

Çocukluk Çağında Görülen Trombositopeni

Ali Bülent Antmen

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji BD, Adana, Prof.Dr.

Trombositler hemostazın ilk aşaması olan trombosit tıkaçı oluşumunda önemli hücrenel komponenttir. Trombositlerin sayıca azalması veya fonksiyonlarında defekt olması kanamaya eğilimin en önemli nedenidir. Trombositopenilerde tipik kanama bulguları deri ve müköz membranlarda peteşi, purpura, ekimoz, hematüri, menoraji ve gastrointestinal hemoraji olarak ortaya çıkar. İntrakraniyal hemoraji nadiren oluşur. Purpura veya ekimoz genellikle alt ekstremitelerin ön yüzünde ve kemiklerin deriye yakın olduğu bölgelerde (kostalar, skapula, omuzlar, bacaklar ve pubik alan) gözlenir. Peteşiler, subkonjunktivada, yanak mukozasında, yumuşak damakta ve deride olabilir. Daha ciddi kanamalar burun, diş etleri, mukozalar, gastrointestinal sistem veya böbreklerden olabilir. Hematemez, melena ve menoraji ise sık görülmez.

Trombositlerin karakteristik özellikleri şunlardır:

- Hacim: 1-4 μm (genç trombositler daha büyüktür)
- Ortalama trombosit hacmi (OTH): $8.9 \pm 1.5 \mu\text{m}^3$
- Sayı: 150.000-400.000/mm³
- Vücuttaki dağılımı, 1/3'ü dalakta, 2/3'ü dolaşımda olmak üzere bulunur.
- Yaşam süresi: 7-10 gün civarındadır.

Trombositopeninin en sık nedeni otoantikör, ilaç ilişkili antikör veya alloantikörün neden olduğu immün aracılı trombosit yıkımıdır. Trombosit büyüklüğüne göre trombositopeni nedenleri Tablo 1'de, fizyopatolojiye göre trombositopeni nedenleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Trombosit hacmine göre trombosit hastalıkları aşağıdaki şekilde sınıflandırılır; (Tablo 1)

Çocukluk çağında trombositopenilerin patofizyolojik sınıflandırması aşağıdaki şekilde yapılmıştır; (Tablo 2)

Trombositopenilerde Laboratuvar Yaklaşım

1. Trombosit sayısı: Kesin olarak 150.000/mm³'ün altındadır. Yaygın kanmaları olan hastalarda sıklıkla 20.000/mm³'ün altındadır. Kan sayımında OTH'ne bakılmalıdır (Normali: $8,9 \pm 1,5 \mu\text{m}^3$). (Tablo 1'de trombosit hacmine göre trombosit hastalıkları verilmiştir.)

2. Gerek görüldüğünde kanama zamanı ve pıhtı retraksiyonu testleri

3. Periferik kan yayması: Periferik kan yaymasına bakılarak psödotrombositopeni ve dev trombositlerin varlığı incelenmeli, diğer hematolojik bulgularla birlikte değerlendirilmelidir. Trombositopeni dışında aktif enfeksiyon varsa nötrofil, lenfosit veya atipik lenfosit sayısında artış olabilir. Anemi kanaması olan hastalarda saptanabilir.

4. Kemik iliği yayması: Kemik iliği değerlendirilmesi birlikte klinik bulguların uyumluluğu durumunda ve diğer sekonder trombositopeni nedenleri dışlandıysa tanınasal önemi olur. Kemik iliğinin değerlendirilmesinin amacı diğer hematolojik nedenleri (Örneğin lösemi) ortadan kaldırmaktır.

5. Kemik iliği biyopsisi: Kemik iliği aspirasyonuna ek olarak örnekleme hatalarını önlemek ve azalmış megakaryosit sayısını değerlendirmek için yapılabilir.

