



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



SPLENEKTOMİ YAPILAN İMMÜN TROMBOSİTOPENİ
OLGULARININ KLİNİK SEYRİ

İÇ HASTALIKLARI
UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet Enis TEZCAN

TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. Muhlis Cem AR
İSTANBUL – 2019

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam ve uzmanlık eğitimim sürecinde bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, insanın uğraştığı branş ve sosyal şartlar ne kadar zor olursa olsun pozitif kalılabileceğini bana gösteren, fahri abim, tez danışmanım Prof. Dr. Muhlis Cem AR' a,

Özellikle sevgili babamın vefatından sonra beni kocaman bir aileymişçesine kucaklayan tüm Hematoloji Bilim Dalı hocalarım, uzmanlarım ve çalışanlarına,

Uzmanlık eğitimim sürecinde bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşarak bana emek veren Anabilim dalı Başkanımız Prof. Dr. Fuat Hulusi Demirelli ve tüm değerli hocalarıma,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma ve uzmanlarıma,

Her zaman yanımda olan sevgili aileme,

Sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mehmet Enis Tezcan

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
KISALTMALAR	iii
TABLO LİSTESİ	iv
I. GİRİŞ VE AMAÇ	1
II.GENEL BİLGİLER	2
III.GEREÇ VE YÖNTEM	12
IV.BULGULAR	14
V.TARTIŞMA	16
VI. SONUÇ	19
VII.TÜRKÇE ÖZET	20
VIII.İNGİLİZCE ÖZET	21
IX.KAYNAKLAR	22

KISALTMALAR

İTP	: İmmun Trombositopeni
İGG	: İmmunglobulin G
İGM	: İmmunglobulin M
İGA	: İmmunglobulin A
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
HİV	: Human İmmunodeficiency Virus (İnsan immünyetmezlik virüsü)
HCV	: Hepatit C virüsü
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
İVİG	: İntravenöz immunglobulin
TPO	: Trombopoetin

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Psödotrombositopeni nedenleri

Tablo 2. Hasta özellikleri

Tablo 3. Tanıdan itibaren 12 ay içinde veya 12. aydan sonra splenektomi yapılmış olmasının yanıtı etkisi

Tablo4. Tanıdan itibaren 3 ay içinde veya 3. aydan sonra splenektomi yapılmış olmasının yanıtı etkisi



I.GİRİŞ VE AMAÇ

İmmun trombositopeni (İTP) çocukluk çağında daha sık olmak üzere her yaşta karşımıza çıkabilen, bağışıklık sisteminin genellikle ortaya koyulamayan bir uyarıyı takiben trombositlere karşı başlattığı otoimmün saldırıyı takiben gelişen edinsel bir kanama bozukluğudur.

Çocukluk çağında ortaya çıkan formu spontan ve/veya kortikosteroid tedavisi ile düzelebilirken, erişkinde görülen İTP genellikle kronikleşme eğilimindedir. Yakın zamana kadar kortikosteroid dirençli veya bağımlı İTP hastalarında 2.sırada gelen tedavi seçeneği splenektomi iken günümüzde tedavi sıralamasına yönelik tartışmalı durumlar söz konusudur. Splenektominin yaşlı ve komorbisitesi olan hasta grubunda olduğu kadar çocuklarda da, yol açabileceği bağışıklık zafiyeti nedeniyle, yapılmak istenmemesi veya yapılamaması, bunun yanında yeni kullanıma giren ilaçlarla dirençli hastalarda başarılı sonuçlar bildirilmiş olması önemli işlevleri olan dalağın çıkarılmasındaki yarar/zarar durumunun sorgulanmasını gerekli kılmıştır.

Splenektomi yeni gelişmelere karşın hala kortikosteroid tedavisine dirençli uygun hasta grubunda en başarılı tedavi seçeneği olarak ortaya çıksa da hastaların yaklaşık üçte birinde splenektomi sonrası tedavi gereksinimi devam etmektedir; ve bu grup hastada yeni ajanlar dahil olmak üzere tedavi başarısı kısıtlı görünmektedir.

Çalışmamızın amacı, İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı tarafından izlenmekte olan splenektomili İTP hastalarının klinik seyir ve tedavi gereksinim durumlarının incelenmesidir.

II.GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Hastalık geçmişte idyopatik trombositopenik purpura, immun trombositopenik purpura, otoimmün trombositopenik purpura gibi çeşitli isimlerle isimlendirilmiştir. Günümüzde purpura ifadesi hastaların sadece bir kısmında purpura bulunması ve tüm hastalarda bu bulguya rastlanmaması sebebiyle kullanılmamaktadır. Hastalığın otoimmün kökeni hakkında bildiklerimizi ifade ettiğinden dolayı, idyopatik kelimesi yerine immun kelimesi kullanılmakta olup, İTP kısaltması günümüzde immun trombositopeni anlamını ifade etmektedir.

2.2. İTP formları

2.2.1. Çocukluk çağında İTP

Çocukluk çağında görülen İTP insidansı 1.4-6.9/100.000 arasında olan, 1-10 yaş arasında daha sık görülen, sıklığı 4-6 yaşlar arasında pik yapan bir hastalıktır. Genellikle bir viral enfeksiyon gibi tetikleyici bir olay sonrası akut olarak başlayan, tıbbi müdahale olmadan dahi spontan remisyonların izlenebildiği bir hastalık olup, yavaş ve sinsi başlangıçlı ve yüksek oranda kronikleşme eğilimi gösteren erişkin İTP den etyopatogenez ve klinik seyir olarak farklı bir hastalıktır.

2.2.2. Erişkinde görülen İTP

Primer immun trombositopeni (primer İTP), trombositopeni yapabilecek sekonder sebeplerin yokluğunda edinilmiş otoimmün kökenli trombosit yıkımı ve/veya azalmış trombosit üretimi ile giden ve trombositopeni ile prezente olan bir hastalıktır. Trombositopeni için kabul edilen eşik değeri $100 \times 10^9/L$ 'dir (1).

