

İmmün trombositopenik purpurada tedavi şekillerinin trombosit hacim parametreleri üzerine etkisi

Saadet Akarsu¹, Şenol Bozdağ², Abdullah Kurt³, A. Neşe Çıtak Kurt³, Erdal Yılmaz⁴

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pedatri Yardımcı Doçenti, ²Pedatri Araştırma Görevlisi, ³Pedatri Uzmanı, ⁴Pedatri Doçenti

SUMMARY: Akarsu S, Bozdağ Ş, Kurt A, Çıtak Kurt N, Yılmaz E. (Department of Pediatric, Fırat University Faculty of Medicine, Elazığ, Turkey). The effects of the treatment forms in immune thrombocytopenic purpura on thrombocyte volume parameters. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2006; 49: 96-100.

Immune thrombocytopenic purpura (ITP) is a clinical case causing changes in volume parameters, as well as in the number of thrombocytes. In this study, we aimed to determine thrombocyte volume parameters (mean platelet volume, MPV; platelet distribution width, PDW) patients with acute ITP and the effects on them of different treatments. Of the 56 patients, 68% were given IV methylprednisolone (MP, Group 1), 16% IVIG (Group 2), and 16% MP in conjunction with IVIG (MP+IVIG, Group 3). Prior to and after therapy MPV values, in Group 1 were 7.3-8.2 (p<0.05), in Group 2 7.4-7.7 (p>0.05) and in Group 3 5.7-7.8 fl (p>0.05). Prior to and after therapy PDW values in Group 1 were 13.7-15.1 (p<0.05), in Group 2 11.0-13.0 (p>0.05), and in Group 3 12.8-14.5 fl (p>0.05). If MPV and PDW values are followed carefully, it is possible to estimate a bleeding risk and response to treatment prior to the thrombocyte number. An ideal treatment form can be determined. In our patients, MP treatment was regarded as more successful than the others.

Key words: *immune thrombocytopenic purpura, platelet volume parameters, mean platelet volume, platelet distribution width, treatment.*

ÖZET: İmmün trombositopenik purpura (ITP) trombosit sayısı yanında, hacim parametreleri üzerinde de değişikliklere yol açan klinik bir tablodur. Akut ITP hastalarında trombosit hacim parametrelerinin ortalama trombosit hacmi (MPV) ve trombosit dağılım aralığı (PDW) değerlerini ve tedavi şekillerinin bunlar üzerine olan etkilerini belirlemek istedik. Elli altı hastanın %68'ine metil prednizolon (MP, Grup 1), %16'sına intravenöz immünglobülin (IVIG) (Grup 2) ve %16'sına ise MP ile birlikte IVIG (MP+IVIG, Grup 3) tedavisi verildi. Tedavi öncesi-sonrası MPV değerleri sırasıyla, Grup 1'de 7.3-8.2 (p<0.05); Grup 2'de 7.4-7.7 (p>0.05) ve Grup 3'de 5.7-7.8 fl (p>0.05) olarak saptandı. Tedavi öncesi-sonrası PDW değerleri sırasıyla, Grup 1'de 13.7-15.1 (p<0.05); Grup 2'de 11.0-13.0 (p>0.05) ve Grup 3'de 12.8-14.5 fl (p>0.05) olarak saptandı. MPV ve PDW değerleri dikkatlice izlenirse, trombosit sayısından önce tedaviye cevap ile kanama riski tahmin edilebilir. En ideal tedavi şeması belirlenebilir. Hastalarımızda, MP tedavisi diğerlerine göre daha başarılı bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: *immün trombositopenik purpura, trombosit hacim parametreleri, ortalama trombosit hacmi, trombosit dağılım aralığı, tedavi.*

İmmün trombositopenik purpura (ITP) trombosit sayısı yanında, trombosit hacim parametreleri (ortalama trombosit hacmi; MPV ve trombosit dağılım aralığı; PDW) üzerinde de değişikliklere yol açan klinik tablodur¹. Trombositlerin fonksiyonlarını yerine getirmede sayılarının yanında büyüklükleri

de etkili olmaktadır. MPV ve PDW gibi hacim parametreleri 1980'li yıllardan beri kullanılmaktadır^{2,3}. Ancak trombosit sayısının klinik önemi daha iyi bilinmektedir. Fakat trombosit sayısı düşük olduğu zaman, büyük trombositlerin varlığı gibi yapısal değişikliklerin birlikteliğini de belirlemek gerekmektedir.