6. Aşağıdaki testler klinik yönden gerekiyorsa yapılmalıdır;

- Antinükleer antikör (ANA) ve anti-ds DNA
- Kan grubu ve Coombs testi
- PZ, APTZ, fibrinojen ve fibrin yıkım ürünleri
- Karaciğer fonksiyon testleri, BUN ve kreatinin
- Monospot testi ve/veya Epstein Barr virüs (EBV), HIV (İnsan immün yetmezlik virüsü) ve parvovirüs serolojisi
- Ayrıca ikincil (sekonder) trombositopeni nedenleri dışlanmalıdır.

Tablo 1.

A- Makrotrombositler ile karakterize hastalıklar (OTH artar) İTP veya trombosit hacmini artıran diğer durumlar (YDİP vb) Bernard-Soulier sendromu May Hegglin anomalisi ve diğer MYH-9 ilişkili hastalıklar İsviçre peyniri (Swiss cheese) trombosit sendromu Montreal trombosit sendromu Gri trombosit sendromu Bazı mukopolisakkaridozlar
B- Normal trombosit hacmi ile karakterize (OTH normal) Kemik iliğinde hiposellülariteye veya malign hücre infiltrasyonuna neden olan hastalıklar
C- Mikrotrombositler ile karakterize hastalıklar (OTH azalır) Wiskott-Aldrich sendromu TAR sendromu Bazı trombosit depo hastalıkları Demir eksikliği anemisi

OTH- ortalama trombosit hacmi, (MPV)- normal, $8,9 \pm 1,5 \mu\text{m}^3$; İTP- idiopatik trombositopenik purpura; YDİP- yaygın damar içi pıhtılaşması; MYH-9- kas dışı myosin ağır zincir 9 geni; TAR- Radyus yokluğu ile birlikte trombositopeni.

Tablo 2.

I-Artmış trombosit yıkımı (kemik iliğinde normal veya artmış megakaryositler-megakaryositik trombositopeni)

- A. İmmün trombositopeniler
1. İdiopatik
 - a. İmmün (idiopatik) trombositopenik purpura
 2. Sekonder nedenler;
 - b. Enfeksiyon nedenli (Viral-HIV, CMV, EBV, suçiçeği, kızamık, kızamıkçık, kabakulak, boğmaca, hepatit, parvovirüs B19; bakteriyal-tüberküloz, tifo)
 - c. İlaçlara bağlı trombositopeniler (Bakınız Tablo 3)
 - d. Transfüzyon sonrası purpura
 - e. Otoimmün hemolitik anemi (Evans sendromu)
 - f. Sistemik lupus eritematozus
 - g. Hipertiroidizm
 - h. Lenfoproliferatif hastalıklar
 3. Neonatal immün trombositopeniler
 - a. Neonatal otoimmün trombositopeniler
 - b. Neonatal alloimmün trombositopeniler
 - c. Eritroblastozis fetalis-Rh uygunsuzluğu
- B. İmmün olmayan trombositopeniler
1. Trombositlerin tüketilmesine bağlı olan trombositopeniler
 - a. Mikroanjyopatik hemolitik anemi: HÜS, TTP, KHT (Kök hücre transplantasyonu ilişkili) mikroanjyopati
 - b. Yaygın damar içi pıhtılaşması
 - c. Virüs ilişkili hemafagositik sendrom
 - d. Kasabach-Merritt sendromu (dev hemanjiyom)
 - e. Siyanotik kalp hastalıkları
 2. Trombositlerin yıkımına bağlı olan trombositopeniler
 - a. İlaçlar (ristosetin, protamin sülfat, bleomisin)
 - b. Enfeksiyonlar
 - c. Kardiyak kökenli nedenler (protez kalp kapakçıkları, kalp içi defektlerin düzeltilmesi ile ilgili operasyonlar, sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu)
 - d. Malign hipertansiyon

II. Trombosit dağılımındaki sorunlar nedeniyle oluşan trombositopeniler

- A. Hipersplenizm (portal hipertansiyon, Gaucher hastalığı, siyanotik kalp hastalığı, neoplazm, enfeksiyon)
- B. Hipotermi

III. Azalmış trombosit yapımı-trombopoez azlığı (kemik iliğinde megakaryosit azlığı veya yokluğu-amekaryositik trombositopeni)

