

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ

EDİNSEL KANAMA BOZUKLUKLARI VE KALITSAL TROMBOFİLİ

TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

(Sürüm 1 - Temmuz 2011)



TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ

İlkbahar Mah. Turan Güneş Bulvarı 613. Sokak No: 8

06550 Çankaya / ANKARA

Tel: 0312 490 98 97 • Faks : 0312 490 98 68

thdofis@thd.org.tr

www.thd.org.tr

www.thd.org.tr

EDİNSEL KANAMA BOZUKLUKLARI VE KALITSAL TROMBOFİLİ TANI VE TEDAVİ KILAVUZU



İÇİNDEKİLER

Önsöz.....	iii
Ulusal Tanı ve Tedavi Kılavuzu Çalışma Grupları.....	iv
Kısaltmalar	vii
Tablolar Listesi.....	xv
Şekiller Listesi	xvi

I. BÖLÜM

TROMBOTİK TROMBOSİTOPENİK PURPURA TANI VE TEDAVİ KILAVUZU	3
GİRİŞ VE TANIM	4
TANI	4
TTP pentadı	4
ADAMTS13 aktivitesi	6
TEDAVİ	7
Akut atak tedavisi	8
Plazma değişimine yanıt.....	8
Kortikosteroid tedavisi	9
Antiagregan ilaçlar	9
Trombosit transfüzyonu.....	10
Refrakter/nüks hastalıkta tedavi	10
Splenektomi.....	10
İyileşme sonrası izlem.....	10
YARARLANILAN KAYNAKLAR	12

II. BÖLÜM

HEPARİN İLİŞKİLİ TROMBOSİTOPENİ (HİT) TANI VE TEDAVİ KILAVUZU	15
GİRİŞ VE TANIMLAR	15
TANI	15
ÖNERİLER.....	17



HİT olasılığı için trombosit sayısının takibi	17
Kısa süre önce heparin alan hastalarda trombosit sayısının takibi	17
İV SH bolus verilimi sonrası anafilaktoid reaksiyonlar	18
Terapötik doz SH verilen hastalarda trombosit sayısının takibi	18
Antitrombotik profilaksi amacıyla post-operatif dönemde SH kullanan hastalarda trombosit sayısının takibi	18
HİT olasılığı düşük olan hastalarda trombosit sayısının takibi	18
HİT olasılığı zayıf olanlarda trombosit sayısının takibi	18
SH ve DMAH	18
Fondaparinux	18
Trombosit sayısı bakılmayan hastaların takibi	19
Klinik bulguları HİT için yeterli olmayanlarda HİT antikorlarına bakılması	19
Ne zaman HİT'den şüphelenilmelidir	19
TEDAVİ	20
Trombozlu veya trombozsuz HİT'in tedavisinde heparin dışı antikoagulanlar	20
HİT'li hastalarda vitamin K antagonistleri	20
K vitamini antagonistini kullanan hastalarda HİT gelişimi	20
HİT'de profilaktik trombosit transfüzyonu	20
ÖZEL HASTA GRUPLARI	22
Öncesinde HİT geçirmiş, kardiyak ve vasküler cerrahi uygulanacak hastalar	22
Kardiyak cerrahi uygulanacak akut veya subakut HİT'li hastalarda tedavi	22
Perkutan koroner girişimler	22
HİT saptanmış hemodiyaliz hastalarında tedavi	23
YARARLANILAN KAYNAKLAR	24



III. BÖLÜM

İMMUN TROMBOSİTOPENİ TANI VE TEDAVİ KILAVUZU.....27

ERİŞKİNDE İMMUN TROMBOSİTOPENİ TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 30

GİRİŞ VE TANIMLAR 30

TANI 34

TEDAVİ 35

Yeni tanı konmuş İTP hastasında birinci basamak tedavi.....36

Erişkin İTP'de acil tedavi 37

Erişkin İTP'de ikinci basamak tedavi 38

Refrakter İTP'de tedavi 40

Gebelik ve İTP 41

İTP'li gebede tedavi seçenekleri 43

İTP'li gebede doğum 44

ÇOCUK VE ERGENLERDE İMMUN TROMBOSİTOPENİ TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 45

GİRİŞ VE TANI.....45

Klinik ve fizik muayene bulguları.....45

Laboratuvar bulguları 47

TEDAVİ 49

Yeni tanı konmuş İTP tedavisi.....49

Kronik/refrakter İTP tedavisi 54

Yaşamı tehdit eden kanamaların tedavisi.....56

YARARLANILAN KAYNAKLAR 57

IV. BÖLÜM

YAYGIN DAMAR İÇİ PIHTILAŞMA SENDROMU (YDP)

TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 63

GİRİŞ VE TANIM 63

KLİNİK.....63

TANI 65

TEDAVİ 68



A. Genel tedavi yaklaşımı	68
B. Yerine koyma tedavisi.....	69
Trombosit transfüzyonu	69
TDP transfüzyonu	69
C. Antikoagulan tedavi.....	70
Heparin	70
Rekombinant DFYİ.....	70
D. Antitrombin konsantreleri.....	70
E. Protein C konsantreleri.....	70
F. Antifibrinolitik tedavi	71
YARARLANILAN KAYNAKLAR.....	72

V. BÖLÜM

KALITSAL TROMBOFİLİ TANI VE TEDAVİ KILAVUZU	75
GİRİŞ VE TANIM	75
Kalıtsal trombofili taraması	76
TANI	81
TEDAVİ	84
Kalıtsal trombofili, gebelik, gebelik komplikasyonları ve hormon tedavileri	92
YARARLANILAN KAYNAKLAR	97



TABLÖLAR LİSTESİ

1. TTP ve HÜS'de klinik bulgular	5
2. TTP ve HÜS'de laboratuvar bulgular (I)	5
3. TTP ve HÜS'de klinik bulgular (II)	6
4. TTP ayırıcı tanısı	6
5. TTP'de tedavi yaklaşımı	7
6. TTP'de tedavi ile ilişkili komplikasyonlar	7
7. TTP'de takip parametreleri	7
8. Plazma değişiminin komplikasyonları	8
9. İmmun ve immun olmayan HİT'in ayrımı	15
10. Test öncesi olasılık değerlendirmesi: 4 T skorlama	16
11. HİT gelişiminde risk faktörleri	17
12. Yüksek olasılıklı veya kanıtlanmış HİT'li hastalarda kullanılan heparin dışı antikoagulanlar ve özellikleri	21
13. Trombositopeni nedenleri	30
14. Sekonder immün trombositopeniler	33
15. İTP hastalarında kanama riskini artıran durumlar	36
16. Erişkin İTP'de ikinci basamak ve sonrasında kullanılabilecek diğer tedaviler	40
17. Refrakter İTP'de tedavi seçenekleri	41
18. Gebelikte trombositopeni nedenleri	42
19. İTP'de öykü ve fizik muayenede dikkat edilecek noktalar	46
20. İTP'li olgularda çevresel kan yaymasının incelemesinde dikkat edilecek noktalar	48
21. YDP sendromunun sık izlenen klinik bulguları	64
22. YDP sendromuna sıklıkla eşlik eden hastalıklar	64
23. YDP tanısında kullanılan testler	66
24. YDPS tanısında sık kullanılan testlerde izlenen değişiklikler ve özel durumlar	67
25. YDPS için ISTH tanısal skorlama sistemi	68
26. Kalıtsal trombofili etkenlerinin sıklığı	75



27. Kalıtsal trombofili taranması önerilen özellikli hasta grubu	76
28. Rutin kalıtsal trombofili taraması önerilmeyen durumlar	76
29. Kalıtsal trombofilili hastaların asemptomatik yakınlarında VTE görülme riski	77
30. VTE'de klinik risk faktörleri	81
31. Kalıtsal trombofilide laboratuvar tanı	83
32. İdyopatik VTE tekrarı ile kalıtsal trombofili ilişkisi	85
33. Geçici risk faktörleri	86
34. Antikoagülan tedavinin kesilmesinden sonra VTE tekrarlama riski	87
35. Uzun süreli antikoagülasyonu destekleyen etkenler	87
36a. RIETE kanama skoru	88
36b. Skor değerlendirme	88
37a. HEMORR2HAGES kanama riski skoru	88
37b. Skor değerlendirme	88
38. Genel cerrahi hastalarında risk faktör skorlaması	90
39. Gebelik ilişkili VTE'de risk faktörleri	92
40. Gebelikte trombofili ile ilişkili tromboprofilaksi önerileri	95

ŞEKİLLER LİSTESİ

1. TTP'de tedavi yaklaşımı	11
2. HIT tanı algoritması	19
3. Erişkinde İTP tedavisi	29
4. İTP'de tedaviyi etkileyen durumlar	50
5. İlk idyopatik VTE atağında kalıtsal trombofili taraması	79
6. Tekrarlayan VTE'de trombofili taraması	80
7. Venöz tromboemboli tedavisi	91



ÖNSÖZ

THD'nin Değerli Üyeleri

Derneğimizin başarılı girişimlerinden biri olan Selim Hematoloji Tanı ve Tedavi Uzlaşa Çalıştayında oluşturulan çalışma grupları, hematolojide birçok selim hastalıklara ilişkin tanı ve tedavi kılavuzunu tamamlamıştır. Çalışma grupları kemik iliği yetersizliği, eritrosit hastalıkları ve hemoglobin bozuklukları, hemofili, hemostaz -tromboz olmak üzere dört gruptan oluşmuştur. Katılımcılar kendi istekleri ile seçtikleri bu dört gruptan birinde çalışmalarını başlatmışlar, birkaç ay gibi uzun sayılmayacak bir süre içinde de kılavuzlar son şekline kavuşmuştur.

Toplamda 23 bölüm içinde yer alan kılavuzlarda tanı ve tedavide gerekenler önem sırasına göre sunulmaktadır. Bu önerilerde ülkemizde yaygın olarak bulunmayan bazı tanı araçları ya da henüz ruhsatlanmamış ilaçlar dışlanmadan ele alınmıştır. Tanı ve tedavi kılavuzu hazırlamak bilgilerde ve dilde uyum sağlanmasını gerektirir ve bu iş birliği pek kolay değildir. Belki bu nedenledir birçok yabancı ülkede bu kapsamda selim hematolojiye ait bir kılavuz çalışmasına rastlamadım. Çalışma grupları, başkanları ile birlikte titiz inceleme ve tartışmaları sonucunda, bazen her sözcüğün üzerinde durarak, Türkçe Tanı ve Tedavi kılavuzlarını oluşturmuşlardır. Bu kılavuzlar ileride bazı küçük eklemelerle güncelleştirilebilir, ancak mevcut halinin uzun süre temel bilgileri oluşturacağını, bu nedenle de Türk tıbbına gerekli hizmeti vereceğine inanıyorum.

Çalışma gruplarına katılıp bu kılavuzların hazırlanmasında emeği geçen bütün meslektaşlarıma ve bize bu olanağı sağlayan THD yönetim kuruluna çok teşekkür ederim. Kılavuzlar son şeklini alana kadar sürekli iletişim halinde olup bitirilmesini sağlayan yardımcılarımla Doç. Dr. Mehmet Sönmez'e, Doç. Dr. M. Cem Ar'a ve yazım işlerinde bize çok yardımcı olan İpek Durusu'ya ayrıca teşekkür ederim.

Prof. Dr. Tanju Atamer

THD Selim Hematoloji Ulusal
Tanı ve Tedavi Çalıştayı Başkanı - 2011



THD 2011 SELİM HEMATOLOJİ ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU ÇALIŞMA GRUPLARI

THD Yönetim Kurulu

Başkan	: Muhit Özcan
İkinci Başkan	: Hale Ören
Genel Sekreter	: Mutlu Arat
Araştırma Sekreteri	: Muzaffer Demir
Sayman	: Teoman Soysal
Üyeler	: Fahir Özkalemkaş Mehmet Sönmez

Çalıştay Başkanı	: Tanju Atamer
Çalıştay Başkan Yardımcısı	: Mehmet Sönmez
Çalıştay Başkan Yardımcısı	: M. Cem Ar

Hemofili Bilimsel A.K.

Başkan	: Muzaffer Demir
1. Sekreter	: Kaan Kavaklı
2. Sekreter	: Bülent Zülfikar

Hemostaz-Tromboz Bilimsel A.K.

Başkan	: Reyhan Diz Küçükkaya
1. Sekreter	: Cafer Adıgüzel

Eritrosit Hastalıkları ve Hemoglobin Bilimsel A.K.

Başkan	: Selma Ünal
1. Sekreter	: Yasemin Işık Balcı
2. Sekreter	: Selami Koçak Toprak

Kemik İliği Yetersizliği Bilimsel A.K.

Başkan	: Meliha Nalçacı
1. Sekreter	: Mustafa N. Yenerel
2. Sekreter	: Şebnem Yılmaz



ÇALIŞMA GRUPLARI

Hemofili Çalışma Grubu:

Muzaffer Demir	Nil Güler
Kaan Kavaklı	Onur Kırkırlar
Bülent Zülfikar	Reyhan Küçükkaya
Ayşegül Ünüvar	Rıdvan Ali
Bülent Antmen	Salih Aksu
Cafer Adıgüzel	Teoman Soysal
Can Balkan	Tiraje Celkan
Düzgün Özatlı	Tunç Fışgın
Fahri Şahin	Türkiz Gürsel
Hale Ören	Vahap Okan
M. Cem Ar	Zafer Başlar
Mahmut Töbü	

Hemostaz-Tromboz Çalışma Grubu:

Reyhan Diz Küçükkaya	Mehmet Sönmez
Cafer Adıgüzel	Mesudiye Bulut
Ayşegül Tetik	Muhit Özcan
Cafer Adıgüzel	Mustafa Yılmaz
Cem Ar	Naci Tiftik
Cengiz Beyan	Pervin Topçuoğlu
Emin Kaya	Şehmus Ertop
İhsan Karadoğan	Ülkü Ergene
Mahmut Töbü	Zahit Bolaman



Kemik İliği Yetersizliği Çalışma Grubu:

Meliha Nalçacı	Mehmet Ali Erkurt
Mustafa N.Yenerel	Mehmet Sönmez
Şebnem Yılmaz	Mürselin Güney
Ali Ünal	Pelin Ayten
Dicle İskender	Pervin Topçuoğlu
Fahir Özkalemkaş	Şebnem Yılmaz
Gülsüm Özet	Tülin Tuğlular
Hakan Göker	Vildan Özkocaman
Hayri Özsan	Yahya Büyükaşık
İsmail Sarı	Zahit Bolaman

Eritrosit Hastalıkları ve Hemogloblin Çalışma Grubu:

Selma Ünal	Hasan Kaya
Yasemin Işık Balcı	Mahmut Bayık
Selami Koçak Toprak	Meltem Aylı
Ahmet Koç	Meltem Kurt Yüksel
Ahmet Öztürk	Tanju Atamer
Dilek Yazman	Tuğba Belgemen
Emel Özyürek	Yeşim Aydınok
Ferit Avcu	Zümrüt Uysal
Güçhan Alanoğlu	



KISALTMALAR:

AFR	: Akut Faz Reaktanı
AFS	: Antifosfolipid sendromu
AMİ	: Akut miyokard infarktüsü
ANA	: Anti nükleer antikor
Anti-ds-DNA	: Anti- double strand (çift sarmallı)-DNA antikor
APACHE	: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
APC	: Aktive Protein C
APCD	: Aktive protein C direnci
APK	: Aralıklı pnömatik kompresyon
APL	: Akut Promiyelositer Lösemi
aPTZ	: Aktive Parsiyel Trombin Zamanı
ASH	: American Society of Hematology (Amerikan Hematoloji Derneği)
AT	: Antitrombin
ATRA	: All-Trans Retinoic Acid
BEÇ	: Basıncılı elastik çorap
CMV	: Sitomegalovirus
CRP	: C Reaktif Protein
CVID	: Değişken immün yetersizlik (Common variable immune deficiency)
Deksa	: Deksametazon
DFYİ	: Doku Faktörü Yolu İnhibitörü
DMAH	: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
DNA	: Deoksiribonukleik asit
FVL	: Faktör V Leiden
FYÜ	: Fibrin Yıkım Ürünleri
HBV	: Hepatit B virusu
HCV	: Hepatit C virusu
HDA	: Heparin Dışı Antikoagulanlar



HELLP	: Hemolytic anemia, elevated liver enzymes, low platelet counts
HİT	: Heparine Bağlı Trombositopeni
HİV	: İnsan immun yetersizlik virüsü [Human immunodeficiency virus]
HKHT	: Hematopoietik kök hücre transplantasyonu
HRT	: Hormon replasman tedavisi
HÜS	: Hemolitik üremik sendrom
İBH	: İnflamatuar barsak hastalığı
İg	: İmmunoglobulin
ISTH	: International Society of Thrombosis and Haemostasis
İTP	: İmmun trombositopeni
İUGG	: İntrauterin gelişme geriliği
İV	: intravenöz tedavi
İVİg	: İntravenöz immünoglobulin
KİA	: Kemik iliği aspirasyonu
KİK	: Kafa içi kanama
KKY	: Konjestif kalp yetersizliği
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
L-asparaginaz	: L-asparaginaz
LDH	: Laktat dehidrogenaz
MAHA	: Mikroanjiyopatik hemolitik anemi
MMR	: Kızamık-Kabakulak-Kızamıkçık (Measles-Mumps-Rubella)
MP	: Metilprednizolon
MTHFR	: Metilentetrahidrofolat redüktaz
N	: Normal
NS	: Nefrotik sendrom
NSAİ	: Non-steroid anti inflammatuar ilaçlar
OKS	: Oral kontraseptif
PAP	: Plazmin-alfa2-Antiplazmin



PC	: Protein C
PCI	: Perkutan Koroner Girişim
PD	: Plazma değişimi
PNH	: Paroksizmal Noktürnal Hemoglobinüri
PO	: oral tedavi
PS	: Protein S
PT	: Protrombin
PZ	: Protrombin zamanı
PZR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
RB	: Reaktif bölge
rFVIIa	: Rekombinan aktive faktör VII
SH	: Standart Heparin
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
TAT	: Trombin - Antitrombin
TMA	: Trombotik mikroanjiyopati
TOS	: Torasik outlet sendromu
TPO	: Trombopoietin
TTP	: Trombotik trombositopenik purpura
TZ	: Trombin Zamanı
USG	: Ultrasonografi
VKA	: Vitamin K Antagonistleri
VTE	: Venöz tromboemboli
YDP	: Yaygın Damar İçi Pıhtılaşması

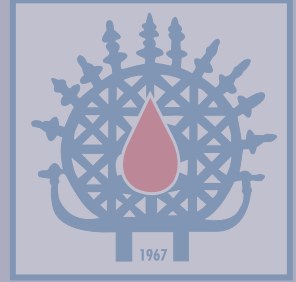
ULUSAL TEDAVİ REHBERİ 2011

TROMBOTİK TROMBOSİTOPENİK PURPURA

TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

I. BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





TROMBOTİK TROMBOSİTOPENİK PURPURA (TTP) TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

Özet

- TTP tanısı için tanımlanmış pentad MAHA, trombositopeni, ateş, nörolojik bozukluk ve böbrek yetersizliğinden oluşur. Tanıda olmazsa olmaz kriterler MAHA ve trombositopenidir.
- İntravasküler hemolizin laboratuvar bulgularına eşlik eden trombositopeni ve çevresel kanda parçalanmış eritrosit varlığı (şistosit) aksi kanıtlanana kadar TTP kabul edilmeli ve tedaviye gecikmeden başlanmalıdır.
- TTP’de tanı, klinik ve laboratuvar bulgulara göre tanı konur. ADAMTS13 aktivitesinin belirlenmesi tedavi kararını vermek için gerekli değildir.
- TTP’de prognoza etkisi gösterilen başlıca tedavi yöntemi plazma değişimidir (PD). PD için önerilen replasman dozu 1-1.5 x plazma hacmidir (40 ile 60 ml/kg). Tüm plazma ürünleri (taze donmuş plazma, plazma kriyosüpernatant, patojen inaktive plazma ürünleri) eşit etkinliktedir. PD’nin hemen yapılamadığı durumlarda plazma infüzyonu (20-40 mL/kg/gün) geçici yarar sağlayabilir.
- Kortikosteroid tedavisinin gerekliliğine karar verirken hastalığın şiddeti dikkate alınmalıdır.
- Trombosit sayısı $50 \times 10^9/l$ ve üzerinde olan hastalarda tromboproflaksi için düşük doz aspirin (80-100 mg/gün) kullanılması önerilir.
- Trombosit transfüzyonu sadece hayatı tehdit eden kanama varlığında endikedir. Kateter takılması gibi girişimsel işlemler çok düşük trombosit sayılarında dahi güvenle uygulanabilir.
- Refrakter ve nüks hastalıkta PD yoğunluğunun artırılması yanında yüksek doz prednizolon (1g/gün-3 gün süreyle), rituksimab ($375 \text{ mg/m}^2/\text{hafta}$ - 4 hafta), immunosupresif ilaçlar (siklosporin, siklofosfamid veya vinkristin [2 mg İV/hafta 2-14 hafta]) yanıt alınamayanlarda ise splenektomi denenebilir.



TROMBOTİK TROMBOSİTOPENİK PURPURA TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

I. GİRİŞ VE TANIM

Trombotik trombositopenik purpura (TTP) ve hemolitik üremik sendrom (HÜS) mikroanjiyopatik hemolitik anemi ve trombositopeni ile seyreden birden çok organ sistemini etkileyen, kısmen birbirine benzeyen akut sendromlardır (Tablo 1).

- Klasik TTP: Nörolojik semptomlar ön plandadır, akut böbrek yetersizliği yoktur ya da minimaldir.
- HÜS: Akut böbrek yetersizliği ön plandadır.

Bazı hastalarda nöbet, koma gibi ciddi nörolojik bozukluklar ve akut böbrek yetersizliği bulguları bir arada bulunabilir, bu durum TTP-HÜS olarak adlandırılır.

II. TANI

TTP Pentadı

1. Mikroanjiyopatik hemolitik anemi (**MAHA**): Başlıca tanısal özellikler arasında en önemlisi mikroanjiyopatik hemolitik anemidir. MAHA, immun olmayan hemoliz (direkt Coombs testi negatif) ve çevresel kanda eritrosit fragmentasyonu ile karakterizedir. Tipik hemoliz bulguları olarak; serum indirekt bilirubin ve LDH düzeylerinde artma (doku hasarı ve hemolize bağlı) görülür. TTP-HÜS sendromlu hastaların çevresel kan yayması tetkikinde eritrositlerin ortalama % 8'inde (%1-18 arası) eritrosit fragmentasyonuna rastlanır; %1'in üzeri tanıyı düşündürmelidir.

2. **Trombositopeni**: Tanı sırasında trombosit sayısı ortalama $25 \times 10^9/l$ ($5-120 \times 10^9/l$) civarındadır.

3. **Böbrek yetersizliği** görülebilir.

4. **Nörolojik bozukluk**, konfüzyon veya ciddi başağrısı şeklinde olabileceği gibi geçici iskemik atak, nöbet ve koma şeklinde de karşımıza çıkabilir.



5. **Ateş;** yeni olgu serilerinde daha az bildirilmekte olup varlığında sepsis ve YDP sendromu da akla gelmelidir.

MAHA ve trombositopeni olan her olgu aksi kanıtlanana kadar TTP olarak kabul edilmeli, tedaviye derhal başlanmalıdır. Diğer tanılar dışlanana kadar tedavi için beklenmemelidir.

Tablo 1. TTP ve HÜS'de klinik bulgular

Klinik Özellikler	Klinik tanı	
	TTP (n=66)	HÜS (n=45)
Hemolitik anemi	100	100
Trombositopeni	94	60
Nörolojik bozukluk	90	15
Ateş	50	21
Akut anürik böbrek yetersizliği	2	98

TTP ve HÜS'de tanıya yardımcı laboratuvar testleri ve bulguları Tablo 2 ve 3'te özetlenmiştir.

Tablo 2. TTP ve HÜS'de laboratuvar bulguları (I)

Tetkik	Bulgular
Tam kan sayımı	Anemi (genellikle normokrom normositer) Retikülositoz Lökosit sayısı normal veya artmış Trombositopeni (TTP'de şiddetli)
Çevresel kan yayması	Polikromatofilik eritrositler Fragmente eritrositler Çekirdekli eritrositler bulunabilir Lökositlerde farklılaşma normaldir (immatür granülositler görülmez)
Koagülasyon ve immunoematolojik testler	PZ : Normal aPTZ: Normal Fibrinojen : Normal Direkt Coombs testi: Negatif
Diğer laboratuvar testleri	LDH : Artmış İndirekt bilirubin: Artmış Haptogloblin: Belirgin olarak azalmış Kreatinin: artmış



ADAMTS13 aktivitesi

ADAMTS13 aktivitesi, hastalığın konjenital ve edinsel nedene bağlı patogenezi anlamada önemlidir. Normalin % 20'sinden az olması aktivitenin azaldığını, % 10'undan az olması ise ciddi eksikliği gösterir. Tedavi öncesi tanı koymada yeri yoktur. Prognostik önemi vardır. Düşük enzim aktivitesi, trombosit sayısında gecikmiş düzelleme, daha yoğun tedavi gereksinimi, daha yüksek nöks riski ve ölüm olasılığı gibi kötü klinik sonuçlarla ilişkili bulunmuştur. Refrakter olgularda konjenital TMA'ya neden olabilecek ADAMTS13 mutasyonları ve kompleman H mutasyonları taraması gündeme gelmelidir.

Tablo 3. TTP ve HÜS'de klinik bulgular (II)

Klinik Özellikler	Klinik tanı	
	TTP (n=66)	HÜS (n=45)
Ortalama trombosit sayısı	35x10 ⁹ /l	95x10 ⁹ /l
Ortalama kreatinin	1.8	4.1
Azalmış proteaz aktivitesi	89	13
Proteaz inhibitör varlığı	51	0

TTP'de tanı, klinik ve laboratuvar bulgulara göre tanı konur. ADAMTS13 aktivitesinin belirlenmesi tedavi kararını vermek için gerekli değildir. Ciddi ADAMTS13 eksikliği saptanan 65 olguda; nörolojik anormallikler % 66, akut böbrek yetersizliği % 6 ve serum kreatinin artışı % 45 oranında saptanmıştır. TMA/MAHA'ya neden olan diğer hastalıklar ayırıcı tanıda değerlendirilmelidir (Tablo 4).

Tablo 4. TTP ayırıcı tanısı

1. Preeklampsi/HELLP sendromu
2. Otoimmün hastalıklar
3. Sistemik infeksiyonlar
4. Sistemik maliniteler
5. Habis hipertansiyon olana dek her gün sonra azaltılarak kesilir



III. TEDAVİ

Tedavi yaklaşımı, komplikasyonları ve takip parametreleri sırasıyla Şekil 1 ve Tablo 5-7'de özetlenmiştir.

Tablo 5. TTP'de tedavi yaklaşımı

Plazma değişimi 1-1.5xplazma volümü/gün
Kortikosteridler (predizolon 1 mg/kg/gün) eklenebilir
Plazma değişimine başlanması > 12 saat gecikecekse plazma infüzyonu başlanmalıdır (20-40 mL/kg/gün)
Aspirin 80 mg/gün (Trombosit sayısı $>50 \times 10^9/l$ olan hastalarda)
Plazma değişimi süresi (Trombosit sayısı üst üste iki gün $>150 \times 10^9/l$ olana dek her gün sonra azaltılarak kesilir

Tablo 6. TTP'de tedavi ile ilişkili komplikasyonlar

Kardiyak aritmi, infarkt
Kateter ilişkili kanama / tromboz / enfeksiyon
Sitrat toksisitesi
Plazma ürünlerine bağlı alerjik reaksiyonlar

Tablo 7. TTP'de takip parametreleri

Nörolojik durum
Hemoglobin ve trombosit sayısı
Çevresel kan yaymasında fragmente eritrositler
LDH
Elektrolitler, kalsiyum
Üre, kreatinin
EKG, kalp enzimleri



A. Akut atak tedavisi

TTP'de prognoz üzerine belirgin etkisi gösterilmiş seçkin tedavi yöntemi plazma değişimidir (PD); tanı kriterlerini karşılayan tüm erişkin hastalarda PD uygulanmalıdır. Her PD için önerilen replasman dozu **1-1.5 x plazma hacmidir (40 ile 60 ml/kg)**. Tüm plazma ürünleri (taze donmuş plazma, plazma kriyosüpernatant, patojen inaktive plazma ürünleri) eşit etkinliktedir. PD'nin hemen yapılamadığı durumlarda plazma infüzyonu (**20-40 ml/kg/gün**) geçici yarar sağlayabilir.

Plazmaferenze bağlı komplikasyonlar Tablo 8'de özetlenmiştir. Ürtiker ve kaşıntı hastaların 1/3-2/3' ünde görülür ve antihistaminiklerle tedavi edilebilir. Yüksek hacimli plazma değişimi metabolik alkaloz ve hipokalsemiye neden olur.

Tablo 8. Plazma değişiminin komplikasyonları (249 hasta)

Komplikasyon	Hasta, n (%)	Açıklama
Ölüm	7 (3)	Bakteriyel sepsis (n:4), kateter giriş yeri kanaması (n:3)
Kalp durması (ölümcül olmayan)	2 (1)	
Kateter giriş yeri komplikasyonları	5 (2)	
Sistemik infeksiyon	29 (12)	
Kateter tıkanıklığı	17 (7)	
Hipotansiyon	7 (3)	
Venöz tromboz	5 (2)	

Plazma değişimine yanıt

Trombosit sayısının $150 \times 10^9/l$ ' nin üzerine çıkana, LDH normale dönene ve fokal olmayan nörolojik bulgular düzelene dek PD tedavisine devam edilmelidir. PD ile birlikte, genellikle ilk 2-3 gün içinde trombosit sayısında artış başlar ve değerler bir hafta içinde normale döner. Nörolojik düzelme klinik yanıtın ilk bulgusudur; koma ve hemiparezi gibi kritik nörolojik bulgularda düzelme görülür. LDH düzeyinde azalma daha az belirleyicidir. Anemi trombositopeniden



daha sonra düzelir. En geç düzelen unsur böbrek yetersizliğidir. İlaça bağlı ya da Shiga toksin ilişkili TTP genellikle PD ile hemen düzelir ve alevlenmeler nadirdir. Etyolojisi saptanamayan hastalar PD'ye yanıt değişkendir.

Trombosit sayısının iki gün üst üste normal değerlerde kaldığının görülmesinden sonra PD hastanın durumuna göre kademeli olarak azaltılarak kesilir. Pek çok olguda yanıt kalıcıdır. PD ile birlikte kortikosteroid tedavisi (prednizolon 1 mg/kg/gün veya eşdeğeri) başlandı ise devam ettirilir ve hasta haftada iki kez 2 hafta boyunca izlenir. Bazı hastalarda plazma değişimine ara verilmesi TTP'nin yeniden alevlenmesine yol açar ve trombositopeni tekrarlar. TTP alevlenmeleri PD'nin kesilmesini takip eden ilk gün içinde olabirse de, genellikle ilk hafta, hemen daima ilk 2 hafta içinde olur.

Hastanın kötüleşmesi ve trombositopenin derinleşmesi durumunda plazma değişim kateterine bağlı sepsis mutlaka dışlanmalıdır. Kateteri çekmeden önce trombosit sayısının 1-2 hafta normal değerlerde kaldığının görülmesi önerilir. Kateter çekildikten sonra eğer PD ile birlikte steroid de başlanmışsa hızla azaltılarak kesilmesi önerilir.

Kortikosteroid tedavisi

PD başladıktan sonra, hastanın klinik durumuna ve/veya tedaviye yanıtına göre hastaya kortikosteroid tedavisi uygulanıp uygulanmayacağına karar verilmelidir. Ciddi böbrek yetersizliği olan, ilaç ya da E. coli ilişkili TTP olgularında steroid önerilmez. Kortikosteroid tedavisinin gerekliliğine karar verirken hastalığın şiddeti dikkate alınmalıdır. Bilinci açık, kliniği rahat hastada steroid (**prednizolon 1 mg/kg/gün** veya eşdeğeri) başlandı ise plazma değişimi boyunca uygulanmalı ve tam yanıt alına hastalarda azaltılarak kesilmelidir. Klinik tablosu ciddi olanlarda başlangıçta yüksek dozda steroid (**prednizolon 1 gram intravenöz -3 gün**) uygulanabilir.

Antiagregan ilaçlar

Yararları tartışmalıdır. TTP seyrini değiştirmezler. Trombosit sayısı $50 \times 10^9/l$ ve üzerinde olan hastalarda tromboproflaksi için düşük doz aspirin (80-100 mg/gün) kullanılması önerilir.



Trombosit transfüzyonu

Genellikle kontrendikedir. Sadece **hayatı tehdit eden kanama varlığında uygulanabilir**. Kateter takılması gibi girişimsel işlemler çok düşük trombosit sayılarında dahi güvenle uygulanabilir.

B. Refrakter ve nüks hastalıkta tedavi

Bazı hastalarda 4-7 günlük plazma değişimine rağmen trombosit sayısı artmayabilir ya da sürekli plazma değişimine rağmen başlangıçta artan trombosit sayısı tekrar düşebilir. Bazen tabloya yeni nörolojik bozukluklar, yaşamsal organlara ait iskemi gibi yeni klinik bulgular eklenebilir. Bu durumlarda hastalığın şiddetine göre tedavi yoğunluğunu artırmak gerekebilir. Ek olarak yüksek doz prednizolon 1g/gün-3 gün süreyle verilebilir. Rituksimab 375mg/m²/hafta- 4 hafta diğer bir seçenektir. Refrakter ya da kritik hastalığı olanlarda günde iki kez plazma değişimi (her defasında bir plazma volümü olacak şekilde) yararlı olabilir. Bu uygulama ile klinik bulgular düzeler ve trombosit sayısı artmaya başlarsa PD sıklığı yeniden günde bire düşürülebilir.

Plazma değişimine dirençli olgular immunosupresif tedaviye yanıt verebilir. İmmunosupresif tedavi siklofosamid veya vinkristin (2mg İV/hafta 2-14 hafta) şeklinde uygulanabilir. Siklosporin tedavisi diğer tedavilere yanıt alınamayan olgularda uygulanabilecek bir diğer seçenektir.

Splenektomi

Plazma değişimi ve immunosupresif tedaviye dirençli olgularda kalıcı remisyon sağlamak ya da nüks sıklığını azaltmak amacıyla splenektomi yapılabilir. Laparoskopik splenektomi trombosit sayısına bakılmaksızın güvenle uygulanabilen bir yöntemdir.

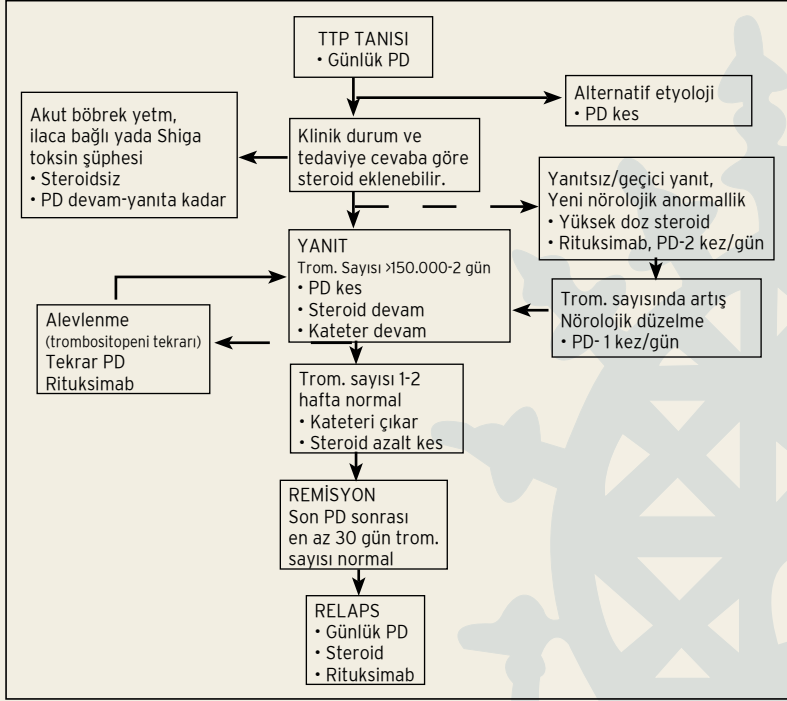
İyileşme sonrası izlem

İlk ay haftalık, sonrasında ayda bir kez hemogram ve LDH kontrolü 1 yıl süre ile yapılmalıdır. Herhangi bir yakınma/belirti gelişirse kontrol zamanı beklenmeden trombosit sayısına bakılmalıdır.

TTP öyküsü olan kişilerde infeksiyon, cerrahi, aşılama ve ilaç kullanımı gibi durumlar yakın izlem gerekir.



Gebelik ilişkili TTP'de sonraki gebelikler alevlenme olasılığı açısından yakından izlenmelidir.



Şekil 1. TTP'de tedavi yaklaşımı



Yararlanılan Kaynaklar

1. George J.N. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood 2010; 116 :4060.
2. Kaplan A. A., George James. Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura hemolytic uremic syndrome in adults. Uptodate review version Sept 2010.
3. Hoving J.A. Vesely S.K, Terrell DR. Et al. Survival and relapse in patient with thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood 2010; 115:1500.
4. George JN, Woodson RD, Kiss JE et al. Rituximab therapy for thrombotic thrombocytopenic purpura. J Clin Apher 2006; 21:49.

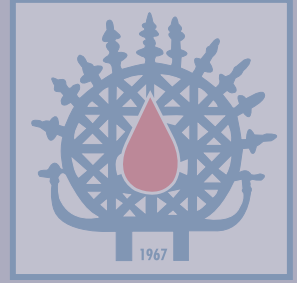
ULUSAL TEDAVİ REHBERİ 2011

HEPARİN İLİŞKİLİ TROMBOSİTOPENİ (HİT)

TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

II. BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





HEPARİN İLİŞKİLİ TROMBOSİTOPENİ (HİT) TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

GİRİŞ VE TANIMLAR

HİT, heparinin tetiklediği bir immün yanıt sonucu, trombositlerin antikor aracılı aktivasyonu ve buna bağlı tüketimi ile oluşan, trombositopeni ve tromboz ile karakterize geçici, edinsel bir sendromdur. HİT klinikopatolojik bir sendrom olup trombositopeni ve/veya trombozun oluşumunda heparine bağımlı, trombosit aktive eden IgG antikorların varlığı ile tanısı doğrulanır. Heparine bağlı immün olmayan trombositopenilerden ayrımının yapılması gereklidir (Tablo 9).

Tablo 9. İmmün ve immün olmayan HİT'in ayrımı

Değişkenler	İmmün HİT (Tip II)	İmmün olmayan HİT (Tip I)
Sıklık	%2-3	%10-30
Trombosit sayısındaki düşüş	Orta veya ağır	Hafif
Heparin başlanmasından sonra geçen süre	>5 gün (son 100 gün içinde heparin kullanmışsa daha kısa olabilir)	<5 gün
HİT antikorları	Yüksek	Yok
Tromboz riski	Var	Düşük
Tedavi	Heparin tedavisinin kesilmesi, alternatif antikoagulan verilmesi	Gözlem

TANI

Heparin kullanan hastalarda trombositopeni ve/veya tromboz gelişir ise HİT tanısı akla getirilmelidir. Klinik olasılık değerlendirme için 4T olasılık değerlendirme skorlaması yapılmalıdır (Tablo 10).

Tablo 10. Test öncesi olasılık değerlendirmesi: 4 T skortlama

Puan	2	1	0
Trombositopeni	Trombosit sayısında $> \%50$ düşüş veya en düşük değer $20-100 \times 10^9 / l$ arasında	Trombosit sayısında $\%30-50$ arasında düşüş veya en düşük değer $10-19 \times 10^9 / l$ arasında	Trombosit sayısında $< \%30$ 'den düşüş veya en düşük değer $< 10 \times 10^9 / l$
Trombosit sayısında düşüş zamanı	Tedavinin ilk 5-10 günü içinde veya $< ilk 24$ saat içinde ve son 30 gün içinde heparin kullanma öyküsü varsa	Heparin başlanmasından 10 gün sonra veya başlama zamanı kesin bilinmiyor ise veya tedavinin ilk 24 saati içinde ve son 31-100 gün içinde heparin kullanım öyküsü varsa	Heparin tedavisinin ilk 4 günü içinde (yakın zamanlarda heparin kullanımı olmayan hastalarda)
Tromboz veya diğer olaylar	Kanıtlanmış yeni tromboz; deri nekrozu veya heparin bolusundan sonra akut sistemik reaksiyon	İlerleyici, tekrarlayıcı veya sessiz tromboz; eritemli deri lezyonları	Bulgu yok
Trombositopeniye yol açabilecek diğer sebepler	Yok	Olası	Var

4 T' skorunun değerlendirilmesi

- Skor 0 - 3: HİT olasılığı düşük
- Skor 4 - 5: HİT olasılığı orta
- Skor 6 - 8: HİT olasılığı yüksek



Heparinin yapısı, kullanıldığı klinik durumlar ve hasta gruplarına bağlı olarak HİT gelişme riski tahmin edilerek gerekli takip ve tedaviler düzenlenir (Tablo 11).

Tablo 11. HİT gelişiminde risk faktörleri

Tahmini riskin >%1 olduğu hasta grubu • Profilaktik doz SH (>4gün) kullanan postoperatif hastalar • Terapötik doz SH (>4gün) kullanan postoperatif hastalar *
Tahmini riskin %0,1-%1 olduğu hasta grubu • Profilaktik veya terapötik doz SH (>4gün) kullanan medikal/ jinekolojik hastalar • Cerrahi sonrası DMAH (>4gün) kullanan hastalar • Cerrahi sonrası SH ile damar yolu yıkanan (>4gün) hastalar • SH'den sonra DMAH kullanan medikal/cerrahi hastalar
Tahmini riskin <%0,1 olduğu hasta grubu örnekleri • DMAH (>4gün) kullanan medikal/jinekolojik hastalar* • Sadece heparin ile damar yolu yıkanan medikal/jinekolojik hastalar • 4 günden kısa süre SH veya DMAH kullanan bütün hastalar

*Risk en belirgin olarak kardiyak cerrahi sonrası postoperatif dönemde gösterilmiştir.

*Bir çalışmada, DMAH alan medikal hastalarda HİT sıklığının %0,1-1 arasında olabileceği ileri sürülmüştür, fakat bu çalışma istatistiksel sınırlar dışındadır ve çalışmanın sonuçları doğrulanmamıştır.

SH: standart heparin

DMAH: düşük molekül ağırlıklı heparin

ÖNERİLER

HİT olasılığı için trombosit sayısının takibi

Heparin alan hastalarda HİT riski >%1 ve %0,1-%1 arasında olanlarda trombosit sayısı takip edilmelidir.

Kısa süre önce heparin alan hastalarda trombosit sayısının takibi:

Heparin tedavisi başlanacak hastalarda, son 100 gün içinde SH uygulanmış olma ihtimali varsa heparin tedavisinden hemen önce ve 24 saat sonra trombosit sayımı yapılmalıdır.



İV SH bolus verilimi sonrası anafilaktoid reaksiyonlar:

İV bolus SH verilmesini takiben 30 dk. içinde akut inflamatuvar, kardiyo-respiratuvar veya nörolojik belirti ve bulguların, ya da diğer beklenmedik klinik tabloların ortaya çıkması durumunda trombosit sayısına hemen bakılmalı ve bir önceki sayım ile karşılaştırılmalıdır.

Terapötik doz SH verilen hastalarda trombosit sayısının takibi:

Terapötik dozda SH verilen hastalarda 4-14. günler arasında 2-3 günde bir trombosit sayısı bakılmalıdır.

Antitrombotik profilaksi amacıyla post-operatif dönemde SH kullanan hastalarda trombosit sayısının takibi:

Post-operatif dönemde antitrombotik profilaksi amaçlı SH verilen ve klinik olarak HİT riski yüksek ($>1\%$) hastalarda postop. 4-14. günler arası veya SH sonlandırılıncaya kadar (hangisi önce olur ise), gūnaşırı trombosit sayısı bakılmalıdır.

HİT olasılığı düşük olan hastalarda (risk % 0.1- 1) trombosit sayısının takibi:

Profilaktik doz SH kullanan medikal/obstetrik hastalara, post-operatif profilaktik doz DMAH verilen hastalara, post-operatif intravasküler kateterleri SH ile yıkanan hastalara, öncesinde SH almış medikal/obstetrik hastalara DMAH verilirken, postop. 4-14. günler arası veya heparin sonlandırılana kadar (hangisi önce olur ise), en az 3 günde bir trombosit sayısı bakılmalıdır.

HİT olasılığı zayıf olanlarda (risk $<0.1\%$) trombosit sayısının takibi:

SH VE DMAH

Medikal ve obstetrik hastalara profilaktik DMAH verilirken, medikal hastaların intravasküler kateterlerinin SH ile yıkanmasında risk düşük olduğundan trombosit sayısının takibi gerekli değildir.

Fondaparinuks

Fondaparinuks uygulananlarda rutin trombosit takibi önerilmez.



Trombosit sayısı bakılmayan hastaların takibi:

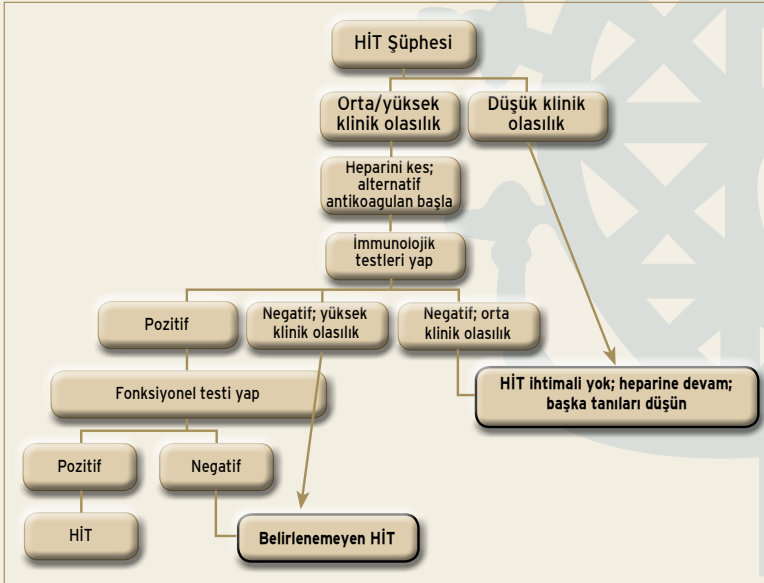
Ayaktan heparin uygulamalarında hastalara HİT bulguları hakkında bilgi verilmelidir.

Klinik bulguları HİT için yeterli olmayanlarda HİT antikorlarına bakılması:

Trombositopeni, tromboz, heparin ilişkili cilt lezyonu veya HİT tanısında olası diğer bulguların yokluğunda, heparin alanlarda, kardiyak veya vasküler cerrahi planlanan hastalarda, rutin olarak HİT antikor testi bakılmamalıdır.

Ne zaman HİT'den şüphelenilmelidir:

Son iki hafta içinde heparin almış veya halen almakta olan hastalarda, tedavinin 5-14. günlerinde başlangıç değerine göre trombosit sayısının % 50'den fazla düşmesi ve/veya tromboz olması durumunda HİT tanısı için araştırma yapılmalıdır.



