

Trombositopeni: Ne Çok Nedeni Var!

Dr. Düzgün ÖZATLI

Etlik SSK İhtisas Hastanesi, Hematoloji Kliniği

Trombositler 2-4 µm çapında disk şeklinde hücreler olup kemik iliğinin en büyük hücreleri olan megakaryositlerden üretilmektedir. Megakaryositlerin kenarlarından kopan sitoplazma parçacıkları plateletleri oluşturmak üzere kemik iliği sinüsoidleri yoluyla kana ulaşır ve burada 9-10 gün süreyle dolaşırlar. Kanda normalde mikrolitrede 150 000 ila 450 000 kadar trombosit bulunmaktadır. Plateletlerin yaklaşık üçte biri dalakta bulunmaktadır.

Endoteldeki zedelenme sonucu ortaya çıkan subendotelial kollajen dokuya von Willebrand faktör aracılığıyla yapıştıktan (adheziyon) sonra aktive olan plateletler salgıladıkları ADP ve tromboksan A₂ gibi maddelerle platelet kümeleşmesini (agregasyon) sağlamaktadırlar. Ayrıca koagülasyonun diğer aşamaları da trombosit yüzeyinde gerçekleşmekte ve bu aşamalarda da görev almaktadır.

Plateletlerin sayısal azlığı veya fonksiyonel bozukluğu klinikte birtakım bulgu ve semptomlara yol açmaktadır. Genel olarak trombosit sayısı 100 000/mm³ ve üzerinde ise hastada majör cerrahide bile kanama olması beklenmez. 50-100 000/mm³ arası değerlerde ağır travmalarda kanama normalden daha uzun süre sürebilir. 20-50 000/mm³ arası değerlerde hafif travmalarda bile kanama olabilir. 20 000/mm³ den daha küçük değerlerde kendiliğinden kanama olabilir ve özellikle 10 000/mm³ altındaki değerlerde ciddi kanama riski vardır.

Öncelikle trombositopeni bir hastalık değil, bir bulgudur. Trombositopeni nedenini araştırılmak üzere kliniğe başvuran hastalardan alınan iyi bir hikaye ve yapılan fizik muayene ve bir takım temel laboratuvar testleri ile etiyolojik nedene ulaşılabilir.

Hikayede trombositopeni yapabilecek hastalıkların semptom ve bulguları sorgulanırken özellikle ilaç kullanımı unutulmamalıdır. Ayrıca aile öyküsünün konjenital trombositopeni nedenleri için ipucu olacağı unutulmamalıdır. Trombositopenili hastada sadece kanama olmayıp, tam aksine heparine bağlı trombositopenide veya dissemine intravasküler kanamada olduğu gibi tromboz kliniğiyle de karşılaşabiliriz.

Fizik muayenede altta yatan hastalığa bağlı bulguların dışında trombositopeninin derinliğine bağlı olarak peteşi, purpura, burun kanaması, diş eti kanamaları, hematüri, menoraji veya beyin kanaması saptandığı gibi tromboza bağlı bulgular da saptanabilir.

Periferik yayma trombositopenili her hastada yapılması gereken testlerin başında gelmektedir. Normalde büyük büyütmede her alanda 3-10 adet trombosit görülür. Bu testle hastada gerçek anlamda bir trombositopeni olup olmadığı saptandığı gibi trombositopeni yapan nedene bağlı anormallikler tespit edilebilir.

Pseudo(Yalancı) Trombositopeni

Günümüzde trombosit sayımı tam otomatik kan sayım araçları ile yapılmaktadır. Bu aletlerde EDTA ile antikoagüle edilen kandaki eritrositler 2M üre ile hemolize edilip, kalan trombositler optik sayıcı ile sayılırlar. Oldukça duyarlı ve doğru sonuçlar vermesine karşın % 0.1 - 0.2 oranında yanlış sonuçlar vermektedir. Soğuk aglutininleri, paraproteinemiler, plateletlerin diyaliz membranı gibi yabancı yüzeylerle temas etmesi, dev plateletler, trombosit satellitizmi, hiperlipemi, EDTA'ya bağlı trombosit

kümeleşmesi buna sebep olabilir. Bu durumu ekarte etmek için parmaktan alınan periferik yaymanın yapılması gerekir.

