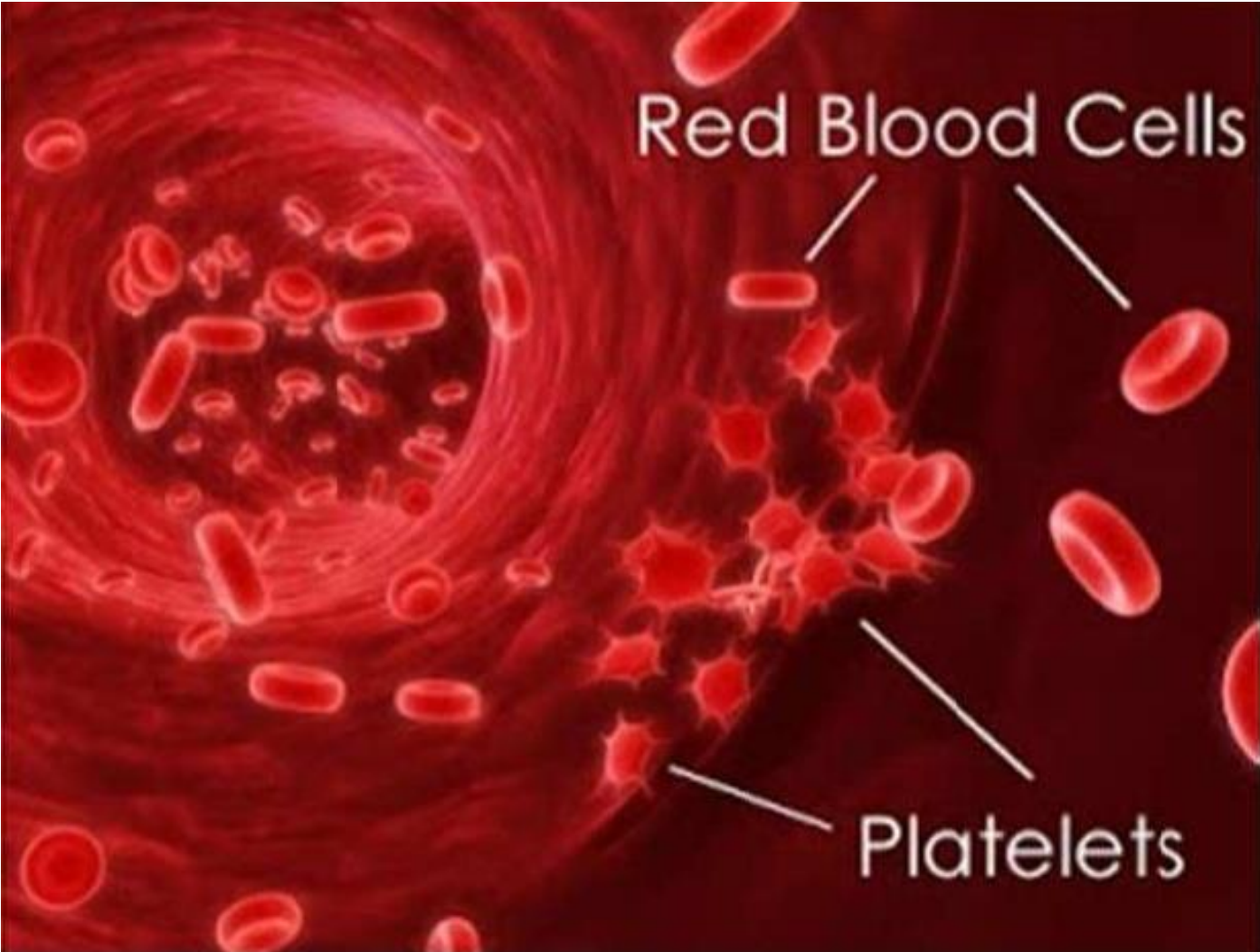


TROMBOSİTOPENİLER

Dr. Esmâ Altunoglu

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi

2-11-2018



- Trombositopeni; trombosit sayısının normal değerlerin (150000-450000/microL) altında olduğu durumu ifade eder.
- Hafif: 100000-150000/microL
- Orta: 50000-99000/microL
- Ağır: < 50000/microL

