-Barr virüsü
EV	: Enterovirüs
FDA	: Food and Drug Administration
GP	: Glikoprotein
GVHD	: Graft-versus-host hastalığı
HAART	: Yüksek Düzeyde Aktif Antiretroviral Tedavi
HBoV	: Bocavirüs
HCV	: Hepatit C virüsü
Hgb	: Hemoglobin
HIV	: İnsan immün yetmezlik virüsü
HLA	: İnsan lökosit antijen
HMPV	: Human metapneumovirüs
HPeV	: Human parechovirus
HPiV	: Human parainfluenza virüs
HRQoL	: Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesi
HRV	: Human rhinovirüs
HSCT	: Hematopoetik kök hücre transplantasyonu

HÜS	: Hemolitik üremik sendrom
IFN-γ	: İnterferon - γ
IGG	: İmmünglobulin G
IL-2	: İnterlökin - 2
IVIG	: İntravenöz immünglobulin G
IWG	: Uluslararası çalışma grubu
İTP/ITP	: İmmün trombositopenik purpura
KIR	: Katil hücre immünoglobulin benzeri reseptör
KLL	: Kronik lenfositik lösemi
KS	: Kortikosteroid
LDH	: Laktat dehidrojenaz yükseltici
MDS	: Miyelodisplastik sendrom
MHC	: Majör histokompatibilite kompleksi
MMF	: Mikofenolat mofetil
MPS	: Mononükleer fagositer sistem
NK	: Doğal öldürücü hücre
NSAİİ	: Non-steroid antiinflamatuar ilaçlar
OIHA	: Otoimmün hemolitik anemi
PLT	: Platelet
RSV	: Respiratuar Sinsityal Virüs
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
SNP	: Tek Nükleotid Polimorfizmi
TAR	: Trombositopeni-radius yokluğu
TGF-β1	: Transforming growth faktör beta 1
Th1	: T-helper 1
Th2	: T-helper 2
TPO	: Trombopoetin
TPO-RA	: Trombopoetin reseptör agonisti
TTP	: Trombotik trombositopenik purpura
VWH	: Von Willebrand Hastalığı
WBC	: Beyaz küre sayısı

ŞEKİLLERİN DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1. İTP'li yetişkinlerde bulunan çeşitli T-hücresi anormalliklerinin özeti.	6
Şekil 2.2. İTP'de anti-trombosit aktivitenin karmaşık mekanizmasının özeti.....	8
Şekil 4.1. İTP'nin cinsiyete göre dağılımı	23
Şekil 5.1. 2003-2012 döneminde ülkemizde grip aktivite dönemleri (-) ve izolasyonun pik yaptığı (Δ) dönemler.	32
Şekil 5.2. COVID-19 salgın eğrisi, 12.07.2020.....	33



TABLolar DİZİNİ

Sayfa

Tablo 2.1. Trombositopenide ayırıcı tanı	11
Tablo 2.2. Yetişkinlerde ameliyat veya tıbbi tedaviler için hedef trombosit değerleri	13
Tablo 2.3. İTP’de tedavi	14
Tablo 4.1. Cinsiyet ve yaşın mevsimlere göre sınıflanması	23
Tablo 4.2. Splenomegali ile mevsimler arasındaki ilişki	24
Tablo 4.3. ANA ile mevsimler arasındaki ilişki	24
Tablo 4.4. Anti-Hbs ile mevsimler arasındaki ilişki	25
Tablo 4.5. HbsAg ile mevsimler arasındaki ilişki	25
Tablo 4.6. Anti-HCV ile mevsimler arasındaki ilişki	25
Tablo 4.7. Başlangıç tedavisi seçimi	26
Tablo 4.8. Tedaviye yanıt ile mevsimler arasındaki ilişki	26
Tablo 4.9. Relaps ile mevsimler arasındaki ilişki	27
Tablo 4.10. Akut, kronik, persistan seyir ile mevsimler arasındaki ilişki	27
Tablo 4.11. Ortalama WBC’nin mevsimler ile ilişkisi	27
Tablo 4.12. Ortalama nötrofil sayısının mevsimler ile ilişkisi	28
Tablo 4.13. Ortalama Hgb sayısının mevsimler ile ilişkisi	28
Tablo 4.14. Ortalama PLT değerinin mevsimler ile ilişkisi	28
Tablo 4.15. Ortalama remisyon süresinin mevsimler ile ilişkisi	28

1. GİRİŞ ve AMAÇ

İmmun trombositopenik purpura (İTP), trombositlerin dolaşımında otoantikolar tarafından yıkımı ve aynı antikorların kemik iliğindeki megakaryositlere bağlanarak trombosit yapımını bozması ile oluşan edinsel bir hastalıktır. Bu antikorların hem trombosit yapımını hem de yapılan trombositleri yok etmesi ile klinik bulgular meydana gelir [1].

İTP, bir dışlama tanısıdır; trombositopeni yapabilecek tüm hastalıkların dışlanması gerekmektedir. Antikorların megakaryositlere bağlanması, megakaryosit yapımını bozmakta ve ayrıca megakaryosit proliferasyonu ve dismegakaryopoezi de indüklemektedir [1].

Otoimmün hastalıkların kökeninde mevsim değişikliklerinin olabileceği fikri daha önceden de çalışmalara konu olmuş bir hipotezdir. İTP hastaları ile ilgili ülkemizden bir ve yurt dışından iki adet çalışma bulunmaktadır. Ancak sonuçlar çelişkilidir; ülkemizdeki çalışmada bahar aylarında İTP atakları fazla bulunmuş ve bu durum polen aktivitesine bağlanmışken [2], yurt dışı bir çalışmada, kış aylarında İTP atakları daha fazla görülmüş ve bu durum viral enfeksiyonlara bağlanmıştır [3]. Diğer üçüncü çalışmada ise belirgin bir mevsimsellik saptanmamıştır [4].

Ayrıca ülkemizde yapılan çalışma, Akdeniz ikliminin hüküm sürdüğü bir bölgede yapılmıştır [2]. Isparta ili ise, Akdeniz bölgesinde olmasına karşın, karasal iklim özellikleri barındıran bir iklim çeşidine sahiptir ve bu iki iklim arasında geçiş bölgesinde olarak nitelendirilebilir.

Bu sebeple, bu çalışmanın, daha önceki çalışmalardan farklı bir iklimin hüküm sürdüğü bölgemizde yapılması ve polen aktivitesi ve viral enfeksiyon paternleri ile verilerimizin karşılaştırılması gerekmektedir. Çalışmamız bu özellikleri ile orijinal ve özgün olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İmmün Trombositopenik Purpura

2.1.1. Tanımı ve Epidemiyolojisi

İdiopatik Trombositopenik Purpura olarak da bilinen İTP, trombosit sayısında geçici veya kalıcı azalma ve trombositopeninin derecesine bağlı olarak kanama riskinde artış ile karakterize, yetişkin ve çocukların immün aracılı edinsel bir hastalığıdır [5].

Hastalığın ismi 2007’de yapılan Vicenza Konferansı ve 12. Avrupa Hematoloji Derneği Kongresi’nde tekrar tanımlanmıştır. Burada hastalığın otoimmün sürecine vurgu yapılmak üzere “*idiopatik*” kelimesi yerine “*immün*” kelimesi tercih edilmiş olup “*purpura*” kelimesinin kullanımından da birçok vakada kanama bulgusu olmamasından kaynaklı olarak vazgeçilmiştir [1].

Ayrıca herhangi bir belirgin başlatıcı ve/veya altta yatan nedenin olmadığını belirtmek için yine “*idiopatik*” terimi yerine “*primer*” terimi seçilmiştir [1].

Sekonder immün trombositopeni terimi, primer İTP dışındaki tüm immün aracılı trombositopeni formlarını kapsayacak şekilde önerilmiştir. İkincil formlar, altta yatan bir hastalığa veya ilaç maruziyetine bağlı trombositopenileri içerir [1].

Primer İTP diğer nedenlerin yokluğunda trombosit sayısının $100 \times 10^9 /L$ altında olması olarak tanımlanır ve erişkinlerde insidansı yaklaşık yılda 100.000’de 1.6-3.9’dur [2].

Uluslararası Çalışma Grubu’na (IWG) göre İTP alt grupları; *yeni tanılı* (3 ay içinde tanı), *persistan* (teşhisten 3 ila 12 ay), *kronik* (12 aydan fazla süren) olarak tanımlanır. *Ciddi* İTP; tedavi gerektiren kanama semptomlarının olması ya da farklı ajanlarla ek terapötikler gerektiren ya da doz artışı gerektiren yeni kanama olması olarak tanımlanır. *Refrakter* İTP, splenektomiye takiben ciddi primer İTP varlığı olarak tanımlanır [2].

Çocuklarda İTP genelde akut ve mevsimseldir, sıklıkla kış ve sonbaharda görülür. Erişkinlerde primer İTP sıklıkla bariz bir tetikleyici olmadan sinsi başlangıçlı olup ve daha kronik bir seyri takip eder [2].

$<30 \times 10^9$ /L trombosit sayısı olan erişkinler İTP için tedavi edilmelidir [2].

2.1.2. Etiyoloji ve Patogenez

İTP nadiren ölümcül olan otoimmün bir kanama hastalığıdır. Altta yatan hastalık sürecini tanımlamak, hedefe yönelik daha spesifik tedaviler belirlememize ve bu hastaların sadece tedavisini değil yaşam kalitesini de iyileştirmemize yardımcı olacaktır [5].

İTP, artmış trombosit yıkımı ve trombositopeni ile karakterize heterojen bir hastalıktır. Bir dizi özellik bu yıkımın immün aracılı olduğunu ve sadece trombosit yıkımını değil aynı zamanda megakaryosit tarafından trombosit salınımının engellenmesini de içerebileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, immün fonksiyon bozukluğunun kesin mekanizması bilinmemektedir [5].

İTP patolojisinin tanımlanmasındaki zorluklardan biri, farklı trombositopeni nedenlerine sahip birbirinden ayrı hastalar ile heterojen bir hastalık olması ve diğeri ise anti-platelet antikor gibi testlerin sınırlı olması ile ilgilidir [5].

İTP patogenezi ile ilgili merak edilen birçok soru vardır. Bunlar; ‘İTP’yi başlatan nedir?’, ‘Hızlandırılmış trombosit yıkımına yol açan altta yatan kusur nedir?’, ‘Hastalığı devam ettiren nedir?’, ‘Neden bazı insanlar iyileşirken diğerlerinde kalıcı trombositopeni vardır?’, ‘Farklı hastalarda trombositopeni mekanizması aynı mıdır?’, ‘Neden bazı hastalarda şiddetli trombositopeni ve kanama, hatta ciddi kanama görülürken, aynı trombosit değerlerine sahip diğerlerinde nispeten asemptomatiktir?’, ‘Neden bazı hastalar belirli tedavilere yanıt verirken diğerleri vermemektedir?’ ve son olarak ‘Sistemik lupus eritematozus (SLE) ve hipotiroidizm gibi diğer hastalıklarla ilişkili İTP, primer İTP ile aynı patolojiye mi sahiptir?’ gibi soruların cevapları halen araştırılmaktadır [5].

İTP patogenezinde rol oynayan faktörlerden ilki plazma kaynaklı anti-platelet faktördür. Harrington ve arkadaşları tarafından 1951’de İTP’li hastalardan alınan plazmanın infüzyonunun normal alıcılarda trombositopeni yarattığını göstermeleriyle

sağlanmıştır [6]. Trombositopeni faktörü immünoglobulin G yapısında olup anti-trombosit antikor olarak adlandırılmıştır. Anti-trombosit antikorların GPIIb/IIIa gibi bireysel trombosit glikoproteinlerine (GP) özgüllüğü Van Leeuwen *ve arkadaşları* (1982) tarafından trombosit immünofloresan testi kullanılarak gösterilmiştir [7].

Trombositlerin antikorlarla kaplanması nadiren işlevlerini bozmaktadır, çünkü İTP'li hastalar trombosit sayıları $>50 \times 10^9/l$ olduğunda çok nadiren büyük kanamalardan muzdariptir. Bu antikorlarla kaplı trombositler, mononükleer fagositer sistem (MPS) tarafından öncelikle dalakta olmak üzere karaciğer ve kemik iliğinde de erken yıkım için hedef alınır. Trombositlerin MPS tarafından yok edilmesi, epitop yayılımı ile antijen sunan hücreler tarafından bağışıklık sistemine ek trombosit antijenlerinin sunulmasıyla sonuçlanır. Bu nedenle, kronik İTP'li hastalar genellikle birden fazla GP'ye yönelik özgüllüğe sahip anti-trombosit antikora sahiptir; anti-GPIIb/IIIa, anti-GPIb/IX, anti-GPIa/IIa gibi [5].

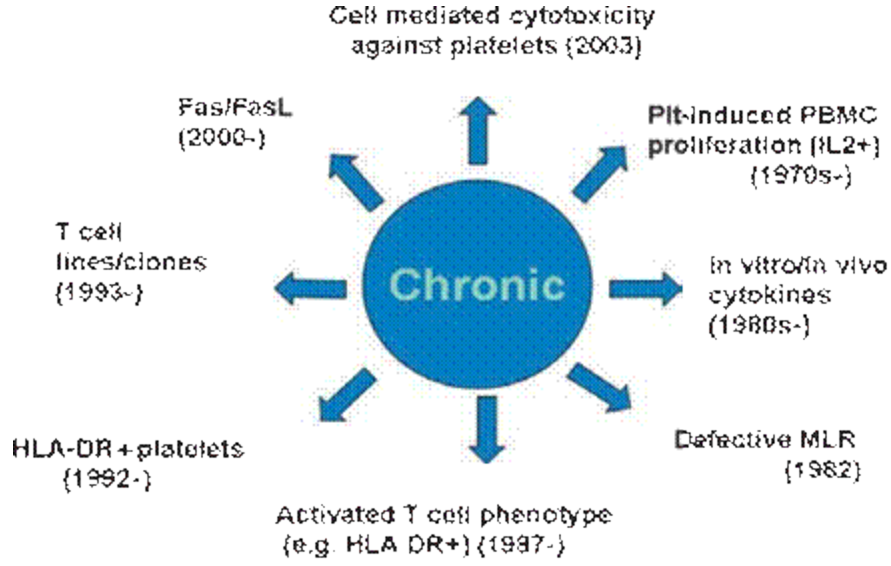
V_H 3-30 ağır zincirinin İTP hastalarından elde edilen trombositlerdeki reaktif Fab fragmanları arasında genel popülasyon ile karşılaştırıldığında yüksek oranda temsil edildiği bulunmuştur [8]. Bu V_H 3-30 ağır zincir geni aynı zamanda otoimmün hemolitik anemi (OIHA), SLE, kronik lenfositik lösemi (KLL), yaygın değişken immün yetmezlik (CVID) ve insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu gibi hastalıkların patogenezinde de rol oynamıştır. Bu da İTP'nin neden bu hastalıklarla birlikte sıklıkla ortaya çıktığını açıklayabilir ve İTP'li bazı hastaların oligoklonal B-hücre popülasyonlarına sahip olduğunun gösterilmesiyle tutarlıdır [9]. Farklı olarak, diğer çalışmalar İTP'li hastalarda antikorların hafif zincir kısıtlamasını göstermiştir [10]. Bu iki çalışma, anti-platelet otoantikorların klonal olarak kısıtlı olabileceğini ve anti-platelet antikorların sınırlı sayıda B-hücre klonundan üretildiğini düşündürmektedir.

Aynı zamanda antijen güdümlü afinite seçimi ve somatik mutasyon söz konusu olduğundan, bu durum T hücresi güdümlü antikor üretimine işaret etmektedir. Bu nedenle, İTP heterojen bir hastalık olup hem T hem de B hücre anormalliklerini içermektedir.

