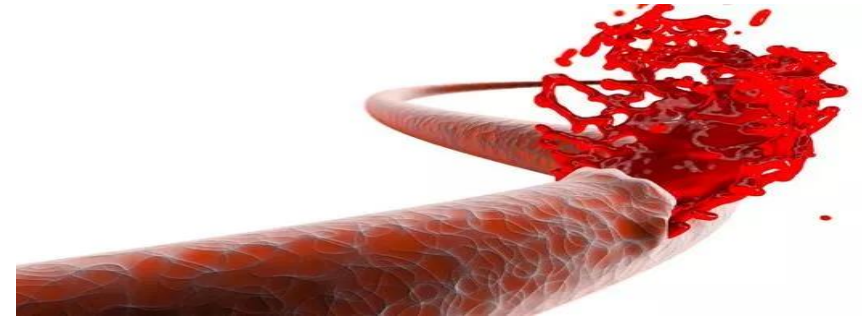


Yatan hastada trombositopeni Ne yapmalıyım?

Dr. Deram Büyüктаş



TROMBOSİT

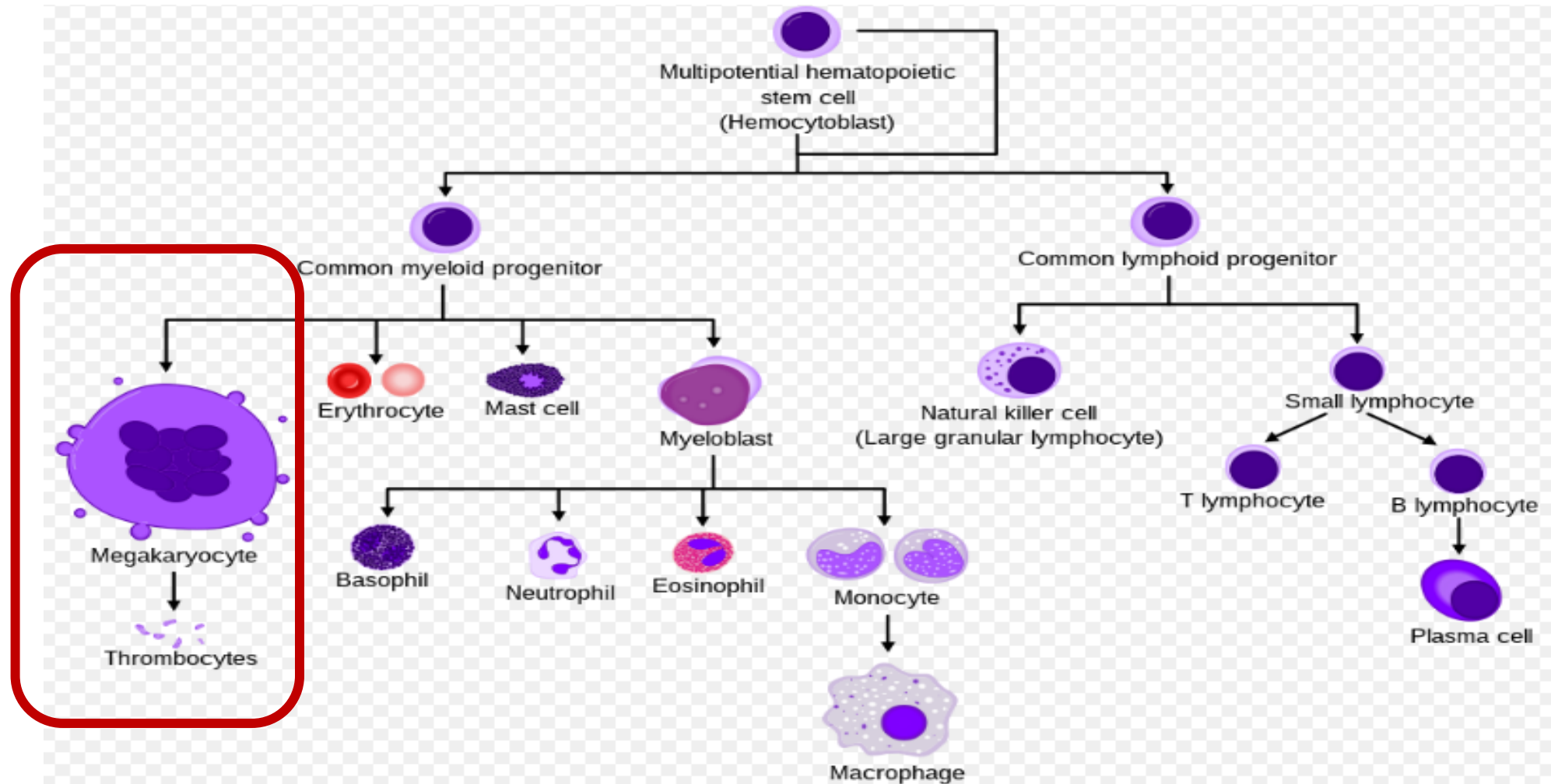


- Platelets = kan pulcukları
- Kanamayı durdurmak üzere pıhtı oluşumuna katkıda bulunur
- Ömür: 5-10 gün
- Plt:150.000 - 400.000
- Trombositlerin % 70-80'i periferik kanda, 1/3'ü dalakta bulunur.
Dalak havuzu trombositlerin % 80-90'ını saklayabilir.
- Trombositler ömürlerinin sonunda retiküloendotelial sistem (karaciğer, dalak) monosit ve makrofajları tarafından ortadan kaldırılır.

