



T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İMMUN TROMBOSİTOPENİ HASTALARINDA  
SPLENEKTOMİNİN ETKİNLİK VE GÜVENİLİRLİĞİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. SERDAR ÖZKÖK

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL, 2016



T.C  
MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İMMUN TROMBOSİTOPENİ HASTALARINDA  
SPLENEKTOMİNİN ETKİNLİK VE GÜVENİLİRLİĞİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. SERDAR ÖZKÖK

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. IŞIK ATAGÜNDÜZ

İSTANBUL, 2016

## ÖNSÖZ

Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Mart 2012 tarihinde başlayan asistanlık eğitimim boyunca her konuda bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. İ. Çetin ÖZENER başta olmak üzere tüm hocalarıma, yine tez danışmanım olan ve her türlü bilgi ve deneyimini çalışma öncesinde, sırasında ve sonrasında da benimle paylaşmaktan çekinmeyen çok değerli Doç. Dr. Işık ATAGÜNDÜZ'e sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunuyorum.

Bu çalışmanın fikir sahiplerinden olup, çalışmanın oluşum sürecinde yadsınamaz emek ve katkıları olan, yine çalışmanın istatistik sürecine birebir emek veren sevgili Yrd. Doç Dr. Tayfur TOPTAŞ'a, çalışmanın oluşum sürecinde tecrübe ve desteklerini benden esirgemeyen Dr. Belgin ALDAĞ ve Dr. Buket BAYRAM'a, Hematoloji arşiv ve poliklinik çalışanlarına, Melis GERÇEK ÇAĞ ve Gökhan ÇAĞ'a, asistanlığım boyunca kendisinden feyzaldığım, zor da olsa hayatım boyunca hatırlayacağım çok güzel bir asistanlık süreci geçirmemi sağlayan kıdemlim Dr. Ezgi ÇOBAN ve yine tüm mesai arkadaşlarıma bir sürü güzel anı için teşekkür ederim.

Sevgili aileme sonsuz teşekkürlerimle...

Dr. Serdar ÖZKÖK

Temmuz 2016

## ÖZET

**GİRİŞ:** İdiyopatik trombositopenik purpura, daha güncel adıyla ‘immün trombositopeni (ITP)’, izole trombositopeni ile seyreden, birden fazla immün mekanizma nedeniyle yüzeyleri otoantikorlarla kaplanmış trombositlerin doku makrofajları tarafından baskın olarak dalaktan geçerken yıkılmasıyla oluşan bir hastalıktır. Erişkinlerde nadir görülmekte olup, akut ITP kliniğinde ilk basamakta steroid tedavisi uygulanmaktadır. Steroidle yanıt oranı %80 civarında olsa da, uzun dönemde hastaların üçte ikisinde relaps gelişir. Bu nedenle ikinci basamakta splenektomi uygulanması uzun yıllardır önerilmektedir; ancak son yıllarda tedavide alternatif ajanların da gündemde olması nedeniyle splenektomi tercihi ve zamanlaması konusunda soru işaretleri oluşmaya başlamıştır. Bu çalışma, Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği’nde ITP tanısıyla takip edilmekte olan hastalarda splenektominin etkinlik ve güvenliğini değerlendirmek ve kendi tedavi başarı oranımızı belirlemek amacıyla yapılmıştır.

**GEREÇ ve YÖNTEM:** Çalışma retrospektif olarak tasarlanmış olup, Hematoloji Kliniğine başvurmuş ve ITP tanısı ile takip ve tedavi edilen hastaların arşivde bulunan dosya verilerinden elde edilen bilgiler ışığında oluşturulmuştur. Bu hastalardan toplamda 90 hastaya splenektomi uygulandığı tespit edilmiş, bu hastaların demografik özellikleri, tanı anındaki trombosit değerleri, splenektomi öncesi tedavi sayıları ve bu tedavilere yanıtları, splenektomi yöntemleri, splenektomi sonrası yanıt durumları, splenektomi sonrası komplikasyonlar ve mortalite durumları gibi veriler hasta dosyalarından elde edilmiş ve istatistik incelemesi yapılmıştır.

**TARTIŞMA ve SONUÇ:** Kendi kliniğimizde takip edilen ITP hastalarında splenektomi sonrası yanıt oranı %90 olarak tespit edilmiştir. Yanıtlı olan %81 hastanın 70’inde (%86.4) tam yanıt elde edilmiştir. Kümülatif yanıt kaybı insidansları sırasıyla 3 yılda %14.7, 5 yılda %23.9 ve 10 yılda %48.5 bulunmuştur. Takiplerde toplam üç hasta kaybedilmiş olup, toplam sağkalım oranları 3 yıl için %96.8, 5 yıl için %96.8 ve 10 yıl için %89.3 olarak saptanmıştır. Komplikasyon verileri değerlendirildiğinde toplam 7 hastada (%7.7) derin ven trombozu saptanmıştır. Hastaların yalnızca birinde (%1.1) operasyon ilişkili intraabdominal

hemoraji geliştiği gözlenmiştir. Splenektomi sonrası gözlemlenen diğer kanamaların hayatı tehdit etmeyen boyutta olduğu ve yanıt kaybı ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. Yine bu hastaların üçünde yara yeri enfeksiyonu/absesi (%3.3), ikisinde pnömoni (%2.2), birinde karın içi abse (%1.1), birinde sepsis (%1.1) ve birinde piyelonefrit (%1.1) saptanmıştır. Özetle, splenektomi başarı oranımız literatürdekinden daha yüksek görünmekle birlikte, takipte izlenen komplikasyonlar bakımından daha önce yapılmış çalışmalarla benzer sonuçlar elde edilmiştir.



## **ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** Idiopathic thrombocytopenic purpura, or as it is called ‘immune thrombocytopenia’ nowadays, is a rare otoimmune disorder which is associated with isolated thrombocytopenia caused by a complex immune mechanism that results in destruction of platelets coated with antiplatelet antibodies by tissue macrophages predominantly in spleen. In acute ITP, first line treatment choice is usually glucocorticoids, which results in remission in 80% of patients, but two thirds of the patients eventually relapse. Therefore, splenectomy has been recommended for second line treatment in patients with relapse clinic or steroid resistance. However, in late years, new treatment options came on to stage, therefore splenectomy preference is reduced by both physicians and patients; and timing of the procedure has been a debate. We report here the data about the response rates and the safety of splenectomy in immune thrombocytopenic purpura patients treated at Marmara University Pendik Hospital The Clinic of Hematology .

**MATERIALS and METHODS:** This study is designed retrospectively; we collected the data about demographic features, platelet counts during time of diagnosis, number of treatment patients received before the procedure and the responses to those treatments, technique of the procedure (laparoscopic or open), response rates after procedure, complications after splenectomy and over-all mortality in splenectomized patients. We collected informations of 90 splenectomized immune thrombocytopenia patients from the files used for patient visits.

**RESULTS and CONCLUSION:** In patients with ITP, the immediate response rate after splenectomy was 90% in our institute. 70 of those patients (%86.4) received complete remission. Cumulative loss of response was 14.7% in 3 years, 23.9% in 5 years and 48.5% in 10 years. Three patients died, and total survival rates were 96.8% for 3 years, 96.8% for 5 years and 89.3% for 10 years. We observed deep vein thrombosis in 3 patients. Life threatening bleeding was rare, only one patient had an intraabdominal hemorrhage, which was related to the operation. 3 patients had surgical site infections/abcess, 2 patients had pneumonia, one had intraabdominal

abcess, one had pyelonephritis and one sepsis. As a result, our remission rates were higher than and complication rates after splenectomy were similar with the literature data.



## **SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ**

ITP	: İdiyopatik Trombositopenik Purpura
MAIPA Antigens	: Monoklonal Antibody Specific Immobilization of Platelet
IL	: Interlökin
IWG	: International Working Group
KLL	: Kronik Lenfositik Lösemi
HIV	: İnsan İmmünyetmezlik Virusu
MHC	: Major Histocompatibility Complex
Ig	: Immunoglobulin
RES	: Retiküloendotelyal Sistem
TPO	: Trombopoietin
Th	: Helper T hücre
Tc	: Sitotoksik T hücre
Treg	: Regulator T hücre
IFN	: Interferon
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
EGF	: Epidermal Büyüme Faktörü
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozis
CMV	: Sitomegalovirüs
HCV	: Hepatit C Virüsü
VSV	: Varisella Zoster Virüsü
APLA	: Antifosfolipit Antikorları
ES	: Ewans Sendromu
ALPS	: Otoimmün Lenfoproliferatif Sendrom
CVID	: Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik
LGL	: Geniş Granüler Lenfositik Lösemi
İİT	: İlaç İlişkili Trombositopeni



İKİH	: İnrakranial Hemoraji
MDS	: Myelodisplastik Sendrom
TMA	: Trombotik Mikroanjiopati
PNH	: Paroksizmal Noktürnal Hemoglobinüri
TTP	: Trombotik Trombositopenik Purpura
HUS	: Hemolitik Üremik Sendrom
APS	: Antifosfolipit Sendrom
CR	: Tam Yanıt
R	: Yanıt
NR	: Yanıtsızlık
VTE	: Venöz Tromboembolizm
IVIg	: İnravenöz İmmunoglobulin
rfVIIa	: rekombinant faktör VIIa
HAART	: Yüksek Aktif Antiretroviral Tedavi
RR	: Rölatif Risk

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfalar</u>
Önsöz	i
Özet	ii
Abstract	iv
Simge ve Kısaltmalar Dizini	vi
1.Giriş ve Amaç	1
2.Genel Bilgiler	2
2.1.Tarihçe	2
2.2.Terminoloji	3
2.3.Epidemiyoloji	4
2.4.Patogenez ve Etiyoloji	4
2.4.1.Primer ITP patogenezi	4
2.4.2.Sekonder ITP patogenezi	7
2.5.Klinik ve Tanı	11
2.5.1.ITP şüphesi olan hastalarda öykü ve fizik muayenede dikkat edilecek noktalar	12
2.5.2.Tanı	13
2.5.3.Laboratuvar	13
2.5.4.Ayırıcı Tanı	14
2.6.Tedavi	15
2.6.1.ITP'de birinci basamak tedavi	18
2.6.2.Birinci basamak tedaviye yanıt vermeyen ya da yanıt sonrası relaps gelişen hastalarda tedavi seçenekleri	19
2.6.2.1.Splenektomi alternatifi olarak trombopoietin reseptör agonistleri	19
2.6.2.2.Rituksimab	21
2.6.3.Laparoskopik ve açık splenektomi ve splenektomi öncesi aşılama	22

2.6.3.1.Splenektominin zamanlaması	22
2.6.3.2.Aşılama	23
2.6.3.3.İşlem öncesi trombosit sayısının uygun hale getirilmesi	23
2.6.3.4.İşlem tekniği	23
2.6.3.5.Splenektomi riskleri	23
2.6.4.Splenektomi sonrası refrakter ITP tedavisi	24
2.6.5.Acil ITP tedavisi	24
2.6.6.ITP ve gebelik	25
2.6.7.Sekonder ITP'de tedavi	26
2.6.7.1.HCV ile ilişkili ITP	26
2.6.7.2.HIV ile ilişkili ITP	27
2.6.7.3.Helicobacter pylori ile ilişkili ITP	27
<b>3.Gereç ve Yöntem</b>	<b>29</b>
3.1.Çalışma Şeması	29
3.2.Çalışmaya Alınma Kriterleri	31
3.3.Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri	31
3.4.İstatistiksel İncelemeler	32
<b>4.Bulgular</b>	<b>33</b>
4.1.Hastalar	33
4.2.Splenektomi	33
4.3.Etkinlik ve Güvenilirlik	34
<b>5.Tartışma</b>	<b>38</b>
<b>6.Referanslar</b>	<b>46</b>

## 1.GİRİŞ ve AMAÇ

İdiyopatik trombositopenik purpura (ITP, immun trombositopeni), izole trombositopeniyle seyreden (trombosit sayısı <100 000 mikroL) otoimmün bir hastalıktır [1]. Trombositopeninin nedeni antikorlarla kaplı trombositlerin doku makrofajları tarafından baskın olarak dalakta yıkılması ve temizlenmesidir [2]. Akut ITP kliniği ile başvuran erişkin hastalarda birinci basamak tedavi olarak glukokortikosteroidler önerilmekte ve tedaviye vakaların %70-80'inde iyi yanıt alınmaktadır [3]. Ancak bu hastaların yalnızca üçte birinde uzun dönem cevap elde edilmektedir. Refrakter trombositopeni vakalarında birçok farklı tedavi yaklaşımları mümkün olmakla beraber, sonuçlar tatmin edici olmaktan uzak olabilmekte ve yüksek toksisite riski taşımaktadır [4]. Dolayısıyla hastalık refrakter olduğunda veya medikal tedavi ile toksisite geliştiğinde genellikle splenektomi önerilmektedir [5, 6].

Splenektomi sonrası yanıt oranları %60-80 arasında seyretmektedir [7]. Kısa vadede splenektomi etkili bir tedavi seçeneği olarak kabul edilmekle birlikte, uzun dönem etkinliği ve güvenilirliğine dair yeterli kanıt bulunmamaktadır. Bazı çalışmalar [8-10] splenektominin uzun dönem etkinliğinin %60 civarında olduğunu belirtse de, bir kısım çalışma da eninde sonunda relaps gözlendiğini vurgulamıştır [11]. Aynı zamanda splenektomiden yıllar sonra bile gözlenebilen pnömokokkal septisemi [12] ve diğer komplikasyonlar nedeniyle hekimler açısından splenektomi kararı eskiye nazaran daha güç verilmektedir. Yeni tedavi seçeneklerinin ise uzun dönem güvenlikleri ve etkinliklerine dair yeterli kanıt bulunmadığından ikinci basamak tedavi seçeneği hekimin gözlem ve tecrübesine ve hastanın tercihine bırakılmaktadır. Bu noktada birçok hekim tarafından ITP'de ikinci basamak tedavide halen standart tedavi seçeneği olarak kabul edilen splenektominin kendi merkezimize başvurmuş hastalar üzerinde uzun dönem etkinlik ve güvenliğini değerlendirmek amacıyla, Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Bilimdalı polikliniğine başvurmuş hastaların takip dosyalarından elde edilen bilgiler ışığında, Şubat 2016-Mayıs 2016 tarihleri arasında bu çalışma yapılmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

Immun trombositopeni (ITP) gösterilebilen spesifik bir presipitan faktörden bağımsız olarak gelişen izole trombositopenidir [13]. Immun trombositopenik purpura, otoimmün trombositopenik purpura, idiyopatik trombositopenik purpura veya son yıllarda tercih edilen kullanımıyla immun trombositopeni [14] otoimmün bir hastalık olup, sağlıklı trombositlerin nedeni bilinmeyen bir uyarı/uyaran nedeniyle yıkımıyla karakterizedir. ITP gösterilebilen herhangi bir nedenden bağımsız, izole olarak gelişebildiği gibi (primer ITP), başka hastalıklarla ilişkili olarak da ortaya çıkabilir (sekonder ITP) [13].

### 2.1.Tarihçe

1735 yılında, Paul Gottlieb Werlhof daha önce sağlıklı olduğu bilinen bir kadın hastada burun kanaması, boyun ve kollarda meydana gelen mor lekeleri “morbus maculosus hemorrhagicus” olarak tarif ederek bilinen ilk ITP vakasının klinik tanımını yapmıştır [15]. 1883’te Krauss trombosit düşüklüğü ile beraber kanama semptomlarını tanımlamış ve Hayem 1890’da ilk kez trombosit sayımını başararak, bu hastalıkta trombosit seviyelerinin düşük olduğunu ortaya koymuştur. ITP tanılı bir hastaya ilk başarılı splenektomi ise, 1916’da Amerika Birleşik Devletleri’nin Prauge şehrinde uygulanmıştır [16]. 1950’den itibaren ITP’de immünopatojenik mekanizmalarla ilgili klinik kanıtlar ortaya konmaya başlanmış olup, 1951’de Harrington ITP’li hastalardan sağlıklı alıcılara uygulanan plazma transfüzyonunun, 17 sağlıklı alıcının 11’inde derin trombositopeniye neden olduğunu göstermiştir [17]. Daha sonra Shulman tarafından yapılan çalışmaların birçoğunda, ITP vakalarındaki trombositopeninin, platelet yıkımındaki artışa yol açan antitrombosit antikolar tarafından gerçekleştirildiği ortaya konmuştur [18]. 1982’de Leeuwen ve arkadaşları tarafından Glanzman trombastenili hastaların trombositleri kullanılarak yapılan bir çalışmada, ITP’li hastaların  $\frac{3}{4}$ ’ünde glikoproteinIIb/IIIa’ya karşı antikolarının geliştiği gösterilmiştir. Daha sonra Beardsley tarafından western-blot tekniği

kullanılarak ve Woods tarafından glikoprotein Ib/IX kompleksini de içerecek şekilde doğrulanmıştır [19].

1987'de hem plazmada serbest halde bulunan, hem de trombositlere bağlanmış otoantikörleri ölçen teknikler (immünobead ve monoklonal antikor spesifik trombosit antikor immobilizasyonu –MAIPA) geliştirilmiştir. 1991'de Semple ve Freedman tarafından, ITP'de IL-2 salınımını uyaran CD4 T helper hücre defekti saptanmıştır. 2000-2001'de Ravetch grubu, ITP'de fagositozun ve Fc reseptörlerinin rolünü açıklamıştır [20]. Harrington'ın çalışmasından bu yana, ITP tedavisinin etki mekanizması ve temel hedefi antitrombosit antikorların azaltılması olmuş ve küratif tedavinin uzun dönem hedefi olarak kabul edilmiştir [17].

## **2.2.Terminoloji**

Erişkin ve çocuk hastalarda ITP konusunda uzman olan hekimler tarafından oluşturulan 'International Working Group (IWG)'un hastalığa yönelik oluşturduğu rehberde primer ITP, 'trombosit sayısının 100 000/mikroL'nin altında olduğu ve buna yol açabilecek herhangi bir neden ya da hastalığın bulunmadığı izole trombositopeni' olarak tanımlandı [21]. Amerikan Hematoloji Cemiyeti ise 2011 yılında yayımladığı ITP rehberinde tanı için eşik değeri 150 000/mikroL'nin altı olarak önermiştir [13]. Sekonder ITP ise, sistemik lupus eritematozis (SLE), kronik Hepatit C enfeksiyonu, kronik lenfositik lösemi (KLL) veya İnsan İmmünyetmezlik Virüsü (HIV) enfeksiyonuna sekonder gelişebilen trombositopenidir. Diğer bir form ise ilaç ilişkili ITP olup, bir takım ilaçların trombosit yüzeyine karşı antikor gelişimine yol açması sonucu görülen trombositopenidir [21].

ITP, IWG tarafından hastalığın fazlarına göre de sınıflandırılmıştır. Buna göre yeni tanı ITP, tanı anından itibaren ilk 3 ayı kapsar. Persistan ITP tanı anından itibaren 3 ila 12 ay süren form olup, spontan remisyona girmeyen ya da tam yanıt geliştirmeyen ya da yanıt sürdüremeyen vakaları tanımlamada kullanılır. Kronik ITP 12 aydan uzun süren tiptir. Ciddi ITP ise kanama semptomları ile kendini gösteren ve tedavi endikasyonu doğuran ITP türüdür, genellikle trombosit değerleri 30 000/mikroL civarında seyrederek [21].

### **2.3.Epidemiyoloji**

ITP nadir görülen bir hastalıktır ve ITP epidemiyolojisine yönelik mevcut literatür Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nden çıkmıştır [22]. Avrupa kökenli çalışmalardan elde edilen bir derlemede erişkin ITP'nin yıllık insidansı 1,6 ila 3,9/100 000 olarak belirlenmiştir [23]. Diğer çalışmalarda ise prevalans yıllık olarak 4 ila 23,6/100 000 hasta olarak belirlenmiştir [24]. ABD'den bir çalışma ise erişkinlerde yıllık ortalama ITP prevalansının 12,1/100 000 olduğunu tespit etmiştir [25]. Türkiye'den birçok pediatrik ve erişkin ITP serisi raporlanmış olup, ITP'nin Türkiye'deki insidans ve prevalansına yönelik net bir veri bulunmamaktadır [26]. 2014 yılında Trakya Üniversitesi tarafından yayımlanan bir çalışmada [26] ITP yıllık insidansı 2,92/100 000 ve prevalansı 35,1/100 000 olarak rapor edilmiştir.

