

T.C.

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**HEMATOLOJİ KLİNİĞİNE TROMBOSİTOPENİ İLE
BAŞVURAN HASTALARDA ETİYOLOJİK
DEĞERLENDİRME**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ömer KALAYLI

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Mehmet Ali ERKURT

MALATYA-2011

TEŞEKKÜR

İhtisas sürem boyunca yetişmemde bana destek olan, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli anabilim dalı başkanımız Prof. Dr.Hülya Taşkapan'a, tezimin şekillenme aşamasından bitiş aşamasına kadar her türlü yardım ve desteği veren değerli hocam Doç.Dr.Mehmet Ali Erkurt'a, asistanlık eğitimim boyunca geniş bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan tüm hocalarımıza, değerli uzmanlarımıza ve asistan arkadaşlarıma sonsuz teşekkür ederim. Yıllarca beraber çalıştığımız ve birlikteliğimizden büyük keyif aldığım sevgili doktor arkadaşlarıma, tüm hemşirelerimize, personelimize, kliniğimizde görev almış tüm çalışanlara sonsuz sevgi ve saygılarımı sunarım.

Benim bu günlere gelmemi sağlayan, bana her türlü güçlüğün altından nasıl kalkabileceğimi öğreten, gerek maddi gerek manevi destekleri ile her zaman yanımda oldukları için ve onlarla daima gurur duyup onlara layık olmaya çalışacağım sevgili aileme sonsuz sevgi, saygı ve şükranlarımla...

Sevgisini ve desteğini esirgemeyen sevgili eşim Esra Kalaylı'ya yürek dolusu sevgilerimle....

Dr.Ömer Kalaylı

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR.....	
İÇİNDEKİLER.....	i
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	iii
TABLolar DİZİNİ.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	v
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Trombositler.....	2
2.1.1.Trombosit Yapımı.....	3
2.1.2.Trombosit Morfolojisi.....	3
2.1.2.1.Sitoplazma.....	4
2.1.2.1.a.Periferik Bölge.....	4
2.1.2.1.b.Sol–Jel Bölgesi.....	5
2.1.2.1.c.Organel Bölgesi.....	5
2.1.3.Trombosit Fonksiyonları.....	6
2.2. Trombositopeni.....	8
2.2.1. Tanı.....	8
2.2.2. Trombositopenilerin fizyopatolojik sınıflaması.....	8
2.2.2.1. Yalancı trombositopeni.....	10
2.2.2.2. Artmış trombosit yıkımı.....	11
2.2.2.3. Azalmış trombosit yapımı.....	11
2.2.2.4. Anormal trombosit dağılımı.....	11
2.2.3.Trombositopeni nedenleri.....	11
2.2.3.1. İmmun Trombositopenik Purpura.....	11
2.2.3.2. Enfeksiyonların Seyrinde Görülen Trombositopeniler.....	15
2.2.3.3 Lösemiler.....	15
2.2.3.4. İlaça bağlı trombositopeniler.....	17
2.2.3.5. Kronik Karaciğer Hastalığı.....	19
2.2.3.6 Megaloblastik anemiler.....	20
2.2.3.7. Gebeliğe bağlı trombositopeni.....	20

2.2.3.8. Aplastik Anemi.....	20
2.2.3.9. Splenik göllenmeye bağlı trombositopeni.....	23
2.2.3.10. Trombotik Trombositopenik Purpura.....	24
2.2.3.11. Hellp Sendromu.....	26
2.2.3.12. Myelodisplastik Sendrom.....	27
2.2.3.13. Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinüri	29
2.2.3.14. Siklik Trombositopeni.....	30
2.2.3.15. Posttransfüzyon purpurası.....	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
4. BULGULAR.....	32
5. TARTIŞMA.....	38
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	42
7. ÖZET.....	43
8. SUMMARY.....	45
9. KAYNAKLAR.....	47

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 2.1 : Periferik kanda normal trombosit görünümü.....	2
Şekil 2.2 : Trombosit yapımı ve düzenlenmesi.....	3
Şekil 2.3 : Trombosit hücre yapısı.....	4

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 2.1: Trombosit adezyonu ve aktivasyonunda yer alan reseptör ve ligandlar.....	7
Tablo 2.2: Trombositopenilerin fizyopatolojik sınıflaması.....	9
Tablo 2.3: Aplastik Anemi sınıflandırması.....	23
Tablo 2.4: Trombositopenili hastaların özellikleri.....	32
Tablo 2.5: Etiyolojiye göre hasta sayıları ve oranı.....	34
Tablo 2.6: Hastaların sıklık sırasına göre dağılımı.....	36

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AA	: Aplastik anemi
ADP	: Adenozin difosfat
Allo-KHN	: Allojenik kök hücre nakli
ALL	: Akut lenfoblastik lösemi
AML	: Akut myeloblastik lösemi
AR	: Adrenerjik reseptör
ARDS	: Akut respiratuar distres sendromu
ATG	: Antitimosit globulin
ATP	: Adenozin trifosfat
CMV	: Sitomegalovirus
DİK	: Damar içi pıhtılaşma sendromu
EBV	: Epstein Bar Virüs
EDTA	: Etilen Diamin Tetraasetik Asit
GP	: Glikoprotein
HBV	: Hepatit B virüsü
HCV	: Hepatit C virusu
HELLP	: Hemoliz, karaciğer enzim yüksekliği ve trombosit düşüklüğü
HIT	: Heparin induced trombositopeni
HIV	: İnsan immün yetmezlik virüsü
HLA	: İnsan lökosit antijeni
HPA	: İnsan Trombosit Antijeni
HÜS	: Hemolitik üremik sendrom
IGG	: İmmün globulin G
IgM	: İmmün globulin M
ITP	: İmmün trombositopenik purpura
KLL	: Kronik lenfositik lösemi
KML	: Kronik myelositer lösemi
LPA	: Lizo fosfofatidik asit,
LDH	: Laktat dehidrogenaz
M-CSF	: Makrofaj koloni stimüle edici faktör
MDS	: Myelodisplastik sendrom
PAR	: Proteazla aktive olan reseptör.

PDW	: Trombosit Dağılım Aralığı
PIA1	: Trombosit A1
PNH	: Paroksizmal noktürnal hemoglobinüri
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
TF4	: Trombosit faktörü 4
TTP	: Trombotik trombositopenik purpura
VWF	: Von willebrand faktör

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Trombositopeni trombosit sayısının $150000/\text{mm}^3$ 'den düşük olmasıdır. Trombosit yapımının azalması, trombosit yıkımının artması ve trombosit dağılımının değişmesi sonucu meydana gelmektedir. Kalıtsal ve edinsel hastalıkların her ikisi de trombositopeniye katkıda bulunur ancak yaş ilerledikçe edinsel nedenler daha yaygındır. Trombositopeni 3'e ayrılır. 1.Hafif: $80000-150000/\text{mm}^3$, 2.Orta: $50000-80000/\text{mm}^3$, 3.Ciddi: $50000/\text{mm}^3$ 'ün altında. Ciddi trombositopeni de intraserebral ve intraabdominal gibi hayatı tehdit eden kanamalar olabilir. Bu yüzden trombositopeni nedenini hemen tespit edip tedavi etmek hayat kurtarıcı olabilir.

Trombositopeni nedeni geçici bir durumdan, çok ciddi hastalıklara kadar varan geniş bir yelpazede olabilir. Trombositopeni nedenleri ülkelerin gelişmişlik düzeyleri, coğrafi dağılım ve başvuru merkezlerinin düzeylerine göre değişmektedir.

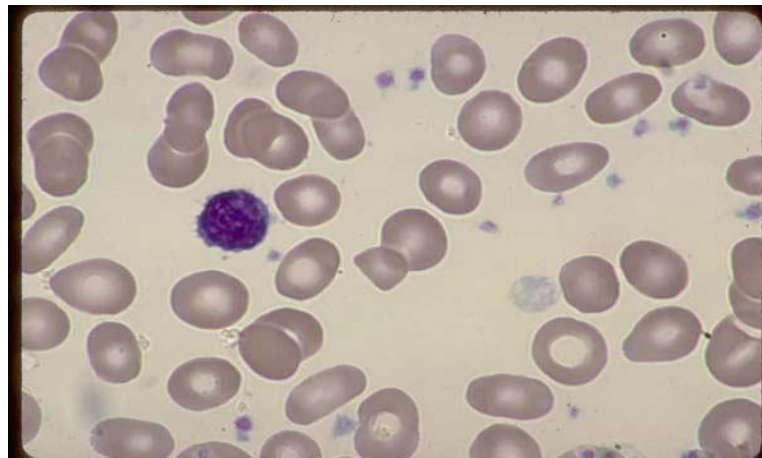
Merkezimiz hasta popülasyonu bakımından geniş bir bölgeye hitap etmektedir. Türkiye'nin doğusunu temsil etmektedir. Bu yüzden başvuran hastalardaki trombositopeni nedenleri çok çeşitlilik göstermektedir. Literatürde erişkinlerde trombositopeni etiyojisi ile ilgili çok hasta alınan çalışma yoktur.

Bu çalışmanın amacı: Trombositopeni ile başvuran hastada altta yatan hastalığı tespit etmek ve Türkiye'nin doğusundaki trombositopenik hasta verilerini Türkiye ve dünya literatürüne sunmaktır.

2 .GENEL BİLGİLER

2.1. Trombositler

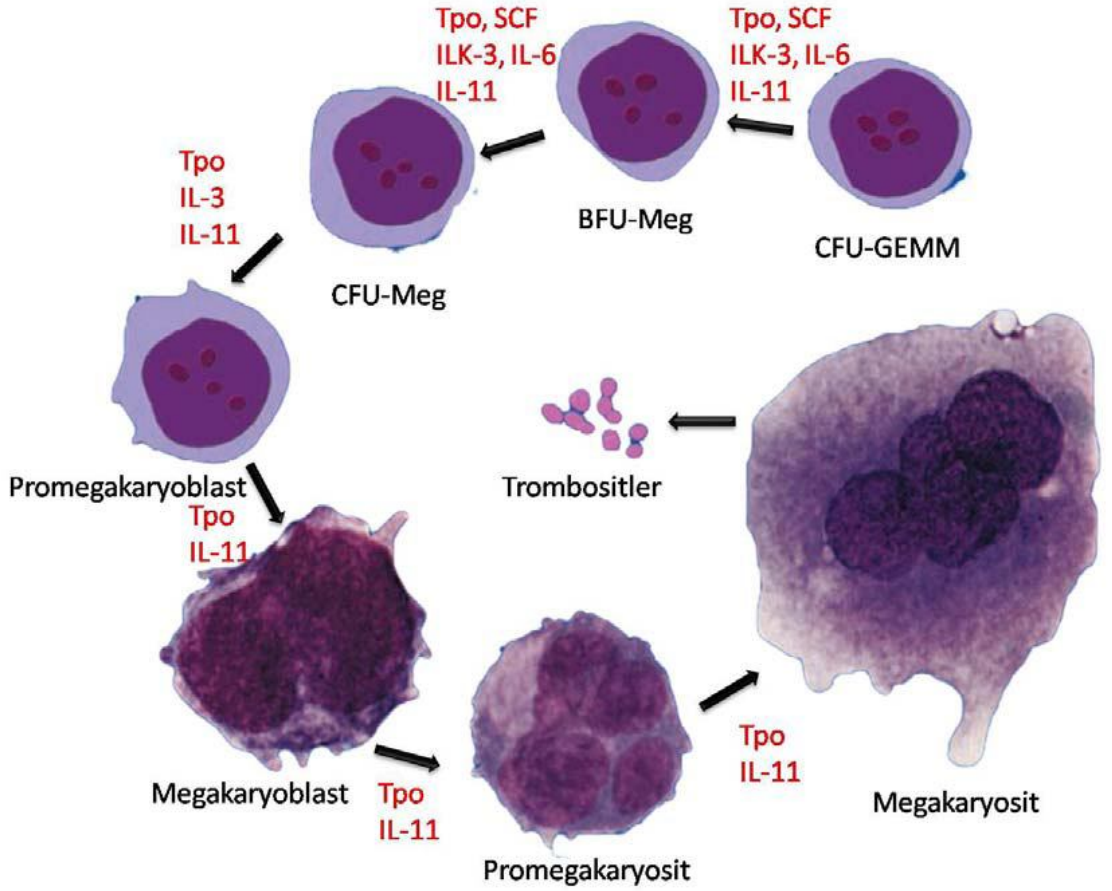
Trombositler, ilk kez 1860'da Zimmerman, sonra da 1865' de Manschultz tarafından tanımlanmıştır. Kanın pıhtılaşmasındaki rolleri ise 1878'de Zimmerman ve Haryan tarafından ortaya konmuştur. İlk önceleri hücre parçaları olarak tanınmasına rağmen, aktif hücreler olduğu ve megakaryositler tarafından yapıldığı ilk kez 1882'de Bizzazereo tarafından belirtilmiştir (1,2). Trombositler 2-4 µm çapında disk şeklinde, 0,5 µm genişliğinde, renksiz, çekirdeksiz elemanlardır. Ortalama hacmi 6-10 femtolitredir. Periferik dolaşımında 150000-450000/mm³ arasında trombosit bulunmaktadır. Ortalama dolaşım ömürleri 8-10 gündür. Trombositlerin yaklaşık % 66'sı kanda, %34'ü dalakta bulunmaktadır. Şekil 2.1'de periferik kanda normal trombosit görülmektedir.



Şekil 2.1: Periferik kanda normal trombosit görünümü (3).

2.1.1. Trombosit Yapımı

Trombositler, Unipotansiyel megakaryositik stem hücreden itibaren kemik iliğinde önce megakaryoblast ve sonra sırasıyla juvenil megakaryosit ve granüler megakaryosit adı verilen hücrelere dönüşürler. Granüler megakaryositlerden ayrılan sitoplazmalar kan dolaşımına geçerken parçaları ayrılarak trombositleri salarlar (Şekil 2.2) (4).



Şekil 2.2: Trombosit yapımı ve düzenlenmesi (5).

2.1.2. Trombosit Morfolojisi

Elektron mikroskobu ile incelendiğinde, dolaşan trombositler düzgün konturlu yassı diskler şeklinde görünür. Trombositlerin normal hemostazı sürdürmede önemli olan organellerden zengin sitoplazmaları vardır (6).

