

T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HEMATOLOJİK HASTALIKLARDA SPLENEKTOMİNİN
MORTALİTE VE MORBİDİTE ÜZERİNE ETKİSİ

Araş. Grv. Dr. Aysel Pashayeva

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2018

T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HEMATOLOJİK HASTALIKLARDA SPLENEKTOMİNİN
MORTALİTE VE MORBİDİTE ÜZERİNE ETKİSİ

Araş. Grv. Dr. Aysel Pashayeva

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

Tez Danışmanı
Prof.Dr.İbrahim Haznedaroğlu
Prof.Dr.Yahya Büyükaşık

ANKARA

2018

TEŞEKKÜR

Öncelikle uzmanlık eğitimim ve tez çalışmamın tüm aşamalarındaki katkıları ve desteği için, değerli hocalarım ve tez danışmanlarım Prof. Dr. İbrahim Haznedaroğlu'na ve Prof. Dr. Yahya Büyükaşık'a teşekkür ederim.

Hayatım boyunca sevgilerini ve desteklerini esirgemeyen; herşeyimi borçlu olduğum aileme teşekkür ederim.

Son olarak desteklerini esirgemeyen, ne olursa olsun her konuda yardım eden, başta Tural Paşayev olmakla, değerli iş arkadaşlarıma teşekkür ederim.

ÖZET

Pashayeva, A. Hematolojik hastalıklarda splenektominin mortalite ve morbidite üzerine etkisi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi. Ankara, 2018.

Giriş ve Amaç: Splenektomi, hematolojik hastalıklarda önemli bir terapötik yöntem olup; her bir vakadaki risklerin, potansiyel faydalara karşı kıyaslanması şartıyla gerçekleştirilebilir. Bu riskin büyük bir kısmı sadece splenektomiye değil, aynı zamanda splenektominin altında yatan endikasyonuna bağlı gibi de görünmektedir. Son yıllarda splenik korunmaya doğru eğilim artmıştır ve bu da splenektomi sonrası enfeksiyon (OPSI) riskini değil, aynı zamanda uzun vadede kardiyovasküler komplikasyon riskini de önlemiştir. Bu çalışmada, hematolojik hastalıklar için splenektomi ile ilgili deneyimlerimizi 8 yıl boyunca değerlendirmeyi, cerrahi gerektiren hastalıkların endikasyonlarına, komplikasyonlarına ve hematolojik sonuçlarına odaklanmayı hedef aldık.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Hematoloji Polikliniğinde Aralık 2010 ve Ocak 2018 arasında yapılan tanımlayıcı bir analitik çalışmadır. Çalışmada splenektomi yapılan 111 hastanın tıbbi bilgileri retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik özellikleri, operatif endikasyonları, morbidite, mortalite ve klinik sonuçları değerlendirildi. Hematolojik tanı grupları Fisher'in kesin testleri ve Wilcoxon rank-sum testleri kullanılarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışma grubunda yer alan hastaların 62'si (%55,86) kadın, 49'u (%44,14) ise erkektir. Bunun yanı sıra hastaların 77'si (69,37) 40 ve üzeri yaş grubunda iken 34'ü (%30,63) 40 alt yaş grubunda yer almaktadır. Hastaların 76'sına (%68,47) tedavi, 35'ine (%31,53) ise tanı amaçlı splenektomi yapılmıştır. 21 hastada (%18,9) komplikasyon, 16 hastada (%14,46) mortalite görüldü. 6 hastada splenektomi ile ilişkili postoperatif 2 ay mortalite görüldü. Postoperatif 2 ay mortalitenin tamamı malign hastalarda görüldü. Postoperatif 2 ay mortalite ile ECOG performans skoru, Karnofski performans skoru, Charson komorbidite indeksi arasında anlamlı ilişki bulundu. **Sonuçlar:** Hematolojik hastalıklarda elektif splenektominin, maligniteleri olan bireyler dışında çoğu hastada güvenli bir prosedür olduğu sonucuna vardık. Splenektomi endikasyonu, hastaların önceliklerini ve ihtiyaçlarını

dikkate alarak, güncel veya devam eden klinik çalışmalardan ortaya çıkan alternatif stratejilere karşı dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir.

Anahtar Sözcükler: Splenektomi, Hematolojik hastalıklar, Endikasyonlar



ABSTRACT

Pashayeva, A. Effects of splenectomy on mortality and morbidity in patients with hematological diseases. Hacettepe University School of Medicine, Thesis in Internal Medicine Department. Ankara, 2018.

Introduction and Purpose: Splenectomy is an important, yet risky, surgical intervention in patients with certain hematological diseases. Therefore, its benefits should be weighed against potential complications in individual cases. Most of the associated risks seem to be as a result of the underlying hematological disease rather than the procedure itself. In recent years, there is a tendency towards splenic conservation, which has not only decreased the risk of subsequent Overwhelming Post-splenectomy Infections (OPSI) but also long-term cardiovascular morbidity. In this paper, we aim to review the indications and complications of splenectomy procedure in a hematological patient group at our university hospital.

Patients and Methods: This study is a descriptive analytical study conducted at the Hematology Outpatient Clinic of Hacettepe University between December 2010 and January 2018. A total of 111 patients who underwent splenectomy were included in the study. Patient demographics, indications for splenectomy, co-morbidities, mortality, and clinical outcome were evaluated. Hematologic diagnostic groups were compared using Fisher's exact tests and Wilcoxon rank-sum tests.

Results: Of the 111 patients included in the study, 62 (55.9%) were female, and a little over two-thirds (69.4%) were aged 40 years and above. 76 of the participants (68.5%) had therapeutic splenectomy whereas the remainder underwent splenectomy for diagnostic purposes. The complication rate post-splenectomy was 18.9% (21 patients), and the associated mortality rate was 14.5% (16 patients). Of the 16 mortality cases, 6 occurred within 2 months after the procedure, all of which had malignancy. There was a statistically significant association between early postop mortality (2 months postop) and performance status (as evaluated using ECOG and Karnofski performance scores) as well as Charson comorbidity index. **Conclusion:** Our study highlighted the safety of splenectomy in most patient groups except for patients with malignancy. The decision to perform splenectomy should, therefore, be

based on clinical indications and patient needs taking into consideration alternative strategies reported in ongoing or completed clinical trials.

Keywords: Splenectomy, Hematological disease, Indications



İÇİNDEKİLER

1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Dalağın tarihçesi.....	3
2.2.Anatomi.....	3
2.3.Embriyoloji.....	5
2.4.Histoloji.....	6
2.5. Fonksiyon.....	8
2.6.Splenektomi endikasyonları.....	12
2.7.Splenektomi yapılan hematolojik hastalıklar.....	15
2.8.Komplikasyonlar	46
3.BİREYLER VE YÖNTEM.....	54
4.BULGULAR.....	57
5.TARTIŞMA.....	79
6.SONUÇLAR.....	84
KAYNAKLAR.....	85
ETİK KURUL ONAYI.....	90

SİMGELER VE KISALTMALAR

ATP	Adenozin trifosfat
DAT	Direk antiglobulin testi
G6PD	Glukoz 6-fosfat dehidrogenaz eksikliği
GİK	Gastrointestinal kanama
Hb	Hemoglobin
HbS	Hemoglobin S
Hct	Hematokrit
HE	Hereditör Eliptositoz
HE	Hereditör Eliptositoz
HO	Hereditör Ovalositoz
HS	Hereditör Sferositoz
İgA	İmmunoglobulin A
İgE	İmmunoglobulin E
İgG	İmmunoglobulin G
İgM	İmmunoglobulin M
İKK	İntrakraniyal kanama
İTP	İmmün trombositopenik purpura
LDH	Laktat dehidrogenaz
Lök	Lökosit
MF	Miyelofibrosis
NHL	Non-Hodgkin lenfoma
Nöt	Nötrofil
OHA	Orak hücreli anemi
OİHA	Otoimmün hemolitik anemi
OPSİ	Oportünistik postsplenektomi enfeksiyon
PCH	Paroksizmal hemoglobinüri
PH	Pulmoner hipertansiyon
PY	Periferik yayma
Plt	Platelet
SAH	Soğuk aglutinin hastalığı
SMZL	Splenik marjinal zon lenfoma
TPO-RA	Trombopoetin reseptör agonisti
TI-2	Thymus independent type 2
TTP	Trombotik trombositopenik purpura
VWF	von Willebrand faktör

TABLÖLAR VE ŐEKİLLER

Tablo 2.1. Splenektominin mutlak endikasyonları	12
Tablo 2.2 Splenektominin rölâtif endikasyonları	13
Tablo 2.3. Herediter Sferositozun klasifikasyonu ve splenektomi endikasyonu	17
Tablo 2.4.Otoimmün hemolitik anemi (OIHA) klasifikasyonu	26
Tablo 2.5. Otoimmün hemolitik anemi (OIHA) tanı kriterleri	28
Tablo 2.6. Splenektominin komplikasyonları	46
Tablo 2.7. Elektif ve acil splenektomide zamanlama ve aşılama tiplerine Britanya Hematoloji kılavuzunun özeti	53
Tablo 4.1. Çalışma grubu cinsiyet ve yaş değişkeni dağılımı	57
Tablo 4.2. Splenektomi nedeni değişkenine göre cinsiyet ve yaş değişkeni dağılımı	57
Tablo 4.3. Son tanı değişkeni frekans ve yüzde değerleri	58
Tablo 4.4. Komplikasyon değişkeni frekans ve yüzde değerleri	59
Tablo 4.5. Endikasyon değişkeni frekans ve yüzde değerleri	59
Tablo 4.6. Splenektomi sonuç değişkeni frekans ve yüzde değerleri	60
Tablo 4.7. Yaşam durumu değişkeni frekans ve yüzde değerleri	60
Tablo 4.8. Splenektomi komplikasyon süresi değişkeni frekans ve yüzde değerleri	61
Tablo 4.9. Splenektomi ölüm süresi değişkeni frekans ve yüzde değerleri	62
Tablo 4.10.Perioperatif splenektomiye bağı mortalite değişkeni frekans ve yüzde değerleri	63
Tablo 4.11.Postoperatif splenektomiye bağı mortalite değişkeni frekans ve yüzde değerleri	63
Tablo 4.12.Splenektomi nedeni değişkeni bağımsızlık testi sonuçları	64
Tablo 4.13.Son tanı değişkeni bağımsızlık testi sonuçları	65
Tablo 4.14. Malin/değıl değişkeni bağımsızlık testi sonuçları	66
Tablo 4.15. Yaş grubu değişkeni bağımsızlık testi sonuçları	67
Tablo 4.16. Yaş_K_B_40 değişkeni bağımsızlık testi sonuçları	68
Tablo 4.17. ECOG değişkeni bağımsızlık testi sonuçları	69
Tablo 4.18. Karnofsky değişkeni bağımsızlık testi sonuçları	70
Tablo 4.19. Charlson komorbidite indeksi değişkeni bağımsızlık testi sonuçları	71
Tablo 4.20. HB ölçümleri betimsel istatistikleri	72

Tablo 4.21. HB ölçümleri karşılaştırma analizleri	73
Tablo 4.22.Lök ölçümleri betimsel istatistikleri	73
Tablo 4.23.Lök ölçümleri karşılaştırma analizleri	74
Tablo 4.24.Nötrofil ölçümleri betimsel istatistikleri	75
Tablo 4.25. Nötrofil ölçümleri karşılaştırma analizleri	75
Tablo 4.26.PLT ölçümleri betimsel istatistikleri	76
Tablo 4.27. PLT ölçümleri karşılaştırma analizleri	77
Tablo 4.28. Sağ kalım analizi sonuçları	78
Şekil 4.1. Splenektomi nedenine göre sağ kalım analizi	78



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Aristotel tarafından asplenik durumun yaşamla uyumlu olduğu belirtilmesine rağmen, işlevinin ve anatomisinin karmaşıklığı hala medikal ve bilimsel çalışmaların önemli bir konusudur [1].

1952 yılında King ve Schumacher, splenektomi sonrası enfeksiyon (OPSI) riskine dikkat çekmiş, o zamandan beri splenektomi yapılmasına coşku azalmıştır [2].

Dalak son derece önemli hematolojik ve immünolojik fonksiyonlara hizmet eder. Hematolojik durumlarda dalak genellikle büyür. Bu kan hücrelerinin, özellikle trombositlerin tahrip olmasına neden olur ve hemolitik koşullarda kırmızı hücre yıkımı ve demir aşırı yüklenmesinin sebebi olur. Masif genişleme ayrıca dalağı yaralanma riski ve intraperitoneal hemorajiye maruz bırakır. Nadiren, hastanın günlük aktivitelerini kısıtladığı kadar büyük olur. Genellikle hematolojik hastalıklarda total splenektomi yapılır. Nadiren, kısmi splenektomi, Gaucher hastalığı gibi bazı metabolik durumlarda endike olabilir [3]. Retikülo-endotelyal sistemin bir parçası olarak ve kardiyak debinin % 25'ini alarak, portal dolaşımda karaciğerin 'Kupffer' hücrelerinin fagositik rolüne benzer şekilde kan yoluyla taşınan antijenlere karşı verilen immünolojik yanıtın önemli bir kısmını oluşturur. Dalak, antikor yapımından ve bakterilerin, yaşlı, antikor kaplı ve hasarlı kan hücrelerinin çıkarılmasından sorumlu olduğu için, asplenik hastaların bağışıklık sistemi baskılanmıştır. Bu nedenle splenektomili hastalarda pnömoni, menenjit, hemofili influenzae (Hib) grip, sepsis, nozokomiyal enfeksiyonlar, babesiosis (kene kaynaklı bir hastalık), sıtma ve diğer paraziter hastalıklar ağır klinik seyre sahip olur. Karaciğer bu işlevi, dalağın yokluğunda yapabilmesine rağmen, daha yüksek seviyelerde spesifik antikor ve sağlam bir kompleman sistemi gerekebilir [4].

Splenektomi, elektif splenektominin ana endikasyonunu oluşturan benign veya malign hematolojik hastalıkların tanı ve tedavisinde önemli bir yöntemdir. Minimal invaziv yaklaşımların ve özellikle de laparoskopinin yanı sıra monoklonal antikor tedavisinin gelişmesiyle, son yıllarda hematolojik hastalıklar için splenektominin endikasyonları ve sonuçları değişmiştir.

Splenektomi invazif bir girişim olup ‘organ kaybı’ ile sonuçlandığından bu işleme karar vermek için risk/yarar analizinin yapılarak morbidite ve /veya mortalite risklerini belirleyebilecek faktörlerin saptanmasını amaçladık.



2.GENEL BİLGİLER

2.1. Dalağın tarihçesi

Dalak Grekçe (σπλήν-splēn') kelimesinden türetilmiştir ve İngilizce'de huysuz, terslik yapan, melankolik, iç sıkıntısı gibi anlamlara da gelir.

Eski yazılar dalağı, atların ve erkeklerin koşu kapasitesini engelleyen bir organ olarak tanımlamıştır.

Antik Yunan'da, melankolinin kardinal mizahı olan safra üreten organ olarak biliniyordu. Buna Galen, dalak kavramını bir filtre olarak eklemiştir. Shakespeare ve diğer yazarlarda, dalağın neşe, öfke, tükürük, hırs, kötülük, sıkıntı, diğerlerinin yanı sıra çelişen duygularla dolu olduğunu söylemiştir [5].

Dalağın insan yaşamı için çok gerekli bir organ olup olmadığı sorusu 16. yüzyılda Gulielmi Balloni tarafından ilk olarak öne sürülmüştür.1980'lerden sonraki çalışmalardan elde edilen bulgular bu soruyu yeniden gündeme getirmiş ve konuyla ilgili görüşler değişik bir boyut kazanmıştır.

Dalak cerrahisine ait ilk yazılara 16. Yüzyılda rastlanmıştır. 19. yy'ın başlarına kadar yapılan splenektomilerin büyük çoğunluğu ölüm ile sonuçlanmıştır. 1900'lü yıllara gelindiğinde ise splenektomi mortalitesinin %50'nin altına düştüğü ve artan deneyimle beraber daha geniş serilerde %10 oranlarına indiği görülmüştür. Son yüzyılda ise minimal invaziv splenektomi ile ilgili birçok çalışmada mortalite %1'in altına inmiştir.

2.2. Anatomi

Dalak, mide fundusu ile diyafragma arasında, karın boşluğunun sol hipokondriyal bölgesinde yer alan lenfatik sistemin en büyük organı olup, 9. ve 11. kaburgalar arasındaki sol kostal sınırın altındadır. Dalak süngerimsi ve yoğun vaskülarize olduğu için kırmızımsı mor görünür. Sağlıklı bir dalak çoğu bireyde

genellikle palpe edilemez. Korunması ve aynı zamanda organın genişlemesine izin veren zayıf bir dış bağ dokusu kapsülü içinde kaplanmıştır.

Dalak ön ve arka segmente sahiptir ve sol böbreğin üst kutbuna ve pankreasın kuyruğuna dayanır.

Dalakta 3 ayrı sınır vardır: Üst, inferior ve orta. Dalağın üst sınırının anterior ucunda bir çentik vardır.

Dalağın 2 yüzeyi vardır, visseral ve diyafragmatik. İkinci yüzey dışbükey ve pürüzsüzdür, oysa eski yüzey içbükeydir ve çeşitli izlerle düzensizdir.

Splenik hilum mide baskısının inferomedial tarafında bulunur. Splenik hilum sinirler, dalak damarları içerir ve ayrıca splenorenal ve gastrosplenik bağlar için ekler içerir. Yaklaşık olarak 10 cm ila 12 cm arasında boyutta ve 150 gr ila 200 gr ağırlığında, bir kişinin yumruğu büyüklüğündedir. Dalak, 80 yaşına kadar, yaşla birlikte, boyut ve ağırlık olarak azalır [6].

2.2.1. Kan temini ve lenfatikler

Dalak, kardiyak çıkışın % 5'inden fazlasını veya yaklaşık 300 mL / dak.'ı alan yüksek vaskülarize organdır. Dalak, çöliyak trunkusun en büyük dalı olan splenik arterle beslenir. Splenik arter dalak hilusuna ulaşabilmek için splenorenal ligaman içinde yol alır ve mideye gastrosplenik ligaman içinde kısa gastrikler ve gastroepiploicalar dallarını gönderir. Ayrıca kısa gastrik arterlerden de beslenir, buna dalağın kolleteral dolaşımı denir.

Dalağın dolaşımı ile ilgili; açık ve kapalı dolaşım olmak üzere 2 teori ileri sürülmüştür. Açık dolaşım teorisine göre sırasıyla splenik arter, trabeküler arter ve sentral arteriyol yoluyla gelen kan ince dallarla Billroth kordonlarına boşalır ve buradan sinuzoidlere ulaşır.

Kapalı dolaşım teorisine göre ise gelen kan damarları doğrudan sinüzoidlerle ağızlaşırlar ve pulpa venleri, trabeküler venler ve splenik ven yoluyla genel dolaşıma dönerler. Hayvanlarda yapılan kinetik çalışmalar ve insan dalağında gerçekleştirilen

perfüzyon çalışmaları her iki tür dolanımın da geçerli olduğunu ortaya koymuştur [7].

Dalak veni, dalağın venöz drenajına izin verir. Ayrıca hilumdan ilerler ve posteriordan pankreasa doğru ilerler ve daha sonra portal ven oluşturmak için mezenterik ven ile birleşir.

Dalak lenfatik sistemin önemli bir organıdır ve splenik dokuda olmayan, fakat kapsül bölgesinden çıkan lenf damarları içerir. Dalağın lenfatik damarları sadece efferent lenfatik damarlardır, periarteriel lenfatik dokudan başlar ve kapsülün altında bir ağ oluşturarak hilustan çıkıp ilgili lenf nodlarına açılır [8, 9].

2.2.2. Sinirler

Dalağın sempatik innervasyonu çölyak plexusundan gelir.

2.2.3. Fizyolojik varyantlar

Dalakta pek çok doğal fizyolojik varyasyon yoktur. Doğal olarak var olan bazı yaygın varyasyonlar, organ büyüklüğü ile ilişkilidir ve farklılıklar minimaldir. Bununla birlikte, dalağın konjenital anomalileri vardır ve bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, aşağıdakileri içerir:

- Şekil (lobulasyonlar, çentikler ve yarıklar)
- Aksesuar dalak
- Göçebe / yer değiştirmiş dalak
- Polysplenia (Chaudhry hastalığı)

2.3 . Embriyoloji

Dalak 8 mm'lik embriyoda, dorsal mezogastriumun sol yarısının mezenkimal farklılaşmasından oluşmaktadır.

Bazen esas taslaktan biraz uzakta mezenkim hücrelerinin görülmesi ile normal yerinin dışında dalak oluşabilir. Buna aksesuar dalak adı verilir. Populasyonun %14-30'unda aksesuar dalak bulunur. Aksesuar dalak dalak hilusu, gastrosplenik ve splenokolik ligamanlar, gastrokolik ligaman, splenorenal ligaman, büyük omentumda sıklık sırasına göre bulunabilir. Ayrıca mezenter, presakral bölge, adneksler civarında, peritestiküler ve skrotal bölgede de görülebilmektedir.

Dalak, hamileliğin 5.haftasında belirginleşir, 8-9. haftalar arasında ince kan damarları gelişir. 4. ayda beyaz ve kırmızı pulpa teşekkül eder. 6.aydan sonra IgM ve IgG antikorlarının oluştuğuna inanılmaktadır; buna karşın fetal hayat boyunca IgA ve IgE sentezi olmuyor [10].

2.4. Histoloji

Dalak en dıştan periton zarı ile sarılmıştır. Periton, seröz bir zar olup dalağın hilus ve bazı başka bölgelerinde bulunmaz. Peritonun hemen altında, dalağı tümüyle saran bir kapsül bulunur. Kapsül fibroelastik, lif yönünden zengin bir bağ dokusudur. Dalağın orta çizgisindeki hilumda kapsül dalak pulpasına sinirleri ve damarları taşıyan çok sayıda trabekula oluşturur. Dalak pulpasında lenf damarı bulunmaz.

Tespit edilmemiş taze dalağın yüzeyinde parankima içinde beyaz noktalar görünür. Bunlar lenf nodülleridir. Beyaz pulpanın bir bölümünü oluşturur. Lenf nodülleri koyu kırmızı renkte kan hücrelerinden zengin bir doku olan kırmızı pulpa ile çevrelenmiştir. Lenf nodülleri B lenfosit alanlarıdır. T lenfositler nodüllerin çevresinde bulunur. Genişlemiş nodüller splenik nodüller ya da malpighi korpuskülleri olarak isimlendirilirler. Nodüllerin orta kısmında germinal merkez bulunur. Bir arter etrafında lenfositlerin yoğun bir şekilde birikmesi ile oluşur. A.centralis beyaz pulpaya girince etrafını T-lenfositlerden oluşan Periarteriyel lenfatik kılıf (PALS) sarır, kendi beyaz pulpasına ve beyaz pulpanın etrafındaki sinuslara (marjinal sinus) dallar gönderir.

Marginal zon, Beyaz pulpadan kırmızı pulpaya geçerken 80- 100 mikrometre genişlikte olup, bu bölgede marginal sinuslar yer alır. Marjinal sinuslerde hem T hem

de B-lenfositler, dendritik hücreler, makrofajlar, plazma hücreleri bulunur. Dalağın immunolojik aktivitesinin yoğunlaştığı bölgedir [11].

Dalak hacminin yaklaşık % 75'i kırmızı pulpadan oluşur. Kırmızı pulpa çok miktarda kırmızı kan hücresi içerir. Splenik kordonlar (Billroth kordonları) ile ayrılan splenik sinuslardan oluşur. Dalak sinüsleri dalağın primer vasküler yapılarıdır ve kırmızı pulpanın yaklaşık % 30'unu oluştururlar. Yapısı benzersizdir ve dalağın birçok fonksiyonlarının gerçekleştirilmesine izin verir. Geniş bir şekilde birbirine bağlı ağ örgüsünden oluşan sinüsler, kordonlara yansıyan, rastgele ampul benzeri kör uçlu uzantılara sahiptir. Venöz kan sinusleri, birbirleri ile anastomozlaşarak kırmızı pulpa kordonları arasında ağ meydana getiren genişlemiş ven başlangıçlarıdır .

Splenik sinüslerin duvarında düz kas ve perisitler mevcut değildir. Sinüsler, uzun eksenleri paralel, yassı endotel hücreleri ile döşelidir. Endotel hücreleri aşırı uzundur. Bu hücreler retiküler lifler tarafından sarılmıştır. Enine ve uzunlamasına lifler birleşerek endotel hücreler arasındaki boşlukları dolduran makrofajları ve sinuzoid hücrelerini sararlar. Elektron mikroskobu ile, endotel hücreler arasında gerçek boşluklar yoktur. Normalde interendotelial yarıklar dar veya hatta kapalıdır; endotel hücreler arasında sadece minimal interdigitasyonlar olduğundan sadece potansiyel açıklıklar mevcuttur. Endotel hücreler arasındaki aralık 2-3µm olduğundan ancak esnek hücresel elemanlar kırmızı pulpadan sinuzoid lümenine geçebilirler.

Endotel hücreler sıklıkla yabancı antijenlerin ve / veya viral olarak enfekte olmuş hücrelerin vasküler sistemden tanınması ve ardından uzaklaştırılmasında önemli olabilen sitotoksik baskılayıcı Tcell antijeni CDS'yi eksprese eder. Bu fenotipik farklılıklar sinüzoidal endotelial hücrelerin standart endotelden farklı özgün fonksiyonlara sahip olduğunu göstermektedir.

