

TROMBOSİTOPENİLER

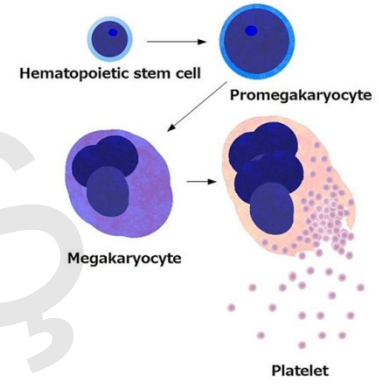
Balıkesir Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı



Doç. Dr. Ali ATAŞ

Doç. Dr. Ali ATAŞ

MEGAKARYOPOEZ



- Trombositler, megakaryositler tarafından üretilen çekirdeği olmayan hücre parçacıklarıdır.
- Megakarositler büyük poliploid (N 64) hücrelerdir.
- Olgunlaşınca tomurcuklanma şeklinde çok sayıda trombosit meydana gelir
- Dolaşımında **7-10 gün** kadar kalırlar.
- **Trombopoietin (TPO)** trombosit üretimini, megakaryositlerin büyüme ve gelişimini stimüle eden fizyolojik regülatördür.



Megakaryosit

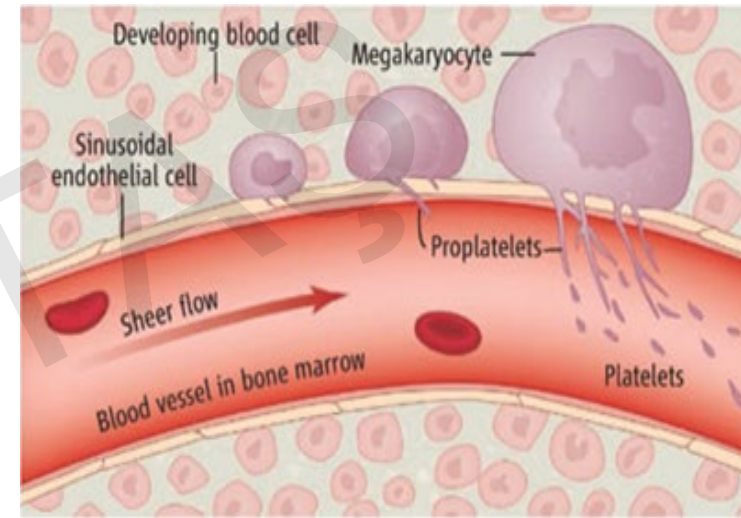
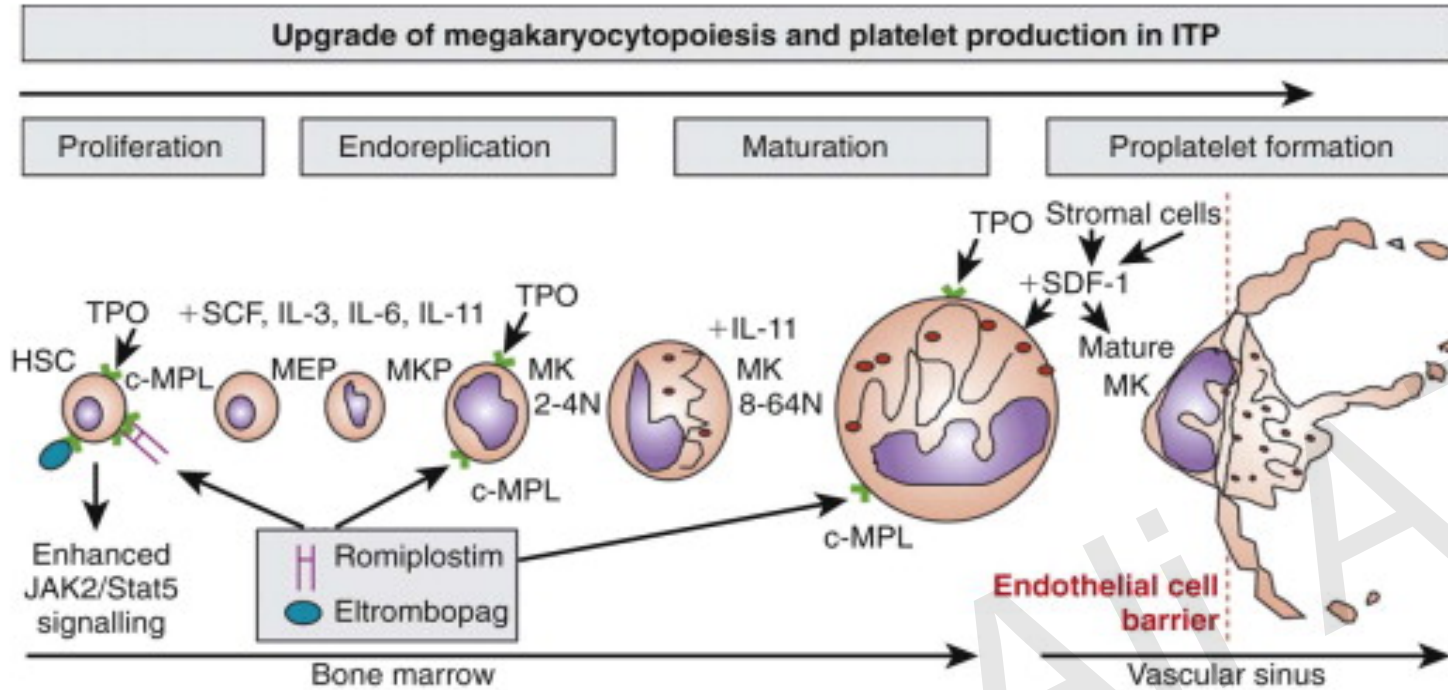
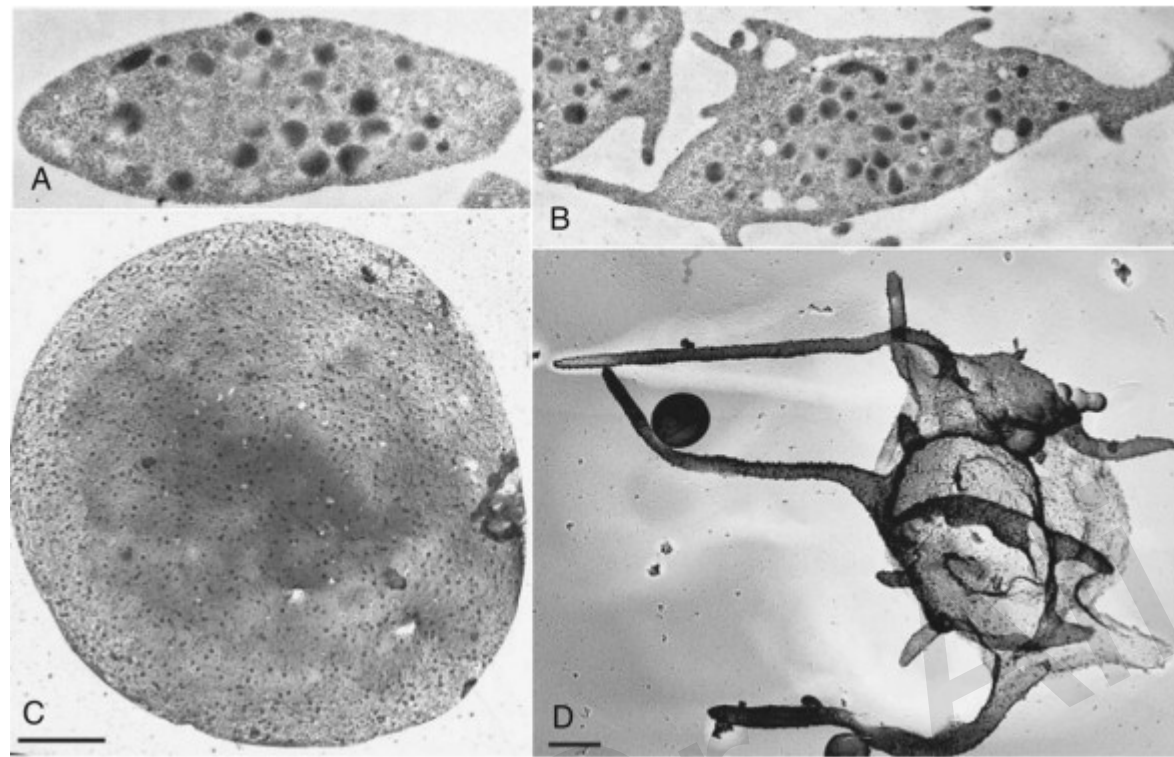