Şekil 2. HİT tanı algoritması



TEDAVİ

Trombozlu veya trombozsuz HİT'in tedavisinde heparin dışı antikoagulanlar (HDA):

- Yüksek olasılıklı veya kanıtlanmış HİT'li hastalarda tromboz varlığına bakılmaksızın alternatif HDA'lar kullanılmalıdır (Tablo 12).
- Heparin tedavisine devam edilmesi veya vitamin K antagonistlerinin (VKA) kullanılması önerilmez.
- Yüksek olasılıklı veya kanıtlanmış HİT'li hastalarda DVT klinik bulgularının varlığına bakılmaksızın alt ekstremit venlerinin Doppler USG ile incelenmesi önerilir.
- Trombozsuz HİT'li hastalarda antikoagulasyon süresi bilinmemektedir. Heparinin kesilmesini izleyen ilk 30 gün içinde tromboz gelişme olasılığı bulunduğundan, en az 30 gün ve/veya trombosit sayısı tamamen normalleşerek bir plato çizene kadar HDA verilebilir.
- Trombozu bulunan HİT'li hastalarda antikoagulasyon süresi en az 3-6 ay olmalıdır.

HİT'li hastalarda vitamin K antagonistleri

Yüksek olasılıklı veya kanıtlanmış HİT'li hastalarda, trombosit sayısı en az $150 \times 10^9/l$ üzerine çıkana kadar VKA kullanılması önerilmez. Başlangıç dozu 5 mg/gün tercih edilir. HDA en az 5 gün olmak kaydıyla, trombosit sayısı sabitleşene ve INR hedef aralığa gelene kadar VKA ile birlikte verilir.

VKA kullanan hastalarda HİT gelişimi:

- VKA kullanımı sırasında HİT gelişen hastalarda VKA kesilerek etkisini geri döndürmek üzere K vitamini verilir (10 mg oral veya 5-10 mg İV).

HİT'de profilaktik trombosit transfüzyonu:

- Yüksek olasılıklı veya kanıtlanmış HİT'li hastalarda yaşamı tehdit eden kanama yoksa trombosit süspansiyonu verilmez.



Tablo 12. Yüksek olasılıklı veya kanıtlanmış HİT'li hastalarda kullanılan HDA'lar ve özellikleri (Argatroban, Lepirudin, Bivalirudin ve Danaparoid Türkiye'de mevcut değildir. Fondaparinuxs (Arixtra) Türkiye'de mevcut olup HİT'li hastalarda kullanımı için endikasyon dışı onay gerekmektedir.)

Değişkenler	Argatroban	Lepirudin	Bivalirudin	Danaparoid	Fondaparinux
Yapı	Sentetik, L- arginin türevi	Hirudinin rekombinant formu	Sentetik Peptit	Glikozaminoglukan karışımı	Sentetik Pentasakkarid
Aktivite	Direkt trombin inhibitörü	Antitrombin	Antitrombin	Anti-faktör Xa	Anti-faktör Xa
Atılım	Hepatobilyer	Böbrek	Enzimatik (%80), böbrek	Böbrek	Böbrek
Yarılma ömrü	40-50 dakika	80 dakika	25 dakika	18-24 saat	17-20 saat
Tedavi monitorizasyonu	aPTT x1.5-3 (tedavi öncesi)	aPTT x1.5-2 (tedavi öncesi)	aPTT x1.5-2.5 (tedavi öncesi)	Anti faktör Xa düzeyi 0.5-0.8 Ü/ml	Anti faktör Xa düzeyi
HİT'deki dozu	Başlangıç dozu 2 µg/kg/dk IV, bilirubin>1.5mg/dl, kalp yetersizliği, kardiyak cerrahi sonrası, anazarka ödem; 0.5-1.2 µg/kg/dk	0,2 mg/kg IV bolus (sadece uzuv veya hayati tehdit varsa), maksimal başlangıç infüzyon hızı 0,1 mg/kg/ saat	Başlangıç infüzyon hızı 0.15mg/kg/ saat IV	Bolus: 2,250 ünite IV, infüzyon, 400 ünite/saat 4 saat sonra, 300 unite/saat 4 saat sonra, 200 ünite/saat IV devamlı infüzyon, ardından anti-Xa düzeyi ile ayarlanır.	<50kg: 5 mg/gün 50-100kg: 7.5 mg/gün, >100 kg: 10 mg/ gün SC.
Doz Ayarlaması	Karaciğer yetersizliği	Böbrek yetersizliği	Böbrek yetersizliği	Böbrek yetersizliği, vücut ağırlığı	Böbrek yetersizliği



ÖZEL HASTA GRUPLARI

Öncesinde HİT geçirmiş, kardiyak ve vasküler cerrahi uygulanacak hastalar:

- HİT öyküsü olan ve HİT antikoru negatif bulunan hastalarda kardiyak cerrahide gerekli ise SH kullanılabilir.
- HİT geçirmiş ve HİT antikoru PF4 bağımlı enzim immunoassay'ler (EİA) ile pozitif fakat yıkanmış trombosit aktivasyon testleri negatif bulunan hastalarda kardiyak ve vasküler cerrahi sırasında SH kullanılabilir. (Eğer pre-operatif ve post-operatif antikoagulasyon gerekir ise HDA tercih edilmelidir)

Kardiyak cerrahi uygulanacak akut veya subakut HİT'li hastalarda tedavi:

- Akut HİT'li hastalarda (trombositopenik, HİT antikoru pozitif) kardiyak cerrahi yapılacak ise; eğer beklenebiliyor ise HİT düzelene ve antikoru negatifleşene veya zayıf pozitif olana kadar beklenmelidir.
- Kardiyopulmoner bay-pas süresince intraoperatif antikoagulasyon için veya 'off-pump' kardiyak cerrahi süresince bivaluridin kullanılabilir.
- Kardiyopulmoner bay-pas süresince intraoperatif antikoagulasyon için lepirudin de kullanılabilir.
- Subakut HİT'li (trombosit sayısı normalleşmiş ancak HİT antikor pozitifliği devam eden) hastalarda eğer mümkünse HİT antikoru negatifleşene (yıkanmış trombositlerde aktivasyon testi ile) kadar beklendikten sonra heparin kullanılması, HDA kullanımına tercih edilmelidir.
- Eğer cerrahi geciktirilemiyor ise HDA kullanımı, SH kullanımına tercih edilmelidir.

Perkutan koroner girişimler:

- Güçlü şüpheli veya doğrulanmış akut HİT'li kardiyak kateterizasyon veya perkütan koroner girişim (PCI) gerektiren



hastalarda heparin ve DMAH yerine HDA'lardan bivaluridin, argatroban, lepirudin veya danaparoid kullanılmalıdır.

- Öncesinde HİT tanısı konulan antikor negatif kardiyak kateterizasyon veya PCI gerektiren hastalara heparin ve DMAH yerine HDA'lardan bivaluridin, argatroban, lepirudin veya danaparoid kullanılmalıdır.

HİT saptanmış hemodiyaliz hastalarında tedavi:

- HİT saptanmış hemodiyaliz hastalarında danaparoid (anti-Xa 0.5-0.8 U/ml) ve lepirudin (aPTT 2.0-2.5) kullanılabilir.



Yararlanılan Kaynaklar

1. Warkentin TE, Greinacher A, Koster A, Lincoff AM; American College of Chest Physicians Chest. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008;133(6 Suppl):340S-380S.
2. Arepally GM, Ortel TL Clinical practice. Heparin induced thrombocytopenia. N Engl J Med 2006; 355:809-817
3. Cuker A. Heparin-induced thrombocytopenia: present and future. J Thromb Thrombolysis. Published online 15 February 2011.
4. Otis SA and Zehnder JL. Heparin-induced thrombocytopenia: Current status and diagnostic challenges. Am J Hematol 2010; 85:700-706.

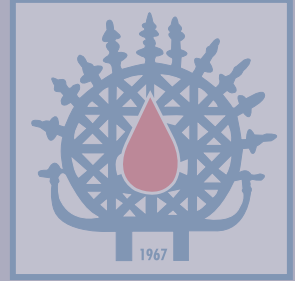
ULUSAL TEDAVİ REHBERİ 2011

İMMUN TROMBOSİTOPENİ

TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

III. BÖLÜM

■ TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





ERİŞKİNDE İMMUN TROMBOSİTOPENİ TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

Özet

A) TERMİNOLOJİ:

- 1) İTP Kısaltması: Purpura hastaların büyük bir kısmında olmadığı için İTP immün trombositopeni'nin kısaltması olarak kabul edilmiştir.
'İdyopatik ' terimi yerine 'primer' terimi kabul edilmiştir.
- 2) İTP'de trombositopeni eşik değeri $100 \times 10^9/l$ olarak kabul edilmiştir.
- 3) İTP etyolojide rol oynayan faktörlere göre primer ve sekonder İTP olarak iki gruba ayrılmıştır.
- 4) İTP evreleri yeniden tanımlanmıştır:
 - a. Yeni tanı konmuş İTP: Tanıdan itibaren ilk 3 ayı kapsar.
 - b. Persistan (ısrarcı) İTP: Tanıdan itibaren 3-12 aylarda olup spontan remisyona girmeyen veya tedavi kesildiğinde remisyonunda kalamayan olguları kapsar.
 - c. Kronik İTP: 12 ay veya daha fazla süren İTP bu grupta tanımlanır.
- 5) İTP şiddeti: Klinik olarak anlamlı kanama bulguları olan olgular ağır İTP olarak sınıflanmaktadır
- 6) Tedaviye yanıtın tanımlanması: Yanıt için kanama bulgularının olmaması gereklidir.
 - a. Tam yanıt: Trombosit sayısı $>100 \times 10^9/l$ olması
 - b. Yanıt: Trombosit sayısı $30-100 \times 10^9/l$ olan ve başlangıç trombosit sayısının en az 2 katına ulaşmış olgular
 - c. Yanıtsız: Trombosit sayısı $<30 \times 10^9/l$ olan ve başlangıç trombosit sayısının 2 katına ulaşamamış olgular.



- d. Kortikosteroid bağımlılığı: Trombosit sayısı $>30 \times 10^9/l$ olması veya kanamanın önlenmesi için devamlı veya aralıklı olarak en az 2 ay kortikosteroid kullanması gereken olgular. Bu olgular yanıtız kabul edilir.
- e. Refrakter İTP: Bu tanımlama için iki gereklilik mevcuttur:
Birincisi splenektomi uygulanmış olmalıdır. İkincisi splenektomi sonrası trombositopenik seyreden hastada kanama bulguları veya tedaviyi gerektirecek klinik koşullar olmalıdır.
- f. Bir veya daha fazla ilaca yanıtız İTP: Splenektomi yapılmamış/yapılamamış bir İTP hastasında bir çok tedavi şekline (kortikosteroid, İVlg, immunosupresifler v.b.) yanıtız trombositopeni bulunması olarak tanımlanır.

B) İTP TANISI:

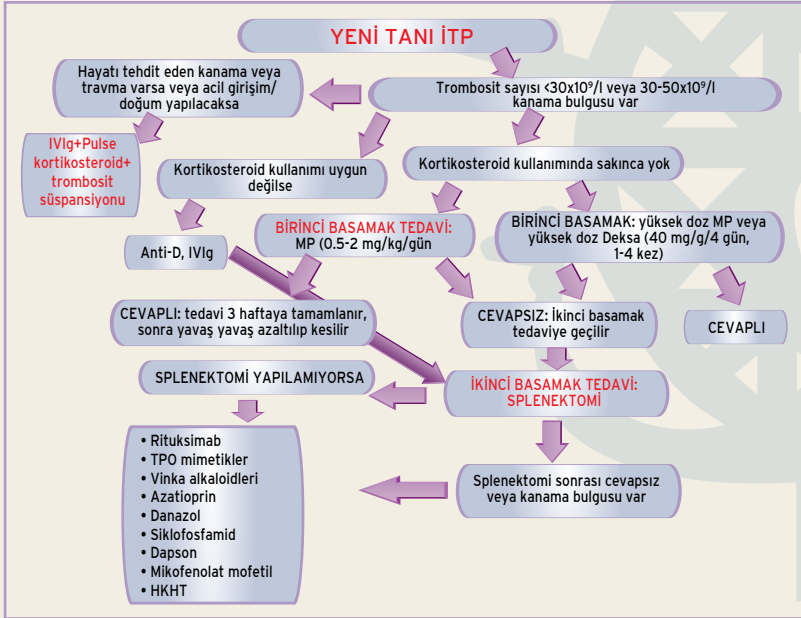
İTP'de tanı sekonder trombositopeni yapan nedenlerin dışlanması ile konur.

- 1) Hastanın kanama dışında yakınması olmamalıdır.
- 2) Anamnezde immün trombositopeniden sorumlu olabilecek aşılama, yakın zamanda geçirilmiş infeksiyonlar, tekrarlayan infeksiyon atakları (immün yetersizlik sendromları açısından), kronik hepatit öyküsü, gebelik morbiditesi, otoimmün hastalıklara ait öykü bulunmamalıdır.
- 3) Aile öyküsünde trombositopeni ve buna eşlik edecek anomaliler sorgulanmalıdır.
- 4) Fizik muayene kanama bulguları dışında normal olmalıdır.
- 5) Tam kan sayımında izole trombositopeni olmalıdır.
- 6) Periferik yaymada atipik hücre, şistositler, Döhle cisimciği, eritrosit ve lökositlerde displazi bulgusu olmamalıdır. Tedavi kararı, trombosit sayısının periferik yayma ile değerlendirilmesinden sonra verilmelidir.
- 7) Protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı normal olmalıdır.
- 8) Biyokimyasal analizler açıklanabilir nedenler dışında normal olmalıdır.



- 9) HİV, hepatit virüsleri (HCV, HBV) serolojisi bakılmalıdır.
- 10) Kan grubu tayini yapılmalıdır.
- 11) Helicobacter pylori testi: Üre-nefes testi veya dışkıda antijen bakılması önerilebilir.
- 12) Kemik iliği incelemesi: Erişkin hastalarda anamnez, fizik muayene, periferik kan incelemesi ve biyokimyasal incelemelerde bir anormallik saptanmadıysa kemik iliği incelemesine gerek yoktur. Ancak tanı sırasında veya hastanın izleminde primer İTP ile ilişkilendirilemeyen, başka bir hematolojik hastalık düşündürecek bulguları olanlarda, mutlaka kemik iliği incelemesi yapılmalıdır. 60 yaştan üstündeki hastalarda veya splenektomi yapılacak olan olgularda kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi yapılabilir.

C) ERİŞKİN İTP TEDAVİSİ



Şekil 3. Erişkinde İTP tedavisi



ERİŞKİNDE İMMUN TROMBOSİTOPENİ TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

I. GİRİŞ VE TANIMLAR

İmmun (idyopatik) trombositopenik purpura (İTP), trombositlere karşı oluşan otoantikörlerin trombositlerin yaşam sürelerini kısaltması sonucu gelişen ve trombositopeni ile seyreden edinsel bir hastalıktır. İTP’de periferik trombosit yıkımı, kemik iliğinde megakaryosit artışı ile karşılanmaya çalışılır. Ancak, anti-trombosit antikorları megakaryopoiezi de etkileyebilir: kemik iliğinde megakaryosit sayısı azalmış veya trombosit yapımı bozulmuş olabilir. Trombositopeninin derecesine göre kanama bulguları (sıklıkla purpurik deri lezyonları, mukozal kanamalar; nadiren iç organ kanamaları ve hayatı tehdit eden kanamalar) gelişir.

İTP çocuklarda genellikle bir infeksiyon veya aşılama sonrası akut olarak ortaya çıkar, kısa zamanda kendiliğinden düzelme eğilimindedir. Oysa erişkinlerde İTP genellikle kronik bir hastalık şeklindedir. Bu nedenle erişkin ve çocuk olgularda tedavi yaklaşımı bazı farklılıklar gösterir. Günümüz koşullarında İTP tanısını kesinleştirecek bir laboratuvar testi mevcut değildir. İmmun trombositopeni tanısı öncelikle trombositopeni yapan diğer nedenlerin dışlanması ile konmaktadır (Tablo 13).

Tablo 13. Trombositopeni nedenleri

1) Yalancı trombositopeni: Kanda dev trombositlerin olması, EDTA’ya bağlı aglütinasyon, trombosit satellitizmi ve GPIIb-IIIa antagonistlerinin kullanılması

2) Trombosit yapımının bozulması

a. Konjenital nedenler: Amegakaryositik trombositopeni, MYH9-ile ilişkili trombositopeniler (May Hegglin anomalisi, Fechtner sendromu, Ebstein sendromu ve Sebastian sendromu), Bernard Soulier sendromu, ailevi akdeniz makrotrombositopenisi, gri trombosit sendromu, TAR sendromu, Tip IIb-von Willebrand hastalığı.



b. Edinsel nedenler: Kemik iliğini infiltrate eden hastalıklar, miyelodisplastik sendrom, aplastik anemi, kemoterapi, radyoterapi, enfeksiyon hastalıkları (HIV, parvovirüs, CMV, tüberküloz, bruselloz ve diğerleri), B₁₂ vitamini ve folik asit eksiklikleri, paroksizmal nokturnal hemoglobinüri.

3) Trombosit yıkımının artması

a. İmmün yıkıma bağlı trombositopeni:

- i. Otoimmün trombositopeni: İmmün trombositopeni (İTP), sekonder (gebelik, enfeksiyonlar, kollajen doku hastalıkları, lenfoproliferatif hastalıklar ile birlikte gelişen) immün trombositopeni.
- ii. Alloimmün trombositopeni: Neonatal trombositopeni ve post-transfüzyon purpura
- iii. İlaça bağlı trombositopeni

b. İmmün olmayan trombosit yıkımı:

- i. Trombotik mikroanjiyopatiler: Trombotik trombositopenik purpura, hemolitik üremik sendrom, gebelikle ilişkili trombotik mikroanjiyopati
- ii. Dev hemanjiyomlarda trombosit yıkımı (Kasabach-Merritt fenomeni)
- iii. Tüketim koagülopatisi
- iv. Yabancı yüzeylerin trombositleri parçalaması
- v. Hemofagositozis

4) Trombositlerin anormal dağılımı

- a. Hipersplenizm
- b. Hipotermi
- c. Masif transfüzyon

Son yıllarda İTP konusunda yayınlanan uluslararası uzlaşI raporları ve rehberlerin yaptığı terminolojik değişiklikler Türk Hematoloji Derneğı tarafından da uygun bulunmuştur.

Buna göre:

1) **İTP kısaltması:** Purpura hastaların büyük bir kısmında olmadığı için İTP immün trombositopeni'nin kısaltması olarak kabul edilmiştir. 'İdyopatik' terimi yerine 'primer' terimi kabul edilmiştir.



2) **Trombositopeni sınırı:** Eşik değer $100 \times 10^9/l$ olarak kabul edilmiştir. Çünkü trombosit sayısı $100-150 \times 10^9/l$ arasında olan erişkinlerde herhangi bir klinik bulgu beklenmemektedir, tedavi endikasyonu yoktur. Üstelik, bu grupta takipte ağır trombositopeni gelişme riski düşüktür. Bu üst sınır, gebeliğe bağlı trombositopeniyi dışlamak için daha uygun bulunmuştur.

3) **İTP’de etyolojik değerlendirme:** İTP etyolojide rol oynayan faktörlere göre primer ve sekonder İTP olarak iki gruba ayrılmıştır:

a. **Primer İTP:** Primer İTP tek başına trombositopeni ($100 \times 10^9/l$) ile seyreden otoimmün bir hastalıktır. Primer İTP teşhisi bir dışlama tanısıdır, trombositopeni yapan diğer sebeplerin bulunmadığının gösterilmesi gerekir. Klinik ve laboratuvar olarak kesin İTP tanısını koymak mümkün değildir.

b. **Sekonder İTP:** Primer İTP dışındaki bütün immün trombositopeniler bu gruptadır (Tablo 14) Tanımlarken neden olan durum parantez içinde yazılır: ‘sekonder İTP (SLE ile ilişkili)’ gibi.

c. Fetal-neonatal alloimmün trombositopeni, posttransfüzyon purpura, heparine bağlı trombositopeni kavramları aynı şekilde kullanılır.

4) **İTP evreleri:** Hastalık tanıdan itibaren geçen süreye göre değerlendirilir:

a. **Yeni tanı konmuş İTP:** Tanıdan itibaren ilk 3 ayı kapsar.

b. **Persistan (ısrarcı) İTP:** Tanıdan itibaren 3-12 aylar arasında devam eden spontan remisyona girmeyen, veya tedavi kesildiğinde remisyonda kalamayan olguları kapsar. Bu dönemde hala spontan remisyona girme ihtimali mevcuttur.

c. **Kronik İTP:** 12 ay veya daha fazla süren İTP olguları bu grupta yer alır.

5) **İTP’nin şiddeti:** Basit purpurik lezyonlar dışında anlamlı mukozal kanamaları olan, hemorajik büller görülen, organ kanama bulguları olan olgular **ağır İTP** olarak adlandırılmıştır.

6) **Tedaviye yanıtın tanımlanması:** Cevap için mutlaka klinik bulguların da düzelmesi gereklidir. Parsiyel veya minimal cevap kriterlere alınmamıştır.



a. **Tam yanıt:** Tedavi sonrası trombosit sayısının $>100 \times 10^9/l$ olması

b. **Yanıt:** Trombosit sayısının $30-100 \times 10^9/l$ olması ve başlangıç trombosit sayısının en az 2 katına ulaşılması

c. **Yanıtsız:** Trombosit sayısı $<30 \times 10^9/l$ olan ve başlangıç trombosit sayısının 2 katına ulaşamamış olgular.

d. **Kortikosteroid bağımlılığı:** Trombosit sayısı $>30 \times 10^9/l$ olması veya kanamanın önlenmesi için devamlı veya aralıklı olarak en az 2 ay kortikosteroid kullanması gereken olgular. Bu durum diğer ilaçlar (azatiyoprine bağımlı vs). için de geçerli olabilir. Bu olgular cevapsız kabul edilmelidir.

e. **Refrakter İTP:** Bu tanımlama için iki gereklilik mevcuttur: Birincisi splenektomi uygulanmış olmalıdır. İkincisi splenektomi sonrası trombositopenik seyreden hastada kanama bulguları veya tedaviyi gerektirecek klinik koşullar olmalıdır. Splenektomi yapılmamış olgularda refrakter İTP'den söz edilemez.

f. **Bir veya daha fazla ilaca yanıtsız İTP:** Splenektomi yapılmamış/yapılamamış bir İTP hastasında bir çok tedavi şekline (kortikosteroid, İVİg, immunosupresifler v.b.) yanıtsız trombositopeni bulunması olarak tanımlanır.

Tablo 14. Sekonder immün trombositopeniler

1) Otoimmün hastalıklar: Sistemik lupus eritematozus, antifosfolipid sendromu v.b.
2) Enfeksiyonlar: Hepatit virüslerine bağlı akut ve kronik enfeksiyonlar (HCV, HBV), HIV, Parvovirüs, CMV, H.pylori enfeksiyonu, diğer sistemik enfeksiyonlar (tüberküloz, bruselloz)
3) İlaçlar
4) Aşılar
5) İmmün yetersizlik sendromları: 'Common variable immune deficiency' (CVID) ve diğer immün yetersizlikler
6) Lenfoproliferatif hastalıklar: kronik lenfositik lösemi, lenfomalar
7) Solid tümörler
8) Transfüzyon (post-transfüzyon purpura)



II. TANI

Erişkin İTP’de tanı sekonder trombositopeni yapan nedenlerin (Tablo 14) dışlanması ile konur. Tanı sırasında mutlaka değerlendirilmesi gereken basamaklar aşağıda belirtilmiştir:

1) Hastanın kanama dışında yakınması olmamalıdır: Ateş, kilo kaybı, terleme, bölgesel ağrı, eklem ağrısı, ağızda yaralar, karın sisliği, purpura dışında cilt döküntüleri, sarılık yakınmaları primer İTP ile uyumlu değildir.

2) Anamnezde immün trombositopeniden sorumlu olabilecek aşılama, yakın zamanda geçirilmiş infeksiyonlar, tekrarlayan infeksiyon atakları (immün yetersizlik sendromları açısından), kronik hepatit öyküsü, gebelik morbiditesi, otoimmün hastalıklara ait öykü bulunmamalıdır.

3) Aile öyküsünde trombositopeni ve buna eşlik edecek anomaliler (kalıtsal trombositopeni yapabilecek hastalıklara ait bulgular: iştihya sorunları, böbrek yetersizliği, iskelet anomalileri vb sorgulanmalıdır).

4) Fizik muayene kanama bulguları dışında normal olmalıdır. Palpabl organomegali varlığında sekonder nedenler mutlaka dışlanmalıdır.

5) Tam kan sayımında izole trombositopeni olmalıdır. Anemi varsa bu demir eksikliği anemisi gibi açıklanabilir bir nedene dayanmalıdır. Direkt antiglobulin (Coombs) testi ve retikülosit sayımı (Evans sendromu açısından) yapılmalıdır.

6) Periferik yaymada atipik hücre, şistositler, Döhle cisimciği, eritrosit ve lökositlerde displazi bulgusu olmamalıdır. Dev trombositler görülebilir, trombosit sayısının otomatik kan sayım cihazından çıkan sonuç ile uyumluluğu mutlaka kontrol edilmelidir, yalancı trombositopeni dışlanmalıdır. Tedavi kararı, trombosit sayısının periferik yayma ile değerlendirilmesinden sonra verilmelidir.

7) Protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı normal olmalıdır.



8) Biyokimyasal analizde eritrosit sedimentasyon hızı, karaciğer enzimleri, LDH, kreatinin, protein elektroforezinde gama globulin miktarı, serum immunoglobulin düzeyleri ve bilirubinler açıklanabilir nedenler dışında normal olmalıdır.

9) HIV, hepatit virüsleri (HCV, HBV) serolojisi bakılmalıdır.

10) Kan grubu tayini yapılmalıdır.

11) Helicobacter pylori testi:Üre-nefes testi veya dışkıda antijen bakılması önerilmektedir.

12) Kemik iliği incelemesi (kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi): Erişkin hastalarda anamnez, fizik muayene, periferik kan incelemesi ve biyokimyasal incelemelerde bir anormallik saptanmadıysa kemik iliği incelemesine gerek yoktur. Ancak tanı sırasında veya izleminde primer İTP ile ilişkilendirilemeyen, başka hematolojik hastalık düşündürecek bulguları olanlarda mutlaka kemik iliği incelemesi yapılmalıdır. 60 yaşın üstündeki hastalarda veya splenektomi yapılacak olan olgularda kemik iliği incelemesi yapılabilir. İTP hastalarının ilk değerlendirmelerinde eğer SLE ve antifosfolipid sendromu düşündüren bulgular varsa veya aPTZ testi uzamışsa antifosfolipid antikorları, ANA, anti-ds-DNA, serum kompleman düzeyleri testleri istenmelidir. Ayrıca trombosit glikoproteinlerine özgü anti-trombosit antikorları, antitiroid antikorları ve tiroid fonksiyon testleri, doğurganlık yaşındaki kadınlarda gebelik testi, diğer akut veya ısrarcı infeksiyonlar (CMV, parvovirüs gibi) açısından testler yapılabilir. Ancak TPO, retikule trombosit, trombosit yaşam süresi analizleri, kanama zamanı ve anti-trombosit antikorları testlerine bakılması gerekli değildir.

III. TEDAVİ

Erişkin İTP'de tedavinin ana hedefi hastada majör kanamayı önleyebilecek güvenli bir trombosit sayısına ulaşmaktır, trombosit değerini tamamen normale getirmek değildir. Fatal kanama riski oldukça düşüktür, daha çok yaşlı ve kanamaya neden olabilecek ek hastalığı (Tablo 15) olanlarda veya ilaç kullanımında (aspirin, coumadin, NSAİİ v.b.) ağır kanama riski yükselmektedir.



Tablo 15. İTP hastalarında kanama riskini artıran durumlar

1) İleri yaş (>60-65)
2) Daha önce geçirilmiş kanama öyküsü
3) Gastrointestinal sorunlar: aktif peptik ülser hastalığı, inflamatuvar barsak hastalığı vb.
4) İlaçlar: Antikoagulan ilaçlar, antiagregan ilaçlar, NSAİİ'ler, kemoterapotikler, kinin v.b.
5) Hemostazı bozacak başka sorunların olması: Karaciğer sirozu, üremi, koagülasyon bozuklukları v.b.
6) Kontrolsüz hipertansiyon
7) Kafa travması ve diğer travmatik olaylar, cerrahi girişim, doğum
8) Yaşam biçimi, meslek koşulları
9) Gıdalar ve gıda ekleri: bitki çayları, tonik, tahin

Erişkinde tedaviye başlamayı gerektirecek eşik trombosit değeri tartışmalıdır, önemli olan hastanın kanama bulgularıdır. Trombosit sayısı $>30 \times 10^9/l$ olan ve herhangi bir kanama bulgusu olmayan hastalar kanama riskini artıracak durumlar açısından (Tablo 15) değerlendirilmelidir. Eğer bir kontrendikasyon yok ise tedavisiz takip edilmelidir. Trombosit sayısı $<30 \times 10^9/l$ olanlarda veya trombosit sayısı $>30 \times 10^9/l$ olup anlamlı kanama bulgusu olan hastalarda tedaviye başlanmalıdır.

A) YENİ TANI KONMUŞ İTP HASTASINDA BİRİNCİ BASAMAK TEDAVİ

1) Kortikosteroid tedavisi: Birinci basamakta erişkinde ilk tercih edilen ilaçtır. Ülkemiz koşullarında metilprednizolon (MP) 0.5-2 mg/kg önerilir. Bu tedavi 3 hafta sürmeli, sonra yavaş yavaş azaltılarak kesilmelidir. Bu tedavinin kısa süreli yüksek doz tedavi veya İVİg'e kıyasla daha uzun süreli yanıt oluşturduğu bilinmektedir. Ancak en önemli komplikasyonları Cushingoid görünüm, hipertansiyon, kan şekerinde yükselme, psikoz, peptik yakınmalar ve osteopenidir.

Bu komplikasyonlardan kaçınmak için trombosit sayısı $100 \times 10^9/l$ 'yi bulunca steroid dozu yarıya inilerek, tedavi yarı dozda 3 haftaya tamamlanabilir. Bir diğer yaklaşım yüksek doz kısa süreli



kortikosteroid tedavisidir: yüksek doz MP (500 mg-1 g/gün), yüksek doz deksametazon (40 mg/gün/4 gün ayda bir kez; 40 mg/gün/4 gün 14 günde bir toplam 4 kez) kullanılmasıdır. Eğer 4 hafta kullanılan kortikosteroid tedavisine yanıt alınamamış ise ilaç kesilmelidir.

2) Anti-D: Eğer İTP hastasında birinci basamakta kortikosteroid kullanımına kontrendikasyon varsa, hasta **Rh-pozitif** ise, hastada **otoimmün hemolitik anemi** (Evans sendromu) **yok** ise ve daha önce **splenektomi yapılmamış** ise Anti-D tedavisi kullanılabilir. Rutin dozu 50 mg/kg'dır, 75 mg/kg uygulandığında İVİg ile aynı düzeyde yanıt alındığını gösteren çalışmalar vardır. İnfüzyon süresinin kısa olması, etki süresinin uzun olması (3-4 hafta, bazı hastalarda bir kaç aya uzayabilir) İVİg'ye kıyasla üstünlükleridir. Ateş, titreme gibi infüzyon reaksiyonları nedeniyle mutlaka premedikasyon gereklidir. Hemoliz bu tedavinin kaçınılmaz sonucudur, ancak bazen çok ağır hatta fatal hemoliz gerçekleşebilir. Anti-D kullanımına bağlı gelişen YDP ve akut böbrek yetersizliği bildirilmiştir.

3) İVİg: Hızlı yanıt oluşturur ve kortikosteroidlere eş yanıt oranları vardır, ancak yanıt kısa sürelidir. Doz 1 g/kg/1-2 gündür. Tedavi pahalıdır. Yan etkileri: Baş ağrısı, ateş, titreme, halsizlik, bulantı, ishal, taşikardi, aritmi, böbrek yetersizliği, tromboz ve aseptik menenjit olarak sayılabilir. IgA içeren İVİg preparatları konjenital IgA eksikliği olanlarda anafilaktik reaksiyona neden olabilir, bu olgulara IgA içermeyen İVİg verilmelidir.

B) ERİŞKİN İTP'DE ACİL TEDAVİ

Trombositopenik gastrointestinal sistem kanaması, kafa içi kanama veya masif üriner sistem kanaması gibi yaşamı tehdit eden durumlarda; travma sonrası masif kanamalarda; operasyon veya doğum öncesinde acil olarak trombosit sayısını yükseltmek gerektiğinde hızlı etkili ilaçlar kullanılır: İVİg (1 g/kg tek veya gerekirse 2 doz) + kortikosteroid (pulse veya orta-yüksek doz) ardından trombosit süspansiyonu desteği en çok tercih edilen kombinasyondur. Acil, yaşamı tehdit eden kanama olması dışında İTP hastalarında trombosit süspansiyonları ile trombositopeniyi düzeltmeye çalışmak trombositlerin hızla parçalanmasına neden olacağından doğru değildir. Eğer trombosit süspansiyonu verilmesi gerekiyorsa İVİg ve/veya pulse kortikosteroid uygulamasından



sonra yapılması, transfüze edilen trombositlerin yaşam süresini arttırabilir. Anti-D'nin etkisi 4-5 günde başladığı için, acil olgularda tek başına ilk seçenek olarak düşünülemez. Acil splenektomi ciddi kanama riski nedeniyle ancak çok deneyimli merkezlerde uygulanabilir. Antifibrinolitik ilaçlar kanama miktarını azaltabilir. Plazmaferez tedavisinin bu hastalarda yeri yoktur.

C) ERİŞKİN İTP'DE İKİNCİ BASAMAK TEDAVİ

İkinci basamak tedavide eğer bir engel yok ise, splenektomi yapılmalıdır. Eğer hastada splenektomi yapılmasına engel bir durum söz konusuysa, alternatif tedaviler gündeme gelebilir:

Splenektomi: Splenektomi klinik tabloya bağlı olarak, mümkünse altıncı aydan sonraya bırakılmalıdır, çünkü bu dönemde hala spontan remisyon olasılığı mevcuttur. Ancak birden fazla ilaca yanıtız ve ağır kanama bulguları olan yeni başlangıçlı veya persistan (ısrarcı) İTP'de daha erken gündeme gelebilir. Splenektomiye %80 hasta yanıt verir, %66'sında yanıt kalıcıdır ve en az 5 yıl boyunca ek tedavi gerekmez. Tam yanıt olmayanlarda da kısmi veya geçici yanıt gözlenir. %14 hasta yanıtızdır, yanıtlı %20 hastada da yanıt zaman içinde kaybolur. Splenektomi açık veya laparoskopik yapılabilir. Aksesuar dalak operasyon öncesinde mutlaka araştırılmalıdır. Splenektomi komplikasyonları: kanama, infeksiyon ve trombozudur. Mortalite oranları açık operasyonda %1, laparoskopikte %0.2 olarak bildirilmektedir. Komplikasyon oranları 65 yaş üstü hastalarda ve ek hastalıkları olanlarda daha fazladır. Splenektomiden en az 4 hafta öncesinde veya 2 hafta sonrasında Hemofilus İnfluenza, pnömokok ve meningokok aşılarının yapılması gereklidir. Splenektomi sonrası beş yılda bir pnömokok ve meningokok aşıları tekrarlanmalıdır. Son 6 ayda rituksimab almış olgularda aşılama yeterli olmayabilir, bu hastalarda B hücreleri düzeldiği zaman tekrarlanmalıdır (Bu konuda THD'nin ortak önerisi oluşturulmalıdır).

Ritüksimab: İTP'de splenektomi dışında kür sağlayabilecek ikinci tedavi yöntemidir. Ritüksimaba yanıt %60 civarındadır; bunların %40'ı tam yanıt şeklindedir. Yanıt 1-2. veya 6-8. haftalarda ortaya çıkabilir. Başlangıçta yanıtlı olguların %15-20'sinde 5 yıl ve daha fazla süre yanıt devam eder. Hastaların çoğunda yanıt 1 yıldan uzun süreyle devam eder, hastalığı nüks edenlerde tekrar ritüksimab uygulamakla yeniden yanıt oluşturulabilir. Optimal dozu



belli değildir: 375 mg/m² veya 100 mg/m² haftada bir, toplam 4 doz uygulanabilmektedir. Düşük dozda yanıtı ulaşma süresi daha uzundur. Yüksek doz deksametazon ile kombine edildiğinde cevap oranlarının yüksek olduğu bildirilmiştir. Rituksimab aktif hepatit B olan olgularda kullanılmaz. En ciddi yan etkileri progresif multifokal lökoensefalopati, serum hastalığı ve anafilaktik reaksiyonlardır. İTP'de rituksimab kullanımının uzun dönem yan etkileri konusunda yeterli veri yoktur. Rituksimab kullanılmış 313 İTP hastasını değerlendiren bir analizde, 19 hastada majör istenmeyen olay olduğu (10 hastada yaşamı tehdit eden komplikasyon, 9 hastada ölüm) bildirilmiştir, mortalite oranı %2.9 olarak belirtilmektedir, bu oran splenektomide görülen mortalite oranlarından çok daha yüksektir.

TPO-reseptör agonistleri: Romiplostim ve Eltrombopag TPO reseptörünü aktive ederek trombosit yapımını artırır. Romiplostim: 1-10 mg/kg dozlarında, haftada bir, cilt altı enjeksiyon şeklinde kullanılır. Yanıt 1-4 haftada ortaya çıkar, ilaç devam edildiği sürece yanıt korunur. Eltrombopag: 25, 50, 75 mg/gün dozlarında oral olarak kullanılmaktadır. Etkisi ikinci haftadan sonra başlamaktadır. Her iki ilaç da splenektomi olan ve olmayan hastalarda benzer etkilere sahiptir. Bu ilaçlarla hastaların %20'sinde başağrısı, halsizlik, burun kanaması, artralji gibi kolay halledilebilir yan etkiler görülür. Ancak TPO reseptör agonistlerinin en önemli istenmeyen etkileri, ilacın kesilmesi ile ortaya çıkan rebound trombositopeni (trombosit değerinin başlangıç değerine göre %10 daha azalması), kemik iliğinde retikülin lif artışı ve trombotik komplikasyonlardır. Eltrombopag kullanan hastaların %13'ünde karaciğer testlerinde bozulma görülebilir. Bu ilaçların uzun süreli kullanımına ait güvenlik verileri henüz yeterli değildir.

Diğer tedaviler (bkz. Tablo 16)

**Tablo 16. Erişkin İTP'de ikinci basamak ve sonrasında kullanılabilen diğer tedaviler**

İlaç	Doz	Yanıtın başlama süresi (gün)	Tepe yanıt süresi (gün)
Azatiyoprin	50-150 mg/g	30-90	30-180
Siklofosfamid	1-2 mg/kg/g		
Vinka alkaloidleri	1-2 mg/haftada bir 4 doz	7-14	7-42
Siklosporin	2.5-3 mg/kg/g		
Danazol*	10-15 mg/kg/g	14-90	28-180
Dapson**	75-100 mg/g		
Mikofenolat mofetil	250-1000 mg/g		

* Danazol post menopozal kadınlarda kullanılabilir, ancak hirsutizm-virilizm yan etkisi özellikle genç kadınlarda rahatsız edicidir.

** Dapson: İTP tedavisinde az sayıda hastada başarılı sonuç bildirilmiştir. Glukoz-6 fosfat dehidrogenaz eksikliğinde hemoliz yapacağı unutulmamalıdır.

D) REFRAKTER İTP'DE TEDAVİ

Splenektomi sonrasında %20 olguda hemostazı sağlamaya yetecek kadar trombosit düzeyine ulaşılamayabilir. Bu hastaların bir kısmı trombosit sayısının $10 \times 10^9/l$ 'nin altında olmasını tolere edebilir, yaşam kalitesi etkilenmeyebilir. Ancak bazı hastalarda ciddi kanama bulguları, ölüm riski, yaşam kalitesinde belirgin azalma gözlenir. Bu hastalarda tedavi yaklaşımı belirlenirken hastanın medikal ve sosyal koşulları, ilaçların yan etkileri, maliyetleri gibi bir çok faktör göz önüne alınarak tedavinin kişiselleştirilmesi önerilir. Refrakter İTP'de kullanılabilen tedavi seçenekleri Tablo 17'de sıralanmıştır.



Tablo 17. Refrakter İTP'de tedavi seçenekleri

Rituksimab
TPO mimetikler
Azatiyoprin
Vinka alkaloidleri
Siklofosfamid
Danazol
Siklosporin
Dapson
Mikofenolat mofetil

Refrakter, kanama bulguları olan ve birden fazla ilaca yanıtızsız hastalarda **kombine kemoterapi** (Siklofosfamid, prednizon, vinkristin, azatiyoprin veya etoposid), **Campath-1H** (immunosupresif etkisi çok şiddetlidir, yaşamı tehdit eden infeksiyonlara neden olabilir) ve **hematopoietik kök hücre nakli** (otolog ve allojeneik kök hücre nakli) uygulamaları bildirilmiştir. Ancak bu tedaviler oldukça toksiktir, pahalıdır ve uzun dönem yan etkileri bilinmemektedir.

Kolşisin, C vitamini, interferon-alfa, protein A immunadsorbsiyon kolonu, plazmaferez, rekombinant faktör VIIa kullanımının erişkin İTP hastalarında yararı olmadığı gösterilmiştir.

Destek Tedavileri: İTP hastalarında kanama bulgularını azaltarak yaşam kalitesini artıran destek tedavilerinden mutlaka yararlanılmalıdır. Antifibrinolitikler (traneksamik asit), menstruel kanamaları engellemek için hormon tedavisi veya hormonlu rahim içi araç uygulamaları destek tedavilere örnektir.

GEBELİK VE İTP

Gebelikte trombositopeni yapan pek çok neden mevcuttur (Tablo 18). Gebelerin yaklaşık %5-7'sinde herhangi bir patolojik durum olmadığı halde trombosit değeri ikinci trimesterden itibaren azalabilir. **Gestasyonel trombositopeni** olarak adlandırılan bu durumda trombosit değeri genellikle $70 \times 10^9/l$ değerinin üzerindedir, kanama riski yoktur, bebekte trombositopeniye yol açmaz.



Etyopatogeneizde hemodilüsyon, endotel hasarı, plasentanin trombositleri tüketmesi, gebelik sırasında megakaryopoezin baskılanması sayılabilir. Trombosit sayısı doğumdan hemen sonra normale döner. Gebelikte eğer birinci trimesterden itibaren izole trombositopeni varsa ve trombosit değeri herhangi bir trimesterde $<50 \times 10^9/l$ oluyorsa, öncelikle İTP düşünülmelidir. Daha önce İTP tedavisi görmüş olgularda gebelik sırasında İTP tekrarlayabilir, bilinen kronik İTP'li hastalarda trombosit sayısı daha da düşebilir veya ilk atak gebelikte ortaya çıkabilir.

Tablo 18. Gebelikte trombositopeni nedenleri

1) Gestasyonel trombositopeni
2) Otoimmün trombositopenik purpura
3) Pre-eklampsi, eklampsi
4) Sistemik lupus eritematozus, antifosfolipid sendromu
5) HELLP sendromu
6) Trombotik trombositopenik purpura
7) Gebeliğin akut yağlı karaciğeri
8) Folat eksikliği
9) Kemik iliği yetersizliği

Gebelerde İTP tanısı için diğer tüm trombositopeni sebeplerinin dışlanması gereklidir (Tablo 18). Tanıda erişkin İTP hastalarının tanı algoritması kullanılır. Atipik belirti ve bulgu yoksa kemik iliği incelemesine gerek yoktur. Maternal anti-trombosit antikor ölçümünün tanıda yeri yoktur. Gebe İTP takibinde deneyimli kadın doğum hekimi, hematoloji, anestezi ve neonatoloji uzmanları birlikte çalışmalıdır. Trombosit sayısı gebeliğin son trimesterinde daha düşük olacağından sık ölçümlerle tedavi ve takibe karar verilmelidir. Amaç peripartum dönemde güvenli bir trombosit sayısı sağlamaktır. Birinci ve ikinci trimesterde semptomatik hastalara, trombosit sayısı $<20-30 \times 10^9/l$ olanlara, amniyosentez v.b. işlem gerekenlere trombosit sayısını yükseltecek tedaviler yapılabilir. Doğum, spinal ve epidural anestezi için trombosit değerleri tartışmalıdır; genel olarak $70 \times 10^9/l$ üzerinde olması hedeflenmektedir.



Gebe İTP'de tedavi seçenekleri

Kortikosteroidler ve/veya İVİg ilk basamakta tercih edilir. Anti-D ve splenektomi az sayıda olguda uygulanmıştır. Azatiyoprin ve rituksimab yanıtı az olgularda seçilebilir. Danazol, vinka alkaloidleri, TPO-reseptör agonistleri, azatiyoprin dışındaki immunosupresiflerin kullanımı önerilmez.

Kortikosteroidler: Düşük doz başlanmalıdır, efektif trombosit sayısını sağlayacak en düşük dozlarla devam edilmelidir. Gebeliğin son haftalarında trombositopeni ağırlaşabileceği için azaltma yapılırken dikkat edilmelidir. Gebelerde kortikosteroidlerin yan etkileri (hipertansiyon, osteopeni, hiperglisemi, aşırı kilo alma ve psikoz eğilimi) daha fazla olabilir. Doğum sonrasında genellikle yavaş yavaş azaltılarak kesilir.

İVİg: Eğer kortikosteroid tedavi etkili değilse, ciddi yan etkileri olursa, veya hızla trombosit sayısını yükseltmek gerekliyse İVİg kullanılabilir.

Anti-D: Splenektomi yapılmamış ve Rh-pozitif gebelerde kullanılabilir. İkinci ve üçüncü trimesterde anne ve fetusta güvenle kullanılabilir. Anne ve bebekte hemolitik anemiye neden olabilir. Yenidoğan sarılığını şiddetlendirebilir.

Kombine tedavi: Birinci basamak tedaviye yanıt az olgularda kanama varsa veya doğum gerçekleşecekse kombine tedaviler uygulanabilir: İVİg + yüksek doz MP + trombosit süspansiyonları gibi.

Azatiyoprin: Azatiyoprinin (böbrek transplantasyonu ve SLE verilerine dayanılarak) gebelerde güvenle kullanılabileceği bildirilmektedir. Ancak etkinliği tartışmalıdır.

Ritüksimab: Ritüksimab ile lenfomalı gebe kadınlara ait veriler bulunmaktadır, gebe İTP'de etkinliği ve toksisitesi konusunda güvenilir bilgi yoktur. Birinci basamak tedaviye yanıt az olgularda splenektomi yapılacaksa en uygun zaman 2. trimesterdir, ancak çok deneyimli ve olası komplikasyonlar açısından donanımlı merkezlerde uygulanması önerilir. Aşılama splenektomi öncesinde veya gebelik sonunda yapılabilir.



İTP'li gebede doğum

Epidural anestezi için güvenli trombosit sayısı tartışmalıdır ($>70-100 \times 10^9/l$ önerilir). Eğer hastanın ek hemostaz sorunu yoksa, PZ - aPTZ - fibrinojen normalse, purpura yoksa, deneyimli anesteziistler $50 \times 10^9/l$ ile de yapılabileceğini ileri sürmektedir. İTP'li anneden doğan bebekte trombositopeni oranları %3 civarındadır. Bebeğe ağır trombositopeni olsa bile intrakranyal kanama riski oldukça düşüktür, bu nedenle doğumun hangi yolla yapılacağı (vajinal/sectio), tamamen obstetrik değerlendirmeye dayandırılmalıdır. Trombositopeniye rağmen İTP'li gebelerde VTE açısından uyanık olunmalıdır. Postpartum en azından VTE'ye karşı mekanik önlemler (varis corabı, aralıklı pnomatik kompresyon gibi) alınmalıdır.



ÇOCUK VE ERGENLERDE İMMUN TROMBOSİTOPENİ TANİ VE TEDAVİ KILAVUZU

I. GİRİŞ VE TANİ

İTP, çocukluk çağında görülen trombositopeninin en sık nedenidir. Çocuklarda erişkinlerden farklı olarak yeni tanılı İTP'li hastaların %50-80'inde son 1-3 hafta içinde geçirilmiş infeksiyon (çoğunlukla viral) öyküsü vardır. İTP kızamık, MMR gibi canlı virus aşılardan sonra da gelişebilir. Çocukluk çağında da İTP tanısı sekonder trombositopeni yapan nedenlerin (Tablo 13) dışlanması ile konulur. Tanı sırasında mutlaka değerlendirilmesi gereken basamaklar erişkin hastalardaki gibidir. Öyküde Tablo 19'da belirtilen özelliklerin sorgulanması önemlidir.

A) KLİNİK VE FİZİK MUAYENE BULGULARI

Purpura dışında fizik muayene bulguları normaldir. Viral infeksiyon sonrası İTP gelişen olguların yaklaşık %10'unda hafif splenomegali saptanabilir, ancak hepatomegali ve lenfadenomegali yoktur. Splenomegalinin olması lösemi, SLE, enfeksiyöz mononukleoz ya da hipersplenizm olasılığını akla getirmelidir. Viral hastalık gibi bir neden olmadıkça genellikle servikal lenfadenopati de yoktur (Tablo 19).

Tablo 19. İTP'de öykü ve fizik muayenede dikkat edilecek noktalar

Öykü	Fizik Muayene
Kanama semptomları Kanamanın tipi Kanamanın şiddeti Kanamanın süresi Daha önceki kanamaların hikayesi	Kanama bulguları Kanamanın tipi (retinal kanama dahil) Kanamanın şiddeti Karaciğer, dalak ve lenf nodu palpasyonu
Sistemik semptomlar Son dört hafta içinde geçirilmiş enfeksiyon veya aşılanma hikayesi İmmün yetersizliği düşündürecek tekrarlayan enfeksiyon hikayesi Otoimmün hastalık semptomları	Kemik hassasiyeti İnfeksiyon bulguları Konjenital hastalığı destekleyen dismorfik bulguların bulunması ve spesifik konjenital sendromların dışlanması
İlaçlar Heparin, sulfanamidler, karbamazepin, sodyum valproat, digoksin, kinidin/kinin, v.b. ilaç trombositopeniye sebep olabilir; ASA kanamayı artırabilir.	İskelet sistemi muayenesi (Fanconi aplastik anemisi, TAR sendromu, vb)
Maternal HIV dahil HIV enfeksiyonu riski Trombositopeni veya kanama hastalıklarına yönelik aile hikayesi Altı aydan küçük bebeklerde perinatal ve maternal öykü Kanama riskini arttıracabilecek diğer durumlar Yaşam şekli (travmatik aktiviteler, vb)	

Kanamanın ciddiyeti trombosit sayısına bağlı olmaksızın, sadece semptom ve bulgulara dayanarak sınıflandırılabilir. Bu sınıflandırmaya göre:

1. Semptomsuz

2. **Hafif semptomlar:** Çok az sayıda peteşi ve ekimoz, nadiren minör epistaksis vardır. Günlük yaşam çok az etkilenir.



3. **Orta derecede semptomlar:** Daha ciddi cilt ve mukoza lezyonları, sorun yaratan epistaksis ve menoraji vardır.

4. **Ağır semptomlar:** Transfüzyon ya da hastaneye yatış gerektiren kanama (menoraji, epistaksis, meleno) epizodları mevcuttur, yaşam kalitesi ciddi şekilde etkilenir.

B) LABORATUVAR BULGULARI

Tam kan sayımında izole trombositopeni vardır. Yaygın kanama bulguları olanlarda trombosit sayısı sıklıkla $<20 \times 10^9/l$ 'dir; ortalama trombosit hacmi (MPV) artmıştır. Kan kaybı miktarı ile orantılı anemi olabilir. Tam kan sayımında saptanan trombositopeni parmak ucundan hazırlanmış çevresel kan yaymasının değerlendirilmesi ile doğrulanarak, psödotrombositopeni ve diğer hematolojik nedenlerin bulunmadığı kanıtlanmalıdır. İTP'de trombosit MPV'si büyük olduğu için kan sayımında bu hücreler küçük lenfosit olarak sayılabilir ve gerçek trombosit değerlerinden düşük değerler saptanabilir. Çevresel kan yaymasında trombosit morfolojisi ve küme oluşumu yanında, eritrosit ve lökosit morfolojisi de değerlendirilmelidir (Tablo 20).

Pıhtılaşma testlerinde kanama zamanı genellikle uzun, protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı ve fibrinojen düzeyi normaldir.

Kemik iliği aspirasyonunda (KİA) megakaryositler artmış ve sıklıkla immatüredür, tomurcuklanma yoktur, eritroid ve miyeloid hücreler normaldir, nadiren eozinofil artışı görülebilir, belirgin kan kaybı varsa eritroid hiperplazi saptanır. Yeni tanılı hastada KİA endikasyonları:

1) Kan sayımında/çevresel kan yaymasında izole trombositopeni dışında bozukluk olması

2) Hastada sistemik semptom (kemik ağrısı, açıklanamayan splenomegali) bulunması

3) Birinci basamak tedavilere minimal yanıt alınması ya da hiç yanıt alınmaması

Steroid tedavisi başlanacak hastaya öncesinde kemik iliği aspirasyonu yapılması konusu halen tartışmalıdır.



**Tablo 20. İTP'li olgularda çevresel kan yaymasının
incelemesinde dikkat edilecek noktalar**

A. İTP tanısı ile uyumlu bulgular

- Trombositopeni (trombositler normal veya normalden biraz büyük hacimde olabilir, ancak eritrosit büyüklüğüne yakın dev trombositler olmamalıdır)
- Eritrosit morfolojisi normal olmalıdır.
- Retikülosit sayısı normal olmalıdır.
- Lökositöz veya lökopeni olmamalı, lökosit morfolojisi normal olmalıdır.
- Anemi kanama ile ortaya çıkabilir.
- Akut kanama nedeniyle nötrofili olabilir.
- Eozinofili ve nadiren lenfositöz saptanabilir.

B. İTP tanısı ile uyumlu olmayan bulgular

- Dev trombositlerin çoğunlukta olması
- Eritrositlerde polikilositoz varlığı, şistositler, polikromazi, makrositler, normoblastlar izlenmesi
- Lökositöz / lökopeni, immatür veya atipik hücrelerin bulunması

ASH 2011 İTP kılavuzunda KİA ile ilgili aşağıdaki öneriler getirilmiştir:

- Kemik iliği aspirasyonu incelemesi, tipik İTP bulguları olan çocuk ve ergenlerde gerekli değildir.
- Kemik iliği aspirasyonu incelemesinin, İVİg tedavisine yanıt vermeyen hastalarda yapılması mutlaka gerekli değildir.
- Kemik iliği aspirasyonu incelemesinin, steroid tedavisi ya da splenektomi öncesi mutlaka yapılması gerekli değildir.

Söz konusu kılavuzda ayrıca aşağıdaki öneriler sunulmaktadır:

- ANA testinin şüpheli İTP tanılı çocuk ve ergenlerde istenmesi gerekli değildir.
- Persistan ya da kronik İTP'de H. pylori testinin rutin olarak istenmesi önerilmemektedir.
- İTP öyküsü olan, MMR aşısı yapılmamış çocuklara ilk MMR aşısı planlanan zamanda uygulanmalıdır.



- İTP'si MMR aşısı ile ilişkili olsun veya olmasın ilk MMR aşısı daha önce yapılmış İTP'li çocuklarda, 2. doz aşısı zamanı geldiğinde, önce aşısı titreri kontrol edilmelidir. Tam bağışıklık oluşmuşsa (çocukların %90-95'i) aşısı yapılmamalı, bağışıklık yeterli değilse çocuk, MMR ile önerilen zamanda yeniden aşılanmalıdır.

II. TEDAVİ

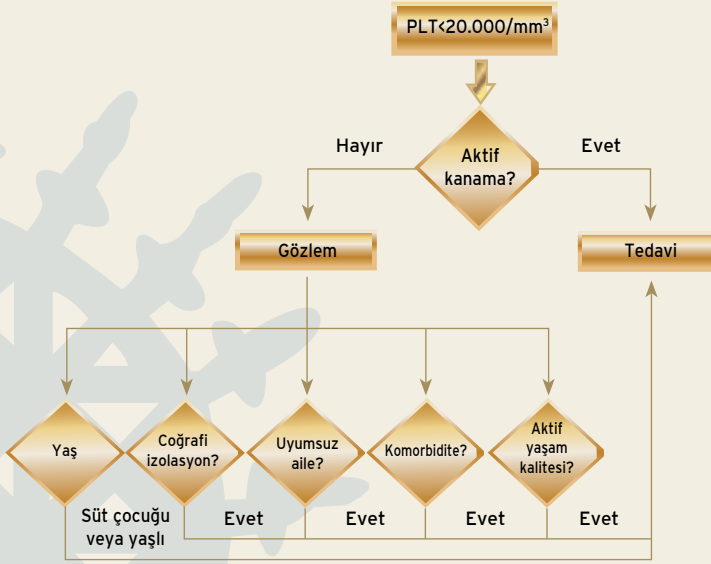
A) YENİ TANII KONMUŞ İTP TEDAVİSİ

Yeni tanı konmuş İTP tedavisinde amaç normal trombosit sayısına ulaşmaktan çok, yeterli hemostazı sağlayacak trombosit düzeyini elde etmektir. Trombositopenik dönemde hastanın sportif faaliyetlerden, aspirin türü antiagregan ilaçlardan, ibuprofen gibi ilaçların kullanımından ve kas içi enjeksiyonlardan kaçınması şarttır.

İTP'nin selim bir hastalık olduğu ve hastaların çoğunda sorunsuz ve sekelsiz iyileştiği bilgisi aile ve çocukla paylaşılmalıdır. Ayrıca, hastaların çoğu evden izlenebildiği için olası kanama durumlarında ulaşacağı hekim ve sağlık kuruluşları açısından bilgilendirilme yapılmalıdır. Ağır kanama durumunda yapılacaklar konusunda aile eğitilmelidir. İTP haftalarca/aylarca sürebileceği için çocuk okulundan ve günlük aktivitelerinden geri kalmamalıdır. Ciddi kanaması olmayan olgular önce haftalık, sonra daha seyrek aralarla yapılan kontrollerle evden izlenebilir. Cilt döküntüsü dışında kanama bulgusu olmayan hastalarda sık aralıklarla kan sayımı yapılmasına gerek yoktur, ancak trombosit sayısının $<20 \times 10^9/l$ olduğu durumlarda ilk 7-10 gün yakın izlem uygundur. Çok düşük trombosit sayılarının sebat ettiği, ancak kanama saptanmayan olgularda yaşam kalitesi etkilenirse (spor yapamama, v.b.) hasta ve aile ile birlikte tedavi kararı alınabilir (Şekil-1). Bu durumda, İTP tedavisi trombosit sayısını tedavisiz izlemekten çok daha hızlı bir sürede yükseltebilir.

İTP'de uygulanan tedaviler çoğunlukla altta yatan patolojiyi tedavi etmediği gibi, tam remisyon için garanti veremez, üstelik yan etkileri de vardır. Bu nedenle İTP'de günümüzde en iyi tedavi şekli "bekle ve izle" tedavisidir. İlaçla tedavi seçeneği, kanaması olan

veya trombosit sayısı $20 \times 10^9/l$ 'nin altında bulunan riskli olgular için düşünülmelidir (Şekil 4).



Şekil 4. İTP’de tedaviyi etkileyen durumlar (ICIS Expert Meeting 2009)

Klinik veriler, kafa içi kanamaları (KİK) veya yaşamı tehdit eden ciddi kanamaları engelleyecek bir tedavi protokolünün henüz bulunmadığını göstermektedir. Ayrıca tanı sonrasında yeterli tedavi verilmiş olmasına rağmen izlemde ciddi kanama atakları saptanabilmektedir. İTP’de tedavi verilmesine neden olan ve en korkulan kanama şekli KİK’tir. Çünkü KİK saptanan çocuklarda mortalite yanında %50 ‘ye varan morbidite bildirilmektedir; bu da İTP gibi selim olduğu düşünülen bir hastalığı geçirmiş ve iyileşmiş bir çocuğun nörolojik sekelle önündeki yaşamı sürdürmesi anlamına gelmektedir.

Trombosit sayısı $>20 \times 10^9/l$ olan ve herhangi bir kanama bulgusu olmayan hastalar kanama riskini arttıracak durumlar açısından (Tablo 15) değerlendirilmeli ve bir kontrendikasyon yok



ise tedavisiz takip edilmelidir. İTP tedavisinde önemli olan hastanın kanama bulgularıdır. İTP ağır klinik belirti vermiyor ise, veya diğer bir deyişle, sadece hafif kanama bulguları (ekimoz ve peteşi) ile seyrediyor ise trombosit sayısına bakmazsınız hasta yakın gözlem altında izlenebilir. Ancak, bu durum aileye ayrıntılı olarak anlatılmalı ve ailenin tedavisiz izlemi kabul ettiğine dair yazılı onam mutlaka alınmalıdır. Bu olgularda tedaviye başlamayı gerektirecek eşik trombosit değeri tartışmalıdır. Genellikle trombosit sayısı $<20 \times 10^9/l$ (özellikle $<10 \times 10^9/l$) olan olgularda, intrakraniyal kanama riski de yükseldiğinden tedavi başlanması önerilmektedir. Buna rağmen, hangi yaş grubundaki çocukların, hangi trombosit sayısında tedavi gerektirdiği konusu tartışmalıdır.

Normal şartlar altında çocukların % 75-80'inin 6 ay içinde remisyona girmesi beklenir. Ancak 3 ay-12 ay arasında %23, 12 ay-10 yaş arasında %28 ve 10 yaş üstü çocuklarda %47 oranında kronikleşme olabildiği bildirilmiştir.

Yeni tanı konmuş İTP'de tedavi seçenekleri kortikosteroidler, İVİg veya anti-D İgG'dir Bunun yanında kanamanın durdurulamadığı veya acil cerrahi girişim gerektiren durumlarda söz konusu tedavilere trombosit süspansiyonu da eklenebilir. Son yıllarda interferon, monoklonal antikörler ve H.pylori tedavisi de denenmektedir. Bu tedavilerden hiçbirinin kanamayı veya kronikleşmeyi önleyici etkisi gösterilememiştir.

Yeni tanı konmuş İTP'de birinci basamak tedavi ilkeleri

1. Tedavi kararı alındığında tek doz İVİg (0.8-1 g/kg) ya da kısa süreli kortikosteroidlerin kullanılması önerilir.
2. Trombosit sayısının hızla yükselmesinin gerektiği durumlarda İVİg tercih edilmelidir.
3. Otohemoliz veya kanamaya bağlı anemi gelişen olgularda Anti-D ilk seçenek olarak **kullanılmamalıdır**.
4. Splenektomi yapılmamış ve kan grubu Rh(+) olan hastalarda anti-D ilk tedavi seçeneği olarak tek doz kullanılabilir.
5. Tedavilere cevap vermeyen olgularda ikincil tedavi seçenekleri uygulanır.



Yeni tanı konmuş İTP'de ikinci basamak tedavi ilkeleri

1. Çocuk ve ergen İTP'li olgularda birinci basamak tedavilere yanıt alınamadığında ve devam eden kanama varlığında rituksimab denenebilir.
2. Kronik İTP olgularında olduğu gibi rituksimab, splenektomiye alternatif olarak ya da splenektomiye yanıt alınamayan olgularda denenebilir.
3. Çocuk ve ergen İTP'li olgularda birinci basamak tedavilere yanıt alınamadığında ve devam eden kanama varlığında yüksek doz deksametazon denenebilir.
4. Yüksek doz deksametazon splenektomiye alternatif olarak ya da splenektomiye yanıt alınamayan olgularda denenebilir.

Splenektomi

Birinci ve ikinci basamak tedavilere yanıt alınamadığında splenektomi bir tedavi seçeneği olabilir. Splenektomi, yaşamı tehdit eden bir durum söz konusu değilse tanıyı izleyen ilk 12 ay içinde yapılmamalıdır.

Kortikosteroidler

1. Standart doz prednizolon: 1-2 mg/kg/gün (en fazla 60 mg/gün) 2 hafta süre ile verilmesi, sonra azaltılarak, 1-2 hafta içinde kesilmesi önerilir.
2. Yüksek doz metilprednizolon (YDMP):
 - a. Ülkemizde sıklıkla 30 mg/kg/gün, 3 gün ve 20mg/kg/gün, 4 gün olmak üzere toplam 7 gün şeklinde verilir.
 - b. 30 mg/kg/gün veya 500mg/m² dozunda (en fazla 1g/gün), 3 gün
 - c. 7.5 mg/kg/gün veya 15 mg/kg/gün, 4 gün şeklinde yapılan uygulamalar da vardır.

Ağır kanama riski olan ve trombosit sayısı $20 \times 10^9/l$ ve altında olan hastalarda kullanılır. Steroidler antikor yapımını ve antikor-antijen bağlanmasını engellemenin yanında, fagositozu ve damar



geçirgenliğini azaltarak etki gösterir. Ancak yan etkileri oldukça fazladır. Steroidler hipertansiyon, hiperglisemi, uzun kullanımda hirsutismus, ciltte stria oluşumu, iştah açılması, psikoz ve mide şikayetleri yapabilir. Son yıllarda, deksametazonun 16-24 mg/m²/gün, 4 gün (28 günde bir) veya prednizonun 4 mg/kg/gün, 4 gün (oral 28 günde bir) verilmesinin de etkili olduğunu gösteren yayınlar vardır.

İntravenöz immunoglobulin

İlk kez 1981'de Imbach ve arkadaşları tarafından kullanılan İVİg'nin çeşitli yollarla etki ettiği düşünülmektedir. İVİg retiküloendotelial sistemde fagositik aktiviteyi Fc reseptörlerini bloke ederek azaltır. Doz toplam 2g/kg'ın 2 veya 5 güne bölünerek verilmesi seklindeir. Son yıllarda tek doz 0.8 mg/kg ile aynı yanıtın alındığı kanıtlanmıştır. Hatta 0.25-0.5 mg/kg ile sonuç veren çalışmalar bile vardır. İVİg trombositleri hızla yükseltmekte ancak yanıt 2-4 hafta süre ile devam etmektedir.

İVİg ile komplikasyon nadirdir. Alerji, ateş, titreme olabileceği gibi, soğuk algınlığı gibi başağrısı, kusma, fotofobi ile aseptik menenjit benzeri bir tablo yapabilir. IgA eksikliği olan çocuklarda İVİg anafilaktik reaksiyonlara neden olabilir. İVİg preparatlarının çoğu düşük dozda IgA içerir; IgA eksik kişilerde bulunan IgA'ya karşı antikorların İVİg içindeki IgA ile reaksiyona girmesi sonucu anafilaksi gelişir.

Günümüzde gelişmiş viral inaktivasyon yöntemleri uygulanmasına rağmen, plazma kaynaklı ürün olduğundan, çok düşük de olsa viral transmisyon riski taşımakla birlikte, HBV, HCV, HIV bulaş riski hiç yoktur.

Anti-D tedavisi

Sadece Rh(+) İTP'li hastalarda kullanılabilir. Hastaların yaklaşık %80'inde trombositleri başarı ile yükselttiği gösterilmiştir. Etkisi 1-5 hafta sürer. Yan etkisi, eritrositlerin yıkımı sonucu anemi gelişmesidir. İVİg'den daha ucuz bir tedavidir. Önerilen doz 75 µg/kg İV infüzyondur. Genellikle hemoglobin düşüşü 0.5-1 g/dl civarındadır.



Trombosit süspansiyonu transfüzyonu

Yaşamı tehdit eden kanamalar trombosit süspansiyonu transfüzyonu için tek endikasyondur. Normal dozlarda yapılan transfüzyon İTP gibi trombosit yıkımının fazla olduğu durumlarda yetersiz kalabilir, genellikle normalin 2-3 katı trombosit süspansiyonu verilmesi gerekir. Özellikle KİK'lerde 8 saat süre ile her yarım saatte bir trombosit süspansiyonu ve ardışık İVİg uygulaması önerilmektedir. Bu tedavi ile genellikle kanama durur.

Diğer tedaviler

Kanama kontrolünün sağlanamadığı ciddi durumlarda rFVIIa verilebilir. Ülkemizde rFVIIa bu endikasyonda ruhsatlı olmayıp ancak endikasyon dışı onay alınmasının ardından kullanılabilir.

Ayrıca oluşan pıhtının erimesini geciktirmek amacıyla antifibrinolitik ilaçlar (traneksamik asit) mukozal ve menstruel kanamalarda kullanılabilir.

Trombositopenisi ve kanaması devam eden çocuklarda değişik tedaviler denenmiştir. Ancak bu çalışmaların çoğu az sayıda hasta içermektedir. Kullanılan ilaçlar genellikle erişkin çalışmalarından örnek alınarak denenmiştir. Sitotoksik ilaçların çocukta İTP'nin tedavisi amacıyla kullanılması ise tartışmalı bir konudur.

B) KRONİK/REFRAKTER İTP TEDAVİSİ

Trombosit sayısı $>30 \times 10^9/l$ olan semptomsuz çocuk ve ergen hastaların yakın izlemde tutularak herhangi bir tedavi uygulanmaması halen geçerli olan öneridir. Kanama belirtileri olan veya trombosit sayısı $<30 \times 10^9/l$ olan riskli hastalarda ise tedavide kortikosteroid, İVİg, splenektomi ve diğer tedavi seçenekleri kullanılmaktadır.

Kronik İTP'li çocuk hastalarda splenektomi endikasyonlarını sınırlayan iki faktör söz konusudur. Bu faktörler, kronik İTP'li çocukların $\geq 1/3$ 'ünde spontan remisyon görülmesi ve postsplenektomi infeksiyon riskinin yüksek olmasıdır (5 yaş altındaki çocuklarda mortalite %3-11). Bu nedenle çocuklarda splenektominin mümkün olan en geç sürede yapılması (>12 ay) önerilir. Bir yıldan uzun süren kronik İTP'li hastalarda kanama yakınması varlığında, 5-10 yaş arası çocuklar için trombosit $10 \times 10^9/l$ 'nin altında ise, 8-12 yaş arası ço-



cuklar için trombosit sayısı $10-30 \times 10^9/l$ ise splenektomi yapılabilir. Bunun dışında primer tedaviye (kortikosteroid, İVİg ve/veya anti-D) sadece geçici olarak yanıt veren, kontrol edilemeyen kanamaları olan ve cerrahi bir kontrendikasyonu bulunmayan hastalarda da splenektomi uygun seçenektir.

Yaşamı tehdit eden kanamalar dışında acil splenektomiden kaçınılmalıdır. Dalağın hem antikor sentez yeri, hem de antikor bağlanmış trombositin fagositozla uzaklaştırılmasında retiküloendotelial sistemin önemli bir bileşeni olması nedeniyle İTP patogenezindeki rolü büyüktür. Dolayısı ile splenektomi sonucunda hem antikor sentezi, hem de trombosit fagositozu azalmakta, trombosit sayısı artmaktadır. Genç hastalarda, kortikosteroid veya İVİg tedavisine yanıt alınanlarda, erken dönemde splenektomi yapılanlarda, trombosit sayısı splenektomi öncesi ve sonrası daha yüksek olanlarda splenektomi yanıtının daha iyi olduğu bildirilmektedir.

Elektif splenektomilerde operasyon öncesi trombosit sayısı yükseltilmelidir. Cerrahi riskini azaltmak için preoperatif 1 g/kg İVİg uygulaması önerilmekte ve cerrahi öncesi aksesuar dalak açısından batin USG yapılması gerekmektedir. Bu hastalara en az 2 hafta önce hemofilus influenza tip B aşısı, >2 yaş olan hastalara ayrıca polivalan pnömokok ve kuadrivalan meningokok aşısı uygulanmalı ve splenektomi sonrası penisilin profilaksisi verilmelidir. Splenektomi ile %60-90 olguda tam yanıt elde edilebilmektedir.

Splenektomi endikasyonu olmayan veya splenektomiye yanıtı az çocuk olgularda sıklıkla **kortikosteroid** (prednizolon $3-4 \text{ mg/kg/gün}$, PO $3-4$ gün, ayda bir; deksametazon $16-24 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$, 4 gün, ayda bir PO, 6 siklus; yüksek doz metilprednizolon PO/İV), **İVİg** ($0.8-1 \text{ g/kg}$ İV $1-2$ gün) veya **anti-D immunoglobulin** ($50-75 \text{ µg/kg/gün}$) tedavileri kullanılır. Bunların yanısıra çocuklardaki deneyimlerin az olduğu azatiyoprin ($2-3 \text{ mg/kg}$ PO), vinkristin ($0.02 \text{ mg/kg/haftada bir İV}$), vinblastin ($0.1 \text{ mg/kg/haftada bir İV}$), siklofosfamid ($1.5 \text{ g/m}^2/\text{ayda bir İV}$), danazol, dapson, alfa-interferon, kolşisin, immunoadsorpsiyon, mikofenolat mofetil, siklosporin, 6-merkaptopurin gibi tedavi seçenekleri de mevcuttur. İmmunosupresyon, yavaş ve geç yanıt, kemik iliği baskılanması, infeksiyonlara artmış eğilim gibi nedenlerle immün sistemi baskılayan ilaçlar çocuklarda dikkatli kullanılmalı;



trombosit sayısı değil, kanama bulguları ve yaşam kalitesi göz önüne alınarak tedaviye başlanmalıdır.

Rituksimab birincil tedavilere yanıt vermeyen ve kanaması kontrol edilemeyen olgularda splenektomiye alternatif olabilir veya splenektomiye yanıtız olgularda kullanılabilir. Sıklıkla 375 mg/m² haftada bir, toplam 4 kez uygulanır. Süt çocuklarında hipogamaglobulinemi ve sepsis riski nedeniyle ayda bir İVİg desteğı gerekebilir.

TPO-reseptör agonistleri olan Romiplostim ve Eltrombopag'ın çocuk ve ergenlerde kullanımı için henüz yeterli veri yoktur.

C) YAŞAMI TEHDİT EDEN KANAMALARIN TEDAVİSİ

Yaşamı tehdit eden kanamalarda, **Metilprednizolon** (30 mg/kg/gün [en yüksek doz 1 g] İV, >30 dk.'lık infüzyon) beraberinde, **İVİg** (1 g/kg/gün, 4-8 saatlik infüzyon) hemen başlanmalı, ayrıca aferezle elde edilen **trombosit süspansiyonu** (0.5-1 ünite/m²/saat veya her 6-8 saatte bir 2-4 ünite/m²) veya random donör trombosit (her 5 kg'a 1 ünite - en yüksek 10 ünite her 6-8 saatte bir) verilmelidir. İVİg ve trombosit süspansiyonu aynı anda verilmemelidir. Gerekirse acil splenektomi düşünölmeli, bu önlemler yetersiz kalırsa plazma değişimi yapılabileceğı akılda tutulmalıdır. Yüksek doz metilprednizolon ve İVİg kombine tedavisine 2-3 gün devam edilmelidir.



Yararlanılan Kaynaklar

- 1) Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. Blood 2009; 113:2386-2393.
- 2) Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P et al: International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood 2010; 115:168-186.
- 3) Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. Br J Haematol 2003; 120: 574-596.
- 4) Bussel J: Therapeutic approaches to secondary immune thrombocytopenic purpura. Semin Hematol 2009; 46:S44-S58.
- 5) Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. Blood 2011, Mar 16. [Epub ahead of print]. doi:10.1182/blood-2010-08-302984.
- 6) Bussel J. Disorders of Platelets. In: Lanzkowsky P, ed. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 5th ed. San Diego: Elsevier Academic Press; 2011. p.321-77.
- 7) Higashigawa M, Yamamoto T, Yoshino A, et al. Evaluation of Japanese practice guidelines for newly diagnosed childhood ITP. Pediatr Int. 2011 Jan 25. doi:10.1111/j.1442-200X.2011.03327.
- 8) Schwartz J, Leber MD, Gillis S, Giunta A, Eldor A, Bussel JB. Long term follow-up after splenectomy performed for immune thrombocytopenic purpura (ITP). Am J Hematol 2003;72:94-98.
- 9) Beardsley DS. ITP in the 21st century. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2006:402-407.



- 10) Pamuk GE, Pamuk ON, Baslar Z, et al. Overview of 321 patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Retrospective analysis of the clinical features and response to therapy. *Ann Hematol* 2002; 81: 436-440.
- 11) Metjan A, Abrams CS. New insights and therapeutics for immune-mediated thrombocytopenia. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008; 6: 71-84.
- 12) Vianelli N, Galli M, de Vivo A, et al. Efficacy and safety of splenectomy in immune thrombocytopenic purpura: long term results of 402 cases. *Haematologica* 2005; 90:72-77.
- 13) Louwers H, Vellenga E, Houwerzijl EJ, et al. Effects of prednisone and splenectomy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: only splenectomy induces a complete remission. *Ann Hematol* 2001; 80: 728-732.
- 14) Velanovich V, Shurafa M. Laparoscopic excision of accessory spleen. *Am J Surg* 2000; 180: 62-64.
- 15) Blanchette V, Bolton-Maggs P. Childhood immune thrombocytopenic purpura: Diagnosis and management. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2010;24:249-73.
- 16) Cines DB, Bussel JB. How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood* 2005; 106: 2244-51.
- 17) Tarantino MD, Young G, Bertolone SJ, et al. Single dose of anti-D immunoglobulin at 75 mg/kg is as effective as intravenous immune globulin at rapidly raising the platelet count in newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura in children. *J Pediatr* 2006;148:489-94.
- 18) Bolton-Maggs PHB. Management of immune thrombocytopenic purpura. *Paediatr Child Health* 2007;17:305-10.
- 19) Bennett CM, Rogers ZR, Kinnamon DD, et al. Prospective phase 1/2 study of Rituximab in childhood and adolescent chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 2006; 107:2639-42.
- 20) Perrotta AL. Re-treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura with Rituximab: literature review. *Clin Appl Thromb Hemost* 2006;12:97-100.



- 21) Kuter DJ. New thrombopoietic growth factors. Blood 2007;109:4607-16.
- 22) Kuhne T, Blanchette V, Buchanan GR, et al. Splenectomy in children with idiopathic thrombocytopenic purpura: a prospective study of 134 children from the Intercontinental Childhood ITP Study Group. Pediatr Blood Cancer 2007; 49:829-34.
- 23) Iacobini M, Duse M, Antonetti L, Smacchia MP, Schiavetti A. Immunoglobulin anti-D for treatment of chronic ITP in children. Pediatr Blood Cancer 2010;55:1435.
- 24) Tamary H, Roganovic J, Chitlur M, Nugent DJ. Consensus paper- ICIS Expert Meeting Basel 2009 treatment milestones in immune thrombocytopenia. Ann Hematol 2010;89:S5-S10.
- 25) Grainger JD, Bolton-Maggs PHB, Godeau B, et al. Diagnosis and management of chronic ITP: comments from an ICIS expert group. Ann Hematol 2010; 89:S11-S17.

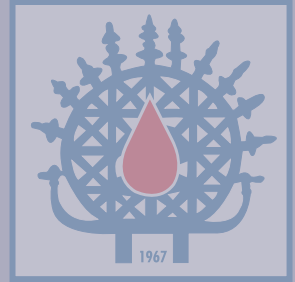
ULUSAL TEDAVİ REHBERİ 2011

YAYGIN DAMAR İÇİ PIHTILAŞMA SENDROMU

TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

IV. BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





YAYGIN DAMAR İÇİ PIHTILAŞMA SENDROMU TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

GİRİŞ VE TANIM

Yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu (YDP) altta yatan primer bir hastalığın varlığında;

- koagülasyon sisteminin aşırı ve kontrolsüz aktivasyonu,
- oluşan bu aktivasyonun doğal antikoagulan sistemler tarafından durdurulamaması nedeni ile damar içinde yaygın pıhtı oluşumu,
- pıhtılaşma sistemlerinin aşırı aktivasyonuna bağlı olarak hemostatik hücre ve faktörlerin hızlı tüketimi (tüketim koagülopatisi)

ile kendini gösteren klinik bir tablodur.

KLİNİK

YDP, damar içinde izlenen yaygın fibrin birikimlerine bağlı **“tromboembolik olaylar”** ve iskemiye bağlı **“çoklu organ yetersizliği”** ile birlikte tüketim koagülopatisine bağlı **“kanamalar”**ın eş zamanlı izlenebildiği bir durumdur (Tablo 21).

Akut YDP sendromunda klinik olarak kanama, kronik formda ise trombotik olaylar daha ön planda kendini gösterebilmektedir.

Altta yatan hastalık (Tablo 22) nedeni ile salınan proinflamatuar sitokinlerin (özellikle; TNF ve IL-6) patogeneizde önemli rolü olduğu bilinmektedir.



Tablo 21. YDP sendromunun sık izlenen klinik bulguları

- **Kanama**
(tüketim-plazmin oluşumu):
 - Kendiliğinden oluşan morluklar
 - Peteşi
 - Gastrointestinal kanama
 - Pulmoner kanama
 - Venöz girişim yerleri ve cerrahi kesi alanlarından kanama
 - Kafa içi kanama
- **Tromboz**
(trombin oluşumu):
 - Böbrek yetersizliği
 - Koma
 - Karaciğer yetersizliği
 - Solunum yetersizliği
 - Deri nekrozu
 - Gangren
 - Venöz tromboemboli
- **Şok**
(sitokin ve kinin oluşumu):
 - Taşikardi
 - Hipotansiyon
 - Ödem

Tablo 22. YDP sendromuna sıklıkla eşlik eden hastalıklar

Akut	Kronik
Enfeksiyon - Gram negatif bakteriler - Kapsüllü gram pozitif bakteriler - Virüsler	Habis hastalıklar Solid tümörler
Obstetrik komplikasyonlar - Abruptio plasentae - Amniyotik sıvı embolisi - Sepsis - Düşük	Obstetrik komplikasyonlar Ölü fetüs sendromu
Habis hastalıklar Lösemi, lenfoma	Vasküler anomaliler - Aort anevrizması - Hemanjiyomlar
Doku ve organ hasarı Yanıklar	Ağır karaciğer hasarı Gebeliğe bağlı yağlı karaciğer
Sıcak çarpması Toksik ve immünolojik nedenler	Şant



TANI

- YDP tanısı hiç bir zaman sadece anormal laboratuvar testlerin varlığı ile konulmamalı, altta yatan bir hastalığın varlığı ve uygun klinik tablo aranmalıdır.
- Hiç bir test tek başına YDP tanısı için özgül değildir, bu nedenle tanıda “trombin oluşumunu gösteren testler”le birlikte “tüketimi gösteren testler”in beraber kullanılması önemlidir (Tablo 23 ve 24).
- Bu amaçla, tanısal testlerin birlikte değerlendirildiği skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bunların içinde “ISTH skorlama sistemi” kullanılan testlerin her yerde kolay ve yaygın yapılması nedeniyle tercih edilmektedir (Tablo 25). Özellikle aşikar YDP tanısı açısından değerli olmasına karşın bazı erken dönem YDP olgularında yetersiz kalabilmektedir.
- YDP dinamik bir süreçtir, bu nedenle tanısal testlerin belirli zaman aralıkları ile tekrarlanması ve değerlendirilmesi tanıya erken ulaşılması ve uygun tedavinin hızla başlatılabilmesi açısından yaşamsal öneme sahiptir.
- Kronik YDP sendromunda hemostatik faktörlerde tüketim karaciğerde artan sentez ile kompanse edildiğinden belirgin olmamakta ve tarama testleri genellikle normal sınırlarda saptanmaktadır. Trombosit sayıları, kemik iliği kompensasyonu nedeniyle genellikle normal veya normale yakın olmaktadır. İnflamatuvar sitokinlerin uyarıcı etkisi ve artmış sentez nedeni ile fibrinojen düzeyinde önemli bir düşme izlenemeyebilmektedir. Bu nedenle uygun klinik varlığında kronik YDP tanısı için artmış trombin üretimini gösteren testler yeterli kabul edilmektedir.



Tablo 23. YDP tanısında kullanılan testler

Faktör ve trombosit tüketimini gösteren testler — Protrombin zamanı — Parsiyel tromboplastin zamanı — Trombin zamanı — Fibrinojen düzeyi — Trombosit sayımı Trombin oluşumunu gösteren testler — D-dimer — Fibrin monomer — Fibrinopeptit A ve B — Protrombin fragman 1.2 — Trombin-antitrombin kompleks	Yardımcı testler — Fibrin/fibrinojen yıkım ürünleri — Öglobulin veya tam kan pıhtı erime testi — Antitrombin, PC, PS düzeyi — $\alpha 2$-antiplazmin düzeyi — PAP kompleksi — Faktör düzeyleri — Periferik yayma — CRP ve sitokin düzeyleri (IL-1, -6, 8, TNF) Yeni testler — aPTZ bifazik dalga formu — Prokoagulan fosfolipidler — İmmatür (retiküle) trombositler — Tromboelastogram
--	--

**Tablo 24. YDPS tanısında sık kullanılan testlerde izlenen değişiklikler ve özel durumlar**

Test adı ve beklenen değişim	Yorum
Global hemostatik testler	
PZ, aPTZ ve TZ'de uzama	Normal değerler YDP'yi dışlatmaz Erken dönemde Faktör VIII, fibrinojen (AFR) artabilir
Fibrinojen düşüklüğü veya düşme eğilimi	Normal değerler YDP ekarte ettirmez Fibrinojen, AFR ve erken dönemde artabilir
Trombosit düşüklüğü veya düşme eğilimi	Normal sınırlar geniş Zamana bağlı düşme anlamlı
FYÜ (D-dimer) artış	Normal D-dimer YDP varlığını ekarte eder Yüksek D-dimer YDP için özgül değil Eşik değerler tartışmalı
Periferik yayma (şistosit ve büyük trombositler)	YDP için özgül değil
aPTZ bifazik dalga formu	YDP için oldukça hassas Cihaz bağımlı ve her laboratuarda yok
Hiperkoagulabilite için özel testler	
Protrombin 1+2 artışı	Her laboratuarda yok Hemen sonuç alınamayabiliyor YDP için özgül değil
Fibrinopeptid A ve B artışı	
TAT kompleks artışı	
Solubl fibrin monomer artışı	
Doğal antikoagulan tüketimi için özel testler	
AT, PC ve PS azalma	Genel algoritmalarda yer almıyor Hemen sonuç alınamayabiliyor YDP için özgül değil
Antiplazmin azalma	Her laboratuarda yok YDP için özgül değil
PAP kompleks artışı	
İnflamatuvar biyobelirteçler	
CRP, prokalsitonin, IL-1, -6, -8, TNF artışı	Altta yatan hastalığa göre değişken Yeterli kanıt yok Prokalsitonin septik YDP en verimli
Lökosit artışı ve formül	YDP için özgül değil
Diğer yeni testler	
Prokoagulan fosfolipidlerde artış	Her laboratuarda yok
İmmatür (retiküle) trombosit varlığı	YDP için özgül değil



Tablo 25. YDPS için ISTH tanısal skrolama sistemi

Parametre	Skor
YDP ile birlikte olan bir hastalığın varlığı	
Trombosit sayımı ($\times 10^9/l$)	$> 100 = 0$ $< 100 = 1$ $< 50 = 2$
Fibrin testlerinde artış (FYÜ, D-dimer, vb.)	Artış yok = 0 Orta artış = 2 Belirgin artış = 3
PZ'de uzama (sn)	$< 3 = 0$ $3-6 = 1$ $> 6 = 2$
Fibrinojen (mg/dl)	$> 100 = 0$ $< 100 = 1$
Skor 5 ve üzeri : aşikar YDP Skor 5 den küçük : aşikar olmayan YDP	

Not: D-dimer düzeyleri laboratuvar ve topluma göre farklılıklar gösterebilir.

TEDAVİ

YDP düşünölen hastalarda;

- Altta yatan hastalıkların çeşitliliği
- Klinik ve laboratuvar farklılıklar
- Hastalığın şiddetinin her hastada farklı olması
- Hastalarda tüketim koagulopatisi ve fibrin(ojen)olizin derecesini saptamada zorluklar yaşanması
- Homojen hasta grupları oluşturulmadığı için iyi organize edilmiş kontrollü çalışmaların eksikliği

nedenleri ile tedavinin bireyselleştirilmesi gerekmektedir.

A- Genel tedavi yaklaşımı:

- temel destek tedavisinin en hızlı ve yoğun şekilde uygulanması
 - o kardiyovasküler hemodinamik dengelerin iyi ayarlanması,



- o elektrolit dengesinin korunması,
- o gaz alışverişinin sağlanması, vb.
- altta yatan hastalığa yönelik tedavinin hızla başlatılması
 - o sepsisli hastalarda IV antibiyotik,
 - o abruptio placentae varlığında uterusun boşaltılması, vb.

B- Yerine koyma tedavisi

Kanayan YDP'li hastalarda sıklıkla kullanılmasına rağmen etkinliği kontrollü çalışmalar ile gösterilebilmiş değildir.

YDP tanısı klinik ve laboratuvar bulgular ile kanıtlanmış olup, kanamalı veya cerrahi girişim planlanan hastalara uygulanması önerilmektedir.

Trombosit transfüzyonu

- Kanayan hastalarda veya yüksek kanama riski varlığında (invazif girişim düşünülen, postoperatif dönem) trombosit sayısı $50 \times 10^9/l$ üzerinde tutulmaya çalışılmalıdır.
- Ancak klinik duruma göre trombosit sayımından bağımsız olarak da verilebilir.
- Profilaktik trombosit transfüzyonu
- Kanama yoksa önerilmemektedir. $10-20 \times 10^9/l$ eşik değer olarak kabul edilebilir.
- Yüksek kanama riski varlığında (invazif girişim düşünülen, postoperatif dönem) kullanılabilir.

TDP transfüzyonu

- PZ ve/veya aPTZ uzamış veya fibrinojen düzeyi <100 mg/dl olup;
 - o kanayan hastalarda veya yüksek kanama riski varlığında (invazif girişim düşünülen, postoperatif dönem) önerilmektedir.
- Sadece laboratuvar bulguları düzeltmek için önerilmez



- Volüm yüklenmesi durumunda kriopresipitat, protrombin kompleks konsantresi veya fibrinojen konsantresi (hipofibrinojenemi varlığında) kullanılabilir.

C- Antikoagulan tedavi

Heparin

Klinik ve laboratuvar olarak YDP varlığı gösterilmiş olup tromboembolik olayların ön planda olduğu hastalarda (purpura fulminans, ölü fetus sendromu, cerrahi girişim planlanan aort anevrizması, vb.) uygulanabilir.

Ağır sepsisli hastalarda DMAH kullanımının 28 günlük mortalite üzerine etkisi randomize çalışmalarda gösterilememiştir.

Rekombinant DFYİ

Faz II çalışmada etkili bulunmasına rağmen, Faz III çalışmada genel sağkalım üzerine etkisi gösterilememiştir.

D- Antitrombin konsantreleri

- Antikoagülan etkileri yanında in vitro anti-inflamatuar etkisinin bilinmesi nedeni ile sepsisli hastalarda birçok randomize kontrollü çalışmada denenmiştir.
 - o Antitrombin kullanımının mortaliteye etkisi gösterilememiştir.
 - o Antitrombin + heparin kullanan alt grupta kanama riski yüksek bulunmuştur.
- Bu nedenle, yeterli kanıt olmadığı için antitrombin konsantrelerinin kullanımı önerilmemektedir.

YDP sendromunun eşlik ettiği yanık olgularında yapılan küçük randomize bir çalışmada antitrombin kullanımının çoklu organ yetersizliği ve mortaliteyi anlamlı azalttığı ve bazı koagülasyon parametrelerinde düzelmeye yol açtığı gösterilmiştir.

E- Protein C konsantreleri

SepsisterekombinantinsanaktifeproteinC(APC)konsantresinin mortaliteyi azalttığı randomize çalışmalar ile gösterilmiştir.



- APC kullanımı ile 28 günlük mortalite %31den %25 düzeylerine gerilemektedir.
- Aşık YDP'li olgularda kullanılması önerilmektedir. YDP skoru veya APACHE skoru düşük olan hastalarda etkili değildir.
- APC 24 mcg/kg/saat dozunda 4 gün süreyle önerilmektedir.
- APC kullanımı
 - o Yüksek kanama riski olanlarda ve
 - o Trombosit sayısı $< 30 \times 10^9/l$ olanlarda önerilmemektedir.
- İnvazif girişimlerden hemen önce kesilmelidir (yarı ömrü 20 dk).

F- Antifibrinolitik tedavi

YDP sendromuna bağlı gelişen kanamalarda önerilmemektedir.

- Bunun başlıca nedeni fibrinolitik sistemin inhibe edilmesi ile YDP gelişiminin hızlanabileceği beklentisidir.

İstisnalar;

- Hiperfibrinolizin ön planda olduğu akut promyelositik lösemi (APL) ve prostat kanserleri ve
- Replasman tedavisine rağmen şiddetli kanayan hastalarda kullanılabilir.

APL hastalarında izlenen koagulopatide standart tedavi ATRA kullanımıdır.

- APL olgularında ATRA + traneksamik asit kullanımı yüksek tromboemboli riski nedeni ile önerilmemektedir.



Yararlanılan Kaynaklar

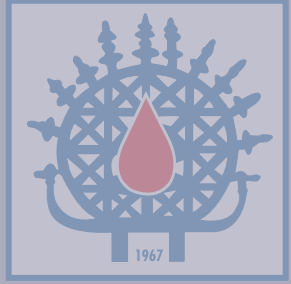
1. M. Levi, C. H. Toh, J. Thachil, et al. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. Br J Haematol 2009;145: 24-33.
2. H. Wada, H. Asakura, K. Okamoto, et al. Expert consensus for the treatment of disseminated intravascular coagulation in Japan. Thrombosis Research 2010;125:6-11.

ULUSAL TEDAVİ REHBERİ 2011

KALITSAL TROMBOFİLİ

TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

V. BÖLÜM



TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ



KALITSAL TROMBOFİLİ TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

GİRİŞ VE TANIM

Trombofili, kanda pıhtılaşma eğiliminin arttığı, dolayısı ile venöz tromboemboli (VTE) riskinin yüksek olduğu durumları tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Trombofiliye yol açan birçok kalıtsal ve edinsel etken tanımlanmıştır. Kalıtsal trombofiliik etkenlerin toplumdaki sıklıkları ve tromboz riskini üzerine etkileri Tablo 26'da verilmiştir.

Tablo 26. Kalıtsal trombofili etkenlerinin sıklığı

Trombofili	Prevalans (%)				
	Toplumda	İlk VTE'de	Relatif Risk (İlk VTE)	Tekrarlayan VTE'de	Relatif Risk (Tekrarlayan VTE)
AT Eksikliği	0.02-0.04	1-2	25-50x	2-5	2.6x
PC Eksikliği	0.02-0.05	2.5-5	10-15x	5-10	1.8x
PS Eksikliği	0.01-1	1-3	10-15x	5-10	1x
FVL, heterozigot	2-10	20	3-8x	40-50	1.1-1.4x
FVL, homozigot	1.5	2	80x		
PT G20210A	1-3	9	1-5x	15-20	0.7-1.7x
FVL+PT20210			6-10x		2.7x

AT, antitrombin; FVL, faktör V Leiden; PC, protein C; PS, protein S; PT, protrombin; VTE, venöz tromboemboli

Bu kılavuzda trombofiliye neden olan kalıtsal etkenlerden sadece VTE riski açısından klinik anlamlılık gösteren beş tanesi (PC, PS, AT eksiklikleri ile FVL ve PT G20210A gen mutasyonları) ele alınacaktır.



KALITSAL TROMBOFİLİ TARAMASI

1. Kalıtsal trombofili kimlerde taranmalıdır?

İlk defa VTE atağı geçiren her hastada kalıtsal trombofili etkenlerinin taranmasının klinik bir yararı olmadığı gösterilmiştir. Özellikle hastalarda (Tablo 27, Şekil 5 ve 6) bakılan kalıtsal trombofili testleri, antikoagülan tedavinin kesilmesini takiben VTE tekrarlama riski hakkında fikir verebilir. Ancak bu hastalarda kalıtsal trombofili taraması tedavi kararını etkileyecekse yapılmalıdır.

Tablo 27. Kalıtsal trombofili taranması önerilen özellikli hasta grubu

İlk idyopatik tromboz atağını 40 yaş ve öncesinde geçiren hastalar
Tekrarlayan **idyopatik/minör tetikleyici etkene bağlı** VTE öyküsü olan hastalar
Tromboza eğilimli ailelerden gelenler*
Purpura fulminans ile başvuran çocuklar
Venöz tromboz riski taşıyan gebe kadınlar

* **Tromboza eğilimli aile:** ailede (hastanın kendisi dışında) ≥ 2 semptomatik VTE geçirmiş birinci derece akraba daha bulunması ve/veya hastanın ailesinde tekrarlayan idyopatik (tetiklenmemiş) VTE hikayesi bulunması

Trombozla giden ancak rutin tarama yapılması önerilmeyen klinik durumlar Tablo 28'de özetlenmiştir.

Tablo 28. Rutin kalıtsal trombofili taraması önerilmeyen durumlar

Majör geçici risk faktörü varlığı	Retinal ven tıkanıkları
Aktif kanser	Üst ekstremitte trombozları ^J
SLE, Behçet hastalığı	Kateter ile ilişkili trombozlar
İltihabi barsak hastalığı	PNH, HİT, YDP ile ilişkili trombozlar
Miyeloproliferatif hastalıklar	Hastanede yatan hastalar
İlk VTE atak yaşı > 60	Arteriyel trombozlar
Serebral ven trombozları*	Karın içi ven trombozları*

^J Torasik outlet sendromu veya kateter ile ilişkili üst ekstremitte trombozları

* Serebral ve karın içi ven trombozlarında herediter trombofili taramasının yeri tartışmalıdır; seçilmiş hastalarda tarama yapılabilir. Karın içi ven trombozunda edinsel nedenler (kanser, travma, miyeloproliferatif hastalıklar, inflamatuvar barsak hastalıkları, siroz, ilaç kullanımı) dışlandıktan sonra kalıtsal trombofili taraması yapılmalıdır.



2. Kalıtsal trombofili saptanan hastada aile taraması ne zaman yapılmalıdır?

Yapılan çalışmalar kalıtsal trombofili saptanan hastaların asemptomatik yakınlarında idiyopatik VTE gelişme riskinin düşük olduğunu göstermiştir (Tablo 29). Kalıtsal trombofilili hastaların asemptomatik yakınlarında VTE riskini en çok artıran durum AT eksikliğidir.

Tablo 29. Kalıtsal trombofilili hastaların asemptomatik yakınlarında VTE görülme riski

Trombofilik Bozukluk	Yıllık Risk
Antitrombin Eksikliği	% 4
Protein C Eksikliği	% 1-2.5
Protein S Eksikliği	% 0.7-2.2
Faktör V Leiden	% 0.6
Protrombin G20210A	% 0.11

Kalıtsal trombofili taramasının tromboza eğilimli olmayan ailelerde yapılması önerilmez. **“Tromboza eğilimli aile”** kavramı, VTE geçiren hastanın birinci derece yakınlarından en az ikisinde erken yaşta (<40) semptomatik VTE bulunması olarak tanımlanmaktadır. Tromboza eğilimli ailelerde yüksek riskli trombofilik defektler taranabilir; düşük riskli trombofilik defektlerin (FVL, PT20210) asemptomatik akrabada taranması önerilmez.

Kalıtsal trombofili saptanan hastanın asemptomatik yakınlarında trombofili taraması asemptomatik kişiye medikal yaklaşımda değişikliğe yol açacaksa yapılabilir.

VTE ile başvuran hastada bulunan trombofilik bozukluğun doğrulanması amacıyla aile taraması yapılabilir.

60 yaş üzeri asemptomatik birinci derece yakınarda kalıtsal trombofili taraması yapılması önerilmez.

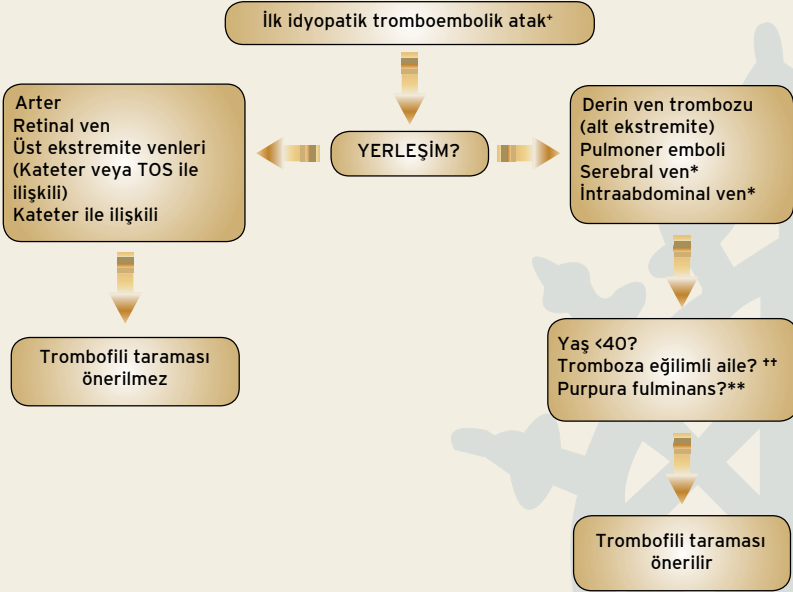
İdiyopatik tromboza neden olma olasılıkları çok düşük olduğundan nadir homozigot veya bileşik heterozigot trombofilik mutasyonlarda aile taraması önerilmemektedir.



KALITSAL TROMBOFİLİ TARAMASI: ÖNERİLER

1. Ailede tromboz eğilimi olanlar ve ilk VTE atağını 40 yaş altında geçirenlerde kalıtsal trombofili taranmalıdır.
2. Purpura fulminans varlığında özellikle PC ve PS eksikliği taranmalıdır.
3. Üst ekstremitte trombozları (torasik outlet sendromu veya kateter ile ilişkili), kateter ilişkili trombozlar ve retinal ven tıkanıklıklarında kalıtsal trombofili taraması önerilmez.
4. Majör geçici risk faktörleri, aktif kanser ve tromboza yol açabilen diğer klinik durumlar (SLE, İBH, KMPH, v.b.) varlığında kalıtsal trombofili taraması önerilmez.
5. Hastanede medikal tedavi amacıyla yatan hastalarda rutin kalıtsal trombofili taraması önerilmez.
6. 60 yaş üstü hastalarda kalıtsal trombofili taraması yapılması önerilmez.
7. Arteriyel trombozu olan hastalarda kalıtsal trombofili taraması önerilmez.
8. Felç geçiren çocuklarda kalıtsal trombofili taraması önerilmez.
9. Serebral ve karın içi ven tıkanıklıklarında kalıtsal trombofili taraması yapılabilir; ancak karın içi ven trombozlarında öncelikle edinsel nedenler dışlanmalıdır.
10. Tromboza eğilimli ailelerde ve trombofili saptanmasının kişiye medikal yaklaşım değişikliğine yol açacağı durumlarda aile taraması yapılabilir.
11. Düşük riskli, nadir homozigot veya bileşik heterozigot mutasyonlarda aile taraması önerilmez.
12. Tromboza yatkın ailelerde yüksek riskli trombofilik bozukluklar taranabilir.
13. 60 yaş üzerindeki aile bireylerinde kalıtsal trombofili taraması önerilmez.

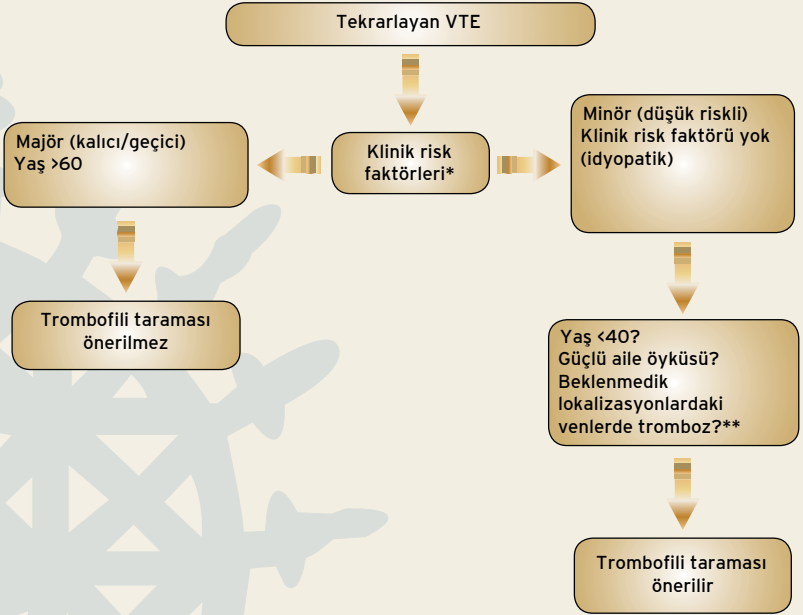
Şekil 5. İlk idyopatik VTE atağında kalıtsal trombofili taraması



*DVT, derin ven trombozu; TOS, torasik outlet sendromu

- * Serebral ve karın içi ven trombozlarında hereditör trombofili taramasının yeri tartışmalıdır; seçilmiş hastalarda tarama yapılabilir. Karın içi ven trombozunda edinsel nedenlerin (kanser, travma, miyeloproliferatif hastalıklar, inflamatuvar barsak hastalıkları, siroz, ilaç kullanımı) dışlandığından emin olunmalıdır.
- ** Purpura fulminans ile görülen hastalarda öncelikle PC ve PS eksikliği taranmalıdır.
- * Algoritmanın başlangıç noktası ilk VTE atağının tetiklenmemiş (idyopatik) olmasıdır. Bu durum kalıtsal trombofili dışındaki majör/minör, geçici/kalıcı risk faktörlerinin dışlanması gerektirir. Risk faktörleri için bkz. Tablo 30 ve 33.
- ** Aynı aileden ≥ 2 birinci derece akrabada erken yaşta VTE görülmesi "tromboza eğilimli aile" şeklinde tanımlanmaktadır.

Şekil 6. Tekrarlayan VTE'de trombofili taraması



* Klinik risk faktörleri için bkz. Tablo 30

** Serebral ve karın içi ven trombozlarında hereditör trombofili taramasının yeri tartışmalıdır; seçilmiş hastalarda tarama yapılabilir.



Tablo 30. VTE'de klinik risk faktörleri

Majör Risk Faktörleri		Minör Risk Faktörleri
Güçlü Risk Faktörleri	Orta Dereceli Risk Faktörleri	Zayıf Risk Faktörleri
Kalça veya bacadaki kırık	Artroskopik diz cerrahisi	>3 gün yatak istirahati
Kalça veya diz cerrahisi	Santral venöz kateter	Hareketsiz oturma (seyahat)
Majör cerrahi girişim	Kemoterapi	İleri yaş (>60 yıl)
Majör travma	Konjestif kalp yetersizliği	Laparoskopik karın cerrahisi
Spinal kord yaralanması	Solunum yetersizliği	Obezite
	HRT	Gebelik (doğum öncesi)
	Habis hastalıklar	Variköz venler
	OKS	Medikal hastalığı olanlar
	İnme	
	Gebelik (doğum sonrası)	
	Geçirilmiş VTE	
	Trombofili**	

** Trombofili **edinsel** veya **kalıtsal** olabilir. Kalıtsal trombofililer **seçilmiş hasta grupları dışında** VTE riskini **artırmazlar**. Antifosfolipid sendromu, PNH ve Behçet dışındaki edinsel trombofilik etkenlerin ve bilinen kalıtsal etkenlerin VTE tekrarı üzerine etkisi sınırlıdır; kalıtsal trombofilik etkenler tromboza eğilimli ailelerde VTE tekrarı riskini arttırmaktadır (Tablo 26). Aile öyküsü olanlarda en güçlü kalıtsal trombofilik etken AT eksikliğidir.

TANI

1. Doğal antikoagülan eksiklikleri

Doğal antikoagülan proteinlerin (AT, PC, PS) eksikliği fonksiyonel (pıhtılaşma temelli veya kromojenik) ve antijenik (ELISA, nefelometrik yöntemler, v.b.) testlerle bakılabilir. AT ve PC eksikliğinde kromojenik fonksiyonel testlerin tarama amaçlı kullanımı önerilmektedir. Antijenik testler ise eksikliğin tipini ayırt etmek için kullanılabilir. PS eksikliğinde tanı için altın standart kabul edilen bir test yoktur. Tarama amaçlı olarak serbest PS düzeylerine bakılabilir. Tanısal gücü artırabilmek için bakılabilen merkezlerde



PS aktivitesine serbest PS düzeyleri ile birlikte bakılması önerilir. Tanısal testler ve özellikleri Tablo 31'de özetlenmiştir.

2. Faktör V Leiden ve Protrombin G20210A

Aktive protein C direnci fonksiyonel olarak pıhtılaşma temelli testler ile saptanabilir. Tarama fonksiyonel test ile yapılacaksa modifiye aktive PC duyarlılık testi (hasta örneğinin FV'ten fakir plazma ile test öncesi seyreltilmesi) tercih edilmelidir. Artmış APCD saptanması durumunda FVL varlığı DNA temelli testlerle (polimeraz zincir reaksiyonu-PZR) doğrulanmalıdır. Taramanın genetik testle yapılabildiği merkezlerde APCD'ye bakılması önerilmez. PT G20210A mutasyonunda tanı DNA temelli testler (PZR) yardımıyla konur.

3. Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) mutasyonlarına bağlı hiperhomosisteinemi, homosistinüri

Hiperhomosisteineminin en sık sebebi MTHFR gen mutasyonlarıdır. MTHFR C677T polimorfizmi toplumda sık görülmektedir. Türkiye'de yapılan tarama çalışmaları toplumda homozigot C677T sıklığının %5, heterozigot sıklığının ise %35 civarında olduğunu göstermiştir. MTHFR gen mutasyonları ve hiperhomosisteinemi ile venöz tromboemboli ve gebelik komplikasyonları arasında bir ilişki bulunmamıştır. Bu nedenle trombofili taramasında MTHFR gen mutasyonları ve açlık homosistein düzeylerine bakılması önerilmemektedir.

Hiperhomosisteineminin nadir nedenlerinden biri olan homosistinüri, sistatyonin beta sentaz enziminin homozigot eksikliği sonucu oluşur. Otozomal resesif geçişli bir metiyonin metabolizması bozukluğudur. Plazma homosistein düzeyleri 1000 mikromol/l üzerindedir. Gelişme ve zeka geriliği, kas iskelet sistemi anomalleri, ağır miyopi ve ektopik lens dışında genellikle 20'li yaşlardan sonra ortaya çıkan ve mortaliteye yol açan serebrovasküler ve pulmoner trombozlar karakteristik bulgularıdır. Kliniği uygun hastalarda sistatyonin beta sentaz eksikliği taranmalıdır.

Tablo 31. Kalıtsal trombofilide laboratuvar tanı

Kalıtsal Trombofili	Önerilen Tarama Testi	Tanı koydurucu sonuç	Edinsel Nedenler	Özel Durumlar		
				Gebelik	Akut Tromboz	Varfarin
AT ^v	Kromojenik fonksiyonel test (heparin kofaktör aktivitesi)*	<%60	Neonatal dönem, Karaciğer yetersizliği, YDP, NS, TTP, majör cerrahi, malnütrisyon, L-asp., HRT, OKS	Düşük	N veya düşük**	Etkilenmez
PC ^v	Kromojenik fonksiyonel test*	<%60	Neonatal dönem, YDP, Karaciğer yetersizliği, İnflamasyon, L-asp., sepsis, böbrek yetersizliği, postop dönem	N veya yüksek	N veya düşük**	N veya düşük**
PS ^v	Serbest PS düzeyi ve fonksiyonel test	<%55	Neonatal dönem, gebelik, karaciğer yetersizliği, SLE, AFS, NS, varisella, K vitamini eksikliği, YDP, L-asp., HRT, OKS	Düşük	N veya düşük**	N veya düşük**
FVL ⁺	PZR	Homozigot, heterozigot	-	Etkilenmez	Etkilenmez	Etkilenmez
PT20210 ⁺	PZR	Homozigot, heterozigot	-	Etkilenmez	Etkilenmez	Etkilenmez

* AT ve PC eksikliğinde tarama testi olarak kullanılan fonksiyonel testlerle tip ayırımı yapılamaz, tip ayırımı için antijenik testler kullanılabilir.

** Akut durumlarda (akut tromboemboli, inflamasyon, cerrahi girişim, travma) AT, PC, ve PS, varfarin tedavisi altında PC ve PS, heparin tedavisi altında AT düzeyleri yanıltıcı şekilde düşük bulunabilir. Doğal antikoagülan proteinlerin aktivite/düzeylerine akut trombofil ataktan 3 ay sonra OAK tedavi kesildikten ve PT(INR) normale döndükten (genellikle OAK kesilmesinden en az 7 gün sonra) bakılmalıdır. Heparin tedavisi altında bakılan AT aktivitesi yanıltıcı olarak normalden %20-30 daha düşük bulunabilir. AT ölçümü heparin tedavisi kesildikten en az 5 gün sonra yapılmalıdır. Akut tromboz döneminde ve/veya antikoagülan tedavi altında normal düzeyler bulunması doğal antikoagülan eksikliğini dışlar.

Doğal antikoagülan (AT,PC,PS) eksikliği tanısı için farklı zamanlarda alınmış en az iki kan örneğinde bakılan aktivite/düzey düşük bulunmalı ve edinsel nedenler dışlanmış olmalıdır; doğal antikoagülan eksikliklerinde tanıyı doğrulamak amaçlı mutasyon analizi yapılması önerilmez; mutasyonlara bilimsel araştırma amacıyla bakılabilir.

+ Genetik mutasyonlar çevresel değişkenlerden etkilenmedikleri için akut tromboemboli, inflamasyon, gebelik ve devam eden antikoagülan tedavi gibi durumlarda güvenle bakılabilir.



4. Preanalitik hatalar

Fonksiyonel testlerle doğal antikoagülanların aktivitesini ölçerken aletin kalibrasyonunun yapılmış olmasına, kan örneğinin doğru test tüpüne uygun şekilde ve gereken miktarda alınmış olmasına dikkat edilmelidir.

Hemolizli, lipemik, pıhtılı veya hematokrit değeri %55'ten fazla olan kan örnekleri test için uygun değildir.

Her laboratuvar kendi normal referans aralığını oluşturmaktadır.

Doğal antikoagülan testleri mümkünse taze örnekte çalışılmalıdır. Hemen çalışılmayacak örnekler -20°C 'de saklanabilir. Ancak bu örneklerinin tekrarlayan defalar dondurulup çözülmesi ve/veya $\geq -20^{\circ}\text{C}$ saklanması doğal antikoagülan proteinlerin aktivitesinin düşük çıkmasına neden olabilir.

TEDAVİ

1. Kalıtsal trombofilili hastada akut VTE tedavisi nasıl olmalıdır?

Gösterilmiş kalıtsal trombofilisi olan hastalarda akut VTE atağı tedavisi trombofilisi olmayan hastalardan farklı değildir. Kalıtsal trombofilili hastalarda antikoagülan tedaviye daha yüksek dozda başlanması veya varfarin kullanımında daha yüksek INR değerleri (>3) hedeflenmesi gerekmez.

Kalıtsal trombofilili hastalarda VTE tedavisine düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) veya standart heparin (SH) ile başlanır. Tedavinin ilk günü varfarin de başlanmalıdır. DMAH veya SH tedavisine en az 5 gün olacak şekilde ve INR 24 saat ara ile 2 kez ≥ 2 olana kadar devam edilmelidir.

Akut VTE'de antikoagülan tedavi en az 3 ay (pulmoner embolide 6 ay) sürdürülmelidir.



KALITSAL TROMBOFİLİDE AKUT VTE'DE TEDAVİSİ: ÖNERİLER

1. İlk kez VTE atağı geçiren bir hastada kalıtsal trombofili varlığı tedavinin şekli, içeriği, yoğunluğu ve süresinde değişiklik gerektirmez.
2. Akut VTE tedavisi en az 3 ay (pulmoner embolide 6 ay) sürdürülmelidir.

2. Kalıtsal trombofilili hastada ikincil koruma nasıl yapılmalıdır?

VTE tekrarlama olasılığı yüksek bir hastalıktır. Yeterli tedavi edilmeyen idiyopatik trombozlu hastaların yaklaşık % 50'sinde ilk üç ay içinde VTE tekrar eder. Antikoagülan tedavi kullanıldığı sürece VTE tekrarını %95'e yakın engelleyebilmektedir. Ancak tedavinin kesilmesini takip eden ilk 10 yıl içinde, trombofili varlığından bağımsız olarak, hastalarının %20-50'sinde tromboz tekrarlamaktadır. Leiden trombofili çalışması sonuçlarına göre idiyopatik VTE için yıllık tromboz tekrarlama oranı kalıtsal trombofilili hastalarda %3.4, trombofilik olamayanlarda %3.2 bulunmuştur. Diğer bir deyişle, idiyopatik VTE'de trombofili varlığı seçilmemiş hastalarda ilk atak sonrası tekrarlama riskini artırmamaktadır (Tablo 32). İlk idiyopatik proksimal derin ven trombozu (veya pulmoner emboli atağı) sonrası, kanama riski yoksa ve hasta kabul ediyorsa ilk 3 aylık (PE için 6 aylık) başlangıç tedavisi sonrası uzun süreli antikoagülan tedavi (ikincil profilaksi) uygulanmalıdır. Kalıtsal trombofili varlığı, oral antikoagülan tedavi altında iken VTE tekrarlama riskini artırmaz, bu nedenle daha yüksek INR hedefleri gerektirmez.

Tablo 32. İdiyopatik VTE tekrarı ile kalıtsal trombofili ilişkisi

Klinik Durum	Yıllık Ortalama VTE Tekrarlama Riski
Tetiklenmiş VTE (geçici risk faktörü)	%1.8
İdiyopatik VTE	%3.3
İdiyopatik VTE + kalıtsal trombofili	%3.4
Trombofilinin eşlik etmediği idiyopatik VTE	%3.2



VTE, tekrarlayarak morbidite ve mortaliteye yol açan bir hastalıktır. Tekrarlama riskinin en yüksek olduğu dönem akut tromboz gelişmesini takip eden ilk birkaç haftadır. Risk daha sonra azalsa da devam eder. Kalıtsal trombofilik etkenlerin bazı seçilmiş hasta grupları dışında VTE tekrarı üzerinde belirgin etkisi yoktur. Bu nedenle, akut tromboz tedavisinin (ilk 3/6 ay) ardından antikoagülan tedavinin devamı planlanırken öncelikle klinik risk faktörleri ve hastanın uzun dönem kanama riski dikkate alınmalıdır.

VTE'nin tekrarlama riskinin yıllık $<5\%$ olduğu durumlarda antikoagülasyon 3 ayla sınırlı tutulabilir. Bu durum genellikle geçici risk faktörleri ile tetiklenen VTE olgularını içerir (Tablo 33).

Tablo 33. Geçici Risk Faktörleri (VTE tekrar etme riski düşük; yıllık risk $<5\%$)

Son 3 ay içerisinde cerrahi girişim, hastane yatışı veya alçıya alınma
Östrojen tedavisi
Gebelik
8 saatten daha uzun süren seyahat
Son 6 hafta içinde alt ekstremitede yaranlanma (travma) veya hareketsizlik

Geçici bir risk faktörü ile tetiklenmiş VTE'de eğer tetikleyen etken ortadan kalkmış ise (örn: geçirilmiş cerrahi, oral kontraseptif kullanımı v.b.) 3 aylık antikoagülasyon yeterlidir. Seçilmiş hastalar (Bkz. Tablo 27) dışında kalıtsal trombofil varlığı geçici risk faktörünün tetiklediği (örn: seyahat ile ilişkili tromboz) VTE'de uzun süreli antikoagülasyon gerektirmez.