2.2.2.1. Epidemiyoloji:

Toplum bazlı çalışmalar erişkinlerde yıllık İTP insidansının yaklaşık 1-5/100.000 civarında olduğuna işaret etmektedir.(2-5) Erişkinlerde İTP sıklıkla kronik bir seyir

göstermekte olduğundan dolayı İTP prevalansı insidansından hafifçe yüksek olup 12/100.000 civarındadır (6) İTP insidansı yaşla beraber artmaktadır ve 70 yaş üstü bireylerde erkek cinsiyette daha sık olarak izlenmektedir (6,7)

2.2.2.2. Patogenez:

1951 yılında Harrington İTP hastalarından alınan plazma örneklerinin sağlıklı kontrollerde trombositopeni ortaya çıkarabileceğini göstermiş (8) ve bu tarihten itibaren otoantikor aracılıklı trombosit yıkımı İTP de gözlenen trombosit yıkımının altındaki ana mekanizma olarak addedilmiştir. Saptanan otoantikorların büyük çoğunluğu IgG alt tipinde olmakla birlikte, bazı hastalarda IgM ve IgA alt tipinde otoantikorlar da saptanmıştır (9). İTP’de görülen trombosit otoantikorları sıklıkla Glikoprotein 1b/9 ve 2b/3a’yı hedef almaktadır. Gerek bazı hastalarda antijen-spesifik otoantikorların tespit edilememesi, gerekse bazı hastalarda otoantikor varlığının sebat etmesine rağmen remisyon elde edilmesi tanımlanan otoantikorların patogenezde tek başına sorumlu tutulamayacağını düşündürmektedir.

Yapılan çalışmalar, İTP’de B hücre aracılıklı otoantikor oluşumu yanında B hücre iç dengesinin bozulması, B/T hücre oranının bozulması, T hücreler arasındaki Th1/Th2 oranının bozulması, klasik T hücre alt grupları dışında daha yeni olarak tanımlanan Th17, Th 22 gibi T lenfosit alt gruplarının rolü, trombositlerin sitotoksik CD8+ T hücrelerince yıkımı gibi T ve B lenfositler, monosit-makrofajlar, NK hücreler ve dendritik hücreleri de içeren geniş bir hücre topluluğunda izlenen anormalliklerin de immun disregülasyon ve immun aracılıklı hücre yıkımında rol oynadığına işaret etmektedir (10,11).

Hastalığın immun patogenezi hakkındaki çalışmalar devam etmekte ve her geçen gün bu konuda daha fazla çalışma yayınlanmakta olup, immun mekanizma daha iyi anlaşıldıkça hedefe yönelik ve yan etkileri daha az olan tedavilerin geliştirilmesi umut edilmektedir.

2.2.2.3. Klinik bulgular

Hastaların 1/5 ila 1/3 lük bir kısmı asemptomatik olabilir (12,13). Semptomlar bazı hastalarda ani olarak başlayabilse de sıklıkla beklenen semptomların sinsi bir

şekilde baş göstermesidir. Semptom görülen hastalarda sıklıkla trombositopeni ile ilişkili mukoza ve cilt kanamaları görülür. Peteşi, purpura, oral mukozada kanamalı büller izlenebilir. İTP de hayatı tehdit eden intrakranyal kanama, gastrointestinal sistem kanaması, ciddi menstruel kanama ve hematüri gibi ciddi kanamalar nadir görülür. Hastalık başlangıcı esnasında ciddi kanama ile prezente olma oranı %1 in altındadır (14) Patogenezi tam açıklanamayan bir şekilde hastalarda halsizlik izlenebilir. Hastalarda hepatosplenomegali, ateş, gece terlemesi gibi bulgular beklenmez ve bu tarz bulguların varlığında trombositopeni yapabilecek diğer sebepleri araştırmak gerekir.

2.2.2.4. Çevresel kan bulguları

Trombositopeni: Trombositopeni İTP nin tanımlayıcı ve olmazsa olmaz laboratuvar bulgusudur. İTP de trombositopeni için eşik değer $100 \times 10^9/L$ olarak tanımlanmıştır. Bu yeni eşik değerinin altında yatan mantık trombosit sayısı 100 ila 150×10^9 arasında olan vakalarda perisistan trombositopeni gelişme oranının oldukça düşük olmasıdır (Yaklaşık %7).

Otomatize kan sayımı trombositopeni haricinde normal olmalı, eritrosit ve lökositlerde sayısal anomali bulunmamalıdır.

Periferik yayma bulguları: Periferik yayma trombositopeninin gerçek olduğunu doğrulayıp psödotrombositopeniyi ekarte etmemizi sağlar. Psödotrombositopeni nedenleri tabloda özetlenmiştir.

İTP de periferik yaymada iri trombositler izlenebilir. Trombositler morfoloji olarak normaldir; granül kaybı, uniform olarak küçük trombositler gibi bulguların izlenmesi halinde herediter trombositopeniler gibi sekonder trombositopeni sebepleri ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Hastalarda diğer kan hücre serilerinde yapısal ve sayısal anomaliler bulunmamalıdır. Myeloid seriye ait immatür hücrelerin ve blastların periferik kanda görülmesi, atipik hücre görülmesi, Döhle cisimciği varlığı, şistosit izlenmesi, gözyaşı hücrelerinin saptanması, eritrosit ve lökositlerde displazi bulgularının izlenmesi bizi

İTP tanısından uzaklaştırarak trombositopeninin sekonder nedenlerini araştırmaya yönlendirir.

Tablo 1: Psödotrombositopeni nedenleri

1. Kanda dev trombositlerin bulunması
2. EDTA'ya baęlı aglutinasyon
3. Trombosit satellizmi
4. Glikoprotein 2b/3a reseptör antagonistlerinin kullanılması

2.2.2.5. Diğer laboratuvar bulguları:

Hastalarda transaminaz düzeyleri normal olmalıdır. Protrombin zamanı ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı İTP de normal olarak beklenir. LDH, gamma globülin düzeyleri, kreatinin, eritrosit sedimentasyon hızı ve bilirubinler normal olmalıdır. B12 ve folik asit düzeyleri normal olmalı, direkt antiglobulin (Coombs) testi negatif olmalıdır.

2.2.2.6. Tanı

Erişkinde İTP tanısı bir dışlama tanısıdır. İTP de kesin tanı koyduracak spesifik bir klinik bulgu ya da laboratuvar testinin bulunmaması, trombositopeni yapabilecek sekonder sebeplerin sayı olarak oldukça fazla olması İTP tanısındaki zorluklardır. Kanama bulguları ile prezente olan ya da asemptomatik, izole trombositopeni saptanan olgularda trombositopeni yapabilecek sekonder sebeplerin dışlanması ile tanı konulur. İTP de kesin tanı koydurabilecek bir klinik ya da laboratuvar bulgusu yoktur. Düşük sensitivitesi ve klinik sonuçlarla zayıf korelasyonu olmasından dolayı trombosit yüzey antijenlerine karşı gelişen otoantikörlerin bakılması önerilmemektedir.

2.3. İTP sınıflaması

2.3.1. Primer İTP

Bir zamanlar İTP tanımında geçen idyopatik ifadesi günümüz terminolojisinde terk edilmiş, bunun yerine İTP primer ve sekonder olmak üzere iki alt başlığa ayrılmıştır. Primer İTP trombositopeni yapacak sekonder sebeplerin yokluğunda izole olarak trombosit sayısının $100 \times 10^9/L$ den düşük olması şeklinde tanımlanır.

2.3.2. Sekonder İTP

İmmun trombositopeninin altta yatan başka bir eşlik eden durumla (HIV enfeksiyonu, HCV enfeksiyonu, SLE gibi) ilişkili olması durumudur.

2.4. İTP evreleri

2.4.1. Yeni tanı İTP

Tanının başlangıç zamanından itibaren ilk 3 aylık dönemi kapsamaktadır.

2.4.2. Persistan İTP

Tanıdan itibaren 3-12. Aylar arasında spontan veya tedavi ile remisyon sağlanamayan veya tedavi kesildiğinde remisyonun sürdürülemediği olguları ifade eder.

2.4.3. Kronik İTP

12 ay ve daha uzun süreli hastalığı olan İTP olgularını tanımlar.

2.5. Tedavi yanıtının sınıflanması

2.5.1. Tam yanıt

Trombosit sayısının $100 \times 10^9/L$ un üzerinde olması

2.5.2. Yanıt

Tromboist sayısı $30-100 \times 10^9/L$ arasında ve başlangıç trombosit sayısının en az 2 katı elde edilmiş olan olgular

2.5.3. Yanıtsız

Trombosit sayısı $30 \times 10^9/L$ altında ve başlangıç trombosit sayısının 2 katına ulaşamamış olgular.

Trombosit sayısından bağımsız olarak hastanın yanıtı olarak kabul edilebilmesi için kanama bulgularının olmaması gerekmektedir.

2.5.4. Kortikosteroid bağımlılığı

Trombosit sayısının 30×10^9 un üzerinde tutmak veya kanamayı önlemek için devamlı veya aralıklı olarak 2 ay boyunca kortikosteroid tedavi verilmesine ihtiyaç duyulan olgular

2.5.5. Refrakterlik

Refrakter İTP'den bahsedilebilmesi için hastaya splenektomi yapılmış olmalı ve splenektomi sonrası trombositopeniye klinik kanama bulguları veya tedavi gerektirecek klinik koşullar eşlik etmelidir.

2.5.6. Bir veya daha fazla ilaca yanıtsız İTP

Splenektomi yapılmış veya çeşitli sebepler sebebiyle splenektomi yapılamamış olan olgularda kortikosteroid, IVIG, immunsupresif tedavi gibi farklı tedavilere yanıtsız trombositopeni bulunmasıdır.

2.6. İTP'de tedavi

İTP tedavisinin hedefi, hastalarda trombosit sayısını normale getirmek değil, majör kanamayı önleyecek güvenli bir trombosit sayısına ulaşmaktır. İTP de $30 \times 10^9/L$ üzerindeki trombosit değerlerinde kanama oldukça nadirdir. Eşlik eden kanama riskini arttıracak veya antikoagülan/antiagregan ilaç kullanımını gerektirecek koroner arter hastalığı gibi komorbid hastalıkların yokluğunda, trombosit sayısı $30 \times 10^9/L$ üzerinde olan hastalarda tedavisiz izlem önerilebilir. Trombosit sayısı $30 \times 10^9/L$ altında olan veya bu değer üzerinde olup kanama için artmış riski olan hastalar tedavi edilmelidir.

2.6.1. Birinci seri tedavi

2.6.1.1. Glukokortikoidler

Glukokortikoidler İTP tedavisinde birinci seride en sık tercih edilen ilaçlardır. Kortikosteroid içeren rejimler arasında en yaygın kullanılanları yüksek doz deksametazon (4 gün boyunca günde 40 mg deksametazon, ayda bir kez) ve 2-4 hafta boyunca 1mg/kg dozunda takiben kademeli olarak doz azaltılması şeklinde kullanılan oral metilprednisolon rejimleridir. Kortikosteroidler erken dönemde hastaların yaklaşık 2/3 ünde trombosit sayısını yükseltirler, ancak uzun dönem tam yanıt oranları %20 civarındadır. Cushingoid görünüm, hipertansiyon, hiperglisemi, osteopeni ve osteoporoz, immunsupresyon ve enfeksiyonlara yatkınlık oluşturmaları kullanımını sınırlayan yan etkileridir.

2.6.1.2. İntravenöz İmmunglobulin(İVİG)

İTP tedavisinde İVİG 1gr/kg/gün dozunda, 1 veya 2 gün süre ile kullanılır. Glukokortikoidler ile trombosit sayısını yükseltmedeki etkinliği benzerdir ve trombosit sayısını glukokortikoidlerden daha hızlı yükseltir. Baş ağrısı, hipertansiyon ve volüm yüklenmesi ile ilgili komplikasyonlar, ateş, titreme, aseptik menenjit, tromboz görülebilecek tedavi komplikasyonlarıdır. İVİG ile tedavi pahalıdır. İTP de İVİG tedavisi uzun dönem hastalığı kontrol altına almakta kullanılan rutin bir tedavi olmaktan çok, ciddi kanama veya acilen bir operasyona alınması gereken hastalar gibi acil durumlarda kullanılmaktadır. İVİG transfüzyonu ile İGG tipinde antikorlar aktarılabildiğinden dolayı, ilk seri tedaviye yanıtı olacağı öngörülen ve özellikle rituksimab kullanılması planlanan hastalarda viral serolojik testlerin (özellikle anti-Hbc-İGG) İVİG kullanımından önce bakılması önerilmektedir.

