

Kliniğimizde izlenen trombositopenili hastaların değerlendirilmesi

Assessment of patients with thrombocytopenia followed up in our clinic

Mehmet Can UđUR¹, Ferhat EKİNCİ¹, Cengiz CEYLAN², Harun AKAR¹

¹Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İzmir

²Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İzmir

ÖZET

Amaç: Kliniğimizde 2014 Ocak ve Haziran ayları arasında yatan, yatışı sırasında var olan veya takibinde gelişen trombositopeni saptanan hastalarımızın; trombositopeni etiyolojisi, patofizyolojisi ve trombosit replasman gereksinimi yönünden incelenmesini amaçladık.

Yöntemler:alışmaya Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniğinde 2014 Ocak ve Haziran ayları arasında yatan 172 hasta alındı. Hastalar trombositopeni etiyolojisi, gelişim patofizyolojisi ve verilen trombosit replasmanı açısından retrospektif incelendi.

Bulgular: Yüz yetmiş iki hastadan 82'si kadın, 90'ı erkekti. Hastaların yaş ortalaması 61'di. Ortalama yatış trombosit değeri: 78800/uL, çıkış değeri: 104100/uL idi. Solid organ malignitesine bağlı trombositopeni en sık neden olarak saptandı. Altmış hastada trombosit yıkımı, 112 hastada ise kemik iliği supresyonu vardı. Trombosit yıkımına bağlı nedenlerin, kemik iliği supresyonuna bağlı nedenlere göre daha genç yaşta meydana gelmişti. Yirmi yedi hastaya aferez ile trombosit transfüzyonu verilmiş ve ortalama 1,8 ünite kullanılmıştı. Otuz sekiz hastaya ise tam kandan elde edilen random trombosit transfüzyonu verilmiş ve ortalama 19,7 ünite kullanılmıştı. Bu hastaların çıkış trombosit değerleri ve eksitus sayıları karşılaştırıldığında tam kandan random trombosit veya aferez ile trombosit verilmesi arasında anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Trombositopeni saptanan bir hastada etiyoloji aydınlatılmadı. Patofizyolojik olarak sınıflandırmayla tanıya daha kolay ulaşılabilir. Bu hastalara gerektiğinde trombosit transfüzyonu yapılmalıdır. Trombositopenili hastaya yaklaşımda daha büyük hasta gruplarıyla daha fazla prospektif alışmaya gereksinim vardır.

Anahtar kelimeler: Trombositopeni, transfüzyon, aferez

ABSTRACT

Objective: We aimed to investigate the etiology, pathophysiology and need for platelet replacement therapy in patients who were hospitalized between January and June 2014 in our clinic with thrombocytopenia or developed thrombocytopenia during follow-up period.

Methods: A hundred and seventy-two patients who were hospitalized between January and June 2014 in Clinic of Internal Medicine of Tepecik Training and Research Hospital were enrolled in the study. Patients were retrospectively investigated in terms of etiology, pathophysiology of thrombocytopenia and platelet replacement therapy administered.

Results: Eighty-two female and 90 male (total n= 172) patients with a median age of 61 were included in the study. Average platelet counts at admission, and discharge were 78 800/L and 104 100/L, respectively. Thrombocytopenia depending on the solid organ malignancies was detected as the most frequent cause. There was platelet destruction in 60 , and bone marrow suppression in 112 patients. Causes of platelet destruction had occurred at a younger age relative to causes related to bone marrow suppression. An average of 1.8 units of platelet transfusion had been given to 27 patients by means of apheresis. Random platelet transfusion derived from whole blood had been given at an average dose of 19.7 units to 38 patients. When platelet counts at discharge and the number of these patients died were compared, no significant difference was found between giving platelets extracted from whole blood or by means of apheresis.

Conclusion: The etiology should be clarified in a patient who has established diagnosis of thrombocytopenia. The diagnosis can be achieved more easily with the aid of pathophysiological classification. Platelet transfusions should be performed when it needed. Greater number of prospective studies should be conducted with larger groups of thrombocytopenia patients.

