



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİNE YATAN HASTALARDA
TROMBOSİTOPENİ VE ETİYOLOJİSİ**

Dr. Serdar GÜVEREN

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL

Eylül, 2018

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİNE YATAN HASTALARDA
TROMBOSİTOPENİ VE ETİYOLOJİSİ**

Dr. Serdar GÜVEREN
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ

İSTANBUL
Eylül, 2018

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Serdar GÜVEREN 'in hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİNE YATAN HASTALARDA TROMBOSİTOPENİ VE ETİYOLOJİSİ" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

UNVAN, AD ve SOYAD

KURUMU

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı:

Üyeler:

Tez Savunma Tarihi

Temizle Gönder Yazdır

Yazar Bildirimi

“İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİNE YATAN HASTALARDA TROMBOSİTOPENİ ETİYOLOJİSİ” isimli uzmanlık tezinde Dr. Serdar GÜVEREN,

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisine alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır

Eylül, 2018

İmza: _____

- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.

Dr. Serdar GÜVEREN



Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren, akademik hayatta olduğu kadar sosyal hayatta da ufukumuzu genişleten, ilk günden son güne kadar desteğini ve emeğini her daim hissettiğim, çok şeyler öğrendiğim ve örnek aldığım, tez danışmanım olmasından ayrıca mutluluk ve onur duyduğum, çok değerli hocam Prof. Dr. Aytekin OĞUZ'a,

Uzun süre birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, akademik donanımları ve deneyimleriyle yetişmemde büyük katkısı olan, tez yazım sürecinde büyük emekleri olan sevgili hocam Prof. Dr. Mehmet UZUNLULU'ya, tanıdığımız ilk günden beri herkesin hayatına farklı bakış açısı ve renk katan, tez yazımında da desteğini esirgemeyen Uzm. Dr. Hakkı Onur KIRKIZLAR'a ve beraber çalışma fırsatı bulduğum için şanslı hissettiğim değerli hocalarım Prof. Dr. İlyas TUNCER, Doç. Dr. Banu MESCİ, Prof. Dr. Esen KASAPOĞLU, Prof. Dr. Mahmut GÜMÜŞ, Prof. Dr. Mustafa ÇALIŞKAN hocalarıma,

4 yıl boyunca geçen her anın daha anlamlı olmasını sağlayan, aynı evi, aynı sevinci ve aynı hüznü yıllarca birlikte paylaşmaktan büyük mutluluk duyduğum kadim dostum Mesut AKIN' a, her zaman yanımda olan yol arkadaşım Ceren BORA' ya, destekleri için güzel insan Metin SAVUN'a,

Bu süre zarfında tanımaktan çok mutlu olduğum, kliniği koca bir aile haline getiren uzman, asistan, hemşire, hastane personeli, tıbbi sekreteriyle Göztepe Dahiliye Kliniği'nin tüm kıymetli, güzel insanlarına, tez yardımcım Zeynep Beşışık' a

Desteklerini her zaman yanımda hissettiğim sevgili aileme çok teşekkür ederim.

Dr. Serdar GÜVEREN

guverenserdar@hotmail.com

Özet

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİNE YATAN HASTALARDA TROMBOSİTOPENİ VE ETİYOLOJİSİ

AMAÇ. Trombositopeni klinikte sık karşılaşılan, basit kanamalardan hayatı tehdit edici kanamalara kadar değişken klinik spektrum gösteren ve genellikle de tanının zor konulduğu bir laboratuvar bulgusudur. Bu çalışmanın amacı İç Hastalıkları kliniklerine herhangi bir nedenle yatan hastalarda yatışı sırasında saptanan trombositopeninin etiyolojik değerlendirmesi ve bunun yaş ve cinsiyet özelliklerine göre farklılık gösterip göstermediğinin araştırılması idi.

METOD. Çalışmaya Kasım 2017 ile Nisan 2018 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma hastanesi dahiliye servislerine çeşitli sebeplerle yatışı yapılan ve yatış anında klinik olarak anlamlı trombosit değeri kabul edilen <100 bin/mm³ bulunan, 18 yaş ve üzeri 250 hasta (104 kadın, 146 erkek, ortalama yaş: 64.4 ± 5.3 yıl, 117'si <65 yaş) retrospektif ve ardışık olarak dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, detaylı fizik muayene ve özgeçmişleri ile aldıkları ilaç özellikleri dosyaları incelenerek kaydedildi. Trombositopeninin etiyolojik değerlendirmesi ve bunun yaş (≥ 65 ve <65) ve cinsiyet özelliklerine göre farklılık gösterip göstermediği belirlendi

BULGULAR. Genel olarak trombositopeni etiyolojileri sıklık sırasına göre; karaciğer hastalıkları (%19.6), ilaca bağlı (%12), miyelodisplastik sendrom (%10.4), enfeksiyonlar (%10) ve tanısı konulamayanlar (%9.6) idi. Başvuru anında trombositopenisi için önceden tanı almış hasta sayısı 102 (%40.8, trombositopeni etiyoloji sıklık sırası; karaciğer hastalıkları, lösemiler ve miyelodisplastik sendrom), klinikte yeni tanı alan hasta sayısı 148 (%59.2, trombositopeni etiyoloji sıklık sırası; ilaca bağlı, enfeksiyonlar ve yeni tanı karaciğer hastalıkları) idi. Hastaların etiyolojik dağılımları cinsiyete göre anlamlı farklılık göstermedi. Yaş özelliklerine göre etiyolojik karşılaştırmada; <65 yaş olanlarda ≥ 65 yaşa göre immün trombositopenik purpura sıklığı

anlamli yüksek ($p<0.001$), ≥ 65 yaş olanlarda <65 yaş olanlara göre enfeksiyona bağlı trombositopeni sıklığı anlamli yüksek ($p<0.028$) bulundu.

Sonuç: Bu çalışmanın sonuçları trombositopeni etiyolojik araştırmasında kronik karaciğer hastalığı varlığının ve kullandığı ilaç anamnezinin iyi sorgulanması gerektiğini, daha genç hastalarda immün trombositopenik purpura, yaşlı hastalarda ise enfeksiyonların daha ön planda düşünülmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Anahtar kelimeler: Yeni ve eski tanı trombositopeni, etiyoloji, yatan hasta



Abstract

TROMBOCYTOPENIA AND ITS ETIOLOGY IN PATIENTS HOSPITALIZED AT INTERNAL MEDICINE CLINICS

AIM. Thrombocytopenia is a common disorder with a wide clinical spectrum of diseases from fatal to simple bleeding and its etiological diagnosis is often difficult. Aim of this study was to assess etiological causes of thrombocytopenia in patients admitted to internal medicine clinics and to investigate whether there is difference in etiology according to age and gender.

MATERIAL AND METHODS. Two hundred and fifty patients (104 female, 146 male, mean age 64.4 ± 5.3 years, 117 of them <65 years old) who were consequently hospitalized for various causes, older than 18 years and with thrombocyte levels $<100.000/ \text{mm}^3$ at Istanbul Medeniyet University Goztepe Training and Research Hospital between November 2017 and April 2018 were included to the study retrospectively. Patients' demographic characteristics, physical examination reports, medications were recorded. Etiological assessment of thrombocytopenia and whether there is a difference according to age (≥ 65 and <65 and gender were evaluated.

RESULTS. Etiological causes of thrombocytopenia were; liver diseases (19.6%), medications (12%), myelodysplastic syndrome (10.4%), infections (10%) and patients without a diagnosis (9.6%). There were 102 patients with a diagnosis upon admission (40.8%, liver diseases, leukemia and myelodysplastic syndrome) and 148 patients received a diagnosis at the clinic (59.2%; medications, infections and new diagnosis of liver diseases, respectively). There was no statistically significant difference between genders according to etiological causes. Immune thrombocytopenic purpura (ITP) frequency was higher in patients with an age <65 years than ≥ 65 years ($p < 0.001$), and thrombocytopenia due to infections were higher in patients with an age ≥ 65 years than <65 years ($p < 0.028$).

CONCLUSION. Findings of this study show that when assessing etiological causes of thrombocytopenia presence of chronic liver disease and medication history should be well inquired. Also, in younger patients ITP and in older patients infections should be considered primarily.

Key words: New and prior thrombocytopenia diagnosis, etiology, hospitalized patients



İçindekiler

Şekil Listesi	x
Tablo Listesi	xi
Kısaltmalar	xii
GİRİŞ ve AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
2.1. HEMATOPOEZ.....	3
2.1.1. Trombopoez	5
2.2. HEMOSTAZ	6
2.2.1. Trombosit fonksiyonları	8
2.3. TROMBOSİTOPENİ.....	10
2.3.1. Tanı	10
2.3.2. Trombositopeni belirtileri	10
2.3.3. Trombositopeni nedenleri.....	10
2.3.3.1. Psödötrombositopeni.....	10
2.3.3.2. Kalıtsal nedenler	11
2.3.3.3. Konjenital nedenler	11
2.3.3.4. Edinsel Nedenler	11
GEREÇ VE YÖNTEM	34
3.1. ÇALIŞMANIN TASARIMI.....	34
3.2. ÇALIŞMA	34
3.3. İSTATİSTİK YÖNTEMLER	35
BULGULAR	36
TARTIŞMA ve SONUÇ	42
5.1. TARTIŞMA	42
5.2. TEZİN KISITLILIKLARI	47
5.3. SONUÇLAR.....	48
Kaynaklar	49
Etik Kurul Onay Formu	58

Şekil Listesi

2.1:	Hematopoez basamakları.....	4
2.2:	Trombosit yapımı ve düzenlenmesi	6
2.3:	Koagülasyon kaskadı.....	7
2.4:	Psödotrombositopenide periferik kan yayması örnekleri.....	11
2.5:	Periferik kan yaymasına bağlı trombositopeni algoritması	13
2.6:	İTP hastalarında tedavi algoritması.....	16
4.1:	Etiyolojiye göre hastaların dağılım grafiği.....	39

Tablo Listesi

2.1:	Trombosit adezyon ve aktivasyonunda yer alan reseptör ve ligandlar	9
2.2:	İmmun ve İmmun olmayan HİT'in ayrımı.....	19
2.3:	HİT tanısında 4T skorlaması.....	19
2.4:	HİT tedavisi	20
2.5:	Aplastik anemi etiyojisi	23
2.6:	Aplastik Anemi sınıflandırması	25
2.7:	TTP ve HÜS'de klinik bulgular ve bunların yüzde olarak sıklıkları (50)	26
2.8:	TTP ve HÜS'de laboratuvar bulguları-I (50).....	27
4.1:	Demografik özellikler	36
4.2:	Cinsiyete göre demografik özelliklerin karşılaştırılması	37
4.3:	Yaşa göre demografik özelliklerin karşılaştırılması.....	37
4.4:	Tanı zamanına göre hastaların etiyojisi dağılımı	38
4.5:	Etiyojisiye göre hastaların dağılımı	39
4.6:	Cinsiyete göre hastaların etiyojisi dağılımı	40
4.7:	Yaşa göre hastaların etiyojisi dağılımı.....	41

AA.....	Aplastik anemi
ADP	Adenozin difosfat
ALL	Akut lenfoblastik lösemi
Allo-KHN.....	Allojenik kök hücre nakli
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	Ebstein 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
LDH.....	Laktat dehidrogenaz
LPA	Lizofosfatidik asit,
M-CSF	Makrofaj koloni stimüle edici faktör
MDS	Myelodisplastik sendrom
PAR.....	Proteazla aktive olan reseptör.
PDW	Trombosit Dağılım Aralığı
PIA1	Trombosit A1

Kısaltmalar

PNH	Paroksizmal noktürnal hemoglobinüri
SLE.....	Sistemik lupus eritematozus
TF4	Trombosit faktörü 4
TTP	Trombotik trombositopenik purpura
VWF	Von willebrand faktör



GİRİŞ ve AMAÇ

Trombositopeni klinikte sık karşılaşılan, basit kanamalardan hayatı tehdit edici kanamalara kadar değişken klinik spektrum gösteren ve genellikle de tanının zor konulduğu bir laboratuvar bulgusudur (1,3). Yapılan araştırmalarda acil servise başvuran hastaların yaklaşık %1'inde trombositopeni saptanmıştır (2). Trombosit sayısının $<150000/\text{mm}^3$ olması trombositopeni olarak tanımlanmaktadır, bununla birlikte eşik değer $100000/\text{mm}^3$ olarak bulunması klinik olarak anlamlı trombositopeni olarak kabul edilmektedir çünkü trombosit sayısı $100-150 \times 10^9/\text{L}$ arasında olan erişkinlerde herhangi bir klinik bulgu beklenmediği gibi tedavi endikasyonu dabalunmamaktadır ve takiplerinde derin trombositopeni gelişme riski oldukça düşüktür (1,3,4).

Trombositopeni bir hastalık değil, bir bulgudur. Trombositopeni nedeni araştırılmak üzere kliniğe başvuran hastalardan alınan iyi bir hikaye ve yapılan fizik muayene ve birtakım temel laboratuvar testleri ile etiyolojik nedene ulaşılabilir. Trombositopeni dört şekilde oluşabilir; azalmış trombosit yapımı, artmış trombosit kullanımı veya yıkımı, trombositlerin dalakta sekestrasyonu ve masif kan transfüzyonu sonrası dilüsyonel trombositopeni. Trombositopeni nedenleri kalıtsal trombositopenik sendromlar, konjenital sebepler, edinsel immünolojik nedenler ve edinsel immünolojik olmayan nedenler olarak dört grupta sınıflandırılabilir (5,6). En sık görülen trombositopeni nedeni ise hızlanmış yıkımdır. Kanamaların en sık sebebi olarak gösterilen trombositopenide hastalarda kendiliğinden veya hafif travmalardan sonra bile kanamalar görülebilir. Genellikle trombosit sayısı $50000/\text{mm}^3$ 'ün altına düştüğünde klinik belirti verir. Trombosit sayısı $30000/\text{mm}^3$ 'ün altına düştüğünde ise kendiliğinden dışeti

ve burun kanamaları olabilir. $10000/mm^3$ 'ün altındaki trombosit sayılarında ise hayatı tehdit edici kanamalar görülebilir (7).

Her ne kadar trombositopeni nedeniyle hastaneye yatan veya başka bir nedenle hastaneye yatıp, yatışı veya takibinde trombositopeni saptanan hastalar klinik pratikte sık karşılaşılan bir durum olsa da, "Etiology of thrombocytopenia, hospitalized patients, turkey" anahtar kelimeleri ile yapılan Pubmed taramamızda ülkemizde yürütülmüş ve yatan hastalarda trombositopeni etyolojisini araştıran yeterli veriye ulaşamamıştır.