Kendi kendine reaktif hale gelmiş bir dizi T ve B lenfosit, immün tolerans mekanizmasından kaçarak hayatta kalır. Genellikle bu hücrelere çoğalmaları ve aktif

hale gelmeleri için gereken, karmaşık eş uyarıcı sinyaller verilmez; (örneğin; CD40-CD40 ligand etkileşimleri veya CD28-CD80/86 yolu gibi) bu nedenle sakin kalırlar. Toleransın üstesinden çeşitli yollarla gelinebilir. Bakteri veya virüslerde bulunanlar gibi antijenlerin çapraz reaksiyonu, moleküler taklit yoluyla kendi kendine reaksiyon gösteren B hücrelerini uyarabilir. *Helicobacter pylori* ve *varicella zoster virüsü* bunun örnekleri olabilir. Bir dizi antijen B hücrelerine T'den bağımsız sinyaller sağlayabilir. Epstein-Barr virüsü (EBV), sıtma ve graft-versus-host hastalığı (GVHD) gibi çok çeşitli uyarımlarla B hücrelerinin poliklonal aktivasyonu otoantikorların oluşmasına neden olabilir. Otokaktif antikor üreten olgunlaşmamış B hücrelerinin dolaşımdan uzaklaştırıldığı kontrol noktalarının bozulması da otoantikorların sayısında artışa neden olacaktır. Son olarak, baskılayıcı hücrenin ve ayrıca anti-idiotip düzenleyici ağların bozulması otoimmün reaksiyonlarla sonuçlanabilir. İTP'nin otoimmünitesinde ek bir potansiyel faktör de trombositlerin membran majör histokompatibilite kompleksi (MHC) sınıf I molekülleri ile kendilerini bağışıklık sistemine sunarak hücre aracılı mekanizmalarla yıkımı mümkün kılabilmesidir. Aktive olduklarında, trombositler CD40L ve potansiyel olarak diğer immün moleküllerin ekspresyonunu artırır, bu da immünolojik tanınmalarına ve dolayısıyla trombositlere karşı otoimmünite gelişimine katkıda bulunabilir. İnsan lökosit antijen (HLA) tipleri, İTP'nin gelişimi veya klinik seyri ile yalnızca Japonlar gibi genetik olarak homo-gen popülasyonlarda açıkça ilişkilendirilmiştir [11]. Bununla birlikte, HLA'nın bir sonucu olarak immün tanıma, heterojen popülasyonlarda otoimmünite gelişiminde de kritik olabilir.

İTP'li hastalarda bir dizi T hücresi anormalliği gösterilmiştir (Şekil 2.1'de özetlenmiştir) ve İTP'li hastalarda T hücrelerinin trombositopeni ile ilgili olabileceği üç ana mekanizma olması muhtemeldir. İlk olarak, bir dizi çalışma kronik İTP'li yetişkinlerde Th2'ye kıyasla Th1 eğilimine işaret etmektedir [12]. İTP'li hastalarda Th1 sitokinleri olan IL-2 ve IFN- γ 'da artış gösterilmiştir [13].



Şekil 2.1. İTP'li yetişkinlerde bulunan çeşitli T-hücresi anormalliklerinin özeti. HLA-DR, Human Leucocyte Antigen; İTP, immün trombositopenik purpura; MLR, karışık lenfosit reaksiyonu; PBMC, periferik kan mononükleer hücreleri [5].

Genel olarak, hem aktif hem de pasif hastalığı olan hastalarda Th1/Th2 oranlarının kontrollere kıyasla önemli ölçüde arttığını tanımlamaktadırlar. Bu bulgular otoimmüitenin bir parçası olarak devam eden immün aktivasyonla ilişkili olabilir. İkinci olarak, megakaryosit olgunlaşmasına ve/veya trombosit salınımına müdahale eden sitokinlerin salınmasıdır. TGF- β 1'in İTP'deki rolünün megakaryosit olgunlaşmasının güçlü bir inhibitörü olduğu düşünülmektedir. Dolaşımdaki sitokinler ayrıca HLA sınıf II sunumunun yanıtını değiştirebilir ve/veya B ve T lenfositleri arasındaki etkileşimi etkileyerek önceden var olan B hücrelerinin çoğalmasına ve yüksek afiniteli otoantikolar üretmesine neden olabilir. Son olarak, T hücrelerinin doğrudan sitotoksik etkisini gösteren kanıtlar bulunmaktadır. Olsson ve arkadaşları (2003) DNA mikroarray taramasıyla, kontrollerle karşılaştırıldığında İTP'li az sayıda hastada granzim A, granzim B ve perforin gibi çeşitli sitotoksik genlerin yanı sıra INF- γ ve IL-2 reseptör- β gibi Th1 hücre yanıtında yer alan genlerin ifadesinde artış bulmuştur [14]. Bu artmış sitotoksitenin belirgin bir telafisi olarak, kontrollerle ve aktif İTP'li hastalarla karşılaştırıldığında remisyondaki İTP'li hastalarda CD3⁺ T hücreleri üzerinde katil hücre immünglobulin benzeri reseptör (KIR) ailesinin artmış ekspresyonunu da bulmuşlardır. KIR'ler, MHC sınıf 1 moleküllerine bağlanarak sitotoksik T lenfositleri (CTL) ve doğal öldürücü hücre (NK) yanıtlarını azaltır ve

hedef hücrelerin lizisini önler. Bu bulgular CTL'lerin İTP'de rol oynayabileceğini düşündürmektedir [5].

İTP patogenezinde kompleman (C) ve kompleman reseptörlerinin rolü henüz tanımlanmamıştır. Birkaç çalışma İTP trombositlerinde trombosit ile ilişkili C3 ve C4'ün arttığını göstermiştir ancak bunların trombosit IgG'sine göre ikincil öneme sahip olduğu ve/veya anti-trombosit IgM'nin bir sonucu olduğu düşünülmektedir [15].

Bu süreçte megakaryositlerdeki değişimleri özetlersek; anti-platelet GP antikorlarının ve muhtemelen anti-trombosit T hücrelerinin trombositler üzerinde olduğu kadar megakaryositler üzerinde de etkileri olduğu ve muhtemelen önemli sayıda hastada trombositopeni oluşumuna katkıda bulunduğu görülmüştür. Çalışmalar hem İTP'li trombositopenik hastalarda TPO düzeylerinin uygunsuz şekilde düşük olduğunu (esasen normal kontrollerle aynı) hem de trombopoetik ajanlarla tedavinin hastaların çoğunda trombosit sayısını önemli ölçüde artırabildiğini göstermiştir. Bu bulgular, azalmış trombosit üretiminin İTP'de daha merkezi olduğu hipoteziyle tutarlıdır [5].

Antikorla kaplanmış trombositlerin MPS tarafından yok edilmesinde Fc reseptör (FcR) sisteminin aracılık ettiği düşünülmektedir. Net FcR etkisi, antikor kaplı partiküllerin aktive edici (FccRIIA ve FccRIIIA) reseptörler ve inhibe edici reseptörler (FccRIIB) arasındaki etkileşim dengesine dayanmaktadır. Bu dengenin nasıl belirlendiği belirsizliğini korumaktadır. Tek nükleotid polimorfizmleri (SNP'ler) ve klinik yanıtlar üzerine yapılan çalışmalar, ilk olarak bireysel FccR'nin verilen tedavilere yanıt için özellikle önemli olabileceğini düşündürmektedir. Özellikle, bazı hayvan deneylerinde Rituximab'a yanıtın FccRIIIA'ya bağlı olduğu, IVIG'ye yanıtın FccRIIB'ye bağlı olduğu gösterilmiştir [16].

İTP'nin virüslerle ilişkisi daha öncelerde de araştırılmış bir konudur. Özellikle HIV, HCV, EBV ile ilişkisi ortaya konmuştur. Hatta Musaji ve arkadaşları'nın (2004) yaptığı bir çalışmada, anti-trombosit antikor infüzyonu ile indüklenen İTP'li farelerde anti-trombosit antikordan önce fare laktat dehidrojenaz (LDH) yükseltici virüsü eklendiğinde, tek başına anti-trombosit antikorla karşılaştırıldığında trombosit sayısında daha dramatik bir düşüş olduğunu

2.1.3. Tanı, Klinik ve Laboratuvar Bulguları

Tam kan sayımlarının (CBC) yaygın olarak kullanılması nedeniyle, İTP'li birçok hastaya kronik, asemptomatik trombositopeni sonucu tanı konur. Semptomları olan hastalarda bunlar öncelikle trombositopeni ve kanama ile ilişkilidir, ancak hastalar aynı zamanda yorgunluk ve yaşam kalitesinde azalma da yaşayabilirler.

Öncelikle sekonder trombositopeni yapan nedenlerin dışlanması gerekir. Tanı sırasında hastanın kanama dışında yakınması olmamalıdır: Ateş, kilo kaybı, terleme, bölgesel ağrı, eklem ağrısı, ağızda yaralar, karın şişliği, purpura dışında cilt döküntüleri, sarılık yakınmaları primer İTP ile uyumlu değildir [19].

Anamnezde immün trombositopeniden sorumlu olabilecek yakın zamanda geçirilmiş enfeksiyonlar, tekrarlayan enfeksiyon atakları, immün yetersizlik sendromları düşündürülen bulgular, hepatit öyküsü, gebelik morbiditesi, otoimmün hastalıklar sorgulanmalıdır. Aile öyküsünde trombositopeni ve buna eşlik edecek anomaliler (kalıtsal trombositopeni yapabilecek hastalıklara ait bulgular: işitme sorunları, böbrek yetersizliği, iskelet anomalileri vb) üzerinde durulmalıdır [1, 19].

İTP'li hastanın fizik muayenesinde tipik bulgu mor renkli cilt döküntüleri (purpura) ve mukozal kanamalarıdır. Eğer mor renkli döküntüler toplu iğne başı gibi küçük noktacıklar halinde kanamaya sebep oluyorsa 'peteşi', bir santimetrekareden daha geniş çürükler şeklinde oluyorsa 'ekimoz' olarak değerlendirilir. Kanamalar genellikle mukoza kanamaları şeklindedir; burun kanaması, diş eti kanaması, hipermenore, melena, hematemez, hematüri görülebilir. Trombosit sayısı ne kadar düşük ise, kanama bulguları da o kadar fazla olacaktır. Genellikle spontan kanamalar trombosit sayısının $<30 \times 10^9 /L$ altında olduğu olgularda ortaya çıkar. Trombosit sayısının $<10 \times 10^9 /L$ altında olduğu olgularda ağız içinde hemorajik büller, hayatı tehdit eden kafa içi kanamalar veya gastrointestinal kanamaların olma riski artar. Hastanın yaşı, hemostazı bozacak başka hastalıkların bulunması (üremi veya karaciğer sirozu gibi), kullanılan ilaçlar (aspirin, heparin gibi hemostazı bozan ilaçlar), travma veya cerrahi girişim hastalarda kanama riskini arttıracaktır [19].

İTP hastalarında kanama bulguları dışında fizik muayene normaldir. Palpabl organomegali varlığında mutlaka başka hastalıklar aranmalıdır [1, 19]. CBC'de izole trombositopeni görülür. Menometroraji, gastrointestinal kronik kanama gibi

durumlarda demir eksikliği anemisi gelişebilir. Ülkemizde hipokrom mikrositer anemi bulguları varlığında talasemi minör de akla gelmelidir. Evans Sendromu (immün trombositopeni ve immün hemolitik anemi) varlığını göstermesi açısından direkt anti-globulin (Coomb's) testi ve retikülosit sayımı yapılmalıdır. Kan grubu tayini önerilir. Biyokimyasal incelemelerde karaciğer enzimleri, LDH, kreatinin, protein elektroforezinde gama globulin miktarı, serum immünoglobulin miktarları ve bilirubinler bakılmalı ve normal olduğu gösterilmelidir [19].

Koagülasyon testleri (protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı, fibrinojen, D-Dimer) İTP'li hastalarda normaldir. Bu hastalarda kanama zamanı trombosit sayısını yansıtmaz, bu nedenle kullanılması önerilmez [19].

Periferik yayma ile trombosit sayısının otomatik kan sayım cihazından çıkan sonuç ile uyumluluğu mutlaka kontrol edilmelidir, yalancı trombositopeni dışlanmalıdır. Ayrıca; atipik hücreler, şistositler, Döhle cisimciği, eritrosit ve lökositlerde displazi bulgusu olmamalıdır. Dev trombositler görülebilir [19].

Ülkemiz şartlarında mutlaka HCV, HBV, HIV serolojik olarak değerlendirilmelidir. H. pylori ile İTP arasındaki ilişki konusunda çelişkili yayınlar mevcuttur. Buna rağmen son kılavuzlarda eradikasyon tedavisinin ucuz ve basit olması nedeniyle uygulanmasında sakınca görülmemiştir [19]. Ancak trombosit sayısının $<30 \times 10^9/L$ altında olduğu olgularda ve hastalığın kronik olduğu olgularda eradikasyon tedavisinin etkisiz olduğu görülmektedir [20]. Yine de uygun coğrafi bölgelerde üre- nefes testi veya dışkıda antijen bakılarak müsbet durumların belirlenmesi önerilmektedir [21].

İTP tanısında kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi yapılması da tartışmalıdır. Erişkin hastalarda anamnez, fizik muayene, periferik kan incelemesi ve biyokimyasal incelemelerde bir anormallik saptanmadıysa kemik iliği incelemesine gerek yoktur. Ancak tanı sırasında veya izleminde primer İTP ile ilişkilendirilemeyen, başka hematolojik hastalık düşündürecek bulguları olanlarda mutlaka kemik iliği incelemesi yapılmalıdır. 60 yaşın üstündeki hastalarda veya splenektomi yapılacak olan olgularda kemik iliği incelemesi yapılabilir [19, 21].

İTP hastalarının ilk değerlendirmelerinde eğer SLE ve Antifosfolipid antikor sendromu (APS) düşündüren bulgular varsa veya aktive parsiyel tromboplastin testi

uzamışsa antifosfolipid antikorları ve SLE açısından serolojik değerlendirme (ANA, anti-ds DNA, serum kompleman düzeyleri testleri) istenmelidir [19, 21].

Ayrıca trombosit glikoproteinlerine özgü anti-trombosit antikorları, antitiroid antikorları ve tiroid fonksiyon testleri, doğurganlık çağındaki kadınlarda gebelik testi, diğer akut veya ısrarcı enfeksiyonlar (CMV, parvovirüs gibi) açısından testler yapılabilir [21].

Tablo 2.1. Trombositopenide ayırıcı tanı [21]

Otoimmün/İmmün yetmezlik hastalıkları (CVID, SLE ya da APS)
Malignte (örneğin; Lenfoproliferatif hastalıklar)
Karaciğer hastalıkları (Siroz, Portal hipertansiyon)
Splenomegali
İlaçlar (Heparin, Alemtuzumab, PD-1 inhibitörleri, Abciximab, Valproat, Alkol, Kinin, Çevresel toksin maruziyeti, Kemoterapi)
Kemik iliği hastalıkları (MDS, Lösemiler, Miyelofibrozis, Aplastik anemi, Megaloblastik anemi, Gaucher hastalığı)
Yakın zamanda yapılmış transfüzyonlar ve aşılar
Kalıtsal trombositopeni nedenleri; TAR sendromu, Radioulnar sinositozis, Konjenital amegakaryositik trombositopeni, Wiskott-Aldrich sendromu, MYH9-ilişkili hastalık, Bernard-Soulier sendromu, Tip 2b VWH ya da Platelet tipi VWH
Diğer trombositopenik hastalıklar; DIC, TTP, HÜS, Evans sendromu

APS: Antifosfolipit Antikor Sendromu; CVID: Common Variable İmmün Deficiency; DIC: Dissemine İnvasküler Koagülasyon; HÜS: Hemolitik Üremik Sendrom; MDS: Myelodisplastik Sendrom; PD-1: programmed cell death protein-1; SLE: Sistemik Lupus Eritematozus; TAR: Trombositopeni absent Radius; TTP: Trombotik Trombositopenik Purpura; VWH: Von Willebrand Hastalığı

2.1.4. Tedavi

2.1.4.1. Tedavi Endikasyonları

Tedavi her zaman hastaya göre düzenlenmelidir, çünkü tedavi kararlarına birçok faktör katkıda bulunur. Kanamanın boyutu, yaş, kanamaya zemin hazırlayan komorbiditeler, spesifik tedavilerin komplikasyonları, aktivite ve yaşam tarzı, yorgunluk, yan etkilere tolerans, kanama riski olan müdahalelere duyulan ihtiyaç, bakımın erişilebilirliği, hastanın beklentileri, hastanın endişesi veya kaygısı ve hastanın kanama riski oluşturabilecek İTP dışı ilaçlara duyduğu ihtiyaç tedavi kararlarını etkileyen faktörlerdir [21].

Kadın cinsiyet, nonsteroid anti inflamatuvar ilaçlara (NSAİİ) maruz kalma, trombosit sayısının $<20 \times 10^9/L$ altında olması ve antikoagülan ilaçlara maruz kalma tanı anında kanama ile ilişkilendirilmiştir; kanama ve enfeksiyon mortaliteye eşit katkıda bulunur [21].