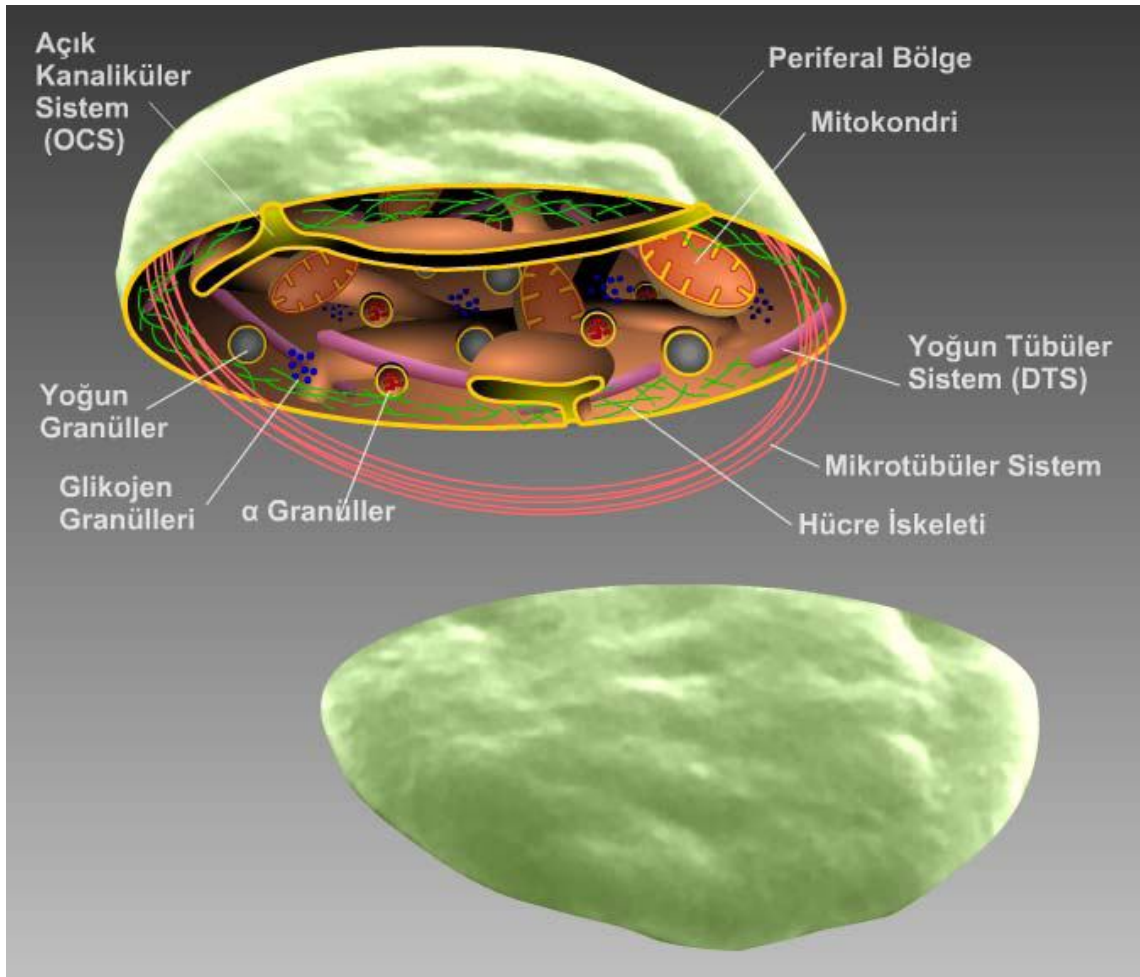
2.1.2.1. Sitoplazma

Elektron mikroskobisinde sitoplazma 3 bölgeye ayrılır (5) (Şekil 2.3):

1. Periferik bölge
2. Sol jel bölgesi
3. Organel bölgesi

2.1.2.1.a. Periferik Bölge

Trombosit plazma membranı lökositlerinkine göre daha düzdür, ama düşük voltaj, yüksek rezolüsyonlu elektron mikroskobisinde kıvrımlı görünümde olduğu saptanmıştır (7).



Şekil 2.3: Trombosit hücre yapısı (8).

İnce kesitler, trombosit plazma membranı dış tabakasının diğer kan hücrelerine göre daha kalın olduğunu gösterir. Sitokimyasal ajanların kullanımı ile bu bulgu desteklenmiştir. Periferik bölgenin lipit çift katmanlı yapısı tipik bir “unit membran”dır ve diğer hücrelerin membran örtülerinden farklı değildir. Pıhtılaşmanın hızlanmasındaki önemli rolü ile kandaki diğer hücrelerden ayrılır. Lipit çift katman sıkıştırılmaz ve gerilemez. Yayılmış trombositlerde yüzey alanını artırmaya yönelik katkı, ince kanalların açılması ve açık kanaliküler sistem kanalları tarafından sağlanır. Membran altı alan periferik bölgenin yaşamsal bileşenidir. Belli koşullarda aktin filamanlarından oluşan oldukça düzenli ince filamanlar fark edilebilir. Membran altı filamanlar, hücrelerin dış yüzeyindeki reseptörlerin ve partiküllerin translokasyonunda ve şekil değişikliğinde önemli role sahiptir (5).

2.1.2.1.b. Sol-Jel Bölgesi

Işık ve faz kontrast mikroskopi ile yapılan çalışmalarda trombosit içinde organellerin varlığı gösterilmiştir, ancak matriksin transparan olması diğer yapısal komponentlerin tanımlanmasını engellemektedir. Bu yapıların hiyaloplazm denilen akışkan bir solüsyonun içinde dağılmış olduğu öne sürülmektedir. Trombositler ince kesitler halinde elektron mikroskop ile incelendiğinde, internal matriksin fibröz materyalden oluşan ağlardan ibaret olduğu, organellerin içine gömülü olduğu görülmüştür. Trombositlerin asimetric şekilleri ve granüllerin dağılımı, hiyaloplazmın viskoz bir materyal olduğu düşüncesini destekler. İçinde protein polimerleri bulunabilir. Likid jelle benzeyen hiyaloplazm sol jel bölgesi olarak adlandırılmıştır. Submembranöz alandaki kontraktıl filaman sistemine ek olarak trombosit içinde iki filaman sistemi daha bulunmaktadır. Biri, hücre iskeletlerini destekleyen mikrotübüller, diğeri ise şekil değişiminde, internal transformasyonda, hemostatik plağın kontraksiyonu ve pıhtının retraksiyonunda rol alan aktomiyozin mikrofilaman sistemidir (5).

2.1.2.1.c. Organel Bölgesi

Trombositler 3 önemli sekretuar organel içerir; α granüller, yoğun cisimcikler (δ granüller), ve lizozomlar. Tek tük multiveziküler cisimcikler de bulunur. Multiveziküler cisimcikler megakaryositte, golgi bölgesinin trans-Golgi kısmından tomurcuklanan küçük veziküllerin birleşmesi ile oluşurlar. Bu cisimcikler diğer granüllerin sınıflandırılma istasyonu olarak çalışıyor olabilir (9). Sitoplazmada az sayıda ve nispeten basit yapıda mitokondri bulunur. Enerji metabolizmasında önemli rol

oyunlar. Sitoplazmada glikozom, elektron yoğun zincirler ve demetler, tübüler inklüzyonlar gibi diğer membranlı organeller de bulunur (10,11).

2.1.3. Trombosit Fonksiyonları

Trombositler, hemostaz ve tromboz sürecinde temel rol oynarlar. Kanın normal sirkülasyonuna damar bütünlüğünü sağlayarak ve hasar durumunda kanamayı önleyerek katkıda bulunurlar. Ek olarak, trombositler doğal immün savunma ve inflamatuvar cevapların düzenlenmesi için de özelleşmiş hücrelerdir. Trombositlerin trombüs formasyonundaki işlevlerinin gerekliliğine karşın aterosklerotik plak üzerinde geniş trombüs oluşumu kan akımını tı kayabilir ve akut miyokart enfarktüsüne, inme (stroke) neden olabilir (12,13,14). Bu nedenle trombositler indüklenen trombüs formasyonu önemli bir fizyolojik ve patolojik yanıtıdır. Damar duvarı hasarlandığında, trombositler açığa çıkan subendotelial matrikse toplanırlar ve oluşturulan hemostatik plak ile damar duvarından sızıntı engellenir (15). Trombositler hemostatik sürece iki farklı yolla katılır. Birincisi, hemostatik tı kacın oluşmasına yol açan adezyon ve yapışma fonksiyonlarıdır. Trombositlerin trombüs oluşturma kapasitesi, agrege olma yeteneklerine bağlıdır (16). Diğer yol, oluşturdukları fosfolipid yüzey sayesinde koagülasyon mekanizmalarının aktivasyonudur. Koagülasyonun gelişimi ve hemostatik tı kacın sağlamlaşması için katalitik bölge olarak görev yaparlar. Trombositler tam hemostazis için, her iki işlevi de gerçekleştirmelidir. Trombositler önemli sekretuar fonksiyonlara sahiptirler. Trombosit aktivasyonu sırasında, adeziv proteinler, koagülasyon ve büyüme faktörleri yüzeyde açığa çıkar ya da salgılanırlar. Bu proteinlerin bazıları, lökositler ve endotel h resi ile trombosit arası çapraz etkileşimleri kolaylaştırır. Böylece trombositler, inflamatuvar, proliferatif olaylarda, doku “remodelingi” ve yara iyileşmesinde kritik rol oynarlar (17,18,19,20). Trombosit adezyonu, hemostatik tı kaç oluşumunun ilk basamağıdır. Endotelde hasar olduğunda, trombositler subendotelial dokuya vWF (Von willebrand faktör)’ n aracılığıyla adhere olmaya başlarlar. vWF, trombosit yüzey molekülü GPIb(glikoprotein 1b) ve subendoteldeki komponentler (genellikle kollajen lifler) arasında bağlantılar veya köprüler oluşturur. Bu süreç bağ dokusunun matriksindeki çeşitli proteinlere trombosit reseptörlerinin tutunmasıyla devam eder. Diğer trombositler benzer biçimde yayılarak kollajen yüzeyi tek kat olacak şekilde kaplar. Trombositler subendoteldeki kollajen liflere adhere olduğunda, bir seri morfolojik ve fonksiyonel değişiklikler olur. Trombosit aktivasyonu olarak tanımlanan bu değişiklikler, trombositin metabolik

biyokimyası, şekli, yüzey reseptörleri ve membran fosfolipid organizasyonunu kapsar. Trombosit metabolizmasındaki değişim hem trombositin kendisi hem de hasarlı dokudaki hücreler tarafından üretilen maddelerin sonucudur. Trombosit aktivasyonuna yol açan maddeler agonist olarak adlandırılırlar. Trombositteki spesifik reseptörlere tutunan her bir agonist, trombosit içindeki seri reaksiyonları tetikler. Aktivasyon aynı zamanda membran yüzeyinde de değişikliğe yol açar. Bu değişiklik membrana koagülasyon faktörlerinin bağlanmasına olanak tanır. Trombosit aktivasyonunu, primer hemostatik tıkaçın oluşması takip eder. Aktif trombositlerin diğerine eklendiği trombosit agregasyonu gerçekleşir. ADP (adenozin difosfat) gibi agonistlerin trombosit ve hasarlı damar tarafından salınmasından sonra, trombositler şekil değişikliğine uğrar ve GPIIb-IIIa reseptör bölgeleri açığa çıkar. Agregasyon iki fazda meydana gelir. Birincil fazda, trombosit gevşek bir şekilde eklenir ve eğer agonist uyarısı zayıfsa, ayrılabilir. İkincil faz, trombositlerin kendi ADP'lerini salmasıdır ve diğer agregasyon süreçlerini uyarması nedeniyle daha uzun süre gerektirir. Aktivasyon ve adezyon, diğer trombositleri adezyon, agregasyon ve sekresyon için uyarır, hemostatik süreci sürdüren maddelerin sekresyonu ile devam eder. Granüller ADP, ATP (adenozin trifosfat), serotonin, kalsiyum, vWF, Faktör V ve fibrinojen içerir. Sekrete edilen maddeler, diğer trombositlerin adezyonu, agregasyonu ve sekresyonu aracılığıyla daha fazla trombositin tıkaç oluşumuna katılımını sağlarlar (21). Trombosit aktivasyonunda yer alan reseptör ve ligandlar Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 2.1: Trombosit adezyonu ve aktivasyonunda yer alan reseptör ve ligandlar (22).

<i>Trombosit Adezyonu</i>		<i>Trombosit aktivasyonu</i>	
<i>Reseptör</i>	<i>Ligand</i>	<i>Reseptör</i>	<i>Ligand</i>
<i>GPIb-IX-V</i>	<i>vWF</i>	<i>GPVI</i>	<i>Kollajen</i>
<i>$\alpha 2\beta 1$</i>	<i>Kollajen</i>	<i>P2Y1, P2Y12</i>	<i>ADP</i>
<i>$\alpha IIb\beta 3$</i>	<i>Fibrinojen</i>	<i>PAR1, PAR4</i>	<i>Trombin</i>
<i>$\alpha 5\beta 1$</i>	<i>Fibronektin</i>	<i>TP</i>	<i>TxA2</i>
<i>$\alpha v\beta 3$</i>	<i>Vitronektin</i>	<i>$\alpha 2-AR^6$</i>	<i>Adrenalin</i>
<i>A6β1</i>	<i>Laminin</i>	<i>LPA1, LPA2, LPA3</i>	<i>LPA⁶</i>

6 AR: adrenerjik reseptör, LPA: lizofosfatidik asit, PAR: proteazla aktive olan reseptör.

2.2.Trombositopeni

2.2.1.Tanı

Tam kan sayımında normal trombosit sayısı 150000 – 450000/mm³'dür. Bu sayının 150000/mm³'den az olmasına trombositopeni denir. Toplumun yaklaşık %2,5'unda trombositopeni bulunmaktadır. Trombositopenik hastalarda kendiliğinden veya hafif travmalardan sonra bile kanamalar görülebilir. Plateletlerin sayısal azlığı veya fonksiyonel bozukluğu klinikte birtakım bulgu ve semptomlara yol açmaktadır. Genel olarak trombosit sayısı 100000/mm³ ve üzerinde ise hastada majör cerrahide bile kanama olması beklenmez. 50-100000/mm³ arası değerlerde ağır travmalarda kanama normalden daha uzun süre sürebilir. 20-50000/mm³ arası değerlerde hafif travmalarda bile kanama olabilir. 20000/mm³'den daha küçük değerlerde kendiliğinden kanama olabilir ve özellikle 10000/mm³ altındaki değerlerde ciddi kanama riski vardır (23). Bir etiyolojik neden birçok farklı mekanizmalarla trombositopeni yapabilir. Tablo 2.2'de görüldüğü gibi trombositopeni yapan nedenlerin fazlalığı nedeniyle her hastalığı burada ayrıntılı bir biçimde anlatmak yerine önemli özellikleriyle yer verilecektir.

