

Utjecaj imunotrombocitopenije na aseptičke nekroze kostiju

Glavaš Weinberger, David

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:914013>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-26**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

David Glavaš Weinberger

**Utjecaj imunotrombocitopenije na aseptičke nekroze
kostiju**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2023.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za hematologiju Kliničke bolnice Merkur pod vodstvom prim. dr. sc. Inge Mandac Smoljanović i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

Sadržaj

1. Uvod.....	1
2. Trombociti	3
2.1. Građa trombocita.....	3
2.2. Fiziološka uloga trombocita	4
2.3. Uklanjanje trombocita iz cirkulacije.....	5
3. Imunotrombocitopenija.....	6
3.1. Etiologija ITP	6
3.2. Patofiziologija ITP.....	6
3.2.1. B-limfociti i autoantitijela	6
3.2.2. Uloga T-limfocita u patofiziologiji ITP	7
3.2.3. Genetička i epigenetička podloga ITP.....	7
3.3. Simptomi i kliničke karakteristike	8
3.4. Dijagnostika u bolesnika s ITP i diferencijalne dijagnoze sekundarne ITP	9
3.5. Terapija ITP	12
3.5.1. Opći principi liječenja ITP	12
3.5.2. Prva linija liječenja ITP.....	13
3.5.3. Druga linija liječenja ITP	15
3.5.4. Ostali lijekovi u drugoj ili kasnijoj liniji liječenja.....	16
4. Aseptička nekroza kosti.....	18
4.1.Etiologija aseptičke nekroze kosti.....	18
4.1.1. Anatomske faktori rizika za razvoj ASN	19
4.1.2. Traumatska ASN	19
4.1.3. Hematološka podloga ASN	20
4.1.4. Ijatrogena podloga ASN.....	21
4.1.5. Reumatološka podloga ASN	21
4.1.6. Dizbarična ASN	22
4.1.7. Metaboličke bolesti u podlozi ASN	22
4.1.8. Alkoholizam kao rizični faktor za razvoj ASN	22
4.1.9. Ostali rizični faktori za razvoj ASN	23
4.2. Patofiziologija ASN kosti.....	23
4.2.1. Prekid krvnih žila	23
4.2.2. Intravaskularna okluzija	24
4.2.3. Ekstravaskularna kompresija.....	24
4.3. Epidemiologija ASN kosti.....	24
4.4. Simptomi i kliničke karakteristike ASN kosti	25
4.5. Dijagnostika ASN kosti.....	25
4.5.1. Rentgenogram	25
4.5.2. Kompjutorizirana tomografija.....	26
4.5.3. Magnetna rezonanca	27
4.5.4. Scintigrafija.....	27
4.6. Liječenje bolesnika s ASN kosti.....	28

4.6.1.	Fizikalne i medikamentozne metode liječenja bolesnika s ASN	28
4.6.2.	Kirurške metode liječenja ASN	28
5.	<i>Poveznica aseptičke nekroze i imunotrombocitopenije.....</i>	30
5.1.	Patofiziološki mehanizmi razvoja ASN u bolesnika s ITP	30
5.2.	Slučajevi iz literature	31
5.3.	Kirurška terapija u bolesnika s ASN i ITP	32
6.	<i>Zaključak.....</i>	34
	<i>Popis literature</i>	35
	<i>Zahvale</i>	51
	<i>Životopis.....</i>	52

Sažetak

Naslov rada: Utjecaj imunotrombocitopenije na aseptičke nekroze kostiju

Autor: David Glavaš Weinberger

Imunotrombocitopenija (ITP), se definira kao broj trombocita manji od $100 \times 10^9/L$, uz isključenje sekundarnih uzroka trombocitopenije. Neki čimbenici rizika za razvoj ITP su virusne infekcije, infekcija bakterijom *Helicobacter pylori*, drugi autoimuni poremećaji i lijekovima poput heparina i kininskih alkaloida. Klinička slika je izrazito varijabilna te uključuje simptome poput mukokutanih krvarenja i umora, dok je nekolicina bolesnika u potpunosti asimptomatska. ITP se smatra hemoragijskom i tromboembolijskom bolešću, s incidencijom arterijske tromboze u rasponu od 1 do 2,8%. Po trajanju bolesti dijeli se na akutnu, perzistentnu i kroničnu ITP. U dijagnostičkom algoritmu potrebno je isključiti sekundarne uzroke bolesti. ITP je dijagnoza isključenja i ne postoji "zlatni standard" za postavljanje dijagnoze. Najuvjerljiviji dokaz prisutnosti bolesti je odgovor na specifičnu terapiju za ITP. U prvu liniju liječenja bolesnika s ITP spadaju glukokortikoidi poput deksametazona, metilprednizolona i prednizona te intravenski imunoglobulini.

Kortikosteroidi povećavaju adipocitnu hipertrofiju unutar kosti, te mogu dovesti do ekstravaskularne kompresije nutritivnih žila epifize i metadijafize. Trombofilni učinak bolesti i terapija kortikosteroidima povećavaju rizik od aseptične nekroze (ASN) kostiju. MR je najosjetljivija i najspecifičnija dijagnostička metoda za ASN. MR omogućuje najraniju dijagnozu i treba se naručiti kod sumnje na ASN ako je rendgenski nalaz normalan.

ASN u bolesnika s ITP je rijetka ali izrazito debilitirajuća pojava. ASN najčešće zahvaća proksimalne epifize femura, međutim opisani su i slučajevi ASN koljena i ramena. Postoje značajni izazovi u liječenju bolesnika s ASN i ITP. Rezultati konzervativnih ortopedskih zahvata i artroplastika pokazali su se zadovoljavajući u tih bolesnika, međutim nužna je adekvatna hematološka skrb u perioperacijskom periodu. Nužno je pratiti razinu trombocita prije zahvata, tokom i u poslijeoperacijskom periodu i prema njoj prilagođavati terapiju.

Ključne riječi: aseptičke nekroze, imunotrombocitopenija, kosti, trombociti

Summary

Title of the thesis: The Influence of Immune Thrombocytopenia on Aseptic Necrosis of Bones

Author: David Glavaš Weinberger

Immune thrombocytopenia (ITP) is defined as a platelet count below $100 \times 10^9/L$, with secondary causes of thrombocytopenia being excluded. Some risk factors for the development of ITP include viral infections, *Helicobacter pylori* bacterial infection, other autoimmune disorders, and medications such as heparin and quinine alkaloids. The clinical presentation is highly variable and includes symptoms such as mucocutaneous bleeding and fatigue, while some patients are completely asymptomatic. ITP is considered both a hemorrhagic and thromboembolic disease, with an incidence of arterial thrombosis ranging from 1 to 2.8%. Depending on the duration of the disease, ITP is classified as acute, persistent, or chronic. In the diagnostic algorithm, secondary causes of the disease should be excluded. ITP is a diagnosis of exclusion, and there is no "gold standard" for its diagnosis. The most compelling evidence for its presence is the response to specific ITP therapy. Glucocorticoids such as dexamethasone, methylprednisolone, and prednisone, as well as intravenous immunoglobulins, are included in the first-line treatment of patients with ITP.

Corticosteroids increase the hypertrophy of adipocytes within the bone, which can lead to extravascular compression of the epiphyseal and metaphyseal nutrient vessels. The thrombophilic effect of the disease and corticosteroid therapy increase the risk of aseptic necrosis (ASN) of the bone. Magnetic resonance imaging is the most sensitive and specific diagnostic method for ASN. MRI enables the earliest diagnosis and should be ordered when ASN is suspected if the X-ray findings are normal.

ASN in patients with ITP is a rare but extremely debilitating event. ASN most commonly affects the proximal epiphysis of the femur, but cases of ASN have also been described affecting the knee and shoulder. There are significant challenges in the treatment of patients with ASN and ITP. Conservative orthopedic surgeries and joint arthroplasty have shown satisfactory results in these patients, but adequate hematological care is necessary in the perioperative period. It is necessary to monitor platelet levels before, during, and after the orthopedic procedure and adjust the therapy accordingly.

Key words: aseptic necrosis, immune thrombocytopenia, bones, thrombocytes

Opis i objašnjenje kratica

ADP – adenzin difosfat

AMR – Ashwell-Morell receptor

aPLs – antifosfolipidni sindrom

ASN – aseptična nekroza

ATP – adenzin trifosfat

CT – kompjutorizirana tomografija

DNA – deoksiribonukleinska kiselina (engl. *Deoxyribonucleic acid*)

FcγR – Fcγ-receptor

FcR – Fc receptor

FcRn – neonatalni Fc receptor

GB – Gaucherova bolest

GP – glikoprotein

HBOT – hiperbarična oksigenoterapija

IL – interleukin

ITP – imunotrombocitopenija

IVIg – intravenski imunoglobulini

IRAK1 – kinaza 1 pridružena receptoru za interleukin-1 (engl. *interleukin-1 receptor associated kinase 1*)

lncRNA – duga nekodirajuća RNA (engl. *long noncoding RNA*)

miRNA – mikro RNA

MK - megakariocit

MPL – mijeloproliferativni leukemijski protein

MR – magnetna rezonanca

MTHFR– metilen tetrahidrofolat reduktaza

MTT – prosječno vrijeme prolaza (engl. *mean transit times*)

OA – osteoartroza

OKS – otvoreni kanalikularni sustav

PAI – inhibitor aktivacije plazminogena (engl. *plasminogen activator inhibitor*)

PCR – lančana reakcija polimeraze (engl. *polymerase chain reaction*)

PDGF – faktor rasta iz trombocita (engl. *platelet derived growth factor*)

P_{ex} – tlak izvan stlačive cijevi unutar komore nestlačivih stijenki

PF – protok plazme (engl. *plasmaflow*)

RNA – deoksiribonukleinska kiselina (engl. *Ribonucleic acid*)

SLE – sistemski eritemski lupus (engl. *systemic lupus erythematosus*)

SONK – spontana osteonekroza koljena

TGF – transformirajući faktor rasta (engl. *transforming growth factor*)

TNF – faktor tumorske nekroze (engl. *tumor necrosis factor*)

TPO – trombopoetin

TXA₂ – tromboksan A₂

vWF – von Willebrandov factor

6-MP – 6-merkaptopurin

1. Uvod

Pojam imunotrombocitopenija ili imunotrombocitopenična purpura (ITP), se koristi za opisivanje autoimunih bolesti koje se očituju smanjenim brojem trombocita u krvi.

Patogeneza ITP je heterogena i uključuje primarni etiološki mehanizam razaranja trombocita i njihovih prekursora uz smanjenje proizvodnje trombocita, i popratnog snižavanja broja trombocita.

ITP se može definirati s nižim brojem trombocita od $100 \times 10^9/L$, ako se isključe sekundarni uzroci trombocitopenije. Klinička slika bolesnika s ITP je vrlo varijabilna. Bolesnici mogu biti asimptomatski, mogu imati krvarenje u koži i sluznicama ili, u najtežim slučajevima, mogu imati po život opasna krvarenja. Budući da mnogi bolesnici s ITP nemaju vidljiva krvarenja, izraz "purpura" više nije valjan.

Rezultati epidemioloških studija vrlo se razlikuju, te opisuju incidenciju u rasponu od 1,6 do 3,9 na 100.000 osoba godišnje u odrasloj populaciji i od 1,1 do 5,8 na 100.000 osoba godišnje kod djece (2). Epidemiološka studija provedena na odraslim osobama u Ujedinjenom Kraljevstvu pokazala je da je prevalencija iznosila 50,29 na 100.000 osoba u razdoblju od 1992. do 2009. godine (3). U većini slučajeva, ITP se manifestira kod žena u perimenopauzi, a povećana je incidencija prijavljena u oba spola u šestom desetljeću života. Većina slučajeva ITP kod djece spontano prolazi unutar 6 mjeseci, dok oko 20 do 30% njih razvija kronični oblik ITP (4).

Čimbenici rizika za razvoj primarne ITP mogu biti genetski i/ili okolišni. Neki od najčešćih okolišnih čimbenika su infekcije virusima poput virusa hepatitisa C (HCV), virusa hepatitisa B (HBV), virusa humane imunodeficijencije (HIV), citomegalovirusa (CMV), Epstein-Barr virusa (EBV) i bakterije *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).

Sekundarna trombocitopenija može biti uzrokovana drugim autoimunim bolestima poput sistemskog eritemskog lupusa (SLE) i reumatoidnog artritisa, imunološkom reakcijom nakon transfuzije krvnih derivata (transfuzijom trombocita), lijekovima poput heparina i kininskih alkaloida (5) te limfoproliferativnim poremećajima (6). Primarna ITP čini otprilike 80% dijagnoza u odraslih bolesnika, dok je u preostalih 20% riječ o sekundarnoj ITP. Što se tiče genetskih čimbenika, utvrđeno je da pojedinačni nukleotidni polimorfizmi u genima koji kodiraju citokine poput interleukina (IL)-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, TNF- α , TGF- β i IFN- γ mogu biti povezane s ITP (6,7). Autoimune epigenetske promjene su sve više predmetom proučavanja u etiologiji autoimunih poremećaja, pa tako i za razvoj ITP (8,9).

Trombofilni učinak bolesti i različite metode liječenja povećavaju rizik od aseptičke nekroze (ASN) kostiju.

ASN, avaskularna nekroza ili osteonekroza je nekroza epifizne kosti. To je rezultat lokalnih i/ili sistemskih ishemičnih stanja, citotoksičnih procesa i traumatičnih događaja koji dovode do smrti stanica unutar koštanog odjeljka. Kada su pogođene regije metafize i dijafize naziva se koštani infarkt (10).

Iako se uz ITP češće spominje povećan rizik za krvarenja, bolesnici imaju veći rizik od razvoja venske tromboembolije, što postavlja zanimljivu raspravu o patofiziološkom mehanizmu bolesti (1).

Među rizičnim čimbenicima za arterijske tromboze je ateroskleroza i ruptura plaka, za razliku od venske gdje dominira imobilizacija ili prokoagulantna stanja (11, 178).

Povećan tromboembolijski rizik povezan je i sa liječenjem ITP (TPO agonisti), i drugim popratnim bolestima poput dijabetesa, hipertenzije ili antifosfolipidnog sindroma (aPLs) (11).

2. Trombociti

2.1. Građa trombocita

Trombociti (od grčke riječi θρόμβος, "ugrušak" i κύτος, "stanica"), ili krvne pločice, su citoplazmatski fragmenti megakariocita (MK) iz koštane srži, okruženi membranom od dvostrukog sloja fosfolipida (13,14). Prvi ih je opisao George Gulliver 1841. godine, crtajući slike trombocita nakon što ih je vizualizirao mikroskopom (12). Trombociti imaju diskoidni bikonveksni oblik, a njihova veličina kreće se između 2 i 4 μm . Prosječno se dnevno proizvodi 10^{11} trombocita u zdravog odraslog čovjeka, a svaki MK tijekom svog životnog vijeka doprinosi proizvodnjom 1000 do 3000 trombocita (15). Trombopoetin (TPO) je glavni ekstrinzični regulator proizvodnje trombocita i veže se na svoj receptor, nazvan mijeloproliferativni leukemijski protein (MPL) (16). TPO se uglavnom sintetizira u jetri te se nakon vezanja na MPL na površini trombocita i megakariocita, endocitira i razgrađuje (17). Trombociti se mogu strukturno podijeliti na četiri zone: perifernu zonu, sol-gel zonu, zonu organela i membransku zonu (Tablica 1.) (18).

Tablica 1. Opis građe i sadržaja djelova trombocita

<i>Zona</i>	<i>Građa</i>	<i>Uloga</i>
Periferna zona	• vanstanična membrana, glikokaliks. • unutarstanični izdanci membrane • otvoreni kanalikularni sustav (OKS)	• proizvodnja arahidonske kiseline i TXA₂ • molekularna izmjena I sekrecija u vanjsko okruženje
Sol-gel zona	• aktinskicitoskelet • miozin • mikrotubuli	• promjene oblika • produžetak pseudopodija • prijenos granula do OKS

Zona organela	Središnji dio trombocita: • α granule • guste granule • lizosomi • mitohondriji	• α granule: adhezivni proteini, vWF, trombospondin, vitronektin, PDGF, factor trombocita IV, koagulacijski faktori (npr. faktor XI i XIII)], i PAI • guste granule: ATP, ADP, serotonin i ioni kalcija
Membranozna zona	Tubularni sustav	Skladište kalcija za kontratilne, enzimatske i funkcije sinteze prostaglandina

Note: TXA₂: tromboksan A₂; vWF: von Willebrandov factor; PDGF: faktor rasta iz trombocita; PAI: inhibitor aktivacije plazminogena; ATP: adenzin trifosfat; ADP: adenzin difosfat

2.2. Fiziološka uloga trombocita

Trombociti igraju ključnu ulogu u procesu zaustavljanja krvarenja iz oštećene krvne žile, zvanom hemostaza. Interakcija između endotelnih stanica, fibroblasta, lamine proprie krvnih žila i glatkih mišića u stijenci krvnih žila ima ključnu ulogu u održavanju cirkulacije. Osim toga, endotelne stanice proizvode dušikov oksid (NO) i prostaciklin, važne inhibitore trombocita, te trombomodulin koji inhibira trombin i heparin sulfat koji aktivira antitrombin III. Kada je krvna žila oštećena, prvi korak u hemostatskom procesu je vazokonstrikcija, uzrokovana smanjenjem proizvodnje NO od strane endotelnih stanica i posredovana kontrakcijom glatkih mišićnih stanica u stijenci krvne žile. Sljedeći proces je adhezija trombocita na subendotel (19). Tijekom prekida vaskularnog endotela, subendotelni proteini poput kolagena, vWF, fibronektina i laminina izloženi su na mjestu oštećenja (20). Trombociti se vežu za kolagen i vWF putem receptora za kolagen ($\alpha 2\beta 1$ integrin i GPVI) i receptoru za vWF (GPIIb) (21).

