



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
şİşLİ HAMİDİYE ETFAL
SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ

ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İMMÜN TROMBOSİTOPENİLİ ÇOCUKLARDA
TROMBOSİT/LENFOSİT ORANI İLE KRONİKLEşME ARASINDAKİ
İLİşKİNİN ARAşTIRILMASI

Dr. İrem BOYRAZ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2025



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İMMÜN TROMBOSİTOPENİLİ ÇOCUKLARDA
TROMBOSİT/LENFOSİT ORANI İLE KRONİKLEŞME ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. İrem BOYRAZ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Zeynep Yıldız YILDIRMAK

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2025

TEŞEKKÜR

Tıp eğitimim boyunca akademik gelişimime katkıda bulunan, merak ettiğim her soruya sabırla yanıt veren, engin bilgi ve tecrübelerini içtenlikle paylaşan; hekimlik mesleğini yalnızca bir meslek değil, bir vicdan işi olarak öğreten tüm değerli hocalarıma,

Bu onurlu yolculukta bana yol gösteren, bilgi ve tecrübeleriyle mesleki bakış açımı zenginleştiren, hekimlik sanatını özümsememde büyük rol oynayan, mesleki duruşumun şekillenmesinde silinmez izler bırakan Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde görev yapan kıymetli hocalarıma,

Zorlu tez sürecinde her daim yanımda olan, titiz çalışması ve örnek duruşuyla akademik gelişimime yön veren; doktorluk kimliğiyle yolumu aydınlatan ve mesleğime duyduğum saygıyı derinleştiren değerli tez danışman hocam Prof. Dr. Zeynep Yıldız Yıldırım'a,

Asistanlık hayatım boyunca her zorluğu birlikte göğüslediğimiz, desteğini en büyük kararsızlıklarda da en küçük günlük detaylarda da daima hissettiğim, dayanışmalarıyla bu süreci anlamlı ve katlanabilir kılan çok değerli eşkıdemlerim Dr. Sena İlhan Saral, Dr. Hazal Gönenç Sautoğlu, Dr. Mustafa Safa Kasım, Dr. Rumeysa Ceylan Karabiber, Dr. Büşra Kutlu Tuğçi, Dr. Nuriye Gamze Özkul, Dr. Ayşe Şebnem Şevelli ve birlikte çalışmaktan çok keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Her zaman yanımda olan, ne yapmak istersem yapabileceğime inanan, karşılıksız sevgileri ve sarsılmaz destekleriyle beni daima cesaretlendiren canım annem Hülya Boyraz ve babam Şemsettin Boyraz'a,

Hayatımın her anına koşulsuz sevgileri, neşeleri ve dostluklarıyla eşlik eden; başardığım her şeyin gerçek anlamını, onların varlığıyla kazandığını bana her defasında hissettiren, varlıklarıyla hayatımı güzelleştiren ve anlamlandıran, en büyük destekçilerim ve en güçlü dayanaklarım olan hayatımın kadınları Aybüke Boyraz, Ela Boyraz, Mehri Güner ve Hatice Oymak'a en içten teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. İrem BOYRAZ

İstanbul, 2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR DİZİNİ	iv
TABLolar LİSTESİ.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İMMÜN TROMBOSİTOPENİ.....	3
2.1.1. Tanımı ve Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. Patofizyoloji	4
2.1.3. Klinik.....	5
2.1.4. Tanı.....	7
2.1.5. Tedavi.....	9
2.1.5.1. İtp’de Birinci Basamak Tedaviler	10
2.1.5.1.1. Kortikosteroidler.....	10
2.1.5.1.2. İntravenöz İmmünglobülin	11
2.1.5.1.3. Rh (Anti-D) İmmünoglobülin.....	12
2.1.5.2. İtp’de İkinci Basamak Tedaviler	13
2.1.5.2.1. Trombopoetin Reseptör Agonistleri	13

2.1.5.2.2. Ritüksimab.....	14
2.1.5.3. İtp’de Diğer Tedaviler.....	14
2.1.5.4. Splenektomi	15
2.1.6. Prognoz.....	15
2.2. TROMBOSİT LENFOSİT ORANI	16
3. MATERYAL ve METOD.....	18
3.1. ARAŞTIRMANIN TİPİ.....	18
3.2. ETİK KURUL ONAYI	18
3.3. ARAŞTIRMANIN ÖRNEKLEMİ VE HASTALARIN SEÇİMİ	18
3.4. DAHİL ETME VE DIŞLAMA KRİTERLERİ.....	19
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	20
4. BULGULAR	21
5. TARTIŞMA	28
6. SONUÇ.....	35
7. KAYNAKLAR.....	36

KISALTMALAR DİZİNİ

ANA	: Antinükleer Antikor
aPTT	: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
ASH	: Amerikan Hematoloji Derneği
CVID	: Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
HUS	: Hemolitik Üremik Sendrom
IL	: İnterlökin
INF	: İnterferon
İTP	: İmmün Trombositopeni
IVIG	: İntravenöz İmmünglobulin
KİA	: Kemik İliği Aspirasyonu
LYM%	: Lenfosit Yüzdesi
MCV	: Ortalama Eritrosit Hacmi
MPV	: Ortalama Trombosit Hacmi
NEU%	: Nötrofil Yüzdesi
PDW	: Trombosit Dağılım Genişliği
PLR	: Trombosit-lenfosit Oranı
PT	: Protrombin Zamanı
TPO	: Trombopoetin
Treg	: Düzenleyici T Hücresi
TTP	: Trombotik Trombositopenik Purpura

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Cinsiyet ve Tanı Yaşlarına Göre Hasta Dağılımı.....	21
Tablo 2. Cinsiyetlere Göre Trombositopeni Süreleri	22
Tablo 3. Yaş Gruplarında Trombositopeni Süreleri	23
Tablo 4. Başvuru Semptomlarına Göre Trombositopeni Süresi	23
Tablo 5. Trombositopeni Süresine Göre Başlangıç Tam Kan Sayımı Verileri	25
Tablo 6. Başlangıç Tedavisine Göre Trombositopeni Süreleri	26
Tablo 7. Yaş Gruplarında Trombositopeni Sürelerinde Başlangıç Trombosit/Lenfosit Oranı.....	27

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Erkek ve Kadınlarda Yaşa Göre Trombosit-Lenfosit Oranı (PLR) Değişimi	19
Şekil 2. Cinsiyet Dağılımı.....	21
Şekil 3. Trombositopeni Süresine Göre Dağılım.....	22



ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, çocukluk çağı immün trombositopenisi (İTP) olan hastalarda, tanı anında ölçülen trombosit-lenfosit oranı (PLR) ile hastalığın prognozu arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Materyal ve Metod: Retrospektif olarak tasarlanan bu çalışmada, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği'nde son 25 yılda İTP tanısı alan ve takipleri kurumumuzda sürdürülen, 0–18 yaş aralığındaki 210 hastaya ait veriler incelendi. Hastalar, trombositopeni sürelerine göre akut ve kronik İTP olarak gruplandırıldı. Başlangıçtaki PLR değerleri ile bu sınıflama arasındaki ilişki, istatistiksel olarak anlamlı karşılaştırmalar yapılabilmesi amacıyla yaş gruplarına göre analiz edildi.

Bulgular: PLR değerleri, 0–3 ve 4–5 yaş gruplarında akut ve kronik İTP arasında anlamlı bir fark göstermedi. Ancak lenfosit sayılarındaki değişkenliğin daha düşük olması nedeniyle istatistiksel açıdan daha karşılaştırılabilir kabul edilen 6–18 yaş grubunda, kronik İTP tanısı alan olgularda PLR düzeyleri daha yüksek seyretti. Bu fark, istatistiksel anlamlılık sınırına oldukça yakın bir düzeyde bulundu ($p=0,051$).

Sonuç: PLR, çocukluk çağı İTP hastalarında tanı anında elde edilen basit bir parametre olarak, kronikleşme eğilimini öngörmede potansiyel bir biyobelirteç olabilir. Ancak her yaş grubunun kendi içinde incelendiği, geniş örneklemli ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmalar, istatistiksel olarak daha anlamlı karşılaştırmalar yapılmasına olanak tanıyacak ve daha güçlü sonuçlar elde edilmesini sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: İmmün trombositopeni, çocuk, PLR, trombosit-lenfosit oranı, biyobelirteç

ABSTRACT

Objective: This study aimed to evaluate the relationship between the platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), measured at the time of diagnosis, and disease prognosis in pediatric patients with immune thrombocytopenia (ITP).

Materials and Methods: This retrospective study analyzed data from 210 patients aged 0–18 years who were diagnosed with ITP over the past 25 years and followed at the Pediatric Hematology and Oncology Clinic of Şişli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital. Patients were classified as having acute or chronic ITP based on the duration of thrombocytopenia. The relationship between initial PLR values and this classification was analyzed according to age groups to allow for statistically meaningful comparisons.

Results: PLR values did not show a significant difference between acute and chronic ITP in the 0–3 and 4–5 age groups. However, in the 6–18 age group — considered more statistically comparable due to lower variability in lymphocyte counts — PLR levels were found to be higher in patients diagnosed with chronic ITP. This difference was very close to the threshold of statistical significance ($p = 0.051$).

Conclusion: PLR may serve as a simple, readily available parameter at the time of diagnosis with potential value in predicting chronicity in pediatric ITP patients. However, larger prospective studies focusing on individual age groups are needed to enable more statistically robust comparisons and draw stronger conclusions.

Keywords: Immune thrombocytopenia, child, PLR, platelet-to-lymphocyte ratio, biomarker

1. GİRİŞ

İmmün Trombositopeni (İTP), immün aracılı trombosit yıkımında artma ve yapımında azalmaya bağlı gelişen izole trombositopeni ($<100 \times 10^9 /L$) ile karakterize edinilmiş, hemorajik bir hastalıktır (1). Çocukluk çağında görülen trombositopeninin en sık nedenidir, yıllık insidansı yapılan son çalışmalarda 100.000 çocukta 1,9-6,4 olarak saptanmıştır (2). İTP'nin patofizyolojisinin immün kaynaklı olduğu düşünülmektedir ancak hala etiyojisi tam anlaşılamamıştır (3).

Hastaların hastaneye başvuru semptomları genellikle ani başlayan peteşi, purpura, ekimozlar ve basit mukozal kanamalardır, ancak küçük bir kısmında hayatı tehdit eden kanamalar görülmektedir (3). Patofizyolojisinin tam anlaşılamamış olması nedeniyle elimizde İTP tanısı koyduracak anlamlı laboratuvar parametreleri yoktur, İTP'nin tanısı, trombositopenin potansiyel nedenlerinin dışlanması ile konulur (4). Bu nedenle İTP tanısı koymak için iyi bir anamnez, detaylı bir fizik muayene, tam kan sayımı ve ek patoloji olmadığını gösteren periferik kan yaymasından faydalanılır (4). Bazı toplumlarda sağlıklı insanlarda trombosit sayısının $100-150 \times 10^9 /L$ arasında bulunabilmesi nedeniyle İTP tanısında trombositopeni için alt sınır $100 \times 10^9 /L$ olarak kabul edilmiştir (5).

İTP; hastalığın süresine bakılarak akut, persistan ve kronik olarak sınıflandırılır. Akut İTP, tanıdan sonraki üç ay içinde kendini sınırlar, tanı anında tüm İTP'ler bu gruba dahil edilir (3). Tanı aldıktan sonraki 3-12 ay içinde remisyona girmeyen ya da tedavi bırakıldıktan sonra tekrarlayan İTP olguları için persistan İTP tanımı kullanılır (3). Kronik İTP ise trombositopeni durumunun 12 aydan uzun sürdüğü, tedaviye yanıtın az olduğu olgular için kullanılmaktadır.

İTP kendini sınırlayan bir hastalıktır ve genellikle 4-8 hafta içerisinde tedaviye gerek olmadan iyileşir (5). Ancak ciddi kanama bulguları olan, trombosit sayısı $20 \times 10^9 /L$ altında saptanan hastalarda tedavi gereklidir (3). İTP tedavisinde uzun yıllardır tedavinin ilk basamağında kortikosteroidler, intravenöz immünoglobulin (IVIG) veya anti-D immünglobülin kullanılmaktadır. Kronik olgularda ikinci basamak tedavide trombopoetin (TPO) reseptör agonistleri, ritüksimab, siklosporin, dapson, azotioprin, siklofosamid tercih edilebilmektedir. Tedaviye yanıt vermeyen olgularda splenektomi

yapılır, ancak çocuklarda splenektomi sonrası kapsüllü bakterilerle gelişen enfeksiyonlarda artış riski ve spontan remisyonun sıklığı nedeni ile splenektomi nadiren tercih edilir (5).

Trombosit lenfosit oranı (PLR), tam kan sayımı verileri ile elde edilir. Tam kan sayımının bir çok klinisyenin hasta yönetiminde rutin kullandığı, ucuz, hızlı ulaşılabilen ve objektif bir tetkik olması PLR'nin bir inflamatuvar biyobelirteç olarak kullanılabilmesini daha önemli hale getirmektedir (6,7). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda trombosit lenfosit oranının kardiyovasküler hastalıklar, gastrointestinal sistem hastalıkları ve kadın üreme sistemi tümörleri başta olmak üzere birçok hastalığın prognozunu tahmin etmekte önemli role sahip olduğu gösterilmiştir (7,8). Yapılan diğer çalışmalarda İTP'nin inflamasyonla yakın ilişkisi olduğunu hatta inflamasyonla tetiklenebileceğini, dolayısıyla tanı anında bakılan trombosit lenfosit oranının İTP' nin klinik ilerleyişini tahmin etmek için kullanabileceğini düşündüren veriler vardır (9).