2.2.2. Trombositopenilerin Fizyopatolojik Sınıflaması

Trombositopenin üç major patofizyolojik mekanizması vardır; azalmış üretim, hızlanmış yıkım ve sekestrasyon (Tablo 2.2) (24). Hızlanmış yıkım en sık görülen trombositopeni nedenidir. Trombosit yıkım oranının yapım oranını geçtiği durumlarda meydana gelir. Trombosit yıkımı intrakorpüsküler veya ekstrakorpüsküler nedenlere bağlı olabilir. Wiscot-Aldrich gibi bazı kalıtsal sendromlarda intrakorpüsküler defektlere bağlı trombositopeni görülür. Yapım azlığına bağlı trombositopeniler; miyelosüpresif ilaçlar, radyasyon ve aplastik anemi (AA) gibi kemik iliğinde megakaryositlerin baskılanması sonucu görülür. Bu gibi durumlarda trombopoetin seviyeleri yüksek bulunur (25,26). Trombopoez aşamalarındaki herhangi bir defekte de azalmış üretim söz konusudur. Saf megakaryositik hipoplazi veya aplazi nadir karşılaşılan bir durumdur. Amegakaryositik trombositopeni, makrositoz veya diseritropoez gibi diğer hücre serilerindeki bozukluklar ile birlikte dir. Konjenital veya edinsel olabilir (27). Trombositlerin büyümüş olan dalakta tutulmaları sonucunda anormal trombosit dağılımına ikincil trombositopeni görülür. Trombositopenik durumlarda trombosit hacim ve yapısını da değerlendirmek faydalı olabilir. Sepsis, preeklampsi, İmmun trombositopenik purpura(İTP) gibi trombosit yıkımının arttığı

tablolarda ortalama trombosit hacmi yüksek, AA gibi trombosit yapımının azaldığı hastalıklarda ise düşük bulunmaktadır (27).

Tablo 2.2: Trombositopenilerin fizyopatolojik sınıflaması (4).

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

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 (28).

2.2.2.1. 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(psödotrombositopeni)dir. Psödotrombositopenideki trombosit kümeleşmesi antikoagülana bağımlı trombosit aglutininleri ile meydana gelir. Kümeleşme en çok antikoagülan olarak EDTA (Etilen Diamin Tetraasetik Asit) kullanıldığında görülür. Sitrata, asid-sitrata dekstroza, oksalata ve heparin gibi diğer antikoagülanlarla da meydana gelebilir. Hastaların çoğunda trombositlerin kümeleşme aktiviteleri 37°C'nin altındaki ısılarda artar, 22°C veya 4°C'de maksimum düzeydedir. Trombositlerin kümelenmeleri birkaç dakika içerisinde meydana gelir, 60-90 dakikada artar. Trombosit kümelenmesine sebep olan bu aglutininlere "trombosit cold aglutininler" adı verilir. Trombositler in vitro şartlarda antikoagülanlı 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 Fc γ III reseptörü ile reaksiyona girerek trombositlerin lökositlerin etrafına yapışıp bir rozet formasyonu oluşturmasına sebep olur. Buna trombosit satellitizmi adı verilir (4).

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

2.2.2.3. Azalmış Trombosit Yapımı

Miyelosupresif ilaçlar, irradiasyon ve aplastik anemi gibi kemik iliğindeki ana hücrelerin 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 makrositoz veya diseritropoez gibi diğer hücre dizilerindeki bozukluklarla birlikte.

2.2.2.4. Anormal trombosit dağılımı

Trombositlerin büyümüş olan dalakta tutulmaları sonucunda trombositopeni görülür. Hipersplenizm en sık portal hipertansiyonlu kronik karaciğer hastalıklarında ve konjestif splenomegalide görülür.

2.2.3. Trombositopeni Nedenleri

2.2.3.1. İmmun Trombositopenik Purpura

İmmun trombositopenik purpura ilk olarak 1735'te 'Morbus Maculosus Hemorrhagicus' adıyla P.G. Werlhof tarafından tanımlanmıştır. İdiyopatik trombositopenik purpuraya, primer trombositopenik purpura, esansiyel trombositopeni, otoimmün trombositopenik purpura isimleri de verilir. Son tanımlama immün trombositopenidir (29). İTP; trombositlere karşı gelişmiş otoantikorlar sonucu trombositlerin prematür yıkımı prematür yıkımı ile karakterize otoimmün bir hastalıktır.

İTP, eşlik eden başka hastalık varlığına göre primer veya sekonder, hastalık süresine göre akut veya kronik olarak sınıflandırılabilir. Akut ve kronik form arasında klinik, prognoz ve tedavi yönünden farklar bulunur. İTP’de trombosit sayısı $150000/\text{mm}^3$ ’ün altındadır, trombositlerin yaşam süreleri kısalmıştır, plazmada anti trombosit antikorlar mevcuttur ve kemik iliğinde megakaryositler artmış veya normaldir (30). İTP olgularının çoğu otoimmün olmakla beraber özellikle viral infeksiyonlar tetiği çekebilir. Antitrombosit antikorları (IgG-İmmun globulin G) trombositlerin membranlarına yapışarak onların dalaktaki makrofajlar tarafından tutulmalarına ve dolaşımdan hızla uzaklaşmalarına sebep olur ve sonuçta dolaşımdaki trombositlerin sayıları azalır (28).

Patofizyoloji: İTP sık karşılaşılan bir trombositopeni nedeni olmasına rağmen patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Trombositler Fc reseptörleri aracılığıyla başta dalak olmak üzere retiküloendotelial sistemde makrofajlar tarafından fagosite edilirler. Makrofajların antikorları tanıyıp trombositleri parçalamaları ile trombositlerin yaşam süresi kısalmıştır. Yapılan sintigrafik çalışmalarda normalde 5 -7 gün olan trombosit yaşam süresi 1-4 saate kadar inmiştir (31,32). Trombopoez ile ilgili yapılan çalışmalarda ise trombopoezin %70 oranında normal kaldığı belirlenmiştir. Antikorların megakaryositlere de bağlanabildiği gösterilmiş ve megakaryopoezin hasarlandığı bilinmektedir. İTP patogenezinde bir mekanizma da azalmış trombopoetin seviyeleri ve megakaryopoezin disregülasyonu olabilir (33,34). Trombosit kinetiği ile ilgili çalışmalar neticesinde megakaryositlerin ve trombositlerin immün ilişkili supresyonuna dair birçok kanıt elde edilmiştir (35,36). İTP’de antikor bağlamış trombositlerin aktif hale gelmesiyle prokoagülan sistem bozulmaktadır ve protein C inhibitör, serum amiloid A, trombospondin seviyeleri de buna bağlı olarak yüksek bulunabilir (37,38). IL-6 ve P- selektin gibi moleküllerin seviyeleri artmış olarak saptanmaktadır (39).

Klinik Bulgular ve Laboratuvar: 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 erişkinlerde 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 (40). 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 lökositoz görülebilir. Amerikan Hematoloji Cemiyeti 60 yaşın altında, tipik klinik prezentasyonu olan, ilk basamak tedaviye iyi yanıt veren veya splenektomi düşünülmeyen olgularda ilk değerlendirmede kemik iliği incelemesini önermemektedir (30). Bununla beraber bazı hematologlar çocuklarda ve kırk yaşın üzerindeki erişkinlerde myelodisplazi ve lösemi ayırıcı tanısı için kemik iliği incelemesinin mutlaka yapılmasını istemektedirler (41,42). Kemik iliği normosellülerdir. Kan kaybı varsa normoblastik aktivite artmıştır. Megakaryositler normal sayıda veya artmış olabilir. Büyük, tek nukleuslu, genç (immatür) megakaryositler görülür. Trombosit oluşumu yoktur. Kronik İTP olgularının 2/3'sinde trombositlere karşı gelişmiş otoantikolar bulunur. Bu antikoların % 80-90'ı IgG yapısında daha az bir kısmı da IgM (İmmun globulin M) yapısındadır. Trombosit yaşam süresi kısalmıştır. Bu süre akut İTP de birkaç dakika, kronik İTP de ise 2-3 gündür (43).

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 miyeloftizi 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 (43).

Tedavi: Çocuklarda İTP genellikle şifa ile sonuçlandığı için tedavi ağır trombositopenisi ($< 20000/\text{mm}^3$) 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 $20000/\text{mm}^3$ ’ün 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 $60000/\text{mm}^3$ ’ün üstünde ise tedavisiz takip edilir. Ancak büyük bir cerrahi müdahale uygulanacaksa tedavi edilmesi uygundur. Trombosit sayısı $20000/\text{mm}^3$ ’ün altında ise veya $20000-50000/\text{mm}^3$ 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 (44). 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; (I) antikorla kaplanmış trombositlerin dalak veya kemik iliğinde tutulmasını engellerler, (II) dalakta antikor yapımını baskırlar, (III) kemik iliğinde antikor yapımını azaltırlar, (IV) ilikte trombosit yapımını arttırlar. Kortikosteroidlerin bunları hangi mekanizma ile yaptıkları bilinmemektedir. Hastaların %30’u kortikosteroide cevap vermez. Bu hastalara splenektomi yapmak gerekir. 6 haftalık bir süre kortikosteroid aldığı halde cevap vermeyen, ağır trombositopenisi ($10000/\text{mm}^3$ ’den düşük) devam eden veya 3 aylık tedavi ile trombosit sayısı $30000/\text{mm}^3$ ’den az olan hastalarda splenektomi yapılması uygundur. Kortikosteroide 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; (a) antikorla hassaslaşmış olan trombositlerin yıkım yeri ve (b) 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; (I) enfeksiyon (özellikle pnömokok), (II) trombositoz. Hastaları splenektomi sonrasında oluşabilecek pnömokok enfeksiyonlarından 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 (43). Splenektomiye cevap alınamayan olgularda azatiopirin (3-4 mg/kg/gün), siklofosfamid (2 mg/kg/gün), 6-merkaptopürin (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 (danazol), kolşisin, ε-aminokaproik asid kullanılabilir (44).

2.2.3.2. Enfeksiyonların Seyrinde Görülen Trombositopeniler

Sitomegalovirus, Epstein-Barr virüs, hantavirus ve hepatit gibi bir çok viral enfeksiyonun seyrinde trombositopeni meydana gelebilir. Mikoplasma, mikobakteri, malarya ve brusella gibi birçok enfeksiyöz 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 (Makrofaj koloni stimüle edici faktör)'ün etkisi ile oluşan trombosit fagositozudur. Trombositopeni HIV (İnsan immun yetmezlik virüsü) enfeksiyonlu hastalarda da sık görülür. HIV negatif homoseksüel erkeklerde ve intravenöz uyuşturucu kullananlarda da trombositopeni siktir (45).

2.2.3.3. Lösemiler

Lösemiler başlıca iki ana grupta toplanabilir: I. Akut lösemiler; Akut lenfoblastik lösemi ve Akut nonlenfoblastik (myeloid) lösemidir. II. Kronik lösemiler; Kronik lenfoid lösemi ve Kronik myeloid lösemidir. Lösemiler lenfoid ve myeloid seride matürasyon defekti sebebiyle klonal immatür hücrelerin birikimi ile oluşan hastalıklardır. Akut lösemi insidansı 100.000'de 5'dir. ALL (akut lenfoblastik lösemi) en sık çocukluk çağında görülür. AML (akut myeloblastik lösemi) ise yetişkinde daha sık görülmektedir.

Etiyoloji: Benzen, Alkilleyici ajanlar, İyonize radyasyon. İmmün yetmezlikler: Kombine immün yetmezlik ve common variable immün yetmezlik. Ailevi sebepler (Bloom sendromu, Fanconi anemisi, Ataksia telenjektazia, Klinifelter sendromu, Wischot Aldrisch sendromu, Down sendromu, X'e-bağlı agammaglobulinemi.

Tek yumurta ikizlerinin birinde lösemi gelişti ise diğerinde gelişme şansı %25'tir. HTLV-I'in adult T cell lösemi/lenfoma yaptığı gösterilmiştir (en sık Japonya'da).

Diğer hastalıklardan dönüşüm (sekonder AML)

- Kronik myelositer lösemi (KML)
- Myelodisplastik sendrom (MDS)
- Myelofibrozis
- Paroksizmal noktürnal hemoglobinüri (PNH) zemininde AML gelişebilir (46).

Klinik Bulgular ve Laboratuvar: Pansitopeni semptomları vardır. Anemi ve semptomları tanı anında hemen daima vardır. Trombositopeni ve buna bağlı peteşi, ekimoz, burun kanaması, hastaların 1/3'ünde vardır. Granülositopeni sıktır ve AML'de biraz daha fazla olmak üzere hastaların yaklaşık 1/3'ü ciddi bakteriyel enfeksiyon ile başvurur. Hastalar bazen lökositozla da başvurabilir. Lökositoz genelde kötü prognoz göstergesidir. Lenfadenopati ALL'de daha sıktır. Hepatosplenomegali ALL'de özellikle de çocuklarda daha sık rastlanır. Kemik ağrısı (periostun lösemik infiltrasyonu ya da medüller genişlemeye bağlı ilk semptom olabilir. Santral sinir sistemi tutulumu ALL'de daha sık ama tanı anında <5% olup en sık relaps olan yerlerdendir. ALL'de ayrıca testis tutulumu da olabilir ve sık rastlanan relaps yeridir. Promyelositik lösemide hasta DİK (yaygın damar içi pıhtılaşma) kliniği ile başvurabilir. AML-M5'de dişeti hiperplazisi sıktır. T-hücreli ALL mediastinal kitle ile sıklıkla birlikte olur. Özellikle L3 ALL'de hızlı hücre yıkımına bağlı olarak laktik asidoz ve tanı anında tümör lizis sendromu eşlik edebilir: LDH yüksekliği ,hiperürisemi, hiperfosfatemi, hiperpotasemi, hipokalsemi olabilir (46).

Tanı: ALL VE AML'de kemik iliğinde blast sayısının %20 den fazla olması ile tanı konur.

Tedavi: ALL tedavisi üç aşamadan oluşur.

Birinci aşama: Remisyon-indüksiyon

- Prednizolon-Vincristin-Antraksilin±L-Asparaginaz

- SSS profilaksisi (İT-Metotrexate/Radyoterapi)

İkinci aşama: Konsolidasyon

Üçüncü aşama: İdame tedavisi.

- Metotroxate-Merkaptopurin-Vincristin—Prednizolon /2 yıl

AML tedavisi ise remisyon–indüksiyon için klasik 3+7 (antrasiklin + sitozin arabinozid) tedavisidir (46).

2.2.3.4. 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 yaparken bazı ilaçlar doğrudan trombositlere etki ederek trombositopeniye sebep olurlar. Birçok ilaç da bazı duyarlı kişilerde antikor aracılığı ile trombositopeni meydana getirir (45).

Kemik İliği Supresyonu Yapan İlaçlar

Bu grupta kanser tedavisinde kullanılan sitostatik ilaçlar bulunur. Bu ilaçlar kemik iliğini baskılayarak pansitopeniye sebep olabilirler. Busulfan, siklofosfamid, folik asid antagonistleri, antimitotikler, sitostatik antibiyotikler, klorotiazid, östrojen, etanol megakaryositleri baskılayarak trombositopeniye sebep olurlar (45).