Akut ITP hastalarında trombosit hacim parametrelerinin ortalama değerlerini ve tedavi şekillerinin bunlar üzerine olan etkilerini belirlemeyi amaçladık.

Materyal ve Metot

Kliniğimizde akut ITP tanısı ile son dört yıllık sürede izlenen, 56 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelendi. Tanı klinik ve kemik iliği aspirasyonu değerlendirmesi temelinde yapıldı. Hastalar tedavi şekillerine göre Grup 1: Metil Prednizolon (MP) Grubu (500 mg/m²/doz, beş gün, IV) Grup 2: İntravenöz İmmünglobülin (IVIG) Grubu (2 gr/kg/toplam, iki gün, IV) ve Grup 3: MP+IVIG Grubu (MP 500 mg/m²/doz, beş gün ile birlikte IV+IVIG 2 gr/kg/toplam, iki gün) olarak ayrıldı. Tedavi grupları rastgele olarak belirlendi. Hastaların 38'ine (%68) MP, dokuzuna (%16) IVIG ve dokuzuna (%16) ise MP+IVIG tedavisi verildi. Bütün kan örnekleri etilen diamin tetraasetik asit (EDTA) antikoagülasyonu ile alındı. Tüm hastaların tanı anı, tedavi süresi ve sonrası trombosit

Bulgular

Çalışmaya alınan 56 hastanın 32'si (%57) erkek, 24'ü (%43) kız idi. Grup 1'deki hastaların 18'i (%47.4) kız, 20'si (%52.6) erkek; Grup 2'deki hastaların dördü (%44.4) kız, 5 (%55.5) erkek; Grup 3'deki hastaların ise ikisi (%22.2) kız, yedisi (%77.8) erkek idi. Hastaların yaş ortalaması 75.4±49.3 ay (Grup 1'de 74.3±48.8 ay, Grup 2'de 51.7±29.1 ay, Grup 3'de 103.7±57.6 ay) idi.

Tüm gruplarda trombosit sayısı tedavi öncesi 16.891/mm³ (1.000-66.000/mm³), tedavi sonrası 208.125/mm³ (8.000-855.000/mm³) idi (p<0.05). Grup 1'in tedavi öncesi trombosit sayısı 18.050/mm³ (1.000-66.000/mm³) iken tedavi sonrası trombosit sayısı 178.552/mm³ (8.000-612.000 mm³) idi. Grup 2'nin tedavi öncesi trombosit sayısı 22.222/mm³ (3.000-65.000/mm³), tedavi sonrası trombosit sayısı 236.444/mm³ (39.000-410.000/mm³) olarak bulundu. Grup 3'ün ise tedavi öncesi trombosit sayısı 6.666/mm³ (1.000-20.000/mm³), tedavi sonrası trombosit sayısı 304.666/mm³ (95.000-855.000/mm³) idi (Tablo I).

Tablo I. Tedavi şekillerinin trombosit hacim parametreleri üzerine etkileri

Tedavi Grupları n (%)	Tedavi öncesi			Tedavi sonrası			p*
	Trombosit sayısı ort./mm ³ (alt-üst düzey)	MPV fl ort.±SD	PDW fl ort.±SD	Trombosit sayısı ort./mm ³ (alt-üst düzey)	MPV fl ort.±SD	PDW fl ort.±SD	
Grup 1: MP 38 (68)	18.050 (1.000-66.000)	7.3±2.2 (8.000-612.000)	13.7±3.6	178.552	8.2±1.3	15.1±2.8	<0.05
Grup 2: IVIG 9 (16)	22.222 (3.000-65.000)	7.4±1.3 (39.000-410.000)	11.0±4.2	236.444	7.7±1.1	13.0±4.6	>0.05
Grup 3: MP+IVIG 9 (16)	6.666 (1.000-20.000)	5.7±1.3 (95.000-855.000)	12.8±2.7	304.666	7.8±1.2	14.5±2.8	>0.05
Toplam 56 (100)	16.891 (1.000-66.000)	7.1±2.1 (8.000-855.000)	13.1±3.7	208.125	8.1±1.3	14.7±3.2	<0.05

*p: Tedavi öncesi ve sonrası MPV ve PDW değerleri arası istatistiksel fark.