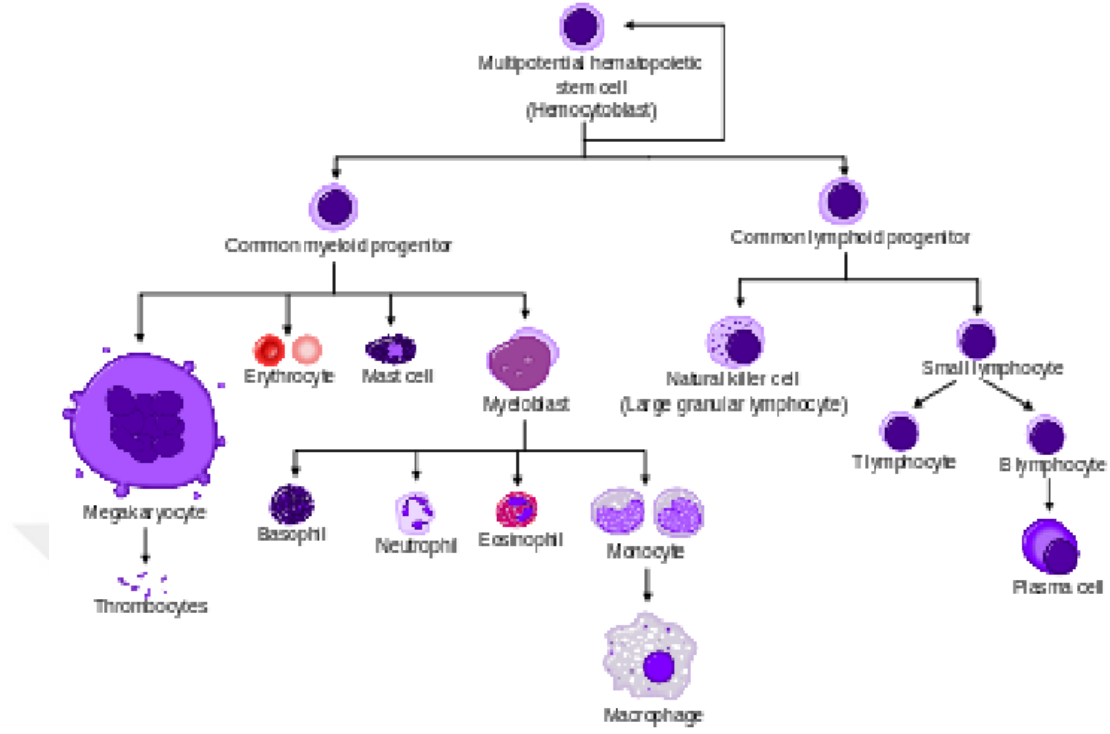
Bu çalışmanın amacı İç Hastalıkları kliniklerine herhangi bir nedenle yatan hastalarda yatışı sırasında saptanan trombositopeninin etiyolojik değerlendirmesi ve bunun yaş ve cinsiyet özelliklerine göre farklılık gösterip göstermediğinin araştırılması idi. Bu çalışmanın literatüre katkısı yatan hastalarda trombositopeni saptandığında etiyolojiye yönelik bir öngörü sağlamasıdır.

GENEL BİLGİLER

2.1. HEMATOPOEZ

Hematopoez kan hücrelerinin yapımına denir. Çevresel kan hücrelerinin ömürleri sınırlıdır ve belli bir süre sonra yıkılırlar. Örneğin granülositler 5-6 saat, trombositler yaklaşık 8-10 gün, eritrositler ise yaklaşık 120 gün sonra yıkılırlar. Bu yıkımın karşılanması ve kan hücrelerinin çevresel dolaşımdaki sayılarının dar sınırlarda tutulabilmesi için devamlı bir yapım gereklidir.

Hematopoez sağlıklı erişkinlerde kemik iliğinde yerleşmiş hücreler tarafından yapılır. Kemik iliğinde morfolojik olarak tanınabilen genç hücreler ve bunlardan sayıca çok az olan ve morfolojileri tam olarak bilinmeyen kök hücreler mevcuttur. Hematopoezden bu kök hücreler sorumlu tutulur. Kök hücrelerin çoğalma, kendini yenileme, farklılaşma ve olgunlaşma yetenekleri vardır. Bir kök hücresi çoğalır ve farklılaşarak diğer bir kök hücresini meydana getirir. Bu kök hücresi yine çoğalarak ve daha sınırlı bir diziye farklılaşarak daha fazla sayıda ve daha olgun hücrelerin oluşmasını sağlar. Sonuçta farklılaşmanın son ürünü kanın şekilli elemanları meydana gelir (8) (Şekil 2.1).



Şekil 2.1: Hematopoez basamakları

Kök hücreler farklılaşma yeteneklerine göre totipotent, pluripotent ve multipotent olmak üzere üç sınıf altında toplanırlar:

- *Totipotent:* teorik olarak bir organizmayı oluşturma yeteneğine sahip hücreler,
- *Pluripotent:* endoderm, ektoderm, mezoderm germ dizilerine ait dokuları oluşturma yeteneğine sahip hücreler,
- *Multipotent:* daha sınırlı sayıda hücre dizisine farklılaşan kök hücrelerdir.

Erişkin kök hücrelerin en iyi bilineni pluripotent özellikteki hematopoetik kök hücrelerdir (HKH). HKH'ler benzerlerini yaparak devamlılığı sürdürürken aynı zamanda diğer hücelere farklılaşmak suretiyle miyeloid-lenfoid serileri oluşturacak olan multipotent progenitör öncü hüceleri meydana getirirler. HKH bu süreçte çeşitli büyüme faktörlerinin ve sitokinlerin kontrolü altındadır (2). Bu düzenleyicilerin etkisi ile HKH ve progenitör

hücrelerden bölünme, farklılaşma ve olgunlaşma yoluyla olgun periferik kan hücreleri meydana gelir (Şekil 2.1).

Özetle: Tüm kan hücreleri ortak pluripotent kök hücreden oluşur ve bu hücreler kemik iliğinde Myeloid Dizi veya Lenfoid Dizi hücrelerine dönüşmeye yönlendirilir. Multipotent myeloid kök hücreler ise tüm myeloid dizi hücrelerini - eritrosit, granülosit (nötrofil, eozinofil, bazofil), monosit ve plateletleri oluşturur ve lenfoid kök hücreler lenfoid dizi hücrelerine (B ve T lenfositler) dönüşür. Sonuç olarak kemik iliğinde toplanan Hematopoetik Kök Hücreler hastalarda hematopoezin tam restorasyonunu yapabilir.

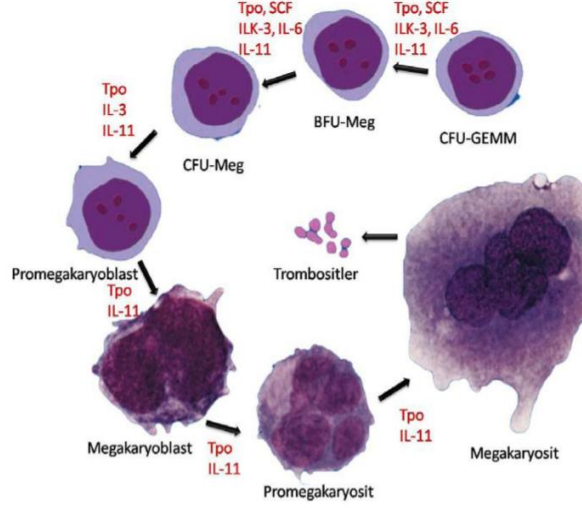
Hematopoetik Büyüme Faktörleri ise:

- 1- GM-CSF
Granulosit-Makrofaj Koloni Uyarıcı faktör
- 2- M-CSF
Makrofaj Koloni Uyarıcı faktör
- 3- Eritropoietin
Eritropoezi uyarır
- 4- Trombopoetin
Megakaryopoezi uyarır

2.1.1. Trombopoez

Megakaryositik kök hücreden itibaren kemik iliğinde ilk olarak megakaryoblast ve sırası ile juvenil megakaryosit ve granüler megakaryosit meydana gelir. Granüler megakaryositlerden ayrılan sitoplazmalar kan dolaşımına geçerken parçaları ayrılarak trombositleri verirler. Megakaryositler çok büyük hücreler olup; 35-160µm çapındadırlar. Çekirdek düzensiz loblaşmalar gösterir ve nükleolus yoktur. Sitoplazma geniş olup azürofil granüller içerir. Granüler megakaryositlerden ayrılan sitoplazmalar kan dolaşımına geçerken parçaları ayrılarak trombositleri verirler. Megakaryositler kemik iliği sinuzoidlerine yakın yerleşimli olup; sitoplazmalarında protrombosit denen uzun çıkıntılar bulunur. Bu oluşumlar sinuzoid membranını geçer ve venöz sinüzoidlere ulaşır. Daha

sonra kopar, parçalanır ve trombositleri oluşturur. Her bir megakaryosit sitoplazmasından 2.000-4.000 arasında trombosit oluşur (8,10).



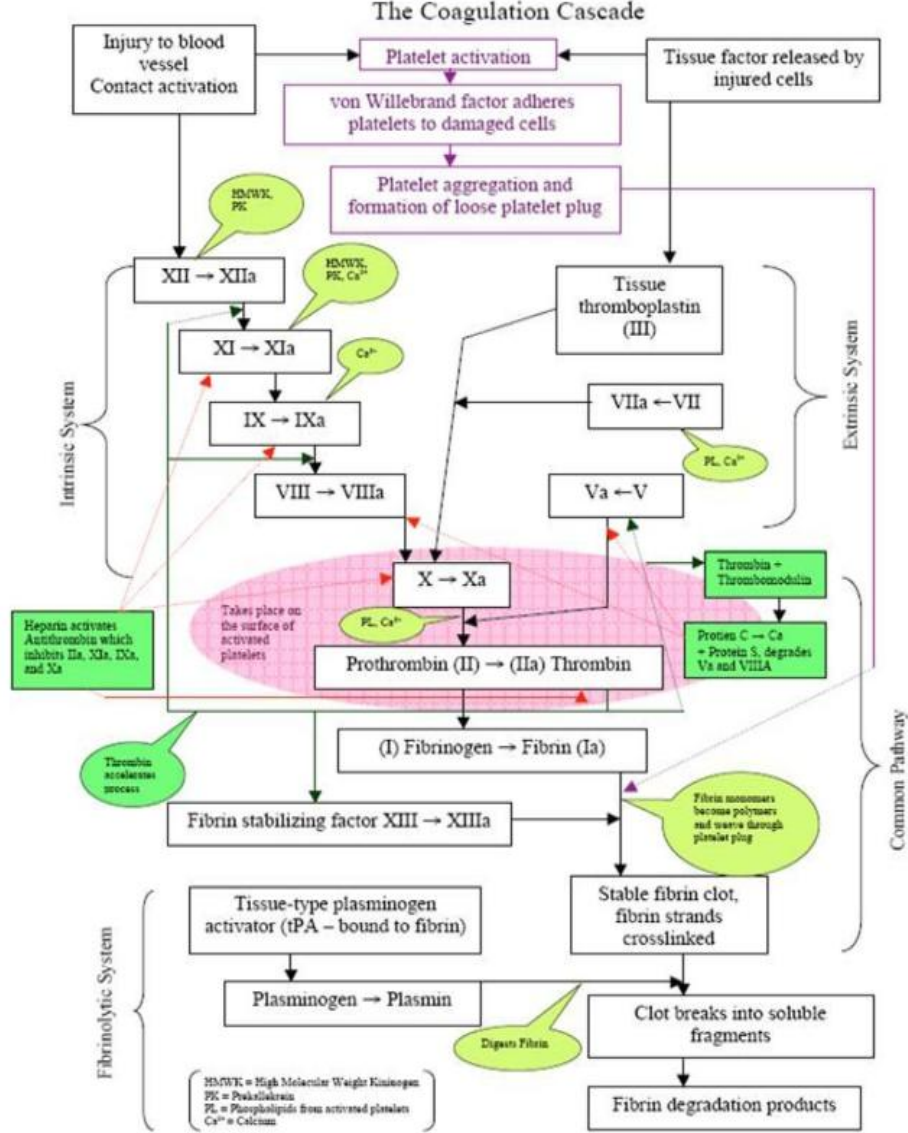
Şekil 2.2: Trombosit yapımı ve düzenlenmesi

Yaşlanan trombositler dolaşımdan dalak tarafından uzaklaştırılır. Ömürleri yaklaşık 8-10 gün kadardır. Bir megakaryoblasttan trombosit meydana gelmesi için gereken süre yine 10 gün dolaylarındadır. Trombositlerin içinde, genelde orta kısımda, azürofil granüller (granülomer) yer alır ve sitoplazmasının kenar kısmı açık mavi (hyalomer) görünür. Bu granüller içinde pıhtılaşma faktörleri, Adenozindifosfat (ADP), Adenozintrifosfat (ATP), katekolaminler, serotonin ve kalsiyum bulunur. Tüm trombositlerin yaklaşık üçte biri kadarı dalaktadır (8).

2.2. HEMOSTAZ

Kanın dolaşımında sıvı şeklinde kalmasını sağlayan fizyolojik mekanizmaya denir. Bu mekanizma kanın sıvı halde kalmasını sağladığı gibi, kan damarlarında travma sonucu oluşan kanamayı durdurduğu ve daha sonra aynı damarın fonksiyonunu devam ettirmesi için damarın pıhtıdan temizlenerek açıldığı ve bu fonksiyonu da hemostaz aracılığı ile gerçekleştirdiği bilinmektedir. Hemostaz mekanizmasının üç önemli komponenti vasküler yapılar, koagülasyon sistemi ve trombositler, fibrinolitik sistemdir (11). Herhangi bir etkiyle damarın zedelenmesiyle

oluşan kanamada hemostazın oluşabilmesi amacıyla bu sistemler sırasıyla; vasküler sistem, trombositler, koagülasyon sistemi, fibrinolitik sistemin (tamir proçesi) devreye girmesi ile sağlanacaktır.



Şekil 2.3: Koagülasyon kaskadı

Hemostazda etkili faktörler:

- Vazokonstrüksiyon
- Trombosit tıkaç oluşumu (Primer hemostaz)
- Sekonder hemostaz
- Fibrinolizis

2.2.1. Trombosit fonksiyonları

Trombositler, hemostaz ve tromboz sürecinde önemli rol oynarlar. Kanın normal sirkülasyonunda damar bütünlüğünü sağlayarak ve hasar durumunda kanamayı önleyerek katkıda bulunurlar. Trombositlerin trombüs formasyonundaki işlevlerinin gerekliliğine karşın aterosklerotik plak üzerinde geniş trombüs oluşumu kan akımını tıkayabilir ve akut miyokart enfarktüsüne, inme (stroke) neden olabilir (12,13). Bu nedenle trombosit ile indüklenen trombüs formasyonu önemli bir fizyolojik ve patolojik yanıttır. Damar duvarı hasarlandığında, trombositler açığa çıkan subendotelial matrikse toplanırlar ve oluşturulan hemostatik plak ile damar duvarından sızıntı önlenir (14). Trombositler hemostatik sürece iki farklı yolla katılır. Birincisi, hemostatik tıkaçın oluşmasına yol açan adezyon ve yapışma fonksiyonlarıdır. Trombositlerin trombüs oluşturma kapasitesi, agregasyon yeteneklerine bağlıdır (15). Diğer yol, oluşturdukları fosfolipid yüzey ile koagülasyon sisteminin aktivasyonudur. Koagülasyonun gelişimi ve hemostatik tıkaçın sağlanması için katalitik bölge olarak görev yaparlar. Trombositler tam hemostaz için, her iki işlevi de gerçekleştirmelidir. Trombositler önemli sekreter etkilerde sahiptirler. Trombosit aktivasyonu sırasında, adeziv proteinler, koagülasyon ve büyüme faktörleri yüzeyde açığa çıkar ya da salgılanırlar. Bu proteinlerin bazıları, lökositler ve endotel hücresi ile trombosit arası çapraz etkileşimleri kolaylaştırır. Böylece trombositler, inflamatuvar, proliferatif olaylarda, doku "remodeling" ve yara iyileşmesinde kritik rol oynarlar (15,16,17,18). Trombosit adezyonu, hemostatik tıkaç oluşumunun ilk basamağıdır.