Sinüsler, yoğun olarak paketlenmiş fibroblastlar, kollajen lifleri, makrofajlar ve lenfositlerden oluşan bir ağ örgüsü olan Billroth'un dalak kordonları veya kordları tarafından desteklenir. Merkezi arter kanı beyaz pulpa ve marjinal bölgelere dağıtarak, kırmızı pulpa kordonlarına ince damarlar olarak girer, “kılıflı kılcal” olarak son bulurlar. Bu kılıflı kılcal damarlar dalağa özgüdür ve istenmeyen

materyal ve hücrelerin temizlenmesi için önemlidir. Eritrositler, trombositler, lenfositler ve granülositler kılcal damarlardan geçerek kordonların sıkıca paketlenmiş stroması boyunca süzülürler [12].

2.5. Fonksiyon

Dalak hem immün ve hem de hematopoetik fonksiyonlara sahiptir. Antijen sunma ve immün cevabı başlatma, B ve T lenfositlerin aktivasyonu ve proliferasyonu, antikor üretimi, makromoleküler antijenlerin kandan ayrılması gibi immün fonksiyonları beyaz pulpa üstlenmektedir.

Anormal, yaşlı ve hasarlı eritrositler ve plateletlerin yıkımı, Hb'den Fe'in alınması , erken fetal yaşamda eritrositlerin oluşumu, kanın depolanması gibi hematopoetik fonksiyonları ise kırmızı pulpada olmaktadır.

2.5.1. İmmunolojik Fonksiyonları

Dalaktaki hücreler ve yapının özellikleri nedeniyle antijeni kabul ederek belirli işlemlere tabi tutar ve beyaz pulpada antijenleri yoğunlaştırır. Bu bölgede T ve B lenfositlerin fazla sayıda bulunması, antijene karşı antikor oluşumu ile primer ve sekonder immün cevabın gelişmesini sağlamaktadır. Dalakta bulunan makrofajlar fagositozla yabancı antijenleri ve immün kompleksleri ortamdaki uzaklaştırmaktadır. Daha çok humoral bağışıklıkta rol oynayan dalak, hücresel bağışıklıkta da rol alır.

Kan dolaşımındaki bakterilere karşı spesifik antikor yapılması (kapsüllü yada kapsülsüz bakteriler) T ve B lenfositlerinin olgunlaştırılması, antikorla işaretli hücrelerin fagositozu, tufts ve properdin yapımı gibi immünolojik fonksiyonları vardır. Dalaktaki makrofaj ve histiyositler, antikor yada opsonik proteinle işaretli bakterileri fagosite ederek ortadan kaldırırlar [13].

Dalak kan yoluyla gelen antijenik bilginin bağışıklık sistemine aktarılmasında kilit bir rol oynamaktadır. Genelde bir fagositik filtre ve ana antikor

üretim organı olarak işlev gören bu organın, bu işlevleri yerine getirmek üzere bazı farklanmalar gösterdiği belirlenmiştir. Fagositozun opsoninler aracılığıyla arttırılabildiği bilinmektedir. Çok sayıda opsoninin varlığının saptanmasına karşın bunların en önemlilerinin özgül antikor ve kompleman'ın C3 b bileşenleri olduğu belirlenmiştir. Dalak makrofajlarının, karaciğer makrofajları ile birlikte klasik kompleman aktivasyon sistemindeki bileşenlerden çoğunu sentezleyerek, fagositik aktivitede belirleyici rol oynadığı gösterilmiştir [14]. Özgül antikor geliştirilmesi de primer olarak dalağa bağımlıdır. Dalağın fagositozdaki önemi özellikle non-opsonize ya da kısmi opsonize parçacıkların fagositozu ile kendini göstermektedir. Opsonize parçacıkların ana tutulma bölgesi karaciğerde yerleşmiş mononukleer fagositik sistem hücreleridir. Opsonize olmayan parçacıkların fagositozu karaciğerde gerçekleştirilememektedir. Dalağın bu tür fagositozun gerçekleşmesi için gerekli olduğu düşünülen (yavaş akım ve uzun temas süresi nedeniyle) açık dolaşım sistemine sahip olması, bunun başlıca nedeni olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle bakteriyal yayılımın erken döneminde ana direnç noktasını dalak oluşturmaktadır.

Tuftsın, Ig G'nin Fe fragmanının enzimatik yıkımı sonucu oluşan bir tetrapeptiddir. Bu tetrapeptidin fagositik hücrelerin aktivitesi ve göç etmesinde rol oynadığı gösterilmiştir. Dalağın bu maddenin oluşmasında da rol oynuyor olması, organın fagositik aktivite üzerindeki belirleyici rolünün diğer bir yönünü oluşturmaktadır. Vücuttaki immunkompetan hücrelerin büyük bir bölümü (%25) dalakta yerleşmiştir. Bu nedenle kan yoluyla ulaşan antijenlere karşı immün yanıtın gelişmesinde dalağın özel bir önemi olduğu çeşitli deneysel çalışmalarla gösterilmiştir. Antijenlerin vücuda subkutan, intradermal, intramuskuler ve intraperitoneal gibi diğer yollarla verilmesi durumunda ise dalağın belirleyici bir etkisinin olmadığı anlaşılmıştır. Kan yoluyla ulaşan antijenlerin dalaktaki ilk temas bölgesinin marjinal bölge olduğu düşünülmektedir, erken dönem Ig M sentezinin işlevleri olan dalağın özel olarak önem kazandığı durum, timusa bağımlı olmayan tip 2 antijenlere (thymus independenttype 2 - TI-2) karşı geliştirilen immün yanıttır. Bu tür immün yanıt, T hücrelerinin varlığından bağımsız da olsa T hücreleri tarafından salınan faktörlere bağımlılığıyla karakterizedir. Splenektomiden sonra polisakkarit antijenler olan TI-2 antijenlerine karşı yanıtta belirgin yetersizlik ortaya çıkmaktadır [15]. Bu yanıtın özel olarak marjinal bölge makrofajlarına bağlı olarak gerçekleştiği,

deneysel olarak marjinal bölge makrofajlarının ortamdan uzaklaştırılmasıyla gösterilmiştir. Marjinal bölgedeki B lenfositlerin bu olayda rolü olup olmadığı henüz bilinmemektedir.

2.5.2. Filtrasyon

Dalak kordonların iç yüzeyindeki makrofajlar yabancı maddeleri, partikül ve cisimleri filtre eder ve bunları dolaşımdan temizler. Özellikle pnömokok gibi kapsüllü bakteriler olmak üzere, çok sayıda bakteriyel partikülleri filtre eder. Bu nedenle splenektomi yapılan hastalarda pnömokok sepsisi çok ağır seyredebilir [16]. İntrinsik (membran, hemoglobin, enzim bozuklukları) veya ekstrinsik (antikorlu yada antikorsuz hasar) faktörlerle değişime uğramış eritrositler (sferositler, orak hücreler, rijit hemoglobinli hücreler), granülositler ve trombositler fagositozla ortamdan uzaklaştırılırlar. Normal olarak eritrositler 120 günlük bir hayattan sonra osmotik dengelerini, membran bütünlüğünü kaybederek sferosite dönüşürler ve makrofajlar tarafından yok edilirler. Nötrofillerin dolaşımdaki yarı ömürleri 6 saattir ve nötrofillerde dalak tarafından ortamdan uzaklaştırılırlar. Trombositler normal şartlarda dolaşımda 10 gün kalırlar. Toplam trombosit havuzunun 1/3 ü dalakta sekesterize haldedir. Trombositlerin dalak tarafından fagositozu, ITP gibi patolojik durumlarda artar [17].

2.5.3. Depolama

Dalak, kırmızı pulpa ve venöz sinüsler içinde kan biriktirerek depolama görevinde görmektedir. İnsan dalağı eritrositleri, trombositleri, lenfositleri ve retikülositleri depolamaktadır, ancak bu hücreler, dalak ile sistemik dolaşım arasında sürekli değişilmektedir. Dolaşımdaki trombositlerin %30'u dalakta depolanmaktadır. Splenomegalide dolaşımdaki trombositlerin %80'i dalakta yerleşir ve trombosit harabiyeti arttığı için trombositopeni gelişir.

2.5.4. Hematopoez

Gebeliğin 5. ayına kadar hematopoezin merkezi dalaktır. Hematopoez fetal hayatın 7.ayında son bulur. Erişkinde dalağın hematopoezi normal değildir, fakat dalağın kompensatuar hemopoez yapma özelliği vardır.

2.5.5. Demir Metabolizması Üzerine Etkileri

Dalağın yaşlanmış, anormal, deforme eritrositlerin fagositozu ve yıkımından sonra ortaya çıkan demirin tekrar kullanılması, depolanması gibi fonksiyonları da vardır. Dalak kordonundaki makrofajlar extrasellüler aralıktaki eritrositleri fagosit ederek ortadan kaldırırlar. Hemoglobinin parçalanması ile açığa çıkan protein (globin) aminoasitlere kadar hidrolize edilerek yeni protein yapımında kullanılır. Hemoglobinin hem bölümünden açığa çıkan demir transferin ile birleşip kan yolu ile kemik iliğine taşınarak eritrosit yapımında tekrar kullanılır. Hem'in demir ayrıldıktan sonraki bölümü ise bilirubine dönüştürülüp karaciğer hücrelerince safraya atılır.

2.5.6. Yara İyileşmesi Üzerine Etkileri

Dalakta depolanan T ve B lenfositleriyle trombositlerin, yara iyileşmesinde önemli etkileri vardır.

2.5.7. Malign Tümör Hücreleri Üzerine Etkileri

Yapılan deneysel çalışmalara göre, malign tümör hücreleri dalakta parçalandığı için malign metastazlar dalak tarafından sınırlandırılmaktadırlar.

2.5.8. Dalakın Kan Hacmi Üzerine Etkisi

Dalak, plazma hacmi ve albümin sentezi üzerine düzenleyici etkiler göstermektedir. Kronik masif splenomegalisi olan hastalarda plazma hacmi ve total albümin kitlesi normalin çok üstüne çıkmaktadır.

2.6. Splenektomi endikasyonları

2.6.1. Mutlak endikasyonlar

Mutlak endikasyonlara rüptüre dalak, splenik kistlerin tedavisi ve tüm organ genellikle etkilendiği için apseler ve komşu organları içeren tümör rezeksiyonu dahildir. (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. Splenektominin mutlak endikasyonları

Dalak travması
Dalak rüptürü
Spontan (tropikal splenomegali)
Gecikmiş rüptür (travmadan subkapsüler hematoma)
Dalak apsesi (örn. Tüberküloz enfeksiyonu)
Dalak kistleri
Neoplazma
Komşu tümörün radikal cerrahi onkolojik klirensinin bir parçası olarak, örneğin lokal ileri gastrik karsinom, pankreatik karsinom
Anjiyo
Birincil (nadir)
Splenik arter anevrizması

2.6.2. Rölatif endikasyonlar

Elektif splenektominin ana endikasyonunu benign veya malign hematolojik hastalıklar oluşturur . Minimal invaziv yaklaşımların ve özellikle de laparoskopinin yanı sıra monoklonal antikor tedavisinin gelişmesiyle birlikte, son yıllarda hematolojik hastalık için splenektominin endikasyonları ve sonuçları değişmiştir [18].

Tablo 2.2. Splenektominin rölatif endikasyonları

Hastalık	Splenomegali derecesi	Splenektomi endikasyonu
1.Kan ve retiküloendotelyal hastalık		
a) Hemolitik		
Konjenital hemolitik anemi	+	+++
Edinilmiş hemolitik anemi	++	++
Talasemi	+	+
b) Hematolojik malignite		
Akut lösemi	+	0
Kronik miyeloid lösemi	+++	+
Kronik lenfositik lösemi	++	+
Lenfoma	+	+
c) Miyeloproliferatif bozukluklar		
Polisitemi vera	++	0
Miyeloid metaplazi (miyelofibrozis)	+++	+

2. Enfektif ve inflamatuvar

a) Parazitler (hidatik)	++	+++
b) Protozoal (sıtma)	+++	+
c) İnflamatuvar (Felty sendromu)	++	0

3. Neoplastik

a) Anjiyom	++	0
b) Kistler	++	+++
c) Metastazlar	+	0

4. Kriptojenik

a) Tropikal splenomegali	+++	+
b) Tropikal olmayan splenomegali	+++	+++

5. Konjestif

a) Portal hipertansiyon

i. intrahepatik	+	+
ii. Ekstrahepatik	++	+

6. Metabolik depolama bozuklukları

a) Amiloidoz	++	0
b) Gaucher hastalığı	+++	0

a.Splenomegali derecesi: +++ = işaretli (umbilikusun altında); ++ = orta (costal marjın 4–8 cm altında); + = hafif (4 cm - palpe edilebilir).

b.Splenektomi endikasyonları: +++ = splenektomi ile yararlanma; ++ = splenektomi ile sıklıkla yararlanır; + = splenektomi bazen endikedir.

2.7 . Splenektomi yapılan hematolojik hastalıklar

Splenektomi, hemolitik anemisi olan hastalarda (örn., hereditör sferositoz [HS] ve otoimmün hemolitik anemi) gerçekleştirilir, çünkü intrinsik olarak anormal veya antikorla kaplanmış kırmızı kan hücreleri , splenik makrofajlar tarafından prematür olarak tahrip edilir [2].

Hematolojik hastalarda splenektomi öncesi iki olgu belirlenmelidir. İlk olarak, dalakta, kırmızı hücrelerin aşırı tahribatı, kemik iliği ve periferik kanın incelenmesi ve izotop çalışmaları ile gösterilmesi gerekir.

İkincisi, kemik iliği, dalağın yokluğunda sitopeni düzeltmek için yeterli yeni hücre üretme kapasitesine sahip olmalıdır. Aksi takdirde, sitopeninin geri dönüşü mümkün değildir ve hastanın durumu bozulmaya devam edecektir.

2.7.1 Kongenital hemolitik anemiler

Eritrosit membran bozuklukları

Eritrositin plazma zarı, bu hücrenin antijenik, taşıma ve mekanik özelliklerinin tümünü, özellikle de 120 günlük yaşam süresi boyunca mikrodamarların dar kılcıl kısımlarından tekrarlanan geçiş sırasında büyük pasif deformasyona girme yeteneğini oluşturur. Normal membran kohezyonunun determinantı, çeşitli membran proteinlerinin sitoplazmik alanlarının, spektrin bazlı iskelet ağı ile etkileşimleriyle oluşturulan, fosfolipit iki tabakalı ve zar iskeleti arasındaki “dikey” bağlantı sistemidir. Band 3 ve Rh ile ilişkili glikoprotein (RhAG), bu tür bağları ankirin ile etkileşime girerek sağlar ve bu da β -spektrine bağlanır. Protein 4.2, hem bant 3 hem de ankirine bağlanır ve bant 3 ile ankirin arasındaki etkileşimin aviditesini düzenleyebilir.

Kırmızı hücre zarı bozuklukları, çeşitli membran veya iskelet proteinlerindeki mutasyonlara bağlı olarak kalıtsal hastalıklardır, bu da azalmış kırmızı hücre deforme olabilirliği, azalan yaşam süresi ve eritrositlerin dolaşımdan erken ayrılması ile

sonuçlanır. Kırmızı hücre zar bozuklukları arasında herediter sferositoz, herediter elipstositoz, herediter ovalositoz ve herediter stomatositoz bulunur.

Herediter sferositoz

Herediter sferositoz, Kafkasyalılarda en sık görülen konjenital hemolitik anemidir ve tahmini yaygınlığı 1: 2,000 ile 1: 5,000 arasındadır. Olguların yaklaşık % 75'inde otozomal dominant kalıtım paterni, geriye kalanlar resesif formlar ve *de novo* içerir. Herediter sferositozun temel klinik özellikleri, kompanse edilen ve bazen doğumda ve / veya tekrarlayan kan transfüzyonu, değişken sarılık, splenomegali ve kolelitiyazis arasında değişen ve bazen de transfüzyon gerektiren ciddi hemolitik anemidir.

HS, esas olarak ankirin veya bant 3 ve daha az sıklıkla protein 4.2 veya spektrin içeren kırmızı hücre zar proteinlerinin kusurlarından kaynaklanır. Sitoskeletonun membran integral alanına bağlanmasıyla ilgili olan bu proteinlerin herhangi birinin eksikliği veya disfonksiyonu, yüzey alanı kaybına yol açar ve dalakta seçici olarak sıkışmış olan ozmotik olarak kırılabilir hücrelere yol açar.

Kırmızı hücrelerde ozmotik direncin azalması ve sferositlerin periferik kan yayması üzerinde tanınması, kalıtsal sferositoz tanısı koymak için gerekli olan birincil laboratuvar testidir. Poliacrylamide jel elektroforezi kullanılarak kırmızı hücre zar proteinlerinin analizi, tek tek proteinleri ölçmek ve HS'nin teşhisi ile ilgili protein kusurunu tanımlamak için kullanılır [19].

Splenomegali, HS'li çocuklarda ve erişkinlerde mevcuttur, fakat dalağın büyüklüğü splenektominin bir göstergesi değildir.

Daha ziyade, “ hafif “, “ ılımlı ” veya ‘ şiddetli’ olarak kategorize edilen hemoliz şiddeti (Tablo2.3) klinik sonuç, splenektominin endikasyonlarını ve sonuçlarını belirlemeye yardımcı olur.

Splenektomi hemoliz, kırmızı hücre yaşam süresinde belirgin bir artışa ve pigment safra kesesi insidansında azalmaya neden olur [20]. Bununla birlikte, Oportünistik Post-Splenektomi Enfeksiyonu (OPSI) veya kardiyovasküler

komplasyonlar (miyokardiyal enfarktüs, pulmoner) riski artmıştır. Splenektomi gerçektirme kararında arteriyel hipertansiyon veya periferik arter veya ven trombozu veya pulmoner ven trombozu düşünölmelidir [3][21].

Böylece splenektomi şiddetli hemolizi olan hastalarda rutin olarak önerilmelidir, ılımlı hemolizli ve safra kesesi olan hastalarda veya hafif hastalığı olan hastalarda ertelene bilir [4][21]. Kolesistektomi splenektomi sırasında rutin olarak endikedir, gerçektirildiğinde, pigment safra taşı riski ortadan kalkar [7]. Splenektomi endike olduğunda operasyon 6 yaşından sonra yapılmalıdır. OPSI riski bu yaştan önce daha yüksektir.

Tablo 2.3. Herediter Sferositozun klasifikasyonu ve splenektomi endikasyonu

Kriter	Hafif	İlmlı	Ağır
Hemoglobin (g/dL)	11-15	8 - 12	6 - 8
Reticulosit (%)	3 – 6	> 6	>10
İndirek bilirubin (mmol/dL)	1.7-3.4	> 3.4	> 5.1
Splenektomi	Adeten önerilmiyor	6 yaş-puberte	Eger mümkünse 6 yaştan sonra

Herediter eliptositoz

Kalıtsal eliptositoz, Batı Afrika'da sıtma endemik bölgelerde (yaygınlık % 2) daha yaygın olan, periferik kan yayılması üzerinde eliptik şekilli kırmızı hücrelerin varlığı ile karakterize otozomal dominant bir bozukluktur .Herediter eliptositozlu hastalar genellikle asemptomatiktir, ancak yaklaşık % 10'unda, hidrops

fetalis ve önemli membran fragmantasyonu ve azalmış membran yüzey alanı ile karakterize edilen ciddi varyant herediter piropoikilorositoz gibi birkaç vaka bildirilmiştir. Herediter eliptositoz, defektli bir spektrin dimer-dimer etkileşimi veya defektif bir spektrin-aktin-protein 4.1R birleşim kompleksine bağlı olarak membran iskeletindeki zayıflamış “yatay” bağlantılardan kaynaklanır. Hastalığın şiddeti, membran mekanik stabilitesindeki azalmanın ve buna bağlı olarak zar yüzey alanının kaybı ile ilgilidir. Herediter sferositozda olduğu gibi splenektomi, parçalanmış kırmızı hücrelerin dolaşım ömrünü arttırarak aneminin şiddetini azaltır, ancak kalıtsal eliptositozlu hastaların çok azı cerrahiye ihtiyaç duyar.

Herediter Eliptositoz (HE) ve Herediter Piropoikilositoz (HP), kırmızı hücreye bağlı olarak, periferik yayma üzerinde ovalosit veya eliptositlerin varlığı ile karakterizedir. HE'li hastaların yaklaşık % 90'ı asemptomatiktir, ancak yaklaşık % 10'unda ve hemen hemen tüm HP vakalarında, hastalarda hemen hemen her zaman splenomegali ile ilişkili olan orta derecede kronik hemoliz (düşük hemoglobin veya kompensatuar retikülositoz kanıtlanmıştır) vardır. Splenektomi endikasyonları HS'ye benzerdir; anemi ve çoğu hastada safra kesesi taşı insidansında azalma ile iyi sonuçlar elde edilir [2], [8].

Orak Hücreli Anemi (OHA)

Orak Hücreli Anemi ilk defa 1910 yılında Herrick tarafından 20 yaşında bir hemolitik anemili hastanın periferik yaymasında orak hücrelerin görülmesi ile tanımlanmıştır. Hastanın periferik yaymasında orak hücreler yanında çekirdekli eritrositlerin görülmesi, ayrıca ağır anemi, kalb büyümesi, ikter ve lökositoz bulguları saptanmıştır [22].

Orak hücre sendromları HbS ile beraber olan bir grup hastalığı tanımlamaktadır. Orak hücre anemisi ise HbS'in homozigot fleklini tanımlar. HbS, beta zincirinin NH2 ucunda 6.amino asidi olan Glutamin yerine Valin geçmesi ile yani baz düzeyinde GAG yerine GTG gelmesi ile oluşur.

HbS, hemoglobinopatiler içinde en sık görülenidir, hastalığın merkezi Afrika olmasına karşın göçler ile ABD de en önemli halk sağlığı sorunu olmuştur. Taşıyıcı sıklığı %8-10, hasta sayısı ise 50.000 civarındadır. Ayrıca Karaibler, Orta ve Güney Amerika, Akdeniz bölgesi (Türkiye, Yunanistan), Orta-Doğu ve Hindistan bölgesinde sık görülür.

Fizyopatoloji

Oksijen düzeyi düştüğü zaman HbS polimerize olur, bu polimerlerde eritrositlerin oraklaşmasına neden olur. Oraklaşma hastanın kanındaki oksijen düzeyine, pH'sına ve dehidratasyon derecesine göre değişir.

Oraklaşan eritrositler, dolaşımın viskozitesini artırır böylece dolaşım yavaşlayarak özellikle küçük damarlarda hipoksi ortamına yol açar. Nitrit oksidin oksijen radikalleri tarafından inhibisyonu, bunu aktive eden plasma ksantin oksidazın karaciğerden salınımı, doğal inhibitörlerin düşüklüğü, lipidlerin yüksekliği, doku faktörünün düşüklüğü, vazokonstriksiyon, eritrositlerin endotel adezyonu gibi faktörler bunu etkileyen başlıca faktörlerdir [23].

Oraklaşan hücrelerin bir kısmı reversibldir, normal hale gelir, bir kısmı ise hücre membranlardaki harabiyetten dolayı irreversibldir, bu hücreler damar tıkanıklarına yol açarak, doku hipoksisine, hipokside ağırlı krizler ve organ infarktasyonlarına, sonuçta akut ve kronik doku harabiyetine yol açır [24] .

Oraklaşmayı etkileyen başlıca faktörler; Hemoglobin S miktarı, Hb F miktarı ,dimer hemoglobinler, talasemi, G6PD eksikliği, deoksijenasyon, vasküler staz, ısı, pH, viskozite, eritrosit ortalama hemoglobin konsantrasyonu ve dehidratasyondur .

OHA'nin temel bulguları kronik hemolitik anemi ve iskemik doku harabiyetine yol açan vazokluziv krizdir. Tüm dokular ve organlar risk altında iseler de, venöz sinüslerde yavaş kan akımından, azalmış pH ve oksijen basıncından dolayı dalak, böbrek, kemik iliği daha risklidir.

OHA'de aplastik, hemolitik ve ağırlı (vazookluziv) krizler olmak üzere üç tip kriz vardır.

Aplastik kriz; başlıca parvovirus olmak üzere daha çok enfeksiyonlar ile olur, pansitopeni ve retikülositopeni nedeni ile ağır anemiye yolaçar, 5-10 günde kendiliğinden düzelebilir.

Hemolitik kriz; Hb ve Hkt düzeylerinde düşme, retikülosit düzeyinde artma, ateş ve ikter ile seyredir.

Splenik sekestrasyon krizi; ani kilo kaybı, yorgunluk, solukluk ve büyük dalaktan dolayı karında abdominal dolgunluk yakınması ile başvuran 5 ay-2 yaş arası çocuklarda, Hb ve Hkt düzeylerinde ani düşme ve çok miktarda kanın dalakta göllenmesi ile karakterizedir. Erişkinlerde ise multipl infarktasyonlar ve fibrozis sonucu otosplenektomi görülür.

Ağrılı (Vazo-okluziv) krizler; OHA'nin damgasıdır. Kriz genellikle ağrı ile birliktedir, irreversibl orak hücrelerin damarı tıkaması doku harabiyeti ve nekroz ile sonuçlanır. Azalmış kan akımı bölgesel hipoksi ve asidoza ve iskemik harabiyete yol açar. Genelde 4-6 günde düzelir, bazan haftalarca sürebilir. Ağrı krizi ateş, enfeksiyon, asidoz, dehidratasyon ve soğuğa maruz kalma hızlandırabilir. Bazı hastalarda ise anksiyete ve stress ağrılı krize yol açabilir [25].