Bu çalışmada; Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji Bölümü'nde son 20 yıl içerisinde İmmün Trombositopeni tanısı ile izlenen 0-18 yaş arası hastaların tanı anında bakılan trombosit lenfosit oranı ile hastalıklarının prognozu arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İMMÜN TROMBOSİTOPENİ

2.1.1. Tanımı ve Epidemiyoloji

İmmün trombositopeni, dolaşımdaki antikorların trombositlerin yıkımını artırması ve megakaryositlere bağlanarak trombosit üretimini inhibe etmesi sonucu ortaya çıkan, geçici ya da kalıcı trombositopeni ile karakterize bir hemorajik hastalıktır (4). Bu durum, hastalığın trombosit seviyelerinin ve klinik seyrin geniş bir spektrumda değişmesine neden olmakta; belirtiler asemptomatik durumlardan, hayatı tehdit edebilecek kanama komplikasyonlarına kadar değişiklik gösterebilmektedir (3).

Uzun zaman İdiopatik Trombositopenik Purpura olarak tanımlanan hastalık için 2007’de yapılan Vicenza Konferansı ve 12. Avrupa Hematoloji Derneği Kongresi’nde patogeneze dikkat çekmek amacı ile ‘idiopatik’ yerine ‘immün’ kelimesinin kullanılması, birçok hastada kanama bulgusu görülmemesi nedeni ile ‘purpura’ kelimesinin çıkarılması ve hastalığın İmmün Trombositopeni şeklinde tanımlanması konusunda uzlaşılmıştır (10).

Çocukluk çağında trombositopeninin en sık nedenlerinden biri İmmün Trombositopenidir (İTP). Son çalışmalar, yıllık insidansının 100.000 çocukta 1,9 ila 6,4 arasında değiştiğini göstermektedir(2). İTP, bir dışlama tanısı olarak kabul edilir; bu tanı, trombositopeninin potansiyel etiyolojik nedenlerinin sistematik olarak dışlanması yoluyla konulmaktadır. Patofizyolojisinin tam olarak anlaşılmamış olması nedeniyle, İTP’ yi tanımlamak için elimizde bir laboratuvar parametresi mevcut değildir (4). Çocuklarda İTP’nin sıklığı, mevsimsel değişiklikler ile ilişkilidir ve viral enfeksiyonlar gibi, kış sonu ve ilkbaharın başında sıklığının arttığı görülmektedir (11).

İmmün Trombositopeni (İTP), hastalığın süresine göre üç ana grupta sınıflandırılmaktadır. İlk üç ay içinde kendiliğinden iyileşen İTP olguları "akut İTP" olarak tanımlanır. Üç ila on iki ay arasında remisyona girmeyen veya tedavi kesildiğinde yeniden ortaya çıkan İTP olguları "persistan İTP" olarak sınıflandırılır. Tedaviye yanıtın azaldığı ve hastalığın on iki aydan uzun sürdüğü durumlar ise "kronik İTP" olarak adlandırılmaktadır (3,11).

2.1.2. Patofizyoloji

İmmün Trombositopeni (İTP) hastalığında temel patolojinin immün sistemle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Patofizyolojisi tam olarak anlaşılmamış olmakla birlikte, çeşitli faktörlerin etyolojide rol oynadığı kabul edilmektedir. Temel patolojik süreç, immün sistemin otoimmünite baskın şekilde çalışması sonucunda megakaryositlerden trombosit oluşumunda azalma ve mevcut trombositlerin yıkımında artış olarak iki ana süreçten oluşmaktadır (12). Gelişen otoimmün reaksiyonlarda, immün sistemin bileşenleri olan B hücreleri, antijen sunan hücreler, T hücreleri ve hatta kompleman sisteminin rol oynadığı yapılan araştırmalarla gösterilmiştir (13). İTP'yi tetikleyen spesifik bir olay net olarak bilinmemekle birlikte, çocukluk çağındaki olguların geçirilmiş enfeksiyon veya aşılama öyküsü ile ilişkili olabildiği gözlemlenmiştir (11,14).

İTP tanılı hastalarda plazma hücreleri tarafından trombosit yüzey antijenlerine bağlanıp, fagositik parçalanma için trombositleri işaretleyen oto-antikorlar üretilir. Bu oto-antikorların büyük kısmı igG yapısındadır, ancak igM ve IgA tipinde de olabileceği gösterilmiştir (15).

Oto-antikorlar trombositlerin yüzeyinde fazlaca bulunan antijenlerine (GPIIb/IIIa, GP1a-2a ve GPIb-IX) bağlanır. Bu trombositler retiküloendotelial sistemde bulunan monofagositik hücreler tarafından yıkılır, antikör aracılı fagositöz sonucunda immün trombositopeninin ilk ayağı olan trombosit yıkımında artış meydana gelir (13,15).

İkincil yolak olarak oluşan antikörlerin megakaryosit yüzeyine bağlanarak olgunlaşmalarını engellediği üzerinde durulmaktadır. Yapılan incelemelerde kemik iliğinde yeterli sayıda megakaryosit görülse bile otoantikörlere bağlı apoptotik hücreler oldukları için inefektif trombopoze neden oldukları gösterilmiştir (11).

Ancak İTP'li hastaların yaklaşık %30-40 kadarında otoantikör pozitifliği gösterilememiştir, bu da akla İTP'nin antikör ilişkili olmayan farklı patofizyolojik yollarla olabileceğini getirmiştir. Yapılan çalışmalarda İTP'li hastalarda dolaşımda aktivasyonu artmış sitotoksik CD8+ T hücreleri bulunduğu görülmüş, bu hücrelerin trombositleri doğrudan yıkıma uğrattığı ve kemik iliğinde birikerek trombopozi

inhibe edebileceği öne sürülmüştür. İmmün Trombositopeni (İTP) hastalarında, CD3+ T hücrelerinin apoptoz oranının sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında belirgin şekilde düşük olduğu ve bu hücrelerin klonal genişleme oranının daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Bu durum, IL-2, INF- γ ve IL-10 gibi sitokinlerin anormal salgılanmasına yol açmakta ve bu da hastalığın aktif dönemlerinde CD4+CD25+FoxP3+ regülatör T hücrelerinin (Treg) seviyelerinin ve işlevlerinin düşmesiyle ilişkilendirilmektedir. Treg hücrelerinin işlevindeki bu bozulma, immün yanıtın düzenlenmesindeki aksaklıklara ve potansiyel olarak otoimmün süreçlerin tetiklenmesine neden olabileceği düşünülmektedir (13,14).

Normal şartlarda trombosit sayısı düştüğünde karaciğerde üretilen glikoprotein hormon yapısındaki trombopoetinin (TPO) artarak trombosit sayısında artış yönünde çalışması beklenir. Buna karşılık İTP hastalarının birçoğunda TPO miktarı normal ya da düşüktür. Bu da İTP patogenezinde TPO eksikliğinin de eşlik edebileceğini düşündürmektedir (13,14).

İTP'nin çocuklarda genellikle bir enfeksiyon öyküsü ile ilişkili olduğunu bilinmektedir, ancak enfeksiyon çocukların küçük bir kısmında İTP'ye neden olmaktadır, bu da akla genetik yatkınlık olabileceği ihtimalini getirmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda İTP'li çocuklarda inflamatuvar sitokin salgılayan birçok gende polimorfizmler saptanmıştır. Yapılan birçok çalışmada bu polimorfizmler kronik ve hatta persistant İTP ile ilişkilendirilmiştir (16).

Sonuç olarak İTP farklı fizyopatolojik yollarla ortaya çıkabilen heterojen bir hastalıktır, bu nedenle hastalarda farklı kliniklere ve farklı tedavi yanıtlarına neden olmaktadır.

2.1.3. Klinik

İTP izole trombositopeni ile karakterize hemorajik bir hastalıktır. Klinik bulgular trombosit sayısındaki azalmaya bağlı ortaya çıkar. Hastalar genellikle peteşi, purpura, ekimoz ve daha nadir olarak burun ya da diş eti kanamaları, anormal uterin kanama (menoraji), gastrointestinal kanama gibi mukozal kanamalarla başvururlar. Hafif İTP olguları çocuklarda hiçbir belirtiye yol açmayabilir ve hastalık tesadüfen rutin kan tahlili sonucunda tanı alabilir. Hastalığın kliniği asemptomik hastalıktan

hayatı tehdit eden kanamalara neden olabilecek şiddetli hastalığa kadar geniş bir spektrum gösterir (4,11,17).

İTP’de görülen peteşi ve purpuralar trombosit sayısındaki azalmaya bağlı gelişen damar duvarındaki küçük kanamalar sonucu oluşur. Basmakla solmazlar, sıklıkla bacaklar, kollar ve yüz gibi vücudun açık bölgelerinde görülürler. İTP’ye özgü peteşi ve purpuralar genellikle palpe edilemez, elle hissedilen purpuralar daha çok vaskülitik purpuraları düşündürür (18).

Çocukluk çağında görülen immün trombositopeni, genellikle 4-8 hafta içerisinde kendiliğinden iyileşen selim bir hastalıktır. Ancak trombositopeninin derecesine, hastanın aktivitesine, travma maruziyetine bağlı olarak nadiren de olsa hayatı tehdit eden kanamalara neden olabilir. Bu kanamalar içinde en korkulunu intrakranial kanamalardır. Çocukluk çağı İTP’lerinde intrakranial kanama insidansı yapılan son çalışmalarda %0.4-0.6 arasında belirlenmiştir. Şiddetli trombositopeni ($< 10-20 \times 10^9/L$) varlığı, daha önce geçirilmiş minör kanama öyküsü, tedavisiz izlem kararı ve olası travma intrakranial kanama açısından risk faktörleridir (5,16).

İTP tanılı çocuklarda kanama bulguları genellikle trombositopeni derinleştikçe artar, ancak bazı hastalarda aşırı düşük trombosit değerlerinde kanama bulguları yoktur. Daha önce yapılan çalışmalarda kanama belirtilerini derecelendirebilmek için hastalarada ‘ıslak’ ya da ‘kuru’ purpura tanımı kullanılmış, mukozal kanama şiddetini değerlendirerek hastalık hafif, orta ve şiddetli olarak sınıflandırılmaya çalışılmıştır, ancak hastalığın şiddetini değerlendirecek objektif bir skorelama sistemi mevcut değildir. Buchanan ve arkadaşları yaptıkları çalışmada hastaların çeşitli kanama semptomlarını ve muayene bulgularını kullanarak hastalık ciddiyet sınıflaması yapmışlardır (19).

Bu sınıflamaya göre bakıldığında;

0 –Yok: Herhangi bir yeni kanama bulgusu yok

1 – Minör: Az sayıda peteşi (≤ 100) ve/veya ≤ 5 küçük ekimoz (≤ 3 cm), mukoza kanaması yok

2 – Hafif: Çok sayıda peteşi (> 100) ve/veya >5 büyük ekimoz (>3 cm), mukoza kanaması yok

3 – Orta: Tıbbi müdahale gerektirmeyen mukozal kanama (epistaksis, diş eti kanaması, orofaringeal kanama, menoraji, gastrointestinal kanama vs.)

4 – Ağır: Tıbbi müdahale gerektiren mukozal kanama ya da şüpheli iç kanama (beyin, akciğer, kas, eklem vs.)

5 – Fatal: İntrakraniyal kanama ya da herhangi bir bölgedeki ölümcül kanama

2.1.4. Tanı

İTP heterojen, kanama eğilimini artıran bir hastalıktır. Bir dışlama tanısıdır, trombositopeni etiyolojisinde görülebilecek potansiyel hastalıkların ekartasyonu ile tanı konulur. Bu nedenle tüm tetkikler tanı koymaktan çok ayırıcı tanı yapmaya yönelik planlanır. Trombositopeniye neden olabilecek enfeksiyonlar, ilaç kullanımı, karaciğer hastalıkları ve primer hematolojik bozukluklar gibi çeşitli durumların ayırıcı tanısının yapılması gerekmektedir. Özellikle çocuklarda, trombositopeninin sekonder nedenlerini araştırmak önemlidir. Pediatrik olguların %55'inde daha önce bir enfeksiyon öyküsü bulunmaktadır. Ayrıca, kızamık, kabakulak ve kızamıkçık aşılarının, çocuklarda trombositopeni riskini artırabileceği gösterilmiştir (4,11,20).

İTP tanısı koymak için ayrıntılı bir öykü alınmalı, kanamanın süresi, şiddeti sorgulanmalı, hastadan detaylı özgeçmiş ve soy geçmişi bilgileri alınmalıdır. Hastanın geçmiş tıbbi bilgileri arasında önceki cerrahi işlemler, travma sonrası yaşanan kanamalar, geçmiş kan sayımları, ilaç ve toksin maruziyeti, yakın dönemdeki yurt dışı seyahatleri ve aşılar, son zamanlarda geçirilen enfeksiyonlar yer almalıdır. Kanamaların sıklığı ve şiddeti, örneğin adet kanamasının durumu, dikkatle

değerlendirilmelidir. Bununla birlikte, ailede hematolojik hastalık, tekrarlayan kanama öyküsü sorgulanmalıdır (11,20).