TROMBOSİTOPENİN NEDENLERİ

Patofizyolojik olarak trombositopeniler yapım azlığı, yıkım artışı ve trombosit dağılımında bozukluk (pooling) olarak sınıflanabilir (Tablo 1). Yapım azlığında kemik iliğinde megakaryosit sayısı azalmış olup, buna bağlı olarak üretimde azalma vardır. İmmün trombositopenilerde platelet yıkımına neden olan 3 tip immünolojik reaksiyon vardır: platelet yüzey antijenlerine karşı gelişen oto antikorlar, platelet Fc reseptörlerine immün komplekslerin bağlanması ve platelet yüzeyinde kompleman fiksasyonu sonucu platelet yıkımı.

Bir etiyolojik neden birçok farklı mekanizmalarla trombositopeni yapabilir. Tablodan görüldüğü gibi trombositopeni yapan nedenlerin fazlalığı nedeniyle her hastalığı burada ayrıntılı bir biçimde anlatmak yerine önemli özellikleriyle yer verilecektir.

Tablo 1. Trombositopenilerin Patofizyolojik Sınıflandırması

Yapım Azlığı

- Megakaryositlerin hipoplazisi ya da baskılanması
- Kimyasal ve fiziksel ajanlar (alkol ve enfeksiyon vb)
- Aplastik anemi gibi primer kemik iliği hastalıkları
- Miyelofizis (lösemiler, metastaz, miyelofibrozis)
- İneffektif trombopoiez
- Megaloblastik anemi
- Paroksizmal nokturnal hemoglobinuri
- Miyelodisplazi
- Kalıtısal trombositopeniler
- Wiskott-Aldrich sendromu
- May-Hegglin anomalisi

Yıkım Artışı

- İmmünolojik
- İmmün trombositopeni
- İlaçlar (kinin, kinidin, heparin, sulfamidler, heparin..)
- Sistemik otoimmün hastalıklar (SLE, PAN..)
- Lenfoproliferatif hastalıklar (KLL, lenfomalar) ve solid tümörler,
- İnfeksiyonlar
- Transfüzyon sonrası purpura
- Kemik iliği nakli sonrası
- Nonimmünolojik
- Yaygın damar içi pıhtılaşma
- Obstetrik komplikasyonlar
- Kanser ve lösemiler
- Kasabach-Merritt sendromu
- İnfeksiyonlar
- Trombotik trombositopenik purpura
- Hemolitik üremik sendrom
- Diğer
- Masif transfüzyon
- Ekstrakorporal dolaşım

Platelet Dağılımda Bozulma (pooling)

- Hipersplenizm
- Hipotermik anestezi
- Diğer
- Gestasyonel trombositopeni
- Siklik trombositopeni

İdiopatik Trombositopenik Purpura

İdiopatik trombositopenik purpura (İTP), plateletlere karşı oto antikorların gelişmesi sonucu, başta dalak olmak üzere plateletlerin fagosite edilip yıkılmasıyla karakterize otoimmün bir hastalıktır. Klinik olarak diğer trombositopeni yapan nedenlerden farklılık gösterir. Bu hastalıkta temel neden oluşan antikorların trombositopeni yapmasıdır. Diğer serilerde herhangi bir bozukluk saptanmamaktadır. Fizik muayenede trombositopeniye bağlı kanamaların dışında organomegali yoktur. Hastalık tanısı esas olarak diğer trombositopeni yapan diğer nedenlerin ekarte edilmesiyle konulmaktadır. Çocukluk ve erişkin yaşta görülen tipleri klinik olarak bir takım özellikler içermektedir. Genel olarak çocukluklarda enfeksiyonu takiben ani olarak ortaya çıkar. Spontan remisyon sık olarak izlenir. Kronik formu azdır. Erişkin tipinde ise başlangıç sinsi olup, spontan remisyon seyrek ve kronik forma dönüşüm fazladır. Tanı klinik olarak konduğu için anti platelet antikorların varlığını göstermek gerekli değildir. Kesin olmayan durumlarda bu antikorların varlığını göstermek yararlı olabilir. Yıkıma bağlı trombositopenilerden ayırmak için aşağıdaki testler önerilebilir: ANA, anti-DNA, viral markırlar, fibrinojen, protrombin zamanı, aPTT, fibrinojen yıkım ürünleri, kan kültürü, serum protein elektroforez, kemik iliği aspirasyon ve biyopsi, ultrasonografik veya diğer görüntüleyici yöntemler.