İmmunolojik Yolla Trombositopeni Yapan İlaçlar

Kinin, kinidin, fenasetin, metisilin, penisilin, sulfonamidler, 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; (I) **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. (II) **Penisilin tipi**: İlaç direkt olarak trombosit membranına bağlanır ve trombositlerin dolaşımdan hızla uzaklaşmalarına sebep olur. (III) **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 membranı membranı 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 (45).

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 affinitesine sahiptir. Heparin-TF4 kompleksi trombosit yüzeyindeki FcγIIa reseptörü(FcγRIIa) ile çapraz bağlanarak trombositleri aktive eder. FcγRIIa 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 immun komplekslerin trombosit üzerindeki TF4'e bağlanmış olan heparine bağlanması da trombositlerin release'nin uyarılması ve agregasyonu sonucu tromboz oluşumundan sorumlu olabilir (47,48,49).

Klinik Bulgular ve Laboratuvar: Trombositopeni tüm heparin türleri (anfraksiyone heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin, kondroidin 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 insidansı daha düşüktür. HIT iki klinik sendrom şeklinde görülür. Birincisinde trombosit sayısının $50000/\text{mm}^3$ 'ün 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. 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 sıktır. Tromboz gelişen hastalarda mortalite ve morbidite yüksektir. (50,51). 2 grup laboratuvar incelemesi mevcuttur; (I) fonksiyonel ölçümler (trombosit agregasyon veya sekresyonunun sonucuna dayanan testler), (II) antijen ölçümleri (ELİSA ile hedef antijen olan heparin-TF4 ölçümü). Fonksiyonel ölçümde heparin ilave edilmiş hasta serumu normal trombositlerle inkübe edilir ve trombositlerin agregasyon veya sekresyon cevabı ölçülür (52).

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 $100000/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesi ile veya yeni tromboembolik olayın eklenmesi ile konur. Trombosit sayısı $50000/\text{mm}^3$ 'ün 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. HİT 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 plazmaferez yapılabilir (53).

2.2.3.5. Kronik Karaciğer Hastalığı

Dolaşımdaki trombosit sayılarının düşmesinin nedenlerinin birincisi portal hipertansiyona sekonder splenomegali, ikincisi immünolojik olarak trombositlerin yıkılması, üçüncüsü hepatik trombopoetin yapımının azalmasıdır (54). Bunun yanı sıra hepatitis C virus (HCV) gibi viral ajanların myelosüpressif aktiviteleri (55) ve aşırı

alkol alımının toksik etkileri ve de kronik hepatitteki interferon tedavisi de trombositopeniye katkıda bulunabilir (56).

2.2.3.6. Megaloblastik Anemiler

B12 vitamin ve folik asid eksikliğine bağlı megaloblastik anemili hastaların %20'sinde trombositopeni görülür. İneffektif trombopoez 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 (57).

2.2.3.7. Gebeliğe Bağlı Trombositopeni

Asemptomatik trombositopeni normal gebeliklerin %5'inde görülür. Preeklampsili kadınların %15'inde ağır trombositopeni görülebilir. Gebelikle birlikte olan trombositopeniye gestasyonel trombositopeni adı verilir. Gestasyonel trombositopeninin 5 kriteri vardır: (I) hafif ve asemptomatik trombositopeni, (II) geçmişte trombositopeni öyküsünün bulunmaması (daha önceki gebelikteki hariç), (III) gebeliğin geç döneminde görülmesi, (IV) fetal trombositopeni ile birlikteliğinin olmaması, (V) doğumdan sonra spontan olarak düzelmesi. Gestasyonel trombositopenide trombosit sayısı $70000/\text{mm}^3$ 'ün üzerindedir. Olguların 2/3'sinde $130000-150000/\text{mm}^3$ 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 (45).

2.2.3.8. Aplastik Anemi

Aplastik anemi (AA) kemik iliğinde pluripotent kök hücre yetmezliği ve periferik kanda pansitopeni ile karakterize olan ve nadir görülen bir hastalıktır (58). Aplastik anemi ilk defa Paul Ehrlich tarafından 1888 yılında; ateş, anemi ve lökopeniyle birlikte ağır bir infeksiyon tablosu içinde kısa sürede ölen genç hamile bir kadın hastanın otopsisinde kemik iliğinde hematopoetik dokunun yerine yağ dokusu hakimiyetinin gözlemlenmesiyle tanımlanmıştır. Bugün kullandığımız aplastik anemi adı ise ilk olarak 1904 yılında Chauffard tarafından kullanılmıştır.

Hematopoezin azalması CD 34 (+) hücrelerin (kök hücre) radyasyon, benzen, ilaçlar ve virüsler gibi bazı etkenlere maruz kalması sonucu sekonder olarak gelişebildiği gibi, vakaların çoğunluğunu oluşturan idiopatik AA grubunda etiyojolojiye yönelik bir neden gösterilemez (58). Aplastik anemi, Fankoni anemisi gibi herediter kökenli bir hastalığın komponenti olabilirken, klonal bir hastalık olan paroksizmal noktürnal hemoglobinüri de kemik iliği yetersizliğine neden olabilir (59). Aplastik anemide her üç seri de etkilenmekle birlikte; nötropeni ve trombositopeni daha büyük klinik sorun teşkil etmektedir (60). AA dışında pansitopeni yapabilecek birçok hastalık mevcuttur. Bu hastalıkların ayırıcı tanısını yapmak için kemik iliğinin histopatolojik olarak incelenmesi gerekmektedir. AA her yaşta görülmesine rağmen daha çok genç bireylerde görülür. Yaş dağılımına göre ilk piki ve vakaların çoğunluğu 15-25 yaş aralığında, ikinci piki 60 yaşından sonra olmak üzere iki pik gösterir (58). Aplastik anemi herediter veya edinsel olabilir. Edinsel AA daha sık görülür. Radyasyon, ilaçlar ve kimyasallar, virüsler, immünolojik hastalıklar, paroksizmal noktürnal hemoglobünüri ve gebelik sekonder AA nedenidir. Nedenin bulunamadığı büyük çoğunluk idiopatik AA olarak değerlendirilir.

AA'ye neden olan ilaçların sayısı oldukça fazladır. Bu ilaçlardan bazıları doza bağlı kemik iliği supresyonu yaparken bazıları da idiosenkrotik tipte supresyon yapmaktadır. Doza bağlı AA'ye neden olan ilaçlar arasında alkilleyici ajanlar (busulfan, melfalan, siklofosfamid), antimitotikler (vinkristin, vinblastin, kolşisin) ve bazı sitotoksik etkili antibiyotikler (daunorubisin, adriyamisin) sayılabilir. AA neden olan ilaçlardan en bilineni kloramfenikol'dür. Kloramfenikol, sulfanamidler ve altın tuzları idiosenkrotik reaksiyona neden olan ilaçlardandır. Ayrıca non-steroid antiinflamatuarlar, antiepileptikler ve psikotropik ilaçlar da idiosenkrotik etkiyle kemik iliği depresyonu yaparlar. Yaygın olarak kullanılan furosemid ve allopurinol de AA'ye neden olur (61).

Patofizyoloji: AA, pansitopeni ve kemik iliğinde aplazi ile karakterize bir kök hücre yetmezliğidir. Kök hücre yetmezliğinin yanında kemik iliğinin mikroçevresindeki olumsuzluklar, immün sistemin disregülasyonu ve büyüme faktörlerinin eksikliği gibi birçok etmen AA gelişimine katkıda bulunmaktadır (62). Morfolojik incelemelerde kemik iliğinde hematopoetik hücrelerin yerini büyük yağ hücreleri almıştır. Akım-sitometrik incelemelerdeyse CD34(+) hücre popülasyonunun kaybı söz konusudur. İn

vitro çalışmalarda yüksek doz büyüme faktörüne rağmen progenitör hücre fonksiyonları düzelmemektedir (63).

Klinik Bulgular ve Laboratuvar: Hastalık aneminin ortaya çıkış ile sinsi başlayabilirken, nötropenik ateş gibi alevli bir tabloyla akut olarak tanı konulabilir. Anemiye bağlı halsizlik, solukluk, çabuk yorulma ve çarpıntı gibi bulgular görülmektedir. Trombositopeniye bağlı peteşi, purpura, ekimoz gibi deri ve mukoza kanamaları sık görülür ve altta yatan hastalığın ilk bulgusu olabilir (64). Fizik muayenede lenf nodu veya splenomegali izlenmezken, Fankoni aplastik anemili olgularda kemik anormallikleri, pigment değişiklikleri ve mikrosefali gözlenebilir. AA hastalarında değişen derecelerde pansitopeni bulunabilir. AA hastalarında anemi ile beraber düşük retikülosit sayısı gözlenir. Kalitatif hücre değişiklikleri AA'nin bir özelliği değildir. Bazen hastalığın başlangıcında tek seri etkilenirken, diğer serilerin etkilenmesi zaman alabilir. Bu durumlarda tanı, saf eritroid aplazisi veya amegakaryositik trombositopenidir. İlerleyen dönemlerde her üç seride etkilendiğinde tanı AA olur (65).

Tanı: Tam kan sayımında pansitopeni(Hb<10 mg/dl, nötrofil <1500/mm³, trombosit<100000 /mm³) ile beraber kemik iliği biyopsisinde selülarite %25'in altında olması ile tanı konulur. Periferik yaymada eritrositler normositik veya makrositik olabilir. Polikromatofilik eritrositler (retikülositler) azalmıştır veya yoktur. Anormal morfolojide hücre bulunmaz (66). Kemik iliği hiposelülerdir ve ilik boşluğu yağ ve stromal hücrelerce doldurulmuştur. Malign hücre infiltrasyonu ve fibrozis izlenmez. Makrofaj, lenfosit, mast hücreleri ve plazma hücreleri gibi diğer hematopoetik hücreler normaldir (67). AA, hastalık ciddiyetine göre sınıflandırılmaktadır. Ciddi ve çok ciddi şeklinde sınıflandırılır. Sınıflandırma tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 2.3:Aplastik Anemi sınıflandırması

Ciddi AA: Mutlak nötrofil sayısı <500/ mm ³ Trombosit < 20000/ mm ³ Düzeltilmiş retikülosit sayısı <%1 veya retikülosit sayısı <60000/ mm ³
Çok ciddi AA: Ciddi AA kriterlerini karşılayacak Mutlak nötrofil sayısı <200/ mm ³

Tedavi: İlk basamak tedavi seçimini yaparken hastanın yaşı, HLA uygun donör varlığı ve hastalığın ciddiyetine dikkat etmek gerekir. Aile bireylerinde HLA doku taraması ilk yapılacak işittir. Yeni tanı bir AA hastasında ilk tedavi seçenekleri allojenik kök hücre nakli ve antitimosit globulin (ATG) ile siklosporinden oluşan immünsüpresif tedavi rejimidir. Daha önceki bilgilerimizde 20 yaşın altındaki hastalarda allojenik kök hücre nakli, 20-55 yaş arasındaki hastalarda allojenik kök hücre nakli veya immünsüpresif tedavi, 55 yaşın üzerindeki hastalarda immünsüpresif tedavi ilk seçenek olarak yer almaktaydı. Şu anda ise hasta 40 yaşın altında ve hastalık ciddi veya çok ciddi derecedeysen uygun donör bulunuyorsa ilk tedavi seçeneği allojenik kök hücre nakli'dir. Üst yaş sınırı tartışmalıdır, ancak European Bone Marrow Transplantation (EBMT) tedavi algoritmasında üst sınır için 40 yaşı belirlemiştir (68).

2.2.3.9. Splenik Göllemeye Bağlı Trombositopeni

Trombosit kinetik çalışmaları ile splenomegalili hastalarda vücuttaki total trombositin %90'nın büyümüş dalakta tutularak trombositopeniye sebep olduğunu göstermiştir. Hipersplenizmle birlikte görülen trombositopenide trombositler dolaşımdan büyümüş olan dalağa göç ederek 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 infeksiyonlarda,

Gaucher hastalığı, miyelofibroz ve lenfomalarda da dalak büyüebilir. Genellikle tedaviye gerek yoktur. Başka bir nedenden dolayı splenektomi yapılacak olursa trombosit sayısı normale döner, bazen de trombositoz meydana gelebilir.

2.2.3.10. Trombotik Trombositopenik Purpura

İlk olarak 1924'te Moschowitz tarafından mikroanjiopatik hemoliz, ateş, hemiparezi ve peteşi gibi bulguları olan genç bir kızın otopsisinde terminal arteriyollerde hyalin trombüsler gösterilmesi ile tanımlanmıştır (69). Küçük damarların yaygın trombotik oklüzyonu ile karakterize hemolitik anemi, trombositopeni, nörolojik semptomlar, ateş ve böbrek yetmezliği ile karakterize bir sendromdur. Moschowitz sendromu olarak da isimlendirilir. Mikroanjiyopatik hemolitik anemi grubundandır. Bu grupta TTP'den başka hemolitik üremik sendrom(HÜS) ve dissemine intravasküler koagülasyon(DİK), HELLP sendromu, eklampsi ve gebeliğin yağlı karaciğeri bulunur. TTP 20-40 yaşları arasında daha sık görülür. Kadın/erkek oranı 3/2'dir.

Patofizyoloji:Terminal arteriyol ve kapillerlerde trombosit, von Willebrand Faktörü 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 mikroanjiyopatik hemolitik aneminin meydana gelmesine sebep olur. Ayrıca trombozlar içerisinde trombosit ve pıhtılaşma faktörlerinin tüketimine bağlı olarak trombositopeni ve koagulopati ortaya çıkar. Beyin, böbrek gibi organların yetmezliği görülür. Endotel hücrelerinden salınan vWF büyük moleküllü multimerler şeklindedir. Plazmaya salınan vWF, bir metalloproteaz olan ADAMTS 13 (a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13), diğer bir ismiyle von Willebrand Faktör cleaving protease (vWF CP) enzimi tarafından daha küçük multimerlere parçalanır. Konjenital TTP'de bu enzimde yapım kusuru bulunurken, akkiz formlarda bu enzime karşı oluşmuş antikorlar mevcuttur (70). Bu hastalarda bu enzim eksiktir ve sonuçta dolaşımda normal büyüklükteki vWF multimerleri yerine büyük moleküllü vWF multimerleri dolaşır. Bu multimerler dolaşımdaki trombositlere bağlanarak kümeleşmelerine sebep olur.

Klinik Bulgular ve Laboratuvar: (I) Mikroanjiyopatik hemolitik anemi, (II) trombositopenik kanamalar, (III) nörolojik semptomlar, (IV) ateş ve (V) 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. Mikroanjiyopatik hemolize bağlı olarak anemi ve retikülositoz, çevresel kan yaymalarında fragmente (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 granülositler görülür. Bir tüketim koagulopatisi 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.

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 kranial 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 (71).

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 (72).

2.2.3.11. HELLP Sendromu

HELLP sendromu Hemoliz, karaciğer enzimlerinde artış ve trombositopeniyle karakterize olan bir gebelik komplikasyonudur (**H**emolysis, **E**levated **L**iver enzymes and **L**ow **P**latelets). Tüm gebelikler içinde %0.1-0.6, preeklampatik ve eklampatik hastalarda ise % 3-19.3 oranlarında gözlenmektedir (73,74).