Endotelde hasar oluştuğunda, trombositler subendotelial dokuya vWF (Von willebrand faktör)'ün aracılığıyla adezyona 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. 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 (18,20). Trombosit aktivasyonunda yer alan reseptör ve ligandlar Tablo 2.1'de verilmiştir.

Tablo 2.1: Trombosit adezyon ve aktivasyonunda yer alan reseptör ve ligandlar

<i>Trombosit Adezyonu</i>		<i>Trombosit aktivasyonu</i>	
<i>Reseptör</i>	<i>Ligand</i>	<i>Reseptör</i>	<i>Ligand</i>
<i>GPIIb-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>$\alpha 2$-AR⁶</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.

2.3. TROMBOSİTOPENİ

2.3.1. Tanı

Tam kan sayımında 150000 - 450000/mm³' arası trombosit bulunur. Bu sayının 150000/mm³'den az olmasına trombositopeni denir. Toplumun yaklaşık %2,5'unda görülür.

2.3.2. Trombositopeni belirtileri

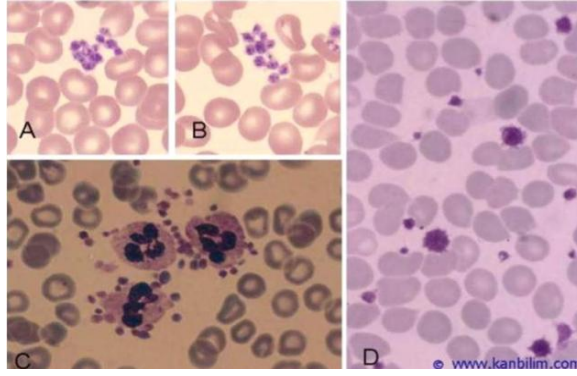
Trombositopenide başlıca belirtiler: peteşi, kutanöz purpura, ekimoz, dişeti kanaması, epistaksis, menoraji, gastrointestinal kanamalar ve hematüridir, sıklıkla mukakutanöz kanamalarla kendini gösterir. Derin visseral kanamalar, hemartrozlar ve derin kas içikanamalar trombositopenide nadir olarak görülür; bu tür kanamalar daha çok koagülasyon defektleri ile ilişkilidirler.

2.3.3. Trombositopeni nedenleri

2.3.3.1. Psödötrombositopeni

Gerçekte trombositopeni olmadığı halde sayımlarda trombosit sayısı düşük bulunabilir. Trombositopenisi olan ama peteşi ve ekimozları olmayan hastalarda bu durumdan şüphelenilmelidir. Bu durum dev trombositlerin ve trombosit satellitizminin varlığında meydana gelebilirse de en sık görülen sebep trombosit kümeleşmesidir. Psödötrombositopenideki trombosit kümeleşmesi antikoagulana bağımlı trombosit aglütinineri ile oluşur (Şekil 2.4).

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 (19).



Şekil 2.4: Psödötrombositopenide periferik kan yayması örnekleri

2.3.3.2. Kalıtsal nedenler

- Trombositopeni- Radius yokluğu (TAR) sendromu
- Wiskott- Aldrich Sendromu
- May Hegglin anomalisi
- Bernard- Soulier sendromu
- Gri trombosit sendromu

2.3.3.3. Konjenital nedenler

- İntrauterin viral enfeksiyonlar
- Annenin kullandığı ilaçlar (tiazid diüretik, oral antidiyabetikler, etanol, steroidler, kinin ve kinidin)
- Annede İdiyopatik Trombositopenik Purpura (İTP) veya diğer immünolojik hastalıklar
- Neonatal alloimmun trombositopeni

2.3.3.4. Edinsel Nedenler

(a) Trombosit Yıkım Artışı

İmmünolojik Nedenler:

- İdiyopatik
- İnfeksiyonlar: Virusler (en sık HIV, EBV, CMV olmak üzere), bakteriler, riketsiya, mikoplazma ve diğerleri.

- İlaçlar: Kinin, kinidin, altın, rifampin, trimetoprim sulfometaksazol ve diğerleri.
- Lenfoproliferatif hastalıklar
- Kollajen vasküler hastalıklar
- Posttransfüzyonel purpura

İmmün Olmayan Nedenler:

- İnfeksiyonlar
- Dissemine İntravasküler Koagülasyon (DİK)
- Trombotik Trombositopenik Purpura (TTP)
- Hemolitik Üremik Sendrom (HÜS)
- Preeklampsi/Eklampsi ve HELLP (hemoliz, yüksek karaciğer enzimleri ve düşük trombosit sayısı) Sendromu
- Masif Transfüzyon
- Gestasyonel Trombositopeni

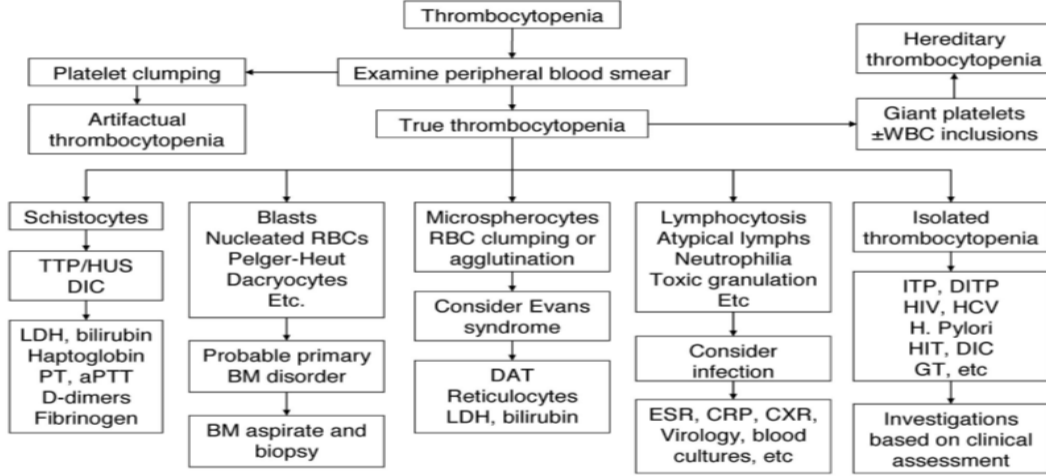
(b) Trombosit Yapımının Bozulması

- Kemik iliğini infiltre eden hastalıklar (lösemi, lenfoma, plazmasitom, solid tümör metastazları, amiloidoz ve diğerleri)
- Miyelodisplastik sendrom (MDS)
- Aplastik anemi
- Kemoterapi
- Radyoterapi
- İnfeksiyonlar (HIV, CMV, Parvovirus, Tüberküloz, Bruselloz ve diğerleri)
- B12 vitamini ve folik asit eksiklikleri
- Paroksizmal Noktürnal Hemoglobinüri

(c) Trombositlerin Anormal Dağılımı

- Hipersplenizm
- Hipotermi

- Masif kan transfüzyonu (24 saatte 20 ünite ve üzeri kan transfüzyonu sonrası dilüsyonel trombositopeni)



Şekil 2.5: Periferik kan yaymasına bağlı trombositopeni algoritması

I. İmmun Trombositopenik Purpura (İTP)

trombositlere karşı gelişmiş otoantikörler sonucu trombositlerin prematür yıkımı ile oluşan otoimmün bir hastalıktır. İTP, ek hastalık olup olmamasına göre primer veya sekonder, hastalık süresine göre ise akut-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 ve plazmada anti trombosit antikörler mevcuttur (22). İTP olgularının çoğu otoimmün olmakla beraber özellikle viral infeksiyonlar tetikleyebilir. Antitrombosit antikörleri (IgG-İmmün globulin G) trombositlerin membranlarına yapışarak onların dalaktaki makrofajlar tarafından tutulmalarına ve dolaşımdan hızla uzaklaşmalarına sebep olur ve sonuçta dolaşımdaki trombositlerin sayıları azalır (23).

Patofizyoloji: İmmun Trombositopenik Purpura’da en sık karşılaşılan trombositopeni nedenlerindedir ancak patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Trombositler Fc reseptörleri aracılığıyla başta dalak olmak üzere retikuloendotelial sistemde makrofajlar tarafından fagosite edilirler. Makrofajların antikörleri tanıyıp trombositleri fagosite etmeleriyle trombositlerin yaşam süresi kısalmıştır. Yapılan sintigrafik çalışmalarda

normalde 5-7 gün olan trombosit yaşam süresi 1-4 saate kadar inmiştir (24,25). İTP patogenezinde bir mekanizma da azalmış trombopoetin seviyeleri ve megakaryopoezin disregülasyonudur (26,27). Trombosit kinetiği ile ilgili çalışmalar neticesinde megakaryositlerin ve trombositlerin immün ilişkili supresyonuna dair birçok kanıt elde edilmiştir (28,29). İTP'de antikor bağlamış trombositlerin aktif hale gelmesiyle prokoagülan sistem bozulmaktadır ve protein C inhibitör, serum amiloid A, trombospodin seviyeleri de buna bağlı olarak yüksek bulunabilir (30,31). IL-6 ve P-selektin gibi moleküllerin seviyeleri artmış olarak saptanmaktadır (32).

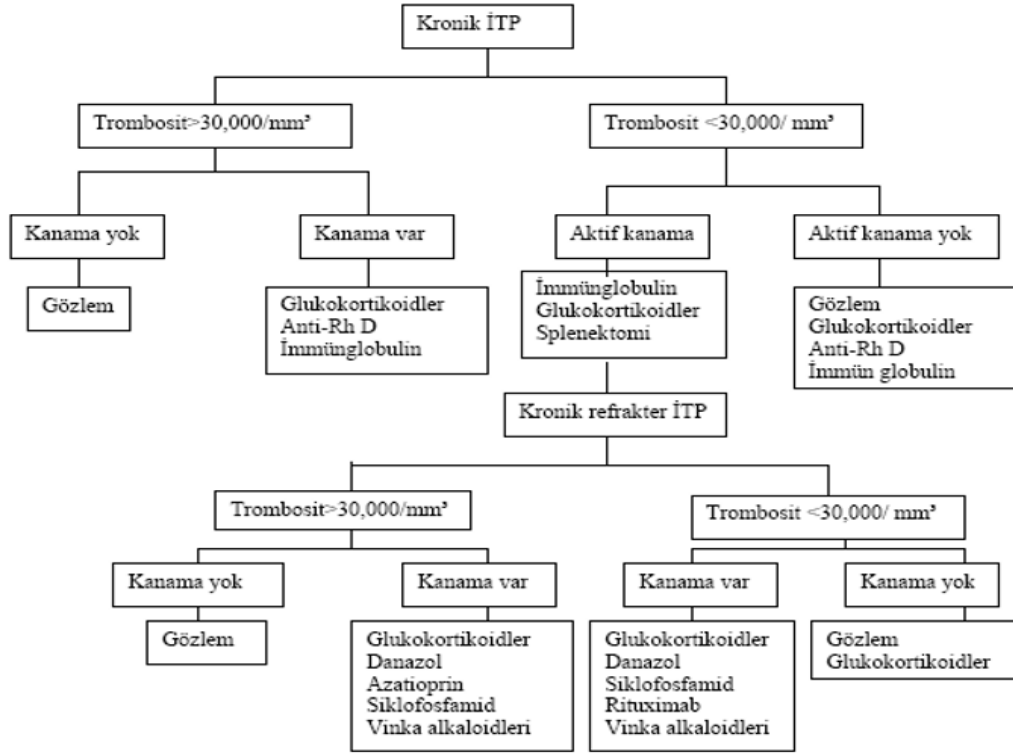
Klinik Bulgular ve Laboratuvar: İmmun Trombositopenik Purpura çocuk ve genç erişkinlerde daha çok görülür. Kadınlarda 3 kat daha sıktır. Çocukluk yaşlarında görülen akut İTP akut bir kanama tablosuyla ani bir başlangıç gösterebilir ancak erişkinlerde görülen şekli olan kronik İTP sinsi bir başlangıç 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 görülebilir. Akut İTP de çocuklarda ağızda hemorajik büllerin görülmesi karakteristiktir. Hematüri, serebral ve retinal kanamalar, kadınlarda menoraji görülür (33). En önemli laboratuvar bulgusu trombositopeni ve trombosit anizositozudur. Çevresel kan yaymalarında atipik şekilli irili ufaklı trombositler görülür. Trombosit Dağılım Aralığı (Platelet Distribution Width-PDW) yükselmiştir. Eğer kanama varsa başlangıçta normokrom normositer bir anemi, uzun süren kanamalardan sonra ise demir eksikliği anemisi (hipokrom mikrositer anemi) görülür. Lökosit sayısı genellikle normaldir ancak kan kaybı varsa lökositoz görülebilir. Amerikan Hematoloji Cemiyeti 60 yaşın altında, tipik klinik prezentasyonu olan, ilk basamak tedaviye iyi yanıt veren veya splenektomi düşünülmemeyen olgularda ilk değerlendirmede kemik iliği incelemesini önermemektedir (27). Bununla beraber bazı hematologlar çocuklarda ve kırk yaşın üzerindeki erişkinlerde myelodisplazi ve lösemi ayırıcı tanısı için kemik iliği incelemesinin mutlaka yapılmasını istemektedirler (34,35). Kemik iliğigenellikle normaselüler olmakla birlikte megakaryosit sayısı, azalmış-normal ya da artmış olabilir. Büyük, tek nükleuslu, genç (immatür) megakaryositler görülür. Trombosit oluşumu

yoktur. Kronik İTP olgularının 2/3'sinde trombositlere karşı gelişmiş otoantikorlar bulunur. Bu antikorların % 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 (48).

Tanı: İTP tanısında öncelikle anamnez ve fizik muayeneyi tamamlayan laboratuvar incelemeleri ile trombositopeni yapan hastalıkların bulunup bulunmadığını araştırılır.

Trombosit sayımı yapılarak immün trombositopenik purpura, non-trombositopenik purpuralardan (vasküler purpuralar ve kalitatif trombosit hastalıkları), çevresel kan ve kemik iliği incelenerek trombositopeniye sebep olan akut lösemi, miyelodisplastik sendrom ve miyelofitizi gibi kemik iliğinin malign hastalıklarından, 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, SLE'de pansitopeniye eşlik eden multiorgan tutuluşlarının ve eklem yakınmalarının, vasküler bulguların olması ile ve laboratuvar bulguları ile SLE'den ayırt edilir. Birçok ilacın (kinidin, heparin, altın tuzları vs) trombositopeni yaptığı bilinmekte olup hastanın ilaç kullanıp kullanmadığının da sorulması gerekir (36).

Tedavi: Tedavi; yaş trombosit sayısı, kanama durumu ve tedaviye cevaba göre değerlendirilir (Şekil 2.6).