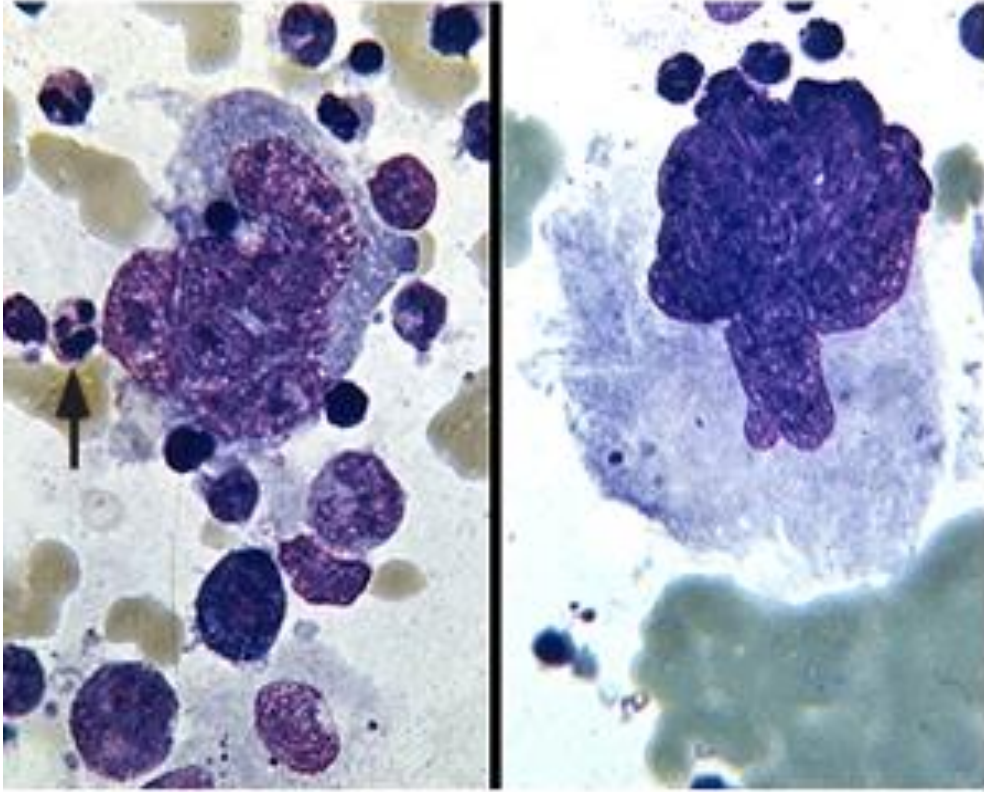
Trombositlerin Görevleri

- Hemostaz ve tromboz
- İnflamasyon
- Yara iyileşmesi
- Endotel bariyer fonksiyonu
- Anjiyogenez
- Doku rejenerasyonu
- Fötal vasküler remodeling
- Kemik formasyonu

Hematopoez



Megakaryositler



- Trombositler kemik iliğinde megakaryositler tarafından üretilir.
- Trombopoetin (TPO) karaciğer, böbrek ve kemik iliğinden sentezlenen ve jak 2 üzerinden stimülasyon yapan bir hormondur.
- IL-3, IL-6, IL-11 vb. sitokinler de sinerjistik etki gösterir.

Normal kan sayımı



Lökosit Sayısı (WBC)	5,64	K/uL	4,1 - 11,1	4,44	6
İmmatür Granülosit (IG) Oranı	0,2	%	0 - 0,9	0,2	0
İmmatür Granülosit (IG) Sayısı	0	K/uL	0 - 0,1	0,0	0
Nötrofil Oranı (%)	58	%	40 - 70	47	84,8
Nötrofil Sayısı	3,30	K/uL	1,8 - 7,5	2,1	5,00
Lentosit Oranı (%)	36	%	18 - 50	44	7,7
Lentosit Sayısı	2,00	K/uL	1,2 - 5,8	2,0	0,46
Monosit Oranı (%)	5	%	4 - 12	7	6,7
Monosit Sayısı	0,3	K/uL	0 - 1	0,3	0,4
Eozinofil Oranı (%)	↓ 0,4	%	0,5 - 6,5	1,1	0,3
Eozinofil Sayısı	0	K/uL	0 - 0,5	0,1	0,02
Bazofil Oranı (%)	0,7	%	0 - 2	0,9	0,5
Bazofil Sayısı	0	K/uL	0 - 0,1	0,0	0,03
Eritrosit Sayısı (RBC)	4,33	M/uL	4,1 - 5,5	4,54	4,47
Hemoglobin (HGB)	13,5	g/dL	11,7 - 15,5	14,1	12,5
Hematokrit (HCT)	40	%	35 - 47	41	39,5
Ortalama Eritrosit Hacmi (MCV)	92	fL	78 - 96	89	88,4
Ortalama Eritrosit Hemoglobini (MCH)	31	pg	26 - 33	31	28
Ortalama Hb Konsantrasyonu (MCHC)	34	g/dL	30 - 35	35	31,6
Eritrosit Dağılım Aralığı (RDW) CV	12,5	%	11,2 - 14	12,9	13
Eritrosit Dağılım Aralığı (RDW) SD	42,4	fL	38,9 - 50	42,5	43,1
Eritroblast (NRBC) Sayısı	0,00	K/uL	0 - 0,1	0,00	0,00
Eritroblast (NRBC) Oranı %	0,0	/100 WBC	0 - 0,1	0,0	0,0
Trombosit Sayısı (PLT)	226	K/uL	150 - 400	216	251
Trombosit Dağılım Aralığı (PDW)	9,7	fL	9,7 - 15,1	10,1	9,2
Trombosit Hematokriti (PCT)	0,21	%	0,19 - 0,41	0,23	0,2
Trombosit Büyük Hücre Oranı (P LCR)	↓ 19,3	%	19,5 - 43,8	17,2	20,5
Ortalama Trombosit Hacmi (MPV)	↓ 9,1	fL	9,2 - 12,2	9,6	9,2

Trombositopeni

Derecesi	Trombosit sayısı (Plt<150.000)
Hafif	100.000-150.000
Orta	50.000-99.000
Ciddi	<50.0000

DİKKAT

- Ciddi trombositopenilerde kanama riski yüksektir.
- Kanama riski her zaman Plt sayısı ile korele değildir; altta yatan hastalığa bağlı olarak değerlendirilir!
- Trombosit fonksiyon bozuklukları, koagulasyon anormallikleri de kanama riski değerlendirmede önemlidir.

TROMBOSİTOPENİ SEBEPLERİ

Trombositopeni Sebepleri - 1

Sebepler	Açıklama
Primer İTP	
İlaç ilişkili trombositopeni	Heparin, Kinin, Sulfonamid, Asetaminofen, Cimetidine, Ibuprofen, Naproksen, Ampisilin, Piperasilin, Vancomisin, Glikoprotein IIb/IIIa inh (abciximab,trofiban,eptifibatide)
Yiyecek ve içecek ilişkili	Kinin içeren içecekler (tonik suyu, schweps bitter lemon) ceviz, bazı bitkisel çaylar
Enfeksiyonlar	HIV, HCV, EBV, H.pylori, Sepsis ve DIC, intraselüler parazit (malaria)
Alkol	
Hipersplenizm	Kronik karaciğer hastalığı
Besin yetersizlikleri	Vitamin B12, folik asit, bakır eksikliği
Otoimmün hastalıklar	SLE, RA
Gebelik	Gestasyonel trombositopeni, preeklampsi, HELLP sendromu