Ovisno o intenzitetu (brza ili spora) i lokaciji ozljede (arterijska ili venska) aktiviraju se različiti podtipovi integrina koji se vežu za kolagen. Trombociti su stoga "aktivirani" i prolaze proces degranulacije, oslobađaju serotonin, faktore koji aktiviraju trombocite i ADP (21). ADP, vezujući se za receptore P2Y₁ i P2Y₁₂, regrutira dodatne trombocite na mjesto ozljede

(21). Kolagen i vWF mogu se smatrati primarnim hemostatskim okidačima za aktivaciju trombocita, dok su sekundarni agonisti trombin (generiran koagulacijskim kaskadama), ADP (oslobađa se iz gustih granula trombocita) i TXA₂ (sintetiziran i oslobođen iz aktiviranih trombocita) (21,23).

Aktivirani trombociti mijenjaju oblik u pseudopodalni oblik i izražavaju glikoprotein (GP) α IIb β 3 (GPIIb/IIIa) koji se veže na isti receptor na drugim trombocitima u reakciji križnog vezivanja posredovanog fibrinogenom. To, na kraju, dovodi do konsolidacije trombocitnog ugruška (22).

U trombocitopenijama dolazi do poremećaja primarne hemostaze, a posljedično i do krvarenja u kožu, sluznice i/ili u duboka tkiva.

2.3. Uklanjanje trombocita iz cirkulacije

Trombociti imaju unutarnji proces apoptotske kaskade koji ograničava ukupno trajanje života trombocita na otprilike 7 do 10 dana (22,24). Sijalična kiselina je završna molekula na N- i O- vezanim glikanima svih glikoproteina na površini stanica. Desijalizacija glikana na trombocitima prvi je prepoznati mehanizam koji može obilježavati trombocite za uklanjanje (25). Desijalizirane trombocite prepoznaju i uklanjaju HepG2 stanice jetre, koje izražavaju receptor za asijaloglikoprotein, poznat i kao Ashwell-Morellov receptor (AMR) (26,27). Kidanje sijalične kiseline sa GPIb α otkriva galaktozne fragmente koje prepoznaje AMR. Prepoznavanje trombocita od strane AMR i fagocitoza od strane HepG2 stanica generiraju citoplazmatske signale koji potiču stvaranje i izlučivanje citokina te potiču rast i sazrijevanje koštane srži i megakariocita. Ključni citokin koji proizvode HepG2 u odgovoru na endocitozu trombocita je trombopoetin (TPO) (28). TPO se također proizvodi u manjoj mjeri u bubrezima i koštanoj srži (29).

Površine makrofaga prekrivene su receptorima koji mogu prepoznati oštećene i/ili bolesne trombocite. Jedna skupina uključuje lektinske receptore koji prepoznaju promjene u glikoproteinima trombocita. Receptori za manozu također detektiraju promjene u glikanima, prepoznajući osnovne manozne fragmente izložene djelovanjem glikozilaza (30). Makrofazi detektiraju imunoglobulinom (Ig) obložene trombocite putem Fc γ -receptora (Fc γ R) i uklanjaju ih iz krvi (31). Kada makrofazi uklanjaju trombocite, zaobilazi se cjelokupni mehanizam receptora AMR i dolazi do nedovoljne proizvodnje TPO. Iako je ovo vrlo učinkovit način fagocitoze trombocita, on posljedično dovodi do trombocitopenije.

3. Imunotrombocitopenija

3.1. Etiologija ITP

Broj trombocita u krvi obično se kreće između 150×10^9 i 400×10^9 po litri krvi (32). Kada razina cirkulirajućih trombocita padne ispod $100 \times 10^9/L$, stanje se naziva trombocitopenija (31). Primarni ITP je stečeni autoimunosni poremećaj koji dovodi do izoliranog smanjenja broja trombocita ispod $100 \times 10^9/L$ u perifernoj krvi, uz izostanak uzročnog ili osnovnog stanja koje je moglo dovesti do trombocitopenije. ITP se dijeli prema trajanju bolesti na:

- a) akutnu (novodijagnosticiranu) ITP u trajanju do tri mjeseca nakon postavljanja dijagnoze
- b) perzistentnu ITP koja traje od tri do dvanaest mjeseci nakon postavljanja dijagnoze
- c) kroničnu ITP koja traje dulje od dvanaest mjeseci nakon postavljanja dijagnoze (Provan i sur. 2019.)

Važno je uzeti detaljnu anamnezu bolesnika, detaljno ga pregledati i napraviti potpunu krvnu sliku kako bi se otkrili eventualni sekundarni uzroci trombocitopenije.

3.2. Patofiziologija ITP

3.2.1. B-limfociti i autoantitijela

Tradicionalno najprihvaćenija teorija nastanka ITP je da makrofazi u slezeni i jetri endocitiraju trombocite prekrivene anti-trombocitnim autoantitijelima, putem mehanizma posredovanog Fc γ R receptorima (31). Autoantitijela (uglavnom IgG klase, rjeđe IgM i IgA) se vežu na površinske antigene kao što su GP α IIb β 3 (GPIIb/IIIa; 70%), GPIb-IX-V (25%), a rjeđe GPIa-IIa ili GPVI (<5%) na trombocitima i megakariocitima (MK) (6,33,34). Opsonizacija trombocita autoreaktivnim antitijelima utječe na reaktivnost trombocita modulirajući stimulaciju agonistima i oslobađanje sekretornih granula iz trombocita (35). Međutim, ova antitrombocitna autoantitijela prisutna su samo u 50-60% bolesnika s ITP i nisu korisna niti preporučena u dijagnostičkom algoritmu (31). Mehanizam nastanka anti-trombocitnih antitijela još nije u potpunosti opisan. Pretpostavlja se da B-limfociti s autoreaktivnom sklonošću, nakon interakcije s mikrobnim antigenima koji oponašaju trombocitne antigene ili samim trombocitnim antigenima, sazrijevaju u autoreaktivne plazma stanice koje stvaraju autoantitijela (36,37). Ove autoreaktivne plazma stanice su potom prisutne u perifernoj krvi i koštanoj srži, a mogu se pronaći i u različitim organima, uključujući slezenu (6,37). Memorijske stanice koje izlučuju anti-trombocitna antitijela također su prisutne u krvotoku nakon njihove aktivacije u slezeni (38,39). Autoantitijela ubrzavaju uklanjanje trombocita

putem makrofaga slezene i dendritičkih stanica (36), ubrzavaju odlaganje komplementa i lizu trombocita (40), apoptozu (41), te inhibiraju stvaranje trombocita od strane megakariocita (42,43). Autoreaktivne plazma stanice u kroničnoj ITP uglavnom izlučuju autoantitijela klase IgG, iako se u rijetkim slučajevima mogu pronaći autoantitijela klase IgM i IgA. IgG1 podklasa je najzastupljenija podklasa autoantitijela u ITP. Receptor GPIIb/IIIa je najvažniji izvor epitopa za autoantitijela u ITP. Antitijela se mogu vezati za epitope na ekstracelularnim i citoplazmatskim domenama GPIIb/IIIa (34). Bolesnici s autoantitijelima usmjerenim prema GPIIb često imaju manji odgovor na terapiju u usporedbi s bolesnicima kod kojih su prisutna autoantitijela prema GPIIb/IIIa (44,45). Prisutnost anti-trombocitnih autoantitijela povećava rizik od tromboembolijskih događaja, vjerojatno zbog prokoagulantnih molekula i mikročestica koje otpuštaju aktivirani trombociti.

3.2.2. Uloga T-limfocita u patofiziologiji ITP

B-limfociti trebaju pomoć CD4⁺ T stanica kako bi postale plazma stanice koje izlučuju antitijela, a ni svi bolesnici s ITP nemaju prisutna i detektabilna autoreaktivna antitijela. To sugerira da postoje različiti mehanizmi autoimunosti koji leže u osnovi patofiziologije ITP, neovisno o B-limfocitima. CD4⁺ T stanice koje reagiraju s GPIIb/IIIa često su prisutne kod bolesnika s ITP, što ističe važnost tih stanica u razvoju ITP. Osim toga, bolesnici s ITP imaju neravnotežu u omjeru Th1/Th2 u korist Th1 fenotipa (46). Terapijski pristup poput splenektomije i/ili rituksimaba pomažu uravnotežiti različite populacije CD4⁺ T stanica. (47,48). Također, ističe se uloga Th17 stanica u razvoju autoimunih stanja, a primijećeno je povećanje njihove razine u bolesnika s ITP (49). Nekoliko prekliničkih studija ukazuje na to da CD8⁺ T stanice posreduju u razvoju trombocitopenije kako *in vitro* tako i *in vivo* na miševima. Studija Malika i sur. nedavno je pokazala ovaj citotoksični mehanizam pokretanja apoptoze u kulturom izoliranim CD8⁺ T stanicama iz krvi bolesnika s ITP i njihovim autolognim trombocitima. To sugerira da CD8⁺ T stanice igraju ključnu ulogu u patogenezi ITP (50).

3.2.3. Genetička i epigenetička podloga ITP

Danas je opće poznato da se većina bolesti može povezati ili čak pripisati određenoj genskoj mutaciji, polimorfizmu, ili epigenetskim modifikacijama. Autoimune bolesti nisu iznimka s obzirom da su opisani polimorfizmi gena koji kodiraju za citokine u nekoliko bolesti, uključujući ITP. Dokazano je da je genotip TNF- α (-308) AG značajno češći kod bolesnika s

ITP nego kod zdravih pojedinaca. Osobe s AG genotipom imaju 3,1 puta veći rizik od razvoja ITP i manju mogućnost za remisiju uz terapiju kortikosteroidima i splenektomiju (7). Kod djece s ITP utvrđene su značajne razlike u udjelu genotipa RP1/RP2 introna 3 gena IL-4 te u udjelu genotipa A/C na poziciji -627 gena IL-10 u usporedbi sa zdravom djecom (51). Osobe s genotipom IL-17F 7488TT pokazuju teško trombocitopenično stanje (broj trombocita $<10 \times 10^9/L$) pri dijagnozi u usporedbi s osobama divljeg genotipa (52). Proučavani su i drugi faktori poput izražavanja HLA i drugih aktivacijskih čimbenika kod bolesnika s ITP. Studija koju su proveli Namura i sur. na japanskim bolesnicima s ITP otkrila je da je alel DRB1*0410 značajno povećan kod bolesnika s ITP u usporedbi s zdravim kontrolama (relativni rizik = 9,52, $p < 0,05$), što ukazuje na patogenost ove HLA varijante (53). Druga studija koju su proveli Emmerich i sur. otkrila je polimorfizam na poziciji -871 promotora gena za aktivaciju B-stanica koji je povezan s većim izražavanjem gena i povećanim razinama faktora za aktivaciju B-stanica u plazmi bolesnika s ITP (54).

Opisani su također određeni epigenetski čimbenici koji su aberantni u bolesnika s ITP.

To je slučaj metilacije DNK određenih T-staničnih citokina. Hipometilacija NOTCH1 i gena za T-stanične citokine, osim onih povezanih s Th2 stanicama, jedna je od takvih mehanizama. Duge nekodirajuće RNA (lncRNA) su sekvence transkriptoma koje se sastoje od >200 nukleotida i često se vežu na DNA sekvencu kako bi inhibirale transkripciju specifičnih gena. Analize *in vitro* i *in silico* lncRNA otkrile su prisutnost najmanje osam lncRNA molekula povezanih s autoimunošću i ITP. Male nekodirajuće RNA poznate kao miRNA kontroliraju izražavanje gena putem posttranskripcijske degradacije ili translacijske represije. miRNA-146a-5p visoko je izražen u mezenhimalnim matičnim stanicama koštane srži (BMSCs) i izravno inhibira izražavanje kinaze 1 pridružene receptoru za interleukin-1 (IRAK1) u CD4⁺ T stanicama. Prekomjerno IRAK1 povećava količinu Th17 stanica i smanjuje količinu Treg stanica. miRNA-146a-5p regulira neravnotežu Th17/Treg u CD4⁺ T stanicama putem inhibicije IRAK1. Razlike u razinama od najmanje još 23 miRNA molekula mogu se pronaći između bolesnika s ITP i zdravih kontrola (55).

3.3. Simptomi i kliničke karakteristike

ITP je izrazito heterogena bolest, Klasična prezentacija je bolesnik s krvarenjem u sluznice i potkožna tkiva (petehije, purpura, ekhimoze), iako bolesnici često mogu biti bez ikakvih simptoma ili znakova bolesti.

Česte su epistaksa (koja može biti duljeg trajanja), hematurija, hematokezija, obilno menstrualno krvarenje kod žena u reproduktivnoj dobi i umor. Najozbiljniji i najviše zabrinjavajući događaj za bolesnike s ITP je intrakranijsko krvarenje (56–59). Umor kod bolesnika s ITP nije samo vezan uz anemiju. Veliki dio bolesnika nema anemiju, već umor ulazi često u skup primarnih simptoma ITP-a. Još uvijek su nedovoljno istražene patofiziološka podloga i učinci liječenja umora u bolesnika s ITP (60).

Trenutne smjernice dijele ITP na tri podtipa prema trajanju bolesti i ishodu liječenja:

1. Novodijagnosticirani ITP koji traje <3 mjeseca od postavljanja dijagnoze.
2. Perzistentni ITP koji traje u razdoblju od 3 mjeseca do 1 godine od postavljanja dijagnoze.
3. Kronični ITP koji traje više od 1 godine od postavljanja dijagnoze (61,62).

Kod otprilike 70% odraslih bolesnika ITP postaje perzistentan ili kroničan usprkos liječenju prvom linijom lijekova (63).

ITP se smatra i hemoragijskom i tromboembolijskom bolešću. Nedavna meta-analiza pokazala je da je incidencija arterijske tromboze na 100 bolesnika među osobama s ITP varirala od 1,0 do 2,8; dok je u populaciji bez ITP varirala od 0,7 do 1,8. Incidencija venske tromboembolije na 100 bolesnika među osobama s ITP varirala je od 0,4 do 0,7; dok je kod populacija bez ITP varirala od 0,1 do 0,4 (64). To pokazuje da, premda rijetko, bolesnici s ITP imaju povećan rizik od razvoja arterijskih tromboembolijskih incidenata, češće nego venskih.

3.4. Dijagnostika u bolesnika s ITP i diferencijalne dijagnoze sekundarne ITP

Glavni dijagnostički kriterij i prag za dijagnozu ITP je broj trombocita manji od $100 \times 10^9/L$ (1). ITP ostaje unatoč tome dijagnoza isključenja i ne postoji "zlatni standard" za postavljanje dijagnoze.

Najuvjerljiviji dokaz prisutnosti bolesti je odgovor na specifičnu terapiju za ITP (65). U početnoj procjeni kliničari isprva trebaju isključiti ne-autoimune i sekundarne uzroke ITP. To uključuje detaljnu anamnezu, fizikalni pregled, kompletnu krvnu sliku, diferencijalnu krvnu sliku i broj retikulocita, uz pregled razmaza periferne krvi i ostale biokemijske parametre.

Krvni razmaz u bolesnika s primarnom ITP uglavnom je bez osobitosti, a svako dodatno odstupanje od "tipičnog" izoliranog niskog broja trombocita s tipičnim simptomima upućuje na sekundarne uzroke bolesti. Prisutnost blasta ili "skretanja ulijevo" uz pojavu mijeloidnih ili eritroidnih prekursora, može upućivati na neoplastični proces.

Ukoliko su prisutni shistociti, treba razmotriti kliničku sliku i laboratorijske parametre te diferencijalno dijagnostički uzeti u obzir diseminiranu intravaskularnu koagulaciju (DIK), hemolitičko uremički sindrom (HUS) ili trombotsku trombocitopeničnu purpuru (TTP).

Mikrosferociti mogu ukazivati na autoimune citopenije (npr Evansov sindrom s autoimunom hemolitičkom anemijom i imunotrombocitopenijom). Toksične granule u neutrofilima upućuju infektivno zbivanje.

Krvni razmaz može također otkriti pseudotrombocitopeniju, prividnu *in vitro* trombocitopeniju u kompletnoj krvnoj slici povremeno prisutnoj kada se krv prikuplja u epruvetu koja sadrži etilendiamintetraoctenu kiselinu (66).

Prilikom uzimanja anamneze bolesnike treba pitati o lijekovima koje su uzimali (npr heparin, kininski analozi, eptifibatid, ibuprofen), s obzirom da određeni lijekovi mogu izazvati trombocitopeniju, što je jedan od najčešćih sekundarnih uzroka trombocitopenije. Kongenitalne trombocitopenije drugi su tip trombocitopenija na koje kliničari trebaju obratiti pažnju, posebno kod djece s niskim brojem trombocita. Postoje najmanje 32 genetske mutacije povezane s najmanje 28 neovisnih bolesti koje se manifestiraju trombocitopenijom, pri čemu se u nekima od njih također uočavaju skeletne abnormalnosti (67). Nalaz divovskih ili dismorfičnih trombocita u perifernom krvnom razmazu kod djece ili mlađih odraslih osoba ukazuje na vjerojatnost genetskog oblika bolesti. Biopsija koštane srži, iako uglavnom nije indicirana kod bolesnika s ITP, može biti korisna pretraga za dijagnozu kongenitalne trombocitopenije. U takvim slučajevima preporučuje se genetsko savjetovanje i genetsko testiranje korištenjem modernih tehnologija poput sekvencioniranja sljedeće generacije (67).

Tijekom fizikalnog pregleda potrebno je pregledati kožu i sluznice kako bi se utvrdilo postoji li krvarenje, potrebno je palpirati limfne čvorove te jetru i slezenu kako bi se provjerilo prisustvo limfadenopatije i/ili hepatosplenomegalije (68). Ti znakovi, uz ili bez abnormalnog broja leukocita, mogu ukazivati na prisutnost primarne bolesti koštane srži: npr. mijelodisplastični sindrom, mijelofibroza, leukemije i limfomi. Infiltrativne bolesti slezene i portalna hipertenzija također mogu dovesti do trombocitopenije i uočavaju se kao splenomegalija (65).

Drugi uzroci sekundarnog ITP uključuju određene virusne infekcije poput HIV-a, HCV, EBV, parvovirusa i CMV pa je nužno napraviti serološku i molekularnu dijagnostiku (PCR u slučaju pozitivnog nalaza serologije) (68).

H. pylori je bakterija koja je snažno povezana s razvojem sekundarnog ITP.

Endemska je u Japanu i Italiji, te u tim zemljama može biti preporučljivo empirijski liječiti infekciju *H. pylori* kod svih bolesnika s novodijagnosticiranom ITP (65).