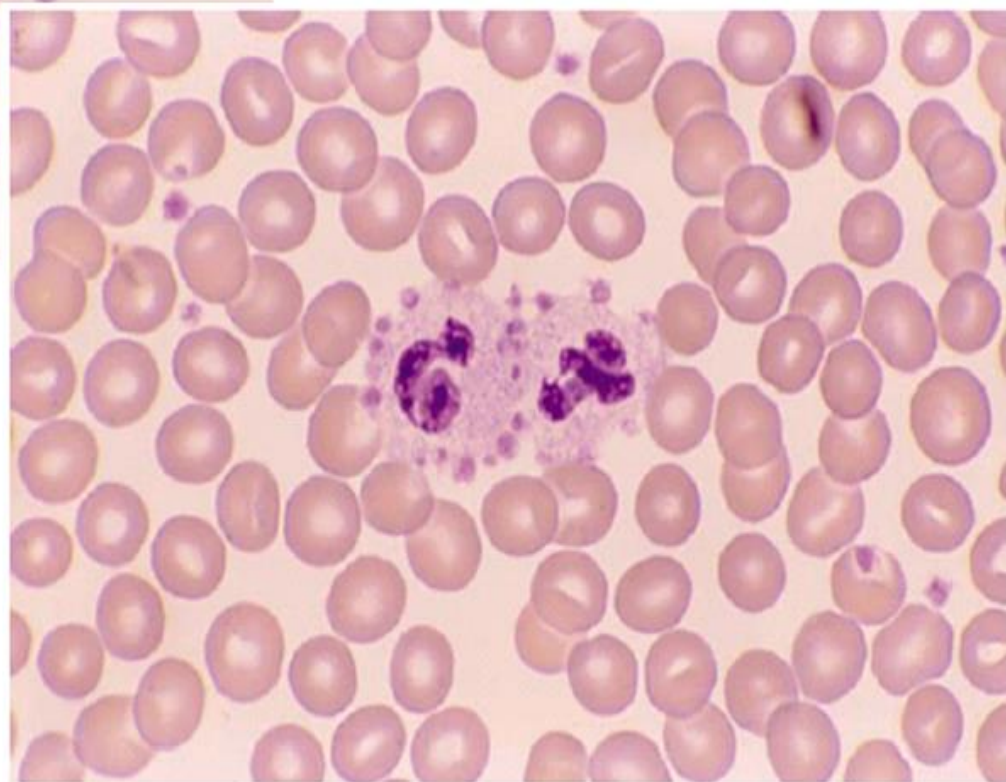
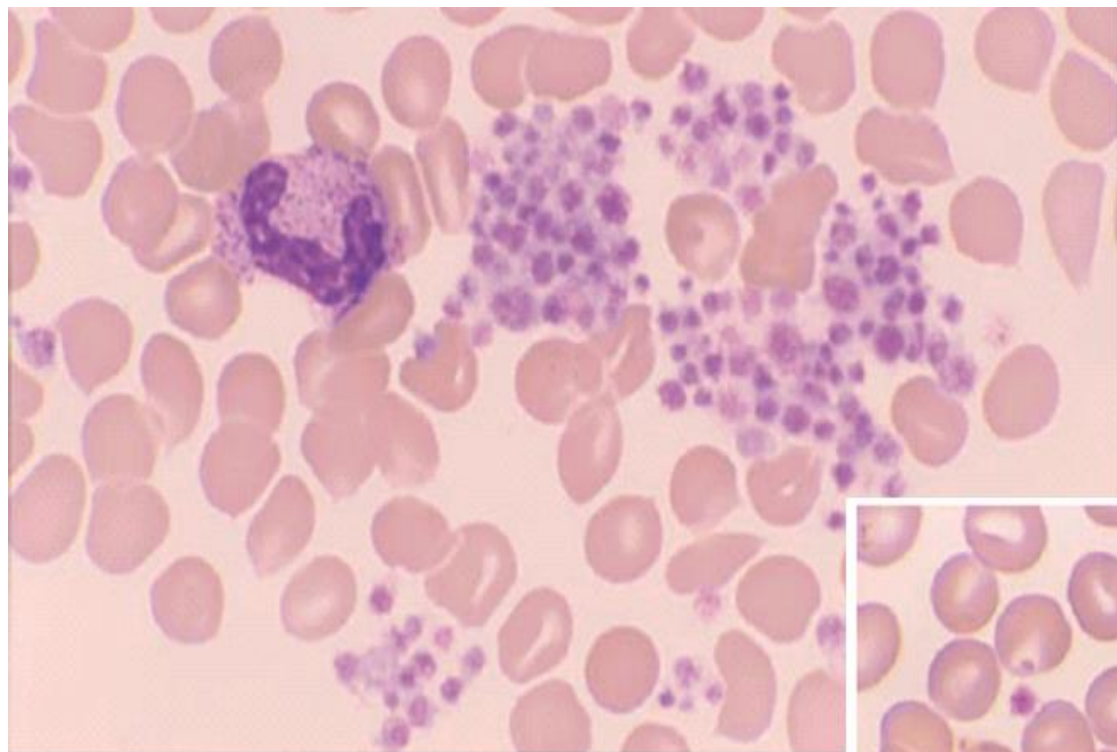
- Trombosit değerleri normalde
 - Kadın>erkek
 - Gençler>yařlılar
 - Sonbahar-kıř>ilkbahar-yaz
 - Siyah ırk>beyaz ırk
- * Sağlıklı kişilerin %2,5'unda trombositler 150000/microL'in altındadır.

