

ERİŞKİNLERDE TROMBOSİTOPENİLER

Filiz Büyükkeçeci

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı, İzmir

Dolaşımdaki trombositlerin normal sayılarının altında olmasına trombositopeni adı verilir. Trombositler normalde çevresel kanda 150.000-450.000/ mm³ bulunur. 150.000/mm³ in altına düştüğü zaman trombositopeniden bahsedilir. Trombositopeni en sık görülen kanama sebebidir. Trombositopeniler etiyolojik olarak 4 gruba ayrılabilir (Tablo 1).

Yalancı trombositopeni: Gerçekte trombositopeni olmadığı halde sayımlarda trombosit sayısı düşük bulunabilir. Trombositopenisi olan ama peteşi ve ekimozları olmayan hastalarda gerçek olmayan trombositopeniden şüphelenilmelidir. Bu durum dev trombositlerin ve trombosit satellitizminin varlığında meydana gelebilir de en sık görülen sebep trombosit kümeleşmesi (psödötrombositopeni)dir. Psödötrombositopenideki trombosit kümeleşmesi antikoagulan bağımlı trombosit aglütinini ile meydana gelir. Kümeleşme en çok antikoagulan olarak EDTA (Etilen Diamin Tetraasetik Asit) kullanıldığında görülür. Sitrat, asid-sitrat dekstroz, oksalat ve heparin gibi diğer antikoagulanlarla da meydana gelebilir. Hastaların çoğunda trombositlerin kümeleşme aktiviteleri 37°C nin altındaki ısılarda artar, 22°C veya 4°C de maksimum düzeydedir. Trombositlerin kümellemeleri birkaç dakika içerisinde meydana gelir, 60-90 dakikada artar. Trombosit kümelmesine sebep olan bu aglütinilere "trombosit cold aglütininer" adı verilir. Trombositler in vitro şartlarda antikoagulanlı kanlarda trombosit üzerindeki bir epitopu (genellikle GPIIb/IIIa kompleksi) tanıyan bir antikorla (genellikle IgG yapısında) kümeleşebilir. EDTA GPIIb/IIIa kompleksinden kalsiyumun ayrılmasına ve GPIIb üzerinde yeni epitopların oluşmasına sebep olur.

Antikorlar bazen hem trombosit GPIIb/IIIa üzerindeki bir epitopla hem de nötrofil lökositlerin FcγIII reseptörü ile reaksiyona girerek trombositlerin lökositlerin etrafına yapışıp bir rozet formasyonu oluşturmasına sebep olur. Buna **trombosit satellitizmi** adı verilir.

Artmış trombosit yıkımı: En sık görülen trombositopeni sebebidir. Trombosit yıkım oranının yapım oranını aştığı durumlarda meydana gelir. Trombosit yıkımı intrakorpusküler defektlere veya ekstrakorpusküler bozukluklara bağlıdır.

Tablo 1. Trombositopenilerin fizyopatolojik sınıflaması

1. Gerçek olmayan trombositopeni
a. Antikoagulan bağımlı immunglobulinin sebep olduğu trombosit kümeleşmesi (Psödötrombositopeni)
b. Trombosit satellitizmi
c. Dev trombositler
2. Azalmış trombosit yapımı
a. Megakaryositik hipoplazi
b. İneffektif trombopoiez
c. Trombopoiezi kontrol eden mekanizmalarda bozukluk
d. Herediter trombositopeniler
3. Artmış trombosit yıkımı
a. İmmunolojik
- Otoimmün
Primer (İdiyopatik trombositopenik purpura)
Sekonder (İnfeksiyonlar, gebelik, kollajen vasküler bozukluklar, lenfoproliferatif hastalıklar, ilaçlar)
- Alloimmün
Neonatal trombositopeni
Post-transfüzyon purpurası
b. Nonimmunolojik
- Trombotik mikroanjyopatiler
Dissemine intravasküler koagülasyon
Trombotik trombositopenik purpura
Hemolitik-üremik sendrom
- Anormal vasküler yüzeye bağlı trombositopeniler
- Diğerleri (İnfeksiyon, massif kan transfüzyonu)
4. Anormal trombosit dağılımı
a. Dalağı tutan hastalıklar (Neoplazik, konjestif, infiltratif, infeksiyöz)
b. Hipotermi

Intrakorpusküler defektler Wiskott-Aldrich sendromu gibi bazı herediter trombositopenilerde görülür. Trombositlerin intravasküler trombozlarda kullanımı da trombositopeniye yol açar.