2.6.1.3 Anti-D

İTP tedavisinde 50-75 mg/kg dozunda ve ateş, titreme gibi infüzyon reaksiyonlarına yol açması sebebiyle infüzyon öncesinde premedikasyon verilerek kullanılır. Splenektomi yapılmamış, kan RH grubu pozitif ve Coombs testi negatif olgularda kullanılması önerilir. Hemoliz tedavinin beklenen bir sonucudur. Trombositopeniye eşlik eden hemoliz olması durumunda (Evans sendromu gibi) kullanılmamalıdır. İlacın kullanımı sonrası görülen hemoliz genellikle hafiftir. Akut hemolitik transfüzyon reaksiyonları nadirdir ancak ciddi intravasküler hemoliz, eşlik

eden yaygın damar içi pıhtılaşma ve akut böbrek yetmezliği görülen olgular bildirilmiştir (15,16). Nadir görülen ancak yaşamı tehdit edici bu komplikasyonlar ve etkinliğinin İVİG e benzer olması sebebiyle kullanımı günümüzde büyük ölçüde terk edilmiştir.

2.6.2 İkinci Seri Tedaviler

İTP de ikinci seri tedaviler birinci seri tedaviler ile yanıtızlık olması veya hastaların kortiksteroid bağımlı hale gelmeleri durumlarında gündeme gelir (Bkz. Terimler).

2.6.2.1 Splenektomi

Splenektomi İTP'de otoantikörler ile kaplanmış olan trombositlerin fagosite edilerek parçalandıkları majör alan olan dalağı ve dalaktaki anti-platelet antikör üretiminden sorumlu olabilecek olan lenfositleri vücuttan uzaklaştırarak etki eder.

Spontan remisyon olasılığından dolayı, klinik şartlar aksini gerektirmedikçe splenektomi kararının tanıdan en az 6 ay sonrasına bırakılması önerilir.

Splenektomi sonrası hastaların yaklaşık üçte ikisinde (%66) tam yanıt ve %22 sinde yanıt elde edilir, iki parametre birlikte değerlendirildiğinde %80'in üzerinde başarı şansı mevcuttur (17). Hastaların büyük bir kısmında alınan yanıt uzun dönemde korunurken, %15 civarında hastada relaps görülür. Yaklaşık %14 hastada splenektomi sonrası hiç yanıt alınamaz.

Splenektomi açık cerrahi ya da laparoskopik splenektomi şeklinde yapılabilir, mortalite oranları açık cerrahide (%1) laparoskopik cerrahiye göre (%0.2) daha yüksek olarak karşımıza çıkmaktadır (17).

Splenektomi ile ilişkili riskler arasında cerrahi ile ilişkili kanama gibi riskler ve enfeksiyonlar, tromboz yer alır. Komplikasyon oranı laparoskopik splenektomide %9.6, açık cerrahide %12.9 civarındadır (17).

Splenektomi sonrası en korkulan komplikasyon olan enfeksiyon, genellikle işlem sonrası erken dönemde görülür. Uzun dönemde yaşamı tehdit edici ciddi enfeksiyon görülme sıklığı oldukça düşük olup, %0.73 civarındadır (18). Splenektomi özellikle kapsüllü bakterilerle olan enfeksiyonlara yatkınlığı arttırdığı için, splenektomiden en

az 4 hafta önce veya işlemden 2 hafta sonra pnömokok, meningokok ve Haemofilus İfluenza Tip B aşılarının yapılması önerilir.

Tromboz post-splenektomi diğer bir komplikasyon olup, splenektomi sonrası ilk bir yıl içinde görülme riski en yüksektir, bir yıldan sonra gözlem süresi uzadıkça risk azalmaktadır. İşlem sonrası ilk yıl içinde venöz tromboz izlenme oranı düşüktür (%1.9) ancak genel popülasyona göre artmıştır (%0.3) (19). Tromboz izlenen hastaların yaklaşık yarısında görülen tromboz derin ven tromboz (DVT), dörtte birinde pulmoner tromboemboli, dörtte birinde ise portal veya splenik ven trombozu şeklinde karşımıza çıkmaktadır (19).

2.6.2.2 Rituksimab

Ritüksimab B hücre yüzey antijeni olan CD20' ye karşı geliştirilen kimerik monoklonal antikordur. İTP tedavisinde B hücre sayı ve fonksiyonlarını azaltarak etki eder. Ritüksimab kullanımı ile tam yanıt oranları yaklaşık %40, yanıt oranı ise yaklaşık %60'tır (20). Ancak uzun dönem yanıt oranı %20 civarında olup oldukça düşüktür. Uzun dönem yanıt oranları karşılaştırıldığında rituksimabın plaseboya karşı belirgin bir üstünlüğü bulunamamıştır (%16 vs %7) (21). Ritüksimab kullanımı ile ilişkili yan etkiler alerjik infüzyon reaksiyonları, immunsupresyon, hepatit B reaktivasyonu, progresif multifokal lökoensefakopatidir. Ritüksimab kullanımı ile ilişkili mortalite oranı %2.9 oranında gözükmemektedir, bu oran splenektomi ile karşılaştırıldığında oldukça yüksektir (22).

2.6.2.3 Trombopoetin (TPO) Reseptör Agonistleri

TPO reseptör agonistleri trombopoetin reseptörüne bağlanarak ve bu reseptörleri uyararak megakaryosit ve dolayısıyla trombosit üretimini uyararak trombosit sayısını arttırarak etki eden ilaçlardır. TPO reseptör agonistleri kullanımı ile trombosit sayısında artış 7-14. Günlerde başlar, ortalama 1-4 hafta içinde tedaviye yanıt alınır. Kullanımda olan iki TPO agonisti eltrombopag ve romiplostimdir. Eltrombopag 25/50/75 mg/gün dozlarında oral, romiplostim 1-10 mg/kg dozunda haftada bir subkutan enjeksiyon şeklinde kullanılır. TPO reseptör agonistleri kullanımı ile ilgili korkulan majör yan etkiler kemik iliğinde retikülün lif artışı, tromboz ve ilaç kesilmesini takiben görülebilen rebound trombositopenidir. Eltrombopag kullanımı ile karaciğer enzimlerinde yükselme yaklaşık %13 hastada izlenebilir.

Romiplostim için %60-%80 oranlarında tedavi yanıtı bildirilmiştir (23-26). Splenektomi yapılmış hastalarla karşılaştırıldığında splenektomi yapılmamış hastalarda tedavi başarı oranı daha yüksektir (%61 vs %38) (24). Tedavide en sık görülen yan etki baş ağrısıdır. Tedavi ilişkili ciddi yan etki %8 oranında bildirilmiştir (27). Trombotik olaylar %5-%7 arasında izlenmiştir (24,28,29).

Eltrombopag ile yaklaşık %80 oranında yanıt oranları bildirilmiştir. Yaklaşık %70 oranında hastada ortalama 2.4 yıllık izlem süresinde yanıt korunmuştur (30). Hastaların %14 ünde baş ağrısı, myelofibroz, tromboz gibi yan etkiler sebebiyle tedavi kesilmek zorunda kalınmıştır (31).

2.6.3. Diğer tedaviler

İkinci seri tedavilere yanıtı olmayan İTP hastalarının tedavisi karmaşık bir konudur. Bu durumda kullanılan tedaviler danazol, dapson ve immunsupresif etkili ajanlardır. İmmunsupresif etki gösteren ilaçlar içerisinde azatiyopürin, siklofosfamid, vinka alkaloidleri ve mikofenolat mofetil yer alır. Fostamatinib daha önce en az bir tedaviye yanıtı olmayan hastalarda kullanılacak yeni kullanıma girmiş bir splenik tirozin kinaz inhibitörüdür. Henüz klinik çalışma aşamasındadır. İTP tedavisindeki rolü, uzun dönem yan etkileri hakkında yorum yapabilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. İkinci seriye yanıtı olmayan hastalarda kullanılacak tedaviler ile ilgili standart bir öneri bulunmamaktadır ve tedavinin hasta bazında kişiselleştirilerek ve hasta ve hekim arasında ortak bir karar alınarak seçilmesi önerilir.

III.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hastalar

Çalışmaya İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, Hematoloji BD Polikliniğinde 1986-2017 yılları arasında İTP tanısı almış ve splenektomi yapılmış takipli erişkin hastalar dahil edildi.

3.1.1. Hasta dahil etme ölçütleri

- a. Tanı esnasında 18 yaş ve üzerinde olmak
- b. İTP tanısı bulunmak
- c. Splenektomi geçirmiş olmak
- d. Dosya kayıtlarının çalışmaya veri sağlayacak düzeyde olması

3.2. Çalışma düzeni

Çalışma, geriye dönük bir dosya tarama olarak tasarlanmıştır. Öncelikle İTP tanılı tüm hastalar gözden geçirilmiş, hasta dahil etme ölçütlerine uyanlar çalışmaya alınmıştır. Splenektomi sonrası klinik seyir ve tedavi yanıtları değerlendirilirken Genel Bilgiler kısmında anlatıldığı şekilde Türk Hematoloji Derneği Kılavuzunda yer alan İTP tanım ve tedavi yanıt düzeyleri esas alınmıştır. Hastalarda splenektomiye kadar geçen süre, splenektomi sonrası yanıt oranları, splenektomi sonrası elde edilen yanıtın süresi, splenektomi sonrası nükste verilen tedavilere yanıtlar, kaç dizi tedavi verildiği ve hastaların çalışma sonlandırıldığındaki son hastalık durumları dosya verilerinden incelendi.

3.2. İstatistiksel deęerlendirme

Veriler IBM SPSS Statistics® 2018 yazılımı ile değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistiklerde verilerin normal dağılım göstermemesi nedeni ile sonuçlar ortanca değer olarak verildi.

Splenektomi zamanının yanıtı etkisi araştırılırken Pearson Ki-kare, Fisher Kesin testi kullanılarak hesaplandı.. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



IV.BULGULAR

Çalışmaya 17'si kadın ve 11'i erkek toplam 28 splenektomili İTP hastası dahil edildi. Ortanca takip süresi 106,5 ay (6-312) idi. Olguların ortanca tanı yaşı 32,5 (aralık: 19 - 58) yıl bulundu. Tanıdan splenektomiye kadar geçen süre ortanca 12 aydı. Tanı konulduktan sonra en erken 1. ay, en geç 139. ayda splenektomi yapılmıştı. Splenektominin hemen ardından erken dönemde bakılan hemogram sonuçlarına göre hastaların %75'i (n=21) tam, %11'i (n=3) kısmi yanıtı %14'ü (n=4) ise yanıtızsız idi. Splenektomi sonrası ortanca 6 ayda (aralık : 0,03-120) yanıtızsız hasta sayısı 4'ten 10'a yükselmiş ve söz konusu 10 hastaya yeniden tedavi uygulamak gerekmiştir. Bu 10 hastanın 8'inde kısa süreli kortikosteroid tedavisi, 1 hastada İVİG ve bir hastada azatiyopürin kullanılmıştır. Uygulanan tedaviler sonrası olguların 3'ünde tam, 7'sinde kısmi yanıt olmak üzere, hepsinde yanıt elde edilmiştir. Splenektomi sonrası ilk tedaviye yanıt veren hastaların %50'sinde (n=5) ortanca 2 ay (1-28) sonunda yanıt kaybı gelişmiş ve yeniden tedavi gereksinimi doğmuştur. Bir hastada (%3) splenektomi sonrası portal, mezenterik ve splenik vende tromboz saptanmıştır. Yapılan tetkiklerinde hastada eşlik eden faktör 5 Leiden mutasyonu izlenmiştir. Olgularda splenektomi sonrası ağır enfeksiyon izlenmemiştir.

Hasta özellikleri Tablo 2. de verilmiştir.

Tablo 2. Hasta özellikleri

Cinsiyet (K/E)	17/11
Yaş (ortanca yıl, [aralık])	32,5 (19 - 58)
İzlem (ortanca ay, [aralık])	106,5 (6 - 312)
Splenektomiye kadar geçen süre (ortanca ay, [aralık])	12 (1 - 139)
Splenektomi öncesi trombosit (ortanca /mm ³ [aralık])	25000 (4000 - 300000)
Güncel trombosit sayısı (ortanca /mm ³ [aralık])	279000 (21000 - 365200)
Yanıtızsız hastalarda farklı tedavi sayısı (ortanca [aralık])	1,5 (1 - 4)

Splenektominin erken (3 ay yanıtızlık sonrası) veya geç (tanı sonrası 12. ayın sonunda) yapılmasının yanıt kalıcılığı ile ilişkisi araştırıldığında istatistiksel düzeyde anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (Tablo 3, 4).