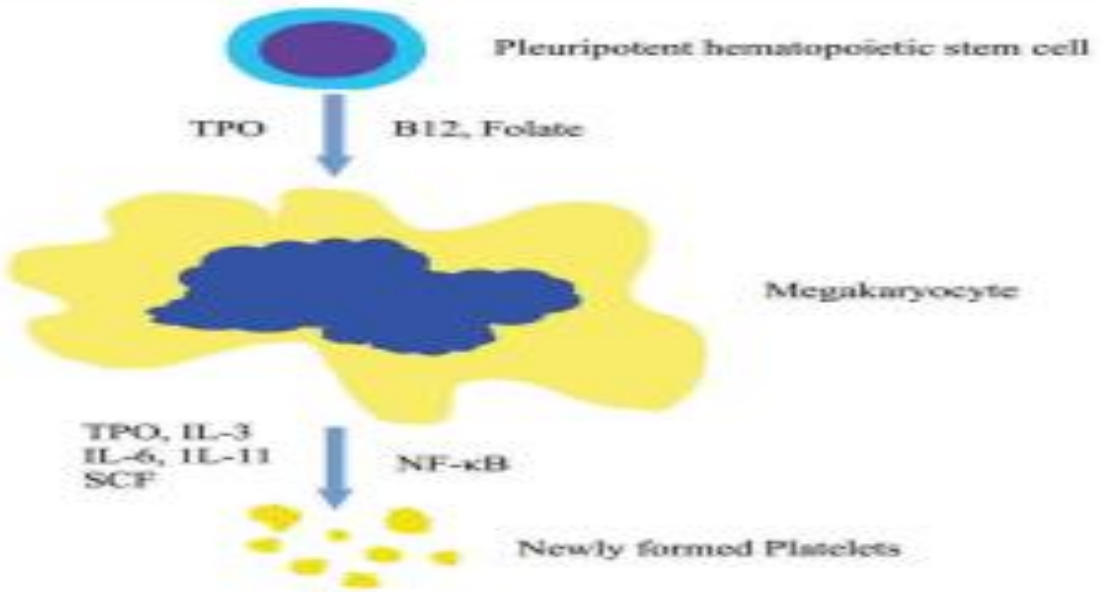
Trombositopeni Sebepleri - 2

Sebepler	Açıklama
MDS	
Maligniteye ilişkili DIC	
Malignite ilişkili kemik iliği infiltrasyonu	
Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri	
Trombotik mikroangiopati (TMA)	TTP, HÜS, ilaç ilişkili TMA
Antifosfolipid sendromu	
Aplastik anemi	
Hereditör trombositopeni	Von Willebrand sendromu Wiskott-Aldrich sendromu Bernard Solier sendromu Alport sendromu

TROMBOSİTOPENİ –Oluşum mekanizmasına göre sınıflandırma

Azalmış Yapım	Artmış tüketim	Dilüsyonel	Dalakta sekestrasyon
<ul style="list-style-type: none">▪ Doğuştan trombosit hastalıkları▪ Nutrisyonel eksiklikler (VitB12, folik asit)▪ Kemik iliği hastalıkları (MDS,kemik iliği karsinomatozu/ infiltrasyonu ,PNH, aplastik anemi)▪ Megakaryosit kaybı (ilaçlar, İTP)▪ Karaciğer hastalığı (TPO sentez yeri)	<ul style="list-style-type: none">▪ Antikor ilişkili<ul style="list-style-type: none">✓ ITP✓ İlaç ilişkili✓ Transfüzyon sonrası purpura✓ Plt refrakterliği▪ Otoimmün hastalıklar▪ DIC▪ TMA▪ Kalp-damar cerrahisinde kullanılan aletler: ECMO,kardiyopul bypass devreleri,intraaortic balon pompaları▪ Postoperatif▪ Tromboz	<ul style="list-style-type: none">▪ Masif sıvı replasmanı veya masif transfüzyon▪ Postoperatif▪ Gestasyonel trombositopeni	<ul style="list-style-type: none">▪ Portal hipertansiyon▪ Lenfoproliferatif hastalıklar

- 1) Myelosuppression (e.g. MDS)
- 2) Alcohol
- 3) Chemotherapy and other drugs
- 4) Vitamin B12 or folate deficiency
- 5) Myelofibrosis
- 6) Leukemia, lymphoma and other cancerous infiltration
- 7) Infections
- 8) Liver disease
- 9) Autoimmune processes



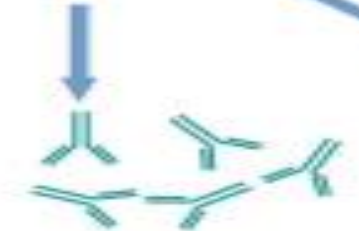
BONE MARROW

CIRCULATION

Apoptosis

Phagocytosis by liver and spleen macrophages

BAK/BCL-XL
Half life of 8 days



- 1) Sepsis and DIC
- 2) Microangiopathic hemolytic anemia
- 3) Drug induced thrombocytopenia
- 4) Heparin induced thrombocytopenia
- 5) Transfusion associated thrombocytopenia
- 6) Preeclampsia and HELLP
- 7) Intravascular devices

Yatan Hasta

Yatan hastalarda trombositopeni mekanizmaları

- **Artmış Plt tüketimi** (DIC, Tromboz)
- **Yüksek VWF multimerlerine bağlı Plt agregasyonu** (sepsis, inflamatuvar hastalıklar)
- **Artmış yıkım** (ITP, D-ITP, PTP)
- **Plt'lerin vasküler endotel hücreleri, lökositlere yapışması** (sepsis, inflamatuvar hastalıklar)
- **Kompleman ilişkili Plt yıkımı** (sepsis, inflamatuvar hastalıklar)
- **Hemoliz ile indüklenmiş Plt agregasyonu**
- **Yapay membran yüzeylerinin trombositleri tutması** (diyaliz, ECMO vs)
- **Fazla sıvı veya kan ürünleri verilmesi sonucunda hemodilüsyon**
- **Splenik sekestrasyon**
- **Plt üretim azalması** (KT, RT, Kemik iliği hast., hemofagositoz, Vit B12-folik asit eksikliği)
- **Psödotalrombositopeni**

Akut durum/Yoğun bakımda yatan hastalarda en sık trombositopeni sebepleri

En sık sebepler

- Sepsis (\pm DIC)
- İlaç ilişkili trombositopeni
- Multipl sebepler
- Karaciğer hastalığı, hipersplenizm
- DIC
- Sebebi bilinmeyen
- Enfeksiyon
- Primer hematolojik hastalık
- Masif transfüzyon
- HIT
- TMA

Yatan (hospitalize) hastalarda en sık trombositopeni sebepleri

En sık sebepler

- Postoperatif (yıkım, dilusyonel, kalp-damar operasyon cihazları)
- İlaçlar
- Enfeksiyonlar
Virus: rubella, kabakulak, varicella, parvovirus, HCV, EBV, HIV
Bakteri:
Parazit: malarya, babezyoz
- Sepsis
- TMA
- Maligniteler (kemik iliği infiltrasyonu, DIC, ilaç ilişkili TMA)
- HIT

NE YAPALIM?