MP: metilprednizolon, IVIG: intravenöz immünglobülin, MPV: ortalama trombosit hacmi, PDW: trombosit dağılım aralığı, ort: ortalama.

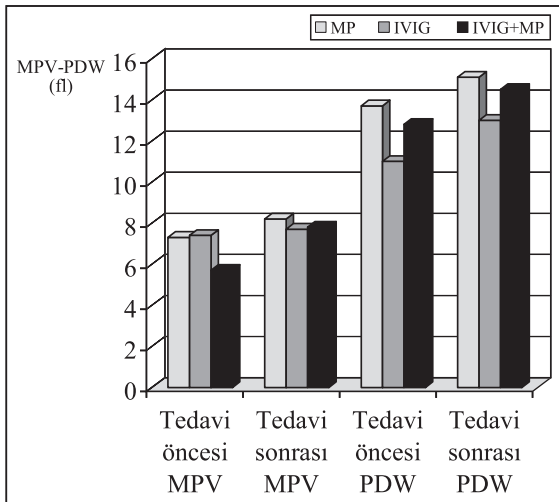
sayıları; MPV ve PDW değerleri kayıdedidi. MPV ve PDW değerleri impedans açıklığına göre çalışan Beckman Coulter gen-s marka alet ile çalışıldı. Referans değerler impedans açıklığına göre MPV için 8.0-13.0 fl ve PDW için 9.0-14.0 fl olarak belirlendi².

İstatistiksel analiz eşleştirilmiş t testi (paired t test) ve Wilcoxon t testi ile yapıldı. p<0.05 değerleri anlamlı olarak değerlendirildi.

Tüm hastaların tedavi öncesi MPV değerleri 7.1±2.1 fl iken tedavi sonrası MPV değerleri 8.1±1.3 fl idi (p<0.05). Grup 1'in tedavi öncesi MPV değeri 7.3±2.2 fl, tedavi sonrası MPV değeri 8.2±1.3 fl idi (p<0.05). Grup 2'nin tedavi öncesi MPV değeri 7.4±1.3 fl, tedavi sonrası MPV değeri 7.7±1.1 fl idi (p>0.05). Grup 3'ün tedavi öncesi MPV değeri 5.7±1.3 fl, tedavi sonrası MPV değeri

7.8±1.2 fl idi ($p>0.05$) (Şekil 1). Tedavi başı ve sonunda MPV değerleri sırasıyla 8.0 fl'in altında 40 (%71.4)/28 (%50), 8.0-13.0 fl arası 19 (%33.9)/28 (%50) ve 13.0 fl'in üzerinde 0/0 hasta olarak saptandı (Tablo II).

Tüm hastaların tedavi öncesi PDW değerleri 13.1±3.7 fl iken tedavi sonrası PDW değerleri 14.7±3.2 fl idi ($p<0.05$). Grup 1'in tedavi öncesi PDW değeri 13.7±3.6 fl, tedavi sonrası PDW değeri 15.1±2.8 fl idi ($p<0.05$). Grup 2'nin tedavi öncesi PDW değeri 11.0±4.2 fl, tedavi sonrası PDW değeri 13.0±4.6 fl idi ($p>0.05$). Grup 3'ün tedavi öncesi PDW değeri 12.8±2.7 fl, tedavi sonrası PDW değeri 14.5±2.8 fl idi ($p>0.05$) (Şekil 1). Tedavi başı ve sonunda PDW değeri sırasıyla 9.0 fl'in altında 9 (%16)/4 (%7.1), 9.0-14.0 fl arası 20 (%35.7)/12 (%21.4) ve 14.0 fl'in üzerinde 29 (%51.7)/40 (%71.4) hasta saptandı.



Şekil 1. Tedavi gruplarında tedavi öncesi ve sonrası trombosit hacim parametrelerindeki değişim.

Tartışma

Trombositler hacim, yoğunluk, yaş ve metabolik fonksiyon bakımından heterojen olan küçük diskoid hücresel elementlerdir. Kemik iliğindeki üretim faktörlerinin etkisiyle trombosit hacim heterojenitesi meydana gelir. Dolaşımda olgunlaşma gerçekleşmez. Trombopoietik strese cevap olarak oluşan MPV'de artma megakaryositlerin artmış büyümesi ile birliktedir. Büyük trombositler stres trombositleri olarak tanımlanır. DNA içeriği ile yansıtılan megakaryosit stimülasyonunun derecesi trombosit hacminin en önemli

Tablo II. Tedavi şekillerine göre trombosit volüm parametrelerinin normal değerler, altında ve üzerinde görülme yüzdeleri

	MPV			PDW		
	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 1	Grup 2	Grup 3
	<8.0 fl 8.0-13 fl >13 fl	<8.0 fl 8.0-13 fl >13 fl	<8.0 fl 8.0-13 fl >13 fl	<9.0 fl 9.0-14.0fl >14.0 fl	<9.0 fl 9.0-14.0fl >14.0 fl	<9.0 fl 9.0-14.0fl >14.0 fl
Tedavi öncesi n (%)	25 (65) 13 (35) -	6 (66) 3 (34) -	9 (100) - -	4 (10) 12 (32) 22 (58)	4 (44) 2 (22) 3 (34)	1 (11) 6 (67) 2 (22)
Tedavi sonrası n (%)	17 (44) 21 (56) -	5 (56) 4 (44) -	6 (66) 3 (34) -	1 (3) 9 (24) 28 (73)	2 (22) 2 (22) 5 (56)	1 (11) 1 (11) 7 (78)

belirleyicisidir²⁻⁶. Hastalığın başlangıcından itibaren trombosit hacminin değerlendirilmesi ile akut ve kronik ITP ayırımı yapılabilir⁷. Tedavi sürecinde ise kanama riskine karşı tedbir almayı sağlayabilir. Trombosit hacminin kullanımı kanamalar için eşik MPV değerinin saptanmasında yararlı olmaktadır^{2,6}.

Trombosit hacim ve yapısının değerlendirilmesi çeşitli trombosit hastalıklarının tanısında faydalıdır⁸. Trombosit hacim parametreleri tanıda önemlidir, trombositopeni ve trombositozda faydalıdır. Hacim parametrelerinin rutin ölçümü, trombosit sayısı normal olsa bile anormal trombosit üretiminin tanınmasını sağlar. MPV yıkım fazlalığı, yapım azlığı/hipersplenik ve miyeloproliferatif/talasemik hastalıklar arası ayırımı sağlar⁹. ITP'de MPV artmış beklenir. Trombosit hacmini impedans ya da ışık dağıtım teknolojisi aletleri ile rutin olarak ölçülebilir. EDTA içinde toplanan trombositler izovolumetrik sferik şekil meydana getirir. Sitrat içinde toplanan trombositler ise diskoid şekil alırlar. Trombositlerin EDTA içinde toplanması impedans ölçüm ile önemli artmış hacime neden olur. Sonra log-normal hacim dağılımı sağlanır. PDW log hacminin standart deviasyonun bir fonksiyonudur ve hacim değişiminin katsayısı olarak ifade edilir. Bir sabit ile çoğaltılmış geometrik standart deviasyonuna eşittir^{2,9-11}. Referans değerler impedans açıklığına göre MPV 8.0-13.0 fl, PDW 9.0-14.0 fl ve optik sisteme göre ise MPV 7.4-11.2 fl, PDW: %44-56 olarak belirlenmiştir². MPV artmışsa makrotrombositler bulunduğu ITP ya da trombosit döngüsünün arttığı yaygın damar içi pıhtılaşması, Bernard-Soulier sendromu ve May-Hegglin anomalisi gibi durumlar düşünülür. Normal MPV malign hastalıklarda infiltrate ya da hiposellüler kemik iliğini gösterir. MPV'ün azaldığı mikrotrombositler ise Wiskott-Aldrich sendromu (WAS), trombositopeni-radius yokluğu sendromu (TAR) ve demir eksikliği anemisi gibi durumlarda gözlenir. MPV'nin demir eksikliği anemisinde artmış olarak saptandığı çalışmalar da vardır¹.