Figure 478-1 Scheme of megakaryocytopoiesis and platelet production in idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). Hematopoietic stem cells (HSC) are mobilized and megakaryocyte (MK) and erythroid progenitors (MEP) accumulate with MK-committed progenitors (MKP) giving rise to mature MKs under control of thrombopoietin (TPO) working with chemokines, cytokines, and growth factors, including stem cell factor (SCF) and interleukin (IL)-3, IL-6, and IL-11. Endoreplication results in ploidy changes in MKs and increased chromosome number (up to 64N). Mature MKs migrate to the endothelial cell barrier delimiting the vascular sinus and, under the influence of stromal-derived factor-1 (SDF-1), give rise to proplatelets that protrude into the circulation and produce large numbers of platelets under hemodynamic determinants. Therapeutically given romiplostim and eltrombopag enter the marrow and join with TPO to stimulate megakaryocytopoiesis and platelet production.

(From Nurden AT, Viillard JF, Nurden P: *New-generation drugs that stimulate platelet production in chronic immune thrombocytopenic purpura*, *Lancet* 373:1562–1568, 2009, p 1563.)



Aktive edilmiş trombosit:
(B ve D)

FIGURE 25-1 Platelet morphology. Resting platelets (shown in thin section in **A** and from a scanning electron micrograph of a flash-frozen, freeze-dried platelet in **C**) are shaped like a disc and contain numerous electron-opaque alpha granules, a few dense granules, and several mitochondria and lysosomes. A circumferential coil of microtubules (mc—highlighted with an *oval*) is responsible for maintaining their discoid shape. Platelets also contain a number of cytoplasmic membrane systems that subserve specialized functions, including vestiges of the smooth endoplasmic reticulum that sequester calcium and tortuous invaginations of the plasma membrane that form a surface-connected open canicular system (OCS). When platelets become activated (**B** and **D**), they rapidly round up, extend lamellipodia (lam) and filopodia (fil), and release the contents of their granules, often into the nearby OCS.

TROMBOSİTOPENİ NEDENLERİ

- **Üretim azalması**
 - Kalıtsal
 - Edinsel
- **Yıkımın artması**
 - İmmün
 - Non-İmmün
- **Sekestrasyon**
 - Hipersplenizm
 - Hipotermi
 - Yanıklar

- **Normal trombosit sayısı 150.000-450.000 /mm³**
- **Trombositopeni :<150.000/mm³**

TROMBOSİTOPENİ NEDENLERİ: YETERSİZ ÜRETİM

1) Herediter (kalıtsal) hastalıklar

2) Kazanılmış

- Aplastik anemi
- Myelodisplastik sendrom
- Kemik iliği infiltrasyonu-kanserler
- Osteopetroz
- Beslenme yetersizlikleri
 - Demir, folik asit, vitamin B12, anoreksiya nervoza)
- İlaçlar veya radyasyon ilişkili trombositopeni
- Doğum asfiksisi veya plasental yetmezlik

TROMBOSİTOPENİ NEDENLERİ: YIKIM FAZLALIĞI

Primer trombosit tüketimi sendromları

□ İmmün trombositopeniler

- Akut ve kronik **ITP**
- Otoimmün hastalıkların belirtisi olarak kronik ITP
 - Siklik trombositopeni
 - Otoimmün lenfoproliferatif sendrom ve onun alt türleri
 - Sistemik lupus eritematozus
 - Evans sendromu
 - Antifosfolipit antikör sendromu
 - Kanser ilişkili immün trombositopeni
- HIV'e eşlik eden trombositopeni
- Yenidoğan immün trombositopenileri
 - Alloimmün (annede ITP olması)
 - Otoimmün
- İlaçlara bağlı trombositopeniler (heparin dahil)
- Transfüzyon sonrası purpura
- Allerji ve anaflaksi
- Organ nakli sonrası trombositopeni