Azalmış trombosit yapımı: Miyelosupresif ilaçlar, irradiasyon ve aplastik anemi gibi kemik iliğindeki ana hücrelerin



Tablo 2. Akut ve kronik İTP farkı

	Akut İTP	Kronik İTP
Görülme yaşı	Çocuk (2-6 yaş)	Erişkin (20-40 yaş)
Cinsiyet	Fark yok	K/E = 3/1
Öyküde infeksiyon	Sık (1-3 hafta önce)	(-)
Kanamaya başlangıcı	Ani	Sinsi
Ağızda hemorajik bül	(+)	(-)
Trombosit sayısı	20.000/mm ³	30-80.000/mm ³
Eosinofili, lenfositöz	Sık	Nadir
Devam süresi	2-6 hafta (Nadiren daha uzun)	Aylar-yıllar
Spontan remisyon	% 80	Fluktuasyon

veya megakaryositlerin baskılanmasına sebep olan durumlarda trombositopeni meydana gelir. Megakaryositik hipoplazi veya aplazi, ineffectif trombopoez ve trombopoezi kontrol eden mekanizmalardaki bozukluklar trombosit yapımının azalmasına sebep olur.

Saf megakaryositik aplazi veya hipoplaziye bağlı trombositopeni nadir bir durumdur. Amegakaryositik trombositopeni makrositöz veya diseritropoez gibi diğer hücre dizilerindeki bozukluklarla birlikte.

Anormal trombosit dağılımı: Trombositlerin büyümüş olan dalakta tutulmaları sonucunda trombositopeni görülür.

İdiyopatik trombositopenik purpura

İdiyopatik trombositopenik purpura (İTP)ya, primer trombositopenik purpura, esansiyel trombositopeni, otoimmun trombositopenik purpura, Werlhoff hastalığı isimleri de verilir.

İTP trombositlere karşı gelişmiş otoantikörlerle trombositlerin destrüksiyonu sonucu deri, mukoza ve organ kanamaları ile ortaya çıkan bir otoimmun hastalıktır. Akut ve kronik olmak üzere iki klinik formu vardır. Akut ve kronik İTP klinik, prognoz ve tedavi yönünden farklılıklar gösterir.

İTP olgularının çoğu otoimmun olmakla beraber özellikle viral infeksiyonlar tetiği çekebilir. Antitrombosit antikörleri (IgG) trombositlerin membranlarına yapışarak onların dalahtaki makrofajlar tarafından tutulmalarına ve dolaşımdan hızla uzaklaşmalarına sebep olur ve sonuçta dolaşımdaki trombositlerin sayıları azalır.

Klinik bulgular: İTP her yaşta görülebilirse de çocuk ve genç erişkinlerde daha çok görülür. Kadınlarda erkeklerden 3 kat daha sıktır. Çocukluk yaşlarında görülen akut İTP akut bir kanama tablosuyla ani bir başlangıç gösterirken erişkin-

lerde görülen şekli olan kronik İTP sinsi bir başlangıç gösterir. Kanamalar spontandır, travmalardan sonra artar ve vücudun farklı yerlerinden kanamalar aynı anda görülür. Deri kanamaları purpura ve ekimozlar şeklindedir. Epistaksis, dişeti kanaması, vajinal ve gastrointestinal kanamalar şeklinde mukoza kanamaları görülür. Akut İTP de çocuklarda ağızda hemorajik büllerin görülmesi karakteristiktir. Hematüri, serebral ve retinal kanamalar, kadınlarda menoraji görülür. Akut ve kronik İTP nin klinik farklılıkları Tablo 2'de verilmiştir.

Laboratuvar bulguları: En önemli laboratuvar bulgusu trombositopeni ve trombosit anizositozudur. Çevresel kan yaymalarında atipik şekilli irili ufaklı trombositler görülür. PDW (Platelet Distribution Width) (Trombosit Dağılım Aralığı) yükselmiştir.

Kan kaybı varsa başlangıçta normokrom normositer bir anemi bulunduğu halde, uzun süren kanamalardan sonra demir eksikliği anemisi (hipokrom mikrositer anemi) görülür. Lökosit sayısı genellikle normaldir. Kan kaybı varsa lökositöz görülebilir.

Kemik iliği normosellülerdir. Kan kaybı varsa normoblastik aktivite artmıştır. Megakaryositler normal sayıda veya artmış olabilir. Büyük, tek nükleuslu, genç (immatür) megakaryositler görülür. Trombosit oluşumu yoktur.

Kronik İTP olgularının 2/3'sinde trombositlere karşı gelişmiş otoantikörler bulunur. Bu antikörlerin % 80-90'ı IgG yapısında daha az bir kısmı da IgM yapısındadır. Trombosit yaşam süresi kısalmıştır. Bu süre akut İTP de birkaç dakika, kronik İTP de ise 2-3 gündür.