- B. Hipoplazi veya megakaryositlerin süpresyonu
1. İlaçlar (klorotiazidler, östrojenik hormonlar, etanol, tolbutamid)
 2. Yapısal
 - a. Radyus yokluğu ile birlikte trombositopeni (TAR sendromu)
 - b. Konjenital amegakaryositik trombositopeni
 - c. Amegakaryositik trombositopeni ve radio-ulnar sinostoz
 - d. Trombositopeni ve corpus callosum agenezisi sendromu
 - e. Paris-Trousseau sendromu
 - f. Rubella sendromu
 - g. Trizomi 13, 18
 3. İnefektif (etkin olmayan) trombopoez
 - a. Megaloblastik anemi
 - b. Ağır demir eksikliği anemisi
 - c. Bazı familial trombositopeniler
 - d. Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri
 4. Kontrol mekanizması bozuklukları
 - a. Trombopoetin eksikliği
 - b. Tidal trombosit disgenezisi
 - c. Döngüsel trombositopeniler
 5. Metabolik hastalıklar
 - a. Metilmalonik asidemi
 - b. Ketotik glisinemi
 - c. Holokarboksilaz sentetaz eksikliği
 - d. İzovalerik asidemi
 - e. İdiopatik hiperglisinemi
 - f. Hipotroidili anneden doğan infantlar

6. Kalıtsal trombosit hastalıkları; Bu hastalıklarda kemik iliğinde megakaryositler normal ya da artmış olarak saptanır.
- Bernard-Soulier sendromu
 - May Hegglin anomalisi ve diğer MYH-9 geni ilişkili hastalıklar;
 - Sebastian sendromu
 - Epstein sendromu
 - Fechtner sendromu
 - Alport sendromu
 - Wiskott-Aldrich sendromu
 - X'e bağlı geçen trombositopeni
7. Edinsel aplastik trombositopeniler
- İdiyopatik
 - İlaç nedeni (Doza bağlı: antineoplastik ajanlar; bezen, organik ve inorganik arsenik, Mesantoin, Tridione, antitiroid ilaçlar, antidiyabetikler, antihistaminikler, fenilbutazon, insektisitler, altın bileşikleri; idiosenkrazi nedeni: kloramfenikol)
 - Radyasyon nedeni
 - Viral enfeksiyonlar (Hepatit virüsleri, HIV, EBV)
- B. Kemik iliğini infiltre eden durumlar
- İyi huylu infiltratif hastalıklar
 - Osteopetrozis
 - Depo hastalıkları
 - Kötü huylu infiltratif hastalıklar
 - Primer kemik iliği kökenliler; Lösemiler, myelofibrozis, Langerhans hücreli histiositozis, histiositik medüller retikülozis
 - Sekonder; lenfomalar, nöroblastoma, diğer solid tümör metastazları

IV. Psödotalrombositopeni

- Kan transfüzyonuna bağlı trombositlerin aktivasyonu
- Megatalrombositlerin sayılamaması
- EDTA nedeniyle trombositlerin in vitro aglütinasyonu
- Trombosit glikoprotein reseptörlerine bağlanan monoklonal antikorlar (abciximab, eptifibatide, tirofiban)

İkincil (sekonder) Trombositopeniler

Trombositopeni idiyopatik veya bilinen nedenlere ikincil gelişmiş olabilir. İkincil nedenle gelişen grup megakaryosit sayısının normal olması, artması, azalması veya hiç megakaryosit olmadığı alt gruplara ayrılabilir (Tablo 2).