Bu hastalığın yönetimi, vaso-tıkayıcı olayların yanı sıra spesifik komplikasyonları önlemek için genel önlemlere dayanır [10]. Genellikle, dalak ilk on yılda ve daha sonra giderek genişler, tekrarlayan vaso-tıkayıcı olaylar ve infarktlar nedeniyle atrofiler, fonksiyonel aspleniye neden olur [11]. Splenik disfonksiyon, özellikle Pnömonokok gibi kapsüllü bakteriler olmak üzere enfeksiyonlara karşı artmış duyarlılığa yol açır.

Orak hücre hastalığında splenektomi endikasyonları arasında şunlar yer alır [10,11]:

- Mutlak yaşamı tehdit eden acil durum olan ve acil durum transfüzyonu gerektiren büyük bir akut sekestrasyon krizinden sonra. Nüks riski % 50'den fazladır ve profilaktik splenektominin göstergesi olarak tartışmayı onaylar [12];

- Karın ağrısına neden olan hipersplenizm ve ayrıca transfüzyon gereksinimlerinin artması, özellikle allo-immünizasyon veya kan ürünlerinin bulunmaması durumunda sorunludur;
- Tekrarlayan enfarktüslerden dolayı asplenia ile gelişen nadir fakat klasik bir komplikasyon olan dalak apsesi;

Talasemi sendromları

Alfa ve beta globin zincirlerinin yapımı bozukluğu sonucu oluşan genetik ve kalıtsal bir hastalıktır. Beta talasemide beta zincir yapımı, alfa talasemide ise alfa zincir yapımı bozuktur.

Talasemi terimi Yunanca, talassa (deniz) ve haimadan (kan) türetilmiştir.

Beta-talasemi üç ana formu içerir: Talasemi Major, değişken olarak "Cooley Anemi" ve "Akdeniz Anemisi", Thalassa Intermedia ve Talasemi Minoru da "beta-talasemi taşıyıcısı", "beta-talasemi özelliği" veya "heterozigot beta- talasemi".

Beta-talasemi Akdeniz ülkelerinde, Orta Doğu, Orta Asya, Hindistan, Güney Çin ve Uzak Doğu'da ve Afrika'nın kuzey kıyılarında ve Güney Amerika'da yaygın olarak görülmektedir. En yüksek taşıyıcı frekans Kıbrıs'ta (% 14), Sardunya'da (% 10.3) ve Güneydoğu Asya'da bildirilmektedir [26].

Beta globin zincirlerinin indirgenmiş miktarı (β^+) veya yokluğu (β^0), kemik iliğindeki eritroid öncüllerinde çökelen bağırsız alfa globin zincirlerinin nispeten fazla olmasına neden olur; bu da onların erken ölümüne ve dolayısıyla etkisiz eritropoeze yol açır. Globin zincirinin indirgenme derecesi, kromozom 11 üzerinde bulunan beta globin genindeki mutasyonun doğasıyla belirlenir.

Anemiye katkıda bulunan periferik hemoliz, çözünmeyen alfa globin zincirleri periferik eritrositlere zarar verdiğinde ortaya çıkar. Anemi, eritropoietinin üretimini, tipik kemik deformitelerine neden olan, kemik iliğinin (ancak 25 ila 30 katı kadar) yoğun fakat etkisiz genişlemesi ile uyarır. Uzun süreli ve şiddetli anemi

ve artmış eritropoetik disk de hepatosplenomegali ve ekstramedüller eritropoez ile sonuçlanır.

Yıllık kırmızı hücre gereksinimi 180-200 ml / Kg eritrost'i aşarsa (kırmızı hücre biriminin Hct'sinin yaklaşık % 75 olduğu varsayılırsa), splenektomi düşünülmelidir. Splenektomi için endikasyonlar dalak büyümesi, lökopeni ve / veya trombositopeninin semptomları ve iyi şelasyona rağmen artan demir yüklenmesidir [27]. Splenomegali ağırlı hale gelir veya rüptür riski taşır; Hipersplenizm, enfektif veya kanama bozuklukları riskini artıran lökopeni veya trombositopeni ile sonuçlanır.

OPSI riskini azaltmak için beş veya altı yaşına kadar splenektominin ertelenmesi önerilir. Semptomatik safra taşı varlığı bu hastalarda eşlik eden bir kolesistektomi endikasyonudur. Splenektominin sonuçları genellikle hastaların yaklaşık % 75'inde anemi iyileşmesi veya stabilizasyonu ile iyi bir tedavi seçeneğidir [9].

Talasemi intermedia hastalarında splenektomi ile şiddetlenen tromboz riski yüksek olduğundan, trombotik komplikasyonların bilinmesi önemlidir. Önerilen tedavi seçenekleri arasında, cerrahi veya diğer yüksek riskli prosedürlerden önce uygun antikoagülasyon, trombositoz durumunda trombosit anti-agregasyon ajanları (trombosit sayısı 700.000 / mm'den fazladır) ve trombozlu olan hastalarda düşük molekül ağırlıklı heparin vardır.

Talasemi intermedisi olan ve genellikle ciddi hemosiderozu olmayan hastalar, kalp problemlerine daha az eğilimlidir. Ancak, bu grup hastalarda pulmoner hipertansiyon, tromboembolik komplikasyonlar, aşırı postsplenektomi sepsisi ve hepatokarsinom gelişimi sağkalımı azaltabilir.

Talasemi minör bireylerin prognozu mükemmeldir.

Beta thalassemia majörün prognozu, herhangi bir tedavi bulunmadan önce çok kötüydü. Tedavide ilk ilerleme, epizodik kan transfüzyonlarının başlatılmasıydı. Bu tür bir tedavinin uygulanmasıyla hayatta kalma ikinci on yıla uzamıştır, ancak kısa bir süre sonra, çocuklarda hayat kurtaran tedavinin, ergenlik veya erken çocukluk döneminde kalp hastalığından ölümlere neden olduğu saptanmıştır.

Beta talasemi majörlü bireyler için prognoz DFO'nun gelişi ile dramatik olarak düzeldi. Ancak, birçok transfüzyona bağlı hasta, ilerleyici demir birikimini geliştirmeye devam etti.

Kırmızı hücre transfüzyonundaki ilerlemeler ve yeni demir şelatörleri ve şelasyon rejimlerinin ortaya çıkışı, son yıllarda hayatta kalma süresini uzatmıştır [28, 29].

Enzimatik eksiklikler

Eritrosit enzimopatilerinde glükoz-6-fosfat dehidrojenaz (G6PD) eksikliği hakimdir; Diğer çok daha nadir enzimatik defisitler, özellikle Piruvat kinaz eksikliği olmakla Embden-Meyerhof yolunun enzimleri ile ilgilidir.

Pirüvat kinaz eksikliği

Piruvat kinaz eksikliği eritrositlerin enerji oluşturma yolunda (Embden-Meyerhof) görev alan bir enzimdir. Eksikliği ender görülmekle birlikte enerji yolundaki en önemli enzim olan piruvat kinaz eksikliğidir. Sıklıkla kuzey Avrupa kökenli insanlarda görülen bir hastalıktır ve otozomal resesif geçişlidir. Her iki ebeveynden hasarlı genin alınması durumunda ağır hemoliz görülür.

Eritrositlerin normal yaşamlarını devam ettirebilmek için enerjiye gereksinimleri vardır. Eritrositlerde mitokondri bulunmadığından, eritrositler gerekli enerjiyi Embden Meyerhof yolu denilen anaerobik glikolizden elde ederler. Bu yoldaki enzimlerin eksikliğinde (pirüvatkinaz, heksokinaz, vb) glikoliz bozulur. Dolayısıyla eritrositler, enerji gereksinimi sağlanamadığı için yeterli ATP oluşturamazlar. Eritrositler sert, bozuk şekilli, metabolik ve fiziksel olarak zayıflarlar. Hematolojik olarak hastalarda sferositik olmayan büyük ve oval eritrositler ve büzüşmüş hücreler (akantositler) görülür. Eritrositlerdeki piruvat kinaz

aktivitesi normalin %5-20 olacak kadar azalmıştır. Klinik olarak hastalık kendisini değişik şiddetlerde göstere bilir. Orta ve ağır derecede anemi görülebilir. Sıklıkla yenidoğan döneminde kendisini sarılık ile gösterir. Uzun dönemde ise safra kesesi taşları ve hemolitik anemiye bağlı kemik değişiklikleri görülür. Parvovirüs B19 enfeksiyonu ile aplastik kriz meydana gelebilir. Tedavi semptomatiktir ve splenektomi nadiren endikedir.

Glüköz 6-fosfat dehidrogenaz eksikliği

G6PD eksikliği yaygın bir X'e bağlı genetik hastalıktır (dünya çapında tahmini 400 milyon kişi). G6PD enzim eksikliği dünyada en sık görülen eritrosit enzim eksikliğidir.

Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD), tüm hücrelere redüksiyon gücünü oluşturan redükte nikotin adenin dinükleotid fosfatı sağlayan pentoz fosfat yolunun ilk enzimidir. Bu enzimin esas görevi, eritrositleri oksidatif strese karşı korumaktır. NADPH ve redükte glutatyon oluşamaması ile gelişen oksidatif hasar, eritrositlerde hemolize yol açar. X'e bağlı resesif geçiş gösteren bu enzim eksikliğinin sıklığı Akdeniz ülkelerinde, Afrika'da ve Çin'de daha yüksek olmakla birlikte bütün ırk ve etnik gruplarda tanımlanmıştır. G6PD eksikliği ilaçlar veya enfeksiyona sekonder olarak gelişen akut hemolitik anemi atakları, favizm, yenidoğan sarılığı riskinde artma ve kronik nonsferositik anemi şeklinde görülür. Yenidoğan sarılığı şeklinde görülen tipinde kernikterus riski de mevcuttur [30].

G6PD eksikliğinin ana tedavisi; ilaçlar, bakla ve enfeksiyon gibi oksidan strese neden olabilecek durumlardan kaçınmaktır. Genellikle hemoliz kısa süreli ve geçici olup özel bir tedavi gerektirmez. Nadiren kan transfüzyonu gerektirecek kadar ağır anemi gelişebilir. Kesin kural olmamakla birlikte Hb 7gr/dl altında olduğunda ya da Hb 7-9gr/dl ve hemoglobinüri devam ediyorsa transfüzyon önerilmektedir. Splenektominin faydalı olmadığı bildirilmekteyken, E vitamini, selenyum gibi antioksidan ajanların kullanımı tartışmalıdır [31].

2.7.2. Otoimmün hemolitik anemi

Otoimmün hemolitik anemi (OIHA), periferik kanda eritrosit-spesifik otoantikörlerin varlığı ile karakterize, ekstra ve intravasküler hemolize neden olan nadir bir hematolojik hastalıktır [32].

OIHA, birincil veya idyopatik ve lenfoproliferatif bozukluklar, enfeksiyonlar veya hematolojik ve solid tümörler gibi altta yatan hastalıklara sekonder olarak ayrılabilir [33].

Direkt antiglobulin testi (DAT) pozitifliğine ve otoantikörlerin termal özelliklerine dayanan bir diğer sınıflandırmada, sıcak OIHA (sOIHA), soğuk aglütinin hastalığı (SAH) paroksizmal hemoglobinüri (PCH) ve karışık tip OIHA bölünür [35].

Tablo 2.4. Otoimmün hemolitik anemi (OİHA) klasifikasyonu

Sıcak OİHA
Optimal sıcaklık :37°C(0-40)
IGG ve C3d
Anti-Rh antikorlar
Ekstravasküler hemoliz
Soğuk OİHA
Soğuk aglütinin hastalığı
Optimal sıcaklık :4°C (4-34)
İgM ve C3d
Anti-İ otoantikör
İntravasküler hemoliz
Karışık tip OİHA
Optimal sıcaklık :4°C ve 37°C
Sıcak İgG ve soğuk İgM
İntra ve ekstravasküler hemoliz

İnsidans nispeten düşüktür, her yıl 100.000'de 1-3 olarak tahmin edilir, öncelikle yetişkinleri veya immün yetmezlik hastalığı olan çocukları etkiler [36].

Tanı, hemolizin klinik ve serolojik kanıtlarına dayanır ve Tablo 2.5'de özetlenmiştir [1-25].

OIHA tanısı için en direkt parametreler, hemoglobin seviyesi (Hb <10 g / dL) ve retikülositlerin artması, kırmızı kan hücrelerinin nükleer olmayan öncüllerinin periferik yaymada (PY) görülmesidir [24].

Retikülositoz tanı ve takip için önemli bir belirteçtir [24]. Genellikle hemolizdeki diğer belirteçler laktat dehidrojenaz (LDH) ve bilirubin iken, haptoglobin hem intra hem de ekstrasvasküler hemolizde anlamlı olarak azalmıştır [5,23-24]. Ancak sadece DAT pozitifliği OIHA tanısına olanak sağlar [1-25]. Sıcak, soğuk ve karışık tipler arasındaki ayırıcı tanıda monospesifik antiserum (anti-IgG anti-C3d) testi gereklidir [23]. sOIHA'da, hem IgG hem de C3d pozitif olup, soğuk tipler ise izole C3d pozitifliği ile karakterizedir.

Sıcak tip (sOIHA) otoimmün hemolitik aneminin tedavisi öncelikle immünsupresyona dayanmaktadır. Bununla birlikte, birçok hasta tedaviye yeterince cevap vermez ve tedavi edilen hastalarda kontrolsüz, karışık ve / veya uzun süreli immünsüpresyon nedeniyle ciddi yan etkiler gelişebilir. Ne yazık ki, yeni kullanılan terapötik monoklonal antikorlar spesifik değildir ve sıklıkla etkisiz kalmaktadır. Bu nedenle, OIHA için spesifik bir tedavinin geliştirilmesi gereklidir.

Tablo 2.5. Otoimmün hemolitik anemi (OİHA) tanı kriterleri

Labaratuar
Normositik ve ya makrositik anemi
Retikulositozis
Düşük serum haptoglobulin seviyesi
LDH seviyesinin düşmesi
İndirek bilirubin düzeyinin yükselmesi
Direk antiglobulin test (DAT) pozitif
Klinik
Anemi ile ilişkili semptomlar (halsizlik,solukluk)
Sarılık
İlımlı hepatosplenomegali
Ateş, hiperapne, angina ve kalp yetmezliği
Livido retikularis ve akrosiyanoz gibi deri bulguları
Abdominal kramp, baş ağrısı, ateş, Reynaud fenomeni, bacak ve sırt ağrısı ve soğukla temas sonrası paroksizmal soğuk hemaglobinuride gelişen soğuk urtikeri
Altta yatan hastalıklar (prevalans OİHA ,(%))
KLL ve NHL (2.3-4.3,ve 2.6)
İgM gamopati (1.1)
Sistemik lupus eritematozis (6.1)
Çocuklarda immün yetmezlik (5.5 DİYS ve 50 OLPH)
Transplantasyon sonrası (5.6 organ transplantasyonu ve 4.4 kök hücre nakli sonrası)
Ulseratif kolit (1.7)
Solid tümörler
Post-enfeksiyon (mikoplazma ve ya EBV)
İlaçın indüklediği

OİHA:otoimmun hemolitik anemi, KLL: kronik lenfositik lösemi, NHL: non-hodgkin lenfoma, DİYS: değişken immün yetmezlik sendromu, OLPH: Otoimmun lenfoproliferatif hastalık, EBV: Epstein – Barr virusu

Birinci basamak tedavi

Genellikle remisyondan 4-12 ay sonra da devam eden kortikosteroid tedavisidir. Hastaların yaklaşık % 20'sinde kortikosteroid tedavisine direnç ve % 30-40'ında uzun süreli kortiko-bağımlılık gelişir.

İkinci basamak tedavi

Klasik olarak immünsupresyon (siklofosamid, azatioprin, siklosporin) ve / veya splenektomidir. Yüksek dozda kortikosteroid alan, kortikorezistant veya kortikosteroid bağımlılığı olan daha yaşlı hastalar için splenektomi rezerve edilmelidir [13]; [37]. Splenektomi etkili bir ikinci basamak tedavidir ve ilaçsız uzun süreli remisyon sağlayabilir. Uzun vadeli başarı oranları % 50 ile % 60 arasında değişmektedir.

Daha yakın zamanda, olgun B lenfositlerinin yüzeyindeki CD-20 antijenine karşı gelişen ve humoral immünite üzerinde immünsupresif bir etki yapan monoklonal antikor olan rituximab diğer ikinci basamak ilaçların yerini almaktadır. Rituksimab bu nedenle, kortikosteroid tedavisinin başarısızlığından sonra (kortiko-direnç veya kortiko-bağımlılık) splenektomi gibi ikinci basamak tedavi olarak önerilmektedir.

Rituximab, steroid refrakter hastalar ve ameliyat için uygun olmayan adaylar için yararlı bir alternatiftir. Bu monoklonal antikor ile umut verici terapötik değişiklikler ortaya çıkmaktadır.

Soğuk aglütinin aracılı hemoliz, hafif, orta şiddette kronik anemi olarak gelişir. Hemolize ek olarak, klinik belirtiler soğuk kaynaklı dolaşım semptomları; livedo retikularis, Raynaud hastalığı, akrosiyanoz ve nadiren kütanöz nekrozdur. Splenomegali SAH'de belirgin değildir. Hemoglobinüri, paroksizmal soğuk hemoglobininüride ve ya sıcak OIHA'da görülenlerden daha az şiddetli olma eğilimindedir. Hemoliz dalak dışında gerçekleştiğinden SAH tedavisinde splenektominin yeri yoktur.

2.7.3. Trombosit bozuklukları

İmmün trombositopenik purpura

İmmün Trombositopenik Purpura (ITP), genellikle trombosit glikoprotein komplekslerine karşı gelişen bir veya birkaç anti-trombosit antikorunun neden olduğu otoimmün hastalıktır. Retiküloendotelial sistemde ve esas olarak dalakta trombosit yıkımına yol açar. Bu bozukluk izole trombositopeni ile karakterize olup, trombosit sayıları $100.000 / \text{mm}^3$ 'den az $100 \times 10^9 / \text{L}$ olur. ITP, yeni teşhis edilen, persistan (3-12 aylık süre) ve kronik (≥ 12 aylık süre) süre olarak sınıflandırılmıştır.

Erişkinlerde ITP tipik olarak viral veya başka bir hastalığı olmayan sinsi bir başlangıca sahiptir ve normalde kronik bir seyir izler, çocuklarda ITP genellikle kısa ömürlüdür ve 6 ay içinde kendiliğinden iyileşir. Hastalığın semptomları değişken olup, birçok hastada minimal morarma görülürken, diğerlerinde gastrointestinal kanama (GIK), geniş cilt ve mukozal hemoraji yada intrakranial kanama (IKK) gibi ciddi kanamalar görülebilir. Trombositopeninin şiddeti, kanama riski ile tam olarak ilişkili değildir. Ek faktörler (örn. Yaş, yaşam tarzı faktörleri, üremi) kanama riskini etkiler [38].

Plazma TPO, genellikle megakaryositler ve trombositler aracılığıyla hızlandırılmış klirens nedeniyle normal veya minimal olarak yükselir. Aktif sitotoksik CD8^+ T hücreleri bazı hastalarda trombositopeniye katkıda bulunabilir.

Hepatit C, HIV veya *Helicobacter pylori* enfeksiyonu ve sistemik lupus eritematozus, antifosfolipid sendromu veya yaygın değişken immün yetmezlik (hipogamaglobulinemi, CVID) birlikteliği gibi ikincil İTP'ye yol açan potansiyel altta yatan bir etiyoloji, yaklaşık hastaların % 20 'ni oluşturur. Altta yatan bir nedeni bulmak önemlidir, çünkü splenektominin ve diğer yaklaşımların etkinliğini ve güvenliğini etkileyebilir.

Trombosit sayısı $30.000 / \text{mm}^3$ 'ün altına düştüğünde spesifik tedavi endikedir [39]. Fakat aynı zamanda kanama riski, komorbidite varlığı, yaşam tarzı ve travma riskleri de değerlendirilmelidir.

Kanama riski çok faktörlüdür ve değerlendirmesi karmaşıktır. Çoğunlukla, kanama azalmış trombosit sayısı, artan yaş, komorbiditeler (tedavileri dahil), travma riski ve önceki kanama öyküsü ile ilişkilidir. $<30\ 000 / \mu\text{L}$ 'lik bir trombosit sayısı genellikle bir işaretleyici olarak kullanılsa da, kanama, komorbidite varlığı, hastanın yaşam tarzı ve travma riskine bağlı olarak daha düşük ($10\text{-}20\ 000 / \mu\text{L}$) veya daha yüksek ($50\ 000 / \mu\text{L}$) olabilir ve bunların tümü olası ağırlığa göre tartılmalıdır [40].

Oral kortikosteroidlerden (tipik olarak prednizon) oluşan birinci basamak tedavi ile tam remisyon hastaların % 10-30 [41] ve ya yüksek dozlu, deksametazon (YDD) ile hastaların % 60-% 80 arasında gelişir. Azatioprin, siklosporin, siklofosfamid, danazol veya dapson dahil olmak üzere birkaç ikinci seçenek tedavi seçeneği mevcut olup bunlardan biri başka herhangi birinde daha üstün değildir [42]. Rituximab, immünosüpresan etkisi ile, önde gelen anti-trombosit antikörlerinin üretimini azaltır. Hastaların yaklaşık % 60'ında bir yanıt ve hastaların yaklaşık % 40'ında tam remisyon elde olunur. Bugün kullanılan, sentetik trombopoietin reseptörü agonisti olan iki ana ilaç romiplostim ve eltrombopag, yüksek oranda tam yanıtı neden olur. Ancak tedavi sonlandırıldıktan sonra çok sık relaps gelişir.

Splenektomi ve rituximab ile karşılaştırıldığında bu ajanların başlıca dezavantajı belirsiz tedavi süresidir. TPO-RA'lar potansiyel olarak ömür boyu tedaviler olduğundan, uyum gerçek bir sorun olabilir. TPO-RA'ların etkili olması için en az 1-2 hafta gerekir (bu da yanıt verenlerde) . Hastalar hafif ila orta derecede baş ağrısı, miyalji ve gastrointestinal rahatsızlıklar yaşayabilir. Bu ajanların kabul edilebilir kısa ve orta vadeli güvenlik profilleri olduğu görülmekle birlikte, 5 yıldan uzun süreli uzun vadeli güvenlik verileri sınırlıdır [43].

Splenektomi

Kortikosteroid yetersizliği durumunda Splenektomi uzun zamandan beri tercih edilen tedavi olarak kabul edilmiştir [40].

Avantajları

Splenektomi “iyileştirici” dir. Splenektomi, hem trombosit yıkımının primer bölgesini hem de antiplatelet antikör üretiminin önemli bir bölgesini belirsiz fakat büyük bir kısmında yok ederek ITP'yi “iyileştirir”. Hastaların% 85'inde trombosit sayısı hızla artmaktadır. Relapslar, özellikle ameliyattan sonraki ilk 2 yılda karşımıza

çıkart, ancak splenektomiden 5-10 yıl sonra hastaların % 60-65'inin klinik remisyonda kalması, başka bir tedavi ile eşleşmez . 1966-2004 yılları arasında yayınlanan 135 vaka dizisinin sistematik bir derlemesi, % 66'lık bir tam yanıt oranını ve medyan 28 aylık takip süresi ortaya koydu (1-153 ay).

Splenektomi başarısızlığı çoğu tıbbi tedaviye yanıtı tehlikeye atmaz.

Splenektomize ve splenektomi yapılmayan hastalarda TPO-RA ve rituximab eşit derecede etkilidir. Splenektomi sonrası daha az etkili olduğu bilinen tek terapiler intravenöz anti-D immünoglobulin ve muhtemelen dapsondur.

Laparoskopik splenektominin avantajları.

Laparoskopik splenektomi yaygın bir şekilde kullanılmaktadır, çünkü daha az travmatiktir, daha az postoperatif ağrıya ve daha az hastane enfeksiyonuna neden olur, daha hızlı iyileşmeye ve işe daha hızlı dönüşe yol açan daha az yara enfeksiyonu ve diğer komplikasyonlarla ilişkilidir. Daha düşük maliyetlere katkıda bulunur. Sonuç olarak, laparoskopik splenektomi “altın standart” olarak kabul edilmiştir, ancak sadece deneyimli operatörler tarafından yapılmalıdır. Açık laparotomiye dönüşüm oranı % 5 ila % 15 arasında değişmektedir. Açık splenektomide olduğu gibi, daha uzun hastanede kalmayı, kan transfüzyonlarını ve diğer komplikasyonları önlemek için ameliyat öncesi trombosit sayılarını $> 20\,000 / \mu\text{L}$ 'ye çıkarmak önemlidir.

Splenektomi maliyeti düşürür.

TPO-RA'dan önce, kronik ITP tedavisinin yıllık maliyeti, yetişkinlerde kapsamlı maliyet etkinliği çalışmaları bulunmamasına rağmen , 40.000 dolar olarak hesaplanmıştır . Bununla birlikte, TPO-RA'ların maliyeti ayda 2.500-4.000 dolar arasında değişmektedir. Splenektominin tahmini toplam prosedür maliyeti 20.000 dolardan fazla değildir. Bu maliyet tahminleri sadece yanıt veren hastalar için geçerlidir. Başarısız splenektominin toplumsal maliyeti, cerrahi komplikasyonların ve sonraki tedavinin maliyetini içerir.

Gebelik

Gebelik düşünen ITP'li kadınlar splenektomiye tercih edebilirler çünkü TPO-RA ve rituximab dahil olmak üzere maternal trombosit sayımının çoğu seçeneği fetus

için güvenli olmayabilir. Bununla birlikte, splenektomi sonrası remisyonadaki kadınlar gebelik sırasında nüks etme gösterebilir ve splenektomi yapılan anne remisyonunda kalsa bile fetüs / yenidoğan trombositopeni gelişebilir.

Eksileri

“Sağlıklı” bir organın çıkarılması.

Splenektomi geri dönüşümsüzdür ve sonuç olarak çoklu hematolojik ve immünolojik fonksiyonların kaybına yol açar (örn. Kandan ve kandaki antijenlere antikor üretimi gibi anormal kan hücrelerinin, hücre partiküllerinin ve organizmaların eliminasyonu).

Yanıtın tahmin edilemezliği.

Hastaların % 80’de yanıt alınır. Hastaların % 66’sında, ek tedavi olmaksızın 5 yıllık kalıcı yanıt alınır [44].

ITP teşhisi sonrası ilk yılda spontan remisyon oluşabilir [45], bu nedenle splenektomi şiddetli trombositopeninin diğer tedavilere refraktif olması veya post-diagnostik tıbbi tedavinin olumsuz etkilerinin olduğu vakalar dışında bir yıl sonra önerilir [42].

Trombotik trombositopenik purpura

Trombotik trombositopenik purpura (TTP), mikrodolaşımda trombüsün oluşması ile karakterize nadir bir hastalıktır. Trombositopeni, mikroanjiyopatik hemolitik anemi ve nörolojik semptomlar ve böbrek yetmezliği gibi organ disfonksiyonu ile sonuçlanır.

Mekanizma, TTP’li hastalarda spesifik bir von Willebrand faktör parçalayıcı (VWF parçalanma) proteazının eksik bir aktivitesinin keşfine kadar zordu (Furlan ve arkadaşları, 1996; Tsai, 1996). Daha sonra, VWF parçalayıcı proteazın immünoglobulin G (IgG) inhibitörleri, hastalığın kazanılmış formu olan hastaların çoğunda saptanmıştır (Furlan ve ark, 1998a; Tsai & Lian, 1998). Son zamanlarda, VWF parçalayıcı proteaz, ADAMTS metaloproteaz ailesinin bir üyesi olan

ADAMTS13 (bir disintegrin benzeri ve trombospondin tip I tekrarları olan metaloproteaz) olarak karakterize edilmiştir (Fujikawa ve arkadaşları, 2001; Zheng ve arkadaşları, 2001). Eksik ADAMTS13 aktivitesi durumunda, endotelial hücreler tarafından salgılanan son derece yapışkan ultra büyük VWF multimerleri fizyolojik olarak bozulmaz ve mikrodolaşımda trombosit kümelenmesine neden olabilir.

ADAMTS13'ün hem kongenital hem de edinilmiş eksiklikleri kabul edilmiştir. Tedavi edilmediğinde, hastalık hemen hemen ölümcül bir şekilde olur (Amorosi & Ultmann, 1966). 1970'lerin sonunda piyasaya sürüldüğünden bu yana, plazma değişiminin TTP için başlangıç tedavisi olarak çok etkili olduğu kanıtlanmıştır, yanıt oranları yaklaşık% 80'dir [46]. Bununla birlikte, hastaların üçte birinden fazlası bir veya daha fazla nüks yaşayacaktır [47]. Plazma değişimine dirençli hastalar ve relaps hastalığı olan hastalar için tedavi sorunlu olmuştur [48].

Birinci basamak tedavi, başarısızlık durumunda dozu yoğunlaşabilen terapötik plazma değişimi artı kortikosteroidlerden oluşur [49].

İkinci basamak tedavi, iyi yanıt oranlarıyla rituksimab kullanır.

İmmünoşüpresif ve anti-trombosit ajanlarla kombinasyon halinde terapötik plazma değişimi, TTP'li hastalarda% 80'den daha fazla sağkalım oranlarının artmasına neden olmuştur. Agresif plazma değişimi ve adjuvan tedaviye rağmen, bir dizi TTP hastası tedaviye dirençlidir. Ek olarak, tedaviye ilk olarak yanıt veren TTP hastalarının % 40'a kadarı nükseder.

TTP, önceki tedavilere karşı dirençli olduğunda splenektomi önerilmektedir.

Splenektominin TTP'nin nüksetmesini önlemede ya da plazma değişimine dirençli olan hastaların tedavisinde yararı hala tartışmalıdır. Yapılan çalışmalarda splenektominin standart plazma değişim tedavisine refrakter olan veya çoklu ve / veya komplike relaps yaşayan TTP hastaları için makul bir tedavi seçeneği olduğu sonucuna varılmıştır [50].

2.7.4 . Lenfoproliferatif sendromlar

Malign lenfoid hücre proliferasyonu non-Hodgkin (B-hücresi, T-hücresi veya daha nadiren doğal öldürücü hücre [NK]) veya Hodgkin lenfomalarına bölünür.

Lenfoproliferatif bozukluklar seyrinde splenomegali yaygındır. Splenomegali ayrıca lenfoproliferatif bozuklukların birincil belirtisi olabilir. Splenektomi, kabul edilebilir bir cerrahi risk ile, lenfadenopati ve kemik iliği bulguları olmaksızın splenomegali olan hastalarda lenfoproliferatif bozuklukların tanısını koyma potansiyeline sahiptir. Bu grup hastalarda splenektomi, tanı veya tedavi amaçlı olarak gerçekleştirilir. Splenektomi, toplu semptomları gidermek, sitopeni düzeltmek ve agresif kemoterapiyi kolaylaştırmak potansiyeline sahiptir.

Saçlı hücreli lösemi

Saçlı hücreli lösemi (SHL) , sitoplazmaya bol miktarda sahip olan ve perifer kan, kemik iliği ve dalak kırmızı pulpası içinde saçlı projeksiyonlarla karakterize olan küçük olgun B hücreli lenfoid hücrelerin birikimi ile karakterize, nadir görülen kronik B hücreli lenfoproliferatif bir bozukluğudur. Bu genellikle splenomegali ve normal kırmızı kan hücrelerinin, trombositlerin, olgun granülositlerin ve monositlerin üretiminde değişken bir azalmaya neden olur. Malign hücrelerin artan üretimi olgun kan hücrelerinde azalmanın olması, splenomegali, anemi, kanama ve artmış bir enfeksiyon riski gibi çeşitli sistemik sonuçlara neden olur. Dalak, neredeyse tüm SHL hastalarında kırmızı pulpanın diffüz genişlemesi ve beyaz pulpanın atrofisi ile belirgin büyüme göstermektedir. Kırmızı kan hücresi gölleri olarak adlandırılan hemorrajik alanların da dalağın genişlenmesinde katkısı vardır. Kırmızı pulpanın kordonları ve sinüsleri tümör hücreleri tarafından infiltre edilir. Normal sinüzoidal astar hücrelerinin kaybı ve saçlı hücreler tarafınca psödosinüzoidal yapının oluşması nedeni ile kordon-sinüs mimarisinin bütünlüğü bozulmaktadır.

SHL'de çoğu hasta asemptomatiktir ve tanı sonrası tedavi edilmeden önce aylar veya yıllar boyunca gözlemlenebilir. Erken tedavide net bir avantaj

yoktur, tedavi ancak hastada aşağıdaki sorunlardan bir veya daha fazlası varsa endikedir

- 1) Önemli sitopeniler
- 2) Semptomatik splenomegali (yaygın) veya semptomatik adenopati (nadir).
- 3) Konstitüsyonel belirtiler (örneğin, ateş, gece terlemesi, yorgunluk, kilo kaybı).

Splenektomi, interferon ve sitotoksik kemoterapi de dahil olmak üzere semptomatik SHL'li hastalar için bir takım tedavi seçenekleri mevcuttur. 1984' yılına kadar splenektomi SHL tedavisinde tek tedavi seçeneği idi. 1984'de INF- α tedavisi başladıktan ve özellikle 1986'dan sonra pürin analogları kullanıldıktan sonra splenektomi tedavi seçeneği olarak nadir yapılmaktadır. Splenektomi patolojik remisyona neden olmamasına rağmen, hastaların yaklaşık %40-70'inde periferik kan sayımı normale döner. Splenektomiye verilen yanıt, ortalama 20 ay boyunca sürdürülür, yaklaşık hastaların yarısı beş yıl içinde progresse olurken, 5 yıllık genel sağ kalım %60-70'dir [51].

SHL'de splenektomi için olası endikasyonlar şunlardır:

- Semptomatik splenomegali (masif genişlenme, ağrı, enfarktüs, rüptür).
- Diğer tedavilerden sonra devam eden ciddi pansitopeni
- Semptomatik gebelerde geçici bir önlem olarak (gebeliğin 2. trimesterinde) [52].

Kronik Lenfositik Lösemi

Kronik lenfositik lösemi (KLL) küçük, olgun görünümüne lenfositlerin periferik kan, kemik iliği ve lenfoid dokularda birikimiyle karakterize, yavaş seyirli neoplastik bir hastalıktır [53]. Diğer hematolojik kanserlerde olduğu gibi KLL'de destek tedavi yöntemlerinin ve modern kemoterapötiklerin geliştirilmesiyle hastaların ömrü ve yaşam kalitesi artmıştır. KLL seyrinde morbiditeye önemli oranda

katkısı olan faktörler arasında; enfeksiyonlar, hastalığın ilerlemesine bağlı bulgular, immün yetmezliğin yanısıra hipersplenizm, kemik iliği yetmezliği ve otoimmün nedenlere bağlı ortaya çıkan sitopeniler karşımıza çıkmaktadır. Yaşam kalitesini artıran destek tedavi yöntemleri içinde enfeksiyonlardan korunma amaçlı büyüme faktörlerinin kullanımı, aşılama, immünglobülin infüzyonları ve sitopenileri azaltma amaçlı yapılan splenektomi sayılabilir. KLL’de tedavi amaçlı yapılan ilk splenektomi Londra Guy’s hastanesi kayıtlarında karşımıza çıkmaktadır [54]. İlk yayınlarda perioperatif mortalite oranı çok yüksek bulunmuş, ancak cerrahi tekniklerin gelişmesiyle mortalite %4-5 civarına düşmüştür [55]. Günümüzde KLL’de splenektomi endikasyonları iyi belirlenmiştir.

Klasik endikasyonlar:

- (1) Semptomatik masif splenomegali,
- (2) Steroide dirençli immün trombositopeni,
- (3) Steroide dirençli immün hemolitik anemi sayılmaktadır.

Bu endikasyonların dışında; hipersplenizme bağlı transfüzyon tedavilerine dirençli sitopeniler, splenomegaliye bağlı mide çıkışında tıkanma ve solunum sıkıntısı, tedaviye dirençli sol üst kadranda ağrısı ve KLL’nin izole olarak dalakta bulunması rölatif splenektomi endikasyonları olarak bildirilmektedir . Çeşitli yayınlarda splenektomi sonrası hematolojik parametrelerde düzelme olduğu bildirilmesine karşın splenektomi ile diğer tedavileri karşılaştıran randomize bir çalışma yoktur. Ayrıca bazı çalışmalarda splenektominin yaşam süresini artırdığı belirtilmesine karşın henüz bu konuda tartışmalıdır [56]. KLL’de kemik iliği rezervi nisbeten korunmuş olan hastalar ile immün sitopenili hastaların splenektomiden daha fazla fayda göreceği düşünülmektedir. Buna karşın ileri derecede büyük semptomatik splenomegalisi olan fakat kemik iliği fonksiyonları iyi olmayan hastaların splenektomiden ne oranda yarar göreceği net değildir [54]. Splenektomi sonrası sitopenilerin düzelmesinde etkin olan faktörler arasında; hipersplenizme bağlı hücre yıkımının durması, plazma volümünün azalması, önemli oranda tümör yükünün ortadan kalkması ve dalakta göllenen kan hücrelerinin dolaşıma geri dönmesi sayılır. Splenektominin yaşam süresi üzerine kesin etkisi gösterilmemişse de yaşam kalitesini artırmakta, transfüzyon ihtiyacını azaltmaktadır. Ayrıca düzelen

hematolojik parametreler splenektomi sonrası kemoterapinin daha güvenle uygulanmasını sağlamaktadır. Özellikle ileri evre semptomatik splenomegalisi olan, hipersplenizme bağlı pansitopenik olgular ve steroide dirençli immün sitopenisi olan KLL'li olgularda splenektomi hala bir tedavi seçeneği olarak yerini korumaktadır.

Hodgkin Lenfoma

Hodgkin hastalığı (HH), lenfoid dokudan köken alan, histopatolojik olarak tipik Reed-Stenberg hücreleriyle karakterize lenfoproliferatif bir hastalıktır. Tüm lenfomaların yaklaşık dörtte birini, tüm kanserlerin %1'ini oluşturur. Batı ülkelerinde sıklığı, 100.000'de 3-4 olarak bildirilmektedir. Amerika'da her yıl ortalama 7500 yeni vaka tanı almaktadır [57]. HH hemen daima bir lenf düğümü bölgesinden kaynaklanır. Hastalığın seyrinde yayılım şekli lenfatik sistem aracılığıyla, komşuluk yoluyla [58].

Başvuru esnasında olguların yaklaşık %10'unda splenomegali ile karşılaşılır. Buna karşın klinik olarak dalak büyüklüğü tespit edilen olguların yarısında dalakta hastalık tutulumu saptanmazken, splenomegalinin tespit edilmediği olguların %20-30'unda splenik tutulum saptanmaktadır. Karaciğer tutulumu tanı anında son derece nadirdir ve genellikle dalak tutulumu olmadan gözlenmez. Çoğu malign hastalıkta olduğu gibi HH'da da tanı sırasında hastalığın evresi prognoz ve tedavi yaklaşımı açısından çok önemlidir. Yapılan tanısız çalışmaların evreleme laparatomisini içerip içermemesine göre evre, sırasıyla patolojik ve klinik evre olarak belirtilir. Daha önceleri erken evre hastalarda, hastalığın diyafragma altı yayılımı olup olmadığını kesin belirlemek üzere evreleme laparatomisi yapılır ve ilk tedavinin radyoterapi mi yoksa sistemik kemoterapi mi olacağına bu değerlendirmenin sonucunda karar verilirdi. Evrelendirme laparatomisinde paraaortik, parakaval, iliak bölgelerden multipl lenfadenektomi, karaciğer biyopsisi ve splenektomi yapılırdı [59]. Günümüzde HH'da evreleme laparatomisi ve dolayısıyla splenektomi yapılması çoğu merkezde terkedilmiştir. Bunun nedenleri arasında lokal tedaviden ziyade kemoterapiyle sistemik tedaviye olan güvenin artması, splenektomi sonrası artan enfeksiyonlar, evreleme işlemlerinde görüntüleme yöntemlerinin daha fazla ve

güvenilir kullanımı, ilk tedavide radyoterapi kullanımı sonrası hastalığın daha fazla nüks etmesi, radyoterapinin uzun dönemdeki komplikasyonları sayılabilir . Evreleme laparatomisiyle birlikte yapılan splenektomi hemen hemen tamamen terkedilmesine karşın KLL’de olduğu gibi HH’da da immün sitopeniler ve özellikle ileri evre olgulara gözlenen hipersplenizmde splenektomi gereksinimi olabilir. HH’da immün sitopeniler genellikle steroid tedavisine ve kemoterapi protokollerine iyi cevap vermesine karşın uygun hastalarda splenektomi uygulanabilir. Ayrıca hipersplenizm ortaya çıkan olguların splenektomi sonrası myelosüpresif tedaviyi daha iyi tolere ettikleri bilinmektedir [60].

Non-Hodgkin lenfoma (NHL)

Lenfoid sistemden kaynaklanan HH dışında kalan primer neoplazmaları kapsayan ana başlıktır. NHL seyrinde splenomegali hastalık tutulumuna bağlı ortaya çıka bileceği gibi periferik kan hücrelerinin dalakta aşırı göllenmesine de bağlı olabilir. NHL seyrinde dalak özellikle ileri evre olguların yaklaşık %30- 40’ında tutulur . Son yıllarda gelişen görüntüleme teknikleri, immünofenotipik analizler, moleküler belirleyicilerin kullanıma girmesi sayesinde günümüzde NHL’da evreleme amaçlı laparotomi ve splenektomi terkedilmiştir. Buna karşın diğer lenfoproliferatif hastalıklarda olduğu gibi masif splenomegaliye bağlı hipersplenizm ve immün sitopeniler NHL’da da geçerli genel splenektomi endikasyonlarıdır [61]. Periferik lenfadenopatilerin ve kemik iliği tutulumunun saptanmadığı hastalarda ise splenektomi işlemi tanısal amaçla yapılmaktadır. NHL’da splenektominin morbiditesi %27-30, mortalitesi ise %5’den azdır . İşlem sonrası görülen en önemli komplikasyonlar; pulmoner emboli, atelektazi, plevral efüzyon, subfrenik abse, kanama ve enfeksiyonlardır. Mortalite ve morbiditeyi artıran faktörler arasında; preoperatif dalak büyüklüğü, NHL’nin süresi, operasyon esnasındaki kan kaybı, operasyon öncesi nötrofil ve trombosit sayısı göze çarpmaktadır [62]. İdeal olan işlemin masif splenomegali ve ağır hematolojik depresyon gelişmeden yapılmasıdır. Terminal dönemdeki hastalara yapılması önerilmemektedir . Diğer lenfoproliferatif

hastalıklarda olduğu gibi splenektomi sonrası çoğu olgunun transfüzyon ihtiyacı azalır, yaşam kalitesi ve sonraki kemoterapilere toleransı artmaktadır.

Primer splenik lenfomaların (PSL) büyük çoğunluğu NHL olgularıdır. Olgular genellikle sol üst kadranda ağrısı, erken doyma gibi masif splenomegaliye bağlı şikayetler ve hipersplenizme bağlı sitopenilerle başvururlar.

PSL’de dalak tutulumu homojen, miliyer, 2- 10 santimlik nodüler lezyonlar veya soliter büyük tek bir kitle şeklinde olabilir. PSL’de splenektomi tek başına küratif olmamakla birlikte en etkin tedavi yöntemidir [63].

T-hücre büyük granüllü lösemi

T-hücre büyük granül lösemi yavaş seyreden hastalık olup,immunsupresif tedavi sitopenisini düzeltir ve splenektomi önerilmiyor.

Hepatosplenik T –hücreli lenfoma

HSTL genellikle genç erkekleri yaşamlarını ikinci veya üçüncü on yıllarında etkileyen, sitopeni ve hepatosplenomegali nedeniyle sıklıkla semptomatik olan çok nadir bir lenfomadır. 2 yıldan az bir ortalama genel sağkalım ve standart kemoterapiye kötü yanıt gösteren bu son derece agresif lenfomada, kök hücre transplantasyonu ile birleştirilmiş yüksek dozda sitarabin ve platin içeren indüksiyon kemoterapisi kullanılır. Transplantasyon prosedürü için uygun olmayan hastalarda, antrasiklin içeren kemoterapi, purin analogları ve / veya alemtuzumab immünoterapisi ile neoplastik klonun aşırı büyümesi üzerinde geçici bir kontrol sağlanabilir. Splenektominin HSTL hastalarında rolü çok azdır, çünkü periferik sitopeniyi düzeltmedeki etkinliği kemik iliğinde daha sık görülen hemofagositik histiyositoz oluşumu nedeniyle kusurlu olabilir.

Splenik marjinal zon lenfoma

Splenik marjinal zon lenfoma (SMZL) dalak ve çeşitli organları içeren B hücre neoplazmasıdır. Hemen hemen tüm hastalar, sol hipokondriumda rahatsızlığa neden olabilen orta-büyük miktartlı splenomegali ile başvurur. Hepatomegali bazen gözlenebilir, ancak lenfadenopati oldukça nadirdir. Vakaların % 64'ünde orta derecede anemi ile ilgili spesifik olmayan semptomlar sıklıkla belirtilmektedir. Trombositopeni bazen görülür, ancak vakaların sadece % 15'inde şiddetlidir. Splenik sekestrasyon ve kemik iliği infiltrasyonunun bir kombinasyonuna bağlı olarak hafif nötropeni sık görülür, ancak hastaların sadece % 5'i $1 \times 10^9 / L$ 'nin altında nötropeni gösterir. Hastaların % 75'inde mutlak lenfositoz bildirilmiştir. Lenfositoz hastalık seyrinde ortaya çıkabilir. Splenektomi sonrası lenfosit sayısında sık görülen bir artış gözlenmiştir.

Ateş ve gece terlemeleri gibi B belirtileri nadirdir. Bazen travmatik veya spontan rüptür için splenektomi örneklerinde tanı konulabilir.

SMZL, yetersiz klinik seyre sahip, düşük dereceli bir lenfoma olarak kabul edilir. Pek çok vaka, herhangi bir tedavi olmadığında uzun süreli komplike olmayan bir seyri, splenektomiye veya kemoterapiye iyi bir yanıtı veya hatta değiştirilmemiş bir klinik tabloyu gösterir. 5 yıllık genel sağkalım oranı % 65 ila % 78 arasında değişmektedir [64].

Tam remisyon elde edilememesi, tanı anında hematopoetik olmayan alanların tutulumu, yüksek performans durum skorları ve p53 ekspresyonu, daha kötü sağkalım ile ilişkili 4 faktördür.

Bugüne kadar SMZL için kesin bir standart tedavi yoktur. Hastaların yaklaşık üçte ikisi tanı anında asemptomatiktir ve çoğu üçte biri tedavi gerektirmeyecektir. Başlıca tedavi stratejileri vardır: (1) tedavi, (2) splenik ışınlama, (3) kemoterapi ve (4) splenektomi. Splenektomi yapılmayan hastalarda, periferik kan ve kemik iliğinin morfolojik ve immünofenotipik analizi ile tanı konur.

Hafif lenfositozlu ve sitopeni olmayan hastalar “bekle ve gör” politikası için uygun durumdadır. Tedavi edilmeyen hastalarda 5 yıllık genel sağkalım oranı %

88'dir. Büyük bir semptomatik splenomegali veya ciddi bir sitopeni veya her ikisi de splenektomi yapmak için ana endikasyonlardır. Sitopeninin uzun süreli ve sürekli olarak düzelmesi ve abdominal rahatsızlığın giderilmesi sadece splenektomi ile sağlanmıştır. Dahası, retrospektif çalışmalarda splenektomili hastaların kemoterapi ile tedavi edilenlere göre genel olarak sağkalım oranları anlamlı derecede daha yüksektir [65].

Mantle hücreli lenfoma (MHL)

Son yıllarda tanımlanmış, folliküler "mantle" zonun immatür B-hücrelerinden köken aldığı kabul edilen farklı klinikopatolojik özellikleri olan bir NHL tipidir. Olgular jeneralize lenfadenopati, gastrointestinal, karaciğer, dalak ve kemik iliği tutulumuyla başvurabilir. Bazı olgularda ise kemik iliği infiltrasyonuna saf splenik tutulum eşlik etmektedir. Angelopoulou ve arkadaşları splenik form MHL'lı yedi olguyu analiz etmişler ve bu olgularda splenektominin ilk tedavi seçeneği olduğunu, splenektomi uygulanan hastalarda hematolojik düzelme ve sağ kalım açısından avantaj elde edildiğini bildirmişlerdir [66].

Sonuç

Lenfoproliferatif hastalıkların tanı ve takibi esnasında splenomegali, immün sitopeniler, hipersplenizm, ve bazı hastalarda da yapılan tedavilere cevapsızlık sıklıkla karşılaştığımız sorunlardır. Günümüzde evreleme amaçlı pek kullanılmaması yukarıda bahsettiğimiz endikasyonlarda tedavi amaçlı, ve bazı olgularda da tanısal amaçla uygulanmaktadır. Özellikle immün sitopenilerin ve masif splenomegaliye bağlı semptomların iyileştirilmesinde son derece etkin bir tedavi yaklaşımıdır. Genel olarak bahsettiğimiz endikasyonlarda kabul edilebilir mortalite ve morbiditesi vardır. Ayrıca sitopenilerin düzelmesi sonraki kemoterapilerin daha rahat uygulanabilmesi açısından avantaj sağlamaktadır.

2.7.5. Kronik miyeloproliferatif sendromlar

Kronik miyeloid hastalıkları arasında kronik miyeloid lösemi, polisitemi vera, esansiyel trombositemi ve agnogenik miyeloid metaplazisi (miyelofibrozis) yer alır.

Miyeloid metaplazi (MMM) ile miyelofibrozis, dalakta dolaşan miyeloid progenitörlerin birikmesinin ve büyümesinin yol açtığı kronik bir miyeloproliferatif bozukluktur. Bu bozukluklar, mekanik rahatsızlık, hiperkatabolik semptomlar, anemi, trombositopeni ve portal hipertansiyona neden olabilir, dalağın patolojik genişlemesi için farklı eğilimler gösterir.

Medikal tedavi ve splenik ışınlama bazı hastalarda yararlı olabilir, ancak çoğu semptomlarını hafifletmek için splenektomiye ihtiyaç duyabilir.

Miyelofibrosis

MF hastaları progresif splenomegali, sitopeniler (özellikle anemi) ve semptomlar (gece terlemeleri, ateş, kasıtsız kilo kaybı, zayıflatıcı yorgunluk) dahil olmak üzere çeşitli şekillerde etkilenebilir. MF blastik transformasyon ve ölümle sonuçlanabilir. Splenomegali, MF hastalarında geliştiğinde yaşam kalitesine zarar verebilir. İlk olarak, splenomegali (bazen masif > 10 kg) ağrıya, erken tokluğa, şişkinliğe ve hatta portal hipertansiyona yol açabilir. İkincisi, dalağın büyük bir kısmı iskemiye ve ağrılı dalak enfarktüsüne yol açabilir. Son olarak, splenomegali, splenik sekestrasyondan sitopenilerin gelişmesine (veya alevlenmesine) neden olabilir.