Ayrırcı tanı: Trombositopenik bir hastanın değerlendirilmesinden önce hastanın çevresel kan yaymasını mikroskopta inceleyerek trombositopeninin varlığından emin olmak gerekir. İTP tanısı, anamnez ve fizik muayeneyi tamamlayan laboratuvar incelemeleri ile trombositopeni yapan hastalıkların bulunup bulunmadığını araştırdıktan sonra konabilir.

Trombosit sayımı yapılarak İTP, non-trombositopenik purpuralardan (vasküler purpuralar ve kalitatif trombosit hastalıkları) ayırt edilebilir. Çevresel kan ve kemik iliği incelenerek trombositopeniye sebep olan akut lösemi, miyelodisplastik sendrom ve miyelofitizi gibi kemik iliğinin malign hastalıklarından ayırt edilebilir. Çevresel kan yaymalarında şistosit (parçalanmış eritrosit)'lerin görülmesi ve pıhtılaşma testlerinin de yardımıyla yaygın damar içi pıhtılaşması, trombotik trombositopenik purpura ve hemolitik üremik sendromdan ayırt edilir.

İTP sistemik lupus eritematozus (SLE)'tan, SLE de pansitopeniye eşlik eden multiorgan tutuluşlarının ve eklem yakınmalarının, vasküler bulguların olması ile ve laboratuvar bulguları ile ayırt edilir.

Birçok ilacın (kinidin, heparin, altın tuzları vs) trombositopeni yaptığı bilinmekte olup hastanın ilaç kullanıp kullanmadığının da sorulması gerekir.

Tedavi: Çocuklarda İTP genellikle şifa ile sonuçlandığı için tedavi ağır trombositopenisi ($< 20.000/mm^3$) ve kanaması olan hastalara veya 6 aydan daha uzun süredir trombositopenik yani kronikleşmiş olan hastalara uygulanır.

Akut İTP de en önemli komplikasyon intrakranial kanamadır. Trombosit sayısı $20.000/mm^3$ in altında olan hastaların yaklaşık %1'inde görülür. Akut İTP nin tedavisinde günlük dozu 3 e bölünerek 1 mg/kg/gün prednisolon verilir. Bununla birlikte intravenöz immunglobulin (400 mg/kg/gün) verilmesi trombosit sayısının daha hızlı yükselmesini sağlar.

Erişkinlerde görülen kronik İTP de ise kanama riski trombosit sayısı ile ilişkili olup trombosit sayısı $60.000/mm^3$ ün üstünde ise tedavisiz takip edilir. Ancak büyük bir cerrahi müdahale uygulanacaksa tedavi edilmesi uygundur. Trombosit sayısı $20.000/mm^3$ ün altında ise veya $20.000-50.000/mm^3$ olduğu halde ciddi mukoza kanaması varsa tedavi edilmelidir.

Hayatı tehdit edici kanaması olan hastalarda parenteral kortikosteroid, intravenöz immunglobulin uygulamasını takiben trombosit transfüzyonu yapılabilir. Plazmaferez ve hatta acil splenektomi ilk tedavi olarak uygulanabilir.

Kortikosteroidler: Erişkin İTP sinde ilk seçilecek ilaç kortikosteroid olup 1 mg/kg/gün verilir. Tedaviye cevap veren hastalarda trombosit sayısı tedavinin ilk haftasında artar ve 2-4 haftada pik yapar. Kortikosteroidler kapiller endotelin geçirgenliğini azaltarak trombosit sayısı yükselmeden, daha tedavinin 4. gününde kanamayı kontrol altına alır. Kortikosteroidler trombositopeniyi birkaç mekanizma ile düzeltirler; (1) antikorla kaplanmış trombositlerin dalak veya kemik iliğinde tutulmasını engellerler, (2) dalakta antikor yapımını baskırlar, (3) kemik iliğinde antikor yapımını azaltırlar, (4) ilikte trombosit yapımını artırırlar. Kortikosteroidlerin bunları hangi mekanizma ile yaptıkları bilinmemektedir.

Splenektomi: Hastaların %30'u kortikosteroide cevap vermez. Bu hastalara splenektomi yapmak gerekir. 6 haftalık bir süre kortikosteroid aldığı halde cevap vermeyen, ağır trombositopenisi ($10.000/mm^3$ den düşük) devam eden veya 3 aylık tedavi ile trombosit sayısı $30.000/mm^3$ den az olan hastalarda splenektomi yapılması uygundur. Kortikosteroidde cevapsızlıktan başka, trombosit sayısı yükseldikten sonra trombositlerin bu düzeylerde tutulabilmesi için günde 15 miligramdan daha yüksek dozda prednisolona gereksinim olan hastalarda, düşük doza rağmen ilacın yan etkilerinin görüldüğü ve kortikosteroidlerin kontrendike olduğu durumlarda da splenektomi yapılması gerekir.