İnsan İmmün Yetmezlik Virüsüne (HIV) Bağlı Trombositopeni

Trombositopeni HIV-1 enfeksiyonunun göreceli olarak sık komplikasyonudur. Seropozitif olguların %3-8'inde, edinsel immün yetmezlik sendromu (AIDS) gelişmiş olguların %30-45'inde trombositopeni gözlenir. Trombositopeni HIV enfeksiyonunun başlangıç evresinin tek belirtisi olabilir ve immünolojik nedeni oluşur (HIV-ITP). Buna karşın ileri evre HIV-1 enfeksiyonu (AIDS) olan hastalarda virüsün doğrudan kemik iliğini süprese etmesiyle anemi, lökopeni ve trombositopeni görülür. Hastalığın seyirinde trombositopeniye katkıda bulunan diğer faktörler fırsatçı enfeksiyonlardır (Örneğin; Pneumocystis carinii pnömonisi, Mycobacterium avium, cytomegalovirus enfeksiyonları), myelosüpressif ilaçlar, kronik YDİP ve ağır malnütrisyonudur.

Otoimmün Hastalıklarda Trombositopeni

Trombositopeni sıklıkla otoimmün hastalıklar ile bağlantılıdır:

- Sistemik lupus eritematozus (SLE): SLE'lu hastaların %15-25'de trombositlerin periferik yıkımı sonucunda trombositopeni oluşur.
- Otoimmün lenfoproliferatif sendrom (OLPS): Bu sendrom büyük lenfadenopati, hepatosplenomegali, hipergamaglobulinemi ve İTP'ye içeren otoimmün sitopeni ile karakterizedir. Patogeneizde FAS'in ve lenfosit apoptozunu kontrol eden diğer genlerin kalıtsal defektleri bulunur.
- Antifosfolipid antikor sendromu: Antifosfolipid antikorlar trombosit aktivasyonunu artırır. Bu hastalarda tekrarlayan arteriyel ve venöz trombozlar vardır.
- Evans sendromu: Bu sendromu otoimmün hemolitik anemi, trombositopeni ve/veya nötropeni oluşturur. Hastalar steroid, İVİG veya splenektomiye iyi yanıt vermezler.
- Diğer otoimmün nedenler: Hodgkin hastalığı, non-Hodgkin lenfoma, juvenil romatoid artrit, dermatomyozit, Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi, myastenia gravis, inflamatuvar barsak hastalığı, sarkoidoz ve protein kaybettiren enteropati otoimmün trombositopeni ile ilişkili olabilir.

Heparine Bağlı Trombositopeni

Heparine bağlı trombositopeni (HIT) trombosit sayısının 150.000/mm³'nin altına düşmesi veya öncesinde trombositopenisi bulunan olgularda trombosit sayısında %50 düşüş olması olarak tanımlanır. HIT platelet faktör 4 ilişkili heparine karşı gelişmiş otoantikorlar yoluyla ortaya çıkar. Bu antikor trombosit yüzeyinde bulunan ve trombosit aktivasyonuna yol açan Fc reseptörüne bağlanır. HIT daha önce heparin almamış hastada heparin başlanmasından 5 veya daha fazla gün sonrasında gelişir. Öncesinde heparin kullanılmış hastalarda 48 saat içinde oluşabilir. HIT düşünüldüğünde heparin kullanımı hemen durdurulmalıdır. Alternatif antikoagülan tedaviye geçilmelidir.

İlaç Bağlı Trombositopeni

İlaçlar kemik iliği süpresyonu ve trombosit yıkımında artış sonucunda trombositopeni oluşturabilir. Kemik iliği incelemesi ilaçların tok-

sik süpresyonu (megakaryosit yetersizliği veya yokluğu) ve ilaca bağlı periferel trombosit yıkımı (megakaryosit sayısının normal veya artmış olması) arasında ayırma yardımcı olur. Kemik iliği süpresyonu yapan ilaçlar;

İlaçlar doza bağlı kemik iliği süpresyonu yapan ilaçlar (Örneğin sitotoksik ilaçlar 6-merkaptopürin, metotreksat, siklofosamid) ve idiyosenkrazik etki gösterenler (Örneğin kloramfenikol) olarak sınıflandırılabilir. Trombosit yıkım artışına neden olan ilaçlar;

Trombosit yıkımındaki artış IgG Fab bölgesinin ilaç kompleksine (veya ilaç metabolitine) ve trombosit membran bileşenine (GP Ib/IX veya GP IIb/IIIa) bağlanmasıyla başlar. IgG molekülünün Fc bölgesi retiküloendotelial sistem fagositlerinde bulunan Fc reseptörlerine bağlanmaktadır. Trombositopeni genellikle bu hastalarda ilaca başlandıktan 1-2 hafta sonra aniden başlar ve ağır düzeydedir. İlacın kesilmesini izleyen birkaç gün içinde trombosit sayısı artmaya başlar. Tanı için klinik olarak kuşulanılması gereklidir. In vitro testlerin hassasiyeti düşüktür.