MF hastalarında splenomegali yönetimindeki ilk karar, hastanın yeterli semptomlara (yani ağrı, mekanik semptomlar, dalak enfarktleri veya refrakter sitopeniler) sahip olup olmadığıdır. Splenomegali ve sitopeniler bazen eşzamanlı olarak bulunurlar (yani, splenik sekestrasyon kemik iliğinden etkisiz hematopoezleri alevlendirir). Bununla birlikte, sıklıkla, iliği çok proliferatif olan hastalarda splenomegali yeterli periferik kan sayımıyla birlikte bulunabilir. Eşzamanlı sitopenilerin varlığı ya da yokluğu karar verme sürecinde çok önemlidir çünkü birçok tedavinin mevcut sitopeniler üzerinde zararlı etkileri vardır. Hastanın performans

durumunu ve periferik kan sayımlarını değerlendirmek tedavi seçiminde merkezi konumdadır.

MF hastalarında splenektomi deneyimi 20. yüzyıla kadar uzanmaktadır. Progresif cerrahi seriler belirgin fakat yavaş bir şekilde azaldı (cerrahi teknik, antimikrobiyaller ve hasta seçimindeki gelişmeler nedeniyle). Splenektomi, MF hastalarında semptomları iyileştirmek için yararlı olsa da, hasta sağkalımı, hastalık seyri veya hastalığın intramedüller belirtileri üzerinde net bir etkisi yoktur.

Splenektominin potansiyel tehlikeleri göz önüne alındığında, bu prosedür sadece birkaç kriteri karşılayan hastalar için düşünülmelidir: önemli ve refrakter dalak belirtileri (yani, narkotik gerektiren veya yaşam kalitesine önemli ölçüde müdahale eden); Dekompanse koagülopati veya önemli komorbiditeler olmaksızın yeterli cerrahi aday olan statü; splenomegali için en az bir medikal tedavi ile başarısız bir şekilde tedavi edilen ; ve bu cerrahi prosedürü dikkate almak için yeterli bir performans durumu ve yaşam beklentisi (yani > 1 yıl). Bu kriterleri karşılayan hastalar refrakter sitopeniler için splenektomi adayı gibi değerlendirilir. Ek olarak, hastalığın semptomlarının çoğu (yani ateş, gece terlemesi ve yorgunluk) splenomegaliye bağlı değildir; bu nedenle, bu belirtilerdeki iyileşme beklenmemelidir. Allojenik kök hücre transplantından önceki splenektomi, engraftıyı hızlandırır ancak sonuçlarda belirgin bir iyileşme olmaksızın; Belirtilen riskler göz önüne alındığında, rutin splenektomi önerilmez [67].

Splenektominin kronik miyeloid löseminin erken dönemlerinde az fayda sağladığı bulunmuştur. Benzer şekilde splenektominin ilerlemiş olgularda yararı, allogeneik kemik iliği transplantasyonu sonrası semptomatik palyasyon ve gecikmiş engraftasyon tedavisi ile sınırlıdır.

Polisitemi vera ve esansiyel trombositemi de splenomegali ile karakterize olsa da, splenektomi, miyeloid metaplazi ile miyelofibroze hastalığın transformasyonunun yokluğunda terapötik bir seçenek olarak kabul edilmez. Splenektominin yaygın yapıldığı hastalıklar miyeloid metaplazi ile miyelofibrozistir. Bu bozuklukta splenektominin açık bir sağkalım avantajı olmamasına rağmen, cerrahi prosedür mekanik rahatsızlık, hiperkatabolik semptomlar, portal hipertansiyon ve aneminin önemli ölçüde palyasyonuna neden

olabilir. Bununla birlikte, prosedür yaklaşık % 9'luk bir mortalite oranı ile ilişkilidir ve postsplenektomi aşırı trombositoz, hepatomegali ve lösemik dönüşümün oluşumu önemli bir endişe kaynağıdır [68].



2.8. Komplikasyonlar

Tablo 2.6.'da gösterildiği gibi akut, kısa ve uzun süreli olarak kolayca bölünebilir .

Tablo 2.6. Splenektominin komplikasyonları

Akut	Kısa dönem	Uzun vadeli
Kanama - Sırasında - Hemen sonra	Oportunistik postoperatif enfeksiyon(OPSI)+/– Dissemine intravasküler koagülasyon (DIC)	OPSI +/- DIC
Pulmoner ateletazi ve pnömoni	Pulmoner enfeksiyon	Pulmoner enfeksiyon
Sempatik plevral efüzyon	Derin ven trombozu	Venöz tromboz
Subfrenik absesi / selülit		
Mide ileus	Spleno-portal tromboz (ateş, karın şikayetleri)	Pulmoner hipertansiyon
Akut pankreatit		Ateroskleroz
Trombositoz ve lökositoz (7. ve 14. günler)		Arteriyel tromboz
Miyeloproliferatif bozukluklar için splenektomi sonrası şiddetli tromboz		

2.8.1. Kanama

Operasyon sırasında kanama adezyonlardan, dalak kapsülünde, dalak damarlarında veya kısa gastriklerde veya pankreasın kuyruğunda yırtılma sonucu oluşabilir. Ameliyattan sonra posterior abdominal duvardaki küçük damarlardan ve diyaframdan reaktif hemoraji oluşabilir. Operasyon mortalitesi, hastanın fiziksel durumuna ve ameliyatın yapıldığı duruma bağlı olarak % 3 ila 15 arasında değişmektedir [2].

Miyeloproliferatif bozukluklarda (miyelofibrozis, kronik granülositik lösemi) splenektomi sonrası mortalite özellikle yüksektir (% 30). Yüksek morbidite ve mortalite kanama sonucunda gelişir. Miyeloproliferatif hastalıklarda trombosit fonksiyonlarında bozukluklar bildirilmiştir. Bu nedenle, bu grupta splenektomi öncesi trombosit fonksiyonunun ya da kanama zamanının değerlendirilmesi ve normal trombosit sayısına rağmen trombosit transfüzyonu olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır [69, 70]. 65 yaş üstü hastalar daha yüksek komplikasyon ve ölüm oranına sahiptir [69].

2.8.2 .Tromboembolik

Splenektomi sonrası artan tromboembolizm riski için olası mekanizmalar tartışılmıştır. Dalağın süzme aktivitesinin kaybı, partikül madde ve hasarlı hücrelerin dolaşımında kalmasına izin vererek, endoteldeki değişikliklerin hiper pıhtılaşmaya yol açmasına neden olur. Tromboz riskine katkıda bulunabilecek splenektomiden sonra meydana geldiği bildirilen diğer değişiklikler arasında artmış trombosit ve lökosit sayısı, hemoglobin, kolesterol ve C - reaktif protein düzeyleri sayılabilir. Hemolitik anemisi olan hastalarda dalağın kaybı, plazma hemoglobin düzeylerinde artışa neden olur . Hemoglobin nitrik oksidi çöktirdiğinden, bu, vasokonstriksiyon, düz kas proliferasyonu ve özellikle pulmoner vaskülatürde, trombosit ve endotel hücrelerinin aktivasyonu dahil olmak üzere, genelleştirilmiş bir vaskülopatiyi destekleyebilir [71].

Hematolojik hastalıklar için splenektomiyi takiben tromboembolik komplikasyonlar hastaların %10'unda görülür ve portal ven trombozu ile pulmoner

emboli ve derin ven trombozu arasında değişebilir [72]. Hem DVT hem de küçük pulmoner embolizm sessiz seyretse bile ,büyük bir pulmoner embolinin habercisi de olabilir.

Splenik / portal ven trombozu, splenektominin endişe verici bir komplikasyonu olup, ateş ve karın ağrısı ile prezente olur ve mortalite % 10'dur. Splenektomiden semptomatik splenik ven trombozuna kadar geçen süre 8–12 gündür. Otoimmün hemolitik anemi, immün trombositopeni ve indolent lenfomada splenektomiden 7–35 gün sonra ölümcül sonuçlar bildirilmiştir. Retrospektif çalışmalar semptomatik splenik / portal ven trombozu insidansını % 0.7'den % 8'e kadar değişen oranlarda göstermiştir. Risk faktörleri büyük dalaklardır (yani miyeloproloferatif bozukluklar ve kalıtsal hemolitik anemi), buna karşın otoimmün trombositopeni ve travmada risk düşüktür. Genellikle yerel kurumsal protokolleri takip eden profilaktik antikoagülasyonun süresi ve yoğunluğu için standart bir öneri yoktur [73]. Avrupa Endoskopik Cerrahi Derneği'nin klinik uygulama kılavuzları, tüm hastalar için subkütan heparin ile perioperatif antikoagülan profilaksiyi önermektedir. Bununla birlikte, talasemi intermedia veya hemolitik anemisi olan hastalarda çok büyük bir dalağı varsa ek riskler olabilir. Uzun süreli aspirin uygulaması yüksek riskli hastalarda , talasemi intermedia veya arteriyel tromboz için ek riski olanlar için tavsiye edilir [74]. SVPT için sıkı gözetim önerilir ve SPVT'nin saptanması için Doppler ultrason yapılması taburcu edilmeden önce tavsiye edilir. Elektif cerrahi gerektiren splenektomili hastalarda, genç olgularda bile sağlam perioperatif tromboproflaksi önerilmektedir [75].

2.8.3.Ateroskleroz

Dalak son yıllarda özellikle lipid metabolizması açısından dikkat çeken metabolik kontrolde büyük rol oynamaktadır. [76] Aslenizm, özellikle ateroskleroz (AS) ve koroner arter hastalığı, diabetes mellitus [77]ve akut pankreatit [78]ve kanserler [79]gibi yüksek vasküler olay riski ile ilişkilidir.

1914'te King, köpeklerde splenektomi sonrası plazmatik kolesterol düzeylerinde artış olduğunu bildirmiştir . Sözde, kolesterol manipülasyonu üzerinde

olası bir dalak etkisi var gibi görünüyordu. Ancak, bu problem sadece birkaç on yıl sonra vurgulandı. Asai ve diğ. tavşanlardaki dalağın çıkarılmasından sonra azalmış HDL ile birlikte artan kolesterol, trigliserit (TG) ve fosfolipit (PL) yoğunluklarını saptamışlardır.

Aynı zamanda splenektomi, hayvanlardaki lipit değerlerini değiştirirken, splenik ototransplantasyon bu lipit değişikliklerini normalleştirebilmiştir. Ayrıca subtotal veya parsiyel splenektomi gibi konservatif cerrahi prosedürler de dislipidemiye düzeltebilir.[80]

En sık lipit birikimi dalaktaki mononükleer fagositik sistemin hücrelerinin lizozomudur. Örneğin Gaucher hastalığında, PL'nin anormal birikimine bağlı olarak Gaucher hücreleri olarak bilinen lipit yüklü hücreler ile karakterizedir ve splenomegali ile kendini gösterir. Karşılaştırılabilir splenik bulgular, Niemann-Pick hastalığı, gangliosidoses ve Fabry hastalığı gibi diğer etiyolojilerde de ortaya çıkabilir.

Polisitemi vera ve miyelofibrozis gibi miyeloproliferatif bozukluklara genellikle hipersplenizm ve splenomegali eşlik eder ve serum kolesterol profillerinde azalma görülür [80]. Karşılaştırma ile splenektomi bu kolesterol değişikliklerini tersine çevirebilir. Dahası, Gaucher hastalığı ve tip B talasemi major gibi diğer hastalıklarda da benzer sonuçlar elde edilebilir [81].

1977'de, II. Dünya Savaşı sırasında travmatik splenektomiye maruz kalan gazilerin uzun süreli gözlemi, koroner aterosklerotik kalp hastalığına karşı yoğun bir duyarlılık ortaya koymuştur. Serum lipitleri ile AS arasındaki yakın ilişkiye dayanarak, splenektomi ile modüle edilen lipid metabolik değişikliklerinin akut miyokardiyal inmeye bağlı artan mortaliteden sorumlu olduğuna inanılmaktadır [9 , 32].

Splenektomi sonrası dislipidemiye odaklanan çok sayıda çalışma yapılmıştır. En yaygın ve popüler açıklama başlangıçta Schmidt ve arkadaşları tarafından önerilmiş ve dalağın lipidler için bir depolama rezervuarı ile karşılaştırılması önerilmiştir [8]. Hipersplenizm durumunda splenik makrofajlar hiperlipidemiyle sonuçlanan hiperaktif fagositozdan büyük oranda yağ biriktirir,

splenektomi ise serum lipit yoğunluklarında tersine dönüşü tetikleyerek ters bir etki oluşturabilir [27].

2.8.4. Subfrenic apsesi

Subfrenik apse yaygın değildir. Mide ya da kolonun yaralanmasını takiben enfekte hematoma ya da enfeksiyondan kaynaklanabilir.

Otoimmün bozukluğu olan hastalar, örneğin, steroid tedavisi alan immün trombositopenik purpura (ITP), subfrenik apselerde yüksek sıklığa sahiptir ve çoğunlukla bir antibiyotik tedavisi ile sonlandırılmaktadır [69].

2.8.5. Göğüs enfeksiyonu

Lenfoproliferatif maligniteleri olan hastalar, örneğin Hodgkin lenfoma , kronik lenfositik lösemi , özellikle bronşit ve pnömoni gibi enfektif komplikasyonlardan yüksek morbiditeye sahiptir . Daha az ağrı ile minimal invaziv olması nedeniyle, açık splenektominin aksine, laparoskopik teknik, ateletazi ve balgam tutulumu nedeniyle postoperatif göğüs enfeksiyonları riskini azaltabilir [82].

2.8.6 . Opportinist postsplenektomik enfeksiyonlar (OPSİ)

Asplenide, enfeksiyonlara karşı vücudun savunması bozulmuştur. Bunun sonucu olarak pulmoner enfeksiyon, yara enfeksiyonları ve sepsis riski artmıştır. RES' in %25 ini oluşturan, her iki dakikada vücuttaki kanın %4' ünü antijenlerden temizleyen, immünolojik bir filtre olan dalak olmayınca kapsüllü yada kapsülsüz bakteri antijenlerine karşı IgM yapılamaz, dolaşımdaki antijen partikülleri fagosite edilemez, T ve B lenfositleri olgunlaştırılmaz, opsonin faktör olan tuftsin yapılamaz, kompleman sistemini alternatif yolla harekete geçiren properdin miktarı

azalır, alveolar makrofajların fagositoz özellikleri kaybolur, T-helper hücreleri baskılanır, kompleman seviyeleri düşer. Sepsis riski normal popülasyona göre artar.

OPSI terimi, pnömokok, meningokok ve *Haemophilus influenza* tip b gibi kapsüllü bakterilerin neden olduğu fulminant sepsis, menenjit veya pnömoni tanımlar [83].

Dalak, özellikle kapsüllü organizmalara karşı direnci arttırdığı için, postsplenektomi enfeksiyonlarında en çok suçlanan organizmalar pnömokok (%50), meningokok ve H.İnfluenzadır. Sepsis için daha az suçlanan etkenler streptokokus pyogenes, hemolitik streptokoklar, enterik etkenler, varicella, klebsiella, E.Coli, salmonella ve mycobacterium tuberkulosistir [84]. Talessemi, hipersplenizm veya kazanılmış hemolitik anemiden dolayı yapılan splenektomi sonrası OPSI riski en yüksektir. OPSI sonrası mortalite oranı %60'a kadar çıkmaktadır.

Asplenik hastaların çoğunda ciddi enfeksiyonlar, özellikle %50 'si ilk 12 ay içerisinde olmak üzere, splenektomiden sonraki 24 ay içinde görülür. Mortalite erken sepsiste, geç sepsise göre daha yüksektir [85].

Pnömokok enfeksiyonu en yaygın olanıdır ve % 60'a varan bir ölüm oranı taşır. İnfluenza tip B enfeksiyonu, özellikle de çocuklarda daha az yaygın olmasına rağmen, yine de önemlidir.

Splenektomi sonrası ilk 3 yılda OPSI riski en yüksektir; özellikle 5 yaşın altındaki çocuklarda ve travma için splenektomi geçirenlerde daha fazladır. Kapsüllenmiş organizmalarla enfeksiyon riski, bağışıklık sistemi baskılanmış veya immün yetmezliği olan bireylerde (örneğin HIV , miyeloma, lösemi) artmaktadır [86].

2.8.7. Opportunist postsplenektomik enfeksiyonların önlenmesi (OPSI)

Splenektomi kaçınılmaz ise, postsplenektomi enfeksiyonlarından korunmak için aşılama ve uzun süreli antibiyotik tedavisi önerilmiştir. Şimdiye kadar bilinen 14 tip pnömokoka karşı, H.İnfluenza ve N.Meningitise karşı aşı vardır. Aşılar özellikle iki yaş altındakilere etkili değildir. 2 yaşından küçüklere mutlaka

splenektomi yapılması gerekiyorsa birkaç yıl süreyle profilaktik antibiyotik verilmelidir. OPSI oluşturulan bazı bakterilere karşı pnömokok aşısının etkisi yoktur. Polivalent pnömokok aşısına karşı normal immünizasyon gelişmesi için dalağın olması gerekmektedir.

Optimal bir antikor cevabı sağlamak için tüm splenektomili 2 yaşından büyük ve fonksiyonel hiposplenizmi olan hastalara splenektomiden en az 2 hafta önce pnömokokal aşısı, hemofilus influenza tip b konjugat aşısı ve meningokok konjugat aşısı yapılmalıdır. Aşılama acil splenektomiyi takiben uygulanmalıdır, ancak etki, verilememesinden daha iyi olsa da, iyi değildir. Zaman çerçeveleri immünsüpresif, orak hücre bozuklukları ve bağışıklık sistemini baskılayan tedaviler için farklı olabilir. Bağışıklığın azalması nedeniyle yeniden aşılanmanın zamanlaması koruyucu antikor seviyeleri ile belirlenebilir (Tablo 2.7.) [87]

Tablo 2.7. Elektif ve acil splenektomide zamanlama ve aşılama tiplerine Britanya hematoloji kılavuzunun özeti

Sınıf	OPSI profilaksisi	Zamanlama
<2 yaş	Hiçbiri (İmmatur immün sistem)	
>2 yaş	Aşılama	Optimal antikor yanıtı için splenektomiden en az 2 hafta önce
Fonksiyonel hiposplenizm (örneğin orak hücre, ITP, çölyak)		
Acil splenektomi	Aşılama	Acil splenektomi sonrası,bağışıklama etkisi iyi değil,ama verilmemekten daha iyi
Asplenik hastalar	Aşılama İnfluenza aşısı ekle (sekonder bakteriyel enfeksiyonlara karşı profilaksi)	
Altta yatan bağışıklık hastalığı (örneğin, lenfoproliferatif) ya da orak hücre bozukluğunda splenektomi	Aşılama Yaşam boyu profilaktik antibiyotikler	Pnömonok aşısına yanıtı izleyin,yeniden aşılanmanın zamanlaması koruyucu antikor seviyeleri ile belirlenir.
İmmünsüpresif tedavi alan (kemoterapi ve / veya radyoterapi) hastalarda splenektomi	Aşılama Yaşam boyu profilaktik antibiyotikler	Aşılama kemo/ radyoterapiyi takiben en az 6 ay geciktirilmelidir
Yüksek riskli hastalar (<18 yıl, immünsüprese	Pnömonok enfeksiyonuna karşı ömür boyu oral profilaktik antibiyotikler (penisilinler/ makrolidler)Enfeksiyon için hızlı sistemik antibiyotik tedavisi	Lokal pnömonok direnç modelleri düzenli olarak gözden geçirilmelidir
Düşük riskli hastalar	Yaşam boyu süren antibiyotiklerin riskleri ve yararları konusunda danışmanlık ve devam etmeyi seçebilir, Acil durumlar için uygun antibiyotiklerin tedarik edilmesi	
Sıtma kemer	Antimalarial profilaksi Sıtma enfeksiyonunu erken ve agresif tedavi et	

3.BİREYLER VE YÖNTEM

3.1. Hastalar

Bu çalışmada Aralık 2010 ve Ocak 2018 tarihleri arasında Hacettepe Üniversite Tıp Fakültesinde splenektomi yapılan 650 hasta incelendi. Çalışmaya ,bu hastalardan Hematoloji bilim dalına başvuru yapan ve hematolojik hastalığı nedeni ile splenektomi yapılan 111 hasta dahil edildi. Bütün hastalar Hematoloji Bilim Dalı ve Hastane elektronik veritabanları ve dosya arşivinden tarandı. Hastalarının kimlik ve tanı bilgilerine prospektif olarak tutulan elektronik bölüm kayıtlarından ulaşıldı. Gerektiğinde olguların detaylı klinik ve laboratuvar bilgilerine hastanenin elektronik hasta kayıt veri tabanından ulaşıldı.

Hastalar yaş, cinsiyet, son tanı, komplikasyon, endikasyon, splenektomi sonuç, yaşam durumu, splenektomi komplikasyon süresi, splenektomi ölüm süresi, perioperatif splenektomiye bağlı mortalite (ilk 3 hafta), postoperatif splenektomiye bağlı mortalite (3 haftadan sonra) açısından değerlendirildi. Preoperatif en son üç HB, lök, nöt, plt ortalaması ve postoperatif en son HB, lök, nöt, plt değeri ölçümleri karşılaştırıldı.

Tedavi sonrası yanıt değerlendirme için aşağıdaki kriterler kullanıldı.

Normal değerler : Hb > 10 gr/dL, Nöt >1000 /mm³, Plt > 100 000 /mm³

Riskli değerler: Hb < 8 gr/dL, Nöt < 500 mm³, Plt < 20 000 /mm³

1.Tam yanıt-Bütün cbc değerleri normalin üzerinde olması

2.Kısmı yanıt-En azı bir değerin riskli değerin üzerinde olması

3.Yanıtsız-Bütün değerlerin riskli değerin altında olması

4.Mortalite-Ölüm

Hastalar yaş grubuna göre <40 yaş ve >= 40 yaş olmakla 2 gruba ve

20-29 yaş-1 grub

30-39 yaş-2.grub

40-49 yaş-3.grub

50-59 yaş-4.grub

60-69 yaş-5.grub

70+ yaş-6.grub olmakla 6 gruba ayrıldı.

3.2. İstatistik Analiz

Araştırma sürecinde yanıt aranan araştırma soruları için yapılan analizler sırasıyla açıklanmıştır. Analizler dört farklı aşamada gerçekleştirilmiştir. Bu aşamalara ilişkin bilgiler şu şekildedir:

- İlk olarak son tanı, komplikasyon, endikasyon, splenektomi sonuç, yaşam durumu, splenektomi komplikasyon süresi, perioperatif splenektomiye bağlı mortalite, postoperatif splenektomiye bağlı mortalite analizleri gerçekleştirilmiştir.
- İkinci aşamada isepost splenektomi 2 ay mort değişkeni ile splenektomi neden, son tanı, malign/değil, yaş grubu, yaş K_B_40, ECOG performans score, Karnofsky performans skoru ve Charlson komorbidite indeksi değişkenleri arasında bağımsızlık testleri gerçekleştirilmiştir. Yapılan bağımsızlık testlerinde tercih edilecek test türünün belirlenmesi için, beklenen değerler (e_{ij}) incelenerek karar verilmiştir. Bağımsızlık analizleri belirleme sürecinde esas alınan beklenen değer aralıkları ve tercih edilen test türleri şu şekildedir:
 - Ölçüm alt kategorilerinde $e_{ij} \geq 25$ olan durumlarda Pearson Ki-kare testi
 - Ölçüm alt kategorilerinden en az birinde $5 \leq e_{ij} < 25$ olan durumlarda Yates Ki-kare testi (Continuity Correction)
 - Ölçüm alt kategorilerinden en az birinde $e_{ij} < 5$ olan durumlarda Fisher'in Kesin Ki-kare testi.

- Bağımsızlık testlerinin ardından ise postoperatif en son HB değeri - preoperatif en son üç HB ortalaması, post operatif son lök değeri - pre operatif son üç lök ortalaması, post operatif son nötrofil değeri - pre operatif son üç nötrofil ortalaması, post operatif son plt değeri - pre operatif son üç plt ortalaması değişken ikilileri arasında karşılaştırma analizleri gerçekleştirilmiştir.

Karşılaştırma analizleri öncesinde analize dâhil edilen puanların normallik incelemeleri gerçekleştirilmiştir. Normallik incelemeleri Kolmogorov Smirnov testi kullanılarak yapılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre her ikisi de normal dağılım gösteren puan çiftlerinde parametrik testler, en az biri normal olmayan çiftlerde ise non – parametrik testler kullanılmıştır. Karşılaştırma analizlerinde parametrik testlerden İlişkili Örneklemeler T Testi, non – parametrik testlerden Wilcoxon İşaretli Sıralar testinden yararlanılmıştır.

Ayrıca karşılaştırma analizleri öncesinde analize dahil edilen puan türleri için betimsel istatistikler (aritmetik ortalama, medyan, standart sapma vb.) paylaşılmıştır. Karşılaştırma analizlerinde gruplar arası farklılıklar parametrik testlerin kullanıldığı karşılaştırmalarda aritmetik ortalama değerleri, non – parametrik test kullanılanlarda ise medyan değerleri üzerinden yapılmıştır.

- Analiz sürecindeki son aşamada ise survival analiz (Kaplan – Meier) analizi gerçekleştirilmiştir. Kaplan – Meier yöntemini diğer parametrik yöntemden ayıran önemli özelliği, sağ kalım olasılıklarının hesaplanmasında sansürlü (sağkalım süresi tam bilinmeyen) hastaları işleme katmamasıdır.

Bütün analizler SPSS 20.0 paket programında yapılırken, anlamlılık kriteri olarak (p) 0,05 değeri kriter olarak kullanılmıştır. Sonuçların düzenlemesi için ise Microsoft Office Excel programından faydalanılmıştır.

BULGULAR

Hastalardan cinsiyet ve yaş demografik özelliklerine ilişkin bilgi toplanmıştır. Bu değişkenlere ilişkin genel dağılım ve splenektomi nedeni alt gruplarındaki dağılıma ilişkin bilgiler ayrı ayrı sunulmuştur. Cinsiyet ve yaş değişkenine göre genel dağılım Tablo 4.1’de paylaşılmıştır.