Key words: Thrombocytopenia, transfusion, apheresis

Alındığı tarih: 27.05.2015

Kabul tarihi: 02.09.2015

Yazışma adresi: Ass. Mehmet Can Uğur, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Servisi, 35500 Konak / İzmir
e-mail: med.can@hotmail.com

GİRİŞ

Trombositopeni, klinikte sıkça karşımıza çıkan ve birçok ayırıcı tanıya işaret eden önemli bir bulgudur. Patofizyolojik olarak yapım azlığı veya yıkım artışına yol açan birçok hastalığın tanısında veya seyrinde trombositopeni gelişebilmektedir. Trombositopeni hastaları altta yatan nedene ve kanama bulgularına göre tedavi edilmelidir. Biz de kliniğimize trombositopeni nedeniyle yatırılan hastaları, aldıkları tanı ve transfüzyon gereksinimleri açısından retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

2014 yılı Ocak ve Haziran ayları arasında İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniğinde, yatışında veya servis izleminde trombositopeni saptanan 172 hastanın verileri geriye dönük tarandı. Bu hastaların yaş, cinsiyet, tanısı, yatış ve çıkış trombosit sayısı, tam kandan random olarak veya aferez yolu ile elde edilen transfüzyon gereksinimi ve miktarını içeren parametreleri retrospektif olarak incelendi. Elde edilen veriler istatistiksel yöntemlerle analiz edildi. P değeri <0,05 anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Değerlendirmeye alınan 172 hastadan 82'si kadın, 90'ı erkekti. Tüm hastaların yaş ortalaması 61'di. Ortalama yatış trombosit değeri: 78800/uL, çıkış değeri : 104100 /uL idi. Hastalar tanılarına göre incelendiğinde solid organ malignitesine bağlı trombositopeni %22,1 oranla en sık neden olarak saptandı. Diğer sık görülen nedenlerden karaciğer sirozu ve hipersplenizme bağlı trombositopeni %14,5, immün trombositopenik purpura %8,7, akut lösemi ve multiple myelom %6,4 olarak bulundu. Pansitopeni tablosundaki 9 ve izole trombositopeni mevcut olan 4 hastaya eksitus olması veya kendi isteğiyle taburculuk nedeniyle tanı koyulamadı (Tablo 1). Tüm hastalarda eksitus sayısı ise 21'di.

Tablo 1.

Tanı	Sayı	%
Solid malignite	38	22,1
Karaciğer sirozu	25	14,5
ITP	15	8,7
Akut lösemi	11	6,4
Myelom	11	6,4
MAHA*	9	5,4
Enfeksiyon	8	4,6
KMPH**	7	4,1
B12	6	3,5
KLL***	6	3,5
Lenfoma	5	2,9
MDS****	5	2,9
Diğer	13	7,5
Tanı koyulamayan	13	7,5
Toplam	172	100

*MAHA: mikroanjiopatik hemolitik anemi, **kronik myeloproliferatif hastalık, ***kronik lenfositik lösemi, ****myelodisplastik sendrom.

Hastalar trombositopeninin patogenezi yoluna göre trombosit yıkımı ve kemik iliği supresyonu olarak 2 grupta incelendiğinde, 60 hastada trombosit yıkımı, 112 hastada ise kemik iliği supresyonu saptandı. Patogenezi yolunun cinsiyet, yatış ve çıkış trombosit sayısı, eksitus ile anlamlı bir ilişkisi saptanmadı. Ancak trombosit yıkımı olan hastaların yaş ortalaması 57,1, kemik iliği supresyonu olanlarda 63,2 bulundu. Trombosit yıkımına bağlı nedenlerin, kemik iliği supresyonuna bağlı nedenlere göre daha genç yaşta meydana geldiği belirlendi (p=0,017).

Sadece random trombosit veya sadece aferez trombosit verilmiş hastalar ele alındığında, 27 hastaya aferez ile trombosit transfüzyonu yapılmış ve ortalama 1,8 ünite kullanılmıştı. Otuz sekiz hastaya ise tam kandan elde edilen random trombosit transfüzyonu yapılmış ve ortalama 19,7 ünite kullanılmıştı. Parametrelerin detaylı analizlerinde, trombosit transfüzyonu yapılan hastalarda çıkış trombosit değerleri karşılaştırıldığında tam kandan random trombosit veya aferez ile trombosit verilmesi arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,241) (Tablo 2). Eksitus sayıları karşılaştırıldığında ise random trombosit alanlarda 3, aferez trombosit alanlarda 5 eksitus olduğu bulundu ve arasında istatistiksel anlamlılık yoktu.

Tablo 2.

