

DERLEME REVIEW

Trombositopeni ve Retina

Thrombocytopenia and Retina

*Gökhan Pekel / **ORCID No:** 0000-0002-9509-8500,

*Prof. Dr., Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD

Geliş Tarihi/Received: 23.06.2022 **Kabul Tarihi/Accepted:** 25.09.2022 **DOI:** 10.37783/CRJ-0352

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Gökhan Pekel, Pamukkale Üniversitesi TF Göz Hastalıkları AD, Denizli, Türkiye, 20070,

Tel./Phone: +90 5058559704, **E-posta/E-mail:** gkhanpek@yaho.com

ÖZ

Trombositler kanın pıhtılaşmasında ve yara iyileşmesinde rol alırlar. Trombositopeni periferik kanda trombosit sayısının 150000/mm³'ten az olmasına denir. Trombositopeninin en sık nedeni artmış yıkımdır. Trombositopenide oküler tutulum nadir olup en sık kanama gözlenir. Trombositopeninin bazı tiplerinde izlenen artmış tromboz eğilimi, retina arteriyollerinde tıkanmaya ve iskemiye sebep olabilir. Kombine sistemik ve oküler girişimler tedavide uygulanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Trombositopeni, retinal kanama, eksüdatif retina dekolmanı

ABSTRACT

Platelets play a role in blood coagulation and wound healing. Thrombocytopenia is defined as a platelet count of less than 150000/mm³ in the peripheral blood. The most common cause of thrombocytopenia is increased destruction. Ocular involvement is rare in thrombocytopenia, and bleeding is the most common complication. The increased tendency to thrombosis observed in some types of thrombocytopenia causes occlusion in retinal arterioles, and this results in retinal ischemia. Combined systemic and ocular interventions are used in the treatment.

Keywords: Thrombocytopenia, retinal hemorrhage, exudative retinal detachment

Giriş

Trombositler, vücuttaki kanamaların önlenmesi ve durdurulmasında görev alırlar. Periferik kanda trombosit sayısının normalden az olmasına trombositopeni denilmektedir. Trombosit sayısındaki azalmanın nedenleri genel olarak yapım azlığı, yıkım fazlalığı veya dağılımın değişmesidir. Trombositopeni en sık görülen kanama sebeplerinden bir tanesidir. Özellikle trombosit sayısı 10000/mm³ altına düştüğü zaman spontan kanamalar ortaya çıkmaktadır.^[1] Ciddi trombositopeni beyin kanaması gibi patolojilere neden olabileceğinden hayati tehlikeye yol açabilir.^[2] Trombositopeni gözde genel olarak kanama problemi yaratır. Şiddetli trombositopeni hastalarının yaklaşık üçte birinde retina kanamaları izlenebilmektedir.^[1]

Trombositler

Trombositler, kanın pıhtılaşmasında rol oynayan, yaklaşık 2-5 mikron çapında, yassı disk şeklinde, çekirdeksiz kan elemanlarıdır.^[3] Çekirdeklerinin olmaması dışında bir hücrenin özelliklerini taşırlar.^[4] Sistemik dolaşımdaki ortalama ömürleri yaklaşık 10 gündür. Periferik kan dolaşımında yaklaşık 150000-450000/mm³ civarında trombosit bulunmaktadır. Genel olarak trombositlerin 2/3'ü sistemik kan dolaşımında ve 1/3'ü dalaktadır. Trombositler kemik iliğinde megakaryositlerden üretilirler.^[5]

Trombositler, damar hasarı varlığında kanamayı önlemeye yardımcı olurlar. Damar duvarı bütünlüğü bozulduğunda, hasar bölgesinde toplanıp kan sızıntısını önlerler. Hem yapışma fonksiyonuyla tıkaç oluştururlar hem de koagülasyon mekanizmalarını aktive ederler.^[3] Şekil 1'de damar duvarı hasarında kan pıhtılaşmasının şematik çizimi gösterilmektedir. Trombositler salgıladıkları birçok molekül ve büyüme faktörüyle yara iyileşmesine katkıda bulunurlar. Ayrıca, bağışıklık sistemi ve enflamatuvar cevapların düzenlenmesinde de rol oynarlar.^[3]