Antikoagülan tedavi kesildikten sonraki 1 ve 5 yıllık VTE tekrarlama riskleri Tablo 34'te verilmiştir. Kalıcı bir risk faktörü varlığında (örn: kanser; ilk yıl için tekrarlama riski 15%) veya tetikleyici bir etkenin bulunmadığı idiyopatik VTE olgularında (yıllık tekrarlama riski $\geq 5\%$), trombofiliden bağımsız olarak, ikincil profilaksi (uzun süreli antikoagülasyon) önerilmektedir. Uzun süreli antikoagülasyon yapılmasının uygun olacağı durumlar aşağıda verilmiştir (Tablo 35). İkincil koruma, yıllık ciddi ve/veya ölümcül kanama riski beklenenden düşük (ciddi kanama riski $<5\%$; ölümcül



kanama riski $<0.2\%$ kaldığı ve hasta antikoagülan tedaviye devam etmeyi kabul ettiği sürece sürdürülebilir. Seçilmiş hastalarda trombofili varlığı tromboz tekrarlama riskini artırdığından tedavi süresi kararını etkileyebilir.

Tablo 34. Antikoagülan tedavinin kesilmesinden sonra VTE tekrarlama riski

Klinik Durum	1 Yıllık Tekrarlama Riski	5 Yıllık Tekrarlama Riski
Aktif kanser	% 10-15	
İdyopatik VTE	% 7-13*	%25-30
İdyopatik VTE +1 kalıtsal trombofili faktör	% 10-15	
Majör geçici risk faktörü (ör: batin cerrahisi)	%3	%10
Minör geçici risk faktörü	%5	%15
D-dimer yüksek	%10-11	
D-dimer düşük	%3-4	
Posttrombotik sendrom (+)	%2.8	
Posttrombotik sendrom (-)	%1	
Antifosfolipid sendromu	%50-67	

* ilk yılı takiben her yıl %2-4 arasında

Tablo 35. Uzun süreli antikoagülasyonu destekleyen etkenler

Tekrarlayan VTE OAK kesilmesini takiben 1.ayda bakılan D-Dimer düzeyinin yüksek bulunması Aktif kanser gibi kalıcı risk faktörleri varlığı Antifosfolipid sendromuna bağlı tromboz Pulmoner emboli Sebat eden pulmoner hipertansiyon Erkek cinsiyet Yerleşmiş posttrombotik sendrom Seçilmiş hastalarda kalıtsal veya edinsel trombofili Doppler USG'de rezidü derin ven trombozu saptanması
--

Uzun süreli tedavilerde yıllık veya gerektiğinde risk değerlendirmesi yapılmalıdır. Burada kanama riskini gözden geçirirken HEMORR2HAGES, RIETE veya Wells gibi kanama risk



skorlamalarından yararlanılabilir (Tablo 36a,b ve 37a,b). VTE tekrarlama riski değerlendirilirken, oral antikoagülan sonrası 1.ay D-Dimer değerleri, Doppler USG ile rezidü trombüs araştırılması ve yüksek riske işaret eden klinik risk faktörlerinin varlığı belirleyici olabilir (bkz. Tablo 34).

Tablo 36a. RIETE kanama skoru*

Risk Faktörleri	Puan
Yakın zaman önce geçirilmiş majör kanama	2
Kreatinin >1.2 mg/dl	1.5
Anemi (Erkeklerde: Hb<13mg/dl; Kadınlarda Hb<12mg/dl)	1.5
Aktif kanser	1
Klinik bulgu veren PE	1
Yaş >75	1

* OAK başlanmasını takip eden ilk 3 ay içindeki kanama riskini hesaplamak için kullanılır.

Tablo 36b. Skor değerlendirme

Skor	0	1-4	>4
Kanama riski (%)	0.1-0.6	2.3-2.9	5.6-9.3

Tablo 37a. HEMORR2HAGES kanama riski skoru

Risk Faktörleri	Puan
Yakın zaman önce geçirilmiş majör kanama	2
Karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu	1
Alkol bağımlılığı	1
Kanser	1
Yaş>75	1
KontROLSÜZ hipertansiyon	1
Anemi	1
Artmış düşme riski	1
Geçirilmiş inme	1
Düşük trombosit sayımı veya bozuk trombosit fonksiyonları	1

* OAK tedavisi altında yıllık kanama riski hakkında bilgi verir.

Tablo 37b. Skor Değerlendirme

Skor	0	1	2	3	4	≥5
Kanama riski (%)	1.9	2.5	5.3	8.4	10.4	12.3



Güçlü aile hikayesi olanlar, 40 yaş altında VTE geçirenler ve hayati tehlike yaratabilecek organları (akciğer, beyin, mezenterik, renal) etkileyen trombozlarda kalıtsal trombofili varlığı antikoagülan tedavinin süresini belirlemede etkili olabilir.

Tekrar eden idyopatik VTE öyküsü olanlarda trombofiliden bağımsız olarak uzun süreli (mümkünse ömür boyu) antikoagülasyon uygulanmalıdır.

KALITSAL TROMBOFİLİ VARLIĞI BİLİNER VTE GEÇİRMİŞ HASTADA AKUT ATAK SONRASI KORUMA ÖNLEMLERİ (İKİNCİL PROFİLAKSİ): ÖNERİLER

1. Seçilmemiş hastalarda kalıtsal trombofili varlığı idyopatik VTE tekrarlama riskini artırmaz; bu nedenle ikincil koruma tedavisinin süresine kalıtsal trombofiliden bağımsız olarak klinik risk faktörlerinden yararlanarak karar verilmelidir.
2. Antikoagülasyonun süresine hastadaki kanama ve VTE tekrarlama riski değerlendirilerek karar verilmelidir.
3. Tekrarlayan VTE öyküsü olanlarda uzun süreli (hastanın onayı alınarak mümkünse ömür boyu) antikoagülasyon uygulanmalıdır.
4. Seçilmiş hastalarda kalıtsal trombofili varlığı antikoagülasyonun süresine karar verirken yönlendirici olabilir.

3. Kalıtsal trombofilili hastada birincil profilaksi nasıl yapılmalıdır?

Medikal ve cerrahi hastalarda tromboprofilaksi önerileri **klinik risk faktörleri temelinde** yapılmaktadır. Hasta değerlendirilirken kalıtsal trombofilisine göre değil klinik risk faktörlerine göre sınıflanmalıdır. Bilinen kalıtsal trombofili varlığı primer tromboprofilaksi rejiminde değişiklik gerektirmez. Ancak, kalıtsal trombofilisi bilinen ve güçlü aile hikayesi veren veya geçirilmiş VTE öyküsü olan hastalarda yüksek riskli cerrahi girişimler (kanser cerrahisi, majör alt ekstremité/pelvis cerrahisi, uzun süreli yatış gerektiren nöroşirürji girişimleri) sonrası tromboprofilaksi süresinin normalden daha uzun (1 aya kadar) tutulması uzman görüşüdür (Tablo 38).

Tablo 38. Genel cerrahi hastalarında risk faktör skorlaması

PUAN			5
1	2	3	5
41-60 yaş	61-74 yaş	≥ 75 yaş	Elektif majör alt ekstremité artroplastisi
Planlanmış minör cerrahi	Artroskopik cerrahi	DVT/PE öyküsü	Kalça, pelvis veya bacak kırığı (<1 ay)
Geçirilmiş majör cerrahi (<1 ay)	Mevcut ya da remisyonda kanser	Ailede tromboz öyküsü	İnme (<1 ay)
Varis	Majör cerrahi (>45 dakika)	FVL	Akut spinal kord yaralanması (<1 ay)
İBH öyküsü	Laparoskopik cerrahi (45 dakika)	PT20210	
Bacakta şişlik	Yatağa bağımlı hasta	LA pozitifliği	
Obezite (VKI>25)	Alçı, atel, sargı (<1 ay)	Antikardiyolipin antikorları	
AMI	Santral venöz girişim	edinsel/kalıtsal trombofililer (diğer)	
KOAH			
KKY (<1 ay)			
Sepsis (<1 ay)			
Kadınlarla ilişkili risk faktörleri (her biri 1 puan)			
◊ OKS veya HRT kullanımı			
◊ Gebelik veya postpartum (<1 ay) dönem			
◊ Açıklanamamış ölü doğum, gebelik toksemisi, IUGG'li erken doğum, tekrarlayan spontan düşük (≥ 3)			
Skor	Risk	Tromboprofilaksi Önerisi*	
0-1	Düşük	Erken mobilizasyon	
2	Orta	DMAH, 24 saat ara ile 2 doz (gerekirse 7-10 gün)	
3-4	Yüksek	DMAH, 7-10 gün	
≥5	Çok yüksek	DMAH, BEÇ, APK (1 ay)	

* VTE profilaksisi ameliyattan 12 saat önce başlar.

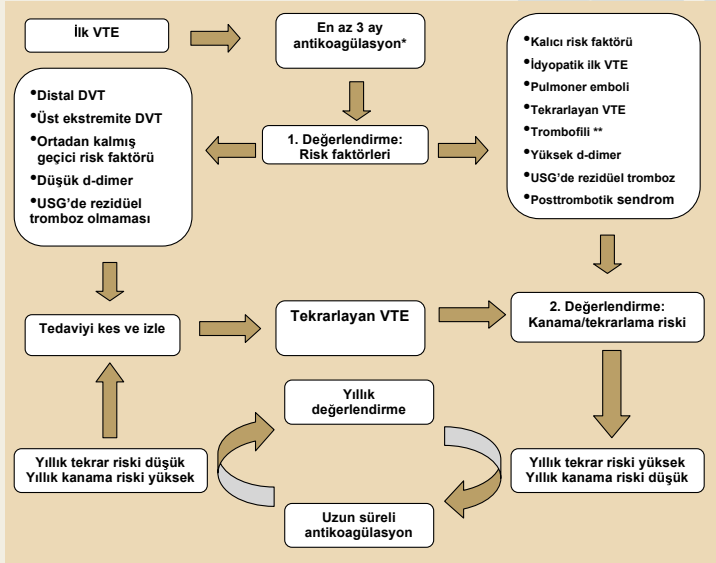
Ailede tromboz öyküsü güçlü ise, hasta < 40 yaş VTE geçirmiş ise, tekrarlayan VTE hikayesi varsa, kanser gibi kalıcı risk faktörü veya seçilmiş hastalarda kalıtsal/edinsel trombofilili varlığında primer tromboprofilaksi 1 aya kadar uzatılabilir.



KALITSAL TROMBOFİLİ VARLIĞINDA BİRİNCİL PROFİLAKSİ: ÖNERİLER

1. Asemptomatik kalıtsal trombofilisi varlığı tek başına düzenli profilaktik tedavi gerektirmez.
2. Kalıtsal trombofilisi olan hastada olmayana göre birincil önlemede yoğunluk ve doz sıklığı değişmez. Tromboprofilaksi klinik risk faktörlerinin düzeyine göre belirlenmelidir.
3. Kalıtsal trombofilisi bilinen ve aile öyküsü veren veya geçirilmiş VTE öyküsü olan hastalarda yüksek riskli cerrahi girişimler sonrası tromboprofilaksi süresinin normalden daha uzun (1 aya kadar) tutulması önerilir.

Şekil 7. Venöz tromboemboli tedavisi



* İlk VTE atağı pulmoner emboli ise akut tedavi en az 6 ay olmalıdır.

** Kalıtsal trombofilisi varlığı seçilmemiş hastalarda tekrarlama riskinde artışa neden olmaz, trombofilisi <40 yaş ilk VTE atağı geçiren, ailesinde erken yaşta VTE öyküsü olanlarda ikincil profilaksi uzun süreli olmalıdır.



Kalıtsal trombofili, gebelik, gebelik komplikasyonları ve hormon tedavileri

1. Kalıtsal trombofili ve gebelik

Gebelik ilişkili venöz tromboembolilerin yaklaşık %20-50'sinde kalıtsal trombofilik faktörlerin varlığı gösterilmiştir. Retrospektif çalışmalarda kalıtsal trombofilinin gebelikte VTE tekrarlama riskini yaklaşık 2 kat artırdığı gösterilmesine karşın bu konuda yapılmış prospektif çalışmaların az sayıda hasta içermesi nedeniyle kesin yorum yapmak mümkün görünmemektedir. Bu nedenle gebelik ilişkili venöz tromboemboli riski belirlenirken **öncelikle ve özellikle klinik risk faktörlerinin** varlığı araştırılmalıdır (Tablo 39) Profilaksi planlarken en kuvvetli yönlendirici geçirilmiş idyopatik VTE öyküsü bulunmasıdır. Bu durum trombofili varlığından bağımsız olarak gebelik ve sonrasında antikoagülasyon uygulamasını gerektirir.

Tablo 39. Gebelik ilişkili VTE'de risk faktörleri

Anne yaşının yüksek olması
Obezite
2 veya daha fazla tromboz hikayesi
Ailede tromboz hikayesi

Geçirilmiş idyopatik VTE veya gebelik/OKS ilişkili VTE öyküsü olan kadınlarda söz konusu klinik risk nedeniyle tromboprofilaksi uygulanması gerektiğinden kalıtsal trombofili taraması yapılmasına gerek yoktur.

Tek bir geçirilmiş VTE atağı ve bilinen, laboratuvar olarak kanıtlanmış kalıtsal trombofilisi olan kadınlar eğer gebelik tespit edildiğinde ikincil koruma altında değilse doğumu takip eden 6 hafta boyunca tromboprofilaksi almaları önerilir. Bu hastalar gebelik boyunca yakın klinik takip veya tromboprofilaksi ile izlenebilir. İkincil koruma altında olan hastalarda gebelik tespit edilir edilmez heparine geçilmesi ve gebelik bitimine dek heparin ile devam edilmesi önerilir.

Yüksek riskli kalıtsal trombofilisi (Antitrombin eksikliği, homozigot FVL veya PT20210, çift heterozigot (FVL ve PT20210))



olduğu bilinen ve bir kez VTE hikayesi olan hastalarda postpartum tromboprofilaksi yanında gebelik boyunca da profilaktik antikoagülan kullanımı önerilir.

Geçirilmiş tetiklenmiş VTE öyküsü olan kadınlarda VTE, majör bir geçici risk faktörü ile ilişkilendirilmiş ise (cerrahi, travma v.b.) gebelikte tromboprofilaksi gerekmez. Bu hastalarda kalıtsal trombofili taraması yapılması önerilmez.

Geçirilmiş VTE, düşük riskli bir tetikleyici faktör (örn: seyahat) ile ilişkilendirilen kadınlarda trombofili taraması yapılmalı ve pozitif bulunursa tromboprofilaksi uygulanmalıdır. Tromboprofilaksi gebelik boyunca ve doğumu takip eden 6 hafta boyunca sürdürülmelidir. Geçici risk faktörü ile tetiklenmiş ancak kalıtsal trombofili saptanmayan kadınlarda gebelik boyunca yakın klinik gözlem ve postpartum 6 hafta tromboprofilaksi önerilir.

Ailesinde VTE öyküsü bulunan asemptomatik bir kadında klinik risk faktörleri tek başına tromboprofilaksi için endikasyon oluşturmaya yetiyorsa trombofili taraması yapmaya gerek yoktur.

Ailesinde VTE öyküsü bulunan asemptomatik kadınlarda tromboz birinci dereceden akrabada ise, tetiklenmemiş veya gebelik/OKS ile tetiklenmiş veya düşük riskli bir faktörle ilişkilendirilmiş ise trombofili taraması yapılmalıdır.

Trombofilisi bilinen ancak VTE geçirmemiş (asemptomatik) kadınlarda gebelik söz konusu olduğunda risk değerlendirmesi kişiselleştirilerek yapılmalıdır. Bu grup hastada antitrombin eksikliği, homozigot veya çift heterozigot FVL ile PT20210 varlığı gerek gebelik boyunca gerekse doğum sonrası tromboprofilaksi kullanılmasını gerektirir. Bunların dışındaki kalıtsal trombofilili hastalarda eğer geçirilmiş VTE hikayesi varsa, klinik izlem veya gebelik boyunca tromboprofilaksi ile doğum sonrası 6 hafta antikoagülasyona devam önerilir.

Antitrombin eksikliğinde gebelik ilişkili VTE olasılığı %15-50 arasında bildirilmiştir. Bu oranlar kalıtsal trombofililer arasında bilinen en yüksek oranlardır. Özellikle tip I antitrombin eksikliğinde VTE riski çok yüksektir. Retrospektif bir analizde bu defekti gösteren her 3 gebeden birinde VTE geliştiği bildirilmiştir. Antitrombin eksikliğinde tromboprofilaksinın terapötik dozda uygulanması



önerilir. Antitrombin eksikliğine bağlı heparin ve türevlerinin beklenen etkiyi sağlayamama olasılığı nedeniyle tedavi eşik anti FXa aktivite düzeyleri ≥ 0.5 İÜ/ml olacak şekilde ayarlanmalıdır. Postpartum oral antikoagülasyon INR değeri 2.5-3.5 olacak şekilde uygulanmalıdır.

Düşük riskli trombofilisi (heterozigot FVL veya PT20210, protein C ve S eksikliği) olan asemptomatik kadınlarda ailede veya öz geçmişinde VTE öyküsü yoksa sadece postpartum 6 hafta tromboprolaksi yeterlidir. Ancak asemptomatik trombofiliiye eşlik eden klinik risk faktörleri varlığında (ileri anne yaşı, obezite, uzun süreli immobilizasyon, v.b.) gebelik boyunca de koruma gerekebilir. Asemptomatik trombofilide ailede VTE öyküsü olsa dahi klinik risk faktörleri gerektirmiyorsa sadece lohusalık döneminde 6 hafta tromboprolaksi yeterlidir.

Gebelik öncesi idyopatik veya gebelik/OKS ilişkili veya trombofiliiye bağlı VTE hikayesi olanlarla gebelikte akut VTE geçirenler, bilinen yüksek riskli trombofilik risk faktörleri olan hastalarda tromboprolaksi hem gebelik boyunca hem de postpartum 6 hafta uygulanmalıdır (Tablo 40).

Gebelikte Trombofilii Taraması: Öneriler

1. Gebelikte her kadına rutin trombofilii taraması önerilmez.
2. Düşük riskli/kalıcı olmayan bir etkene bağlı veya idyopatik VTE öyküsü olan ve gebelik planlayan kadınlarda trombofilii taraması yapılabilir.
3. Ailesinde genç yaşta (<45) veya tekrarlayan VTE öyküsü olan ve gebelik planlayan kadınlarda trombofilii taraması önerilir.



Tablo 40. Gebelikte trombofili ilişkili tromboprofilaksi önerileri**

Klinik Durum	Tromboprofilaksi Önerisi
Asemptomatik düşük riskli trombofili, ailede ve özgeçmişte VTE öyküsü yok, klinik risk faktörü yok	Gözlem veya postpartum 6 hafta
Asemptomatik düşük riskli trombofili ailede ve özgeçmişte VTE öyküsü yok, klinik risk faktörü var*	Gebelikte + Postpartum 6 hafta
Asemptomatik düşük riskli trombofili ailede VTE öyküsü var	Postpartum 6 hafta
Gebelik öncesi idiyopatik, gebelik veya OKS ilişkili VTE hikayesi; trombofili yok	Gebelikte + postpartum 6 hafta
Gebelik öncesi geçici/düşük riskli tetikleyici faktöre bağlı VTE hikayesi; trombofili yok	Postpartum 6 hafta
Gebelik öncesi geçici/düşük riskli tetikleyici faktöre bağlı VTE hikayesi; trombofili var	Gebelikte + postpartum 6 hafta
Gebelik öncesi düşük riskli trombofiliye bağlı VTE	Gebelikte + postpartum 6 hafta
Asemptomatik yüksek riskli trombofili	Gebelikte + postpartum 6 hafta
Gebelik öncesi tekrarlayan VTE öyküsü	Gebelikte + postpartum 6 hafta

* klinik risk faktörü, bkz. Tablo 30

** VTE riski olan tüm gebelere öngörülenin üzerinde kilo almaması, bol sıvı tüketmesi, yürüyüş/fiziksel aktivite yapması ve varis çorabı kullanması gibi genel tavsiyelerde bulunulmalıdır.

2. Kalıtsal trombofili ve gebelik komplikasyonları

Gebelik komplikasyonlarında (tekrarlayan düşükler, preeklampsi, abruptio plasenta, intrauterin gelişme geriliği) antikoagülan kullanılmasının işe yaradığını gösterir kanıta dayalı yeterli veri olmadığından kalıtsal trombofili taraması ve tedavisi önerilmemektedir.



3. Kalıtsal trombofili ve hormon tedavileri:

Hormon replasman tedavisi (HRT) veya oral kontraseptif (OKS) kullanacak olan kadınlarda bilinen trombofili veya ailede VTE hikayesi sorgulanmalıdır. Ancak bu tedaviye başlanması düşünülen her kadında rutin trombofili taraması yapılması önerilmez. Bu nedenle birinci derece yakınında genç yaşta (<40) VTE hikayesi bulunan kadınlara ailede trombofili varlığı bilinsin veya bilinmesin OKS dışında bir seçenek önerilmelidir.

Semptomatik birinci derece akrabada yüksek riskli trombofili tespit edilmesi halinde seçilmiş kişilerde HRT veya OKS kullanımına ait riski belirlemek için kalıtsal trombofili taraması yapılabilir.

4. Kalıtsal trombofili ve yapay döllenme işlemleri:

İn vitro fertilizasyon işlemleri öncesi veya over hiperstimülasyon sendromu varlığında trombofili taraması yapılması önerilmektedir.



Yararlanılan Kaynaklar

1. Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, et al. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. JAMA. 2005; 293:2352-2361.
2. Sakuragawa N. Regulation of thrombosis and hemostasis by antithrombin. Semin Thromb Hemost. 1997;23:557-562.
3. Pabinger I, Kyrle PA, Speiser W, et al. Diagnosis of protein C deficiency in patients on oral anticoagulant treatment: comparison of three different functional protein C assays. Thromb Haemost. 1990;63:407-412.
4. Guideline: Investigation and management of heritable thrombophilia. Br J Haematol 2001; 114: 512-528.
5. De Stefano V, Simioni P, Rossi E, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with inherited deficiency of natural anticoagulants antithrombin, protein C and protein S. Haematologica 2006; 91: 695-698.
6. Flinterman LE, van Hylckama Vlieg A, Rosendaal FR, et al. Recurrent thrombosis and survival after a first venous thrombosis of the upper extremity. Circulation 2008; 118: 1366-1372.
7. Rehak M, Rehak J, Muller M, et al. The prevalence of activated protein C (APC) resistance and factor V Leiden is significantly higher in patients with retinal vein occlusion without general risk factors. Case-control study and metaanalysis. Throm Haemost 2008; 99: 925-929.
8. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008;133;454-545.
9. Pernod G, Biron-Andreani C, Morange PE, et al. Recommendations on testing for thrombophilia in venous thromboembolic disease: A French consensus guideline. Journal des Maladies Vasculaires 2009; 34: 156-203.



10. Eichinger S, Kyrle PA. Duration of anticoagulation after initial idiopathic venous thrombosis - the swinging pendulum: Risk assessment to predict recurrence. J Thromb Haemost 2009; 7 (Supl. 1): 291-5.
11. Ruiz-Gimenez N, Suarez C, Gonzalez R, et al. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. Thromb Haemost. 2008;100:26-31.
12. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and D-dimer. Ann Intern Med 2001; 135: 98.
13. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Inherited thrombophilias in pregnancy. Washington (DC): American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG); 2010 Jul. 11 p. (ACOG practice bulletin; no. 113).
14. Shannon M. Bates, Ian A. Greer, Ingrid Pabinger, et al. Venous Thromboembolism, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) Chest 2008;133;844-886.
15. Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and puerperium. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Gren-top Guidelines No.37a, November 2009.