Şekil 2.6: İTP hastalarında tedavi algoritması

II. İnfeksiyonların seyrinde görülen trombositopeniler

Sitomegalovirüs (cmv), Epstein-Barr virüsü (ebv) ve hantavirus gibi birçok viral infeksiyon ve mikoplasma, mikobakteri ve malarya gibi birçok infeksiyöz hastalığın seyrinde 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 ün etkisi ile oluşan trombosit fagositozudur. Trombositopeni Human Immunodeficiency Virus (HİV) infeksiyonlu hastalarda da sık görülür. HİV negatif homoseksüel erkeklerde ve intravenöz uyuşturucu kullananlarda da trombositopeni siktir. Bu muhtemelen bunlarda sık görülen hepatite bağlıdır. HİV infeksiyonlu hastalarda görülen trombositopeninin en önemli sebebi kemik iliğinde hematopoeze katkıda bulunan makrofaj ve mikrovasküler endotelial hücreler gibi hücrelerin HİV le infekte olmaları sonucu ineffektif trombosit yapımıdır. Hematopietik progenitör hücrelerin HİV'le infekte olması trombositopeniden sorumlu değildir. Azalmış trombosit yapımına ilaveten kısalmış trombosit yaşam süresi de trombositopeniden sorumludur. Artmış

trombosit destrüksiyonu immün trombosit hasarının bir sonucu olabilir. Trombosit membran glikoproteinlerinden Ib/IX ve IIb/IIIa komplekslerine karşı otoantikörler gelişebilir. HIV enfeksiyonlu hastalarda GPIIIa antitrombosit antikörleri da bulunabilir. HIV enfeksiyonlu hastalardaki trombositopeni antiretroviral tedavi ile düzelir. Ağır ve semptomatik trombositopenisi olan hastalar ağır İTP gibi tedavi edilir (38).

III. Lösemiler

Lösemiler lenfoid ve myeloid seride oluşan matürasyon defekti sebebiyle klonal immatür hücrelerin birikimi ile meydana gelen hastalıklardır. Lösemiler başlıca iki ana grupta toplanabilir:

- I. Akut lösemiler; Akut lenfoblastik lösemi (ALL), Akut myeloblastik lösemi (AML)
- II. Kronik lösemiler; Kronik lenfoblastik lösemi (KLL), Kronik myeloblastik lösemi (KML)

Akut lösemi insidansı 100.000'de 5'dir. ALL en sık çocukluk çağında görülür. AML 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 hemoglobüri (PNH) zemininde AML gelişebilir (44).

Klinik Bulgular ve Laboratuvar: Pansitopeni semptomları genellikle ön plandadır, Anemi ve semptomları tanı anında sıktır. Trombositopeniye 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 prognozu gösterir.

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. AML-M3'de hasta DİK (yaygın damariçi 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 (44).

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

IV. İlaçlara Bağlı Trombositopeniler

Bu hastalarda ilaçlara bağlı olarak oluşan antikorlar trombositlerinin immün olarak yıkımına neden olurlar. Bu ilaçların başında *kinin, kinidin, sulfamidler, fenitoin, metildopa, heparin ve dijital* gelmekle birlikte, potansiyel olarak kullanılan tüm ilaçların trombositopeni yaptığı düşünülmelidir. İlaçlara bağlı trombositopeni genellikle ilaç kullanılmaya başladığından ortalama 14 gün sonra gelişebildiği gibi yıllar sonrasında ortaya çıkabilir. Tanı diğer trombositopeni yapan nedenlerin ekarte edilmesi ve ilaç kullanma hikayesi ile birlikte ilacın kesilmesiyle birlikte trombositlerin yükselmesi ile konulur. Tedavide steroidler genellikle verilmesine karşın yararı tartışmalıdır. Majör kanamalarda platelet transfüzyonu, yüksek doz steroid ve intravenöz immünglobulin verilebilir.

Heparine bağlı trombositopenide (HİT)

İki tipte trombositopeni ile karşılaşılmaktadır: Non-immün ve immün tip (Tablo 2.2).

Non-immün tipte genellikle trombosit sayısı 50 000/mm³ üzerindedir. Trombositopeni heparin başladıktan hemen sonra gelişebilmekte ve heparin devam edilmesine rağmen trombositopeni kaybolmaktadır. Bu durumun heparine bağlı olarak trombosit agregasyonuna bağlı olarak ortaya çıktığı ileri sürülmektedir. İmmün tipte ise klinik olarak daha ağır seyretmekte ve

trombosit değerleri diğer ilaçlara bağlı trombositopeniler kadar düşük değildir. Klinik olarak trombositopeni heparin başlandıktan 5-8 gün sonra oluşur ve asıl major problem trombozudur. Venöz trombozlar arteriyal trombozlara oranla daha sık izlenir (Tablo 4).

Tablo 2.2: İmmun ve İmmun olmayan HİT'in ayrımı

Değişkenler	İmmun tip (Tip-2) HİT	İmmun olmayan(Tip-1) HİT
Sıklık	%2-3	%10-30
Trombositopeni derecesi	Orta veya Ağır	Hafif
Heparin başlanmasından sonra geçen süre	>5 gün önce (100 gün önce heparin almış ise çok daha kısa sürede de gelişebilir.)	<5 gün önce
HİT antikorları*	Yüksek	Yok
Tromboz riski	Var	Düşük
Tedavi	Heparinin kesilmesi; alternatif antikoagülan verilmesi	Sadece gözlem

*Anti PF-4 Ab (platelet faktörü-4 antikor) gibi. HİT: heparin ilişkili trombositopeni

HİT tanısı için yapılan testler zor olup, tanıdaki değerleri tartışmalıdır.4T skorlaması kullanılır (Tablo 2.3).

Tablo 2.3: HİT tanısında 4T skorlaması

Puan	2	1	0
Trombositopeni	Trombosit sayısında >%50 düşüş veya en düşük değer 20-100 bin/ μ L	Trombosit sayısında %30-50 düşüş veya en düşük değer 10-19 bin/ μ L	Trombosit sayısında <%30 düşüş veya en düşük değer 10 bin/ μ L
Trombosit sayısında düşüş zamanı	Tedavinin ilk5-10 gününde veya < ilk24 saat içindeve son 30 gününde heparin kullanmaöyküsü	Heparin başlanmasından 10 gün sonra veya başlama zamanı kesin bilinmiyor ise veya tedavinin ilk 24 saati içinde ve son 31-100 gün içinde heparin kullanım öyküsü	Heparin tedavisinin ilk 4 günü içinde(yakın zamanlarda heparin kullanımı olmayan hastalarda)
Tromboz veyadiğer olaylar	Kanıtlanmışyeni tromboz;deri nekrozu veya heparin bolusundan sonra akutsistemikreaksiyon	İlerleyici, tekrarlayıcı veyasessiz tromboz;eritemli derilezyonları	Bulgu yok
Trombositopeniye yol açabilecek diğer sebepler	Yok	Olası	Var

- 4 T' skorunun değerlendirilmesi:
- Skor 0 - 3: HIT olasılığı düşük
 - Skor 4 - 5: HIT olasılığı orta
 - Skor 6 - 8: HIT olasılığı yüksek. (62)

Tablo 2.4: HIT tedavisi

1. Heparin tedavisi sırasında günlük trombosit takibi yapılmalıdır
2. Akut trombositopeninin diğer sebepleri dışlanmalıdır (diğer ilaçlar, sepsis, DİK, yalancı trombositopeni)
3. Trombotik komplikasyonlar değerlendirilmelidir
4. Trombosit transfüzyonları yapılmamalıdır (tromboz riskini artırmaktadır).
5. Trombosit sayısı 100.000/uL altında ise heparin kesilmelidir
6. Trombosit sayısı normale dönünceye kadar alternatif antikoagülanlar verilebilir (eğer uzun süreli antikoagülasyon gerekiyor ise oral antikoagülan kullanılmalıdır)

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 (38).

İmmunolojik Yolla Trombositopeni Yapan İlaçlar: Kinin, kinidin, fenasetin, metisilin, penisilin, sulfonamidler, altın tuzları ve heparin gibi ilaçlar

V. Kronik Karaciğer Hastalığı

Karaciğer tüm koagülasyon faktörlerinin sentezlendiği en önemli organdır. Kronik karaciğer hastalıklarında (KKH) koagülasyon faktörleri ve inhibitörlerinin hemen hepsi azalır. Dolaşımdaki trombosit sayılarının azalmasının nedenlerinin birincisi portal hipertansiyona sekonder *splenomegali*, ikincisi immünolojik olarak *trombositlerin yıkılması*, üçüncüsü hepatik *trombopoetin yapımının azalmasıdır* (45). Bunun yanı sıra hepatitis C virus (HCV) gibi viral ajanların myelosüpressif aktiviteleri (47) ve aşırı alkol alımının toksik etkileri ve de kronik hepatitteki interferon tedavisi de trombositopeniye katkıda bulunabilir (48).

Karaciğer hastalıklarında megakaryopoezin ve trombosit yaşam sürelerinin azalması, dalakta sekestrasyon ve artmış trombosit tüketimi nedeni ile trombositopeniler görülebilir. Edinsel trombosit fonksiyon bozuklukları (trombositopatiler), anormal yüksek dansiteli lipoprotein, azalmış hemotokrit ve trombosit aktivasyonundaki bozukluklar nedeni ile görülür. Kolestatik karaciğer hastalıklarında sirozunvarlığına ikincil olarak

trombositopeniler saptanırken, kolestatik olmayan karaciğer hastalıklarında ise aksine, trombosit fonksiyonları korunur ve bazen de artmış olabilir (45) Siroz ve splenomegalisi olan hastalardaki trombositopeni, ekstrahepatik portal hipertansiyonu olanlara karşın daha sorunludur. Karaciğer hastalıklarında, karaciğerden sentezlenen trombopoetinin azalması ile kemik iliğindeki megakaryositler tarafından üretilen trombositlerde azalma olur. Karaciğer hasarına neden olan hepatit C (HCV) enfeksiyonu, alkol veya buna bağlı oluşan folik asit eksikliği de kemik iliğinden trombosit üretimini baskılayabilir. Hepatit B (HBV), HCV enfeksiyonları ve primer bilier sirozlu hastalarda gelişen KKH'da immun trombositopeni de görülebilir. HCV ve HBV tedavileri sürecinde de sitopeniler oluşabilir (45). vWF'de artış trombosit adezyonunu artırarak trombositopeniye ve trombosit fonksiyon bozukluğuna neden olur ve primer hemostazı etkiler

VI. 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 asit 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 (46)

VII. Gebelikte Trombositopeni

Asemptomatik trombositopeni normal gebeliklerin %5 inde görülebilirken preeklampsili kadınların %15'inde ağır trombositopeni görülebilir. Gebelikte birlikte olan trombositopeniye gestasyonel trombositopeni adı verilir. Gestasyonel trombositopeninin 5kriteri vardır:

- 1) hafif ve asemptomatik trombositopeni,
- 2) geçmişte trombositopeni öyküsünün bulunmaması (daha önceki gebelikteki hariç),
- 3) gebeliğin geç döneminde görülmesi,

- 4) fetal trombositopeni ile birlikteliğinin olmaması,
- 5) doğumdan sonra spontan olarak düzelmesi.

Gestasyonal trombositopenide trombosit sayısı 70.000/mm³'in üzerindedir. Olguların 2/3'sinde 130.000-150.000/mm³ 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 (38).

VIII. Aplastik Anemi

Aplastik anemi (AA) periferik kanda pansitopeni ile karakterizendir bir hastalıktır. Kemik iliğinde pluripotent kök hücre yetmezliği görülür (39). Hematopoezin azalması CD 34 (+) hücrelerin (kök hücre) radyasyon, benzen, ilaçlar ve virüsler gibi bazı etkenlere maruz kalması sonucu sekonder olarak gelişebilir ancak vakaların çoğunluğunu oluşturan idiyoPATİK AA grubunda etiyoLojiye yönelik bir neden gösterilemez (39). Aplastik anemi, Fankoni anemisi gibi herediter kökenli bir hastalığın komponenti olabilirken, klonal bir hastalık olan paroksizmal noktürnal hemoglobinüri de kemik iliği yetersizliğine neden olabilir (40).

Tablo 2.5: Aplastik anemi etiyolojisi

Konjenital AA	Fankoni Anemisi Schwazman-Diamond Sendromu Diskeratozis Kongenita Amegakaryositik Trombositopeni
Edinsel AA	İdiyopatik Toksik Radyasyon İlaçlar İdiosinkratik Gebelik Enfeksiyon Posthepatit Parvovirus B19 HIV EBV Mikobakterial enfeksiyonlar Hematolojik maligniteler Hiposelüler MDS Hairy cell lösemi Akut lenfositik lösemi Otoimmün hastalıklar Eosinofilik fasiit GVHD Paroksizmal nokturnal hemoglobüni

Aplastik anemide her üç seri de etkilenmekle birlikte; nötropeni ve trombositopeni daha büyük klinik sorun teşkil etmektedir (41). 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 (39). Aplastik anemi herediter veya edinsel olabilir. Edinsel AA daha sık görülür. Radyasyon, ilaçlar ve kimyasallar, virüsler, immünolojik hastalıklar, paroksizmal nokturnal hemoglobünüri ve gebelik sekonder AA nedenidir. Nedenin bulunamadığı büyük çoğunluk idiyopatik 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 alkileyici 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 ilaçlardır. Ayrıca non-steroid antiinflamatuvarlar, antiepileptikler ve psikotropik ilaçlar da idiosenkrotik etkiyle kemik iliği depresyonu yaparlar. Yaygın olarak kullanılan furosemid ve allopurinol de AA'ye neden olur (42) (Tablo 2.5).

Patofizyoloji: Aplastik anemi, 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 (43).

Klinik Bulgular ve Laboratuvar: Hastalık aneminin ortaya çıkışı ile sinsi başlayabilirken, nötropenik ateş gibi şiddetli bir tabloyla akut olarak da tanı konulabilir. Anemiye bağlı halsizlik, solukluk, çabuk yorulma ve çarpıntı gibi semptomlar görülmektedir. Trombositopeniye bağlı peteşi, purpura, ekimoz gibi deri ve mukoza kanamaları sık görülür ve altta yatan hastalığın ilk bulgusu olabilir (78). Fizikmuayenede lenf nodu veya splenomegali beklenmezken, Fankoni aplastik anemili olgularda kemik anormallikleri, pigment değişiklikleri ve mikrosefali gözlenebilir. Aplastik Anemi hastalarında değişen derecelerde pansitopeni bulunabilir. Aplastik Anemi 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 Aplastik Anemi olur (79).

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 anormal morfolojide hücre bulunmaz (80). Kemik iliği hiposelülerdir ve ilik boşluğu yağ ve stromal hücrelerce doldurulmuştur. Malign hücre infiltrasyonu ve fibrozis izlenmez (81).

Tablo 2.6: Aplastik Anemi sınıflandırması

Orta ciddiyette AA: Selülarite <%30 Ciddi pansitopeni yok Üç kan elemanından ikisi normal düzeyin altında
Ciddi AA: Selülarite <%25
Çok ciddi AA: Ciddi AA kriterlerini karşılayacak Mutlak nötrofil sayısı <200/microL

Tedavi: İlk basamak tedavi seçimini yaparken hastanın yaşı, Histocompatibility Locus Antigen (HLA) uygun donör varlığı ve hastalığın ciddiyetine dikkat etmek gerekir. Aile bireylerinde HLA doku taraması ilk yapılacak iştir. Yeni tanı bir AA hastasında ilk tedavi seçenekleri allogenik kök hücre nakli ve antitimosit globulin (ATG) ile siklosporinden oluşan immünsüpresif tedavi rejimidir (49).

IX. Hipersplenizm

Splenomegaliye neden olan durumlarda trombositopeni, trombositlerin büyümüş dalakta destrüksiyonu ve sekestrasyonu sonucunda meydana gelir. Trombositopeniye genellikle lökopeni ve anemi de eşlik eder. Kemik iliğinde çok sayıda megakaryosit görülür. Hipersplenizm nedeni ne olursa olsun splenomegali bulunan hastalarda oluşur. Trombositopeni, hipersplenizm veya azalmış trombopoietin üretimine bağlı olarak evresine bağlı olmak üzere sirotik hastaların %15-70'inde tanımlanmıştır (82).