Patofizyoloji: Patofizyolojisinde mikrovasküler hasar, trombosit aktivasyonu ve vazospazm rol oynar: Mikrovasküler endotel hasarı sonucu intravasküler platelet aktivasyonu gelişir. Trombosit aktivasyonu ile birlikte tromboksan A ve serotonin salınımı olur, bu da vazospazm ve plateletlerde aglütinasyon ve agregasyona yol açar. Bu olay tekrar endotel hasarının artmasına katkıda bulunur ve kısır döngü aynı şekilde devam eder. Anemi mikroanjiyopatik hemolitik anemidir. Endoteli hasarlı olan küçük damarlardan geçen eritrositler parçalanırlar ve sonuçta oluşan fibrin depozitleri küçük damarların tıkanmasına yol açar. Bu hadise karaciğer sinüzoidlerinde de olur ve karaciğer kanlanması bozulur, iskemik nekroz gelişir. Trombositopeni de artmış trombosit yıkımına bağlıdır. HELLP sendromu ile birlikte en sık gözlenen komplikasyonlar: Akut böbrek yetmezliği, DİK, pulmoner ödem, akut respiratuar distres sendromu (ARDS), abruptio placentadır. HELLP sendromu % 69 antepartum, % 31 post partum dönemde gözlenir. Özellikle postpartum gelişen formunda maternal morbidite oranı daha yüksek seyreder. Maternal mortalite oranı çeşitli faktörlere bağlı olarak % 2 ile % 16,7 arasında gözlenebilir. Serebral hemoraji, DİK, ARDS, akut böbrek yetmezliği, sepsis, hepatik koma ve iskemik ansefalopati en önemli mortalite nedenleridir. Ayrıca tanıda gecikme olması da mortalitenin artmasına yol açar (75). Prognostik açıdan önemli olan sınıflama trombosit sayısına göre yapılır. Sınıf I: mm^3 'te 50000'den düşük, sınıf II: 50000-100000 arası, sınıf III 100000-150000 arası değerler olarak kabul edilir. Takipte de trombosit sayısı ve LDH değerleri en önemli parametrelerdir (76).

Tedavi :Daha çok destekleyici tedbirler şeklindedir (fetus yeterli büyüklüğe ulaşırsa gebeliğin sonlandırılması, sıvı replasmanı, enfeksiyon mevcutsa tedavisi, hipertansiyon tedavisi vs.). Az sayıda hasta grubunda postpartum plazmaferezin (özellikle 72 saat sonunda laboratuvar bulguları kötüleşmeye devam eden hastalarda) morbidite ve mortalite oluşumunu önlediği görülmüştür. Antepartum dönemde plazmaferez tedavisinin etkisi konusunda ise mevcut veriler yetersizdir (77,78).

2.2.3.12. Myelodisplastik Sendrom

Myelodisplastik sendrom; myeloblastik lösemi hücrelerinin proliferasyonu ve kemik iliği yetmezliği ile karakterize heterojen bir klonal hematolojik hastalık grubudur. Multipl refrakter sitopeni ve morfolojik olarak kemik iliği displazisi bulunan hastalarda altta yatan patolojiyi tanımlamak için; myelodisplastik ya da dismyelopoetik sendrom, prelösemi, oligolösemi ve subakut ya da yavaş seyirli lösemi gibi çeşitli terimler kullanılmıştır. Myelodisplazi 50 yaşın altında nadir görülür, ancak yaşın ilerlemesiyle prevalans hızla artar. Ortalama görülme yaşı 70'tir. Myelodisplazi de-novo oluşabilir ya da iyonize radyasyon, toksinler ve kemoterapötik ilaçlara maruz kalma sonucu sekonder oluşabilir. Myelodisplastik hastalarda progresif kemik iliği yetmezliği bulunur ileri vakaların %50'sinden fazlasında aşikar AML gelişir (79,80).

Klinik Bulgular ve Laboratuvar: MDS'li hastada pansitopeni tablosu daha sık görülmesine rağmen izole trombositopeni ile de başvurulabilir. Hastalar sitopeninin çeşidine göre tekrarlayan enfeksiyon, kanama, kolay morarma, progresif halsizlik ve letarji veya egzersiz dispnesi ile başvururlar. MDS tipik olarak ileri yaşlarda tanı alır, ayrıca klinisyenler tedavi ilişkili MDS ihtimalinin de farkında olmalıdır. MDS'li hastaların %80'den fazlası 60 yaşın üzerindedir. 50 yaşın altındaki hastalarda insidans 0.5/100000 iken, 70 yaşın üzerinde 45/100000'den fazladır (81). Hemen tüm MDS'li hastalarda kronik anemiyle ilişkili olarak yorgunluk ve halsizlik görülür. Anemi sıklıkla retikülosit indeksinin azaldığı makrositik karakterdedir. Bu nedenle yaşlı popülasyonda vitamin B12 ve folat eksikliği gibi diğer makrositik anemi nedenlerinin ekarte edilmesi gereklidir. MDS'li hastalarda anemi inefektif eritropoez sonucudur. Eritropoetin düzeyleri normal ya da artmıştır (82). MDS'li hastaların yaklaşık %50 gibi büyük bir kısmında nötropeni görülebilir ya da hastalığın progresyonu sonucu gelişebilir. Nötrofil

defekti sadece kantitatif değil aynı zamanda bu hücrelerde kalitatif defektlerle de ilişkilidir. MDS'li hastalarda enfeksiyonlara karşı sıklıkla azalmış inflamatuvar yanıt vardır. Bununla birlikte; hastaların sadece %10'unda tekrarlayan enfeksiyonlar görülür ve hastaların beşte birinde ölüm sebebidir. Trombositopeni tüm hastaların yaklaşık yarısında görülür ve %5 vakada rastlanılan tek sitopeni olabilir (83). Plateletlerde kalitatif ve kantitatif defektler peteşi-purpura vs. haberci lezyonlara hatta bazen hayatı tehdit eden kanamalara yol açabilir.

Tanı:Kesin tanı, kemik iliğindeki dismorfik özelliklerin gösterilmesine bağlıdır. Eritroid seride sıklıkla multipl nükleuslu ya da nükleus ve sitoplazma matürasyonunda asenkronizasyon olmasıyla karakterize megaloblastik eritroit prekürsörleri izlenir. Bazen Prusya mavisini ile boyanan demir yüklü mitokondrileri bulunan eritrosit prekürsörleri olarak tanımlanan ring sideroblastlar görülebilir. Myeloid serideki anomaliler hafif ya da ciddi olabilir. Myeloblastlarda artma olmadan daha çok immatür formların görüldüğü sola kayma bulunabilir. Olgun granüositlerde granül oluşmamasıyla karakterize hipogranülasyon defekti olabilir. Bilobüle nükleer yapısı olan granüositler Psödo-Pelger-Huet hücreleri olarak adlandırılır. MDS'li hastalarda en önemli kemik iliği bulgusu myeloblast varlığı ve yüzdesidir. Myeloblast oranı FAB kriterlerine göre %30'dan fazla olduğunda AML tanısı konulurken WHO sınıflamasında %20'den fazla olması yeterli bulunmuştur. Kemik iliği incelemesinde megakaryositer seride sıklıkla küçük mikromegakaryositler ve çoğu zaman lobülasyon anormallikleri görülür.

Tedavi:Neoplastik hastalıklarda temel strateji sağkalımı uzatmaktır. Bu strateji lösemiye transformasyonun geciktirilmesi, cevap oranının artırılması, transfüzyon ihtiyacının azaltılması, enfeksiyonların azaltılması ve kontrolü, hematolojik düzelme ile hayat kalitesinin artırılmasını kapsar. Uzun dönem sağkalım için bilinen tek tedavi yöntemi allojenik kemik iliği transplantasyonudur. MDS için standart tedavi (kemik iliği nakli için aday olan nispeten genç hastalar hariç) destek yaklaşımı olacaktır. Destek tedavisi genellikle kan ürünlerinin transfüzyonu ve gerekirse antibiyotik tedavisidir (84).

2.2.3.13. Paroksizmal Noktürnal Hemoglobinüri

Paroksizmal noktürnal hemoglobinüri (PNH) klasik olarak kronik intravasküler hemoliz bulguları, kemik iliği yetersizliği ve trombozla kendini gösteren, hemopoietik kök hücrenin klonal bir hastalığıdır (85). Hastalık hemopoietik kök hücrenin edinsel, somatik bir mutasyonu sonucu oluşur ve hemopoietik sistemin 3 hücre dizisini de etkiler. GPI çıpası yardımıyla hücre zarına bağlanan bazı proteinlerin mutant hematopoetik kök hücrelerin ürünü olan olgun hücrelerde eksikliği söz konusudur (86). Genel olarak Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre 2-5 / 1000.000 sıklıkta olduğu düşünülmektedir. Aplastik anemi tanısıyla izlenen hastaların bir kısmında yıllar sonra klinik ve laboratuvar bulguları olarak PNH geliştiği de bilinmektedir. Hastalığın bu iki klinik görünümü nedeniyle, hastaların hekime başvuru nedeni çoğu kez pansitopeni ve özellikle anemiye bağlı semptomlar ile olur. Bazı hastalarda başvuru nedeni idrar renginde ani koyulaşma olabilir. Nadiren ilk klinik bulgu venöz sistemde ortaya çıkan trombotik olaylar şeklindedir.

Tanı:Hastalığın tanısının konabilmesi için öncelikle klinisyenin PNH'yı ayırıcı tanıda aklına getirmesi gereklidir. Hemoliz, sitopeniler, tromboza yatkınlık klinik bulguların varlığı hekim için uyarıcı olmalıdır. Klasik PNH olgularında hemoliz ve artmış serum LDH düzeyleri daima beklenen bulgulardır. Bu nedenle Coombs negatif veya daha doğru bir deyişle non-sferositik hemolitik anemi varlığında şistositler veya aşikâr enfeksiyon bulguları da yoksa hemoglobinüri eşlik etsin veya etmesin PNH'dan şüphe edilmelidir. Böyle bir olguda trombozun, demir eksikliğinin ve/veya sitopenilerin eşlik etmesi PNH şüphesini arttırmalıdır. AA olgularında tanı sırasında PNH klonu araştırılması önemlidir. Bu hastaların takibinde de LDH ve retikülosit sayımı rutin olarak istenmeli, şüphe halinde PNH klonu araştırılmalıdır. İmkân varsa 6 ay veya 1 yıl aralarla rutin olarak PNH klonu kontrol edilebilir. Miyelodisplastik sendromlu olgularda da PNH klonu tespit edilmiştir. Ancak bu olguların tamamı refrakter anemi olgularıdır. Bu nedenle refrakter anemili MDS olgularında da PNH klonu araştırması yapılabilir. Üçüncü önemli endikasyon alışılmadık yerlerde venöz tromboz gelişen olgulardır. Bu şekilde trombozları olan bir PNH olgusunda hemen daima hemoliz bulguları da birlikte bulunur. Bu nedenle alışılmadık yerlerde tromboz görüldüğü takdirde buna hemoliz ya da sitopeni bulguları da eşlik ediyorsa mutlaka PNH yönünden inceleme önerilir. Arteriyel trombozlar da PNH'da görülmekle birlikte genellikle venöz trombozlarla birlikte görülmektedir. Bu nedenle başka klinik veya laboratuvar bulgu olmaksızın tek

başına arteriyel tromboz varlığı PNH yönünden incelemeyi gerektirmez. Akım sitometrisinde tanı için altın standart eritrositlerinde ve lökositlerde GPI'a bağlı bulunan CD55 ve CD59'in eksikliği gösterilmesidir (85,87).

Tedavi:Kortikosteroidlerin ve androjenlerin her hastada olmasa da PNH da da hemolizi azaltıcı etkisi gözlenebilmektedir. Eculizumab ile kompleman inhibitör tedavisi son yıllarda PNH tedavisinde FDA onayı alan ve PNH olgularında hemolizi, dolayısıyla da hemolize bağlı yan etkileri belirgin derecede azalttığı gösterilen bir tedavi seçeneğidir. PNH da günümüzde kür sağlayabilen tek tedavi yöntemi allojenik kök hücre nakli (Allo-KHN)'dir. Allo-KHN'nin HLA doku grubu uygun vericilerle yapılsa dahi nakille ilişkili ciddi morbidite ve mortalite görülmesi nedeniyle gerçekten çok gerekli ve seçilmiş hastalarda başvurulacak bir tedavidir (85,86,88).

2.2.3.14. Siklik Trombositopeni

Sebebi bilinmemekle birlikte İTP'nin mutad olmayan bir prezentasyonu 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 trombopoetinin siklik azalması sonucu trombosit yapımında siklik azalmanın rol oynadığı düşünülmektedir. M-CSF de siklik artma sonucu trombosit fagositozunun artması da sorumlu olabilir. Postmenapozal kadınlarla erkeklerde de görülebilir. Tüm tedavi yöntemleri etkisizdir. Doğum kontrol hapları yararlı olabilir (89,90).

2.2.3.15. Posttransfüzyon Purpurası

HPA(Human Platelet Antigen) (İnsan Trombosit Antijeni) uyumsuz trombositlerin transfüzyonu sonrası gelişen bir alloimmün trombositopenidir. PlA1(Platelet A1) (Trombosit A1) antijeni negatif bir kişiye PlA1 pozitif kan verilince trombositopeni gelişir. Toplumdaki bireylerin %97'si PlA1 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 (91,92).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, ocak 2007 ile aralık 2011 yılları arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi hematoloji poliklinik, hematoloji servis, acil servis ve hastane içi hematoloji konsultasyonu yapılan 1012 trombositopenili hastada etiyojoloji retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya tanı anındaki yaşı 18 ve üzerinde olan hastalar dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, detaylı fizik muayene ve özgeçmişleri ile ilaç anamnezlerini içeren hikayeleri dosyaları incelenerek kaydedildi. Laboratuvar bulguları elektronik veri tabanı kullanılarak kaydedildi. Trombosit sayısının 150000/mm³'ten düşük olan hastalar trombositopeni olarak kabul edildi ve çalışmaya dahil edildi. İmmun trombositopeni de ise tanı için Amerikan Hematoloji Derneği'nin 2011 rehberine göre trombosit sayısının 100000/mm³'ten düşük olması kabul edildi (28). Tanı diğer trombositopeni nedenleri ekarte edilerek konuldu. Hastaların ortalama yaş, lökosit, hemoglobin ve trombosit değerleri hesaplandı. Toplam hasta sayısı ve etiyojoloji tanıları sayı ve yüzde olarak hesaplandı.