Kanama riski herhangi bir belirgin eşik trombosit sayısı ile ilişkili değildir. Ancak trombositler $<20 \times 10^9/L$ altında olduğunda kanama riskinin arttığı görülmektedir. Trombosit değeri $>20 \times 10^9/L$ üzerinde olan bireylerde ise;

- Trombosit disfonksiyonu veya bilinen/bilinmeyen başka bir hemostatik defekt yoksa,
- Travma, cerrahi, kanama için açıkça tanımlanmış komorbiditeler yoksa,
- Zorunlu antiplatelet veya antikoagülasyon tedavisi alması gerekmiyorsa,
- İTP'nin diğer nonhemorajik komplikasyonları nedeniyle kanama olmamışsa,
- Mesleği veya yaşam tarzı travmaya yatkın değil ise tedavi nadiren endikedir.

Tedavi seçenekleri tartışılırken hasta tercihi göz önünde bulundurulmalıdır.

2.1.4.2. Tedavi Hedefleri [21]

- Tedavi hedefleri hastaya ve hastalığın evresine göre bireyselleştirilmelidir.
- Tedavi şiddetli kanama ataklarını önlemelidir.
- Tedavi, semptomatik hastalar için en azından $>20-30 \times 10^9/L$ üzerinde hedef trombosit seviyesini korumalıdır (çünkü bu seviyenin altında majör kanama riski artar).
- Tedavi minimal toksisite ile yapılmalıdır.
- Tedavi, Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesini (HRQoL) optimize etmelidir.

Bunun yanı sıra hastalar klinik tedavi hedefleri konusunda eğitilmeli ve normal aktivitelerine devam edebilmeleri için rahatlatılmalıdır.

Trombosit sayısını normalleştirmeye çalışmak önerilmemektedir [21].

Tablo 2.2. Yetişkinlerde ameliyat veya tıbbi tedaviler için hedef trombosit değerleri [21]

Cerrahi Tipi	Hedef Platelet Değeri, $\times 10^9/L$
Dental Proflaksi (derin temizlik, diş taşı çözme)	$\geq 20-30$
Basit Diş Çekimi	≥ 30
Kompleks Diş Çekimi	≥ 50
Rejyonel Dental Blok	≥ 30
Minör Cerrahi	≥ 50
Major Cerrahi	≥ 100
1 antiplatelet ajan veya antikoagulan ajan alması gereken hastalar (Antiplatelet ajan, warfarin ya da hedefe spesifik oral antikoagülandan yalnızca biri)	$\geq 30-50$
Dual antiplatelet veya antikoagulan ajan kullanması gereken hastalar (2 antiplatelet ajan ya da 1 antiplatelet ajana ek olarak warfarin ya da hedefe spesifik oral antikoagulan)	$\geq 50-70$
Splenektomi	≥ 50
Obstretik cerrahi	≥ 50

Tedavi yanıtına bağlı olarak, en uygun ek tedaviler seçilmeli, tedavi yan etkileri en aza indirilmeli ve hastalar gerektiğinde daha ileri tedaviler için tekrar değerlendirilmelidir.

2.1.4.3. Tedavi Seçimi

Tedavi şu kategorilere ayrılmıştır: başlangıç tedavisi, müteakip tedavi ve birden fazla tedavide başarısız olan hastalar. Tedavi seçimi maliyet, hastanın mali kaynakları veya kamu tarafından finanse edilen sağlık sistemi, ulusal ruhsatlandırma, bulunabilirlik, ülkeye özgü tedavi kılavuzlarından etkilenmektedir [21].

Tablo 2.3. İTP’de tedavi [21]

Yeni tanı İTP’de başlangıç tedavisi	Sonraki (müteakip) tedaviler	Multiple tedavilerin başarısız olduğu hastalardaki tedaviler
Kortikosteroidler -Deksametazon -Metilprednizolon -Prednis(ol)on	Sağlam kanıtlara sahip; -Rituximab -TPO-RA: Eltrombopag, Avatrombopag, Romiplostim -Fostamatinib	-Aksesuar splenektomi -Başlangıç ve sonraki tedavilerin kombinasyonu -Kemoterapi kombinasyonu
İntravenöz İmmunglobulin (IVIg)	Daha az kanıta sahip; -Azatiopürin -Siklofosfamid -Siklosporin A -Danazol -Dapson -Mikofenolat Mofetil (MMF) -TPO-RA değişimi -Vinka alkaloidleri	Klinik denemeler -Hematopoetik kök hücre nakli (HSCT) -Splenektomi (henüz uygulanmadı ise) -Destek tedavisi
Anti-D	Cerrahi Splenektomi	

HSCT: Hematopoetik kök hücre nakli; MMF: Mikofenolat Mofetil; TPO-RA: Trombopoetin Reseptör Agonisti

2.1.4.4. Yeni Tanı İTP’de Başlangıç Tedavisi

1-Kortikosteroid(KS) tedavisi. KS’ler yeni tanı konulan hastaların standart başlangıç tedavisidir. Metil-prednizolon 0.5-2 mg/kg önerilir. Bu tedavi 3 hafta sürer, sonra yavaş yavaş azaltılarak kesilir. Bir diğer yaklaşım; yüksek doz kısa süreli KS tedavisidir: yüksek doz metil-prednizolon (500 mg- 1 gr/gün), yüksek doz deksametazon (40 mg/gün/4 gün bir kez; 40 mg/gün/4 gün 14 günde bir toplam 4 kez) kullanılmasıdır. Ancak uzun vadedeki yan etkiler KS’lerin kullanımını sınırlamaktadır. Herpes virüsü reaktivasyonu potansiyelini en aza indirmek için deksametazonla birlikte asiklovir verilebilir. Etkileri, trombosit klirensini azaltarak ve trombosit üretimini artırarak trombositler üzerinde çok sayıda faydalı hemostatik etki yaparlar. Ayrıca, kan damarları üzerindeki doğrudan etki yoluyla trombosit sayısındaki artıştan bağımsız olarak kanamayı azaltabilirler [21]. KS’ler ile 4 haftalık tedaviye yanıt alınamamış ise, tedavi kesilmelidir [19].

2-IVIg. Hızlı cevap oluşturur, ancak cevap kısa sürelidir. Doz 0,8-1 g/kg/gün olup 1-2 gün ya da 5 gün boyunca günde 0,4 g/kg/gün şeklinde uygulanabilir [19,

21]. Yan etkileri: Başağrısı, ateş, titreme, halsizlik, bulantı, ishal, taşikardi, aritmi, böbrek yetersizliği, tromboz ve aseptik menenjit olarak sayılabilir. IgA içeren IVIg preparatları konjenital IgA eksikliği olanlarda anafilaktik reaksiyona neden olabilir, bu olgulara IgA içermeyen IVIg verilmelidir [19]. Yeni araştırmalar, tedavi yükünü azaltmak ve HRQoL'yi arttırmak için IVIg infüzyonlarının verilmesini optimize etmeye veya farklı formülleri, oranları denemeye odaklanmıştır [22-24]. Birkaç çalışma IVIg yanıtları ile anti-platelet antikor tipi arasındaki ilişkiyi incelemiştir [25, 26]. Bu çalışmaların sonucu olarak Anti-GPIb-IX antikorları IVIg'ye kötü yanıtı öngörebilse de bu bulgu başka çalışmalarla doğrulanmamıştır. Ayrıca, bu testler kolayca bulunamamaktadır ve hastaların çoğunda birden fazla antikor bulunmaktadır; nadiren sadece anti-GPIb-IX antikorları vardır. Subkütan Ig, İTP'de IVIg kadar etkili görünmemektedir [21].

3-IV Anti-D. Eğer İTP hastasında birinci basamakta kortikosteroid kullanımına kontrendikasyon varsa, hasta Rh-pozitif ise, hastada otoimmün hemolitik anemi (Evans sendromu) yok ise ve daha önce splenektomi yapılmadıysa Anti-D tedavisi kullanılabilir. Rutin dozu 50 µg/kg'dır. İnfüzyon süresinin kısa olması, etki süresinin uzun olması (3-4 hafta, bazı hastalarda birkaç aya uzayabilir) IVIg'e kıyasla üstünlükleridir [19]. Bu tedavi, İTP'de ölüm, anemi, multisistem organ yetmezliği ve akut solunum sıkıntısı sendromuna yol açan intravasküler hemoliz riskinin yanı sıra ciddi anemi, akut böbrek yetmezliği ve DIC gibi ciddi komplikasyonlar için uyarı taşımaktadır. IV anti-D'nin steroid premedikasyonu ile birlikte uygulanması, belirtilen yan etkileri en aza indirir. IV anti-D Avrupa'da mevcut değildir [21].

2.1.4.5. Persistan ve Kronik İTP'de Sonraki (Müteakip) Tedavi

Yetişkin hastaların çoğu steroid tedavisinin kesilmesiyle nüksetmektedir. Her ne kadar az sayıda hasta günlük düşük doz steroidlerle (örn. 2,5-5 mg prednizon) uzun süre önemli yan etkilere maruz kalmadan idare edilebilse de diğer hastaların çoğunda tekrarlayan tedavi endikasyonu vardır [21].

Sonraki tedavinin ana hedefi, yan etkileri en aza indirirken ve bir remisyona ulaşma olasılığına izin verirken, trombosit sayısında hastaya özgü hemostatik olarak kabul edilen sürekli bir artış sağlamaktır. $PLT \geq 100 \times 10^9/L$ olması ve kanama

olmaması tedaviye tam yanıt, PLT 30-100x10⁹/L arasında olması veya tedavi başlangıcına göre PLT artışı ≥ 2 kat olması ile birlikte kanama olmaması ise tedaviye yanıt olarak kabul edilir. Bu şartlar sağlanır ise hastalık remisyona girmiş olarak değerlendirilir [1].

1-TPO-RA'lar: Romiplostim, Eltrombopag, Avatrombopag. TPO-RA'lar, TPO reseptörüne bağlanır ve trombosit üretiminin artmasına yol açan sinyal iletim yollarını aktive ederler [27, 28]. Romiplostim, subkutan olarak haftada 1 mg/kg başlangıç dozunda uygulanır ve trombosit yanıtına göre haftada 10mg/kg'a kadar doz ayarlamaları yapılır [29, 30]. Eltrombopag, hastanın yaşına, Asya kökenine ve karaciğer yetmezliğinin varlığına bağlı olarak günde 25 veya 50 mg başlangıç dozunda, maksimum 75 mg'a kadar uygulanır [31, 32]. Etkisi 2 haftada çıkar. Eltrombopag, çok değerlikli katyonlar içeren ürünlerden (örn. kalsiyum içeren süt ürünleri) 2 saat önce veya 4 saat sonra ağızdan uygulanır. Bunun nedeni şelatör olmasıdır. Ayrıca kronik hepatit C'li hastalarda hepatik dekompanseasyon ve hepatotoksisite riski taşır. Bu nedenle tedavi boyunca düzenli olarak karaciğer testleri ve CBC takibi yapılmalıdır [21]. Avatrombopag başlangıçta günde 1 adet 20 mg'lık hap olarak uygulanır ve sonraki trombosit sayımlarına bağlı olarak doz günde 40 mg'a kadar artırılır. Bu ilaç ağızdan uygulanır, gıda veya katyonlarla etkileşimi yoktur, karaciğer fonksiyonlarının izlenmesini gerektirmez ve sağlıklı gönüllülerde trombosit artışını uyarmada eltrombopag'dan üç ila dört kat daha güçlüdür [21]. TPO-RA'larla maksimum dozda 4 haftalık tedaviye rağmen trombosit sayılarında artış saptanamıyorsa tedavi kesilmelidir [21]. Çalışmalarda yan etkilerin çoğu hafif olarak rapor edilmiştir. Bu ilaçlar kemik iliği retikülin fibrozisinde olası bir artışla ilişkilidir, ancak klinik olarak anlamlı fibrozis riski çok düşük görünmektedir [21]. Son çalışmalar eltrombopag ile katarakt oranında belirgin bir artış olmadığını ve hafif karaciğer fonksiyon testi anormalliklerinin oranının düşük (%15) olduğunu göstermiştir. TPO-RA'lar arteriyel ve venöz tromboz ile ilişkili olabilir. Uzun süreli çalışmalarda hastaların %6'sında arteriyel veya venöz tromboz gelişmiştir. Ancak doğrudan plasebo ile karşılaştırıldığında, bu ilaçların hiçbiri tromboembolizm oranında artışa yol açmamıştır [33, 34].

2-Rituximab. Normal, malign ve otoreaktif B lenfositlerinin yüzeyinde bulunan bir transmembran proteini olan CD20 antijeni için spesifik insan-fare

kimerik monoklonal antikorudur. Rituksimab infüzyonu B hücrelerinin tükenmesine yol açar. Rituksimab'ın Fab kısmı B lenfositlerinde CD20 antijenini bağlar ve Fc kısmı in vitro B hücre lizisini sağlayan immün efektör fonksiyon gösterir. Kompleman bağımlı sitotoksiste, antikor bağımlı hücrel sitotoksiste ve apoptozis indüksiyonu yoluyla etki gösterir. CD20 immünoterapi için uygun hedef olarak görülmektedir. Çünkü hematopoietik kök hücreler, pro-B lenfositler, normal plazma hücreleri ya da diğer normal dokularda bulunmaz. Dozu; 375 mg/m² veya 100 mg/m², haftada bir, toplam 4 doz olacak şekilde düzenlenir. Düşük dozda cevaba ulaşma süresi daha uzundur. Yüksek doz deksametazon ile kombine edildiğinde cevap oranlarının yüksek olduğu bildirilmiştir [19]. Rituximab ile tedavide, splenektomili hastaların splenektomisiz hastalara göre daha erken nüksetme eğilimi vardır [35]. Müteakip tedavide daha genç hastaların splenektomi ile, daha yaşlı hastaların ise rituksimab ile tedavi edilme eğilimi vardı [36]. Yan etki açısından rituximab ölümcül infüzyon reaksiyonları, anaflaksi, ciddi mukokutaneöz reaksiyonlar, serum hastalığı, HBV reaktivasyonu ve progresif multifokal lökoensefalopati için risk uyarısı taşır [19]. Hastalar rituximab uygulamasından önce HBV enfeksiyonu açısından taranmalıdır; daha önce HBV enfeksiyonu geçirmiş hastalar tedavi sırasında ve tedaviden sonraki birkaç ay boyunca izlenmelidir, rituximab gerektiren aktif enfeksiyonu olanlar ise eş zamanlı antiviral tedavi almalıdır. Polisakkarit ve konjuge aşılara karşı immünolojik yanıtlar, rituksimab tedavisi gören İTP hastalarında 6 ay boyunca B-hücresi geri dönene kadar bozulmuştur [37]. Tekrarlayan rituksimab kullanımı hipogamaglobulinemiye neden olabilir. Tekrarlayan dozlar alan hastalarda Ig düzeyleri izlenmelidir [21].

3-Fostamatınib. Fostamatınib, önceki bir tedaviye yetersiz yanıt veren kronik İTP'li yetişkinlerin tedavisi için Nisan 2018'de FDA tarafından onaylanan küçük molekülü bir dalak tirozin kinaz inhibitörüdür. Başlangıç dozu günde iki kez 100 mg, oral alınır. Yanıt vermeyenlerde sıklıkla günde iki kez 150 mg'a yükseltilir. Doz azaltımına yol açan en yaygın yan etkiler hipertansiyon ve diyaredir. 12 hafta sonra yanıt görülmezse ilaç kesilmelidir [21].

4-Daha az sağlam kanıtlara sahip tıbbi tedaviler. İmmünsüpresif ajanlar (MMF, Siklosporin A ve Azatioprin dahil) diğer tedaviler başarısız ise kullanılabilir. Danazol ve dapson, bazı hastalarda (örneğin splenektominin kontrendike olduğu

veya diğerk ajanların kullanılmadığı durumlarda) özellikle yararlı olabilecek "kortikosteroid koruyucu" ajanlardır. Vinka alkaloidleri nörolojik toksisite nedeniyle kronik bir tedavi seçeneğı değıldir [21].

5-Cerrahi: Splenektomi. Splenektomi uzun süreli tedavisiz remisyonlarla ilişkilidir. Remisyon veya trombosit sayısının hemostatik bir seviyede stabilize edilmesi olasılığı nedeniyle splenektomi yapmadan önce tanıdan itibaren 12 ay beklenmesi önerilir. Laparoskopik cerrahi, açık cerrahi kadar etkili olup hasta için daha konforludur. Splenektomi sonrası trombosit sayısı $30-50 \times 10^9/L$ üzerinde ise tromboproflaksi düşünölmelidir. Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis ve Haemophilus influenzae'ya karşı uygun aşılama splenektomiden 2 hafta önce yapılmalı ve ulusal kılavuzlara göre sürdürölmelidir; rituximab ile yakın zamanda (6 ay içinde) tedavi aşılama etkinliğini bozabilir. Hastalar splenektominin uzun vadeli riskleri (tromboz, enfeksiyon ve kanser oranlarında artış) konusunda bilgilendirilmeli ve bu komplikasyonları azaltmaya yönelik tavsiyelere uymaları için eğitilmelidir [21].