Razine hormona T3, T4 i TSH mogu ukazivati na prisutnost autoimunih bolesti štitnjače, poput Hashimotovog tireoiditisa ili Basedowljeve bolesti. U oba slučaja, bolesnici mogu imati pozitivna antinuklearna antitijela (ANA) i razviti sekundarni ITP. ANA mogu biti pozitivna u do 65% bolesnika s primarnom ITP, ANA su pozitivna, međutim, i u drugim autoimunim bolestima povezanim sa sekundarnom ITP, kao što je SLE. aPL protutijela mogu biti prisutna i kod SLE i ITP te predstavljaju rizik za razvoj tromboembolijskih događaja. Protutijela protiv trombocita prisutna su samo kod 50-60% bolesnika s ITP i nisu dovoljno specifična da bi se uključila u dijagnostički algoritam. Biopsija koštane srži općenito nije indicirana osim kod bolesnika kod kojih se sumnja na kongenitalnu trombocitopeniju, onih starijih od 60 godina, bolesnika sa sistemskim simptomima ili sumnjom na hematološke malignitete, onih koji ne reagiraju na terapiju te bolesnika s relapsom ITP i bolesnika u kojih se planira učiniti splenektomiju. Osim patohistološke analize koštane srži indicirane su protočna citometrija i citogenetska analiza (68,69). Drugi sekundarni uzroci, njihovi nalazi i specifični testovi za potvrdu dijagnoze opisani su u Tablici 2.

U bolesnika s ITP mogu se očekivati česte promjene vrijednosti razine trombocita, ali i heterogena klinička slika, osobito ako se tijekom praćenja pacijenta uoče novi simptomi ili znakovi. Nedavno je dokazano da je povećana fluktuacija razine trombocita kroz vrijeme vrijedan čimbenik za razlikovanje primarne od sekundarnih ITP (70,71). ITP je dinamičan poremećaj, i važno je reevaluirati dijagnozu tijekom bolesti, osobito ako pacijent ne reagira zadovoljavajuće na primjenjenu terapiju.

Tablica 2. Sekundarni uzroci imunotrombocitopenije

Dijagnoza	Dijagnostički i laboratorijski nalazi	Testovi za potvrdu dijagnoze
Lijekovi	Trombocitopenija neposredno nakon početka korištenja lijeka (najčešće kinin ili kinidin, paracetamol, abciximab, karbamazepin, rifampicin, i vankomicin)	Ako dostupno: testovi za detekciju antitijela specifičnih na lijek

Limfoproliferativne bolesti (npr. kronična limfocitna leukemija i Hodgkinov limfom)	Gubitak težine, noćno znojenje, limfadenopatija ili splenomegalija	Kompletna krvna slika, protočna citometrija periferne krvi, protočna citometrija koštane srži ili obje; biopsija ili punkcija koštane srži; elektroforeza proteina, slikovne pretrage abdomena, toraksa i vrata zbog limfadenopatije i veličine slezene (ukoliko potrebno)
Sindromi imunodeficijencije (npr. obična varijabilna imunodeficijencija i autoimuni limfoproliferativni sindrom)	Hipogamaglobulinemia, citopenije, česte infekcije (pogotovo pluća i sinusa), kolitis, limfadenopatija, splenomegalija	Kvantifikacija imunoglobulina, analiza podtipova limfocita, gensko testiranje
Infekcije (npr. HIV, HBV, HCV, CMV, EBV, i <i>H. pylori</i>)	Patognomonični simptomi; populacije pod rizikom	Serološko testiranje i PCR za HIV, HBV, HCV, CMV, i EBV; urea izdisajni test ili detekcija antigena u stolici za <i>H. pylori</i>
Druge autoimune bolesti (npr. SLE, reumatoidni artritis, i aPLs)	Artralgije ili artritis, alopecija, fotosenzitivnost, oralni ulkusi, osip, tromboembolije	ANA, reumatoidni faktor, antitijela na ciklični citrulinirani peptid, aPL antitijela
Evansov sindrom	Trombocitopenia i pozitivan izravni antiglobulinski test (Coombov test) - prisutnost hemolitičke anemije	Razmaz periferne krvi; haptoglobin i laktat dehidrogenaza; izravni antiglobulinski test (Coombov test)

3.5. Terapija ITP

3.5.1. Opći principi liječenja ITP

Asimptomatski bolesnici i oni sa blagim simptomima (jedino blaža kožna krvarenja poput petehija i purpure) ne zahtijevaju medikamentozno liječenje, već se mogu samo pratiti periodičnim kontrolama i mjerenjem broja trombocita. Razina trombocita koja upućuje na

nizak rizik jakih krvarenja u simptomatskih bolesnika (s mukokutanim krvarenjima) jednaka jes broju trombocita većem od $50 \times 10^9/L$ ili u asimptomatskih bolesnika broju trombocita većem od $30 \times 10^9/L$ (67,68).

Po najnovijem međunarodnom konsenzusu potrebno je liječiti bolesnike koji imaju broj trombocita $<20 \times 10^9/L$ (72). Najvažnije, međutim, ostaje smanjiti rizik od krvarenja i održavati broj trombocita iznad razine rizične za krvarenje (71).

Kako ne postoji niti jedan dijagnostički algoritam kao „zlatni standard“, već se dijagnostika provodi prema kliničkim sumnjama iz anamneze i kliničkog pregleda bolesnika, tako je izuzetno važna anamneza o dobi bolesnika, epizodama i opsežnosti krvarenja, životnom stilu bolesnika, komorbiditetima, klinički pregled kožnih promjena, te broju trombocita iz kompletne krvne slike.

Bolesnici mlađe životne dobi, radno i sportski aktivni, s komorbiditetima i simptomatski bolesnici mogu započeti s uzimanjem terapije pri broju trombocita $<50 \times 10^9/L$. Ovisno o preporukama pojedinih stručnih društava, savjetuje se početak liječenja ukoliko je broj trombocita niži od $20 \times 10^9/L$, iako su slabi dokazi o većem riziku za krvarenje kod bolesnika s ITP kod kojih je broj trombocita veći od $10 \times 10^9/L$ (70).

Odluka o početku liječenja ovisi o epizodama krvarenja i o broju trombocita. Optimalni terapijski pristup treba uključivati očekivanja bolesnika, troškove i dostupnost lijekova i terapijskih postupaka, čimbenike koji utječu na pojačan rizik krvarenja kao što su komorbiditeti, popratna terapija, način života, uz što manju toksičnost i dobru kvalitetu života (69).

Potpuno izlječenje, također zvano kompletna remisija (KR), definirano je kao oporavak broja trombocita u kompletnoj krvnoj slici $>100 \times 10^9/L$, mjeren u dva navrata, uz odsutnost simptoma krvarenja. Odgovor na liječenje definiran je kao razina trombocita $\geq 50 \times 10^9/L$, također mjerena u dva navrata unutar 7 dana, uz više nego dvostruki porast broja trombocita u odnosu prema vrijednostima pri dijagnozi, te uz povlačenje svih simptoma krvarenja (73).

3.5.2. Prva linija liječenja ITP

Prva linija liječenja u bolesnika s ITP su glukokortikoidi i intravenski imunoglobulini (IVIg), te postoji nekoliko shema u kojima se mogu primjenjivati.

U prvoj shemi bolesnik uzima 1 mg/kg (0,5-2,0 mg/kg) prednizona na dan *per os* tijekom dva do četiri tjedna, sve do postizanja odgovora na liječenje. Alternativno se može primijeniti

metilprednizolon *per os* ili intravenski u ekvivalentnim glukokortikoidnim dozama. Nakon postizanja odgovora doza lijeka se postupno snižava.

Oko 70 do 80% bolesnika odgovori na liječenje tijekom nekoliko dana do nekoliko tjedana. Umjesto prednizona ili metilprednizolona bolesnici mogu primati visoke pulsne doze deksametazona (40 mg na dan) tijekom 4 dana, u 28-dnevnim ciklusima (ili svaka dva do četiri tjedna) (68,69,73).

Imunoglobulini (IVIg) su dodatna terapijska opcija i mogu se primjenjivati uz kortikosteroide u slučaju da je nužno povišiti broj trombocita u kratkom vremenskom razdoblju kao primjerice kod krvarenja ili kod neodgodivoga odnosno hitnog kirurškog zahvata.

Za primjenu IVIg postoje također dvije sheme. U prvoj shemi bolesniku se primjenjuje IVIg u dnevnoj dozi od 1 g/kg tjelesne težine jednokratno ili ponavljano tijekom dva dana (svaki dan 1 g/kg). U drugoj shemi se IVIg može primijeniti u dnevnoj dozi od 0,4 g/kg tjelesne težine tijekom pet dana.

U slučaju da bolesnik ima kontraindikacije za terapiju glukokortikoidima, iznimno se u odabраних bolesnika mogu rabiti i u monoterapiji u više ciklusa (68,69,74). Odgovor bolesnika na terapiju IVIg nije jednako zadovoljavajuć kao odgovor na terapiju glukokortikoidima. Iako se u 80% slučajeva primjene IVIg postigne inicijalni odgovor na liječenje, vrlo mali broj bolesnika ima dugotrajni odgovor na terapiju (73).

Transfuzija trombocita jedna je od terapijskih opcija te se najčešće primjenjuje isključivo u hitnim stanjima kao što su po život opasna krvarenja primjerice intracerebralno krvarenje (72). U takvim krvarenjima transfuzija trombocita primjenjuje se često u kombinaciji s glukokortikoidima i IVIg (72–74).

Opetovana primjena koncentrata trombocita s posebnim se oprezom primjenjuje u ITP koji ne reagira na transfuzijsko liječenje s obzirom da svaka nova transfuzija trombocita pojačava mogućnost stvaranja dodatnih protutijela.

U svrhu smanjivanja rizika od krvarenja primjenjuje i traneksamična kiselina i faktor VIIa kao antifibrinolitici (75,76).

U slučaju da je bolesnik odgovorio na terapiju, odnosno da se je razina trombocita podigla $\geq 50 \times 10^9/L$ te ako bolesnik nema simptoma krvarenja, bolesniku se može prekinuti medikamentozna terapija. Bolesnika se može nastaviti pažljivo klinički pratiti, uz opetovano mjerenje razine trombocita. U slučaju gubitka odgovora ili relapsa bolesti, preporučuje se druga linija liječenja (68,72,73).

Trajna remisija u bolesnika na glukokortikoidnoj terapiji opisana je u 10-30% slučajeva, stoga većina bolesnika zahtjeva nastavak liječenja.

Nastavak liječenja glukokortikoidima nije indiciran zbog njihovih nuspojava, poput imunosupresije i popratnih oportunističkih infekcija, dijabetesa, akutnog ili kroničnog bubrežnog zatajenja, katarakte, kardiovaskularnih i aseptičkih nekroza kostiju koje se razvijaju u oko 40% bolesnika s ITP (72,74).

3.5.3. Druga linija liječenja ITP

Kao druga linija liječenja postoje i lijekovi koji djeluju kao agonisti TPO receptora. U Hrvatskoj su u primjeni, romiplostim, eltrombopag i avatrombopag. Navedene molekule imaju različita vezna mjesta na TPO receptor, stoga, u slučaju neuspjeha liječenja jednom opcijom, bolesnik može pokušati terapiju drugim lijekom. Prednost navedenih lijekova je njihov sigurnosni profil, te je većina nuspojava blagog karaktera (68,69).

Romiplostim je peptidni TPO receptor agonist i primjenjuje se supkutanom injekcijom jednom tjedno u dozi od 1 do 10 µg/kg tjelesne mase bolesnika. Liječenje se započinje dozom od 1 µg/kg te se kasnije titrira ovisno o odgovoru bolesnika i dinamici razine trombocita u krvi (77).

Eltrombopag je, s druge strane, nepeptidni TPO receptor agonist te se primjenjuje *per os* u dozi od 50 mg na dan tokom prva dva tjedna, neovisno o tjelesnoj masi bolesnika. Naknadno tijekom liječenja, sukladno odgovoru na liječenje, doza se može povisiti na 75 mg ili sniziti na 25 mg *per os* dnevno (78).

Noviji agens iste vrste je avatrombopag, čija dnevna doza iznosi od 40 do 60 mg dnevno, također *per os* (79). Avatrombopag se preporučuje bolesnicima s oštećenom jetrenom funkcijom, a u slučaju posebnog režima prehrane bolesnika savjetuje se romiplostim ili avatrombopag (eltrombopag se uzima 2h prije ili 4h nakon uzimanja određenih lijekova, hrane).

Odgovor na liječenje TPO receptor agonistima je najčešće izvrstan, s oko 80% bolesnika u kojih dođe do kompletne remisije i 60% bolesnika koji remisiju zadrži dugotrajno. Nakon prestanka liječenja agonistima TPO receptora u otprilike 10% bolesnika dođe do prolazno još izraženije trombocitopenije, dok odgovor bolesnika rezultira uglavnom povratkom trombocita na inicijalne vrijednosti. Podaci, pokazuju da trećina bolesnika s postignutim i održanim kompletnim odgovorom na agoniste TPO receptora održi odgovor dugoročno nakon prekida liječenja, neovisno o broju prethodnih terapijskih linija. Bolesnik može prekinuti terapiju TPO agonistima ukoliko se postigne broj trombocita iznad 100, i da je bolesnik bez znakova krvarenja kroz 12mj praćenja (68,69).

Rituksimab je monoklonalno protutijelo na CD-20 biljeg, uglavnom prisutan na B-limfocitima. On nije registriran za liječenje ITP te ne postoje jasne smjernice o doziranju lijeka u bolesnika s ITP. Opisane su stope odgovora u 60% bolesnika, uz medijan trajanja odgovora od 10 mjeseci. Na petogodišnjoj razini odgovor na terapiju rituksimabom održi samo 21% bolesnika. Zabilježene su znatne nuspojave i toksičnost te incidencija smrtnih ishoda u 2,9% bolesnika s ITP. Kontraindikacije primjene rituksimaba su postojeća infekcija, pogotovo HBV (pozitivan HBsAg ili HBV DNA), HCV i HIV-om, uznapredovalo srčano zatajenje i trudnoća. Moguće komplikacije liječenja rituksimabom koje donekle otežavaju izbor rituksimaba u liječenju bolesnika s ITP-om su leukopenija, teške nove ili reaktivirane bakterijske, virusne i gljivične infekcije, kardiomiopatije i infuzijske reakcije (69,80).

3.5.4. Ostali lijekovi u drugoj ili kasnijoj liniji liječenja

Ostali lijekovi koji se mogu primjenjivati u terapiji druge linije, ili u slučaju neuspjeha liječenja TPO agonistima, uključuju rituksimab, azatioprin, mikofenolat mofetil, ciklosporin, ciklofosfamid ili vinka-alkaloidi (69).

Splenektomija je donedavno bio „zlatni standard“ druge linije liječenja ITP u bolesnika koji nisu odgovorili na terapiju glukokortikoidima (s ili bez IVIg).

Po najnovijim smjernicama spada u treću liniju liječenja (68,74). Studije su opisale kao jedan od patofizioloških mehanizama ITP fagocitozuo psoniziranih trombocita u slezeni od strane makrofaga (31). 80% bolesnika postigne odgovor na terapiju u prvom mjesecu nakon splenektomije, dok 66% bolesnika postigne dugotrajnu remisiju (69). Klinički odgovor koji postignu splenektomirani bolesnici govori u prilog toj teoriji o patofiziološkoj podlozi bolesti. Za splenektomirane bolesnike odgovor na terapiju i remisija smatraju se kontinuirano održana razina trombocita $>30 \times 10^9/L$ s odsustvom znakova krvarenja (73). Bolesnici koji postignu te uvjete ne zahtijevaju daljnje liječenje. Bitno je napomenuti da se splenektomija ne vrši prije 6 mjeseci od početka liječenja zbog mogućnosti odgođene remisije bolesti (69). Nema apsolutnih kontraindikacija za splenektomiju. Starija životna dob i nemogućnost toleriranja opće anestezije, nekorrigirana koagulopatija, uključujući nedovoljnu razinu trombocita, i trudnoća relativne su kontraindikacije za splenektomiju u bolesnika s ITP (81).

Komplikacije splenektomije razlikuju se ovisno o tome radi li se o otvorenom operacijskom zahvatu ili o laparoskopskoj operaciji. Krvarenja, supfrenički apsces, infekcija rane, sepsa, tromboza i smrt češće su u otvorenih zahvata. Iako je smrtnost rijetka kod splenektomije, prosječno 1% splenektomiranih bolesnika umre zbog komplikacija otvorenog zahvata, dok 0,2% umre nakon laparoskopskog zahvata. Potrebno je posebno obratiti pažnju na starije

bolesnike u kojih stopa smrtnosti od komplikacija splenektomije može biti viša od same stope smrtnosti od ITP (81).

U splenektomiranih bolesnika postoji veći rizik od smrti u slučaju infekcije inkapsuliranim bakterijama, poput *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, i *Neisseria meningitidis*. Za sve navedene bakterije postoji profilaksa cjepivom te je potrebno cijepiti bolesnike u kojih je planirana splenektomija najkasnije 2 tjedna prije zahvata (69).

Antimetaboliti poput azatioprina i 6-merkaptopurina (6-MP), mikofenolat mofetil, ciklosporin, ciklofosfamid i vinka-alkaloidi su među molekulama koje se primjenjuju kao kasnija linija liječenja bolesnika s refraktornom ITP. Najbolji odgovor (83%) opisan je u bolesnika na terapiji 6-MP iako je provedena samo jedna studija o primjeni 6-MP i to na pedijatrijskoj populaciji (82). Zadovoljavajući dugotrajni rezultati opisani su i u bolesnika liječenih azatioprinom u kojih je 42% ostalo u remisiji i nakon prekida medikamentoznog liječenja (83). Bolesnici liječeni azatioprinom, međutim, postižu odgovor tek nakon medijana od 95 dana (84). Nedavno je odobren inhibitor tirozinkinaze slezene fostamatinib za liječenje refraktorne ITP, no omjer bolesnika koji odgovara na terapiju u kliničkim studijama ne prelazi 50% (85). Trenutne terapijske mogućnosti, međutim, nedovoljne su za velik broj refraktornih slučajeva ITP.

Ostali lijekovi poput anti CD25 protutijela daclizumab, protutijela na FcRIIIGMA161, protutijela na neonatalniFc receptor (FcRn) rozanolixizumab, IgG1 Fc fragment s povećanim afinitetom za FcRn efgartigimod, molekula natrija disodium (Na₂), inhibitor brutonove tirozin kinaze rilzabrutinib, te TPO receptor agonist za za bolesnike s jetrenim zatajenjem lusutrombopag trenutno se istražuju u kliničkim studijama kao moguće terapijske opcije za liječenje bolesnika s refraktornom ITP .

4. Aseptička nekroza kosti

Aseptička nekroza kosti (ASN), zvana također avaskularna nekroza ili osteonekroza, degenerativna je bolest epifizne kosti u kojoj dolazi do stanične smrti subhondralnih osteocita i osteoblasta (86). Temeljni uzrok bolesti je gubitak krvne opskrbe epifizne kosti. Najčešća sjela ASN su noseći zglobovi poput kuka (glava femura) i koljena (distalni femur i proksimalna tibija) te gležnja (talus). Opisane su i ASN na drugim lokacijama poput proksimalnog humerusa, karpalnih i tarzalnih kostiju te donje čeljusti (86).

4.1. Etiologija aseptičke nekroze kosti

Postoji široki raspon stanja koja mogu povećati rizik od razvoja ASN kosti. Ta se stanja mogu grupirati etiološki i patofiziološki. Etiološki, stanja koja dovode do ASN mogu se grupirati u kategorije poput: anatomska, traumatska, hematološka, ijtrogena, reumatološka, dizbarična i metabolička i druga stanja (Tablica. 3) (87).

Tablica 3. Etiološka podjela rizičnih faktora za razvoj ASN

Anatomska	• prirođeno iščašenje kuka • Legg-Calvè-Perthesova bolest • epifizioliza glave bedrene kosti
Traumatska	• prijelom s prekidom periostalnog pokrova i/ili arterijske cirkulacije • insuficijencijski prijelomi subhondralne kosti • iščašenja • lezija korijena medijalnog meniska koljena • indirektne traume
Hematološka	• srpasta anemija • talasemija • hemofilije • hereditarne trombofilije • hipofibrinoliza • infiltracije koštane srži • diseminirana intravaskularna koagulacija

Ijatrogena	• kortikosteroidi • bisfosfonati • radioterapija
Reumatološka	• SLE • aPL • bolesti vezivnog tkiva
Dizbarična	• kesonska bolest: ronjoci, rudari, piloti
Metabolička	• dijabetes • Gaucherova bolest • pankreatitis
Drugo	• alkoholizam • pušenje cigareta • trudnoća

4.1.1. Anatomske faktori rizika za razvoj ASN

Kod prirođenog iščašenja kukova, ASN se smatra kao jedna od komplikacija liječenja zatvorenim redukcijom i stabilizacijom u gipsu (engl. *spica cast*) (88). U slučaju teške epifiziolize glave bedrene kosti (više od 35 stupnjeva) može također doći do ASN glave femura, ukoliko se pravovremeno ne pristupi kirurškom zahvatu (89). Legg-Calvè-Perthes-ova bolest idiopatska je ASN glave bedrene kosti koja se razvija najčešće u dobi od 3 do 12 godina. U podlozi bolesti se, do u 75% slučajeva nalazi određena vrsta koagulopatije iako sama etiopatogeneza bolesti još nije razjašnjena u potpunosti (90).

4.1.2. Traumatska ASN

Traumatska ASN najčešće zahvaća glavu femura, potom proksimalni humerus, talus i skafoid. Ona može biti posljedica prijeloma, luksacije ili indirektne ozljede. Simptomi i radiografske promjene najčešće nastaju u razdoblju od 6 mjeseci do 2 godine nakon traume (91).

Glava femura opskrbljena je retinakularnim arterijama, odnosno ograncima *a. circumflexae femoris medialis* (*r. ascendens*, primarna opskrba) i *lateralis*, svojevrtni ogranci *a. profundae femoris* (92,93). U prijelomima proksimalnog femura osoba mlađih od 60 godina (najčešće vrata i subkapitalnim) incidencija ASN iznosi 14,7 ako su prijelomi s pomakom, dok iznosi 6,4% ako su bez pomaka (94).

Glava humerusa opskrbljena je ograncima *a. circumflexae humeri anterior* (primarno) i *posterior* (95). ASN proksimalnog humerusa događa se u rasponu od 1% do 10% slučajeva prijeloma liječenih otvorenom repozicijom i unutarnjom fiksacijom. Luksacija ramena nije se pokazala kao značajan rizični čimbenik za razvoj ASN proksimalnog humerusa (92).

Talus je opskrbljen svim trima arterijama potkoljenice. Njegova krvna opskrba odvija se putem anastomotskog prstena oko vrata talusa. U tom prstenu anastomoziraju *a. sinus tarsi* (ogranak *a. peroneae*) i *a. canalis tarsi* (ogranak *a. tibialis posterior*) s inferiorne strane, *a. malleolaris anterolateralis* (ogranak *a. dorsalis pedis*) i *a. sinus tarsi* s lateralne strane, te *rr. deltoidei* (*a. tibialis posterior*) i ogranci *a. dorsalis pedis* medijalno (96). Prijelomi vrata talusa i luksacije mogu dovesti do prekida krvne opskrbe i posljedičnog razvoja ASN. Bitno je pri kirurškom pristupu na talus izbjegavati deltoidni ligament s medijalne strane, donji dio talusa oko *canalis tarsi*, te *a. dorsalis pedis* s prednje strane (92).

Skafoid ima specifičnu retrogradnu cirkulaciju putem *r. carpalis dorsalis a. radialis* (97). Takva vaskularizacija otežava cijeljenje u slučaju prijeloma vrata i proksimalnog pola skafoidne kosti, te povećava rizik za razvoj ASN (92).

Ozljeda stražnjeg korijena medijalnog meniska predisponirajući je faktor za razvoj spontane osteonekroze koljena (SONK), odnosno ASN koljena. Takva ozljeda povećava kontaktni pritisak medijalnog kondila femura na tibiji i stvara okruženje za razvoj insuficijencijske frakture (98).

4.1.3. Hematološka podloga ASN

Niz hematoloških stanja može dovesti do razvoja ASN kostiju. U 8 do 40% bolesnika sa srpastom anemijom, tokom vazookluzivnih kriza može doći do intravaskularne opstrukcije koja dovodi do ASN ili koštanih infarkta (99). Beta-talasemija je autosomno recesivna hemoglobinopatija koja također može dovesti do ASN i drugih artritičnih tegoba, posebice zglobova koljena (100). Hemofilije A i B mogu dovesti do hemartroza, koji naknadno ekstravaskularno može komprimirati arterije koje opskrbljuju epifiznu kost, posebice glavu femura, i tako dovesti do ASN.

Hereditarne trombofilije su skup nasljednih bolesti karakteriziranih mutacijom gena koji kodiraju za proteine koagulacijske kaskade. Primjeri mutacija odgovornih za hereditarnu trombofiliju su faktor V Leiden, mutacijagena za protrombin G20210A, manjak antitrombina III, manjak proteina C i proteina S, tepolimorfizam gena C677T za sintezu metilen tetrahidrofolat reduktaze (MTHFR) (101). Najpoznatija mutacija iz skupine hipofibrinolitskih

bolesti koja je povezana s avaskularnom nekrozom je 4G/5G polimorfizam gena za inhibitor aktivacije plazminogena-1 (PAI-1) (102).

Infiltracija koštane srži u malignih hematoloških bolesti poput akutnih leukemija (najčešće akutna limfoblastična leukemija), limfoma i mijeloma može dovesti do narušenosti arhitekture subhondralne kosti i posljedično do razvoja ASN i koštanog infarkta.

4.1.4. Ijatrogena podloga ASN

Liječenje određenih bolesti može nerijetko imati kao nesretnu posljedicu razvoj ASN i koštanog infarkta. Dugotrajno liječenje kortikosteroidima, primjerice prednizonom u kumulativnoj dozi u rasponu od 1800 do 15505 mg (5928 mg u prosjeku) ili njegovog glukokortikoidnog ekvivalenta smatra se dovoljno za razvoj ASN (103). Jedna studija navodi kumulativne doze deksametazona od 480 do 4320 mg (ili njegovog ekvivalenta) kao dozu pri kojoj se razvijaju ASN kostiju (104). Takozvana teorija „višestrukih udaraca“, koja navodi da više etioloških čimbenika zaključno dovodi do razvoja određenog stanja, može biti primjenjena i u slučaju ASN. Smatra se da kortikosteroidna terapija tek kao dodatak podložnoj bolesti s hiperkoagulabilnim učinkom povisuje rizik za razvoj ASN (87).

Terapija bisfosfonatima za liječenje osteoporoze i osteolitičkih lezija u bolesnika s malignom bolešću te radioterapija u području glave i vrata opisane su kao faktori rizika za razvoj ASN, pogotovo u maksilofacijalnoj regiji (105,106).

4.1.5. Reumatološka podloga ASN

Od svih reumatoloških bolesti SLE je najčešće povezan s razvojem ASN, i to nerijetko bilateralno. Prevalencija ASN kod bolesnika sa SLE varira od 8% do 45%, dok je njena incidencija u progresivnom padu u zadnjih 20 godina (107). ASN je u bolesnika sa SLE uglavnom povezana s uzimanjem glukokortikoidnih lijekova, iako su opisani slučajevi u literaturi u kojih se ASN razvila i bez terapije glukokortikoidima (108).

Bolesnici sa SLE i drugim autoimunim bolestima nerijetko imaju prisutna i aPL protutijela, što se naziva aPL sindromom (109). Smatra se da aPL protutijela dovode do oštećenja endotela i da djeluju kao protrombotski čimbenik koji dovodi do okluzije terminalnih arterija i posljedične ishemije kosti.

ASN su opisane također i u bolesnika sa bolestima vezivnog tkiva poput sistemske skleroze u kojih se smatra da čak 30% može imati bilateralne ASN a 10 % multifokalne. ASN u tih bolesnika najčešće zahvaća *os lunatum* (Kienböckova bolest) (110).

4.1.6. Dizbarična ASN

Dizbarična ASN, odnosno ASN u kesonskoj bolesti, povezana je s produljenim boravkom na području visokog tlaka te brзом dekompresijom, odnosno brzi prelazak na područje nižeg tlaka. Dizbarična ASN smatra se profesionalnom bolešću u profesionalnih ronionica, rudara i pilota (99). U dizbaričnoj ASN stvaraju se mjehurići dušika u krvnim žilama koje opskrbljuju epifiznu kost i koštanu srž, te mogu dovesti do plinske embolije i posljedične ishemije epifizne kosti. U slučaju da se mjehuri dušika nađu u koštanoj srži medularnog kanala i metafize mogu dovesti do koštanog infarkta (111).

4.1.7. Metaboličke bolesti u podlozi ASN

Postoji niz metaboličkih stanja koja također mogu biti okidač za razvoj ASN. Među njima se ističe se Gaucherova bolest (GB) koja ima skeletne manifestacije koje uzrokuju bol, invaliditet i smanjenu kvalitetu života u svim dobnim skupinama bolesnika. GB je lizosomalna bolest uzrokovana mutacijom GBA gena za sintezu enzima glukocerebrosidaze. U GB dolazi do nakupljanja sfingolipida koji infiltriraju koštanu srž i dovode do osteopenije, osteoporoze, litičkih lezija, te u najgorim slučajevima patoloških prijeloma ASN, medularnih i kortikalnih koštanih infarkta (112).

Dijabetes je najčešća metabolička bolest. U literaturi su opisani slučajevi avaskularne nekroze u bolesnika s dijabetesom te je nedavno objavljena meta-analiza 6 studija koja je pokazala da postoji određeni rizik za razvoj ASN u dijabetičara, iako naglašava i potrebu za provođenjem daljnjih studija na populacijskoj razini (113,114).

4.1.8. Alkoholizam kao rizični faktor za razvoj ASN

Alkoholizam se smatra kao jedan od glavnih ekstrinzičnih uzroka ASN (99). Kronični alkoholizam i trenutna konzumacija ekstremno velikih količina alkohola može dovesti do razvoja ASN, te je ASN povezana s alkoholizmom u 10 do 40% slučajeva (115). Konzumacija u tjednoj dozi većoj od 400 mL ima relativni rizik za razvoj ASN 9,8 puta u usporedbi s onima koji ne piju, dok je taj rizik povećan 17 puta kod osoba koje konzumiraju jednako ili više od 1000 mL alkohola tjedno (116). Dokazana je također povezanost između polimorfizma 667 C/T alela C, T i TT gena koji kodira za enzim MTHFR i razvoja ASN glave femura u alkoholičara (117).

4.1.9. Ostali rizični faktori za razvoj ASN

Poveznica pušenja i ASN još uvijek je kontroverzna iako je u postraumatskim stanjima pušenje često povezano s produljenim cijeljenjem koštanih fragmenata. Prisustvo hiperkoagulabilnosti u pušača je opće poznata činjenica, te postoji mogućnost da takvo stanje dovodi do okluzije arterija koje opskrbljuju epifiznu kost (118,119).

Trudnoća je također stanje povezano s muskuloskeletnim komplikacijama (120). U kasnijoj trudnoći nerijetko dolazi do prolazne osteoporoze u području kuka. Prolazna osteoporoza kuka se u trudnica može zakomplicirati prijelomom i posljedičnim razvojem ASN glave femura. Terapija tranzitorne osteoporoze kuka je konzervativna te ju je bitno stoga pravovremeno prepoznati (121).

4.2. Patofiziologija ASN kosti

Patofiziološki mehanizmi koji dovode do razvoja ASN često su zajednički za određeni broj etioloških čimbenika u podlozi bolest. Sama ishemija i nekroza ne dovode do narušavanja integriteta strukture kosti, već proces resorpcije dovodi do subhondralnih prijeloma, boli i sekundarne osteoartroze (OA) (122). Patofiziološki mehanizmi mogu se grupirati u tri različite skupine: prekid krvnih žila, intravaskularna okluzija i ekstravaskularna kompresija.

4.2.1. Prekid krvnih žila

Pri prijelomu vrata femura dolazi do prekida retinakularnih arterija i vaskularizacije glave femura (123). Dio vaskularizacije glave femura održan je putem *a. ligamenti capitis femoris* (ogranak obturatorne arterije), međutim ta je vaskularizacija nedovoljna za opskrbu cijele glave i vrata femura. Prijelomi sa pomakom glave femura u valgus položaj su najpodložniji razvoju ASN femura zbog prekida ogranaka *a. circumflexae femoris medialis* (124). Također, prijelomi vrata femura bez pomaka (stupanj I i II po Gardenu) imaju manji rizik od progresije u ASN u odnosu na prijelome s pomakom (stupanj III i IV), čak i nakon liječenja unutarnjom fiksacijom (125). Osim prijeloma, luksacije također dovode do prekida vaskularizacije glave femura. U luksacijama, pogotovo stražnjim, može doći i do prekida *a. ligamenti capitis femoris* i dubokog ascendentnog ogranka *a. circumflexae femoris medialis*. Incidencija ASN u stražnjoj luksaciji glave femura opisana je u 5 do 60 % slučajeva (122).

4.2.2. Intravaskularna okluzija

Mehanizmi putem kojih nastaje intravaskularna okluzija koja dovodi do ASN su veoma raznoliki i navedeni u etiološkim čimbenicima. Sva hiperkoagulabilna i dizbarična stanja mogu dovesti do razvoja mikrotromba i embolusa u arterijama i arteriolama koje opskrbljuju epifiznu kost, te tako dovesti do ASN (122).

4.2.3. Ekstravaskularna kompresija

Za opisivanje mehanizma razvoja ASN zbog etioloških čimbenika koji pogoduju ekstravaskularnoj kompresiji može se koristiti model Starlingovog rezistora. Starlingov rezistor se sastoji od komore čvrstih stijenki unutar koje prolaze cijevi stlačivih stijenki. Protok kroz cijevi stlačivih stijenki reguliran je ulaznim i izlaznim tlakom u cijev, te tlakom unutar komore čvrstih stijenki, ali izvan cijevi (P_{ex}) (126). Koristeći ovaj model može se napraviti poveznica između prekida krvnih žila (cijevi stlačivih stijenki) i kompresije na preostale krvne žile hematoma koji nastaje unutar zglobne čahure (komora nestlačivih stijenki). Studija koju su proveli Ng i sur. pokazala je kako dekompresija čahure nakon prijeloma vrata femura u djece može biti dobar terapijski izbor za prevenciju ASN glave femura (127). Krvne žile koje ulaze u epifiznu kost mogu se također opisati kao Starlingov rezistor, u tom slučaju čvrste stijenke komore predstavlja kortikalna kost dok o trabekulama i intertrabekularnom sadržaju ovisi P_{ex} .

Intertrabekularni sadržaj sastoji se od hematopoetskih otočića i adipocita. Nakupljanje lipida i hipertrofija adipocita u intertrabekularnom prostoru su dva glavna mehanizma putem kojih dolazi do porasta P_{ex} i posljedične ekstravaskularne kompresije (122). Alkohol i kortikosteroidi utječu na metabolizam masti i dovode do adipocitne hipertrofije (128,129). Kortikosteroidi također reprogramiraju osteocite u stanice adipocitne loze (130).

4.3. Epidemiologija ASN kosti

Točna učestalost ASN je slabo poznata zbog njenih blagih ili asimptomatskih karakteristika. Najbolje istražena je godišnja učestalost ASN glave femura, koja čini više od 75% slučajeva ASN (131). U Ujedinjenom Kraljevstvu ta učestalost iznosi između 1,4 i 3,0 osobe na 100.000 stanovnika godišnje (132). U Sjedinjenim Američkim Državama svake godine se dijagnosticira 30.000 novih bolesnika, pri čemu je ASN glave femura indikacija za otprilike 10% ukupnih proteza kuka godišnje (132). ASN često zahvaća obje strane (70%) i može se pojaviti i u multifokalnom obliku. Obično se javlja kod mladih bolesnika u dobi od 20 do 50 godina (132).