	Ortalama	Medyan	St sapma	Minimum	Maksimum	N
Aferez	97437,5	65000	84332,7	29000	285000	27
Random	108376,4	83000	148628,3	5000	1560000	38

TARTIŞMA

Kanda normalde mikrolitrede 150000 ile 450000 arasında trombosit bulunmakta ve 100000/mikrolitre altındaki değerler trombositopeni olarak adlandırılmaktadır. Trombositopeni varlığı, hastaların medikal ve cerrahi açıdan takibinde sorunlara yol açabilir. Yapılan bir çalışmada, trombositopeni varlığının, hastanede yatan hastalarda mortalitenin bağımsız bir belirleyicisi olduğu görülmüştür ⁽¹⁾. Teo ve ark. ⁽²⁾ tarafından yapılan bir çalışmada, acil servise başvuran hastaların %1'inde trombositopeni saptanmıştır.

Çok farklı nedenlerle trombositopeni gelişebilmektedir. Bu nedenler arasında ayırıcı tanı yapılırken psödotrombositopeni ekarte edildikten sonra patofizyolojik mekanizmaların göz önünde bulundurulması tанда kolaylık sağlayacaktır. Trombositopeni gelişimi majör olarak trombosit destrüksiyonu ve kemik iliği supresyonuna bağlı üretim azlığı olarak iki patofizyolojik yol ile gelişir. Trombosit destrüksiyonu sıklıkla dissemine intravasküler koagülasyon (DIC), trombotik mikroanjiyopati gibi durumlarda görülür. Trombosit üretiminde azalma ise aplastik anemi, myelodisplastik sendrom, kemoterapi ilişkili trombositopeni gibi kemik iliği yetmezliği durumlarında ortaya çıkar ⁽³⁾. Viral enfeksiyonlara bağlı trombositopenide ise her iki mekanizma da yer almaktadır. Bu nedenle trombositopenili hastaya yaklaşımda viral hepatit testleri de görülmelidir ⁽⁴⁾. Çalışmamızda, 8 hastada enfeksiyon ilişkili trombositopeni olduğu belirlenmiştir. Trombositopeni nedenlerinin patofizyolojik olarak sınıflandırılması Tablo 3'te gösterilmiştir ⁽⁵⁾. Hastalarımızda da solid malignitelerin

kemik iliği tutulumuna bağlı üretim azlığı nedeniyle gelişen trombositopeni en sık neden olarak saptandı.

Trombosit transfüzyonu, trombositopenili hastaların yönetiminde sıkça kullanılmaktadır. Bu konudaki çalışmalar genellikle kemoterapinin neden olduğu trombositopenili hastalar üzerinde yapılmaktadır ^(6,7). Transfüzyon için sıklıkla çoklu vericilerden elde edilen random trombosit ürünleri ve tek bir vericiden elde edilen aferez trombosit ürünleri kullanılmaktadır. Bir ünite aferez trombosit, ortalama 6-7 ünite random trombosit karşılık gelmektedir ⁽⁸⁾. Bu ürünlerin kullanım endikasyonları ve miktarı, etiyoloji ve kanama durumuna göre kılavuzlarca belirlenmiştir ⁽⁹⁾. Kanama bulgusu olmayan immun trombositopenili hastalarda trombosit sayısı <30,000 olmadıkça transfüzyon verilmemelidir ⁽¹⁰⁾. Bu grupta yer alan TTP ve HÜS gibi hastalıklarda zaman kaybetmeden plazmaferez uygulanmalıdır ⁽¹¹⁾.

Özellikle sık yapılan transfüzyonlarda, HLA ve ender olarak HPA antijenlerine karşı gelişen allo ve otoantikörler trombosit transfüzyonunun yönetimini karmaşık hâle getirmektedir ⁽¹²⁻¹⁴⁾. Gmur ve ark.'nın ⁽¹⁵⁾ akut lösemi hastalarında yaptığı bir çalışmada, alloimmunizasyon gelişimi açısından random ve aferez trombosit konsantreleri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada, aferez trombosit verilen hasta grubunda anti-HLA gelişimi random trombosit verilen gruba göre daha az saptanmıştır. Yine aynı çalışmada, aferez trombosit verilen hastalarda ilk transfüzyondaki trombosit sayısındaki artış ile son transfüzyondaki artış benzerken, random trombosit verilen grupta son transfüzyonda ilk transfüzyona göre daha az trombosit sayısı artışı saptanmıştır ⁽¹⁵⁾. Çalışmamızda ise random trombosit süspansiyonu verilen hastalar ile aferez süspansiyon verilen hastaların hastaneden çıkış trombosit sayıları ile mortalite oranlarında anlamlı fark saptanmadı.