Trombositopeni

Trombositopeni, sistemik dolaşımdaki trombosit sayısının normalin altında olmasına denir. Yani 150000/mm³'den az trombosit sayısı trombositopenidir. En sık görülen kanama sebeplerinden bir tanesi trombositopenidir. Trombositopenik hastalar kendiliğinden (<20000/mm³) veya hafif bir travmaya maruz kalınca (<50000/mm³) kanayabilirler.^[2]

Trombositopeniye neden olan etkenler Tablo 1'de gösterilmiştir. En sık trombositopeni nedeni trombosit yıkımının artmış olmasıdır.^[2] Trombositopeni bir hastalıktan çok bir bulgu olarak kabul edilebilir. Trombositopeni sebebini araştırmak için detaylı bir anamnez, fizik muayene, kanda periferik yayma ve laboratuvar tetkikleri yapılır. Bazı trombositopeni etkenlerinin (örneğin, dissemine intravasküler kanama) tromboz kliniğine neden olabileceği dikkate alınmalıdır.

Tablo 1: Trombositopeninin etiyolojik nedenleri gösterilmektedir.^[2]

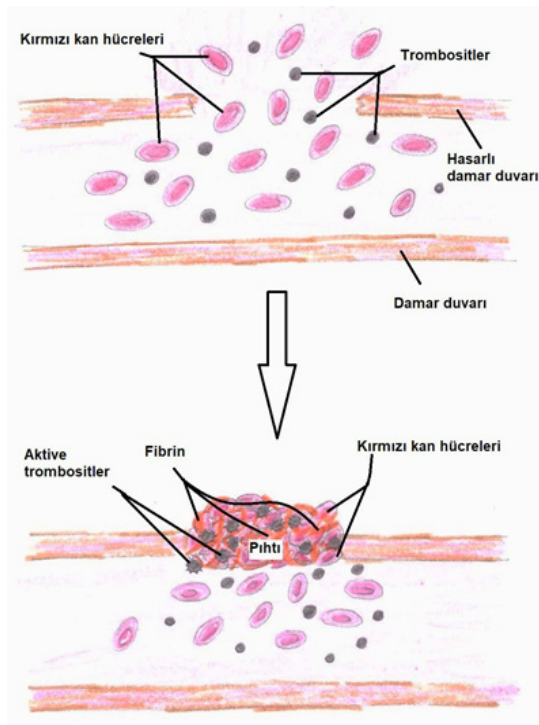
1. Yalancı Trombositopeni - Trombosit kümeleşmesi - Trombosit satellitizmi - Dev trombositler
2. Trombosit Yapımının Azalması - Hereditör - İnfektif trombopoez - Megakaryositik hipoplazi
3. Trombosit Yıkımının Artması - İdyopatik trombositopenik purpura - Trombotik trombositopenik purpura - Sekonder (enfeksiyon, ilaçlar, gebelik, lenfoproliferatif hastalıklar) - Transfüzyon sonrası trombositopeni - Hemolitik-üremik sendrom - Dissemine intravasküler koagülasyon - Anormal vasküler yüzeyle ilişkili trombositopeniler
4. Trombosit Dağılımının Anormal Olması - Hipotermi - Dalağı tutan hastalıklar

Literatüre bakıldığında, göz tutulumuyla ilişkili en sık görülen trombositopeni nedenleri trombotik trombositopenik purpura (TTP), idiyopatik trombositopenik purpura (İTP) ve hemolitik üremik sendromdur (HÜS). Bu üç hastalık da trombosit yıkımının arttığı patolojilerdir. Bu hastalıkların temel özelliklerinin göz doktorları tarafından bilinmesi önemlidir.

Trombotik trombositopenik purpura (TTP) nadir, fakat hayatı tehdit edici, tekrarlayıcı, damarlarda kan pıhtısından tıkaç oluşturan hematolojik bir hastalıktır.^[6] Şiddetli trombositopeni, hemolitik anemi ve mikrovasküler pıhtı oluşumuyla karakterizedir. Otoimmün kaynaklı bir hastalık olup von Willebrand faktör ayırıcı bir proteazın (ADAMTS13) eksikliği söz konusudur.^[6] İlk hastalık atağı genellikle erişkin yaşta (20-40 yaş) olup kadınlarda iki kat daha sık görülür. Nörolojik patolojiler ve böbrek fonksiyon bozukluğu sıklıkla gözlenir. Dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) ile benzer klinik bulgulara sahiptir.^[6] Tedavi seçenekleri plazma değişimi, taze donmuş plazma verilmesi, steroidler, antiagreganlar ve immün-modülatör ilaçlardır.^[6,7]