4.4. Simptomi i kliničke karakteristike ASN kosti

U trenutku kada dođe do nekroze dijela epifize bolesnik obično ne osjeća bolove. Te se ASN često otkriva kasno, odnosno u trenutku kada se pojavi bol uslijed prijeloma subhondralne kosti (99). Kada je simptomatska, ONA se manifestira bolom u zglobu koji se pogoršava tijekom mehaničkih opterećenja, uz ograničenje pokretljivosti i funkcionalnu nesposobnost (87). Zglob može ponekad biti otečen zbog izljeva (130). U slučaju ASN glave femura, bol se može pojaviti u preponskom naboru ili u stražnjici te se ponekad širi prema bedru i koljenu (99). Kada ASN zahvati glavu humerusa bolnost je prisutna u području ramena te je provocirana korištenjem zgloba (87). Bol pri nastanku subhondralnog prijeloma može biti dugotrajna i pogoršava se pojavom sekundarne OA. Ta sekundarna OA odgovorna je za loš funkcionalni ishod bolesnika s ASN, posebice onih koje zahvaćaju nosive zglobove kod mlađih osoba (99).

4.5. Dijagnostika ASN kosti

Za postavljanje ispravne i pravovremene dijagnoze nužni su detaljna anamneza, ciljani klinički pregled te radiološka snimanja koja mogu biti rentgenogram, kompjutorizirana tomografija (CT), magnetska rezonanca (MR) te scintigrafija (99).

U anamnezi je bitno je saznati je li ranije bilo traume u području kuka, ima li bolesnik hematološku ili reumatološku bolest, je li bolesnik na kortikosteroidnoj terapiji, te konzumira li bolesnik alkohol i u kojoj tjednoj dozi. U fizikalnom pregledu potrebno je izmjeriti temperaturu i napraviti inspekciju zgloba kako bi isključili mogućnost septičkog artritisa (134). Nadalje, potrebno je odrediti opseg pokreta zahvaćenih zglobova i provjeriti može li bolesnik uz svoje tegobe održavati osobnu higijenu, hodati te obavljati svakodnevne poslove i profesionalne zadatke. Osim u slučaju posttraumatskih ASN gdje je uzročni faktor jasno identificiran, dijagnoza ASN se treba provesti "pregledom širenja" kako bi se odredila njezina unifokalna ili multifokalna priroda. Multifokalno zahvaćanje ukazuje na organski uzrok ASN. Tada se često govori o "sistemske" ASN i treba provesti etiološku procjenu jer, čak i ako je ASN asimptomatska ili stara, ona može ukazivati na sistemske podlogu koju je nužno dijagnosticirati (137).

4.5.1. Rentgenogram

Rentgenogram, iako najdostupnija radiološka metoda, može detektirati promjene na kosti tek u kasnijim fazama bolesti. Osjetljivost ove metode ovisi o zahvaćenom zglobu, veličini

zone nekroze i iskustvu radiologa. Rendgenski snimak može pokazivati nespecifične abnormalnosti, poput područja kondenzacije ili hiperlucencije unutar epifize. Kada je zona nekroze vidljiva kao gusta hiperlucetna traka, moguće je sa sigurnošću postaviti dijagnozu ASN (99). Kod uznapredovale ASN, postoji tanka hiperlucetna zona ispod hrskavičnog pokrova nazvana „znak polumjeseca“ (engl. *crescent sign*) ili „znak ljuske jajeta“, koja deformira normalni izgled zglobove površine i odgovara subhondralnoj frakturi (135). Ovakav tip frakture ponekad uzrokuje gubitak sferičnosti ili spljoštavanje glave femura. Spljoštavanje glave dovodi do razvoja sekundarne OA. Na anteroposteriornom snimci humerusa moguće je vidjeti i „znak snježnog pokrova“ (engl. *snowcap sign*) (136).

Kako bi se opisali stadiji ASN, posebice glave femura, koristi se radiološka klasifikacija prema francuskim ortopedima Arletu i Ficatu (137,138) (Tablica 4.). Klasifikacija dijeli ASN u četiri stadija, kojima se određuje vrsta liječenja ovisno o prisutnosti ili odsutnosti kolapsa glave femura. Ova klasifikacija se ponekad koristi i za druge lokalizacije ASN, a njeni stadiji su slični onima opisanim za glavu femura. Postoje također i klasifikacija po Steinbergu, u kojoj se opisuje omjer zahvaćenosti glave femura, i ARCO klasifikacija, međutim klasifikacija po Arletu i Ficatu je trenutno najviše u uporabi (99).

4.5.2. Kompjutorizirana tomografija

CT se ponekad koristi zbog svoje lakše dostupnosti u odnosu na MR, prikazuje iste lezije kao rendgenski snimak, ali na detaljniji način. Njegova prednost leži u boljoj identifikaciji subhondralnih fraktura i početaka kolapsa epifize (139).

Tablica 4. Radiološka klasifikacija ASN femura po Arletu i Ficatu

Stadij	Radiološka karakteristika	Mogućnost reverzije bolesti
0	Normalni rentgenogram (u ovom stadiju mogu biti vidljivi edem kosti i/ili zona osteonekroze prikazana hipointenzivnim signalom u T1 i T2 sekvencama)	Da
1	Blaža osteopenija ili nespecifične abnormalnosti	Da
2	A Cistične ili sklerotične lezije	Da

B	„Znak mladog mjeseca“ bez spljoštavanja glave femura	Ne
3	Spljoštavanje ili kolaps glave femura	Ne
4	Kolaps glave femura i OA	Ne

Note: OA: osteoartritis

4.5.3. Magnetna rezonanca

MR je najosjetljivija (93-99%) i najspecifičnija (91-99%) dijagnostička metoda za ASN (140,141). MR omogućuje najraniju dijagnozu i treba se naručiti u slučaju sumnje na osteonekrozu kod bolesnika s normalnim rendgenskim nalazom. Karakteristični nalaz na MR kod bolesnika s ASN je perinekrotična linija koja okružuje u potpunosti nekrotičnu leziju. Perinekrotična linije poprima hipointenzivan izgled u T1 sekvenci, dok je u T2 ili STIR frekvencijama vidljiva kao hiperintenzivna linija koja ograničava dvije hipointenzivne zone (142). U najranijem stadiju ASN (Arlet i Ficat 1) medularni edem i artikularni izljev mogu biti jedini nespecifični znakovi nekrotičnog zbivanja. Za razlikovanje izoliranog edema koštane srži od ASN koristi se mjerenje prosječnog vremena prolaza (engl. *mean transit times*) (MTT) i protoka plazme (engl. *plasma flow*) (PF) na dinamičnoj trodimenzionalnoj MR s kontrastom. Edem koštane srži karakterizira visoki PF i niski MTT u subhondralnom prostoru unutar područja s niskim PF i visokim MTT, dok u ASN, rub srednjeg MTT i visokog PF okružuje središnju zonu bez detektabilnog PF (143).

Jedna od glavnih diferencijalnih dijagnoza ASN na MR je subhondralna fraktura zbog nedostatka nekrotičnog žarišta ili perinekrotične linije, uz prisutnost hipointenzivnih linija ispod hrskavice okruženih edematoznom reakcijom, tipično u području maksimalnog mehaničkog stresa (anterosuperiorna regija glave femura). Druga diferencijalna dijagnoza je algodistrofija (kompleksni regionalni bolni sindrom), posebno karakterizirana difuznim magnetskim edemom koštane srži, punktiranim u epifiznom području, koji se također može komplicirati mikro prijelomima (99).

4.5.4. Scintigrafija

Scintigrafija kostiju tehnecijem 99m nije specifična dijagnostička metoda, međutim može se pokazati korisnom u određenim slučajevima. Njena korist leži u mogućnosti identifikacije drugih novijih lokalizacija ASN na cijelom kosturu u jednom pregledu (99,144). Cjelokupni

MRI tijela bio bi idealna opcija za pretraživanje svih lokalizacija, ali često je ograničena dostupnošću (99).

4.6. Liječenje bolesnika s ASN kosti

Liječenje ASN ovisi o stadiju, odnosno ima li dokaza o spljoštenju i kolapsu epifize ili ne, te o omjeru zahvaćenosti epifize. Kako ASN najčešće zahvaća glavu bedrene kosti, najviše su u literaturi opisani protokoli za liječenje ASN glave femura, dok za druge lokalizacije ne postoji konsenzus o tretmanu (99). Metode liječenja mogu biti fizikalne, medikamentozne i kirurške.

4.6.1. Fizikalne i medikamentozne metode liječenja bolesnika s ASN

Fizikalne metode se primjenjuju primarno u ranim, reverzibilnim stadijima ASN. Princip fizikalnih metoda liječenja ASN je rasterećenje zgloba s ciljem prevencije progresije bolesti i kolapsa zglobne plohe. Preporučeno je rasteretiti zahvaćeni zglob hodom sa štakama u razdoblju od 6 do 8 tjedana (99). Postoji također i mogućnost nošenja ortoze, pogotovo za ASN talusa (145). Drugi fizikalni postupci poput magnetoterapije, terapije udarnim valom pa čak i hiperbarične oksigenoterapije su primjenjivi u početnim stadijima bolesti. Hiperbarična oksigenoterapija (HBOT) ima dokazane učinke, pogotovo u 1. i 2. stadiju po Steinbergovoj klasifikaciji, te je 2016. jedna meta analiza dokazala bolji uspjeh u bolesnika liječenih HBOT-om u odnosu na kontrolne skupine (146,147). Ove terapije imaju za cilj poticanje revaskularizacije nekrotičnog odjeljka epifize. Iako same po sebi možda nisu dovoljne, ne čine štetu kada se koriste kao dodatak drugim tretmanima (99).

Trenutno ne postoje efikasne medikamentozne metode za liječenje ASN. Antikoagulacijska terapija se preporuča u slučajevima kada postoji dokaz trombofilije ili hipofibrinolize u bolesnika. Terapija acetilsalicilnom kiselinom, doduše, dokazano smanjuje progresiju ASN (148). Ne postoji čak ni jasna preporuka za liječenje ASN bisfosfonatima budući da su provedena istraživanja iznudila konfliktualne rezultate (149,150).

4.6.2. Kirurške metode liječenja ASN

U kirurške metode liječenja ASN spadaju „salvage“ procedure poput dekompresijskog svrdlanja kosti sve do mjesta lezije. Izvodi se različito ovisno o zahvaćenom zglobo. Za glavu femura postoje dvije osnovne metode dekompresije: obična dekompresija i dekompresija s umetanjem biološkog materijala. U običnoj dekompresiji može se svrdlati kanuliranim

trepanom od 8 mm do sredine glave femura pod kontrolom C-luka, ili se mogu postaviti multipli koštani tuneli svrdlom od 3 mm.

Biološki materijal se također može umetnuti u postavljene tunele. Taj biološki materijal može biti nevascularizirani koštani graft, vascularizirani koštani graft te biti izrađen od šipke napravljene od trabekularnog metala (tantal) (151,152). U novije vrijeme se je pokušalo liječiti ASN dekompresijom uz injekciju koncentrata aspirata koštane srži, mezenhimalnih stromalnih stanica i plazme bogate trombocitima u koštani tunel (153,154). Do sada dobiveni rezultati nisu dovoljni da bi se moglo sustavno preporučiti liječenje navedenim adjuvantnim metodama (155).

Za liječenje ASN femura, odnosno za smanjenje bolova u bolesnika s ASN, mogu se raditi i osteotomije femura. Takve osteotomije mogu biti po tipu transtrohanterne derotativne osteotomije te intertrohanterne varus-valgus osteotomije koje se mogu kombinirati s fleksijskom ili ekstenzijskom osteotomijom (156,157).

U slučaju da niti jedna „salvage“ metoda ne uspije ili u slučaju da je bolest u visoko uznapređovalom stadiju, postoji indikacija za artroplastiku ili artrodezu. Trenutno se najčešće na području kuka upotrebljava totalna aloartroplastika ugradnjom totalne endoproteze i zamjenom oba zglobova tijela, dok se na ramenu preferira hemiartroplastika, zamjenom isključivo proksimalnog humerusa (158). Na području talusa može se primijeniti resekcijska artroplastika (astragalektomija) u kombinaciji s artrodezom intramedularnim čavlom ili vanjskim fiksatorom (159,160).

5. Poveznica aseptičke nekroze i imunotrombocitopenije

ITP i ASN imaju mnogo dodirnih točaka, od samog hiperkoagulabilnog stanja u kojemu se nalaze bolesnici s ITP, koje može dovesti do intravaskularne okluzije, sve do terapije koja u prvoj liniji uključuje visoke doze kortikosteroida. Nije potpuno razjašnjen svaki mehanizam putem kojeg dođe do ASN u bolesnika s ITP iz razloga što su opisani slučajevi ASN u bolesnika koji nisu bili na kortikosteroidnoj terapiji (161).

5.1. Patofiziološki mehanizmi razvoja ASN u bolesnika s ITP

Kao što je ranije opisano, ITP je jednako hemoragijsko kao i tromboembolijsko stanje. Rizik za razvoj arterijskih tromboembolusa znatno je veći od rizika za stvaranje venske tromboze (64). Stvaranje arterijskih tromboembolusa, ukoliko se oni stvore u arterijama koje opskrbljuju epifiznu kost, dovodi do poremećaja u krvnoj opskrbi i pogoduje razvoju ASN (122).

ITP se često prezentira s drugim autoimunim bolestima, poput SLE i aPL sindroma. Prisustva lupusnog antikoagulantnog proteina (prokoagulantni faktor *in vivo*) i antikardiolipinskih protutijela opisana su u literaturi te se smatra da pogoduju razvoju arterijskih tromba i embolusa u bolesnika s ITP (162,163).

Ishemija epifizne kosti i ASN povezane su i s primjenom visokih doza kortikosteroida. U prvoj liniji liječenja ITP nalazimo upravo kortikosteroide prednizon (u dozi 0,5-2 mg/kg dnevno), metilprednizolon ili deksametazon (u dozi 40 mg *per os.* dnevno). Navedene doze primjenjuju se kroz nekoliko dana (npr. deksametazon 20 ili 40mg kroz 4 dana) ili tjedana (najčešće se počne s višom dozom, uz postupno snižavanje i ukidanje).

Kortikosteroidi se intermitentno primjenjuju često u svim fazama liječenja ITP.

Po ARCO klasifikaciji bolesnici bi trebali biti:

1. na terapiji >2g na dan prednizolona ili njegovog ekvivalenta u razdoblju od najmanje 3 mjeseca
 2. dijagnoza ASN bi trebala biti postavljena unutar 2 godine od početka primjene kortikosteroidne terapije
 3. bolesnici ne bi trebali imati druge faktore rizika osim glukokortikoidne terapije
- kako bi se ASN smatrala isključivo steroidogenom (164).

5.2.Slučajezi iz literature

U literaturi su opisani prikazi slučajeva bolesnika s ITP koji su razvili ASN, najčešće glave femura, potom lateralnog i medijalnog kondila femura i proksimalne tibije te ramena (161,165–167, 174). U određenom broju slučajeva medikamentozna terapija je sadržavala niže doze kortikosteroida nego one koje uobičajeno uzrokuju ASN (166-171,174,175) ili uopće nije sadržavala kortikosteroide, već je bolesnik istovremeno razvio petehije i počeo šepati (161).

U slučajevima ASN u bolesnika s ITP, pogotovo onima kojima se ASN razvija rano tokom samog kortikosteroidnog liječenja, poželjno je prijeći na drugu liniju lijekova za ITP i prekinuti uzimanje kortikosteroida (165). U tablici 5. navedeni su do sada opisani slučajevi ASN u bolesnika s ITP iz literature.

Tablica 5. Slučajezi ASN u bolesnika s ITP

Prikaz slučaja	Časopis	Godina	Spol	Dob pri početku ASN	Terapija za ITP	Vrijeme od dijagnoze ITP do dijagnoze ASN	Doza kortikosteroida za vrijeme dijagnoze ASN	Zahvaćeni zglobovi
Smith i sur. ¹⁶⁵	American Journal of Hematology	1987	Ž	25	100 mg/d prednizona <i>per os</i> sa postepenim smanjivanjem doze	18 mjeseci	Bez terapije	Oba kuka
Ura i sur. ¹⁵⁸	Pediatric Hematology and Oncology	1992	M	3	visoke doze (neprecizirano) metilprednizolona, potom prednizolona	Istovremeno dijagnosticirani	Bez terapije	Desni kuk
Usui i sur. ¹⁶⁶	Acta Medica Okayama	1996	Ž	61	60 mg/d prednizona <i>per os</i> sa postepenim smanjivanjem doze kroz 6 mjeseci	8 mjeseci	Bez terapije	Desni kuk
Yildiz i sur. ¹⁶²	Internal Medicine	2008	Ž	64	Inicijalna pulsna terapija: kortikosteroidi (nespecificirano) 1,000 mg/d prva 3 dana, zatim 500 mg/d iduća 3 dana, potom 250 mg/d još 3 dana	14 dana	8 mg/d	Lijevo koljeno, lijevi kuk
Hata i sur. ¹⁶⁷	International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery	2009	Ž	17	30 do 60 mg/d prednizolona <i>per os</i> + ciklosporin 150 mg/d	5 mjeseci	30 mg/d	Desni kuk i oba kondila mandibule

Suzuki i sur. ¹⁶³	Journal of Rural Medicine	2011	Ž	68	Oralni kortikosteroidi (nespecificirano) 40 mg/d	Nije navedeno	40 mg/d	Lijeve kuk
Fotopoulos i sur. ¹⁶⁸	Knee Surgery Sports Traumatology Arthroscopy	2014	Ž	17	Deksametazon 40 mg/d <i>per os</i> 4 dana po ciklusu (ukupno 4 ciklusa)	2 godine	Bez terapije	Oba kuka
Hama i sur. ¹⁶⁹	Case Reports in Orthopedics	2015	Ž	70	Podaci nedostupni	Istovremeno dijagnosticirani	Bez terapije	Desni kuk
Tang i sur. ¹⁷⁰	Medicine	2018	M	54	Podaci nedostupni	16 godina	Bez terapije	Oba kuka (obostrani prijelom vrata femura)
El-Gendy i sur. ¹⁷¹	Platelets	2019	Ž	32	Refrakтерна ITP: Inicijalna terapija metilprednizolon 1 g/d kroz 3 dana, praćeno sa 40 mg/d prednizona sa postepenim smanjivanjem doze. U relapsima liječena pulsnim dozama kortikosteroida.	1 godina	40 mg/d	Oba ramena, oba kuka i oba koljena
Yang i sur. ¹⁶⁴	BMC Musculoskeletal Disorders	2020	Ž	49	Prednizon 15 mg/d	1 godina	Bez terapije	Lijevo koljeno
Öztekin i sur. ¹⁷²	Journal of Surgery and Medicine	2021	M	60	10 mg/kg po dozi metilprednizolona <i>i.v.</i> 3 dana po ciklusu (ukupno 4 ciklusa), postepeno smanjivanje doze	1 godina	Bez terapije	Oba kuka i oba koljena

5.3. Kirurška terapija u bolesnika s ASN i ITP

Bolesnici s ITP koji dobiju ASN moraju se najčešće podvrgnuti nekom tipu rekonstrukcijskog zahvata zahvaćenog zgloba. Kako je glava bedrene kosti najčešće zahvaćeno sjelo ASN, totalna endoproteza kuka je najčešće metoda izbora. Zbog hemoragijske diateze u bolesnika s ITP postoje značajni izazovi u kirurškom liječenju ASN.