Trombopenik hasta ile ilk karşılaştığımızda

*Trombopeni gerçek mi ?

*Trombopeni yeni mi?

*Hematolojik diğer anormaliler var mı?



- Yeni tanı: 0-3 ay trombopeni tanısı alanlar
- Persistan: 3-12 ay
- Kronik: 12 aydan fazla

Trombopenik Hastaya Yaklaşım

- Kanama riskinin tahmin edilmesi ve acil durum/tedavisi
- Tanısal yaklaşım

Kanama riskinin tahmini

- Kanama bulguları: peteşi-pulpura-mukozal kanamalar
- Trombosit sayısı
- Eşlik eden hematolojik bozukluklar
- Planlanan cerrahi ve girişimsel işlemler var mı?

Trombosit Sayısına Göre Kanama Riski

Trombosit sayısı	Kanama riski
>100000	Yok
50-100000	Spontan kanama yok, major cerrahi ve travmada kanama olabilir
20-50000	Major cerrahi ve travma dışında majör kanama nadir
10-20000	Spontan kanama
<10000	Ciddi ağır kanama riski

Trombopenik Hastada Acil Durumlar

- Aktif kanama
- Ciddi trombopenik hastada acil invaziv girişimler
- Gebelikte ciddi trombopeni
- HIT şüphesi
- TTP, HUS, DIMMA
- Hematolojik anomali olasılığı

- Hematoloji ile konsulte et
- Kesin tanı ve tedavi stratejilerini belirle
- Trombosit transfüzyonu yap
- Tanıya göre tedavi planla

Fizyopatoloji

- Trombosit yapımında azalma
- Trombosit tüketimi-yıkımında artış
- Trombositlerin dalakta anormal toplanması
- Hemodilüsyon

Trombositopeni Nedenleri-1

- Primer immün trombopeni (ITP)
- İlaça bağlı immün trombopeniler
 - Heparin
 - Quinine
 - Sulfanamidler
 - Acetaminofen
 - Cimetidin
 - İbuprofen
 - Naproxen
 - Ampicilin
 - Piperasilin
 - Vancomycin
 - Glycoprotein IIb/IIIa inhibitorleri

Trombositopeni Nedenleri-2

- MDS
- Kanser-DİC
- KI kanser infiltrasyonu-supresyonu
- PNH
- Trombotic microangiopathy (TTP, HUS, ilaca bağlı TMA)
- Aplastik anemi