Splenektomi 2 mekanizma ile trombositleri yükseltir; (1) cantikorla hassaslaşmış olan trombositlerin yıkım yeri ve (2) antikor üreten organ ortadan kalkar.

Splenektomi sonrasında %60-80 arasında tam şifa görülür. Splenektomiye cevap alınan olgularda operasyondan 24-48 saat sonra trombositler yükselir.

Splenektomi sonrasında iki önemli komplikasyon gelişebilir; (1) infeksiyon (özellikle pnömokok), (2) trombositoz. Hastaları splenektomi sonrasında oluşabilecek pnömokok infeksiyonlarından korumak için splenektomi öncesinde pnömokok aşısı yapılmalıdır.

Splenektomiye yanıt alınamayan olgularda veya splenektomi sonrasında relaps durumlarında mutlaka aksesuar dalak aranmalıdır. Ayrıca splenektomi yapılacak olgularda operasyondan önce dalak sintigrafisi yapılarak aksesuar dalağın aranması uygundur.

İmmunosupresif tedavi: Splenektomiye cevap alınamayan olgularda azatiopirin (3-4 mg/kg/gün), siklofosamid (2 mg/kg/gün), 6-merkaptopurin (100 mg/m²/gün), vinkristin sülfat (haftada bir 1-2 mg, 3-4 hafta) verilir. İmmunosupresif tedavi ile de yanıt alınamayan olgularda plazmaferez, yüksek dozda intravenöz immunglobulin, androjenler (danzol), kolşisin, ε-aminokaproik asid kullanılabilir.

İnfeksiyonların seyrinde görülen trombositopeniler

Sitomegalovirus, Epstein-Barr virus ve hantavirus gibi birçok viral infeksiyonun seyrinde trombositopeni meydana gelebilir. Mikoplasma, mikobakteri ve malarya gibi birçok infeksiyöz hastalığın seyrinde de trombositopeni görülür. Bu hastalıkların çoğunda trombositopeni trombosit yapımının azalmasına bağlı olduğu halde bazılarında immun mekanizma ile meydana gelir. Sepsisli hastalarda görülen trombositopeninin en önemli sebebi artmış M-CSF ün etkisi ile oluşan trombosit fagositozudur.

Trombositopeni HIV infeksiyonlu hastalarda da sık görülür. HIV negatif homoseksüel erkeklerde ve intravenöz uyuşturucu kullananlarda da trombositopeni siktir. Bu muhtemelen bunlarda sık görülen hepatite bağlıdır. HIV infeksiyonlu hastalarda görülen trombositopeninin en önemli sebebi kemik iliğinde hematopoeze katkıda bulunan makrofaj ve mikrovasküler endotelial hücreler gibi hücrelerin HIV le infekte olmaları sonucu ineffektif trombosit yapımıdır. Hematopoietik progenitör hücrelerin HIV'le infekte olması trombositopeniden sorumlu değildir. Azalmış trombosit yapımına ilaveten kısalmış trombosit yaşam süresi de trombositopeniden sorumludur. Artmış trombosit destrüksiyonu immun trombosit hasarının bir sonucu olabilir. Trombosit membran glikoproteinlerinden Ib/IX ve IIb/IIIa komplekslerine karşı otoantikorlar gelişebilir. HIV infeksiyonlu hastalarda GPIIIa antitrombosit antikorları da bulunabilir. HIV infeksiyonlu hastalardaki trombositopeni antiretroviral tedavi ile düzelir. Ağır ve semptomatik trombositopenisi olan hastalar ağır İTP gibi tedavi edilir.



Gebelik ve trombositopeni

Asemptomatik trombositopeni normal gebeliklerin %5 inde görülür. Preeklampsili kadınların %15'inde ağır trombositopeni görülebilir. Gebelikte birlikte olan trombositopeniye gestasyonel trombositopeni adı verilir. Gestasyonel trombositopeninin 5 kriteri vardır: (1) hafif ve asemptomatik trombositopeni, (2) geçmişte trombositopeni öyküsünün bulunmaması (daha önceki gebelikteki hariç), (3) gebeliğin geç döneminde görülmesi, (4) fetal trombositopeni ile birlikteliğinin olmaması, (5) doğumdan sonra spontan olarak düzelmesi. Gestasyonel trombositopenide trombosit sayısı 70.000/mm³'in üzerindedir. Olguların 2/3'ünde 130.000-150.000/mm³ arasındadır. Gebelikte görülen trombositopeninin sebebi bilinmemektedir. Ancak klinik ve laboratuvar bulguları hafif derecede İTP ye benzediği için otoimmün olduğu düşünülmektedir. Anne ve bebek açısından normal obstetrik takibi uygundur. Doğum normal obstetrik uygulama ile yaptırılabilir.