Hipersplenizm tanısı koymak için gerekli kriterler:

- Anemi, trombositopeni, lökopeni veya kombinasyonları
- Kompensatuvar kemik iliği hiperplazisi
- Splenomegali
- Splenektomi ile bulguların düzelmesi

- Trombosit sayısı nadiren 50.000/ μ L'nin altında olup hafif veya orta derecededir. Majör cerrahi girişimler dışında artmış kanama riskiyle ilişkisi yoktur (82).

X. Trombotik Trombositopenik Purpura

Trombotik trombositopenik purpura (TTP) ve hemolitik üremik sendrom (HÜS) mikroanjiyopatik hemolitik anemi ve trombositopeni ile seyreden birden çok organ sistemini etkileyen, kısmen birbirine benzeyen akut sendromlardır (50).

- Klasik TTP: Nörolojik semptomlar ön plandadır, akut böbrek yetersizliği yoktur ya da minimaldir (50).
- HÜS: Akut böbrek yetersizliği ön plandadır.

Bazı hastalarda nöbet, koma gibi ciddi nörolojik bozukluklar ve akut böbrek yetersizliği bulguları bir arada bulunabilir, bu durum TTP-HÜS olarak adlandırılır (50).

Tablo 2.7: TTP ve HÜS'de klinik bulgular ve bunların yüzde olarak sıklıkları (50)

Klinik Özellikler	Klinik Tanı	
	TTP (n=66)	HÜS (n=45)
Hemolitik anemi	100	100
Trombositopeni	94	60
Nörolojik bozukluk	90	15
Ateş	50	21
Akut anürik böbrek yetersizliği	2	98

TTP: Trombotik Trombositopenik Purpura

HÜS: Hemolitik Üremik sendrom

Trombotik Trombositik Purpura Pentadı

1. Mikroanjiyopatik hemolitik anemi (MAHA): MAHA, immun olmayan hemoliz (direkt Coombs testi negatif) ve çevresel kanda eritrosit fragmantasyonu ile karakterizedir. Tipik hemoliz bulguları olarak; serum indirekt bilirubin ve laktatdehidrogenaz (LDH) düzeylerinde artma (doku hasarı ve hemolize bağlı) görülür. TTP-HÜS sendromlu hastaların çevresel kan yaymasında eritrositlerin ortalama % 8'inde

(%1-18 arası) eritrosit fragmantasyonuna rastlanır; %1'in üzeri tanıyı düşündürmelidir (53).

2. Trombositopeni: Tanı sırasında trombosit sayısı ortalama $25\mu\text{L}$ (5-120.000/uL) civarındadır.
3. Renal yetmezlik görülebilir.
4. Nörolojik bozukluk, konfüzyon veya ciddi başağrısı şeklinde olabileceği gibi geçici iskemik atak, nöbet ve koma şeklinde de karşımıza çıkabilir.
5. Ateş; yeni olgu serilerinde daha az bildirilmekte olup varlığında sepsis ve DİK de akla gelmelidir.

MAHA ve trombositopeni olan her olgu aksi kanıtlanana kadar TTP olarak kabul edilmeli, tedaviye derhal başlanmalıdır. Diğer tanılar dışlanana kadar tedavi için beklenmemelidir (51).

Tablo 2.8: TTP ve HÜS'de laboratuvar bulguları-I (50).

Tetkik	Bulgular
Tam kan sayımı	Anemi (genellikle normokrom normositer) Retikülositoz Lökosit sayısı normal veya artmış Trombositopeni (TTP'de şiddetli)
Çevresel kan yayması	Polikromatofilik eritrositler Fragmente eritrositler Çekirdekli eritrositler bulunabilir. Lökositlerde farklılaşma normaldir (immatur granülositler görülmez)
Koagülasyon ve immunoematolojik testler	PT: Normal aPTT: Normal Fibrinojen: Normal Direkt Coombs testi: Negatif
Diğer laboratuvar testleri	LDH: Artmış İndirekt bilirubin: Artmış Haptogloblin: Belirgin olarak azalmış Kreatin: Artmış

PT: protrombin zamanı, aPTT: aktive tromboplastin zamanı LDH: Laktat Dehidrojenaz

ADAMTS13 aktivitesi, hastalığın konjenital ve edinsel nedene bağlı patogenezi anlamada önemlidir. Tedavi öncesi tanı koymada yeri yoktur. Prognostik önemi vardır. Normalin % 20'sinden az olması aktivitenin azaldığını, % 10'undan az olması ise ciddi eksikliği gösterir. TTP'de tanı, klinik ve laboratuvar bulgulara göre tanı konur. ADAMTS13 aktivitesinin

belirlenmesi tedavi kararını vermek için gerekli değildir. MAHA'ya neden olan diğer hastalıklar ayırıcı tanıda değerlendirilmelidir (52).

Tedavi:

- Plazma değişimi 1-1,5xplazma volümü/gün-
- Kortikosteroidler (Prednisolon 1mg/kg/gün) eklenebilir
- Plazma değişimine başlanması >12 saat gecikecekse plazma infüzyonu başlanmalıdır (2040 mL/kg/gün)
- Aspirin 80 mg/gün (Trombosit sayısı >50.000/ μ L olan hastalarda)
- Plazma değişimi süresi (trombosit sayısı üst üste iki gün >150.000/ μ L olana dek her gün, sonra azaltılarak kesilir.)

XI. Hemolitik Üremik Sendrom

Hemolitik üremik sendrom (HÜS) Coombs negatif hemolitik anemi, trombositopeni ve renal yetmezlikten oluşan tabloya denir. Genellikle iki şekilde görülür. Sporadik HÜS sistemik trombotik mikroangiopatinin (TMA) bir formu olup, tetikleyen bir faktör olmadan akut böbrek yetmezliği ön plandadır. Çocuklukta % 10 oranında görülen bu forma kanlı diyare eşlik etmediğinden D (-) HÜS de denebilir. Diğer HÜS formu ise, epidemik, tipik veya çocukluk HÜS'ü olarak adlandırılmakta olup, verotoksin üreten E. Coli enfeksiyonu ile birlikte seyretmektedir. Bazı D (+) HÜS olguları sporadik ve erişkinlerde görülebilir (52). Sporadik olgular, otozomal dominant veya resesif geçiş gösterebilen faktör H mutasyonu ile birlikte görülebilir. Sporadik HÜS olgularında üst solunum yolu enfeksiyonu veya halsizlik gibi özgül olmayan semptomlar olabilir. Ancak, tipik HÜS'te görülen ciddi karın ağrısı ve kanlı diyare yoktur. Nörolojik semptomlar daha nadir olup, TTP'den daha ağır seyredir. Retikülosit, LDH artışı ve MAHA vardır. Ciddi trombositopeni TTP'den daha az sıklıkta görülür. Renal tutulum TTP'den daha ağır seyirli olup % 60 olguda diyaliz tedavisi gerektirir. Belirgin sporadik HÜS, yaşlı ve ciddi renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kötü prognozludur. Mortalite % 25-50 olup sağ kalan hastalarda kronik renal yetmezlik gelişir. Plazma değişimi tedavisine yanıt TTP'ye göre oldukça azdır. D (+) HÜS, 5 yaş altındaki çocuklarda en sık olmakla birlikte her yaşta görülebilir. Verotoksin üreten özellikle E. ColiO157:H7 ile gelişen bu

patolojide kaynak koyun, keçi, at, köpek ve kuşlardır. Toksine maruz kaldıktan 1-9 gün sonra karın ağrısı, sulu diyare ile başlayıp, ikinci gün kanlı diyareye dönüşür. Ateş yoktur veya hafiftir. Kolonoskopi, ödemli kolon mukozası, yer yer ülserasyon ve psödomembran görüntüsü gösterir. Kanlı diyareden 5-6 gün sonra oligüri ve böbrek yetmezliği gelişir. Eşlik eden MAHA % 75 olguda eritrosit transfüzyonu gerektirir (52). Trombositopeni sık olup trombosit sayısı ortalama 30.000/uL dir. % 25 olguda huzursuzluk, uykuya meyil, daha az sıklıkla konfüzyon, konvülziyon ve parezi şeklinde nörolojik bulgular eşlik edebilir (51).

Çocukluk D (+) HÜS'ünde plazma değişiminin bir faydası yoktur. Erişkinlerde ise plazma değişimi klinik seyri düzeltmektedir. Heparin, ürokinaz, aspirin, dipiridamol kullanımının bir yararı gösterilememiştir (52).

XII. HELLP sendromu

HELLP (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet counts) sendromu, ağır preeklampsi ve eklampsinin, yüksek anne ve bebek morbidite ve mortalitesi ile sonuçlanabilen önlenmesi güç bir komplikasyonudur. Hemoliz, karaciğer enzimlerinde artış ve trombosit sayısında azalma ile karakterize olup, klinikte ciddi bakım ve takip gerektiren bir durumdur(83).Bu sendrom genellikle gebeliğin 3. trimestrinde, daha düşük oranda da doğumu takip eden ilk 48-72 saat içinde görülür. HELLP sendromunun sebebi segmental vasospazm, endotel lezyonu ve fibrin birikimi ile oluşan mikrosirkülasyon bozukluğudur. HELLP sendromu çeşitli komplikasyonlara yol açabilmektedir. Bunlar böbrek yetmezliği, asit, plevral efüzyon, pulmoner ödem, yaygın damar içi pıhtılaşması, uzamış yara iyileşmesi, endometrit, karaciğer hematomu, körlük ve çoklu organ yetersizliğidir. HELLP sendromu, gebelikle ilişkili akut böbrek yetmezliklerinin (ABY) en önemli nedeni olarak bildirilmektedir (83,84).

XIII. Myelodisplastik Sendrom

Myelodisplastik sendrom (MDS); myeloblastik lösemi hücrelerinin proliferasyonu ve kemik iliği yetmezliği ile karakterize bir 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. Myelodisplazili hastalarda progresif kemik iliği yetmezliği bulunur ileri vakaların %50'sinden fazlasında aşikar AML gelişir (54,55).

Klinik Bulgular ve Laboratuvar: MDS'li hastada pansitopeni tablosu daha sık görülür ancak izole trombositopeni ile de başvurulabilir. Hastalar sitopeninin çeşidine göre tekrarlayan enfeksiyon, kanama, kolay morarma, progresif halsizlik, letarji veya egzersiz dispnesi ile başvururlar. MDS tipik olarak ileri yaşlarda tanı alır. 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 (56). 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 (57). MDS'li hastaların yaklaşık %50 gibi büyük bir kısmında nötropeni görülebilir ya da hastalığın progresyonu sonucu gelişebilir. 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 (58). Trombositlerde 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. 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 (59).

XIV. Paroksizmal Noktürnal Hemoglobinüri

Paroksizmal noktürnal hemoglobinüri (PNH) klasik olarak kronik intravasküler hemoliz bulguları, kemik iliği yetersizliği ve trombozla kendini gösteren, hemopietik kök hücrenin klonal bir hastalığıdır (60). Hastalık hemopietik kök hücrenin edinsel, somatik bir mutasyonu sonucu oluşur ve hemopietik 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 (61). 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 iledir. Bazı hastalarda başvuru nedeni idrar renginde ani koyulaşma olabilir. Nadiren ilk klinik bulgu venöz sistemde ortaya çıkan trombotik olaylar şeklindedir.

Tanı: Hemoliz, sitopeniler, tromboza yatkınlık klinik bulguların varlığı hekim için uyarıcı olmalıdır. Klasik PNH olgularında hemoliz ve artmış serum LDH düzeyleri daima beklenen bulgulardır. Böyle bir olguda trombozun, demir eksikliğinin ve/veya sitopenilerin eşlik etmesi PNH şüphesini arttırmalıdır. Refrakter anemili MDS olgularında da PNH klonu araştırması yapılabilir. Diğer önemli endikasyon alışılmadık yerlerde venöz

tromboz gelişen olgulardır. Bu nedenle alışılmadık yerlerde tromboz görüldüğü takdirde buna hemoliz ya da sitopeni bulguları da eşlik ediyorsa mutlaka PNH yönünden inceleme önerilir. Arteryel trombozlar da PNH'da görülmekle birlikte genellikle venöz trombozlarla birlikte görülmektedir. Bu nedenle başka klinik veya laboratuvar bulgu olmaksızın tek başına arteryel 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 (62,63).

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 yapılırsa dahi nakille ilişkili ciddi morbidite ve mortalite görülmesi nedeniyle gerçekten çok gerekli ve seçilmiş hastalarda başvurulacak bir tedavidir (60,61,63).

XV. 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 (64,65),

XVI. 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

Genel Bilgiler

PIA1 pozitif kan verilince trombositopeni gelişir. Toplumdaki bireylerin %97'si PIA1 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 (66,67).



GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMANIN TASARIMI

Retrospektik, gözlemsel, klinik çalışmaya 2017 yılı Kasım ve 2018 Nisan ayları arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları klinikleri (Dahiliye, Gastroenteroloji, Nefroloji, Hematoloji) servislerine çeşitli sebeplerle yatışı yapılan ve yatışında trombositopeni saptanan hastalar dahil edildi. Çalışma için İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Komisyonu'ndan onay (Tarih: 17.05.2018 tarihli 2018/0187 numaralı karar) alındı. Çalışma süresince Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uyuldu.

3.2. ÇALIŞMA

Bu çalışmada, Kasım 2017 ile Nisan 2018 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma hastanesi dahiliye servislerine (Genel Dahiliye, Gastroenteroloji, Nefroloji ve Hematoloji) çeşitli sebeplerle yatışı yapılan ve yatış anında trombositopenisi (<150 bin/mm³) saptanan 748 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya tanı anında Trombosit değeri 100 000 altında olan, daha önce trombositopenisi olan veya trombositopenisi yeni saptanan, 18 yaş ve üzerindeki 250 hasta 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. Hastaların ortalama yaş, cinsiyet ve trombosit değerleri hesaplandı. Toplam hasta sayısı ve etiyolojik tanıları sayı ve yüzde olarak hesaplandı.