Tablo 3. Tanıdan itibaren 12 ay içinde veya 12. aydan sonra splenektomi yapılmış olmasının yanıt etkisi

Splenektomi zamanı	Splenektomiye yanıt				p-değeri
	Tam yanıt	Yanıt	Yanıtız	Toplam	
Tanıdan sonra <12 ay	12	2	2	16	0.90
Tanıdan sonra >12 ay	9	1	2	12	
	21	3	4	28	

Tablo 4. Tanıdan itibaren 3 ay içinde veya 3. aydan sonra splenektomi yapılmış olmasının yanıt etkisi

Splenektomi zamanı	Splenektomiye yanıt				p-değeri
	Tam yanıt	Yanıt	Yanıtız	Toplam	
Tanıdan sonra ≤3 ay	4	0	1	5	0.66
Tanıdan sonra >3ay	17	3	3	23	
	21	3	4	28	

V.TARTIŞMA

Splenektomi yaklaşık 6 dekaddır birinci seri tedavilere yanıtızsız ya da steroid bağımlı İTP hastalarında kullanılan ilk tercih tedavi seçeneği olmuştur. Hakkında en fazla deneyim sahibi olunan, etkinliği ve yan etkileri diğer seçeneklere göre daha çok araştırılmış ikinci seri tedavi modalitesidir. Geri dönüşümsüz invaziv bir prosedür olması, uygulanan hastaları vücutta önemli fizyolojik fonksiyonları olan bir organdan yoksun bırakması ve yeni tedavi seçenekleri ile bildirilen yüksek başarı oranları son zamanlarda ikinci seri tedaviler arasındaki sıralamada splenektominin yeri hakkında tartışmalar doğmasına neden olmuştur.

Splenektomi halen ikinci seri tedavilerde en yüksek yanıt ve uzun dönem remisyon oranları, diğer tedavi seçenekleri ile karşılaştırıldığında daha düşük tedavi ilişkili istenmeyen yan etki ve ölüm oranları ile ilişkili gözükmemektedir. Literatüre benzer şekilde, çalışmamızda splenektomi sonrası %75 tam yanıt, %11 hastada yanıt izlenmiştir. İki parametre beraber değerlendirildiğinde toplam yanıt oranı %86'dır. %14 hastada splenektomiye yanıt alınamamıştır. Splenektomiye yanıt alınan 24 hastanın 6'sında (%24) zaman içinde yanıt kaybı izlenmiş ve ek tedavi gereksinimi doğmuştur. Bir hastada (%0.03) splenektomi sonrası tromboz izlenmiş, bu hastanın yapılan tetkiklerinde eşlik eden homozigot Faktör 5 Leiden mutasyon saptanmıştır. Olgularda splenektomi sonrası ağır enfeksiyon gözlenmemiştir. Görülen komplikasyon oranları literatüre göre daha düşük (tromboz için %1.9 ve ağır enfeksiyon için %0.73) görülmele birlikte, bu durum hasta sayısının azlığı sebebiyle çalışmanın gücünün kısıtlanması ile açıklanabilir.

İkinci seride kullanılabilir diğer seçeneklerden olan rituksimabın uzun dönem yanıt oranları splenektomiye göre düşüktür. Tedavi ile ilişkili istenmeyen yan etki ve ölüm oranları ise splenektomiye göre daha yüksek olarak göze çarpmaktadır. Splenektomiye alternatif olabilecek veya tedavi sıralamasında splenektominin önüne geçebilecek bir tedavi seçeneği olarak gözükmemektedir.

TPO-reseptör agonistleri ile tedavi etkinlik açısından splenektomiye benzer gözükse de, bu ajanlar ile tedavi splenektomiye oranla daha yüksek oranda komplikasyon göstermektedir. Bildirilen komplikasyon oranları göreceli olarak düşük olsa da, tromboz splenektomi ile karşılaştırıldığında daha yüksek oranda karşımıza çıkmaktadır. İmmüsupresif etkilerinin olmaması sebebiyle splenektomide görülen enfeksiyonlara karşı artmış yatkınlık TPO reseptör agonistleri ile tedavide beklenmez. Ek olarak, TPO-reseptör agonistlerinin hastalığın altında yatan primer mekanizmayı düzeltmediği ve farklı bir etki mekanizması üzerinden trombosit sayısını yükselttiği göz önünde bulundurulmalıdır. Bunun anlamı, kaçınılmaz olarak ilaçlar kesildiğinde yüksek oranda yanıt kaybı görülebileceği ve ilaçların kesilmesi sonrası uzun dönem yanıt oranlarının düşük olmasıdır. İlaçların ne kadar süre ile kullanılacağı ve hangi hastalarda kesilmesinin denenebileceği tartışmalıdır. TPO reseptör agonistleri pahalı ilaçlardır ve uzun dönem bu ilaçlarla tedavi ciddi bir maliyet yükünü de beraberinde getirmektedir.

İTP de ikinci seri tedavi seçenekleri söz konusu olduğunda tedavi seçeneklerini bire bir karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Yapılan karşılaştırma ve çıkarımların, seçeneklerin tek tek incelenmiş yanıt ve komplikasyon oranlarının birbirleri ile karşılaştırılarak elde edildiği göz önünde bulundurulmalıdır.

Splenektomiye yanıtız hastalarda tedavi başarısızlığını takiben ikinci serideki diğer tedaviler, kısa süreli düşük doz kortikosteroid tedavisi denenebilir. Çalışmamızda splenektomiye yanıtız 4 hastanın birinde kortikosteroid sonrası tam yanıt izlenmiş ve hasta yanıtını uzun dönemde korumuş, 2 hastada tam yanıt ve yanıt alınmış ancak 3 aydan kısa süre içinde yanıt kaybı ve farklı tedavi gereksinimi domuştur. Bir hastada ise splenektomi başarısızlığını takiben azatiyopürin denenmiş ve yanıt alınmış, yanıt 28 ay boyunca korunmuş ve ardından yanıt kaybı yaşanmış, sonrasında eltrombopag ile tam yanıt izlenmiş ve yanıt 3 ay süre ile korunmuştur. 3 aydan sonra hasta takipten çıkmıştır.

Refrakter İTP hastalarında rituksimab kullanımı değerlendiren ülkemizden 15 hastayı içeren bir seri bulunmaktadır (32). 15 hastanın 7 sinde (%46.7) rituksimaba yanıt alınmış, yanıt alınan hastaların %42.9'u yanıtını bir yıl, %28.6'sı ise iki yıl boyunca korumuştur. Refrakter İTP'nin tedavisi zor ve başarı oranı düşük bir durum olduğu göz önüne alınırsa, splenektomiye yanıtız hastalarda rituksimab kullanımını denemek mantıklı bir seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır. Çalışmamızda splenektomiye refrakter iki hastada takip eden tedavide Rituksimab ile yanıt alınmış ve bir hasta yanıtını 2 ay boyunca korumuş ardından izlemde çıkmış, bir hastada ise rituksimab ile yanıt alınmış ancak ardından erken dönemde yanıt kaybı izlenmiştir.