□ İmmün olmayan trombositopeniler

- İnfeksiyonlara bağlı
 - Bakteriyemi veya fungemi
 - Viral enfeksiyonlar
 - Protozoonlar
- Trombotik mikroanjiopatik hastalıklar
 - Hemolitik üremik sendrom
 - Eklampsi, HELLP sendromu
 - Trombotik trombositopenik purpura
 - Kemik iliği nakli ilişkili mikroanjiopati
 - İlaçlar
 - Konjenital kalp hastalıkları

- **Trombosit + Fibrinojen birlikte yıkılması**
 - Dissemine intravasküler koagülasyon (DIC)
 - Kasabach-Merritt sendromu
 - Virüs sebepli hemofagositik sendrom

TROMBOSİTOPENİ NEDENLERİ

Fetal trombositopeniler:

- Alloimmün
- Konjenital enfeksiyonlar (TORCH, HIV)
- Aneuploidi (trizomi 8,13, 21, triploidi)
- Ağır Rh hemolitik hastalığı (nadir)
- Kalıtsal hastalıklar (Wiskott Aldrich Sendromu)

TROMBOSİTOPENİLERDE AYRICI TANI

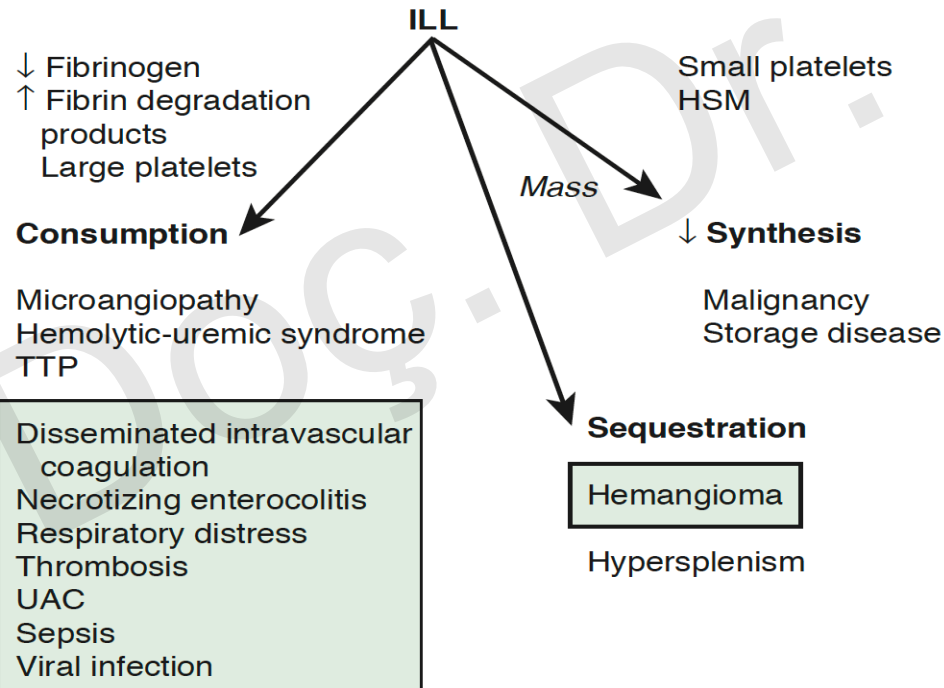
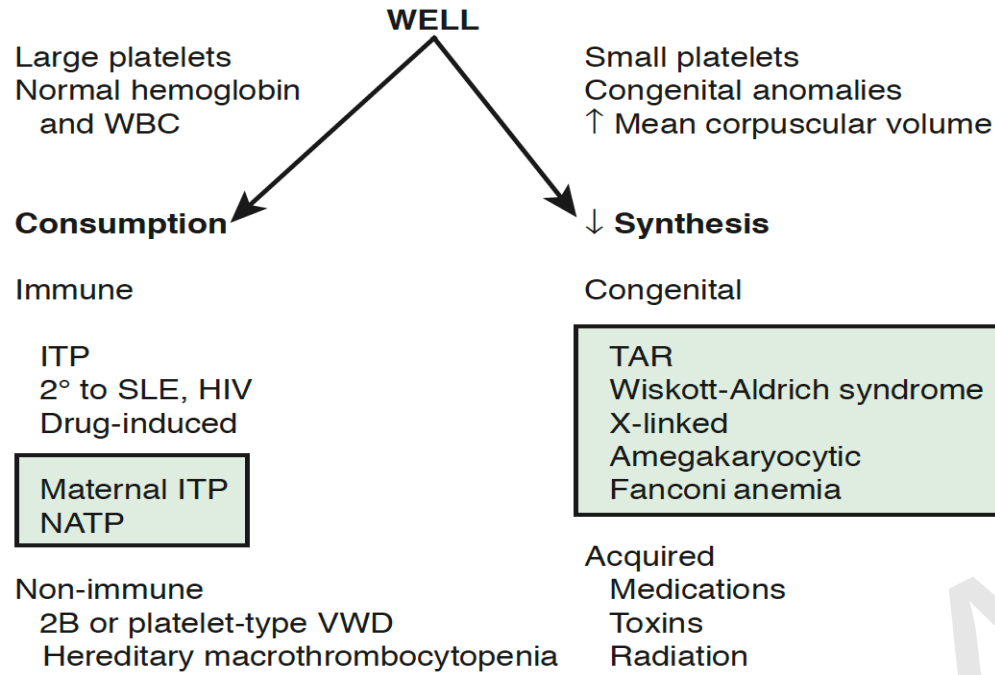