3.3. İSTATİSTİK YÖNTEMLER

Verilerin analizinde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 20 programı kullanıldı. Kantitatif verilerin analizi için normal dağılıma uygunluğu kolmogrov simirnov testi ile incelendi; normal dağılım gösteren değişkenlerin analizinde parametrik yöntemler, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin analizinde nonparametrik yöntemler kullanıldı. Bağımsız grupların gruplar arası karşılaştırılmasında normal dağılım gösteriyorsa bağımsız t testi ya da ANOVA, normal dağılım göstermiyorsa Mann Whitney U testi yada Kruskal Wallis testi kullanıldı. Kalitatif verilerin analizi için chi-square veya fisher exact testleri kullanıldı. Kantitatif veriler tablolarda ortalama \pm std değerler şeklinde ifade edildi. Kategorik veriler ise n (frekans) ve yüzdeler (%) şeklinde yazıldı. Veriler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup p değeri 0,05' ten küçük ise anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya başvurusunda trombositopeni saptanan 748 hastadan trombosit değeri 100.000/mm³ in altında olan 250 hasta (104 kadın, 146 erkek, ortalama yaş: 64.4±5.3 yıl, 117'si <65 yaş) çalışmaya dahil edildi. Olguların demografik, yatış anındaki trombosit değerleri ve yattığı kliniklerin dağılımı tablo 1'de verilmiştir. Hastaların trombosit ortalaması 52673±28840/mm³ (kadınlarda 49000/mm³, erkeklerde 55000/mm³) bulundu. Başvuru anında trombositopenisi için önceden tanı almış hasta sayısı 102 (%40.8) iken, kliniğimizde yeni tanı alan hasta sayısı 148 (%59.2) olarak saptandı (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Demografik özellikler

Hasta Sayısı	250
Cinsiyet	
Kadın	104 (%41.6)
Erkek	146 (%58.4)
Yaş (yıl)*	64.4±5.3
65 Yaş Altı	117 (%46.8)
65 Yaş ve Üstü	133 (%53.2)
Trombosit (mm³)*	52673±28840
0-20000 mm ³	43 (%17.2)
20-50000 mm ³	70 (%28.0)
50000 ve üstü mm ³	137 (%54.8)
Eski Tanı	102 (%40.8)
Yeni Tanı	148(%59.2)
Başvuru Kliniği	
1	125 (%50.0)
2	75 (%30.0)
3	15 (%6.0)
4	35 (%14.0)

*: ortalama ± standart sapma

(Başvuru kliniği: 1-Dahiliye 2-Gastroenteroloji 3-Nefroloji 4-Hematoloji)

Çalışmaya alınan hastalar cinsiyete göre yaş ve trombosit dağılımlarına bakıldığında trombositopenisi olan kadın hastaların yaş ortalaması (64.4) ile trombositopenisi olan erkek hastaların yaş ortalaması (64.4) benzer çıkmıştır. Kadın hastaların trombosit seviyesine göre dağılımları ile erkek hastaların trombosit seviyesine göre dağılımları arasında da anlamlı fark saptanamamıştır (Tablo 4.2).

Tablo 4.2: Cinsiyete göre demografik özelliklerin karşılaştırılması

Değişken	Kadın	Erkek	p
Hasta Sayısı	104	146	
Yaş (yıl)*	64.4±20.2	64.4±15.0	0.982
65 Yaş Altı	47 (%45.2)	70 (%47.9)	0.669
65 Yaş ve Üstü	57 (%54.8)	76 (%52.1)	
Trombosit (mm³)*	49139±28859	55500±28670	0.164
<20.000 mm ³	22 (%21.2)	21 (%14.4)	0.391
20.000-50.000 mm ³	26 (%25.0)	44 (%30.1)	
50.000 ve üstü mm ³	56 (%53.8)	81 (%55.5)	

*: ortalama ± standart sapma

Çalışmamızda hastaları 65 yaş sınırına göre de değerlendirdik. Yaşına göre hastaların cinsiyet dağılımları benzer bulunurken, trombositopenisi olan 65 yaş altı hastaların trombosit ortalaması 47041±29870, trombositopenisi olan 65 yaş üstü hastaların trombosit ortalaması 57177±27324 bulundu (p:0.026).

Tablo 4.3: Yaşa göre demografik özelliklerin karşılaştırılması

Değişken	65 Yaş Altı	65 Yaş ve Üstü	p
Hasta Sayısı	117	133	
Cinsiyet			0.669
Kadın	47 (%40.2)	57 (%42.9)	
Erkek	70 (%59.8)	76 (%57.1)	
Yaş (yıl)*	48.7±12.6	77.2±7.6	
Trombosit (mm³)*	47041±29870	57177±27324	0.026
0-20 mm ³	26 (%22.2)	17 (%12.8)	
20-50 mm ³	34 (%29.1)	36 (%27.1)	
50 ve üstü mm ³	57 (%48.7)	80 (%60.2)	

*: ortalama ± standart

Başvuru anında trombositopenisi için önceden tanı almış 102 (%40.8) hastada sıklık sırasına göre etiyolojik dağılım şöyledi; Karaciğer Hastalıkları, Lösemiler ve Myelodisplastik sendrom (Tablo 4.4).

Başvuru anında yeni trombositopeni tanısı alan 148 (%59.2) hastada etiyolojik dağılım ise; İlaça bağlı, Enfeksiyonlar ve yeni tanı Karaciğer

hastalıkları. Ayrıca tanı konulamayan 24 hasta da yeni tanı trombositopeniler arasında önemli bir grubu oluşturmaktadır (Tablo 4.4).

Tablo 4.4: Tanı zamanına göre hastaların etiyoloji dağılımı

Hastalık	Eski Tanı	Yeni Tanı	p
KC HASTALIKLARI	32 (%31.4)	15 (%10.3)	0.013
İLACA BAĞLI	5 (%4.9)	25 (%17.1)	0.001
MYELODİPLASTİK SENDROMLAR	12 (%11.8)	14 (%9.6)	0.695
ENFEKSİYONLAR	0	25 (%17.1)	0.001
ETİYOLOJİ YOK/TANI ALMAMIŞ	0	24 (%16.4)	0.001
LÖSEMİLER	14 (%13.7)	9 (%6.2)	0.246
LENFOMALAR	9 (%8.8)	4 (%2.7)	0.187
PSÖDOTROMBOSİTOPENİ	5 (%4.9)	7 (%4.8)	0.564
SOLID TÜMÖR METASTAZLARI	4 (%3.9)	7 (%4.8)	0.366
İTP	7 (%6.9)	3 (%2.1)	0.112
MULTİPLE MYELOM	6 (%5.9)	3 (%2.1)	0.317
MEGALOBLASTİK ANEMİLER	0	4 (%2.7)	NA
HİPERSPLENİZM	1 (%1.0)	3 (%2.1)	0.317
KALITSAL HASTALIKLAR	2 (%2.0)	1 (%0.7)	0.564
APLASTİK ANEMİ	1	0	NA
DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ	2 (%2.0)	0	NA
KOLLAJEN DOKU HASTALIKLARI	0	1 (%0.7)	NA
OHA	1 (%1.0)	0	NA
MİYELOFİBROZİS	1 (%1.0)	0	NA
HÜS	0	1 (%0.7)	NA

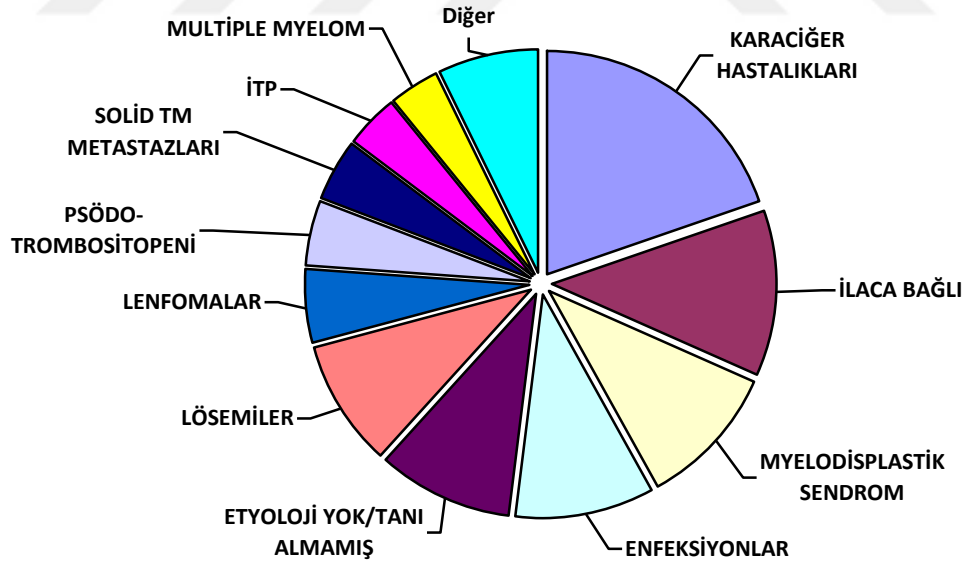
NA: HESAPLANAMAYAN

Trombositopeni yapan hastalıklar, sayıları ve görülme sıklıklarına göre değerlendirildiğinde en sık karaciğer hastalıkları sebebiyle trombositopeni (%19.6) saptandı. İkinci sıklıkta ise ilaç kullanımına bağlı trombositopeni (%12) bulundu. Diğer en sık sebepler ise sırasıyla Miyelodisplastik sendromu olan 26 hasta (%10.4), Enfeksiyonlara bağlı trombositopeni saptanan 25 hasta (%10), Lösemiler 23 hasta (%9.2), Lenfomalar 13 hasta (%5.2) ve Psödotrombositopenisi olan 12 (% 4.8) hasta bulundu. Başvuru anında trombositopenisine yönelik tanısı olmayan ve yatışından sonra da tanı alamayan hasta sayısı da 24 (%9.6) olarak belirlendi. Dahiliye kliniklerine yatan trombositopenisi olan 250 hasta üzerinde yaptığımız bu çalışmada Gebelik trombositopenisi, Siklik trombostopeni, TTP, HELLP, PNH, Posttransfüzyon purpurası tanısı almış hasta bulunamadı.

Tablo 4.5: Etiyolojiye göre hastaların dağılımı

Hastalık	Hasta Sayısı	Oran (%)
KARACİĞER HASTALIKLARI	49	19.6
İLACA BAĞLI	30	12.0
MYELODİPLASTİK SENDROM	26	10.4
ENFEKSİYONLAR	25	10.0
ETİYOLOJİ YOK/TANI ALMAMIŞ	24	9.6
LÖSEMİLER	23	9.2
LENFOMALAR	13	9.2
PSÖDOTROMBOSİTOPENİ	12	4.8
SOLİD TM METASTAZLARI	11	4.4
İTP	10	4.0
MULTİPLE MYELOM	9	3.6
MEGALOBLASTİK ANEMİLER	4	1.6
HİPERSPLENİZM	4	1.6
KALITSAL HASTALIKLAR	3	1.2
DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ	2	0.8
APLASTİK ANEMİ	1	0.4
KOLLAJEN DOKU HASTALIKLARI	1	0.4
OHA	1	0.4
MYELOFİBROZİS	1	0.4
HÜS	1	0.4
TTP	0	0
POSTTRANSFÜZYON TROMBOSİTOPENİSİ	0	0
GEBELİK TROMBOSİTOPENİSİ	0	0
PNH	0	0
SİKLİK TROMBOSİTOPENİ	0	0
HELLP	0	0

NA: HESAPLANAMAYAN

**Şekil 4.1:** Etiyolojiye göre hastaların dağılım grafiği

Çalışmamızda trombositopenisi olan hastaların cinsiyetine göre etiyolojik sınıflama yaptığımızda kadın/erkek arasında herhangi bir hastalıkta anlamlı fark bulunamadı (Tablo 4.6).

Tablo 4.6: Cinsiyete göre hastaların etiyolojik dağılımı

Hastalık	Kadın	Erkek	p
KC HASTALIKLARI	18 (%17.3)	31 (%21.2)	0.063
İLACA BAĞLI	12 (%11.5)	18 (%12.3)	0.273
MYELODİPLASTİK SENDROMLAR	11 (%10.6)	15 (%10.3)	0.433
ENFEKSİYONLAR	13 (%12.5)	12 (%8.2)	0.841
ETİYOLOJİ YOK/TANI ALMAMIŞ	11 (%10.6)	13 (%8.9)	0.683
LÖSEMİLER	8 (%7.7)	15 (%10.3)	0.144
LENFOMALAR	5 (%4.8)	8 (%5.5)	0.405
PSÖDOTROMBOSİTOPENİ	7 (%6.7)	5 (%3.4)	0.564
SOLID TÜMÖR METASTAZLARI	3 (%2.9)	8 (%5.5)	0.132
İTP	6 (%5.8)	4 (%2.7)	0.527
MULTİPLE MYELOM	2 (%1.9)	7 (%4.8)	0.096
MEGALOBLASTİK ANEMİLER	3 (%2.9)	1 (%0.7)	0.317
HİPERSPLENİZM	2 (%1.9)	2 (%1.4)	1.000
KALITSAL HASTALIKLAR	2 (%1.9)	1 (%0.7)	0.564
DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ	0	2 (%1.4)	NA
APLASTİK ANEMİ	0	1 (%0.7)	NA
KOLLAJEN DOKU HASTALIKLARI	1 (%1.0)	0	NA
OHA	0	1 (%0.7)	NA
MİYELOFİBROZİS	0	1 (%0.7)	NA
HÜS	0	1 (%0.7)	NA

NA: HESAPLANAMAYAN

Trombositopenisi olan hastalar üzerinde yapılan bu çalışmada hastaların bazı etiyolojik faktörlerinin yaşa göre değişiklik gösterdiği görüldü. Örneğin İTP tanısıyla çalışmaya alınan hastaların genç hastalar üzerinde daha fazla görüldüğü izlendi (p:0.001). Enfeksiyonlara bağlı trombositopenilerin de özellikle yaşlı hastalarda daha fazla görüldüğü saptandı (p:0.028).

Tablo 4.7: Yaşa göre hastaların etiyoloji dağılımı

Hastalık	65 Yaş Altı	65 Yaş ve Üstü	p
KC HASTALIKLARI	26 (%22.2)	23 (%17.3)	0.668
İLACA BAĞLI	16 (%13.7)	14 (%10.5)	0.715
MYELODİPLASTİK SENDROMLAR	10 (%8.5)	16 (%12.0)	0.239
ENFEKSİYONLAR	7 (%6.0)	18 (%13.5)	0.028
ETİYOLOJİ YOK/TANI ALMAMIŞ	7 (%6.0)	17 (%12.8)	0.041
LÖSEMİLER	12 (%10.3)	11 (%8.3)	0.835
LENFOMALAR	7 (%6.0)	6 (%4.5)	0.782
PSÖDOTROMBOSİTOPENİ	5 (%4.3)	7 (%5.3)	0.564
SOLID TÜMÖR METASTAZLARI	4 (%3.4)	7 (%5.3)	0.366
İTP	10 (%8.5)	0	0.001
MULTİPLE MYELOM	4 (%3.4)	5 (%3.8)	0.739
MEGALOBLASTİK ANEMİLER	2 (%1.7)	2 (%1.5)	1.000
HİPERSPLENİZM	2 (%1.7)	2 (%1.5)	1.000
KALITSAL HASTALIKLAR	2 (%1.7)	1 (%0.8)	0.564
DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ	0	2 (%1.5)	NA
APLASTİK ANEMİ	1 (%0.9)	0	NA
KOLLAJEN DOKU HASTALIKLARI	0	1 (%0.8)	NA
OHA	0	1 (%0.8)	NA
MİYELOFİBROZİS	1 (%0.9)	0	NA
HÜS	1 (%0.9)	0	NA

NA: HESAPLANAMAYAN

TARTIŞMA ve SONUÇ

5.1. TARTIŞMA

Bu çalışmanın sonuçları farklı sebeplerle iç hastalıkları kliniklerine yatışı yapılan hastalardan başvurusunda trombositopeni saptananların en sık trombositopeni sebeplerinin karaciğer hastalıkları olduğu, trombositopeni sebepleri arasında cinsiyet faktörünün anlamlı fark oluşturmadığı ve genç (<65 yaş) hastalarda immün trombositopenik purpuranın, yaşlı (> 65 yaş) hastalarda ise enfeksiyonlara bağlı trombositopeninin ön planda olduğunu göstermektedir.