Tablo 4.1. Çalışma grubu cinsiyet ve yaş değişkeni dağılımı

Cinsiyet	Frekans	Yüzde
Kadın	62	55,86
Erkek	49	44,14
Toplam	111	100,00
Yaş	Frekans	Yüzde
40 altı	34	30,63
40 ve üstü	77	69,37
Toplam	111	100,00

Tablo 4.1’de sunulan sonuçlara göre çalışma grubunda yer alan hastaların 62’si (%55,86) kadın, 49’u (%44,14) ise erkektir. Bunun yanı sıra hastaların 77’si (69,37) 40 ve üzeri yaş grubunda iken 34’ü (%30,63) 40 alt yaş grubunda yer almaktadır. Buna göre hastaların çoğunluğunun 40 yaş ve üzerinde olduğu yorumunu yapmak mümkündür.

Splenektomi nedeni alt kategorilerindeki cinsiyet ve yaş dağılımları ise tablo 4.2.’de sunulmuştur.

Tablo 4.2. Splenektomi nedeni değişkenine göre cinsiyet ve yaş değişkeni dağılımı

Değişken	Splenektomi nedeni			
	Tanı		Tedavi	
Cinsiyet	Frekans	Yüzde	Frekans	Yüzde
Kadın	17	48,57	45	59,20
Erkek	18	51,43	31	40,80
Toplam	35	100,00	76	100,00
Yaş	Frekans	Yüzde	Frekans	Yüzde
40 altı	6	17,14	28	36,80
40 ve üstü	29	82,86	48	63,20
Toplam	35	100,00	76	100,00

Tablo 4.2’de sunulan sonuçlara göre çalışma grubundaki hastaların 76’sı (%68,47) tedavi, 35’i (%31,53) ise tanı grubunda yer almaktadır. Tanı grubundaki hastaların cinsiyet değişkeni için alt kategorilere dağılımı benzerdir. Bu grubun 17’si (%48,57) kadınsa, 18’i (%51,43) erkektir. Tedavi grubunda ise kadın ve erkek hasta sayıları arasındaki fark biraz daha fazladır. Bu grubun 45’i kadın (%59,20), 31’i ise (%40,80) erkektir. Yaş değişkeni alt kategorilerinde ise tanı grubundaki hastaların 6’sı (%17,14), tedavi grubundaki hastaların ise 28’i (%36,80) 40 yaş altındadır. Öte yandan tanı grubunun 29’u (%82,86); tedavi grubunun ise 48’i (%63,20) 40 ve üstü yaş grubundadır. Çalışma grubunun genel dağılımında yaş kategorileri arasındaki farklılık splenektomi nedenine göre ayrılan alt gruplardaki dağılıma da yansımıştır.

Son tanı değişkeni için frekans ve yüzde değerleri tablo 4.3’de verilmiştir. Buna göre 111 hastanın tanı değişkenine göre dağılımı sunulmuştur.

Tablo 4.3. Son tanı değişkeni frekans ve yüzde değerleri

Son tanı	Frekans (N)	Yüzde (%)
İTP	39	35,10
Diğer	6	5,40
OİHA	9	8,10
Kongenitalhemolitikanemi	4	3,60
Non-Hodgkin lenfoma	37	33,30
Hodgkin lenfoma	1	0,90
MPH	9	8,10
Sağ hücreli lösemi	3	2,70
KLL	2	1,80
Akut lösemi	1	0,90
Toplam	111	100,00

Tablo 4.3’de 111 hastanın 39’unun İTP (%35,14) tanılı olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca ikinci en yüksek frekansa 37 hasta ile (%33,30) Non-Hodgkin Lenfoma tanılı hastaların sahip olduğu görülmektedir. Tanı frekansı en düşük olan grupların ise 1’er hasta ile (%0,90) Hodgkin Lenfoma ve Akut lösemi olduğu belirlenmiştir.

Komplikasyon değişkeni için frekans ve yüzde değerleri tablo 4.4’de verilmiştir. Bu değişken içinde komplikasyon grupları 111 hasta için hesaplanmıştır.

Tablo 4.4. Komplikasyon değişkeni frekans ve yüzde değerleri

Komplikasyon	Frekans (N)	Yüzde (%)
Yok	90	81,08
Kanama	1	0,90
Enfeksiyon	17	15,32
Tromboz	3	2,70
Toplam	111	100,00

Tablo 4.4’de 111 hastanın 90’nında (%81,08) komplikasyon olmadığı görülmektedir. Komplikasyon görülen hastalarda ise en çok 17 hasta ile (%15,32) enfeksiyon olduğu tespit edilmiştir. En az sayıda komplikasyon ise 1 hasta ile (%0,90) kanama olarak ortaya çıkmıştır.

Endikasyon değişkeni için frekans ve yüzde değerleri tablo 4.5’de açıklanmıştır. Bu değişken için endikasyon grupları 111 hasta için hesaplanmıştır.

Tablo 4.5. Endikasyon değişkeni frekans ve yüzde değerleri

Endikasyon	Frekans (N)	Yüzde (%)
Splenomegali(bası semptomu var)	10	9,00
Hipersplenizm	11	9,90
Pansitopeni	25	22,50
Dalak tutulumu	15	13,50
ITP	39	35,10
OİHA	9	8,10
Diğer	2	1,80
Toplam	111	100,00

Tablo 4.5’de endikasyon değişkeni frekans ve yüzde değerlerine göre en çok frekansa 39 hasta ile (%35,14) ITP grubunun sahip olduğu görülmektedir. En yüksek ikinci frekans ise 24 hasta ile (%21,62) pansitopeni grubu içindir. En düşük frekans değerine ise 2 hasta ile (%1,80) ile diğer grubu sahiptir.

Splenektomi sonuç değişkeni için frekans ve yüzde değerleri tablo 4.6’de açıklanmıştır. Bu değişken içinde splenektomi sonuç grupları 111 hasta için hesaplanmıştır.

Tablo 4.6. Splenektomi sonuç değişkeni frekans ve yüzde değerleri.

Splenektomi sonuç	Frekans (N)	Yüzde (%)
Tanı kondu	6	5,40
Tanı konmadı	29	26,10
Tam yanıt	51	45,90
Kısmi yanıt	16	14,40
Yanıtsız	1	0,90
Mortalite	8	7,20
Toplam	111	100,00

Tablo 4.6’de verilen splenektomi sonuç değişkeni alt kategorileri frekans değerlerine göre en yüksek frekans 51 hasta ile (%45,90) tam yanıt grubuna aittir. En az hasta ise 1 hasta ile (%0,90) yanıtsız grubu için hesaplanmıştır.

Yaşam durumu değişkeni için frekans ve yüzde değerleri tablo 4.7.’de açıklanmıştır. Bu değişken için hastaların durumuna ilişkin gruplandırma 111 hasta için gerçekleştirilmiştir.

Tablo 4.7. Yaşam durumu değişkeni frekans ve yüzde değerleri.

Yaşam durumu	Frekans (N)	Yüzde (%)
Yaşıyor	95	85,59
Ölü	16	14,41
Toplam	111	100,00

Tablo 4.7.’de verilen sonuçlar 95 hastanın (%85,59) yaşamına devam ettiği, 16’sının (%14,41) ise ölmüş olduğunu göstermektedir.

Splenektomi komplikasyon süresi değişkeni için frekans ve yüzde değerleri tablo 4.8.’de açıklanmıştır. Bu değişken için splenektomi komplikasyon süresi 21 hasta için sunulmuştur.

Tablo 4.8. Splenektomi komplikasyon süresi değişkeni frekans ve yüzde değerleri

Splenektomi komplikasyon süresi	Frekans (N)	Yüzde (%)
0,03 - 0,23	5	23,815
0,24 - 0,57	11	52,37
0,58 - 0,97	5	23,82
Ara toplam	21	100
Kayıp very	90	
Toplam	111	
Aritmetik ortalama	0,48	
Medyan	0,50	
Standart Sapma	0,26	
Ranj	0,93	
Minimum	0,03	
Maksimum	0,97	

Tablo 4.8.'deki sonuçlara göre splenektomi komplikasyon süreleri içerisinde en yüksek frekansa 3 hastada (%14,29) ölçülen 0,53 ay iken; bu değer ardından 2 hasta ile (%9,52) ile 0,40 ve 0,57 süreleri gelmektedir. Splenektomi komplikasyon süreleri için hesaplanan betimsel istatistiklere göre ölçümlerin minimum değeri 0,03 ay iken maksimum değeri 0,97 ay olarak tespit edilmiştir. Aritmetik ortalama 0,48 olarak belirlenirken; standart sapma ise 0,26 olarak hesaplanmıştır.

Splenektomi ölüm süresi değişkeni için frekans ve yüzde değerleri tablo 4.9'de sunulmuştur. Bu değişken için süreler 16 hasta için hesaplanmıştır.

Tablo 4.9. Splenektomi ölüm süresi değişkeni frekans ve yüzde değerleri

Splenektomi ölüm süresi	Frekans (N)	Yüzde (%)
0,1 - 0,83	5	31,25
0,83 - 4,7	6	37,5
4,71 - 14,63	3	18,75
14,64 – 41,46	2	12,5
Ara toplam	16	100
Kayıp veri	95	
Toplam	111	
Aritmetik ortalama	8,48	
Medyan	3,07	
Standart Sapma	13,36	
Ranj	41,36	
Minimum	0,10	
Maksimum	41,46	

Tablo 4.9’de verilen splenektomi ölüm süreleri 0,10 – 41,46 ay arasında değişkenlik göstermektedir. Splenektomi ölüm süreleri için hesaplanan betimsel istatistiklere göre ölçümlerin minimum değeri 0,10 ay iken maksimum değeri 41,46 ay olarak belirlenmiştir. Aritmetik ortalama 8,48 olarak belirlenirken; standart sapma ise 13,36 olarak hesaplanmıştır.

Perioperatif splenektomiye bağlı mortalite değişkeni için frekans ve yüzde değerleri tablo 4.10.’de açıklanmıştır. Bu değişken içinde oluşturulan tek grup 5 hasta için hesaplanmıştır.

Tablo 4.10. Perioperatif splenektomiye bağı mortalite değışkeni frekans ve yüzde değıerleri

Perioperatif splenektomiye bağı mortalite	Frekans (N)	Yüzde (%)
Var	5	100,00
Yok	106	
Toplam	111	

Tablo 4.10'deki sonuçlara göre çalışma grubundaki hastaların 5'inde perioperatif splenektomiye bağı ölüme rastlanmıştır.

Postoperatif splenektomiye bağı mortalite değışkeni için frekans ve yüzde değıerleri tablo 4.11.'de sunulmuştur. Bu değışken içinde oluşturulan tek grup 11 hasta için belirlenmiştir.

Tablo 4.11. Postoperatif splenektomiye bağı mortalite değışkeni frekans ve yüzde değıerleri

Postoperatif splenektomiye bağı mortalite	Frekans (N)	Yüzde (%)
Var	1	9,09
Yok	10	90,91
Ara toplam	11	100,00
Yaşıyor	100	
Toplam	111	

Tablo 4.11'de verilen sonuçlar postoperatif splenektomiye bağı mortalite için gözlemlenen 11 hastanın 1'inde (%9,09) bu durumun var olduğı, 10'unda ise (%90,91) ise olmadığı göstermektedir.

Splenektomi nedeni değışkeni ile post splenektomi 2 ay mort değışkenleri için yapılan bağımsızlık testleri tablo 4.12.'de sunulmuştur.

Tablo 4.12. Splenektomi nedeni değişkeni bağımsızlık testi sonuçları

			Splenektomi nedeni (B)		Toplam
			TANI	TEDAVİ	
Post splenektomi 2 ay mort (A)	Evet	Gözlenen	1	5	6
		Yüzde – A	16,67%	83,33%	100,00%
		Yüzde - B	2,86%	6,58%	
		Beklenen	1,89	4,11	6,00
	Hayır	Gözlenen	34	71	105
		Yüzde – A	32,38%	67,62%	100,00%
		Yüzde - B	97,14%	93,42%	
		Beklenen	33,11	71,89	105,00
Toplam		Gözlenen	35	76	111
		Yüzde – A	31,53%	68,47%	100,00%
		Yüzde - B	100,00%	100,00%	
		Beklenen	35,00	76,00	111,00
Test			P		
Fisher'ın Kesin Ki-kare testi			0,660		

Tablo 4.12’de verilen sonuçlar splenektomi nedeni değişkeni ile post splenektomi 2 ay mort değişkenlerinin birbirinden bağımsız olduğunu göstermektedir ($p=,660$; $p>,05$). Bu sonuca göre splenektomi nedeni değişkeni ile post splenektomi 2 ay mort birbirini etkilemediği ileri sürülebilir. Elde edilen yüzdeler incelendiğinde post splenektomi 2 ay mort değişkeni bakımından “Evet” grubunda yer alan 6 hastanın 5’inin (%83,33) splenektomi nedeni tedavi iken 1’inin (%16,67) ise tanı olduğu görülmektedir. Aynı değişken bakımından “Hayır” grubundaki 105 hastadan 71’inin (%67,62) splenektomi nedeni tedavi; 34’ünün (%32,38) ise tanı olarak belirlenmiştir. Öte yandan splenektomi nedeni bakımından tanı grubunda yer alan 35 hastadan 1’i (%2,86) post splenektomi 2 ay mort değişkeni alt gruplarından “Evet”; 34’ü (%97,14) ise “Hayır” grubundadır. Tedavi grubunda yer alan 76 hastanın ise 5’i (%6,58) “Evet” grubunda iken 71’inin (%93,42) ise “Hayır” alt grubunda yer aldığı belirlenmiştir.

Son tanı değişkeni ile post splenektomi 2 ay mort değişkenleri için yapılan bağımsızlık testleri tablo 4.13’de sunulmuştur.

Tablo 4.13. Son tanı değişkeni bağımsızlık testi sonuçları

			Son tanı (B)										Topla m
			İTP	Diğer	OİHA	Kongeni tal Hemoliti k anemi	Non- Hodgki n lenfoma	Hodgki n lenfoma	MPH	Saçlı hücreli lösemi	KLL	Akut lösemi	
Post splenektomi 2 ay mort	Eve t	Gözlen en	0	0	0	0	4	0	1	0	0	1	6
		Yüzde – A	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	66,70 %	0,00%	16,70 %	0,00%	0,00%	16,70 %	100,0
		Yüzde – B	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	10,80 %	0,00%	11,10 %	0,00%	0,00%	100,00 %	100,0
		Beklen en	2,1	0,3	0,5	0,2	2	0,1	0,5	0,2	0,1	0,1	6,00
	Hayır	Gözlen en	39	6	9	4	33	1	8	3	2	0	105
		Yüzde – A	37,14 %	5,71%	8,57%	3,81%	31,43 %	0,95%	7,62%	2,86%	1,90%	0,00%	100,0
		Yüzde – B	100,00 %	100,00 %	100,00 %	100,00%	89,19 %	100,00 %	88,89 %	100,00 %	100,00 %	0,00%	100,0
		Beklen en	36,89	5,68	8,51	3,78	35,00	0,95	8,51	2,84	1,89	0,95	105,0
Toplam	Gözlenen	39	6	9	4	37	1	9	3	2	1	111	
	Yüzde – A	35,14 %	5,41%	8,11%	3,60%	33,33 %	0,90%	8,11%	2,70%	1,80%	0,90%	100,0	
	Yüzde – B	100,00 %	100,00 %	100,00 %	100,00%	100,00 %	100,00 %	100,00 %	100,00 %	100,00 %	100,00 %	100,0	
	Beklenen	39,00	6,00	9,00	4,00	37,00	1,00	9,00	3,00	2,00	1,00	111	
Test			P										
Fisher'ın Kesin Ki-kare testi			0,068 (0,061 - 0,074)										

Tablo 4.13.'de verilen sonuçlar son tanı değişkeni ile post splenektomi 2 ay mort değişkenlerinin birbirinden bağımsız olduğunu göstermektedir ($p=,068$; $p>,05$). Bu sonuca göre son tanı değişkeni ile post splenektomi 2 ay mort birbirini etkilemediği ileri sürülebilir. Elde edilen yüzdeler incelendiğinde post splenektomi 2 ay mort değişkeni bakımından “Evet” grubunda yer alan hastalar için son tanı alt gruplarından en yüksek frekansın 4 hasta (%66,70) ile Non-Hodking lenfoma grubuna ait olduğu görülmektedir. “Hayır” grubundaki 105 hastadan ise 39’unun (%37,14) ile İTP alt grubunda yer aldığı ve bu alt grubun en yüksek frekansa sahip olduğu belirlenmiştir. Öte yandan splenektomi nedeni bakımından İTP, OİHA, Hodgking lenfoma, saçlı hücreli lösemi, KLL, kongenital hemolitik anemi ve diğer grubunun tamamının post splenektomi 2 ay mort değişkeni bakımından “Hayır” grubunda yer aldığı tespit edilmiştir. Non-Hodking lenfoma grubundaki 37 hastadan 4’ü (%10,80) “Evet”; 33’ü (%89,19) “Hayır” grubundadır. Akut lösemi grubundaki 1 hastanın ise (%100) “Evet” grubunda yer aldığı belirlenmiştir. Son olarak MPH

grubundaki toplam 9 hastanın 1'i (%11,10) "Evet"; 8'i (%88,89) "Hayır" grubunda bulunmaktadır.

Malin/değil değişkeni ile postsplenektomi 2 ay mort değişkenleri için yapılan bağımsızlık testleri tablo 4.14'de sunulmuştur.

Tablo 4.14..Malin/değil değişkeni bağımsızlık testi sonuçları

			Malin/değil (B)		Toplam
			Malin	Değil	
Post splenektomi 2 ay mort (A)	Evet	Gözlenen	6	0	6
		Yüzde - A	100,00%	0,00%	100,00%
		Yüzde - B	11,11%	0,00%	
		Beklenen	2,92	3,08	6,00
	Hayır	Gözlenen	48	57	105
		Yüzde - A	45,71%	54,29%	100,00%
		Yüzde - B	88,89%	100%	
		Beklenen	51,08	53,92	105,00
Toplam		Gözlenen	54	57	111
		Yüzde - A	48,65%	51,35%	100,00%
		Yüzde - B	100%	100%	
		Beklenen	54,00	57,00	111,00
Test				P	
Fisher'ın Kesin Ki-kare testi				0,011*	
*p<0,05					

Tablo 4.14'de post splenektomi 2 ay mort ile malin/değil değişkeni için yapılan bağımsızlık testi sonuçlarına göre iki değişkenin birbirine bağımlı olduğu görülmektedir ($p=,011$; $p<,05$). Bir başka ifadeyle bu iki değişkenin birbirini etkilediği ileri sürülebilir.

Postsplenektomi 2 ay mort değişkeni açısından "Evet" grubunda bulunan 6 hastanın tamamı malin/değil değişkeni alt gruplarından malin grubundadır. Bu değişken bakımından "Hayır" grubunda yere alan 105 hastadan 48'i (%45,71) malin; 57'si ise (%54,29) değil alt grubundadır. Malin/değil değişkenin alt gruplarındaki dağılım dikkate alındığında ise malin grubundaki 54 hastanın 6'sı (%11,11) post splenektomi 2 ay mort değişkeni "Evet"; 48'si (%88,89) ise "Hayır" alt grubundadır. Değil alt grubunda yer alan 57 hastanın tamamının ise "Hayır" alt grubunda belirlenmiştir.

Yaş grubu değişkeni ile post splenektomi 2 ay mort değişkenleri için yapılan bağımsızlık testleri tablo 4.15.'de sunulmuştur.

Tablo 4. 15.Yaş grubu değişkeni bağımsızlık testi sonuçları

			Yaş Grubu (B)						Toplam
			1,00	2,00	3,00	4,00	5,00	6,00	
Post splenektomi 2 ay mort (A)	Evet	Gözlenen	1	0	1	1	2	1	6
		Yüzde – A	16,67%	0,00%	16,67%	16,67%	33,33%	16,67%	100,00%
		Yüzde – B	5,88%	0,00%	6,25%	4,55%	9,09%	5,88%	
		Beklenen	0,92	0,92	0,86	1,19	1,19	0,92	6,00
	Hayır	Gözlenen	16	17	15	21	20	16	105
		Yüzde – A	15,24%	16,19%	14,29%	20,00%	19,05%	15,24%	100,00%
		Yüzde – B	94,12%	100,00%	93,75%	95,45%	90,91%	94,12%	
		Beklenen	16,08	16,08	15,14	20,81	20,81	16,08	105,00
	Toplam	Gözlenen	17	17	16	22	22	17	111
		Yüzde – A	15,32%	15,32%	14,41%	19,82%	19,82%	15,32%	100,00%
		Yüzde – B	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	
		Beklenen	17,00	17,00	16,00	22,00	22,00	17,00	111,00
Test				P					
Fisher'ın Kesin Ki-kare testi				0,962 (0,957 - 0,967)					

Tablo 4.15’de verilen sonuçlar yaş grubu değişkeni ile post splenektomi 2 ay mort değişkenlerinin birbirinden bağımsız olduğunu göstermektedir ($p=,962$; $p>,05$). Bu sonuca göre yaş değişkeni ile post splenektomi 2 ay mort birbirini etkilemediği çıkarımı yapılabilir. Alt gruplara ilişkin frekans dağılımı incelendiğinde ise post splenektomi 2 ay mort değişkeni “Evet” alt grubunda yer alan 6 hastadan 2’sinin (%33,33) 5. yaş kategorisinde; 1’er kişinin (%16,67) 1. – 3. – 4. ve 6. yaş kategorisinde olduğu ortaya konmuştur. 2. yaş kategorisinde hiç hasta olmadığı belirlenmiştir. “Hayır” alt grubunda bulunan 105 hasta için en yüksek frekansın 21 hasta (%20,00) ile 4. yaş kategorisi içindir. En düşük frekansa ise 15 hasta (%14,29) ile 3. yaş kategorisine aittir. Yaş değişkeni kategorilerinin dağılımı incelendiğinde ise 1. – 3. – 4. ve 6. Kategorilerinde bulunan hastalardan yalnızca 1’inin “Evet” alt grubunda yer aldığı tespit edilmiştir. Öte yandan 2. yaş kategorisinde “Evet”

kategorisinde hiçbir hasta bulunmazken; 5. yaş kategorisinde ise 2 hastanın bulunduğu belirlenmiştir.

Yaş_K_B_40 değişkeni ile post splenektomi 2 ay mort değişkenleri için yapılan bağımsızlık testleri tablo 4.15’de sunulmuştur.

Tablo 4.16. Yaş_K_B_40 değişkeni bağımsızlık testi sonuçları

			Yaş_K_B_40 (B)		Toplam
			40 altı	40 ve üstü	
Post splenektomi 2 ay mort (A)	Evet	Gözlenen	1	5	6
		Yüzde – A	16,67%	83,33%	100,00%
		Yüzde – B	2,94%	6,49%	
		Beklenen	1,84	4,16	6,00
	Hayır	Gözlenen	33	72	105
		Yüzde – A	31,43%	68,57%	100,00%
		Yüzde – B	97,06%	93,51%	
		Beklenen	32,16	72,84	105,00
Toplam		Gözlenen	34	77	111
		Yüzde – A	30,63%	69,37%	100,00%
		Yüzde – B	100,00%	100,00%	
		Beklenen	34,00	77,00	111,00
Test				P	
Fisher'ın Kesin Ki-kare testi				0,665	

Tablo 4.16’de post splenektomi 2 ay mort ile Yaş_K_B_40 değişkeni için yapılan bağımsızlık testi sonuçlarına göre iki değişkenin birbirinden bağımsız olduğu görülmektedir ($p=,665$; $p<,05$). Bir başka ifadeyle bu iki değişkenin birbirini etkilemediği ileri sürülebilir. Post splenektomi 2 ay mort “Evet” alt grubunda yer alan 6 bireyden 1’i (%16,67) 40 altı yaş; 5’i (%83,33) 40 ve üstü yaş grubundadır. “Hayır” alt grubunda ise 105 bireyden ise 33’ü (%31,43) 40 altı; 72’si (%68,57) 40 ve üstü yaş grubundadır. Yaş_K_B_40 değişkeni alt kategorileri incelendiğinde ise 40 altı yaş grubundaki 34 bireyden 1’i (%2,94) “Evet” alt grubunda diğerleri ise “Hayır” alt grubundadır. 40 ve üstü yaş grubundaki 77 bireyden ise 5’i (%6,49) “Evet” kategorisinde 72’si (%93,51) ise “Hayır” alt grubundadır.

ECOG performans skoru değişkeni ile post splenektomi 2 ay mort değişkenleri için yapılan bağımsızlık testleri tablo 4.17’de sunulmuştur.

Tablo 4.17. ECOG değişkeni bağımsızlık testi sonuçları

			ECOG performans skoru (B)					Toplam
			ECOG 0	ECOG 1	ECOG 2	ECOG 3	ECOG 4	
Post splenektomi 2 ay mort (A)	Evet	Gözlenen	0	0	0	2	4	6
		Yüzde – A	0,00%	0,00%	0,00%	33,33%	66,67%	100,00%
		Yüzde – B	0,00%	0,00%	0,00%	20,00%	40,00%	
		Beklenen	4,59	0,22	0,11	0,54	0,54	6,00
	Hayır	Gözlenen	85	4	2	8	6	105
		Yüzde – A	80,95%	3,81%	1,90%	7,62%	5,71%	100,00%
		Yüzde – B	100,00%	100,00%	100,00%	80,00%	60,00%	
		Beklenen	80,41	3,78	1,89	9,46	9,46	105,00
Toplam		Gözlenen	85	4	2	10	10	111
		Yüzde – A	76,58%	3,60%	1,80%	9,01%	9,01%	100,00%
		Yüzde – B	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	
		Beklenen	85,00	4,00	2,00	10,00	10,00	111,00
Test			P					
Fisher'in Kesin Ki-kare testi			0,000*					
*p<0,05								

Tablo 4.17’de post splenektomi 2 ay mort ile ECOG performans skoru için yapılan bağımsızlık testi sonuçlarına göre iki değişkenin birbirine bağımlı olduğu görülmektedir ($p=,000$; $p<,05$). Bir başka ifadeyle bu iki değişkenin birbirini etkilediği ileri sürülebilir.

Postsplenektomi 2 ay mort değişkeni açısından “Evet” grubunda bulunan 6 hastanın 2’si (%33,33) ECOG 3 grubunda; 4’ünün (%66,67) ise ECOG 4 grubunda bulunmaktadır. Bu değişken bakımından “Hayır” grubunda yere alan 105 hastadan en yüksek frekansa 85’i (%80,95) ECOG 0; en düşük frekansa 2 kişi (%1,90) ile ECOG 2 alt grubuna aittir. Malin/değil değişkenin alt gruplarındaki dağılım dikkate alındığında ise malin grubundaki 54 hastanın 6’sı (%11,11) post splenektomi 2 ay mort değişkeni “Evet”; 48’si (%88,89) ise “Hayır” alt grubundadır. Değil alt grubunda yer alan 57 hastanın tamamının ise “Hayır” alt grubunda olduğu belirlenmiştir.

Ölçüm alınan grupta ECOG değişkenine göre (ECOG 3 – 4) bireylerde gerçekten ölüm olma olasılığı %30,00'dur.

Karnofsky performans skoru değişkeni ile post splenektomi 2 ay mort değişkenleri için yapılan bağımsızlık testleri tablo 4.18'de sunulmuştur.

Tablo 4. 18. Karnofsky değişkeni bağımsızlık testi sonuçları

			Karnofsky performans skoru (B)		Toplam
			>60	<60	
Post splenektomi 2 ay mort (A)	Evet	Gözlenen	0	6	6
		Yüzde - A	0,00%	100,00%	100,00%
		Yüzde – B	0,00%	30,00%	
		Beklenen	4,92	1,08	6,00
	Hayır	Gözlenen	91	14	105
		Yüzde - A	86,67%	13,33%	100,00%
		Yüzde – B	100,00%	70,00%	
		Beklenen	86,08	18,92	105,00
Toplam		Gözlenen	91	20	111
		Yüzde - A	81,98%	18,02%	100,00%
		Yüzde – B	100,00%	100,00%	
		Beklenen	91,00	20,00	111,00
Test			P		
Fisher'ın Kesin Ki-kare testi			0,000*		
*p<0,05					

Tablo 4.18'de postsplenektomi 2 ay mort ile karnofsky değişkeni için yapılan bağımsızlık testi sonuçlarına göre iki değişkenin birbirine bağımlı olduğu görülmektedir ($p=,000$; $p<,05$). Bir başka ifadeyle bu iki değişkenin birbirini etkilediği çıkarımının yapılması mümkündür.

Postsplenektomi 2 ay mort değişkeni açısından “Evet” grubunda bulunan 6 hastanın tamamı karnofsky değişkeni alt gruplarından <60 grubunda yer almaktadır. Bu değişken bakımından “Hayır” grubunda yere alan 105 hastadan 91'i (%86,67) >60; 14'ü ise (%13,33) <60 alt grubundadır. Karnofsky değişkenin alt gruplarındaki dağılım dikkate alındığında ise >60 grubundaki 91 hastanın tamamı post splenektomi 2 ay mort değişkeni “Hayır” alt grubundadır. <60 alt grubunda yer alan 20 hastanın 6'sının (%30,00) “Evet”; 14'ünün (%70,00) “Hayır” alt grubunda olduğuna ulaşılmıştır.

Charlson komorbidite indeksi değişkeni ile post splenektomi 2 ay mort değişkenleri için yapılan bağımsızlık testleri tablo 4.19’de sunulmuştur.

Tablo 4.19. Charlson komorbidite indeksi değişkeni bağımsızlık testi sonuçları

			Charlson komorbidite indeksi (B)				Toplam
			0	1-2	3-4	5 ve >	
Post splenektomi 2 ay mort (A)	Evet	Gözlenen	1	1	2	2	6
		Yüzde - A	16,67%	16,67%	33,33%	33,33%	100,00%
		Yüzde - B	2,44%	2,44%	8,33%	40,00%	
		Beklenen	2,22	2,22	1,30	0,27	6,00
	Hayır	Gözlenen	40	40	22	3	105
		Yüzde - A	38,10%	38,10%	20,95%	2,86%	100,00%
		Yüzde - B	97,56%	97,56%	91,67%	60,00%	
		Beklenen	38,78	38,78	22,70	4,73	105,00
Toplam		Gözlenen	41	41	24	5	111
		Yüzde - A	36,94%	36,94%	21,62%	4,50%	100,00%
		Yüzde - B	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	
		Beklenen	41,00	41,00	24,00	5,00	111,00
Test				P			
Fisher'ın Kesin Ki-kare testi				0,024* (0,020 - 0,028)			

*p<0,05

Tablo 4.19’de post splenektomi 2 ay mort ile Charlson komorbidite indeksi değişkeni için yapılan bağımsızlık testi sonuçlarına göre iki değişkenin birbirine bağımlı olduğu görülmektedir (p=,024; p<,05). Bir başka ifadeyle bu iki değişkenin birbirini etkilediği çıkarımının yapılması mümkündür.

Postsplenektomi 2 ay mort değişkeni açısından “Evet” grubunda bulunan 6 hastanın ilk iki kategori olan 0 ve 1 – 2 kategorisinde 1’er; 3 – 4 ve 5 ve > kategorisinde 2’şer kişinin yer aldığı ortaya konmuştur. Bu değişken bakımından “Hayır” grubunda yere alan 105 hastadan ise 0 ve 1 – 2 alt gruplarında 40 hastanın; 3 – 4 grubunda 22 hastanın; 5 ve > alt grubunda 3 hastanın yer aldığı belirlenmiştir. Charlson komorbidite kategorisinin frekans dağılımına bakıldığında ise 0 ve 1 – 2 alt gruplarında 1’er hastanın (%2,44) “Evet”; 40’ar hastanın (%97,56) ise “hayır” grubunda bulunduğu tespit edilmiştir. 3 – 4 grubundaki 24 hastanın ise 2’si (%8,33) “Evet”; 22’si ise (%91,67) “Hayır” alt grubunda bulunmaktadır. Son olarak 5 ve > alt

grubundaki 5 hastadan 2'sinin (%40,00) “Evet”; 3'ünün (%60,00) “Hayır” grubundadır.

Ölçüm alınan grupta charlson komorbidite indeksi değişkenine göre (Charlson komorbidite indeksi 3 – 4 – 5 ve >) bireylerde gerçekten ölüm olma olasılığı %13,79'dur.

Preoperatif en son üç HB ortalaması ve Postoperatif en son HB değerleri arasındaki farklılığın anlamlılığına ilişkin analiz öncesinde ilgili ölçümlere ilişkin betimsel istatistikler paylaşılmıştır. Ölçümlere ilişkin betimsel istatistikler tablo 4.20'de sunulmuştur.

Tablo 4.20. HB ölçümleri betimsel istatistikleri

Betimsel istatistik		Pre operatif en son üç HB ortalaması	Post operatif en son HB değeri
Frekans	Geçerli	111	111
	Kayıp	0	0
Standart hata ortalaması		0,24	0,20
Aritmetik Ortalama		10,77	11,25
Medyan		10,30	11,30
Standart Sapma		2,49	2,15
Ranj		11,10	11,70
Minumum		5,40	4,40
Maksimum		16,50	16,10

Tablo 4.20'de HB ölçümleri için verilen sonuçlara göre preoperatif en son üç HB ortalaması ölçümlerinin maksimum değeri 16,50 iken; postoperatif en son HB değeri ölçümlerinin ise 16,10 olarak belirlenmiştir. Bunun yanı sıra bu ölçümler için minimum değerler sırasıyla 5,40 ve 4,40 olarak hesaplanmıştır. Preoperatif en son üç HB ortalaması ölçümlerinin aritmetik ortalaması 10,77, medyanı ise 10,30 olarak ortaya konmuştur. Postoperatif en son HB değeri ölçümlerinin ise aritmetik ortalaması 11,25, medyan değeri ise 11,30 olarak tespit edilmiştir.

Tablo 4.21. HB ölçümleri karşılaştırma analizleri

İlk - Son ölçüm	N	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	Z	P
Negatif Sıra	48	46,05	2210,50	1,97	0,049*
Pozitif Sıra	58	59,66	3460,50		
Eşit	5				
Toplam	111				

*p<0,05

Tablo 4.21’de verilen sonuçlar, hastalardan alınan preoperatif en son üç HB ortalaması ve post operatif en son HB değerleri arasında anlamlı bir farklılık olduğuna işaret etmektedir, $z=1,97$; $p=0,049$; $p<0,05$. Bir başka ifadeyle hastalardan alınan ilk (Medyan =10,30) ve son (Medyan =11,30) ölçümlerin medyan değerleri arasındaki 1,00 puanlık farklılık anlamlı düzeydedir. Alınan ölçümlerden elde edilen medyan, sıra ortalamaları ve toplamaları dikkate alındığında anlamlı farklılığın pozitif sıralar yani son ölçüm (post operatif en son HB değeri) lehine olduğunu görülmektedir.

Preoperatif son üç lök ortalaması ve postoperatif son lök değeri arasındaki farklılığın anlamlılığına ilişkin analiz öncesinde ilgili ölçümlere ilişkin betimsel istatistikler sunulmuştur. Ölçümlere ilişkin betimsel istatistikler tablo 4.21’de verilmiştir.

Tablo 4.22. Lök ölçümleri betimsel istatistikleri

Betimsel istatistik		Pre operatif son üç lök ortalama	Post operatif son lök değeri
Frekans	Geçerli	111	111
	Kayıp	0	0
Standart hata ortalaması		0,61	0,70
Aritmetik Ortalama		8,07	13,07
Medyan		7,00	12,40
Standart Sapma		6,39	7,36
Ranj		47,60	40,60
Minumum		0,40	0,40
Maksimum		48,00	41,00

Tablo 4.22’de lök ölçümleri için verilen sonuçlara göre pre operatif son üç lök ortalama ölçümlerinin maksimum değeri 48,00 iken; post operatif son lök değeri

ölçümlerinin ise 41,00 olarak belirlenmiştir. Bunun yanı sıra bu ölçümlerin her ikisinde minumum değerleri 0,40 hesaplanmıştır. Preoperatif en son üç lök ortalaması ölçümlerinin aritmetik ortalaması 8,07, medyanı ise 7,00 olarak ortaya konmuştur. Post operatif son lök değeri ölçümlerinin ise aritmetik ortalaması 13,07, medyan değeri ise 12,40 olarak tespit edilmiştir.

Tablo 4.23. Lök ölçümleri karşılaştırma analizleri

İlk - Son ölçüm	N	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	Z	P
Negatif Sıra	20	39,35	787,00	6,829	0,000*
Pozitif Sıra	91	59,66	5429,00		
Eşit	0				
Toplam	111				

*p<0,05

Tablo 4.23’de verilen sonuçlar, hastalardan alınan pre operatif en son üç lök ortalaması ve post operatif son lök değerleri arasında anlamlı bir farklılık olduğuna işaret etmektedir, $z=6,829$; $p=0,000$; $p<0,05$. Buna göre hastalardan alınan ilk (Medyan =7,00) ve son (Medyan =12,40) ölçümlerin medyan değerleri arasındaki 5,40 puanlık farklılık anlamlı düzeydedir. Alınan ölçümlerden elde edilen medyan, sıra ortalamaları ve toplamaları dikkate alındığında anlamlı farklılığın pozitif sıralar yani son ölçüm (post operatif son lök değeri) lehine olduğunu ileri sürülebilir.

Preoperatif son üç nötrofil ortalaması ve post operatif son nötrofil değeri arasındaki farklılığın anlamlılığına ilişkin analiz öncesinde ilgili ölçümlere ilişkin betimsel istatistikler sunulmuştur. Ölçümlere ilişkin betimsel istatistikler tablo 424’de verilmiştir.

Tablo 4.24.Nötrofil ölçümleri betimsel istatistikleri

Betimsel istatistik		Pre operatif son üç nötrofil ortalama	Post operatif son nötrofil değeri
Frekans	Geçerli	110,00	106,00
	Kayıp	1,00	5,00
Standart hata ortalaması		0,36	0,56
Aritmetik Ortalama		5,06	7,39
Medyan		4,10	6,60
Standart Sapma		3,81	5,76
Ranj		17,00	37,00
Minumum		0,00	0,00
Maksimum		17,00	37,00

Tablo 4.24’de nötrofil ölçümleri için verilen sonuçlara göre pre operatif son üç nötrofil ortalama ölçümlerinin maksimum değeri 17,00 iken; post operatif son nötrofil değeri ölçümlerinin ise 37,00 olarak belirlenmiştir. Bunun yanı sıra bu ölçümlerin her ikisinin de minumum değerleri 0,00 olarak hesaplanmıştır. Preoperatif en son üç nötrofil ortalaması ölçümlerinin aritmetik ortalaması 5,06, medyanı ise 4,10 olarak ortaya konmuştur. Post operatif son nötrofil değeri ölçümlerinin ise aritmetik ortalaması 7,39, medyan değeri ise 6,60 olarak tespit edilmiştir.

Tablo 4.25. Nötrofil ölçümleri karşılaştırma analizleri

İlk - Son ölçüm	N	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	Z	P
Negatif Sıra	31	36,58	1134,00	4,983	0,000*
Pozitif Sıra	71	58,01	4119,00		
Eşit	3				
Toplam	105				

Tablo 4.25’de verilen sonuçlar, hastalardan alınan preoperatif en son üç nötrofil ortalaması ve postoperatif son nötrofil değerleri arasında anlamlı bir farklılık olduğuna işaret etmektedir, $z=4,983$; $p=0,000$; $p<0,05$. Buna göre hastalardan alınan ilk (Medyan =4,10) ve son (Medyan =6,60) ölçümlerin medyan değerleri arasındaki 2,50 puanlık farklılık anlamlı düzeydedir. Alınan ölçümlerden elde edilen medyan, sıra ortalamaları ve toplamaları dikkate alındığında anlamlı farklılığın pozitif sıralar

yani son ölçüm (post operatif son nötrofil değeri) lehine olduğunu çıkarımı yapılabilir.

Preoperatif en son üç PLT ortalaması ve Postoperatif en son PLT değerleri arasındaki farklılığın anlamlılığına ilişkin analiz öncesinde ilgili ölçümlere ilişkin betimsel istatistikler paylaşılmıştır. Ölçümlere ilişkin betimsel istatistikler tablo 4.26’de rapor edilmiştir.

Tablo 4.26. PLT ölçümleri betimsel istatistikleri

Betimsel istatistik		Pre operatif son üç PLTortalama	Post operatif son PLTdeğeri
Frekans	Geçerli	110	111
	Kayıp	1	0
Standart hata ortalaması		10,78	26,87
Aritmetik Ortalama		105,68	422,31
Medyan		70,00	404,00
Standart Sapma		113,03	283,04
Ranj		836,00	1419,00
Minumum		4,00	8,00
Maksimum		840,00	1427,00

Tablo 4.26’de PLT ölçümleri için verilen sonuçlara göre pre operatif son üç PLT ortalama ölçümlerinin maksimum değeri 840,00 iken; post operatif son PLT değeri ölçümlerinin ise 1427,00 olarak belirlenmiştir. Bunun yanı sıra bu ölçümlerin minumum değerleri sırasıyla 4,00 ve 8,00 olarak tespit edilmiştir. Pre operatif en son üç PLT ortalaması ölçümlerinin aritmetik ortalaması 105,68 medyanı ise 7,000 olarak ortaya konmuştur. Post operatif son PLT değeri ölçümlerinin ise aritmetik ortalaması 422,31 medyan değeri ise 404,00 olarak belirlenmiştir.

Tablo 4.27. PLT ölçümleri karşılaştırma analizleri

İlk - Son ölçüm	N	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	Z	P
Negatif Sıra	12	15,13	181,50	8,562	0,000*
Pozitif Sıra	98	60,44	5923,50		
Eşit	0				
Toplam	110				

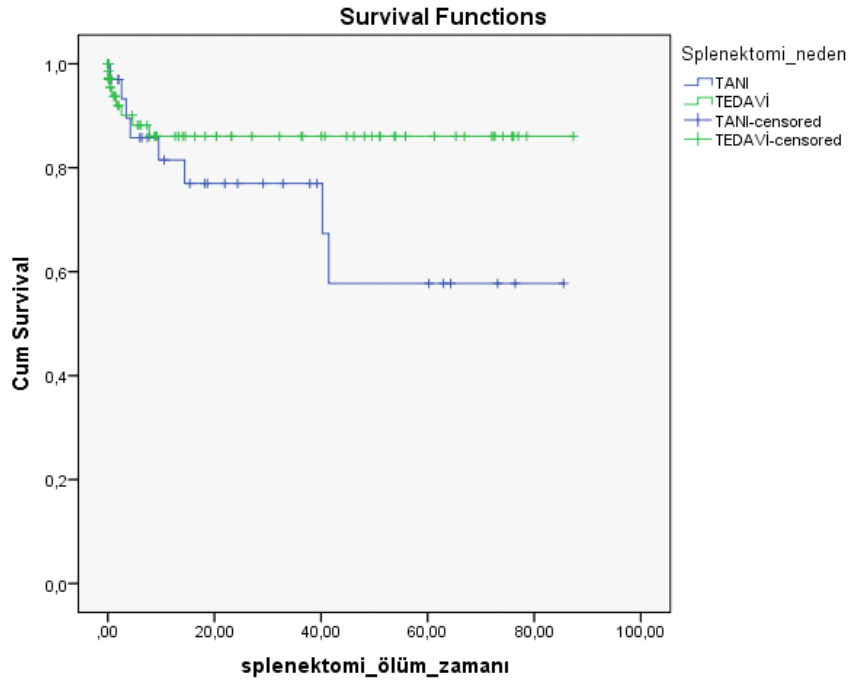
Tablo 4.27’de verilen sonuçlar, hastalardan alınan preoperatif en son üç PLT ortalaması ve postoperatif en son PLT değerleri arasında anlamlı bir farklılık olduğuna işaret etmektedir, $z=8,562$; $p=0,000$; $p<0,05$. Bir başka ifadeyle hastalardan alınan ilkPLT (Medyan =70,00) ve son PLT (Medyan =404,00) ölçümlerin medyan değerleri arasındaki 334,00 puanlık farklılık anlamlı düzeydedir. Alınan ölçümlerden elde edilen medyan, sıra ortalamaları ve toplamaları dikkate alındığında anlamlı farklılığın pozitif sıralar yani son ölçüm (post operatif en son PLT değeri) lehine olduğunu görülmektedir.

Analizler kapsamında son olarak tanı ve tedavi gruplarının zamana bağlı olarak sağ kalım açısından anlamlı farklılık olup olmadığı Kaplan Meier sağ kalım testi ile incelenmiştir. Elde edilen basıklık çarpıklık değerlerine göre çarpıklık değeri 0,879; basıklık değeri ise -0,657 olarak hesaplanmıştır. Buna göre $\pm 1,50$ aralığında olduğundan ölüm süresi normal dağılım gösterdiğine karar verilmiş ve sonuçların rapor edilme sürecinde aritmetik ortalama değerlerinden yararlanılmıştır. Kaplan Meier analizi sonuçları tablo 4.28’de sunulmuştur.

Tablo 4.28. Sağ kalım analizi sonuçları

Splenektomi neden	Toplam Kişi Sayısı	Ölüm Sayısı	Sansürlü Değerler	
			N	Yüzde
TANI	35	8	27	77,1%
TEDAVİ	76	8	68	89,5%
Toplam	111	16	95	85,6%
	Aritmetik ortalama	Standart Hata	%95 Güven aralığı	
			Alt sınır	Üst sınır
TANI	58,684	7,736	43,521	73,847
TEDAVİ	75,545	3,913	67,876	83,215
Toplam	70,560	3,800	63,112	78,008
	Ki-Kare	sd	P	
Log Rank (Mantel-Cox)	2,100	1	0,147	
Breslow (Generalized Wilcoxon)	,431	1	0,511	
Tarone-Ware	1,029	1	0,310	

Tanı ve tedavi gruplarında zamana bağlı sağ kalım durumu arasında anlamlı bir farklılık olup olmadığına ilişkin tablo 4.28’de sunulan sonuçlar incelendiğinde her iki grupta sağ kalımın zamana bağlı olarak anlamlı şekilde değişmediği gözlenmiştir. Elde edilen tüm anlamlılık değerlerinin 0,05’ten büyük olduğu belirlenmiştir. Sağ kalım analizine ilişkin grafik şekil 1’de verilmiştir.

**Şekil 4. 1.** Splenektomi nedenine göre sağ kalım analizi

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda Hacettepe Üniversitesi Tıp fakültesinde Aralık 2010-Ocak 2018 tarihleri arasında hematolojik hastalıklar için splenektomi uygulanan 111 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Bu çalışma çeşitli hematolojik bozukluklar için yapılan splenektomi ile ilgili endikasyonları, komplikasyonları ve sonuçları özetleyen bir analizidir.

Bu hastalar arasında İTP (39), OİHA (9), Kongenital hemolitik anemi (4), non-Hodgkin lenfoma (37), Hodgkin lenfoma (1), KLL (2), MPH (9), Saçlı hücreli lösemi (3), akut lösemi (1) tanı konulamayan (6) hastalar saptandı.

10 hastaya (%9) splenomegali (bası semptomu var), 11 hastaya (%9.9) hipersplenizm, 25 hastaya (% 22.5) pansitopeni, 15 hastaya (% 13.5) dalak tutulumu, 39 hastaya (% 35.1) İTP , 9 hastaya (% 8.1) OİHA, 2 hastaya (% 1.8) diğer endikasyonla olmakla, toplam 76 hastaya tedavi amacıyla, 35 hastaya tanı amacıyla splenektomi yapıldı. Tedavi amacıyla splenektomi yapılan hastalardan 51’de (% 67,1) tedaviye tam yanıt alındı. Tanı amacıyla splenektomi yapılan hastaların 29’na (% 82.8) tanı kondu.

Tüm hastalarda postoperatif morbidite ve mortalite oranları sırasıyla % 18,9 ve % 14,41 idi.

Tüm postoperatif komplikasyonlar ilk 30 günde görüldü. 1 hastada kanama(%0,90), 3 hastada tromboz (% 2,7), 17 hastada enfeksiyon (%15,32) olmakla toplam 21 hastada (%18.92) komplikasyon görüldü. NHL tanılı 8 hastada enfeksiyon, 1 hastada tromboz olmakla 9 hastada (% 24,32), MPH tanılı 2 hastada enfeksiyon, 1 hastada kanama olmakla 3 hastada (% 33,33), İTP tanılı 3 hastada enfeksiyon, 2 hastada tromboz olmakla toplam 5 hastada (% 12,8), OİHA tanılı 1 hastada enfeksiyon (%11,11), Kongenital hemolitik anemi tanılı 1 hastada enfeksiyon (%25), akut lösemi tanılı 1 hastada enfeksiyon (%100), Hodgkin lenfoma tanılı 1 hastada enfeksiyon (%100) görüldü. Malign hasta grubuyla benign hasta grubunu karşılaştırdığımızda komplikasyonların % 66,66’sı malign hasta grubunda görüldü.

Perioperatif ölümlerin %100 splenektomi ile ilişkiliydi. Postoperatif ölümlerin % 9.09 splenektomi ile ilişkiliydi. Postoperatif splenektomiyle ilişkili ölümlerin %80'i septik komplikasyonlara bağlıydı.

İTP nedeniyle splenektomi yapılan 39 hastadan 32'de tam yanıt, 6 hastada kısmi yanıt alınmış, 1 hasta yanıtı kalmış. İTP hastalarında postoperatif morbidite %12.8, mortalite yoktu.

OİHA için 9 hastadan 6'da (%66.6) tedaviye tam yanıt alındı. 1 hastada (%11,1) komplikasyon görüldü. Splenektomiyle ilişkili mortalite görülmedi.

Malign hastalığı olan hastalarla, benign hastalığı olan hastaları karşılaştırdık. İki grup arasında postsplenektomi 2 ay mortalite değişkenini anlamlı bulduk. Postoperatif 2 ay mortal olan hastaların tamamı malign grubunda idi ($p = 0.011$, $p < ,0.5$).

Hematolojik hastalarda splenektomi sonrası postoperatif komplikasyonların ve mortalitenin sıklığını ve karakterini inceledik ve bu bulguları sonuçlarını tahmin edebilecek preoperatif koşullar ile korele ettik. Preoperatif hastaların ECOG performans skoru, Karnofski performans skoru, Charlson komorbidite indeksi hesaplayarak, bu değişkenliklerle postoperatif 2 ay mortalite arasında ilişkiye baktık. ECOG performans skoru ile postoperatif mortalite ($p = ,000$; $p < ,05$), Karnofski performans skoru ile postoperatif 2 ay mortalite arasında ($p = ,000$; $p < ,05$), Charlson komorbidite indeksi ile postoperatif 2 ay mortalite arasında ($p = ,024$; $p < ,05$) olup, anlamlı bağımlılık bulduk.

Hastaları yaş gruplarına ayırıp, postoperatif 2 ay mortalite oranlarına baktık. Anlamlı fark saptayamadık.