Trombositopeni Nedenleri-3

- Yiyecek-İçecekler
 - Quinin içeren içecekler
 - Ceviz
 - Bazı bitkisel çaylar
- Enfeksiyonlar
 - HIV
 - HCV
 - EBV
 - Helicobacter pylori
 - DIC
 - Hücre içi parazitler
- Hipersplenizm-KKY
- Alkol
- Beslenme yetersizliği (B12, folat, bakır)
- Romatolojik-otoimmün hastalıklar(SLE, RA, APS)
- Gebelik

Trombositopeni Nedenleri-4

- Genetik Trombositopeniler
 - Wiskott-Aldrich sendromu
 - Alport sendromu
 - May-Hegglin anamalisi
 - Bernard-Soulier sendromu
 - Von Willebrand type2

- Poliklinikte asemptomatik hafif-orta trombopeni hastalarında tanıda: ITP, KCY, HIV enfeksiyonu, MDS
- Tanı hemotoloji ile
- Takip poliklinikte

ITP = Immune Thrombocytopenic Purpura

- Bir dışlanma durumu
- Diğer kan hücrelerinde anomali olmamalı (hemogram, PY)
- Trombopeniye sebep olacak diğer nedenler bulunmamalı

Etiyoloji

- Otoantikolarlar sorumlu
 - Trombosit yüzeyindeki GPIIb/IIIa etki ediyor
 - Trombositler RES'de erken yıkılıyor
 - **Cytotoxic T hücreler; hücresel ve humoral otoimmünite ile KI megakaryositlere etki ederek trombosit oluşumunu azaltıyorlar**
- İnsidans <40 yaş kadınlarda daha fazla
>60 yaş cinsiyet farkı yok

Klinik

- Halsizlik, yaşam kalitesinde azalma
- Kanama: peteşi, purpura, ekimoz, burun kanaması
- GIS kanaması, hematuri, menoraji, CVS kanamaları daha nadir görülür
- Yaşlı ve ek hastalıkları olanlarda ciddi kanama riski fazladır

Tanı

- ITP de tanı için standart bir test yok
- Tanı olası nedenleri dışlama ile konabilir
- **ÖYKÜ**
- **FM**
- **LABORATUVAR**

Öykü

- Önceki kan sayımları
- Kanama öyküsü
- Ailede kanama/trombopeni öyküsü
- İlaç öyküsü
- Enfeksiyon öyküsü
- Yeme alışkanlıkları
- Kan transfüzyonu
- Romatolojik, hematolojik hastalıklar

FM

- Kanama bulguları (peteşi, purpura, mukozal kanamalar)
- Hepatomegali
- Splenomegali
- LAP

Laboratuvar

- Tekrarlayan kan sayımları
- PY: Pseudotrombositopeni, büyük-gri trombositler, diğer kan hücrelerindeki değişiklikler
- HCV, HIV, HBS Ag, Anti-HBc, diğer testler sekonder ITP tanısı için hastaya göre yapılır
- KI

Kemik iliđi

- Klinik açık değil, tanı Őüpheli ise
- Açıklanamayan sitopeniler (anemi, lökopeni, PY; anormal hematolojik bulgu)
- Tedaviye cevap vermeyen hastalara

Hematoloji Konsultasyonu

- Yeni tanı ITP
- Ciddi trombopeni/klinik olarak mukoza kanaması olanlar
- Tedavi ile yeterli trombosit sayısına ulaşamayan hastalar
- Hemostatik deęişiklik olacak olan hastalar (cerrahi, gebelik)
- Mukozal kanaması olmayan trombosit sayısı>30000 olan hastalar

Tedavi - Hedef

- ITP tedavisinde hedef, kanama riskini azaltacak stabil trombosit seviyesine ulaşmaktır.
- Normal trombosit değerleri hedeflenmemelidir.

Tedavide Genel Prensipler

- Kanama bulgusu olmayan sağlıklı hastalarda aktivite kısıtlamasına gerek yok
- Orta-ciddi trombopenilerde ($<50000/\text{microL}$); boks, tennis, dövüş sporları önerilmez, normal aktivite kısıtlanmaz
- Antiplatelet, antikoagulan ilaçlar: Trombopeni arteriyel-venöz trombus için koruyucu değildir. Hafif-orta trombopenilerde ($>50000\text{microL}$) ilaç kesilmemelidir. Ciddi trombopenilerde hastaya göre değerlendirme yapılmalıdır.
- Bazı ilaçlar (aspirin, NSAID, gingo bileşikleri) spesifik endikasyon yoksa verilmemeli
- Trombosit >50000 microL ise invaziv girişimler kısıtlanmalı ya da ertelenmeli
- Ciddi trombopenilerde IM injeksiyon yapılmamalı

Tedavi

- Asemptomatik, trombosit >30000 ise tedavi gerekmez, aralıklarla takip edilmeli;
 - Orta derecede trombopenisi olan (50-100000 microL) hastalar haftada bir, hafif trombopenisi olanlar (100-150000 microL) ayda bir kan sayımı kontrolü yapılmalıdır
- Bazı hastalar asemptomatik ve trombosit >30000 microL olsa da aşağıdaki koşullarda ITP spesifik tedavi başlanmalıdır:
 - Kanama riski varsa (P ulcus, düşme riski)
 - Hemostatik değişikliklere neden olan ilaç alıyorsa (antiplatelet, antikoagulan)
 - Daha yüksek trombosit değerlerinde kanama öyküsü varsa
 - Bazı hastalar iş ve yaşam tarzları nedeniyle trombosit sayısını >50000 microL olmasını isterler
- Bütün yeni tanılı ITP hastalara klinik olarak belirgin kanaması olmasa da ITP spesifik tedavi başlanmalıdır
- Trombosit sayısı <20000 microL olan ve kanama bulgusu olmayan yeni tanı ITP hastalara da ITP spesifik tedavi başlanmalıdır

Tedavi

- Kanaması olan yeni ITP tedavisinde
- Corticosteroid
- Oral prednison: 2mg/kg/gün 2-4 hafta
- Methylprednison IV 30mg/kg/gün ya da 1gr/gün - 3 gün
- IVIG: 1g/kg/gün - 2-3 gün.
- Anti Rho(D) immün globulin 50-70qg/kg tek doz

Trombosit sayısı	Tedavi
>50000	Tedavi gerekmez
30-50000	Tedavi gerekmez, hastada kanama riski varsa 1mg/kg oral steroid
>30000	0,5-1mg/k oral steroid
Ciddi mukozal kanama	<ul style="list-style-type: none">• Acil tedavi gerekir• Trombosit transfüzyonu• IVIG 1g/k/gün – 2-3 gün• Metiprednizolon 1g/gün – 3 gün

Kanama Tedavisi

- Kanaması olan ve ilk basamak tedavi ilaçları İViG ve glukokortikoid ile güvenli, stabil trombosit değerlerine ulaşamayan hastalarda 2. basamak tedaviler uygulanır

Kanama Tedavisi

- Ağır kanaması olan (GIS, CVS) ITP' li hastalarda
 - Trombosit transfüzyonu
 - IVIG(1g/kg/gün - 3 gün)
 - Glukokortikoid (methylpredniolon 1g/gün - 3 gün veya dexamethasone 40mg oral ya da IV)
 - Romiplastim (500mg sukutan/hafta)

- Splenektomi
- Rituximap
- Trombopoetin reseptör antogonisti
- İmmun supresifler
- Kanama kontrol altına alınamayan hastalarda antifibrotik ilaçlar (tranexamic asid, aminocaproic asid) ya da aktif faktör VIIa