Studija koju su proveli Lim i sur. trenutno je jedina klinička studija koja je uspoređivala ishode liječenja bolesnika s ASN glave femura zbog ITP i kontrola (bolesnika s OA kuka) liječenih totalnom artroplastikom kuka. U studiji su uspoređeni razina trombocita, trajanje operacije, intraoperativni gubitak krvi, transfuzije koncentrata trombocita, eritrocita, IVIg,

količina drenirane krvi postoperativno, trajanje boravka u bolnici, ponovni prijem u bolnici, i Harris hip score pri kontrolnom pregledu. Rezultati su pokazali razlike samo u količini transfuzija eritrocita i koncentrata trombocita između bolesnika s ITP i kontrola (176). Perioperacijska skrb pokazala se je kao najbitniji čimbenik koji utječe na uspješnost zahvata, te kliničari moraju biti spremni na primjenu transfuzije eritrocita, trombocita i infuzije IVIg prijeoperacijski, intraoperacijski te poslijeoperacijski, pogotovo u slučaju kada hemoglobin padne <80 g/L, ili kada trombociti padnu $<80 \times 10^9/L$ (177). Slučaj koji su opisali Tang i sur. pokazala je kako transfuzije trombocita ponekad nisu dovoljne u prijeoperacijskoj pripremi bolesnika. U njihovom slučaju jedino primjenom IVIG u ukupnoj dozi od 2g/kg kroz 5 dana su uspjeli postići zadovoljavajuću razinu trombocita. Intraoperacijsko i poslijeoperacijsko krvarenje u bolesnika s ITP koji uspiju postići razinu trombocita $\geq 80 \times 10^9/L$ nisu zabrinjavajuće povišeni. Tang i sur. savjetuju pratiti razinu trombocita poslijeoperacijski kroz 7 dana zbog naglog pada razine trombocita, posebice u slučajevima kada se primjenjuje tromboprofilaksa niskomolekularnim heparinom (173). Još jedna studija i nekolicina prikaza slučaja pokazali su kako je totalna artroplastika kuka sigurna metoda liječenja u bolesnika s ITP i ASN glave femura (166,169,172,173,175). Jedan prikaz slučaja pokazao je uspješno liječenje ipsilateralne ASN glave femura, lateralnog i medijalnog kondila femura i tibijalnog platoa artroplastikom kuka i koljena u bolesnika s ITP (165). Još jedan prikaz slučaja pokazuje primjenu unikompartmmentalne artroplastike koljena kao uspješnu metodu liječenja bolesnika s ASN lateralnog kondilafemura i ITP (167). U literaturi nisu opisana životno ugrožavajuća krvarenja, niti tijekom operacije niti poslijeoperacijski.

Uz pažljivo praćenje razine trombocita prijeoperacijski, izbor ispravne ciljne razine trombocita za opseg zahvata, optimalne terapije za postizanje željene razine trombocita, te pravilnim provođenjem kirurškog zahvata, ortopedsko liječenje bolesnika s ITP se pokazuje kao izrazito zadovoljavajuće, kako za starije tako i za mlađe bolesnike (165,166,169,171-173,175).

6. Zaključak

U zaključku, može se s relativnom sigurnošću reći kako je ASN ipak rijetka komplikacija ITP te da je povezana s hiperkoagulabilnim stanjem u kojemu se nalaze bolesnici s ITP. Hiperkoagulabilnost u bolesnika s ITP još nema razjašnjenu etiologiju, međutim smatra se kako molekule sadržane u trombocitnim granulama, poput ADP-a, TXA2 te koagulacijskih faktora, mogu dovesti do povećanog stvaranja arterijskih tromba. Drugi mogući mehanizmi povezani su s istovremenim prisustvom aPL protutijela i drugih autoimunih bolesti poput SLE.

Prva linija liječenja ITP uključuje srednje doze kortikosteroida, koji povećavaju odlaganje masti unutar trabekula epifize i u medularnom kanalu. Odlaganje masti dovodi do ekstrasvaskularne kompresije na nutritivne arterije epifize i metadijafize. Ishemija epifize je neposredni uzrok ASN.

U bolesnika s ITP izazovno je liječiti komplikacije nastale zbog ASN upravo zbog njihove veće sklonosti krvarenju. Tokom planiranja ortopedskih zahvata, bilo konzervativnih, bilo rekonstruktivnih, bitno je uzeti uobzir tu hemoragijsku dijatezu i biti spreman na primjenu transfuzije eritrocita, trombocita i IVIg prijeoperacijski, intraoperacijski i poslijeoperacijski,.

Rezultati su se pokazali zadovoljavajući u rekonstruktivnim zahvata kuka i koljena, stoga se takve metode liječenja mogu preporučiti bolesnicima s ITP koji su razvili ASN.

Popis literature

1. Rodeghiero F. Is ITP a thrombophilic disorder? *Am J Hematol*. 01. siječnja 2016.;91(1):39–45. doi: 10.1002/ajh.24234
2. Kohli R, Chaturvedi S. Epidemiology and Clinical Manifestations of Immune Thrombocytopenia. Sv. 39, *Hamostaseologie*. Georg Thieme Verlag; 2019. str. 238–49. doi: 10.1055/s-0039-1683416
3. Bennett D, Hodgson ME, Shukla A, Logie JW. Prevalence of Diagnosed Adult Immune Thrombocytopenia in the United Kingdom. *Adv Ther*. 01. prosinca 2011.;28(12):1096–104. doi: 10.1007/s12325-011-0084-3
4. Neunert CE, Buchanan GR, Imbach P, Bolton-Maggs PH, Bennett CM, Neufeld E, i ostali. Bleeding manifestations and management of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia: data from the Intercontinental Cooperative ITP Study Group (ICIS). 2013. doi: 10.1182/blood-2012-12
5. Aster RH, Bougie DW. Drug-Induced Immune Thrombocytopenia [Internet]. Sv. 357, *N Engl J Med*. 2007. doi: 10.1056/NEJMra066469
6. Swinkels M, Rijkers M, Voorberg J, Vidarsson G, Leebeek FWG, Jansen AJG. Emerging concepts in immune thrombocytopenia. Sv. 9, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2018. doi: 10.3389/fimmu.2018.00880
7. Pehlivan M, Okan V, Sever T, Balci SO, Yilmaz M, Babacan T, i ostali. Investigation of TNF-alpha, TGF-beta 1, IL-10, IL-6, IFN-gamma, MBL, GPIA, and IL1A gene polymorphisms in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Platelets*. 19. prosinca 2011.;22(8):588–95. doi: 10.3109/09537104.2011.577255
8. Jernås M, Hou Y, Strömberg Céline F, Shao L, Nookaew I, Wang Q, i ostali. Differences in gene expression and cytokine levels between newly diagnosed and chronic pediatric ITP. *Blood*. 05. rujan 2013.;122(10):1789–92. doi: 10.1182/blood-2013-05-502807
9. Bariana TK, Ouwehand WH, Guerrero JA, Gomez K. Dawning of the age of genomics for platelet granule disorders: improving insight, diagnosis and management. *Br J Haematol*. ožujka 2017.;176(5):705–20. doi: 10.1111/bjh.14471
10. Barakat E, Guischer N, Houssiau F, Lecouvet FE. The “birth of death”: MRI step-by-step reveals the early appearance of a bone marrow infarct. *Acta Radiol Open*. 27. ožujka 2019.;8(3):205846011983469. doi: 10.1177/2058460119834691

11. Kim K, Baek I, Yoon C, Kim W, Cho C. Thrombotic risk in patients with immune thrombocytopenia and its association with antiphospholipid antibodies. *Br J Haematol.* 26. lipnja 2013.;161(5):706–14. doi: 10.1111/bjh.12318
12. Gulliver G. On the Buffy Coat of the Blood. *Edinb Med Surg J.* 01. listopada 1845.;64(165):360–75.
13. Machlus KR, Thon JN, Italiano JE. Interpreting the developmental dance of the megakaryocyte: a review of the cellular and molecular processes mediating platelet formation. *Br J Haematol.* travanj 2014.;165(2):227–36. doi: 10.1111/bjh.12758
14. Lefrançois E, Ortiz-Muñoz G, Caudrillier A, Mallavia B, Liu F, Sayah DM, i ostali. The lung is a site of platelet biogenesis and a reservoir for haematopoietic progenitors. *Nature.* 22. travnja 2017.;544(7648):105–9. doi: 10.1038/nature21706
15. Josefsson EC, Vainchenker W, James C. Regulation of Platelet Production and Life Span: Role of Bcl-xL and Potential Implications for Human Platelet Diseases. *Int J Mol Sci.* 14. listopada 2020.;21(20):7591. doi: 10.3390/ijms21207591
16. Kaushansky K. The molecular mechanisms that control thrombopoiesis. *Journal of Clinical Investigation.* 01. prosinca 2005.;115(12):3339–47. doi: 10.1172/JCI26674
17. de Graaf CA, Metcalf D. Thrombopoietin and hematopoietic stem cells. *Cell Cycle.* 15. svibnja 2011.;10(10):1582–9. doi: 10.4161/cc.10.10.15619
18. Geraldo R, Sathler P, Lourenço A, Saito M, Cabral L, Rampelotto P, i ostali. Platelets: Still a Therapeutical Target for Haemostatic Disorders. *Int J Mol Sci.* 07. listopada 2014.;15(10):17901–19. doi: 10.3390/ijms151017901
19. Neubauer K, Zieger B. Endothelial cells and coagulation. *Cell Tissue Res.* 20. ožujka 2022.;387(3):391–8. doi: 10.1007/s00441-021-03471-2
20. Austin SK. Haemostasis. *Medicine.* 01. travanj 2017.;45(4):204–8. doi: 10.1016/J.MPMED.2017.01.013
21. Varga-Szabo D, Pleines I, Nieswandt B. Cell Adhesion Mechanisms in Platelets. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* ožujka 2008.;28(3):403–12. doi: 10.1161/ATVBAHA.107.150474
22. Periyah MH, Halim AS, Zaharil A, Saad M. Mechanism Action of Platelets and Crucial Blood Coagulation Pathways in Hemostasis. *Sv. 11, International Journal of Hematology-Oncology and Stem Cell Research IJHOSCR.* 2017.
23. Jurk K, Kehrel BE. Platelets: Physiology and Biochemistry. *Semin Thromb Hemost.* kolovoz 2005.;31(04):381–92. doi: 10.1055/s-2005-916671
24. Italiano J, Hartwig J. Production and Destruction of Platelets. *U: The Non-Thrombotic Role of Platelets in Health and Disease. InTech;* 2015. doi: 10.5772/60678

25. Greenberg J, Packham MA, Cazenave JP, Reimers HJ, Mustard JF. Effects on platelet function of removal of platelet sialic acid by neuraminidase. *Lab Invest.* travanj 1975.;32(4):476–84.
26. Grewal PK. The Ashwell–Morell Receptor. *U* 2010. str. 223–41. doi: 10.1016/S0076-6879(10)79013-3
27. Rumjantseva V, Grewal PK, Wandall HH, Josefsson EC, Sørensen AL, Larson G, i ostali. Dual roles for hepatic lectin receptors in the clearance of chilled platelets. *Nat Med.* 27. studeni 2009.;15(11):1273–80. doi: 10.1038/nm.2030
28. Grozovsky R, Begonja AJ, Liu K, Visner G, Hartwig JH, Falet H i sur. The Ashwell-Morell receptor regulates hepatic thrombopoietin production via JAK2-STAT3 signaling. *Nat Med.* 08. siječnja 2015.;21(1):47–54. doi: 10.1038/nm.3770
29. Qian S, Fu F, Li W, Chen Q, De Sauvage FJ. Primary Role of the Liver in Thrombopoietin Production Shown by Tissue-Specific Knockout. *Blood.* 15. rujna 1998.;92(6):2189–91. doi: 10.1182/BLOOD.V92.6.2189
30. Ezekowitz RA, Sastry K, Bailly P, Warner A. Molecular characterization of the human macrophage mannose receptor: demonstration of multiple carbohydrate recognition-like domains and phagocytosis of yeasts in Cos-1 cells. *Journal of Experimental Medicine.* 01. prosinca 1990.;172(6):1785–94. doi: 10.1084/jem.172.6.1785
31. Cooper N, Ghanima W. Immune Thrombocytopenia. Solomon CG, urednik. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 05. rujna 2019.;381(10):945–55. doi: 10.1056/NEJMcp1810479
32. Van der bom JG, Heckbert SR, Lumley T, Holmes CE, Cushman M, Folsom AR, i ostali. Platelet count and the risk for thrombosis and death in the elderly. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* ožujak 2009.;7(3):399–405. doi: 10.1111/j.1538-7836.2008.03267.x
33. Kiyomizu K, Kashiwagi H, Nakazawa T, Tadokoro S, Honda S, Kanakura Y, i sur. Recognition of highly restricted regions in the β -propeller domain of α IIb by platelet-associated anti- α IIb β 3 autoantibodies in primary immune thrombocytopenia. *Blood.* 16. kolovoza 2012.;120(7):1499–509. doi: 10.1182/blood-2012-02-409995
34. He R, Reid DM, Jones CE, Shulman NR. Spectrum of Ig classes, specificities, and titers of serum antiglycoproteins in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 15. veljače 1994.;83(4):1024–32.
35. Zufferey A, Kapur R, Semple JW. Pathogenesis and therapeutic mechanisms in immune thrombocytopenia (ITP). Sv. 6, *Journal of Clinical Medicine.* MDPI; 2017. doi: 10.3390/jcm6020016

36. Kuwana M, Okazaki Y, Ikeda Y. Splenic macrophages maintain the anti-platelet autoimmune response via uptake of opsonized platelets in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009.;7(2):322–9. doi: 10.1111/j.1538-7836.2008.03161.x
37. Canales-Herrerias P, Crickx E, Broketa M, Sokal A, Chenon G, Azzaoui I i sur. High-affinity autoreactive plasma cells disseminate through multiple organs in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Journal of Clinical Investigation*. 03. svibnja 2022.doi: 10.1172/JCI153580
38. Najean Y, Rain J, Billotey C. The site of destruction of autologous ¹¹¹In-labelled platelets and the efficiency of splenectomy in children and adults with idiopathic thrombocytopenic purpura: a study of 578 patients with 268 splenectomies. *Br J Haematol*. 29. lipnja 1997.;97(3):547–50. doi: 10.1046/j.1365-2141.1997.832723.x
39. Kuwana M, Okazaki Y, Kaburaki J, Kawakami Y, Ikeda Y. Spleen Is a Primary Site for Activation of Platelet-Reactive T and B Cells in Patients with Immune Thrombocytopenic Purpura. *The Journal of Immunology*. 01. travnja 2002.;168(7):3675–82. doi: 10.4049/jimmunol.168.7.3675
40. Najaoui A, Bakchoul T, Stoy J, Bein G, Rummel MJ, Santoso S i sur. Autoantibody-mediated complement activation on platelets is a common finding in patients with immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Eur J Haematol*. veljača 2012.;88(2):167–74. doi: 10.1111/j.1600-0609.2011.01718.x
41. Zheng SS, Ahmadi Z, Leung HHL, Wong R, Yan F, Perdomo JS i sur. Antiplatelet antibody predicts platelet desialylation and apoptosis in immune thrombocytopenia. *Haematologica*. 24. veljače 2022.;107(9):2195–205. doi: 10.3324/haematol.2021.279751
42. McMillan R, Wang L, Tomer A, Nichol J, Pistillo J. Suppression of in vitro megakaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult patients with chronic ITP. *Blood*. 15. veljače 2004.;103(4):1364–9. doi: 10.1182/blood-2003-08-2672
43. Shrestha S, Nazy I, Smith JW, Kelton JG, Arnold DM. Platelet autoantibodies in the bone marrow of patients with immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 14. srpnja 2020.;4(13):2962–6. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001846
44. Zeng Q, Zhu L, Tao L, Bao J, Yang M, Simpson EK i sur. Relative efficacy of steroid therapy in immune thrombocytopenia mediated by anti-platelet GPIIb/IIIa versus GPIb-IX antibodies. *Am J Hematol*. veljača 2012.;87(2):206–8. doi: 10.1002/ajh.22211
45. Peng J, Ma S -H., Liu J, Hou Y, Liu X -M., Niu T i sur. Association of autoantibody specificity and response to intravenous immunoglobulin G therapy in immune

- thrombocytopenia: a multicenter cohort study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. travanj 2014.;12(4):497–504. doi: 10.1111/jth.12524
46. Ogawara H, Handa H, Morita K, Hayakawa M, Kojima J, Amagai H i sur. High Th1/Th2 ratio in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol*. listopad 2003.;71(4):283–8. doi: 10.1034/j.1600-0609.2003.00138.x
 47. Stasi R, Del Poeta G, Stipa E, Evangelista ML, Trawinska MM, Cooper N i sur. Response to B-cell-depleting therapy with rituximab reverts the abnormalities of T-cell subsets in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 15. listopada 2007.;110(8):2924–30. doi: 10.1182/blood-2007-02-068999
 48. Panitsas FP, Mouzaki A. Effect of splenectomy on type-1/type-2 cytokine gene expression in a patient with adult idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *BMC Hematol*. 18. prosinca 2004.;4(1):4. doi: 10.1186/1471-2326-4-4
 49. Kargar M, Torabizadeh M, Purrahan D, Zayeri ZD, Saki N. Regulatory factors involved in Th17/Treg cell balance of immune thrombocytopenia. *Curr Res Transl Med*. travanj 2023.;71(2):103389. doi: 10.1016/j.retram.2023.103389
 50. Malik A, Sayed AA, Han P, Tan MMH, Watt E, Constantinescu-Bercu A i sur. The role of CD8+ T cell clones in immune thrombocytopenia. *Blood*. 07. veljače 2023.; doi: 10.1182/blood.2022018380
 51. Wu KH, Peng CT, Li TC, Wan L, Tsai CH, Lan SJ i sur. Interleukin 4, interleukin 6 and interleukin 10 polymorphisms in children with acute and chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. ožujak 2005.;128(6):849–52. doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05385.x
 52. Saitoh T, Tsukamoto N, Koiso H, Mitsui T, Yokohama A, Handa H i sur. Interleukin-17F gene polymorphism in patients with chronic immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol*. rujan 2011.;87(3):253–8. doi: 10.1111/j.1600-0609.2011.01651.x
 53. Nomura S, Matsuzaki T, Ozaki Y, Yamaoka M, Yoshimura C, Katsura K i sur. Clinical Significance of HLA-DRB1*0410 in Japanese Patients With Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *Blood*. 15. svibnja 1998.;91(10):3616–22. doi: 10.1182/blood.V91.10.3616
 54. Emmerich F, Bal G, Barakat A, Milz J, Mühle C, Martinez-Gamboa L i sur. High-level serum B-cell activating factor and promoter polymorphisms in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. siječanj 2007.;136(2):309–14. doi: 10.1111/j.1365-2141.2006.06431.x

55. Zuo B, Zhai J, You L, Zhao Y, Yang J, Weng Z i sur. Plasma microRNAs characterising patients with immune thrombo cytopenic purpura. *Thromb Haemost.* 28. studenog 2017.;117(07):1420–31. doi: 10.1160/TH-16-06-0481
56. Stasi R. Pathophysiology and therapeutic options in primary immune thrombocytopenia. *Sv. 9, Blood Transfusion.* 2011. str. 262–73. doi: 10.2450/2010.0080-10
57. Kothari K, Patil M, Malipatel R, Devarbhavi H. Lessons of the month: Massive gastrointestinal bleeding in a young woman with idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Clinical Medicine.* 21. siječnja 2021.;21(1):e100–2. doi: 10.7861/clinmed.2020-0803
58. van Dijk WEM, Punt MC, van Galen KPM, van Leeuwen J, Lely AT, Schutgens REG. Menstrual problems in chronic immune thrombocytopenia: A monthly challenge - a cohort study and review. *Br J Haematol.* 03. kolovoza 2022.;198(4):753–64. doi: 10.1111/bjh.18291
59. Justiz Vaillant AA, Gupta N. ITP-Immune Thrombocytopenic Purpura. 2023.
60. Terrell DR, Neunert CE, Cooper N, Heitink-Pollé KM, Kruse C, Imbach P, i sur. Immune Thrombocytopenia (ITP): Current Limitations in Patient Management. *Medicina (B Aires).* 30. studenog 2020.;56(12):667.
61. Tărniceriu CC, Hurjui LL, Florea ID, Hurjui I, Gradinaru I, Tanase DM i sur. Immune Thrombocytopenic Purpura as a Hemorrhagic Versus Thrombotic Disease: An Updated Insight into Pathophysiological Mechanisms. *Medicina (B Aires).* 01. veljače 2022.;58(2):211. doi: 10.3390/medicina58020211
62. Kelton JG, Vrbensky JR, Arnold DM. How do we diagnose immune thrombocytopenia in 2018? [Internet]. Dostupno na: <http://ashpublications.org/hematology/article-pdf/2018/1/561/1255193/hem01877.pdf>
63. Song F, Al-Samkari H. Management of adult patients with immune thrombocytopenia (Itp): A review on current guidance and experience from clinical practice. *Sv. 12, Journal of Blood Medicine.* Dove Medical Press Ltd; 2021. str. 653–64. doi: 10.2147/JBM.S259101
64. Langeberg WJ, Schoonen WM, Eisen M, Gamelin L, Stryker S. Thromboembolism in patients with immune thrombocytopenia (ITP): a meta-analysis of observational studies. *Int J Hematol.* 24. lipnja 2016.;103(6):655–64. doi: 10.1007/s12185-016-1974-6
65. Lakshmanan S, Cuker A. Contemporary management of primary immune thrombocytopenia in adults. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* listopad 2012.;10(10):1988–98. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04876.x
66. Lippi G, Plebani M. EDTA-dependent pseudothrombocytopenia: further insights and recommendations for prevention of a clinically threatening artifact. *Clin Chem Lab Med.* 01. siječnja 2012.;50(8). doi: 10.1515/cclm-2012-0081

67. Noris P, Pecci A. Hereditary thrombocytopenias: a growing list of disorders. *Hematology*. 08. prosinca 2017.;2017(1):385–99. doi: 10.1182/asheducation-2017.1.385
68. Pulanić D, Zupančić-Šalek S, Boban A, Ostojić Kolonić S, Galušić D, Valković T. Nadopuna smjernica za dijagnostiku i liječenje imunosne trombocitopenije u odraslih. *Bilten Krohema*. 21. svibnja 2021.;13(1):52–4. doi:
69. Zupančić-Šale S, Pulanić D, Ostojić-Kolonić S, Pejša V, Valković, Nemet D. Smjernice za dijagnostiku i liječenje primarne imunosne trombocitopenije u odraslih. *Lijec Vjesn*. 03. srpnja 2017.;139(7–8).
70. Li N, Heddle NM, Nazy I, Kelton JG, Arnold DM. Platelet variability index: a measure of platelet count fluctuations in patients with immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 26. listopad 2021.;5(20):4256–64.
71. Cuker A, Cines DB. Immune Thrombocytopenia. *Hematology*. 04. prosinac 2010.;2010(1):377–84.
72. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T i sur. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 26. studenog 2019.;3(22):3780–817. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000812
73. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 21. travnja 2011.;117(16):4190–207. doi: 10.1182/blood-2010-08-302984
74. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N i sur. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019;3(23):3829–3866. *Blood Adv*. 28. siječnja 2020.;4(2):252–252.doi: 10.1182/bloodadvances.2019001380
75. Salama A, Rieke M, Kiesewetter H, von Depka M. Experiences with recombinant FVIIa in the emergency treatment of patients with autoimmune thrombocytopenia: a review of the literature. *Ann Hematol*. 12. siječnja 2009.;88(1):11–5. doi: 10.1007/s00277-008-0608-3
76. Mayer B, Salama A. Successful treatment of bleeding with tranexamic acid in a series of 12 patients with immune thrombocytopenia. *Vox Sang*. studeni 2017.;112(8):767–72. doi: 10.1111/vox.12549
77. Bussel JB, Soff G, Balduzzi A, Cooper N, Lawrence T, Semple JW. A Review of Romiplostim Mechanism of Action and Clinical Applicability. *Drug Des Devel Ther*. svibanj 2021.;Volume 15:2243–68. doi: 10.2147/DDDT.S299591

78. Rodeghiero F. Recent progress in ITP treatment. *Int J Hematol*. 09. ožujka 2023.;117(3):316–30. doi: 10.1007/s12185-022-03527-1
79. Kuter DJ. The structure, function, and clinical use of the thrombopoietin receptor agonist avatrombopag. *Blood Rev*. svibanj 2022.;53:100909. doi: 10.1016/j.blre.2021.100909
80. Hanif N, Anwer F. Rituximab. 2023.
81. Ghanima W, Godeau B, Cines DB, Bussel JB. How I treat immune thrombocytopenia: the choice between splenectomy or a medical therapy as a second-line treatment. *Blood*. 02. kolovoza 2012.;120(5):960–9. doi: 10.1182/blood-2011-12-309153
82. Sobota A, Neufeld EJ, Lapsia S, Bennett CM. Response to mercaptopurine for refractory autoimmune cytopenias in children. *Pediatr Blood Cancer*. siječanj 2009.;52(1):80–4. doi: 10.1002/pbc.21729
83. Cuker A, Neunert CE. How I treat refractory immune thrombocytopenia. *Blood*. 22. rujan 2016.;128(12):1547–54. doi: 10.1182/blood-2016-03-603365
84. Mishra K, Pramanik S, Sandal R, Jandial A, Sahu KK, Singh K i sur. Safety and efficacy of azathioprine in immune thrombocytopenia. *Am J Blood Res*. 2021.;11(3):217–26.
85. Connell NT, Berliner N. Fostamatinib for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. *Blood*. 09. svibnja 2019.;133(19):2027–30. doi: 10.1182/blood-2018-11-852491
86. Matthews AH, Davis DD, Fish MJ, Stitson D. Avascular Necrosis. 2023.
87. Chang C, Greenspan A, Gershwin ME. The pathogenesis, diagnosis and clinical manifestations of steroid-induced osteonecrosis. Sv. 110, *Journal of Autoimmunity*. Academic Press; 2020. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102460
88. Pool R, Foster B, Paterson D. Avascular necrosis in congenital hip dislocation. The significance of splintage. *J Bone Joint Surg Br*. svibanj 1986.;68-B(3):427–30. doi: 10.1302/0301-620X.68B3.3733810
89. Loder RT. What Is the Cause of Avascular Necrosis in Unstable Slipped Capital Femoral Epiphysis and What Can Be Done to Lower the Rate? *Journal of Pediatric Orthopaedics*. srpnja 2013.;33(Supplement 1):S88–91. doi: 10.1097/BPO.0b013e318277172e
90. Mills S, Burroughs KE. Legg-Calve-Perthes Disease. 2023.
91. Sen R. Management of avascular necrosis of femoral head at pre-collapse stage. *Indian J Orthop*. 2009.;43(1):6. doi: 10.4103/0019-5413.45318
92. Large TM, Adams MR, Loeffler BJ, Gardner MJ. Posttraumatic Avascular Necrosis after Proximal Femur, Proximal Humerus, Talar Neck, and Scaphoid Fractures. Sv. 27, *Journal of*

- the American Academy of Orthopaedic Surgeons. Lippincott Williams and Wilkins; 2019. str. 794–805. doi: 10.5435/JAAOS-D-18-00225
93. Zlotorowicz M, Czubak J. Vascular Anatomy and Blood Supply to the Femoral Head. U: Osteonecrosis. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2014. str. 19–25. doi: 10.1007/978-3-642-35767-1_2
 94. Slobogean GP, Sprague SA, Scott T, Bhandari M. Complications following young femoral neck fractures. *Injury*. ožujak 2015.;46(3):484–91. doi: 10.1016/j.injury.2014.10.010
 95. Hettrich CM, Boraiah S, Dyke JP, Neviaser A, Helfet DL, Lorich DG. Quantitative Assessment of the Vascularity of the Proximal Part of the Humerus. *The Journal of Bone and Joint Surgery-American Volume*. travanj 2010.;92(4):943–8. doi: 10.2106/JBJS.H.01144
 96. Prasarn ML, Miller AN, Dyke JP, Helfet DL, Lorich DG. Arterial Anatomy of the Talus: A Cadaver and Gadolinium-Enhanced MRI Study. *Foot Ankle Int*. 01. studenog 2010.;31(11):987–93. doi: 10.3113/FAI.2010.0987
 97. Gelberman RH, Menon J. The vascularity of the scaphoid bone. *J Hand Surg Am*. rujan 1980.;5(5):508–13. doi: 10.1016/S0363-5023(80)80087-6
 98. Ochi J, Nozaki T, Nimura A, Yamaguchi T, Kitamura N. Subchondral insufficiency fracture of the knee: review of current concepts and radiological differential diagnoses. *Jpn J Radiol*. 29. svibnja 2022.;40(5):443–57. doi: 10.1007/s11604-021-01224-3
 99. Pijnenburg L, Felten R, Javier RM. A review of avascular necrosis, of the hip and beyond. Sv. 41, *Revue de Medecine Interne*. Elsevier Masson SAS; 2020. str. 27–36. doi: 10.1016/j.revmed.2019.10.332
 100. Noureldine MHA, Taher AT, Haydar AA, Berjawi A, Khamashta MA, Uthman I. Rheumatological complications of beta-thalassaemia: an overview. *Rheumatology*. 01. siječnja 2018.;57(1):19–27. doi: 10.1093/rheumatology/kex058
 101. Middeldorp S. Inherited thrombophilia: a double-edged sword. *Hematology*. 02. prosinca 2016.;2016(1):1–9. doi: 10.1182/asheducation-2016.1.1
 102. Gönen M, Yörükoğlu AÇ, Aydemir AN, Gönen GA, Tepeli E, Demirkan AF. Relationship of Plasminogen Activator Inhibitor 1 4G/5G Gene Polymorphism and Nontraumatic Lunatum Avascular Necrosis. *J Hand Surg Am*. svibnja 2020.;45(5):450.e1–450.e4. doi: 10.1016/j.jhsa.2019.09.012
 103. Koo KH, Kim R, Kim YS, Ahn IO, Cho SH, Song HR i sur. Risk Period for Developing Osteonecrosis of the Femoral Head in Patients on Steroid Treatment. *Clin Rheumatol*. 07. kolovoza 2002.;21(4):299–303. doi: 10.1007/s100670200078

104. Powell C, Chang C, Naguwa SM, Cheema G, Gershwin ME. Steroid induced osteonecrosis: An analysis of steroid dosing risk. *Autoimmun Rev.* rujan 2010.;9(11):721–43. doi: 10.1016/j.autrev.2010.06.007
105. da Silva Santos PS, Oliveira MA, Felix VB. Bisphosphonate-induced maxillofacial osteonecrosis in osteoporotic individuals. *Revista Brasileira de Ortopedia (English Edition).* rujan 2011.;46(5):495–9. doi: 10.1016/S2255-4971(15)30402-X
106. Kün-Darbois JD, Fauvel F. Medication-related osteonecrosis and osteoradionecrosis of the jaws: Update and current management. *Morphologie.* lipanj 2021.;105(349):170–87. doi: 10.1016/j.morpho.2020.11.008
107. Dogan I, Kalyoncu U, Kiliç A, Akdoğan A, Karadag O, Kiraz S, i sur. Avascular necrosis less frequently found in systemic lupus erythematosus patients with the use of alternate day corticosteroid. *Turk J Med Sci.* 2020.; doi: 10.3906/sag-1908-182
108. Nevskaya T, Gamble MP, Pope JE. A meta-analysis of avascular necrosis in systemic lupus erythematosus: prevalence and risk factors. *Clin Exp Rheumatol.* 2017.;35(4):700–10.
109. Pons-Estel GJ, Andreoli L, Scanzi F, Cervera R, Tincani A. The antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun.* siječanj 2017.;76:10–20. doi: 10.1016/j.jaut.2016.10.004
110. Basyal B, Bhandari B, Derk CT. Avascular necrosis in systemic sclerosis patients: a case-based review of demographics, presentation, and management. *Clin Rheumatol.* 09. siječnja 2021.;40(1):399–405. doi: 10.1007/s10067-020-05280-4
111. Sharareh B, Schwarzkopf R. Dysbaric Osteonecrosis. *Clinical Journal of Sport Medicine.* ožujak 2015.;25(2):153–61. doi: 10.1097/JSM.0000000000000093
112. Linari S. Clinical manifestations and management of Gaucher disease. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism.* 2015.; doi: 10.11138/ccmbm/2015.12.2.157
113. Konarski W, Poboży T, Kotela A, Śliwczyński A, Kotela I, Hordowicz M i sur. Does Diabetes Mellitus Increase the Risk of Avascular Osteonecrosis? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 18. studeni 2022.;19(22):15219. doi: 10.3390/ijerph192215219
114. Lai SW, Lin CL, Liao KF. Real-World Database Examining the Association Between Avascular Necrosis of the Femoral Head and Diabetes in Taiwan. *Diabetes Care.* 01. siječanj 2019.;42(1):39–43. doi: 10.2337/dc18-1258
115. Jacobs B. Alcoholism-induced bone necrosis. *N Y State J Med.* kolovoz 1992.;92(8):334–8.

116. Matsuo K, Hirohata T, Sugioka Y, Ikeda M, Fukuda A. Influence of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status on idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res.* rujun 1988.;(234):115–23.
117. Liu B, Li Z, Sun W, Wang B, Shi S, Min H. Relationship between alcohol induced osteonecrosis of femoral head and single nucleotide polymorphisms of methylene tetrahydrofolate reductase 677 C/T. *Zhongguo Xue Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi.* rujun 2009.;23(9):1079–82.
118. Nielsen VG, Hafner DT, Steinbrenner EB. Tobacco smoke-induced hypercoagulation in human plasma. *Blood Coagulation & Fibrinolysis.* lipanj 2013.;24(4):405–10. doi: 10.1097/MBC.0b013e32835d5458
119. Wen Z, Lin Z, Yan W, Zhang J. Influence of Cigarette Smoking on Osteonecrosis of the Femoral Head (ONFH): A Systematic Review and Meta-Analysis. *HIP International.* 29. rujna 2017.;27(5):425–35. doi: 10.5301/hipint.5000516
120. Bhardwaj A, Nagandla K. Musculoskeletal symptoms and orthopaedic complications in pregnancy: pathophysiology, diagnostic approaches and modern management. *Postgrad Med J.* 01. kolovoza 2014.;90(1066):450–60. doi: 10.1136/postgradmedj-2013-132377
121. Asadipooya K, Graves L, Greene LW. Transient osteoporosis of the hip: review of the literature. *Osteoporosis International.* 17. lipnja 2017.;28(6):1805–16. doi: 10.1007/s00198-017-3952-0
122. Shah KN, Racine J, Jones LC, Aaron RK. Pathophysiology and risk factors for osteonecrosis. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 28. rujna 2015.;8(3):201–9. doi: 10.1007/s12178-015-9277-8
123. Liu Y, Li M, Zhang M, Sun K, Wang H, Yuan X i sur. Femoral neck fractures: prognosis based on a new classification after superselective angiography. *Journal of Orthopaedic Science.* svibanj 2013.;18(3):443–50. doi: 10.1007/s00776-013-0367-4
124. Barnes R, Brown J, Garden R, Nicoll E. Subcapital fractures of the femur. A prospective review. *J Bone Joint Surg Br.* veljača 1976.;58-B(1):2–24. doi: 10.1302/0301-620X.58B1.1270491
125. Nikolopoulos KE, Papadakis SA, Kateros KT, Themistocleous GS, Vlamis JA, Papagelopoulos PJ i sur. Long-term outcome of patients with avascular necrosis, after internal fixation of femoral neck fractures. *Injury.* srpanj 2003.;34(7):525–8. doi: 10.1016/S0020-1383(02)00367-4
126. Armitstead JP, Bertram CD, Jensen OE. A study of the bifurcation behaviour of a model of flow through a collapsible tube. *Bull Math Biol.* srpanj 1996.;58(4):611–41. doi: 10.1007/BF02459476

127. Ng GPK, Cole WG. Effect of early hip decompression on the frequency of avascular necrosis in children with fractures of the neck of the femur. *Injury*. srpanj 1996.;27(6):419–21. doi: 10.1016/0020-1383(96)00025-3
128. Wang Y, Li Y, Mao K, Li J, Cui Q, Wang GJ. Alcohol-Induced Adipogenesis in Bone and Marrow: A Possible Mechanism for Osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res*. svibanj 2003.;410:213–24. doi: 10.1097/01.blo.0000063602.67412.83
129. Kawai K, Tamaki A, Hirohata K. Steroid-induced accumulation of lipid in the osteocytes of the rabbit femoral head. A histochemical and electron microscopic study. *J Bone Joint Surg Am*. lipanj 1985.;67(5):755–63.
130. Wang GJ, Cui Q, Balian G. The Pathogenesis and Prevention of Steroid Induced Osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res*. siječanj 2000.;370:295–310. doi: 10.1097/00003086-200001000-00030
131. Cooper C, Steinbuch M, Stevenson R, Miday R, Watts NB. The epidemiology of osteonecrosis: findings from the GPRD and THIN databases in the UK. *Osteoporosis International*. 23. travnja 2010.;21(4):569–77. doi: 10.1007/s00198-009-1003-1
132. Moya-Angeler J. Current concepts on osteonecrosis of the femoral head. *World J Orthop*. 2015.;6(8):590. doi: 10.5312/wjo.v6.i8.590
133. Young JR, Shamrock AG, Rosenbaum AJ. Spontaneous Osteonecrosis of the Knee. 2023.
134. Long B, Koyfman A, Gottlieb M. Evaluation and Management of Septic Arthritis and its Mimics in the Emergency Department. *Western Journal of Emergency Medicine*. 28. veljače 2019.;20(2):331–41. doi:10.5811/westjem.2018.10.40974
135. Saber M, Gaillard F. Crescent sign of osteonecrosis. [internet]. *Radiopaedia.org* 2009[ažurirano 28. veljače 2023.; pristupljeno 20. lipnja 2023.]. Dostupno na: <https://radiopaedia.org/articles/crescent-sign-osteonecrosis>
136. Wiles RJ, Gulati A, Dwivedi R, Avula S, Curtis J, Abernethy L. We wish you a merry x-ray-mas: Christmas signs in radiology. *BMJ*. 17. prosinca 2013.;347(dec17 4):f7020–f7020. doi: 10.1136/bmj.f7020
137. Arlet J, Ficat P. Non-traumatic avascular femur head necrosis. New methods of examination and new concepts. *Chir Narzadow Ruchu Ortop Pol*. 1977.;42(3):269–76.
138. Ficat R. Idiopathic bone necrosis of the femoral head. Early diagnosis and treatment. *J Bone Joint Surg Br*. siječanj 1985.;67-B(1):3–9. doi: 10.1302/0301-620X.67B1.3155745
139. Hu LB, Huang ZG, Wei HY, Wang W, Ren A, Xu YY. Osteonecrosis of the femoral head: using CT, MRI and gross specimen to characterize the location, shape and size of the lesion. *Br J Radiol*. veljača 2015.;88(1046):20140508. doi: 10.1259/bjr.20140508

140. Mitchell M, Kundel H, Steinberg M, Kressel H, Alavi A, Axel L. Avascular necrosis of the hip: comparison of MR, CT, and scintigraphy. *American Journal of Roentgenology*. 01. srpnja 1986.;147(1):67–71. doi: 10.2214/ajr.147.1.67
141. Zhang YZ, Cao XY, Li XC, Chen J, Zhao YY, Tian Z i sur. Accuracy of MRI diagnosis of early osteonecrosis of the femoral head: a meta-analysis and systematic review. *J Orthop Surg Res*. 04. prosinca 2018.;13(1):167. doi: 10.1186/s13018-018-0836-8
142. Mitchell DG, Rao VM, Dalinka MK, Spritzer CE, Alavi A, Steinberg ME i sur. Femoral head avascular necrosis: correlation of MR imaging, radiographic staging, radionuclide imaging, and clinical findings. *Radiology*. ožujak 1987.;162(3):709–15. doi: 10.1148/radiology.162.3.3809484
143. Geith T, Niethammer T, Milz S, Dietrich O, Reiser M, Baur-Melnyk A. Transient Bone Marrow Edema Syndrome versus Osteonecrosis: Perfusion Patterns at Dynamic Contrast-enhanced MR Imaging with High Temporal Resolution Can Allow Differentiation. *Radiology*. svibanj 2017.;283(2):478–85. doi: 10.1148/radiol.2016152665
144. Mont MA, Ulrich SD, Seyler TM, Smith JM, Marker DR, McGrath MS i sur. Bone scanning of limited value for diagnosis of symptomatic oligofocal and multifocal osteonecrosis. *J Rheumatol*. kolovoz 2008.;35(8):1629–34.
145. Parekh SG, Kadakia RJ. Avascular Necrosis of the Talus. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 15. ožujka 2021.;29(6):e267–78. doi: 10.5435/JAAOS-D-20-00418
146. Li W, Ye Z, Wang W, Wang K, Li L, Zhao D. Clinical effect of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of femoral head necrosis. *Orthopade*. 07. svibnja 2017.;46(5):440–6. doi: 10.1007/s00132-016-3360-8
147. Salameh M, Moghamis IS, Kokash O, Ahmed GO. Hyperbaric oxygen therapy for the treatment of Steinberg I and II avascular necrosis of the femoral head: a report of fifteen cases and literature review. *Int Orthop*. 04. listopada 2021.;45(10):2519–23. doi: 10.1007/s00264-021-05120-3
148. Albers A, Carli A, Routy B, Harvey E, Séguin C. Treatment with acetylsalicylic acid prevents short to mid-term radiographic progression of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head: a pilot study. *Canadian Journal of Surgery*. 01. lipnja 2015.;58(3):198–205. doi: 10.1503/cjs.016814
149. Lai KA. The Use of Alendronate to Prevent Early Collapse of the Femoral Head in Patients with Nontraumatic Osteonecrosis: A Randomized Clinical Study. *The Journal of Bone and Joint Surgery (American)*. 01. listopada 2005.;87(10):2155. doi: 10.2106/JBJS.D.02959

150. Chen CH, Chang JK, Lai KA, Hou SM, Chang CH, Wang GJ. Alendronate in the prevention of collapse of the femoral head in nontraumatic osteonecrosis: A two-year multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* svibanj 2012.;64(5):1572–8. doi: 10.1002/art.33498
151. Lieberman JR, Conduah A, Urist MR. Treatment of Osteonecrosis of the Femoral Head with Core Decompression and Human Bone Morphogenetic Protein. *Clin Orthop Relat Res.* prosinac 2004.;429:139–45. doi: 10.1097/01.blo.0000150312.53937.6f
152. Tang X, Ye F, Tong P, Fan Y, Li M, Ying H i sur. Progress on tantalum rod implanting for the treatment of femur head necrosis. *Zhongguo Gu Shang.* srpanj 2013.;26(7):617–20. doi:
153. Tzaribachev N, Vaegler M, Schaefer J, Reize P, Rudert M, Handgretinger R i sur. Mesenchymal stromal cells: a novel treatment option for steroid-induced avascular osteonecrosis. *Isr Med Assoc J.* ožujka 2008.;10(3):232–4.
154. Kumar P, Shetty VD, Dhillon MS. Efficacy of orthobiologic adjuvants to core decompression for hip preservation in avascular necrosis hip. *J Hip Preserv Surg.* 28. travnja 2021.;7(3):423–38. doi: 10.1093/jhps/hnaa051
155. Jindal K, Aggarwal S, Kumar P, Rathod P. Core decompression with bone marrow aspirate concentrate in post collapse avascular necrosis of hip: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Orthop Trauma.* lipanj 2021.;17:78–87. doi: 10.1016/j.jcot.2021.02.010
156. Ha YC, Kim HJ, Kim SY, Kim KC, Lee YK, Koo KH. Effects of Age and Body Mass Index on the Results of Transtrochanteric Rotational Osteotomy for Femoral Head Osteonecrosis. *Journal of Bone and Joint Surgery.* 16. ožujka 2011.;93(Supplement_1):75–84. doi: 10.2106/JBJS.J.01215
157. Leibold CS, Schmaranzer F, Siebenrock KA, Steppacher SD. Femoral osteotomies for the treatment of avascular necrosis of the femoral head. *Oper Orthop Traumatol.* 29. travnja 2020.;32(2):116–26. doi: 10.1007/s00064-019-00642-x
158. Le Coz P, Herve A, Thomazeau H. Surgical treatments of atraumatic avascular necrosis of the shoulder. *Morphologie.* lipanj 2021.;105(349):155–61. doi: 10.1016/j.morpho.2021.02.007
159. Ezgeta D, Ališić A, Dimnjaković D. Astragalectomy as “last resort” in treatment of avascular necrosis of the talus. *Lijec Vjesn.* svibanj 2022.;144(Suppl. 2.):48–48. doi: 10.26800/LV-144-supl2-CR08
160. DeVries JG, Philbin TM, Hyer CF. Retrograde Intramedullary Nail Arthrodesis for Avascular Necrosis of the Talus. *Foot Ankle Int.* 01. studenog 2010.;31(11):965–72. doi: 10.3113/FAI.2010.0965

161. Ura Y, Hara T, Mori Y, Matsuo M, Fujioka Y, Kuno T i sur. Development of Perthes' Disease in a 3-Year-Old Boy with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura and Antiphospholipid Antibodies. *Pediatr Hematol Oncol.* 09. siječnja 1992.;9(1):77–80. doi: 10.3109/08880019209006399
162. Moulis G, Audemard-Verger A, Arnaud L, Luxembourger C, Montastruc F, Gaman AM i sur. Risk of thrombosis in patients with primary immune thrombocytopenia and antiphospholipid antibodies: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* ožujak 2016.;15(3):203–9. doi: 10.1016/j.autrev.2015.11.001
163. Tomasello R, Giordano G, Romano F, Vaccarino F, Siragusa S, Lucchesi A i sur. Immune Thrombocytopenia in Antiphospholipid Syndrome: Is It Primary or Secondary? *Biomedicines.* 06. rujna 2021.;9(9):1170. doi: 10.3390/biomedicines9091170
164. Yoon BH, Jones LC, Chen CH, Cheng EY, Cui Q, Drescher W i sur. Etiologic Classification Criteria of ARCO on Femoral Head Osteonecrosis Part 1: Glucocorticoid-Associated Osteonecrosis. *J Arthroplasty.* siječanj 2019.;34(1):163-168.e1. doi: 10.1016/j.arth.2018.09.005
165. Yildiz N, Ardic F, Deniz S. Very Early Onset Steroid-Induced Avascular Necrosis of the Hip and Knee in a Patient with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *Internal Medicine.* 2008.;47(22):1989–92. doi: 10.2169/internalmedicine.47.1038
166. Suzuki K, Kawachi S, Nanke H, Ito T. THA in Patients with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP): A Case Report. *Journal of Rural Medicine.* 2011.;6(2):81–3. doi: 10.2185/jrm.6.81
167. Yang T, Xue H, Ma T, Wen T, Xue L, Guan M, i sur. Lateral Unicompartmental knee arthroplasty for a secondary osteonecrosis of the lateral femoral condyle. A case report. *BMC Musculoskelet Disord.* 31. prosinca 2020.;21(1):585. doi: 10.1186/s12891-020-03585-8
168. Smith RE, Chelmoski MK, Anderson T. Osteonecrosis in a patient with immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol.* rujna 1987.;26(1):97–9.
169. Usui M, Inoue H, Yukihiro S, Abe N. Femoral neck fracture follow-ing avascular necrosis of the femoral head. *Acta Med Okayama.* travanj 1996.;50(2):111–117
170. Hata T, Hosoda M, Hamada Y, Kobayashi K. Steroid-induced damage to the condyles in treatment of idiopathic thrombocytopenia. *Int J Oral Maxillofac Surg.* veljača 2009.;38(2):193–5.
171. Fotopoulos VC, Mouzopoulos G, Floros T, Tzurbakis M. Steroid-induced femoral head osteonecrosis in immune thrombocytopenia treatment with osteochondral autograft

- transplantation. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. 21. rujan 2015.;23(9):2605–10.
172. Hama S, Inori F, Momose D, Konishi S. Total Hip Arthroplasty for Rapidly Destructive Coxarthrosis in a Patient with Severe Platelet Deficiency due to Liver Cirrhosis and Immune Thrombocytopenic Purpura. *Case Rep Orthop*. 2015.;2015:1–4.
 173. Tang Y, Xu Y, Shi Z, Ma X, Fan L, Wang K, i ostali. Multiple total hip arthroplasties in refractory immune thrombocytopenic purpura. *Medicine*. travanj 2018.;97(15):e0308.
 174. El-Gendy H, El-Gohary RM, Mahfouz S, Ahmed HMA, El Demerdash DM, Ragab G. Multifocal avascular necrosis in a patient with refractory immune thrombocytopenia and antiphospholipid antibodies; case report and review of literature. *Platelets*. 04. srpnja 2019.;30(5):664–71.
 175. Öztekin SNS, Sonmez R, Sarsan A, Alkan H. A case of bilateral hip and knee osteonecrosis in a patient with ankylosing spondylitis who used steroids due to immune thrombocytopenic purpura. *Journal of Surgery and Medicine*. 01. lipnja 2021.;5(6):1–1.
 176. Lim SJ, Yeo I, Park CW, Moon YW, Park YS. Outcomes of total hip arthroplasty in patients with primary immune thrombocytopenia. *BMC Musculoskelet Disord*. 05. prosinca 2015.;16(1):278. doi: 10.1186/s12891-015-0742-8
 177. Kim YS, Chung JW, Sung BY, Woo YK, Kwon SY. Total Hip Replacement Arthroplasty in Patient with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: Clinical Experience of Perioperative Management. *The Journal of the Korean Hip Society*. 2008.;20(1):15. doi: 10.5371/jkhs.2008.20.1.15
 178. Dong, Y., Xia, Z., Zhou, J. *et al*. Risk of thrombotic events in immune thrombocytopenia patients treated with thrombopoietic agents: a systematic review and meta-analysis. *Thrombosis J* **21**, 69 (2023).

Zahvale

Zahvaljujem se ovim putem svima koji su bili uz mene kroz ovaj dugotrajan put.

Zahvaljujem se svojoj majci koja je vjerovala u mene i davala mi najbolje savjete te svojoj obitelji koja mi je bila podrška u svakom trenutku.

Zahvaljujem se baki koja me je nasmijavala svojim vicevima i teti Sandi koja je uvijek imala spreman ručak i večeru kada bih došao sa faksa.

Sari, koja mi je promijenila život na bolje.

Zahvaljujem se i svojim kolegama s kojima sam satima grijao klupe i stolce nad knjigom.

Zahvaljujući njima stekao sam prijateljstva za cijeli život i ni u jednom trenutku se nisam osjećao kao stranac.

Zahvaljujem se ekipi iz Studentske sekcije „MEF Planinarenje“ na svim avanturama, putovanjima i izletima koje smo proveli zajedno i kolegama iz Studentske sekcije za ortopediju i traumatologiju na vremenu i trudu koji su uložili ove godine.

Posebnu zahvalu dugujem svojoj mentorici prim. dr. sc. Mandac Smoljanović koja je u meni prepoznala vrijednog kandidata za znanstvenu suradnju i pisanje ovog diplomskog rada.

Životopis

Rođen sam u Zagrebu 19.1.1997. godine. Djetinjstvo provodim između Zagreba i Napulja (Italija). Osnovnoškolsko obrazovanje započinjem u Zagrebu a potom, u dobi od devet godina, selim se s majkom u Napulj. U Napulju završavam osnovnu školu i klasičnu gimnaziju u institutu Convitto Nazionale Vittorio Emanuele II. Tijekom srednjoškolskog obrazovanja provodim jednu godinu u školi Lincoln Southwest High School, savezna država Nebraska, Sjedinjene Američke Države, koju sam predstavljao kao natjecatelj u sportovima kao što su američki nogomet i hrvanje. Tijekom svog osnovnoškolskog i srednjoškolskog obrazovanja sudjelovao sam na brojnim talijanskim državnim violinističkim natjecanjima ,na kojima sam osvojio jednu I. nagradu i jednu II. nagradu.

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisujem 2017 godine. Dobitnik sam Dekanove nagrade za uspjeh za akademsku godinu 2017/2018.Sudjelovao sam u nastavi kao demonstrator na Katedrama za anatomiju, fiziku, medicinsku kemiju i biokemiju te kliničku propedeutiku.

2021. godine postajem osnivač i prvi predsjednik Studentske sekcije „MEF Planinarenje“ Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu u suradnji s još šest kolega.Od 2022. godine potpredsjednik sam Studentske sekcije za ortopediju i traumatologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.