Splenektomiye yanıtızlık sonrası bir diğer seçenek TPO reseptör agonistleridir. Splenektomiye yanıt alınamayan hastalarda romiplostim ile %90 oranında tedavi yanıtı (33) ve %45 oranında 2 yıllık uzun dönem yanıt (34) elde edilmiştir. Benzer şekilde splenektomi yanıtızlığı sonrası eltrombopag ile %80 oranında yanıt bildirilmiştir (35). Çalışmamızda bir hastada splenektomiye ve takiben immunsupresif tedaviye yanıtızlık izlenmiş ve eltrombopag kullanılmıştır. Hastada tam yanıt elde edilmiş ve 3 ay süre ile yanıt korunmuş, ardından hasta takipten çıkmıştır.

Splenektomi başarısızlığı sonrası diğer ikinci seri tedavilere de yanıt alınamaması durumunda seçilecek tedavi konusunda bir görüş birliği yoktur. Danazol, dapson ve immunsupresif ajanlar, immunsupresif ajanların birbiri ile veya bir TPO reseptör agonisti ile kombinasyonları denenebilir.

VI. SONUÇ

Bu çalışmada splenektomi ile ikinci seri İTP tedavisinde literatüre benzer şekilde hastaların %75'inde tam yanıt ve %11'inde yanıt, iki parametre beraber değerlendirildiğinde toplam %86 oranında yanıt izlendiği gözlenmiştir. Olguların yalnızca birinde komplikasyon gelişmiş, tedavi ile ilişkili ölüm gözlenmemiştir. Splenektominin erken (tanı sonrası ilk 3 ay içinde) veya geç dönemde (3 aydan sonra) yapılmasının yanıtı etkisi arasındaki fark incelendiğinde istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. İTP tedavisinde yeni çıkan seçeneklere rağmen splenektomi yüksek yanıt ve düşük komplikasyon oranları, maliyet etkinliği sebebiyle ikinci seri tedavide halen önemli bir yer tutmaktadır.

VII.TÜRKÇE ÖZET

GİRİŞ: İTP edinilmiş otoimmün kökenli trombosit yıkımı ve/veya yapımında azalma sonucu trombositopeni ve kanama ile karakterize olan bir hastalıktır. İTP tedavisinde birinci seri tedaviler ile başarısızlık sonrası uzun yıllardır splenektomi tercih edilen tedavi seçeneği olmuştur. Son zamanlarda, yeni geliştirilen tedavi seçenekleri ile bildirilen yüksek başarı oranları splenektominin yarar/zarar oranı ve ikinci seri tedavilerdeki sıralaması hakkında tartışmalar doğmasına sebep olmuştur.

AMAÇ: Çalışmamızın amacı splenektomi yapılan İTP hastalarının klinik seyrini ve splenektomiye kısa ve uzun dönemde yanıt oranlarını, splenektomi sonrası ek tedavi gereksinimlerini incelemektir.

BULGULAR: Splenektomi yapılan 28 İTP hastasında erken dönemde %75’inde tam yanıt (n=21), %11’inde kısmi yanıt (n=3) izlenmiştir.%14 hastada (n=4) ise splenektomiye yanıt alınamamıştır. Ortanca 6 ay sonra yanıtız hasta sayısı 4’ten ona yükselmiş ve bu 10 hastada yeniden tedavi gereksinimi doğmuştur. Bu 10 hastanın 3’ünde tam, 7’sinde kısmi olmak üzere uygulanan tedavilere yanıt alınmıştır. 1 hastada (%0.03) splenektomi sonrası portal, mezenterik ve splenik ven trombozu gelişmiştir. Hastaların hiçbirinde ağır infeksiyon izlenmemiştir.

SONUÇ: Splenektomi halen ikinci seri tedaviler arasında tam yanıt ve uzun dönem yanıt oranları en yüksek tedavi seçeneği olarak göze çarpmaktadır. Splenektominin erken (tanıdan itibaren ilk 3 ay içinde) ve geç (3 aydan sonra) yapılmasının yanıt etkisi incelendiğinde istatistiksel anlamlı sonuç saptanmamıştır. Tedavi ilişkili komplikasyon ve ölüm oranları diğer ikinci seri tedavi seçeneklerine göre daha düşük gözükmektedir. Splenektomiye yanıt alınamayan İTP hastalarında diğer ikinci seri tedavi seçenekleri denenebilir. İkinci serideki diğer tedavilerle de yanıt alınamayan hastaların tedavisi konusunda bir görüş birliği yoktur ve bu konuda kanıta dayalı önerilerde bulunabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

ANAHTAR KELİMELEER: İTP, immün trombositopeni, splenektomi

VIII.SUMMARY

INTRODUCTION: ITP is a disease characterized with acquired autoimmune-mediated platelet destruction and/or decreased platelet production resulting in thrombocytopenia and bleeding. In ITP treatment, splenectomy has been the treatment of choice after treatment failure with first-line therapies for many years. Recently, the reported high successful treatment rates with newly developed therapies has caused a debate about benefit/loss ratio of splenectomy and its ranking in second line therapies.

OBJECTIVES: The objective of our study is to assess the clinical course, early and late response rates and the need for additional therapy in ITP patients who have undergone splenectomy.

FINDINGS: Of the 28 ITP patients whom undergone splenectomy early response rates were %75 complete response (n=21), %11 partial response (n=3). In 14 percent of the patients (n=4) there was no response. After a median follow-up time of 6 months, the unresponsive patient numbers has raised from 4 to 10 and for these 10 patients additional therapy was required. Of these 10 patients, 3 had a complete and 7 had a partial response to subsequent therapies. Thrombosis was observed in only one patient (%0.03) after splenectomy. No overwhelming infection was observed in any of the patients.

RESULTS: Splenectomy still seems to be the therapy associated with highest complete response and sustained remission rates. When compared, the impact of the timing of splenectomy on response rates, there was no statistically significant difference between early (defined as 3 months following the diagnosis) and late (defined as after 3 months following the diagnosis) splenectomy. When compared to other second-line treatment options, treatment- related complication and death ratios seems to be lower in splenectomy. In patients who do not response to splenectomy, other second-line treatment choices could be tried. Of patients who do not response to splenectomy and other second-line therapies there isn't a concensus regarding the therapy of choice. Further studies are needed to establish evidence-based recommendations regarding this subject.