ITP Tedavi

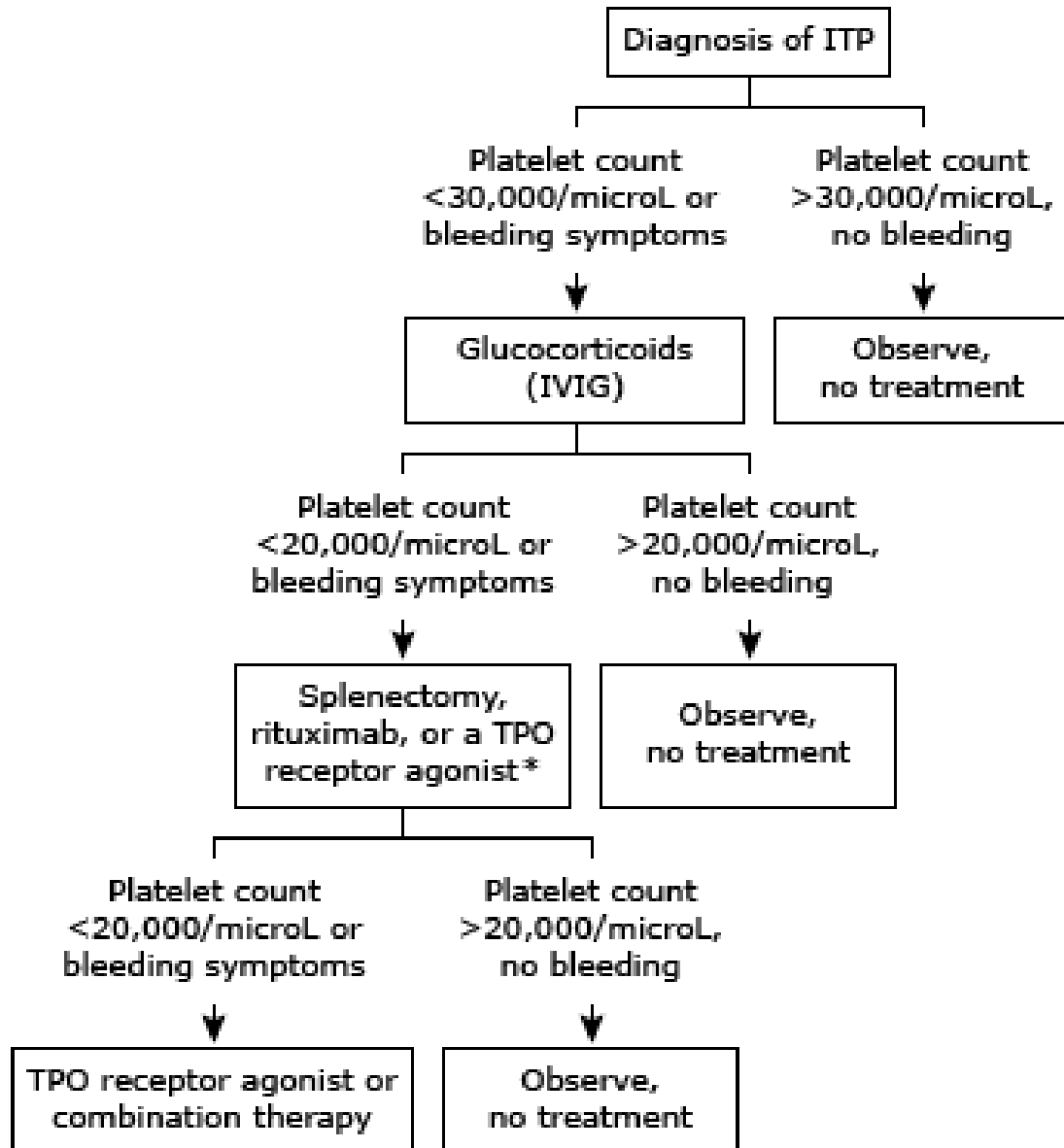
İlk basamak	İkinci basamak	Acil
Steroid	İmmun supresyon	Vinka alkaloidleri
IVIG	Monokonal antikolar	Splenektomi
	Glucosteroid sparing ajanlar	Steroid + IVIG
	Splenektomi	Anti-fibrinolitikler
	TPO-RA	Trombosit trans
	Vinka alkaloidleri	+/IVIG