### **2.4.Patogenez ve Etiyoloji**

#### **2.4.1.Primer ITP patogenezi**

ITP'nin patogenezi heterojen ve komplekstir. Trombositler, retiküloendotelyal sistemdeki makrofajlar tarafından fagosite edilerek, endozomlar içerisinde fragmanlara ayrılırken gerçekleşen tetikleyici uyarı nedeniyle, antijen sunucu hücreler MHC sınıf II ekspresyonunu up-regüle eder ve hücre içi protein trafiğini endositik kompartman yönüne kaydırırlar [27]. Trombosit yıkımı sırasında makrofaj aktive olarak, trombositlerden elde edilen peptitleri hücrenin MHC sınıf II molekülüne yönünden zengin bölümlerine yönlendirir. Dolayısıyla MHC sınıf II molekülleri, trombositlerden elde edilen peptitlerle yüklenerek, antijen sunucu hücrenin plazma membranında sunulur. Bu sayede antijene spesifik T helper hücreleri aktive olur. Aktive olan T helper hücreleri, B hücrelerini sitokinler yoluyla uyarır, plazma hücrelerine dönüştürür ve trombosit membranına yönelik antikor (IgG tipi) salgılamasına yol açar [28]. IgG tip antikorlar tarafından opsonizasyon gerçekleşir ve Fc parçaları yoluyla RES'te fagositoz gelişir. IgG antikorlar sıklıkla IgG1 ve IgG3'tür; ancak IgM ve IgA da bulunabilir [29].

Trombosit yüzeyindeki glikoproteinlere karşı oluşturulan otoantikolar sonucu, yüzeyi antikorla kaplı hücreler başta dalak olmak üzere, retiküloendotelyal sistemden geçerken ömürlerini tamamlamadan Fcγ reseptörleri taşıyan doku makrofajları tarafından yıkılır. Fcγ reseptör sistemi, aktive edici (FcγRI, FcγRII ve FcγRIII) ve inhibitör (FcγRIIb) kısımlardan oluşur. Antikorla kaplı hücreler fagosite edilirken bu denge aktivator parçalar yönüne kayarken, inhibitör kısımlar baskılanır. Otoantikolar, trombositlerin dolaşımdan temizlenmesine yol açmanın yanı sıra, kompleman sisteminin de hücreye fikse olmasına vesile olur. Dolayısıyla komplemana bağlı direkt hücre yıkımı da hastalık patogenezinde rol oynar [30]. Otoantikolar çoğunlukla GpIb/IX ve GpIIb/IIIa'yı hedef alırlar [31, 32]. Hastaların %75'inde GpIb/IX ve Gp IIb/IIIa'ya karşı antikor geliştiği gözlemlenmiştir ve görülme sıklıkları eşittir. Plazmada anti-GpIb/IX ve anti-GpIIb/IIIa antikorlarının varlığı aktif hastalığın belirtisi olabilir [33]. Normal trombosit yaşam süresi 7-10 gün arasıyken, bu süre dakikalar ya da saatlerle sınırlanır. Antiplatelet antikorlar aynı zamanda kemik iliğindeki megakaryositler ve proplateletleri de hedef alır [30]. ITP tanılı hastaların kemik iliği biyopsileri incelendiğinde megakaryosit popülasyonunun normal ya da hafif artmış olduğu gözlenirse de, elektron mikroskopuyla değerlendirildiğinde, glikoproteinlere karşı oluşturulan antikorların ön ayak olduğu programlı hücre ölümü nedeniyle, çoğu megakaryositin hasar gördüğü gözlenir. Bu da inefektif trombopoze ve dolaşıma salınan sağlıklı trombositlerde azalmaya yol açar. Dolayısıyla hızlanmış yıkımın yanı sıra sağlıklı hücre üretimi de azalır. Megakaryosit kitlesinde belirgin azalma olmadığından, plazma TPO seviyesi genelde normaldir ya da minimal artış gösterir [34].

T hücreleri ITP patogenezinde önemli rol oynar. T hücre aktivitesindeki disregülasyon ve anormal sitokin salınımları ITP gibi birçok otoimmün hastalığın patogenezinde sorumludur. CD4+ T helper tip 1 (Th1) hücrelerinin glikoproteinler nedeniyle uyarılmasıyla IL-2 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımı gerçekleşir. Bu da B hücrelerinin diferansiyasyonuna ve otoantikolar oluşturmasına yol açar [35].

İmmün homeostazın sağlanmasında tip 1 immün yanıt (IL-2, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$  ve TNF $\beta$  ilişkili) ve tip 2 immün yanıt (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 ve IL-13 ilişkili) arasındaki denge çok önemlidir. Tip 1 reaksiyonlar intrasellüler patojenlere karşı



gelişen, proinflatuvar, hücresel yolla gelişen, kompleman fikse eden yanıt tipidir. Tip 2 immünite ise hücre dışı patojenlerle savaşta görev alır, bazı antiinflatuvar sitokinleri salar ve erken tip hipersensitivite reaksiyonlarını başlatır. İnflatuvar bir yanıt oluşurken, hangi tarafın dominant olduğu önemlidir; çünkü baskın olan taraf çoğalırken diğer tarafın T hücrelerini suprese eder. ITP'de Th1/Th2 dengesi Th1 yönüne kayar. Th1/Th2 dengesinin sağlanmasında trombositler tarafından salınan CXCL5, CCL5, EGF ve CD40L gibi sitokinlerin de rolü büyüktür [36]. Trombositler azaldıkça salınan sitokinler de azalır ve Th1/Th2 imbalansı gerçekleşerek seyir tip 1 immünite yönüne kayar. Th1/Th2 imbalansı ne kadar derinse, hastalık aktivitesi de o kadar şiddetli olur. Tip 1 ve tip 2 T hücrelerinin yanı sıra, diğer T hücre alt gruplarının da ITP patogenezinde rolü olduğu düşünülmektedir. Proinflatuvar bir sitokin olan IL-17, Th17 ve Tc17 hücreleri tarafından salınır ve bu hücrelerde gözlenen artış, hastalığın gelişimine katkıda bulunur. Bir diğer T hücre alt tipi olan Th22'nin de birçok otoimmün hastalıkta rol oynadığı gösterilmiş olup, bu hücrelerdeki artışın, Th1 ve Th17 hücrelerindeki artışla ilişkili olduğu bulunmuştur. Bir diğer sitokin, IL-21 ise bazı CD4+ T hücreleri ve doğal öldürücü hücrelerce salınır ve Th17 ve B hücrelerini up-regüle eder [37].

ITP patogenezinin aydınlatmada savunulan bir diğer hipotez CD4+CD25+ T hücrelerinin azalmasıdır. İmmunoreglatuvar CD4+CD25+ T hücreleri (Treg) periferik self-toleransın oluşması ve korunmasında rol oynar. Bu reglatuvar hücreler, normal şartlar altında timusta parçalanan; ancak bir şekilde timustan kaçan otoreaktif T hücrelerinin aktive olmasını ve çoğalmasını engeller. Dolayısıyla CD4+CD25+ T hücrelerindeki bozukluk ya da azalmanın otoimmün hastalıklarda rol oynadığı düşünülür. Wada ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, ITP tanılı hastaların CD4+CD25+ T hücre sayısının ITP tanısı olmayan gruba nazaran belirgin ölçüde az olduğu tespit edilmiştir [38]. İmmunoreglatuvar hücreler azalınca, otoreaktif T hücreleri otolog platelet antijenlerine karşı aktive olup, B hücrelerinin plateletlere spesifik otoantikorlar oluşturmasını sağlar.

Son yıllarda ITP patogenezinde altta yatan genetik bir patoloji olup olmadığına dair birçok çalışma yapıldıysa da, henüz yeterli miktarda sonuç elde edilememiştir. Literatür sıklıkla T hücre aktivasyonundan sorumlu genler üzerine

yoğunlaşmakta olup [39-41], CD4+ T hücre aktivasyonu ve sağkalımından sorumlu sitokinlerin polimorfizmi [42, 43], proinflamatuvar yanıtta sorumlu genlerin hipometilasyonu [44], CD72 gen polimorfizmi ve diğer çalışmalar [44] ITP'nin genetik zemine dayandırılabilceğini göstermektedir.

#### **2.4.2. Sekonder ITP patogenezi**

Primer ITP'de tüm immünolojik kaskada nedeni bilinmeyen bir uyarı sebebiyet verirken, immün trombositopeni vakalarının yaklaşık %20'sinde altta yatan etiyoloji hepatit C, HIV veya Helicobacter pylori enfeksiyonu veya sistemik lupus eritematozis (SLE), antifosfolipid sendromu ya da yaygın değişken immün yetmezlik (CVID) olabilir [45]. Viral antijenlere karşı geliştirilen antikorlar normal trombosit antijenleri ile çapraz reaksiyona girerler. HIV, HCV, sitomegalovirus (CMV) ve Varicella Zoster Virusü (VZV) bu yolla sekonder ITP'ye yol açarlar [46-48]. Lipopolisakkaritler gibi bakteri ürünleri ise trombosit yüzeylerine yapışarak trombosit fagositozuna yol açabilirler. Helicobacter pylori enfeksiyonu da sekonder ITP nedenleri arasında yer alır ve mekanizması tam olarak bilinmese de, muhtemelen moleküler taklit yoluyla ITP gelişimine yol açar [49].

-Sistemik Lupus Eritematozis (SLE): Antinükleer Antikor (ANA), ITP hastalarının büyük bir kısmında pozitif bulunur; ancak bunların çok azında SLE gelişir. SLE hastalarının %20-25'inde orta-ağır şiddette trombositopeni gözlenir. SLE'de trombositopeni patogenezi karmaşık ve multifaktoriyeldir; (1) antiplatelet glikoprotein antikorları gelişir, (2) immün kompleksler, (3) antifosfolipit antikorlar, (4) vaskülit, (5) trombotik mikroanjyopati, (6) hemofagositoz, (7) c-Mpl reseptör (trombopoietin reseptör) [50] ve megakaryositlere karşı otoantikorlar ve (8) kemik iliği stromasında değişiklikler [51] ITP gelişimine yol açabilir.

-Antifosfolipit sendrom (APS): Antifosfolipit antikorları (APLA) (Lupus inhibitörleri ve anyonik fosfolipidlere, beta-2-glikoproteinlere ve protrombine bağlanan antikorlar), çalışılan yöntemin titizliğine göre, ITP hastalarının %20-70'inde bulunur; ancak önemleri tartışmalıdır ve çok az hasta APS geliştirir [52]. APLA varlığı, ITP tedavisinin etkinliğini etkilemez. Ancak bazı çalışmalarda, ITP tedavisine cevabın tromboz riskini arttırdığı gösterilmiştir [53]. APS tanılı hastaların %25'inde hafif-

orta düzeyde trombositopeni gelişebileceğinden, eşlik eden ITP tanısını koymak güçtür [54]. Ağır trombositopeni, APLA varlığı ya da klinik bulgularından ziyade, daha çok antiplatelet glikoprotein antikorlarının varlığıyla ilişkilidir [55].

-Tiroid hastalıkları: Hipertiroidizmi olan hastalarda sıklıkla hafif-orta düzeyde trombositopeni gözlenir. Trombosit yaşam süresi bu hastalarda kısalmış; ancak ötiroid duruma gelindiğinde süre tekrar normale döner. Benzer biçimde, bazı hipotiroidi hastalarında da hormon replasman tedavisi ile, eşlik eden hafif trombositopeni düzelir [56]. Ancak, immün tiroid hastalığı olan hastalarda tedavi gerektirecek düzeyde immün trombositopeni gelişme sıklığı, şansa atfedilmeyecek kadar sıktır [57]. Antitiroid antikorlar erişkin ITP hastalarında sıktır [58]. Bu yüzden bazı çalışmalar, tedaviye cevabı olmayan ve splenektomi düşünülen hastalarda tiroid fonksiyon testlerinin değerlendirilmesini önerir.

-Ewans sendromu: Ewans sendromu (ES) olan hastalarda immün hemolitik anemi, immün trombositopeni ve bazen immün nötropeni gelişir [59]. Hemoliz, trombositopeniden önce ya da sonra gelişebilir ve genellikle daha dirençlidir. İki seride gözlenen sitopeniler genelde eş zamanlı gelişmez. ITP hedefli tedaviye-splenektomi de dahil-yanıt primer ITP'den çok daha azdır. ES, çocukların %50'sinde ve bazı erişkinlerde, otoimmün lenfoproliferatif sendrom (ALPS) ile klinik ve patolojik bulgular anlamında üst üste gelebilir. ALPS, malign olmayan lenfositlerin kronik birikimi ile karakterize olup, lenfadenopati ve splenomegaliyle seyreder. Bu hastaların %20'sinde immün trombositopeni gelişebilir ve ITP tedavilerine iyi yanıt vermez. Son dönemde rituksimab ve mikofenolat tedavileri ile alınan yanıtlar umut vericidir [60, 61]. ITP ve ES, yaygın değişken hipogammaglobulinemi tanılı hastaların %10-15'inde görülebilir. Genelde immün trombositopeni tipik olarak 3. dekatta başlar. Tekrarlayan enfeksiyonlarla seyreden bir trombositopeni vakasında, ITP'ye yönelik immünespresif tedavi risk teşkil edeceğinden, CVID ayırıcı tanıda mutlaka akla gelmelidir [62].

-Lenfoproliferatif hastalıklar: Kronik lenfositik lösemi (KLL) [63], CD8+ T-lenfosit geniş granüler lenfositik lösemi (LGL)[64] ve Hodgkin Hastalığı'nda [65] ITP insidansında artış söz konusudur. KLL'de ITP'yi kemik iliği infiltrasyonu ve splenomegaliden ayırt etmek ve tedavi kararını vermek güç olabilir [66]. LGL

hastalarının %1'inde, megakaryopoezde klonal supresyon nedeniyle ağır trombositopeniler gözlenebilir [67].

-İnsan İmmünyetmezlik Virüsü (HIV): İmmun trombositopeni ile HIV enfeksiyonu/edinilmiş immünyetmezlik sendromu arasındaki ilişki 1980li yılların ortalarına doğru keşfedilmiştir [68]. Trombositopeni, erken dönemlerde klasik ITP'dekine benzer bir immün süreç nedeniyle gelişirken [69], hastalık ilerledikçe megakaryosit enfeksiyonu ve kemik iliği infiltrasyonuna bağlı progresif inefektif eritropoez ve üretimde azalmayla ilişkilidir [70, 71]. HIV, megakaryositler üzerinde eksprese olan CD4 reseptörleri ve koreseptörlerine bağlanarak hücre içine alınır ve enfekte hücrede replike olur, displaziye yol açar, yüzey membranında tomurcuklanma ve periferal sitoplazmada vakuolizasyonla seyrederek [72, 73]. İmmün komponenti ise moleküler taklit yoluyla gelişir [74, 75]; anti-HIV antikolar platelet membran glikoproteinleriyle çapraz reaksiyona girerler ve bu süreçte oluşan anti-glikoprotein IIIa antikoları ise trombositlerde lizisi tetikler [76]. HIV enfeksiyonunda sekonder trombositopeni nedenleri çoğunlukla altta yatan fırsatçı enfeksiyonlar, malignansiler, kullanılan ilaçlar veya daha az sıklıkla trombotik mikroanjiyopati ile ilişkilidir [62].

HIV, ITP ile prezente olan ve risk altında olan tüm hastalarda mutlaka dışlanmalıdır. Enfeksiyonun erken döneminde saptanan immün trombositopeni medikal tedaviye (kortikosteroid, IVIg ve anti-D) ve splenektomiye enfeksiyonu olmayan hastalar kadar yanıt verir. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde yüksek düzeyde aktif antiretroviral tedavi ile yanıt alınır [62].

-Hepatit C virüsü: Dünyanın bazı bölgelerinde immün trombositopenisi olan hastaların %30'unda HCV enfeksiyonu tespit edilmiştir [77]. İleri dönem karaciğer hasarında azalmış TPO üretimi ve hipersplenizme [78] bağlı ITP tanısı koymak çok zordur. Bu hastalarda antiplatelet antikoları çok sık pozitif gözlendiğinden tanısal değeri zayıftır [79]. Anti-HCV antikoru trombosit membranıyla benzer şekilde çapraz reaksiyona girer. Beraberinde dolaşımdaki anti-viral immün kompleksler, megakaryositlerin enfekte olması ve trombositlerin HCV RNA eksprese etmesi, HCV'nin kendisi veya verilen interferon tedavisine bağlı kemik iliği üretiminin azalması da trombositopeni nedenleri arasındadır [80-84]. Optimal tedavi viral

replikasyonun bastırılmasıdır. TPO reseptör agonistleri, özellikle interferon bazı tedaviler alan hastalarda trombosit seviyelerinin arttırılması ve korunmasında etkili bir yöntem olabilir [85].

-Helicobacter pylori enfeksiyonu: Helicobacter pylori enfeksiyonunun ITP'ye nasıl yol açtığına dair çeşitli hipotezler vardır: (1) CagA ilişkili genlerin ekspresyonunda bölgesel farklılıklar; buna bağlı olarak gelişen moleküler taklit ile antikorların trombositlerle çapraz reaksiyona girmesi [86, 87], (2) platelet antikorlarıyla H. pylori sitotoksin-A proteini arasında çapraz reaksiyon, (3) antibakteriyel antikorlardaki somatik mutasyon nedeniyle antijen-bağımsız otoantikorların oluşması [88], (4) H. pylori pozitif hastaların monositlerinde daha az miktarda inhibitör Fc-γ reseptör IIB bulunması ve fagositozun kolaylaşması [89], (5) genetik varyasyonlar, örnek olarak HLA-DRB\*11,\*14 ve HLA-DQB1\*03 sıklığı, H. pylori pozitif olan ITP hastalarında, negatif olanlara göre daha fazladır ve HLA-DQB1\*03 eksprese edenlerde eradikasyon tedavisi sonrası trombosit yanıtı olasılığı daha yüksektir [90]. Başarılı bir eradikasyon tedavisi sonrası otoantikor titreleri 12-24 hafta sonra düşer; ancak cevap genelde 1-2 hafta içinde ortaya çıkar. Bu da mekanizmanın sadece otoantikorlar üzerinden açıklanamayacağını göstermektedir [62].

Çalışmaların büyük bir kısmı, H. pylori'nin erken dönem ve hafif seyirli ITP'lilerde daha sık görüldüğünü göstermiştir [91]. Bu yüzden H. pylori'nin ITP ile ilişkisinin yüksek olduğu gösterilen bölgelerde yaşayanlarda H. pylori taranabilir; ancak tüm hastaları taramanın ya da bu hastalarda eradikasyon tedavisinin gerekli gerekeceği konusunda net bir konsensus yoktur [62].

-Aşılama ve diğer enfeksiyonlar: Kızamık, kızamıkçık ve kabakulak aşılı sonrası insidansı 25 000 ila 40 000'de 1 olmak üzere geçici; ancak ağır trombositopeni görülebilir [92]. Bu oran pnömokok, H. influenza B, suçiçeği ve Hepatit B aşısı sonrası daha azdır [93, 94]. Hastaların %80'i 2-3 hafta içerisinde tipik olarak düzelirler [95]; ancak %10'unda kronik ITP gelişir [96] ve ITP tedavisine yanıt verir.

Sitomegalovirus, Rubella, Epstein-Barr virüs, VZV, ciddi akut respiratuvar sendrom coronavirus ve diğer birçok enfeksiyonun seyrinde trombositopeni gelişebilir. Trombositopeni immun mekanizmalarla gelişmiş olabilir,

megakaryosit ve diğer progenitor hücrelerin enfeksiyonu sonrası üretimde azalmaya bağlı olabilir ya da periferik yıkımla ilişkili olabilir (örnek: VZV'ye bağlı purpura fulminans) [62].