İstatistiksel Analiz

Araştırma verilerimizin istatistiksel değerlendirilmesinde *Statistical Package for Social Sciences version 15.0 for Windows* yazılımı kullanıldı. Ölçülebilir değişkenler ortalama(\bar{X})±standart sapma(SD) ile, nitel değişkenler sayı ve yüzde ile sunuldu. Ölçülebilir değişkenler Shapiro Wilk normallik testi ile normal dağılım gösterdiği saptandı (p>0.05). Cinsiyete göre karşılaştırmalarda unpaired t testi kullanıldı. P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Araştırmanın Etik Yönü

Çalışma retrospektif olarak yapıldı. Üniversite Etik Kurulunun onayı alındı (Protokol No: 2011/66).

4. BULGULAR

Çalışmaya tanı anında trombositopeni ile başvuran 1012 hasta alındı. Hastaların 508'i kadın (%50.19), 504'ü erkek (%49.81) bulundu. Hastaların yaş ortalaması: 51 ±20 yıl (kadınlarda 47, erkeklerde 54) bulundu. Hastaların trombosit ortalaması: 64287/mm³±43057 (kadınlarda 61857/mm³, erkeklerde 66729/mm³) bulundu. Hastaların lökosit ortalaması: 13894/mm³±32711 (kadınlarda 11970/mm³, erkeklerde 15827/mm³) bulundu. Hastaların hemoglobin ortalaması: 11.22 gr/dL±3.03 gr/dL (kadınlarda 10.85 gr/dL, erkeklerde 11.6 gr/dL) bulundu (Tablo 2.4).

Tablo 2.4 Trombositopenili hastaların özellikleri:

	Kadın	Erkek	Toplam
Cinsiyet (sayı/%)	508(%50.19)	504(%49.81)	1012(%100)
Yaş, Ortalama±SD	47±20	54±19.5	51±20
Trombosit/mm ³ , Ortalama±SD	61857±42541	66729±43489	64287±43057
Hemoglobin(gr/dl), Ortalama±SD	10.85±2.61	11.60±3.37	11.22±3.03
Lökosit/mm ³ , Ortalama±SD	11970±24920	15827±38946	13894±32711
MCV (fl), Ortalama±SD	85.92±7.1	91.63±9.9	88.76±10.7

Trombositopeni yapan hastalıklar, sayıları ve görülme sıklığı:

EDTA'ya bağlı 21 hasta (%2.1), Trombosit satellizmi 5 hasta (%0.5), Dev trombositler 4 hasta (%0.4) bulundu. Lösemilerden AML 86 hasta (%8.5), ALL 54 hasta (%5.3), KLL 21 hasta (%2.1), KML 9 hasta (%0.9) bulundu. Aplastik anemi 14 hasta (%1.4), Lenfomalar 21 hasta (%2.1), MDS 12 hasta (%1.2) bulundu. Solid tümör metastazı 23 hasta (%2.3), Multiple myelom 14 hasta (%1.4), Myelofibrozis 6 hasta (%0.6), PNH 2 hasta (%0.2) bulundu. Megaloblastik anemi 51 hasta (%5.0), Kronik karaciğer hastalıkları 32 hasta (%3.2), Karaciğer nakli 27 hasta (%2.7) bulundu. May-Hegglin anomalisi 1 hasta (%0.1), Bernard solier hastalığı 1 hasta (%0.1), Gri Trombosit Sendromu 1 hasta (%0.1), Fanconi anemisi 1 hasta (%0.1) Amegakaryositik trombositopeni 1 hasta (%0.1) ve Von Willebrand Hastalığı Tip 2b 1 hasta (%0.1) bulundu. İdiyopatik trombositopenik purpura 151 hasta (%14.9) bulundu. Gebelik trombositopenisi 25 hasta (%2.5), Kollajen doku hastalıkları 7 hasta (%0.7), Otoimmün hemolitik anemi 13 hasta (%1.3) bulundu. Heparine bağlı trombositopeni 12 hasta (%1.2) ve diğer ilaçlar 82 hasta (%7.9) bulundu. Post transfüzyon purpurası 2 hasta (%0.2) bulundu. DİK 31 hasta (%3), TTP 14 hasta (%1.4) bulundu. HELLP Sendromu 13 hasta (%1.3) bulundu. Massif kan transfüzyonu sonrası 8 hasta (%0.8) bulundu. Hipersplenizme bağlı trombositopeni 12 hasta (%1.2) bulundu. Siklik trombositopeni 1 hasta (%0.1), Demir eksikliği anemisine bağlı 11 hasta (%1.1) bulundu. Enfeksiyonlar 163 hasta (%16.1) bulundu. (Enfeksiyonlardan brusella 12 hasta, EBV 3 hasta, HBV 27 hasta, HCV 16 hasta, HIV 1 hasta, Kırım Kongo Kanamalı Ateşi 2 hasta, H.Pilori enfeksiyonu 8 hasta, Parvo virüs 6 hasta, CMV 3 hasta, gribal enfeksiyon 47 hasta, sepsis 38 hasta bulundu).

Ayrıca etiyoloji belirlenemeyen hastalar 59 hasta (%5.8) izlenmiştir. Hastaların dağılımı tablo 2.5'te gösterildi. Hastaların sıklık sırasına göre dağılımı tablo 2.6'da gösterilmiştir.

Tablo 2.5: Etiyolojiye göre hasta sayıları ve oranı

Hastalık	Sayı	Oran (%)
1. Gerçek olmayan trombositopeni		
a) EDTA'ya bağlı	21	2.1
b) Trombosit satellizmi	5	0.5
c) Dev trombositler	4	0.4
2. Azalmış trombosit yapımı		
a) Megakaryositik hipoplazi veya baskılanma		
1. Lösemiler:		
I) AML	86	8.5
II) ALL	54	5.3
III) KLL	21	2.1
IV) KML	9	0.9
2. Aplastik anemi	14	1.4
3. Lenfomalar	21	2.1
4. Multiple myelom	14	1.4
5. Solid tümör metastazı	23	2.3
6. Myelofibrozis	6	0.6
8. Paroksizmal Noktürnal Hemoglobinüri	2	0.2
b) İneffektif tromboez		
1. Megaloblastik anemi	51	5.0
2. Myelodisplastik Sendrom	12	1.2
3. Kronik karaciğer hastalıkları	32	3.2
4. Karaciğer nakli	27	2.7
c) Herediter trombositopeniler:		
1. May-Hegglin anomalisi	1	0.1
2. Bernard solier hastalığı	1	0.1
3. Gri platelet sendromu	1	0.1
4. Fanconi anemisi	1	0.1
5. VonWillebrand Hastalığı Tip 2b	1	0,1
6. Amegakaryositik trombositopeni	1	0.1

3.Arılmış trombosit yıkımı		
a)İmmunolojik		
- Otoimmün		
1.Primer:İmmün trombositopenik purpura	151	14.9
2.Sekonder:		
I) Enfeksiyonlar	163	16.1
II) Gebelik trombositopenisi	25	2.5
III) Kollajen doku hastalıkları	7	0.7
IV) Otoimmün hemolitik anemi	13	1.3
V) İlaçlar		
-HIT	12	1.2
-Diğer ilaçlar	82	7.9
- Alloimmün		
Post transfüzyon purpurası	2	0.2
b)Nonimmunolojik		
- Trombotik mikroanjopatiler		
1.Dissemine İntravasküler Koagülasyon	31	3.0
2.Trombotik Trombositopenik Purpura	14	1.4
3.HELLP Sendromu	13	1.3
- Diğer		
Massif kan transfüzyonu	8	0.8
4.Anormal trombosit dağılımı		
- Hipersplenizm	12	1.2
5.Diğer		
- Siklik trombositopeni	1	0.1
- Demir eksikliği anemisi	11	1.1
6.Etiyoloji belirlenemeyen hastalar	59	5.8
TOPLAM	1012	100

Tablo 2.6 : Hastaların sıklık sırasına göre dağılımı

Hastalık	Sayı	Oran(%)
1. Lösemiler	170	16.8
2. Enfeksiyonlar	163	16.1
3. İmmun trombositopeni	151	14.9
4. İlaçlar	94	9.1
5. Trombotik mikroanjiopatiler	58	5.7
6. Megaloblastik anemi	51	5
7. Kronik karaciğer hastalıkları	32	3.2
8. Psödotrombositopeniler	30	3
9. Karaciğer nakli	27	2.7
9. Gebelik trombositopenisi	25	2.5
10. Solid tümör metastazı	23	2.3
11. Lenfomalar	21	2.1
12. Aplastik anemi	14	1.4
13. Multiple myelom	14	1.4
14. Otoimmün Hemolitik Anemi	13	1.3
15. Myelodisplastik Sendrom	12	1.2
16. Hipersplenizm	12	1.2
17. Demir eksikliği anemisi	11	1.1
18. Masif kan transfüzyonu	8	0.8
19. Kollajen doku hastalıkları	7	0.7
20. Myelofibrozis	6	0.6
21. Herediter trombositopeniler	6	0.6

22. Paroksizmal Noktürnal Hemoglobinüri	2	0.2
23. Posttransfüzyon purpurası	2	0.2
24. Siklik trombositopeni	1	0.1
25. Etiyoloji belirlenemeyen hastalar	59	5.8
Toplam	1012	100

5. TARTIŞMA

Trombositopeni trombosit sayısının $150000/\text{mm}^3$ 'den düşük olmasıdır. Trombositopeni bir hastalık değil, bir bulgudur. Trombositopeni nedenini araştırmak üzere kliniğe başvuran hastalardan alınan iyi bir hikaye, yapılan fizik muayene ve bir takım temel laboratuvar testleri ile etiyolojik nedene ulaşılabilir.

Trombositopeninin 3 temel nedeni vardır. Trombosit yapımının azalması, trombosit yıkımının artması ve trombosit dağılımının değişmesi sonucu meydana gelmektedir. Kalıtsal ve edinsel hastalıkların her ikisi de trombositopeniye katkıda bulunur ancak yaş ilerledikçe edinsel nedenler daha yaygındır. Trombositopeni 3'e ayrılır. 1.Hafif: $80000-150000/\text{mm}^3$, 2.Orta: $50000-80000/\text{mm}^3$, 3.Ciddi: $50000/\text{mm}^3$ 'ün altında (93). Ciddi trombositopenide intraserebral ve intraabdominal gibi hayatı tehdit eden kanamalar olabilir. Bu yüzden trombositopeni nedenini hemen tespit edip tedavi etmek hayat kurtarıcı olabilir.

Çalışmamızda kliniğimize trombositopeni ile başvuran 1012 hastada %16.8 ile lösemiler ilk sırada bulundu. Enfeksiyonlar %16.1 ikinci sırada, İmmun trombositopeni ise %14.9 ile üçüncü sıklıkta tespit edildi. Bu üç hastalık grubu %47.8 ile hastaların yaklaşık yarısını teşkil etmekteydi. Lösemiler kemik iliğini tutan klonal hastalıklar olduğu için trombositopeniye sık neden olmaktadır. Lösemi hastalarımızın %83'ünü akut lösemiler oluşturmaktaydı. Bunun nedeni akut lösemilerin kemik iliğini daha sık tutup sitopeni yapması olabilir. Trombositopeni ile başvuran bir hastada lösemiler akılda tutulmalıdır (46). Merkezimiz üçüncü basamak sağlık kuruluşu, bölgede referans hastanesi olduğu için ve tanı koymadaki teknik ve klinik deneyim yeterliliğinden dolayı lösemiler ilk sırada bulunmuş olabilir.

Enfeksiyonlar da diğer gelişmekte olan ülkelerdeki gibi ön sıralarda tespit edildi. Enfeksiyonlar trombositopeni yapan hastalıkların başında gelmektedir. En sık olarak viral enfeksiyonları takiben olmakla birlikte diğer enfeksiyöz hastalıklarda da görülmektedir (46). Enfeksiyonlarda immünolojik trombosit yıkımının yanında kemik iliğinden trombosit üretilmesi de baskılanmaktadır. Enfeksiyona bağlı trombositopenide altta yatan enfeksiyonun düzeltilmesi trombositopeninin düzelmesi için yeterli olmaktadır. Sepsis tanısı alan hastalar tüm enfeksiyonların %23'ünü oluşturmaktaydı. Yoğun bakım hastaları için önemli bir problem olan sepsisin seyrinde trombositopeni sıklığı göz önünde bulundurulmalıdır. Krishnan ve ark. bir çalışmada yoğun bakımda trombositopenisi olan hastaların olmayanlara göre mortalite oranı daha yüksek bulunmuştur (94). Strauss ve ark. çalışmasında trombositopenik hastaların yoğun bakım ünitesinde takipte kanama ve transfüzyon ihtiyaçları daha fazla bulunmuştur (95). Bu sonuç trombositopeninin prognoza etkisi olduğunu gösterebilir. İmmun trombositopenide tanı için trombosit sayısının 100000/mm³'ten düşük olan hastalar alındı. Tanı sekonder trombositopeni nedenleri ekarte edilerek konuldu. Kaya ve ark. çalışmasına benzer şekilde İmmun trombositopenili hastalarımızın yaklaşık 2/3'ünü kadın hastalar oluşturmaktaydı (44). İmmun trombositopeni sayımızın yüksek bulunmasının nedeni bölgedeki bütün trombositopenili hastaların kliniğimize sevk edilmesi olabilir.

İlaçlara bağlı trombositopeni oranımız (%9.1) bulundu. İlaçlardan en sık trombositopeni yapan heparin idi (tüm hastaların %1.2'si). 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. Bazı ilaçlar kemik iliği supresyonu (pansitopeni) yaparak veya megakaryositleri baskılayarak trombositopeni yaparken bazı ilaçlar doğrudan trombositlere etki ederek trombositopeniye sebep olurlar. Birçok ilaç da bazı duyarlı kişilerde antikor aracılığı ile trombositopeni meydana getirir (96). Trombositopeni ile başvuran hastada ilaç kullanımı mutlaka sorgulanmalıdır.