2.1.4.6. Çoklu Tedavilerde Başarısız Olan Hastalarda Tedavi Seçenekleri

Öncelikle teşhis yeniden gözden geçirilmelidir. Daha önce yapılmadıysa kemik iliğı incelemesi yapılmalıdır. Tedavi ihtiyacı trombosit sayısı, kanama riski göz önünde bulundurularak yeniden yapılmalıdır. Önceki tedavilerin yeterliliğı yeniden gözden geçirilmelidir. Örneğın, tam doz TPO-RA verilmeli ya da yanına düşük doz kortikosteroid eklenerek yanıt olup olmadığı araştırılmalıdır. İleri tedavinin risk ve faydaları değıerlendirilmelidir. Daha önce yapılmadıysa splenektomi olasılığı yeniden değıerlendirilmelidir. Denenmemişse daha az sağlam kanıtlara dayanan tıbbi tedaviler hasta ile etki-yan etki profili görüşölerek denenebilir. En son olarak bir klinik araştırmaya kaydolunabilir. Splenektomiye yanıt verdikten 1 yıl sonra nükseden hastalarda, aksesuar dalak araştırması yapılmalı ve bulunursa rezeke edilmelidir. Bir TPO-RA'dan diğerkine geçmenin ve ardışık tedavinin yanıt ve yan etkiler üzerinde olumlu etkisi olduğı gösterilmiştir. Son çare olarak kullanılan diğerk tedaviler arasında kombinasyon kemoterapisi ve hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HSCT) yer almaktadır. Bu tedavi seçeneklerinin yan etkileri ciddi olabilir ve kullanımlarını destekleyen veriler sınırlıdır [21].

2.1.4.7. Hayatı Tehdit Eden Durumlarda Tedavi

Acil ameliyat gerektiren, kanama riski yüksek olan veya aktif merkezi sinir sistemi, gastrointestinal veya genitouriner kanaması olan hastalarda trombosit sayısını acilen artırmak için IVIg (1 gr/kg tek veya gerekirse 2 doz) + kortikosteroid (pulse veya orta-yüksek doz) ardından trombosit süspansiyonu desteği en çok tercih edilen kombinasyondur [19]. Başlangıç tedavileriyle birlikte antifibrinolitikler (Oral veya IV traneksamik asit ve e-aminokaproik asit) kanama miktarını azaltmada faydalıdır [19].

IVIg + kortikosteroid + ardından trombosit süspansiyonu tedavisine önemli bir yanıt alınamaması halinde, bir TPO-RA kullanımı düşünülmelidir. TPO-RA'ların bir yanıt başlatması 5 gün ve rituksimabın genellikle 3 ila 4 hafta sürmesine rağmen, özellikle cerrahi aday olmayan veya diğer tedaviler için önemli kontrendikasyonları olan hastalarda her ikisinin de erken uygulanması düşünülebilir. Ayrıca, neredeyse tüm diğer tedaviler kısa ömürlü olacağından, bu ajanların uygulanması 2 hafta sonra acil servise tekrar başvurma ihtiyacını sınırlayabilir [21].

Ek seçenekler arasında çok nadir olarak IV anti-D (ancak etkisi 4-5 günde başlar), vinkristin veya vinblastin (etki piki 7-9 gün) ve acil splenektomi yer alabilir. Endikasyonu olmayan acil durum tedavileri; plazmaferez ve rekombinant faktör VIIa'dır [19].

Bunların yanı sıra trombosit fonksiyonunu azaltan ilaçların kesilmesi, kan basıncının kontrolü, regl döneminin engellenmesi ve travmayı en aza indirme çabaları yer alır.

2.2. İTP ve Mevsimsellik İlişkisi

Erişkin İTP ve mevsimler arasındaki ilişki daha önce de Dünya'nın farklı bölgelerinde çalışma konusu olmuştur ve bu çalışmalardan farklı sonuçlar elde edilmiştir.

2017'de *European Journal of Internal Medicine*'de yayınlanan Fransa'da yapılmış bir çalışmada kışın İTP insidansındaki artış superimpose influenza insidansı ile yüksek ilişkili bulunmuş ve özellikle bu dönemde görülen İTP'nin 3 aydan kısa sürmesi dikkat çekmiştir. İTP başlangıcı ile hasta oranları kış aylarından

Ocak/Şubat'ta Ağustos'a göre daha yüksek bulunmuştur. Bu popülasyonda, biri Haziran'da ve diğeri Ekim'de olmak üzere insidansın yükselmesinde 2 daha küçük zirve gözlemlenmiştir. Buna karşın, persistan veya kronik İTP insidansında aylar arasında kayda değer bir çeşitlilik görülmemiştir. Genel olarak bu çalışma, 3 aydan kısa süren İTP'nin virüsler gibi akut enfeksiyonlara bağlı olduğu ve bunlarla tetiklendiği yönünde fikir verir [3].

2015'te *Therapeutic Advances in Hematology*'de yayınlanmış olan diğeri bir çalışma ABD'de yapılmış olup İTP'ye bağlı hastane yatışlarında mevsimsel eğilim olmadığını göstermiştir. Sonuç olarak erişkinlerde İTP'nin sinsi başlangıçlı olabileceği ve daha önceden viral enfeksiyon, diğeri enfeksiyonlar var olmadan kronik süreçte ortaya çıkabileceği düşünülmüştür [4].

Son olarak *Balkan Medical Journal*'da 2015'te yayınlanan ülkemizde Akdeniz ikliminin görüldüğü bölgelerde yapılan bir çalışmada İTP'nin çoğunlukla ilkbaharda, özellikle Mayıs ayında teşhis edildiği gözlenmiştir. Ayrıca kortikosteroid dirençli ve kronik İTP vakalarının da çoğunlukla ilkbaharda teşhis edildiği görülmüştür. Bu dönem, atmosferik polen tanelerinin en yoğun olarak ilkbaharda Mart-Haziran aylarında görüldüğü dönem ile çakışmaktadır. Bu çalışma ile Akdeniz ikliminin görüldüğü bölgelerde ilkbaharda maksimum seviyelere ulaşan atmosferik polenlerin (örneğin *Platanus*, *Pinus* ve *Gramineae*) bağışıklık sistemini sürekli olarak tetiklediği ve bunun sonucunda özellikle genetik yatkın ya da disregüle bir bağışıklık sistemine sahip olan atopik bireylerde trombositlere karşı otoantikor geliştiği düşünülmektedir [2].

3. MATERİYAL ve METOD

3.1. Araştırmanın Tipi

Çalışmamız tek merkezli, retrospektif bir çalışmadır.

3.2. Etik Kurul Onayı

İmmün trombositopenik purpura ile mevsimselliğin ilişkisinin incelenmesi isimli tez konusunun T.C. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı tarafından 25.02.2021 tarihli, 107 sayılı ve 27.10.2022 tarihli, 72867572.050.01.04 sayılı kararı ile etik kurallara uygun olduğu görülmüştür.

3.3. Araştırmanın Örnekleme ve Hastaların Seçimi

2006-2022 tarihleri arasında, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesinde İTP tanısı almış ve takibe alınmış 437 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastalar 18 yaş üzeridir; bu yaş altındaki hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Fizik muayenesinde splenomegalisi olan hastalar ayrıca kaydedilmiştir. Hastaların başlangıç cinsiyet, yaş, hemoglobin, lökosit, nötrofil, trombosit değerleri, HbsAg, anti-Hbs, anti-HCV, anti-HIV ve anti-nükleer antikor parametreleri kaydedilmiştir.

İTP hastaları üç aydan uzun ve kısa süren İTP olarak iki grupta incelenmiştir. Trombositlerin ≥ 30000 olması tedaviye yanıt olarak kabul edilmiş ve bu yanıt ne zaman ulaşıldığı gün olarak kaydedilmiştir. Relaps ise trombosit sayısının ≤ 30000 olması olarak değerlendirilmiştir.

Verilen tedaviler ve relaps olan hastalarda relaps zamanı ve remisyonun ne kadar sürdüğü ay olarak kaydedilmiştir. Tüm bu verilerin, hastaların ilk tanı aldıkları tarihe göre mevsimler ile ilişkisi istatistiksel olarak incelenmiştir. Mevsimler; ilkbahar, yaz, sonbahar ve kış olarak tanımlanmıştır. İlkbahar mevsimi; Mart-Nisan-Mayıs, yaz mevsimi; Haziran-Temmuz-Ağustos, sonbahar mevsimi; Eylül-Ekim-Kasım ve kış mevsimi; Aralık-Ocak-Şubat aylarını kapsamaktadır. İstatistiksel değerlendirme, parametreler arasında mevsimlere yönelik olarak ayrı ayrı yapılmıştır.

3.3.1. Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri

Araştırmamız için 2006-2022 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Biriminde İTP tanısı ile takip edilen 437 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Dışlanma kriterleri taşıyan 281 hasta çalışma dışı bırakıldı. Hastane otomasyon sisteminde ve dosyalarında bilgilerinin tamamına ulaşılabilen 156 hasta ile çalışma grubu oluşturuldu.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. Hastaların primer İTP tanısı almış olması
2. 18 yaşından büyük olması

Çalışmadan dışlanma kriterleri

1. Gebeler
2. Malignitesi olanlar
3. Bağı dokusu hastalığı ve inflamatuvar barsak hastalığı olanlar
4. 18 yaş altı hastalar çalışma dışı bırakılacaktır.

3.4. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler “IBM SPSS Statistics for Windows. Version 25.0 (Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corp., Armonk, NY, ABD)” kullanılarak yapıldı. İstatistiksel analizlere geçmeden önce veri giriş hatasının olmaması ve parametrelerin beklenen aralıkta olup olmadığı ile ilgili kontroller yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler, kategorik değişkenler için n ve %, sürekli değişkenler için Mean±SD ve Median (IQR) olarak sunulmuştur. Veriler normallik varsayımları açısından incelendiğinde Kolmogorov-Smirnov değerleri $p < 0,05$ olarak belirlenen sürekli değişkenlerin mevsim grupları arasında karşılaştırılmasında Kruskal Wallis test tanı ayları karşılaştırılmasında Mann Whitney U test kullanılmıştır, Kolmogorov-Smirnov değerleri $p > 0,05$ olarak belirlenen sürekli değişkenlerin mevsim grupları arasında karşılaştırılmasında İANOVA test tanı ayları karşılaştırılmasında Independent t test kullanılmıştır. Post-hoc test olarak Bonferroni test kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Pearson Chi Square test ve Fisher’s Exact test kullanılmıştır. $p < 0,05$ istatistikçe anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

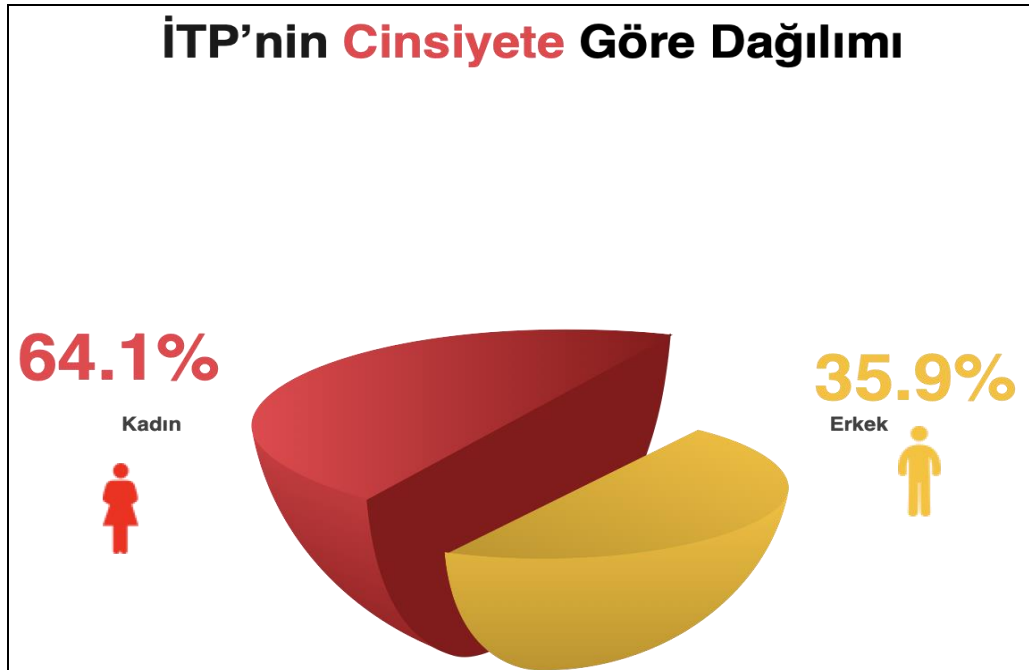
Çalışmamıza 2006-2022 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Hastanesi'ne başvurmuş olan 156 primer İTP tanılı hasta alınmıştır.

Bunların 100'ü (%64,1) kadın, 56'sı (%35,9) erkekti. En genç hasta 19, en yaşlı hasta ise 92 yaşında olup, hastaların yaş ortalaması $49,53 \pm 18,34$ seneydi. Total olarak bakıldığında kadın sayısının erkek sayısına göre daha fazla olduğu görüldü. Ancak cinsiyetin ve yaş ortalamasının mevsimlere göre dağılımında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p=0,356$, $p=0,108$).

Tablo 4.1. Cinsiyet ve yaşın mevsimlere göre sınıflanması

	Total	İlkbahar	Yaz	Sonbahar	Kış	<i>p</i>
Cinsiyet n (%)						0,356
Kadın	100 (64,1)	33 (75)	26 (59,1)	20 (58,8)	21 (61,8)	
Erkek	56 (35,9)	11 (25)	18 (40,9)	14 (41,2)	13 (38,2)	
Yaş (Ort.±SS)	49,53±18,34	45,09±17,75	51,47±19,06	49,61±19,15	55,26±17,45	0.108

Pearson Chi Square test, ANOVA test



Şekil 4.1. İTP'nin cinsiyete göre dağılımı

Hastalar splenomegalisi veya aksesuar dalağı olup olmamasına göre sınıflandı. 144 (%94,7) hastanın splenomegalisi yoktu. 8'sinde (%5,3) splenomegali saptandı. Ancak ek bir hastalık tanısı yoktu. 4 (%2,6) hastada aksesuar dalak mevcuttu. Splenomegali veya aksesuar dalak varlığı ya da yokluğunun mevsimler ile bir ilişkisi saptanmadı ($p=0,513$).

Tablo 4.2. Splenomegali ile mevsimler arasındaki ilişki

	Total	İlkbahar	Yaz	Sonbahar	Kış	<i>p</i>
Splenomegali n (%)						<i>0,513</i>
Yok	144 (94,7)	38 (86,4)	41 (93,2)	33 (97,1)	32 (97)	
Var	8 (5,3)	4 (9,1)	2 (4,5)	0 (0)	2 (4,5)	
Aksesuar dalak	4 (2,6)	2 (4,5)	1 (2,3)	1 (2,9)	0 (0)	

Fisher's Exact test

Hastaların 134'ünde (%85,9) ANA negatif saptandı. 20'sin de (%12,8) pozitif olup, 2 (%1,3) tanesinde borderline olarak sonuçlandı. Hastaların hiçbirinde romatolojik bir hastalık öyküsü yoktu. ANA'nın mevsimlerle arasında bir ilişki saptanmadı ($p=0,280$).

Tablo 4.3. ANA ile mevsimler arasındaki ilişki

	Total	İlkbahar	Yaz	Sonbahar	Kış	<i>p</i>
ANA n (%)						<i>0,280</i>
Negatif	134 (85,9)	40 (90,9)	36 (81,8)	31 (91,2)	27 (79,4)	
Pozitif	20 (12,8)	4 (9,1)	8 (18,2)	3 (8,8)	5 (14,7)	
Borderline	2 (1,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (5,9)	

Fisher's Exact test

106 (%67,9) hastanın Anti-Hbs değeri negatif olup, 50 (%32,1) hastanın pozitif. Anti-Hbs ile mevsimler arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,458$).