İlaça bağlı trombositopeniler

İlaçlar akut ve ciddi trombositopenik kanamalara sebep olabilirler. Trombositopeni farklı mekanizmalarla meydana gelir. Bazı ilaçlar kemik iliği supresyonu (pansitopeni) yaparak veya megakaryositleri baskılayarak trombositopeni yaparak bazı ilaçlar doğrudan trombositlere etki ederek trombositopeniye sebep olurlar. Birçok ilaç da bazı duyarlı kişilerde antikor aracılığı ile trombositopeni meydana getirir.

Kemik iliği supresyonu yapan ilaçlar: Bu grupta kanser tedavisinde kullanılan sitostatik ilaçlar bulunur. Bu ilaçlar kemik iliğini baskılayarak pansitopeniye sebep olabilirler. Busulfan, siklofosamid, folik asid antagonistleri, antimitotikler, sitostatik antibiyotikler, klorotiazid, östrojen, etanol megakaryositleri baskılayarak trombositopeniye sebep olurlar.

İmmunolojik yolla trombositopeni yapan ilaçlar: Kinin, kinidin, fenasetin, metisilin, penisilin, sülfonamidler, altın tuzları ve heparin gibi ilaçlar alındıktan sonra trombositlerle etkileşen bir takım antikorların meydana gelmesine sebep olurlar. İlaç, antikor ve trombosit etkileşimi trombosit agregasyonuna, trombosit release'ine ve komplemanın trombosit üzerine fikse olmasına sebep olur ve sonuçta trombositler destrüksiyona uğrar, trombositopeni gelişir.

İlaça bağlı immün trombositopeniler 3 mekanizma ile meydana gelir; (1) **Kinidin tipi:** İlaç ilk kez alındığında antikor meydana gelir. Bu antikor, ilacın ikinci kez alınması durumunda ilaçla bir kompleks oluşturur, bu kompleks de trombosit membranına bağlanarak trombositlerin dolaşımdan uzaklaşmasına sebep olur. (2) **Penisilin tipi:** İlaç direkt olarak trombosit membranına bağlanır ve trombositlerin dolaşımdan hızla uzaklaşmalarına sebep olur. (3) **Heparin tipi:** Heparin, trombositlerin α -granüllerinden salınan ve heparine bağlanan bir katyonik protein olan trombosit faktörü 4 (TF4) ile bir kompleks oluşturur, bu komplekse karşı gelişmiş olan IgG yapısındaki antikorlar trombosit memb-

ranı üzerindeki ve endotel hücrelerine bağlanan heparin-TF4 kompleksine ve plazmada bulunan heparin-TF4 kompleksine yapışarak trombosit release'ine, tromboz oluşmasına ve trombositlerin azalmasına sebep olur.

Heparin induced trombositopeni (HIT)

Heparin trombosit sayısında hafif ve geçici bir düşmeden ciddi tromboz ve DİK gelişmesine kadar değişen bir klinik tabloya sebep olabilir. Bu komplikasyonlar, trombositopeninin heparinin antikoagulan etkisine bağlı olan kanama riskini arttırması ve trombozun da heparin tedavisini gerektiren tromboembolik hastalığın ağırlaşmasına sebep olması nedeniyle önemlidir. Subkutan veya intravenöz heparin alan hastalarda tedavinin ilk 10 günü esnasında belirgin ve progresif olarak düşen trombosit sayısı heparinin kesilmesi ile düzelir.

Heparin plazmadaki terapötik konsantrasyonlarda (0.1-0.4 U/ml) trombositlere direkt olarak bağlanabilir, tromboz ve trombositopeniye sebep olur. Anfraksiyone heparin düşük molekül ağırlıklı heparinden daha yüksek bir trombosit afinitesine sahiptir.

Heparin-TF4 kompleksi trombosit yüzeyindeki Fc γ IIa reseptörü (Fc γ RIIIa) ile çapraz bağlanarak trombositleri aktive eder. Fc γ RIIIa molekülündeki 131. amino asiddeki His/Arg polimorfizmi IgG'nin trombositlere bağlanma affinitesini etkiler. His/His ve His/Arg genotipli hastaların trombositleri heparine bağlı trombositopeni gelişmiş hastaların serumları ile Arg/Arg'li hastaların trombositlerinden daha çok reaksiyon verir. Ancak bu polimorfizmin önemi halen açıklık kazanmamıştır.

Ayrıca dolaşımda bulunan ve antikor-heparin-TF4 den oluşan immün komplekslerin trombosit üzerindeki TF4 e bağlanmış olan heparine bağlanması da trombositlerin release'nin uyarılması ve agregasyonu sonucu tromboz oluşumundan sorumlu olabilir.

Klinik bulgular: Trombositopeni tüm heparin türleri (anfraksiyone heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin, kondroitin sülfata benzeyen glikozaminoglikan ajanlar, pentosan ve danaparoid gibi heparin benzeri bileşikler) ile meydana gelir. Anfraksiyone heparin trombositlerle daha kolay reaksiyona girerek daha yoğun aktivasyonuna ve agregasyonuna sebep olup daha ağır bir trombositopeniye yol açar. Düşük molekül ağırlıklı heparinle tedavi edilen hastalarda trombositopeni insidensi daha düşüktür.

HIT iki klinik sendrom şeklinde görülür. Birincisinde trombosit sayısının 50.000/mm³'in altına düşmediği hafif bir trombositopeni vardır. Yüksek dozda intravenöz heparin verildikten hemen sonra görülür ve heparin tedavisine devam ederken bile trombositopeni düzelebilir. Muhtemelen heparinin trombositler üzerine direkt aglutinasyon etkisine bağlıdır. Heparinin ağır trombositopeniye sebep olması daha nadirdir.

dir. Heparin tedavisine başladıktan 5-8 gün sonra görülür. Hasta daha önce heparin kullanmış ise ilacı alır almaz ortaya çıkabilir, tromboz ve DİK ile birlikte olabilir. Kanama nadiren görülür, esas problem trombozdur. Venöz trombozlar arteriyel trombozlardan daha siktir. Tromboz gelişen hastalarda mortalite ve morbidite yüksektir.

Laboratuvar bulguları: 2 grup laboratuvar incelemesi mevcuttur; (1) fonksiyonel ölçümler(trombosit agregasyon veya sekresyonunun sonucuna dayanan testler), (2) antijen ölçümleri(ELİSA ile hedef antijen olan heparin-TF4 ölçümü). Fonksiyonel ölçümde heparin ilave edilmiş hasta serumu normal trombositlerle inkube edilir ve trombositlerin agregasyon veya sekresyon cevabı ölçülür.

Korunma, tanı ve tedavi: Heparine bağlı trombositopeniden korunmanın en önemli yolu heparin kullanan hastalarda sık trombosit sayımı yapmaktır. Günümüzde heparin tedavisine warfarinle birlikte başlayarak heparinle tedavi süresinin kısa tutulması heparine bağlı trombositopeninin görülme sıklığını azaltabilir. Tanı trombosit sayısının 100.000/mm³'in altına düşmesi ile veya yeni tromboembolik olayın eklenmesi ile konur. Trombosit sayısı 50.000/mm³'in altına düşer veya yeni tromboembolik olay ortaya çıkarsa heparin hemen kesilmelidir. Hastaların çoğunda trombositopeni hafif olduğu için tedaviye gerek yoktur, ilacın kesilmesinden sonraki birkaç gün içerisinde trombositler yükselir. Alternatif antikoagulan tedavi gereken hastalarda danaparoid ve rekombinan hirudin, ankrod ve argatroban kullanılabilir. Warfarine devam edilebilir ve yeterli olabilir. HIT gelişen hastalarda heparin kesildikten sonra düşük başlangıç dozlarında warfarin tedavisine geçilebilir. Yüksek dozda warfarin verilmesi protein C düzeyinde hızlı bir düşüşe sebep olarak tromboz oluşumunu arttırabilir. Tromboza bağlı ağır trombositopeni olan hastalarda plazmaferaz yapılabilir.

Posttransfüzyon purpurası

HPA(Human Platelet Antigen) (İnsan Trombosit Antijeni) uyumsuz trombositlerin transfüzyonu sonrası gelişen bir alloimmun trombositopenidir. PIA1(Platelet A1) (Trombosit A1) antijeni negatif bir kişiye PIA1 pozitif kan verilince trombositopeni gelişir. Toplumdaki bireylerin %97'si PIA1 pozitifdir. Buradaki trombositopeninin mekanizması belli değildir. Olguların çoğunda daha önceden bir sensitizasyon söz konusudur. Transfüzyondan 1 hafta sonra trombositopeni gelişir. 3-4 haftada düzelir. Ciddi kanamalar varsa exchange transfüzyon yapılabilir, intravenöz immunglobulin verilebilir.