İdyopatik trombositopenik purpura (İTP) primer otoimmün trombositopenik purpura olarak da adlandırılır. Kemik iliği patolojisi olmadan izole olarak izlenen bir trombositopenidir. Daha sıklıkla çocuk ve genç erişkinlerde ortaya çıkar.^[8,9] Otoantikörler nedeniyle periferik kanda trombosit yıkımı söz konusudur. Çeşitli antikor ve trombosit yıkım ürünleri nedeniyle pıhtılaşma eğilimi de vardır. En önemli komplikasyonu intrakraniyal kanamadır.^[8,9] Cilt, mukoza, gastrointestinal sistem ve diğer organlarda kanamalar görülebilir. Tedavi seçenekleri arasında kortikosteroidler, intravenöz immünoglobulinler, plazma değişimi, ritüksimab, trombopoietik ajanlar ve splenektomi bulunur.^[8,9]

Hemolitik üremik sendrom (HÜS) patofizyolojik açıdan tipik ve atipik olarak ikiye ayrılmaktadır. Tipik HÜS patolojisinde genellikle şiga-toksin üreten bakterilerle enfeksiyon öyküsü bulunmaktadır.^[10] Atipik HÜS'te ise sıklıkla genetik komponent vardır ve hastalık alternatif kompleman yolağının aşırı aktivasyonu sonucu ortaya çıkar.^[11] Klinik bulguları TTP ile benzerdir. Esas etkilenen organ böbrek olup hemolitik anemi, trombositopeni ve böbrek fonksiyon bozukluğu ile karakterizedir. Tedavide ekulizumab ile başarılı sonuçlar alındığını bildiren raporlar mevcuttur.^[10,11]



Şekil 1: Damar duvarı hasarında kan pıhtılaşmasının şematik çizimi gösterilmektedir

Trombositopenide Retina Bulguları

Genel olarak trombositopeni hastalarında göz bulguları nadirdir. Trombositopenik hastalarda gözlenen arka segment patolojileri retinal kanama, subretinal kanama, vitreus kanaması, koroidal kanama, retina iskemisi, retina damar oklüzyonu, retina neovaskülarizasyonu, proliferatif retinopati, seröz retina dekolmanı, traksiyonel retina dekolmanı, papilödem ve Purtscher benzeri retinopati olarak sıralanabilir.^[12-17] Bu patolojiler arasında en sık gözleneni ise retina kanamalarıdır.^[1] Retina patolojileri sadece trombositopeni etkisiyle değil, ilgili hastalıklara eşlik eden tromboz nedeniyle de ortaya çıkmaktadır.

Saade ve ark.'nın yaptıkları, ciddi trombositopenili hastalarda fundus bulguları konulu prospektif çalışmada, retinal hemoraji prevalansı yaklaşık %29 bulunmuştur.^[1] Bu çalışmaya trombosit sayısı 25000/mm³'ün altında 34 hasta dahil edilmiştir. Retinal hemoraji gelişimiyle yaş, trombositopeni etiyolojisi ve trombosit transfüzyonu yapılması arasında bir ilişki saptanmamıştır. Ayrıca bu çalışmada retina hemorajilerinin makülayı tutmadığı bildirilmiştir.^[1] Trombositopenik hastalarda retina muayenesinin hastaya sistemik tedavi başlayıp başlamama konusunda yardımcı olabileceği belirtilmektedir.^[1]

Bilateral seröz retina dekolmanı, TTP hastalarında, özellikle ciddi trombositopeni varlığında gözlenebilmektedir.^[18,19] Optik koherens tomografide (OKT) maküлада retina altı geniş sıvı toplanması ve hiperreflektif noktalar izlenebilir.^[18] Floresein anjiyografide arka kutupta benekli koroidal hiperfloresan lezyonlar mevcuttur.^[18,19] İndosiyanın yeşil anjiyografide (İSYA) orta fazda multifokal düzensiz koroid perfüzyon sahaları görülebilir.^[18] Elektoretinografide (ERG) a ve b dalgalarında amplitüd azalması izlenebilir.^[20] Plazma değişimi ve intravenöz immünoglobulin (IVIG) tedavisiyle yaklaşık 1-2 hafta içerisinde seröz retina dekolmanında belirgin iyileşme olduğu bildirilmiştir.^[18,19]