Trombositopeni trombosit sayısının 150000/mm³'den düşük olmasdırancak özellikle son dönemde tetkik ve takip için eşik değer 100000/mm³ olarak kabul görmektedir çünkü trombosit sayısı 100-150 bin/mm³ arasında olan erişkinlerde herhangi bir klinik bulgu beklenmediği gibi tedavi endikasyonu da yoktur. Takiplerinde ise derin trombositopeni gelişme riski oldukça düşüktür. Örneğin Roberto Stasi ve arkadaşlarının yaptığı borderline trombositopeni olarak adlandırılan 100-150 000/mm³ arası trombosit sayısına sahip hastalar üzerindeki çalışmada bu konu araştırılmıştır. Bu çalışmada 1992 ile 2002 tarihleri arasında trombositleri rastlantısal olarak düşük saptanmış 260 sağlıklı bireyden 217'si 6 ay izlenmiş, bunlardan 191 (%81) inde trombosit sayıları korunmuş ve uzun süreli izleme dahil edilmişler. İzlem süresi (64 ay) tamamlandığında hastaların büyük bir çoğunluğunda trombosit sayısının düzeldiği veya başka bir bozukluk görülmediği bildirilmiş. Bu hastalardan gelişen hematolojik veya başka hastalıkların oranı normal popülasyonla benzerbulunmuştur. Çalışmamızda trombosit sayısı 150 000/mm³ in altında olan 748 hasta dosyası incelendi. Bu incelemede kliniğimizde de

trombosit sayısı 100-150 bin arasında olan hastalar için ek trombositopenik hastalıklara ait semptomlar olmadıkça bu yönden tetkik edilmediği görüldü. Takip edilen hastalarda trombositopenisi derinleşenler için incelemeler başlatıldığı izlendi. Bu bilgiler ışığında klinik olarak borderline trombositopenisi için trombosit ve ek semptom/bulgu takibi yapmamız doğru mudur? Yoksa trombosit sayısı 150 000/mm³ ün altında olan her hastaya en azından periferik yayma ile birinci basamak incelemeler başlatılmalı mıdır? sorularını aklımıza getirmektedir. Bizim çalışmamızda yatışı sırasında esasaen <150000 trombosit saptanan 748 hastanın üçte birinde klinik olarak anlamlı kabul edilen <100000 trombosit değeri olan hasta saptanmış olması bu soruları akla getirmektedir. Bu hastalarda uzun dönem takip neticesinde ne kadarında klinik anlamlı trombositopeninin geliştiğinin gösterilmesi bu sorulara cevap verecektir.

Çalışmamızda trombositopenisi olan 65 yaş altı hastaların trombosit ortalaması 47041±29870, trombositopenisi olan 65 yaş üstü hastaların trombosit ortalaması 57177±27324 bulundu (p: 0.026). Bunun sebepleri olarak 65 yaş altında daha çok İTP ve lösemiler gibi trombosit seviyesi düşük beklenen hastalar olurken, 65 yaş ve üstünde trombosit seviyesi orta-yüksek beklenen karaciğer hastalıkları, enfeksiyon hastalıkları ve myelodisplastik hastalıklara bağlı trombositopenisi olan hastalar gösterilebilir.

Yatış sırasında bilinen/bilinmeyen trombositopeni saptanan hastalar sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Bu hastalarda etiyolojik araştırmalar bakımından yapılan çalışmalar araştırıldığında farklı sonuçlar elde edildiği görüldü. Fatma H. Sajwani ve arkadaşlarının Birleşik Arap Emirliklerinde yaptığı 'Demographic and clinical analysis on hospitalized patients with thrombocytopeni' adlı çalışmada 221 hasta incelenmiş en sık sebepler olarak enfeksiyonlar, gebelik, kalp hastalıkları, cerrahi ve karaciğer hastalıkları görülmüştür (86). Robert L. Gauer ve arkadaşları tarafından ABD de yapılan bir araştırmada en sık akut trombositopeni sebepleri olarak enfeksiyonlar, akut lösemiler ve ilaçlar suçlanırken, kronik sebepler arasında en sık karaciğer hastalıkları, immun trombositopeni ve myelodisplastik sendromlar olduğu görülmüştür (87). İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Mehmet Can Uğur ve arkadaşları tarafından yapılan 'Kliniğimizde izlenen trombositopenili hastaların değerlendirilmesi'

adlı çalışmada 172 hasta üzerinde araştırma yapılmış, en sık sebepler sırasıyla; solid malignite, karaciğer sirozu, ITP ve akut lösemi olarak raporlanmıştır (88). Bizim çalışmamızda ise en sık karaciğer hastalıkları, ilaçlar, myelodoplastik sendrom ve enfeksiyonlar olduğu görüldü ancak çalışmaların metotları arasında ciddi farklılıklar göze çarpmaktadır. Diğer çalışmalarda hastanede yatan tüm hastalar, poliklinik başvurusunda trombositopeni saptananlar, sadece yeni tanı trombositopeniler, pediatrik hasta gruplarının dahil olması göze çarparken bizim çalışmamızda iç hastalıkları kliniklerine yatışı yapılan ve yatış anında trombositopenisi olduğu görülen erişkin hastalar dahil edilmiştir. Bu konuda ülkemize ait yeterli veri bulunmadığından bu çalışma tarafımızdan planlanmıştır.

Çalışmamızda kliniğimize trombositopeni ile başvuran 250 hasta arasında araştırmalar sonucu %19.6 ile karaciğer hastalıkları ilk sırada yer aldı. Trombositopeni, hipersplenizm veya azalmış trombopoietin üretimine bağlı olarak evresine bağlı olmak üzere sirotik hastaların %15-70'inde beklenir (72). Karaciğer hastalıklarına bağlı trombositopeni saptanan hastalarda erkek sayısı daha fazla ($p:0.063$) ve trombosit sayısının 50.000-100.000/mm³ arasında daha fazla olduğu görüldü. Bu sonuçlar Karaciğer hastalıkları-trombositopeni ilişkisi için beklenti doğrultusunda çıkmıştır ancak çalışmamızda Karaciğer hastalıklarının diğer trombositopeni sebeplerine göre daha sık çıkmasında; merkezimizin bölgede Gastroenteroloji biriminde referans hastanelerden olması, tanı koymadaki teknik ve klinik deneyim yeterliliğinden dolayı bulunmuş olabilir.

İlaçlara bağlı trombositopeni oranımız 30 (%12) hasta ile en sık ikinci sebep olarak karşımıza çıktı. İlaçlardan en sık trombositopeni yapan kemoterapotik ilaçlar tespit edildi (%6). İkinci en sık sebep ise heparine bağlı trombositopeni olarak belirlendi. 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. Onkoloji birimimiz tarafından takip edilen hastalarımızın kemoterapiye bağlı trombosit düşüklükleri iç hastalıkları

kliniğimizde izlenmektedir. İlaçlara bağlı trombositopeni oranımızın yüksekliği buna bağlı olabilir.

En sık sebepler arasında diğer gelişmekte olan ülkelerdeki gibi ön sıralarda %10 ile enfeksiyon hastalıkları yer almaktadır. Enfeksiyona bağlı trombositopenisi olan hastalardan 65 yaş ve üstü olanların sayısı anlamlı yüksek çıkmıştır ($p: 0.028$). Bu bulguda sepsis oranının yüksekliği ve yaşlı popülasyonda enfeksiyon hastalıklarının sepsise gidiş oranının gençlere göre daha fazla olması sebep olabilir. Başvurusunda trombositopenisi saptanan 25 enfeksiyon hastasının büyük bir çoğunluğu sepsis tanısıyla yatırılmış ve tedavi almış hastalardır. Bunun sebebi de İç Hastalıkları kliniği olarak hastanemizde Enfeksiyon hastalıkları kliniğine hem yoğun bakım hem de hasta servis takibi açısından ciddi destek verilmesi düşünülebilir. 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 (63).

Hematolojik hastalıklardan Lösemiler 23 (%9.2), Lenfomalar 13 (%5.2), İTP tanılı 10 (%4), Multiple Myelom tanılı 9 (%3.6) ve Myelodisplastik Sendrom tanılı 26 (%10.4) hasta ile toplamda en büyük ve dikkat çekici grubu oluşturmaktadır. Bu hastalıklar tüm hastaların yaklaşık % 40 ına yakını oluşturmaktadır. Lösemiler kemik iliğini tutan klonal hastalıklar olduğu için trombositopeniye sık neden olmaktadır. Lösemi hastalarımızın çoğunluğunu akut lösemiler oluşturmaktaydı. Bunun nedeni akut lösemilerin kemik iliğini daha sık tutup sitopeni yapması olabilir. Trombositopeni ile başvuran bir hastada lösemiler akılda tutulmalıdır(65). İTP tanısı sekonder trombositopeni sebepleri ekarte edilerek konulur. İTP tanısıyla çalışmaya alınan hastaların genç hastalar üzerinde daha fazla görüldüğü izlendi ($p:0.001$) ancak cinsiyet yönünden anlamlı fark bulunamadı. Oysa Kaya ve ark. çalışmada immun trombositopenili hastalarının yaklaşık 2/3'ünü kadın hastalar oluşturmaktaydı (66). Yapılan çoğu çalışmada İTP sıklığı daha ön sıralarda yer alırken bizim çalışmamızda orta sıralarda yer almaktadır. Buna sebep olarak diğer çalışmaların çoğunun yeni tanı trombositopeniler üzerinde yapılması, bizim çalışmamızda ise etiyolojisi bilinen ve bilinmeyen tüm trombositopeniler üzerinde yapılmış olması gösterilebilir. Myelodisplazi yaşın ilerlemesiyle

prevalans hızla artar. Ortalama görülme yaşı 70'tir. MDS'li hastaların %80'den fazlası 60 yaşın üzerindedir. Ancak çalışmamızda MDS tanılı trombositopenilerin 65 yaş sınırına göre değerlendirmesinde anlamlı fark bulunamadı.

Psödotrombositopenisi olan 12 (%4.8) hasta tespit edildi. Uluslararası bir çalışmada psödotrombositopeni oranı toplumda (%0.09-%0.21) arasında bulunmuştur (67). Çalışmamız yatan hastalar üzerinde olduğundan genel popülasyonda yapılan bu araştırmaya göre uyumlu sonuçlar elde edildiği söylenebilir. Trombositopenisi olan ama peteşi ve ekimozları olmayan hastalarda gerçek olmayan trombositopeniden şüphelenmelidir. Periferik yayma ile bakılması, sitratlı veya heparinli tüple tekrar değerlendirilmesi tanı koymada yardımcı olabilir.

Anemilerden megaloblastik anemiye bağlı trombositopenisi olan 4 (%1.6) hasta bulundu. Özellikle Megaloblastik anemi pansitopeninin en önemli benign nedenlerinden birisidir (68). Bu yüzden trombositopeni ile başvuran hastada pansitopeni varsa mutlaka etiyolojide megaloblastik anemi düşünülmelidir. Demir eksikliği anemisine bağlı trombositopenisi olan 2 hasta (%0.8) bulundu. Demir eksikliği anemisi genellikle rölatif trombositoz nedenlerindedir (103). Ancak bazı çalışmalarda demir eksikliği anemisinin trombositopeniye neden olduğu bildirilmektedir (104,105). Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar elde edildi. Aplastik anemiye bağlı trombositopenisi olan 1 (%0.8) hasta bulundu.

Çalışmamızda Hereditör trombositopenili 3 (%1.2) hasta tespit edildi. Hereditör trombositopeniler genellikle çocuk hematolojisi tarafından tanı konulan ve takip edilen hastalıklardır. Çocukluk çağında tanı konulamamış hastalara dikkatli takip ile erişkin yaşta da tanı konulabilir.

Trombotik mikroanjyopati hastalıklarında eritrositlerde direkt bir bozukluk olmamakla birlikte damar duvarına ait patolojiler nedeniyle hemoliz oluşur. Trombotik trombositopenik purpura, hemolitik üremik sendrom, HELLP sendromu ve yaygın damar içi pıhtılaşma bu gruba girer (69,70,71). Çalışmamızda HÜS tanısı sebebiyle trombositopenisi olan 1 (%0.4) hasta bulunurken, diğer MAHA gruplarından hastaya rastlanmadı. Bunun sebepleri arasında HÜS tanısının daha çok çocuk hastalarda görülmesi, HELLP sendromunun yatışında trombosit düşüklüğünde tanı

konulmasından ziyade kadın hastalıkları servisinde yatışı sonrası tanılandırılması ve konsültasyonlarla yönetilmesi düşünülebilir.

Çalışmamızda nadir görülen hastalıklardan PNH ve Siklik trombositopenisine rastlanmamıştır. Gestasyonal trombositopenide trombosit sayısı 70.000/mm³'in üzerindedir. Olguların 2/3'sinde 130.000-150.000/mm³ arasındadır. Gebelik trombositopenisi kliniğimizde poliklinik takibiyle sürdürüldüğünden ve trombosit sayısının 100.000 den fazla olması sebebiyle bu gruba ait trombositopenili hasta da bulunmamaktadır. Posttransfüzyon purpurasıyla görülen trombositopeni de daha çok yatan hastalarda sonradan gelişen trombositopeni sebeplerindedir. Bu sebeple çalışmamızda bu hastalara rastlanmamış olabilir.

250 hasta üzerinde yapılan bu çalışmada 24 (%9.6) hastaya trombositopenisine yönelik tanı konulamadığı saptandı. Bunun sebepleri arasında, yatışında trombositopeni saptanan hastanın ileri tetkikler yapılamadan ex olması, tetkik ve tedavi devamlılığını hastanın reddetmesi, yatışında saptanan trombositopeninin kendiliğinden düzelmesi, özellikle kemik iliği biyopsisi yapılan hastaların patoloji sonuçları raporlanması süresinde takibini başka merkezlerden veya poliklinik takibi üzerinden devam ettirmesi sayılabilir.

5.2. TEZİN KISITLILIKLARI

Çalışmamız çeşitli sebeplerle acile başvuran veya polikliniklerden yatışı planlanan hastalar üzerinde yapılmıştır. Ayrıca çalışmamıza önceden trombositopeniye yönelik tanısı bilinen hastalar da dahil edilmiştir. Tanısı önceden konulmuş ve polikliniklerden takibi yapılan hastalar dahil edilmemiştir. Hastaneye yatışından sonra ilaç antibiyotikler (linezolid vb.) ve diğer ilaçların kullanımına bağlı trombositopeni gelişen hastalar da çalışmamıza dahil edilmemiştir. Tüm bu sebeplerle normal popülasyonda veya trombositopenili tüm hastalar arasında yapılan etiyolojik sınıflamalar üzerine yapılmış çalışmalarla, bizim çalışmamız arasında oransal ve insidantel farklılıklar oluşabilir.