SONUÇ

Trombositopeni saptanan bir hastada periferik yayma ile psödotrombositopeni ekarte edildikten sonra ayrıntılı anamnez ve fizik muayene ile gerekli

Tablo 3. Trombositopeni patofizyolojik sınıflaması.

Üretimde Azalma	Trombosit Destruksiyonu
<ul style="list-style-type: none">• Hematolojik maligniteler• Aplastik anemi• Myelodisplazi• İlaçlar: Kemoterapi, alkol vb.• Radyasyon• HIV• Vitamin D eksikliği• Herediter trombositopeni• Kemik iliğine metastaz	<ul style="list-style-type: none">• İmmun: ITP, HIT, ilaç ilişkili antikörler, HIV, posttransfüzyon purpura, bağ doku hastalığı• Non-immun: DIC, sepsis, kalp kapağı, TTP, HUS,• Splenik sekestrasyon: Hipersplenizm

laboratuvar tetkikleri uygulanarak etiyoloji aydınlatılmalıdır. Patofizyolojik olarak sınıflandırmayla tanıya daha kolay ulaşılabilecektir. Hastada trombosit sayısı çok düşükse veya kanama bulgusu varsa gerektiğinde trombosit transfüzyonu yapılmalıdır. Ancak her trombositopeni hastasında transfüzyon yapılmamalı, etiyolojiye ve periferik yaymadaki trombosit değeri ile kanama bulgularına göre hasta değerlendirilmelidir. Trombositopenili hastaya yaklaşımda daha büyük hasta gruplarıyla daha fazla prospektif çalışmaya gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

- Hui P, Cook DJ, Lim W, Fraser GA, Arnold DM. The frequency and clinical significance of thrombocytopenia complicating critical illness: a systematic review. *Chest* 2011;139:271-278. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.10-2243>
- Teo CP, Kueh YK. Incidence of thrombocytopenia in an acute care hospital. *Ann Acad Med Singapore* 1989;18(4):379-381.
- Roberto Stasi. How to approach thrombocytopenia. American Society of Hematology, 2012.
- Özatlı D. Trombositopeni: Ne Çok Nedeni Var XXXI. Ulusal Hematoloji Kongresi IV. Hematoloji İlk Basamak Kursu.
- Sudhir S, Sekhon and Vivek Roy. Thrombocytopenia in Adults: A Practical Approach to Evaluation and Management. *South Med J* 2006;99(5):491-498; quiz 499-500, 533.
- Hui P, Cook DJ, Lim W, Fraser GA, Arnold DM. The frequency and clinical significance of thrombocytopenia complicating critical illness: a systematic review. *Chest* 2011;139:271-278. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.10-2243>
- Zumberg MS, del Rosario ML, Nejame CF, et al. A prospective randomized trial of prophylactic platelet transfusion and bleeding incidence in hematopoietic stem cell transplant recipients: 10,000/L versus 20,000/microL trigger. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002;8:569-576. <http://dx.doi.org/10.1053/bbmt.2002.v8.pm12434952>
- Ileana Lopez-Plaza, Evaluation and Management of Platelet Refractoriness, Transfusion Medicine Uptade, 2001.
- British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force: guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol* 2003;122:10-23. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2141.2003.04468.x>
- Türk Hematoloji Derneği, İmmun Trombositopeni Tanı ve Tedavi Kılavuzu.
- George JN. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2000;96:1223.
- Slichter SJ. Platelet Transfusion Therapy. *Hematol Oncol Clin North Am* 1991;4:291-311.
- Kickler TS. The challenge of platelet alloimmunization: Management and prevention. *Transf Med Reviews* 1990;4:8-18. [http://dx.doi.org/10.1016/S0887-7963\(90\)70237-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0887-7963(90)70237-4)
- Delaflor-Weiss E and Mintz PD. The evaluation and management of platelet refractoriness and alloimmunization. *Transf Med Reviews* 2000;2:180-96. [http://dx.doi.org/10.1016/S0887-7963\(00\)80007-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0887-7963(00)80007-3)
- Gmur J. Delayed alloimmunization using random single donor platelet transfusions: a prospective study in thrombocytopenic patients with acute leukemia. *Blood* 1983;62(2):473-479.