İTP hastalarında ayrıntılı fizik muayene yapılmalıdır, muayenede saptanması beklenen patolojiler; kanama bulguları ve bazı hastalarda hafif düzeyde splenomegalidir, bunun dışında patolojik bulgu beklenmez. Eğer fizik muayenede ateş, kilo kaybı, hepatomegali, ciddi splenomegali gibi bulgular saptanıyorsa İTP tanısından uzaklaşmak, ayırıcı tanılara yönelmek gerekmektedir (21,22).

Hastalarda yapılacak ilk laboratuvar testi tam kan sayımı olmalıdır. İmmün Trombositopeni düşünebilmek için tam kan sayımında izole trombosit düşüklüğü olmalıdır, diğer serilerde patolojik bulgu saptanmamalıdır. Ancak şiddetli kanama bulguları olan hastalarda trombositopeniye anemi de eşlik edebilir. Ortalama trombosit hacminde (MPV) artış da görülebilecek patolojiler arasındadır (11,20,21).

Trombositopeni teşhisi konan tüm hastalarda, parmak ucundan alınan kan ile hazırlanmış periferik yayma analizi yapılmalıdır. Periferik yayma ile öncelikle trombositopeninin doğruluğu onaylanmalı ve psödotrombositopeni ile diğer hematolojik nedenler dışlanmalıdır. Periferik yaymada, trombositlerin sayısı, morfolojisi, kümeleşme durumu ve ayrıca diğer serilerde patolojik bulgu varlığı incelenmelidir. Örneğin periferik yaymada şistosit varlığı trombotik trombositopenik purpura (TTP) veya hemolitik üremik sendrom (HUS) gibi durumları, dev trombositlerin varlığı genellikle konjenital trombositopeni sendromlarını düşündürmelidir (11,21).

İmmün Trombositopeni (İTP) tanısı konmuş her çocukta kemik iliği aspirasyonunun (KİA) yapılması Amerikan Hematoloji Derneği (ASH) ve Türk Hematoloji Derneği kılavuzlarına göre önerilmez. Klasik İTP bulguları olan çocuklarda KİA incelemesi gerekli değildir. Kemik ağrısı, lenfadenopati, hepatosplenomegali gibi sistemik semptomların varlığında, kanama ile açıklanamayan anemi, diğer serilerde düşük veya yüksek hücre sayısı gibi durumlarda ve tedaviye yetersiz yanıt alınan hastalarda kemik iliği aspirasyonu yapılması gerekebilir. Kemik iliği aspirasyon incelemesi, klinik bulgularla uyumlu ise İTP tanısını doğrulamada yardımcı olabilir; ancak esas olarak lösemi gibi malign hastalıklar ile diğer

hematolojik bozuklukları ayırt etmek için önemlidir. İTP'li hastada kemik iliğinde megakaryositlerin sayısı genellikle artmış olmasına rağmen bazen normal ya da azalmış da görülebilir. Miyeloid ve eritroid hücre serileri genellikle normaldir (21,22).

Koagülasyon profiline bakıldığında kanama zamanı genellikle uzar, ancak bu süre trombosit sayısını doğrudan yansıtmaz ve İTP tanısında değerlendirilmesi önerilmez. Protrombin zamanı (PT), parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ve fibrinojen düzeyleri genellikle normal değerlerde bulunur. Bu testlerin rutin olarak yapılması tavsiye edilmez; fakat koagülopati şüphesi olan hastalarda bu testler uygulanmalıdır (21).

Amerikan Hematoloji Derneği'nin kılavuzlarına göre, Anti-nükleer antikor (ANA), Helicobacter pylori antijen testi, anti trombosit antikor ve glikoprotein spesifik antikor İTP tanısında rutin olarak kullanılmamalıdır. Ayrıca, yaygın değişken immün yetmezlik (CVID) ve hepatit B, hepatit C ile HIV enfeksiyonlarının taranması gerekliliği hala kesinlik kazanmamıştır (22).

2.1.5. Tedavi

Çocukluk çağında görülen akut İTP genellikle kendiliğinden iyileşen bir hastalıktır ve çoğu hasta tedaviye ihtiyaç duymaz. Bu durumun doğal seyrini değiştiren bir tedavi bulunmamaktadır; bu nedenle hastalar dikkatli bir şekilde izlenir. Çocukların yaklaşık %80'i 4 ila 8 hafta içinde kendiliğinden iyileşir. Tedavi, genellikle ciddi kanama belirtileri gösteren hastalar için gereklidir. Trombosit sayısından ziyade, klinik bulgular (sık, yaygın ve ciddi kanama durumları) tedavi kararında belirleyici faktörlerdir (23).

Tedavi kararları, hastanın kanama riski, kanama derecesi, sağlık hizmetine erişim durumu, mevcut eşlik eden hastalıkları, tanı anındaki yaşı ve hastalığın süresi gibi bir dizi faktöre dayanmalıdır.

Amerikan Hematoloji Derneği 2019 kılavuzuna göre, yeni tanı almış İTP'li hastalarda eğer kanama semptomu yoksa veya sadece hafif kanama mevcutsa, trombosit sayısından bağımsız olarak tedavisiz izlem mümkündür. Ancak bu tür hastaların semptom gelişimi açısından yakından izlenmeleri ve gerektiğinde

hematoloji uzmanına yönlendirilmeleri önerilmektedir. Ciddi kanama bulgusu göstermeyen hastalar, ilk aşamada haftalık sonrasında daha seyrek kontrollerle evde izlenebilir. Sadece cilt döküntüleri olan hastalar için sık aralıklarla kan sayımı yapılmasına gerek bulunmamakta; ancak trombosit sayısı $20 \times 10^9 /L$ 'nin altında olduğunda, ilk 7-10 gün boyunca yakın takip yapılması uygun görülmektedir (16).

Hastalığın haftalar veya aylar sürebileceği göz önünde bulundurulduğunda, çocukların okul ve günlük etkinliklerine katılımları önem taşımaktadır. Ancak, travmatik yaralanma riski bulunan sporlardan kaçınılması gereklidir; özellikle kafa travmalarına karşı dikkatli olunmalıdır. Trombosit sayısı $30 \times 10^9 /L$ altında olan çocukların, temas ve çarpışma içeren spor aktivitelerinden uzak durmaları tavsiye edilmektedir (16,22).

İmmün Trombositopeni (İTP) tedavisinde birinci basamak olarak kortikosteroidler, intravenöz immünoglobulin (IVİG) ve anti-D immünoglobulin uygulanmaktadır. Bu tedavi yöntemleri, splenektomiye ertelemek amacıyla idame tedavisi olarak ya da acil durumlarda atak yönetiminde etkili bir şekilde kullanılabilir. Ayrıca, splenektomi sonrası semptomatik trombositopenisi bulunan hastalarda da kortikosteroidler ve IVİG fayda sağlayabilir.

Hafif ancak sürekli kanamaları olan hastalarda düşük doz kortikosteroid kullanımı, semptomların kontrol altına alınmasında yararlı olabilir. Bununla birlikte, uzun süreli kullanımlarında katarakt ve enfeksiyon riski gibi istenmeyen yan etkilerin ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır.

Birinci basamak tedavilere yanıt vermeyen veya relaps yaşayan hastalar için ikinci basamak tedavi seçenekleri değerlendirilmelidir. Her bireyin klinik durumu dikkate alınarak en uygun tedavi stratejisi belirlenmelidir.

2.1.5.1. İtp'de Birinci Basamak Tedaviler

2.1.5.1.1. Kortikosteroidler

Pratikte çeşitli kortikosteroid rejimleri uygulanmaktadır, ancak bu rejimlerin doğrudan karşılaştırmaları yapılmamıştır. Amerikan Hematoloji Derneği kılavuzları, 2-4 mg/kg/gün dozunda 5-7 günlük bir prednizolon tedavisini önermektedir.

Çocukların yaklaşık %75'i bu steroid tedavisine yanıt vermekte, trombosit sayıları genellikle 2-7 gün içinde hemostatik seviyelere ulaşmaktadır. Eğer trombosit sayısının daha hızlı artması gerekiyorsa, intravenöz metilprednizolon kullanımı önerilebilir. Ülkemizde en çok uygulanan rejim 30 mg/kg/gün 3 gün ve 20 mg/kg/gün 4 gün, toplamda 7 gün şeklinde uygulanmaktadır (24,25). Yüksek doz metilprednizolon tedavisi verilen hastalarda kan şekeri, idrarda glukoz ve kan basıncı izlenmesi gerekmektedir (16).

Anti-D ile metilprednizolon arasındaki karşılaştırmalı çalışmalar, her iki grup için de küçük yan etkilerle benzer yanıt oranları elde edilmiştir. Ayrıca, metilprednizolonun deksametazon ile karşılaştırıldığı araştırmalar da benzer sonuçlar sunmaktadır (16,22,26).

İmmün Trombositopeni (İTP) tedavisinde kortikosteroidlerin birçok moleküler etki mekanizması bulunmaktadır. Bu steroidler, trombosit üretimini artırabilme kapasitesine sahip olup, otoantikör üretimini de azaltarak hastalığın seyrini olumlu yönde etkilerler. Ayrıca, trombosit klirensini düşürerek trombosit kaybını engellerler. Ek olarak, endoteldeki yapısal değişiklikleri azaltarak kanama ve trombosit tüketimini minimize etme potansiyeline sahiptirler (26).

Kortikosteroid tedavisi, özellikle orta ve yüksek dozlarda uzun süreli kullanımda önemli yan etkilere neden olabilmektedir. Bu tedaviyle ilişkili yaygın yan etkiler arasında kilo artışı, ruh hali değişiklikleri, uyku bozuklukları, gastrit, gastrointestinal kanama, hipertansiyon, hiperglisemi ve uzun dönem kullanımda katarakt ile osteoporoz yer almaktadır. Bağışıklık sistemini baskılayıcı etkileri nedeniyle, ciddi enfeksiyon durumlarında steroid kullanımı önerilmemekte; bu durum, özellikle su çiçeğinin yeniden aktivasyonuna yol açabilmektedir. Bu dikkate değer olumsuz etkiler ışığında, kortikosteroidlerin özellikle çocuklarda mümkün olduğunca kısa süreyle kullanılması önemlidir. Yanıt alınamadığı takdirde alternatif tedavi yöntemlerine yönelmek gereklidir (16,22,26).

2.1.5.1.2. İntravenöz İmmünglobülin

IVIg, makrofajların Fc reseptörlerini bloke ederek trombosit yıkımını engeller. Bu mekanizma hızlı bir yanıt sağlar ve kortikosteroidlerle benzer bir etki gösterir;

ancak etkisi kısa süreli olmaktadır. IVİG, genellikle hayatı tehdit eden kanama durumlarında tercih edilmektedir, çünkü trombosit sayısını tek başına steroid tedavisine göre daha hızlı artırma kapasitesine sahiptir. Hastalığın erken evrelerinde IVİG tedavisinin daha etkili olduğu gözlemlense de, relaps riski açısından metilprednizolon ile arasında belirgin bir fark olmadığı bildirilmiştir. Tedavi sonrası 2-4 hafta içinde trombosit değerleri genellikle başlangıç seviyesine geri dönmektedir. IVİG, genellikle 1 ila 2 g/kg şeklinde bölünmüş dozlar halinde uygulanır. Amerikan Hematoloji Derneği'nin kılavuzları, başlangıçta 1 g/kg'lık tek doz verilmesini ve yanıt alınmadığında bu dozun tekrarlanması önermektedir. Ancak, tedavi maliyetinin yüksek olması, etkinin kısa süreli olması ve yan etki profili nedeniyle IVİG, yalnızca belirli hastalar için tercih edilmelidir (16,22,27).

IVİG'nin en yaygın yan etkiler arasında baş ağrısı, ateş, titreme ve kas ağrıları bulunurken, hastaların %10 ila %25'inde aseptik menenjit ve akut böbrek hasarı gibi daha ciddi durumlar da ortaya çıkabilir. Ayrıca, anti-A ve anti-B hemaglutininlerinin pasif transferine bağlı olarak hemoliz riski, yüksek titrede anti-A veya anti-B antikorları içeren IVIG preparatlarının kullanımıyla ve 100 g'dan fazla kümülatif doz uygulanan, özellikle kan grubu 0 olmayan hastalarda nadiren görülebilir. Bu yan etkilerin sıklığı ve şiddeti, hastanın genel sağlık durumu ve IVIG'nin uygulama şekline bağlı olarak değişiklik gösterebilir (27).