- ANAMNEZ
- FİZİK MUAYENE
- LABARATUAR



Kendimize soracağımız sorular



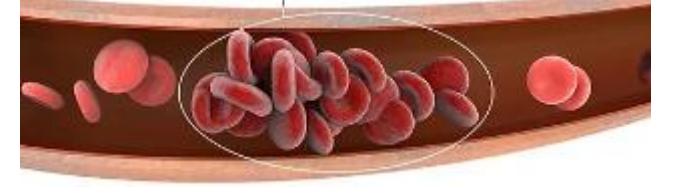
- Trombositopeni gerçek mi?
- Trombositopeni yeni mi?
- Başka hematolojik anormallik var mı?
- Hastalık spesifik tedaviyi hemen başlamazsam hayati tehlike yaratıcı sonuç doğurur mu ? (TTP gibi)

Aciliyeti olan durumlar



- Kanama ve $Plt \leq 50.000$ olması
- Ağır trombositopeni ve acil invaziv prosedür gerektiren durumlar
- Ağır trombositopeni ve gebelik
- HIT veya aşı ilişkili trombotik trombositopeni
- TMA şüphesi
- DIC
- Aplastik anemi, lösemi vb. kemik iliği yetmezliği durumları
- Hemofagositik sendrom

Tromboz?



- HIT
- Aşı ilişkili immün trombositopenik purpura (adenovektör)
- Antifosfolipid sendromu
- DIC
- Trombotik mikroanjiopati (TMA)
- PNH
- İTP ve eş zamanlı trombotik hastalık (ITP ve AF vb.)

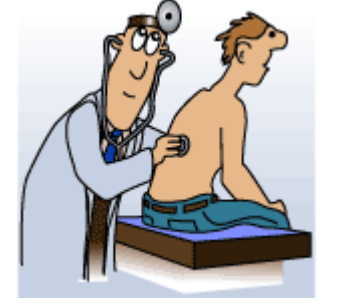


ANAMNEZ

- Bařlangıç; Akut?
- Eski kan sayımları, önceki Plt değerleri
- Kanama var mı?
Geçmiřteki kanama hikayesi
- Hastalıklar (özgeçmiř)
- Soygeçmiř: ailede kanama hikayesi
- İlaçlar (heparin, LMWH)
- Enfeksiyon sorgulaması
- Transfüzyon hikayesi
- Diğer semptomlar: B semptomları dahil tüm sistemlerin sorgusu
- Alkol
- Tromboz



FİZİK MUAYENE



- Genel durum, Őuur deęerlendirmesi
- AteŐ, vital bulgular
- Kanama odaęı (cilt, mukozalar vs?)
- Lenfadenomegali
- Organomegali
- Nörolojik muayene (TTP, HÜS, Vit B12 eksikliği)
- Eklemler

Kanama- Klinik

	Açıklama
Major kanamalar	Mukokutanöz (ağız, burun, gastrointestinal, üriner, menoraji)
Peteşi, purpura	
Ekimoz	Küçük ve yüzeysel
Küçük kesiler sonrası aşırı kanamalar	
Cerrahi ve invaziv girişimler sonrası major kanamalar	



PETEŞİ: 1-3 mm



PURPURA: 3-10 mm

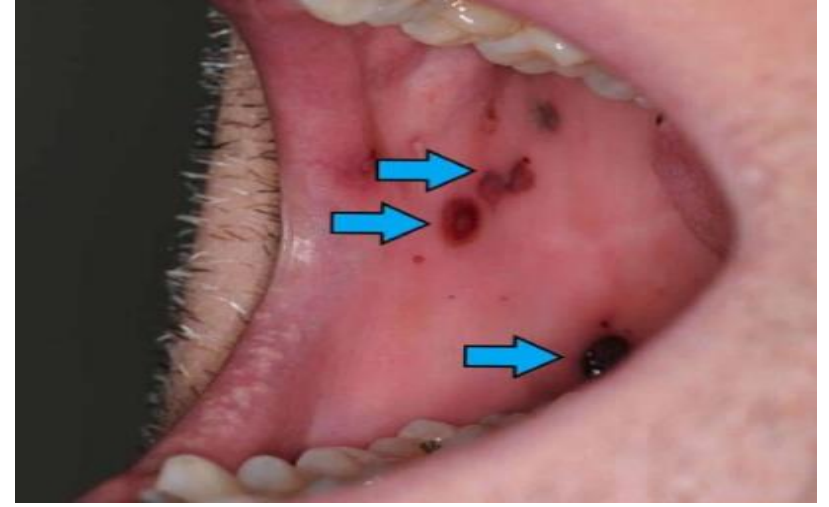


EKİMOZ: > 1cm

***** Palpabl purpura; trombopeni için tipik deđil! Vaskülit ve/veya inflamatuvar patolojiler akla gelmelidir!**

Kimlerde kanama açısından endişelenelim?

- Önceden kanama epizodları varsa
- Oral purpura varsa
- Hematüri varsa



Splenomegali + Trombositopeni



Karaciğer hastalığı
Lenfoma

Lenfadenopati + Trombositopeni



Enfeksiyon
Lenfoma
Diğer maligniteler

LABARATUAR



- Hemogram : gerekirse tekrar, gerekirse EDTA'sız (sitrata, heparinli) tüpte
- Periferik yayma !!!
- Hemostaz: APTT, PT, Fibrinojen, Trombin zamanı, D-Dimer
- Biyokimya: hepatik-renal fonksiyon testleri, albümin, elektrolitler, LDH
- Hepatit, HIV serolojisi
- TİT (hematüri)
- Dışkıda gizli kan
- Gerekirse Kültürler
- ANA, antifosfolipid antikörları

Psödotrombositopeni

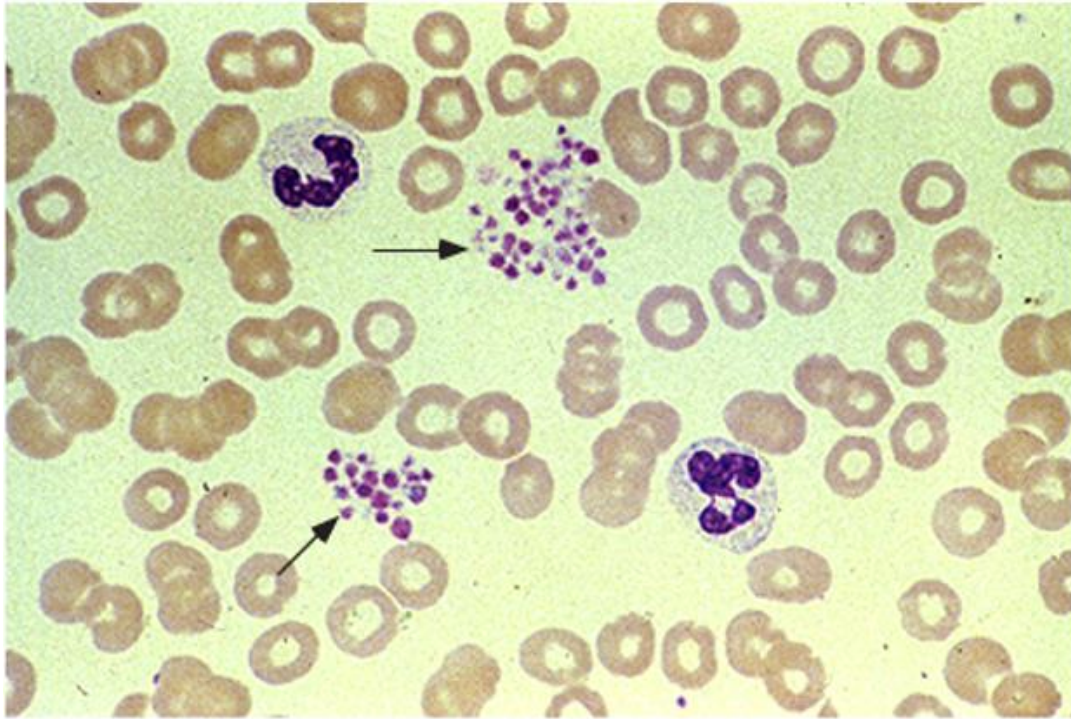
EDTA ilişkili in vitro trombosit agglutinasyonu