5.3. 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. Kliniğimiz hasta popülasyonu bakımından geniş bir kitleye hitap etmektedir. Bu nedenle başvuran hastalardaki trombositopeni nedenleri çok çeşitlilik göstermektedir.
4. Trombositopeni nedenleri içinde karaciğer hastalıkları ve enfeksiyonların çok yüksek oranda olması gelişmekte olan ülkeler için, hematolojik maligniteler ve diğer malign hastalıkların tedavi süreçlerinde ilaçlara bağlı trombositopeninin ilk sıralarda olması gelişmiş ülkeler için beklenen bir durumdur.
5. Yeni tanı trombositopeni ile başvuran hastalarda ön planda sepsisin olduğu enfeksiyonların ilk sırada bulunması hasta başvurusunda trombositopeniye ek bulguları da bütün olarak ele almamız gerektiğini düşündürmektedir.
6. Yeni tanı trombositopenilerde ilaca bağlı trombosit oranının ikinci sırada olması ilk kez trombositopenisi olan hastalarda ilaç anamnezinin sorgulanmasının önemini göstermektedir.
7. Trombositopeni ayırıcı tanısının iyi yapılması, altta yatan hastalıkta erken tanının öneminin kavranması, hekimlerin trombositopeniye neden olan hastalıklar konusunda farkındalığının arttırılması gereklidir.
8. Bu konunun aydınlatılabilmesi için hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde daha yüksek sayıda hasta içeren geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Goldstein KH, Abramson, N. Efficient diagnosis of thrombocytopenia. Am Fam Physician, 1996; 53 (3): 915-920.
2. Teo CP, Kueh YK. Incidence of thrombocytopenia in an acute care hospital. Ann Acad Med Singapore 1989; 18(4): 379-381.
3. Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. N Engl J Med. 2002; 346(13): 995-1008.
4. Ali N, Auerbach HE. New-onset acute thrombocytopenia in hospitalized patients: pathophysiology and diagnostic approach. J Community Hosp Intern Med Perspect. 2017 Jul 13; 7(3): 157-167.
5. Kern WF. PDQ Hematoloji. Ferhanoğlu B (çeviri). Trombositlerin sayısal bozuklukları: trombositoz ve trombositopeni. İstanbul, 2004; 195-219.
6. Ferhanoğlu B, Başlar Z, Celkan T ve ark. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sempozyum Dizisi. Kanama ve Tromboza Eğilim. Ferhanoğlu B (ed.). Hemostaz mekanizması, 2003; 9-16.
7. Wiley J. and Sons; Finnish Medical Society Duodecim. Thrombocytopenia In: EBM Guidelines Wiley Interscience. April 27, 2007.
8. Büyükoztürk K, Atamer T, Dilmener M, Erzen M, Kaysı A, Ökten A. İç Hastalıkları. Bölüm IX: Kan Hastalıkları Hematopoeiz, 2007; 593-596.
9. Ogawa M. Differentiation and proliferation of hematopoietic stem cells. Blood. 1993; 81(11): 2844-53.
10. Levi M. and Ester C. Lowenberg, Thrombocytopenia in Critically Ill Patients, Seminars in thrombosis and Hemostasis, 2008; number 5.

11. B. Ferhanoğlu, İ. Ü Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi, Kanama ve Tromboza Eğilim Sempozyum Dizisi No: 36 2003; 9-16.
12. Ross R, Atherosclerosis: A defense mechanism gone awry. *Am J Pathol*, 1993; 143, 987-1002.
13. Libby P, Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation*, 1995; 91, 2844-2850.
14. Edward F. Plow, Michelle M. Pesho, and Yan-Qing Ma. Integrin α IIb β 3. Platelets, Editor Alan D. Michelson, London, UK, Second Edition, 2007; 165-178.
15. Jurk K. and Beate E. Kehrel, Ph. D. Platelets: Physiology and Biochemistry, *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 2005; volume 31, number 4, 381-392.
16. Baumgartner HR. The role of blood flow in platelet adhesion, fibrin deposition and formation of mural thrombi. *Microvasc Res* 1973; 5: 167-179.
17. Caen JP, Rosa JP. Platelet-vessel wall interaction: from the bedside to molecules. *Thromb Haemost* 1995; 74: 18-24.
18. Rodgers GM. Overview of platelet physiology and laboratory evaluation of platelet function. *Clin Obstet Gynecol* 1999; 42: 349-59.
19. 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; 1289-1291.
20. Larson L. Disorders of Primary and Secondary Hemostasis In: McKenzie S, ed. *Textbook of Hematology*. 2nd ed. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1996; 535-600.
21. 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; 1495-1539.

22. George, J.N., Woolf, S.H., Raskob, G.E., Wasser, J.S., Aledort, L.M., Ballem, P.J. ve diğeri. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood*, 1996; 88(1), 3-40.
23. 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.
24. Ballem, P.J., Segal, G.M., Stratton, J.R., Gernsheimer, T., Adamson, J.W., Slichter, S.J. Mechanisms of thrombocytopenia in chronic autoimmune thrombocytopenic purpura. Evidence of both impaired platelet production and increased platelet clearance. *J Clin Invest*, 1987; 80 (1), 33-40.
25. Schmidt K.G, Rasmussen J.W, Kinetics and distribution in vivo of 111Inlabelled autologous platelets in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Scand J Haematol*, 1985; 34 (1), 47-56.
26. Haznedaroglu I.C, Savas C.M, Benkli M, Gullu I.H, Dundar S.V, The significance of megakaryocytopoietic cytokines and thrombopoietin in immune thrombocytopenic purpura: a hypothesis. *N Z Med J*, 1996; 109 (1031), 389.
27. Kosar A, Haznedaroglu I.C, Buyukasik Y, Ozcebe O, Kirazli S, Dundar S, Circulating thrombopoietin and interleukin-6 in newly diagnosed autoimmune versus aplastic thrombocytopenia. *Haematologica*, 1998; 83 (11), 1055-1056.
28. Ballem P.J, Belzberg A, Devine D.V, Lyster D, Spruston B, Chambers H. ve diğeri. Kinetic studies of the mechanism of thrombocytopenia in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*, 1992; 327 (25), 1779-1784.
29. Haznedaroglu I.C., Sayinalp, N.M., Ozcebe, O.I., Ozdemir, O., Dundar, S.V., Kirazli, S. Megakaryocytopoietic cytokines in autoimmune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol*, 1995; 49 (3), 265.

30. Sayinalp N, Haznedaroglu I.C, Buyukasik Y, Goker H, Aksu S, Kocoglu H. ve diğ erleri. Protein C inhibitor and serum amyloid A in immune thrombocytopaenic purpura. J Int Med Res, 2004; 32 (1), 62-65.
31. Ozcebe O.I, Karakus S, Haznedaroglu I.C, Goker H, Kosar A, Kocoglu H. ve diğ erleri. Plasma thrombospondin in immune thrombocytopenic purpura. J Int Med Res, 2002; 30 (1), 52-55.
32. Haznedaroglu I.C, Buyukasik Y, Kosar A, Kirazh S, Dundar S.V. Thrombopoietin, interleukin-6, and P-selectin at diagnosis and during post-steroid recovery period of patients with autoimmune thrombocytopenic purpura. Ann Hematol, 1998; 77 (4), 165-170
33. Erkurt M.A., Kaya E., Kuku İ., Korođ lu M., Aydođ du İ. Management of Adult Immune Thrombocytopenia: Review Article. Journal of Inonu University Medical Faculty, Vol 18, No 3, 2011; 203-212.
34. Cines D.B, Blanchette V.S, Immune thrombocytopenic purpura. N Engl J Med, 2009; 346 (13), 995-1008.
35. Chong, B.H., Keng, T.B. Advances in the diagnosis of idiopathic thrombocytopenic purpura. Semin Hematol, 2000; 37 (3): 249-260.
36. 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.
37. 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.
38. 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; 1495-1539.
39. Sleijfer, S., Lugtenburg, P.J. Aplastic anaemia: a review. Neth J Med, 2003; 61 (5), 157-163.

40. Dunn D.E, Tanawattanacharoen P, Boccuni P, Nagakura S., Green, S.W., Kirby, M.R. ve diğeri. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria cells in patients with bone marrow failure syndromes. *Ann Intern Med*, 1999; 131 (6), 401-408.
41. Brodsky, R.A., Jones, R.J. Aplastic anaemia. *Lancet*, 2005; 365 (9471), 1647-1656.
42. Kelly, J.P., Kaufman, D.W., Shapiro, S. Risks of agranulocytosis and aplastic anemia in relation to the use of cardiovascular drugs: The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. *Clin Pharmacol Ther*, 1991; 49 (3), 330-341.
43. Young, N.S. Pathophysiologic mechanisms in acquired aplastic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2006; 72-77.
44. 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; 1791-1956.
45. Kajiwara E, Akagi K, Azuma K, et al. Evidence for an immunologic basis of thrombocytopenia in chronic liver disease. *Am. J Gastroenterol*. 1995; 90: 962.
46. Ingeberg S, Stoffersen E. Platelet dysfunction in patients with vitamin B12 deficiency. *Acta Haematol*. 1979; 61: 75-79.
47. Young NS. Flaviviruses and bone marrow failure. *JAMA* 1990; 263: 3065-3068.
48. Hoofnagle JH. Thrombocytopenia during interferon alfa therapy. *JAMA* 1991; 266: 849.
49. Passweg, J.R., Marsh, J.C. Aplastic anemia: first-line treatment by immunosuppression and sibling marrow transplantation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2010; 36-42.
50. Ruggerenti, P., Remuzzi, G. Thrombotic microangiopathies. *Crit Rev Oncol Hematol*, 1991; 11 (4): 243-265.

51. Tsai, H.M., Lian, E.C. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*, 1998; 339 (22): 1585-1594.
52. 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.
53. 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.
54. Angelo DJ, Stone RM. Myelodysplastic syndromes: Biology and treatment. In Hoffmann R, Benz EJ, eds. *Hematology Basic principles and practice* 4.th ed. Philadelphia Elsevier CL; 2005; 1195-20-8
55. 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.
56. Aul C, Gatterman N, Schneider W: Age-related incidence and other epidemiological aspects of myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol* 1992; 82: 385.
57. Merchav S, Nielsen OJ, Rosenbaum H, et al: In vitro studies of erythropoietin dependent regulation of erythropoiesis in myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 1990; 4: 771.
58. Heaney ML, Golde DW: Myelodysplasia. *N Engl J Med*. 1999; 340: 1649.
59. 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.
60. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto Lucio, Dacie JV. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 1995; 333, 19: 1253.

61. 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, 1995; 5: 1371-1376.
62. 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.* 1937; 217:915.
63. Rotoli B, Bessler M, Alfinito F, del Vecchio L. Membrane proteins in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Blood Reviews.* 1993; 7:75.
64. 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.
65. Go RS. Idiopathic cyclic thrombocytopenia. *Blood Rev.* 2005; 19: 53-9.
66. Warkentin TE, Smith JW. The alloimmune thrombocytopenic syndromes. *Transfus Med Rev.* 1997; 11(4): 296-307, 54.
67. Santoso S, Kiefel V. Human platelet alloantigens. *Wien Klin Wochenschr.* 2001; 113(20-21): 806-813.
68. 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; 9(5): 502-5.
69. 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; 30(8): 1765-71.
70. 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; 1791-1956.
71. 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.

72. 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.
73. 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; 1144-1173.
74. Moake JL. Mechanisms of diseases: thrombotic microangiopathies. N Engl J Med 2002; 347: 589-600.
75. Christine MH, Ala I Sharara. Liver disease in pregnancy. American Family Physician 1999; 59: 829-836.
76. Maureen OP. HELLP syndrome: Recognition and perinatal management. American Family Physician 1999; 60: 829-836.
77. Girard DE, Kumar KL, McAfee JH. Hematologic effects of acute and chronic alcohol abuse. Hematol Oncol Clin North Am. 1987; 1(2):321-334.
78. Soylu, A.R., Buyukasik, Y., Cetiner, D., Buyukasik, N.S., Koca, E., Haznedaroglu, I.C. ve diğeri. Overt gastrointestinal bleeding in haematologic neoplasms. Dig Liver Dis, 2005; 37 (12), 917-922.
79. Young, N.S., Issaragrasil, S., Chieh, C.W., Takaku, F. Aplastic anaemia in the Orient. Br J Haematol, 1986; 62 (1), 1-6.
80. Haznedaroglu, I.C., Buyukasik, Y., Kosar, A., Ozcebe, O.I., Kirazli, S., Dundar, S. Selectins and IL-6 during the clinical course of idiopathic thrombocytopenic purpura. Acta Haematol, 1999; 101 (1), 16-20.
81. Leguit, R.J., van den Tweel, J.G. The pathology of bone marrow failure. Histopathology, 2010; 57 (5), 655-670.
82. Yanaga K, Tzakis AG, Shimada M, et al. Reversal of hypersplenism following orthotopic liver transplantation. Ann Surg. 1989; 210: 180-3.

83. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142: 159-167.
84. Aysın E, Achmet A, Nurdan Ü, Deniz K, Namigar T, Veli M. Yoğun bakımda HELLP sendromu deneyimlerimiz. *Okmeydanı Tıp Dergisi*, 2012; 28(3); 138-141.
85. Stasi R, Amadori S, Osborn J, Newland AC, Provan D Long-term outcome of otherwise healthy individuals with incidentally discovered borderline thrombocytopenia. *PLoS Med.* 2006; 3(3): e24.
86. Sajwani FH, Al Tunaiji HO. Demographic and clinical analysis on hospitalized patients with thrombocytopenia. *J Appl Hematol* 2014; 5: 58-64.
87. Gauer R.L, Braun M.M, Thrombocytopenia, Womack Army Medical Center Family Medicine Residency, Fort Bragg, North Carolina 1st Special Forces Group, Fort Lewis, Washington *Am Fam Physician.* 2012; 85(6): 612-622.
88. Uğur M.C, Ekinci F, Ceylan C, Akar A, Kliniğimizde izlenen trombositopenili hastaların değerlendirilmesi, *Tepecik Eğit. ve Araşt. Hast. Dergisi.* 2015; 25(3):175-178.

EK A. Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI: Tarih: 17.05.2018
KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	İç Hastalıkları Kliniğine Yatan Hastalarda Trombositopeni ve Etiyolojisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURULU BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	TELEFON	216 570 91 90
	FAKS	216 565 55 26
	E-POSTA	etik@sbgztepehastanesi.gov.tr

BASVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Aytekin Oğuz		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İç Hastalıkları		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi		
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI			
	DESTEKLEYİCİ			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TURU	FAZ 1	<input type="checkbox"/>	
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>	
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>	
FAZ 4		<input type="checkbox"/>		
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>		
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>		
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>		
İlaç dışı klinik araştırma	<input type="checkbox"/>			
Retrospektif	<input checked="" type="checkbox"/>			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili			
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama					
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>					
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>					
	İLAN	<input type="checkbox"/>					
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>					
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>					
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>					
Diğer	<input type="checkbox"/>						
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2018/0187	Tarih: 17.05.2018					
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmann/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmann/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.						

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Derya Büyükkayhan
İmza:



S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:	Tarih: 17.05.2018
KONU: Etik Kurul Kararı	
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	İç Hastalıkları Kliniğine Yatan Hastalarda Trombositopeni ve Etiyolojisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU:	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Uyg ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönermelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BASKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma Üstünlüğü			Katılım *	İmza
			E	K	E	H	E		
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E	K	E	H	E	H	
Prof. Dr. Asteğin ÖGÜZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E	K	E	H	E	H	
Prof. Dr. İsmet MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E	K	E	H	E	H	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E	K	E	H	E	H	
Prof. Dr. Süleyman Daydağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E	K	E	H	E	H	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Öğüt Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E	K	E	H	E	H	
Doç. Dr. Sıkeri Sadık ÖNER	İbtili Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E	K	E	H	E	H	
Doç. Dr. Sebahat Dilek Tınım	Halk Sağlığı	Özel Kamuluş	E	K	E	H	E	H	
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANTLI	İbtili Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E	K	E	H	E	H	
Yrd. Doç. Dr. Hacer Hıran Mutlu	Nite Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E	K	E	H	E	H	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Gönen Hukuk Bürosu	E	K	E	H	E	H	
Saliha Şahin	İse		E	K	E	H	E	H	

* Toplantıda Bulunma

Karar: Onaylandı Reddedildi

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Derya Büyükkayhan
İmza: