



Poliklinikte Trombositopeni Yönetimi

Doç Dr Mesut AYER
Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Hematoloji Eğitim Kliniği

BAZI TEMEL BİLGİLER

- ▶ Trombosit sayısı: 150,000 – 400,000/mm³
- ▶ Sayım: Otomatik elektro-optik ya da elektriksel yöntemle çalışan aygıtlar ile yapılır
- ▶ Önemli: Kan alımının dikkatli yapılması:
 - Kanı kateterden değil venadan almalı
 - Enjektörle aşırı vakum yapmamalı
 - Kanı bir defada alıp tüpte iyice karıştırmalı
 - Tüpün çizgisine kadar kan alınmalı

Trombositopeni:

- ▶ Hafif ($tr > 50,000/mm^3$): spontan kanama nadir
- ▶ Orta ($tr: 20,000 - 50,000/mm^3$)
- ▶ Ağır ($tr < 20,000/mm^3$): spontan minör kanama

Her üç durumda da cerrahi girişim sonrası kanama görülebilir

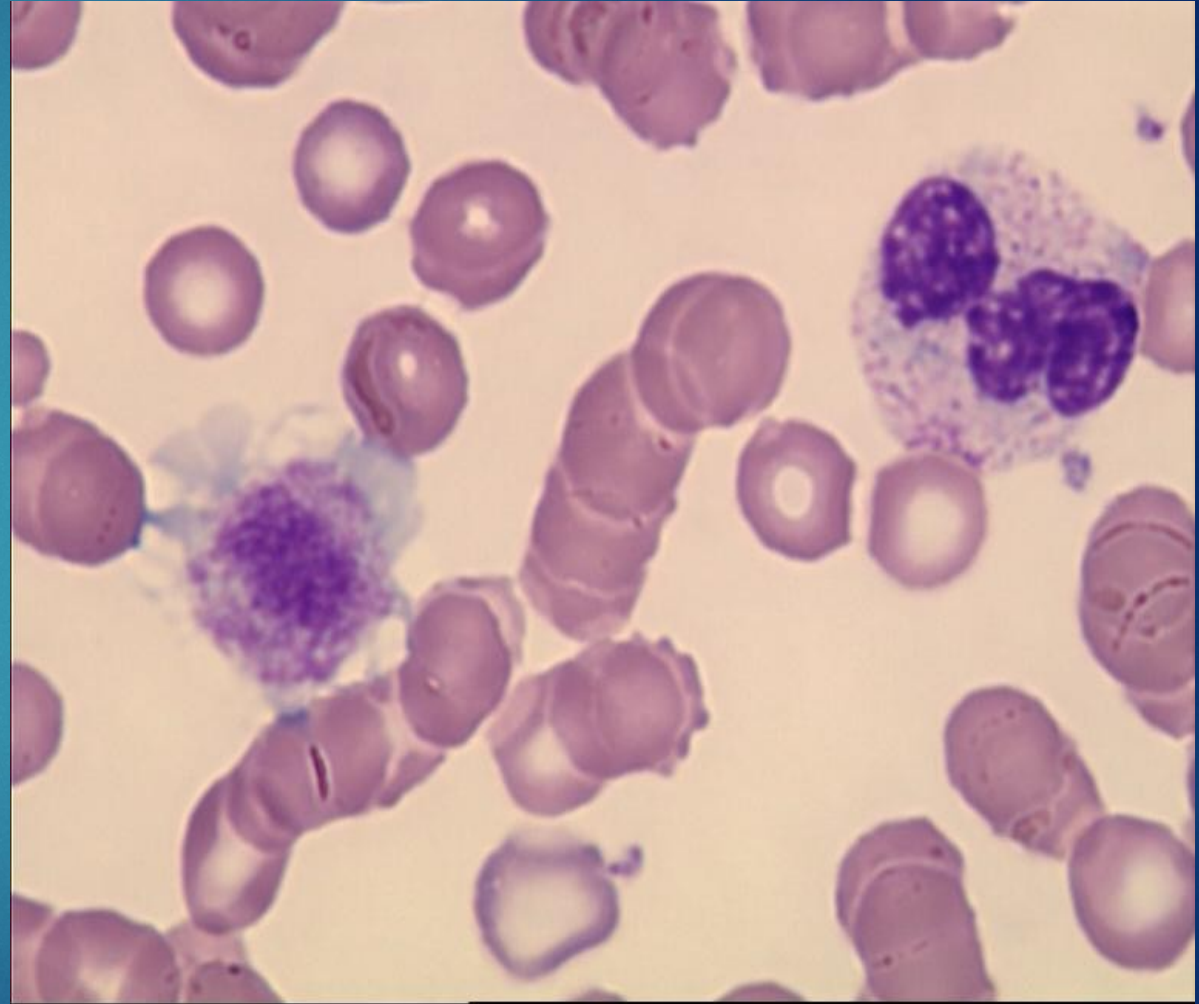
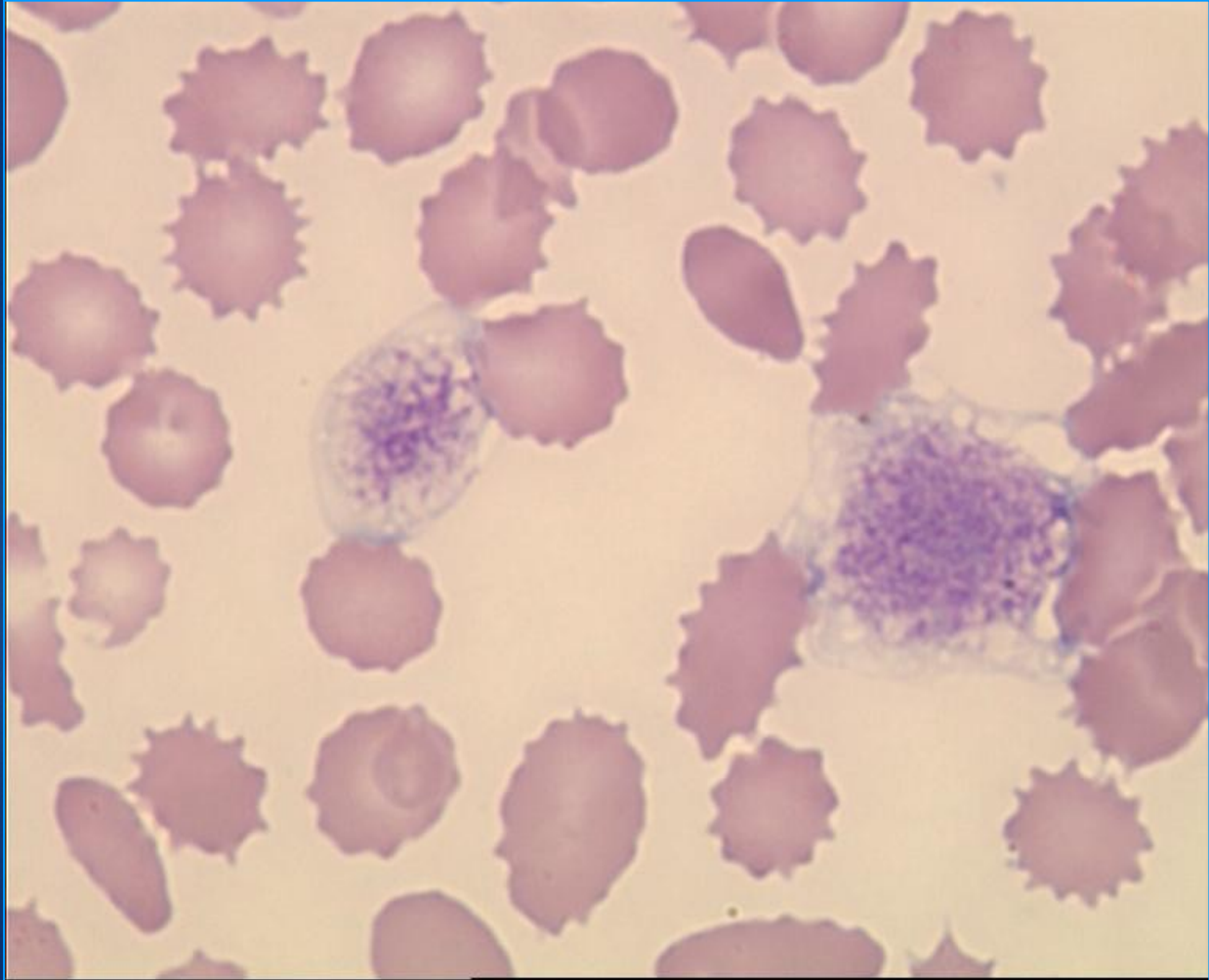
Pseudotrombositopeni

(gerçek olmayan trombosit düşüklüğü)

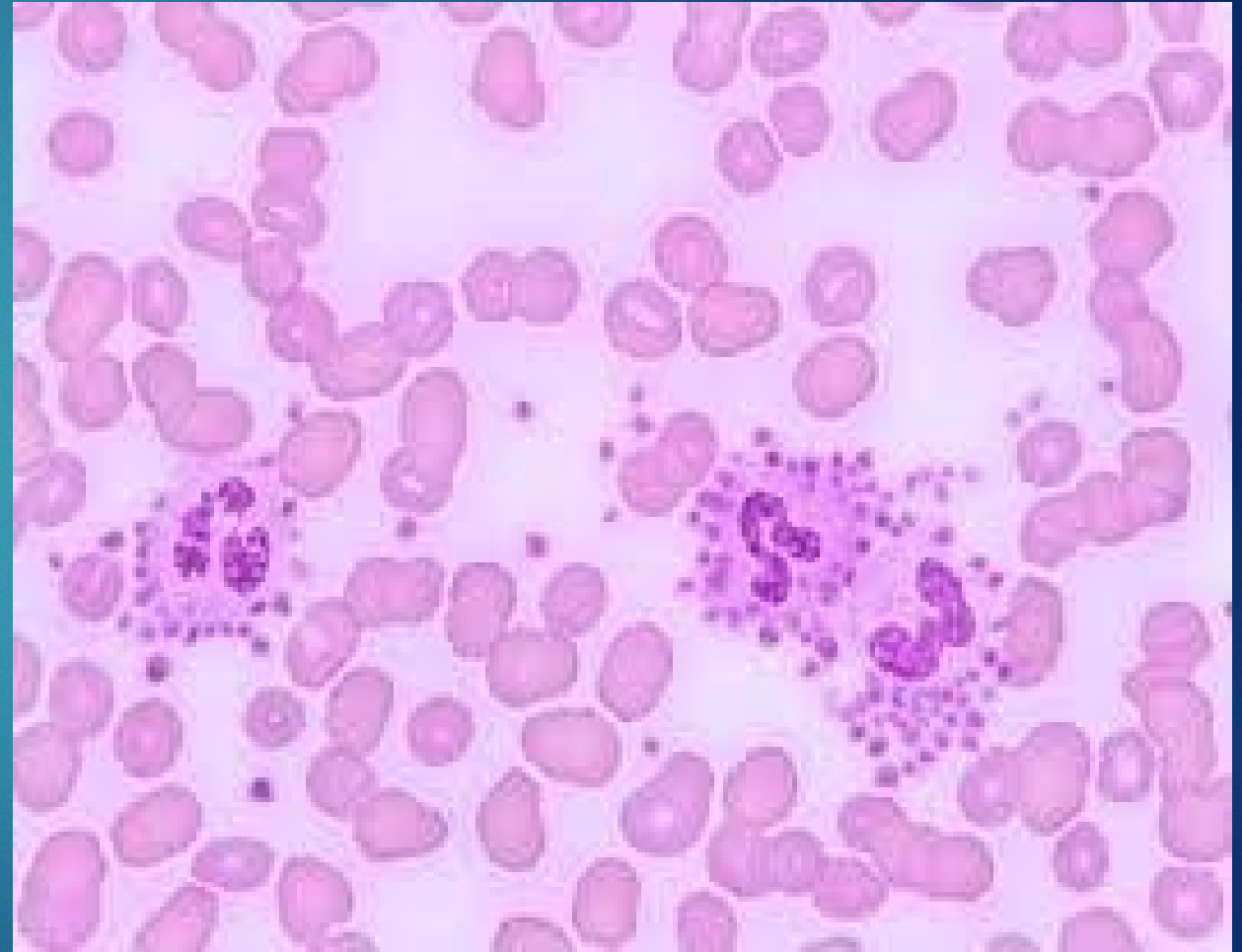
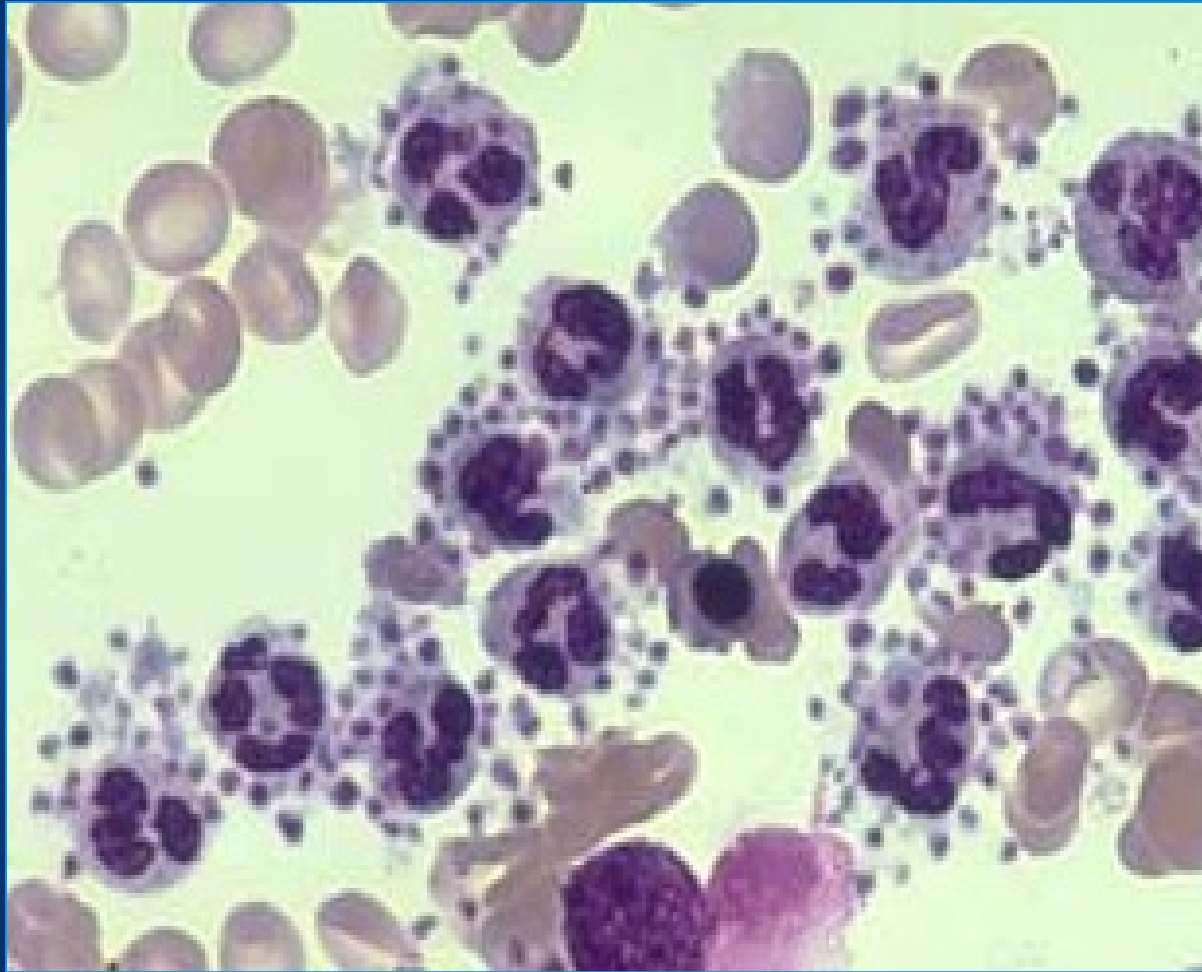
► Nedenleri:

