



# Trombosit fonksiyon bozuklukları

[Platelet function disorders]

Zeliha Günnur Dikmen,  
Filiz Akbıyık

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı,  
Merkez ve Acil Laboratuvarları, Ankara

## Yazışma Adresi

[Correspondence Address]

**Dr. Zeliha Günnur Dikmen**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Merkez ve Acil Laboratuvarları,  
06100 Ankara, Türkiye  
Telefon: +90 312 3052841  
E-posta: zgunnur@gmail.com

## ÖZET

**Amaç:** Kalıtsal veya sonradan kazanılmış trombosit fonksiyon bozuklukları, klinikte en sık karşılaşılan kanama bozuklukları arasında yer almaktadır.

**Metod:** Trombosit disfonksiyonları; platelet homeostazının adezyon, agregasyon veya sekresyon basamaklarındaki bozukluk ile karakterize olabilir.

**Bulgular:** Trombosit fonksiyon bozukluklarının değerlendirilmesinde ilk aşama tam kan sayımı ve periferik yayma ile trombosit morfolojisinin incelenmesidir, takiben kanama zamanı ve trombosit fonksiyon testlerine (TFT) başvurulur.

**Sonuç:** Trombosit fonksiyon testleri, herediter trombosit fonksiyon bozukluklarının tanınmasında, operasyon öncesi kanama riski yüksek hastaların saptanmasında ve uygulanana anti-platelet tedavi etkinliğinin takibinde kullanılır.

**Anahtar Kelimeler:** Trombosit fonksiyon bozuklukları

**Çıkar Çatışması:** Yazarların çıkar çatışması yoktur.

## ABSTRACT

**Objective:** Platelet function disorders due to congenital and acquired etiologies is one of the most common causes of bleeding encountered in clinical practice.

**Methods:** Platelet disfunctions are characterized by adhesion, aggregation or secretion steps of platelet homeostasis.

**Results:** For the evaluation of platelet function disorders, complete blood count with morphological review of platelets by peripheral blood smear should be the first step, followed by the bleeding time and specific platelet function tests (PFT).

**Conclusion:** Platelet function tests are used to evaluate hereditary platelet function disorders, to identify the patients with bleeding risk and to follow-up the effectiveness of anti-platelet therapy.

**Key Words:** Platelet function disorders

**Conflict of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## Giriş

### *Trombosit fonksiyon bozuklukları*

Kanamalı hastalarda konjenital veya akkiz trombosit fonksiyon bozuklarının araştırılmasında, operasyon öncesi dönemde trombosit fonksiyonlarının değerlendirilmesinde ve anti-trombotik tedavi uygulanan hastalarda tedaviye yanıtın takibinde trombosit fonksiyonlarının değerlendirilmesi gereklidir [1]. Bir hastanın öyküsünde minör travmayla oluşan morluklar, diş çekimi, tonsillektomi gibi küçük cerrahi girişimler sonrasında kanama varsa, laboratuvar incelemesinde trombosit sayısı normal iken kanama zamanı (KZ) uzun ise, trombosit fonksiyon bozukluğu düşünülmelidir. Tablo 1’de trombosit fonksiyon bozukluklarına yol açan kalıtsal ve akkiz hastalıklar verilmiştir [2,3].

### *Kalıtsal trombosit fonksiyon bozuklukları*

**Adezyon bozuklukları:** Damar yaralanması olduğunda endotel alt tabakasından açığa çıkan VWF (Von Willebrand Faktör), trombosit yüzeyindeki GPIb/IX reseptörlerine bağlanarak trombosit adezyonunu sağlar. **Bernard-Soulier Sendromu (BSS)**, trombosit yüzeyinde GPIb/IX kompleksinin kalitatif veya kantitatif defekti sonucunda ortaya çıkan trombosit adezyon bozukluğudur. Otozomal resesif geçiş gösteren BSS; kanama zamanında uzama, trombositopeni ve büyük trombositler ile karakterizedir. Trombosit fonksiyon testlerinde ristosetin ile agregasyon azalmış veya kaybolmuştur [4]. **Von Willebrand Hastalığı (vWH)**, multimerik bir plazma protein olan von Willebrand faktörün (vWF) eksikliği veya fonksiyonunun bozuk olması nedeniyle ortaya çıkar. Tip 1, 2 ve 3 olmak üzere üç farklı klinik tipi vardır. Hastalarda trombosit sayısı normal olmakla birlikte kanama zamanı uzundur. FVIII ve vWF düzeyi ile ristosetin kofaktör aktivitesi düşüktür. Trombosit fonksiyon testlerinde ristosetin ile agregasyon genellikle azalmıştır. Ristosetin ile izlenen agregasyon kusuru, vWF içeren sağlıklı plazma eklenmesi ile vWH’da ortadan kalkarken, Bernard-Soulier sendromunda düzeltilenmez [5].

**Primer granül sekresyon bozuklukları:** Adezyonu takiben trombositler,  $\alpha$ -granül (PF4,  $\beta$ TG ve PDGF, fibrinojen, VWF) ve dense (delta) granül (ADP, ATP, kalsiyum ve serotonin) içeriklerini sekrete ederler. **Gri platelet sendromunda (GPS)**,  $\alpha$ -granüllerin içeriğinde eksiklik vardır. Kanama zamanı genellikle uzamıştır. Trombosit sayısı normal veya orta derecede azalmıştır. Trombosit agregasyon sonuçları değişkenlik gösterir. Periferik yaymada trombositler alfa-granüllerinin olmaması nedeniyle soluk gri ve hipogranüler görünüme sahiptir [6]. **Hermansky-Pudlak sendromu (HPS)** ve **Chediak-Higashi sendromu (CHS)**, otozomal resesif geçiş gösteren, platelet delta granül eksikliği ile karakterize sendromlardır. Delta granül eksikliği; platelet disfonksiyonu ile seyredir, hafif veya orta derecede kanama eğilimi görülür, kanama zamanı uzundur. Trombosit sayı ve morfolojisi genellikle normaldir. Elektron mikroskobu ile trombositler içinde delta-granülleri saptanamaz. Bu hastalarda ADP, epinefrin ve kollajen ile düşük agregasyon yanıtı izlenir, araziidonik asit ve ristosetine agregasyon yanıtı ise normaldir [7].

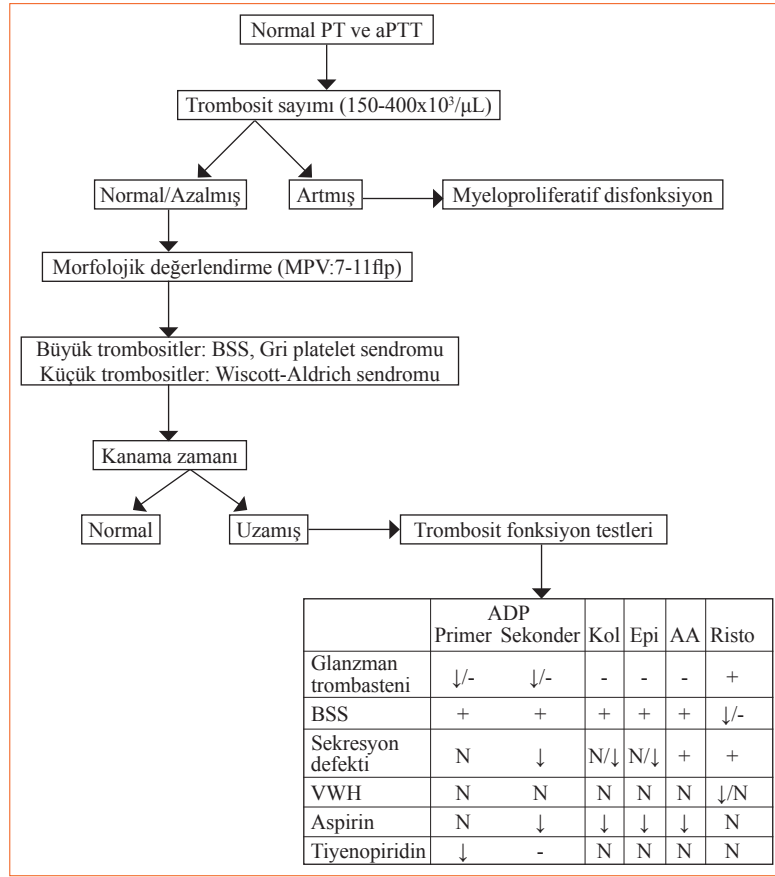
**Agregasyon bozuklukları:** ADP salınımıyla aktive olan trombositler, fibrinojen köprüleri ve fibrinojen reseptörü GPIIb/IIIa aracılığıyla agregate olurlar. **Glanzman trombastenisi**, trombosit yüzeyindeki GPIIb/IIIa reseptör eksikliği veya fonksiyon bozukluğuna bağlı gelişen trombosit agregasyon bozukluğudur. Otozomal resesif geçişlidir. Kanama zamanı uzundur, trombosit sayısının normal olmasına rağmen periferik yaymada trombosit kümelerinin görülebilmesi ile tanı konur. Trombosit fonksiyon testlerinde ADP, kollajen, epinefrin ve araziidonik asit ile agregasyon izlenmez, sadece ristosetin ile indüklenen agregasyon normaldir [8].

### *Akkiz trombosit bozuklukları*

Kalıtsal olguların tersine, akkiz olgular daha sık görülmektedir. Akut ve kronik böbrek yetmezliğinde genellikle trombosit fonksiyon bozukluğunun göstergesi olan peteşi, purpura, burun kanaması, ekimoz ve GİS kanaması sık görülür. Artan üremik toksinler (guanidosüksinik asit ve fenoller gibi) akkiz trombosit kusurunun ana nedenidir.

**Tablo 1.** Trombosit Fonksiyon Bozuklukları

Kalıtsal bozukluklar	Akkiz bozukluklar
1) Adezyon bozuklukları	Karaciğer hastalığı
Bernard-Soulier Sendromu (BSS)	Böbrek yetmezliği
von Willebrand Hastalığı (vWH)	Paraproteinemiler
2) Primer granül sekresyon bozuklukları:	Lenfomyeloproliferatif hastalıklar
Alfa granül eksikliği	Lösemiler
Gri trombosit sendromu	İdopatik trombositopenik purpura (ITP)
Delta granül eksikliği	Dissemine intravasküler koagülasyon (DIC)
Hermansky-Pudlak sendromu (HPS)	Kardiopulmoner bypass cerrahisi
Chediak-Higashi sendromu (CHS)	Gıdalar (sarımsak, kafein vs)
3) Agregasyon bozuklukları	İlaçlar (Non-steroid anti-inflamatuvarlar,
Glanzman trombastenisi	trisiklik antidepresanlar, kemoterapotikler vs)



Şekil 1. Trombosit fonksiyonlarının değerlendirilmesi için algoritma.

Bu tür hastalarda trombosit fonksiyonlarının düzeltilmesinde ve kanama riskinin azaltılmasında diyaliz en etkin yöntemdir. Karaciğer, pıhtılaşma faktörlerinin sentezini sağlaması nedeniyle hemostazda önemli role sahiptir. Akut ve kronik karaciğer hastalıklarında kalitatif ve kantitatif trombosit bozuklukları görülebilmektedir. Lenfoproliferatif malignite ve paraproteinemilerde kanamaya yatkınlık ve hiperkoagulabilite görülebilir. Kanama ve diğer hemostaz değişiklikleri trombosit membranının paraproteinlerle kaplanmasına ve koagülasyon faktörlerinin inhibisyonuna bağlıdır. Kardiyopulmoner by-pass cerrahisi sırasında, fizyolojik olmayan yüzeylerle trombositlerin etkileşime girerek parçalanmaları, hipotermi, kompleman aktivasyonu, sitokin salınımı ve trombin oluşması, trombosit fonksiyon bozukluğuna yol açan ana nedenlerdir. Cerrahi süreç uzadıkça genellikle trombosit fonksiyon bozukluğunun şiddeti artmaktadır. Komplikasyonsuz bir cerrahiye takiben 1 saat sonra trombosit fonksiyonları normale dönerken, trombosit sayısı ancak birkaç günde normal düzeye ulaşabilir [9].

#### Anti-platelet tedaviye cevabın izlenmesi

Aspirin, bilinen en eski anti-platelet ajandır. Asetilsalisilik asit (ASA) içeren aspirin, siklooksijenaz-1 (COX-1) enziminin serin aminoasidini asetilleyerek geri dönüşümsüz inhibisyonuna neden olur. Trombositler bu yolla yaşamları süresince (10 gün) COX-1 enzim aktivitesine

sahip olamazlar. Aspirin için “direnc” tanımlaması, COX-1 enziminin aktivitesinin ölçüldüğü laboratuvar testleri ile mümkündür.

Tiyenopiridin grubu ilaçlar (*Klopidoğrel*, *Prasugrel*, *Tiklopidin*) ADP’ye bağlı trombosit agregasyonunu önlerler. ADP, trombosit membranındaki pürinerjik P2Y1 ve P2Y12 reseptörlerine bağlanır. P2Y1 reseptörü trombositin aktivasyonunda ve geçici agregasyonda rol alırken, P2Y12 reseptörü kalıcı agregasyonda rol alır. Tiyenopiridin grubu ilaçlar, ADP yerine P2Y12 reseptörüne bağlanarak trombosit agregasyonunu inhibe ederler.

Klinisyenler, TFT sonuçlarına göre uygulanan anti-platelet tedaviyi değiştirmekte, doz ayarlaması yapmakta veya ikili anti-platelet tedavi (aspirin+tiyenopiridin grubu ilaçlar) uygulamasına geçebilmektedirler. Yüksek dozda uygulanan anti-platelet tedavi, kullanılan ajana bağlı olarak yan etkiler göstermekte veya kanama riskini artırabilmektedir. Bununla birlikte anti-platelet tedavi uygulanan hastaların %1-30 kadarında tedaviye cevapsızlık veya direnc tespit edilebilmektedir. Günümüzde kullanılan anti-platelet ilaçlar ile tedavide görülen direnc sorunu, etki başlangıç sürelerinin uzunluğu, kanama riski, yanıtta kişilerarası değişkenlik ve diğer ilaçlarla (proton pompa inhibitörleri, kalsiyum kanal blokörleri) etkileşime açık olması gibi nedenler, araştırmacıları daha etkin ve güvenilir ilaçlar geliştirmeye yönlendirmiştir. Bu amaçla yeni P2Y12 inhibi-

törleri (*Ticagrelor, Cangrelor*), GPIIb/IIIa antagonistleri (*Absiksimab, Eptifibatide, Tirofiban*) ve trombin reseptör antagonistleri (**SCH 530348**) geliştirilmiştir ve klinik olarak denenmektedir [10].

### **Trombosit fonksiyon bozukluklarının değerlendirilmesi**

Trombosit fonksiyonları incelenirken öncelikle tam kan sayımı ile trombosit sayısı ve hacmi, takiben hazırlanan periferik yayma ile trombosit büyüklüğü ve morfolojisi değerlendirilmelidir. Normalde trombosit sayısı 150.000-400.000/ $\mu$ L, ortalama platelet hacmi (MPV) 7-11 fL olmalıdır. MPV, platelet yapım-yıkım hızının bir göstergesidir, kemik iliğinden salınan yeni plateletler daha büyüktür, yaşlandıkça küçülür. Yapım-yıkım hızının fazla olduğu durumlarda yeni üretilen plateletler nedeniyle MPV yüksektir. Özellikle trombosit sayısı normal iken kanama zamanının uzun olduğu durumlarda, trombositlerde morfolojik değişiklikler izlendiğinde trombosit fonksiyon testlerinin yapılması gereklidir [11]. Trombosit fonksiyonlarının değerlendirilmesi için kullanılacak algoritma Şekil 1’de verilmiştir.

### **Sonuç**

Trombosit fonksiyonlarının değerlendirilmesi amacıyla TFT’nin özellikle kardiyovasküler cerrahi, kardiyoloji, nöroloji ve hematoloji bilim dallarına sahip eğitim araştırma hastanelerinin merkez laboratuvarlarına kurulması uygundur. Laboratuvara kurulması uygun olmayan durumlarda, kalp-damar cerrahisi yapan merkezlerde, kardiyak kateterizasyon uygulanan girişimsel kardiyoloji, nörovasküler kateterizasyon yapılan girişimsel radyoloji ve yoğun bakım ünitelerinde hastabaşı cihazlar tercih edilebilir. Laboratuvar uzmanı test sonuçlarını yorumlarken hastada ve ailesinde kanama bozukluğu olup olmadığını, kullandığı ilaçları, sistemik hastalık varlığını ve uygula-

nan anti-platelet tedavi protokolünü gözönünde bulundurmalıdır. Bu bilgiler ışığında hastanın tam kan sayımı, periferik yayma, kanama zamanı ve TFT sonuçları birlikte değerlendirilmelidir. TFT sonuçlarının ve cihaz monitörü üzerindeki grafiklerin Hastane İnfomasyon Sistemine (HIS) aktarılarak klinisyene ulaştırılması sağlanmalıdır.

### **Tarafsızlık Beyanı**

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

### **Kaynaklar**

- [1] Harrison P. Platelet function analysis. *Blood Rev* 2005; 19(2):111-23.
- [2] Israels SJ, Kahr WH, Blanchette VS, Luban NL, Rivard GE, *et al.* Platelet disorders in children: A diagnostic approach. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 56(6):975-83.
- [3] Hayward CP. Diagnostic evaluation of platelet function disorders. *Blood Rev* 2011; 25(4):169-73.
- [4] Savoia A, Pastore A, De Rocco D, Civaschi E, Di Stazio M, *et al.* Clinical and genetic aspects of Bernard-Soulier syndrome: searching for genotype/phenotype correlations. *Haematologica* 2011; 96(3):417-23.
- [5] Sadler JE, Gralnick HR. Commentary: a new classification for von Willebrand disease. *Blood* 1994; 84(3):676-9.
- [6] Raccuglia G. Gray platelet syndrome. A variety of qualitative platelet disorder. *Am J Med* 1971; 51(6):818-28.
- [7] Masliah-Planchon J, Darnige L, Bellucci S. Molecular determinants of platelet delta storage pool deficiencies: an update. *Br J Haematol* 2013; 160(1):5-11.
- [8] Franchini M, Favaloro EJ, Lippi G. Glanzmann thrombasthenia: an update. *Clin Chim Acta* 2010; 411(1-2):1-6.
- [9] Kaptan K. Trombosit fonksiyon bozuklukları. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci.* 2005; 1(2):31-40.
- [10] Ağırbaşı M, Güvenç H, Cincin A. Novel agents in antiplatelet therapy. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2010; 38(5):369-78.
- [11] Kottke-Marchant K, Corcoran G. The laboratory diagnosis of platelet disorders. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126(2):133-46.