2.1.5.1.3. Rh (Anti-D) İmmünoglobülin

Çocuklarda İmmün Trombositopeni (İTP) tedavisinde anti-D immünoglobulin, genellikle steroid tedavisine yanıt vermeyen veya splenektomi uygulanmayan hastalar için tercih edilen etkili bir seçenektir. Tedavi, genellikle 0.5-1 g/kg dozunda intravenöz olarak tek seferde uygulanır. Anti-D Ig, D antijenine sahip eritrositlere bağlanarak dalakta trombositlerin klirensini azaltan poliklonal bir immünglobülin, bu da trombosit sayısında artış ve kanama riskinde azalma sağlar. Ancak bu tedavi, bazı yan etkilere yol açabilir; baş ağrısı, ateş, titreme, aşırı duyarlılık reaksiyonları ve nadiren hemoliz görülebilir. Ayrıca, tromboz riski de göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenlerle, tedavi öncesi ve sonrası hastaların dikkatli bir şekilde izlenmesi son derece önemlidir. Dolayısıyla, anti-D Ig, İTP'li çocuklar için etkili bir tedavi seçeneği sunarken, uygulama sürecinin dikkatle yönetilmesi gerekmektedir(16,22).

2.1.5.2. İtp’de İkinci Basamak Tedaviler

American Hematoloji Derneği 2019 kılavuzları, İmmün Trombositopeni (İTP) tedavisinde ilk basamak tedaviye yanıt vermeyen veya ciddi kanama riski taşıyan çocuklar için ikinci seçenek tedavilerin önemini vurgulamaktadır. İlk tedavi genellikle intravenöz immün globulin (IVIG) veya steroidlerle başlasa da bu tedavilere rağmen trombosit sayısında yeterli artış sağlanamıyorsa, ikinci basamak tedavi olarak öncelikle trombopoetin reseptör agonistleri (örneğin, eltrombopag ve romiplostim) tercih edilir. Bu ilaçlar, trombosit üretimini artırarak hastaların kanama riskini azaltma potansiyeline sahiptir. Eğer bu tedaviler de yetersiz kalırsa, immünosupresif tedaviler veya yüksek doz kortikosteroidler gibi alternatifler düşünülür (16).

2.1.5.2.1. Trombopoetin Reseptör Agonistleri

Trombopoetin reseptör agonistleri, İmmün Trombositopeni (İTP) tedavisinde önemli bir ikinci basamak seçeneği olarak öne çıkmaktadır. Eltrombopag ve romiplostim, bu gruptaki başlıca ilaçlardır ve farklı kullanım şekillerine sahiptirler. Eltrombopag, oral kullanılan tablet formunda bir ilaçtır ve genellikle haftada bir veya iki kez düşük bir başlangıç dozu ile başlanarak, trombosit sayısına göre ayarlanır. Romiplostim ise, haftada bir subkutan (deri altına) enjeksiyon şeklinde uygulanır ve doz, hastanın yanıtına göre düzenlenir. Bu ilaçlar, trombopoetin reseptörlerini aktive ederek kemik iliğinde megakaryositlerin proliferasyonunu ve matürasyonunu teşvik eder, bu da trombosit üretimini artırır ve kanama riskini azaltır. Ancak, tedavi süresince yan etkiler de dikkate alınmalıdır; en yaygın yan etkiler arasında baş ağrısı, gastrointestinal rahatsızlıklar (bulantı, kusma), karaciğer enzimlerinde artış ve tromboz riski bulunmaktadır. Uzun dönem kullanımlarda, aşırı trombosit üretimi gibi durumlar gözlemlenebilir. Dolayısıyla, trombopoetin reseptör agonistlerinin etkinliği ve güvenliği, hastaların bireysel özelliklerine göre dikkatli bir izlem ile değerlendirilmelidir. Bu ilaçlar, refrakter İTP’li hastaların yönetiminde önemli bir alternatif sunarak tedavi seçeneklerini genişletmektedir (16,23,28).

2.1.5.2.2. Ritüksimab

Ritüksimab, CD20 antijenine karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikordur ve B hücrelerinin baskılayarak etki gösterir. Bu mekanizma, B hücrelerinin otoantikör üretimini azaltarak trombosit yıkımını engellemeyi hedefler(29).

Amerikan Hematoloji Derneği 2019 kılavuzları, ritüksimabın İTP tedavisinde bir seçenek olarak değerlendirilmesini önermektedir. Ancak, bu tedavi genellikle diğer tedavi seçeneklerine (örneğin, trombopoetin reseptör agonistleri) yanıtı olmayan veya tedaviye dirençli hastalarda düşünülmektedir. Ritüksimab, İTP tedavisinde intravenöz infüzyon yoluyla uygulanmaktadır. Tedavi protokolü, genellikle 375 mg/m² vücut yüzey alanına göre hesaplanan dozun, haftada bir defa olmak üzere toplam dört doz şeklinde verilmesini içermektedir. İlk infüzyon sırasında hastaların dikkatlice izlenmesi gerekmektedir; çünkü infüzyon reaksiyonları, ateş ve titreme gibi yan etkiler ortaya çıkabilir. Eğer hastalar tedaviye iyi yanıt verirse, trombosit sayısında artış genellikle birkaç hafta içinde gözlemlenir. Ayrıca, tedavi sonrası trombosit sayısının izlenmesi ve yan etkilerin yönetilmesi için düzenli kontroller önerilmektedir (16,29).

Genel olarak, bu tedavi iyi tolere edilmekte olup en sık görülen yan etkiler arasında infüzyon reaksiyonları, enfeksiyon riski ve nadir durumlarda anafilaksi yer almaktadır. Enfeksiyon riski, özellikle daha önce immün supresif tedavi almış hastalarda artabilir. Bu nedenle, tedavi öncesinde hastaların enfeksiyon geçmişi dikkatlice değerlendirilmelidir (16,29,30).

2.1.5.3. İtp’de Diğer Tedaviler

Amerikan Hematoloji Derneği 2019 kılavuzları, immün trombositopeni (İTP) tedavisinde ilk ve ikinci basamak tedavilere ek olarak, çeşitli immünosupresif ajanların da kullanılabileceğinin akılda tutulmasını önermektedir. Bu ilaçlar arasında siklofosfamid, azatioprin ve mikofenolat mofetil gibi tedavi seçenekleri yer almaktadır. Siklofosfamid, bağışıklık sistemini baskılayarak trombosit yıkımını azaltırken, azatioprin, uzun dönem tedavi için immün yanıtı modüle etme potansiyeline sahiptir. Ayrıca, mikofenolat mofetil de benzer şekilde bağışıklık sisteminin aşırı aktivitesini baskılayarak trombosit sayısını artırma amacı ile kullanılabilmektedir. Bunun yanı sıra, Danazol, testosteron benzeri bir etkisi olan ve

trombosit sayısını artırmaya yardımcı olabilen bir ilaçtır. Siklosporin A ise, bağışıklık sistemini baskılayarak trombosit yıkımını azaltmaya yardımcı olabilir (16).

Bu ilaçlar, genellikle diğer tedavi seçeneklerine yanıt vermeyen veya refrakter İTP hastalarında alternatif olarak düşünülmektedir. Her bir tedavi seçeneğinin etkinliği ve güvenliği, hastaların bireysel özelliklerine göre dikkatlice izlenmeli ve değerlendirilmelidir. Bu sayede, İTP yönetiminde daha kapsamlı ve özelleştirilmiş yaklaşımlar sunulabilecektir (16).

2.1.5.4. Splenektomi

Splenektomi, genellikle üçüncü basamak tedavi olarak değerlendirilir; çünkü cerrahi müdahale, çocuklarda daha büyük riskler taşıyabilir. Özellikle dalak, bağışıklık sisteminin önemli bir parçasıdır ve splenektomi sonrası çocuklar, pnömokok, hemofilus influenza tip b ve meningokok gibi bakterilere bağlı enfeksiyonlar açısından yüksek risk altına girer. Bu enfeksiyonlar, sepsis ve menenjit gibi ciddi durumlara yol açabilir. Splenektomi sonrası özellikle küçük yaştaki çocuklar, kapsüllü bakterilere bağlı enfeksiyonlara karşı daha duyarlı olabilir; bu nedenle, risk altındaki çocuklara uygun aşılamaların yapılması ve gerekirse antibiyotik profilaksisinin değerlendirilmesi önemlidir. Ayrıca, birçok çocukta İTP'nin kendiliğinden düzelme eğilimi gözlemlendiğinden, invaziv bir prosedüre başvurmadan önce diğer tedavi seçeneklerinin denenmesi önerilmektedir. Dolayısıyla, İTP yönetiminde multidisipliner bir yaklaşım ve dikkatli izleme, tedavi başarısını artırarak çocukların sağlıklarını korumada kritik bir strateji sunmaktadır (16).

2.1.6. Prognoz

Sinsi başlangıçlı ve mukozal kanama göstermeyen, tanı yaşı büyük olan (10 yaş ve üzeri), geçmişte enfeksiyon öyküsü bulunmayan ve tanı anındaki trombosit sayısı daha yüksek olan hastalarda kronik İmmün Trombositopeni (İTP) görülme sıklığının arttığı bildirilmiştir. Kronik İTP, genellikle ergenlik ve yetişkinlik döneminde kadınlarda erkeklere göre daha sık rastlanır. Ayrıca, diğer otoimmün hastalıklarla birlikte ortaya çıkabilir. Akut İTP, genellikle kış ve ilkbahar aylarında daha sık görülürken, kronik İTP'nin mevsimsel bir değişiklik göstermediği belirtilmiştir (23).

2.2. TROMBOSİT LENFOSİT ORANI

Trombosit-lenfosit oranının, son yıllarda çeşitli hastalıkların prognozunu belirlemede bir parametre olarak kullanılabileceği fikri öne çıkmıştır. Trombositlerin inflamasyon yanıtında rol oynadığı, lenfositlerin ise bağışıklık yanıtında kritik olduğu düşünülmektedir. Bu oran, bu iki hücre grubunun dengesini yansıtarak klinik durumlar hakkında bilgi verebilir.

İmmün Trombositopeni (İTP) hastalığının değişken seyri, prognozun değerlendirilmesini ve uygun yönetim stratejilerinin belirlenmesini klinik açıdan önemli bir zorluk haline getirmektedir. Bu bağlamda, trombosit-lenfosit oranı (PLR) gibi biyobelirteçlerin araştırılması büyük bir önem taşımaktadır. PLR, trombosit ve lenfosit sayıları arasındaki oranı ifade eder ve inflamasyon ile immün yanıtları yansıtabilir. İTP'nin patofizyolojisinde immün sistemin rolü göz önüne alındığında, PLR'nin hastalığın prognozunu belirlemede potansiyel bir prognostik belirteç olarak değerlendirilmesi önemlidir. Yapılan çalışmalar, yüksek PLR değerlerinin genellikle kötü prognozla ilişkilendirildiğini ve hastalığın şiddetinin, tedaviye yanıtın ve uzun dönem sonuçların tahmin edilmesinde yardımcı olabileceğini göstermiştir. Dolayısıyla, PLR'nin İTP'deki prognostik rolünü araştırmak, hastalığın yönetim stratejilerinin kişiselleştirilmesi ve tedavi yanıtlarının öngörülmesi açısından önemli bir adımdır.

Çeşitli araştırmalarda PLR'nin (Trombosit-lenfosit oranı) birçok hastalığın prognozunu öngörmedeki potansiyeli değerlendirilmektedir. Örneğin, Willim ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği meta-analizde, hastaneye başvuru sırasında ölçülen yüksek PLR değerinin, miyokard enfarktüsü ile başvuran hastalarda primer perkütan girişim sıklığı, morbidite ve uzun dönem mortalite ile anlamlı bir ilişki gösterdiği saptanmıştır (31).

Templeton ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği meta-analizde, PLR ile solid tümörlerde sağkalım arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışma, PLR değerlerini değerlendirmek amacıyla iki farklı gruba ayrılmıştır: Birinci grup, yüksek PLR değerlerini tanımlamak için iki kategori kullanan ve ikinci grup ise üç kategori kullanan çalışmaları içermektedir. Birinci grupta yer alan çalışmalar, yüksek PLR'nin kolorektal, gastroözofageal, hepatoselüler, pankreas ve over kanserlerinde kötü

sağkalımla ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. İkinci gruptaki araştırmalar ise, yüksek PLR'nin yalnızca kolorektal kanserlerde sağkalımı olumsuz etkilediğini göstermiştir (32).

Gasparyan ve arkadaşlarının 2021 yılında yayınladıkları çalışmada, trombosit lenfosit oranının romatolojik hastalıkların değerlendirilmesinde iltihap belirteci olarak önemini vurgulamışlardır. Bu çalışmada yüksek trombosit lenfosit oranlarının hastalığın aktivitesi ile anlamlı bir ilişki içinde olduğu gösterilmiştir (33).

Jun Song ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışma, trombosit-lenfosit oranı (PLR) ile immün trombositopeni (İTP) arasındaki prognostik ilişkiyi detaylı bir şekilde incelemektedir. 2013 ile 2017 yılları arasında yeni tanı almış 233 İTP hastasının dahil olduğu geriye dönük kohort çalışmasında, PLR'nin tanı anındaki değeri ile 6 aylık nüksüz sağkalım arasındaki ilişki ortaya konmuştur. Çalışmanın bulguları, PLR'nin İTP nüksünü tahmin etme konusunda önemli bir biyomarker olabileceğini göstermektedir. Özellikle, PLR değeri 0.86 ile 9.7 arasında bir birimlik artışın, İTP nüks riskinde %13'lük bir azalma ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Bununla birlikte, PLR değeri 9.7 ile 33.75 arasındaki aralıkta nüks riski üzerinde anlamlı bir etkisi gözlemlenmemiştir. Bu çalışma, PLR'nin İTP'nin klinik yönetiminde ve prognoz değerlendirmelerinde potansiyel bir gösterge olarak kullanılabileceğini ortaya koymaktadır. Ayrıca, PLR'nin hastalığın ilerlemesini ve tedavi stratejilerinin etkinliğini değerlendirmede yardımcı olabileceği vurgulanmıştır (34).