Büyük trombositleri kan sayım cihazının beyaz kan sayım hücresi gibi sayarak plt sayısının düşük çıkması

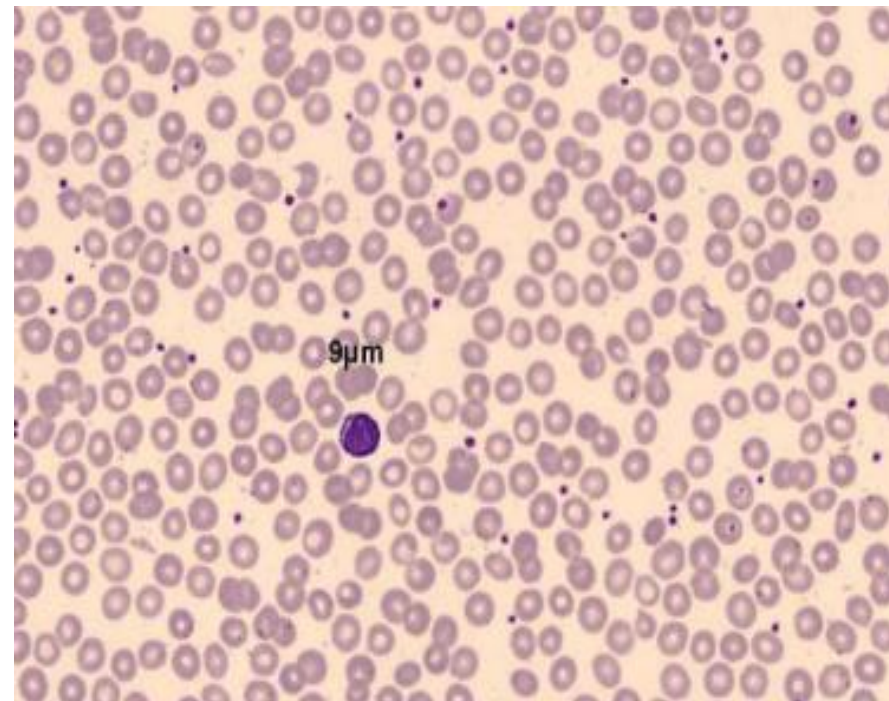
* MPV ye bakmalı! (MPV:9.2-12.2 fl)