Tablo 4.4. Anti-Hbs ile mevsimler arasındaki ilişki

	Total	İlkbahar	Yaz	Sonbahar	Kış	p
Anti-Hbs n (%)						<i>0,458</i>
Negatif	106 (67,9)	33 (75)	31 (70,5)	22 (64,7)	20 (58,8)	
Pozitif	50 (32,1)	11 (25)	13 (29,5)	12 (35,3)	14 (41,2)	

Pearson Chi Square test

150 (%96,2) hastanın HbsAg değeri negatif olup, 6 (%3,8) hastanın pozitifliği. HbsAg ile mevsimler arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,468$).

Tablo 4.5. HbsAg ile mevsimler arasındaki ilişki

	Total	İlkbahar	Yaz	Sonbahar	Kış	p
HbsAg n (%)						<i>0,468</i>
Negatif	150 (96,2)	41 (93,2)	43 (97,7)	34 (100)	32 (94,1)	
Pozitif	6 (3,8)	3 (6,8)	1 (2,3)	0 (0)	2 (5,9)	

Fisher's Exact test

151 (%96,8) hastanın Anti-HCV değeri negatifliği. 5 (%3,2) hastanın Anti-HCV değeri pozitifliği. Mevsimler ile Anti-HCV arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p=0,764$).

Tablo 4.6. Anti-HCV ile mevsimler arasındaki ilişki

	Total	İlkbahar	Yaz	Sonbahar	Kış	p
Anti HCV n (%)						<i>0,764</i>
Negatif	151 (96,8)	42 (95,5)	42 (95,5)	34 (100)	33 (97,1)	
Pozitif	5 (3,2)	2 (4,5)	2 (4,5)	0 (0)	1 (2,9)	

Fisher's Exact test

156 hastanın hepsinde Anti-HIV testi negatif olarak sonuçlanmıştır. Bu nedenle mevsimsel yatkınlık çalışılmamıştır.

Başlangıç tedavisinde 111 (%71,2) hastaya 1mg/kg steroid verildi. 2 (%1,3) hastaya IVIG, 13 (%8,3) hastaya steroid+IVIG, 1(%0,6) hastaya

steroid+IVIG+Rituximab+ Eltrombopag, 1 (%0,6) hastaya steroid+Eltrombopag tedavisi verildi. 28 (%17,9) hastanın tanı anında tedavi ihtiyacı olmadı. Başlangıç tedavisi ile mevsimsellik arasında bir ilişki saptanmadı ($p=0,810$).

Tablo 4.7. Başlangıç tedavisi seçimi

1mg/kg steroid	111 (71,2)
IVIG	2 (1,3)
Steroid+IVIG	13 (8,3)
Tedavi almamış	28 (17,9)
Steroid+IVIG+Rtx+Eltrombopag	1 (0,6)
Steroid+Eltrombopag	1 (0,6)
Tedavi, n (%)	0,810

Fisher's Exact test

Hastalar tedaviye yanıt açısından değerlendirildi. PLT değeri 30000 ve üzeri olan değerlere sahip hastalar tedaviye yanıtı olarak kabul edildi. 5 (%3,9) hasta tedaviye yanıtı olup, 123 (%96,1) hasta tedaviye yanıtı bulundu. 28 hasta ise tedavi almamıştı. Hastaların tedaviye yanıtı ile mevsimler arasında bir ilişki saptanamadı ($p=0,382$).

Tablo 4.8. Tedaviye yanıt ile mevsimler arasındaki ilişki

	Total	İlkbahar	Yaz	Sonbahar	Kış	<i>p</i>
Tedaviye yanıt n (%)						0,382
PLT<30000	5 (3,9)	0 (0)	2 (5,4)	2 (7,7)	1 (3,4)	
PLT≥30000	123 (96,1)	36 (100)	35 (94,6)	24 (92,3)	28 (96,6)	

Fisher's Exact test

Hastalar, relaps açısından değerlendirildi. PLT değeri 30000 ve altı olan bireyler relaps olarak kabul edildi. 71 (%46,7) hastada relaps gelişmedi. 78 (%51,3) hastada relaps gelişti. 3 (%2) hasta ise remisyona ile relaps arasındaki süreçte başka nedenlerle ex oldu. 4 hasta ise yapılan tüm tedavilere rağmen hiç remisyona girmedi. Relaps ile mevsimsellik arasında bir ilişki saptanamadı ($p=0,688$).

Tablo 4.9. Relaps ile mevsimler arasındaki ilişki

	Total	İlkbahar	Yaz	Sonbahar	Kış	<i>p</i>
Relaps n (%)						0,688
PLT>30000	71 (46,7)	20 (45,5)	19 (45,2)	19 (57,6)	13 (39,4)	
PLT≤ 30000	78 (51,3)	23 (52,3)	22 (52,4)	13 (39,4)	20 (60,6)	
ex	3 (2,0)	1 (2,3)	1 (2,4)	1 (3)	0 (0)	

Fisher's Exact test

Hastalar hastalık sürelerine göre akut, kronik-persistan olarak sınıflandı. 3 aydan uzun süren hastalar kronik, persistan olarak, 3 aydan kısa süren hastalar akut olarak tanımlandı. Çalışmaya alınan hastalardan 48 (%30,8) tanesi akut, 105 (%67,3) tanesi kronik-persistan olarak değerlendirildi. 3 (%1,9) hasta bu süreçte ex oldu. Hastalık süresi ile mevsimler arasında bir ilişki saptanmadı ($p=0,623$).

Tablo 4.10. Akut, kronik, persistan seyir ile mevsimler arasındaki ilişki

	Total	İlkbahar	Yaz	Sonbahar	Kış	<i>p</i>
Akut, kronik-persistan, n (%)						0,623
<3 ay	48 (30,8)	10 (22,7)	16 (36,4)	9 (26,5)	13 (38,2)	
>3 ay	105 (67,3)	33 (75)	27 (61,4)	24 (70,6)	21 (61,8)	
ex	3 (1,9)	1 (2,3)	1 (2,3)	1 (2,9)	0 (0)	

Fisher's Exact test

Hastaların ortalama beyaz küre (WBC) değeri tanı anında 7,10 (3,25) saptanmış olup, mevsimsel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,221$).

Tablo 4.11. Ortalama WBC'nin mevsimler ile ilişkisi

	Total	İlkbahar	Yaz	Sonbahar	Kış	<i>p</i>
WBC Median n (%)						0,221
WBC Median	7,10(3,25)	7,80(4,20)	7,30(2,40)	6,65(2,75)	6,50(2,80)	

Kruskall Wallis test

Hastaların ortalama nötrofil sayısı tanı anında 4,50 (2,35) saptanmış olup, mevsimsel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,330$).

Tablo 4.12. Ortalama nötrofil sayısının mevsimler ile ilişkisi

	Total	İlkbahar	Yaz	Sonbahar	Kış	<i>p</i>
Nötrofil Sayısı Median, n (%)						0,330
Nötrofil Sayısı Median	4,50(2,35)	4,90(3,20)	4,60(2,00)	4,35(1,95)	4,00(2,00)	

Kruskall Wallis test

Hastaların ortalama hemoglobin (Hgb) sayısı tanı anında 13,40 (2,55) saptanmış olup, mevsimsel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,482$).

Tablo 4.13. Ortalama Hgb sayısının mevsimler ile ilişkisi

	Total	İlkbahar	Yaz	Sonbahar	Kış	<i>p</i>
Hgb Median n (%)						0,482
Hgb Median	13,40(2,55)	13,00(2,05)	13,60(2,35)	13,25(3,05)	13,30(2,15)	

Kruskall Wallis test

Hastaların ortalama PLT değeri tanı anında 14,00 (28,00) saptanmış olup, mevsimsel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,801$).

Tablo 4.14. Ortalama PLT değerinin mevsimler ile ilişkisi

	Total	İlkbahar	Yaz	Sonbahar	Kış	<i>p</i>
PLT Median n (%)						0,801
PLT Median	14,00(28,00)	13,00(31,00)	16,00(21,00)	23,00(53,00)	13,00(16,50)	

Kruskall Wallis test

Hastaların ortalama remisyon süreleri 32,00 (62,25) ay saptanmış olup, mevsimsel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,350$).

Tablo 4.15. Ortalama remisyon süresinin mevsimler ile ilişkisi

	Total	İlkbahar	Yaz	Sonbahar	Kış	<i>p</i>
Remisyon süresi, n (%)						0,350
Remisyon süresi	32,00(62,25)	34,00(62,00)	27,00(61,00)	38,00(118,25)	25,00(55,50)	

Kruskall Wallis test

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

İTP ve mevsimler arasındaki ilişki daha önce de Dünya'nın farklı bölgelerinde çalışma konusu olmuştur ve bu çalışmalardan farklı sonuçlar elde edilmiştir.

Çalışmamızda primer İTP tanı ve atak sıklığında mevsimsel eğilimin olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$). Ulaştığımız sonuçlar Amerika'da yapılmış çalışmayı destekler niteliktedir [4]. Giri ve arkadaşlarının bu çalışmasında, tüm ülkede kullanılan veri tabanından faydalanılmış olup geniş örneklem büyüklüğü ve farklı bölgeleri içermesi ile iklimsel ve çevresel çeşitlilik sağlamaktadır [4]. Yine Amerika'da polen maruziyeti ve alerjik rinit semptomlarına bağlı ilaç kullanımı artışı arasındaki ilişki araştırılmış olup 28 farklı merkezden polen verisi toplanmış ve bu merkezlerin her birinin polen sezonu gün sayısı olarak belirlenmiştir [38]. Ayrıca ağaç, çim, ot poleni gün sayısı ayrı ayrı kategorize edilmiştir [38]. Bu verilerde de görüldüğü üzere Amerika'nın kimi bölgesinde 300 günden fazla polen maruziyeti olurken kimi yerinde bu 173 güne kadar düşmektedir [38].

Bizim çalışmamız sadece Isparta ilini kapsamakta olup Akdeniz bölgesi'nde olmasına rağmen iklimsel olarak karasal iklim özelliklerini göstermektedir. *Tombak ve arkadaşlarının* Akdeniz ikliminin hüküm sürdüğü illerde yapılan çalışmasında ise ilkbaharda maksimum seviyelere ulaşan atmosferik polenlerin (örneğin *Platanus*, *Pinus* ve *Gramineae*) bağışıklık sistemini sürekli olarak tetiklediği dolayısıyla İTP'nin çoğunlukla ilkbaharda, özellikle de Mayıs ayında teşhis edildiği gözlemlenmiştir [2]. Antalya'da 2008-2009 yıllarında üst üste 2 yıl polenler üzerine yapılmış bir çalışmada en fazla ağaçsı polen taneleri Şubat-Mayıs ayları arasında görülmüştür [39]. Antalya'da atmosferde en büyük etkiye sahip baskın polen türleri olarak alınan yedi bitki taksonu; Cupressaceae/Taxaceae (% 38,33), *Pinus* (%24,18), *Olea europaea* (%6,86), *Morus* (%5,17), Poaceae (%4,88), *Platanus* (%4,66) ve *Quercus* (%4,58)'dur [39]. Antalya'da baskın olan bu polen türlerinin önemli allerjenler olduğu ve toplam polen konsantrasyonunun %88,65'ini oluşturduğu bildirilmiştir [39]. Antalya atmosferinde Şubat-Mayıs ayları arasında yüksek seviyelerde kaydedilen polen konsantrasyonları Mart ayında zirveye ulaşmış ve yaz aylarında yüksek sıcaklıklara paralel olarak belirgin bir şekilde azalmıştır [39] Yine

bu çalışmada varılan diğer bir sonuç da her iki gruptan polenlerin aylık bazda sıklığı; Temmuz, Ağustos ve Eylül aylarında otsu bitki polenlerinin baskın olduğunu, Şubat, Mart, Nisan, Mayıs ve Haziran aylarında ise odunsu taksonların baskın olduğudur [39]. Ayrıca bu çalışmada Gramineae ailesine ait veri bulunmamaktadır [39]. Bu da Gramineae ailesine ait taksonların Antalya'da yazların sıcak ve kurak olması nedeni yeterli polen üretmediğini akla getirmektedir.

Ülkemiz farklı coğrafi bölgelerde, farklı iklim yapısına ve farklı bitki örtüsüne sahiptir [40]. Bu nedenle atmosferdeki polen türlerinin, yoğunluğunun ve çeşitliliğinin bölgesel farklılıklar göstermesi beklenir [40]. Isparta'da en fazla bulunan polen türleri ise; Pinus, Cupressaceae ve Gramineae'dir [40]. Isparta iline özel 1995'te yapılmış bir polen çalışmasında Isparta atmosferinde polenler Şubat ayında görülmeye başlanmış olup Nisan ayında artmaya başlayarak Mayıs ayında maksimum seviyeye ulaştığı gözlemlenmiştir [41]. Haziran ayından itibaren atmosferdeki polen miktarında belirgin bir azalma olduğu ve bunun da sebebinin atmosfere fazla miktarda polen veren odunsu taksonların çoğunun polinizasyon döneminin sona ermesi olarak bulunmuştur [41]. Temmuz-Eylül ayları arasında otsu bitkiler hakim duruma geçer [41]. Ekim ayında polinizasyon oldukça azalmakla birlikte bu ayın sonuna kadar devam eder [41].

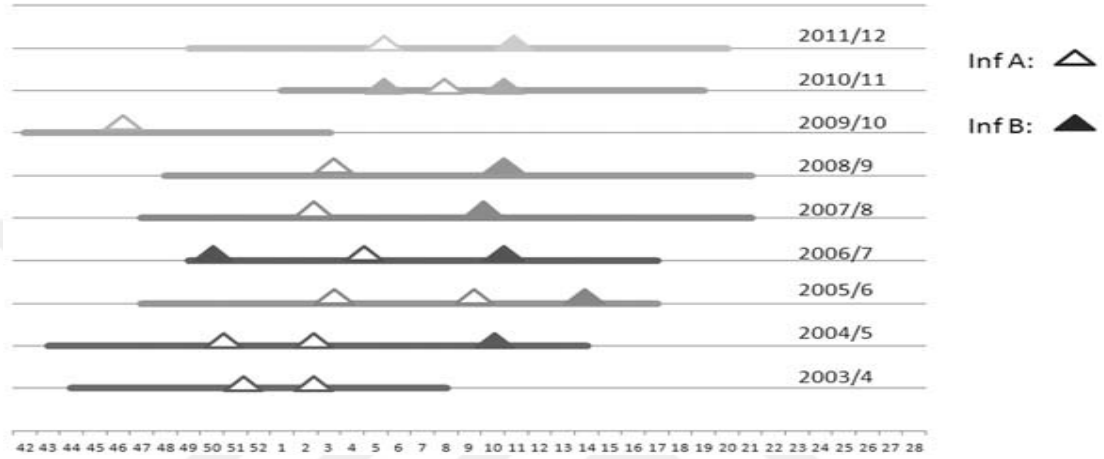
İTP ile mevsimler arasındaki ilişki üzerine Fransa'da yapılmış olan çalışmada İTP insidansının kış aylarında daha fazla olduğu, bunun da viral enfeksiyonlarla özellikle İnfluenza ile ilişkili olduğu saptanmıştır [3]. Ek olarak insidans trendinin Haziran'da ve Ekim'de 2 küçük zirve daha yaptığı görülmüştür [3]. Ayrıca bu dönemde tanı konan İTP vakalarının 3 aydan kısa sürdüğü gözlenmiştir [3]. Diğer yandan Fransa'nın iklim ve bitki örtüsü olarak Isparta'dan çok farklı olması dikkat çekicidir. Kuzey Avrupa'da Betula türleri, polen allerjisi üreten ana ağaçtır [42]. Fraxinus türleri, Kuzey Avrupa ve Amerika'da yaygındır [42]. Her iki ağaç da Mart-Nisan aylarında birlikte tozlaşır [42]. Bunun dışında Fransa'da polen konsantrasyonları ve astım atakları arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada bazı polen türlerinin (*Platanus* spp., *Carpinus* spp.) konsantrasyonları düşük olmasına rağmen artmış astım alevlenmeleri ile ilişkilendirilmiştir [42]. Bu da bağışıklık sistemini tetikleyen protein yapıda olan polenlerin cinslerinin de önemli olduğunu düşündürmektedir. Yine Fransa'nın bitki örtüsünde Pinus türleri olmasına rağmen

polen haritalarının gösterildiği ve konsantrasyonlarına göre dönemsel allerjik riskin belirtildiği Ulusal Aerobiyojik İzleme Ağı'nda (Réseau National de Surveillance Aérobiologique) Pinus türleri allerjen olarak kabul edilmemiştir. Ancak ülkemizde, astım ve allerjik rinitli hastalarda yapılmış çalışmalarda Pinus türlerine duyarlılık tespit edilmiştir [43]. Bu nedenle ülkemizde atmosferik polen araştırmalarının yapıldığı bölgelerin çoğunda hem yoğun hem de uzun bir dönem havada tespit edilen Pinus polenleri, tarafımızca allerjen olarak kabul edilmekte ve duyarlı bireylerde bağışıklık sistemini tetikleyerek çeşitli hastalıklara yol açmaktadır [43]. Bizim çalışmamızda özellikle Şubat-Mayıs ayları arasında İTP yoğunlaşması saptanmamıştır.