Hastaların preoperatif ve postoperatif Hb, lök, nöt ve plt değerlerini karşılaştırdık. Hastaların postoperatif değerlerinde anlamlı artış bulduk. Hb için $p = 0.049$; $p < ,005$, Lök için $p = 0,000$; $p < 0.05$, Nöt için $p = 0,000$; $p < 0.05$, Plt için $p = 0,000$; $p < 0.05$, bir başka ifadeyle farklılık anlamlı düzeydedir.

Elektif splenektominin, hematolojik maligniteleri olan bireyler dışında, çoğu hastada güvenli bir prosedür olduğu sonucuna varıdık.

Schwartz ve arkadaşları (1982) splenektomili hastaları $n. = 193$ Mayo Clinic'te (Rochester, MN, ABD) 25 yıllık bir süre boyunca retrospektif olarak değerlendirmişler. Splenektomilerin çoğu, travma (% 24), malignite (% 19) veya malign olmayan bozukluklar (% 27) veya lenfoma (% 24) dahil olmak üzere hematolojik hastalıklar nedeniyle insidental abdominal cerrahiye bağlıydı. Hastaların çoğunda ciddi altta yatan hastalık olmasına rağmen, her 100 hasta için yılda 0,18 ya da her 545 hasta - yıllık gözlem için sadece iki fulminan sepsis vakası kaydedilmiştir. Splenektomiye takiben herhangi bir ciddi enfeksiyonun genel insidansı, her 100 kişi için yılda 7-16 olmuştur. Maligniteler için abdominal operasyonlar ile birlikte rastlantısal splenektomi uygulanan hastalarda en yüksek insidans görülmüştür. Bu hastalarda splenektomi yapılan travma hastalarından beş kat daha yüksek bir relatif risk (RR) görülmüştür. Önce radyoterapi, immünoşüpresyon veya kemoterapi alan tüm hastalarda enfeksiyon riski büyük ölçüde artırmıştır [85].

J Horowitz ve arkadaşları tarafından Roswell Park Kanser Enstitüsü'nde 1 Ocak 1984-31 Aralık 1993 tarihleri arasında hematolojik maligniteler için splenektomi uygulanan 135 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelenmiş. Tüm hastalarda postoperatif komplikasyon ve mortalite oranları sırasıyla % 52 ve % 9 olmuş. Postoperatif ölümlerin yüzde yetmiş üçü septik komplikasyonlara bağlıydı, bunlardan sadece biri kapsüllenmiş bir organizmadan kaynaklanıyordu. HL ve SHL tanısı alan hastaların % 20'sinden azında komplikasyonlar meydana gelmiş; NHL, KLL ve KML'li hastaların % 50'den fazlası postoperatif komplikasyonlar yaşamıştır.

Hematolojik maligniteleri olan hastalarda yapılan splenektomi potansiyel olarak morbid bir işlem olduğu ve splenik boyutun postoperatif komplikasyonların gelişmesinde prediktif olan tek preoperatif faktör olduğu sonucuna varılmıştır [88].

Nirav Y.Patel ve arkadaşları tarafından 1 Ocak 1996 'dan 31 Aralık 2010'a kadar İTP ve ya OİHA için splenektomi yapılan hastaların tıbbi kayıtlarının retrospektif olarak incelenmiştir. Altmış hasta çalışma kriterlerini karşılamış : 45 İTP ve 15 OİHA. Başlangıçta, İTP ve OİHA hastalarının %91 ve %93'ünde tam yanıt alınmış ($P = .999$); bununla birlikte, İTP 'nin %17'si ve OİHA hastalarının %29'u

relaps olmuştur (p= .443). Otuz günlük ve uzun dönem komplikasyon oranları sırasıyla %10 ve %5 idi. Splenektomi ile ilişkili 30 günlük mortalite yoktu.

İTP ve OİHA için splenektomi düşük morbidite ile uygun yanıt oranları sağlamıştır ve medikal tedaviye yanıt vermeyen ve ya devam eden hastalıkların yönteminde etkili bir yöntem olduğu sonucuna varılmıştır [89].

Dr J. Malmaeus ve arkadaşları (1986) tarafından Hematolojik endikasyonlarla splenektomiye yapılan yüz altmış yedi hasta çalışmaya alınmış. Bu hastalar beş tanı kategorisine ayrılmış: oto-immün bozukluklar (52 hasta), Hodgkin hastalığı (32) lenfoproliferatif maligniteler (60), miyeloproliferatif maligniteler (18) ve diğer (5). Toplam komplikasyon ve ölüm sayısı sırasıyla 42 (% 25) ve dokuz (% 5) idi. Enfeksiyonlar en sık görülen komplikasyon olup, 30 vakada ortaya çıkmış ve tüm sekellerin % 59'unu oluşturmuştur. Miyeloproliferatif hastalıkları olan hastaların % 56'sında komplikasyonlar meydana gelmiş, buna bağlı mortalite oranı % 28 idi.

Hematolojik hastalıklarda elektif splenektominin, miyeloproliferatif maligniteleri olan bireyler dışında çoğu hastada güvenli bir prosedür olduğu sonucuna varılmıştır [69].

Mittelman M ve arkadaşları 15 yıl boyunca (1980 ve 1994 yılları arasında) hematolojik hastalıklar için splenektomi yapılan 60 hastayı değerlendirmişler. Hasta popülasyonunda splenektomi gerektiren yaygın hastalık immün trombositopenik purpura (İTP) idi. On sekiz hastada (% 26) İTP, 12 (% 17.4) lenfoproliferatif (LP) bozukluk, 11 hastada non-Hodgkin lenfoma (NHL), 9 (% 13) immün hemolitik anemi (IHA), 8 (% 11.6) Hodgkin hastalığı (HD) ve 8 miyeloproliferatif hastalık (MPD) saptanmıştır. Elli iki hastaya (% 75.4) tedavi amaçlı cerrahi, 25 hastaya (% 36.2) tanı amaçlı cerrahi girişim yapılmıştır. Her iki endikasyon için sekiz hasta ameliyat edilmiştir. HD ve İTP'li hastalar konjestif splenomegali ve LP olan hastalara (60 yaşında ortalama yaş) göre daha genç (yaş ortalaması 30) idi. İTP, NHL ve IHA'lı hastaların çoğu kadındı. HD ve İTP'li hastalar SHL ve MPH'nin (> 2400 g) aksine küçük bir dalağa (<300 g) sahipti. Perioperatif mortalite gözlenmedi. Yirmi bir hastada (30. % 4) , 9 hastada (% 13) kanama ve 10 hastada (% 14.5) enfeksiyon dahil olmak üzere perioperatif komplikasyonlar yaşanmıştır. Trombositopeni nedeniyle splenektomi yapılan 34 hastadan 26'sı (% 76.5), İTP'li 18 hastanın 15'i

dahil olmak üzere tam yanıt (TY) sağlanmıştır. Anemi nedeniyle splenektomi yapılan 17 (% 64.7) anemili hastanın on birinde TY elde edilmiştir. 9 lökopenik hastadan sekizinde TY elde edilmiştir. 8 NHL olmak üzere 15 hastaya splenektomi sonucunda tanı konulmuştur. Diğer 2 hastada, cerrahi kesin tanıyı doğrulamıştır.

Hem tedavi, hem de tanı için splenektominin, nispeten güvenli ve etkili bir yöntem olması sonucuna varılmıştır. [90].



6. SONUÇLAR

1. Dikkatli perioperatif yaklaşımla hematolojik hastalıkları olan seçilmiş bir grup hastada splenektomi hem tedavi hem de tanı koymak için güvenli ve etkili bir yöntemdir.
2. Splenektomi endikasyonu, hastanın önceliklerini ve ihtiyaçlarını göz önüne alarak, dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir.
3. Splenektomi, immün trombositopeni ve hemolitik anemiler dahil olmak üzere birçok iyi huylu hematolojik hastalığın tedavisinde düşük morbidite ile uygun yanıt oranları sağlamıştır ve medikal tedaviye yanıt vermeyen hastaların yönetiminde etkili bir yöntemdir.
4. İTP'li hastaların splenektomiden olumsuz etkilenme riski daha düşük olup, potansiyel olarak İTP'de splenektomi en iyileştirici ve güvenli ikinci basamak tedavi olarak yerini korumaktadır.
5. Hematolojik maligniteleri olan hastalarda yapılan splenektomi potansiyel olarak morbid bir işlem olup, seçilmiş malign hematolojik hastalıklarda güvenli, benign hematolojik hastalıklarda altın standart yöntem olarak düşünülebilir.

KAYNAKLAR:

1. CLARKE, P.J. and P.J. MORRIS, *SPLENIC FUNCTION AND PHYSIOLOGY*.
2. Clarke, P.J. and P.J. Morris, *Surgery of the spleen*. Oxford textbook of Surgery, 1994. **2**.
3. Kataria, K., N. Kumar, and S. Chumber, *Splenectomy for Haematological Disorders*, in *GI Surgery Annual*. 2017, Springer. p. 137-154.
4. Hosea, S.W., et al., *Opsonic requirements for intravascular clearance after splenectomy*. New England Journal of Medicine, 1981. **304**(5): p. 245-250.
5. Morgenstern, L., *A history of splenectomy*, in *Surgical diseases of the spleen*. 1997, Springer. p. 3-14.
6. Chaudhry, S.R. and S.S. Bhimji, *Anatomy, Abdomen, Spleen*. 2018.
7. Nieuwenhuis, P. and D. Opstelten, *Functional anatomy of germinal centers*. American journal of anatomy, 1984. **170**(3): p. 421-435.
8. Gaivoronskiy, I.V., et al., *[VARIANT ANATOMY OF SPLENIC LIGAMENTS AND ARTERIES PASSING THROUGH THEM]*. Morfologiya, 2015. **147**(2): p. 38-43.
9. Steiniger, B., et al., *The species-specific structure of microanatomical compartments in the human spleen: strongly sialoadhesin-positive macrophages occur in the perifollicular zone, but not in the marginal zone*. Immunology, 1997. **92**(2): p. 307-316.
10. Varga, I., et al., *Congenital anomalies of the spleen from an embryological point of view*. Medical Science Monitor, 2009. **15**(12): p. RA269-RA276.
11. Kumararatne, D.S., H. Bazin, and I.C. MacLennan, *Marginal zones: the major B cell compartment of rat spleens*. European journal of immunology, 1981. **11**(11): p. 858-864.
12. Buckley, P., S. Dickson, and W. Walker, *Human splenic sinusoidal lining cells express antigens associated with monocytes, macrophages, endothelial cells, and T lymphocytes*. The Journal of Immunology, 1985. **134**(4): p. 2310-2315.
13. Bowdler, A.J., *The complete spleen: structure, function, and clinical disorders*. 2001: Springer Science & Business Media.
14. Lewis, S., *The spleen--mysteries solved and unresolved*. Clinics in haematology, 1983. **12**(2): p. 363-373.
15. Toussaint-Demyelle, D., J.-M. Scheiff, and S. Haumont, *Thymic nurse cells: morphological study during their isolation from murine thymus*. Cell and tissue research, 1990. **261**(1): p. 115-123.
16. Targarona, E.M., et al., *Complications of laparoscopic splenectomy*. Archives of Surgery, 2000. **135**(10): p. 1137-1140.
17. Lipson, R.L., E.D. Bayrd, and C.H. Watkins, *The postsplenectomy blood picture*. Am J Clin Pathol, 1959. **32**: p. 526-32.
18. Bonnet, S., et al., *Indications and outcome of splenectomy in hematologic disease*. J Visc Surg, 2017. **154**(6): p. 421-429.
19. Tshilolo, L., et al., *Hereditary spherocytosis: one year study of erythrocyte membrane proteins*. Revue medicale de Bruxelles, 1998. **19**(5 Pt 1): p. 417-423.
20. Baird, R., A. Macpherson, and J. Richmond, *Red-blood-cell survival after splenectomy in congenital spherocytosis*. The Lancet, 1971. **298**(7733): p. 1060-1061.
21. Casale, M. and S. Perrotta, *Splenectomy for hereditary spherocytosis: complete, partial or not at all?* Expert review of hematology, 2011. **4**(6): p. 627-635.

22. Modell, B. and A. Kuliev, *The history of community genetics: the contribution of the haemoglobin disorders*. Public Health Genomics, 1998. **1**(1): p. 3-11.
23. Vichinsky, E., *New therapies in sickle cell disease*. The Lancet, 2002. **360**(9333): p. 629-631.
24. Powars, D.R., *Sickle cell anemia and major organ failure*. Hemoglobin, 1990. **14**(6): p. 573-598.
25. Canatan, D., *Orak hücre anemisi*. XXX. Ulusal Hematoloji Kongresi Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu kitabı. Sayfa, 2003. **93**.
26. Flint, J., et al., *1 The population genetics of the haemoglobinopathies*. Baillière's clinical haematology, 1998. **11**(1): p. 1-51.
27. Capellini, M., et al., *Guidelines for the clinical management of thalassemia*. Thalassaemia International Federation (TIF) April 2000, 2008.
28. Galanello, R. and R. Origa, *Beta-thalassemia*. Orphanet J Rare Dis, 2010. **5**: p. 11.
29. Telfer, P., et al., *Survival of medically treated thalassemia patients in Cyprus. Trends and risk factors over the period 1980-2004*. Haematologica, 2006. **91**(9): p. 1187-1192.
30. Youngster, I., et al., *Medications and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency*. Drug safety, 2010. **33**(9): p. 713-726.
31. Frank, J.E., *Diagnosis and management of G6PD deficiency*. American family physician, 2005. **72**(7): p. 1277-1282.
32. Giudice, V., et al., *Efficacy and safety of splenectomy in adult autoimmune hemolytic anemia*. Open Med (Wars), 2016. **11**(1): p. 374-380.
33. Jaime-Perez, J.C., et al., *Current approaches for the treatment of autoimmune hemolytic anemia*. Arch Immunol Ther Exp (Warsz), 2013. **61**(5): p. 385-95.
34. Barcellini, W. and B. Fattizzo, *Clinical applications of hemolytic markers in the differential diagnosis and management of hemolytic anemia*. Disease markers, 2015. **2015**.
35. Barcellini, W., *New Insights in the Pathogenesis of Autoimmune Hemolytic Anemia*. Transfus Med Hemother, 2015. **42**(5): p. 287-93.
36. Lambert, J.-F. and U.E. Nydegger, *Geoepidemiology of autoimmune hemolytic anemia*. Autoimmunity reviews, 2010. **9**(5): p. A350-A354.
37. Akpek, G., D. McAneny, and L. Weintraub, *Comparative response to splenectomy in Coombs-positive autoimmune hemolytic anemia with or without associated disease*. American journal of hematology, 1999. **61**(2): p. 98-102.
38. Neylon, A.J., 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**(6): p. 966-74.
39. Neunert, C., et al., *The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia*. Blood, 2011: p. blood-2010-08-302984.
40. Ghanima, W., et al., *How I treat immune thrombocytopenia (ITP): the choice between splenectomy or a medical therapy as a second-line treatment*. Blood, 2012: p. blood-2011-12-309153.
41. George, J.N., M.A. El-Harake, and G.E. Raskob, *Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura*. New England Journal of Medicine, 1994. **331**(18): p. 1207-1211.
42. Provan, D., et al., *International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia*. Blood, 2010. **115**(2): p. 168-186.
43. Kuter, D.J., et al., *Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia*. New England Journal of Medicine, 2010. **363**(20): p. 1889-1899.

44. 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.
45. Sailer, T., et al., *The course of severe autoimmune thrombocytopenia in patients not undergoing splenectomy*. Haematologica, 2006. **91**(8): p. 1041-1045.
46. Rock, G.A., et al., *Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura*. New England Journal of Medicine, 1991. **325**(6): p. 393-397.
47. Bandarenko, N., M.E. Brecher, and US TTP Apheresis Study Group, *United States Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Apheresis Study Group (US TTP ASG): multicenter survey and retrospective analysis of current efficacy of therapeutic plasma exchange*. Journal of clinical apheresis, 1998. **13**(3): p. 133-141.
48. Kappers-Klunne, M., et al., *Splenectomy for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura*. British journal of haematology, 2005. **130**(5): p. 768-776.
49. Bell, W.R., et al., *Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: clinical experience in 108 patients*. New England Journal of Medicine, 1991. **325**(6): p. 398-403.
50. Aqui, N.A., et al., *Role of splenectomy in patients with refractory or relapsed thrombotic thrombocytopenic purpura*. J Clin Apher, 2003. **18**(2): p. 51-4.
51. Golomb, H.M. and J.W. Vardiman, *Response to splenectomy in 65 patients with hairy cell leukemia: an evaluation of spleen weight and bone marrow involvement*. Blood, 1983. **61**(2): p. 349-352.
52. Wanko, S.O. and C. de Castro, *Hairy cell leukemia: an elusive but treatable disease*. The oncologist, 2006. **11**(7): p. 780-789.
53. Seligsohn, U. and B.S. Coller, *Classification, clinical manifestations and evaluation of disorders of hemostasis*. Williams hematology. New York: McGraw Hill, 2001: p. 1471-8.
54. Ravandi, F., M. Keating, and S. O'Brien, *Supportive care in chronic lymphocytic leukemia*. BASIC AND CLINICAL ONCOLOGY, 2001. **26**: p. 485-504.
55. Neal, T.F., et al., *Splenectomy in advanced chronic lymphocytic leukemia: a single institution experience with 50 patients*. The American journal of medicine, 1992. **93**(4): p. 435-440.
56. Cusack Jr, J.C., et al., *Role of splenectomy in chronic lymphocytic leukemia*. Journal of the American College of Surgeons, 1997. **185**(3): p. 237-243.
57. Kuppers, R., J. Yahalom, and A. Josting, *Advances in biology, diagnostics, and treatment of Hodgkin's disease*. Biol Blood Marrow Transplant, 2006. **12**(1 Suppl 1): p. 66-76.
58. Mauch, P.M., et al., *Patterns of presentation of Hodgkin disease. Implications for etiology and pathogenesis*. Cancer, 1993. **71**(6): p. 2062-71.
59. Başlar, Z., *Erken evre ve sınırlı hodgkin hastalığında güncel tedavi yaklaşımı*. 1. Uludağ Hematoloji Günleri Özet Kitabı, 2006: p. 133-136.
60. Lowenbraun, S., et al., *Diagnostic laparotomy and splenectomy for staging Hodgkin's disease*. Annals of internal medicine, 1970. **72**(5): p. 655-663.
61. Xiros, N., et al., *Splenectomy in patients with malignant non-Hodgkin's lymphoma*. European journal of haematology, 2000. **64**(3): p. 145-150.
62. Brodsky, J., A. Abcar, and M. Styler, *Splenectomy for non-Hodgkin's lymphoma*. American journal of clinical oncology, 1996. **19**(6): p. 558-561.

63. Cavanna, L., et al., *Primary lymphoma of the spleen. Report of a case with diagnosis by fine-needle guided biopsy*. Haematologica, 1995. **80**(3): p. 241-3.
64. Chacón, J.I., et al., *Splenic marginal zone lymphoma: clinical characteristics and prognostic factors in a series of 60 patients*. Blood, 2002. **100**(5): p. 1648-1654.
65. Troussard, X., et al., *Splenic lymphoma with villous lymphocytes: clinical presentation, biology and prognostic factors in a series of 100 patients*. British journal of haematology, 1996. **93**(3): p. 731-736.
66. Angelopoulou, M.K., et al., *The splenic form of mantle cell lymphoma*. Eur J Haematol, 2002. **68**(1): p. 12-21.
67. Li, Z., et al., *Splenectomy and hemopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis*. Blood, 2001. **97**(7): p. 2180-2181.
68. Mesa, R., M. Elliott, and A. Tefferi, *Splenectomy in chronic myeloid leukemia and myelofibrosis with myeloid metaplasia*. Blood reviews, 2000. **14**(3): p. 121-129.
69. Malmaeus, J., et al., *Early postoperative course following elective splenectomy in haematological diseases: a high complication rate in patients with myeloproliferative disorders*. British journal of surgery, 1986. **73**(9): p. 720-723.
70. Jarvinen, H., et al., *Splenectomy for myelofibrosis*. Ann Clin Res, 1982. **14**(2): p. 66-71.
71. Crary, S.E. and G.R. Buchanan, *Vascular complications after splenectomy for hematologic disorders*. Blood, 2009. **114**(14): p. 2861-8.
72. Mohren, M., et al., *Thromboembolic complications after splenectomy for hematologic diseases*. American journal of hematology, 2004. **76**(2): p. 143-147.
73. Winslow, E.R., et al., *Portal vein thrombosis after splenectomy*. The American journal of surgery, 2002. **184**(6): p. 631-635.
74. Martinelli, I., P. Bucciarelli, and P.M. Mannucci, *Thrombotic risk factors: basic pathophysiology*. Critical care medicine, 2010. **38**: p. S3-S9.
75. Gould, M.K., et al., *Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines*. Chest, 2012. **141**(2): p. e227S-e277S.
76. Petroianu, A., et al., *Effect of spleen surgeries on Escherichia coli distribution on the mononuclear phagocytic system*. International Journal of Surgery, 2010. **8**(1): p. 48-51.
77. Wu, S.-C., et al., *Splenectomy in trauma patients is associated with an increased risk of postoperative type II diabetes: a nationwide population-based study*. The American Journal of Surgery, 2014. **208**(5): p. 811-816.
78. Lai, S.-W., C.-L. Lin, and K.-F. Liao, *Splenectomy correlates with increased risk of acute pancreatitis: a case-control study in Taiwan*. Journal of epidemiology, 2016. **26**(9): p. 488-492.
79. Salavoura, K., et al., *Development of cancer in patients with primary immunodeficiencies*. Anticancer research, 2008. **28**(2B): p. 1263-1269.
80. Petroianu, A., et al., *Plasma lipid alterations after total splenectomy, subtotal splenectomy and splenic auto-implants in rats*. Journal of gastroenterology and hepatology, 2008. **23**(7pt2): p. e221-e224.
81. Asai, K., et al., *Effects of splenectomy on serum lipids and experimental atherosclerosis*. Angiology, 1988. **39**(6): p. 497-504.
82. Owera, A., et al., *Laparoscopic versus open splenectomy for massive splenomegaly: a comparative study*. Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques, 2006. **16**(3): p. 241-246.

83. Schwartz, P.E., et al., *Postsplenectomy sepsis and mortality in adults*. Jama, 1982. **248**(18): p. 2279-2283.
84. Pimpl, W., et al., *Incidence of septic and thromboembolic-related deaths after splenectomy in adults*. British journal of surgery, 1989. **76**(5): p. 517-521.
85. Schwartz, P.E., et al., *Postsplenectomy sepsis and mortality in adults*. Jama, 1982. **248**(18): p. 2279-83.
86. Davies, J.M., et al., *Review of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen: prepared on behalf of the British Committee for Standards in Haematology by a working party of the Haemato-Oncology task force*. British journal of haematology, 2011. **155**(3): p. 308-317.
87. Weledji, E.P., *Benefits and risks of splenectomy*. Int J Surg, 2014. **12**(2): p. 113-9.
88. Horowitz, J., et al., *Postoperative complications after splenectomy for hematologic malignancies*. Annals of surgery, 1996. **223**(3): p. 290.
89. Patel, N.Y., et al., *Outcomes and complications after splenectomy for hematologic disorders*. The American Journal of Surgery, 2012. **204**(6): p. 1014-1020.
90. Mittelman, M., et al., *Splenectomy for haematological diseases--a single institution experience*. Haematologia (Budap), 1997. **28**(4): p. 185-98.

ETİK KURUL ONAYI



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557—386

Konu :

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 20 ŞUBAT 2018 SALI
Toplantı No : 2018/06
Proje No : GO 18/153 (Değerlendirme Tarihi: 06.02.2018)
Karar No : GO 18/153- 23

Üniversitemiz Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. İbrahim C. HAZNEDAROĞLU'nun sorumlu araştırmacı olduğu ve Arş. Gör. Aysel PAŞAYİVA' nın uzmanlık tezi olan, GO 18/153 kayıt numaralı, "*Hematolojik Hastalıklarda Splenektominin Morbidite ve Mortalite Üzerine Etkisi*" başlıklı proje önerisi araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

- | | |
|--|--|
| 1. Prof. Dr. Nuri AKARSU (Başkan) | 10. Prof. Dr. Oya Nuran EMİROĞLU (Üye) |
| 2. Prof. Dr. Sevdâ F. MÜFTÜOĞLU (Üye) | 11. Yrd. Doç. Dr. Özey GÖKÖZ (Üye) |
| 3. Prof. Dr. M. Yildirim KARA (Üye) | 12. Doç. Dr. Gözde GİRGİN (Üye) |
| 4. Prof. Dr. Necdet SAĞLAM (Üye) | 13. Doç. Dr. Fatma Visal OKUR (Üye) |
| 5. Prof. Dr. Hatice Doğan BİZDOĞLU (Üye) | 14. Doç. Dr. Can Ebru KURT (Üye) |
| 6. Prof. Dr. R. Kutsal ÖZGÜL (Üye) | 15. Doç. Dr. H. Hüseyin TURNAGÖL (Üye) |
| 7. Prof. Dr. Ayşe Lale DOĞAN (Üye) | 16. Yrd. Doç. Dr. Müge DEMİR (Üye) |
| 8. Prof. Dr. Elmas Ebru YALÇIN (Üye) | 17. Öğr. Gör. Dr. Meltem ŞENGEL (Üye) |
| 9. Prof. Dr. Mintaze Kerem GÜNEK (Üye) | 18. Av. Meltem ONURLU (Üye) |

Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
06100 Sıhhiye-Ankara
Telefon: F (312) 335 1062 • Faks: F (312) 310 0580 • E-posta: gnetik@hacettepe.edu.tr

Ayrıntılı bilgi için: