

İmmün trombositopenik purpurada splenektomi sonrası yineleme

Recurrence in immune thrombocytopenic purpura after splenectomy

Sedat Tan¹, Mehmet Görgün¹, Cezmi Karaca¹, Eyüp Kebapçı¹, Ayça Tan²

¹T.C. Sağlık Bakanlığı, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İzmir

²T.C. Sağlık Bakanlığı, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İzmir

Özet

Çalışmamızda, immün trombositopenik purpura nedeniyle splenektomi yapılan hastalarda, yineleme oranı ve buna etki eden nedenleri değerlendirilip sonuçları literatür eşliğinde tartışmayı amaçladık. İmmün trombositopenik purpura nedeni ile splenektomi yapılan 36 hasta çalışma kapsamına alındı. Hastalar yaş ve cinsiyet yönünden değerlendirildi. Takipli olan 25 hasta ortalama 24 ay izlendi. Yineleme oranı ve buna etki edebilecek nedenler olarak ameliyatın açık veya kapalı olması, cinsiyet, yaş, ameliyat öncesi ve sonrası 2. gün trombosit değerleri değerlendirilerek literatür eşliğinde tartışıldı. On üç hasta (%36,1) erkek, 23 hasta (% 63,9) hasta kadın idi. Ortalama yaş 37,7 idi. Aksesuar dalak 4 hastada (%11,1) bulundu. İzlenen 25 hastanın, 5'inde (%20) yineleme, 1'inde (%4) ise parsiyel yineleme saptandı. Kadınlarda ve 40 yaş üzerindekielerde yineleme oranı fazla olsa da istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ameliyat sonrası 2. gün alınan trombosit değeri 156000/ml altında olanlarda, bu değer üstünde olanlara göre yineleme oranı fazla ve istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,024). İmmün trombositopenik purpura cerrahi tedavisinde yinelemeyi tamamen önlemek en iyi şartlarda dahi mümkün olamamaktadır. Bu nedenle ameliyat sonrası 2. gün alınan trombosit değerleri ile yineleme olabilecek hastaları saptayıp daha sık kontrol altında tutmanın yerinde olacağını düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: İmmün trombositopenik purpura; nüks; splenektomi; yineleme

Abstract

In our study, we aimed to evaluate and discuss the recurrence rate and the causes for recurrences in splenectomy due to immune thrombocytopenic purpura. Thirty-six patients who had splenectomy due to immune thrombocytopenic purpura, enrolled in the study. Patients were evaluated for age and gender. Twenty-five patients were followed at a mean of 24 months. Recurrence rate and causes for recurrences; laparoscopic or open surgery, gender, age, preoperative and postoperative 2nd day platelet count were evaluated and discussed with the data in the literature. Thirteen patients (36.1%) were male and 23 patients (63.9%) patients were female. Mean age was 37.7. Accessory spleen was found in 4 patients (11.1%). In the follow-up of 25 patients, 5 patients (20%) had recurrence, 1 patient (4%) had partial recurrence. Although the recurrence rate was higher in woman and over 40 year old group, this was not statistically significant. The recurrence rate of patients, whose platelet count below 156.000/ml in postoperatively 2nd day, was significantly more than the patients whose platelet count above this value (p=0.024). Even under the best conditions, it is not possible to completely avoid the recurrences in surgical treatment of immune thrombocytopenic purpura. Therefore, we think it would be helpful to identify the patients with postoperatively 2nd day platelet count who have possibility for recurrence and keep those under control more often.

Keywords: Autoimmune thrombocytopenic purpura; splenectomy; recurrence

Giriş

İmmün trombositopenik purpura (İTP), artmış trombosit yıkımı ile karakterli otoimmün bir hastalıktır. Trombositlere karşı oluşan antikorlar trombositlere bağlanarak mononükleer fagositik sistem tarafından fagositoza neden olur (1-3). İTP tedavisinde, ilaçlar birincil yaklaşım olmasına karşın splenektomi İTP'li hastaların tedavisinde halen tek küratif tedavi olmayı sürdürmektedir (3). Yayınlanmış serilerde splenektomiye yanıt oranı %50 ile %80 arasında değişmektedir (1,3-9). Medikal tedaviye yanıt oranı ise %3-50 arasında değişmektedir (10,11).

Çalışmamızda, İTP nedeniyle splenektomi yapılan hastalarda yineleme oranı ve buna etki eden faktörleri değerlendirilip, sonuçları literatür eşliğinde tartışmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler

Sağlık Bakanlığı İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Servisleri arşivlerinden, Kasım

İletişim/Correspondence to: Sedat Tan, T.C. Sağlık Bakanlığı Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İzmir, TÜRKİYE

Tel: + 90 505 6443294 opdrsedattan@yahoo.com

2001 ve Ağustos 2009 tarihleri arasında İTP tanısı ile splenektomi uygulanan hastalar geriye dönük olarak araştırıldı. İTP tanısıyla splenektomi olan 36 hasta çalışma kapsamına alındı. Tüm hastalara birincil tedavi olarak steroid tedavisi uygulandı. Tedaviye yanıtız olanlar ya da steroid kesilince yineleme görülenlere ise pnömokok ve *Haemophilus influenzae* aşılı yapıldıktan sonra splenektomi yapıldı.

Çalışmaya dahil edilen toplam 36 hasta değerlendirilip, demografik verileri incelendi. Bu hastalardan, takipte olan 25 hasta 24±13,39 (ortalama±standart sapma) aylık takip sonrası yineleme ve yinelemeye etki eden faktörler; ameliyat şekli (laparoskopik ve açık), cinsiyet, yaş (40 yaş altı ve üstü), ameliyat öncesi trombosit sayısı (100.000/ml altı ve üstü) ve ameliyat sonrası 2. gün ölçülen trombosit sayısı (156.000/ml altı ve üstü) yönünden değerlendirildi. İzlemede trombosit düzeyi 50.000/ml altında olanlar yineleme, 50.000-150.000/ml aralığında olanlar ise kısmi yineleme olarak kabul edildi. İstatistiksel analizler için SPSS 17.0 programı kullanıldı. Tüm veriler tablo ve grafiklerle desteklenerek özetlendi. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, yüzde) yanı sıra niteliksel verilerin gruplar arası

Geliş Tarihi: 05.09.2011 **Kabul Tarihi:** 20.01.2012

Received: 05.09.2011 **Accepted:** 20.01.2012

DOI: 10.5455/GMJ-30-2012-67

www.gantep.edu.tr/~tipdergi

ISSN 1300-0888

karşılaştırmasında ise Ki-kare analizi yapıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında, anlamlılık $P < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

Sonuçlar

Çalışmamıza alınan 36 hastanın 13'ü (%36,1) erkek, 23'ü (% 63,9) kadın idi. Ortalama yaş $37,7 \pm 15,95$ idi. Hastalardan 4'ünde (%11,1) aksesuar dalak bulundu (Tablo 1).

Tablo 1. İTP'li olguların demografik özellikleri ve aksesuar dalak

Yaş (yıl)	
Ortalama	37,72
SS	15,95
En az	14
En çok	70
Cinsiyet	
Erkek (n / %)	13 / 36,1
Kadın (n / %)	23 / 63,9
Aksesuar dalak	
n (%)	4 (11,1)

*SS:Standart sapma

Hastalardan 25'i (%69,44), ortalama $24 \pm 13,39$ aylık süreçte izlendi ve en son izlemlerinde alınan trombosit sayısı ortalaması 346.700/ml (SS: $\pm 128,920$) olarak bulundu (Tablo 2).

Tablo 2. İTP'li olgularda izlenen hasta sayısı, izlem süresi ve son trombosit dağılımı

Takip	
Edilen (n / %)	25 / 69,44
Edilmeyen (n / %)	11 / 30,56
Takip süresi (Ay)	
Ortalama \pm SS	24,28 \pm 13,39
En az	1
En çok	89
Son trombosit sayısı (/ml)	
Ortalama \pm SS	346.700 \pm 128.920
En az	10.000
En çok	960.000

*SS:Standart sapma

İzlenen hastaların, 5'inde (%20) yineleme, 1'inde (%4) ise kısmi yineleme saptandı (Tablo 3). Takip edilen hastalardan 12'sine açık, 13'üne laparoskopik splenektomi uygulandı. Açık girişim uygulanan 12 hastanın 3'ünde (%25), laparoskopik girişim uygulanan 13 hastanın 3'ünde (%23,07) yineleme görülmesi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,893$). Onbeş kadın hastanın 4'ünde (%26.6), 10 erkek hastanın 2'sinde (%20) yineleme görülmesi anlamlı bulunmadı ($p=0,745$). Kırk yaş altı olan 11 hastanın 2'sinde (%18.8), kırk yaş üstü olan 14 hastanın 4'ünde (%28.57) yineleme saptanması anlamlı bulunmadı ($p=0,079$). Ameliyat öncesi trombosit değeri 100.000/ml altında olan 17 hastanın 4'ünde (%23,5), ameliyat öncesi trombosit değeri 100.000/ml üzerinde olan 8 hastanın 2'sinde (%25,0) yineleme görülmesi anlamlı bulunmadı ($p=0,901$). Ameliyat sonrası 2. gün alınan trombosit değeri 156.000/ml altında olan 6 hastanın 4'ünde (%66,7), ameliyat sonrası 2. gün alınan trombosit değeri 156.000/ml üzerinde olan 19 hastanın 2'sinde (%10,5)

yineleme görülmesi istatistiksel yönden anlamlı olarak bulundu. ($p=0,024$) (Tablo 4).

Tablo 3. İzlenen olgularda yineleme ve kısmi yineleme oranı

	n	%
Yineleme	5	20
Kısmi Yineleme	1	4

Tablo 4. İzlenen olgularda yineleme oranına etki eden faktörler

	n	%	p (Ki-kare)
Ameliyat			0,893
Açık (n=12)	3	25	
Laparoskopik (n=13)	3	23,07	
Cinsiyet			0,745
Erkek (n=10)	2	20	
Kadın (n=15)	4	26,6	
Yaş			0,079
<40 (n=11)	2	18,18	
≥ 40 (n=14)	4	28,57	
Preop trombosit sayısı (/ml)			0,901
<100.000/ml (n=17)	4	23,52	
≥ 100.000 /ml (n=8)	2	25	
Postop 2.gün trombosit sayısı (/ml)			0,024*
<156.000/ml (n=6)	4	66,7	
≥ 156.000 /ml (n=19)	2	10,5	

* $p < 0,05$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı (Ki-kare testi)

Tartışma

Cerrahi, 1951 yılına kadar İTP hastalarının tedavisinde temel yaklaşım olmuştur. Bu tarihte Harrington ve arkadaşları (13), İTP'li hastalarda görülen trombositopenide plazma immunglobulinlerinin rolünü keşfetmişlerdir (12,13). Damashek ve arkadaşları (14) hipersplenizm tanımı yaparak, steroid uygulaması ile trombosit düzeylerinde artışı göstermişlerdir (12,14). Bu tarihten sonra medikal tedavi İTP tedavisinde birincil yaklaşım haline gelmiştir (12). Kortikosteroidler ile birincil medikal tedaviye yanıtızsızlık ya da güvenli trombosit seviyesini sürdürmek için devamlı tedavi ihtiyacı olması durumlarında splenektomi ikinci olarak düşünülmelidir (1,3,10,11). İTP tedavisinde splenektomi ilk olarak Kaznelson tarafından 1916 yılında yapılmıştır (15,16). Bu tarihten beri uygulanan splenektomi İTP'li hastaların tedavisinde halen tek küratif tedavi olmayı sürdürmektedir (3).

Erişkin nüfusta İTP'li kadınların erkeklere oranı 3/1'dir (17-19). En sık görüldüğü yaş 30 yaş civarıdır (17,19-21). Çalışmamızda 36 hastanın, 23'ü kadın (%63,9), 13'ü erkek (%36,1), ortalama görülme yaşı $37,72 \pm 15,95$ olarak bulundu.

Yayınlanmış serilerde splenektomiye yanıt oranı %50 ile %80 arasında değişmektedir (1,3-9). Medikal tedaviye yanıt oranı %3-50 arasında değişir (10,11). Bu değişkenlik çeşitli çalışmalardaki takip süresinin uzunluğu, çalışmaya dahil olma kriterleri ve tedaviye yanıt tanımlamalarındaki değişikliklerden kaynaklanıyor olabilir (11). Bizim serimizde 36 hastanın 25'i (%69), ortalama $24 \pm 13,39$ aylık bir süreçte takip edildi. Bu hastaların 5'i (%20) splenektomiye yanıtızsız, 1'i (%4) parsiyel yanıtli olarak bulundu. Splenektomiye tam

yanıt oranı 20 hastada (%76) mevcuttu ve literatür ile uyumlu idi. En son takipteki trombosit sayısı ortalaması 346.000±128.920 olarak tespit edildi.

İTP'li hastalarda splenektomi sonrası sintigrafi ile tespit edilen geride kalan dalak dokusu (aksesuar dalak) oranı %12-48 arasında değişmektedir (12,22,23). Bizim serimizde 4 (%11) hastada aksesuar dalak saptandı. Bunların 3 tanesi kapalı cerrahide, 1 tanesi açık cerrahide tespit edildi. Aksesuar dalak İTP'li bir hastada geride bırakıldığı zaman hastalığın tekrarlamasına neden olabilir (12). Yineleme olan hastalarda, sintigrafi ile aksesuar dalak araştırıldı ancak aksesuar dalak saptanmadı. Aksesuar dalak ikincil bir girişim ile güvenle çıkarılabilir (12,24). Aksesuar splenektomi genellikle trombositopeniyi düzeltir (12,25). Fakat bu her zaman geçerli değildir (12,22,26). Her splenektomide sistematik dalak taraması, ikincil bir ameliyat gerekliliğini ortadan kaldırmak için ameliyatın bir parçası olmalıdır (12).

Splenektomiye yanıtta prediktif faktörleri tanımlamak için birçok çalışma yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda yaş, cinsiyet, hastalığa yakalandıktan splenektomiye kadar geçen süre araştırılmış, gençlerde splenektomiye yanıtın daha iyi, yineleme oranlarının daha az olduğu gösterilmiştir (3,16,27). Bunun yanı sıra cerrahiye yanıtta belirleyicinin, cerrahi sonrası gelişen trombositoz düzeyi olduğu bildirilmiştir (12, 26). İlk 2 gün içerisinde trombosit düzeyi 156.000/ml üzeri veya ilk 10 gün içerisinde 400.000 ile 600.000 arasında trombosit değerleri olan hastalarda daha az sıklıkla yineleme görüldüğü saptanmıştır (12,26). Çalışmamızda yineleyen hastalarda prediktif faktörler olarak yaş, cinsiyet, ameliyat çeşidi, ameliyat öncesi trombosit düzeyi, ve postoperatif 2. gün trombosit düzeyi incelendi. 2. gün trombosit düzeyi 156.000/ml üzeri olan hastaların 2'sinde (%10,5) uzun dönem takipte yineleme görülürken, bu rakamın altındaki hastaların 4'ünde (%66,7) yineleme görülmesi istatistiksel olarak anlamlı idi. Diğer faktörlerden kadınlarda ve yaşı ortalamasının üzerinde olanlarda daha fazla oranda yineleme görülürken, sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

İTP tedavisinde cerrahi, tıbbi tedaviye ikincil uygulansa da yüksek hastaliksız sağkalım sonuçları açısından daha başarılıdır. Bu hastalarda splenektomi sonrası yineleme, doğru cerrahi tekniklerin kullanımı ile azaltılabilse de, yinelemeyi tamamen önlemek en iyi şartlarda dahi mümkün olamamaktadır. Bu nedenle ameliyat sonrası 2. gün alınan trombosit değerleri ile yineleme olabilecek hastaları saptayıp daha sık kontrol altında tutmanın yerinde olacağı sonucuna varılmıştır.

Kaynaklar

1. Berchtold P, McMillan R. Therapy of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in adults. *Blood* 1989;74(7):2309-17.
2. Bussel J, Cines, D. Immune thrombocytopenic purpura, neonatal alloimmune thrombocytopenia and post-transfusion purpura. In: Hoffman RBE, Shattil S, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P, ed. *Hematology Basic Principles and Practice*. New York: Churchill Livingstone; 2000:2096-2114.

3. Schwartz J, Leber MD, Gillis S, Giunta A, Eldor A, Bussel JB. Long term follow-up after splenectomy performed for immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Am J Hematol* 2003;72(2):94-8.
4. Akwari OE, Itani KM, Coleman RE, Rosse WF. Splenectomy for primary and recurrent immune thrombocytopenic purpura (ITP). Current criteria for patient selection and results. *Ann Surg* 1987;206(4):529-41.
5. Fenaux P, Caulier MT, Hirschauer MC, Beuscart R, Goudemand J, Bautres F. Reevaluation of the prognostic factors for splenectomy in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP): a report on 181 cases. *Eur J Haematol* 1989;42(3):259-64.
6. Mazzucconi MG, Arista MC, Peraino M, Chistolini A, Felici C, Francavilla V, et al. Long-term follow-up of autoimmune thrombocytopenic purpura (ATP) patients submitted to splenectomy. *Eur J Haematol* 1999;62(4):219-22.
7. Naouri A, Feghali B, Chabal J, Boulez J, Dechavanne M, Viala JJ, et al. Results of splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura. Review of 72 cases. *Acta Haematol* 1993;89(4):200-3.
8. Pizzuto J, Ambriz R. Therapeutic experience on 934 adults with idiopathic thrombocytopenic purpura: Multicentric Trial of the Cooperative Latin American group on Hemostasis and Thrombosis. *Blood* 1984;64(6):1179-83.
9. Shaw JH, Clark MA. Splenectomy for immune thrombocytopenic purpura: Auckland experience 1979-87. *Aust N Z J Surg* 1989;59(2):123-6 (Erratum in: *Aust N Z J Surg* 1989;59(5):442).
10. George JN, Woolf SH, Raskob GE, Wasser JS, Aledort LM, Ballem PJ, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996;88(1):3-40.
11. Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001;97(9):2549-54.
12. Cordera F, Long KH, Nagorney DM, McMurtry EK, Schleck C, Ilstrup D, et al. Open versus laparoscopic splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura: clinical and economic analysis. *Surgery* 2003;134(1):45-52.
13. Harrington WJ, Minnich V, Hollingsworth JW, Moore CV. Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura. *J Lab Clin Med* 1951;38(1):1-10.
14. Dameshek W, Rubio F Jr, Mahoney JP, Reeves WH, Burgin LA. Treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) with prednisone. *J Am Med Assoc* 1958;166(15):1805-15.
15. Katkhoua N, Manhas S, Umbach TW, Kaiser AM. Laparoscopic splenectomy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2001;11(6):383-90.
16. Kaznelson P. Verschwinden der hamorrhagischen Diathese bei einem Falle von essentieller Thrombopenie (frank) nach Milzexstirpation: Splenogene thrombolytische purpura. *Wien Klin Wochenschr* 1916;29:1451.
17. George JN, el-Harake MA, Raskob GE. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1994;331(18):1207-11.
18. Karpatkin S. Autoimmune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. *Lancet* 1997;349(9064):1531-6.
19. Pamuk GE, Pamuk ON, Baslar Z, Ongoren S, Soysal T, Ferhanoglu B, et al. Overview of 321 patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Retrospective analysis of the clinical features and response to therapy. *Ann Hematol* 2002;81(8):436-40.
20. DiFino SM, Lachant NA, Kirshner JJ, Gottlieb AJ. Adult idiopathic thrombocytopenic purpura. Clinical findings and response to therapy. *Am J Med* 1980;69(3):430-42.
21. Stasi R, Stipa E, Masi M, Cecconi M, Scimo MT, Oliva F, et al. Long-term observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med* 1995;98(5):436-42.
22. Katkhoua N, Mavor E. Laparoscopic splenectomy. *Surg Clin North Am* 2000;80(4):1285-97.
23. Shimomatsuya T, Horiuchi T. Laparoscopic splenectomy for treatment of patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Comparison with open splenectomy. *Surg Endosc* 1999;13(6):563-6.

24. Amaral JF, Meltzer RC, Crowley JP. Laparoscopic accessory splenectomy for recurrent idiopathic thrombocytopenic purpura. *Surg Laparosc Endosc* 1997;7(4):340-4.
25. George JN, Kojouri K, Perdue JJ, Vesely SK. Management of patients with chronic, refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 2000;37(3):290-8.
26. Julia A, Araguas C, Rossello J, Bueno J, Domenech P, Olona M, et al. Lack of useful clinical predictors of response to splenectomy in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1990;76(2):250-5.
27. Fabris F, Tassan T, Ramon R, Carraro G, Randi ML, Luzzatto G, et al. Age as the major predictive factor of long-term response to splenectomy in immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2001;112(3):637-40.