Fransa'da İTP vakalarının epidemiyolojisini araştıran çalışma, insidansın yıl içinde döngüsel olarak değiştiğini hem erişkinlerde hem de çocuklarda Ocak/Şubat aylarında zirve yaptığını ve özellikle Ağustos ayı olmak üzere yaz aylarında en düşük seviyeye indiğini göstermiştir [3]. Bu patern, influenza enfeksiyonunun görülme dönemi ile benzerdir ve enfeksiyonun pik yaptığı dönem İTP'nin pik yaptığı dönem ile korelasyon göstermektedir [3]. Ancak İnfluenza ile ilişkili veriler pratisyen hekimlerin klinik teşhislerinin iletildiği Fransız Sağlık Gözetim Enstitüsünden elde edilmiştir [3]. Bu nedenle klinik tabloya sebep olan virüs İnfluenza ya da İnfluenza benzeri hastalık etkenlerinden (Respiratuvar sinsitial virüs (RSV), human parainfluenza virüs (HPIV), human metap-neumovirus (HMPV), enterovirus (EV), human parechovi-rus (HPeV), human rhinovirus (HRV), coronavirus (CoV), human bocavirus (HBoV) ve adenoviruslar (AV) biri olabilir.

Diğer taraftan İTP epidemiyolojisi ile ilgili yapılan bizim çalışmamızdan önceki 3 çalışma da 2009 İnfluenza pandemisini içine almaktadır [2-4]. Nisan 2009'da Meksika'da ortaya çıkan H1N1 İnfluenza A virüsü tüm Dünya'ya yayılmıştır [44]. Ülkemizde de pandemi döneminde İnfluenza aktivitesi 2009 yılının 22. haftasında başlayıp, 2010 yılının birinci haftasında sonlandığı gözlenmiştir [44]. Ancak normal şartlarda ülkemizde grip sezonu Ekim-Mayıs ayları arası olarak tanımlanmaktadır [44]. Yine aynı sürveyans çalışmasında 2005-2006 sezonundan başlayarak grip aktivitesinin ve izolasyonların ileri tarihlere kaydığı; ocak-şubat aylarında virus izolasyonunun pik yaptığı ve influenza viruslarının nisan ayı sonuna kadar dolaşımda oldukları görülmektedir [44]. İnfluenza benzeri hastalık yapan

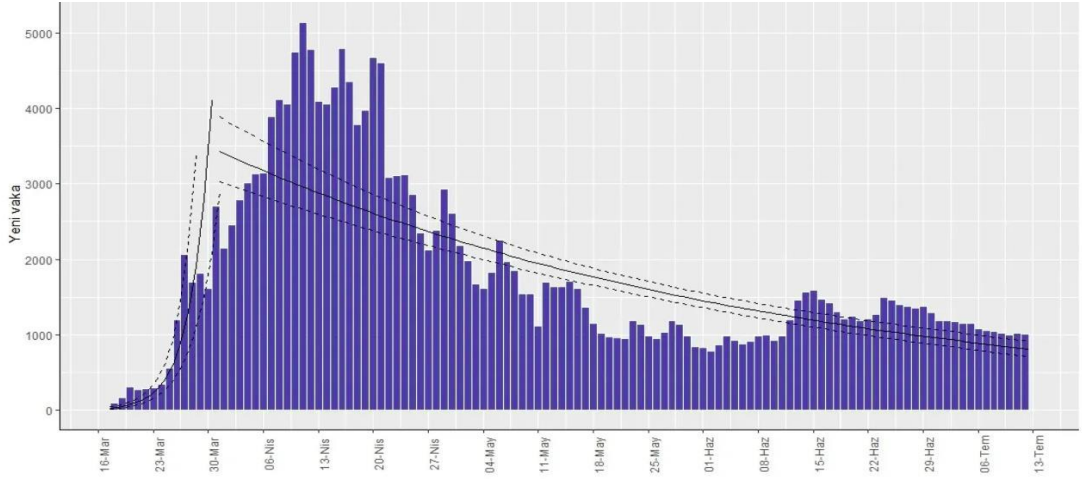
virüslerin aktivite dönemleri de değişkendir [44]. Genelde 43-44. Haftalarda kendini gösterse de 2010-2011 sezonunda olduğu gibi çok daha geç tarihlerde de ortaya çıkabilmektedir [44]. Bir diğer değişim ise virüs alt tiplerine bakıldığında, yıllar içinde gittikçe daha yüksek oranda İnfluenza B virüslerine rastlandığı gözlenmektedir [44]. Gerek H1N1 sezonunda gerekse Ekim-Mayıs ayları arasında anlamlı İTP tanı artışı gözlenmemiştir.



Şekil 5.1. 2003-2012 döneminde ülkemizde grip aktivite dönemleri (-) ve izolasyonun pik yaptığı (Δ) dönemler.

Çalışmamızın hasta içeriği 2006-2022 yılları arasını kapsamaktadır. Bu yönüyle çalışmamız hem 2009'da yaşanan İnfluenza pandemisini hem de 11 Mart 2020 tarihinde ülkemizde saptanan ilk vaka ile başladığı kabul edilen COVID-19 pandemisini içine almaktadır.

COVID-19 ile İTP arasındaki ilişki daha önce de olgu sunumu olarak Laali ve arkadaşları tarafından literatürde yayınlanmıştır [45]. Ek olarak COVID-19 aşılınca da İTP'nin tetiklenebildiği saptanmış, özellikle aşılardan sonraki birkaç hafta içinde ortaya çıktığı gözlenmiştir [46]. Bu durum çoğunlukla cinsiyet farklılığı olmaksızın yaşlı bireylerde görülmüştür [46]. İnsidansı milyon doz başına yaklaşık 0,80 ila 11,3'tür [46]. COVID-19 aşısından sonra kronik İTP tanılı olan ve özellikle splenektomi geçirmiş veya 5'ten fazla ilaçla tedavi görmüş hastalar rekürrens açısından risk altındadır [46].



Şekil 5.2. COVID-19 salgını eğrisi, 12.07.2020 [47]

Biz bu çalışmada; İTP tanı konulma, rekürrensente, akut veya persistan seyretme açısından mevsimsel bir farklılığın olup olmadığını, İTP üzerinde viral etkenler veya polen maruziyetinin ne kadar etkili olduğunu araştırmayı hedefledik ancak anlamlı bir ilişki saptamadık.

Çalışmamız, primer İTP tanılı 156 hasta ile yapılmıştır. Bunların 100'ü (%64,1) kadın, 56'sı (%35,9) erkekti. Total olarak bakıldığında kadın sayısının erkek sayısına göre daha fazla olduğu görüldü. Fransa'da yapılmış çalışmada 536 primer İTP tanılı hastanın 358'i kadın, 178'i erkektir [3]. Ülkemizde yapılan diğer çalışmada ise 165 hasta çalışmaya dahil edilmiş olup bunların 124'ü kadın, 41'i erkektir [2]. Erişkinde İTP 60 yaşa kadar kadınlarda daha fazladır, sonra sıklığı erkek ve kadınlarda eşitlenir [48]. Östrojen hormonu otoimmün olaylarla daha önce de ilişkilendirilmiştir [49]. Özellikle İTP ile ilgili olarak östrojenin hastalık ifadesini değiştirebileceği yönünde kanıtlar vardır [49]. Ekzojen östrojen kullanımı sonrası ciddi trombosit düşüklüğü de birkaç vakada gösterilmiştir [49]. Tüm bu bulgular ışığında çalışmamızda da literatüre benzer şekilde kadınlarda İTP'nin daha sık olduğu görüldü. Ayrıca cinsiyetin mevsimlere göre dağılımında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,356$).

Çalışmamızda en genç hasta 19, en yaşlı hasta ise 92 yaşında olup, hastaların yaş ortalaması $49,53 \pm 18,34$ seneydi. Fransa'da yapılmış çalışmada medyan yaş 40,9 (aralık:15.0-94.2) idi [3]. Ülkemizde yapılan diğer çalışmada medyan yaş 42 ± 16.6 yıl idi [2]. H. Frederiksen ve arkadaşlarının 1999'da yayınlanan çalışmasında

erişkinlerde İTP insidansının yaşla birlikte arttığı gözlemlenmiştir [50]. Çalışmamız bu bilgiyi doğrular niteliktedir. Çalışmamızda yaş ortalamasının mevsimlere göre dağılımında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,108$).

Çalışmamızda 144 (%94,7) hastanın splenomegalisi yoktu. 8'inde (%5,3) splenomegali saptandı. Ancak ek bir hastalık tanısı yoktu. 4 (%2,6) hastada aksesuar dalak mevcuttu. Bu bulgular USG ile saptanmış olup sensitivite ve spesifitesi radyolog bağımlıdır. Fizik muayenede splenomegali saptanmamıştır. İTP hastalarında kanama bulguları dışında fizik muayene normaldir [19]. Palpabl organomegali beklenen bir bulgu değildir [19]. Çalışmamız bu bilgiyi destekler niteliktedir. Splenomegali veya aksesuar dalak varlığı ya da yokluğunun mevsimler ile bir ilişkisi saptanmadı ($p=0,513$).

Çalışmamızda hastaların 134'ünde (%85,9) ANA negatif saptandı. 20'sinde (%12,8) pozitif olup, 2 (%1,3) tanesinde borderline olarak sonuçlandı. Hastaların hiçbirinde romatolojik bir hastalık öyküsü yoktu. İTP'li çocukların %9'unda ve yetişkinlerin %33'ünde pozitif ANA testi mevcuttur ve kronikliğin bir göstergesi olabilir [21]. Bu açıdan çalışmamızın sonuçları literatür ile uyumludur. ANA'nın mevsimlerle arasında bir ilişki saptanmadı ($p=0,280$).

Çalışmamızda 106 (%67,9) hastanın Anti-Hbs değeri negatif olup, 50 (%32,1) hastanın pozitif. 150 (%96,2) hastanın HbsAg değeri negatif olup, 6 (%3,8) hastanın pozitif. Wang ve arkadaşlarının 2021'de yayınlanan İTP'de Anti-HBc serolojik durumunun önemi konusundaki çalışmasında HBsAg negatif-Anti-HBc pozitif grubun oranı genel popülasyona göre daha yüksekti, Anti-HBc pozitifliği düşük trombosit sayısı, yüksek kanama skoru ve hastanede kalış süresinin uzamasıyla ilişkiliydi, Anti-HBc negatif ve Anti-HBc pozitif hastalar arasında başlangıçtaki tam yanıt açısından anlamlı bir fark mevcuttu, ayrıca sınırlı veriler, İTP hastalarında yüksek doz deksametazonun neden olduğu HBV reaktivasyon riskini ortaya koymaktaydı [51]. Bu nedenle Ani-HBc pozitif hastalara özellikle tedavinin başlangıç döneminde daha fazla dikkat edilmesi gerekmektedir [51]. HBsAg negatif-Anti-HBc pozitif hastalara müdahale gerektiğinde hem HBV reaktivasyon riski hem de ilacın etkinliği üzerindeki etkisi dikkate alınmalıdır [51].

Çalışmamızda, Anti-Hbs ve HbsAg ile mevsimler arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,458$, $p=0,468$).

Çalışmamızda 151 (%96,8) hastanın Anti-HCV değeri negatifti. 5 (%3,2) hastanın Anti-HCV değeri pozitif. Hepatit C virüsüyle ilişkili İTP iyi belgelenmiş sekonder nedenlerdendir [52]. Huang ve arkadaşlarının 2023'te yayınlanan bir çalışmada anti-platelet antikoların patofizyolojisi ve ilgili özelliklerinin, primer İTP ve HCV'ye sekonder İTP hastalarında farklılık gösterdiği gözlenmiştir [52]. Bu çalışmaya göre mik s kriyoglobulineminin HCV hastalarında ekstrahepatik bir bulgu olduğu rapor edilmiş ve HCV'ye sekonder İTP hastalarında yüksek bir kriyoglobulinemi tespit oranı ortaya koymuştur [52]. Ayrıca bu çalışmada anti-platelet antikolar ile kriyoglobulinemi arasında iyi bir korelasyon olduğu rapor edilmiştir [52]. Patofizyolojiye ilişkin olarak, mik s kriyoglobulineminin antijen kaynaklı bir immün modülatör olduğu rapor edilmiştir [52]. İnsan Trombosit Antijenleri'nin (HPA) kriyoglobulin benzeri anti-platelet antikoları indükleyen kompleks alloantijenlerden biri olduğu düşünülmüş olup bu durum klinik trombositopeni ile ilişkilendirilmiştir [52]. Sonuç olarak HCV hastalarında belirli bir oranda HCV-İTP'nin mik s kriyoglobulinemi belirtisi olduğu düşünülmüştür [52]. Ancak çalışmamızda mevsimler ile Anti-HCV arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p=0,764$).

Çalışmamızda 156 hastanın hepsinde Anti-HIV testi negatif olarak sonuçlandı. Ancak İTP'nin, HIV ile enfekte hastalarda trombositopeninin en yaygın nedeni olduğu ve trombositopeninin, HIV enfeksiyonunun herhangi bir aşamasında ortaya çıkabileceği bilinmektedir [53]. Yüksek düzeyde aktif antiretroviral tedavinin (HAART) ortaya çıkmasından önce, HIV ile ilişkili trombositopeni insidansının %10-30 olduğu tahmin ediliyordu [54]. HAART'ın ortaya çıkışıyla HIV ile ilişkili trombositopeni insidansı önemli ölçüde azaldı [54]. Çalışmamızda HIV ile enfekte hasta olmadığı için mevsimsel yatkınlık çalışılmamıştır.

Çalışmamızda başlangıç tedavisinde 111 (%71,2) hastaya 1 mg/kg steroid verildi. 2 (%1,3) hastaya IVIG, 13 (%8,3) hastaya steroid+IVIG, 1 (%0,6) hastaya steroid+IVIG+Rituximab+Eltrombopag, 1 (%0,6) hastaya steroid+Eltrombopag tedavisi verildi. 28 (%17,9) hastanın tanı anında tedavi ihtiyacı olmadı. Başlangıç

tedavisi ile mevsimsellik arasında bir ilişki saptanmadı ($p=0,810$). Moulis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada birinci basamak tedavide 452 (%84.3) hastada kortikosteroid uygulanırken, 193(%36.0) hasta IVIG verilmiştir [3]. Tombak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada birinci basamak tedavide kortikosteroidler %97.3 ve IVIG %2.7 vakada kullanılmıştır [2].

Çalışmamızda PLT değeri 30000 ve üzeri olan hastalar tedaviye yanıtla kabul edilmiş olup 123 (%96,1) hasta tedaviye yanıt verdi. 5 (%3,9) hasta tedaviye yanıtızdı. Hastaların tedaviye yanıtı ile mevsimler arasında bir ilişki saptanmadı ($p=0,382$). Ancak Tombak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %35 vaka ($n=47$) kortikosteroid-dirençlidir ve steroid-dirençli dönemde cinsiyetler arasında fark saptanmamıştır ($p=0,373$) [2]. Steroid-dirençli hastalar çoğunlukla baharda tanı almıştır [2]. Bu yönüyle tarafımızca yapılan çalışma ile çelişmektedir.

Çalışmamızda PLT değeri 30000 ve altı olan hastalar relaps olarak kabul edildi. 71 (%46,7) hastada relaps gelişmedi. 78 (%51,3) hastada relaps gelişti. 3 (%2) hasta ise remisyon ile relaps arasındaki süreçte başka nedenlerle ex oldu. Relaps ile mevsimsellik arasında bir ilişki saptanmadı ($p=0,688$). Bu sonucu destekleyen Giri ve arkadaşlarının Amerika'da yaptıkları çalışmada da İTP'ye bağlı hastaneye yatışlarda aydan aya önemli bir fark gözlenmemiştir [4].

Çalışmamızda hastalık süreleri akut, kronik-persistan olarak sınıflandı. 3 aydan uzun süren hastalar kronik-persistan olarak, 3 aydan kısa süren hastalar akut olarak tanımlandı. Çalışmaya alınan hastalardan 48 (%30,8) tanesi akut, 105 (%67,3) tanesi kronik-persistan olarak değerlendirildi. Hastalık süresi ile mevsimler arasında bir ilişki saptanmadı ($p=0,623$). Moulis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 536 hasta üzerinden 321'i (%59.9) persistan-kronik, 184'ü (%34.3) 3 aydan kısa sürmüştür ve özellikle kış döneminde tanı alan İTP vakalarının 3 aydan kısa sürmesi dikkati çekmiştir [3]. Buna karşın, persistan veya kronik İTP insidansında aylar arasında kayda değer bir çeşitlilik görülmemiştir [3]. Tombak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kronik İTP vakalarının çoğunlukla ilkbaharda teşhis edildiği ancak bu sonucun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilmiştir ($p=0,149$) [2].

Çalışmamızda ortalama beyaz küre (WBC) değeri tanı anında 7,10 (3,25) saptanmış olup, mevsimsel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,221$).

Çalışmamızda ortalama nötrofil sayısı tanı anında 4,50 (2,35) saptanmış olup, mevsimsel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,330$).

Çalışmamızda ortalama hemoglobin (Hgb) sayısı tanı anında 13,40 (2,55) saptanmış olup, mevsimsel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,482$).

Çalışmamızda ortalama PLT değeri tanı anında 14,00 (28,00) saptanmış olup, mevsimsel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,801$). *Moulis ve arkadaşlarının* yaptığı çalışmada da başlangıçtaki medyan trombosit sayısı $14 \times 10^9/L$ saptanmıştır [3]. Bu veriler çalışmamızla uyumludur.

Çalışmamızda ortalama remisyon süreleri 32,00 (62,25) ay saptanmış olup, mevsimsel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,350$).

Çalışmamız; taburcu olmuş hasta verileri ile kısıtlı klinik bilgilerinden baz alınan retrospektif bir çalışma olup örneklem sayısının az olması, Fransa ve Akdeniz bölgesinde daha önce yapılan çalışmalara göre mevsimsel farklılıklarının olması, ayrıca epidemik salgın hastalıkların (2009 – İnfluenza, 2019 – COVID) görüldüğü dönemlere rastlaması nedeni sınırlanmaktadır. Ancak çalışmamız, bölgemizde yapılan ilk çalışma olması niteliği ile özgün bir çalışmadır.

Sonuç olarak; epidemiyolojik ve ekolojik içerikli çalışmamızda İTP'nin mevsimsel yatkınlığı olmadığını saptadık. Disregüle bağışıklık sistemi olan kişilerde gerek ekolojik gerekse viral etmenlerin etkili olabileceği sonucuna vardık. Bu sonuç Amerika'da yapılmış olan çalışma ile paralellik göstermektedir [4]. Ancak konu ile ilgili, prospektif ve hasta sayısının daha fazla olduğu çalışmaların yapılması gerekmektedir.

ÖZET

İmmün Trombositopenik Purpura ile Mevsimselliğin İlişkisinin İncelenmesi

Amaç: İTP, trombositlerin dolaşımında otoantikolar tarafından yıkımı ve aynı antikoların kemik iliğindeki megakaryositlere bağlanarak trombosit yapımını bozması ile oluşan edinsel bir hastalıktır. Bu antikoların hem trombosit yapımını hem de yapılan trombositleri yok etmesi ile klinik bulgular meydana gelir. Otoimmün hastalıkların kökeninde mevsim değişikliklerinin olabileceği fikri daha önceden de çalışmalara konu olmuş bir hipotezdir. Bu nedenle polen aktivitesi ve viral enfeksiyon paternleri ile hastanemize başvuran ve yeni tanı alan primer İTP hastalarımızın verileri karşılaştırılmış olup aralarında bir ilişki olup olmadığının saptanması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Araştırmamız için 2006-2022 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Biriminde İTP tanısı ile takip edilen 437 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Dışlanma kriterleri taşıyan 281 hasta çalışma dışı bırakıldı. Hastane otomasyon sisteminde ve dosyalarında bilgilerinin tamamına ulaşılabilen 156 hasta ile çalışma grubu oluşturuldu. Hastaların yaş, cinsiyet, tanı aldığı mevsim gün/ay/yıl olarak, tanı anındaki splenomegali varlığı/yokluğu, WBC, NEU, HGB, PLT değerleri, ANA, Hepatit ve HIV serolojisi, başlangıç tedavisi ve bu tedaviye yanıtı, relaps olup olmadığı, remisyon süresi kaydedildi. Bu parametrelerin mevsimler ile olan ilişkisi araştırıldı. Bu veriler, IBM SPSS Statistics for Windows Version 25.0 programına aktarılarak istatistiksel analiz yapıldı.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen hastaların 100'ü (%64,1) kadın, 56'sı (%35,9) erkekti. Total olarak bakıldığında kadın sayısının erkek sayısına göre daha fazla olduğu görüldü. Ancak cinsiyetin mevsimlere göre dağılımında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p=0,356$). Çalışmamızda sosyodemografik, klinik özelliklere ait değişkenler, tanı tarihi ve relaps tarihi ile mevsim grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Sonuç: Epidemiyolojik ve ekolojik içerikli çalışmamızda İTP'nin mevsimsel yatkınlığı olmadığını saptadık. Disregüle bağışıklık sistemi olan kişilerde gerek ekolojik gerekse viral etmenlerin etkili olabileceği sonucuna vardık. Bu sonuç Amerika'da yapılmış olan çalışma ile paralellik göstermektedir. Ancak konu ile ilgili, prospektif ve hasta sayısının daha fazla olduğu çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: İTP, Mevsimsellik, Virüs-polen maruziyeti

ABSTRACT

Investigation of The Relationship Between ITP and Seasonality

Aim: ITP is an acquired disease in which platelets are destroyed by autoantibodies in the circulation and the same antibodies bind to megakaryocytes in the bone marrow and disrupt platelet production. Clinical findings occur when these antibodies destroy both platelet production and platelets. The idea that seasonal changes may be at the origin of autoimmune diseases is a hypothesis that has been the subject of previous studies. Therefore, we aimed to compare the pollen activity and viral infection patterns with the data of newly diagnosed primary ITP patients admitted to our hospital and to determine whether there is a relationship between them.

Material and Method: For our study, 437 patients who were followed up with the diagnosis of ITP in the Hematology Unit of Süleyman Demirel University Faculty of Medicine Hospital between 2006 and 2022 were retrospectively evaluated. We excluded 281 patients who met the exclusion criteria. The study group consisted of 156 patients whose complete information was available in the hospital automation system and files. Age, gender, season of diagnosis in days/months/years, presence/absence of splenomegaly at the time of diagnosis, WBC, NEU, HGB, PLT values, ANA, hepatitis and HIV serology, initial treatment and response to this treatment, presence of relapse and duration of remission were recorded. The relationship between these parameters and seasons was investigated. These data were transferred to IBM SPSS Statistics for Windows Version 25.0 and statistical analysis was performed.

Results: Of the patients included in our study, 100 (64.1%) were female and 56 (35.9%) were male. In total, the number of females was higher than the number of males. However, no significant relationship was found in the distribution of gender according to seasons ($p=0.356$). In our study, no statistically significant difference was found between sociodemographic and clinical variables, date of diagnosis, date of relapse and seasonal groups ($p>0.05$).

Conclusion: In our epidemiologic and ecologic study, we found that ITP has no seasonal predisposition. We concluded that both ecologic and viral factors may be effective in people with dysregulated immune system. This result is in parallel with the study conducted in the USA. However, prospective studies with a larger number of patients should be conducted on the subject.

Keywords: ITP, Seasonality, Virus-pollen exposure

KAYNAKLAR

1. Francesco Rodeghiero, Roberto Stasi, Terry Gernsheimer, Marc Michel, Drew Provan, Donald M. Arnold, James B. Bussel at 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): p. 2386-93.
2. Anil Tombak, Burcu Boztepe, Naci Tiftik, Melda Cömert, Ozan Salim, Kaniye Aydın et al., Seasonal Association of Immune Thrombocytopenia in Adults. *Balkan Med J*, 2015. 32(4): p. 347-51.
3. Guillaume Moulis, Sophie Guénin, Nicolas Limal, Marc Michel, Philippe Bierling, Bertrand Godeau et al., Seasonal variations of incident primary immune thrombocytopenia in adults: An ecological study. *Eur J Intern Med*, 2017. 37: p. e26-e28.
4. Giri S, Pathak R, Aryal MR, Karmacharya P, Bhatt VR, Martin MG. , Seasonal variation of immune thrombocytopenic purpura related hospitalizations among adults in the USA: analysis of the nationwide inpatient sample database. *Ther Adv Hematol*, 2015. 6(4): p. 217-8.
5. Nichola Cooper and James Busse Department of Pediatrics, W.M.C.o.C.U., New York, NY, USA, The pathogenesis of immune thrombocytopenic purpura. *British Journal of Haematology* Volume 133, Issue 4, 11 April 2006.
6. Harrington Wj, Minnich V, Hollingsworth Jw, Moore Cv., Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura. *J Lab Clin Med*, 1951. 38(1): p. 1-10.
7. van Leeuwen EF, van der Ven JT, Engelfriet CP, von dem Borne AE., Specificity of autoantibodies in autoimmune thrombocytopenia. *Blood*, 1982. 59(1): p. 23-6.
8. Roark JH, Bussel JB, Cines DB, Siegel DL. Genetic analysis of autoantibodies in idiopathic thrombocytopenic purpura reveals evidence of clonal expansion and somatic mutation. , Genetic analysis of autoantibodies in idiopathic thrombocytopenic purpura reveals evidence of clonal expansion and somatic mutation. *Blood*, 2002. 100(4): p. 1388-98.
9. Van der Harst D, de Jong D, Limpens J, Kluin PM, Rozier Y, Van Ommen GJ, Brand A. , Clonal B-cell populations in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 1990. 76(11): p. 2321-6.
10. Stockelberg D, Hou M, Jacobsson S, Kutti J, Wadenvik H., Evidence for a light chain restriction of glycoprotein Ib/IX and IIb/IIIa reactive antibodies in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Br J Haematol*, 1995. 90(1): p. 175-9.
11. Matsuzaki T, Nomura S, Yamaoka M, Ozaki Y, Yoshimura C, Xie GL at al, HLA and HPA typing in idiopathic thrombocytopenic purpura patients treated with Kami-kihi-to. *Am J Chin Med*, 1998. 26(2): p. 191-8.
12. Semple JW, Milev Y, Cosgrave D, Mody M, Hornstein A, Blanchette V, Freedman J., Differences in serum cytokine levels in acute and chronic autoimmune thrombocytopenic purpura: relationship to platelet phenotype and antiplatelet T-cell reactivity. *Blood*, 1996. 87(10): p. 4245-54.
13. Panitsas FP, Theodoropoulou M, Kouraklis A, Karakantza M, Theodorou GL, Zoumbos NC, Maniatis A, Mouzaki A., Adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) is the manifestation of a type-1 polarized immune response. *Blood*, 2004. 103(7): p. 2645-7.
14. Olsson B, Andersson PO, Jernås M, Jacobsson S, Carlsson B, Carlsson LM at al, T-cell-mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Nat Med*, 2003. 9(9): p. 1123-4.
15. Hed, J., Role of complement in immune or idiopathic thrombocytopenic purpura. *Acta Paediatr Suppl*, 1998. 424: p. 37-40.

16. Samuelsson, A., T.L. Towers, and J.V. Ravetch, Anti-inflammatory activity of IVIG mediated through the inhibitory Fc receptor. *Science*, 2001. 291(5503): p. 484-6.
17. Musaji A, Cormont F, Thirion G, Cambiaso CL, Coutelier JP., Exacerbation of autoantibody-mediated thrombocytopenic purpura by infection with mouse viruses. *Blood*, 2004. 104(7): p. 2102-6.
18. Coopamah MD, Garvey MB, Freedman J, Semple JW. Cellular immune mechanisms in autoimmune thrombocytopenic purpura: An update. *Transfus Med Rev*, 2003. 17(1): p. 69-80.
19. Dr. Reyhan Diz-Küçükkaya, Erişkinde Immün Trombositopeni (İTP): Tanı ve Tedavide Yenilikler. *Türk Hematoloji Derneği- Hematolog*, 2012: P. 70-81.
20. Stasi R, Rossi Z, Stipa E, Amadori S, Newland AC, Provan D. *Helicobacter pylori* eradication in the management of patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med*, 2005. 118(4): p. 414-9.
21. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T at al, Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv*, 2019. 3(22): p. 3780-3817.
22. Kovaleva L, Apte S, Damodar S, Ramanan V, Loriya S, Navarro-Puerto J,et al., Safety and efficacy of a 10% intravenous immunoglobulin preparation in patients with immune thrombocytopenic purpura: results of two international, multicenter studies. *Immunotherapy*, 2016. 8(12): p. 1371-1381.
23. Robak T, Mainau C, Pyringer B, Chojnowski K, Warzocha K, Dmoszynska A et al., Efficacy and safety of a new intravenous immunoglobulin 10% formulation (octagam(R) 10%) in patients with immune thrombocytopenia. *Hematology*, 2010. 15(5): p. 351-9.
24. Robak T, Salama A, Kovaleva L, Vyhovska Y, Davies SV, Mazzucconi MG, et al., Efficacy and safety of Privigen, a novel liquid intravenous immunoglobulin formulation, in adolescent and adult patients with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Hematology*, 2009. 14(4): p. 227-36.
25. Go RS, Johnston KL, Bruden KC. The association between platelet autoantibody specificity and response to intravenous immunoglobulin G in the treatment of patients with immune thrombocytopenia. *Haematologica*, 2007. 92(2): p. 283-4.
26. Peng J, Ma SH, Liu J, Hou Y, Liu XM, Niu T et al., Association of autoantibody specificity and response to intravenous immunoglobulin G therapy in immune thrombocytopenia: a multicenter cohort study. *J Thromb Haemost*, 2014. 12(4): p. 497-504.
27. Fukushima-Shintani M, Suzuki K, Iwatsuki Y, Abe M, Sugasawa K, Hirayama F et al., AKR-501 (YM477) in combination with thrombopoietin enhances human megakaryocytopoiesis. *Exp Hematol*, 2008. 36(10): p. 1337-42.
28. Fukushima-Shintani M, Suzuki K, Iwatsuki Y, Abe M, Sugasawa K, Hirayama F et al., AKR-501 (YM477) a novel orally-active thrombopoietin receptor agonist. *Eur J Haematol*, 2009. 82(4): p. 247-54.
29. Praituan W, Rojnuckarin P. , Faster platelet recovery by high-dose dexamethasone compared with standard-dose prednisolone in adult immune thrombocytopenia: a prospective randomized trial. *J Thromb Haemost*, 2009. 7(6): p. 1036-8.
30. Naithani R, Mahapatra M, Kumar R, Mishra P, Saxena R., High dose dexamethasone therapy shows better responses in acute immune thrombocytopenia than in chronic immune thrombocytopenia. *Platelets*, 2010. 21(4): p. 270-3.
31. Bilgir O, Bilgir F, Kebapçılar L, Bozkaya G, Çalan M, Kirbiyik H, et al., Comparison of conventional dose steroid treatment and high dose steroid treatment as run-in regime for splenectomy in immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Transfus Apher Sci*, 2011. 44(3): p. 239-42.

32. Sakamoto K, Nakasone H, Tsurumi S, Sasaki K, Mitani K et al., Prednisone versus high-dose dexamethasone for untreated primary immune thrombocytopenia. A retrospective study of the Japan Hematology & Oncology Clinical Study Group. *J Thromb Thrombolysis*, 2014. 37(3): p. 279-86.
33. Wong RSM, Saleh MN, Khelif A, et al. Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study. *Blood*. 2017;130(23):2527-2536. *Blood*, 2018. 131(6): p. 709.
34. Cines DB, Wasser J, Rodeghiero F, Chong BH, Steurer M, Provan D et al., Safety and efficacy of romiplostim in splenectomized and nonsplenectomized patients with primary immune thrombocytopenia. *Haematologica*, 2017. 102(8): p. 1342-1351.
35. Al Askar AS, Shaheen NA, Al Zahrani M, Al Otaibi MG, Al Qahtani BS, Ahmed F et al., Splenectomy vs. rituximab as a second-line therapy in immune thrombocytopenic purpura: a single center experience. *Int J Hematol*, 2018. 107(1): p. 69-74.
36. Červinek L, Černá O, Čaniga M, Konířová E, Hluší A, Šimkovič M et al., Efficacy of rituximab in primary immune thrombocytopenia: an analysis of adult pretreated patients from everyday hematological practice. *Int J Hematol*, 2012. 96(5): p. 594-9.
37. Nazi I, Kelton JG, Larché M, Snider DP, Heddle NM, Crowther MA et al., The effect of rituximab on vaccine responses in patients with immune thrombocytopenia. *Blood*, 2013. 122(11): p. 1946-53.
38. Saha S, Vaidyanathan A, Lo F, Brown C, Hess JJ. Short term physician visits and medication prescriptions for allergic disease associated with seasonal tree, grass, and weed pollen exposure across the United States. *Environ Health*, 2021. 20(1): p. 85.
39. Tosunoğlu A., Altunoğlu M. K., Bıçakçı A., Kilic O., Gonca T., Yilmazer I et al, Atmospheric pollen concentrations in Antalya, South Turkey. *Aerobiologia* (2015), 14 March 2014. 31:99–109.
40. Bıçakçı A, Altunoğlu MK, Bilişik A, Çelenk S, Canitez Y, Malyer H, Airborne pollen grains of Turkey. *Asthma Allergy Immunol* 2009, 30/04/2009. 7:11-17.
41. Adem Bıçakçı Ahmet Akkaya Hulusi Malyer Mehmet Ünlü Nihat Sapan, Isparta İlinin Atmosferik Polenleri. *DergiPark SDU Medical Faculty Journal*, 8 Şubat 2009. Cilt: 3 Sayı: 4
42. Caillaud DM, Martin S, Ségala C, Evrard B, Adrouche N, Relationship between pollen concentrations and short-acting beta(2)-agonist bronchodilator sales in central France: a daily time-series analysis over a 5-year period. *Eur Respir J*, 2019. 54(3).
43. Bıçakçı A, Tosunoğlu A, Altunoğlu MK, Akkaya A, Malyer H, Sapan N, Allergenic Pinus (pine) pollen concentrations in Turkey. *ASthma Allergy Immunol* 2011, 16/03/2011. 9:92-100.
44. Akçay Ciblak M, Kanturvardar Tütenyurd M, Asar S, Tulunoğlu M, Fındıkçı N, Badur S., [Influenza surveillance in nine consecutive seasons, 2003-2012: results from National Influenza Reference Laboratory, Istanbul Faculty Of Medicine, Turkey]. *Mikrobiyol Bul*, 2012. 46(4): p. 575-93.
45. Laali A, Kermanshah Z, Keyvani H, Kaveh V, Karampoor S, Idiopathic thrombocytopenic purpura as a hematologic manifestation of COVID-19 infection: A case report. *Respir Med Case Rep*, 2021. 34: p. 101534.
46. GuangTing Gan 1 , Hongyun Liu 1 , Ziyang Liang 1 , Guoyang Zhang, Xiaoyan Liu, Liping Ma, Vaccine-associated thrombocytopenia. *Thromb Res*, 2022. 220: p. 12-20.
47. Varol Gamze, Tokuç Burcu , The Evaluation of COVID-19 Pandemic Course in Turkey in Public Health Aspects. *Namik Kemal Tıp Dergisi* 2020, 06.11.2020. 8(3): 579 - 594.
48. McCrae, K., Immune thrombocytopenia: no longer 'idiopathic'. *Cleve Clin J Med*, 2011. 78(6): p. 358-73.
49. Frederiksen H, Schmidt K. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood*, 1999. 94(3): p. 909-13.

50. Wang L, Li L, Li C, Hou Y, Xu M, Yu Y, Ni X, Wang R, et al., Significance of anti-HBc serological status in primary immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*, 2022. 196(4): p. 1086-1095.
51. Huang CE, Chen YY, Chang JJ, Wu YY, Chen WM, Wang YH et al., The Impact of Human Platelet Antigen Allele on Antiplatelet Antibodies and Cryoglobulins in Patients with Primary Immune Thrombocytopenia and Hepatitis C Virus-Associated Immune Thrombocytopenia. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 2023. 15(1): p. e2023030.
52. Tamir Z, Seid A, Hailelassie H. Magnitude and associated factors of cytopenias among antiretroviral therapy naive Human Immunodeficiency Virus infected adults in Dessie, Northeast Ethiopia. *PLoS One*, 2019. 14(2): p. e0211708.
53. Tan Y, Che L, Bi H, Fan S, Zhou Z, Min H. Clinical features and treatment effect of HIV-associated immune thrombocytopenia-single center Ten-Years data summary. *Platelets*, 2023. 34(1): p. 2200836.



EKLER

Ek 1. Etik Kurul Kararı



T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı: 72867572.050.01.04-
Konu: Dilekçeniz hk.

Sayın Dr. Öğretim Üyesi Demircan ÖZBALCI
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi
Isparta

Sorumlu araştırmacı olduğunuz 25.02.2021 tarih ve 107 sayılı kararla onaylanan “İmmün Trombositopenik Purpura ile Mevsimselliğin İlişkisinin İncelenmesi” isimli başvurunuza ile ilgili olarak dilekçenizde yardımcı araştırmacı Dr. Ahmet Yunus HATİP ve Dr. Fatma GÜR HATİP’in feragat ederek çalışmadan ayrılmalarının ve Arş. Gör. Ezgi DAĞLI’nın çalışmanıza eklenmesi Kurulumuzun 27.10.2022 tarihli toplantısında uygun görülmüş olup başvuru dosyanıza eklenmiştir.
Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. Mekin SEZİK
Etik Kurul Başkanı



İLAC DIŞI ARAŐTIRMA BAŞVURU FORMU (DİĞER)

1-PROJENİN ADI

İMMÜN TROMBOSİTOPENİK PURPURA İLE MEVSİMSELLİĞİN İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ

2-ARAŞTIRMANIN GENEL NİTELİĞİ

- Epidemiyolojik
- Deneysel
- Prospektif AraŐtırma
- Retrospektif AraŐtırma X
- Anket
- Diğer (KESİTSEL)

3-ARAŞTIRMANIN ÖZEL NİTELİĞİ

İmmün trombositopenik purpura (ITP), trombositlerin dolaşımda otoantikorlar tarafından yıkımı ve aynı antikorların kemik iliğindeki megakaryositlere bağlanarak trombosit yapımını bozması ile oluşan bir hastalıktır. Bu antikorların hem trombosit yapımını, hem de yapılan trombositleri yok etmesi ile klinik bulgular meydana gelir. ITP, bir dışlama tanısıdır; trombositopeni yapabilecek tüm hastalıkların dışlanması gerekmektedir. Antikorların megakaryositlere bağlanması, megakaryosit yapımını bozmakta ve ayrıca megakaryosit proliferasyonu ve dismegakaryopoezi de indüklemektedir. Otoimmün hastalıkların kökeninde mevsim değişikliklerinin olabileceği fikri daha önceden de çalışmalara konu olmuş bir hipotezdir. ITP hastaları ile ilgili ülkemizden bir ve yurt dışından iki adet çalışma bulunmaktadır. Ancak sonuçlar çelişkilidir; ülkemizdeki çalışmada bahar aylarında ITP atakları fazla bulunmuş ve bu durum polen aktivitesine bağlanmışken, yurt dışı bir çalışmada, kiŐ aylarındaki ITP atakları daha fazla görölmüŐ ve bu durum viral enfeksiyonlar bağlanmıştır. Diğer çalışmada ise belirgin bir mevsimsellik saptanmamıştır. Ayrıca ülkemizde yapılan çalışma, Akdeniz ikliminin hüküm sürdüğü bir bölgede yapılmıştır. Isparta ili ise, Akdeniz bölgesinde olmasına karşın, karasal iklim özellikleri barındıran bir iklim çeşidine sahiptir ve bu iki iklim arasında geçiş bölgesinde olarak nitelendirilebilir. Bu sebeple, bu çalışmanın, daha önceki çalışmalardan farklı bir iklimin hüküm sürdüğü bölgemizde yapılması ve polen aktivitesi ve viral enfeksiyon paternleri ile verilerimizin karşılaştırılması gerekmektedir. Çalışmamız bu özellikleri ile orijinal ve özgün olacaktır.

4-ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER

- Tek merkez X
- Çok merkez

5- SORUMLU ARAŐTIRICININ

ADI	DEMİRCAN ÖZBALCI
GÖREVİ	SORUMLU
UNVANI	DR. ÖĞRETİM ÜYESİ
İMZASI	

6-YARDIMCI ARAŐTIRICILARIN

ADI	EMİNE GÜÇHAN ALANOĞLU
GÖREVİ	YARDIMCI
UNVANI	DR. ÖĞRETİM ÜYESİ
İMZASI	

ADI	FATMA GÜR HATİP
GÖREVİ	YARDIMCI
UNVANI	ASİSTAN DOKTOR
İMZASI	



ADI	AHMET HATİP
GÖREVİ	YARDIMCI
UNVANI	UZMAN DOKTOR
İMZASI	

7-PROJENİN YÜRÜTÜLECEĞİ KLİNİK / BÖLÜM

ADI	Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi
ADRESİ	Doğu Yerleşkesi Çünür Isparta
TEL	0246 2112000
FAX	0246 2112830

A-YAPILACAK ANALİTİK TESTLER VE YAPILACAĞI LABORATUVAR:

ADI	İSTATİSTİK
ADRESİ	Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı
TEL	0246 2112000
FAX	0246 2112830

8-PROJE İLE İLGİLİ OLARAK TEMAS KURULACAK KİŞİNİN :

ADI	Demircan Özbacı
TEL	0246 2119219
FAX	0246 2112830

9-ÇALIŞMANIN GEREKÇESİ / AMACI: (ayrıntılı)

İmmün trombositopenik purpura (ITP), trombositlerin dolaşımında otoantikörler tarafından yıkımı ve aynı antikörlerin kemik iliğindeki megakaryositlere bağlanarak trombosit yapımını bozması ile oluşan bir hastalıktır. Bu antikörlerin hem trombosit yapımını hem de yapılan trombositleri yok etmesi ile klinik bulgular meydana gelir. ITP, bir dışlama tanısıdır; trombositopeni yapabilecek tüm hastalıkların dışlanması gerekmektedir. Antikörlerin megakaryositlere bağlanması, megakaryosit yapımını bozmakta ve ayrıca megakaryosit proliferasyonu ve dismegakaryopoezi de indüklemektedir. Otoimmün hastalıkların kökeninde mevsim değişikliklerinin olabileceği fikri daha önceden de çalışmalara konu olmuş bir hipotezdir. Özellikle bağ dokusu hastalıklarının ortaya çıkışı ile mevsimlerin ilişkisi oldukça iyi çalışılmıştır; SLE hastalarında yapılmış birçok çalışma bulunmaktadır. Hematolojik hastalıklarda, özellikle hematolojik malignitelerde, yapılmış pek çok çalışma, akut lösemilerin mevsimselliğini ortaya koymuştur. Malignite dışı hematolojik hastalıklarda çalışmalar çok daha azdır. Bu çalışmanın başvurusunu yapan yazarların, ülkemizde ilk olarak yaptığı çalışmada, İmmün hemolitik anemili hastalarda cinsiyete bağlı olarak bir mevsimsellik olduğu gösterilmiştir. ITP'li hastalarda ise literatürde, konu ile ilgili ülkemizden ve yurt dışından birer adet çalışma bulunmaktadır. Ancak sonuçlar çelişkilidir; ülkemizdeki çalışmada bahar aylarında ITP atakları fazla bulunmuş ve bu durum polen aktivitesine bağlanmışken, yurt dışı çalışmada, kış aylarındaki ITP atakları daha fazla görülmüş ve bu durum viral enfeksiyonlar bağlanmıştır. Ayrıca ülkemizde yapılan çalışma, Akdeniz ikliminin hüküm sürdüğü bir bölgede yapılmıştır. Isparta ili, Akdeniz bölgesinde yer almasına karşın, rakım ve denizden uzaklığı itibarıyla, karasal iklim özellikleri göstermektedir. Bu sebeple, bu çalışmanın, farklı bir iklimin hüküm sürdüğü bölgemizde yapılması ve polen aktivitesi ve viral enfeksiyon paternleri ile verilerimizin karşılaştırılması gerekmektedir. Ülkemizde, hem illere yönelik polen aktivitesi çalışmaları hem de viral enfeksiyonların mevsimselliği ve hangi virüsün hangi ay ve hatta haftada daha baskın olduğuna yönelik bazı çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalardan yön alarak, ITP hastalarının hem atak başlangıçlarının mevsimselliği olup olmadığı hem de mevsimlerin tedavi yanıtı ve relapslar ile ilişkili olup olmadığını araştırmayı amaçlıyoruz.

10-UYGULANACAK YAKLAŞIM VE YÖNTEMLER: (ayrıntılı)

2006-2020 tarihleri arasında, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesinde ilk kez ITP tanısı almış 264 hasta çalışmaya alınacaktır. Hastalar 18 yaş üzeri olacaktır; bu yaş altındaki hastalar çalışma dışı bırakılacaktır. Fizik muayenesinde splenomegalisi olan hastalar ayrıca kaydedilecektir. Hastaların başlangıç cinsiyet, yaş, hemogloblin, lökosit, nötrofil, trombosit değerleri, HbsAg, anti Hbs, anti HCV, anti HIV ve anti nükleer antikor parametreleri kaydedilecektir. ITP hastaları üç aydan uzun ve kısa süren ITP olarak iki grupta incelenecektir. Trombositlerin ≥ 30000 olması tedaviye yanıt olarak kabul edilecek ve bu yanıtta ne zaman ulaşıldığı gün olarak kaydedilecektir. Relaps ise trombosit sayısının ≤ 30000 olması olarak değerlendirilecektir.



T.C.
SDÜ TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Verilen tedaviler ve relaps olan hastalarda relaps zamanı ve remisyonun ne kadar süre sürdüğü ay olarak kaydedilecektir. Tüm bu verilerin, hastaların ilk tam aldıkları tarihe göre mevsimler ile ilişkisi istatistiksel olarak incelenecektir. Mevsimler, ilkbahar, yaz, sonbahar ve kış olarak tanımlanacaktır. İlkbahar mevsimi, Mart-Nisan-Mayıs, yaz mevsimi, Haziran-Temmuz-Ağustos, sonbahar mevsimi, Eylül-Ekim-Kasım ve kış mevsimi, Aralık-Ocak-Şubat aylarını kapsayacaktır. İstatistiksel değerlendirme, parametreler arasında hem mevsimsel hem de aylara yönelik olarak ayrı ayrı yapılacaktır.

11-ÖNGÖRÜLEN ÇALIŞMA SÜRESİ (etik kurul onay tarihinden önce başlayamaz):

Başlangıç tarihi	Şubat 2021
Verilerin değerlendirme süresi	6 ay
Bitiş tarihi	Ağustos 2021

12-A-ÇALIŞMA TASARIMI

(Çalışmanın özelliğine göre ilgisiz yerleri boş bırakınız)

- PARALEL İNCELEME
- ÇAPRAZ İNCELEME
- RASTGELLENMİŞ(RANDOMİZE)
- AÇIK(KONTROLSÜZ)
- PLASEBO KONTROLLÜ
- TEK KÖR
- ÇİFT KÖR

B-YAPILACAĞI YER

- HASTANE
- POLİKLİNİK
- SAĞLIK OCAĞI
- SAHA
- DİĞERLERİ (Belirtiniz:.....)

C-GÖNÜLLÜLERİN NİTELİĞİ

- SAĞLAM
- HASTA (HASTALIĞIN ADI: ITP)
- ÇOCUK (10-18 YAŞ)

D-GÖNÜLLÜLERLE İLGİLİ DİĞER BİLGİLER

Çalışmaya alınacak minimum gönüllü sayısı	Toplam	Erkek	Kadın	Yaş aralığı
Hasta	264			18-99
Sağlıklı				
Özel kriteri				

13-ARAŞTIRMAYA DAHİL OLMA VE ARAŞTIRMAYA DAHİL OLMAMA KRİTERLERİ

- 1- 18 yaş üzeri ITP hastaları çalışmaya alınacaktır.
- 2- Gebeler
- 3- Malignitesi olanlar
- 4- Bağ dokusu hastalığı ve inflamatuvar barsak hastalığı olanlar
- 5- 18 yaş altı hastalar çalışma dışı bırakılacaktır