Trombotik trombositopenik purpura

Küçük damarların yaygın trombotik oklüzyonu ile karakterize hemolitik anemi, trombositopeni, nörolojik semptomlar, ateş ve böbrek yetmezliği ile karakterize bir sendromdur. Moschowitz sendromu olarak da isimlendirilen trombotik trombositopenik purpura(TTP), trombotik mikroanjyopati olarak isimlendirilen hastalıklardan biridir. Bu grupta TTP

den başka hemolitik üremik sendrom(HÜS) ve dissemine intravasküler koagülasyon(DİK)(yaygın damar içi pıhtılaşması) da bulunur.

TTP 20-40 yaşları arasında daha sık görülür. Kadın/erkek oranı 3/2'dir.

Fizyopatolojisi: Terminal arteriyol ve kapillerlerde trombosit, von Willebrand Faktörü (vWF) ve az miktarda fibrinden oluşmuş trombozlar bulunur. Trombozların bulunduğu yerlerde mikroanevrizmalar meydana gelir. Subendotelial tabakada hiyalen toplanır. Trombozlar en çok beyin, böbrek, pankreas, kalp, dalak ve sürrenal bezde görülür. Trombozların bulunduğu damarlardan geçen eritrositler parçalanarak mikroanjyopatik hemolitik aneminin meydana gelmesine sebep olur. Ayrıca trombozlar içerisinde trombosit ve pıhtılaşma faktörlerinin tüketimine bağlı olarak trombositopeni ve koagülopati ortaya çıkar. Beyin, böbrek gibi organların yetmezliği görülür.

Endotel hücrelerinden salınan vWF büyük moleküllü multimerler şeklindedir. Bu multimerler TTP faktörü adı verilen depolimeraz enzimi ile normal büyüklükteki vWF multimerlerine parçalanır. Bu hastalarda depolimeraz enzimi eksiktir ve sonuçta dolaşımda normal büyüklükteki vWF multimerleri yerine büyük moleküllü vWF multimerleri dolaşır. Bu multimerler dolaşımdaki trombositlere bağlanarak kümeleşmelerine sebep olur.

Klinik bulgular: (1) Mikroanjyopatik hemolitik anemi, (2) trombositopenik kanamalar, (3)nörolojik semptomlar, (4) ateş ve (5) böbrek fonksiyon bozukluğundan oluşmuş bir pentadı vardır. Nörolojik semptomlar baş ağrısı, hemiparezi, kranial sinir tutuluşundan konfüzyon, stupor ve komaya kadar giden bulgular şeklindedir. Erişkin hastalarda nörolojik bulgular ön planda olduğu halde çocuklarda böbrek bulguları daha ön planda olup hastalık HÜS adını alır.

Laboratuvar bulguları: Mikroanjyopatik hemolize bağlı olarak anemi ve retikülositoz, çevresel kan yaymalarında fragmante (parçalanmış) eritrositler ve normoblastlar (çekirdekli eritrositler) görülür. Plazma haptoglobulin düzeyi düşer, indirekt bilirubin ve laktik dehidrogenaz enzim düzeyleri yükselir. Böbrek yetmezliğine bağlı olarak kanda üre artar. Hemoglobinüri, hemosiderinüri, hematüri ve albuminüri görülür. Lökositoz vardır ve çevresel kanda polimorf nüveli lökositler artmıştır. İmmatur granulositler görülür.

Bir tüketim koagülopatisi olduğundan dolayı trombositopeni vardır, protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı ve trombin zamanı uzamıştır. Fibrin yıkım ürünleri artmıştır.

Kemik iliğinde normoblastik hiperaktivite görülür, megakaryositler normal sayıda veya artmıştır.



Ayrırcı tanı: HÜS ve DİK ile karışır. HÜS daha çok çocuklarda görülür ve böbrek bulguları ön plandadır. Ayrıca prodromal bir enfeksiyonu takiben meydana gelir.

DİK ile aynı klinik bulguları verdiği gibi tedavi açısından da aralarında önemli bir farklılık yoktur. Ancak DİK, klinik tablo düzeldikten sonra sebep de ortadan kalkmış olacağından bir daha tekrarlamaz. TTP ise tekrarlayan ve hastanın takip altında olmasını gerektiren bir sendromdur.

İTP seyrinde kraniyal kanama meydana gelirse şuur bulanıklığı veya kaybı gelişeceği için TTP ile karışabilir. Ancak İTP de pıhtılaşma testleri normaldir ve hemoliz bulguları yoktur.

Evans sendromu (otoimmün hemolitik anemi + otoimmün trombositopeni) trombositopenik kanamalar ve hemolitik anemi bulgularından dolayı TTP ile karışabilir. Evans sendromunda pıhtılaşma testleri normaldir. Fibrin yıkım ürünleri yükselmez. Çevresel kanda fragmente eritrositler yoktur.