İlaçlara Bağlı Trombositopeniler

Bu hastalarda ilaçlara bağlı olarak oluşan antikorlar trombositlerinin immün olarak yıkımına neden olurlar. Bu ilaçların başında kinin, kinidin, sulfamidler, fenitoin, metildopa, heparin ve dijital gelmekle birlikte, potansiyel olarak kullanılan tüm ilaçların trombositopeni yaptığı düşünülmelidir. İlaçlara bağlı trombositopeni genellikle ilaç kullanılmaya başladığından ortalama 14 gün sonra gelişebildiği gibi yıllar sonrasında ortaya çıkabilir. Tanı diğer trombositopeni yapan nedenlerin ekarte edilmesi ve ilaç kullanma hikayesi ile birlikte ilacın kesilmesiyle birlikte trombositlerin yükselmesi ile konulur. Tedavide steroidler genellikle verilmesine karşın yararı tartışmalıdır. Majör kanamalarda platelet transfüzyonu, yüksek doz steroid ve intravenöz immünglobulin verilebilir. Heparine bağlı trombositopenide (HİT) iki tipte trombositopeni ile karşılaşmaktadır. Non-immün formunda klinik olarak iyi seyirlidir. Bu tipte genellikle trombosit sayısı 50 000/mm³ üzerindedir. Trombositopeni heparin başladıktan hemen sonra gelişebilmekte

heparin devam edilmesine rağmen trombositopeni kaybolmaktadır. Bu durumun heparine bağlı olarak trombosit agregasyonuna bağlı olarak ortaya çıktığı ileri sürülmektedir. İkinci tipte ise klinik olarak daha ağır seyretmekte ve trombosit değerleri diğer ilaçlara bağlı trombositopeniler kadar düşük değildir. Klinik olarak trombositopeni heparin başladıktan 5-8 gün sonra oluşur ve asıl major problem trombozudur. Venöz trombozlar arteriyal trombozlara oranla daha sık izlenir. Platelet faktör 4 ve heparin kompleksine karşı oluşan antikorlar trombositleri aktive etmekte ve tromboz oluşuma bağlı olarak trombositopeni oluşmaktadır. HİT tanısı için yapılan testler zor olup, tanıdaki değerleri tartışmalıdır. Bu durumdan sakınmak için heparin alan hastaların trombosit sayımları sık yapılmalı ve kumadin eş zamanlı başlanması önerilmektedir. Trombosit sayımı 50 000/mm³ altına düşen ve tromboz kliniği olan hastalarda heparin hemen kesilmelidir.

İnfeksiyonla Birlikte İmmün Trombositopeniler

İnfeksiyöz hastalıklar trombositopeni yapan hastalıkların başında gelmektedir. En sık olarak viral enfeksiyonları takiben görülmekle birlikte diğer enfeksiyöz hastalıklarında görülmektedir. İmmünolojik platelet yıkımının yanında kemik iliğinden platelet üretilmesi de baskılanmaktadır.

Kansere ve Sistemik Otoimmün Hastalıklara Bağlı Trombositopeniler

Kronik lenfosit lösemi, lenfoma ve sistemik lupus eritemetazos gibi hastalıklarda da antikorlara bağlı olarak trombosit yıkımı görülebilir. Temel olarak hastalığın tedavisiyle trombositopeni iyileşmesiyle birlikte gerekli durumlarda immünsuppressive tedavilerden de yararlanılmaktadır. Ayrıca kemik iliğinin bu hastalıklar tarafından infiltrasyonu da neden olmaktadır.

Transfüzyon Sonrası Purpura

Kan ürünlerinin transfüzyonundan 5-15 gün sonra gelişen akut ve derin trombositopeni ile karakterize bir tablodur. Hastaların çoğunluğunu bayanlar oluşturmaktadır. Platelet yıkımı, platelet spesifik antijenlere karşı oluşan alloantikorlar sonucu olmaktadır. Anti-HPA-1a hastaların %80 üzerinde saptanmaktadır.