3. MATERİYAL ve METOD

3.1. ARAŞTIRMANIN TİPİ

Çalışmamız tek merkezli, retrospektif bir çalışma olarak tasarlanmıştır.

3.2. ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma için etik kurul onayı, SBÜ Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından verilmiştir (Karar No: 2024/2550, Tarih: 16.01.2024).

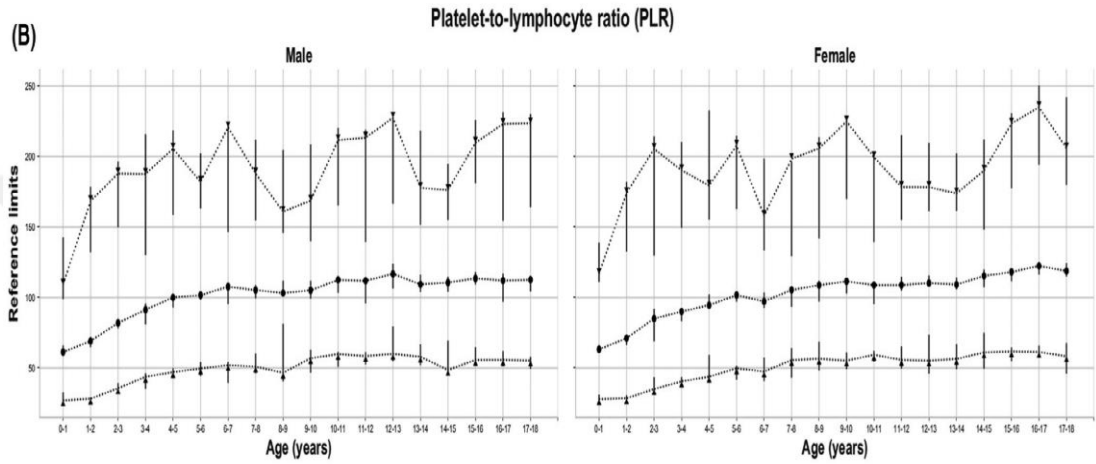
3.3. ARAŞTIRMANIN ÖRNEKLEMİ VE HASTALARIN SEÇİMİ

Bu retrospektif çalışmada, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesinde son 25 yıl boyunca izlenen, immün trombositopeni (İTP) tanısı almış 0-18 yaş arasındaki toplam 210 hasta incelenmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri (yaş ve cinsiyet), tanı anındaki hemogram değerleri, uygulanan tedavi yöntemleri, trombositopeni süreleri ve varsa relaps dönemleri gibi klinik parametreler detaylı bir şekilde kayıt altına alınmıştır.

Hastaların tedaviye yanıtları, trombosit düzeylerine dayalı olarak değerlendirilmiştir. Remisyon, trombosit sayısının $100 \times 10^9 /L$ 'nin üzerinde olduğu durumlar olarak kabul edilmiştir. Bu seviyenin altındaki trombosit düzeyleri ise relaps olarak tanımlanmıştır. Ayrıca, hastaların remisyona girme süreleri, İTP'nin akut ya da kronik formda olup olmadığını belirlemede kullanılmıştır. Akut İTP, 1 yıldan kısa sürede remisyona giren hastalar olarak tanımlanırken, remisyona girme süresi 1 yılı geçen hastalar kronik İTP olarak değerlendirilmiştir. Persistan İTP grubu hastalarının sayısı istatistiksel olarak karşılaştırılabilir bulunmadığı için bu hastalar akut İTP grubunun içerisine eklenmiş ve hastalar akut ve kronik olmak üzere iki grupta incelenmiştir.

Tanı anındaki trombosit-lenfosit oranlarının karşılaştırılabilirliğini artırmak amacıyla, hastalar yaş gruplarına ayrılmıştır. Bu gruplandırma için, Moosmann ve arkadaşlarının çalışması referans alınmıştır. Söz konusu çalışmada, trombosit-lenfosit oranlarının 6-18 yaş arasındaki grupta daha homojen ve karşılaştırılabilir olduğu

gözlemlenmiştir. Bu nedenle, çalışmamızda hastalar 0-3 yaş, 4-5 yaş ve 6-18 yaş olmak üzere üç yaş grubuna ayrılmıştır. Böylece, her bir yaş grubundaki trombosit-lenfosit oranları arasındaki farklılıklar daha net bir şekilde analiz edilebilecektir. Ayrıca, istatistiksel açıdan anlamlı karşılaştırmalar yapabilmek için yapılan güç analizine dayalı olarak her grupta en az 45 hasta olacak şekilde hasta seçimi yapılmıştır(6) (Şekil 1).



Şekil 1. Erkek ve Kadınlarda Yaşa Göre Trombosit-Lenfosit Oranı (PLR) Değişimi(6).

3.4. DAHİL ETME VE DIŞLAMA KRİTERLERİ

Araştırmamız için Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Çocuk Hematoloji Biriminde son 25 yılda İTP tanısı ile takip edilmiş 312 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Dışlanma kriterleri taşıyan 102 hasta çalışma dışı bırakıldı. Hastane otomasyon sisteminde ve dosyalarında bilgilerinin tamamına ulaşılabilen 210 hasta ile çalışma grubu oluşturuldu.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

1. İmmün trombositopeni tanısı ile takip edilmiş olması
2. 18 yaşından küçük olması

Çalışmadan dışlanma kriterleri

1. Tanı anındaki hemogram parametrelerine ulaşamayan hastalar
2. Takibi hastanemizde devam etmemiş, hastalığın prognozuna dair bilgilerine ulaşamayan hastalar
3. Takip sırasında trombositopeniye neden olan ek hastalık tanısı alan hastalar

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

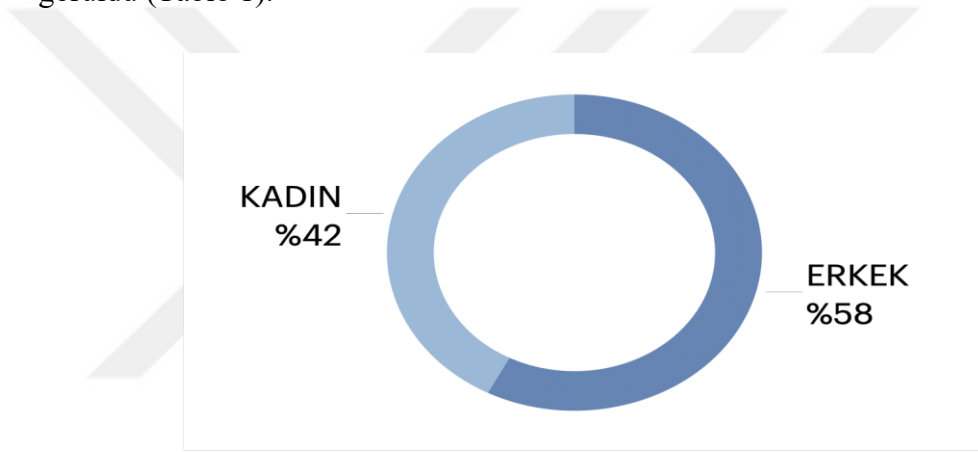
İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, median olarak verildi. Gruplarda oranlar Ki Kare Testi ile karşılaştırıldı. Sayısal değişkenlerin karşılaştırmaları normal dağılım koşulu sağlandığında bağımsız iki grupta Student t Testi ile koşul sağlanmadığında Mann Whitney U testi ile yapıldı. Alfa anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza, son 25 yıl içerisinde Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği'nde İTP tanısı ile izlenen 210 hasta dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyet dağılımı incelendiğinde, 121'inin (%57,6) erkek, 89'unun (%42,4) kadın olduğu görüldü (Şekil2).

Tanı yaşlarına göre dağılıma bakıldığında, 6–18 yaş grubunda 96 (%45,7), 0–3 yaş grubunda 66 (%31,4), 4–5 yaş grubunda ise 48 (%22,9) hastanın yer aldığı görüldü (Tablo 1).

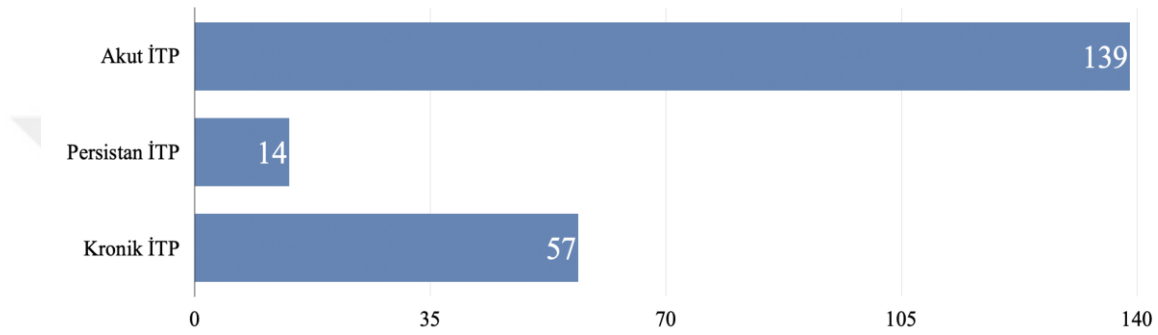


Şekil 2. Cinsiyet Dağılımı

Tablo 1. Cinsiyet ve Tanı Yaşlarına Göre Hasta Dağılımı

		n	%
Cinsiyet	Erkek	121	57,6
	Kadın	89	42,4
Tanı Yaş	0-3 yaş	66	31,4
	4-5 yaş	48	22,9
	6-18 yaş	96	45,7

Trombositopeni süresi açısından değerlendirildiğinde, 139 hastanın (%66,1) akut İTP, 14 hastanın (%6,6) persistan İTP ve 57 hastanın (%27,1) kronik İTP tanısı aldığı belirlendi. Ancak, persistan İTP tanısı alan hasta sayısı, istatistiksel olarak anlamlı bir karşılaştırmaya olanak tanımayacak kadar düşük olduğundan, bu hastalar değerlendirme sürecinde akut İTP grubuna dahil edildi. Bu doğrultuda, trombositopeni süresi bir yıldan kısa olan hastalar akut İTP, bir yıldan uzun süren hastalar ise kronik İTP olarak sınıflandırılarak analiz iki grup üzerinden gerçekleştirildi (Şekil 3).



Şekil 3. Trombositopeni Süresine Göre Dağılım

Çalışmaya dahil edilen erkek hastaların %71,1'inde akut İTP, %28,9'unda ise kronik İTP saptandı. Kadın hastaların ise %75,3'ünün akut İTP, %24,7'sinin kronik İTP tanısı aldığı görüldü. Her iki cinsiyette de akut İTP oranı, kronik İTP'ye kıyasla daha yüksek bulunmakla birlikte, cinsiyet grupları arasında trombositopeni süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,498$) (Tablo 2).

Tablo 2. Cinsiyetlere Göre Trombositopeni Süreleri

		Akut İTP		Kronik İTP		p [#]
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Erkek	86	71,1	35	28,9	0,498
	Kadın	67	75,3	22	24,7	

Yaş gruplarına göre trombositopeni süreleri incelendiğinde, 0-3 yaş grubundaki hastaların 47'sinin (%71,2) akut İTP, 19'unun (%28,8) ise kronik İTP tanısı aldığı görüldü. 4-5 yaş grubunda akut İTP tanısı alan hasta sayısı 42 olup, bu

oran %87,5 olarak hesaplandı. Aynı yaş grubunda kronik İTP tanısı alan hasta sayısı ise 6 olup, oran %12,5'ti. 6-18 yaş grubunda ise akut İTP tanısı alan hasta sayısı 64 (%66,7), kronik İTP tanısı alan hasta sayısı ise 32 (%33,3) olarak tespit edildi. Kronik İTP oranı, 0–3 yaş ve 6–18 yaş gruplarında, 4–5 yaş grubuna kıyasla daha yüksek saptandı. Yaş grupları arasında trombositopeni süresi açısından yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu belirlendi (p=0,028) (Tablo 3).

Tablo 3. Yaş Gruplarında Trombositopeni Süreleri

		Akut İTP		Kronik İTP		p [#]
		n	%	n	%	
Tanı Yaş	0-3 yaş	47	71,2	19	28,8	0,028
	4-5 yaş	42	87,5	6	12,5	
	6-18 yaş	64	66,7	32	33,3	

Başvuru semptomlarına göre dağılım incelendiğinde; hastaların %76,7'sinde (161 hasta) mukozal kanama, %48,1'inde (101 hasta) ise peteşi-purpura gözlemlendi. Akut İTP tanısı almış hastalarda başvuru semptomu olarak peteşi purpura 73 hastada (%72,3) ve mukozal kanama ise 117 hastada (%72,7) saptandı. Kronik İTP tanısı almış hastalarda peteşi-purpura 28 hastada (%27,7), mukozal kanama ise 44 hastada (%27,3) görüldü (Tablo 4).