- Ciddi kanaması olan refrakter ITP de splenektomi sonrası
 - Rituximab
 - TPO-RA (romiplostim, eltrombopag)
 - Fostamatinib,
 - Vincristine, azathiopirin, danozol /+ IVIG ya da +/steroid kombinasyon tedavileri uygulanır

ITP Tedavisi

Tedavi	Tedaviye yanıt oranı	Etki başlama zamanı	Etki süresi
Steroid	%70-90	2-5 gün	2-5 yıl %80
IVIG	%80-90	2-4 gün	2-4 hafta
İmmüsupresifler	%24-85	Haftalar-aylar	%25-50 1 yıl
Corticosteroid sparing ajanlar	%50-67	Haftalar-aylar	%46-67 1yıl
Monoklonal ant.	%60	Haftalar-aylar	3-5 yıl %15-20
Splenektomi	%80	1-24 gün	5-10yıl %65
TPO-RA	%70-88	1-4 hafta	1,5-4 yıl
Vinca alkaloidleri	%10-75	5-7 gün	10 ay

ITP Tedavi Algoritması



Cerrahi-İnvaziv Girişim

- Elektif cerrahide hedeflenen trombosit değerleri için IVIG, steroid veya TPO-RA kullanılır
- Acil cerrahide trombosit transfüzyonu, İViG kullanılması önerilmektedir

Girişimler

- Diřle ilgili işlemler
- Diř çekimi
- Lokal anestezi
- Minor cerrahi
- Major cerrahi
- Major nörovaskuler cerrahi

Trombosit sayısı

- ≥ 20000
- $\geq 20-30000$
- ≥ 30000
- ≥ 50000
- ≥ 80000
- ≥ 100000

Myelosupresiv Kemoterapi

- ITP myelosupresiv kemoterapi uygulaması için kontrendike değildir
- Trombositopeni tedavisi
 - Trombosit sayısına
 - Myelosupresyonun süresi ve derecesine
 - Hastanın KI fonksiyonu ve morfolojisine göre gereğinde tedavi planlanır
- TPO-RA kullanılır

Gebelik-ITP

- Gestasyonel trombositopeni gebelerin %7'sinde 2.-3. trimestirde görülür, hafiftir (100-150000microL)
- Doğumdan 1-2 ay sonra normale döner. Fetusta trombopeni yoktur
- Gebelerin %3'ünde ITP görülür. Bu vakaların gestasyonel trombopeniden ayrılması zordur
- Gebelik öncesi trombositleri normal, erken gebelik evresinde trombositleri >100000 olanlarda düşünülür. Gebelik ilerledikçe trombosit sayıları azalır. 3. trimestirde 50-80000microL

- Gebelikte kan sayımı 2-4 haftada bir, 34.haftadan sonra her hafta bakılmalıdır
- Annenin trombositleri 50-80000microL ise epidural ya da genel anestezi planlanıyorsa planlanan doğumdan 10 gün önce 1mg/kg oral prednizolon başlanmalıdır
- Annedeki otoantikolar plesantadan geçer
- Anne ile bebek trombositleri arasındaki ilişki zayıftır, kordon kanında trombopeni görülebilir.
- Bebeğe trombositler 2-5 günde yükselmeye başlar; 7 günde normale gelir.
- Bebeğe trombositler normal aralığa ulaşmadan IM K vit yapılmamalıdır

Prognoz

- **Spontan remisyon:** ITP hastalarının %10'unda spontan remisyon gelişir. Remisyon ilk 6 ayda oluşur. Ancak trombosit sayısındaki artış birinci yıla kadar da devam edebilir
- **Tedavisiz stabil hastalık:** ITP'li hastaların büyük bir kısmında spontan ya da tedavi ile stabil, güvenli trombosit değerlerine ulaşılmaktadır. Vakaların 2/3-1/3'nde birinci basamak tedavi ile stabil trombosit değerleri elde edilebilmektedir
- **Mortalite:** ITP de mortalite normal popülasyondan farklı değil. Immünsüpresif tedaviye sekonder enfeksiyon-sepsis en önemli mortalite nedenidir



Teşekkürler