Tedavi: Plazmaferez tedavisinin uygulanmasından önceki yıllarda mortalitesi çok yüksek bir sendrom olan TTP'nin tek ve en etkin tedavi şekli plazmaferezdir. Belirli aralıklarla yapılan plazmaferez uygulaması ile hasta uzun süre takip edilmelidir. Ayrıca taze donmuş plazma verilerek tüketilmiş olan pıhtılaşma faktörleri replase edilir.

Kortikosteroidler vWF'ünü parçalayan proteaza karşı gelişmiş antikorları baskılayarak yararlı olabilir. Antiagreganlar trombosit agregasyonunu ve tromboz oluşumunu engelleyebilirler. Refrakter TTP olgularında splenektomi uygulanabilir.

Splenik göllenmeye bağlı trombositopeni

Trombosit kinetik çalışmaları ile splenomegalili hastalarda vücuttaki total trombositin %90'ının büyümüş dalakta tutularak trombositopeniye sebep olduğunu göstermiştir. Hipersplenizmle birlikte görülen trombositopenide trombositler dolaşımdan büyümüş olan dalağa geçerek geçici ve reversibl olarak dalaktaki makrofajlara yapışırlar. Hipersplenizmde görülen trombositopeni genellikle orta derecededir ve klinik önemi yoktur. Klinik bulgular primer hastalığa bağlı olup kanamalar da primer karaciğer hastalığının sebep olduğu pıhtılaşma bozukluğu sonucu gelişir. Hipersplenizm en sık portal hipertansiyonlu kronik karaciğer hastalığında ve konjestif splenomegalide görülür. Homozigot orak hücreli anemide(splenik atrofiden önceki dönemde), hemoglobin C hastalığı ve talasemi majorda, kronik enfeksiyonlarda, Gaucher hastalığı, miyelofibroz ve lenfomalarda da dalak büyüyebilir.

Genellikle tedaviye gerek yoktur. Başka bir nedenden dolayı splenektomi yapılacak olursa trombosit sayısı normale döner, bazen de tromboz meydana gelebilir.

Beslenme bozukluğu ve alkole bağlı trombositopeni

B₁₂ vitamin ve folik asid eksikliğine bağlı megaloblastik anemili hastaların %20'sinde trombositopeni görülür. İneffektif trombopoiez sonucu gelişir. Nadiren ağır trombositopeniler görülebilir. Kronik alkoliklerde konjestif splenomegalili karaciğer sirozu veya folik asid eksikliği sonucu trombositopeni meydana gelir. Bazı olgularda nutrisyonel eksiklik ve splenomegali olmadan da fazla miktarda alınan alkolün kemik iliği üzerine direkt etkisi sonucu 5-10 gün içerisinde trombositopeni gelişebilir ve alkol kesildikten sonra 5-21 gün içerisinde trombosit sayısı normale dönebilir.

Siklik trombositopeni

Sebebi bilinmemekle birlikte İTP nin mutad olmayan bir presantasyonu olarak kabul edilir. Zaman zaman görülen trombositopeni spontan olarak düzelir. Bazı genç kadınlarda mensin başladığı sırada trombositopeninin görülmesi ve siklusun ortasında trombosit sayısının normale dönmesi ile ortaya çıkan menstrual siklik trombositopeniden bahsedilir. Hastalık 3-7 epizoddan sonra spontan olarak hafifler. Bazı hastalarda otoimmün trombosit yıkımı, bazı hastalarda tromboetinin siklik azalması sonucu trombosit yapımında siklik azalmanın rol oynadığı düşünülmektedir. M-CSF de siklik artma sonucu trombosit fagositozunun artması da sorumlu olabilir. Postmenapozal kadınlarda erkeklerde de görülebilir. Tüm tedavi yöntemleri etkisizdir. Doğum kontrol hapları yararlı olabilir.

KAYNAKLAR

1. George JN, Rizvi MA: Thrombocytopenia. Eds: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn A. Williams Hematology. 6th ed. McGraw-Hill Co. New York. 2001; pp 1495-1539.
2. Levine SP: Thrombocytopenia: Pathophysiology and Classification. Ed. Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B. Wintrobe's Clinical Hematology. 11th ed. Lippincott Williams&Wilkins Co. Philadelphia. 2004; pp 1529-1532.
3. Levine SP: Thrombocytopenia Caused by Immunologic Platelet Destruction. Ed. Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B. Wintrobe's Clinical Hematology. 11th ed. Lippincott Williams&Wilkins Co. Philadelphia. 2004; pp 1533-1554.
4. Deitcher SR, Rodgers GM: Thrombosis and Antithrombotic Therapy. Ed. Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B. Wintrobe's Clinical Hematology. 11th ed. Lippincott Williams&Wilkins Co. Philadelphia. 2004; pp 1713-1758.