Tablo 4. Başvuru Semptomlarına Göre Trombositopeni Süresi

		Akut İTP		Kronik İTP		p [#]
		n	%	n	%	
Peteşi purpura	Yok	80	73,4	29	26,6	0,856
	Var	73	72,3	28	27,7	
Mukozal kanama	Yok	36	73,5	13	26,5	0,912
	Var	117	72,7	44	27,3	

Trombositopeni sürelerine göre başlangıç tam kan sayımı parametreleri incelendiğinde, akut ve kronik İTP grupları arasında anlamlı fark bulunmadığı görüldü.

Hemoglobin düzeyleri, akut İTP grubunda ortalama $11,9 \pm 1,2$ g/dL (8–16,2; medyan: 11,9), kronik İTP grubunda ise $11,7 \pm 1,8$ g/dL (3,5–14,7; medyan: 12) olarak tespit edildi. İki grup arasında hemoglobin değerleri açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,896$) (Tablo 5).

Ortalama eritrosit hacmi (MCV), akut İTP grubunda $77,1 \pm 5,3$ fL (55–87,5; medyan: 77,75), kronik İTP grubunda ise $75,4 \pm 7,9$ fL (38,3–89,2; medyan: 76,5) olarak ölçüldü. İki grup arasında MCV değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0,100$) (Tablo 5).

Başlangıç trombosit değerleri, akut İTP grubunda ortalama $9,63 \pm 7,59 \times 10^9/L$ (1000–39000; medyan: 7000), kronik İTP grubunda ise $16,0 \pm 21,52 \times 10^9/L$ (1000–78000; medyan: 9500) olarak tespit edildi. İki grup arasında trombosit değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,141$) (Tablo 5).

Ortalama trombosit hacmi (MPV), akut İTP grubunda $10,0 \pm 1,9$ fL (4,7–14,9; medyan: 10,1), kronik İTP grubunda ise $9,4 \pm 2,2$ fL (4,3–13,1; medyan: 9,95) olarak ölçüldü. MPV değerleri açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,389$). Trombosit dağılım genişliği (PDW) açısından da gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0,195$ ve $p=0,849$) (Tablo 5).

Lökosit değerleri, akut İTP grubunda ortalama $9,47 \pm 3,27 \times 10^9/L$ (3240–18800; medyan: 9300), kronik İTP grubunda ise $9,17 \pm 3,26 \times 10^9/L$ (4750–18970; medyan: 8550) olarak ölçüldü. İki grup arasında lökosit değerleri açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,554$) (Tablo 5).

Lenfosit düzeyleri incelendiğinde, akut İTP grubunda ortalama $4,25 \pm 2,38 \times 10^9/L$ (1140–14420; medyan: 3800), kronik İTP grubunda ise $5,58 \pm 11,19 \times 10^9/L$ (800–86230; medyan: 3400) olarak belirlendi. Gruplar arasında lenfosit düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,718$) (Tablo 5).

Lenfosit yüzdesi (LYM%) açısından değerlendirildiğinde, akut İTP grubunda ortalama $\%44,5 \pm 15,5$, kronik İTP grubunda ise $\%43,8 \pm 15,5$ olarak bulundu. Medyan değerler sırasıyla $\%42,7$ ve $\%41,7$ 'ydi. LYM% açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,605$) (Tablo 5).

Nötrofil sayısı, nötrofil yüzdesi, eozinofil, monosit ve bazofil sayıları açısından da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (tüm $p>0,05$) (Tablo 5).

Tablo 5. Trombositopeni Süresine Göre Başlangıç Tam Kan Sayımı Verileri

	Akut İTP	Kronik İTP	
Başlangıç	Ort.±SD Min-Maks (Median)	Ort.±SD Min-Maks (Median)	p**
Hemoglobin	11,9±1,2 8-16,2 (11,9)	11,7±1,8 3,5-14,7 (12)	0,896
MCV	77,1±5,3 55-87,5 (77,75)	75,4±7,9 38,3-89,2 (76,5)	0,100*
Trombosit	9634,0±7593,9 1000-39000 (7000)	16000,0±21515,3 1000-78000 (9500)	0,141
MPV	10,0±1,9 4,7-14,9 (10,1)	9,4±2,2 4,3-13,1 (9,95)	0,389
PCT	0,02±0,02 0-0,12 ()	0,03±0,03 0-0,12 (0,015)	0,195
PDW	15,5±1,9 7,1-19,4 (15,6)	15,4±2,3 10-19 (15,65)	0,849
Lökosit	9465,5±3265,0 3240-18800 (9300)	9165,3±3262,3 4750-18970 (8550)	0,554*
Lenfosit	4250,1±2381,1 1140-14420 (3800)	5583,2±11191,6 800-86230 (3400)	0,718
LYM%	44,5±15,5 9,5-80 (42,7)	43,8±15,5 8,9-80,9 (41,7)	0,605
Nötrofil	4288,3±2362,6 480-15500 (3900)	4034,5±1804,4 900-11050 (3715)	0,716
NEU%	45,4±16,5 6,7-86,6 (45,1)	44,6±16,4 2,5-85,5 (46,05)	0,824
Eozinofil	226,4±224,6 0-1380 (170)	196,6±157,9 10-730 (170)	0,947
Monosit	716,0±317,6 100-1770 (685)	658,6±264,2 70-1420 (620)	0,474
Bazofil	41,1±64,2 0-590 (30)	41,3±32,7 0-140 (30)	0,445

Çalışmaya dâhil edilen 210 hastanın trombositopeni süreleri, başlangıçta uygulanan tedavilere göre değerlendirildi. Başlangıç tedavisi olarak 93 hastaya (%44,3) yalnızca IVIG, 65 hastaya (%31,0) yalnızca steroid, 37 hastaya (%17,6) hem IVIG hem de steroid tedavisi verildiği, 15 hastanın (%7,1) ise tedavisiz izlendiği görüldü (Tablo 6).

Kronik İTP tanısı alan 63 hastadan 9'unun tedavisine (%14,3) yalnızca IVIG, 18'inin (%28,6) yalnızca steroid, 23'ünün (%36,5) hem IVIG hem de steroid ile devam edildiği görüldü. Bu hastalardan 5'ine (%7,9) eltrombopag tedavisi verildiği, 9'una (%14,3) ise splenektomi uygulandığı saptandı (Tablo 6).

Sadece IVIG tedavisi uygulanan 93 hastanın 84'ünde (%90,3) akut, 9'unda (%9,7) kronik İTP izlendi. Sadece steroid tedavisi uygulanan 65 hastanın 47'sinde (%72,3) akut, 18'inde (%27,7) kronik İTP mevcuttu. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda, sadece IVIG tedavisi alan hastalarda kronik İTP oranı, sadece steroid kullanan hastalara kıyasla anlamlı düzeyde daha düşük bulundu ($p<0,001$) (Tablo 6).

IVIG ve steroid tedavisini birlikte alan toplam 37 hastanın 14'ünde (%37,8) akut, 23'ünde (%62,2) kronik İTP gözlemlendi. Tedavisiz izlenen 15 hastanın 7'sinde (%46,7) akut, 8'inde (%53,3) kronik İTP saptandı. Her iki grup arasında trombositopeni süresi açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 6).

Tablo 6. Başlangıç Tedavisine Göre Trombositopeni Süreleri

	Akut İTP		Kronik İTP		p
	n	%	n	%	
Sadece IVIG	84	90,3	9	9,7	
Sadece Steroid	47	72,3	18	27,7	<0,001
IVIG + Steroid	14	37,8	23	62,2	
Tedavisiz	7	46,7	8	53,3	
Splenektomi	0	0	9	100	
Eltrombopag	0	0	5	100	

Yaş gruplarında trombositopeni süresine göre başlangıç trombosit-lenfosit oranlarını karşılaştırıldığında 0-3 yaş grubunda akut İTP için ortalama trombosit-lenfosit oranı $2,33 \pm 2,35$ (min: 0,16, maks: 13,74; medyan: 1,83), kronik İTP grubunda ise $3,41 \pm 4,22$ (min: 0,02, maks: 13,40; medyan: 1,79) olarak bulundu. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p = 0,713$) (Tablo 7).

Benzer şekilde, 4-5 yaş grubunda akut İTP için ortalama trombosit-lenfosit oranı $3,09 \pm 2,53$ (min: 0,20; maks: 10,56; medyan: 2,63), kronik İTP için ise $2,98 \pm 1,86$ (min: 0,77; maks: 5,51; medyan: 2,69) olarak bulundu. Bu fark da istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0,743$) (Tablo 7).

6-18 yaş grubunda, trombositopeni süresine göre başlangıç trombosit-lenfosit oranları karşılaştırıldığında, akut İTP grubunda ortalama değer $2,91 \pm 3,00$ (min: 0,25; maks: 12; medyan: 1,60), kronik İTP grubunda ise $6,50 \pm 8,12$ (min: 0,43; maks: 32,04; medyan: 3,06) olarak bulundu. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0,051$) (Tablo 7).

Tablo 7. Yaş Gruplarında Trombositopeni Sürelerinde Başlangıç Trombosit/Lenfosit Oranı

	Yaş	Akut İTP	Kronik İTP	p**
		Ort.±SD	Ort.±SD	
		Min-Maks (Median)	Min-Maks (Median)	
Başlangıç Trombosit/lenfosit	0-3 yaş	$2,33 \pm 2,35$ 0,16-13,74 (1,83)	$3,41 \pm 4,22$ 0,02-13,40 (1,79)	0,713
	4-5 yaş	$3,09 \pm 2,53$ 0,20-10,56 (2,63)	$2,48 \pm 2,06$ 0,00-5,51 (2,27)	0,720
	6-18 yaş	$2,91 \pm 3,00$ 0,25-12 (1,60)	$6,50 \pm 8,12$ 0,43-32,04 (3,06)	0,051

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği'nde İTP tanısı ile takip edilen 210 çocuk hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik özellikleri, başlangıç semptomları, trombosit düzeyleri, uygulanan tedavi yöntemleri ve trombosit-lenfosit oranının İTP kliniği ile ilişkisi değerlendirildi.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların 121'i (%57,6) erkek, 89'u (%42,4) kadındı, kız/erkek oranı 0,74 saptandı. Güngör ve arkadaşlarının 211 İTP tanılı çocuk hasta ile gerçekleştirdiği retrospektif çalışmada kız/erkek oranı 1,03 olarak bildirilmiş, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (35). Benzer şekilde, Akyüz ve arkadaşlarının 151 İTP tanılı çocuk hastayı içeren retrospektif çalışmasında kız/erkek oranı 1,06 olarak rapor edilmiştir (36). Çalışmamızda erkek hasta sayısının daha fazla olduğu görüldü ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Çalışmamızda hastaların büyük bir bölümünün 6–18 yaş grubunda (n=96, %45,7) yer aldığı tespit edildi. Bunun yanında, 0–3 yaş grubunda 66 hasta (%31,4), 4–5 yaş grubunda ise 48 hasta (%22,9) vardı. Hastalık her yaşta görülebilmekle birlikte, çocukluk çağında en sık 2–5 yaş arasında görüldüğü literatürde belirtilmektedir (11,36). Literatürde hastalığın en sık 2–5 yaş aralığında görüldüğü bildirilmesine rağmen, çalışmamızda 6–18 yaş grubunda hasta sayısı daha yüksek oranda bulundu; bu durumun çalışmanın tek merkezli olması, başvuruya dayalı hasta seçimi yapılmasıyla ilişkili olabileceği düşünüldü.

Çalışmamıza dahil edilen 210 hasta incelendiğinde, 153 hastaya (%72,8) akut İTP, 57 hastaya (%27,1) ise kronik İTP tanısı konulduğu görüldü. Literatürde çocukluk çağı İTP olgularında spontan remisyonun sık görüldüğü ve hastaların çoğunlukla akut İTP tanısı ile takip edildiği bildirilmiştir. Akyüz ve arkadaşlarının 151 İTP tanılı çocuk hasta ile gerçekleştirdikleri retrospektif çalışmada, yalnızca %25 hastaya kronik İTP tanısı konulduğu bildirilmiştir (5,10,12,23,36). Bu çalışma da, literatürde belirtilen bulguları destekler nitelikte olup, dahil edilen hastaların büyük çoğunluğunun akut İTP tanısı aldığını ortaya koydu.

Çalışmamızda yer alan erkek hastaların %28,9'u (n=35), kadın hastaların ise %24,7'si (n=22) kronik İTP tanısı aldı. Literatürde, çocukluk çağı İTP olgularında kız cinsiyetinde kronikleşme oranının erkeklere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Edslev ve arkadaşlarının 98 merkezden 377 çocuğun dahil edildiği çok merkezli, prospektif çalışmalarında; erkek cinsiyetin hastalığın akut seyri ile ilişkili olabileceği belirtilmiş, ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Çalışmada erkek ve kız çocukları arasında kronikleşme oranları ayrı olarak bildirilmemiştir. Chotsampancharoen ve arkadaşlarının 405 çocuğu kapsayan retrospektif çalışmalarında, kız çocuklarının %40,3'ünde, erkek çocuklarının ise %27'sinde kronik İTP geliştiği bildirilmiş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (37,38). Çalışmamızda ise, literatürle ters şekilde, kronikleşme oranı erkek hastalarda daha yüksek saptandı; ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi (p: 0,498).

Çalışmamızda, kronik İTP olgularının 6-18 yaş grubunda daha yaygın olduğu belirlendi. Yaş grupları arasındaki trombositopeni süresi incelendiğinde, 0-3 yaş ve 6-18 yaş gruplarında kronik seyrin daha yüksek oranda izlendiği ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (p=0,028). Literatürde, tanı yaşı ileri olan çocuklarda kronik İTP gelişme riskinin arttığı bildirilmiştir(23,39). Revel-Vilk ve arkadaşlarının retrospektif çalışmasında, 472 İTP tanılı çocuk hasta incelenmiş; tanı yaşının büyük olması ve akut başlangıcın kronikleşme üzerinde belirleyici rol oynadığı vurgulanmıştır (40). Bu çalışmanın bulgularının da literatürle örtüştüğü, özellikle 6-18 yaş grubunda kronik İTP olgularının daha sık izlendiği; ayrıca 0-3 ve 6-18 yaş gruplarında kronik İTP oranının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü.

Çalışmamızda akut İTP tanısı alan hastalarda başvuru semptomu olarak peteşi purpura 73 hastada (%72,3), mukozal kanama ise 117 hastada (%72,7) izlendi. Bu grupta, her iki semptomun da görülme sıklığı daha yüksekti. Kronik trombositopeni tanısı alan hastalarda ise peteşi purpura 28 hastada (%27,7), mukozal kanama ise 44 hastada (%27,3) raporlandı. Katja ve arkadaşlarının sistematik derleme ve meta-analizinde, başlangıç semptomlarının İTP'nin seyri ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu gösterilmiş; özellikle sinsi başlangıcın kronikleşme riskini belirgin düzeyde artırdığı, mukozal kanama varlığının ise bu riski azalttığı bildirilmiştir (39). Öte yandan, Kalfon

ve arkadaşlarının 62 çocuk hastayı içeren retrospektif tek merkezli çalışmasında kutanöz kanamalarla başvuran hastalarda akut İTP olgularının daha sık görüldüğü bildirilmiştir (41). Bununla birlikte literatürde, sinsi başlangıçlı ve belirgin semptom göstermeyen olgularda kronik İTP gelişme olasılığının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (11,39). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak, kronik İTP tanısı almış hastalarda peteşi, purpura ve mukozal kanama görülme sıklığı daha düşük bulundu; ancak başvuru semptomları ile kronikleşme arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Çalışmamızda tanı anındaki ortalama trombosit düzeyi $10,6 \pm 10,8 \times 10^9/L$ (min: $1 \times 10^9/L$, maks: $78 \times 10^9/L$) olarak saptandı. Akut İTP tanısı alan hastalarda bu değer $9,63 \pm 7,59 \times 10^9/L$ (min: $1 \times 10^9/L$, maks: $39 \times 10^9/L$) iken, kronik İTP tanısı alan hastalarda ortalama trombosit düzeyi $16,00 \pm 21,52 \times 10^9/L$ (min: $1 \times 10^9/L$, maks: $78 \times 10^9/L$) olarak belirlendi. Literatürde, tanı anındaki trombosit düzeyi daha yüksek olan hastalarda kronikleşme riskinin arttığı bildirilmiştir (23,39). Grimaldi-Bensouda ve arkadaşlarının 257 hastayı içeren prospektif çok merkezli çalışmasında, tanı anındaki trombosit düzeyinin $>10 \times 10^9/L$ olması ile kronik seyir arasında anlamlı ilişki bildirilmiştir (42). Ayrıca Heitink-Polle ve arkadaşlarının 54 çalışmayı içeren meta-analiz ve sistematik derlemesinde de, başlangıçtaki trombosit düzeyinin $\geq 20 \times 10^9/L$ olması ile kronikleşme arasında anlamlı ilişki bulunduğu raporlanmıştır (39). Çalışmamızda literatürle uyumlu şekilde, kronik İTP tanılı hastalarda trombosit düzeyleri daha yüksek olarak bulundu; ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (p: 0,141).

Lenfosit düzeyleri incelendiğinde, akut İTP grubunda ortalama lenfosit sayısı $4,25 \pm 2,38 \times 10^9/L$ olarak hesaplandı, değerler 1140 ile 14420 arasında değişmekte olup, median 3800'dü. Kronik İTP grubunda ise ortalama lenfosit düzeyi $5,58 \pm 11,19 \times 10^9/L$ olarak belirlendi, bu gruptaki değerlerin 800 ile 86230 arasında değiştiği görüldü ve median 3400 olarak hesaplandı. Ahmed ve arkadaşlarının 188 hastayı kapsayan retrospektif kohort çalışmasında, tanı anında ölçülen toplam lökosit sayısının $<6,25 \times 10^9/L$ 'nin ve mutlak lenfosit sayısının $<3,05 \times 10^9/L$ 'nin olmasının, hastalığın 6 aydan uzun süre devam etme riskiyle anlamlı şekilde ilişkili olduğu bildirilmiştir (43). Akbayram ve arkadaşlarının 601 çocuk hastayı içeren retrospektif çalışmasında

ise, tanı anındaki mutlak lenfosit sayısının $<2,05 \times 10^9/L$ olması, kronik İTP gelişimi açısından anlamlı bir risk faktörü olarak raporlanmıştır (44). Wang ve arkadaşlarının 328 İTP tanılı çocuk hastayla yürüttüğü çalışmada da, başlangıç mutlak lenfosit sayısının $3.80 \times 10^9/L$ 'nin altında olmasının, kronik İTP gelişimi için güçlü bir öngörücü değişken olduğu belirlenmiştir (45). Ancak çalışmamızda, akut ve kronik İTP grupları arasında mutlak lenfosit sayısı açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,718$).

Çalışmamızda yalnızca IVIG tedavisi uygulanan 93 hastanın 84'ünde (%90,3) akut, 9'unda (%9,7) ise kronik İTP izlendi. Sadece steroid tedavisi verilen 65 hastanın 47'sinde (%72,3) akut, 18'inde (%27,7) ise kronik İTP mevcuttu. Heitink-Polle' ve arkadaşlarının 206 hastayı kapsayan çok merkezli çalışmasında, başlangıçta İVİG tedavisi uygulanan çocuklarda tedavisiz izlenen çocuklara göre kronik hastalık seyrinin daha az görüldüğü ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı raporlanmıştır (46) Okubo ve arkadaşlarının Japonya'daki 1000'den fazla hastanenin veri tabanına dayanarak gerçekleştirdiği çalışmada ise, İVİG ve kortikosteroid tedavileri karşılaştırılmış; İVİG kullanımının hastanede yatış süresini belirgin şekilde azalttığı, ancak yeniden yatış oranı açısından iki grup arasında fark bulunmadığı bildirilmiştir (47) Heitink-Polle' ve arkadaşlarının 54 çalışmayı içeren meta-analiz ve sistematik derlemesinde ise, başlangıçta tek başına IVIG ile tedavi edilen çocuklarda kronik ITP gelişme riski daha düşük bulunmuştur, buna karşın, IVIG ve metilprednizolon kombinasyon tedavisi uygulanan çocuklarda kronikleşme riski anlamlı şekilde artmış olarak saptanmıştır (39). Çalışmamızda da literatürle uyumlu şekilde, tedavisine steroid ile başlanan hastalarda kronik İTP gelişme riski istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha yüksek bulundu ($p < 0,001$).

İmmün trombositopenili (İTP) çocuklarda hastalık sürecine bağlı olarak kan hücrelerinin dağılımında meydana gelen değişiklikler, tam kan sayımı parametrelerinden hesaplanan belirteçlerin yeni tanısal biyobelirteçler olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Bu biyobelirteçlerin, farklı hastalıklardaki rolleri, daha önce çeşitli çalışmalarda ele alınmıştır. Önceki araştırmalar, trombosit-lenfosit oranının (PLR), İTP'nin seyri ve kronikleşme riski üzerindeki potansiyel etkisini değerlendirmemize yol açmıştır. Bu doğrultuda PLR seviyelerinin hastalığın

başlangıcında kronikleşme riskini öngörme potansiyelini araştırmak önemli hale gelmiştir.

Çalışmamızda elde edilen verilere göre, 0-3 yaş grubunda akut İTP olgularında ortalama PLR $2,33 \pm 2,35$ (min: 0,16, maks: 13,74; medyan: 1,83), kronik olgularda ise $3,41 \pm 4,22$ (min: 0,02, maks: 13,40; medyan: 1,79) olarak hesaplandı, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p = 0,713$).

4-5 yaş grubunda, akut İTP olgularında ortalama PLR $3,09 \pm 2,53$ (min: 0,20, maks: 10,56; medyan: 2,63), kronik olgularda ise $2,98 \pm 1,86$ (min: 0,77, maks: 5,51; medyan: 2,69) olarak belirlendi. Bu yaş grubunda da PLR düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p = 0,743$).

İstatistiksel karşılaştırılabilirliğin daha yüksek olduğu varsayılan 6-18 yaş grubunda, akut İTP olgularında ortalama PLR $2,91 \pm 3,00$ (min: 0,25, maks: 12; medyan: 1,60), kronik olgularda ise $6,50 \pm 8,12$ (min: 0,43, maks: 32,04; medyan: 3,06) olarak saptandı. Bu yaş grubunda kronik İTP olgularında PLR ortalaması belirgin olarak daha yüksek olduğu görüldü, ancak başlangıç PLR değerleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p = 0,051$).

Literatürde, çocukluk çağı İTP olgularının seyri ile trombosit-lenfosit oranı arasındaki ilişkiyi inceleyen herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bildiğimiz kadarı ile bu çalışma, çocuklarda İTP prognozu ile PLR arasındaki ilişkiyi ele alan ilk çalışmadır.

Jun Song ve arkadaşlarının yetişkin hastalar üzerinde gerçekleştirdiği çalışmada, trombosit-lenfosit oranı ile İTP prognozu arasındaki ilişki araştırılmıştır. Retrospektif kohort tasarımı yürütülen bu çalışmaya 233 İTP hastası dahil edilmiş, tanı anındaki PLR değeri ile altı aylık nüksüz sağkalım arasındaki ilişki incelenmiştir. PLR değerinin 0,86 ile 9,7 arasında olduğu aralıkta, her bir birimlik artışın İTP nüks riskinde %13 azalma ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Ancak PLR değerinin 9,7 ile 33,75 arasında olduğu düzeylerde, nüks riski üzerinde anlamlı bir etki saptanmamıştır (9).

Literatürde, bu konuda yapılan tek çalışmada PLR artışının kronikleşme riski ile ters orantılı olduğu bildirilmiştir. Buna karşılık, bizim çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilememiş olsa da, PLR ile kronikleşme riski arasında doğru orantılı bir ilişki olduğu gözlemlendi. Bu farklılığın, mevcut literatürdeki çalışmanın yetişkin bireyler, bizim çalışmamızın ise çocukluk çağı İTP olguları üzerinde yürütülmüş olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Çocuk hastalar ile yetişkin hastaların karşılaştırılması klinik dinamikler açısından anlamlı olmayabilir. Daha önce vurgulandığı üzere, çocukluk çağı İTP'sine ilişkin literatürde, tanı anında trombosit düzeyinin yüksek olması, kronik seyir gelişimi için önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (11, 23, 37, 39, 41). Buna ek olarak, çocukluk çağı İTP olgularında kronik seyir ile başlangıçtaki düşük mutlak lenfosit sayısı arasında anlamlı ilişki bildiren çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Tanı anında düşük lenfosit düzeyinin, hastalığın kronikleşme eğilimiyle ilişkili olduğu literatürde güçlü şekilde desteklenmektedir (43–45).

Bu çalışmada PLR'nin, kronik İTP olgularında daha yüksek bulunması, literatürde yer alan trombosit ve lenfosit düzeylerine ilişkin bulgularla örtüşmektedir. Daha önce yapılan araştırmalar, kronik seyir izleyen çocukluk çağı İTP vakalarında tanı anında trombosit düzeylerinin yüksek, lenfosit düzeylerinin ise düşük olduğunu ortaya koymuştur. PLR, bu iki parametrenin birleşiminden elde edilen bir oran olduğundan, kronik olgularda yüksek bulunması beklenen bir durumdur. Bu doğrultuda, çalışmamızda PLR'nin kronik seyirle doğru orantılı artış göstermesi, istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmasa da, klinik ve fizyopatolojik açıdan anlamlı bir bulgu olarak değerlendirilmektedir. PLR'nin, çocukluk çağı İTP olgularında hastalık seyrine ilişkin potansiyel bir prognostik gösterge olarak kullanımı, gelecekte yapılacak daha geniş örneklemli ve prospektif çalışmalarla desteklenmelidir.

Bu çalışmanın en önemli kısıtlılıklarından biri, tek merkezli ve retrospektif bir tasarıma sahip olmasıdır. Bu durum, yalnızca belirli bir hasta grubunun tanı anındaki verilerine ulaşılabilmesini ve sınırlı bir örneklem üzerinden değerlendirme yapılmasını beraberinde getirdi. Çalışmaya, tanı anında yeterli veri kaydı bulunan ve tedavi süreçleri hastanemizde izlenen hastalar dahil edildi. Bu nedenle, demografik özellikler, trombosit düzeyleri, başvuru semptomları ve kronikleşme arasındaki ilişki

sınırlı sayıda hasta üzerinden değerlendirildi. Bu durum, elde edilen bulguların genellenebilirliğini azalttı.

Bir diğer önemli kısıtlama, PLR değerlendirmelerinde yaşa bağlı fizyolojik farklılıkların göz ardı edilememesidir. Literatürde, 0–18 yaş aralığında her yaş grubunun kendine özgü PLR referans aralıklarına sahip olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, PLR ile kronikleşme arasındaki ilişkinin anlamlı şekilde değerlendirilebilmesi için her yaş grubunun kendi içinde analiz edilmesi gerekmektedir. Çalışmamızda bu farklılığı dikkate alarak hastaları yaş gruplarına ayırdık; ancak bu sınıflandırma, alt gruplardaki örneklem sayısını azalttı ve istatistiksel gücü sınırladı. Buna rağmen, PLR'nin yaşla daha az değişkenlik gösterdiği 6–18 yaş grubunda, akut ve kronik olgular arasında neredeyse anlamlı fark elde edildi. Bu bulgu, PLR'nin çocukluk çağı İTP'sinde potansiyel bir prognostik gösterge olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle, her yaş grubunun kendi içinde değerlendirildiği, daha geniş örneklemli ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇ

Bu çalışmada, çocukluk çağı immün trombositopenisi (İTP) tanılı hastalarda, tanı anında ölçülen trombosit-lenfosit oranı (PLR) ile hastalığın prognozu arasındaki ilişki yaş gruplarına göre incelendi. Bulgular, 0–3 ve 4–5 yaş gruplarında PLR ile hastalığın seyri arasında anlamlı bir ilişki görülmedi. Ancak, 6–18 yaş grubunda kronik İTP olgularında PLR düzeylerinin daha yüksek olduğu ve bu farkın istatistiksel anlamlılık sınırına yaklaştığı gözlemlendi ($p = 0,051$).

Bu durumun, 6–18 yaş grubunda lenfosit düzeylerinin daha stabil seyretmesi nedeniyle, PLR'nin daha güvenilir bir karşılaştırma parametresi haline gelmesinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Bununla birlikte, literatürde her yaş grubunun fizyolojik olarak farklı PLR referans aralıklarına sahip olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla, PLR'nin prognoz belirlemede güvenilir bir biyobelirteç olarak değerlendirilebilmesi için, her yaş grubunun kendi içinde analiz edildiği, yeterli örnekleme sahip, çok merkezli ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Shen N, Qiao J, Jiang Y, Yan J, Wu R, Yin H, et al. Thrombopoietin receptor agonists use and risk of thrombotic events in patients with immune thrombocytopenic purpura: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Biomed Rep.* 2024 Jan 22;20(3):44.
2. Ren X, Zhang M, Zhang X, Zhao P, Zhai W. Can low-dose intravenous immunoglobulin be an alternative to high-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of children with newly diagnosed immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pediatr.* 2024 Mar 21;24(1):199.
3. Kosmidou A, Gavrilaki E, Tragiannidis A. The Challenge for a Correct Diagnosis of Refractory Thrombocytopenia: ITP or MDS with Isolated Thrombocytopenia? *Cancers (Basel).* 2024 Apr 11;16(8):1462.
4. Delshad M, Davoodi-Moghaddam Z, Pourbagheri-Sigaroodi A, Faranoush M, Abolghasemi H, Bashash D. Translating mechanisms into therapeutic strategies for immune thrombocytopenia (ITP): Lessons from clinical trials. *Thromb Res.* 2024 Mar;235:125–47.
5. Kim TO, Grimes AB, Kirk SE, Gilbert MM, Reed HD, Staggers KA, et al. Racial variation in ITP prevalence and chronic disease phenotype suggests biological differences. *Blood.* 2020 Jul 30;136(5):640–3.
6. Moosmann J, Krusemark A, Dittrich S, Ammer T, Rauh M, Woelfle J, et al. Age- and sex-specific pediatric reference intervals for neutrophil-to-lymphocyte ratio, lymphocyte-to-monocyte ratio, and platelet-to-lymphocyte ratio. *Int J Lab Hematol.* 2022 Apr 23;44(2):296–301.
7. Wang G, Mivefroshan A, Yaghoobpoor S, Khanzadeh S, Siri G, Rahmani F, et al. Prognostic Value of Platelet to Lymphocyte Ratio in Sepsis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Biomed Res Int.* 2022 Jun 6;2022:1–11.
8. Wang LH, Chen C, Wang Q, Song J, Cao J, Guo PX. Platelet to Lymphocyte Ratio and Glucocorticoid Resistance in Newly Diagnosed Primary Immune Thrombocytopenia: A Retrospective Cohort Study. *Medical Science Monitor.* 2019 Sep 29;25:7321–31.
9. Song J, Chen C, Wang Q, Wang LH, Cao J, Guo PX. Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR) Is Associated with Immune Thrombocytopenia (ITP) Recurrence: A Retrospective Cohort Study. *Medical Science Monitor.* 2019 Nov 18;25:8683–93.

10. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 2009 Mar 12;113(11):2386–93.
11. McGuinn C, Bussel JB. Disorders of Platelets. In: Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology. Elsevier; 2016. p. 239–78.
12. Kühne T, Buchanan GR, Zimmerman S, Michaels LA, Kohan R, Berchtold W, et al. A prospective comparative study of 2540 infants and children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) from the intercontinental childhood ITP study group. *J Pediatr*. 2003 Nov;143(5):605–8.
13. Zufferey A, Kapur R, Semple J. Pathogenesis and Therapeutic Mechanisms in Immune Thrombocytopenia (ITP). *J Clin Med*. 2017 Feb 9;6(2):16.
14. Johnsen J. Pathogenesis in immune thrombocytopenia: new insights. Available from: <http://ashpublications.org/hematology/article-pdf/2012/1/306/1501860/bep00112000306.pdf>
15. Consolini R, Legitimo A, Caparello MC. The Centenary of Immune Thrombocytopenia – Part 1: Revising Nomenclature and Pathogenesis. *Front Pediatr*. 2016 Oct 19;4.
16. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019 Dec 10;3(23):3829–66.
17. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010 Jan 14;115(2):168–86.
18. Matzdorff A, Meyer O, Ostermann H, Kiefel V, Eberl W, Kühne T, et al. Immune Thrombocytopenia - Current Diagnostics and Therapy: Recommendations of a Joint Working Group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI. *Oncol Res Treat*. 2018;41(Suppl. 5):1–30.
19. Buchanan GR, Adix L. Grading of hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Journal of Pediatrics*. 2002 Nov 1;141(5):683–8.
20. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019 Nov 26;3(22):3780–817.

21. T.C. Sağlık Bakanlığı. Ulusal Tedavi Rehberi 2011: Erişkinde İmmün Trombositopeni Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Ankara: Sağlık Bakanlığı; 2011.
22. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011 Apr 21;117(16):4190–207.
23. Cuker A, Neunert CE. How I treat refractory immune thrombocytopenia. *Blood*. 2016 Sep 22;128(12):1547–54.
24. Özsoylu Ş, Irken G, Karabent A. High-dose intravenous methylprednisolone for acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol*. 1989 May 24;42(5):431–5.
25. Ozsoylu S, Erturk G. Oral megadose methylprednisolone for childhood acute idiopathic thrombocytopenic purpura [letter]. *Blood*. 1991 Apr 15;77(8):1856–7.
26. Kim TO, Despotovic JM. Pediatric immune thrombocytopenia (ITP) treatment. *Ann Blood*. 2021 Mar;6:4–4.
27. Mithoowani S, Arnold DM. First-Line Therapy for Immune Thrombocytopenia. *Hamostaseologie*. 2019 Aug 6;39(03):259–65.
28. Imbach P, Crowther M. clinical therapeutics Thrombopoietin-Receptor Agonists for Primary Immune Thrombocytopenia. 2011.
29. Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, Meyer RM, Cook RJ, Sigouin C, et al. Systematic Review: Efficacy and Safety of Rituximab for Adults with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura [Internet]. 2007. Available from: www.annals.org
30. Stasi R, Evangelista ML, Stipa E, Buccisano F, Venditti A, Amadori S. Idiopathic thrombocytopenic purpura: Current concepts in pathophysiology and management. Vol. 99, *Thrombosis and Haemostasis*. 2008. p. 4–13.
31. Willim HA, Harianto JC, Cipta H. Platelet-to-Lymphocyte Ratio at Admission as a Predictor of In-Hospital and Long-Term Outcomes in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiol Res*. 2021;12(2):109–16.
32. Templeton AJ, Ace O, McNamara MG, Al-Mubarak M, Vera-Badillo FE, Hermanns T, et al. Prognostic Role of Platelet to Lymphocyte Ratio in Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2014 Jul 1;23(7):1204–12.

33. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mukanova U, Yessirkepov M, Kitas GD. The Platelet-to-Lymphocyte Ratio as an Inflammatory Marker in Rheumatic Diseases. *Ann Lab Med*. 2019 Jul 1;39(4):345–57.
34. Wang LH, Chen C, Wang Q, Song J, Cao J, Guo PX. Platelet to Lymphocyte Ratio and Glucocorticoid Resistance in Newly Diagnosed Primary Immune Thrombocytopenia: A Retrospective Cohort Study. *Medical Science Monitor*. 2019 Sep 29;25:7321–31.
35. Güngör T, Arman Bilir Ö, Koşan Çulha V, Güngör A, Kara A, Azık FM, et al. Retrospective evaluation of children with immune thrombocytopenic purpura and factors contributing to chronicity. *Pediatr Neonatol*. 2019 Aug;60(4):411–6.
36. Celiker Akyuz F, Soker M, Kelekci S, Sen V, Uzel H, Yolbas I, et al. Features of patients with ITP in the Southeastern Anatolia. *The Medical Journal of Goztepe Training and Research Hospital*. 2013 Nov 4;28(2):71–8.
37. Edslev PW, Rosthøj S, Treutiger I, Rajantie J, Zeller B, Jonsson OG. A clinical score predicting a brief and uneventful course of newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Br J Haematol*. 2007 Aug 29;138(4):513–6.
38. Chotsampancharoen T, Sripornsawan P, Duangchoo S, Wongchanchailert M, McNeil E. Predictive factors for resolution of childhood immune thrombocytopenia: Experience from a single tertiary center in Thailand. *Pediatr Blood Cancer*. 2017 Jan 30;64(1):128–34.
39. Heitink-Pollé KMJ, Nijsten J, Boonacker CWB, de Haas M, Bruin MCA. Clinical and laboratory predictors of chronic immune thrombocytopenia in children: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2014 Nov 20;124(22):3295–307.
40. Revel-Vilk S, Yacobovich J, Frank S, Ben-Ami T, Yechieli M, Shkalim V, et al. Age and Duration of Bleeding Symptoms at Diagnosis Best Predict Resolution of Childhood Immune Thrombocytopenia at 3, 6, and 12 Months. *J Pediatr*. 2013 Nov;163(5):1335-1339.e2.
41. Kalfon S, Hamadeh H, Schachter Y, Sharon N. Cutaneous Hemorrhage Types as Supportive Factors for Predicting Chronic Immune Thrombocytopenia in Children. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2018 Jul;40(5):337–40.
42. Grimaldi-Bensouda L, Nordon C, Leblanc T, Abenhaim L, Allali S, Armari-Alla C, et al. Childhood immune thrombocytopenia: A nationwide cohort study on condition management and outcomes. *Pediatr Blood Cancer*. 2017 Jul;64(7):e26389.

43. Ahmed I, Rajpurkar M, Thomas R, Chitlur M. Initial lymphocyte count and the development of persistent/chronic immune thrombocytopenic purpura. *Pediatr Blood Cancer*. 2010 Sep 19;55(3):508–11.
44. Akbayram S, Karaman K, Dogan M, Ustyol L, Garipardic M, Oner AF. Initial Lymphocyte Count as Prognostic Indicator for Childhood Immune Thrombocytopenia. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*. 2017 Mar 8;33(1):93–6.
45. Li-Yuan Wang, Kang-Kang Liu, Jin-Hua Chu, Lin-Hai Yang, Zhi-Wei Xie, Kun-Long Zhang, et al. Influencing Factors in the Chronicity of Immune Thrombocytopenia in Children. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2021 Jan;881–6.
46. Heitink-Pollé KMJ, Uiterwaal CSPM, Porcelijn L, Tamminga RYJ, Smiers FJ, van Woerden NL, et al. Intravenous immunoglobulin vs observation in childhood immune thrombocytopenia: a randomized controlled trial. *Blood*. 2018 Aug 30;132(9):883–91.
47. Okubo Y, Michihata N, Morisaki N, Hangai M, Matsui H, Fushimi K, et al. Recent trends in practice patterns and comparisons between immunoglobulin and corticosteroid in pediatric immune thrombocytopenia. *Int J Hematol*. 2018 Jan 28;107(1):75–82.