KEYWORDS: ITP, immune thrombocytopenia, splenectomy

IX.KAYNAKLAR

1. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, Chong BH, Cines DB, Gernsheimer TB, Godeau B, Grainger J, Greer I, Hunt BJ, Imbach PA, Lyons G, McMillan R, Rodeghiero F, Sanz MA, Tarantino M, Watson S, Young J, Kuter DJ. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115(2): 168–186.
2. Frederiksen H, Schmidt K. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood* 1999; 94:909.
3. Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, et al. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: A critical review of published reports. *Am J Hematol* 2010; 85:174.
4. Abrahamson PE, Hall SA, Feudjo-Tepie M, et al. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura among adults: a population-based study and literature review. *Eur J Haematol* 2009; 83:83.
5. Terrell DR, Beebe LA, Neas BR, et al. Prevalence of primary immune thrombocytopenia in Oklahoma. *Am J Hematol* 2012; 87:848.
6. Terrell DR, Beebe LA, Neas BR, et al. Prevalence of primary immune thrombocytopenia in Oklahoma. *Am J Hematol* 2012; 87:848.
7. Schoonen WM, Kucera G, Coalson J, et al. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. *Br J Haematol* 2009; 145:235.
8. Harrington WJ, Sprague CC, Minnich V, Moore CV, Aulvin RC, Dubach R. Immunologic mechanisms in idiopathic and neonatal thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 1953; 38(3): 433–469.
9. Kiefel V, Freitag E, Kroll H, Santoso S, Mueller-Eckhardt C. Platelet autoantibodies (IgG, IgM, IgA) against glycoproteins IIb/ IIIa and Ib/IX in patients with thrombocytopenia. *Ann Hematol* 1996; 72(4): 280–285.

10. Cao J¹, Zhang C², Han X¹, Cheng H¹, Chen W¹, Qi K¹, Qiao J³, Sun Z³, Wu Q³, Zeng L³, Niu M³, Li L⁴, Xu K^{1,3}. Emerging role of stem cell memory-like T cell in immune thrombocytopenia. *Scand J Immunol*. 2018 Dec 1:e12739. doi: 10.1111/sji.12739.
11. Lyu M^{1,2}, Li Y^{1,3}, Hao Y¹, Lyu C¹, Huang Y¹, Sun B¹, Li H¹, Xue F¹, Liu X¹, Yang R¹. CCR6 defines a subset of activated memory T cells of Th17 potential in immune thrombocytopenia. *Clin Exp Immunol*. 2018 Nov 7. doi: 10.1111/cei.13233
12. Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001; 97:2549.
13. Neylon AJ, Saunders PW, Howard MR, et al. Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population-based cohort of 245 patients. *Br J Haematol* 2003; 122:966.
14. Moulis G, Palmaro A, Montastruc JL, et al. Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. *Blood* 2014; 124:3308.
15. Hong F, Ruiz R, Price H, et al. Safety profile of WinRho anti-D. *Semin Hematol* 1998; 35:9.
16. Gaines AR. Acute onset hemoglobinemia and/or hemoglobinuria and sequelae following Rh(o)(D) immune globulin intravenous administration in immune thrombocytopenic purpura patients. *Blood* 2000; 95:2523.
17. Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, George JN. 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; 104:2623.
18. Schilling RF. Estimating the risk for sepsis after splenectomy in hereditary spherocytosis. *Ann Intern Med* 1995; 122:187.
19. Thomsen RW, Schoonen WM, Farkas DK, 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; 8:1413.

20. Chugh S, Darvish-Kazem S, Lim W, et al. Rituximab plus standard of care for treatment of primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol* 2015; 2:e75.
21. Ghanima W, Khelif A, Waage A, et al. Rituximab as second-line treatment for adult immune thrombocytopenia (the RITP trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385:1653.
22. Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 2007; 146:25.
23. Bussel JB, Kuter DJ, George JN, et al. AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating protein, for chronic ITP. *N Engl J Med* 2006; 355:1672.
24. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371:395.
25. Khellaf M, Michel M, Quittet P, et al. Romiplostim safety and efficacy for immune thrombocytopenia in clinical practice: 2-year results of 72 adults in a romiplostim compassionate-use program. *Blood* 2011; 118:4338.
26. Shirasugi Y, Ando K, Miyazaki K, et al. Romiplostim for the treatment of chronic immune thrombocytopenia in adult Japanese patients: a double-blind, randomized Phase III clinical trial. *Int J Hematol* 2011; 94:71.
27. Kuter DJ, Bussel JB, Newland A, et al. Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: safety and efficacy. *Br J Haematol* 2013; 161:411.
28. Cines DB, Gernsheimer T, Wasser J, et al. Integrated analysis of long-term safety in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP) treated with the thrombopoietin (TPO) receptor agonist romiplostim. *Int J Hematol* 2015; 102:259.
29. Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V, et al. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood* 2009; 113:2161.
30. Saleh MN, Bussel JB, Cheng G, et al. Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: results of the long-term, open-label EXTEND study. *Blood* 2013; 121:537.

31. Wong RSM, Saleh MN, Khelif A, et al. Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study. *Blood* 2017; 130:2527.
32. Hindilerden F, Yönel-Hindilerden İ, Yenerel MN, Nalçacı M, Diz-Küçükkaya R. Rituximab Therapy in Adults with Refractory Symptomatic Immune Thrombocytopenia: Long-Term Follow-Up of 15 Cases. *Turk J Haematol.* 2017 Mar 1;34(1):72-80. doi: 10.4274/tjh.2016.0086. Epub 2016 Apr 22.
33. Kuter DJ, Bussel JB, Newland A, et al. Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: safety and efficacy. *Br J Haematol* 2013;161(3):411-423.
34. Khellaf M, Michel M, Quittet P, et al. Romiplostim safety and efficacy for immune thrombocytopenia in clinical practice: 2-year results of 72 adults in a romiplostim compassionate-use program. *Blood* 2011;118(16):4338-4345.
35. Saleh MN, Bussel JB, Cheng G, et al. thrombocytopenia: results of the long-term, open-label EXTEND study. *Blood* 2013;121(3):537-545.