MPV ve PDW'nin değişik yaş gruplarındaki referans değerleri elde edilmiştir¹². Bazı otomatik ölçüm cihazları trombosit sayısı, MPV ve PDW'nin yanı sıra platokrit ve büyük trombositlerin varlığını gösteren trombosit/büyük hücre oranını da (PLCR) saptayabilir. PLCR 12.0 fl ve toplam trombosit sayısının üst ayırım yapıcı düzeyi arasındaki trombositlerin

oranını verir². PDW eritrosit dağılım aralığı kavramına benzer şekilde trombosit hacim heterojenitesinin indeksidir. MPV ile birlikte PDW'nin değerlendirilmesi trombosit hacim dağılımının daha iyi tanımlanmasını sağlar. Trombosit hacminin heterojenitesi dolaşımdaki trombositlerin yaşlanmasından çok megakaryositlerin heterojen demarkasyonu sonucudur. Çalışmamızda tedavi şekillerindeki farklılıkla MPV ve PDW değerlerinde değişim olabileceği sonucuna varıldı. Böylece ITP tedavisinde klasik olarak uygulanan bazı tedavilerin etkinliği arasında fark saptanabileceği düşünüldü. Çünkü tedavi sonrası daha yüksek MPV ve PDW değerleri, cevabın daha erken ve iyi olduğunu gösterebilir. Yüksek MPV olan grupta trombositler daha iyi fonksiyonlara sahip olabilirler ve yüksek PDW olan tedavi grubunda megakaryositlerin heterojen demarkasyonunun artmış olduğu anlamını taşıyabilir^{2,13}.

Trombositopeni gelişen hastalarda MPV ve trombosit sayısının ard arda ölçümleri az yapım ya da aşırı yıkım nedeniyle trombosit sayısında düşme olduğunu tahmin ettirebilir. Yüksek MPV'li trombositopenik hastalarda sepsis, preeklampsi ya da ITP yüzünden artmış trombosit yıkımı düşünülür. Oysa düşük MPV azalmış, hipolazik trombosit üretimi ya da hipersplenizmi düşündürür¹⁴. Kronik böbrek yetmezliğinde MPV azalır. Bu durum hastalıkta görülen kanama diatezine katkıda bulunabilir. Megaloblastik anemide artmış PDW değerli küçük trombositler görülür². MPV, ITP ve demir eksikliği anemisinde artmış; aplastik anemi ve lösemide normal bulunmuştur. MPV, ITP gibi periferik trombositopenilerde artar. Aplastik anemi, akut lenfoblastik dösemi ve akut myeloblastik dönemi gibi santral yapım azlığına bağlı trombositopenide değişmez veya düşük değerler elde edilir. Bu şekilde yalnızca MPV değerine bakılarak, santral ve periferik trombositopeni ayırt edilebilir. Eritropoezde retikülosit ne ise trombopoezde de MPV, aynı şekilde iyi bir gösterge sunar^{2,7,11,12}. Kim ve arkadaşlarının¹² çalışmalarında akut ITP'li hastalarda tedavi ile trombosit sayısındaki artmanın yanında MPV'de azalma olduğunu saptamışlardır. Hastaların trombosit sayısı normale döndüğü zaman MPV'nin de normale döndüğünü belirlemişlerdir. Kronik ITP'de de aynı eğilim saptanmıştır. Bizim hastalarımızda ise, MPV ve PDW değerleri tüm hastalarda ve her bir grupta ayrı olarak tedavi öncesine göre

tedavi sonrasında mutlaka artmış olmasına karşılık; yalnızca Grup 1'de istatistiksel olarak anlamlı yükselme saptanmıştır.

Yapılan bir çalışmada, akut ve kronik ITP arasında MPV değerlerinde önemli düzeyde farklı değerler elde edilmiştir. Akut ya da kronik ITP ayırımını erkenden yapmak için, MPV iyi bir gösterge olabilir. Yine de yeni çalışmalara ihtiyaç vardır¹². Bizim hasta grubumuz tamamen akut ITP'li hastalardan oluştuğundan böyle bir oran çıkaramadık. ITP'li hastalarda tedavinin ilk üç günü trombosit sayısı kadar MPV'nin de izlenmesi durumunda kemik iliği cevabının nasıl olacağı daha hızlı olarak anlaşılabilir. Megakaryosit ploidisindeki değişiklikler trombosit hacmindeki değişikliklerden iki gün önce meydana gelir^{2,11}. Bu nedenle MPV'nin özellikle trombositopeninin ilk üç günü ve sonrasında belirlenmesi daha faydalı olacaktır⁷. Sitotoksik kemoterapiye bağlı kemik iliği baskılanmasında düşük ya da düşük-normal MPV saptanır¹⁵. Kemoterapi ya da sepsiste MPV değeri, trombosit sayısındaki artmadan önce yükselir. MPV azlığı WAS gibi ağır hemorajik diatezleride gösterebilir. Dev trombositler ve lökositlerde inklüzyon cisimlerinin olduğu kalıtsal trombositopenilerde (May-Hegglin anomalisi, Fechtner sendromu, Sebastian trombosit sendromu) düşük trombosit sayısı ve artmış MPV (15.0-20.0 fl) yanlışlıkla otoimmün trombositopeni olarak algılanabilir. Bu durumlarda MPV üst eşik değerinin üzerinde saptanır. Dev trombositler Bernard-Soulier sendromu, Chediak-Higashi sendromu, Epstein sendromu, vonWillebrand varyantları ve gri trombosit sendromunda da görülür^{2,6}.

Akut ITP tedavisinde, MPV ve PDW değerleri yakından izlenirse; trombosit sayısındaki değişikliklerden önce, tedaviye cevabın olup olmadığı ve kanama riskinin belirlenmesi açısından bilgi verebilir. Bu şekilde en ideal tedavi şeması belirlenebilir. Hastalarımızda trombosit hacim parametreleri üzerine etkisi bakımından, MP tedavisi diğerlerine göre daha başarılı bulunmasına rağmen; hasta sayısının daha fazla olduğu yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Disorders of platelet size. In: Lanzkowsky P (ed). Manual of Pediatric Hematology and Oncology (3rd ed) Boston: Academic Press, 2000; 233-285.
2. Dow RB. The clinical and laboratory utility of platelet volume parameters. Australian Jnl Med Sci 1994; 15: 12-15.
3. Rowan RM. Platelet size distribution analysis: principles techniques and potential clinical utility. Hematol Rev 1986; 1: 109-144.
4. Gewirtz AM, Poncz M. Megakaryocytopoiesis and platelet production. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Bruce Furie, Cohen HJ (eds). Hematology Basic Principles and Practice. New York: Churchill Livingstone, 1991: 1148-1157.
5. Tong M, Seth P, Penington DG. Proplatelets and stress platelets. Blood 1987; 69: 522-528.
6. Thompson CB, Jakubowski JA. The pathophysiology and clinical relevance of platelet heterogeneity. Blood 1988; 72: 1-8.
7. Tomita E, Akatsuka J, Kokubun Y. Differential diagnosis of various thrombocytopenias in childhood by analysis of platelet volume. Pediatr Res 1980; 14: 133-137.
8. Holme S, Simmonds M, Ballek R, Murphy S. Comparative measurements of platelet size by coulter counter microscopy of blood smears, and light-transmission studies, relationship between platelet size and shape. J Lab Clin Med 1981; 97: 610-622.
9. Bessman JD, Gilmer PR, Gardner FH. Use of mean platelet volume improves detection of platelet disorders. Blood Cells 1985; 11: 127-135.
10. Trowbridge EA, Reardon DM, Hutchinson D, Pickering C. The routine measurement of platelet volume: a comparison of light-scattering and aperture-impedance technologies. Clin Physiol Meas 1985; 6: 221-238.
11. Odell TT, Murphy JR, Jackson CW. Stimulation of megakaryocytopoiesis by acute thrombocytopenia in rats. Blood 1976; 48: 765-775.
12. Kim KY, Kim KE, Kim KH. Mean platelet volume in the normal state and in various clinical disorders. Yonsei Med J 1986; 27: 219-226.
13. Graham S, Traub B, Mink IB. Automated platelet-sizing parameters on a normal population. Am J Clin Pathol 1987; 87: 365-369.
14. Nelson RB, Kehl D. Electronically determined platelet indices in thrombocytopenic patients. Cancer 1981; 48: 954-956.
15. Karnad A, Poskitt TR. The automated complete blood cell count use of the red blood cell volume distribution width and mean platelet volume in evaluating anemia and thrombocytopenia. Arch Intern Med 1985; 145: 1270-1272.