Tablo 3 kanıtlanmış ve olası ilaca bağlı antikor yoluyla immün trombositopeni yapan ilaçları göstermektedir.

Mikroanjiyopatik Hemolitik Anemi

Trombositopeni mikroanjiyopatik hemolitik aneminin tipik bir bileşenidir. Bu durumlardan bir kısmı YDİP ile ilişkilidir.

Yaygın Damar İçi Pıhtılaşması

Trombositopeni YDİP ilişkili olarak purpura fulminans, ağır sepsis ve dev hemanjiyom gibi sendrom şeklindedir. Atipik trombositopenisi olan bir olguda YDİP'na bağlı trombositopeniyi dışlamak için PT, PTT, fibrinojen ve fibrin yıkım ürünlerine bakılmalıdır.

Hemolitik Üremik Sendrom

Hemolitik üremik sendrom (HÜS) süt çocuğu ve küçük çocuklarda (6 ay-5 yaş arası) akut hemolitik anemi, trombositopeni ve böbrek yetmezliği şeklinde ortaya çıkar.

Shigella toksini üreten Escherichia coli O157:H7 ve Shigella dysenteriae tip I, HÜS ve trombotik trombositopenik purpuranın (TTP) patogenezi ile ilişkilidir. Shigella toksini doğrudan trombositlerde kümeleşme oluşturan ve endotelial hücrelerde tromboza eğilimi arttıran lokal etkiye sahiptir. Trombosit tüketiminde artış trombosit aktivasyonunun genelleşmesi sonucunda olabilir. Trombosit agregatları küçük damarlarda dolaşan eritrositleri parçalayan ve mikroanjiyopatik hemolitik anemiye neden olan tuzak oluştururlar.

Laboratuvar bulgularında şunlar bulunur; Trombositopeni, mikroanjiyopatik hemolitik anemi, Von Willebrand faktör büyük monomerlerinin azalması (in vivo trombosit agregasyon sürecinde harcanma), bazı hastaların immünglobulinlerinde azalma, bazı hastalarda prostaglandin I₂'de azalma saptanır.

Trombotik Trombositopenik Purpura

TTP (Moschowitz sendromu) nadir bir çoklu sistem hastalığıdır. Akut (edinsel) veya kronik (kalıtsal) olabilir. Altta yatan hastalığa ikincil de gelişebilir. Tahmini yıllık insidansı 1.000.000'da 1-4'dür. Kadınlarda erkeklerden daha sık görülür (3:2). Çocuklarda da görülmesine karşın 30-40 yaş arası insidansı doruk düzeydedir. TTP bakteriyel veya viral enfeksiyonlar, gebelik, otoimmün hastalıklar, malignensi, kök hücre nakli veya ilaçlara (tiklopidin, klopidogrel, kinin, mitomisin C, siklosporin ve takrolimus) ikincil gelişebilir.

Sistemik tutulumun spektrumu hastadan hastaya ve hastalığın sürecine göre değişir ve akut, kronik veya tekrarlayan tipte olabilir.