Trombotik Trombositopenik Purpura

Trombotik trombositopenik purpura (TTP) mikroanjyopatik hemolitik anemi, trombositope-

ni, nörolojik bulgular, böbrek yetmezliği ve ateşle karakterize bir tablodur. von Willebrand faktörün yüksek moleküler ağırlıklı multimerlerinin plazmada birikmesi sonucu platelet agregasyonu oluşmaktadır. Bu durum yüksek moleküler ağırlıklı multimerlerin plazmada temizlenmesini sağlayan metalloproteazın eksikliğine bağlıdır. Bu eksiklik konjenital olduğu gibi oto antikorların bu enzimi inhibisyonuyla da ortaya çıkmaktadır. Ayrıca endothel dokudaki anormalliklerin ve komplement sistemindeki bozuklukların da rol oynayabileceği ileri sürülmüştür.

Hemolitik Üremik Sendrom

Hemolitik üremik sendrom (HÜS), asıl olarak çocukluk çağıının bir hastalığı olmakla birlikte erişkinde de görülür. TTP ve HÜS sendrom arasında önemli benzerlikler vardır. Farklı olarak HÜS'e akut böbrek yetmezliği tabloya hakimdir ve klasik olarak nörolojik bulgu yoktur. Çocukluk çağı HÜS'ün enterik enfeksiyon epidemileriyle ilişkili olmasına karşın, erişkinde böyle bir ilişki saptanmamıştır. Hastaların çoğunda doğum kontrol hapı kullanımı, preeklampsi-eklampsi ve diğer obstetrik komplikasyonları, HIV enfeksiyonu ve allojenik kemik iliği naklinin hastalığın etiolojisinde rol oynadığı gözlenmiştir. Kinin, tiklodipine, mitomisin C ve sisplatin tedavisi sırasında da HÜS benzeri tablolar ortaya çıkabilir.

Masif Transfüzyona Bağlı Trombositopeni

Yirmi dört saat içinde onbeş veya daha fazla ünite kan alan hastalarda trombositopeni izlenebilir. Trombositopeni derecesi transfüzyon sayısına bağlı olmakla birlikte splenik havuzdan salınan trombositlere bağlı olarak veya mikrovasküler tüketime bağlı olarak ta değişebilir.

Yaygın Damariçi Pıhtılaşma İle Birlikte Bulunan Trombositopeniler

Yaygın damariçi pıhtılaşma sendromu çeşitli hastalıklarda görülmektedir. Burada trombositopeninin asıl nedeni koagülasyon sisteminin aktivasyonuna bağlı olarak trombositlerin tüketimine bağlıdır.

Megakaryositlerin Hipoplazisi veya Baskılanması

Tek başına pure megakaryositik aplazi veya hipoplazi görülmesi nadirdir. Genellikle diğer serilerin de tutulduğu aplastik anemi veya miyelodispl-

lastik sendromda görülür. Ayrıca kemoterapi veya radyoterapi alan hastalarda kemik iliği baskılanması sıklıkla görülmesiyle birlikte enfeksiyonlara, ilaçlara, alkol gibi kimyasal ajanlara bağlı olarak da gelişebilmektedir.

İneffektif Trombopoiez

VitaminB12 veya folik asit eksikliğine bağlı megaloblastik anemilerde pansitopenili hastalarda ciddi trombositopeni görülebilir. Ayrıca miyelodisplastik hastalığın bir bulgusu da trombositopenidir.

Hereditör Trombositopeniler

Çok az sayıda hastada hereditör trombositopeni saptanmaktadır. Bu hastalarda ailenin diğer bireylerinde de trombositopeninin görülmesi ve trombositopeninin çocukluktan beri olması, çeşitli tedavilere cevap vermemesi ve periferik yaymalarda veya otomatik aletlerle sayımlarda trombosit büyüklüğü değişken olan hastalarda hereditör trombositopeni düşünülmelidir. Genellikle otozomal dominant geçiş gösteren bu hastalıkta orta dereceli bir trombositopeni (30 000-100 000/mm³) vardır. Nadir olarak ciddi kanamalara rastlanır.