Figure 484-2 Differential diagnosis of childhood thrombocytopenic syndromes. The syndromes initially are separated by their clinical appearance. Clues leading to the diagnosis are shown in *italics*. The mechanisms and common disorders leading to these findings are shown in the *lower part* of the figure. Disorders that commonly affect neonates are listed in the *shaded boxes*. HSM, hepatosplenomegaly; ITP, idiopathic immune thrombocytopenic purpura; NATP, neonatal alloimmune thrombocytopenic purpura; SLE, systemic lupus erythematosus; TAR, thrombocytopenia-absent radius; TTP, thrombotic thrombocytopenic purpura; UAC, umbilical artery catheter; VWD, von Willebrand disease; WBC, white blood cell. (From Scott JP: *Bleeding and thrombosis*. In Kliegman RM, editor: *Practical strategies in pediatric diagnosis and therapy*, Philadelphia, 1996, WB Saunders, p. 849; Kliegman RM, Marcidante KJ, Jenson HB, et al, editors: *Nelson essentials of pediatrics*, ed 5, Philadelphia, 2006, Elsevier/Saunders, p. 716.)

İdiyopatik (Otoimmün) Trombositopenik Purpura (ITP) / Primer İmmün Trombositopenik Purpura

- Akut başlangıçlı trombositopeninin en sık sebebidir.
- ITP dışında çocuk gayet sağlıklıdır.

Epidemiyoloji

En sık 1-4 yaşta görülür ancak her yaşta görülebilir.

1/20.000 oranında görülür.

Kız ve erkeklere eşit oranda etkilenir.

Yeni geçirilmiş viral enfeksiyon %55-60'ında vardır.

(Sık görülene viral enfeksiyonlardan 1-4 hafta sonra görülür.)

Trombosit yüzeyindeki antijenlere karşı antikorlar rol oynar.

Kış sonu ve baharda sık görülür.

İdiyopatik (Otoimmün) Trombositopenik Purpura (ITP)

Patogenez

- Neden bazı çocuklarda oluşur, bilinmez
- Kesin antijenik hedefler akut vakaların çoğunda bilinmez
- Kronik ITP'de ise çoğu vakada α IIb- β 3 ve GPIb karşı antikor vardır.
- **Antikor kaplı trombositler dalak makrofajlarının yüzeyindeki Fc reseptörleri ile tutularak yutulup, tahrip edilir.**
- En sık görülen virüsler (ITP beraberliği gösterilmiş):
 - Epstein-Barr virusu (EBV),
 - HIV (Genellikle kroniktir.)
- Helikobakter pilori ile ilişki bazı hastalarda saptanmış
- Kızamık, kızamıkçık varisella aşısı sonrası nadir.

İdiyopatik (Otoimmün) Trombositopenik Purpura (ITP)

KLİNİK

ITP klinik sınıflama (şiddetine göre):

1. **Semptomsuz**
2. **Hafif** : Morluklar ve peteşiler, ara sıra hafif burun kanaması
3. **Orta** : Daha şiddetli döküntüler, bazen sıkıntıya sebep olacak epistaksis, ve menoraji
4. **Ağır**: Kanama atakları –menoraji, epistaksis, melena- transfüzyon veya hastaneye yatış gerektirecek kadar,

İdiyopatik (Otoimmün) Trombositopenik Purpura (ITP)

KLİNİK

ITP klinik sınıflama (Süresine göre):

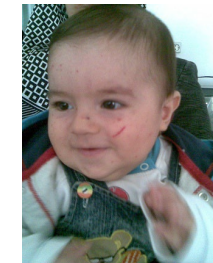
- **Akut İTP:** 3 aya kadar devam eden İTP
- **Persistan İTP:** 3-12 ay devam eden trombositopeni
- **Kronik İTP:** 12 aydan daha uzun süre devam eden trombositopeni

İdiyopatik (Otoimmün) Trombositopenik Purpura (ITP)

KLİNİK

Klasik olarak ortaya çıkışı:

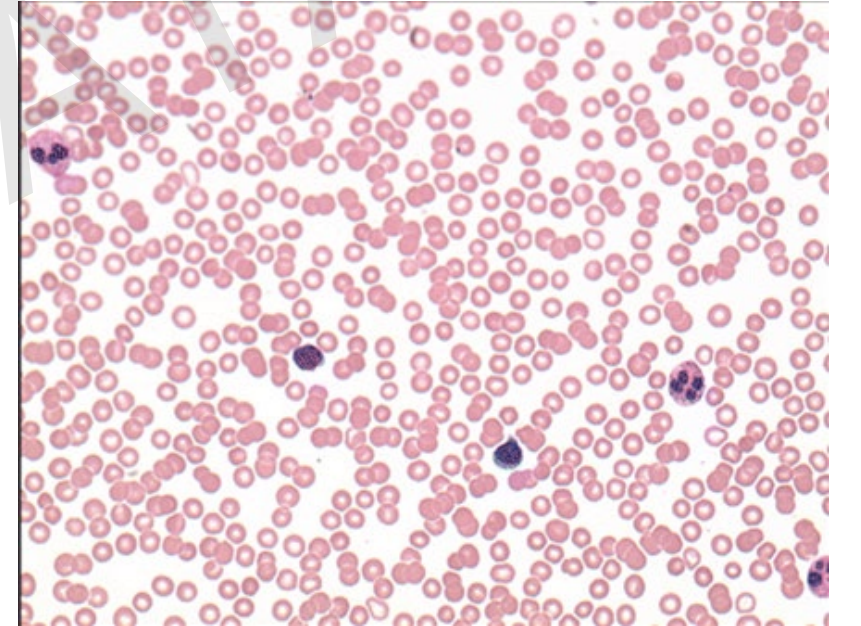
- Daha önceden sağlıklı 1-4 yaşında çocukta aniden ortaya çıkan yaygın **peteşi** ve **purpuralar**,
- Aileler sıklıkla “Dün hiç birşeyi yoktu, şimdi vücudunu lekeler ve morluklar kapladı” derler
- Sıklıkla diş etleri ve müköz membranlarda kanamalar
 - Özellikle derin trombositopeni ($<10.000/mm^3$) varsa
- Vakaların %50'sinde 1-4 hafta içinde viral enfeksiyon hikayesi alınır.
- **Fizik muayene peteşi, purpura ekimoz dışında normaldir.**
- *Splenomegali, lenfadenopati, kemik veya eklem ağrısı ve solukluk nadirdir. Olması ileri tetkiki gerektirir (lösemi??)*



İdiyopatik (Otoimmün) Trombositopenik Purpura (ITP)

LABORATUVAR&TANI

- Şiddetli trombositopeni ($<20.000/mm^3$) sıktır.
- Trombositler normal veya normalden büyüktür.
- Periferik yaymada trombositler nadir , tekli, **normalden büyük görünür**
- Akut ITP'de:
 - Hemoglobin, beyaz küre ve formül lökosit normal olmalıdır.
- Hemoglobin düşüklüğü uzun süreli burun veya mens kanaması olmuş ise gözlenebilir.
- Kemik iliğinde megakaryositlerde artış saptanır.



Periferik yaymada nadir trombosit

İdiyopatik (Otoimmün) Trombositopenik Purpura (ITP)

LABORATUVAR&TANI

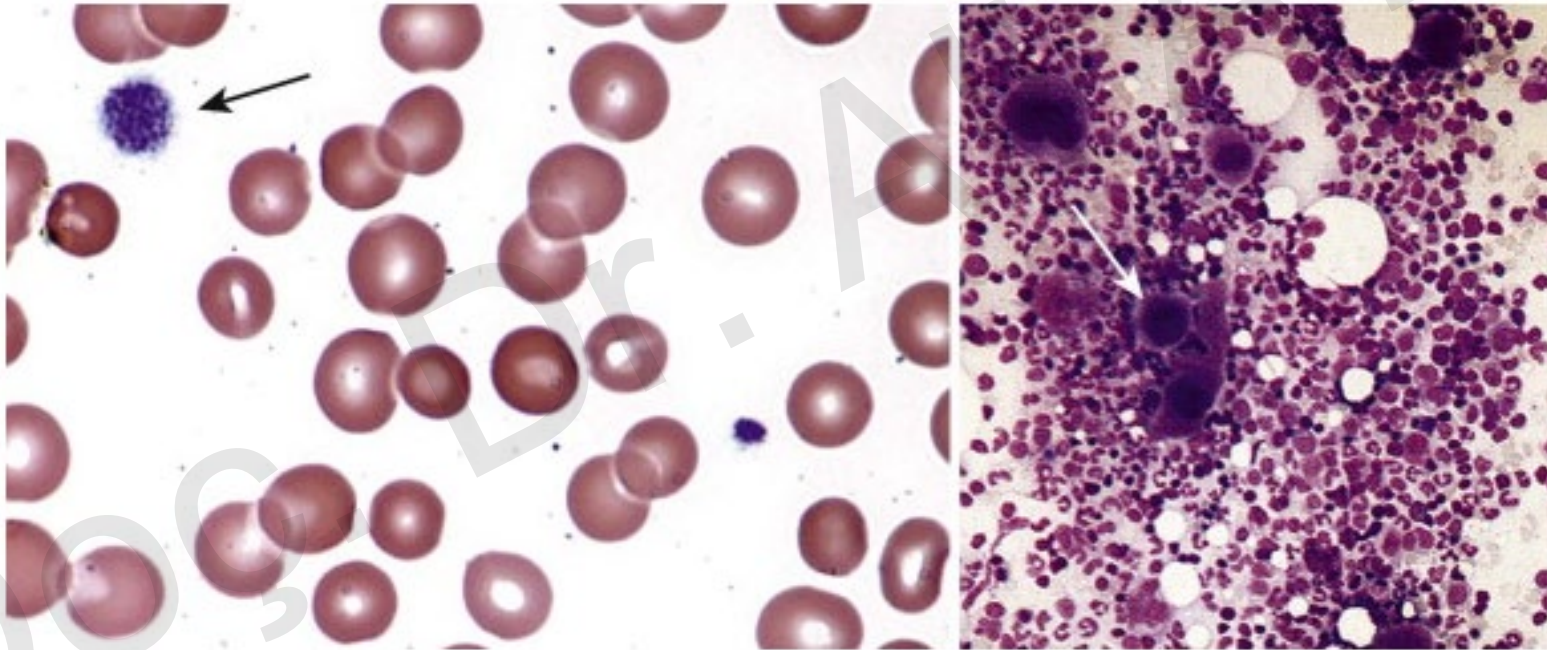


Figure 478-3 Blood smear and bone marrow aspirate from a child who had ITP showing large platelets (blood smear [left]) and increased numbers of megakaryocytes, many of which appear immature (bone marrow aspirate [right]).

İdiyopatik (Otoimmün) Trombositopenik Purpura (ITP)

TEDAVİ

- **Hayatı tehdit eden kama olmadıkça trombosit verilmez (kontendike)**
 - Duyarlılığı artırma riski mevcut
 - Acilen trombosit $>20.000/mm^3$ e çıkarılsa da yapılan işlemin kafa içi kanamayı azalttığına dair delil yok.
- Çok hafif, hafif veya orta derece ITP'de tedavi verilmez.

İdiyopatik (Otoimmün) Trombositopenik Purpura (ITP)

- **İntravenöz immüno globulin (IVIg):**

- 0.8-1.0 g/kg/gün 1-2 gün
- %95 hastada hızlı trombosit artırır (genellikle >20.000/mm³)
- Antikorla kaplı eritrositlerin Fc-aracılı fagositozunda azalma
- İnfüzyon sırasında baş ağrısı ve kusma sık görülen istenmeyen etkilerdir.
- Şiddetli ise IVIG'e bağlı aseptik menenjit düşündürür.

- **Kortikosteroid tedavisi**

- Prednisolon

- Çocuk ve erişkinlerin akut ve kronik ITP'sinde uzun yıllardır kullanılmaktadır
- 1-4 mg/kg/gün hızlı cevap verir.
- *Kemik iliği incelemesi ile akut lenfoblastik lösemi olmadığından emin olduktan sonra verilmelidir.*
- Trombosit >20.000/mm³ olana kadar veya 2-3 hafta devam edilir.
- Büyüme geriliği, diyabetes mellitus ve osteoporoz riskinden dolayı 1 aydan uzun süre kullanımı önerilmez.

- Yüksek doz metil prednizolon tedavisi (YDMP)

- 3 gün 30 mg/kg, 4 gün 20 mg/kg ağızdan veya iv tek dozda
- Etkinliği iyidir.

İdiyopatik (Otoimmün) Trombositopenik Purpura (ITP)

TEDAVİ

• İntravenöz anti-D tedavisi

- Rh pozitif hastalarda 50-75 mcg/kg
- %80-90 hastada 48-72 saat içinde trombosit $>20.000/mm^3$ olur
- Hafif hemolitik anemi yapar
- Rh(-) hastalarda etkisizdir.

- Her bir tedavinin etkinliği birbirine yakındır.
- Kafa içi kanama var ise:
 - **Trombosit süspansiyonu+IVIG+Yüksek doz metilprednizolon**

Splenektomi

- Ağır ITP, yaşı ≥ 4 yıl ve ağır olarak >1 yıldan uzun sürmüş ise düşünülebilir.
- Kafa içi kanama ve diğer tedaviler ile trombosit yükseltilemiyorsa düşünülebilir.

İdiyopatik (Otoimmün) Trombositopenik Purpura (ITP)

PROGNOZ

- Şiddetli kanama nadir (<%3)
- %70-80'i **6 ay** içinde kendiliğinden geçer
 - Tedavinin gidişatı etkilediğine dair veri yok
- <%1 hastada kafa içi kanama olur.
 - Acilen trombosit 20.000/mm³ üstüne çıkarılır.
- Tedavinin, şiddetli kanamaları azalttığına dair delil yoktur.
- **≈%20 vaka kronikleşir** (adölesanda %50)