Kronik karaciğer hastalığı ve karaciğer nakline bağlı trombositopeni oranı (%5.9) bulundu. Bunun sebebi hastanemizin karaciğer transplantasyonu bakımında referans hastanesi olması olabilir. Trombositopeni ile başvuran hastalarımızın (%5)'i Megaloblastik anemi idi. (İki hasta folat eksikliği, diğerleri vitamin B12 eksikliği). Hastalarımızın 2/3'ü bilinenin aksine erkek ve daha genç hastalar idi. Megaloblastik anemi pansitopeninin en önemli benign nedenlerinden birisidir (97). Bu yüzden

trombositopeni ile başvuran hastada pansitopeni varsa mutlaka etiyolojide megaloblastik anemi düşünölmelidir. Psödötrombositopeni oranımız (%3) bulundu. Uluslararası bir çalışmada psödötrombositopeni oranı toplumda (%0.09-%0.21) arasında bulunmuştur (98). Bu sonuç bizim bulgularımıza benzerlik göstermektedir. Trombositopenisi olan ama peteşi ve ekimozları olmayan hastalarda gerçek olmayan trombositopeniden şüphelenmelidir. Periferik yayma bakılması, sitratlı veya heparinli tüple tekrar sayım yapılması tanı koymada yardımcı olabilir. Trombotik mikroanjyopatilerin oranı (%5.7) bulundu. Bu grup hastalıklarda eritrositlerde direkt bir bozukluk olmamakla birlikte damar duvarına ait patolojiler nedeniyle hemoliz oluşur. Trombotik trombositopenik purpura, hemolitik üremik sendrom, HELLP sendromu, yaygın damar içi pıhtılaşma, prostetik kalp kapağına bağı mekanik travma bu gruba girer. Son hastalık hariç diğeri mikroanjyopatik hemolitik anemiler (MAHA) olarak da adlandırılırlar (99,100,101). Trombotik mikroanjyopatiyle seyreden hasta oranı merkezimizde yoğun bakım yatak sayısının fazla olması ve bölge referans hastanesi olmasından dolayı yüksek bulunmuş olabilir. Gebelik trombositopenisi oranı (%2.5) bulundu. Gebelik trombositopenisinin hangi mekanizmalarla geliştiğı net olarak bilinmemektedir. Gebelik sırasında trombosit sayısının düşüşüne bağı olarak gelişen bu durumun nedeni trombosit yapımında azalma, trombosit dağılımında değışme veya trombosit tüketiminde artma olarak bildirilmektedir. Tanıda en büyük güçlük gebelerdeki trombositopeninin ikinci sık sebebi olan İTP ile ayırımında yaşanır. Bunun sebepleri İTP’de de trombositopeninin sıklıkla tek klinik bulgu olmasına, hafiften ağıra çeşitli derecelerde olabilmesine, sinsi bir seyir izleyebilmesine ve gebelik trombositopenisinde olduğı gibi özgün bir tanı testi olmaması olabilir (102). Demir eksikliği anemisine bağı trombositopeni oranı (%1.1) bulundu. Demir eksikliği anemisi genellikle rölatif trombositoz nedenlerindedir (103). Ancak bazı çalışmalarda demir eksikliği anemisinin trombositopeniye neden olduğı bildirilmektedir (104,105). Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar elde edildi. Çalışmamızda Herediter trombositopenili 6 hasta tespit edildi. Herediter trombositopeniler genellikle çocuk hematolojisi tarafından tanı konulan ve takip edilen hastalıklardır. Çocukluk çağında tanı konulamamış hastalara dikkatli takip ile erişkin yaşta tanı konulabilir.

Etiyolojisi açıklanamayan tüm trombositopenili hastalara kemik iliğı incelemesi yapılabilir. Ayrıca trombositopeninin üretim azlığına mı veya yıkım artışına mı bağı olduğunu ortaya koymada yardımcı olabilir. Çalışmamızda hastaların yaklaşık üçte birine kemik iliğı incelemesi yapıldı.

Trombositopeni nedeni geçici bir durumdan, çok ciddi hastalıklara kadar varan geniş bir yelpazede olabilir. Literatürde erişkinlerde trombositopeni etiyolojisini araştıran bir çalışma vardır (106).

Pansitopeni etiyolojisi araştıran birkaç çalışma sonucunda ülkelerin gelişmişlik düzeyleri ve sosyoekonomik durumuna göre farklı sonuçlar bulunmuştur (107,108).

Trombositopeni nedenleri de pansitopeni gibi ülkelerin gelişmişlik düzeyleri, coğrafi dağılım ve başvuru merkezlerinin düzeylerine göre değişebilir. Trombositopeni etiyolojisinde enfeksiyonların ve nutrisyonel trombositopenilerin gelişmekte olan ülkelerde sık görüldüğü, malign hastalıkların da yaşlı popülasyonun fazla olmasından dolayı gelişmiş ülkelerde sık görüldüğü düşünülebilir. Merkezimiz hasta popülasyonu bakımından geniş bir bölgeye hitap etmektedir. Türkiye'nin doğusunu temsil etmektedir. Bu nedenle başvuran hastalardaki trombositopeni nedenleri çok çeşitlilik göstermektedir. Lösemiler, enfeksiyonlar ve immün trombositopeni yaklaşık hastalarımızın yarısını teşkil etmektedir.

Bu konunun aydınlatılabilmesi için hem gelişmiş hemde gelişmekte olan ülkelerde daha yüksek sayıda hasta içeren geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

1. Trombositopeni nedeni geçici bir durumdan, çok ciddi hastalıklara kadar varan geniş bir yelpazede olabilir.
2. Trombositopeni nedenleri ülkelerin gelişmişlik düzeyleri, coğrafi dağılım ve başvuru merkezlerinin düzeylerine göre değişmektedir.
3. Merkezimiz hasta popülasyonu bakımından geniş bir bölgeye hitap etmektedir. Türkiye'nin doğusunu temsil etmektedir. Bu nedenle başvuran hastalardaki trombositopeni nedenleri çok çeşitlilik göstermektedir.
4. Trombositopeni nedenleri içinde enfeksiyonların çok yüksek oranda olması gelişmekte olan ülkeler için, malign hastalıkların ilk sırada olması gelişmiş ülkeler için beklenen bir durumdur.
5. Trombositopeni ile başvuran hastada lösemilerin ilk sırada bulunması etiolojide her zaman hematolojik maligniteleri akılda tutmayı düşündürmektedir.
6. 1.basamak hekimleri trombositopeni ile başvuran hastaları zaman kaybetmeden ileri merkeze yönlendirmeleri gerekmektedir.
7. Trombositopeni ayırıcı tanısının iyi yapılması, altta yatan hastalıkta erken tanının öneminin kavranması, hekimlerin trombositopeniye neden olan hastalıklar konusunda farkındalığının artırılması gereklidir.
8. Bu konunun aydınlatılabilmesi için hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde daha yüksek sayıda hasta içeren geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. ÖZET

Giriş : Trombositopeni trombosit sayısının $150000/\text{mm}^3$ 'den düşük olmasıdır. Trombosit yapımının azalması, trombosit yıkımının artması ve trombosit dağılımının değişmesi sonucu meydana gelmektedir. Kalıtsal ve edinsel hastalıkların her ikisi de trombositopeniye katkıda bulunur ancak yaş ilerledikçe edinsel nedenler daha yaygındır. Bu çalışmanın amacı trombositopeni ile başvuran hastada altta yatan hastalığı tespit etmek ve Türkiye'nin doğusundaki trombositopenik hasta verilerini Türkiye ve dünya literatürüne sunmaktır.

Gereç ve Yöntem : Bu çalışmada, Ocak 2007 ile Aralık 2011 yılları arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi hematoloji poliklinik, hematoloji servisi, acil servisi ve hastane içi hematoloji konsültasyonu yapılan 1012 trombositopenili hastada etiyoloji retrospektif olarak değerlendirildi. Toplam hasta sayısı ve etiyolojik tanıları sayı ve yüzde olarak hesaplandı.

Bulgular : Hastaların 508'i kadın (%50.19), 504'ü erkek (%49.81) bulundu. Hastaların yaş ortalaması: 51 ± 20 yıl (kadınlarda 47, erkeklerde 54) bulundu. Hastaların trombosit ortalaması: $64287/\text{mm}^3 \pm 43057$ (kadınlarda $61857/\text{mm}^3$, erkeklerde $66729/\text{mm}^3$) bulundu. Hastaların lökosit ortalaması: $13894/\text{mm}^3 \pm 32711$ (kadınlarda $11970/\text{mm}^3$, erkeklerde $15827/\text{mm}^3$) bulundu. Hastaların hemoglobin ortalaması: $11.22 \text{ gr/dL} \pm 3.03 \text{ gr/dL}$ (kadınlarda 10.85 gr/dL , erkeklerde 11.6 gr/dL) bulundu. Lösemiler, enfeksiyonlar ve immün trombositopeni yaklaşık hastaların yarısı olarak bulundu (%47.8). Diğer yarısını ilaçlar, kronik karaciğer hastalığı, megaloblastik anemi, psödotrombositopeniler, trombotik mikroangiopatiler ve diğerleri oluşturdu.

Sonuç : Trombositopeni nedenleri ÷lkelerin gelişmişlik düzeyleri, coğrafi dağılım ve başvuru merkezlerinin düzeylerine göre değişmektedir. Trombositopeni nedenleri içinde enfeksiyonların çok yüksek oranda olması gelişmekte olan ÷lkeler için, malign hastalıkların ilk sırada olması gelişmiş ÷lkeler için beklenen bir durumdur.

Anahtar kelimeler : Trombosit, trombositopeni, etiyoloji, lösemi, enfeksiyon, immun trombositopeni

8. SUMMARY

Introduction : Thrombocytopenia is the situation where the number of thrombocytes is less than $150000/\text{mm}^3$. This may result due to the decreased thrombocyte production, increase in the destruction of thrombocytes and the differentiation in distribution of thrombocytes. Hereditary and acquired diseases both contribute this diseases but the acquired reasons are more common in aged ones. In this study we aimed to present the patients' data with thrombocytopenia in the eastern Turkey and the underlying diseases that cause thrombocytopenia in order to contribute to Turkey and world literature.

Material and Methods : In this study the evaluation of the 1012 patients with thrombocytopenia who admitted to Inonu University Medical Faculty Turgut Ozal Medical Center Hematology Polyclinic, hematology service, emergency room and the ones who were consulted by other departments in the hospital and the etiology was retrospectively evaluated. The number and the etiologic diagnosis of the patients were calculated as percentage and totally.

Findings : The number of the patients were 508 female and 504 were male. The mean age was 51 ± 20 years(female:47, male: 54). The mean number of the thrombocytes was $64287/\text{mm}^3\pm 43057$ (female: $61857/\text{mm}^3$, male: $66729/\text{mm}^3$). The mean number of leukocytes was $13894/\text{mm}^3\pm 32711$ (female: $11970/\text{mm}^3$, male: $15827/\text{mm}^3$). The mean number of hemoglobin was $11.22 \text{ g/dL}\pm 3.03 \text{ g/dL}$ (female: 10.85 g/dL , male: 11.6 gr/dL). Leukemias, infections and the immune thrombocytopenias composed almost the half of the patients. The rest were composed of drugs, chronic liver diseases, megaloblastic anemias, pseudothrombocytopenias, thrombotic microangiopathies and other diseases.

Conclusion : The reasons of the thrombocytopenia differs due to the level of development of countries, geographic distribution and the step level of health centers.

It's an expected situation for thrombocytopenia reasons that the high rate of infections can be accused in developing countries and malignant diseases are the first reason in developed countries.

Key words: Thrombocyte, Thrombocytopenia, etiology, leukemia, infections, immun thrombocytopenia

9. KAYNAKLAR

1. Lee G.R., Bithall T.C., Foerster J. Wintrobe's Clinical Hematology; 9.Baskı, 1993-Philadelphia-London.
2. Bizzozero J. Ueber einen neuen formbestandheil des blutes und dessen rolle bei der thrombose und der blutgerinnung. *Arch Pathol Anat Physiol*, 1882: 90, 261–332.
3. Normal platelets.Eds: Beutler E, Lichtman MA, Kipps TJ, Seligsohn A,Kaushanky K,Prchal JT. Williams Hematology.7th ed. McGraw-Hill Co. New York.2007. Part XI. Transfusion Medicine > Color Atlas XIII
4. Levine SP: Thrombocytopenia: Pathophysiology and Classification.Ed.Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B,Arber DA,Means RT. Wintrobe's Clinical Hematology.12th ed. Lippincott Williams&Wilkins Co. Philadelphia. 2009; pp 1289-1291
5. White JG. Platelets Structure. Platelets, Editor Alan D. Michelson, London, UK, Second Edition, 2007: 45-73
6. White JG, Gerrard JM. Ultrastructural features of abnormal blood platelets. *Am J Pathol* 1976;83:590-614.
7. White JG, Escolar G. Current concepts of platelet membrane response to surface activation. *Platelets*, 1993: 4, 175–198..
8. Platelet Research Laboratory. Last update: February 22, 2009.(<http://www.platelet-research.org>)
9. Heijnen, H. F. J., Debili, N., Vainchenker, W., Breton-Gorius,J., Geuze, H. J., & Sixma, J. Multivesicular bodies are anintermediate stage in the formation of platelet α granules. *Blood*,1998: 91, 2313–2325.
10. White, J. G. Platelet glycosomes. *Platelets*, 1999: 10, 242–246.
11. White, J. G. Medich giant platelets disorder: A unique α granule deficiency. I. Structural abnormalities. *Platelets*, 2004:15, 345–354.
12. Adams, P. C., Badimon, J. J., Badimon, L., Chesebro, J. H., & Fuster, V. Role of platelets in atherogenesis: Relevance to coronary arterial restenosis after angioplasty. *Cardiovasc Clin*, 1987: 18, 49–71.
13. Ross, R. Atherosclerosis: A defense mechanism gone awry. *Am J Pathol*, 1993: 143, 987–1002.
14. Libby, P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation*, 1995: 91, 2844–2850.

15. Edward F. Plow, Michelle M. Pesho, and Yan-Qing Ma. Integrin α Ibb3. Platelets, Editor Alan D. Michelson, London, UK, Second Edition, 2007, 165-178
16. Kerstin Jurk and Beate E. Kehrel, Ph.D. Platelets: Physiology and Biochemistry, Seminars in Thrombosis and Hemostasis, 2005, volume 31, number 4, 381-392.
17. Baumgartner HR. The role of blood flow in platelet adhesion, fibrin deposition and formation of mural thrombi. *Microvasc Res* 1973; 5:167-179.
18. Caen JP, Rosa JP. Platelet-vessel wall interaction: from the bedside to molecules. *Thromb Haemost* 1995; 74:18-24.
19. Rodgers GM. Overview of platelet physiology and laboratory evaluation of platelet function. *Clin Obstet Gynecol* 1999; 42:349-59.
20. Jurk K, Kehrel BE. Platelets: physiology and biochemistry. *Semin Thromb Hemost* 2005; 31:381-92.
21. Larson L. Disorders of Primary and Secondary Hemostasis In: McKenzie S, ed. Textbook of Hematology. 2nd ed. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1996:535-600.
22. Clemetson KJ, Clemetson JM, Platelet Receptors, Platelets, Editor Alan D. Michelson, London, UK, Second Edition, 2007, 309-318
23. Goldstein, K.H., Abramson, N. (1996) Efficient diagnosis of thrombocytopenia. *Am Fam Physician*, 53 (3), 915-920
24. Doyle, B., Porter, D.L. (1997) Thrombocytopenia. *AACN Clin Issues*, 8 (3), 469-480.
25. Gonen, C., Haznedaroglu, I.C., Aksu, S., Koca, E., Goker, H., Buyukasik, Y. ve diğ erleri. (2005) Endogenous thrombopoietin levels during the clinical management of acute myeloid leukaemia. *Platelets*, 16 (1), 31-37.
26. Haznedaroglu, I.C., Goker, H., Turgut, M., Buyukasik, Y., Benekli, M. (2002) Thrombopoietin as a drug: biologic expectations, clinical realities, and future directions. *Clin Appl Thromb Hemost*, 8 (3), 193-212.
27. Yildiz, B.O., Haznedaroglu, I.C., Coplu, L. (1998) Albendazole-induced amegakaryocytic thrombocytopenic purpura. *Ann Pharmacother*, 32 (7-8), 842.
28. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011; 21;117(16):4 190-207.
29. Imbach, P., Kuhne, T., Signer, E. (2002) Historical aspects and present knowledge of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*, 119 (4), 894-900.