Psödotrombositopeni








Psödotrombositopeni



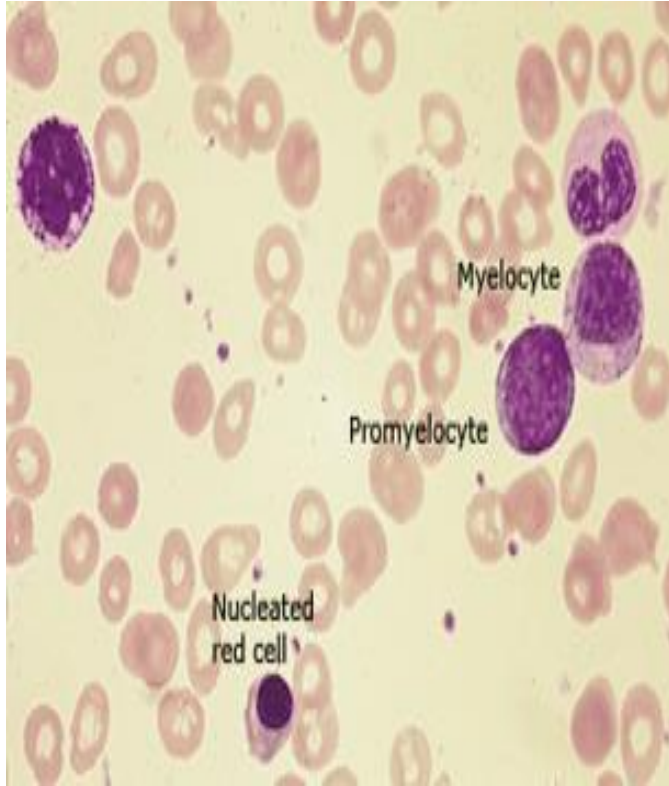
Normal



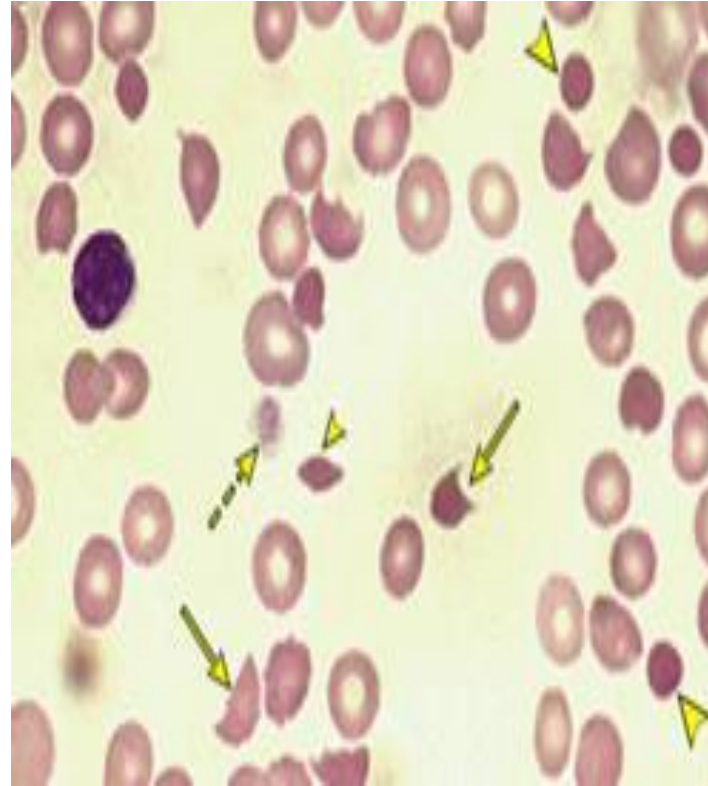
Kan Tüpleri

Kapak rengi	Tüp içeriği	Örnek Miktarı	Kullanım amacı
 Kırmızı	<ul style="list-style-type: none">Boş kuru tüplerSilikon kaplı tüpler	5-6 mL	<ul style="list-style-type: none">Serum eldesi (Serumda yapılan tüm testler için ve otoanalizörlerde kullanılır)
 Sarı	<ul style="list-style-type: none">Separatör jel içeren tüpler (SST)	5.0 mL	<ul style="list-style-type: none">Serum eldesi (serumda yapılan testlerde, ve otoanalizörlerde kullanılır)
 Mor	<ul style="list-style-type: none">5.40 mg K_2EDTA0.75 mg K_2EDTA	3.0 mL 0.6 mL	<ul style="list-style-type: none">Tam kan/plazma eldesi (CBC cihazlarında kullanılır)
 Mavi	<ul style="list-style-type: none">0.2 mL, 0.109 M (%3,2) Na_3-Sitrat0.3 mL, 0.109 M (%3,2) Na_3-Sitrat	1.8 mL 2.7 mL	<ul style="list-style-type: none">Plazma eldesi (Koagülasyon cihazlarında kull.)
 Siyah	<ul style="list-style-type: none">0.4 mL, 0.109 M (%3,2) Na_3-Sitrat	1.6 mL	<ul style="list-style-type: none">Tam kan eldesi (ESR tayininde kullanılır)
 Yeşil	<ul style="list-style-type: none">Li / NH_4 Heparin	4.5 mL	<ul style="list-style-type: none">Tam kan/plazma eldesi (kan gazı cihazlarında kullanılır)
 Gri	<ul style="list-style-type: none">12.0 mg Potasyum oksalat ve 15.0 mg Sodyum fluorür	6.0 mL	<ul style="list-style-type: none">Tam kan eldesi (Glukoz ölçümünde kullanılır)

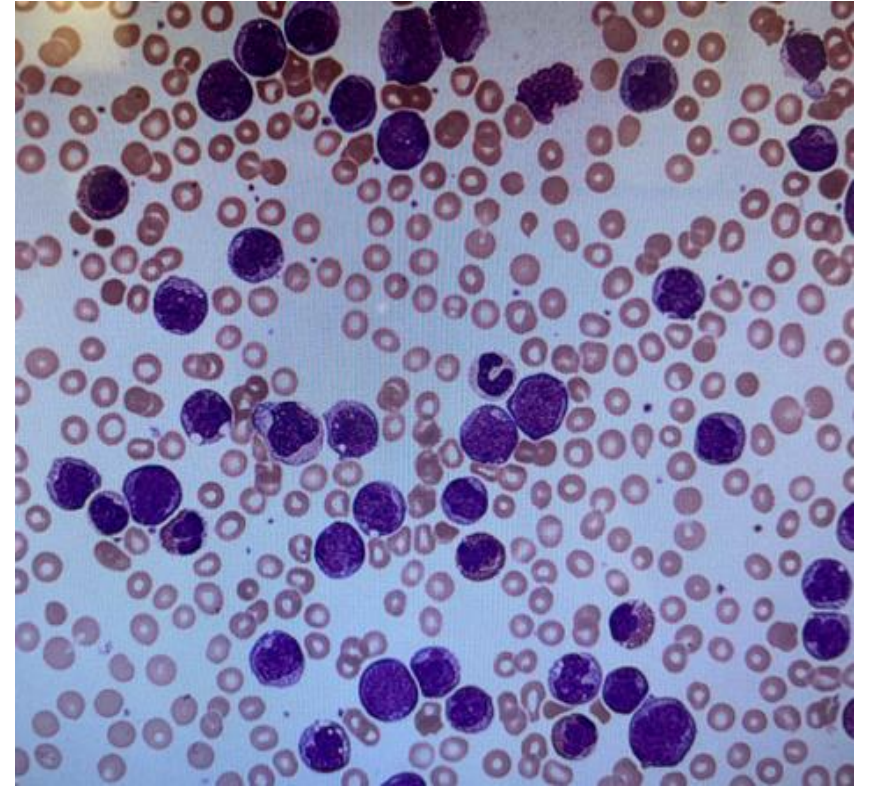
Periferik Yayma



Lökoeritroblastik yayma



Şistositler



Blastlar

GÖRÜNTÜLEME

- Batın USG (Organomegali, LAM?, Siroz, Portal HT)
- BT, MR (Kanama, Tromboz, LAM)
- Kraniyal görüntüleme (Klinik, kanama durumu)



ALGORITMA

Gerçek mi ? Yalancı mı?

Provake edici faktör var mı?

(cerrahi, enfeksiyon, ilaç, transfüzyon, gebelik, operatif cihazlar)

Akut mu? Gelişme hızı!

Trombositopeninin derecesi, ciddiyeti

Klinik manifestasyon (Tromboz, kanama)

AKUT MU? GELİŞME HIZINA GÖRE

İlk 24 saatte	1-5. gün	5-10. gün
<ul style="list-style-type: none">▪ Dilüsyonel▪ Postoperatif▪ KV cerrahi cihazlar: CBP, IABP, ventricular assist▪ Alloimmün trombopeni	<ul style="list-style-type: none">▪ Akut tromboz▪ Sepsis▪ DIC▪ TTP	<ul style="list-style-type: none">▪ HIT tip II▪ PTP▪ DITP

TROMBOSİT SAYISINA GÖRE

100-150.000	50-100.000	<50.000	<20.000
Postoperatif KV cerrahi cihazlar Akut tromboz Akut alkol intoks Tip I HiT Virus enf ilişkili	Dilusyonel (10-20 Ü) Akut tromboz Eklampsi HELLP Sepsis Tip II HiT TTP	Dilusyonel (>20 Ü) Eklampsi HELLP Sepsis DIC Tip II HiT TTP	PTP Pasif alloimmun trombopeni Gebenin akut yağlı karaciğeri TTP DITP

TANI için izlenebilecek basamaklar

Trombositopeniyi daima periferik yayma ile konfirme edin

Labaratuar tetkikleri isteyin

Hayati tehlike arz eden durumları ekarte edin ! (sepsis, HIT, TTP vb.)