Tablo 3. İlaç nedenli veya ilaca bağlı antikor yapımıyla ilişkili immün trombositopeniye neden olan ilaçlar

Anti-inflamatuarlar	Antikonvülzan, sedatif ve antidepresanlar	H2-antagonisleri
Asetaminofen	Amitriptilin	Simetidin
Asetilsalisilik asit	Karbamazepin	Ranitidin
Diklofenak	Desipramin	Sinkona alkaloidleri
İbuprofen	Diazepam	Kinidin
İndometasin	Dokzepin	Kinin
Meklofenamat	Haloperidol	Diğerleri
Mefenamik asit	İmipramin	Antazolin
Naproksen	Lityum	Klorfeniramin
Oksifenbutazon	Mianserin	Klorpropamid
Fenilbutazon	Fenitoin	Danazol
Piroksikam	Valproik asit	Desferoksamin
Sodyum-p-amino salisilik asit	Kardiyak ve antihipertansif ilaçlar	Dietilstilbestrol
Sülfasalazin	Asetazolamid	Etretinat
Sulindak	Amiadaron	Glibenclamide
Tolmetin	Alprenolol	Altın tuzları
Antibiyotikler	Kaptopril	Heparin
Antitüberkülozlar	Klorotiazid	İnterferon- α
Etambutol	Klortalidon	İyotlu kontrast maddeleri
İsoniazid	Digoksin	İzotretinoin
Para-aminosalisilik asit (PAS)	Digitoksin	Minoksidil
Rifampin	Furosemid	Levamisol
Streptomisin	Hidroklorotiazid	Lidokain
Penisilinler	α -metildopa	Morfin
Ampisilin	Oksiprenolol	Papaverin
Metisilin	Prokainamid	Tiklopidin
Penisilin	Spironolakton	Gıda
Mezlosilin	Tamoksifen	Fasulye türleri
Piperasilin		

Siyanotik Konjenital Kalp Hastalığı

Trombositopeni ağır konjenital kalp hastalığı bulunan olgularda sıklıkla görülür. Genellikle hematokrit düzeyi %65'den yüksek ve arteriyel oksijen saturasyonu %65'den düşüktür. Bu durum yüksek hematokrit düzeyi varlığında trombositlerin küçük damarlara marjinasyonu nedeniyle meydana gelir. Trombositopeni bazı olgularda 10-25 günlük aralar ile döngüsel olarak görülebilir. Siyanotik konjenital kalp hastalığında normal trombosit sayısına karşın uzamış kanama zamanı saptanabilir. Bunun nedeni trombosit agregasyonunun adenosin difosfat (ADP), norepinefrin ve kollajen yoluyla yetersiz olmasıdır. Bu yetersizlik hipoksinin ağırlığı ile korelasyon gösterir. Hasta çocuklarda düzeltici ameliyat sırasında hafif düzeyde kanama gözlenir. Ameliyat başarılı olursa trombosit sayısı normale döner.

Hipersplenizm

Splenomegaliye neden olan durumlarda trombositopeni trombositlerin büyümüş dalakta destrüksiyonu ve sekestrasyonu sonucunda meydana gelir. Genellikle nötropeni ve anemide eşlik eder. Kemik iliğinde çok sayıda megakaryosit görülür. Hipersplenizm nedeni ne olursa olsun splenomegali bulunan hastalarda oluşur.

Kaynaklar

1. Wilson DB. Acquired platelet defects. In: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT, editors. Nathan and Oski's hematology of Infancy and Childhood . 6th ed. Philadelphia:W.B. Saunders, 2003.
2. Lankowsky P. Disorders of platelets. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 4th ed. Elsevier Academic Press, 2005.
3. Waters AH. The immune thrombocytopenias. In: Hoffbrand AV, Lewis SM, Tuddenham EGD. Postgraduate Haematology. 4th ed. Butterwood Heinemann, 1999.
4. Machin SJ. Acquired coagulation, non-immune platelet disorders and vascular purpuras. In: Hoffbrand AV, Lewis SM, Tuddenham EGD. Postgraduate Haematology. 4th ed. Butterwood Heinemann, 1999.
5. Belucci-Sessa S, Caen JP. Inherited platelet disorders. In: Hoffbrand AV, Lewis SM, Tuddenham EGD. Postgraduate Haematology. 4th ed. Butterwood Heinemann, 1999.
6. Warkentin TE, Kelton JG. Platelet life cycle: Quantitative Disorders. In: Handin RI, Lux SE, Stossel TP. Blood, Principles and Practise of Hematology. 2nd ed. Lippincott Williams and Wilkins, 2003.