-İlaç ilişkili trombositopeni: İlk ilaç ilişkili trombositopeni (İİT) 140 yıl önce kinin ile ilişkili olarak ortaya konulmuştur [62]. İİT kemik iliği toksisitesi ya da trombositlerin immünolojik olarak yıkımı sonucu gelişebilir. İİT tanısı şu klinik senaryo sonucu konulur: (1) herhangi bir ilaçla uygulanan tedavi sonrası, antikor gelişmesi için yeterli olan belirli bir süre sonunda trombositopeni gözlemlenmesi, (2) diğer tüm nedenlerin ekarte edilmesi, (3) ilacın kesilmesiyle trombositopeninin düzelmesi, (4) ilaca yeniden maruziyetin yeniden trombositopeniye yol açması. Ancak altta yatan klinik genelde kompleks olduğundan ve kısa zaman dilimi içerisinde birden fazla ilaç kesilip başlanabildiğinden, bu kriterler çoğunlukla karşılanmaz. Aynı zamanda, ilaç ilişkili antikorların tespit edilmesi teknik olarak zordur [62].

İİT, heparin ilişkili trombositopeni dışında hastaların küçük bir kısmında gözlenir ve İİT ile ilişkili herhangi bir genetik yatkınlık veya çevresel faktör tanımlanmamıştır. İİT ile ilişkili olmak üzere; immün kompleksler (heparin), otoantikor indüksiyonu (altın tuzları), ilaç spesifik antikorlar (abciximab), trombosit antijenlerinde boyutsal değişikliklere yol açarak, bu antijenlerin antikorlar tarafından tespit edilmesine yol açan ilaçlar (fibanlar) veya çözünür ilaç varlığında trombosit membranına bağlanan ilaç ilişkili antikorlar (kinin) olmak üzere birçok değişik mekanizma tanımlanmıştır [97, 98]. İmmün veya immün olmayan kemik iliği supresyonu veya trombotik mikroanjyopati (örnek olarak ticlodipine ve clopidogrel) daha nadir görülür [62].

## **2.5.Klinik ve Tanı**

ITP tanısı kanama bulgusu olmayan hastalarda insidental olarak kan sayımı ile konulabildiği gibi, semptomatik hastalarda kanama bulgularına izole trombositopeninin (<100 000/mikroL) eşlik etmesiyle tanı konulur. Hastalarda trombositopeniye bağlı olarak genellikle mukokutanöz kanamalar gözlenir. Hemorajik bulgular trombositopeninin derecesine bağlıdır. Genellikle kanamanın ilk

bulgusu kolay çürük oluşumu veya yüzeysel peteşilerdir. Bu bulgular genellikle trombosit sayısı 20 000/mikroL altında iken gözlenir. Ciddi mukozal kanamalar, genital kanamalar ve hematüri ise trombositler 10 000/mikroL altında iken görülür. Burun kanaması ve mukozal kanamalar hastaların 1/3'ünde görülürken, hematüri ve genital kanamalar hastaların 1/10'unda ortaya çıkmaktadır [99]. İntrakranial hemoraji (İKH), hastaneye yatırılan ITP'li hastaların %0,5-1'inde görülmekte ve bu hastaların 1/3'ü kaybedilmektedir. İKH gelişme riski, trombositopeninin ortaya çıktığı ilk günlerde daha yüksek olmakla birlikte, herhangi bir zamanda da görülebilir [100].

### **2.5.1.ITP şüphesi olan hastalarda öykü ve fizik muayenede dikkat edilecek noktalar**

-Öykü: 1. Kanama semptomları: Kanamanın tipi, kanamanın derecesi, kanamanın süresi, kanamanın durdurulması için önceden yapılan invazif girişimler

2. Sistemik semptomlar: Yakın zamanda (6 hafta içinde) geçirilmiş viral enfeksiyon öyküsü ya da geçirilmiş spesifik enfeksiyon öyküsü, aşılama veya immun yetmezlik düşündürülen tekrarlayan enfeksiyon öyküsü, otoimmün hastalık semptomları

3. İlaç kullanımı: Trombositopeni yapan sülfonamidler, heparin ve kinin/kinidin gibi ilaçların kullanımı, aspirin kullanım öyküsü

4. HIV enfeksiyonu için risk faktörleri

5. Ailede trombositopeni ya da hematolojik hastalık öyküsü

6. Kanama riskini arttıran diğer durumların birlikteliği

7.Yaşam şekli, potansiyel travmatik aktiviteler.

-Fizik Muayene: 1.Kanama bulguları: Kanamanın tipi, kanamanın şiddeti

2. Karaciğer, dalak ve lenf düğümleri

3.Enfeksiyona veya otoimmün hastalığa (sekonder nedenlere) yönelik bulgular [101]

### **2.5.2.Tanı**

ITP'ye yönelik spesifik bir diagnostik test olmadığından, ITP tanısı sekonder trombositopeni nedenleri dışlandıktan sonra konulur. Tedavi seyri ya da takip sırasında ITP'de gözlenmeyen atipik bulgular saptanırsa (örnek olarak beyaz küre sayımında anormallik, lenfadenopati, diğer serilerde sitopeni), o zaman ITP tanısı yeniden gözden geçirilmelidir. ITP şüphesi olan hastalarda, tam kan sayımı ve periferik yaymada izole trombositopeni (belki kanamaya bağlı hafif mikrositer anemi de eşlik edebilir) dışında bir anormallik gözlenirse, o zaman kemik iliği biyopsisi ya da şüphelenilen nedene yönelik ileri araştırma gerekebilir [13].

#### **-Primer ITP'de tanı kriterleri:**

- 1.Fizik muayene: Kanama bulguları dışında normal fizik muayene; eşlik eden lenfadenopati ve splenomegalinin olmaması
- 2.Trombosit sayısı ve periferik yayma: İzole trombositopeni ile birlikte, lökosit ve eritrosit anormalliklerinin olmaması
- 3.Kemik iliği bulguları: Artmış megakaryosit sayısı ile birlikte normal eritroid ve miyeloid hücre serilerinin olması
- 4.Sekonder trombositopeni nedenlerinin (hipersplenizm, mikroanjiopatik hemolitik anemi, DIC, ilaç ilişkili trombositopeni, SLE ve EBV, HIV gibi enfeksiyon hastalıkları) dışlanması

### **2.5.3. Laboratuvar**

Amerikan Hematoloji Cemiyeti'nin 2011'de yayımladığı ITP rehberinde, ITP şüphesi uyandıran hastalardan hemogram ve periferik yayma dışında ek tetkik olarak, tedavinin seyrini değiştireceğinden anti-HCV ve anti-HIV testlerinin istenmesi önerilmektedir (evre 1B). Tam kan sayımı ya da periferik yayma incelemesinde beklenmeyen bir bulgu gözleendiğinde ya da sekonder nedenlere yönelik bir bulgu saptandığında, şüphelenilen nedene yönelik (tiroid fonksiyon testleri, Helicobacter pylori taraması, koagülasyon testleri, otoimmün belirteçler, vitamin B12 düzeyi, vs)



ileri araştırma yapılabilir (evre 2C). Tipik ITP ile prezente olan hastalara kemik iliği biyopsisi yapılması gerekmez (evre 2C) [13].

Kemik iliği biyopsisi, önceleri trombositopeni ile prezente olan 60 yaş üzeri hastalarda myelodisplastik sendrom (MDS) tanısını dışlamak için rutin olarak uygulanırken, yıllar yılı yapılan çalışmalar sonucu bu hastaların seyrinde MDS gelişme sıklığında artış gözlenmediği için, artık rutin olarak uygulanmamaktadır [102].

Trombosit ilişkili otoantikörlerin tespiti için kullanılan yöntemlerin sensitivitesi düşük olduğundan, ölçümü ITP tanısı için gerekli değildir. Hastaların yaklaşık %40-50'sinde test sonuçları negatif çıkmaktadır. Aynı zamanda testin özgünlüğü de düşüktür [103].

#### **2.5.4. Ayırıcı tanı**

ITP tanısı, diğer trombositopeni nedenleri ekarte edildikten sonra konulduğu için, trombositopeniye neden olan tüm etiyojiler ayırıcı tanıda yer alır.

-Psödotalrombositopeni (Trombositlerin yanlış düşük ölçülmesi): Dolaşımda bulunan EDTA bağımlı aglütininler veya spesimenin yeterli miktarda antikoagüle edilmemesine bağlı trombositlerin in vitro kümeleşmesi veya dev trombositlerin sayımdan geçerken trombosit yerine beyaz küre olarak okunması.

-İlaçlar: heparin, kinin, sulfonamidler (örnek: trimethoprim-sulfametoksazol), acetaminofen, simetidin, ibuprofen, naproksen, ampisilin, piperasilin, vankomisin, glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri (absiksimab, tirofiban, eptifibatid)

-Enfeksiyonlar: HIV, HCV, EBV, H. pylori enfeksiyonu, dissemine intravasküler koagülasyonun eşlik ettiği sepsis

-Kronik karaciğer hastalığına bağlı hipersplenizm

-Alkol

-Nutrisyonel Eksiklikler: Vitamin B12 eksikliği, folat eksikliği, bakır eksikliği

-Romatolojik/otoimmün hastalıklar: SLE, romatoid artrit, vs.

-Gebelik: Gestasyonel trombositopeni, preeklampsi, HELLP sendromu (hemoliz, karaciğer fonksiyon testlerinde artış, trombositlerde düşüklük), gebeliğin yağlı karaciğeri

-Myelodislazi

-Neoplaziler: Kemik iliği infiltrasyonu ya da supresyonuyla seyreden kanserler (lenfoma, lösemi, bazı solid tümörler), DİK ile seyreden kanserler

-Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri (PNH)

-Trombotik mikroanjyopati (TMA)

-Trombotik trombositopenik purpura (TTP): Trombositopeni ve mikroanjyopatik hemolitik anemi eşlik eder. Ateş, böbrek yetmezliği ve/veya nörolojik semptomlar eşlik edebilir.

-Hemolitik üremik sendrom (HUS): Tipik olarak çocuklarda Shiga-toksin üreten bir mikroorganizmayla (E.coli veya Shigella) enfeksiyon sonucu gelişir.

-Antifosfolipid sendromu (APS)

-Aplastik anemi

-Hereditör trombositopeniler: Özellikle tedavilere yanıt vermeyen trombositopeni vakalarında akla gelmelidir (Von Willebrand hastalığı tip 2B, Wiskott-Aldrich sendromu, Alport sendromu, May-Hegglin anomalisi, Fanconi sendromu, Bernard-Soulier sendromu, trombositopeni-radius yokluğu sendromu) [104, 105].

## **2.6.Tedavi**

Erişkin ITP seyrinde spontan remisyon çocuklardaki kadar sık değildir, dolayısıyla müdahale gerektirebilir. Hangi hastaya müdahale edileceği ise hastanın kanama bulgularının ciddiyeti, kanama riski (daha önceki kanama epizodları, hipertansiyon ve yaş gibi eşlik eden risk faktörleri), kişinin aktivite düzeyi (mesela temas sporlarıyla ilgilenen bir hasta), tedavinin olası yan etkileri ve hastanın tercihlerine göre belirlenir [106]. Kronik ITP'li kadınlarda günlük yaşamı olumsuz yönde

etkileyecek kadar yoğun menstruel kanamalar ve demir eksikliği anemisi görülebilir ve her ikisi birden tedavi kararını etkileyebilir.

Tedavi kararını vermekte hangi yaşa göre hangi trombosit değerinin eşik olarak belirlenmesi gerektiği konusunda yeterli kanıt bulunmasa da, ITP hastalarında uygulanan gözlemsel kohort çalışmaları, 30 000/mikroL'nin altında kanama riskinin belirgin olarak arttığını ve çoğu ölümcül kanamaların bu seviyenin altında geliştiğini göstermektedir. Dolayısıyla çoğu klinisyen bu değeri eşik olarak kabul eder [13].

ITP tedavisinde majör hedef, trombosit değerini normal seviyeye çıkarmaktan ziyade, güvenli bir trombosit değerini (majör bir kanamayı önleyecek seviyeyi) yakalamaktır [107]. Güncel tedavi yöntemlerinin ciddi toksisiteleri olabileceği göz önünde bulundurulduğunda, hafif düzeyde trombositopeniyle başvuran asemptomatik hastalara tedavi vermektan kaçınılmalıdır [21]. Yeni tanı ITP'lilerde yıllar içinde tedavi yanıtı bakımından yüz güldürücü sonuçlar elde edilmiştir. ASH rehberinin raporuna göre 1928-1989 yılları arasında tanı alan hastalarda mortalite oranı %2,1 iken, 1973-2004 arası yeni tanı ITP hastalarında mortalite oranı %0,8 olarak bulunmuştur. Kronik ITP'li hastalarda ise mortalite oranlarında düşüş gözlemlenmemiş; orijinal rehberde bu oran %5,4 iken güncel çalışmalarda %6,6 olarak raporlanmıştır [108, 109].

Uluslararası Çalışma Grubu (IWG) ITP tedavilerine yanıtın değerlendirilmesi için spesifik öneriler getirmiş olup; her biri kanıta dayalı olmasa da, çalışmalar arası yanıtların kıyaslanması bakımından kullanışlı bir standardizasyon sağlamıştır. Buna göre;

-Tam yanıt (Complete Response-CR): En az yedi gün arayla iki ölçümde trombosit değerinin 100 000/mikroL'nin üzerinde olması.

-Yanıt (Response-R): En az yedi gün arayla iki ölçümde trombosit değerinin 30 000/mikroL ve üzerinde olması ve bazal trombosit değerinin iki katından fazla artış olması ve kanama olmaması

-Yanıtızsızlık (No Response-NR): 1 günden fazla arayla bakılan 2 ölçümde trombosit değerinin 30 000/mikroL'nin altında olması veya bazal trombosit değerinde 2 kattan daha az artış olması veya kanama gözlenmesi

-Tam yanıt kaybı: 1 günden fazla arayla ölçülen iki trombosit değerinin 100 000 mikro/L'nin altında olması ve/veya kanama gözlenmesi

-Yanıt kaybı: 1 günden fazla arayla bakılan 2 ölçümde trombosit değerinin 30 000/mikroL'nin altında olması veya bazal trombosit değerinde 2 kattan daha az artış olması veya kanama gözlenmesi

-Tedaviye yanıt zamanı (Time to response): Tedavinin başlangıç tarihinden, tam yanıt ya da yanıt alınana kadar geçen süre. Belli başlı tedavilere beklenen yanıt zamanı tablo 1'de belirtilmiştir.

-Yanıt süresi: Tam yanıt ya da yanıt alınan tarihten yanıt kaybına kadar geçen süre

-Kortikosteroid bağımlılığı: Trombosit sayımını 30 000/mikroL'nin üzerinde tutmak için ya da kanamayı önlemek için devamlı ya da tekrarlayan kortikosteroid uygulama ihtiyacı

-Ciddi ITP: Müdahale gerektirecek kadar şiddetli kanama ile başvuran veya tedavi altındayken yeni kanama odaklarıyla prezente olup tedavide değişiklik ya da ek müdahale/tedavi dozunda artış gerektiren klinik

-Refrakter ITP: Splenektomi sonrası ciddi ITP ile seyreden klinik. Splenektomize olmayan hastalar için bu tanım geçerli değildir. Bu hastalar tedavi almışsa, yanıtı olan ya da yanıtı olmayan hastalar olarak ikiye ayrılırlar [13, 21].

**Tablo 1.Farklı ITP tedavilerinde beklenen ilk yanıt ve zirve yanıt zamanları [21]**

<b>Beklenen Yanıt Zamanı</b>	<b>Tedavi Türü</b>	<b>İlk Yanıt, gün</b>	<b>Zirve Yanıt, gün</b>
	Anti-D	1-3	3-7
	Azathioprine	30-90	30-180
	Danazol	14-90	28-180
	Deksametazon	2-14	4-28
	Eltrombopag	7-28	14-90
	IVIg	1-3	2-7
	Prednizon	4-14	7-28
	Rituksimab	7-56	14-180
	Romiplostim	5-14	14-60
	Splenektomi	1-56	7-56
	Vinkristin/Vinblastin	7-14	7-42

### **2.6.1.ITP’de birinci basamak tedavi**

Yeni tanı alan ve tedavi endikasyonu bulunan ITP vakalarında, Amerikan Hematoloji Cemiyeti’nin önerisi, hasta ve kliniğe göre tedavinin belirlenmesi olup, birinci basamak tedavi olarak uzun süreli kortikosteroid tedavisini önermektedir (prednizon 1 mg/kg oral, 21 gün süreyle, ardından doz azaltımı) [13]. Uzun vadeli kortikosteroid tedavisi ile kısa vadeli tedavinin (deksametazon 40 mg oral, 4 gün süreyle veya intravenöz immunoglobulin [IVIg]) kıyaslandığı çalışmalarda, uzun süreli kortikosteroid tedavisi sonrası yanıt süresinin daha uzun müddet korunduğu gösterilmiştir [110, 111]. Daha hızlı trombosit artışı hedeflendiğinde kortikosteroidlerle birlikte IVIg de kullanılabilir (evre 2B) [13].

Kortikosteroidlerin kontraendike olduğu durumlarda IVIg veya uygun hastalarda anti-D birinci basamak tedavi olarak uygulanabilir (evre 2C). Şayet anti-D tedavi ajanı olarak belirlenirse, bazı ürünler sonrası ciddi hemoliz riski olduğu bildirildiğinden dikkatli kullanılmalıdır. IVIg tercih edilirse, başlangıç dozunun 1 g/kg olarak belirlenmesi önerilmektedir. Şayet 1 g/kg ile yanıt elde edilmezse doz tekrarlanabilir ya da daha yüksek dozlar uygulanabilir (2 g/kg)(evre 2B). IVIg

sonrası ciddi alerjik reaksiyonlar sık görülmediği için, uygulama öncesi premedikasyon önerisi için yeterli kanıt bulunmamaktadır [13, 112].

### **2.6.2.Birinci basamak tedaviye yanıt vermeyen ya da yanıt sonrası relaps gelişen hastalarda tedavi seçenekleri**

Kortikosteroid tedavisine yanıt vermeyen hastalarda ikinci basamak tedavi olarak kullanılabilir çeşitli tedavi yöntemleri bulunsa da, endikasyonlarının tam olarak ne olduğu ve hangi basamakta tercih edilmeleri gerektiği konusunda kanıta dayalı keskin öneriler sunmak için yeterli araştırma mevcut değildir. Bu tedaviler içerisinde 1996'da yayımlanmış rehberde olduğu gibi, son rehberde de öne çıkan ve diğerlerine oranla daha güçlü önerilen yöntem splenektomidir (evre 1B) [13]. Splenektomiye alternatif olarak azathioprin, siklosporin A, siklofosfamid, danazol, dapson, mikofenolat mofetil, vinkristin, rituksimab ve trombopoietin reseptör agonistleri (TPO-RA)(eltrombopag ve romiplostim) gibi tedavi yöntemleri bulunmakta; ancak ortaya çıkan yanıtlar hastadan hastaya fark göstermektedir [101]. Aynı zamanda her bir ajanın immunsupresyon, sekonder maligniteler, hipertansiyon, hepatotoksisite gibi toksik yan etkileri bulunmaktadır [101, 113]. Bu bağlamda tedavi tercihi klinisyenin tecrübesi ve hastanın tercihleriyle doğru orantılı olup, Amerikan Hematoloji Cemiyeti splenektominin kontraendike olup en az bir tedavi yönteminin başarısız olduğu durumlarda ya da splenektomi sonrası relaps durumunda trombopoietin reseptör agonistlerinin tercih edilmesini önermektedir (evre 1B). Birinci basamak tedavi sonrası yanıt elde edilemeyen ve kanama riski olan splenektomi uygulanmamış hastalarda yine TPO reseptör agonistleri kullanılabilir (evre 2C) [13].