Provake edecek sebepleri gözden geçirin : geçirilmiş cerrahi, kemoterapi, enfeksiyon, sepsis, ilaçlar

Trombositopeninin derecesini belirleyin
Ciddi trombopeni: ITP, DIC, ilaç ilişkili, ciddi sepsis

Zaman ve maruziyetleri gözden geçir
24 saat içindeki düşüş: postop, dilusyonel
1-5 gün: akut tromboz, sepsis, DIC, TTP
5-10 gün: HIT, ilaç ilişkili, PTP

Kanama varsa: ilaç ilişkili, DIC
Tromboz varsa: HIT, TTP, Sepsis, DIC
Tromboz ve / veya kanama: DIC

Plt<100.000



Labaratuvar hatalarını ekarte et

Son 3 gün içinde cerrahi



Postoperatif trombositopeni

Sepsise dair kesin bulgular (kültür pozitifliği)



Sepsis ilişkili trombositopeni

Koagülasyon anormallikleri



Sepsis, DIC, Karaciğer hastalıkları

Kan kontağının olduğu cihazlar



Diyaliz, cardiac-asist cihazı, ECMO

Periferik yaymada mikroanjiyopati bulguları varsa (şistosit vs)



Trombotik mikroanjiyopati

Fazla sıvı verilmişse



Hemodilüsyon

Yaygın trombüs



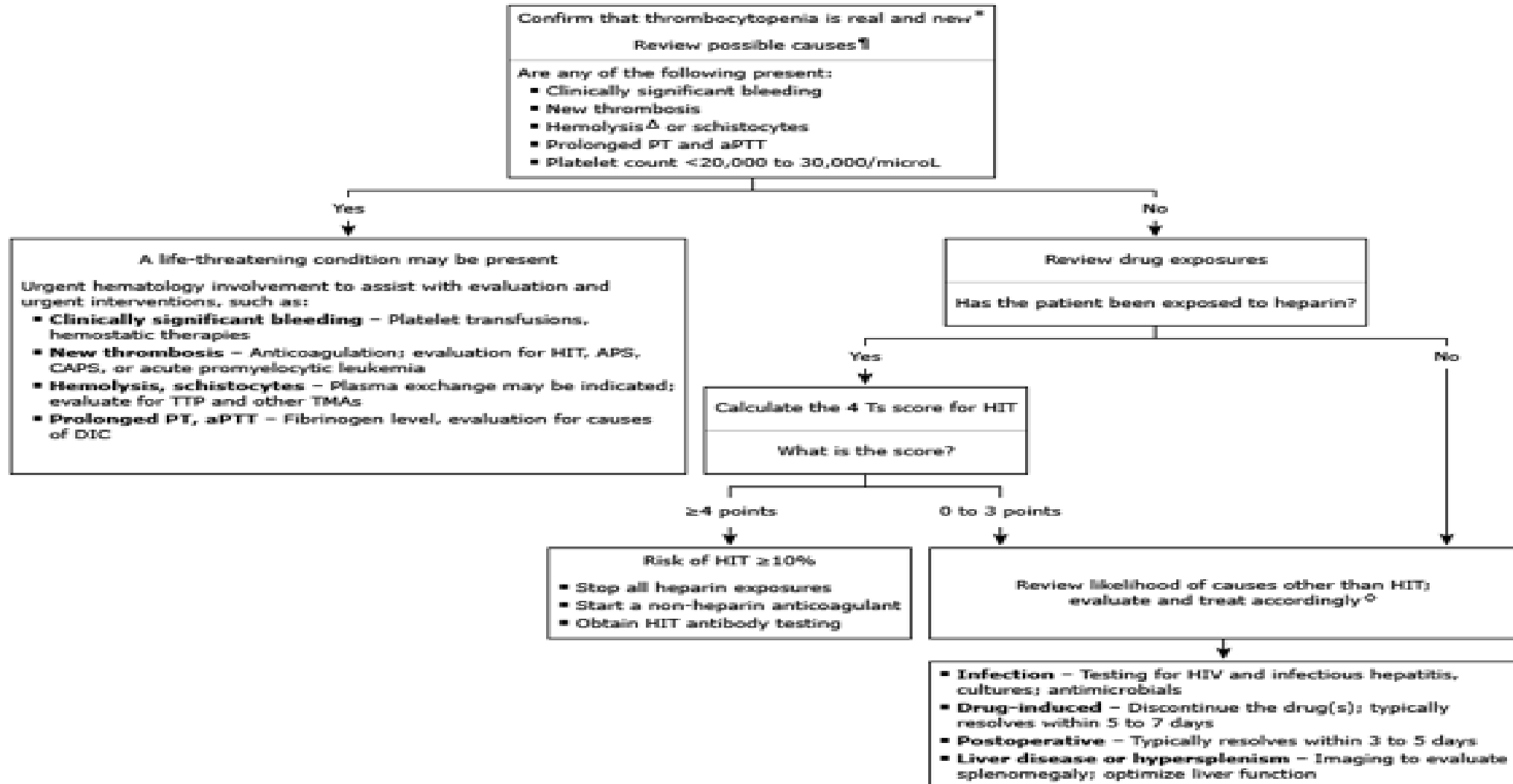
Trombüs ilişkili trombopeni

Yakın zamanlı transfüzyon



Posttransfüzyon purpura

Hospitalize hastada trombositopeni (uptodate)



Trombositopeni Yapan İlaçlar

A-D	E-M	N-S	T-Z
Abciximab Acetaminofen Alemtuzumab Amiodaron Aspirin Atezolizumab Aztreonam	Eptifibatide Etambutol Fenitoin Fluorouracil Furosemid Haloperidol Heparin Ibuprofen Influenza aşıları IVIG Ipilimumab İrinotekan	Naproksen Nivolumab Ondansetron Oseltamivir Oxaliplatin Palonosetron Pembrolizumab Penisilin Piperasilin Quetiapine Rifampin	Takrolimus Teikoplanin Trastuzumab Trimetoprim-sulfamethoxazol Valproik asit Vancomisin
Betalaktamlar Bisoprolol Carbamazepin Cetirizin COVID-19 aşıları	Kinin Leukoverin Levofloksasin Linezolid Mirtazapin MMR aşısı	Simvastatin Seftirakson Sulfonamid	
Daptomisin Dexamatzon Diazoxid Diklofenak Diltizem Durvalumab			

HİT

- Heparin maruziyeti ilişkili hayati tehlike arz eden bir klinik tablodur.
- PF4 yani endogenous platelet factor-4'e karşı antikor oluşumu
- Katastrofik arteryel, venöz tromboza sebep olabilir.

HİT I	HİT II
İlk 1-4. gün Hafif, geçici Non-immun mekanizma (direkt Plt üzerine etki) Plt genelde ≥ 100.000 civarı Tromboz oluşmaz	5-10.gün Hayati tehlike İmmun mekanizma (otoantikor) Plt < 100.000 Tromboz oluşur

4T score

HİT

Trombositopeni	>% 50 trombosit düşüşü ve nadir ≥ 20.000 Ve son 3 gün içinde cerrahi geçirmemiş olması	2
	>% 50 trombosit düşüşü ama son 3 gün içinde geçirilmiş cerrahi veya herhangi bir Plt düşüşü veya nadir sayısı ilk veya 3.kritere uymayacak	1
	<%30 trombosit düşüşü veya nadir < 10.000	0
Heparin maruziyetinden sonra geçen süre	Net olarak 5-10 gün arasında ortaya çıkması veya Son 30 gün içinde heparin maruziyeti var ve düşüş ≤ 1 gün	2
	Muhtemelen 5-10 gün içinde düşüş veya > 10 gün Veyamaruziyet son 31-100 gün içinde ve düşüş < 1 gün	1
	≤ 4 gün ve son 100 gün içinde maruziyet yok	0
Tromboz veya diğer klinik	Konfirme edilmiş yeni trombus, cilt nekrozu, anafilaktik reaksiyon, adrenal hemoraji	2
	Şüpheli, progresif veya rekürren trombus, cilt eritemi	1
	Hiçbiri yok	0
Diğer sebepler	Başka sebep yok	2
	Mümkün/olası (sepsis vs)	1
	Muhtemelen (DIC, ilaç, son 72 saat içinde cerrahi)	0
Skorlama	0-3 puan	Düşük olasılık ($< \%1$)
	4-5 puan	Orta risk (% 10)
	6-8 puan	Yüksek risk (% 50)