30. George, J.N., Woolf, S.H., Raskob, G.E., Wasser, J.S., Aledort, L.M., Ballem, P.J. ve diğeri. (1996) Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood*, 88 (1), 3-40.
31. Ballem, P.J., Segal, G.M., Stratton, J.R., Gernsheimer, T., Adamson, J.W., Slichter, S.J. (1987) Mechanisms of thrombocytopenia in chronic autoimmune thrombocytopenic purpura. Evidence of both impaired platelet production and increased platelet clearance. *J Clin Invest*, 80 (1), 33-40.
32. Schmidt, K.G., Rasmussen, J.W. (1985) Kinetics and distribution in vivo of ¹¹¹In-labelled autologous platelets in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Scand J Haematol*, 34 (1), 47-56.
33. Haznedaroglu, I.C., Savas, C.M., Benkli, M., Gullu, I.H., Dunder, S.V. (1996) The significance of megakaryocytopoietic cytokines and thrombopoietin in immune thrombocytopenic purpura: a hypothesis. *N Z Med J*, 109 (1031), 389.
34. Kosar, A., Haznedaroglu, I.C., Buyukasik, Y., Ozcebe, O., Kirazli, S., Dunder, S. (1998) Circulating thrombopoietin and interleukin-6 in newly diagnosed autoimmune versus aplastic thrombocytopenia. *Haematologica*, 83 (11), 1055-1056.
35. Ballem, P.J., Belzberg, A., Devine, D.V., Lyster, D., Spruston, B., Chambers, H. ve diğeri. (1992) Kinetic studies of the mechanism of thrombocytopenia in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*, 327 (25), 1779-1784.
36. Haznedaroglu, I.C., Sayinalp, N.M., Ozcebe, O.I., Ozdemir, O., Dunder, S.V., Kirazli, S. (1995) Megakaryocytopoietic cytokines in autoimmune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol*, 49 (3), 265..
37. Sayinalp, N., Haznedaroglu, I.C., Buyukasik, Y., Goker, H., Aksu, S., Kocoglu, H. ve diğeri. (2004) Protein C inhibitor and serum amyloid A in immune thrombocytopenic purpura. *J Int Med Res*, 32 (1), 62-65.
38. Ozcebe, O.I., Karakus, S., Haznedaroglu, I.C., Goker, H., Kosar, A., Kocoglu, H. ve diğeri. (2002) Plasma thrombospondin in immune thrombocytopenic purpura. *J Int Med Res*, 30 (1), 52-55.
39. Haznedaroglu, I.C., Buyukasik, Y., Kosar, A., Kirazli, S., Dunder, S.V. (1998) Thrombopoietin, interleukin-6, and P-selectin at diagnosis and during post-steroid recovery period of patients with autoimmune thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol*, 77 (4), 165-170. .

40. Erkurt M.A., Kaya E., Kuku İ., Köroğlu M., Aydoğdu İ. Management of Adult Immune Thrombocytopenia: Review Article. *Journal of Inonu University Medical Faculty*, Vol 18, No 3 (2011), 203-212.
41. Cines, D.B.,Blanchette, V.S. (2002) Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*, 346 (13), 995-1008.
42. Chong, B.H.,Keng, T.B. (2000) Advances in the diagnosis of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol*, 37 (3), 249-260.
43. Provan D, Stasi R, Newland AC, et. al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia *Blood* 2010 14; 115(2): 168-86.
44. Kaya E, Erkurt MA, Aydogdu I, et. al Retrospective analysis of patients with idiopathic thrombocytopenic purpura from Eastern Anatolia. *Med Princ Pract* 2007; 16: 100-6.
45. 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.
46. The Acute Leukemias.Ed.Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B,Arber DA,Means RT. Wintrobe's Clinical Hematology.12 th ed. Lippincott Williams&Wilkins Co. Philadelphia. 2009; pp 1791-1956.
47. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995;332:1330–1335.
48. Chong BH. Heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol* 1995;89: 431–439.
49. Amiral J, Peynard-Debayle E, Wolf M, et al. Generation of antibodies to heparin-PF4 complexes without thrombocytopenia in patients treated with unfractionated or low-molecular-weight heparin. *Am J Hematol* 1996;52:90–95.
50. Warkentin TE, Kelton JG. Heparin-induced thrombocytopenia. *Prog Hemost Thromb* 1991;10:1–34.
51. Hunter JB, Lonsdale RJ, Wenham PW, et al. Heparin-induced thrombosis: an important complication of heparin prophylaxis for thromboembolic disease in surgery. *Br Med J* 1993;307:53–55.

52. Janatpour KA, Gosselin RC, Dager WE, et al. Usefulness of optical density values from heparin-platelet factor 4 antibody testing and probability scoring models to diagnose heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Clin Pathol* 2007;127:429–433
53. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: pathogenesis and management. *Br J Haematol* 2003;121:535–555.
54. Kajiwara E, Akagi K, Azuma K, et al. Evidence for an immunological basis of thrombocytopenia in chronic liver disease. *Am. J Gastroenterol* 1995; 90: 962.
55. Young NS. Flaviviruses and bone marrow failure. *JAMA* 1990; 263: 3065-3068.
56. Hoofnagle JH. Thrombocytopenia during interferon alfa therapy. *JAMA* 1991; 266: 849.
57. Ingeberg S, Stoffersen E. Platelet dysfunction in patients with vitamin B₁₂ deficiency. *Acta Haematol* 1979;61:75–79.
58. Sleijfer, S.,Lugtenburg, P.J. (2003) Aplastic anaemia: a review. *Neth J Med*, 61 (5), 157-163.
59. Dunn, D.E., Tanawattanacharoen, P., Boccuni, P., Nagakura, S., Green, S.W., Kirby, M.R. ve diğerleri. (1999) Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria cells in patients with bone marrow failure syndromes. *Ann Intern Med*, 131 (6), 401-408.
60. Brodsky, R.A.,Jones, R.J. (2005) Aplastic anaemia. *Lancet*, 365 (9471), 1647-1656.
61. Kelly, J.P., Kaufman, D.W.,Shapiro, S. (1991) Risks of agranulocytosis and aplastic anemia in relation to the use of cardiovascular drugs: The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. *Clin Pharmacol Ther*, 49 (3), 330-341.
62. Young, N.S. (2006) Pathophysiologic mechanisms in acquired aplastic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 72-77.
63. Marsh, J.C., Chang, J., Testa, N.G., Hows, J.M.,Dexter, T.M. (1991) In vitro assessment of marrow 'stem cell' and stromal cell function in aplastic anaemia. *Br J Haematol*, 78 (2), 258-267.
64. Soylu, A.R., Buyukasik, Y., Cetiner, D., Buyukasik, N.S., Koca, E., Haznedaroglu, I.C. ve diğerleri. (2005) Overt gastrointestinal bleeding in haematologic neoplasms. *Dig Liver Dis*, 37 (12), 917-922.
65. Young, N.S., Issaragrasil, S., Chieh, C.W.,Takaku, F. (1986) Aplastic anaemia in the Orient. *Br J Haematol*, 62 (1), 1-6.

66. Haznedaroglu, I.C., Buyukasik, Y., Kosar, A., Ozcebe, O.I., Kirazli, S., Dundar, S. (1999) Selectins and IL-6 during the clinical course of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Acta Haematol*, 101 (1), 16-20.
67. Leguit, R.J., van den Tweel, J.G. (2010) The pathology of bone marrow failure. *Histopathology*, 57 (5), 655-670.
68. Passweg, J.R., Marsh, J.C. (2010) Aplastic anemia: first-line treatment by immunosuppression and sibling marrow transplantation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2010, 36-42.
69. Ruggerenti, P., Remuzzi, G. (1991) Thrombotic microangiopathies. *Crit Rev Oncol Hematol*, 11 (4), 243-265.
70. Tsai, H.M., Lian, E.C. (1998) Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*, 339 (22), 1585-1594.
71. Kojouri K, Vesely SK, George JN. Quinine-associated thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: frequency, clinical features, and long-term outcomes. *Ann Intern Med* 2001;135:1047–1051.
72. Bell WR, Braine HG, Ness PM, et al. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients. *N Engl J Med* 1991;325:398–403.
73. Christine MH, Ala I Sharara. Liver disease in pregnancy. *American Family Physician* 1999; 59: 829-836.
74. Maureen OP. HELLP syndrome: Recognition and perinatal management. *American Family Physician* 1999; 60: 829-836.
75. Isler CM, Rinehart BK, Terrone DA, et al. Maternal mortality associated with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 924-928.
76. Martin JN, Blake PG, Lowry SL, et al. Pregnancy complicated by preeclampsia-eclampsia with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: how rapid is postpartum recovery? *Obstet Gynecol* 1990; 76: 737-741.
77. Julius CJ, Dunn ZL, Blazina JF. HELLP syndrome: laboratory parameters and clinical course in four patients treated with plasma exchange. *J Clin Apheresis* 1994; 9: 228-235.

78. Martin JN, Files JC, Blake PG, et al. Plasma exchange for preeclampsia. I. Postpartum use for persistently severe preeclampsia-eclampsia with HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 126-137.
79. Angelo DJ, Stone RM. Myelodysplastic syndromes: Biology and treatment. In Hoffmann R, Benz EJ, eds. *Hematology Basic principles and practice* 4th ed. Philadelphia Elsevier CL; 2005. P. 1195-20-8
80. Lichtman MA, Liesveld JL. Myelodysplastic syndromes C clonal cytopenias and oligoblastic leukemia. Lichtman MA, Beutler E; eds. *Williams Hematology*. 7th. Ed. New York The Mc Graw. Hill: 2006. P 1157-81
81. Aul C, Gatterman N, Schneider W: Age-related incidence and other epidemiological aspects of myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol* 1992. 82:385
82. Merchav S, Nielsen OJ, Rosenbaum H, et al: In vitro studies of erythropoietin - dependent regulation of erythropoiesis in myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 1990. 4:771
83. Heaney ML, Golde DW: Myelodysplasia. *N Engl J Med* 1999. 340:1649.
84. Hellstrom-Lindberg E: Efficacy of erythropoietin in the myelodysplastic syndromes: A meta-analysis of 205 patients from 17 studies. *Br J Haematol* 1995. 89:67.
85. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto Lucio, Dacie JV. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 333, 19:1253, 1995
86. Nakakuma H, Nagakura S, Iwamoto N, Kawaguchi T, Hidaka M, Horikawa K, Kagimoto T, Shido T, Takatsuki K. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clone in bone marrow of patients with pancytopenia. *Blood* 85, 5:1371-1376, 1995
87. Ham TH. Chronic hemolytic anemia with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a study of the mechanism of hemolysis in relation to acid-base equilibrium. *N Engl J Med* 217:915, 1937
88. Rotoli B, Bessler M, Alfinito F, del Vecchio L. Membrane proteins in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Blood Reviews* 7:75, 1993
89. Balduini CL, Carlo Stella C, Rosti V, Bertolino G, Nons P, Ascari E. Acquired cyclic thrombocytopenia-thrombocytosis with periodic defect of platelet function. *Br J Haematol* 1993;85:718-22.
90. Go RS. Idiopathic cyclic thrombocytopenia. *Blood Rev* 2005;19:53-9.
91. Warkentin TE, Smith JW. The alloimmune thrombocytopenic syndromes. *Transfus Med Rev* 1997;11(4):296-307.

92. Santoso S, Kiefel V. Human platelet alloantigens. *Wien Klin Wochenschr* 2001;113(20–21):806–813.
93. Jensen R, Macy P. Thrombocytopenia-Common Etiologies and Laboratory Evaluation. *Clinical Hemostasis Review* . 2003;Volume 17,Number 2: 1-6.
94. Krishnan J, Morrison W, Simone S, Ackerman A. *Pediatr*. Implications of thrombocytopenia and platelet count on pediatric intensive care unit outcomes. *Crit Care Med* 2008 Sep;9(5):502-5.
95. Strauss R, Wehler M, Mehler K, Kreutzer D, Koebnick C, Hahn EG. Thrombocytopenia in patients in the medical intensive care unit: bleeding prevalence, transfusion requirements, and outcome. *Crit Care Med*. 2002 Aug;30(8):1765-71.
96. 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.
97. Carmel R: Megaloblastic Anemias: Disorders of Impaired DNA Synthesis. Ed. Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, Arber DA, Means RT. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 12th ed. Lippincott Williams & Wilkins Co. Philadelphia. 2009; pp 1144-1173
98. Part X. Hemostasis and Thrombosis Chapter 110. Thrombocytopenia: Eds: Beutler E, Lichtman MA, Kipps TJ, Seligsohn A, Kaushansky K, Prchal JT. *Williams Hematology*. 7th ed. McGraw-Hill Co. New York. 2007;
99. Moake JL. Mechanisms of diseases: thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med* 2002; 347: 589-600.
100. Christine MH, Ala I Sharara. Liver disease in pregnancy. *American Family Physician* 1999; 59: 829-836.
101. Maureen OP. HELLP syndrome: Recognition and perinatal management. *American Family Physician* 1999; 60: 829-836.
102. McCrae KR. Thrombocytopenia in pregnancy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010;2010:397-402.
103. Kuku I, Kaya E, Yologlu S, Gokdeniz R, Baydin A. Platelet counts in adults with iron deficiency anemia. *Platelets*. 2009 Sep;20(6):401-5.
104. Kadikoylu G, Yavasoglu I, Bolaman Z, Senturk T. Platelet parameters in women with iron deficiency anemia. *J Natl Med Assoc* 2006;98:398–402.

105. Berger M, Brass LF. Severe thrombocytopenia in iron deficiency anemia. *Am J Hematol* 1987;24:425–428.
106. Pembrey RG, Handley DA, Kimber RJ. Causes of thrombocytopenia in a hospital population. A six-months survey of 7,750 patients. *Med J Aust.* 1971 Mar 13;1(11):5838.
107. Savage DG, Allen RH, Gangaidzo IT, Levy LM, Gwanzura C, Moyo A, Mudenge B, Kiire C, Mukiibi J, Stabler SP, Lindenbaum J. Pancytopenia in Zimbabwe. *Am J Med Sci.* 1999 Jan;317(1):22-32.
108. Kumar R, Kalra SP, Kumar H, Anand AC, Madan H. Pancytopenia--a six year study. *J Assoc Physicians India.* 2001 Nov;49:1078-81.