#### **2.6.2.1.Splenektomi Alternatifi Olarak Trombopoietin Reseptör Agonistleri**

Eltrombopag ve romiplostim'in splenektomize olmuş ya da olmamış hastalarda persistan veya kronik trombositopenide etkin ajanlar olduğu gösterilmiştir [114, 115]. TPO reseptör agonistleri, diğer 2. basamak tedavi ajanlarından farklı olarak immunmodülatuar değildirler; kemik iliğinde megakaryositlerin daha fazla trombosit üretmesini sağlarlar. Bu nedenle 'küratif' değildirler ve birden kesildiklerinde trombositopeni tipik olarak tekrarlar (rebound trombositopeni),

dolayısıyla bu süreçte kanama semptomları açısından dikkatli olunmalıdır. Eltrombopag ve romiplostim'in etkinlikleri benzer olup, eltrombopag (75 mg/gün) alan hastalar üzerinde yapılan 2 ayrı çalışmada ilaç alan gruplarda 43. günde hastaların sırayla %59 ila %61'inde trombosit sayısı 50 000/mikroL'nin üzerine çıkmış olup, plasebo gruplarında bu oranlar %11 ve %16 olarak saptanmıştır. Yine 6 aylık randomize RAISE çalışması sonucunda eltrombopag alan hastalarda, plasebo alanlara kıyasla daha yüksek trombosit yanıtları alındığı ve kurtarıcı tedavilere olan ihtiyacın azaldığı gözlenmiştir. İki ajana yönelik uzun dönem kullanım çalışmaları trombosit yanıtının korunduğunu göstermiştir. EXTEND çalışmasında eltrombopag alan 299 hasta 3 yıl boyunca takip edilmiş olup, hastaların %62'sinde yeni tedavilere gerek kalmaksızın trombosit sayısının 50 000/mikroL ve üzerinde seyrettiği gözlemlenmiştir. TPO-RA ajanları trombositlerde belirgin artışın yanı sıra, kanama olaylarında azalma ve ek tedavi seçeneklerine gereksinimin azalmasına da vesile olurlar. TPO-RA alan yetişkin hastaların bir kısmında bu ajanların kullanımından sonra sürdürülebilir remisyon gözlenmiş olup, nedenlerinden birinin TPO-RA ajanlarının Treg fonksiyonunu güçlendirerek immun toleransı arttırması olduğu düşünülmektedir.

Bu ajanların yan etkileri genellikle hafiftir; ancak tromboembolik olay ve retikülin fibrozis artışı riski mevcuttur. Tromboembolik olaylar her iki ajanın uzun dönem takiplerinde 100 hasta-yıl'da 3.17 ila 4.16 arası olarak raporlanmıştır. Tromboz olaylarını direkt olarak TPO-RA ajanlarına atfetmek güçtür. Nedeni tromboz geçiren hastalarda öncelikli olarak tromboza yatkınlığı arttıran en az bir ek risk faktörü mevcuttur (diabetes mellitus, hipertansiyon, sigara içmek gibi). Üstelik bu hastalarda ITP'ye bağlı gerçek tromboz insidansının ve antifosfolipit antikörünün süreçte rolü olup olmadığı net değildir. Kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda yapılan bir çalışma, portal ven trombozu epizodlarındaki artış nedeniyle durdurulmuştur [116]. Tromboz diğer çalışmalarda majör bir risk olarak gösterilmemiştir [117]. Romiplostim alan 271 hastanın 10'unda kemik iliğinde retikülin fibrozis artışı belirgin olup [118], bu artış eltrombopag alan hastaların uzun dönem takiplerinde belirgin değildir. Hepatotoksisite önemli bir yan etki olup, eltrombopag ile tedavi edilen hastaların %3'ünde normal aralığın üst limitinin 3 katı kadar bir artış gözlenmiştir. Ancak bu artış progrese olmaz ya da çoğu hastada ilaç

kesildiğinde kendiliğinden geriler. EXTEND çalışmasında %10 hastada ilaca bağlı karaciğer yetmezliği gelişmiş olup, 6 hastada ilacın kesilmesi gündeme gelmiştir [114].

#### 2.6.2.2.Rituksimab

Yeni rehberde eskisine ek olarak, bir ya da daha fazla tedavi seçeneğine rağmen yanıt alınamamış ya da başarısız bir splenektomi geçiren hastalarda rituksimab kullanımı gündeme gelmiştir. CD-20 monoklonal antikoru olan rituksimab, ilk olarak lenfoma gibi klonal B-hücre malignitelerinin tedavisinde kullanılmıştır. Rituksimab'ın antikor üretiminden sorumlu olan CD-20 pozitif B hücrelerinin yok edilmesinden sorumlu olduğunun anlaşılması, ITP gibi diğer otoimmün hastalıklarda da kullanımını gündeme getirmiştir. Buna ek olarak, rituksimab'ın yalnızca B hücreleri üzerinde etkili olmadıkları, Th1/Th2 dengesini koruyarak Treg hücrelerinin sayı ve fonksiyonlarını da arttırdıkları görülmüştür. Arnold ve arkadaşlarının yayımladığı sistematik derlemede, 313 hasta üzerinde uygulanmış ve toplamda 19 rapordan elde edilen yanıt oranı %62.5 olarak raporlanmıştır (95% CI 52.6-72.5%) [119]. Rituksimab yanıt süresi uzun olabilir; ancak yanıt süresi ilk 1 yılda %30 hastada korunur [120]. Uzun dönem yanıt oranı 1 yılın sonrasında %18 ila %35 olarak raporlanmıştır [121]. Rituksimab yan etkileri infüzyon ile ilişkili reaksiyonlar, enfeksiyöz komplikasyonlar ve serum-hastalığıdır. Yine Arnold ve arkadaşları 306 hastada rituksimab güvenliğini değerlendirmiş olup, rituksimab uygulanmış 10 hastada (%3.3) ciddi veya hayatı tehdit eden boyutta komplikasyonlar görülmüş olup, 9 hasta (%2.9) kaybedilmiştir. 19 hastada ise Ulusal Kanser Enstitüsü Yan Etkilere Yönelik Ortak Terminoloji Kriterlerine göre evre 3, 4 veya 5 toksisite gelişmiştir. Rituksimab kullanımıyla Hepatit B Virus reaktivasyonu gözlemlenebilir. Progresif multifokal lökoensefalopati son zamanlarda rapor edilen; ancak rituksimab uygulanan ITP hastalarında nadiren gözlemlenen bir diğer komplikasyondur [119]. Rituksimab kortikosteroid, IVIg veya splenektomi sonrası yanıt alınamayan ve kanama riski olan hastalarda denenebilir (evre 2C)[13].

Özetle ikinci basamak tedavide splenektomi, diğer tüm tedaviler içerisinde 1 yıl ve hatta daha uzun vadede yanıtın en yüksek oranda korunduğu tedavi yöntemidir. Rituksimab ile yanıtın uzun süre korunmasına yönelik ortaya



çıkan sonuçlar yüz güldürücü olmayıp, TPO reseptör agonistlerinde ise tedavi kesildiğinde trombositopeni çoğunlukla tekrarlar [13].

### **2.6.3.Laparoskopik ve açık splenektomi ve splenektomi öncesi aşılama**

Splenektomili ITP'lilerle ilgili 50 yıllık gözlem ve 47 vaka serisi içeren (2623 hasta) bir sistematik derlemede splenektomi sonrası hastaların %66'sında platelet sayımının normal seviyelere geldiği ve ek %22'lik kısımda trombosit sayısının >50 000/mikroL düzeyine ulaştığı; yani toplamda %88'lik cevap elde edildiği gözlemlenmiştir. Elde edilen yanıtlar, monitorizasyon süresinden bağımsız olarak korunmuştur (12 yıla kadar) [122].

Trombosit sayısı tipik olarak postop ilk 2 hafta içerisinde yükselir. Trombosit sayısı ilk bir veya ikinci günde de artış gösterebildiği gibi, yanıtın gecikmesi de söz konusu olabilir (8 hafta ya da daha geç) [123]. Splenektomi sonrası yanıtın öngörülmesindeki tek klinik parametre hastanın yaşıdır; genç hastalarda daha yüksek yanıt oranı elde edilmekte; ancak hangi yaşta splenektominin en etkin olduğuna dair veri bulunmamaktadır [122, 124]. Ek olarak, splenektomi sonrası persistan trombositopeni gözlenildiğinde, hemen aksesuar dalak araştırılması önerilmemektedir. Aksesuar dalak, splenektomi sonrası geç rekurrens gözlenen nadir hastalarda akla gelmelidir. Periferik yaymada Howell-Jolly cisimciklerinin gözlemlenmemesi de persistan dalak dokusunu veya yeniden dalak dokusu gelişimini akla getirebilir.

**2.6.3.1.Splenektominin zamanlaması:** Birçok klinisyen spontan remisyon umudu nedeniyle splenektomiye geciktirme eğilimindedir; ancak hangi hastalarda spontan remisyon gelişeceğine ya da hangi aşamadan sonra gelişmeyeceğine dair öngörü sağlayacak bir veri bulunmamaktadır. Dolayısıyla tedavi kararı hastanın klinik özelliklerine, ilk tedaviye gösterdiği yanıt ve hastanın tercihine bırakılır. Pratikte birçok hastada splenektomi 12 aya kadar ertelenmektedir. Bunun nedeni hastanın tercihi, diğer aktif komorbiditeler ve tanı sonrası 6 ila 12 aya kadar spontan remisyon gözlenebilmesidir. Ancak, birinci basamak tedaviye rağmen persistan olarak ciddi ve semptomatik trombositopenisi olan hastalarda işlem daha erken uygulanabilir [113].

2.6.3.2.Aşılanma: Splenektomi planlanan hastalar, işlemten en az iki hafta öncesine kadar kapsüllü bakterilere yönelik aşılanmalıdır. 2010 CDC (Centers for Disease Control and Prevention) rehberine göre splenektomi öncesi pnömokok ve meningokok aşıları uygulanmalıdır. İşlem öncesi tek doz H. influenza tip B aşısı da uygulanabilir [13].

2.6.3.3.İşlem öncesi trombosit sayısının uygun hale getirilmesi: Trombosit sayısının işlem öncesi artırılması gerekiyorsa IVIg uygulanabilir. Genellikle splenektominin trombosit sayısı 50 000/mikroL üzerindeyken uygulanması tercih edilir; ancak daha ciddi trombositopenisi olan hastalarda da acil trombosit transfüzyonu için trombosit süspansiyonları hazırda tutularak operasyon uygulanabilir [125].

2.6.3.4.İşlem tekniği: Splenektomi açık ya da laparoskopik olarak uygulanabilir. 3000 splenektomili ITP ‘nin dahil edildiği bir sistematik derlemede, daha düşük morbidite ve mortalite oranları raporlandığı için laparoskopik splenektomi önerilmektedir. Bu derlemede laparoskopik ve açık splenektomi sonrası mortalite oranları sırasıyla %0.2 ve %1 olarak raporlanmıştır; ancak sonuçlar kurumlar arası farklılık gösterebilir [122]. Laparoskopik veya açık splenektomi etkinlik bakımından benzer sonuçlar gösterir (evre 1C)[13].

2.6.3.5.Splenektomi riskleri: Splenektominin belli başlı riskleri enfeksiyonlara ve vasküler olaylara yatkınlıkta artıştır. Daha önce değinilen derlemede laparoskopik splenektomi uygulanan 921 hastanın 88’inde (%9.6) ve açık splenektomi uygulanan 2465 hastanın 318’inde (%12.9) komplikasyonlar gözlenmiştir [122]. Enfeksiyon riski erken postoperatif dönemde en yüksektir. Farklı nedenlerden dolayı splenektomi uygulanmış 3812 hastanın değerlendirildiği bir vaka serisinde, ilk 90 günde görülen enfeksiyon oranı %10.2 olarak gelmiş olup, bu oran diğer farklı operasyonlar sonrası (appendektomi) %4.2 olarak saptanmıştır [126].

Splenektomi sonrası yaşam boyu ağır bir enfeksiyon geçirme riski çok düşük olup, tahmini mortalite oranı 0.73/1000 hasta-yıldır [127]. Ancak bu hastalarda nadir de olsa görülen ağır enfeksiyon ve hızlı ilerleyici sepsis tablosu dramatiktir. Bu nedenle hastalar olası riskler bakımından etraflıca bilgilendirilmeli,

ateş ve enfeksiyon kliniği durumunda acilen sağlık kuruluşuna başvurmaları tavsiye edilmelidir [128].

Splenektomi sonrası venöz tromboembolizm (VTE) riski de artar; ancak mutlak risk düşüktür. 3812 splenektomili hastanın diğer gruplarla karşılaştırıldığı bir kohortta, ilk bir yıl içinde VTE riski splenektomi sonrası, appendektomi sonrası hastalarda ve normal popülasyonda sırasıyla %1.9, %0.5 ve %0.3 olarak tespit edilmiştir. Bu oranlar, izlem süreci ilerledikçe giderek azalır. VTE, hastaların yarısında derin ven trombozu, ¼'ünde pulmoner emboli ve ¼'ünde portal ven trombozu olarak seyretmiştir [129].

#### **2.6.4.Splenektomi sonrası refrakter ITP tedavisi**

Splenektomi sonrası trombosit sayısı 30 000/mikroL'nin üzerinde olup, herhangi bir kanama bulgusu olmayan hastalarda tedavi endikasyonu bulunmamaktadır; ancak trombosit sayısı 30 000/mikroL'nin altında olan ve aktif kanaması olan hastalara tedavi verilmelidir (evre 1C)[13]. Prospektif bir kohort çalışmada, splenektomi sonrası trombosit sayısı 30 000/mikroL'nin üzerinde seyreden hastalarda kanamaya bağlı mortalite izlenmemiş olup, ölümler ITP tedavisinin komplikasyonları sonucu gelişmiştir (%5,3). Tam aksine, trombosit sayısı 30 000/mikroL'nin altında olup, tedaviye yanıtız hastalarda ise kanamaya bağlı mortalite oranı çok yüksek bulunmuştur (%36,7) ve çok azı ITP tedavisine bağlı komplikasyonlardan ötürü kaybedilmiştir [130]. Bir diğer çalışmada ise, ilk cevaptan sonra trombosit sayısı 100 000/mikroL'nin altında seyreden hastalardan, 7,5 yıllık median süre içinde sadece 3 hastada (trombosit sayıları 20 000/mikro/L'nin altında) hemorajik ölümler gözlemlenmiştir [131].

#### **2.6.5.Acil ITP tedavisi**

Trombosit sayısının hızla yükseltilmesi gereken acil durumlarda, en hızlı etki gösteren IVIg tedavisi kortikosteroidler eşliğinde verilse de, teorik olarak IVIg ve kortikosteroidden daha hızlı etki edebilecek ve sadece vaka bazında kanıtlanmış bir takım müdahalelerde bulunulabilir. 8 saat boyunca 30 dakikada bir trombosit transfüzyonu veya sürekli IVIg infüzyonu ile trombosit transfüzyonunun kanamayı

hızla azalttığı ve trombosit sayısını arttırdığı rapor edilmiştir; ancak bu etki kısa sürelidir [132, 133].

Rekombinant faktör VIIa (rfVIIa), kanaması olan ya da cerrahiye hazırlanan birçok ITP hastasında kullanılmıştır. Bildirilen 18 vakanın tamamında kanama durmuş; ancak 3 hasta ölmüştür. rfVIIa uygulanan hastalarda tromboz riski açısından dikkatli olunmalıdır [134].

Antifibrinolitik ajanlar (aminokaproik asit ve traneksamik asit) trombositopenik hastalarda kanama ile ilgili vaka bildirimlerinde ve derlemelerde tartışılmış olsa da etkinlikleri kanıtlanmamıştır [135]. Son olarak hayatı tehdit eden boyutta kanamalarda acil splenektomi (IVIg ve/veya kortikosteroid ile veya olmadan, çoğunlukla trombosit transfüzyonu eşliğinde) uygulanabileceği raporlanmış olsa da, çoğunlukla öncesinde hazırlık ve aşılama yapılmadığı ve ciddi kanama tehlikesi nedeniyle fazla riskli bulunmaktadır [13].

ITP'de herhangi bir operasyon öncesi eşik trombosit değerinin ne olması gerektiği konusunda kanıt yoktur; ancak farklı rehberlerde farklı eşik değerler önerilmektedir [13].

### **2.6.6. ITP ve gebelik**

Sağlıklı kadınlarda normal gebelik sırasında hafif-orta düzeyde trombositopeni sık rastlanan bir bulgudur. Trombositopenisi olan gebe kadınların çoğunda gestasyonel trombositopeni mevcuttur. Gestasyonel trombositopeni hafif trombositopeni ile karakterize olup, trombosit sayısı nadiren 80 000/mikroL'nin altına iner. Bu durum benign ve kendini sınırlayıcı karakterde olup, anne ve bebek için kanama riski taşımaz. Gebelik öncesinde trombositopenisi olmayan, trombositopeni dışında normal tam kan sayımına sahip sağlıklı kadınlarda görülür. Doğum sonrasında ise trombositopeni ortadan kalkar ve fetal ve neonatal trombositopeni gözlenmez. Ancak, gebelik öncesinde trombosit sayısı bilinmeyen kadınlarda gestasyonel trombositopeni ve İTP'yi ayırt etmek zordur [136, 137].

ITP'li gebe hastada IgG tipindeki antitrombosit antikorlar plasentayı geçerek yenidoğanda trombositopeniye neden olabilir. Bu nedenle tedavi kararı verilirken hem anne, hem de fetus dikkate alınmalıdır. Gebe İTP'li hastalarda trombosit sayısı gebelik ilerledikçe düşer. En düşük trombosit sayıları üçüncü trimesterde görülür. Asemptomatik hastalarda 20 000/mikroL'den büyük trombosit sayılarında doğuma kısa süre kalana dek tedavi gerekmez; ancak klinik ve hematolojik açıdan yakın takip edilmelidirler [138]. Çoğu çalışma tarafından 50 000'mikroL'nin üzerindeki trombosit sayıları vajinal doğum ve sectio için yeterli kabul edilmiştir. Şayet epidural anestezi planlanıyorsa, trombosit sayısının hematoma oluşumu ve nörolojik hasarı engellemek için 80 000/mikroL'nin üzerinde olması istenir [137].

ITP'li gebe hastada kortikosteroidler ve IVIg esas tedavi seçenekleridir. Kortikosteroidler gebelik öncesi kiloya göre hesaplanarak 1mg/kg/gün dozunda başlanır ve minimum etkili doza kadar yavaşça indirilir [138]. Kortikosteroid tedavisi ile ciddi yan etkiler oluşursa veya idame dozu 10mg/gün prednizonun üstünde ise IVIg tedavisi düşünülmelidir [136]. Vajinal doğum veya sectio arasında fetal kanama riski açısından fark bulunmamıştır. Bu nedenle doğum şeklinin obstetrik endikasyonlara göre belirlenmesi gerektiği kabul edilmektedir. Doğumdan sonra yenidoğanın trombosit sayısı ilk bir hafta içerisinde azaldığı için dikkatle takip edilmelidir. Ciddi trombositopeni veya mukozal kanaması olan yenidoğanda tedavi seçeneği IVIg'dir [139].

### **2.6.7.Sekonder ITP'de tedavi**

2.6.7.1. HCV ile ilişkili ITP: Kompanse karaciğer hastalığı olan kronik HCV hastalarında standart veya pegile interferon ve ribavirin kombinasyonu uygulanmakla birlikte, antiviral tedavi ile trombositopeni düzelebilir; ancak trombositopeni interferon tedavisinin bilinen yan etkilerinden biridir [140]. Hatta trombosit değerinin 75 000/mikroL'nin altında olması tedavi için rölatif kontraendikasyondur. Bu hastalarda kortikosteroid kullanılabilir; ancak viral yükü arttırabilir [141]. IVIg viral yükü arttırmadan trombosit artışı sağlasa da, etkisi kısa sürelidir [141, 142]. Bu hastalarda splenektominin etkili olduğu gösterilmiştir [143]. TPO reseptör agonisti eltrombopag'in, trombosit sayısı 20 000 ila 70 000 arasında değişen ve karaciğer

sirozu veya portal hipertansiyonu olan hastalarda denendiği randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü faz 2 çalışmada, 30 ila 75 mg arasında değişen eltrombopag dozlarıyla, tedavi başlangıcından 4 hafta sonra %75-95 hastada trombosit sayısının 100 000/mikroL'nin üzerine çıktığı gözlemlenmiştir [144]. Ancak, kronik karaciğer hastalarında uygulanan bir başka randomize eltrombopag çalışması portal ven trombozunda belirgin artış nedeniyle durdurulmuştur [116]. Diğer klinik durumlarda olduğu gibi, majör kanama semptomları mevcutsa ITP'ye yönelik tedavi düşünülmelidir. Özetle, herhangi bir kontrendikasyon yoksa antiviral ve interferon kombinasyon tedavisi verilmelidir; ancak trombosit sayısı interferon nedeniyle yakından takip edilmelidir. ITP'ye yönelik tedavi gerektiğinde, ilk tercih IVIg olmalıdır [13].

2.6.7.2.HIV ile ilişkili ITP: HIV ile ilişkili sekonder ITP'de, antiretroviral tedavi ile (yüksek doz zidovudin[145] ile yüksek aktif antiretroviral tedavi (HAART)) [146] etkin viral supresyon, HIV ile ilişkili sitopenilerin düzelmesini sağlar. Eğer aktif kanama bulguları yoksa, öncelikli tedavi yöntemi antiretroviral tedavinin başlanmasıdır (evre 1A) [13]. Kısa süreli kortikosteroid tedavisi HIV enfeksiyonu taşımayan hastalardakine benzer oranda trombosit artışına yol açar ve yan etki profili de benzerdir (evre 2C) [13, 147]. IVIg[148] ve anti-D'nin de benzer şekilde trombosit sayısını arttırdığı gösterilmişse de (evre 2C), küçük bir randomize çalışmada anti-D ile trombosit sayısında artışın daha fazla olduğu ve yanıtın daha uzun süre korunduğu gösterilmiştir [149]. Splenektomi, kortikosteroid ve IVIg yanıt olmayan hastalarda etkili bir yöntem olsa da, işlemin bu hastalardaki bütün riskleri tam olarak aydınlatılmamıştır [147, 150]. Diğer immunsupresif tedaviler ve yeni tedavi seçenekleri ile HIV progresyonu riski ise henüz tanımlanmamıştır [13].

2.6.7.3.Helicobacter pylori ile ilişkili ITP: H. pylori ile ilişkili ITP'de, H. pylori eradikasyonunun trombosit sayısında artış sağladığı gösterilmiştir. Sistemik derlemelerin birinde H. pylori pozitifliği olan 696 hastada eradikasyon tedavisinin etkinliği araştırılmış, yanıt (trombosit sayısının 30 000/mikroL üzerinde olması ve bazal sayının en az 2 katına ulaşmış olması) oranı %50,3 olarak saptanmıştır (%95 CI %41.6-%59.0) [151, 152]. Trombositopeni düzeyi daha düşük olan hastalarda ve H.pylori prevalansının daha yüksek olduğu bölgelerde yaşayan hastalarda yanıt

oranları daha fazladır. Özetle, H. pylori enfeksiyonu pozitif saptanan hastalarda (üre nefes testi, dışkı antijen testi ya da endoskopik biyopsi sonucu) eradikasyon tedavisi önerilir (evre 1B) [13].



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Şubat 2016 ve Mayıs 2016 tarihleri arasında yapılmış olup, çalışmaya Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji polikliniğinde takip edilmekte olan ITP tanılı hastalar dahil edilmiştir. Çalışma retrospektif olarak tasarlanmış olup, splenektomi uygulanmış olan toplamda 90 hastanın poliklinik takip dosyalarından elde edilen bilgiler kullanılarak veriler oluşturulmuştur.

#### 3.1. Çalışma Şeması

Çalışma, immun trombositopeni tanısı ile splenektomi uygulanmış olan ve Marmara Üniversitesi Hematoloji Kliniğinde takip edilen 90 hastanın arşiv verileri kullanılarak oluşturulmuştur. Hastaların isim ve soyisimleri, dosya numaraları, cinsiyetleri, doğum tarihleri, hangi tarihte ITP tanısı aldıkları ve tanı aldıkları tarihteki trombosit sayıları kaydedilmiştir. Splenektomi öncesi kullanıldıysa steroid veya IVIg tedavisine olan yanıtları değerlendirilerek kaydedilmiştir. Yanıt tanımı 7 gün arayla en az 2 ölçümde trombosit sayısının 30 000/mikroL ve üzerine çıkması ve bazal trombosit sayısının 2 katına çıkması ve kanama olmaması olarak belirlenmiş olup, yanıtızsızlık tanımı ise en az 1 gün arayla trombosit sayısının 30 000/mikroL'nin altında olması veya bazal trombosit sayısının 2 katına çıkmaması veya trombosit sayısında yükselmeye rağmen kanama gözlemlenmesi olarak belirlenmiştir. Steroid veya IVIg, splenektomi öncesi kullanılmadıysa 'kullanılmamış'; şayet poliklinik notlarında kullanıldıklarına dair veri saptanmamışsa 'veri yok' olarak kaydedilmiştir.

Splenektominin kaçınıcı basamak tedavi olarak uygulandığı kaydedilmiş olup, öncesinde yapılan IVIg uygulamaları tedavi basamağı olarak kabul edilmemiştir. Splenektomi öncesi trombosit sayısı, splenektomi tarihi ve tipi verilere eklenmiş olup, splenektomi tipi 'laparoskopik' veya 'laparotomik' olarak kaydedilmiştir. Splenektomi tipine dair veri saptanmadıysa splenektomi tipi 'bilinmiyor' olarak kaydedilmiştir. Splenektomi öncesi trombosit sayısı belirlenirken, splenektomiden hemen önce ölçülen trombosit sayısı göz önüne alınmayıp, splenektomi kararı verilen tarihteki trombosit sayıları kullanılmıştır. Splenektomi



öncesi aşların yapılıp yapılmadığı araştırılmış; bulgular ‘evet’, ‘hayır’ ya da ‘veri yok’ şeklinde kaydedilmiştir.

Splenektomi sonrası hastaların yanıt değerlendirilmesi yapılmış olup, buna göre en az 7 gün arayla trombosit sayısı 100 000/ $\mu$ L ve üzerinde saptandıysa splenektomiye ‘tam yanıt’ olarak değerlendirilmiş ve tam yanıt elde edilen ilk tarihle beraber kaydedilmiştir. Şayet 7 gün arayla ölçülen trombosit sayısı 30 000/ $\mu$ L ve üzerinde ve bazal trombosit sayısı 2 katına çıkmış ve kanama semptomu/bulgusu yoksa ‘yanıt’ olarak değerlendirilmiş ve yanıt elde edilen ilk tarihle beraber kaydedilmiştir. En az 1 gün arayla 2 ölçümde trombosit sayısı 30 000/ $\mu$ L’nin altında veya bazal trombosit sayısı 2 katına çıkmamış veya trombosit yükselmesine rağmen kanama bulguları varsa, bu durum ‘yanıtsızlık’ olarak değerlendirilmiş ve yine o şekilde kaydedilmiştir. Splenektomi sonrası yanıtlılarda takipte yanıt kaybı gelişip gelişmediği değerlendirilmiş; yanıt kaybı tanımı trombosit sayısının en az 1 gün arayla 2 ölçümde 30 000/ $\mu$ L’nin altında olması veya bazal trombosit sayısının 2 katına çıkmaması veya kanama bulgularının olması olarak belirlenmiş ve şayet varsa yanıt kaybının ilk tespit edildiği tarih kaydedilmiştir. Splenektomi sonrası yanıtsızlık veya yanıt kaybı tespit edildiyse takip açısından hangi yolun tercih edildiği (başka tedaviler ya da spontan remisyon) tespit edilip kaydedilmiştir. Splenektomi yanıtsızlığı ya da yanıt kaybı durumunda verilen tedavi sayısı isimle değil, rakamla kaydedilmiş, IVIg uygulamaları ise yine tedavi basamağı olarak kaydedilmemiştir. Yanıtsızlık ya da yanıt kaybı sonrası verilen tedavilere olan cevap, yukarıda bahsi geçen ‘tam yanıt’, ‘yanıt’ ya da ‘yanıtsızlık’ tanımları göz önünde bulundurularak değerlendirilmiş ve bulgular kaydedilmiştir.

Splenektomi sonrası ölüm gözlenip gözlenmediği değerlendirilmiş, veri yoksa ‘veri yok’ olarak kaydedilmiştir. Splenektomi sonrası takipte kanama gözlenip gözlenmediği değerlendirilerek, bulgular ‘veri yok’, ‘yok’; şayet saptandıysa ‘var, gastrointestinal’, ‘var, intrakraniyal’ ya da diğer lokalizasyonlarda tespit edildiyse ‘var, diğer’ şeklinde kaydedilmiş ve lokalizasyonu belirtilmiştir. Splenektomi sonrası takipte enfeksiyon kliniği gelişip gelişmediği değerlendirilerek, bulgular ‘veri yok’, ‘yok’, şayet saptandıysa ‘var, pnömoni’, ‘var, menenjit’, ‘var, sepsis’ ve diğer

enfeksiyonlar ‘var, diğer’ olarak kaydedilmiş ve hangi enfeksiyonlar olduğu belirtilmiştir.

Splenektomi sonrası hastaların takibinde tromboz gelişip gelişmediğine bakılmış; geliştirse hangi lokalizasyonda geliştiği belirtilmiştir. Son olarak hastaların polikliniğe en son hangi tarihte başvurduğu kaydedilmiş, son poliklinik kontrolündeki yanıt durumu, yine yukarıda belirtilen tanımlara uygun şekilde ‘tam yanıt’, ‘yanıt’ ve ‘yanıtsız’ şeklinde değerlendirilerek kaydedilmiştir. Splenektomi sonrası ITP hastalarında toplam mortalitenin değerlendirilmesi açısından hastaların hayatta olup olmadıkları araştırılmış, hastane işletim sistemi kullanılarak hastalara poliklinik kaydı açılıp, herhangi bir işlem yapılmaksızın kaydın iptal edilerek silinmesi denenmiştir. Hayatta olmayan hastalara poliklinik kaydı açılmayıp, işletim sistemi tarafından hayatta olmadıklarına dair ileti bildirildiği için o hastalar eksitus kabul edilmiştir. Takipten çıkan kimi hastaların hasta bilgileri çok eski olduğundan ve takip edildikleri dönemde henüz T.C. kimlik numaraları yürürlükte olmadığı için hayatta olup olmadıklarına dair bilgi elde edilememiştir.

### **3.2.Çalışmaya Alınma Kriterleri**

Çalışmaya immun trombositopeni tanısı almış olan, 18 yaş ve üzeri, takibinde splenektomi uygulanan ve Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği tarafından takip edilmiş veya edilmekte olan hastalar dahil edildi.

### **3.3.Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri**

Dosyalarında yeterli veri bulunmayan ve kısa sürede takipten çıkmış olan hastalar; veya takibinde trombositopeninin sebebinin açıklandığı ve ITP tanısı dışlanmış olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca, ITP tanısı olup, splenektomi uygulanmayan hastalar da çalışmaya dahil edilmedi.

### 3.4.İstatistiksel İncelemeler

İstatistiksel incelemeler yapılırken veriler öncelikli olarak tanımlayıcı istatistikle sunuldu. Dağılım normalliği Shapiro-Wilks testi ile değerlendirildi. Normal dağılan veriler ortalama  $\pm$  standart sapma, normal dağılmayan veriler ise ortanca ve %95'lik aralık olarak sunuldu. Kümülatif yanıt kaybı hesaplanırken, yanıt kaybı gelişmeden ölen hastalar da hesaba katılarak yarışan risk analizi uygulandı. Yanıt kaybı asıl risk, ölüm yarışmalı risk olarak kabul edildi. Sağ kalım analizi ise Kaplan-Meier yöntemiyle hesaplandı.



## 4. BULGULAR

### 4.1. Hastalar

1990-2016 yılları arasında kliniğimizde primer immün trombositopeni tanısı alan ve tedavi gören hastalara ait dosyalar tarandı. Toplam 90 hastaya splenektomi yapıldığı ve hasta dosyalarında yeterli bilgi olduğu tespit edildi. Hastaların üçte ikisi kadındı. Tanı anında ortalama yaş 31,5 yıl idi. Tanı anındaki ortalama trombosit sayısı 14000/ $\mu$ L idi. Hastaların %75,7'si (74 hastanın 62'si) splenektomi öncesi uygulanan steroid tedavisine yanıt vermiş, ancak bu yanıt daha sonraki takiplerde korunamamıştı. Öte yandan IVIg kullanılan veya kullanım verisi olan toplam 26 hastanın 23'ünün (%88,5) bu tedaviye yanıtlı olduğu görüldü (Tablo 2).

### 4.2. Splenektomi

ITP tanısı ile izlenen hastaların splenektomi sırasındaki ortalama yaşı 35 yıl idi. Splenektomiye kadar geçen ortalama süre 13,7 ay olup, tanı sonrası 12'nci aydan sonra opere edilen hasta oranı %56,2 olarak tespit edildi. Splenektomi, takip edilen hastaların %92,2'sinde ikinci basamak tedavi olarak tercih edilmişti. Splenektomi tipi bilinen 32 hastanın 30'unda (%93,8) laparotomik splenektomi tercih edilmişti. Splenektomi sırasındaki ortalama trombosit sayısı 34 000/ $\mu$ L olup, hastaların %45,6'sında trombosit sayısı  $\leq$ 30 000/ $\mu$ L idi (Tablo 3).

<b>Tablo 2. Demografik veriler ve splenektomi öncesi klinik özellikler</b>	
<b>Değişken</b>	<b>n=90</b>
Cinsiyet, kadın, n (%)	61 (67,8)
Tanı anında yaş, yıl	
Ortalama $\pm$ standart sapma	34,6 $\pm$ 15,0
Ortalama (%95'lik aralık)	31,5 (11-63)
Tanı anında trombosit sayısı ( $\times 10^3$ / $\mu$ L)	
Ortalama (%95'lik aralık)	14 (3-57)
Splenektomi öncesi steroid yanıtı, n (%)	
Veri yok	16 (17,8)
Yanıt yok	18 (20,0)
Yanıt var	56 (62,2)
Splenektomi öncesi IVIg yanıtı, n (%)	
Veri yok	18 (20,0)
Kullanılmamış	46 (51,1)
Yanıt yok	3 (3,3)
Yanıt var	23 (25,6)

**Tablo 2.** IVIg, intravenöz immünglobulin

<b>Tablo 3. Splenektomi ilişkili veriler</b>	
<b>Değişken</b>	<b>n=90</b>
Splenektomi anında yaş, yıl	
Ortalama ± standart sapma	37,5 ± 15,0
Ortanca (%95'lik aralık)	35 (13-64)
Splenektomiye kadar geçen süre, ortanca (%95'lik aralık), ay	13,7 (1,7-133,4)
>6 ay, n (%)	64 (71,9)
>12 ay, n (%)	50 (56,2)
Splenektomi öncesi trombosit sayısı ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	
Ortanca (%95'lik aralık)	34 (3-210)
Splenektominin tedavi basamaklarındaki sırası, n (%)	
2	83 (92,2)
3	4 (4,4)
4	2 (2,2)
5	1 (1,1)
Splenektomi tipi, n (%)	
Laparotomi	30 (33,3)
Laparoskopi	2 (2,2)
Bilinmiyor	58 (64,4)

**Tablo 3.** Splenektomi ilişkili veriler

#### 4.3. Etkinlik ve güvenilirlik

ITP tanısı ile merkezimizde izlenmekte olan splenektomili hastalarda splenektomi sonrası yanıt oranı %90 saptandı. Yanıtlı 81 hastanın 70'inde (%86,4) tam yanıt elde edilmişti. Yanıta kadar geçen ortalama süre 15,5 gündü. Kümülatif yanıt kaybı insidansları sırasıyla 3 yılda %14,7, 5 yılda %23,9 ve 10 yılda %48,5 bulundu (Tablo 4, şekil 1). Splenektomi sonrası yanıt kaybı olan hastalarda tedavi başarısızlığı sonrası uygulanan ortalama tedavi sayısı 2 idi. Hastaların %93,3'ü bu tedavilere yanıt vermiş ve daha sonraki tedavi başarısızlıklarına rağmen son poliklinik kontrollerinde bu yanıt düzeylerinde takip edilmekteydi (Tablo 4).

Splenektomi sonrası yanıtın öngördürücüleri olarak IVIg yanıtı ve steroid yanıtı değerlendirilmişti. Buna göre, splenektomi öncesi IVIg yanıtının splenektomi yanıtını öngördürmedeki pozitif prediktif değeri (PPV): %86, negatif prediktif değeri (NPV): %0, sensitivitesi %86 ve spesifitesi %0 bulundu. Öte yandan splenektomi öncesi steroid yanıtı için bu oranlar, sırasıyla, PPV: %92, NPV: %11, sensitivite %76, spesifitesi %33 olarak saptandı. Splenektomi öncesi trombosit sayısı >30

000/ $\mu$ L olanlardaki yanıt oranı %94,6 (37 hastanın 35'i) iken,  $\leq$ 30 000/ $\mu$ L olanlarda bu oran %87,1(31 hastanın 27'si) olarak saptandı (p=0.400). Kırk beş yaş ve üzeri kişilerde yanıt oranı %89,7 (29 hastanın 26'sı) iken, kırk beş yaş altı kişilerde bu oran %91,7 (60 hastanın 55'i) olarak bulundu (p=0.712). Kadınlardaki yanıt oranı %91,8 (61 hastanın 56'sı) iken, erkeklerde bu oran %86,2 (29 hastanın 25'i) saptandı (p=0.462).

Splenektomi sonrasında ortanca takip süresi 2,9 yıl olarak tespit edildi. Takiplerde toplam üç hasta kaybedildi. Bu hastalardan biri ilk 30 gün içinde, biri iki yıl içinde, biri ise dokuzuncu yıl içinde öldü. Dokuzuncu yıl içinde kaybedilen hastanın perisplenik dönemde aşılmasına karşın sepsis nedeniyle öldüğü tespit edildi. Ölüm anında yaygın damar içi pıhtılaşması olduğu saptandı. Diğer iki hastanın ölüm nedenlerine ise ulaşamadı. Böylelikle toplam sağkalım oranları üç yıl için %96,8, beş yıl için %96,8 ve on yıl için %89,3 saptandı (Tablo 4, şekil 2).

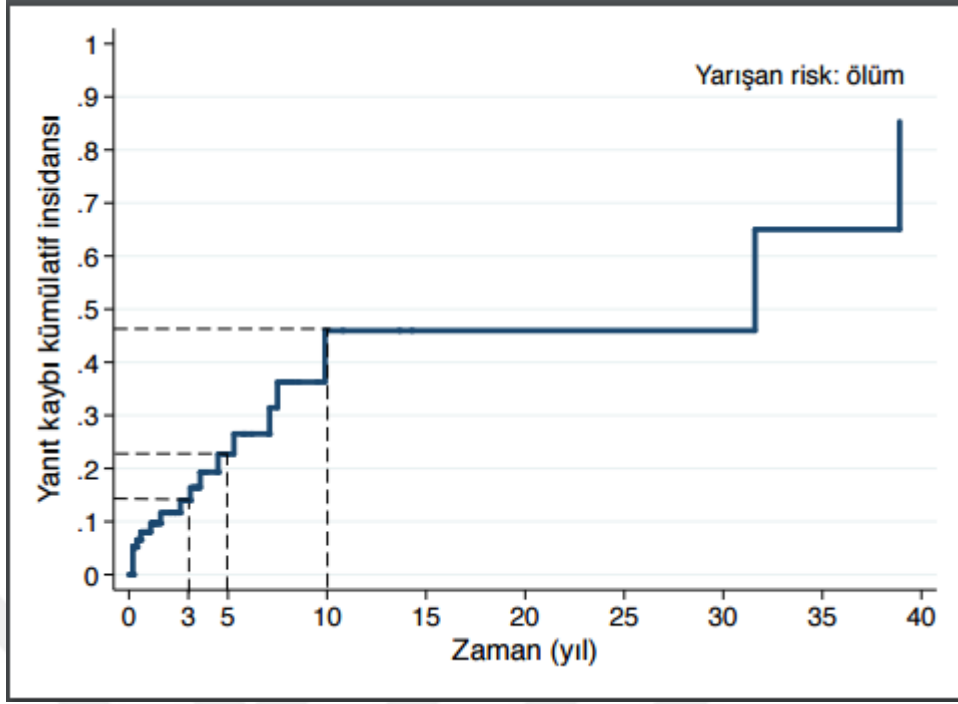
Takip edilen hastaların toplam yedisinde derin ven trombozu saptandı (%7,7). Bunlardan yalnızca biri hayatı tehdit eden vena cava inferior trombozuydu. Inferior vena cava filtresi ve antikoagülanlarla takip edildiği ve halen hayatta olduğu tespit edildi. Hastaların yalnızca birinde operasyon ile ilişkili intraabdominal hemoraji geliştiği gözlemlendi. Tekrar opere olan hastanın hayatta olduğu ve tedaviye yanıtı olarak takip edildiği tespit edildi. Splenektomi sonrası gözlemlenen diğer kanamaların hayatı tehdit etmeyen boyutta olduğu ve yanıt kaybı ile ilişkili olduğu gözlemlendi.

Aşılama verilerine ulaşılabilen 52 hastanın 50'sinde (%96.2) splenektomi öncesi veya sonrası dönemde aşılama yapıldığı gözlemlendi. Yine splenektomili ITP hastalarında, işlem sonrası takipte hastaların üçünde yara yeri enfeksiyonu/absesi, ikisinde pnömoni, birinde karın içi abse, birinde sepsis ve birinde piyelonefrit saptandığı görüldü. Sepsis tablosuyla acil servise başvuran hastanın odak saptanamadan saatler içinde kaybedildiği tespit edildi (Tablo 4).

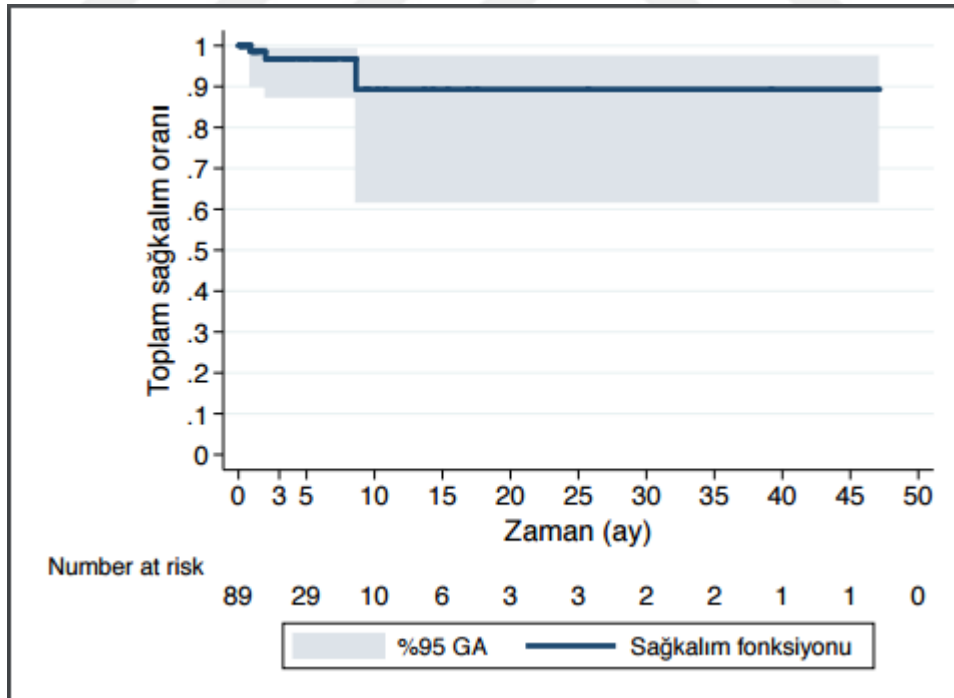
<b>Tablo 4. Etkinlik ve güvenlik verileri</b>	
<b>Değişken</b>	<b>n=90</b>
Splenektomi sonrası yanıt, n (%)	
Yanıt	81 (90,0)
Kısmi yanıt	11 (12,2)
Tam yanıt	70 (77,8)
Yanıt yok	10 (10,0)
Splenektomi sonrası yanıt kadar geçen süre, ortalanca (%95'lik aralık), gün	15,5 (2-48)
Kümülatif yanıt kaybı insidansı, % (%95 Güven Aralığı)	
3-yıl	14,7 (7,0-25,0)
5-yıl	23,9 (12,4-37,6)
10-yıl	48,5 (24,1-69,3)
Nüks eden hastalarda splenektomi sonrası tedavi sayısı, ortalanca (%95'lik aralık)	2 (1-6)
Splenektomi yanıt kaybı sonrası tedavilere yanıt, n (%)	
Yanıt	84 (93,3)
Tam yanıt	69 (76,7)
Kısmi yanıt	15 (16,7)
Yanıtsız	6 (6,7)
Toplam sağkalım oranı, % (%95 Güven Aralığı)	
3-yıl	96,8 (87,6-99,2)
5-yıl	96,8 (87,6-99,2)
10-yıl	89,3 (61,9-97,4)
Takip süresi, ortalanca (%95'lik aralık) yıl	2,9 (0,7-16,9)
Splenektomi öncesi/sonrası aşılama, n (%)	
Evet	50 (55,6)
Hayır	2 (2,2)
Bilinmiyor	38 (42,2)
Splenektomi sonrası ilk 30 gün içinde ölüm, n (%)	1 (1,1)
Splenektomi sonrası tromboz, n (%)*	7 (7,9)
Splenektomi sonrası hemoraji, n (%)**	
Veri yok	8 (8,9)
Yok	60 (66,7)
Var	22 (25,4)
Gastrointestinal	1 (1,1)
İntraabdominal	1 (1,1)
Burun kanaması	2 (2,2)
Diğer	18 (20,0)
Splenektomi sonrası enfeksiyon, n (%)	
Veri yok	8 (8,9)
Yok	57 (63,3)
Var	
Yara yeri enfeksiyonu/absesi	3 (3,3)
Pnömoni	2 (2,2)
Karın içi abse	1 (1,1)
Piyelonefrit	1 (1,1)
Sepsis	1 (1,1)
Diğer	17 (18,9)

\* Tüm trombozlar derin ven trombozu şeklindeyken, 1 hastada vena cava inferiorda tromboz gelişmiş ve filtre yerleştirilmiştir.

\*\* Bazı hastalarda birden fazla bölgede kanama gözlenmiştir.



Şekil 1. Kümülatif yanıt kaybı insidansları



Şekil 2. Toplam sağ kalım oranları



## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada primer ITP’de splenektominin uzun dönem etkinlik ve güvenlik verisi sunulmuş ve literatürdeki verilerle karşılaştırılmıştır.

Steroid sonrası yanıt elde edilemeyen ya da yanıtı korunamayan hastalarda ikinci basamak tedavi olarak splenektomi kuvvetle önerilmektedir. Bunun en önemli nedenlerinden biri, splenektomi deneyiminin fazla olması ve bu sebeple kısa dönem yanıt oranının yüksek ve güvenlik profilinin kabul edilebilir olmasıdır. Kronik ITP hastalarında ve aynı zamanda medikal tedaviye yanıtı olmayan ciddi semptomatik trombositopenisi olan hastalarda splenektomi yanıtının %60 ila %80 olduğu bildirilmiştir. Splenektominin kısa dönem etkinliği konusunda yeterli bilgi mevcutsa da uzun dönem etkinliği ve güvenliği konusunda zaman içerisinde kafa karıştırıcı sonuçlar rapor edilmiştir. Bunun yanı sıra özellikle TPO agonistlerinin etkinlik ve güvenliğini gösteren verilerin birikmesi neticesinde birçok merkez splenektominin daha sonraki basamaklara kaydırılmasını gündeme almıştır. Bazı yazarlar ITP’de splenektominin uzun dönem başarı oranının %60 civarında olduğunu bildirir de, bu hastaların eninde sonunda nüks ettikleri gözlenmiştir [12]. Türkiye’de 49 splenektomili ITP hastası üzerinde yapılan bir çalışmada birinci basamak tedaviye yanıt vermeyen veya yanıt sonrası nüks gelişen hastalarda splenektomi sonrası tam yanıt oranının % 87,8 olduğu gözlenmiştir [153]. Çalışmamızda splenektomi sonrası yanıt oranının, 2,9 yıllık bir ortanca takip süresinde, %90 olduğu görülmüştür. Yanıtlı 81 hastanın %70’inde tam yanıt elde edilmiş olup, 3 yılda yanıt kaybı insidansı %14,7 olarak saptanmıştır. Bu durum splenektominin gerek uzun, gerekse kısa dönem yanıt oranı ve sürekliliğinin yüksek olduğunu göstermektedir.

ITP tanılı hastalarda, hasta yaşı, splenektomi öncesi uygulanan tedaviler ve bu tedavilere yanıt, splenektomi öncesi trombosit sayısı, tanıdan splenektomiye kadar geçen süre gibi değişkenler splenektomi başarısını etkileyebilir. Splenektomi sonrası yanıtı öngördürebilecek değişkenleri değerlendiren çalışmalar mevcuttur. Birçok çalışmada, ITP tanısı alan hastalarda birinci basamak tedavi olarak kullanılan steroide alınan ilk yanıtın, splenektomi sonrası elde edilecek yanıtı öngördürdüğü bildirilmiştir [154]. Koşulu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, düşük veya yüksek

doz steroid ile elde edilen yanıt oranları %80 civarında olup, iki kolda da yanıt oranları birbirine benzer bulunmuştur [153]. Başka bir çalışmada ise steroid cevabı %86 olarak tespit edilmiş ve hastaların %74'ü 8 ay süreyle remisyonda kalmıştır [155]. Çalışmamızda ise hastaların %75'inin birinci basamak steroid tedavisine yanıt verdiği gözlemlenmiştir. Bu durumda steroid yanıtının splenektomi sonrası yanıtın bir öngördürücüsü olduğu söylenebilir.

IVIg tedavisi ile kısa dönem yanıt oranları %65-80 olup, elde edilen yanıt genellikle geçicidir ve 10 ila 14 gün içerisinde nüks gelişir. IVIg'in bu nedenle steroidlerle beraber kullanılması önerilir, dolayısıyla daha iyi yanıt oranları elde edilir ve daha az infüzyon reaksiyonu gelişir [156]. Preoperatif dönemde uygulanan IVIg tedavisine yanıt ile splenektomi başarısı arasındaki ilişkiyi değerlendiren ve birbirinden farklı sonuçlara ulaşan çalışmalar söz konusudur. Erişkin ITP hastalarında IVIg tedavisinin başarısını öngörmek zordur. IVIg yanıtının splenektomi yanıtını öngördürmekteki sensitivitesi %71 ila %88 iken, spesifitesi %20 ila %52, pozitif prediktif değeri %73 ila %75, negatif prediktif değeri %16 ila %75'tir. Diğer çalışmalarda IVIg yanıtının splenektomi başarısını öngördürmede hiçbir prognostik değeri olmadığı gösterilmiştir. Bir başka çalışmada, IVIg tedavisine yanıt vermeyen hastaların %67'sinin splenektomiye yanıtı olduğu gözlenmiştir. Çalışmalar arasında farklılıklar gözlenmesinin muhtemel nedeni farklı yaş grupları üzerinde uygulanması ve takip sürelerinin farklı olmasıdır. Dolayısıyla erişkin ITP hastalarında IVIg yanıtı ve splenektomi sonrası yanıt arasında halen net bir ilişki kurulamamıştır [157]. Çalışmamızda ise splenektomi öncesi steroid ve IVIg yanıtının splenektomi yanıtını öngördürmedeki PPV ve sensitivite oranları literatürdekine benzer şekilde bulunmuş; ancak bu değişkenlerin spesifite ve NPV değerleri %0 saptanmıştır. Bu durumda splenektomi öncesi IVIg veya steroid yanıtı splenektomi yanıtını öngördürmede başarılı iken, hastaların bu tedavilere yanıtı olmaması splenektomiye de yanıtı olmayacağı anlamına gelmez.

Hasta yaşı da, splenektomi yanıtının öngörülmesinde önemli bir prediktif faktör olarak görülmektedir. Birçok çalışmada erken yaşın, tedavi başarısı açısından avantaj sağladığı, 30 ila 45 yaş arası hastaların splenektomi sonrası yanıt oranlarının daha iyi olduğu gösterilmiştir [157, 158]. Çalışmamızda splenektomi

sırasındaki yaş ortalamasının 35 olduğu saptanmış olup, bunun da splenektomi ile elde edilen yüksek başarı oranlarını açıklayabileceği düşünülebilir; ancak bulgularımıza göre 45 yaş altı veya üstü olmanın, aynı zamanda cinsiyetin splenektomi yanıtı üzerine etkisi olmadığı görülmüştür.

Splenektomi öncesindeki trombosit değerinin de splenektomi başarısı üzerinde etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada splenektomi öncesinde günde 40 mg'dan fazla prednisolone ihtiyacı olan hastalarda splenektomi sonrası yanıtın kötü olduğu gösterilmiştir [159]. Başka bir çalışmada ise trombosit sayısı 30 000/ $\mu$ L'nin altında olan hastalarda splenektomi yanıtı daha iyi iken, 30 000/ $\mu$ L'nin üzerinde olanlarda yanıt oranları daha düşük bulunmuştur. Duperier ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre splenektomi öncesi trombosit sayısı 70 000/ $\mu$ L ve üzeri olan hastalarda splenektomi sonrası yanıtın daha iyi olduğu öne sürülmüştür. Yine aynı çalışmaya göre, preoperatif trombosit sayısı düşük olan hastalarda uzun dönemde mutlaka nüks gözlenmiştir [157]. Çalışmamızda ise splenektomi sırasında ortanca trombosit sayısı 34 000/ $\mu$ L saptanmış olup, hastaların %45.6'sında trombosit sayısı 30 000/mikroL ve altı saptanmıştır. Splenektomi öncesi trombosit değerinin splenektomi sonrası yanıt üzerine etkisi gözlenmemiştir.

Uzun dönem takiplerde splenektomi sonrası yanıt elde edilen hastaların yaklaşık %20'sinde nüks gelişir. Splenektomi sonrası yaklaşık %15 hastada ise yanıtızsızlık söz konusudur. Vianelli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 345 hastanın 79'unda (%23) nüks gelişmiş olup, çoğu vakada splenektomi sonrası ilk 48 ay içerisinde nüks gözlenmiştir. Bu vakaların ise 68'inde (%86) başka tedaviler uygulanmış, 46'sında (%68) iyi yanıt elde edilmiştir [160]. Schwartz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise splenektomi sonrası erken dönem yanıt oranı %77 iken, uzun dönem tam yanıt oranı %57 olarak saptanmıştır [161]. 3355 hasta verisinin kullanıldığı 48 vaka serisinden elde edilen sonuçlara göre ise, %15 hastada nüks gözlenmiş olup, nükse kadar geçen ortanca takip süresi 33 ay olarak belirlenmiştir. Nüks oranlarının takip süresi uzadıkça zamanla arttığı gözlenirse de, aradaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir ( $p= .059$ ) [122]. Çalışmamızda elde edilen verilere göre kümülatif yanıt kaybı insidansları benzer

şekilde 36 ayda %14,7 olarak saptanmış olup, takip süresi uzadıkça bu oran 5 yılda %23,9 ve 10 yılda %48,5 olarak tespit edilmiştir. Splenektomi sonrası yanıt kaybı olan hastalarda tedavi başarısızlığı sonrası uygulanan ortanca tedavi sayısı 2 olup, hastaların %93,3'ü bu tedavilere yanıt vermiş ve daha sonraki tedavi başarısızlıklarına rağmen son poliklinik kontrollerinde benzer yanıt düzeylerine sahip oldukları gözlenmiştir.

İşlem tekniği bakımından laparoskopik splenektomi son yıllarda daha çok tercih edilmekte olup, bu yöntem daha kısa hastane yatışı, daha az kan kaybı ve transfüzyon gereksinimi, drenin erken çıkarılması ve oral alımın daha hızlı açılması bakımından avantaj sağlamakta; ancak uzun dönem tedavi yanıtı bakımından laparoskopik ve açık splenektomi arasında anlamlı fark bulunmamaktadır [162]. Çalışmamızda splenektomi tekniğine ilişkin veri miktarı kısıtlı olmakla birlikte, splenektomi tipi bilinen 32 hastanın 30'unda (%93,8) laparotomi tercih edildiği gözlenmiştir. Ancak bu oran değerlendirilirken son 5 yıl içinde opere olan hastaların operasyon notlarına ulaşamadığı ve bu sebeple cerrahi teknik ile ilgili değerlendirmenin sağlıklı olamayacağı göz önünde bulundurulmalıdır.

Çalışmamızda splenektomi sonrası ortanca takip süresi 2,9 yıl olarak tespit edilmiş olup, takiplerde toplamda üç hastanın kaybedildiği gözlenmiştir. Bu hastalardan biri ilk 30 gün içerisinde, biri iki yıl içerisinde, biri ise dokuzuncu yıl içerisinde kaybedilmiştir. Dokuzuncu yıl içinde kaybedilen hastanın perisplenik dönemde aşılmasına karşın sepsis nedeniyle kaybedildiği, ölüm anında yaygın damar içi pıhtılaşması olduğu tespit edilmiştir. Diğer iki hastanın ölüm nedenlerine ise ulaşamamıştır. Splenektominin uzun dönem etkinliğini ve güvenliğini değerlendiren çalışmaların birinde splenektomi uygulanan 233 hastanın 37'sinin (%16) kaybedildiği, ölüm nedenlerinin neoplazi (%16) ve diğer nedenler (karaciğer veya pankreas yetmezliği, diabetik komplikasyonlar gibi ITP ile ilişkisiz nedenler) olduğu gözlenmiştir. Ölümcül 3 kanama vakasında ise ölüm direkt olarak ITP ile ilişkilendirilmiştir. Yine bu çalışmada 4 hasta trombotik olaylardan ve 2 hasta sepsisten dolayı kaybedilmiştir [163]. Danimarka'dan bir kohort çalışmasında 1996 ve 2005 yılları arası, çeşitli nedenlerle splenektomi uygulanmış 3812 hasta ile benzer özelliklere sahip 8310 splenektomi geçirmemiş hasta ve 38 120 kontrol grubu

karşılaştırıldığında, 90 günlük mortalite oranının splenektomili kohortta, operasyon endikasyonundan bağımsız olarak arttığı (n=269, RR=33,6,%95 CI, 7,9-143) gözlenmiştir. Ancak, ITP hastalarında splenektomi sonrası ilk bir yıl içinde gözlenen mortalite oranı ile splenektomi yapılmayan kohorttaki mortalite oranı arasında fark bulunmamıştır. İlginç olarak birinci yıldan sonraki ITP'ye atfedilen ölüm riski splenektomili hastalarda diğer tedavi alan hastalara göre daha düşük saptanmıştır. (RR=0,4; %95 CI, 0,2-0,7). Bunun nedeni splenektomi geçirmeyen hastaların oluşturduğu kohortun tipik olarak uzun süre yüksek doz kortikosteroide maruz kalması, bir dönem daha sık kullanılan ancak şu an pek tercih edilmeyen ve yan etki profili bakımından pek güvenli bulunmayan diğer immunsupresif tedaviler alması ve TPO-RA ve rituksimab'ın henüz yaygın kullanılmadığı döneme denk gelmesi olabilir [164]. Bulgularımız ise splenektominin gerek erken, gerekse geç dönemde düşük bir ölüm riskiyle ilişkili olduğunu ortaya koymuştur.

Splenektominin venöz tromboembolizm ve buna bağlı mortaliteyi veya aterosklerozu arttırdığı bilinmektedir. Prokoagülanlardan elde edilen mikropartiküllerin artması, trombosit aktivasyonu, endotel yapısında ve lipid profilinde bozulma ve persistan trombositoz, ITP'de hiperkoagülabiliteye zemin hazırlar. Venöz tromboz (VT) hematolojik hastalıklardan dolayı splenektomi geçiren hastaların %10'unda görülür [165]. Boyle ve arkadaşlarının ITP'li hastalar üzerinde yaptığı çalışmada, 9976 ITP hastasından 1762'si splenektomize olmuş, splenektomi sonrası venöz tromboembolizm görülme kümülatif insidansı %4,3 olarak bulunmuştur. Bu oran splenektomi geçirmeyenlerde daha düşük (%1,7) saptanmıştır [166]. Splenektomi sonrası VT riskinin en yüksek olduğu dönem ilk 1 yıl olup, benzer yaş kontrol grupları ile karşılaştırıldığında splenektomize ITP'lilerde VT riski 2,7 kat daha fazladır [167]. Çalışmamızda splenektomi uygulanmış toplam 90 hastanın 7'sinde (%7,7) derin ven trombozu saptanmıştır. Bunların yalnızca biri hayatı tehdit eden vena cava inferior trombozu olup, inferior vena cava filtresi ve antikoagülanlarla tedavi edilmiştir. Tromboz insidansının beklenenden yüksek saptanması, splenektomi geçiren ITP hastalarının gerçekten primer ITP hastaları olup olmadığı konusunda soru işareti oluşturmakta olup, tromboz geçiren bu hastalardaki antifosfolipit sendromu olasılığını akla getirmektedir. Nitekim hasta dosyalarında da buna yönelik tetkiklere rastlanmamıştır.

Splenektomi sonrası gözlenen komplikasyonlar arasında kanama önemli yer teşkil etmekte olup, hayatı tehdit eden boyutlara ulaşabilir. 233 splenektomili ITP hastasının verileri kullanılarak yapılan bir çalışmada splenektomi sonrası 58 hastada (%25) kanama bulguları gözlenmiştir. Splenektomiden kanamaya kadar geçen ortalama süre 15 gün olup, bu çalışmada kaydedilen 241 kanama olayının yalnızca 20'sinin (%8) hayatı tehdit eden boyutta olduğu, üç hastanın ise intrakranial kanamadan dolayı kaybedildiği belirtilmiştir [163]. Bizim çalışmamızda ise hastaların yalnızca birinde erken dönemde operasyonla ilişkili intrabdominal hemoraji gelişmiş olup, sonrasında hasta yeniden opere edilmiş ve yanıtı olarak takip edildiği tespit edilmiştir. Splenektomi sonrası gözlemlenen diğer kanamalar (%22) hayatı tehdit etmeyen boyutta olup, hemen hepsi yanıt kaybı ile ilişkili olarak gözlemlenmiştir.

Splenektomi sonrasında özellikle kapsüllü bakterilere bağlı enfeksiyon ve sepsis riski arttığından, hastaların işlem öncesi *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza B* ve *Neisseria meningitidis* etkenlerine karşı aşılmasını uluslararası rehberler tarafından önerilmektedir. Çalışmamızda aşılama verilerine ulaşılabilen 52 hastanın 50'sinde (%96,2) splenektomi öncesi veya sonrası dönemde aşılama yapıldığı tespit edilmiştir. Yine splenektomi sonrası hastalarda gözlemlenen enfeksiyonlar değerlendirildiğinde, hastaların üçünde yara yeri enfeksiyonu/absesi, ikisinde pnömoni, birinde karın içi abse, birinde pyelonefrit ve birinde sepsis saptanmış olup, sepsis kliniğiyle başvuran hastanın enfeksiyon odağı saptanamadan saatler içinde kaybedildiği öğrenilmiştir. Dalak yokluğunda görülebilecek ölümcül bir enfeksiyon riskinin 1000 hasta-yılda 0,73 olduğu tahmin edilmektedir. Çeşitli nedenlerle splenektomi uygulanmış 3812 hasta ile benzer yaş ve cinsiyetlerde üç ayrı grubun (sağlıklı popülasyon, appendektomi uygulanan hastalar ve aynı hastalığa sahip ancak splenektomi geçirmemiş olanlar) enfeksiyon riski yönünden karşılaştırıldığı bir kohort çalışmasında, splenektomili hastalarda hastane yatışı gerektiren tüm enfeksiyonların insidansı 100 hasta-yılda 7,7 olarak bulunmuş olup, sağlıklı popülasyonda insidans 2,2 olarak saptanmıştır. Splenektomi geçiren tüm alt gruplarda ilk 90 günde risk artışı appendektomili ve genel popülasyondan daha fazla olarak bulunmuştur. Bu alt gruplar içerisinde (splenomegali veya splenik başka hastalıklar, herediter hemolitik anemiler, ITP), splenektomi sonrası enfeksiyon riski

en düşük olan ITP'li hasta grubu olarak saptanmıştır. (RR=15). Ancak aynı hastalığa sahip splenektomi olmayan hastalarla kıyaslandığında splenektomili ITP'lilerde enfeksiyon riski işlem sonrası ilk 90 günde daha fazla bulunmuş (RR=2,6) olup, 90 gün sonrasında fark izlenmemiştir [168]. Splenektomize hastalar ile rituksimab alan hastaların karşılaştırıldığı bir başka çalışmada ise enfeksiyona bağlı hastane yatışı açısından iki grup arasında anlamlı fark gözlenmemiştir [169]. Çalışmamızda splenektomi yapılan hastaların ancak beşinde hayatı tehdit edebilecek enfeksiyon kliniği gelişmiş, bunlardan yalnızca biri kaybedilmiştir. Tüm bu hastalar splenektomi öncesi aşılanmıştır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. İlk olarak hasta dosyaları üzerinden retrospektif analiz yapıldığı için, hatırlama yantutması (recall bias) kaçınılmazdır. Dolayısıyla eksik veriler çalışma sonuçlarını etkilemiş olabilir. Çalışma 1990 yılından günümüze kadar kurumumuza başvurmuş hastaları kapsamaktadır. O dönemde TPO-RA gibi yeni ajanlar bulunmadığından, hastalar splenektomiye kadar geçen zamanda daha uzun süre steroid tedavisine ve diğer immunsupresiflere maruz kalmışlardır. Bu durum enfeksiyon ve diğer komplikasyon oranlarının günümüz koşullarından daha yüksek saptanmasına yol açmış olabilir. Hastalara hangi cerrahi türünün uygulandığı özellikle son yıllarda takibe alınan hastaların dosyalarında bulunmadığından, kliniğimizde ya da hastanemiz Genel Cerrahi Kliniği'nde açık splenektomi tercih ediliyor gibi yanlış bir izlenime sebep olabilir. Ancak operasyon sonrası takip ve komplikasyonlar açısından son yıllarda laparoskopik cerrahinin daha çok tercih edildiğini gözlemlemekteyiz. Splenektomili ITP hastalarının takibinde beklenenden daha yüksek oranda trombotik hadise görülmüş olması, sekonder immun trombositopeni sebeplerinin yeterince dışlanmadığını düşündürebilir. Aynı zamanda, bulgularımız splenektominin uzun dönem etkinliğini değerlendirmek için yeterli olmayabilir.

Çalışmamız splenektominin etkin bir ikinci basamak tedavi yöntemi olduğunu bir kez daha göstermiş olup, komplikasyonlar bakımından literatürdeki verilerle eşdeğer bulgular tespit edilmiştir. Remisyona girmeyen ITP hastaları için splenektomi halen güvenilir ve etkin bir tedavi yöntemidir. Ancak son yıllarda TPO-RA ve rituksimab'ın da kullanılabilir hale gelmesi ile splenektomi daha az tercih edilir

hale gelmiştir. Amerikan Hematoloji Cemiyeti hem splenektomi, hem de TPO-RA ajanlarını ikinci basamak tedavide önermekte; ancak 1. basamak tedaviden fayda görmeyen hastalarda hangisinin öncelikli olarak tercih edilmesi gerektiğine dair daha fazla karşılaştırmalı çalışmaya ihtiyaç duyulduğundan, spesifik kanıta dayalı öneride bulunamamaktadır. Persistan ITP'lilerde ITP'nin kronik forma (başlangıçtan 12 ay sonrası) erişmesi beklenirken, daha toksik ajanlardan ziyade TPO-RA ajanlarının kullanılması son yıllarda daha çok tercih edilmeye başlanmıştır. Rituksimab da ikinci basamak tedavide kullanılabilir olup, belirgin toksisite profili ve uzun dönem yanıt oranlarının splenektomiye oranla çok düşük olması (%20) nedeniyle daha az önerilmektedir. Dolayısıyla birçok rehber halen birinci basamak tedaviden yanıt alınamayan primer ITP hastalarında veya tekrarlayan ataklarda tercihen tanıdan 12 ay sonra splenektomi önermektedir [168]. Sonuç olarak ITP'nin ikinci basamak tedavisinde, splenektomi yüksek yanıt oranlarına sahip olup, çoğu hastada üç yıl içerisinde yanıtların korunduğu gözlenmiştir. Hasta klinik özelliklerinin splenektomi yanıtını öngördürmede yeterli olmadığı tespit edilmiştir. Son olarak, splenektomi öncesinde aşılanan hastalarda enfeksiyon sıklığı yüksekse de, enfeksiyonlara atfedilebilecek ölüm riskinin kabul edilebilir düzeyde olduğu görülmüştür.



## 6. REFERANSLAR

1. Cines, D.B. and R. McMillan, *Pathogenesis of chronic immune thrombocytopenic purpura*. *Curr Opin Hematol*, 2007. **14**(5): p. 511-4.
2. McMillan, R., et al., *Suppression of in vitro megakaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult patients with chronic ITP*. *Blood*, 2004. **103**(4): p. 1364-1369.
3. Yang, R. and Z.C. Han, *Pathogenesis and management of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: an update*. *Int J Hematol*, 2000. **71**(1): p. 18-24.
4. Portielje, J.E., et al., *Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura*. *Blood*, 2001. **97**(9): p. 2549-54.
5. Stanek, A., et al., *Accessory spleens: preoperative diagnostics limitations and operational strategy in laparoscopic approach to splenectomy in idiopathic thrombocytopenic purpura patients*. *Langenbecks Arch Surg*, 2005. **390**(1): p. 47-51.
6. Wu, J.M., et al., *Laparoscopic splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura*. *Am J Surg*, 2004. **187**(6): p. 720-3.
7. Cines, D.B. and V.S. Blanchette, *Immune thrombocytopenic purpura*. *N Engl J Med*, 2002. **346**(13): p. 995-1008.
8. Fabris, F., et al., *Age as the major predictive factor of long-term response to splenectomy in immune thrombocytopenic purpura*. *Br J Haematol*, 2001. **112**(3): p. 637-40.
9. Mazzucconi, M.G., et al., *Treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP): results of a multicentric protocol*. *Haematologica*, 1985. **70**(4): p. 329-36.
10. Stasi, R., et al., *Long-term observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura*. *Am J Med*, 1995. **98**(5): p. 436-42.
11. Bell, W.R., Jr., *Long-term outcome of splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura*. *Semin Hematol*, 2000. **37**(1 Suppl 1): p. 22-5.
12. Vianelli, N., et al., *Efficacy and safety of splenectomy in immune thrombocytopenic purpura: long-term results of 402 cases*. *Haematologica*, 2005. **90**(1): p. 72-7.
13. Neunert, C., et al., *The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia*. *Blood*, 2011. **117**(16): p. 4190-4207.
14. Ruggeri, M., S. Fortuna, and F. Rodeghiero, *Heterogeneity of terminology and clinical definitions in adult idiopathic thrombocytopenic purpura: a critical appraisal from a systematic review of the literature*. *Haematologica*, 2008. **93**(1): p. 98-103.
15. Freedman, J., *ITP: an overview of the conference and future directions with an abbreviated ITP history*. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2003. **25 Suppl 1**: p. S77-84.
16. Imbach, P., T. Kühne, and E. Signer, *Historical Aspects and Present Knowledge of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura*. *British Journal of Haematology*, 2002. **119**(4): p. 894-900.

17. Harrington, W.J., et al., *Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura. 1951.* J Lab Clin Med, 1990. **115**(5): p. 636-45.
18. van Leeuwen, E.F., et al., *Specificity of autoantibodies in autoimmune thrombocytopenia.* Blood, 1982. **59**(1): p. 23-6.
19. Bussel, J.B., *Autoimmune thrombocytopenic purpura.* Hematol Oncol Clin North Am, 1990. **4**(1): p. 179-91.
20. Imbach, P., *Idiopathic Thrombocytopenic Purpura*, in *Pediatric Hematology.* 2007, Blackwell Publishing Ltd. p. 526-547.
21. Rodeghiero, F., 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**(11): p. 2386-2393.
22. Fogarty, P.F. and J.B. Segal, *The epidemiology of immune thrombocytopenic purpura.* Curr Opin Hematol, 2007. **14**(5): p. 515-9.
23. Terrell, D.R., et al., *The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: A critical review of published reports.* Am J Hematol, 2010. **85**(3): p. 174-80.
24. Kistangari, G. and K.R. McCrae, *Immune thrombocytopenia.* Hematol Oncol Clin North Am, 2013. **27**(3): p. 495-520.
25. Terrell, D.R., et al., *Prevalence of primary immune thrombocytopenia in Oklahoma.* Am J Hematol, 2012. **87**(9): p. 848-52.
26. Pamuk, G.E., et al., *Overview of 321 patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Retrospective analysis of the clinical features and response to therapy.* Ann Hematol, 2002. **81**(8): p. 436-40.
27. Elson, C.J., et al., *Immunologically ignorant autoreactive T cells, epitope spreading and repertoire limitation.* Immunol Today, 1995. **16**(2): p. 71-6.
28. Semple, J.W., A.H. Lazarus, and J. Freedman, *The Cellular Immunology Associated with Autoimmune Thrombocytopenic Purpura: An Update.* Transfusion Science, 1998. **19**(3): p. 245-251.
29. Hou, M., et al., *Immunoglobulins targeting both GPIIb/IIIa and GPIb/IX in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP): evidence for at least two different IgG antibodies.* Br J Haematol, 1997. **98**(1): p. 64-7.
30. McMillan, R., et al., *Suppression of in vitro megakaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult patients with chronic ITP.* Blood, 2004. **103**(4): p. 1364-9.
31. Kiefel, V., et al., *Platelet autoantibodies (IgG, IgM, IgA) against glycoproteins IIb/IIIa and Ib/IX in patients with thrombocytopenia.* Ann Hematol, 1996. **72**(4): p. 280-5.
32. Escher, R., et al., *Recombinant human natural autoantibodies against GPIIb/IIIa inhibit binding of autoantibodies from patients with AITP.* Br J Haematol, 1998. **102**(3): p. 820-8.
33. Hou, M., et al., *Antibodies against platelet GPIb/IX, GPIIb/IIIa, and other platelet antigens in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura.* Eur J Haematol, 1995. **55**(5): p. 307-14.
34. Houwerzijl, E.J., et al., *Ultrastructural study shows morphologic features of apoptosis and para-apoptosis in megakaryocytes from patients with idiopathic thrombocytopenic purpura.* Blood, 2004. **103**(2): p. 500-506.

35. Coopamah, M.D., et al., *Cellular immune mechanisms in autoimmune thrombocytopenic purpura: An update*. *Transfus Med Rev*, 2003. **17**(1): p. 69-80.
36. Semple, J.W., J.E. Italiano, and J. Freedman, *Platelets and the immune continuum*. *Nat Rev Immunol*, 2011. **11**(4): p. 264-274.
37. McKenzie, C.G.J., et al., *Cellular immune dysfunction in immune thrombocytopenia (ITP)*. *British Journal of Haematology*, 2013. **163**(1): p. 10-23.
38. Sakakura, M., et al., *Reduced Cd4+Cd25+ T cells in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura*. *Thromb Res*, 2007. **120**(2): p. 187-93.
39. Anis, S.K., et al., *The role of PTPN22 gene polymorphism in childhood immune thrombocytopenic purpura*. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2011. **22**(6): p. 521-5.
40. Pehlivan, M., et al., *Investigation of TNF-alpha, TGF-beta 1, IL-10, IL-6, IFN-gamma, MBL, GPIA, and IL1A gene polymorphisms in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura*. *Platelets*, 2011. **22**(8): p. 588-95.
41. Zhou, H., et al., *CD72 gene expression in immune thrombocytopenia*. *Platelets*, 2012. **23**(8): p. 638-44.
42. Li, H., et al., *Association of cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 gene polymorphisms with idiopathic thrombocytopenic purpura in a Chinese population*. *Platelets*, 2011. **22**(1): p. 39-44.
43. Sarpatwari, A., et al., *Single nucleotide polymorphism (SNP) analysis demonstrates a significant association of tumour necrosis factor-alpha (TNFA) with primary immune thrombocytopenia among Caucasian adults*. *Hematology*, 2011. **16**(4): p. 243-8.
44. Chen, Z.P., et al., *Decreased expression of MBD2 and MBD4 gene and genomic-wide hypomethylation in patients with primary immune thrombocytopenia*. *Hum Immunol*, 2011. **72**(6): p. 486-91.
45. Cines, D.B., et al., *The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity*. *Blood*, 2009. **113**(26): p. 6511-21.
46. DiMaggio, D., A. Anderson, and J.B. Bussel, *Cytomegalovirus can make immune thrombocytopenic purpura refractory*. *British Journal of Haematology*, 2009. **146**(1): p. 104-112.
47. Wright, J.F., et al., *Characterization of platelet-reactive antibodies in children with varicella-associated acute immune thrombocytopenic purpura (ITP)*. *Br J Haematol*, 1996. **95**(1): p. 145-52.
48. Chiao, E.Y., et al., *Risk of immune thrombocytopenic purpura and autoimmune hemolytic anemia among 120 908 US veterans with hepatitis C virus infection*. *Arch Intern Med*, 2009. **169**(4): p. 357-63.
49. Stasi, R. and D. Provan, *Helicobacter pylori and Chronic ITP*. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2008: p. 206-11.
50. Kuwana, M., et al., *Autoantibody to c-Mpl (thrombopoietin receptor) in systemic lupus erythematosus: relationship to thrombocytopenia with megakaryocytic hypoplasia*. *Arthritis Rheum*, 2002. **46**(8): p. 2148-59.
51. Ziakas, P.D., et al., *Suspects in the tale of lupus-associated thrombocytopenia*. *Clin Exp Immunol*, 2006. **145**(1): p. 71-80.

52. Stasi, R., et al., *Prevalence and clinical significance of elevated antiphospholipid antibodies in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura*. Blood, 1994. **84**(12): p. 4203-8.
53. Bidot, C.J., et al., *Antiphospholipid antibodies in immune thrombocytopenic purpura tend to emerge in exacerbation and decline in remission*. Br J Haematol, 2005. **128**(3): p. 366-72.
54. Gernsheimer, T., *Epidemiology and pathophysiology of immune thrombocytopenic purpura*. Eur J Haematol Suppl, 2008(69): p. 3-8.
55. Galli, M., M. Daldossi, and T. Barbui, *Anti-glycoprotein Ib/IX and IIb/IIIa antibodies in patients with antiphospholipid antibodies*. Thromb Haemost, 1994. **71**(5): p. 571-5.
56. Stiegler, G., et al., *Elevated numbers of reticulated platelets in hyperthyroidism: direct evidence for an increase of thrombopoiesis*. Br J Haematol, 1998. **101**(4): p. 656-8.
57. Cordiano, I., et al., *Autoimmune thrombocytopenia (AITP) and thyroid autoimmune disease (TAD): overlapping syndromes?* Clin Exp Immunol, 1998. **113**(3): p. 373-8.
58. Ioachimescu, A.G., et al., *Thyroid disease in patients with idiopathic thrombocytopenia: a cohort study*. Thyroid, 2007. **17**(11): p. 1137-42.
59. Pegels, J.G., et al., *The Evans syndrome: characterization of the responsible autoantibodies*. Br J Haematol, 1982. **51**(3): p. 445-50.
60. Wang, W., et al., *Immunoregulatory abnormalities in Evans syndrome*. Am J Hematol, 1983. **15**(4): p. 381-90.
61. Rieux-Laucat, F., F. Le Deist, and A. Fischer, *Autoimmune lymphoproliferative syndromes: genetic defects of apoptosis pathways*. Cell Death Differ, 2003. **10**(1): p. 124-33.
62. Cines, D.B., H. Liebman, and R. Stasi, *Pathobiology of secondary immune thrombocytopenia*. Semin Hematol, 2009. **46**(1 Suppl 2): p. S2-14.
63. Hamblin, T.J., D.G. Oscier, and B.J. Young, *Autoimmunity in chronic lymphocytic leukaemia*. J Clin Pathol, 1986. **39**(7): p. 713-6.
64. Dhodapkar, M.V., et al., *Clinical spectrum of clonal proliferations of T-large granular lymphocytes: a T-cell clonopathy of undetermined significance?* Blood, 1994. **84**(5): p. 1620-7.
65. Martinelli, G., et al., *Incidence and prognostic significance of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with Hodgkin's disease in complete hematological remission*. Haematologica, 1998. **83**(7): p. 669-70.
66. Hamblin, T.J., *Autoimmune complications of chronic lymphocytic leukemia*. Semin Oncol, 2006. **33**(2): p. 230-9.
67. Ergas, D., et al., *T-gamma large granular lymphocyte leukemia associated with amegakaryocytic thrombocytopenic purpura, Sjogren's syndrome, and polyglandular autoimmune syndrome type II, with subsequent development of pure red cell aplasia*. Am J Hematol, 2002. **69**(2): p. 132-4.
68. Abrams, D.I., et al., *Antibodies to human T-lymphotropic virus type III and development of the acquired immunodeficiency syndrome in homosexual men presenting with immune thrombocytopenia*. Ann Intern Med, 1986. **104**(1): p. 47-50.