TTP'de retinal kanama, pamuksu lekeler ve seröz dekolmanın



Resim 1: Trombotik trombositopenik purpuralı (TTP) bir hastada retina hemorajileri izlenmektedir.

haricinde papilödem, retinada yeni damar oluşumu ve traksiyonel retina dekolmanı (TRD) gelişebilmektedir.^[12,17] TTP'de kombine santral retinal arter ve ven oküzyonu gelişen ve kötü prognozlu vakalar da bildirilmiştir.^[21] Retina bulgularının hafif seyrettiği olgular, klasik trombositopeni tedavisini takiben sıklıkla düzelirler. Fakat retina iskemisi, neovaskülarizasyon ve TRD gelişince lazer fotokoagülasyon ve retina cerrahisi uygulanmaktadır. Resim 1'de TTP'li bir hastada retina hemorajileri izlenmektedir.

İTP'nin göz bulguları sık olmamakla beraber en önemli oküler bulgusu göz içi kanamadır.^[22-24] İTP nedeniyle retinal, subretinal, subhiyaloid ve intravitreal hemoraji spontan olarak gelişebilmektedir.^[22-24] Göz içi kanamaların bilateral olma eğilimi fazladır.^[22-24] İTP özellikle anemi ile beraber olduğunda göz içi hemorajilere neden olabilmektedir.^[15] Goel ve ark. anemik İTP'li bir hastada akut olarak gelişen subretinal ve intravitreal hemorajinin sistemik tedaviyle yaklaşık 3 ayda düzeldiğini bildirmiştir.^[15] İTP'de retinal arteriollerde incelleme ve eksüdasyon da rapor edilmiştir.^[15] İTP nedeniyle arteritik olmayan ön iskemik optik nöropati gelişebilmektedir.^[25]

HÜS'te göz tutulumu nadirdir. Literatürde daha çok olgu sunumu şeklinde yayınlar mevcuttur.^[26-29] Retina tutulumu bazı olgularda hafif, bazı olgularda ciddi seyredebilir. Retina bulguları olarak iskemik, neovaskülarizasyon, kanama, TRD, seröz RD ve Purtscher benzeri lezyonlar dikkati çekmektedir.^[26-29] Sistemik tedaviler ve retina patolojisine yönelik girişimler bulguların düzelmesine katkı sağlamaktadır.

Trombositopeninin prematüre retinopatisi (ROP) gelişiminde bir risk faktörü olduğu belirtilmektedir.^[30-32] Sancak ve ark. tip 1 ROP hastalarında, aynı doğum haftası ve kiloda olan kontrol grubu bebeklerle karşılaştırıldığında, trombositopeni oranının çok daha fazla olduğunu saptamışlardır.^[30] Vinekar ve ark. ise agresif posterior ROP gelişimi ile trombositopeni arasında ilişki olabileceğini bildirmiştir.^[31] Çakır ve ark. trombositopeni varlığında, tedavi gerektiren ROP riskinin arttığını belirtmiştir.^[32] Bu durumun sebebi olarak, trombositlerin hem proanjiyojenik hem de an-

tianjiyojenik tarzda, damar gelişiminde önemli bir rol oynaması gösterilmektedir.^[30]

Yıkım artışı nedeniyle oluşan trombositopeni etkenlerinden birisi de disemine intravasküler koagülasyondur (DİK). DİK'te retina bulguları nadirdir. DİK'te arka koroid damarlarında oklüzyona eğilim olduğu ve bunun sonucunda seröz retina dekolmanı gelişebileceği bildirilmiştir.^[33] DİK'te Purtscher benzeri retinopati, retina ve vitreus kanamaları görülebilmektedir.^[34,35]

Sonuç

Trombositopenili bir hastada çok sık olmasa da göz tutulumunun olabileceği akıld tutulmalıdır. Trombositopenide en çok karşılaşılan retina bulguları kanama, iskemik ve seröz dekolmandır. Görmeyi tehdit edebilecek komplikasyonlar gelişmeden önce erken teşhis ve tedavi önem arz etmektedir. Hem trombositopeni için sistemik tedaviler hem de retinaya özel girişimler hastaların iyileşmesine katkıda bulunmaktadır. Bu tip hastalarda multidisipliner yaklaşım tedavi başarısı için gereklidir.