İnvaziv girişimler ve trombosit sayısı

Prosedür	Trombosit sayısı	Kanıt değeri
Venöz kateter	≥ 20.000	1B
Lomber ponksiyon	≥ 40.000	2C
Major cerrahi	≥ 50.000	1C
Minör cerrahi	≥ 30.000	1C
Epidural kateter takma, çıkarma	≥ 80.000	2C
Nörösirurji ve gözün posterior segmentini içeren göz operasyonları	≥ 100.000	1C
Perkütan karaciğer biyopsisi	≥ 50.000	2B
Perkütan böbrek biyopsisi	≥ 50.000	2D



TAKE HOME MESSAGES

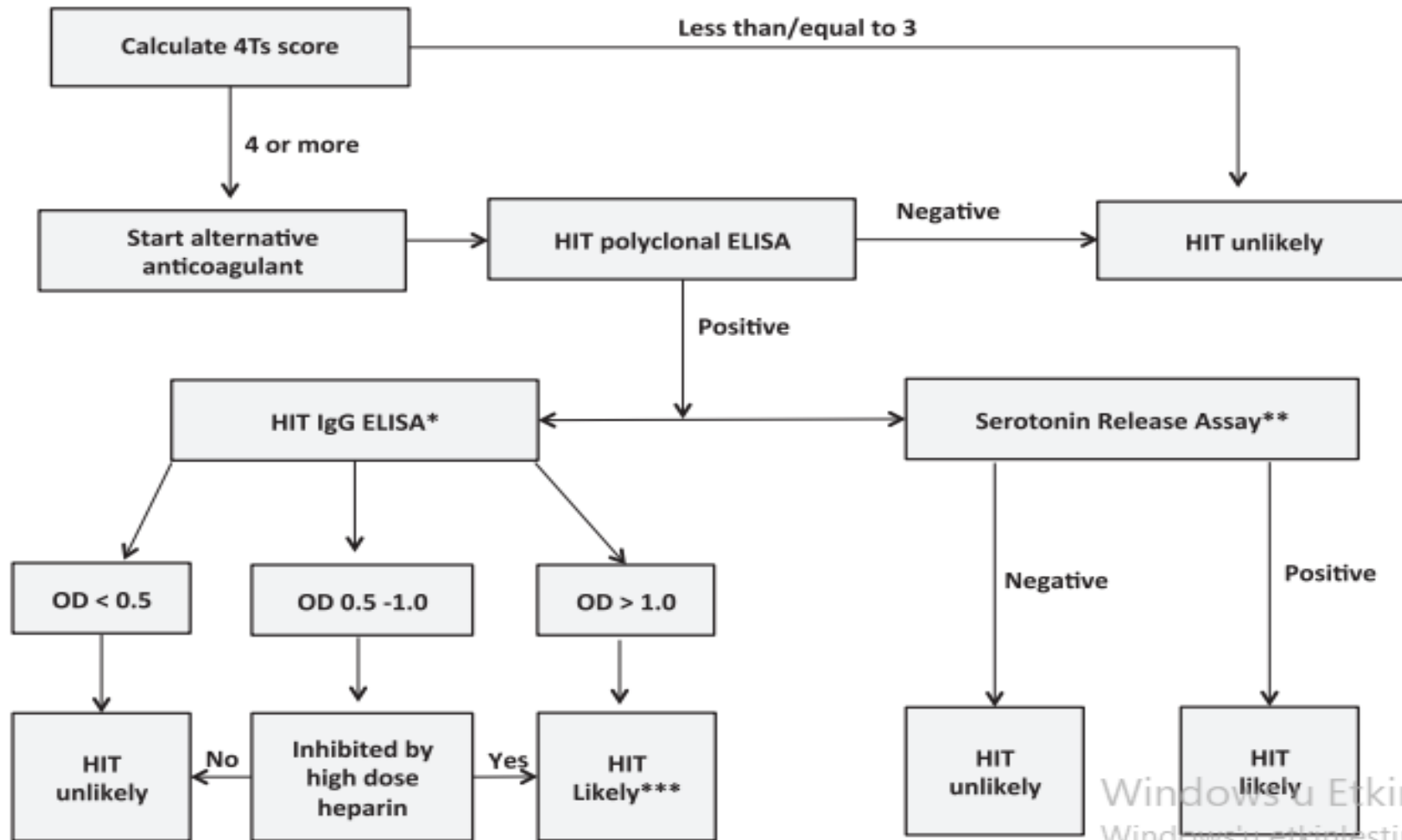
- Trombositopeni genelde altta yatan bir hastalığın semptomudur.
- İlk olarak “gerçek mi? yalancı mı?”; “akut bir trombositopeni mi ?” sorusu cevaplanmalıdır.
- Ciddi trombositopeni ile birlikte olan kritik kanamalarda altta yatan hastalığa bakılmadan acil olarak trombosit transfüzyonu yapılmalıdır.
- Acil tedavi gerektiren ve trombozla beraber olabilecek durumlar hızla akıldan geçirilmeli ve ekarte edilmelidir (DIC, HIT, TTP).

TEŐEKKÜRLER



Back-up slaytlar

HIT Algoritma



Kanama grade

Table 7. Bleeding grades according to the WHO and the NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v5.0)

WHO bleeding grade	Definition
0	No signs of bleeding
I	Petechiae Small hematomas, ecchymoses (<10 cm) Bleeding from mucous membranes (mouth, nose) Epistaxis (<1 h duration, no medical intervention necessary) Subconjunctival hemorrhages Vaginal bleeding (independent of menstruation, no more than 2 sanitary napkins/day necessary)
II (no transfusion required)	Hematomas, ecchymoses (>10 cm) Epistaxis (>1 h. duration or tamponade necessary) Retinal bleeding without visual impairment Vaginal bleeding (independent of menstruation, more than 2 sanitary napkins/day necessary) Melena, hematemesis, hemoptysis, hematuria, hematochezia Bleeding from puncture sites Bleeding in muscles and joints
III (transfusion required)	Epistaxis Bleeding from mucous membranes (mouth, nose) Vaginal bleeding Melena, hematemesis, hemoptysis, hematuria, hematochezia Bleeding from puncture sites Bleeding in muscles and joints
IV (life-threatening, potentially permanent, functional impairment, fatal)	Retinal hemorrhage with visual impairment CNS bleeding Hemorrhages in other organs with functional impairment (joints, muscles, kidneys, lungs, etc.) Fatal bleeding (in the NCI CTCAE graded as V)