69. Murphy, M.F., et al., *Incidence and mechanism of neutropenia and thrombocytopenia in patients with human immunodeficiency virus infection*. Br J Haematol, 1987. **66**(3): p. 337-40.
70. Zon, L.I., C. Arkin, and J.E. Groopman, *Haematologic manifestations of the human immune deficiency virus (HIV)*. Br J Haematol, 1987. **66**(2): p. 251-6.
71. Bahner, I., et al., *Infection of human marrow stroma by human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) is both required and sufficient for HIV-1-induced hematopoietic suppression in vitro: demonstration by gene modification of primary human stroma*. Blood, 1997. **90**(5): p. 1787-98.
72. Kowalska, M.A., et al., *Megakaryocyte precursors, megakaryocytes and platelets express the HIV co-receptor CXCR4 on their surface: determination of response to stromal-derived factor-1 by megakaryocytes and platelets*. Br J Haematol, 1999. **104**(2): p. 220-9.
73. Zucker-Franklin, D. and Y.Z. Cao, *Megakaryocytes of human immunodeficiency virus-infected individuals express viral RNA*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1989. **86**(14): p. 5595-9.
74. Karpatkin, S., M.A. Nardi, and K.B. Hymes, *Sequestration of anti-platelet GPIIIa antibody in rheumatoid factor immune complexes of human immunodeficiency virus 1 thrombocytopenic patients*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1995. **92**(6): p. 2263-7.
75. Li, Z., M.A. Nardi, and S. Karpatkin, *Role of molecular mimicry to HIV-1 peptides in HIV-1-related immunologic thrombocytopenia*. Blood, 2005. **106**(2): p. 572-6.
76. Nardi, M., et al., *Complement-independent, peroxide-induced antibody lysis of platelets in HIV-1-related immune thrombocytopenia*. Cell, 2001. **106**(5): p. 551-61.
77. Rajan, S.K., B.M. Espina, and H.A. Liebman, *Hepatitis C virus-related thrombocytopenia: clinical and laboratory characteristics compared with chronic immune thrombocytopenic purpura*. Br J Haematol, 2005. **129**(6): p. 818-24.
78. Aster, R.H., *Pooling of platelets in the spleen: role in the pathogenesis of "hypersplenic" thrombocytopenia*. J Clin Invest, 1966. **45**(5): p. 645-57.
79. Panzer, S., et al., *Platelet autoantibodies are common in hepatitis C infection, irrespective of the presence of thrombocytopenia*. Eur J Haematol, 2006. **77**(6): p. 513-7.
80. Hamaia, S., C. Li, and J.P. Allain, *The dynamics of hepatitis C virus binding to platelets and 2 mononuclear cell lines*. Blood, 2001. **98**(8): p. 2293-300.
81. Doi, T., et al., *Mechanisms for increment of platelet associated IgG and platelet surface IgG and their implications in immune thrombocytopenia associated with chronic viral liver disease*. Hepatol Res, 2002. **24**(1): p. 23.
82. Bordin, G., et al., *A laboratory and thrombokinetic study of HCV-associated thrombocytopenia: a direct role of HCV in bone marrow exhaustion?* Clin Exp Rheumatol, 1995. **13 Suppl 13**: p. S39-43.
83. Iga, D., et al., *Improvement of thrombocytopenia with disappearance of HCV RNA in patients treated by interferon-alpha therapy: possible etiology of HCV-associated immune thrombocytopenia*. Eur J Haematol, 2005. **75**(5): p. 417-23.

84. de Almeida, A.J., et al., *Hepatitis C virus-associated thrombocytopenia: a controlled prospective, virological study*. Ann Hematol, 2004. **83**(7): p. 434-40.
85. McHutchison, J.G., et al., *Eltrombopag for thrombocytopenia in patients with cirrhosis associated with hepatitis C*. N Engl J Med, 2007. **357**(22): p. 2227-36.
86. Franceschi, F., et al., *Helicobacter pylori and idiopathic thrombocytopenic purpura*. Ann Intern Med, 2004. **140**(9): p. 766-7.
87. Takahashi, T., et al., *Molecular mimicry by Helicobacter pylori CagA protein may be involved in the pathogenesis of H. pylori-associated chronic idiopathic thrombocytopenic purpura*. Br J Haematol, 2004. **124**(1): p. 91-6.
88. Cines, D.B., *ITP: time to "bug off"?* Blood, 2007. **110**(12): p. 3818-3819.
89. Asahi, A., et al., *Helicobacter pylori eradication shifts monocyte FcγRIIB in immune thrombocytopenic purpura patients*. J Clin Invest, 2008. **118**(8): p. 2939-49.
90. Veneri, D., et al., *Analysis of B- and T-cell clonality and HLA class II alleles in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: correlation with Helicobacter pylori infection and response to eradication treatment*. Platelets, 2005. **16**(5): p. 307-11.
91. Stasi, R., et al., *Helicobacter pylori eradication in the management of patients with idiopathic thrombocytopenic purpura*. Am J Med, 2005. **118**(4): p. 414-9.
92. Miller, E., et al., *Idiopathic thrombocytopenic purpura and MMR vaccine*. Arch Dis Child, 2001. **84**(3): p. 227-9.
93. Schattner, A., *Consequence or coincidence? The occurrence, pathogenesis and significance of autoimmune manifestations after viral vaccines*. Vaccine, 2005. **23**(30): p. 3876-86.
94. Neau, D., et al., *Immune thrombocytopenic purpura after recombinant hepatitis B vaccine: retrospective study of seven cases*. Scand J Infect Dis, 1998. **30**(2): p. 115-8.
95. Nieminen, U., et al., *Acute thrombocytopenic purpura following measles, mumps and rubella vaccination. A report on 23 patients*. Acta Paediatr, 1993. **82**(3): p. 267-70.
96. Jadavji, T., D. Scheifele, and S. Halperin, *Thrombocytopenia after immunization of Canadian children, 1992 to 2001*. Pediatr Infect Dis J, 2003. **22**(2): p. 119-22.
97. van den Bemt, P.M., R.H. Meyboom, and A.C. Egberts, *Drug-induced immune thrombocytopenia*. Drug Saf, 2004. **27**(15): p. 1243-52.
98. Aster, R.H. and D.W. Bougie, *Drug-induced immune thrombocytopenia*. N Engl J Med, 2007. **357**(6): p. 580-7.
99. Robb, L.G. and K. Tiedeman, *Idiopathic thrombocytopenic purpura: predictors of chronic disease*. Arch Dis Child, 1990. **65**(5): p. 502-6.
100. Woerner, S.J., C.F. Abildgaard, and B.N. French, *Intracranial hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura*. Pediatrics, 1981. **67**(4): p. 453-60.
101. George, J.N., et al., *Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology*. Blood, 1996. **88**(1): p. 3-40.

102. Mahabir, V.K., et al., *A blinded study of bone marrow examinations in patients with primary immune thrombocytopenia*. Eur J Haematol, 2013. **90**(2): p. 121-6.
103. George, J.N., *Platelet immunoglobulin G: its significance for the evaluation of thrombocytopenia and for understanding the origin of alpha-granule proteins*. Blood, 1990. **76**(5): p. 859-70.
104. Gernsheimer, T., A.H. James, and R. Stasi, *How I treat thrombocytopenia in pregnancy*. Blood, 2013. **121**(1): p. 38-47.
105. Gyan, E., F. Dreyfus, and P. Fenaux, *REFRACTORY THROMBOCYTOPENIA AND NEUTROPENIA: A DIAGNOSTIC CHALLENGE*. 2015, 2015. **7**.
106. Zimmer, J., et al., *Current management of adult idiopathic thrombocytopenic purpura in practice: a cohort study of 201 patients from a single center I*. Clinical & Laboratory Haematology, 2004. **26**(2): p. 137-142.
107. Arnold, D.M. and J.G. Kelton, *Current Options for the Treatment of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura*. Seminars in Hematology, 2007. **44**, **Supplement 5**: p. S12-S23.
108. Stasi, R., et al., *Long-Term observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura*. The American Journal of Medicine, 1995. **98**(5): p. 436-442.
109. Portielje, J.E.A., et al., *Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura*. Blood, 2001. **97**(9): p. 2549-2554.
110. Godeau, B., et al., *Intravenous immunoglobulin or high-dose methylprednisolone, with or without oral prednisone, for adults with untreated severe autoimmune thrombocytopenic purpura: a randomised, multicentre trial*. The Lancet, 2002. **359**(9300): p. 23-29.
111. Mazzucconi, M.G., et al., *Therapy with high-dose dexamethasone (HD-DXM) in previously untreated patients affected by idiopathic thrombocytopenic purpura: a GIMEMA experience*. Blood, 2007. **109**(4): p. 1401-1407.
112. Godeau, B., et al., *Intravenous immunoglobulin for adults with autoimmune thrombocytopenic purpura: results of a randomized trial comparing 0.5 and 1 g/kg b.w*. British Journal of Haematology, 1999. **107**(4): p. 716-719.
113. Provan, D., et al., *International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia*. Blood, 2010. **115**(2): p. 168-186.
114. Bussel, J.B., et al., *Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. The Lancet. **373**(9664): p. 641-648.
115. Kuter, D.J., et al., *Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial*. The Lancet. **371**(9610): p. 395-403.
116. Cuker, A., *Toxicities of the Thrombopoietic Growth Factors*. Seminars in Hematology, 2010. **47**(3): p. 289-298.
117. Gernsheimer, T.B., et al., *Evaluation of bleeding and thrombotic events during long-term use of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP)*. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2010. **8**(6): p. 1372-1382.

118. Kuter, D.J., et al., *Evaluation of bone marrow reticulin formation in chronic immune thrombocytopenia patients treated with romiplostim*. *Blood*, 2009. **114**(18): p. 3748-3756.
119. Arnold, D.M., et al., *Systematic Review: Efficacy and Safety of Rituximab for Adults with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura*. *Annals of Internal Medicine*, 2007. **146**(1): p. 25-33.
120. Patel, V.L., et al., *Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia*. *Blood*, 2012. **119**(25): p. 5989-5995.
121. Medeot, M., et al., *Rituximab therapy in adult patients with relapsed or refractory immune thrombocytopenic purpura: long-term follow-up results*. *European Journal of Haematology*, 2008. **81**(3): p. 165-169.
122. Kojouri, K., et al., *Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications*. *Blood*, 2004. **104**(9): p. 2623-2634.
123. Wu, J.-M., et al., *Laparoscopic splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura*. *The American Journal of Surgery*. **187**(6): p. 720-723.
124. Fabris, F., et al., *Age as the major predictive factor of long-term response to splenectomy in immune thrombocytopenic purpura*. *British Journal of Haematology*, 2001. **112**(3): p. 637-640.
125. Keidar, A., M. Feldman, and A. Szold, *Analysis of outcome of laparoscopic splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura by platelet count*. *American Journal of Hematology*, 2005. **80**(2): p. 95-100.
126. Thomsen, R.W., et al., *Risk for Hospital Contact With Infection in Patients With Splenectomy A Population-Based Cohort Study*. *Annals of Internal Medicine*, 2009. **151**(8): p. 546-555.
127. Schilling, R.F., *Estimating the Risk for Sepsis after Splenectomy in Hereditary Spherocytosis*. *Annals of Internal Medicine*, 1995. **122**(3): p. 187-188.
128. Rubin , L.G. and W. Schaffner *Care of the Asplenic Patient*. *New England Journal of Medicine*, 2014. **371**(4): p. 349-356.
129. Thomsen, R.W., et al., *Risk of venous thromboembolism in splenectomized patients compared with the general population and appendectomized patients: a 10-year nationwide cohort study*. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2010. **8**(6): p. 1413-1416.
130. McMillan, R. and C. Durette, *Long-term outcomes in adults with chronic ITP after splenectomy failure*. *Blood*, 2004. **104**(4): p. 956-960.
131. Bourgeois, E., et al., *Long-term follow-up of chronic autoimmune thrombocytopenic purpura refractory to splenectomy: a prospective analysis*. *British Journal of Haematology*, 2003. **120**(6): p. 1079-1088.
132. Salama, A., et al., *Massive platelet transfusion is a rapidly effective emergency treatment in patients with refractory autoimmune thrombocytopenia*. *Thrombosis and Haemostasis*, 2008. **100**(11): p. 762-765.
133. Spahr, J.E. and G.M. Rodgers, *Treatment of immune-mediated thrombocytopenia purpura with concurrent intravenous immunoglobulin and platelet transfusion: A retrospective review of 40 patients*. *American Journal of Hematology*, 2008. **83**(2): p. 122-125.



134. Salama, A., et al., *Experiences with recombinant FVIIa in the emergency treatment of patients with autoimmune thrombocytopenia: a review of the literature*. *Annals of Hematology*, 2009. **88**(1): p. 11-15.
135. Kalmadi, S., et al., *Epsilon aminocaproic acid reduces transfusion requirements in patients with thrombocytopenic hemorrhage*. *Cancer*, 2006. **107**(1): p. 136-140.
136. *Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy*. *British Journal of Haematology*, 2003. **120**(4): p. 574-596.
137. George, J., et al., *Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology [see comments]*. *Blood*, 1996. **88**(1): p. 3-40.
138. Greaves, M. and E.A. Letsky, *Guidelines on the investigation and management of thrombocytopenia in pregnancy and neonatal alloimmune thrombocytopenia*. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 1997. **104**(10): p. 1108-1108.
139. Stasi, R. and D. Provan, *Management of Immune Thrombocytopenic Purpura in Adults*. *Mayo Clinic Proceedings*. **79**(4): p. 504-522.
140. García-Suárez, J., et al., *HCV-associated thrombocytopenia: clinical characteristics and platelet response after recombinant  $\alpha 2b$ -interferon therapy*. *British Journal of Haematology*, 2000. **110**(1): p. 98-103.
141. Magrin, S., et al., *Hepatitis C viremia in chronic liver disease: Relationship to interferon- $\alpha$  or corticosteroid treatment*. *Hepatology*, 1994. **19**(2): p. 273-279.
142. Hernández, F., et al., *Autoimmune Thrombocytopenia Associated with Hepatitis C Virus Infection*. *Acta Haematologica*, 1998. **99**(4): p. 217-220.
143. Sakuraya, M., et al., *Steroid-refractory chronic idiopathic thrombocytopenic purpura associated with hepatitis C virus infection*. *European Journal of Haematology*, 2002. **68**(1): p. 49-53.
144. McHutchison, J.G., et al., *Eltrombopag for Thrombocytopenia in Patients with Cirrhosis Associated with Hepatitis C*. *New England Journal of Medicine*, 2007. **357**(22): p. 2227-2236.
145. *Zidovudine for the Treatment of Thrombocytopenia Associated with Human Immunodeficiency Virus (HIV) A Prospective Study*. *Annals of Internal Medicine*, 1988. **109**(9): p. 718-721.
146. Carbonara, S., et al., *Response of Severe HIV-Associated Thrombocytopenia to Highly Active Antiretroviral Therapy Including Protease Inhibitors*. *Journal of Infection*, 2001. **42**(4): p. 251-256.
147. Walsh, C., et al., *Thrombocytopenia in Homosexual Patients Prognosis, Response to Therapy, and Prevalence of Antibody to the Retrovirus Associated with the Acquired Immunodeficiency Syndrome*. *Annals of Internal Medicine*, 1985. **103**(4): p. 542-545.
148. Oksenhendler, E., et al., *Response to therapy in 37 patients with HIV-related thrombocytopenic purpura*. *British Journal of Haematology*, 1987. **66**(4): p. 491-495.
149. Scaradavou, A., et al., *Intravenous Anti-D Treatment of Immune Thrombocytopenic Purpura: Experience in 272 Patients*. *Blood*, 1997. **89**(8): p. 2689-2700.

150. Oksenhendler, E., et al., *Splenectomy is safe and effective in human immunodeficiency virus- related immune thrombocytopenia [see comments]*. Blood, 1993. **82**(1): p. 29-32.
151. Stasi, R., et al., *Effects of eradication of Helicobacter pylori infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review*. Blood, 2009. **113**(6): p. 1231-1240.
152. Franchini, M., et al., *Effect of Helicobacter pylori eradication on platelet count in idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review and meta-analysis*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2007. **60**(2): p. 237-246.
153. Koylu, A., et al., *Immune thrombocytopenia: epidemiological and clinical features of 216 patients in northwestern Turkey*. Ann Hematol, 2015. **94**(3): p. 459-66.
154. Stanton, C.J., *Laparoscopic splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). A five-year experience*. Surg Endosc, 1999. **13**(11): p. 1083-6.
155. Mazzucconi, M.G., et al., *Therapy with high-dose dexamethasone (HD-DXM) in previously untreated patients affected by idiopathic thrombocytopenic purpura: a GIMEMA experience*. Blood, 2007. **109**(4): p. 1401-7.
156. Liebman, H.A. and V. Pullarkat, *Diagnosis and management of immune thrombocytopenia in the era of thrombopoietin mimetics*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2011. **2011**: p. 384-90.
157. Duperier, T., et al., *Predictive factors for successful laparoscopic splenectomy in patients with immune thrombocytopenic purpura*. Arch Surg, 2004. **139**(1): p. 61-6; discussion 66.
158. Katkhouda, N., et al., *Predictors of response after laparoscopic splenectomy for immune thrombocytopenic purpura*. Surg Endosc, 2001. **15**(5): p. 484-8.
159. Chen, C.C., et al., *Predictive prognostic factors after splenectomy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura*. Haematologica, 2001. **86**(6): p. 663-4.
160. Vianelli, N., et al., *Efficacy and safety of splenectomy in immune thrombocytopenic purpura: long-term results of 402 cases*. Haematologica, 2005. **90**(1): p. 72-77.
161. Schwartz, J., et al., *Long term follow-up after splenectomy performed for immune thrombocytopenic purpura (ITP)*. Am J Hematol, 2003. **72**(2): p. 94-8.
162. Qu, Y., et al., *Long-term outcomes of laparoscopic splenectomy versus open splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura*. Int Surg, 2014. **99**(3): p. 286-90.
163. Vianelli, N., et al., *Splenectomy as a curative treatment for immune thrombocytopenia: a retrospective analysis of 233 patients with a minimum follow up of 10 years*. Haematologica, 2013. **98**(6): p. 875-80.
164. Yong, M., et al., *Mortality risk in splenectomised patients: a Danish population-based cohort study*. Eur J Intern Med, 2010. **21**(1): p. 12-6.
165. Delaitre, B., et al., *[Laparoscopic splenectomy for hematologic diseases. Study of 275 cases. French Society of Laparoscopic Surgery]*. Ann Chir, 2000. **125**(6): p. 522-9.
166. Boyle, S., et al., *Splenectomy and the incidence of venous thromboembolism and sepsis in patients with immune thrombocytopenia*. Blood, 2013. **121**(23): p. 4782-90.

167. Thomsen, R.W., et al., *Risk of venous thromboembolism in splenectomized patients compared with the general population and appendectomized patients: a 10-year nationwide cohort study.* J Thromb Haemost, 2010. **8**(6): p. 1413-6.
168. Rodeghiero, F. and M. Ruggeri, *Short- and long-term risks of splenectomy for benign haematological disorders: should we revisit the indications?* Br J Haematol, 2012. **158**(1): p. 16-29.
169. Moulis, G., et al., *Rituximab versus splenectomy in persistent or chronic adult primary immune thrombocytopenia: an adjusted comparison of mortality and morbidity.* Am J Hematol, 2014. **89**(1): p. 41-6.