Wiskott-Alderich Sendromu

Ciddi trombositopeniyle ve hemorajik semptomlarla seyreden bu sendromda periferik yaymada küçük trombositler görülmektedir. Egzama ve enfeksiyona yatkınlık diğer özellikleridir.

May-Hegglin Anomalisi

Otozomal dominant geçişle karakterize olan bu anomalide orta derecede trombositopeni saptanır. Periferik yaymada iri trombositler ve granülositlerin sitoplazmasında soluk mavi inklüzyonlar (Döhle bodies) izlenir.

Bernard-Soulier Sendromu

İri trombositlerle birlikte trombosit bozukluğu da bulunmaktadır. Trombositopeni orta derecededir.

Fankoni Aplastik Anemi

Otozomal resesif geçiş gösterir ve hastada kısa boy, deride pigmentasyon, baş parmak veya radius kemiklerinde hipoplazi, kardiak, santral sinir sisteminde anormallikler saptanır. Lösemi ve diğer kanserlerin birlikte görülme riski artmıştır.

TAR Sendromu

Trombositopeni ile birlikte genellikle her iki radius kemiğinin doğumsal olarak yokluğuyla karakterizedir. Otozomal resesif geçişlidir. Radius kemiğinin dışında ulnar, humerus ve ayak

kemiklerinde de defekt saptanabilir. Hastaların 1/3'ünde konjenital kalp hastalığı görülür. Trombosit sayımları genelde 15 000- 30 000/mm³ dir. Megakaryositler sayıca azalmıştır. Eozinofil ve leukomoid reaksiyonu saptanabilir.

Platelet Dağılımındaki Bozulmaya Bağlı Trombositopeniler

Normalde trombositlerin 1/3'ü dalakta tutulmaktadır. Splenomegalili hastalarda bu oran %90'a kadar çıkabilmektedir. Splenomegali yapan nedene bağlı olarak ve dalak büyüklüğü ile korele bir biçimde trombositopeni bulunmaktadır. Hipotermi geçici olarak trombositopeniye neden olabilir. Muhtemelen trombositlerin dalak veya diğer organlara sekestrasyonundan kaynaklanmaktadır.

Gestasyonel Trombositopeni

Genelde orta derecede bir trombositopeni olmakta ve önceki hamilelik dönemleri hariç daha önceye ait trombositopeni hikayesi yoktur. Özellikle hamileliğin sonuna doğru oluşmakta ve hamilelik sonrası kaybolmaktadır. Fetal trombositopeni olmaz.

Siklik Trombositopeni

Nadir durum olup genelde genç bayanlarda görülür. Patolojik olarak immün yıkıma veya üretimdeki bozukluğa bağlı olabilir.

Kaynaklar

1. Aster RH. Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)--an enigmatic disease finally resolved? Trends Mol Med 2002 8(1):1-3.
2. Aster RH. Can drugs cause autoimmune thrombocytopenic purpura? Semin Hematol. 2000 37(3):229-38.
3. Bishop JF, McGrath K, Wolf MM, et al. Clinical factors influencing the efficacy of pooled platelet transfusions. Blood 1988 71(2):383-7.
4. Bussell JB, Pham LC, Aledort L, Nachman R. Maintenance treatment of adults with chronic refractory immune thrombocytopenic purpura using repeated intravenous infusions of gammaglobulin. Blood 1989 1;74(2):886-7.
5. Frederiksen H, Schmidt K. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. Blood 1999 94(3):909-13.
6. George JN, Raskob GE, Shah SR, Rizvi MA, Hamilton SA, Osborne S, Vondracek T. Drug-induced thrombocytopenia: a systematic review of published case reports. Ann Intern Med 1998 1;129(11):886-90.
7. George JN, Woolf SH, Raskob GE. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a guideline for diagnosis and management of children and adults. American Society of Hematology. Ann Med. 1998 30(1):38-44.
8. Opatrný L, Warner MN. Risk of thrombosis in patients with malignancy and heparin-induced thrombocytopenia. Am J Hematol 2004 76(3):240-4.
9. Aledort LM, Hayward CP, Chen MG, Nichol JL, Bussell J. Prospective screening of 205 patients with ITP, including diagnosis, serological markers, and the relationship between platelet counts, endogenous thrombopoietin, and circulating antithrombopoietin antibodies. Am J Hematol 2004 76(3):205-13.