Açıklama

Yazar bu çalışmada herhangi bir çıkar çatışması olmadığını bildirmektedir.

Teşekkür

Arşivindeki ilgili retina fotoğrafının makalemizde kullanılmasına izin verdiği için Sayın Prof. Dr. Mehmet Yasin Tek'e teşekkürlerimi sunarım.

Kaynaklar

1. Saadé MC, Gh Haddad F, Sukkarieh G, Mechleb N, Waked N. The role of funduscopy in severe thrombocytopenia: A prospective study. *Transfus Clin Biol.* 2022;29(2):138-140.
2. Erkurt MA, Kaya E, Berber I, Koroglu M, Kuku I. Thrombocytopenia in Adults: Review Article. *J Hematol.* 2012;1(2-3):44-53.
3. Repsold L, Joubert AM. Platelet Function, Role in Thrombosis, Inflammation, and Consequences in Chronic Myeloproliferative Disorders. *Cells.* 2021;10(11):3034.
4. Garraud O, Cognasse F. Are Platelets Cells? And if yes, are They Immune Cells? *Front Immunol.* 2015;6:70.
5. Locatelli L, Colciago A, Castiglioni S, Maier JA. Platelets in Wound Healing: What Happens in Space? *Front Bioeng Biotechnol.* 2021;9:716184.
6. Joly BS, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2017;129(21):2836-2846.
7. Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, Liesner R, Rose P, Peyvandi F, et al.; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol.* 2012;158(3):323-35.
8. Onisâi M, Vlădăreanu AM, Spînu A, Găman M, Bumbea H. Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) - new era for an old disease. *Rom J Intern Med.* 2019;57(4):273-283.
9. Kistangari G, McCrae KR. Immune thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2013;27(3):495-520.
10. Sheerin NS, Glover E. Haemolytic uremic syndrome: diagnosis and management. *F1000Res.* 2019;8:F1000 Faculty Rev-1690.
11. Yan K, Desai K, Gullapalli L, Druyts E, Balijepalli C. Epidemiology of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Systematic Literature Review. *Clin Epidemiol.* 2020;12:295-305.

12. Bandara AGNMK, Matthias AT. Retinal involvement in acute thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report. *BMC Ophthalmol.* 2020;20(1):456.
13. Benvenuto F, Guillen S, Marchiscio L, Falbo J, Fandiño A. Purtscher-like retinopathy in a paediatric patient with haemolytic uraemic syndrome: A case report and literature review. *Arch Soc Esp Oftalmol (Engl Ed).* 2021;96(11):607-610.
14. Nguyen T, Radhakrishnan SM, Radhakrishnan SJ, Johnson DH. Near-complete vision recovery from bilateral serous retinal detachment associated with thrombotic thrombocytopenic purpura. *BMJ Case Rep.* 2022;15(2):e244030.
15. Goel N, Arora S, Jain P, Ghosh B. Massive subretinal and vitreous haemorrhages at presentation in idiopathic thrombocytopenic purpura: report of a case and review of literature. *Clin Exp Optom.* 2014;97(3):270-3.
16. Sandhu H, Vavvas D. Bilateral tractional retinal detachment in a patient with hemolytic-uremic syndrome. *J AAPOS.* 2015;19(5):484-6.
17. Black RL, Terry JE. Ocular manifestations of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Am Optom Assoc.* 1991;62(6):457-61.
18. Titah C, Abisror N, Affortit A, Coppo P. Bilateral serous detachment of retina: an unusual mode of revelation of thrombotic thrombocytopenic purpura of favorable outcome with plasma exchange. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2014;52(1):181-3.
19. Kovács EM, Molvarec A, Rigó J Jr, Szabó A. Bilateral serous retinal detachment as a complication of acquired peripartum thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Obstet Gynaecol Res.* 2011;37(10):1506-9.
20. Zhao C, Qu Y, Sui R, Feng J, Gao J, Ma J, et al. Delayed visual recovery in pregnancy-associated thrombotic thrombocytopenic purpura with bilateral serous retinal detachment. *Doc Ophthalmol.* 2013;126(2):163-9.
21. Schwartz SG, McPherson AR, Mieler WF, Sessoms SL, Moake JL, Holz ER. Bilateral combined occlusion of the central retinal artery and vein secondary to thrombotic thrombocytopenic purpura. *Arch Ophthalmol.* 2000;118(9):1304-5.
22. Shah PA, Yang SS, Fung WE. Idiopathic thrombocytopenic purpura with massive subretinal hemorrhage. *Arch Ophthalmol.* 2005;123(11):1612-3.
23. Majji AB, Bhatia K, Mathai A. Spontaneous bilateral peripapillary, subhyaloid and vitreous hemorrhage with severe anemia secondary to idiopathic thrombocytopenic purpura. *Indian J Ophthalmol.* 2010;58(3):234-6.
24. Turaka K, Shields CL, Bianciotto C, Shields JA. Vitreous hemorrhage as the initial manifestation of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Retin Cases Brief Rep.* 2012;6(1):16-8.
25. Killer HE, Huber A, Portman C, Forrer A, Flammer J. Bilateral non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy in a patient with autoimmune thrombocytopenia. *Eur J Ophthalmol.* 2000;10(2):180-2.
26. Lin IH, Chen YJ, Chang PY, Hsiao PW, Weng TH, Chang YH. Bilateral proliferative retinopathy and ischemic optic neuropathy in a patient with atypical hemolytic-uremic syndrome: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(39):e17232.
27. Ramos de Carvalho JE, Schlingemann RO, Oranje M, Bemelman FJ, van Schooneveld MJ. Reversal of threatening blindness after initiation of eculizumab in Purtscher-like retinopathy secondary to atypical hemolytic uremic syndrome. *Int Ophthalmol.* 2018;38(1):399-407.
28. Sturm V, Menke MN, Landau K, Laube GF, Neuhaus TJ. Ocular involvement in paediatric haemolytic uraemic syndrome. *Acta Ophthalmol.* 2010;88(7):804-7.
29. Geraissate JC, Yamamoto RE, Isaac DL, Ávila MP. Hemorrhagic retinopathy in an infant with hemolytic-uremic syndrome. *Arq Bras Oftalmol.* 2014;77(6):397-9.
30. Sancak S, Toptan HH, Gokmen Yildirim T, Karatekin G, Ovali F. Thrombocytopenia as a risk factor for retinopathy of prematurity. *Retina.* 2019;39(4):706-711.
31. Vinekar A, Hegde K, Gilbert C, Braganza S, Pradeep M, Shetty R, et al. Do platelets have a role in the pathogenesis of aggressive posterior retinopathy of prematurity? *Retina.* 2010;30(4 Suppl):S20-3.
32. Cakir B, Liegl R, Hellgren G, Lundgren P, Sun Y, Klevebro S, et al. Thrombocytopenia is associated with severe retinopathy of prematurity. *JCI Insight.* 2018;3(19):e99448.
33. Hoines J, Buettner H. Ocular complications of disseminated intravascular coagulation (DIC) in abruptio placentae. *Retina.* 1989;9(2):105-9.
34. Viola F, Vezzola D, Villani E, Mapelli C, Barteselli G, Ratiglia R. Purtscher-like Retinopathy in Septicemic Disseminated Intravascular Coagulation Associated with Nephrotic Syndrome. *Eur J Ophthalmol.* 2013;23(4):601-603.
35. Keilani C, Delbarre M, Rambaud C, Marechal M, Froussart F. Surgical Treatment of Vitreoretinal Complications During Disseminated Intravascular Coagulation Secondary to Meningococemia. *Retin Cases Brief Rep.* 2022;16(4):500-506.



Prof. Dr. Gökhan PEKEL

1980 yılında Samsun'da doğdu. 1998 yılında Samsun Anadolu Lisesinden mezun oldu. Tıp eğitimini 1998 - 2004 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesinde (İngilizce grup) aldı. Göz hastalıkları ihtisasını 2005 - 2010 yılları arasında Prof. Dr. N. Reşat Belger Beyoğlu Göz Eğitim Araştırma Hastanesinde tamamladı. 2015 yılında Doçent, 2016 yılında FEBO, 2017 yılında FICO ve 2022 yılında Prof. unvanlarını aldı. 2012'den günümüze Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalında çalışmaktadır.