- İri trombositlerin varlığı
- Trombosit satelitetizmi
- EDTA' a bağlı kümelenme (clumping)

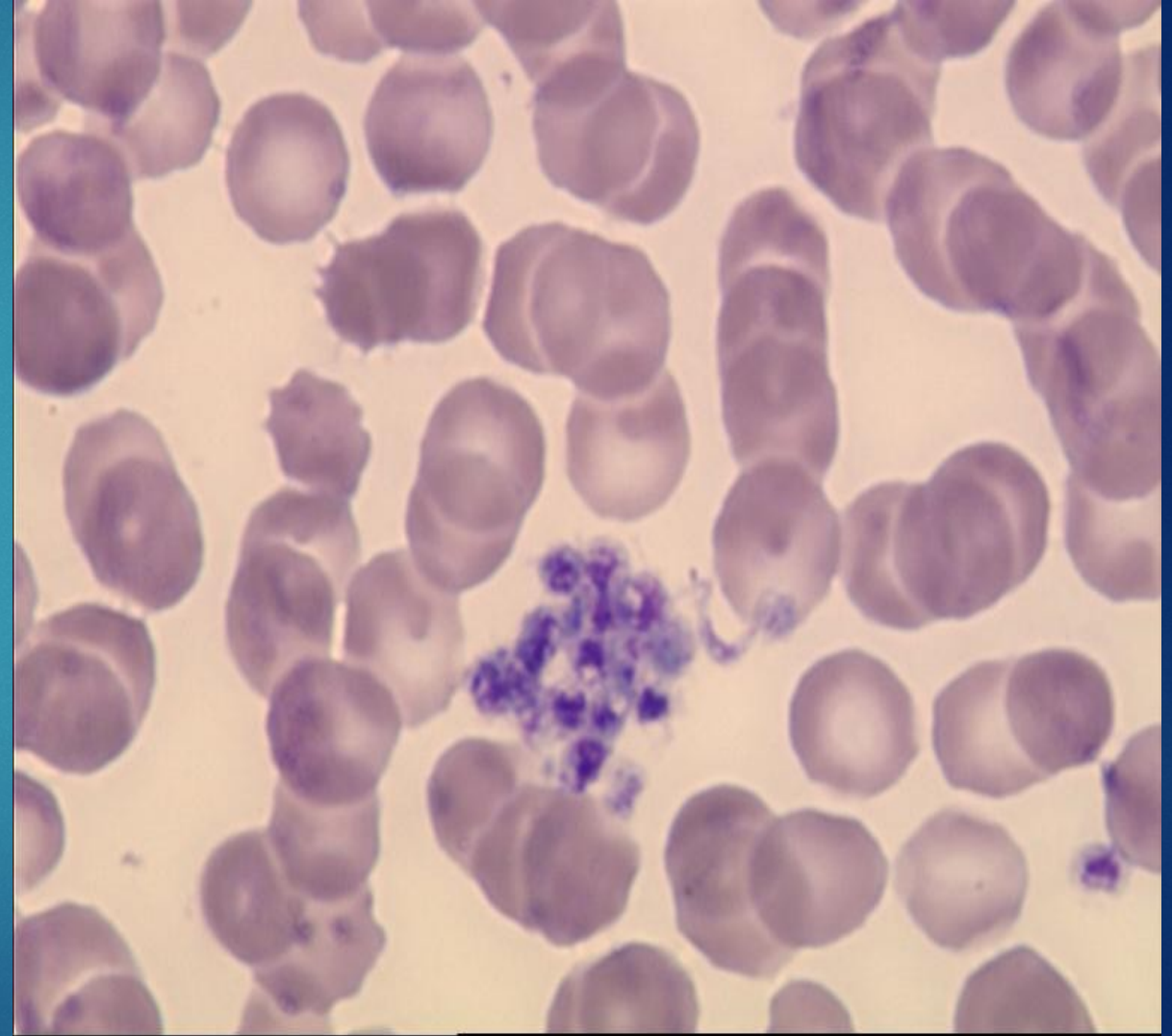
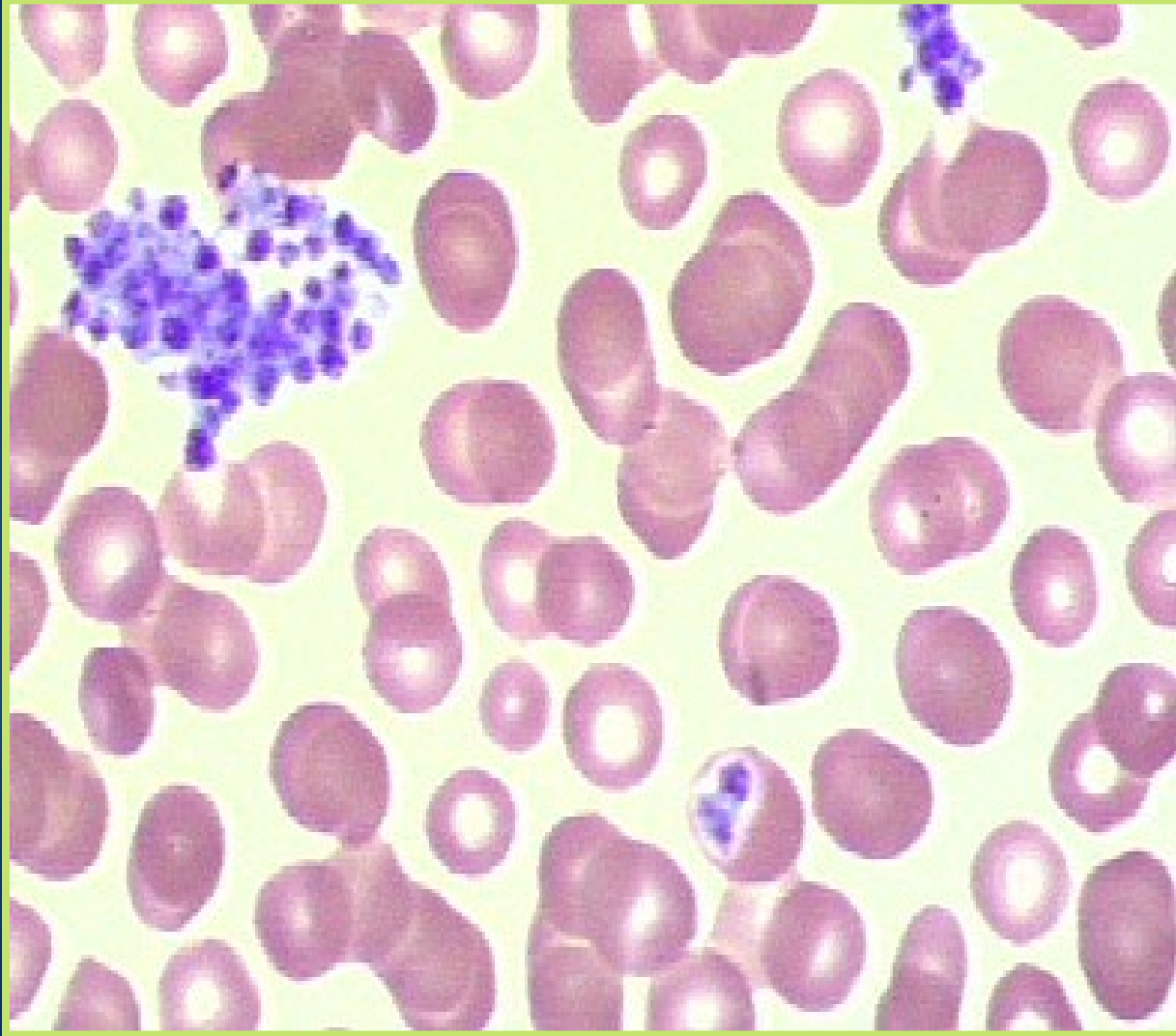
Dev trombositler



Trombosit satelitetizmi



EDTA'ya bağlı psödotrombositopeni



Trombositopeni Mekanizması

- ▶ Üretimin azalması
- ▶ Yıkım artışı
- ▶ Sekestrasyon

Üretim azalması-1

Kemik iliğinin İnfiltrasyonu / Baskılanması

Malignite

Lösemi, Lenfoma, Multiple Myelom,
Metastatik tümör (Myelofitizi)

Miyelofibrozis

Granülomatöz hastalık

Miyelodisplastik sendrom (MDS)

Aplastik anemi

İlaçlar (Doza bağlı/ İdiosinkrazik)

Sitotoksik, Heparin, Antibiyotikler, Antiepileptik,
Antipsikotik, Östrojenler , Tiazid diüretikleri vd

Radyasyon

Toksinler

Alkol, Kokain (narkotikler)

İnfeksiyonlar

Viral, Bakteriyel, Mikobakteriyel, Protozoal, Fungal vs

Üretim azalması-2

Ham madde Eksikliği

B₁₂ ; Folat eksikliği

Konjenital

Konjenital Amegakaryositik Trombositopeni (MPL mutant)

TAR sendromu

May-Hegglin anormalliği

Wiskott-Aldrich sendromu

Bernard-Soulier sendromu

Gri trombosit sendromu

Alport sendromu

Artmış Yıkım

İmmun Mekanizma

Otoantikora bağlı

Akut İTP
Kronik İTP
Konnektif doku hastalığı (SLE, PN)

Malign hastalık

Kronik lenfositik lösemi
Lenfoma
Solid tümör

İlacı bağı

İnfeksiyon (EBV, CMV, HIV, Hepatit)

Alloantikora bağı

Post-transfüzyon purpura
Neonatal

Non-İmmun Mekanizma

TROMBOTİK MİKROANJİOPATİ SEND. (TMA)

- Hemolitik üremik sendrom (HUS)
STEC HUS,
aHUS
- Trombotik trombositopenik purpura (TTP)
Sporadik
Konjenital
- Yaygın damar içi pıhtılaşması (DIC)
- Gebelik ilişkili
HELLP, Eklampsi-Preeklampsi
- Malign Hipertansiyon
- Prostetik kapak, Damar grefti

Sekestrasyon

Hipersplenizm

- Büyümüş dalak (etyolojiden bağımsız)
- Transfüzyon gerektirmez !!

Trombositopenik hastayı değerlendirme-1

Anemnez :

Asemptomatik → Bazı hastalarda rutin inceleme sırasında trombositopeninin saptanması

- ❑ Kanama (yeri/miktarı)
 - sadece deride peteşi ve/veya ekimoz
 - deride ve mukozada var: diş eti, burun, genital, üriner, gastrointestinal
- ❑ Belirtilerin başlangıcı
 - uzun bir hikaye konjenital ya da kalıtsal trombositopeni düşündürür
- ❑ Kanamanın cerrahi girişim ile ilişkisi
 - diş çekimi, orta veya büyük cerrahi
- ❑ Klinik durum
 - yoğun bakımda yatan hastada heparin, sepsis, YDP akla gelmeli
 - hemodiyaliz hastasında heparin
 - ateş veya başka hastalık belirtileri?
- ❑ İlaç kullanımı
 - kinin, heparin, NSAİ, kemoterapötikler, antibiyotikler vb.

Alışılmadık yiyecekler, bitki kaynaklı ilaçlar, tonik içki, alkol vs

Trombositopenik hastayı değerlendirme-2

Fizik Muayene:

- ▶ Splenomegali
- ▶ Lenfadenomegali
- ▶ Ateş
- ▶ Anemi
- ▶ Sternum duyarlılığı
- ▶ Nörolojik belirtiler
- ▶ Kilo kaybı
- ▶ Sarılık
- ▶ Diş eti hipertrofisi
- ▶ Gebelik
- ▶ Purpura



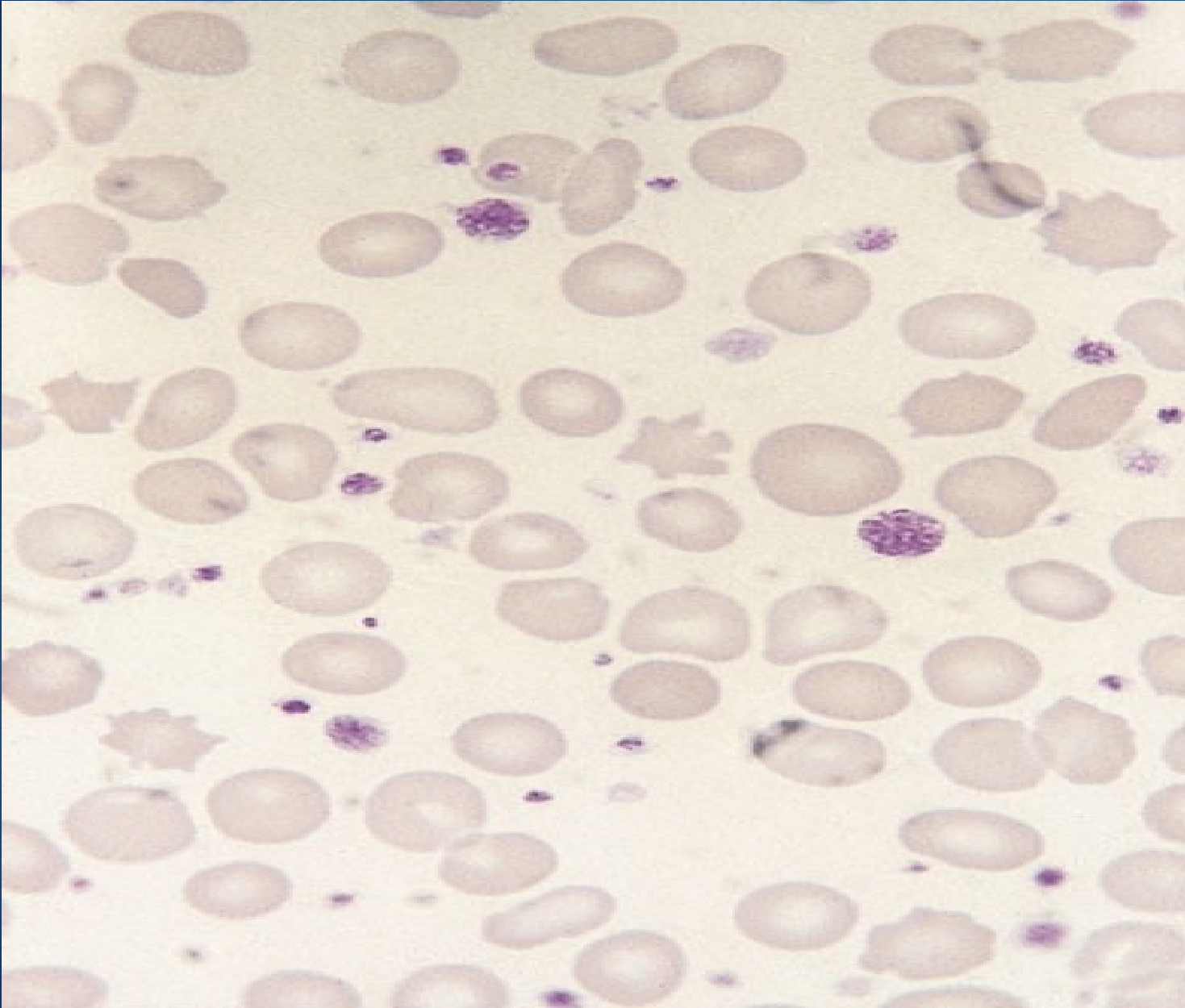


Trombositopenik hastayı değerlendirme-3

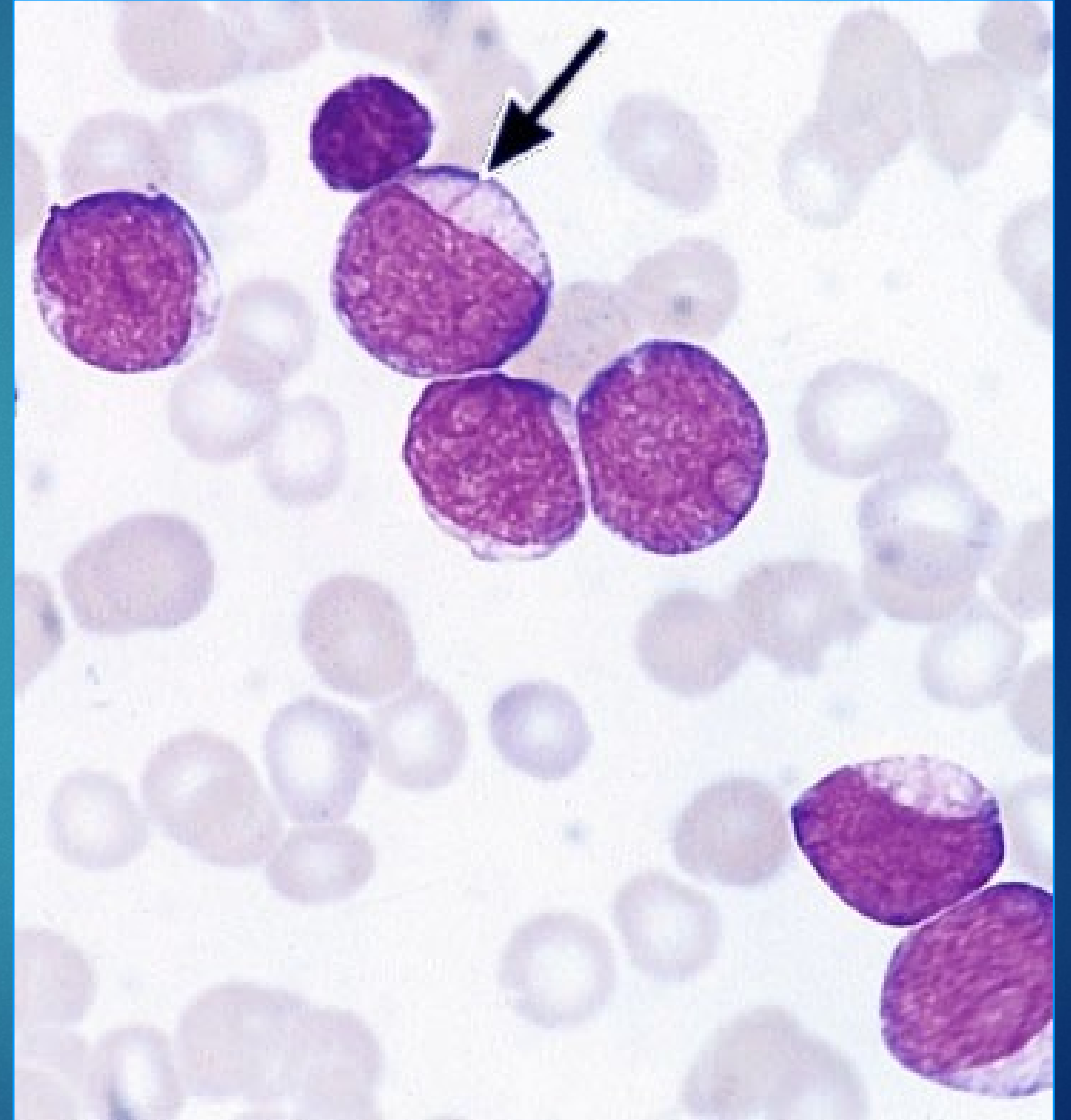
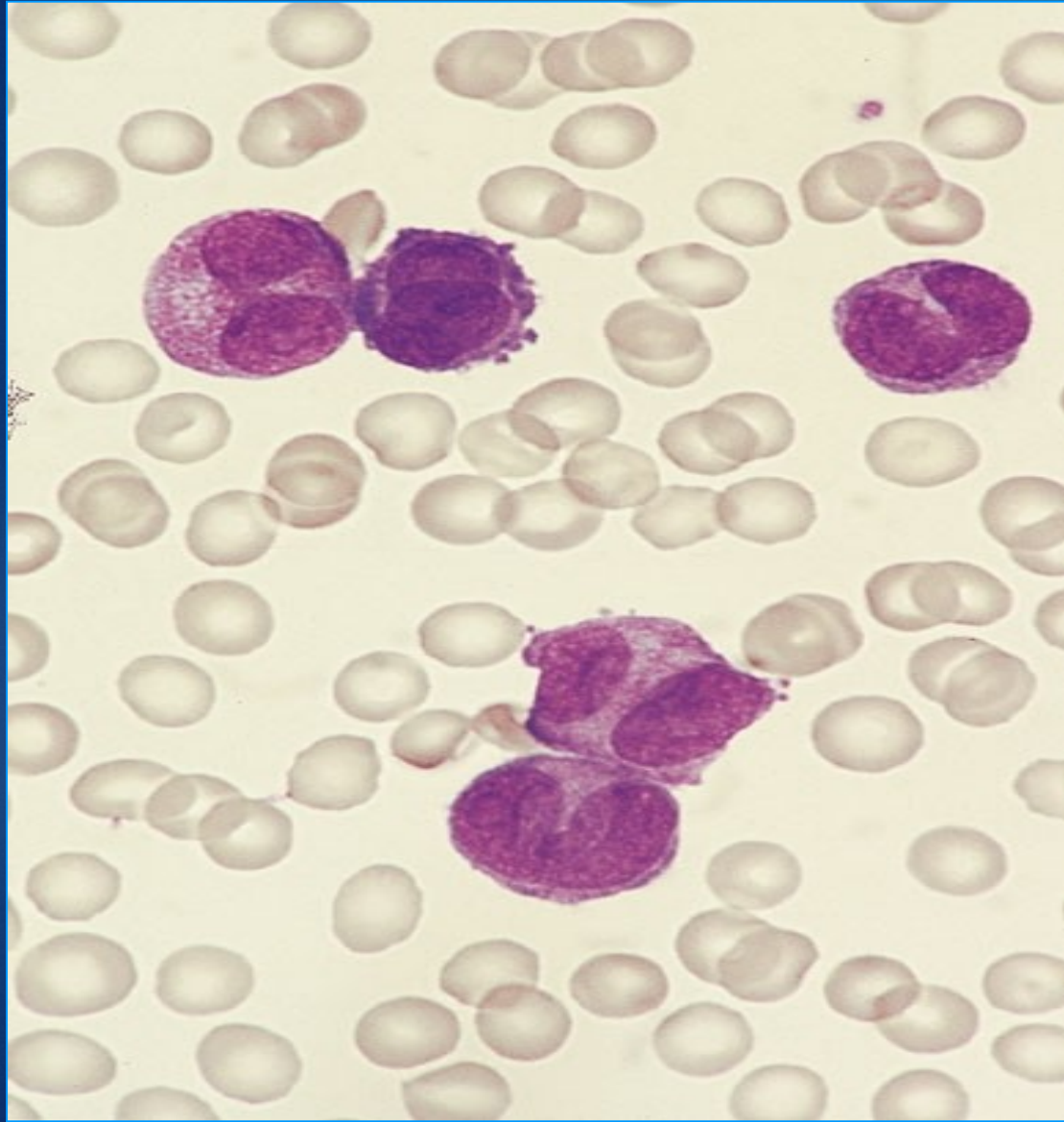
- ▶ Diğer kan hücrelerinin durumu:
 - ▶ Anemi ve lökopeni → AA, MDS, Akut Lökoz, enfeksiyon
 - ▶ Lökositoz → Akut Lökoz, enfeksiyon
- ▶ Hastalığın ciddiyeti
 - ▶ Anemi İTP de görülmez (Varsa kan kaybı veya Kr hastalık ile ilgilidir)
 - ▶ Bunun dışında anemi ciddi bir klinik durumu düşündürür.

**Trombositopeni etiyolojisinin ortaya konmasında
çevre kanı yaymasının önemi**

ÇEVRE KANI YAYMASINDAKİ BULGU	DÜŞÜNÜLMESİ GEREKEN DURUM
Atipik lenfositler	Viral infeksiyon
Parçalanmış eritrositler= şistosit, miğfer hücreleri	Mikroanjiopatik hemolitik anemi TTP, HUS, YDP, eklampsi, HELLP sendr, yaygın karsinom, habis hipertansiyon
Oval makrositler Hipersegmente parçalılar	B12 vitamini veya folat eksikliği
Sferositler, polikromazi	Otoimmün hemolitik anemi ile trombositopeni (Evans sendromu)
Blastlar	Akut lösemi
Diseritropoiez bulguları Disgranülopoiez bulguları Dismegakaryopoiez bulguları	Miyelodisplastik sendrom
Lökoeritroblastoz	Miyelofitizi / Myelofibrozis
Sola kayma (çomak, metamiyelosit), sitoplasmada vakuolizasyon	Bakteri infeksiyonu/sepsis



Antikoagülanlı kan yayması:
trombositlerde anizositoz

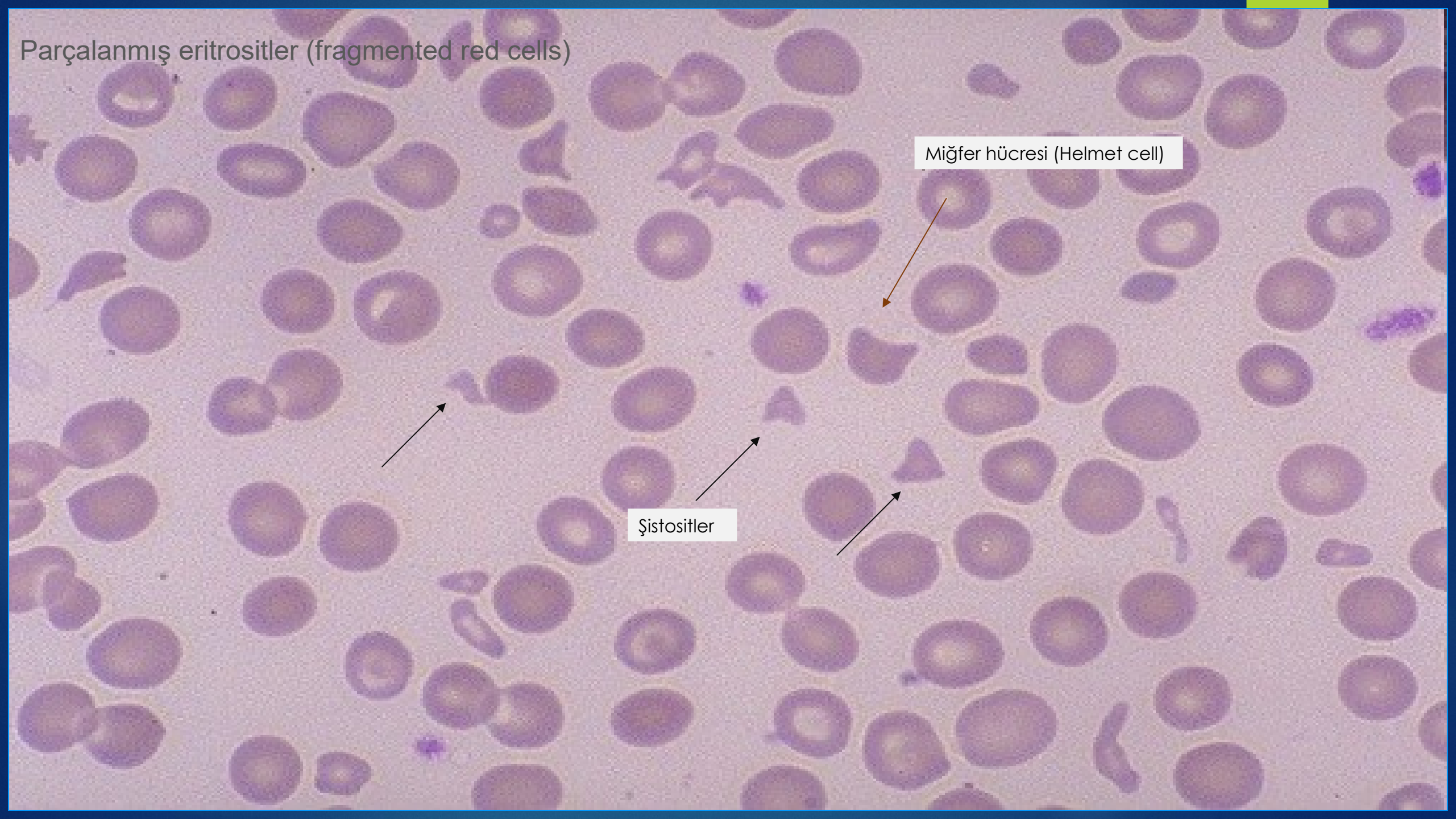


Akut miyeloid lösemi

Parçalanmış eritrositler (fragmented red cells)

Miğfer hücresi (Helmet cell)

Şistositler

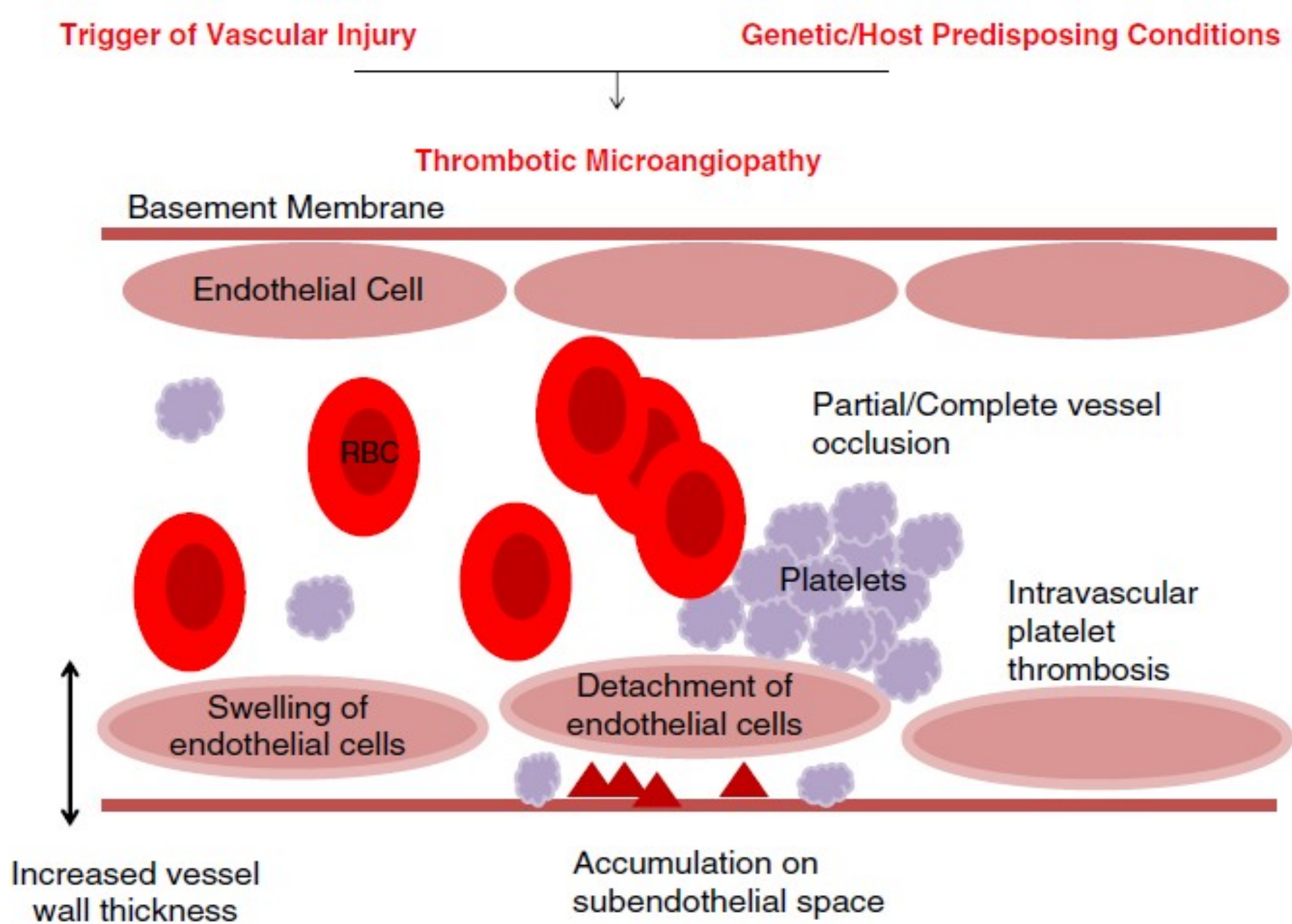


Trombotik Mikroanjiopati (TMA)

Patolojik özellikler:

- damar duvarı kalınlaşması
- endotel hücresinin bazal membrandan şişmesi ve ayrılması
- subendotelyal boşlukta madde birikimi
- intraluminal trombosit trombozu
- kısmi veya tam damar lümen tıkanıklığı ve kırmızı kan hücrelerinin parçalanması (fragmantasyon)

Fig. 1 Thrombotic microangiopathy: “the final events”. Thrombotic microangiopathy is the pathological process that is the final common pathway of many disease processes, but is most commonly associated with haemolytic uraemic syndrome (HUS) and thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). Pathological features include: increased vessel wall thickness, swelling and/or detachment of endothelial cells, platelet aggregation/thrombosis, accumulation of debris/material in subendothelial space and partial or complete vessel occlusion. Clinically: microangiopathic haemolytic anaemia—sheer stress from vessel lumen occlusion produces fragmented red cells, thrombocytopenia—platelets are consumed by local thrombosis and organ ischaemia—renal failure or neurological symptoms



TTP mi? HUS mü?

➤ **Hemolitik üremik sendrom (HUS):** _____

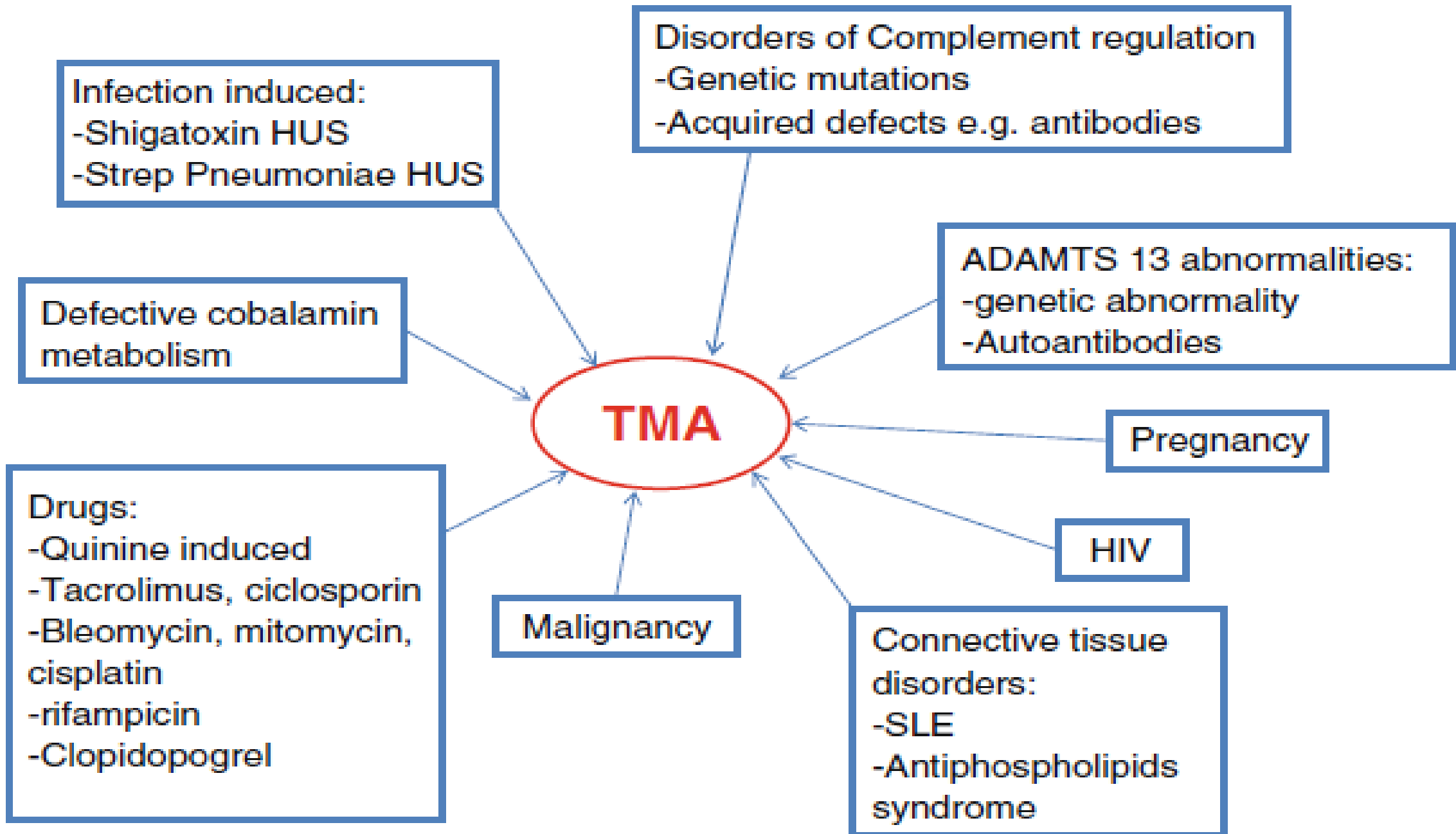
Ağırlıklı olarak glomerüllerde görülen TMA; akut böbrek yetmezliği ile sonuçlanır*

➤ **Trombotik Trombositopenik Purpura (TTP):**

Ağırlıklı olarak etkilenen nörolojik endotelial hücreler; bu nedenle görülen nörolojik özellikler*

--TTP ve HUS genellikle birlikte düşünülür:

- Benzer etiyoloji
- Klinik semptomlarda örtüşme (HUS'de nörolojik özellikler; TTP'de böbrek sorunları)
- Birçok hasta en iyi TTP-HUS olarak tanımlanmıştır (Up to Date):
akut böbrek yetmezliği olan şiddetli nörolojik bulgular (nöbetler ve koma);

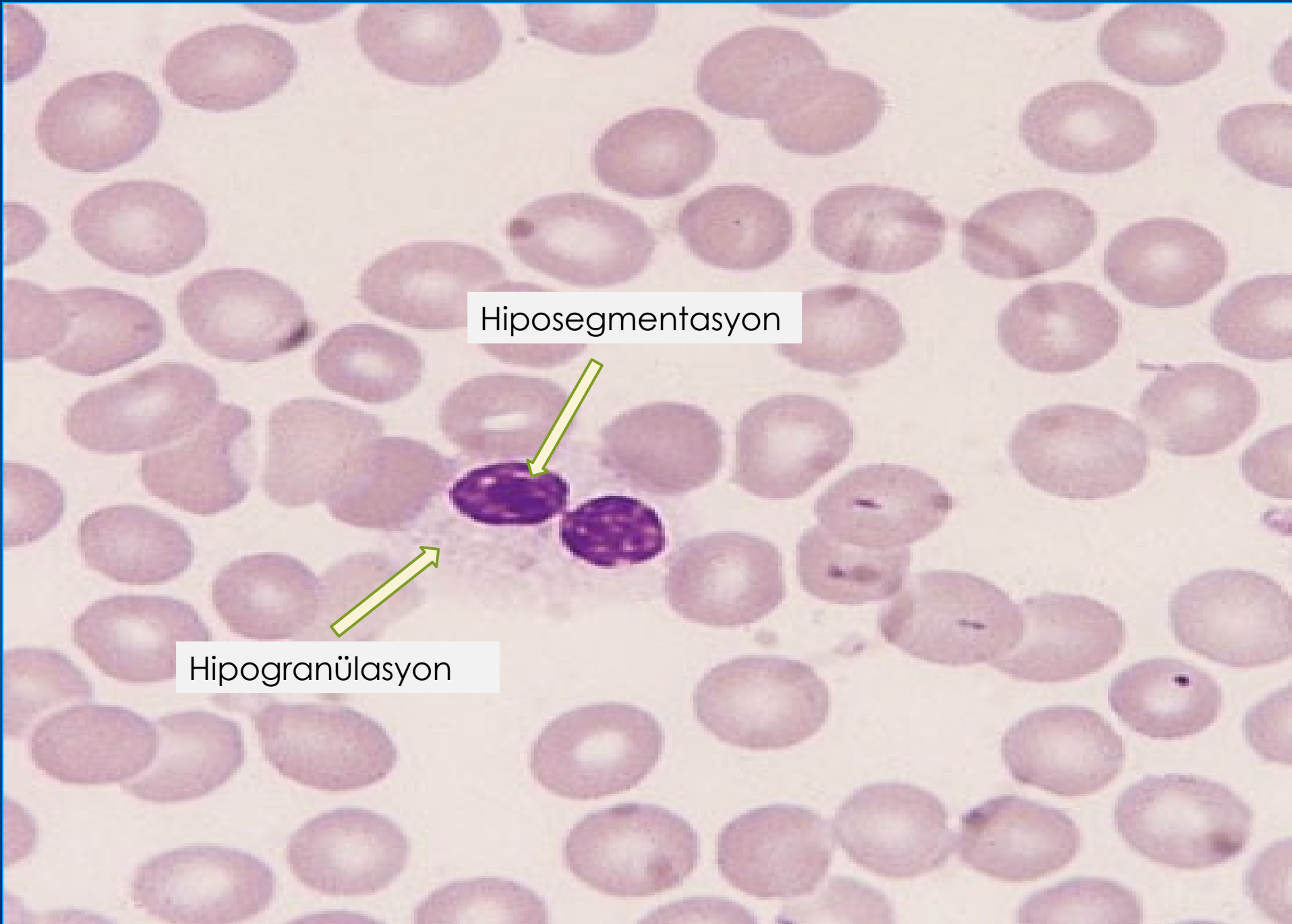


TTP

Semptomların klasik "Pentad" :

- Mikroanjiyopatik hemolitik anemi
- Trombositopeni
- Nörolojik semptomlar
- Böbrek hasarı
- Ateş

Daha önce bir dışlama teşhisiydi; şimdi ADAMTS13 aktivite testi kullanımında
-Plazma değişimi semptomları iyileştirir; TTP için artık standart tedavi



Hipsegmentasyon

Hipogranülasyon

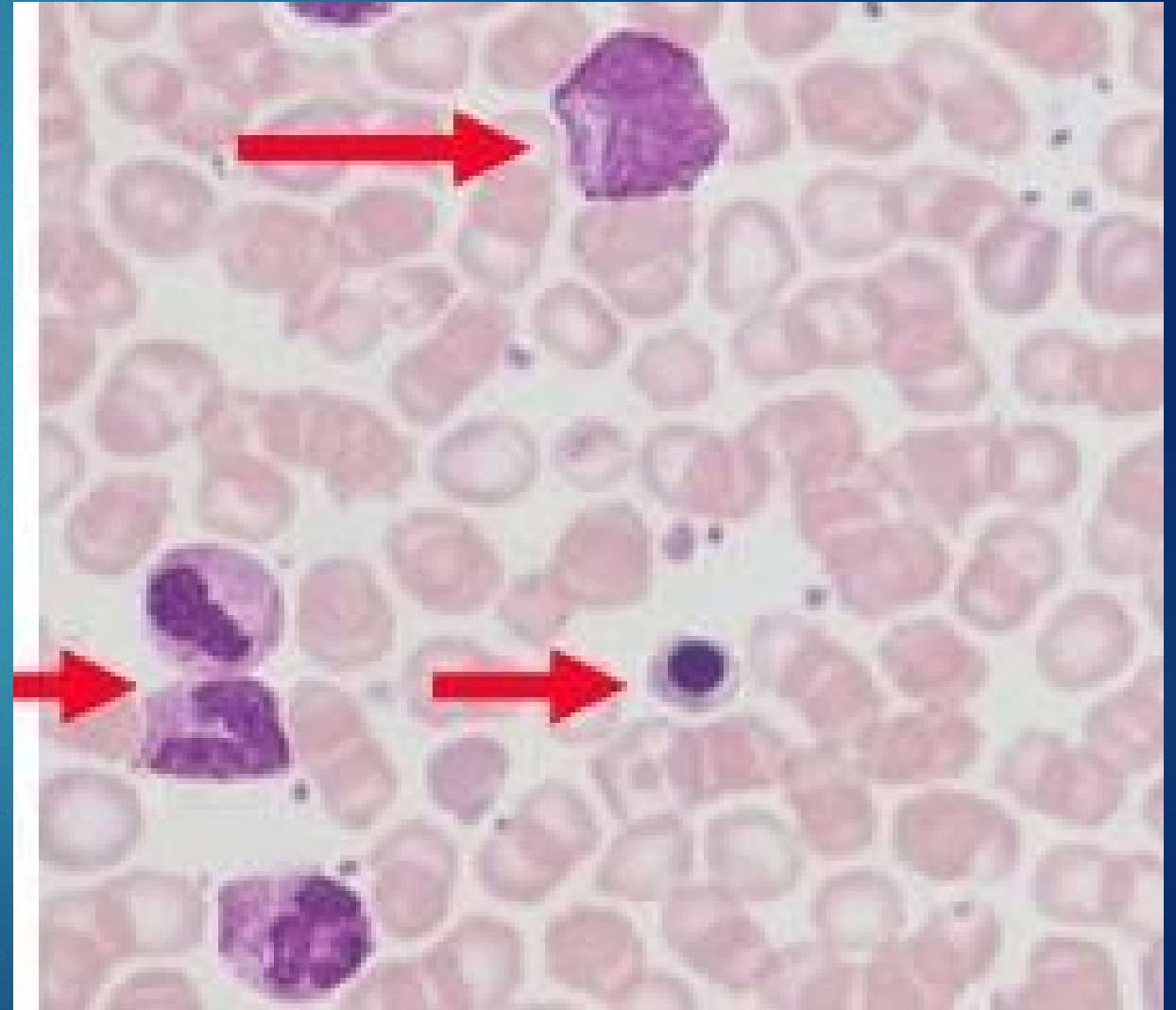
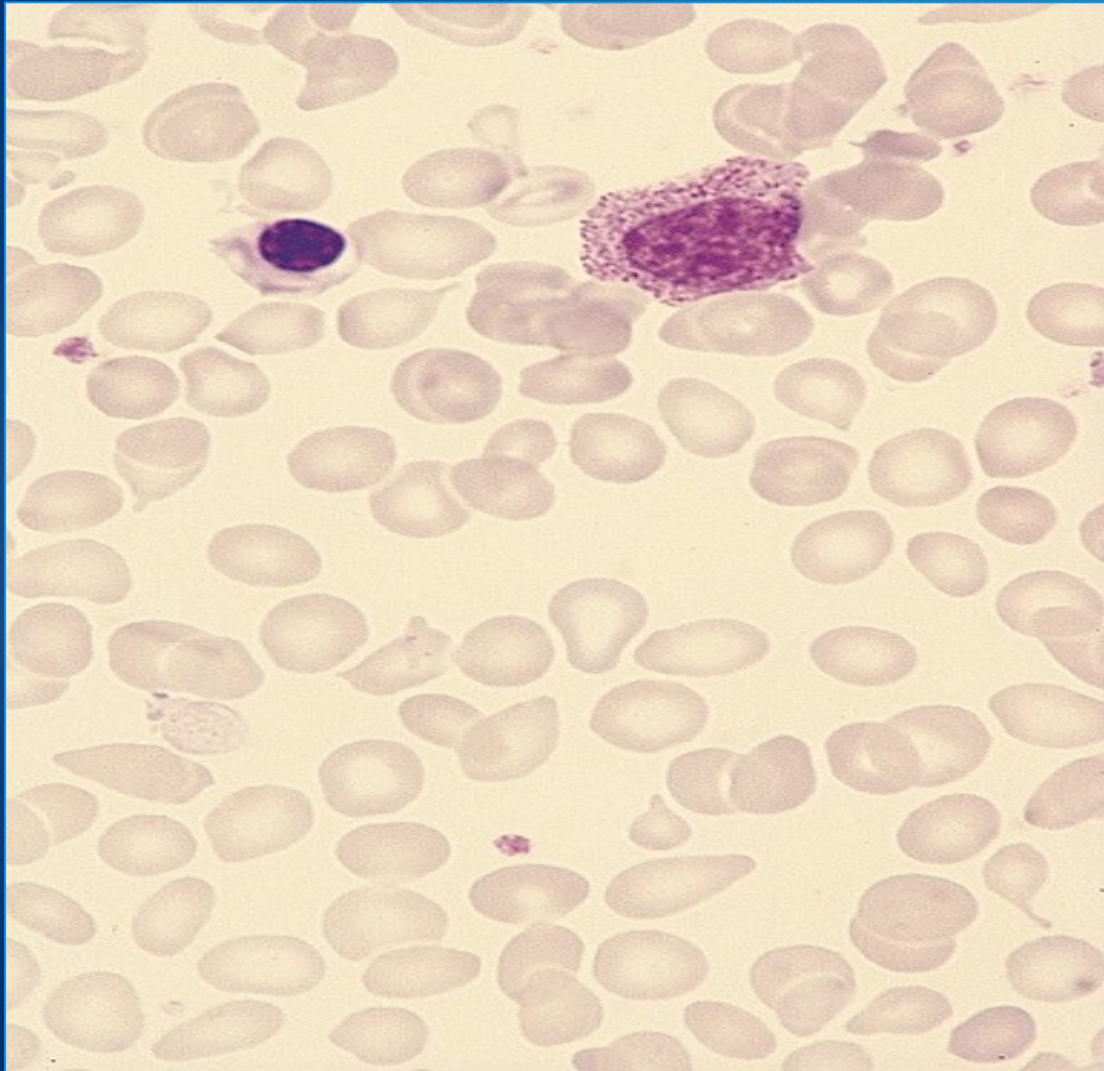


May-Hegglin anormalisi

Döhle cisimciği



Lökoeritroblastoz

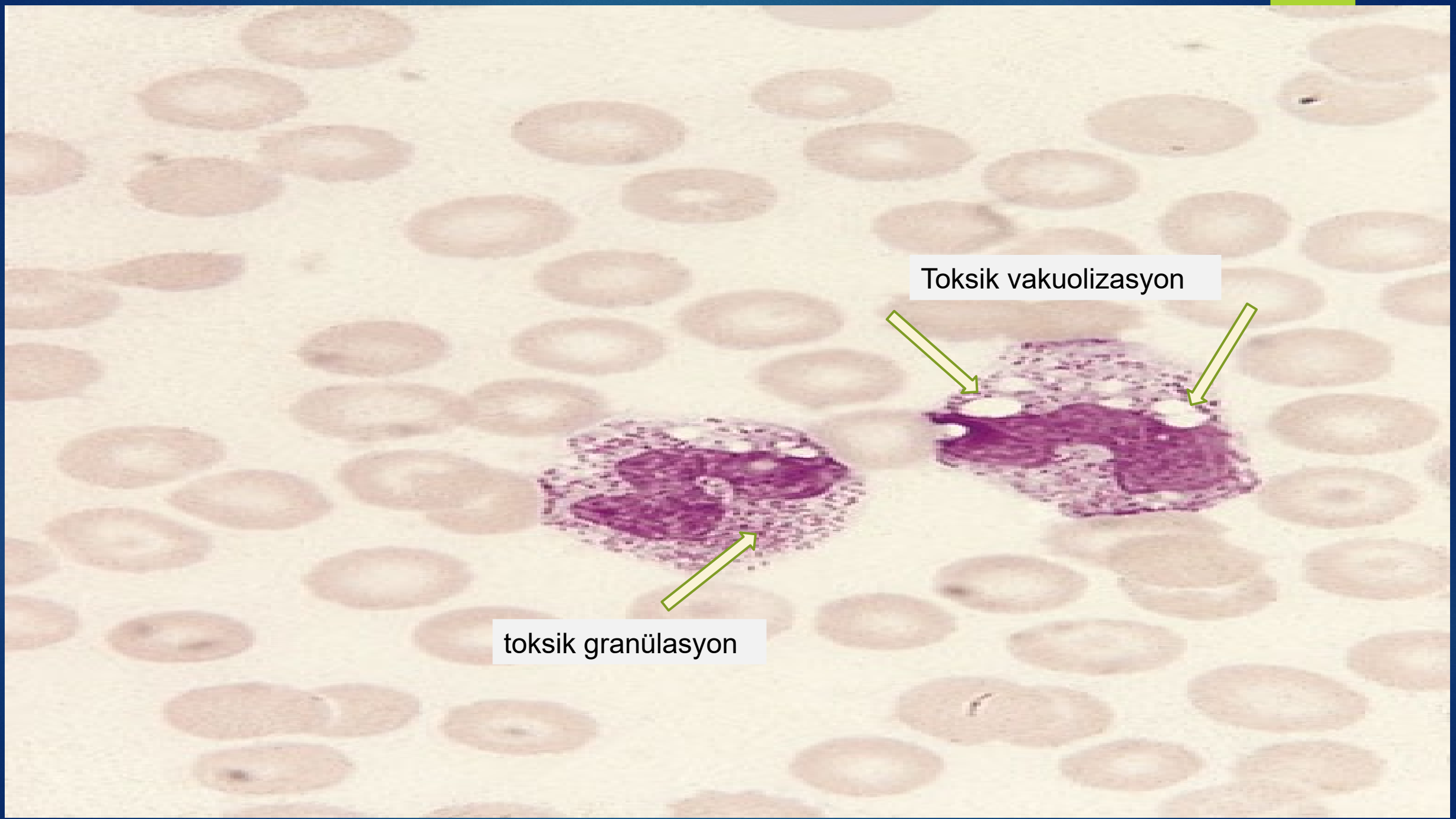




Atipik lenfositler (Downey cells)

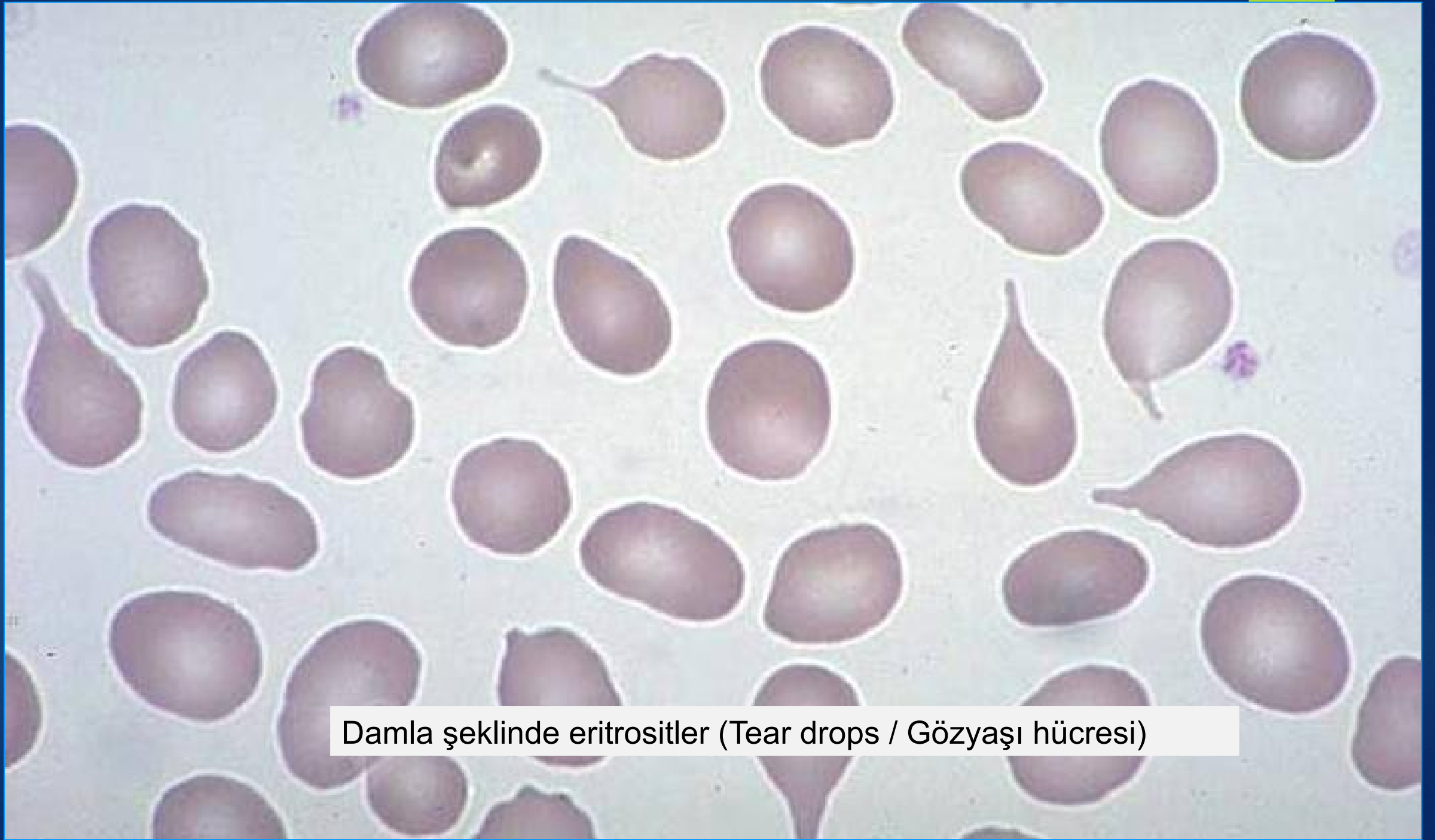
A microscopic view of a blood smear stained with Giemsa. The field is dominated by numerous red blood cells (erythrocytes) that appear normal in size and shape. In the center, a single neutrophil is visible, characterized by its multi-lobed nucleus. The lobes are significantly enlarged and separated by deep, wide indentations, a feature known as hypersegmentation. The cytoplasm of this neutrophil is pale and contains fine granules. A few small, dark purple platelets are scattered throughout the field.

Hipersegmente nötrofil parçalı



Toksik vakuolizasyon

toksik granülasyon



Damla şeklinde eritrositler (Tear drops / Gözyaşı hücresi)

Trombositopenik hastaların tanısında Kemik iliği incelemesi

- ▶ Tipik özelliklerle başvuran hastalarda çevre kanı incelemesi genellikle yeterlidir.
- ▶ 60 yaş üzerinde olan hastalarda kemik iliği incelemesi yapılmalıdır: MDS olasılığı yüksek.

TROMBOSİTOPENİLİ HASTALARDA AKLA GELMESİ GEREKEN NOKTALAR

1. Ergenlik çağında olanlarda:

Makrotrombositler, Döhle cisimciği : nötrofillerde, eozinofillerde, ve bazı monositlerde

→ May Heglin anormalisi

2. Böbrek yetersizliği + işitme kaybı + makrotrombositler = Alport send vd (MHY9 gen mutasyonu)

3. Alkol kullanımı

4. Dev hemanjiom + trombositopeni → Kasabach- Merritt send

Çeşitli trombositopeni durumlarında laboratuvar bulguları

	İTP	TTP	YDP	Evans sendromu	HUS/aHUS
Trombositler	↓	↓	↓	↓	↓
PZ/aPTZ	N	N	↑	N	N
Coombs testi	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)
Anemi	(-)	MAHA	MAHA	OİHA	MAHA
Yayma preparat	N	Şistositler	Şistositler	Sferositler	Şistositler
Fibrinojen/FYÜ	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)

Düşük trombosit sayısı

SPM Var

SPM yok

NORMAL Kİ

- Konjestif splenomegali
- Karaciğer hast
- Depo hast
- Tümör

ANORMAL İLİK

- Hematolojik hastalıklar
- Lösemi
- Lenfoma
- Miyelofibroz

ANORMAL Kİ

- Hematolojik hastalıklar
- Aplazi
- Refrakter anemiler
- Prelösemi
- Metastatik kanser
- Konjenital

NORMAL İLİK

Dalakta anormal yıkım

Yapım eksikliği +Dalakta yıkım

Yapım eksikliği

Aşırı yıkım

İmmun:

- İlaç
- İdyopatik

İmmun değil

- Sepsis/YDP
- HUS
- TTP

İTP altta yatan ikili mekanizma ile karakterizedir

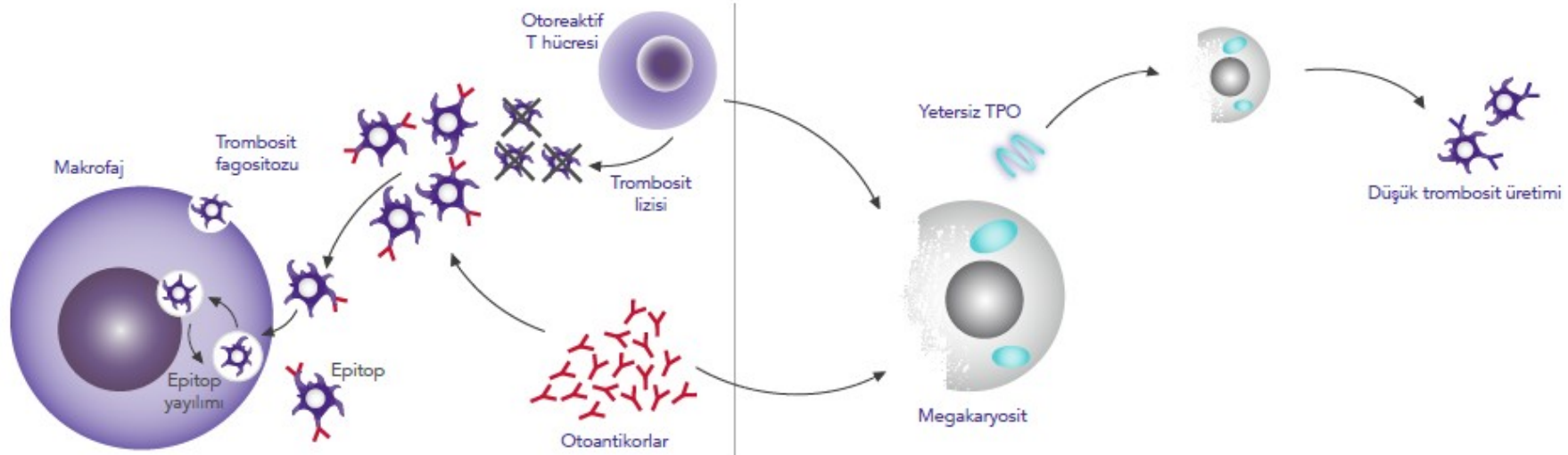
İTP, hem artmış trombosit yıkımı hem de azalmış trombosit üretimi ile ilişkilendirilmektedir¹⁻⁴

Artmış trombosit yıkımı

- Antiplatelet otoantikörleri^{1,2,4}
- Otoreaktif T hücreler^{1,2,4}

Azalmış trombosit üretimi

- Yetersiz TPO^{1,3,4}
- Otoantikor ya da T hücre aracılı megakaryosit supresyonu^{1,3,4}



Grafik, referans 1,2 ve 4'ten uyarlanmıştır.

- İTP tedavisinde kullanılan immünsupresif tedaviler trombosit yıkımını azaltmada non-spesifik etkiler göstermektedir¹
- Antiplatelet otoantikörleri trombosit yüzeyine bağlanarak trombosit yıkımında artışa sebep olmaktadır¹

Prevalans ve İnsidans

- ▶ İTP nadir bir hastalık kabul edilmektedir
- ▶ Avrupa'da, yılda 100.000 yetişkinde 1,6–3,9 insidans¹
 - ▶ ABD'de, yaşa göre düzeltilmiş prevalans: 100.000 kişide 9,5²
- ▶ Çocuklarda:
 - ▶ Yılda 100.000 çocukta 2,2–5,3 insidans (Avrupa ve ABD)¹
 - ▶ 100.000 kişi-yılda 4,2 insidans (İngiltere)³
 - ▶ 2-5 yaş aralığında kız çocuklara oranla erkek çocuklarda daha yüksek insidans (100.000 kişi-yılda 4,7'ye kıyasla 9,7)³
- ▶ Kronik İTP, akut İTP (12 aydan kısa süren) tanısı alan çocukların %20–30'unda meydana gelmektedir⁴

İTP'nin Evreleri

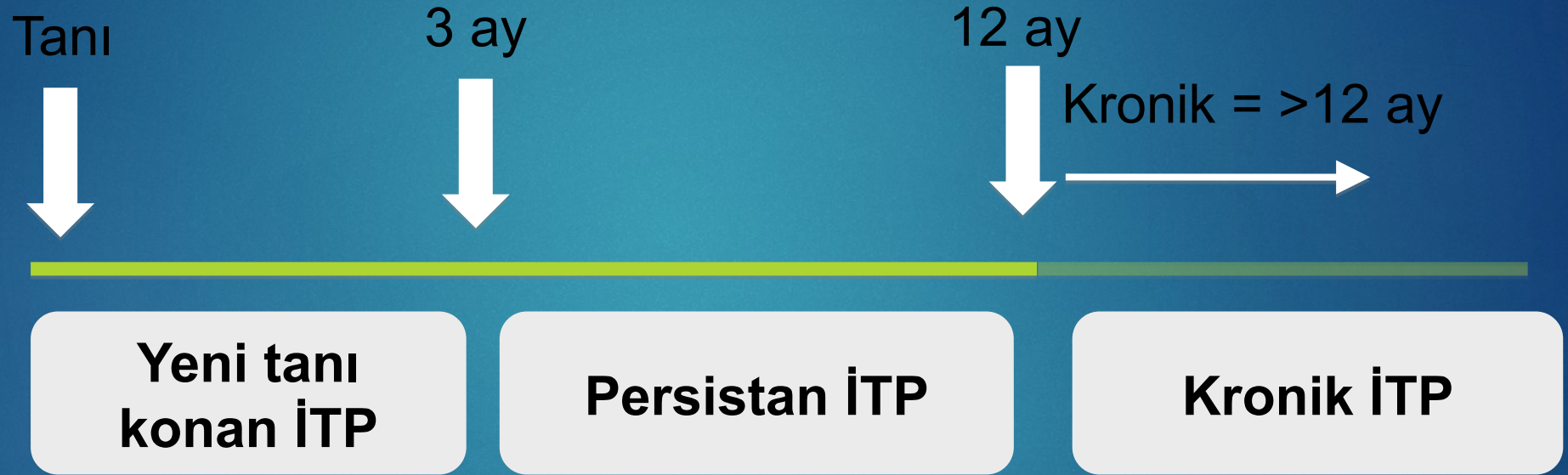


Table 3. Definition of terms in 2019 ASH guideline on ITP

Terms and definitions

Corticosteroid-dependent: Ongoing need for continuous prednisone >5 mg/d (or corticosteroid equivalent) or frequent courses of corticosteroids to maintain a platelet count $\geq 30 \times 10^9/L$ and/or to avoid bleeding

Durable response: Platelet count $\geq 30 \times 10^9/L$ and at least doubling of the baseline count at 6 mo

Early response: Platelet count $\geq 30 \times 10^9/L$ and at least doubling baseline at 1 wk

Initial response: Platelet count $\geq 30 \times 10^9/L$ and at least doubling baseline at 1 mo

Major bleeding: (1) WHO grade 3 or 4 bleeding, (2) Buchanan severe grade, (3) Bolton-Maggs and Moon "major bleeding," (4) IBLS grade 2 or higher, or (5) life-threatening or intracerebral hemorrhage bleeding

Minor bleeding: Any bleeding not meeting the criteria for "major bleeding"

Newly diagnosed ITP: ITP duration of <3 mo

Persistent ITP: ITP duration of 3-12 mo

Chronic ITP: ITP duration of >12 mo

Remission: Platelet count $>100 \times 10^9/L$ at 12 mo

IBLS, ITP Bleeding Scale; WHO, World Health Organization.

Terimler ve tanımlar

- ▶ **Kortikosteroid bağımlı**: Trombosit sayısını $\geq 30 \times 10^9/L$ tutmak ve/veya kanamayı önlemek için sürekli prednizon >5 mg/gün (veya kortikosteroid eşdeğeri) veya sık kortikosteroid kürlerine sürekli ihtiyaç duyulması.
- ▶ **Dayanıklı yanıt**: Trombosit sayısı $\geq 30 \times 10^9/L$ ve 6 ayda başlangıç sayımının en az iki katına çıkması
- ▶ **Erken yanıt**: Trombosit sayısı $\geq 30 \times 10^9/L$ ve 1 haftada başlangıç sayımının en az iki katına çıkması
- ▶ **İlk yanıt**: Trombosit sayısı $\geq 30 \times 10^9/L$ ve 1 ayda başlangıç sayımının en az iki katına çıkması
- ▶ **Majör kanama**: (1) DSÖ derece 3 veya 4 kanama, (2) Buchanan şiddetli derece, (3) Bolton-Maggs ve Moon "majör kanama", (4) IBLS derece 2 veya üzeri veya (5) yaşamı tehdit edici veya intraserebral kanama kanaması
- ▶ **Minör kanama**: "Majör kanama" kriterlerini karşılamayan herhangi bir kanama
- ▶ **Yeni teşhis edilen ITP**: ITP süresi <3 ay
- ▶ **Kalıcı ITP**: 3-12 aylık ITP süresi
- ▶ **Kronik ITP**: >12 ay ITP süresi
Remisyon: Trombosit sayısı 12 ayda $>100 \times 10^9/L$

buchanan bleeding score

Grade

0	None	No new hemorrhage of any kind
1	Minor	Few petechiae (≤ 100 total) and/or ≤ 5 small bruises (≤ 3 cm diameter), no mucosal bleeding
2	Mild	Many petechiae (> 100 total) and/or > 5 large bruises (> 3 cm diameter)
3	Moderate Low risk	Blood crusting in nares, painless oral purpura, oral/palatal petechiae, buccal purpura along molars only, mild epistaxis ≤ 5 min
	Moderate High risk	Epistaxis > 5 min, hematuria, hematochezia, painful oral purpura, significant menorrhagia
4	Severe	Mucosal bleeding or suspected internal hemorrhage (brain, lung, muscle, joint etc.) that requires immediate medical attention or intervention
5	Life threatening/ fatal	Documented intracranial hemorrhage or life threatening or fatal hemorrhage at any site

İTP

Table 1 - Inpatient vs. Outpatient Management

Platelet Count	Status	Management
Platelet count of $<20 \times 10^9/l$ and asymptomatic or minor mucocutaneous bleeding	Newly diagnosed	Inpatient C
	Established diagnosis	Outpatient ¹ C
Platelet count of $\geq 20 \times 10^9/l$ and asymptomatic or minor mucocutaneous bleeding	Newly diagnosed	Outpatient ¹ C
	Established diagnosis	Outpatient ¹ C

Table 2 - Observation vs. Treatment (Newly Diagnosed ITP)

Platelet Count	Management
Platelet count $\geq 30 \times 10^9/l$ and asymptomatic or minor mucocutaneous bleeding	Management with observation ¹ ✓
Platelet count $< 30 \times 10^9/l$ and asymptomatic or minor mucocutaneous bleeding	Treatment with corticosteroids ² C

¹ For patients with a platelet count at the lower end of this threshold, for those with additional comorbidities, anticoagulant or antiplatelet medications, or upcoming procedures, and for elderly patients (>60 years old), treatment with corticosteroids may be appropriate.

² This should include consideration of the severity of thrombocytopenia, additional comorbidities, use of anticoagulant or antiplatelet medications, need for upcoming procedures, and age of the patient.

- ▶ Başlangıç tedavisi: prednizon (0.5 - 2.0 mg/kg/gün) veya Deksametazon (40 mg/gün 4 gün) ≤ 6 hafta
- ▶ ≥ 3 ay steroid bağımlı veya yetersiz yanıtı olan İTP olgularında 2 dizi tedaviye geçilmelidir

Tedaviye Karşı Gözlem

Kriter	Tedavi
$\geq 30 \times 10^9/L$ trombosit sayısı ve asemptomatik veya minör mukokütanöz kanama	Gözlem ile takip ^a
$< 30 \times 10^9/L$ trombosit sayısı ve asemptomatik veya minör mukokütanöz kanama	Kortikosteroidlerle tedavi ^b

^aKortikosteroidler, yaklaşık $30 \times 10^9/L$ trombosit sayısına sahip, komorbiditeleri olan, antikoagülan/antitrombosit ilaçlar kullanan, prosedürlerin planlandığı veya 60 yaş üzere hastalar için düşünülebilir.

^bTrombositopeni şiddeti, komorbiditeler, antikoagülan/antitrombosit ilaçlar, planlanmış prosedürler ve hastanın yaşı göz önünde bulundurulur.

Kortikosteroidler: Tür, dozaj ve süre

Prednizon

- < 6 haftalık kısa bir kür önerilmektedir (aşamalı azaltma da dahil)
- Dozaj 0.5–2.0 mg/kg/gün

Deksametazon

- Hızlı bir trombosit sayısı yanıtı istendiğinde, tedavi başlatıldıktan 7 gün sonra daha iyi bir yanıt verdiği için deksametazon tercih edilmektedir.
- Dozaj 4 gün boyunca 40 mg/gün (maksimum 3 kez)

İyi uygulama açıklaması

- Hastalar, tedavi süresinden bağımsız olarak kortikosteroid yan etkileri açısından izlenmelidir. Bunlar arasında hipertansiyon, hiperglisemi, uyku ve duygudurum bozuklukları, mide tahrişi, ülser, glokom, miyopati ve osteoporoz yer almaktadır.
- Kortikosteroidlerin ruh sağlığı üzerindeki potansiyel etkisi göz önüne alındığında HRQoL değerlendirilmelidir (depresyon, yorgunluk, zihinsel durum vb.)



Tedavi hedefleri:



Tedavi hedefleri hastaya ve hastalığın fazına göre kişiselleştirilmelidir. Tedavi seçenekleri ele alınırken hastanın tercihi dikkate alınmalıdır.⁶



Tedavi ağır kanama epizodlarını önlemelidir.⁶



Semptomatik hastalar için en azından 20.000-30.000/ μ l'lik bir trombosit düzeyinin sürdürülmesi hedeflenmelidir (majör kanama riski bu düzeyin altında artar).⁶



Tedavinin toksisitesi minimum olmalıdır.⁶

Tedavi sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini ön planda tutmalıdır.⁶



Özellikle tanı sonrası 1. yıldan itibaren aktivite kısıtlılıkları, kanama riski nedeniyle anksiyete ve tedavi-takip sürecinin yükü hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde etkiler.⁵



Bitkinlik İTP hastalarının %39-59'unda görülen yaygın bir semptomdur.⁶

Amerika Hematoloji Derneği (ASH) 2019⁵

CLINICAL GUIDELINES

blood advances

American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia

Craig Neuner,¹ Deirdra R. Terrell,² Donald M. Arnold,^{1,4} George Bushanan,⁵ Douglas B. Clark,⁶ Nichola Cooper,⁷ Adam Cuker,⁸ Jonny M. Despotovic,⁹ James N. George,³ Rachael F. Graess,¹⁰ Thomas Kühn,¹¹ David J. Kuter,¹² Wendy Lin,¹³ Keith R. McCrae,¹⁴ Barbara Pritt,¹⁵ Hayley Szymanski,¹⁶ and Sara K. Vesely¹⁷

¹Division of Pediatric Hematology, Oncology, and Stem Cell Transplantation, Colorado University Irving Medical Center, New York, NY; ²Department of Biostatistics and Jonny M. Despotovic,⁹ James N. George,³ Rachael F. Graess,¹⁰ Thomas Kühn,¹¹ David J. Kuter,¹² Wendy Lin,¹³ Keith R. McCrae,¹⁴ Barbara Pritt,¹⁵ Hayley Szymanski,¹⁶ and Sara K. Vesely¹⁷
³Department of Public Health, University of Oklahoma Health Sciences Center, Oklahoma City, OK; ⁴Division of Hematology/Oncology, University of Texas at Dallas, Dallas, TX; ⁵Department of Pediatrics, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA; ⁶Department of Pediatrics, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA; ⁷Department of Pediatrics, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA; ⁸Department of Pediatrics, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA; ⁹Department of Pediatrics, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA; ¹⁰Department of Pediatrics, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA; ¹¹Department of Pediatrics, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA; ¹²Department of Pediatrics, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA; ¹³Department of Pediatrics, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA; ¹⁴Department of Pediatrics, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA; ¹⁵Department of Pediatrics, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA; ¹⁶Department of Pediatrics, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA; ¹⁷Department of Pediatrics, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA

Background: Despite an increase in the number of therapies available to treat patients with immune thrombocytopenia (ITP), there are minimal data from randomized trials to assist physicians with the management of patients.

Objective: These evidence-based guidelines of the American Society of Hematology (ASH) are intended to support patients, clinicians, and other health care professionals in their decisions about the management of ITP.

Uluslararası Uzlaşı Raporu (ICR) 2019⁶

REVIEW ARTICLE

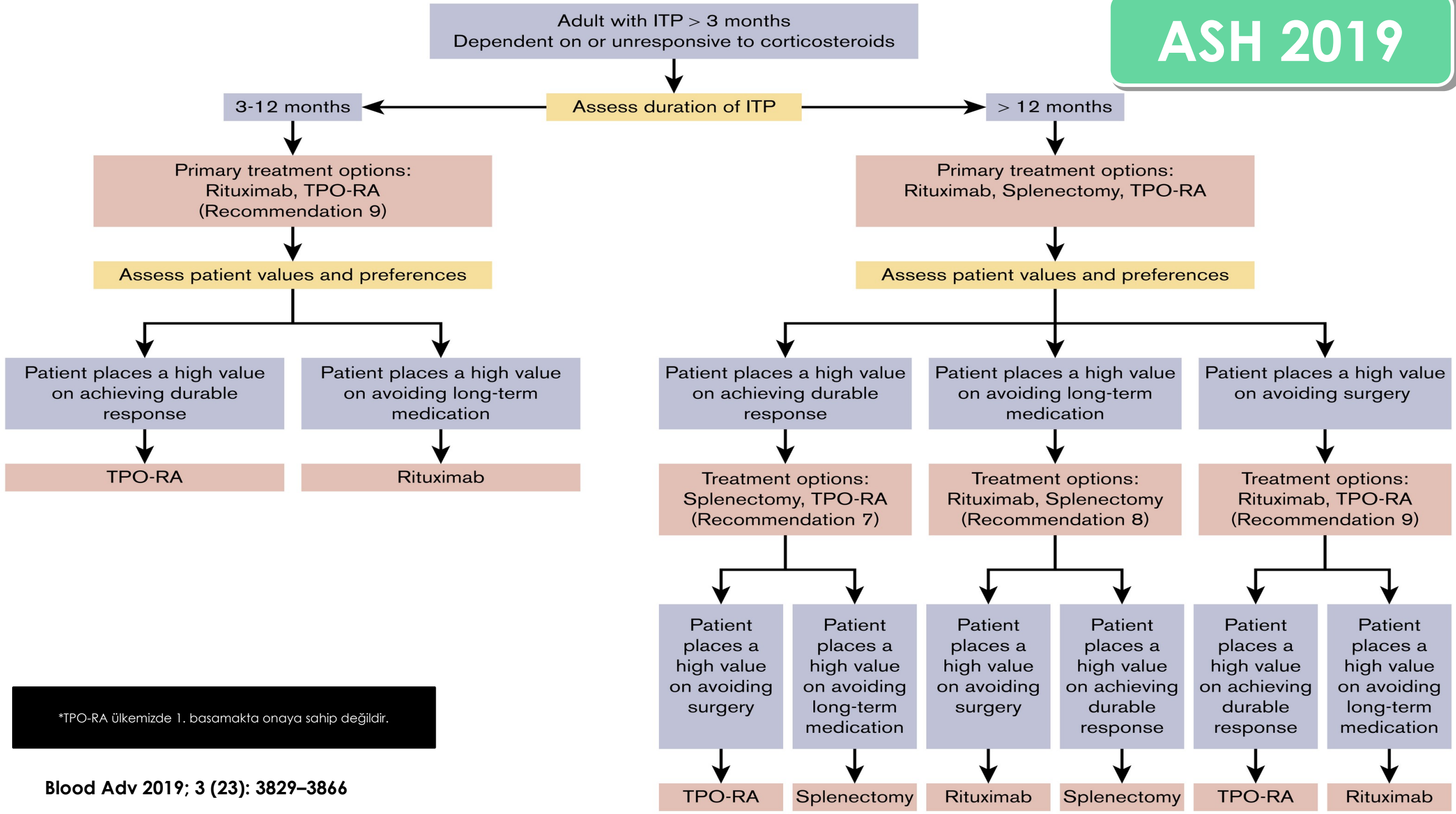
blood advances

Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia

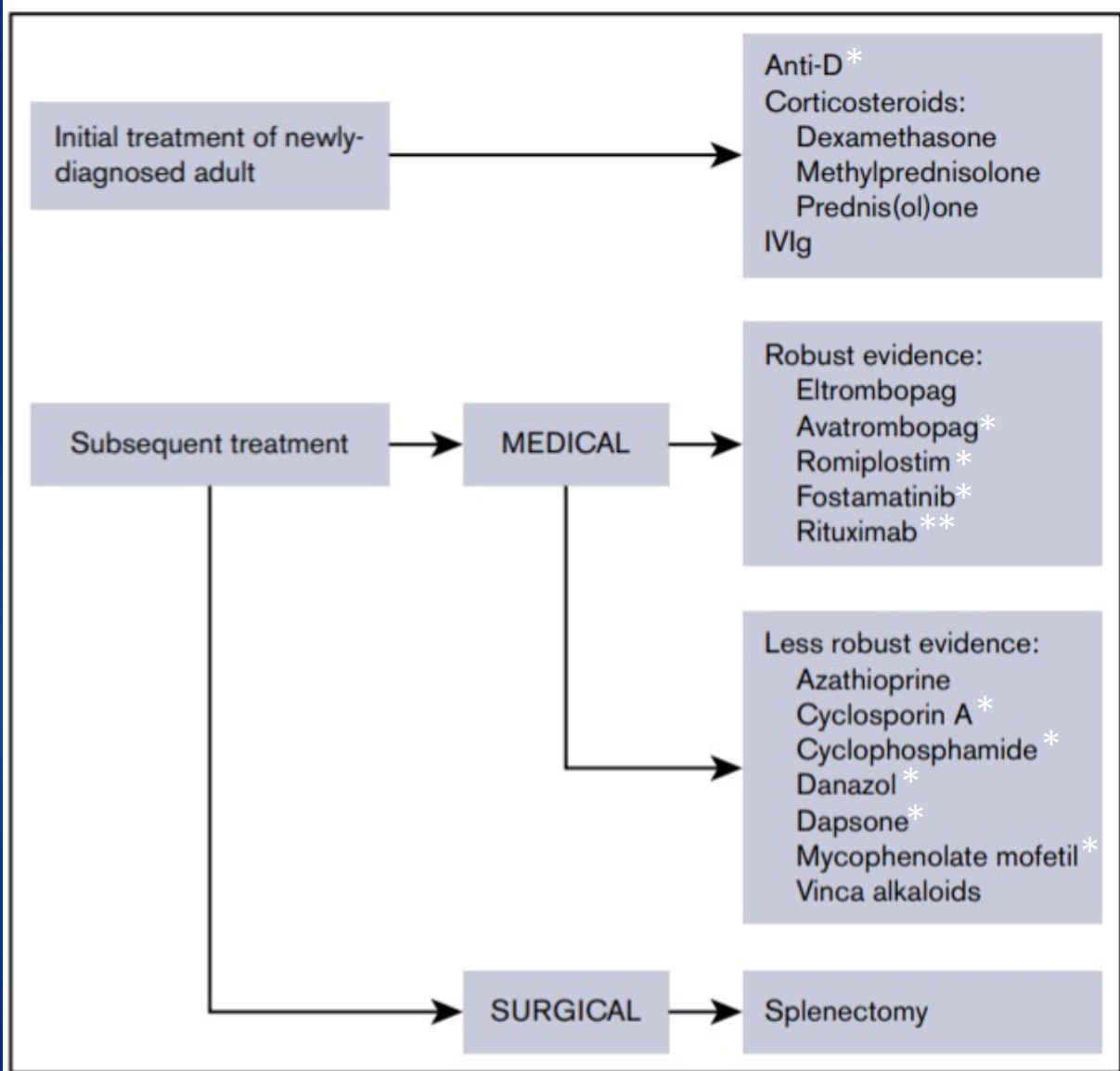
Drew Provan,¹ Donald M. Arnold,² James B. Bussel,³ Bong H. Chong,⁴ Nichola Cooper,⁵ Terry Gernsheimer,⁶ Wajed Ghanima,^{7,8} Bertrand Godeau,⁹ Tomás José González-López,¹⁰ John Grainger,¹¹ Ming Hou,¹² Caroline Kruse,¹³ Wickie McDonald,¹⁴ Marc Michel,¹⁵ Adrian C. Newland,¹ Sue Pirviri,¹⁶ Francesco Rodeghiero,¹⁷ Marie Scully,¹⁸ Yoshiaki Tomiyama,¹⁹ Raymond S. Wong,¹⁹ Francesco Zaja,²⁰ and David J. Kuter²¹

¹Academic Hematology Unit, Blizard Institute, Barts and The London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University of London, London, United Kingdom; ²McMaster Centre for Transfusion Research, Department of Medicine and Department of Pathology and Molecular Medicine, McMaster University and Canadian Blood Services, Hamilton, ON, Canada; ³Division of Hematology/Oncology, Department of Pediatrics, Weill Cornell Medicine, New York, NY; ⁴George Hospital, NSW Health Pathology, University of New South Wales, Sydney, NSW, Australia; ⁵Department of Haematology, Hammersmith Hospital, London, United Kingdom; ⁶Seattle Cancer Case Alliance, University of Washington, Seattle, WA; ⁷Departments of Research, Medicine and Oncology, Østfold Hospital Trust, Gjøvik, Norway; ⁸Department of Hematology, Instituto de Clínica Médica, Oulu University, Oulu, Norway; ⁹Centre de Référence des Cytopénies Auto-immunes de l'Adulte, Service de Médecine Interne, CHU Henri Mondesir, APHP, Université Paris Est Créteil, Créteil, France; ¹⁰Department of Hematology, Hospital Universitario de Burgos, Burgos, Spain; ¹¹Department of Hematology, Royal Manchester Children's Hospital, Manchester, United Kingdom; ¹²Department of Hematology, Qilu Hospital, Shandong University, Jinan, China; ¹³Platelet Disorder Support Association, Cleveland, OH; ¹⁴Royal London Hospital, Barts Health NHS Trust, London, United Kingdom; ¹⁵Hematology Theme Clinical Biomedical Research Centre, Oxford University Hospital NHS Foundation Trust, Oxford, United Kingdom; ¹⁶Hematology Project Foundation, National Institute of Cancer and Hematology, San Bartolome Hospital, Valencia, Italy; ¹⁷Department of Hematology, University College London Hospital, Carillonville Programme NI-RUCLH/ACL BRC, London, United Kingdom; ¹⁸Department of Blood Transfusion, Osaka University Hospital, Osaka, Japan; ¹⁹Sir YK Pao Centre for Cancer and Department of Medicine and Therapeutics, Prince of Wales Hospital, The Chinese University of HongKong, Shatin, NT, Hong Kong; ²⁰ISC Hematology, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata, Trieste, Italy; and ²¹Division of Hematology, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA

Over the last decade, there have been numerous developments and changes in



*TPO-RA ülkemizde 1. basamakta onaya sahip değildir.



Recommendations for initial treatment of newly diagnosed patients

1. Corticosteroids are the standard initial treatment for adults with ITP who need treatment and do not have a relative contradiction: predniso(lo)ne at 1 mg/kg (maximum dose 80 mg, even in patients weighing >80 kg) for 2 weeks, to a maximum of 3 weeks, or dexamethasone 40 mg/d for 4 days, repeated up to 3 times.
2. If a response is seen (eg, platelets $>50 \times 10^9/L$), the predniso(lo)ne should be tapered, aiming to stop predniso(lo)ne by 6 weeks (maximum 8 weeks), even if the platelet count drops during the taper.
3. If there is no response to the initial dose within 2 weeks, the predniso(lo)ne should be tapered rapidly over 1 week and stopped.
4. Longer courses of steroids should be avoided, although occasional patients may benefit from continuous low-dose corticosteroids (eg, ≤ 5 mg/d). This type of ongoing low-dose corticosteroid treatment should be based on the individual patient's needs, prior therapies, and so forth.

Recommendations for surgical therapy for persistent and chronic ITP in adults

1. Splenectomy is associated with long-term treatment-free remissions. It is recommended to wait ≥ 12 to 24 months from diagnosis before performing splenectomy because of the chance of remission or stabilization of a platelet count at a hemostatic level (Grade C recommendation).
2. When available, indium-labeled autologous platelet scanning may be useful prior to splenectomy to confirm that the spleen is the main site of platelet sequestration (Grade B recommendation).
3. Laparoscopic splenectomy is as effective as open splenectomy in terms of response and is more comfortable for the patient (Grade B recommendation).
4. Postoperative thromboprophylaxis should be considered in patients undergoing splenectomy as long as the platelet count is >30 to $50 \times 10^9/L$ (Grade C recommendation).

Table 4. Comparison of ICR and ASH Guideline Recommendations for Treatment of Adults and Children.

ICR		ASH Guideline	
Text	Grade	Text	Grade
<i>Second-line treatment for adults</i>			
TPO-receptor agonists (romiplostim and eltrombopag) have provided excellent responses in both splenectomized and nonsplenectomized patients	A	TPO-receptor agonists may be considered for patients who have failed 1 line of therapy such as corticosteroids or IVIg and who have not had splenectomy	2C
Splenectomy remains the treatment option with by far the highest likelihood of producing cure. In general, it is recommended to wait at least 6 months from diagnosis before performing splenectomy because of the chance for spontaneous remission	C	Splenectomy for patients who have failed corticosteroid therapy	1B
<i>Initial management of children with more severe bleeding symptoms</i>			
Anti-D immunoglobulin has similar efficacy to IVIg when given as a single dose of 75 µg/kg and is rarely associated with severe hemolysis	A	A single dose of anti-D can be used as first-line treatment in Rh-positive, nonsplenectomized children requiring treatment	2B
		Anti-D therapy is not advised in children with a hemoglobin concentration that is decreased because of bleeding, or with evidence of autoimmune hemolysis	1C
<i>Management during pregnancy</i>			
Oral corticosteroids or IVIg are considered first-line treatment	C	Pregnant patients requiring treatment receive either corticosteroids or IVIg	1C
Anti-D in Rh (D)-positive nonsplenectomized women appears to be well tolerated and effective based on results from a pilot study	B		

Kortikosteroid Döngüsü

Uzun süreli kortikosteroid tedavisi artmış toksisite anlamına gelmektedir: Uluslararası kılavuzlar uzun süreli kortikosteroid kullanımını önermemektedir^{3,4}

İTP hastalarının **%85**'inde steroide verilen yanıtta kayıp görülmektedir.⁴

%69

(n=74/107)

İTP hastalarının %69'u mümkün olan en kısa sürede steroid tedavisini bırakacaklarını bildirmişlerdir⁵

Prednizon tedavisine yeniden başlanması genellikle **kısır bir döngü** başlatmakta ve hastaları **yan etkilere karşı korunmasız** kılmaktadır ve bu durum, var olan komorbiditelerin alevlenmesine sebep olabilmektedir (özellikle yaşlı hastalar için önemlidir)^{4,6}

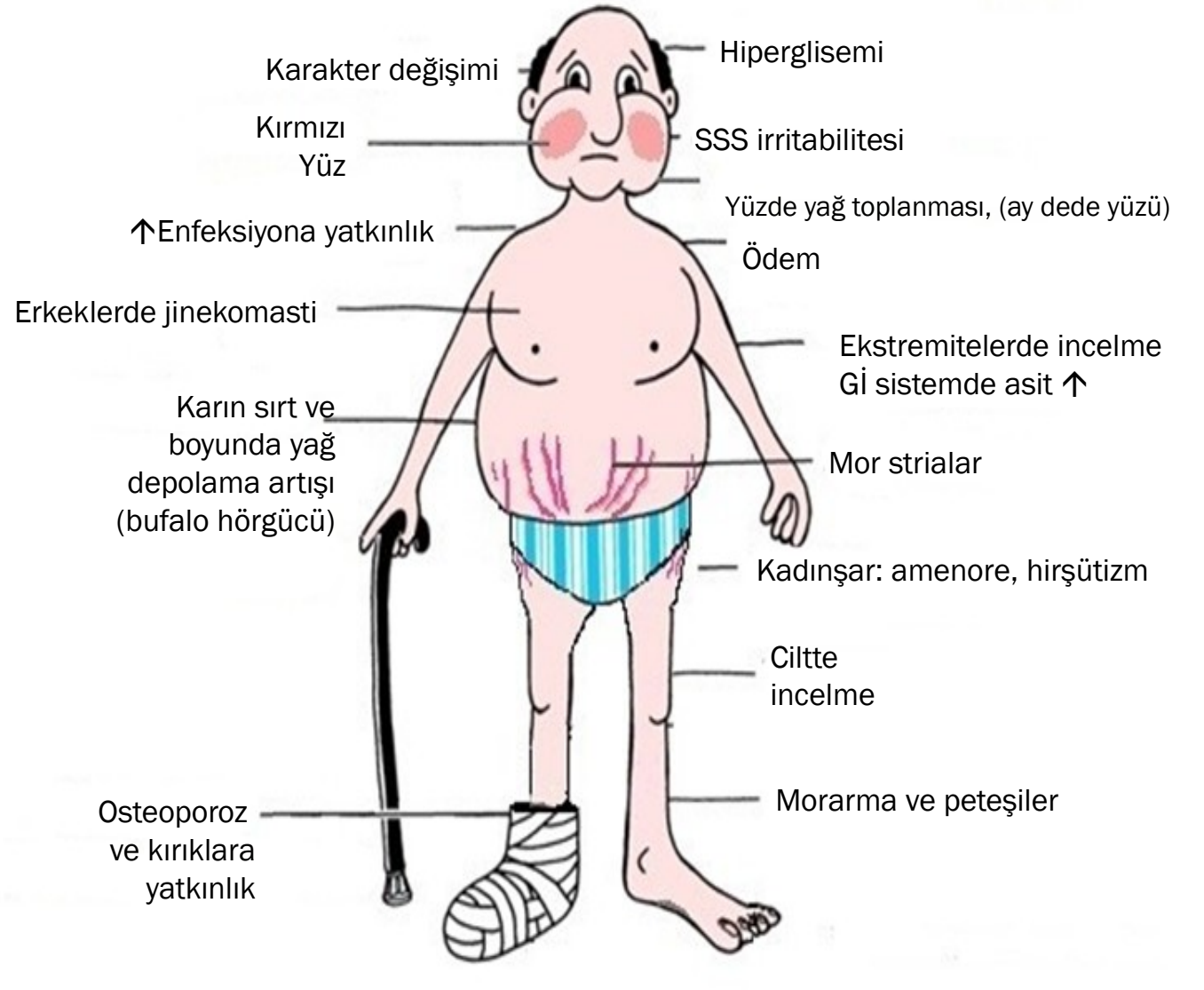
ICR Kılavuzları:

İTP yönetiminde muhtemelen en yaygın hata steroidlerin aşırı kullanımı ve steroidlere güvenilmesidir⁷

Kortikosteroidlerle tedaviye ne kadar süre devam edilmeli?

ASH 2019 kılavuzu uzun süre prednizon kullanımı konusunda olumsuz görüş bildirmektedir.

ICR 2019 kılavuzunun önerilerine göre uzun süreli steroid kullanımından kaçınılmalı, steroid dozunun **6 haftadan önce(maksimum 8 hafta)** kesilmesi hedeflenmeli ve bu işlem kademeli doz azaltımıyla yapılmalıdır. ⁶



Trombosit antikorlarının İTP tanısında yeri yok

- ▶ Bu antikorlardan trombositlerle birlikte olan immunoglobulin (PAIgG) sıklıkla birçok hastalıkta artmış düzeyde saptanır:
 - infeksiyonlar,
 - otoimmün hastalıklar,
 - karaciğer sirozu

(Mueller-Eckhardt et al, 1980; Von dem Borne et al, 1986)

- ▶ Hiç antikor gösterilemeyen İTP'li hastalar vardır.

TEDAVİYE YAKLAŞIMDA BİLİNMESİ GEREKEN BAZI ÖNEMLİ İPUÇLARI

Trombosit süspansiyonu transfüzyonu:

- ▶ Kanayan ya da Plt $<10,00/mm^3$ olan hastalarda verilmeli.
- ▶ TTP, HUS/aHUS, ve heparine bağlı trombositopenide trombozu artırabileceğinden trombosit transfüzyonundan kaçınmak gerekir.
- ▶ Aplastik anemi ve MDS'li hastalarda mutlak gerekli değilse vermemeli.
 - (Trombosit refrakterliği/Direnci Riski)
- ▶ İTP tedavisinde rutin yeri yok. (Kanama ve/veya yüksek kanama riski varsa)

TEDAVİYE YAKLAŞIMDA BİLİNMESİ GEREKEN BAZI ÖNEMLİ İPUÇLARI

- ▶ Alkolizm: alkolün kesilmesiyle birkaç gün/hafta içinde düzelme olur
- ▶ İlaça bağlı: ilacın kesilmesi yeterli
- ▶ İTP: -Her hastada tedavi gerekli değil
 - $Plt < 30.000$; Kanaması olan/Kanama riski olan hastalarda tedavi başla
- ▶ TTP: plazmaferez

TEDAVİYE YAKLAŞIMDA BİLİNMESİ GEREKEN BAZI ÖNEMLİ İPUÇLARI

- ▶ Gebelikte trombositopeni: (rastlantısal)
 - asemptomatik, gebelerin % 8'inde görülebilir, tedavi gerektirmez.
- ▶ Plt sayısı $< 75.000/\text{mm}^3$ olan gebe İTP yönünden yakın izlenmeli
- ▶ İTP'li hastada gebelik:
 - tedavi için Plt $< 30.000/\text{mm}^3$
 - sectio ile doğum ve epidural anestezi Plt $> 70.000/\text{mm}^3$
 - vajinal doğum için fetusta kanama riski (%1)

Trombosit Transfüzyon Endikasyonları

- ▶ Trombositopeniler
 - Yapım yetersizliği (Ki infiltrasyonu, aplazi-myelodisplazi, myelofibroz)
 - Yıkım artışı (immün trombositopeniler, hipersplenizm, DIC, TTP-HÜS)
- ▶ Trombosit fonksiyon bozuklukları
 - Kalıtsal; (Wiskott-Aldrich; Bernard-Soulier ; Glanzmann send.)
 - Kazanılmış;
 - (ilaçlar; ASA, Clopidogrel, GbIIb/IIIa blokerleri, mekanik travmalar)
- ▶ İnvaziv girişimler için profilaksi amaçlı

Trombosit Transfüzyon Prensipleri-1

- ▶ Risk faktörleri (hemostaz bozukluğu, ateş, sepsis ve/veya antibiyotik tedavisi) olmayan hastalarda **10.000/mm³** eşik değer güvenlidir
- ▶ Alloimmunizasyon nedeniyle trombosit direnci gelişen hastalarda risk faktörleri yoksa **5.000/mm³** eşik değer kullanılabilir
- ▶ Kronik stabil trombositopenisi olan hastalarda eşik değer yoktur
- ▶ Akut kanamalı hastada Plt > **50.000/mm³**; multiple travmalı hastada > **100.000/mm³** tutulmalıdır

Trombosit Transfüzyon Prensipleri-2

Profilaksi

- ▶ **Kİ biyopsi ve aspirasyonları** ağır trombositopenik hastalarda transfüzyon desteği olmadan yapılabilir
- ▶ **Vaginal doğum** $> 50.000/mm^3$; sectio/Epidural anestezi için $> 70.000/mm^3$ yapılabilir
- ▶ Koagülopati yokluğunda majör girişimler
Lumbar ponksiyon, epidural anestezi, arteryal / venöz line, torasentez-parasentez-perikardiyosentez, diş çekimi, sinüs aspirasyonu, Gİ biyopsiler, transbronşial biyopsi, KC biyopsisi, laparotomi vb girişimler için; $\geq 50.000/mm^3$ yapılabilir
- ▶ **Lumbar ponksiyon, fiberoptik bronkoskopi** (biyopsi yapılmadan) $\geq 20.000/mm^3$, GİS endoskopi (biyopsi yapılmadan) $< 20.000/mm^3$ yapılabilir
- ▶ Kritik bölge operasyonlarında (nörolojik, oftalmolojik vb); $\geq 100.000/mm^3$ olmalıdır
- ▶ Preoperatif trombosit sayısı tekrar kontrol edilmelidir

Trombosit Transfüzyon Prensipleri-4

Kardio-Pulmoner By-pass

- ▶ Hastanın almakta olduđu trombosit fonksiyon bozukluğu yapabilecek ilaçlar gözden geçirilmeli
- ▶ Daha önceki cerrahi müdahalelerde kanaması olması post operatif kanama yönünden anlamlı olabilir
- ▶ Preoperatif belirlenmiş bir trombosit eşik değeri yoktur. Kritik bölge operasyonu gibi düşünülmesi uygun olur
- ▶ Post operatif trombosit transfüzyon kararı klinik olarak değerlendirilmelidir (mikrovasküler kanama varlığında)



İLGİ ve DİKKATİNİZ İÇİN TEŞEKKÜRLER