

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „CAROL DAVILA”,  
BUCUREȘTI**

**URMĂRIREA POSTOPERATORIE PE TERMEN LUNG A  
PACIENȚILOR CU SPLENECTOMIE SUBTOTALĂ PENTRU ANEMII  
HEMOLITICE**

**REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**Conducător de doctorat: PROFESOR DR. CĂTĂLIN VASILESCU**

**DOCTORAND: MANCIU SIMONA NICOLETA**

**2020**

**1**

## INTRODUCERE

Anemiile hemolitice reprezintă o patologie relativ rară, iar cauzele de apariție cuprind boli ereditare cu anomalii ale membranei eritrocitului, sistemului său enzimatic sau hemoglobinei (sferocitoza ereditară, talasemia, anemia hemolitică autoimună etc.). Tratamentul este multimodal și diferit în funcție de tipul afecțiunii. Splenectomia reprezintă în unele cazuri (sferocitoza ereditară) prima opțiune terapeutică, iar în altele este aleasă doar după ce toate celelalte metode au eșuat. Problemele puse de indicație, tehnică și modalitatea de rezolvare a splenectomiei constituie un subiect de interes, dezbateri și uneori contradicție între chirurghi, pediatri, hematologi și gastroenterologi ca urmare a riscului infecțios, uneori sever, aterosclerozei și stării de hipercoagulabilitate asociate.

Splenectomia totală este o metodă foarte eficientă de tratament ce determină ameliorări importante chiar și în cazurile severe; reduce atât de mult hemoliza, încât, la unii pacienți nu mai sunt necesare transfuziile. Progresele notabile obținute în abordul minim invaziv precum și cunoașterea complicațiilor infecțioase și vasculare asociate rezecției totale a splinei au dus la identificarea de noi soluții chirurgicale – splenectomia subtotală.

De-a lungul timpului s-au acumulat argumente în favoarea conservării, pe cât posibil, a unui volum de țesut splenic capabil să păstreze intactă funcția imună, dar care să producă și o reducere a teritoriului de sechestrare și distrugere a eritrocitelor.

Numeroase studii au arătat că și după splenectomia subtotală are loc o îmbunătățire până la normalizare a parametrilor hematologici și bilirubinemiei, precum și o ameliorare a calității vieții și dezvoltării psihosomatice la copii. Aceste beneficii se mențin în evoluția ulterioară, însă majoritatea evaluărilor au fost efectuate pe perioade relativ scurte timp, de la un an, până la maxim trei; datele despre rezultatele pe termen lung sunt puține, mai ales după intervențiile laparoscopice.

Pornind de la aceste premise, mi-am propus următoarele:

- Identificarea parametrilor clinici și paraclinici necesari evaluării pacienților cu chirurgie splenică conservatoare și minim invazivă (laparoscopică și robotică)

pentru anemii hemolitice (sferocitoză ereditară, talasemie și anemie hemolitică autoimună);

- Compararea determinărilor paraclinice preoperatorii cu cele de pe parcursul primului an de după operație, pentru a stabili dacă există beneficii pe termen scurt;
- Urmărirea pe termen lung cu scopul de a aprecia dacă rezultatele paraclinice favorabile se mențin, parametrii clinici se îmbunătățesc și cum influențează această evoluție calitatea vieții pacienților.

Analiza a fost una de tip retrospectiv, urmărirea pacienților desfășurându-se pe un interval de timp cuprins între 5 și 10 ani, interval ce reprezintă cea mai lungă perioadă de observare în cazul anemiilor hemolitice, conform datelor din literatură. Elementul de noutate al studiului nostru față de singurul anterior, care a mai realizat o urmărire pe o perioadă atât de lungă, este că sunt incluși și pacienți la care s-a practicat splenectomia prin abord laparoscopic sau robotic.

## **SCOPUL STUDIULUI. OBIECTIVE. IPOTEZE.**

## **SCOPUL STUDIULUI. OBIECTIVE. IPOTEZE.**

**Scopul studiului** a fost de a evalua beneficiile clinice și paraclinice aduse de chirurgia splenică conservatoare și minimal invazivă, la pacienții cu anemii hemolitice (sferocitoză ereditară, talasemie și anemie hemolitică autoimună) și de a verifica dacă ele se mențin pe termen lung în evoluția postoperatorie.

### **Obiective**

- Identificarea parametrilor clinici și paraclinici necesari evaluării pacienților cu chirurgie splenică conservatoare și minimal invazivă (laparoscopică și robotică) pentru anemii hemolitice (sferocitoză ereditară, talasemie și anemie hemolitică autoimună)
- Compararea determinărilor paraclinice preoperatorii cu cele de pe parcursul primului an de după splenectomie, pentru a stabili dacă există beneficii pe termen scurt – evoluție pe termen scurt
- Urmărirea pe termen lung cu scopul de a aprecia dacă rezultatele paraclinice favorabile se mențin, parametrii clinici se îmbunătățesc și cum influențează această evoluție calitatea vieții pacienților

### **Ipoteze**

Splenectomia este eficientă în tratamentul pacienților cu anemii hemolitice (sferocitoza ereditară, talasemia și AHAI), deoarece determină: rezoluția anemiei, dispariția sau diminuarea necesarului de transfuzii, scăderea bilirubinei, reducerea incidenței litiazei biliare, recuperarea dezvoltării psihosomatice la copii și ameliorarea calității vieții.

Beneficiile clinice și paraclinice amintite, se obțin indiferent de tipul splenectomiei, totală sau subtotală sau modalitatea de abord și se mențin pe perioadă lungă de timp.

Abordul minim invaziv aduce în plus rată mai mică de complicații de plagă, perioadă mai scurtă de spitalizare și integrare mai rapidă în viața activă.

Chirurgia conservatoare aduce suplimentar evitarea unor eventuale complicații grave imediate sau tardive, infecțioase sau tromboembolice.

## **MATERIAL ȘI METODĂ**

### **Materialul de studiu**

Cele două studii separate care stau la baza acestei lucrări sunt retrospective, longitudinale, observational nerandomizate, în total pe un esantion de 74 de pacienți cu anemii hemolitice, care au fost splenectomizați între anii 2002-2015 la Institutul Clinic Fundeni. Criteriile de includere au fost: pacienți care suferă de anemii hemolitice (sferocitoză ereditară,  $\beta$ -talasemie sau anemie hemolitică autoimună) și care au fost supuși intervenției chirurgicale de splenectomizare. Au fost excluși din studii bolnavii cu alte boli hematologice, cei cu anemii hemolitice la care splenectomia a fost amânată și pacienții operați în alte centre medicale.

Într-un studiu au fost incluși doar pacienții cu sferocitoză ereditară (44 de pacienți, notat **Studiu 1**) și în celălalt, cei cu anemie hemolitică autoimună și  $\beta$ -talasemie.(30 de pacienți, notat **Studiu 2**).

Indicațiile de splenectomie au fost anemie moderată sau severă în cazul sferocitozei ereditare, anemie severă sau necesitatea de transfuzii mai mult de o dată pe lună în cazul  $\beta$ -talasemiei și anemie refractară la tratament și spline gigante în cazul anemiei hemolitice autoimune.

Materialul de studiu a fost reprezentat de următoarele surse de date:

- datele cuprinse în documentele medicale ale Centrului de Chirurgie Generală, , sistematizate în baza de date informatizată „Splenectomii”
- foile de observație clinică ale Centrului de Chirurgie Generală Fundeni
- condicile de protocoale operatorii ale Centrului de Chirurgie Generală Fundeni

- foile de observație clinică ale Centrului de Hematologie și Pediatrie, unde pacienții au fost îngrijiți pre- și postoperator
- registrele cu rezultate ale investigațiilor imagistice (radiografii, ecografii, scintigrafii, tomografii computerizate, rezonanță magnetică) ale Departamentului de Radiologie din Institutul Clinic Fundeni

## **Metode de studiu**

### **Variabilele studiate**

În **Studiu 1** pacienții au fost împărțiți în 2 loturi : lotul A a fost format din 33 de pacienți (75% din total) la care splenectomia a fost de tip subtotal, în vreme ce lotul B a fost format din 11 pacienți (25% din total) la care splenectomia a fost de tip total).

End-pointurile studiului au fost: valoarea hemoglobinei, procentul de reticulocite, valoarea bilirubinei totale, valoarea bilirubinei indirecte, numărul de trombocite, numărul de globule albe, numărul de limfocite, numărul de monocite.

Au fost urmărite de asemenea în studiu: vârsta pacientului la momentul tratamentului chirurgical, tipul de splenectomie, modalitatea de practicare a intervenției chirurgicale.

În **Studiu 2** pacienții au fost împărțiți în 2 loturi : lotul A a fost format din 7 de pacienți (23.33% din total) la care splenectomia a fost de tip subtotal, în vreme ce lotul B a fost format din 23 de pacienți (76.67% din total) la care splenectomia a fost de tip total). Au fost urmărită aceeași parametrii ca mai sus.

### **Tipul de analiză statistică utilizată**

Design-ul studiului fiind unul cu probe corelate, algoritmul de analiză statistică a cuprins o analiză RMANOVA (repeated measures analysis of variance) și o analiză de regresie lineară cu efecte mixte (fixed și random), efectul fix fiind reprezentat de tipul operației iar cel random de pacient. Post-hoc RMANOVA au fost folosite o serie de teste de tip paired T ajustate (aceste

teste au fost făcute în cazul în care RMANOVA a fost statistic semnificativă, metoda de ajustare fiind Tukey.

Una dintre prezumțiile RMANOVA este aceea de sfericitate (adică variantele la momentele de măsurare ale variabilei sunt egale); în analiza noastră a fost verificată această ipoteză cu ajutorul unui test Mauchly. În cazul în care rezultatul la acest test a fost cu semnificație statistică, s-a folosit o valoare ajustată a p pentru violarea prezumției de sfericitate.

## REZULTATE

### Rezultate studiu 1

În studiul 1 au fost incluși cei 44 de pacienți operați pentru sferocitoză ereditară. (Tabel 2). Diagnosticul a fost pus în urma corelării manifestărilor clinice cu rezultatele hemoleucogramei, bilirubinemiei indirecte, examinării frotiului de sânge periferic și a testului fragilității osmotice. Indicațiile de splenectomie au fost anemie moderată sau severă, transfuzii repetate, splenomegalie cu hipersplenism. Consimțământul informat a fost obținut de la toți pacienții după prezentarea avantajelor și riscurilor splenectomiei. A fost efectuată vaccinarea anterior intervenției chirurgicale, împotriva Streptococului pneumonie, Neisseria meningitidis și Haemophilus influenza.

	SFEROCITOZA EREDITARĂ N=44	
	Copii	Adulți
Total	34	10
Splenectomie subtotală	27	6
Splenectomie totală	7	4

Tabel 2 – împărțirea pacienților cu sferocitoză ereditară în funcție de categoria de vârstă și tipul de splenectomie

Din cele 44 de cazuri, 33 au fost splenectomii subtotale și 11 splenectomii totale.

Din cei care au avut splenectomie subtotală, în 28 de cazuri s-a păstrat polul splenic inferior și în 6 cazuri cel superior, din cauza variantelor anatomice diferite. 7 pacienți au prezentat spline accesorii și în 2 cazuri acestea au fost. Sângerarea intraoperatorie a fost ușoară în toate cazurile și nu a fost nevoie de o nouă intervenție pentru complicație hemoragică. Colecistectomia a fost realizată la 14 pacienți simultan cu splenectomia din cauza litiazei biliare simptomatice (10 cazuri) și litiazei biliare asimptomatice (4 cazuri). Toți pacienții au fost externati la maxim 7 zile postoperator cu stare clinică bună și vindecați chirurgical. Doi dintre cei cu splenectomie totală au dezvoltat complicații de plagă în cursul urmăririi (unul cu supurație și celălalt cu eventrație la un an postoperator). La două cazuri din grupul cu splenectomie subtotală, a fost nevoie de o intervenție de totalizare la un an postoperator pentru a elimina tesutul splenic restant, din cauza evoluției nefavorabile din punct de vedere hematologic (persistența anemiei severe, necesar transfuzional ridicat). La ecografia Doppler efectuată după operația conservatoare a fost decelat, la toți pacienții, parenchim restant viabil cu vascularizație patentă. La măsurătorile postoperatorii, efectuate prin ecografie sau tomografie computerizată s-a observat că în cazul tuturor pacienților s-a conservat un procent de aproximativ 15% din cel inițial

În cazul celor doi pacienți menționați anterior, cu evoluție nefavorabilă, la explorările imagistice de control ale splinei restante, s-a observat o creștere exagerată în dimensiuni, până la splenomegalie (dimensiuni comparabile cu cele de dinainte de operație).

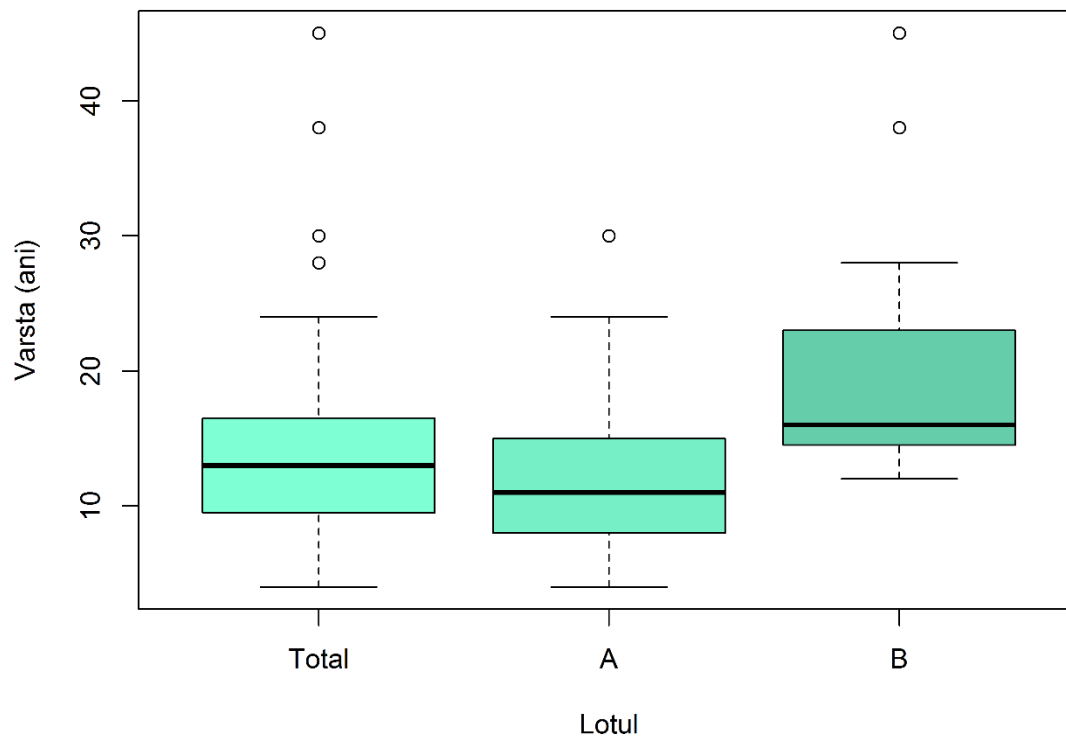
Am împărțit cei 44 de pacienți în lotul A – cu splenectomie subtotală și lotul B – cu splenectomie totală.

Se observă că în medie, pacienții din lotul B au fost cu aproximativ 8 ani mai în vârstă față de pacienții din lotul A. (Tabel 3)

<b>Vârsta</b>	<b>Total</b>	<b>Lot A</b>	<b>Lot B</b>
<b>Medie ± D.S</b>	14.52 ± 8.51	12.39 ± 6.33	20.90 ± 11.13
<b>Mediană (IQR)</b>	13.00 (7.00)	11.00 (7.00)	16.00 (14.00)
<b>Min – Max</b>	4.00 – 45.00	4.00 – 30.00	12.00 – 45.00

Tabel 3– media și mediana de vârstă a pacienților cu splenectomie pentru sferocitoză ereditară

Boxplotul de mai jos prezintă distribuția pe categorii de vârstă în lotul total de pacienți și separat la cei cu splenectomie totală și subtotală (Figura 24).



**Figura 24– boxplot ce prezintă distribuția pe vârstă pe lotul total de pacienți cu sferocitoză ereditară și separat la cei cu splenectomie totală sau subtotală. Lotul A – 33 de pacienți, Lotul B – 11 pacienți**

În lotul total de pacienți 3 (6.82%) au fost operați deschis, 24 (54.55%) au fost operați laparoscopic, 17 (38.64%) au fost operați robotic. În lotul A, 20 (60.61%) au fost operați laparoscopic și 13 (39.39%) au fost operați robotic, în lotul B, 4 (36.36%) au fost operați laparoscopic, 4 (36.36%) au fost operați robotic și 3 (27.27%) au fost operați deschis.

---

### **Analiza RMANOVA pentru valoarea hemoglobinei:**

În urma analizei statistice a evoluției nivelului de hemoglobină, am observat că valoarea crește de la o medie preoperatorie de  $9.06 \pm 1.36$  g/dl la  $11.85 \pm 1.86$  g/dl la 1 an postoperator, cu o valoare a  $p < 0.0001$ , semnificativă statistic. La 3 ani postoperator, media hemoglobinei crește la  $12.40 \pm 1.94$  g/dl, cu o valoare a  $p < 0.0001$ , iar la 5 ani media este de  $12.70 \pm 1.42$ g/dl,  $p < 0.0001$ . (Tabel 4)

<b>Preoperator</b>	<b>1 An</b>	<b>3 Ani</b>	<b>5 Ani</b>
<b><math>9.06 \pm 1.36</math></b>	$11.85 \pm 1.86$	$12.40 \pm 1.94$	$12.70 \pm 1.42$

**Tabel 4 – media și deviația standard pentru valorile hemoglobinei(n=44)**

Testul Mauchly este semnificativ ( $p < 0.05$ ), pentru ajustare se folosește corecția Huynh-Feldt. (Tabel 5)

<b>Statistica</b>	<b>Valoare p</b>
<b>0.733</b>	0.0238

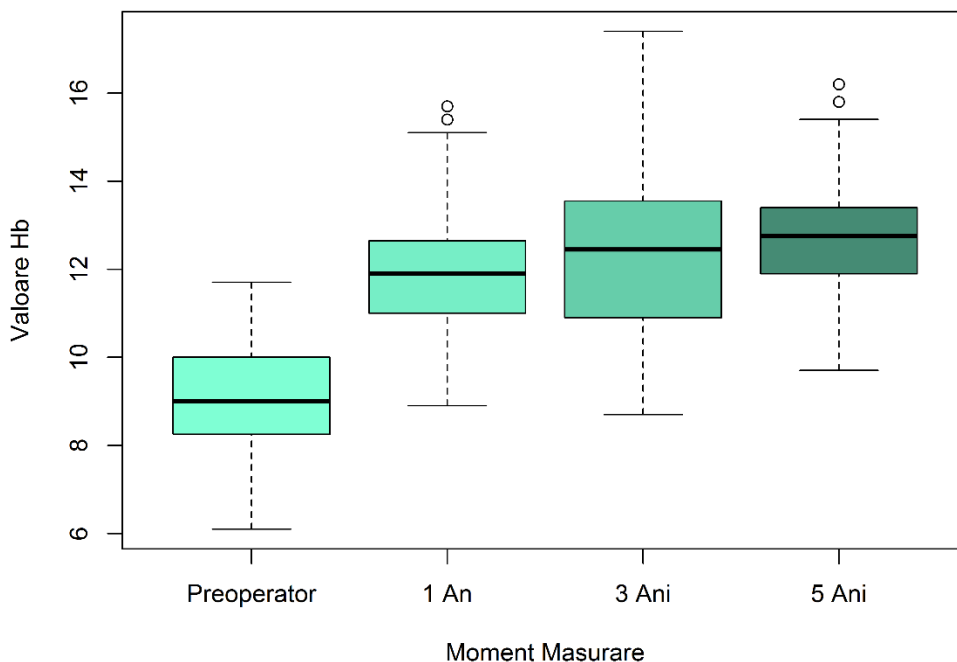
**Tabel 5 – Testul Mauchly pentru valorile hemoglobinei(n=44)**

Analiza comparativă RMNAVOVA arată diferențe semnificative din punct de vedere statistic între determinările efectuate preoperator față de cele de la un an, 3 ani și 5 ani ( $p < 0.0001$ ).

<b>Preop – 1 An</b>	< 0.0001	-2.78 [-3.49 la -2.08]
<b>Preop – 3 Ani</b>	< 0.0001	-3.33 [-4.04 la -2.63]
<b>Preop – 5 Ani</b>	< 0.0001	-3.64 [-4.34 la -2.93]
<b>1 An – 3 Ani</b>	0.1785	-0.55 [-1.25 la 0.15]
<b>1 An – 5 Ani</b>	0.0105	-0.85 [-1.55 la -0.15]
<b>3 Ani – 5 Ani</b>	0.6797	-0.30 [-1.00 la 0.40]

**Tabel 6 - RMNAVOVA pentru a compara evoluția valorilor hemoglobinei față de determinarea preoperatorie, pe parcursul a 5 ani de urmărire; reprezentare grafică a rezultatelor în figura 25**

Diferențe cu semnificație statistică au fost preoperator față de măsurătorile ulterioare ( $p < 0.01$ ), și măsurarea la 1 an față de măsurarea la 5 ani ( $p < 0.05$ ), la fel cum se observă și în boxplotul următor. (Figura 25)



**Figura 25 – boxplot cu comparație a evoluției valorilor hemoglobinei (n=44 de pacienți) în funcție de momentul măsurării**

Hemoglobina are o tendință de creștere după splenectomie, care se menține și la 3 și 5 ani după operație.

În cazul grupului la care s-a efectuat splenectomia subtotală, hemoglobina a crescut de la  $8.98 \pm 1.68$  g/dl preoperator la  $11.88 \pm 1.35$  g/dl,  $p < 0.0001$  la un an postoperator. Evaluarea la 3 și 5 ani postoperator arată creșterea acesteia la  $13.21 \pm 1.95$  g/dl și respectiv  $13.68 \pm 1.65$  g/dl. (Figura 26)

**Dinamica hemoglobinei la bolnavii cu sferocitoză ereditară, după splenectomia subtotală**

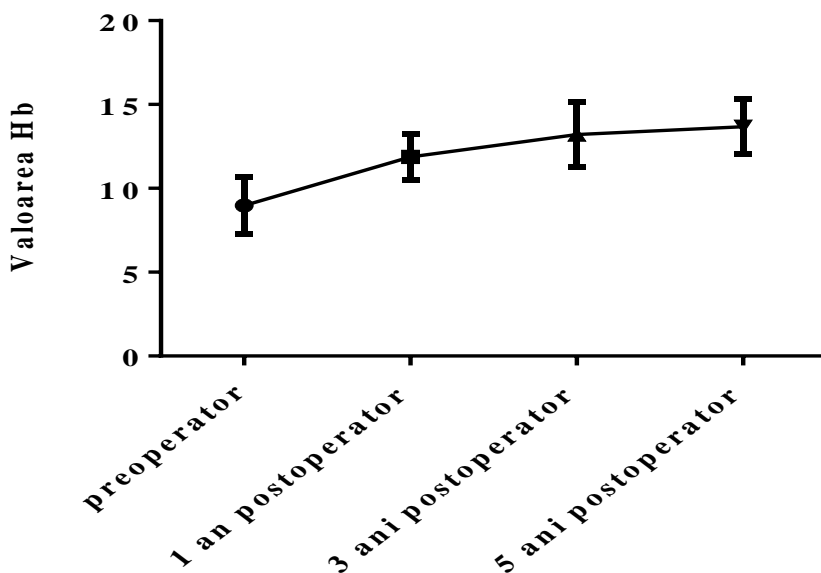
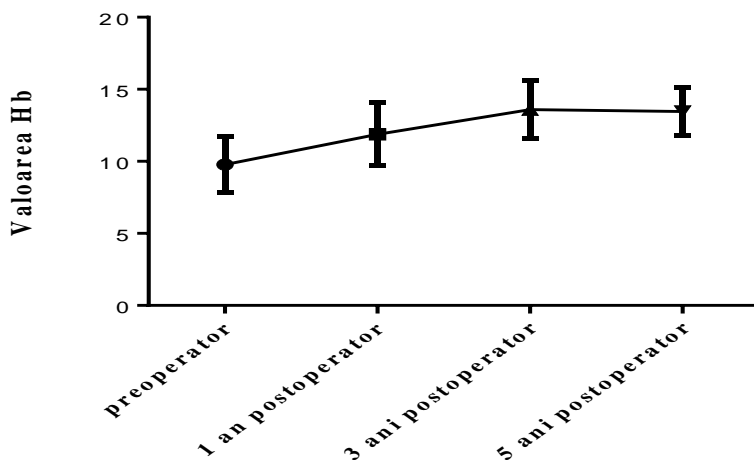


Figura 26 – dinamica hemoglobinei la pacienții cu splenectomie subtotală (n=33) -  $8.98 \pm 1.68$  g/dl preoperator,  $11.88 \pm 1.35$  g/dl la un an postoperator,  $13.21 \pm 1.95$  g/dl la 3 ani postoperator și  $13.68 \pm 1.65$  g/dl la 5 ani postoperator.

Pacienții cu splenectomie totală au avut o medie a hemoglobinei preoperator de  $9.77 \pm 1.91$  g/dl care a ajuns la 1 an postoperator la  $11.88 \pm 2.18$  g/dl, respectiv la  $13.59 \pm 2.03$  g/dl la 3 ani și la  $13.46 \pm 1.64$  g/dl la 5 ani. (Figura 27)

**Dinamica hemoglobinei la bolnavii cu sferocitoză ereditară, după splenectomia totală, din studiu.**



**Figura 27– dinamica hemoglobinei la pacienții cu splenectomie totală (n=11) - 9.77 ± 1.91 g/dl preoperator, 11.88 ± 2.18 g/dl la 1 an postoperator, 13.59 ± 2.03 g/dl la 3 ani postoperator și 13.46 ± 1.64 g/dl la 5 ani postoperator.**

Atât splenectomia totală cât și cea subtotal determină creșterea hemoglobinei, cu rezoluția anemiei, rezultatele fiind asemănătoare. În grupul pacienților cu splenectomie totală, valorile sunt ușor mai mari decât la ceilalți. Acest lucru poate fi explicat de faptul că fragmentul splenic rezultat în urma operației conservatoare, poate întreține hemoliza.

Astfel se poate concluziona că hemoglobina are o evoluție favorabilă indiferent de modalitatea de abord folosită. Cea mai semnificativa creștere s-a obținut la grupul de pacienți operați laparoscopic, dar acest lucru poate fi pus pe seama numărului mai mare de pacienți.

**Analiza RMANOVA pentru procentul de reticulocite:**

Un alt parametru influențat de rezecția splinei este valoarea reticulocitelor. În analiza statistică am folosit procent de reticulocite, deoarece valoare absolută este greu de comparat în rândul pacienților de vârste diferite. Se observă că determinările scad de la o medie preoperatorie de 13.67 ± 8.62, până la 4.73 ± 3.00 la un an după operație și tendința se menține la cele de la 3 și 5 ani, până ce valorile se apropie de normal. (Tabel 7, Figura 28)

**Evoluția reticulocitelor bolnavilor cu sferocitoză ereditară din studiu**

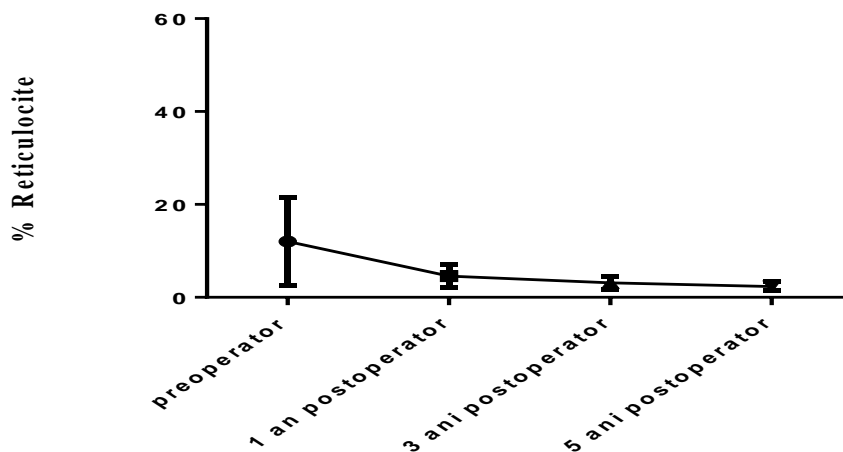


Figura 28 – evoluția procentului de reticulocite la pacienții cu splenectomie (n=44)

Media și deviația standard la momentele măsurării:

Preoperator	1 An	3 Ani	5 Ani
<b>13.67 ± 8.62</b>	4.73 ± 3.00	3.07 ± 2.31	1.82 ± 0.88

Tabel 7 – media și deviația standard pentru valorile reticulocitelor (n=44)

Analiza comparativă RMNAVOVA arată diferențe semnificative din punct de vedere statistic între determinările efectuate preoperator față de cele de la un an, 3 ani și 5 ani ( $p < 0.0001$ ). Nu apare diferență semnificativă între determinările postoperatorii, pentru că se menține o tendință favorabilă de scădere a procentului de reticulocite, iar valorile se mențin de la un moment dat în platou. (Tabel 9)

Contrast	Valoare p	Diferenta [IC95%]
<b>Preop – 1 An</b>	< 0.0001	8.93 [6.60 la 11.27]
<b>Preop – 3 Ani</b>	< 0.0001	10.59 [8.26 la 12.93]
<b>Preop – 5 Ani</b>	< 0.0001	11.91 [9.56 la 14.25]
<b>1 An – 3 Ani</b>	0.2542	1.65 [-0.67 la 3.99]
<b>1 An – 5 Ani</b>	0.0069	2.97 [0.62 la 5.32]
<b>3 Ani – 5 Ani</b>	0.4675	1.31 [-1.03 la 3.66]

Tabel 9 – analiza RMNAVOVA pentru a compara evoluția valorilor reticulocitelor față de determinarea preoperatorie, pe parcursul a 5 ani de urmărire; reprezentare grafică a rezultatelor în figura 29

Diferențe cu semnificație statistică au fost preoperator față de măsurătorile ulterioare și măsurarea la 1 an față de măsurarea la 5 ani ( $p < 0.01$ ). Boxplotul de mai jos prezintă comparativ evoluția favorabilă a procentului de reticulocite pe parcursul urmăririi. (Figura 29).

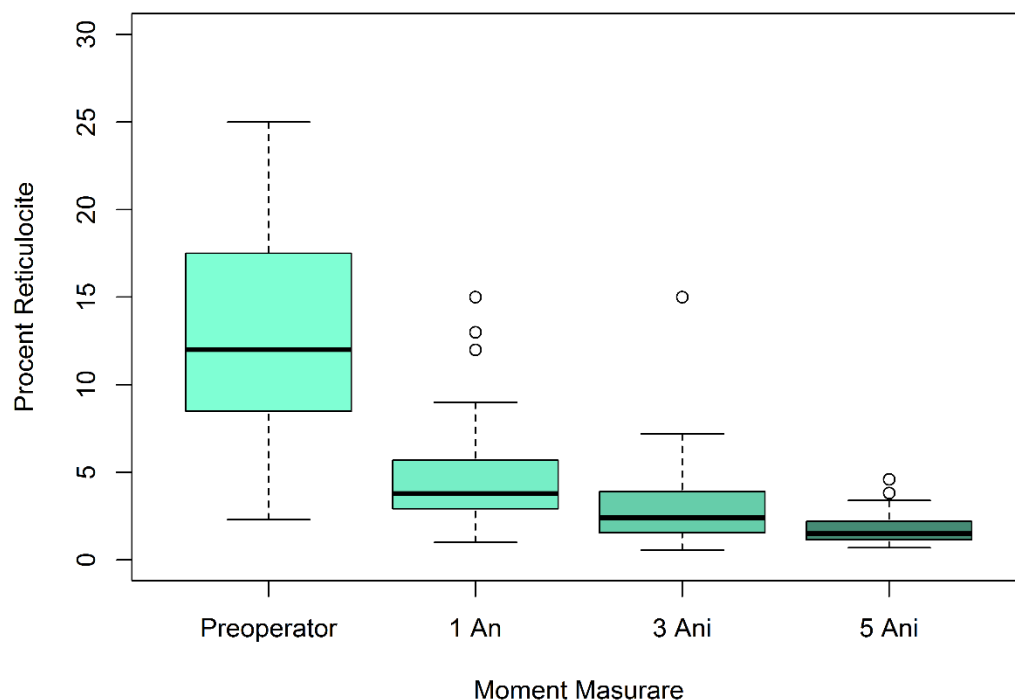


Figura 29 – boxplot ce prezintă evoluția valorilor reticulocitelor în funcție de momentul măsurării la pacienții incluși în studiu (n=44)

Am folosit o regresie lineara cu efecte mixte (comparatia s-a realizat intre splenectomia totală vs subtotală), în urma caruia a reieșit că tipul de operatie nu pare a influenta evolutia procentului de reticulocite ( $p > 0.05$ ). (Tabel 10) La fel ca și în cazul hemoglobinei, am analizat valorile reticulocitelor din punctul de vedere al tipului splenectomiei și al modului de abord. Indiferent de tipul splenectomiei reticulocitele scad, acesta fiind un argument în favoarea operației.

Variabila	Valoare p	Coefficient [IC95%]
Splenectomie Totală	0.7700	0.31 [-1.78 la 2.42]

Tabel 10 – regresie lineară din care reiese că tipul de operație nu influențează evoluția reticulocitelor(n=14)

#### **Analiza RMANOVA pentru valoarea bilirubinei totale și indirecte:**

Un alt indicator al hemolizei este bilirubina totală (BT) și fracțiunea sa indirectă (BI). Atât BT, cât și BI, au tendință la scădere după splenectomie, după cum se poate vedea din figurile de mai jos.

După splenectomie, indiferent de tipul de abord sau operație, valorile BI au scăzut de la  $3.13 \pm 2.29$  mg/dl la  $1.19 \pm 0.56$  mg/dl,  $p < 0.0001$  la 1 an după operație. La 3 ani BI s-a menținut la valori normale, cu o medie a valorilor de  $0.70 \pm 0.27$  mg/dl, iar același lucru se întâmplă și la 5 ani la o medie de  $0.57 \pm 0.35$  mg/dl; iar însă în ultimele două cazuri  $p < 0.0001$  de asemenea. (Figura 30, Tabel 11).

**Bilirubina indirectă la bolnavii cu sferocitoză ereditară  
după splenectomie**

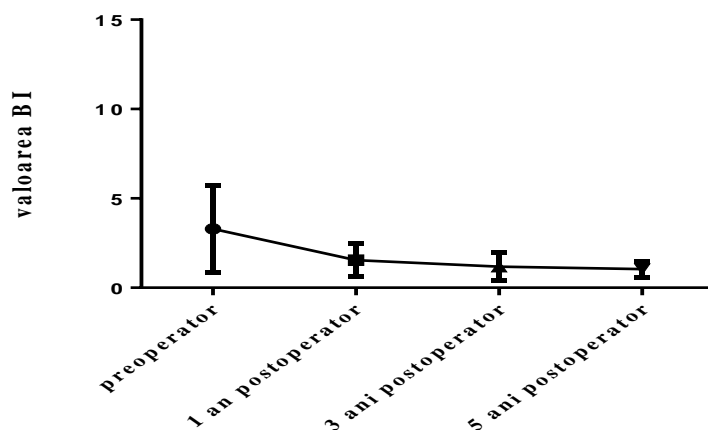


Figura 30 – evoluția valorilor bilirubinei indirecte la pacienții cu sferocitoză ereditară (n=44) 3.13 ± 2.29 mg/dl preoperator, 1.19 ± 0.56 mg/dl la 1 an după operație, 0.70 ± 0.27 mg/dl la 3 ani postoperator, 0.57 ± 0.35 mg/dl la 5 ani postoperator.

Media și deviația standard la momentele măsurării:

Preoperator	1 An	3 Ani	5 Ani
3.13 ± 2.29	1.19 ± 0.56	0.70 ± 0.27	0.57 ± 0.35

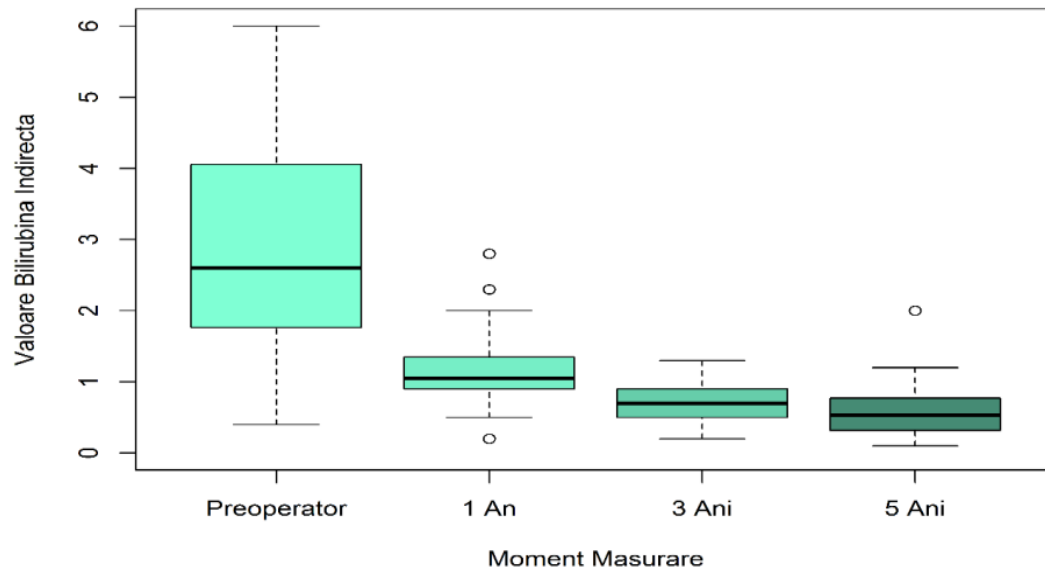
Tabel 11 – media și deviația standard pentru valorile bilirubinei indirecte (n=44)

Analiza comparativă RMNAVOVA arată diferențe semnificative din punct de vedere statistic între determinările efectuate preoperator față de cele de la un an, 3 ani și 5 ani ( $p < 0.0001$ ). La determinările postoperatorii nu apar, pentru că se menține pe parcurs tendința de creștere, iar valorile ajung de la un moment dat în platou. (Tabel13)

Contrast	Valoare p	Diferența [IC95%]
Preop – 1 An	< 0.0001	1.93 [1.27 la 2.59]
Preop – 3 Ani	< 0.0001	2.43 [1.77 la 3.09]
Preop – 5 Ani	< 0.0001	2.55 [1.90 la 3.21]
1 An – 3 Ani	0.2028	0.49 [-0.15 la 1.15]
1 An – 5 Ani	0.0709	0.62 [-0.03 la 1.27]
3 Ani – 5 Ani	0.9619	0.12 [-0.53 la 0.77]

Tabel 13– analiza comparativă RMNAVOVA pentru valorile bilirubinei indirecte pe parcursul a 5 ani de urmărire la pacienții incluși în studiu (n=44); reprezentarea a grafică rezultatelor în figura 31

Diferențe cu semnificație statistică au fost la determinările preoperator față de cele ulterioare ( $p < 0.01$ ); iar boxplotul comparativ următor este semnificativ în acest sens: (Figura 31)



**Figura 31 - boxplot ce prezintă o comparație a evoluției valorilor bilirubinei indirecte în funcție de momentul măsurării la pacienții incluși în studiu (n=44)**

Și valorile bilirubinei totale au fost modificate de la  $4.16 \pm 2.88$  mg/dl preoperator, la  $1.53 \pm 0.78$ mg/dl,  $p = 0.0001$  la 1 an după splenectomie. La 3 și 5 ani, mediile au fost de  $0.91 \pm 0.39$  mg/dl, respectiv  $0.91 \pm 0.39$  mg/dl. (Tabel 14, Figura 32)

**Bilirubina totală la bolnavii cu sferocitoză ereditară  
după splenectomie**

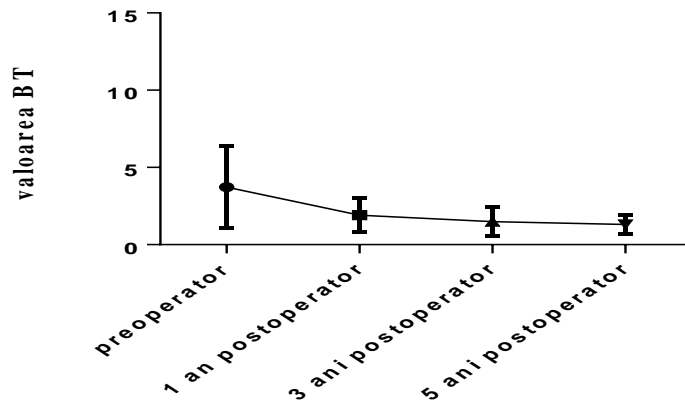


Figura 32 – evoluția valorilor bilirubinei totale la pacienții cu sferocitoză ereditară (n=44)

Media și deviația standard la momentele măsurării:

Preoperator	1 An	3 Ani	5 Ani
<b>4.16 ± 2.88</b>	1.53 ± 0.78	0.91 ± 0.39	0.91 ± 0.39

Tabel 14 – media și deviația standard pentru valorile bilirubinei totale (n=44)

Analiza comparativă RMNAVOVA arată diferențe semnificative din punct de vedere statistic între determinările efectuate preoperator față de cele de la un an, 3 ani și 5 ani ( $p < 0.0001$ ). Nu apare diferență semnificativă între determinările postoperatorii, pentru că se menține o tendință favorabilă de scădere a bilirubinei totale, iar valorile se mențin de la un moment dat în platou. (Tabel 16).

Contrast	Valoare p	Diferența [IC95%]
<b>Preop – 1 An</b>	< 0.0001	2.63 [1.80 la 3.46]
<b>Preop – 3 Ani</b>	< 0.0001	3.25 [2.41 la 4.08]
<b>Preop – 5 Ani</b>	< 0.0001	3.24 [2.41 la 4.08]
<b>1 An – 3 Ani</b>	0.2199	0.61 [-0.21 la 1.45]
<b>1 An – 5 Ani</b>	0.2231	0.61 [-0.21 la 1.44]
<b>3 Ani – 5 Ani</b>	1.00	0.00 [-0.83 la 0.83]

Tabel 16 – analiza comparativă RMNAVOVA pentru valorile bilirubinei totale pe parcursul a 5 ani de urmărire la pacienții incluși în studiu (n=44); reprezentarea a grafică rezultatelor în figura 33

Diferențe cu semnificație statistică au fost preoperator față de măsurătorile ulterioare ( $p < 0.01$ ); a se vedea și boxploturile comparative: (Figura 33)

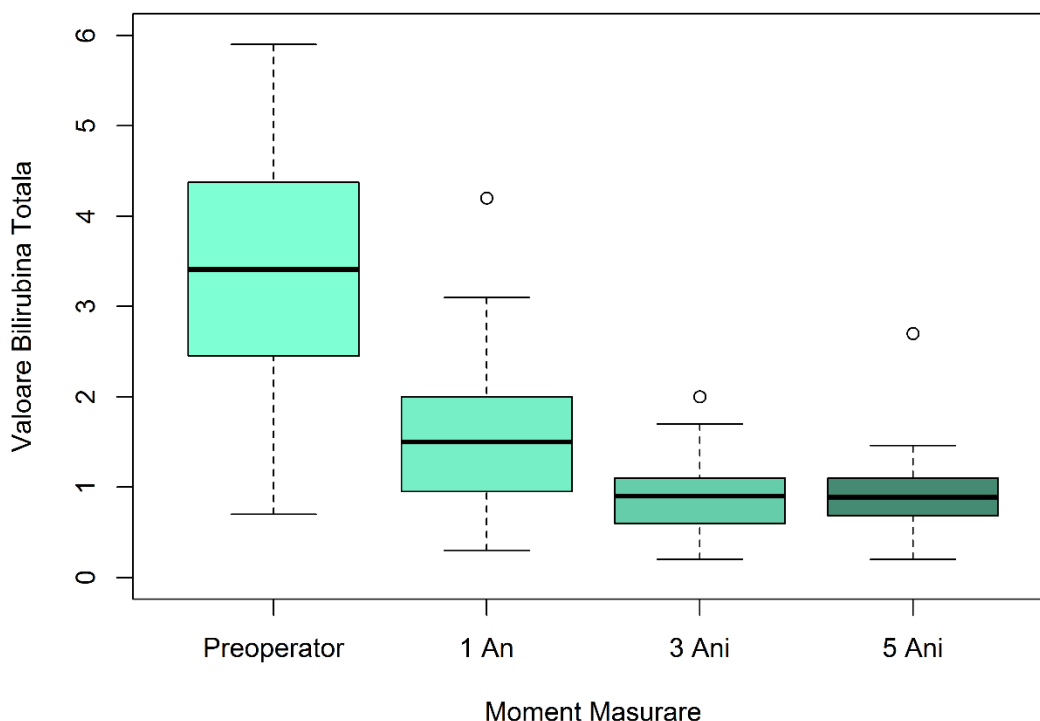


Figura 33 - boxplot ce prezintă evoluției valorilor bilirubinei totale în funcție de momentul măsurării (n=44)

În mod evident splenectomia îmbunătățește valorile bilirubinei totale și indirecte indiferent de modalitatea de abord sau de tipul de operație. Se folosește o regresie lineară cu efecte mixte (se compară modalitățile de abord și tipul de operație), pentru a demonstra statistic afirmația de mai sus:

Analiza pentru bilirubina indirectă:

Variabila	Valoare p	Coefficient [IC95%]
<b>Splenectomie Totala</b>	0.2000	-0.28 [-0.70 la 0.14]

Tabel 17 – regresie lineară ce arată că tipul de operație nu influențează dinamica bilirubinei indirecte (n=44)

Analiza pentru bilirubina totală:

Variabila	Valoare p	Coefficient [IC95%]
<b>Splenectomie Totala</b>	0.0388	-0.56 [-1.06 la -0.05]

Tabel 18 – regresie lineară ce arată că tipul de operație nu influențează dinamica bilirubinei totale (n=44)

### Analiza RMANOVA pentru valoarea numărului de monocite:

Se observă că media numărului de monocite este relativ scăzută preoperator, explicabil prin hipersplenismul manifest la unii dintre pacienți, iar după operație, o tendință de creștere până peste limita superioară a normalului la unele determinări. Valorile mai mari întâlnite la unii pacienți cu splenectomie subtotală arată cel mai probabil reactivitatea sistemului imun înnăscut conservat, în fața unor agresiuni de natură infecțioasă. (Tabel 19).

Media și deviația standard la momentul măsurării ( $\times 10^3$ ):

Preoperator	1 An	3 Ani	5 Ani
<b>0.65 ± 0.31</b>	1.28 ± 1.20	1.46 ± 1.34	1.36 ± 1.68

Tabel 19 – media și deviația standard pentru valorile monocitelor (n=44)

Analiza comparativă RMNAVOVA arată diferențe semnificative din punct de vedere statistic între determinările efectuate preoperator față de cele de la un an, 3 ani și 5 ani ( $p < 0.0001$ ). Nu apare diferență semnificativă între determinările postoperatorii, pentru că se menține o tendință creștere și apoi menținere în platou a valorilor monocitelor. (Tabel 21).

Contrast	Valoare p	Diferenta [IC95%]
<b>Preop – 1 An</b>	0.0338	-0.63 [-1.10 la -0.15]
<b>Preop – 3 Ani</b>	0.0001	-0.80 [-1.28 la -0.33]
<b>Preop – 5 Ani</b>	0.0009	-0.70 [-1.18 la -0.23]
<b>1 An – 3 Ani</b>	0.7716	-0.17 [-0.64 la 0.29]
<b>1 An – 5 Ani</b>	0.9766	-0.07 [-0.54 la 0.39]
<b>3 Ani – 5 Ani</b>	0.9462	0.10 [-0.37 la 0.57]

Tabel 21 – analiza comparativă RMNAVOVA pentru valorile monocitelor pe parcursul a 5 ani de urmărire la pacienții incluși în studiu (n=44); reprezentarea a grafică rezultatelor în figura 34

Diferențe cu semnificație statistică au fost preoperator față de măsurătorile ulterioare ( $p < 0.05$  la 1an,  $p < 0.01$  la 3 ani și la 5 ani); iar boxploturile (Figura 34) următoare reprezintă grafic evoluția valorilor monocitelor pe parcursul urmăririi:

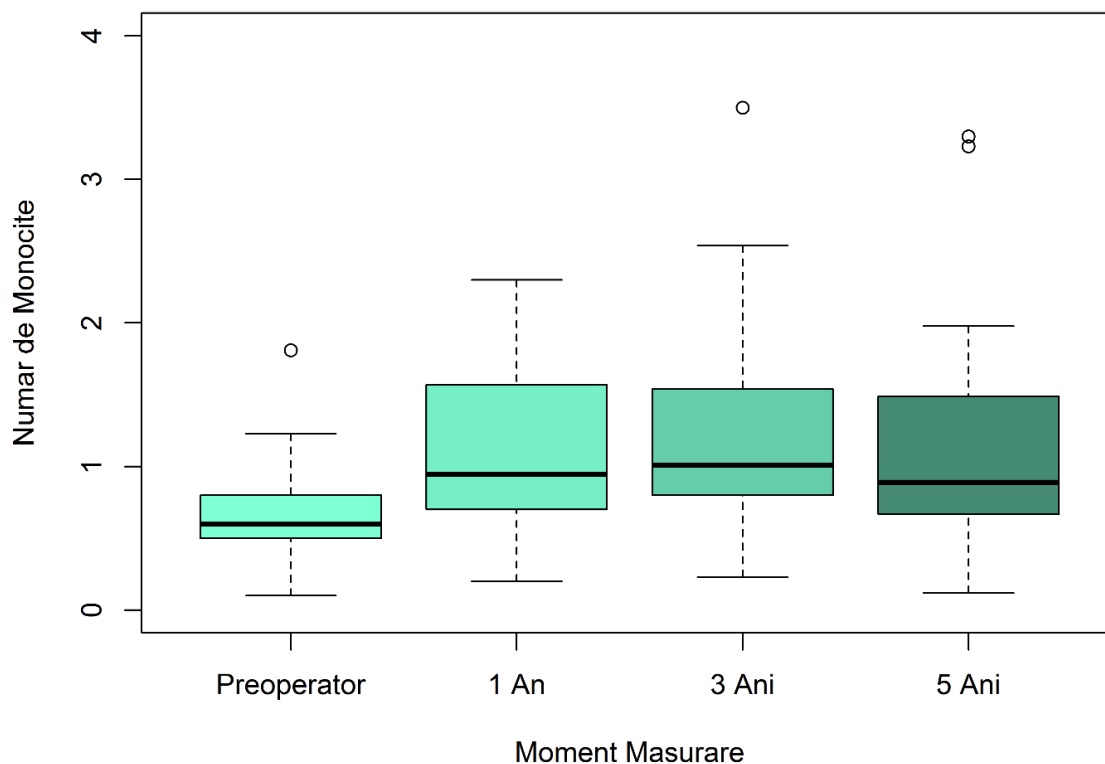


Figura 34 - boxplot ce prezintă comparație a evoluției monocitelor în funcție de momentul măsurării (n=44)

Pentru a vedea importanța tipului de operație, se folosește o regresie lineară cu efecte mixte (comparația se efectuează între splenectomia totală vs subtotală):

Variabila	Valoare p	Coefficient [IC95%]
Splenectomie Subtotală	0.0005	1.14 [0.54 la 1.74]

Tabel 22- regresie lineară ce arată că tipul de operație influențează dinamica monocitelor (n=33)

Din analiză se observă că diferențele între momentele de măsurare a numărului de monocite, este mai mare în cazul pacienților cu splenectomie subtotală față de pacienții cu splenectomie totală ( $p < 0.01$ ).

### Analiza RMANOVA pentru numărul de leucocite:

Se observă că media numărului de leucocite este în limite normale preoperator, iar după operație, o tendință de creștere până peste limita superioară a normalului la unele determinări. Valorile mai mari întâlnite la unii pacienți s-au întâlnit doar reactiv postsplenectomie sau în urma unor infecții intercurrente pe parcursul evoluției. (Tabel 23).

Media și deviația standard la momentele măsurării:

<b>Preoperator</b>	<b>1 An</b>	<b>3 Ani</b>	<b>5 Ani</b>
<b>9.58 ± 3.75</b>	11.10 ± 3.45	12.24 ± 4.43	11.80 ± 4.16

Tabel 23 – media și deviația standard pentru valorile bilirubinei indirecte (n=44)

Analiza comparativă RMNAVOVA nu arată diferențe semnificative din punct de vedere statistic între determinările efectuate preoperator față de cele de la un an și 5 ani ( $p > 0.0001$ ). Nu apare diferență semnificativă nici între determinările postoperatorii (Tabel 25).

<b>Preop – 1 An</b>	0.1444	-1.52 [-3.37 la 0.32]
<b>Preop – 3 Ani</b>	0.0015	-2.66 [-4.51 la -0.81]
<b>Preop – 5 Ani</b>	0.0115	-2.22 [-4.07 la -0.37]
<b>1 An – 3 Ani</b>	0.3836	-1.13 [-2.98 la 0.71]
<b>1 An – 5 Ani</b>	0.7584	-0.70 [-2.55 la 1.15]
<b>3 Ani – 5 Ani</b>	0.9277	0.43 [-1.41 la 2.28]

Tabel 25 – analiza comparativă RMNAVOVA pentru valorile monocitelor pe parcursul a 5 ani de urmărire la pacienții incluși în studiu (n=44); reprezentarea grafică a rezultatelor în figura 35

Diferențe cu semnificație statistică au fost preoperator față de determinările la 3 ani ( $p < 0.01$ ), precum și preoperator față de determinările la 5 ani ( $p < 0.05$ ); boxploturile comparative următoare prezintă evoluția mediilor leucocitelor e parcursulcelor 5 ani de urmărire:

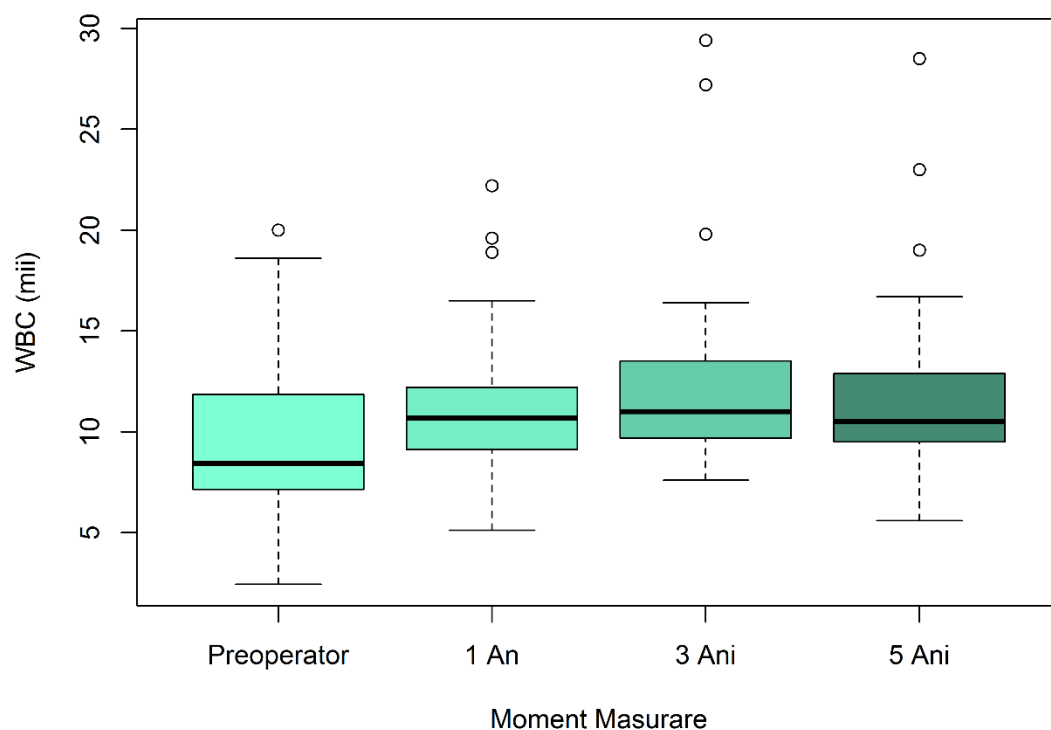


Figura 35 - boxplot ce prezintă evoluția valorilor leucocitelor în funcție de momentul măsurării (n=44)

Pentru a vedea importanța tipului de operație, se folosește o regresie lineară cu efecte mixte (comparație efectuată între splenectomia totală vs subtotală):

Variabila	Valoare p	Coefficient [IC95%]
<b>Splenectomie Totala</b>	0.0802	1.73 [-0.16 la 3.63]

Tabel 26 - regresie lineară ce arată că tipul de operație nu influențează dinamica leucocitelor (n=44)

Tipul de operație nu pare a influența evoluția numărului de leucocite.

### Analiza RMANOVA pentru numarul de limfocite:

Se observă că media numărului de limfocite este în limite normale preoperator, iar după operație, o tendință de creștere până peste valorile normale la unele determinări. Valorile mai mari întâlnite la unii pacienți poate fi doar reactiv postsplenectomie sau în urma unor infecții intercurrente pe parcursul evoluției. (Tabel 27).

Media și deviația standard la momentul măsurării ( $\times 10^3$ ):

<b>Preoperator</b>	<b>1 An</b>	<b>3 Ani</b>	<b>5 Ani</b>
<b>0.65 ± 0.31</b>	1.28 ± 1.20	1.46 ± 1.34	1.36 ± 1.68

Tabel 27 – media și deviația standard pentru valorile limfocitelor (n=44)

Analiza comparativă RMNAVOVA arată diferențe semnificative din punct de vedere statistic între determinările efectuate preoperator față de cele de la trei și 5 ani ( $p < 0.0001$ ). Nu apare diferență semnificativă între determinările postoperatorii (Tabel 29).

<b>Contrast</b>	<b>Valoare p</b>	<b>Diferenta [IC95%]</b>
<b>Preop – 1 An</b>	0.0338	-0.63 [-1.10 la -0.15]
<b>Preop – 3 Ani</b>	0.0001	-0.80 [-1.28 la -0.33]
<b>Preop – 5 Ani</b>	0.0009	-0.70 [-1.18 la -0.23]
<b>1 An – 3 Ani</b>	0.7716	-0.17 [-0.64 la 0.29]
<b>1 An – 5 Ani</b>	0.9766	-0.07 [-0.54 la 0.39]
<b>3 Ani – 5 Ani</b>	0.9462	0.10 [-0.37 la 0.57]

Tabel 29 – analiza comparativă RMNAVOVA pentru valorile monocitelor pe parcursul a 5 ani de urmărire la pacienții incluși în studiu (n=44); reprezentarea grafică a rezultatelor în figura 36

Diferențe cu semnificație statistică au fost preoperator față de măsurătorile ulterioare ( $p < 0.05$  la 1an,  $p < 0.01$  la 3 ani si la 5 ani); iar boxploturile (Figura 36) următoare reprezintă grafic evoluția valorilor limfocitelor pe parcursul urmăririi:

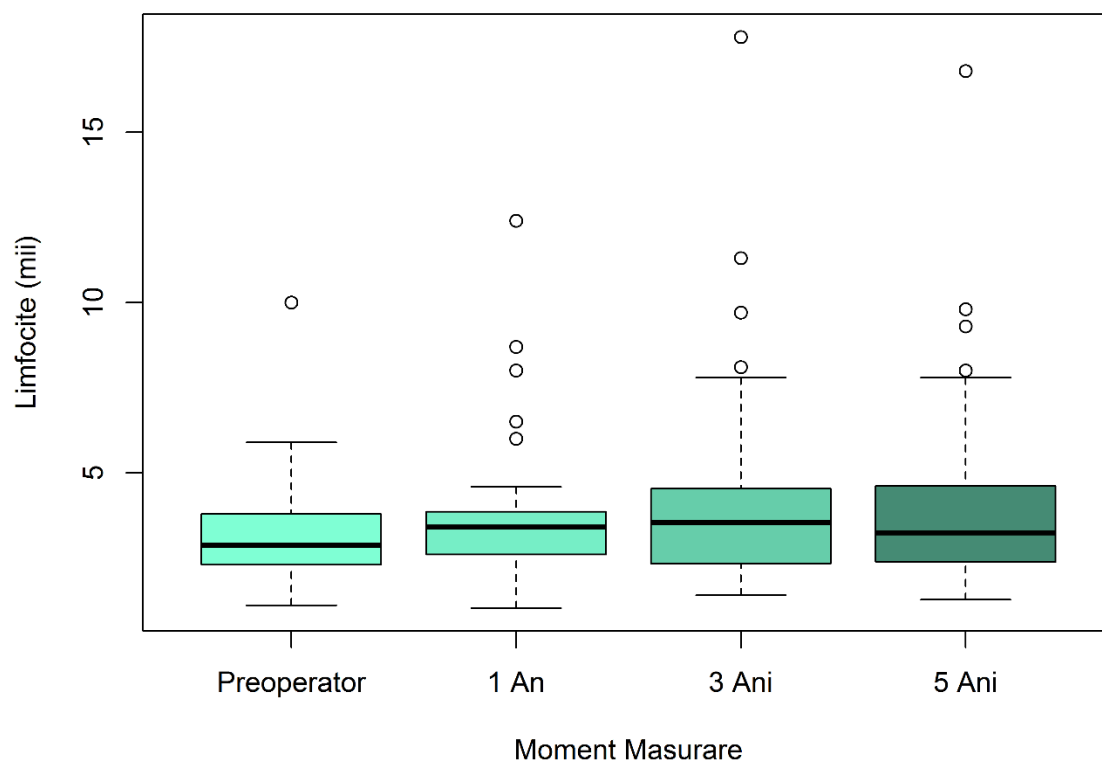


Figura 36 - boxplot ce prezintă evoluția valorilor leucocitelor în funcție de momentul măsurării (n=44)

### Analiza RMANOVA pentru numărul de trombocite:

Numărul de trombocite este influențat în mod favorabil de splenectomie la cazurile de pacienți ce au prezentat trombocitopenie prin hypersplenism. Media valorilor înainte de operație a fost de  $208.93 \pm 65.75$  mg/dl. Aceasta a crescut la  $488.63 \pm 213.93$  mg/dl la 1 an după splenectomie și rămân în jurul acestor valori în următorii ani (Tabel 30); șapte dintre pacienți care au dezvoltat valori peste 800.000, necesitând tratament antiagregant pentru a preveni complicațiile tromboembolice.

Media și deviația standard la momentele măsurării:

<b>Preoperator</b>	<b>1 An</b>	<b>3 Ani</b>	<b>5 Ani</b>
<b>208.93 ± 65.75</b>	488.63 ± 213.93	532.72 ± 250.60	431.70 ± 191.43

Tabel 30 – media și deviația standard pentru valorile trombocitelor (n=44)

Analiza comparativă RMNAVOVA arată diferențe semnificative din punct de vedere statistic între determinările efectuate preoperator față de cele de la un an, 3 ani și 5 ani ( $p < 0.0001$ ). Nu apare diferență semnificativă între determinările postoperatorii, pentru că se menține o tendință creștere și apoi menținere în platou a valorilor trombocitelor. (Tabel 32).

<b>Contrast</b>	<b>Valoare p</b>	<b>Diferența [IC95%]</b>
<b>Preop – 1 An</b>	< 0.0001	-279.70 [-365.75 la -193.65]
<b>Preop – 3 Ani</b>	< 0.0001	-323.79 [-409.84 la -237.74]
<b>Preop – 5 Ani</b>	< 0.0001	-222.77 [-308.82 la -136.72]
<b>1 An – 3 Ani</b>	0.5432	-44.09 [-130.13 la 41.95]
<b>1 An – 5 Ani</b>	0.3163	56.93 [-29.11 la 147.98]
<b>3 Ani – 5 Ani</b>	0.0143	101.02 [14.97 la 187.07]

Tabel 32 – analiza comparativă RMNAVOVA pentru valorile trombocitelor pe parcursul a 5 ani de urmărire la pacienții incluși în studiu (n=44); reprezentarea grafică a rezultatelor în figura 37

Diferențe cu semnificație statistică au fost preoperator față de celelalte determinări ( $p < 0.01$ ) precum și între 1 an și 5 ani ( $p < 0.05$ ); iar boxploturile (Figura 37) următoare reprezintă grafic evoluția valorilor trombocitelor pe parcursul urmăririi:

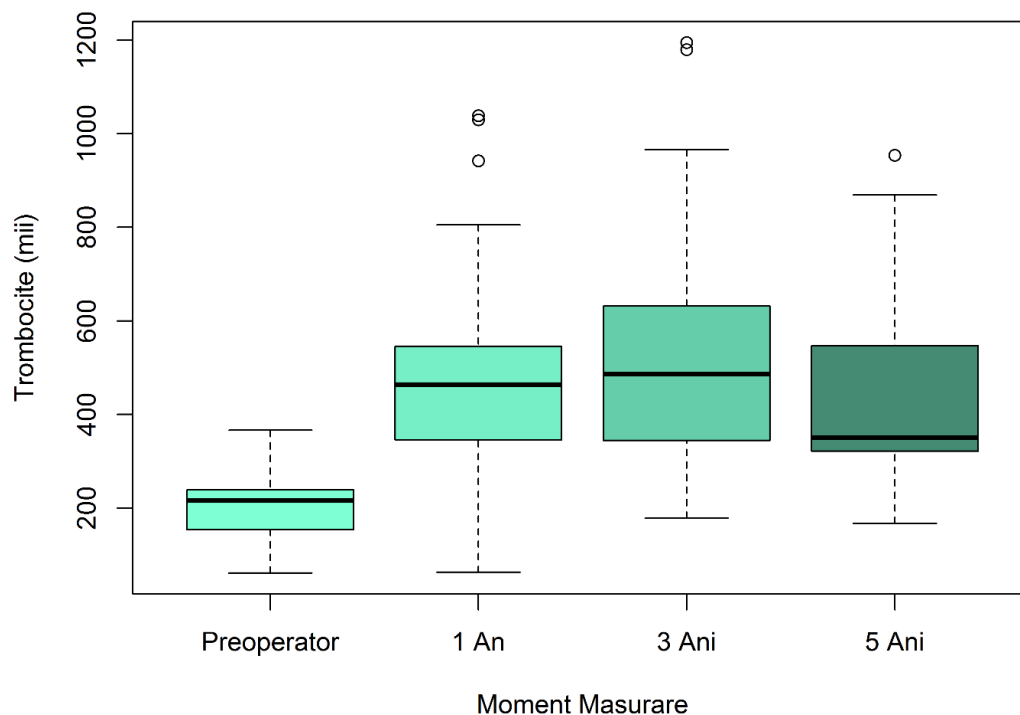


Figura 37 - boxplot ce prezintă evoluția valorilor trombocitelor în funcție de momentul măsurării (n=44)

Pentru a vedea importanța tipului de operație, se folosește o regresie lineară cu efecte mixte (se compară din punct de vedere al tipului de operație):

Variabila	Valoare p	Coefficient [IC95%]
<b>Splenectomie Totala</b>	0.0215	109.79 [19.77 la 199.80]

Tabel 33 - regresie lineară ce arată că tipul de operație influențează dinamica trombocitelor (n=11)

În mod evident excizia totală a țesutului splenic determină o creștere mai mare a numărului de trombocite, față de cei cu chirurgie conservatoare. Acest fapt a reieșit și în urma analizei statistice; s-a folosit regresia lineară cu efecte mixte, cu un  $p < 0.05$ , semnificativ statistic. (Tabel 33)

## Rezultate studiu 2

Acesta este tot un studiu retrospectiv, longitudinal, observațional nerandomizat pe un eșantion de 30 de pacienți, diagnosticați cu talasemie și anemie hemolitică autoimună (AHAI) și la care s-a intervenit chirurgical (splenectomie subtotal sau totală). Eșantionul este reprezentativ pentru o populație de pacienți cu talasemie și AHAI internați și tratați într-o unitate spitalicească de tip terțiar.

Pacienții au fost de asemenea împărțiți în 2 loturi : lotul A a fost format din 7 pacienți (23.33% din total) la care splenectomia a fost de tip subtotal, în vreme ce lotul B a fost format din 23 pacienți (76.67% din total) la care splenectomia a fost de tip total.

Parametrii urmăriți în studiu au fost: valoarea Hb, valoarea bilirubinei totale, valoarea bilirubinei indirecte, numărul de trombocite, numărul de leucocite, numărul de limfocite, numărul de monocite.

Au fost urmărite de asemenea în studiu: vârsta pacientului la momentul tratamentului chirurgical, tipul de splenectomie, modalitatea de practicare a intervenției chirurgicale.

Indicațiile de splenectomie au fost anemia severă, necesar transfuzional crescut și splenomegalia cu hipersplenism.

În urma explicării beneficiilor și riscurilor operatorii, toți pacienții au semnat consimțământul informat. De asemenea, toți bolnavii au fost vaccinați înaintea operației împotriva microorganismelor încapsulate.

Un pacient cu splenectomie subtotală pentru talasemie a avut nevoie de operație de totalizare după doi ani de evoluție, din cauza dezvoltării splenomegaliei pe parenchimul restant și reapariției anemiei severe cu necesar de transfuzii. Alt bolnav, diagnosticat cu talasemie a decedat la un an de la intervenție din cauza unei complicații trombotice. Se observă că în lotul de pacienți cu splenectomie subtotală, media de vârstă este mai scăzută. (Tabelul 34). Din numărul total, 18 au fost diagnosticați cu anemie hemolitică autoimună și 12 cu talasemie majoră. (Tabel 35)

Varsta	Total	Lot A	Lot B
Medie $\pm$ D.S	34.20 $\pm$ 22.28	14.00 $\pm$ 10.48	40.34 $\pm$ 31.23
Mediana (IQR)	36.00 (43.00)	11.00 (4.00)	44.00 (40.00)
Min – Max	3.00 – 69.00	5.00 – 37.00	3.00 – 69.00

Tabel 34 – media și mediana de vârstă a pacienților cu splenectomie pentru AHAI și  $\beta$  Talasemie Majora. Lot A (splenectomie subtotală) = 7 pacienți; Lot B (splenectomie totală) = 23 pacienți

Diagnostic	Lot de Pacienti
AHAI – Nr (%)	18 / 30 (60.00)
$\beta$ Talasemie Majora	12 / 30 (40.00)

Tabel 35 – distribuția pacienților în funcție de tipul de anemie hemolitică a pacienților din studiul 2

Se observă din boxplotul (Figura 38) următor că vârsta pacienților din lotul cu splenectomie subtotal semnificativ mai mic; această observație se încadrează în datele existente în literatura de specialitate, care recomandă chirurgia conservatoare mai ales la tineri și copii.

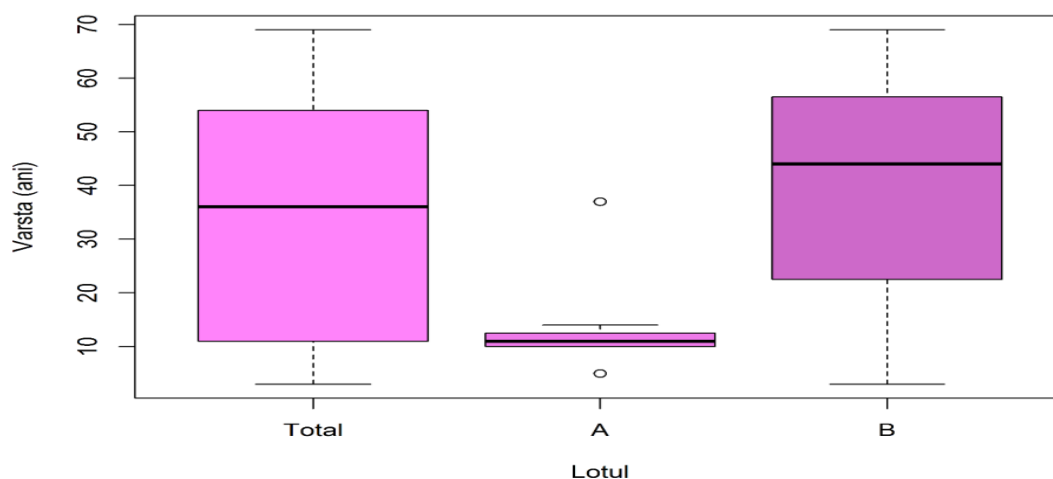


Figura 38 – boxplot comparativ între pacienții din cele două loturi, din punct de vedere al vârstei Total n=30. Lot A (splenectomie subtotală) = 7 pacienți; Lot B (splenectomie totală) = 23 pacienți

În lotul total de pacienți 14 (46.67%) au fost operați deschiși, 13 (43.33%) au fost operați laparoscopic, 3 (10.00%) au fost operați robotic, în lotul A 1 (14.29%) a fost operat deschiși și 6

(85.71) au fost operați laparoscopic, în lotul B 7 (30.43%) au fost operați laparoscopic, 3 (13.04%) au fost operați robotic și 13 (56.52%) au fost operați deschis.

Majoritatea pacienților cu talasemi au fost supuși splenectomiei totale. La momentul operației, 12 dintre ei prezentau splenomegalie, 4 cu hipersplenism asociat și doi hemocromatoză. La trei bolnavi s-a decelat litiază biliară, iar în două cazuri a fost realizată colecistectomia în același timp cu splenectomia. Doi adulți din studiu au prezentat infarcte splenice la momentul operației. Într-un singur caz s-a conservat splina accesorie, pentru a putea constitui suficient parenchim cât să conserve funcția imună. Într-un singur caz a avut loc o sângerare importantă, dar care a fost controlată intraoperator, ulterior cu evoluție favorabilă. La cele trei splenectomii subtotale a fost prezervat polul inferior datorită anatomiei vasculare care permitea acest lucru.

Toți pacienții au fost externați la 5-7 zile de la operație. Nu au fost raportate complicații pe termen scurt. Pacienții sunt în continuare monitorizați de către pediatru sau hematolog, primind transfuzii regulate și tratament cu chelatori de fier pentru tratarea hemocromatozei.

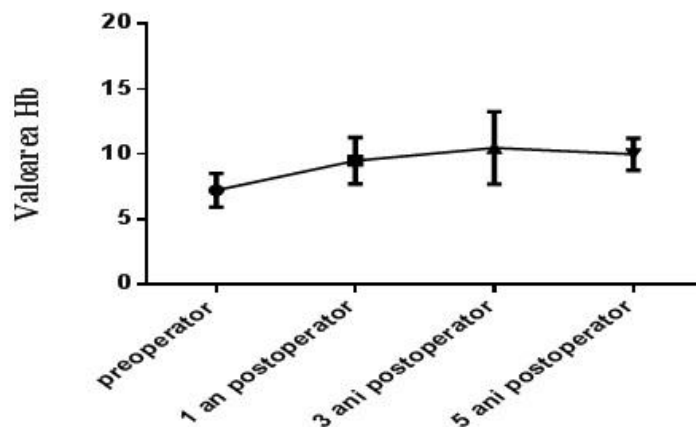
În cazul celor cu AHAI, din nou, majoritatea bolnavilor au fost supuși splenectomiei totale. La momentul intervenției, 12 dintre ei prezentau splenomegalie și doi hipersplenism. În două cazuri, AHAI a fost secundară leucemiei limfoide cronice și unul secundar limfomului malign non-hodgkin. La 3 pacienți a fost decelată litiaza biliară și au fost colecistectomizați în același timp cu splenectomia. Nu au fost înregistrate complicații imediate sau pe termen lung.

Design-ul studiului a fost similar cu cel al studiului anterior, astfel că și algoritmul de analiză folosit a fost identic.

### **Analiza RMANOVA pentru valoarea hemoglobinei:**

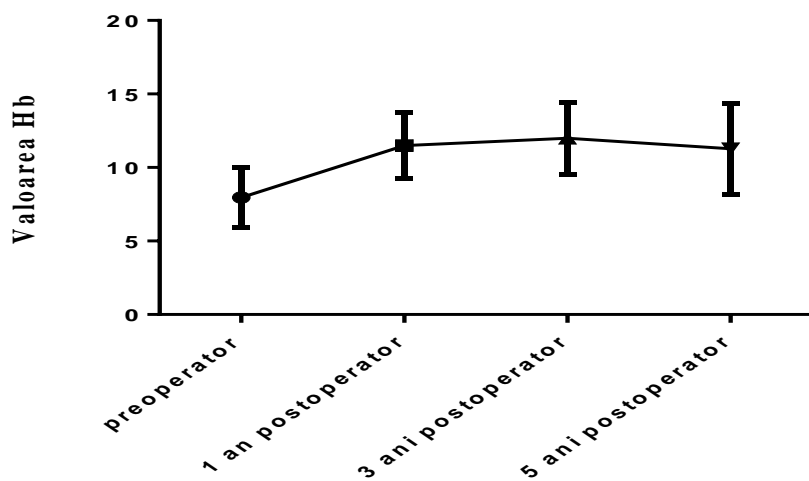
Hemoglobina are o tendință de creștere după splenectomie, care se menține și la 3 și 5 ani după operație. Crește până la un anumit nivel după care se menține în platou în jurul valorii respective. (Figura 39, 40)

**Dinamica hemoglobinei la bolnavii cu beta-talasemie după splenectomie**



**Figura 39-dinamina valorilor hemoglobinei la pacienții cu talasemie (n=12)**

**Dinamica hemoglobinei la bolnavii cu AHAI după splenectomie**



**Figura 40 - dinamina valorilor hemoglobinei la pacienții cu AHAI (n=18)**

Hemoglobina are o valoare medie preoperatorie de  $8.20 \pm 1.28$ g/dl, care la 1 an după splenectomie crește la  $12.49 \pm 1.73$ g/dl, la 3 ani ajunge la  $12.49 \pm 1.73$  g/dl, iar la 5 ani este de  $11.47 \pm 2.18$  g/dl.

<b>Momentul Masurarii</b>	<b>Medie ± D.S</b>
<b>Preoperator</b>	8.20 ± 1.28
<b>T1</b>	11.31 ± 1.96
<b>T2</b>	12.36 ± 1.91
<b>T3</b>	12.49 ± 1.73
<b>T4</b>	12.22 ± 1.63
<b>T5</b>	11.47 ± 2.18

**Tabel 36 – media și deviația standard pentru valorile hemoglobinei (n=30) T1=la un an postoperator; T2=la doi ani postoperator, T3= la trei ani postoperator, T4= la patru ani postoperator, T5= la cinci ani postoperator**

Analiza comparativă RMNAVOVA arată diferențe semnificative din punct de vedere statistic între determinările efectuate preoperator față de cele de la un an, 3 ani și 5 ani ( $p < 0.0001$ ). Nu apare diferență semnificativă între determinările postoperatorii, pentru că se menține o tendință favorabilă de creștere a hemoglobinei, iar valorile se mențin de la un moment dat în platou. (Tabel 38)

Testul este cu semnificație statistică ( $p < 0.01$ ), în continuare fiind prezentate testele T perechi pentru contraste (au fost omise testele fără semnificație statistică)

<b>Contrast</b>	<b>Valoare p</b>	<b>Diferenta [IC95%]</b>
<b>Preop – T1</b>	< 0.0001	-3.11 [-4.16 la -2.05]
<b>Preop – T2</b>	< 0.0001	-4.15 [-5.21 la -3.10]
<b>Preop – T3</b>	< 0.0001	-4.28 [-5.34 la -3.23]
<b>Preop – T4</b>	< 0.0001	-4.01 [-5.06 la -2.96]
<b>Preop – T5</b>	< 0.0001	-3.26 [-4.31 la -2.21]
<b>T1 – T3</b>	0.0183	-1.17 [-2.23 la -0.12]

**Tabel 38 – analiza comparativă RMNAVOVA pentru valorile hemoglobinei pe parcursul a 5 ani de urmărire la pacienții incluși în studiu (n=30); reprezentarea grafică a rezultatelor în figura 41**

Boxploturile următoare (Figura 41) reprezintă grafic evoluția valorilor hemoglobinei pe parcursul evoluției.

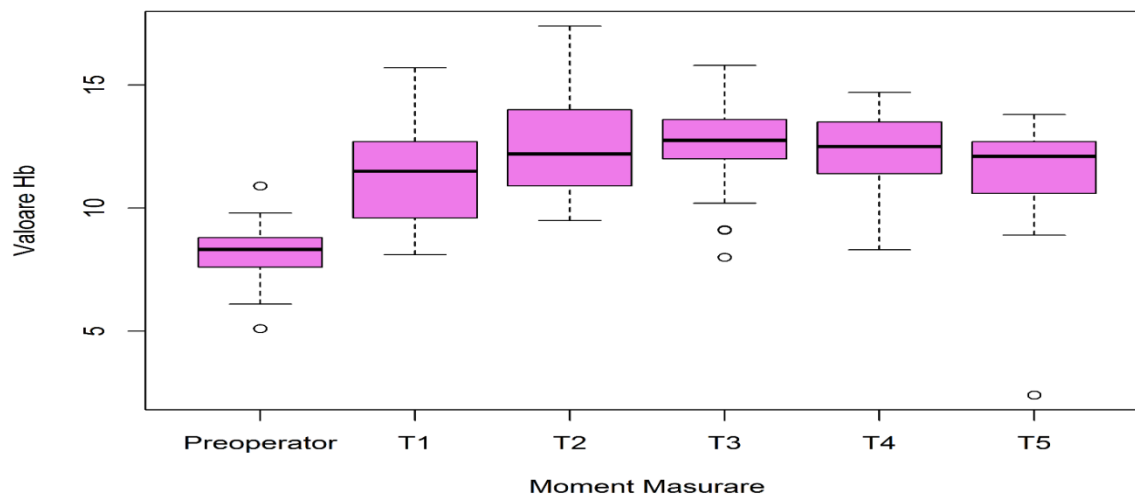


Figura 41 - boxplot ce prezintă evoluția valorii hemoglobinei în funcție de momentul măsurării - T1=la un an postoperator; T2=la doi ani postoperator, T3= la trei ani postoperator, T4= la patru ani postoperator, T5= la cinci ani postoperator

Splenectomia îmbunătățește valorile hemoglobinei indiferent de modalitatea de abord sau de tipul de operație (nu pare a influența evoluția hemoglobinei ( $p > 0.05$ )).

Se folosește o regresie lineară cu efecte mixte (se compară modalitățile de abord și tipul de operație), pentru a demonstra statistic afirmația de mai sus:

Variabila	Valoare p	Coefficient [IC95%]
Splenectomie Totala	0.5610	-0.32 [-1.41 la 0.75]

Tabel 33 - regresie lineară ce arată că tipul de operație nu influențează dinamica hemoglobinei (n=23)

### Analiza RMANOVA pentru valoarea bilirubinei totale și indirecte:

Ca și în cazul sferocitozei ereditare, și bilirubina totală și indirectă sunt influențate de splenectomie. Media bilirubinei totale înainte de operație a fost de  $3.32 \pm 1.15$  mg/dl. Aceasta a

scăzut la  $1.35 \pm 0.88$  mg/dl la 1 an după splenectomie, la  $1.21 \pm 0.59$  mg/dl la 3 ani, ajungând la  $1.08 \pm 0.45$  mg/dl la 5 ani după intervenția chirurgicală.

Media și deviația standard la momentele măsurării:

Momentul Masurarii	Medie $\pm$ D.S
<b>Preoperator</b>	$3.32 \pm 1.15$
<b>T1</b>	$1.35 \pm 0.88$
<b>T2</b>	$1.16 \pm 0.48$
<b>T3</b>	$1.21 \pm 0.59$
<b>T4</b>	$1.10 \pm 0.67$
<b>T5</b>	$1.08 \pm 0.45$

**Tabel 39** – media și deviația standard pentru valorile bilirubinei totale (n=30). T1=la un an postoperator; T2=la doi ani postoperator, T3= la trei ani postoperator, T4= la patru ani postoperator, T5= la cinci ani postoperator

Analiza comparativă RMNAVOVA arată diferențe semnificative din punct de vedere statistic între determinările efectuate preoperator față de toate determinările până la 5 ani ( $p < 0.0001$ ). Nu apare diferență semnificativă între determinările postoperatorii, petru că se menține o tendință favorabilă de scădere a bilirubinei indirecte iar valorile se mențin de la un moment dat în platou. (Tabel 41, Figura 42).

Testul este cu semnificație statistică ( $p < 0.01$ ); în continuare fiind prezentate testele T perechi pentru contraste, pentru diferențele cu semnificație statistică:

Contrast	Valoare p	Diferenta [IC95%]
<b>Preop – T1</b>	$< 0.0001$	1.96 [1.50 la 2.42]
<b>Preop – T2</b>	$< 0.0001$	2.16 [1.70 la 2.61]
<b>Preop – T3</b>	$< 0.0001$	2.11 [1.65 la 2.56]
<b>Preop – T4</b>	$< 0.0001$	2.22 [1.76 la 2.67]
<b>Preop – T5</b>	$< 0.0001$	2.23 [1.77 la 2.69]

**Tabel 41** – analiza comparativă RMNAVOVA pentru valorile bilirubinei totale pe parcursul a 5 ani de urmărire la pacienții incluși în studiu (n=30); reprezentarea grafică a rezultatelor în figura 42; T1=la un an postoperator; T2=la doi ani postoperator, T3= la trei ani postoperator, T4= la patru ani postoperator, T5= la cinci ani postoperator

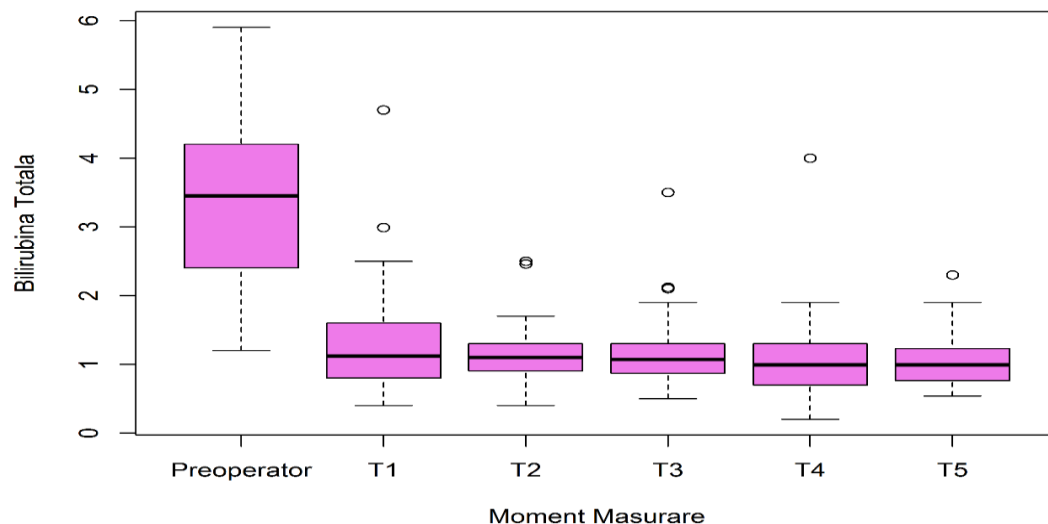


Figura 42 - boxplot ce prezintă o comparație a evoluției valorilor bilirubinei totale în funcție de momentul măsurării - T1=la un an postoperator; T2=la doi ani postoperator, T3= la trei ani postoperator, T4= la patru ani postoperator, T5= la cinci ani postoperator

Bilirubina indirectă are aceeași dinamică ca și cea totală, adică tendința la scădere. Se observă că față de valorile preoperatorii ( $2.66 \pm 1.27$  mg/dl), în determinările până la 5 ani după operație are loc o normalizare acestora ( $0.62 \pm 0.40$  mg/dl). (Tabel 42)

Media și deviația standard la momentele măsurării:

Momentul Masurării	Medie ± D.S
<b>Preoperator</b>	$2.66 \pm 1.27$
<b>T1</b>	$0.98 \pm 0.88$
<b>T2</b>	$0.72 \pm 0.46$
<b>T3</b>	$0.74 \pm 0.47$
<b>T4</b>	$0.64 \pm 0.55$

Tabel 42 – media și deviația standard pentru valorile bilirubinei indirecte (n=30) - T1=la un an postoperator; T2=la doi ani postoperator, T3= la trei ani postoperator, T4= la patru ani postoperator

Analiza comparativă RMNAVOVA arată diferențe semnificative din punct de vedere statistic între determinările efectuate preoperator față de toate determinările până la 5 ani ( $p < 0.0001$ ). Nu apare diferență semnificativă între determinările postoperatorii, pentru că se menține

o tendință favorabilă de scădere a bilirubinei indirecte iar valorile se mențin de la un moment dat în platou. (Tabel 44).

Testul este cu semnificație statistică ( $p < 0.01$ ); în continuare fiind prezentate testele T perechi pentru contraste, pentru diferențele cu semnificație statistică:

Contrast	Valoare p	Diferenta [IC95%]
Preop – T1	< 0.0001	1.67 [1.19 la 2.15]
Preop – T2	< 0.0001	1.93 [1.45 la 2.41]
Preop – T3	< 0.0001	1.91 [1.43 la 2.39]
Preop – T4	< 0.0001	2.01 [1.53 la 2.49]
Preop – T5	< 0.0001	2.05 [1.57 la 2.54]

Tabel 44 – analiza comparativă RMNAVOVA pentru valorile bilirubinei totale pe parcursul a 5 ani de urmărire la pacienții incluși în studiu (n=30); reprezentarea grafică a rezultatelor în figura 43; T1=la un an postoperator; T2=la doi ani postoperator, T3= la trei ani postoperator, T4= la patru ani postoperator, T5= la cinci ani postoperator

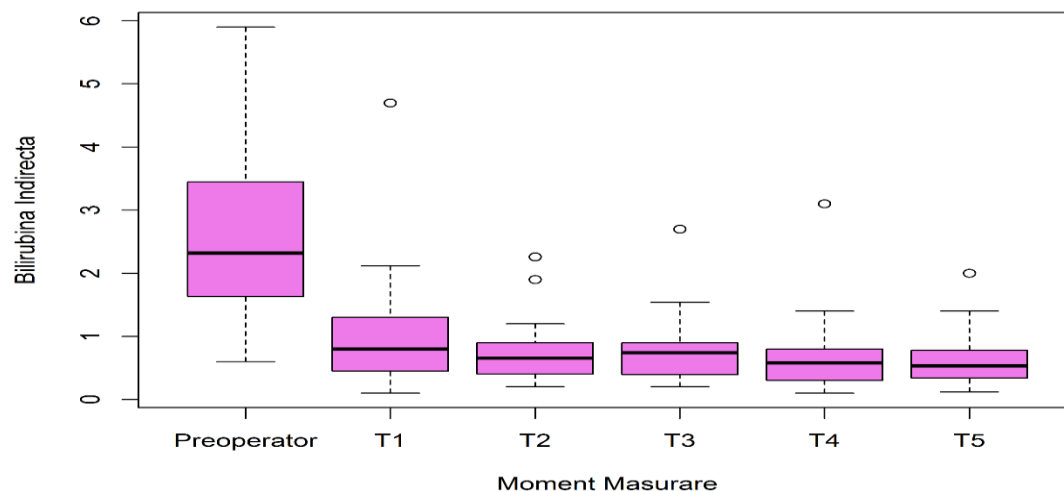


Figura 43 - boxplot ce prezintă o comparație a evoluției valorilor bilirubinei indirecte în funcție de momentul măsurării (n=30) - T1=la un an postoperator; T2=la doi ani postoperator, T3= la trei ani postoperator, T4= la patru ani postoperator, T5= la cinci ani postoperator

Splenectomia îmbunătățește valorile bilirubinei indirecte și totale indiferent de modalitatea de abord sau de tipul de operație ( $p > 0.05$ ). (Tabel 45, 46)

Se folosește o regresie lineară cu efecte mixte (se compară modalitățile de abord și tipul de operație), pentru a demonstra statistic afirmația de mai sus:

Analiză pentru valorile bilirubinei totale:

Variabila	Valoare p	Coefficient [IC95%]
<b>Splenectomie Totala</b>	0.9290	0.01 [-0.41 la 0.44]

Tabel 45 – regresie lineară ce arată că tipul de operație nu influențează dinamica bilirubinei totale (n=23)

Analiză pentru valorile bilirubinei indirecte:

Variabila	Valoare p	Coefficient [IC95%]
<b>Splenectomie Totala</b>	0.6300	0.09 [-0.29 la 0.48]

Tabel 46 – regresie lineară ce arată că tipul de operație nu influențează dinamica bilirubinei indirecte (

#### Analiza RMANOVA pentru numărul de trombocite:

Ca și în cazul sferocitozei ereditare, numărul de trombocite este influențat în mod favorabil de splenectomie, la cazurile de pacienți ce au prezentat trombocitopenie prin hipersplenism. Media valorilor înainte de operație a fost de  $242.66 \pm 72.07$  mg/dl. Aceasta a crescut la  $572.20 \pm 231.21$  mg/dl la 1 an după splenectomie și rămân în jurul acestor valori în următorii ani (Tabel 47); 3 dintre pacienți care au dezvoltat valori peste 800.000, necesitând tratament antiagregant pentru a preveni complicațiile trombotice.

Media și deviația standard la momentele măsurării:

Momentul Masurarii	Medie $\pm$ D.S
<b>Preoperator</b>	$242.66 \pm 72.07$
<b>T1</b>	$572.20 \pm 231.21$
<b>T2</b>	$573.96 \pm 178.54$
<b>T3</b>	$523.90 \pm 196.23$
<b>T4</b>	$501.46 \pm 175.96$
<b>T5</b>	$498.53 \pm 185.15$

Tabel 47 – media și deviația standard pentru valorile trombocitelor (n=30), T1=la un an postoperator; T2=la doi ani postoperator, T3= la trei ani postoperator, T4= la patru ani postoperator, T5= la cinci ani postoperator

Analiza comparativă RMNAVOVA arată diferențe semnificative din punct de vedere statistic între determinările efectuate preoperator față de toate determinările postoperatorii ( $p < 0.0001$ ). (Tabel 49, Figura 44 ).

Testul este cu semnificație statistică ( $p < 0.01$ ), în continuare fiind prezentate testele T perechi pentru contraste, pentru diferențele cu semnificație statistică:

<b>Contrast</b>	<b>Valoare p</b>	<b>Diferenta [IC95%]</b>
<b>Preop – T1</b>	< 0.0001	-329.53 [-424.84 la -234.22]
<b>Preop – T2</b>	< 0.0001	-331.30 [-426.61 la -235.98]
<b>Preop – T3</b>	< 0.0001	-281.23 [-376.54 la -185.92]
<b>Preop – T4</b>	< 0.0001	-258.80 [-354.11 la -163.48]
<b>Preop – T5</b>	< 0.0001	-255.86 [-351.17 la -160.55]

Tabel 49– analiza comparativă RMNAVOVA pentru valorile trombocitelor pe parcursul a 5 ani de urmărire la pacienții incluși în studiu (n=30); reprezentarea grafică în figura 44; T1=la un an postoperator; T2=la doi ani postoperator, T3= la trei ani postoperator, T4= la patru ani postoperator, T5= la cinci ani postoperator

În mod evident excizia totală a țesutului splenic determină o creștere mai semnificativă a numărului de trombocite, față de cei cu chirurgie conservatoare. Acest fapt a reieșit și în urma analizei statistice; s-a folosit regresia lineară cu efecte mixte, cu un  $p < 0.01$ , semnificativ statistic. (Tabel 50)

<b>Variabila</b>	<b>Valoare p</b>	<b>Coefficient [IC95%]</b>
<b>Splenectomie Totala</b>	0.0028	167.55 [67.44 la 267.65]

Tabel 50 – regresie lineară ce arată că tipul de operație nu influențează dinamica trombocitelor (n=30)

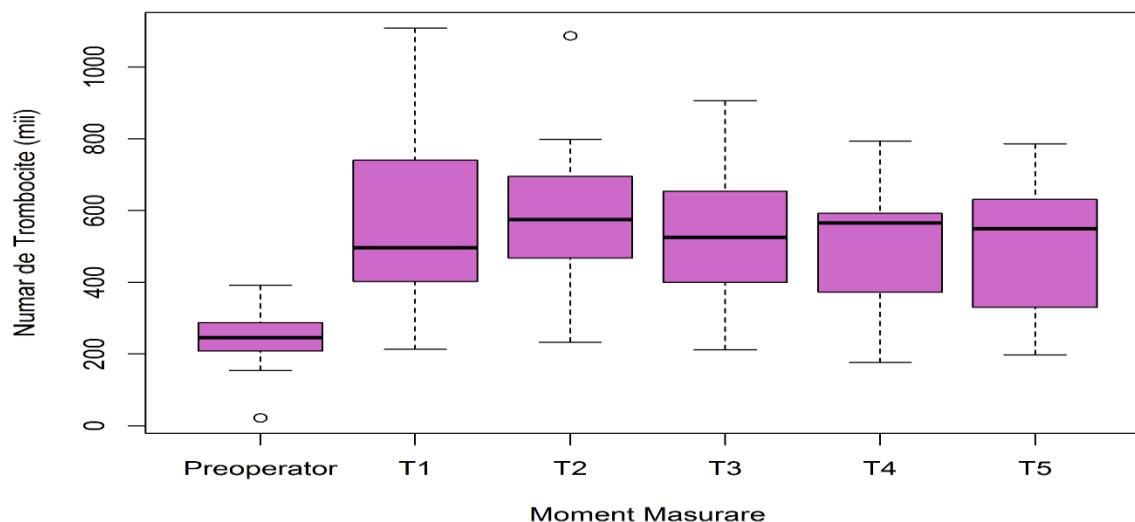


Figura 44 - boxplot ce prezintă o comparație a evoluției valorilor trombocitelor în funcție de momentul măsurării n=(30) - T1=la un an postoperator; T2=la doi ani postoperator, T3= la trei ani postoperator, T4= la patru ani postoperator, T5= la cinci ani postoperator

### Analiza RMANOVA pentru leucocite:

Se observă că media numărului de leucocite este în limite normale preoperator, iar după operație, o tendință de creștere până peste limita superioară a normalului la unele determinări. Valorile mai mari întâlnite la unii pacienți s-au întâlnit doar reactiv postsplenectomie sau în urma unor infecții intercurrente pe parcursul evoluției. (Tabel 51, Figura 45).

Momentul Masurarii	Medie ± D.S
Preoperator	10.55 ± 6.81
T1	11.49 ± 6.72
T2	15.01 ± 10.82
T3	15.64 ± 14.34
T4	12.43 ± 6.09
T5	11.66 ± 6.18w

Tabel 51 – media și deviația standard pentru valorile leucocitelor (n=30) - T1=la un an postoperator; T2=la doi ani postoperator, T3= la trei ani postoperator, T4= la patru ani postoperator, T5= la cinci ani postoperator

Testul Mauchly este semnificativ ( $p < 0.05$ ); pentru ajustare se folosește corecția Huynh-Feldt.

Statistica	Valoare p
<b>0.025</b>	<b>&lt; 0.0001</b>

Tabel 52 – Testul Mauchly pentru valorile leucocitelor (n=30)

Analiza comparativă RMNAVOVA nu arată diferențe semnificative din punct de vedere statistic între determinările efectuate preoperator față de cele de la 3 ani ( $p > 0.0001$ ). Nu apare diferență semnificativă nici între determinările postoperatorii.

Contrast	Valoare p	Diferența [IC95%]
<b>Preop – T3</b>	<b>0.0168</b>	<b>-5.09 [-9.60 la -0.58]</b>

Tabel 53 – analiza comparativă RMNAVOVA pentru valorile leucocitelor pe parcursul a 3 ani de urmărire (n=30)

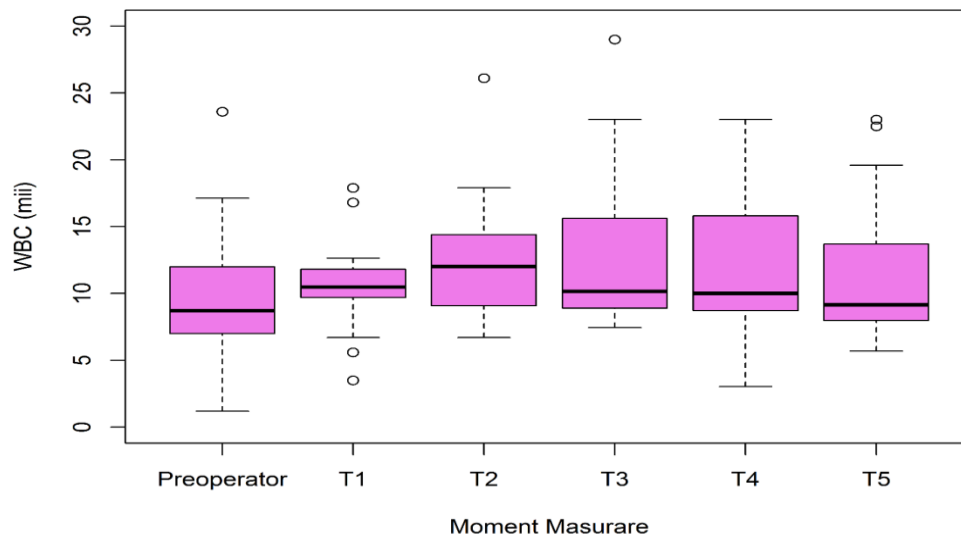


Figura 45 - boxplot ce prezintă o comparație a evoluției valorilor leucocitelor în funcție de momentul măsurării (n=30) - T1=la un an postoperator; T2=la doi ani postoperator, T3= la trei ani postoperator, T4= la patru ani postoperator, T5= la cinci ani postoperator

Pentru a vedea importanța tipului de operație, se folosește o regresie lineară cu efecte mixte (comparația este între splenectomia totală vs subtotală):

Variabila	Valoare p	Coefficient [IC95%]
<b>Splenectomie Totala</b>	0.1366	4.62 [-1.28 la 10.54]

Tabel 54 – regresie lineară ce arată că tipul de operație nu influențează dinamica leucocitelor (n=23)

Tipul de operație nu influențează evoluția numărului de leucocite ( $p > 0.05$ )

### Analiza RMANOVA pentru numărul de limfocite:

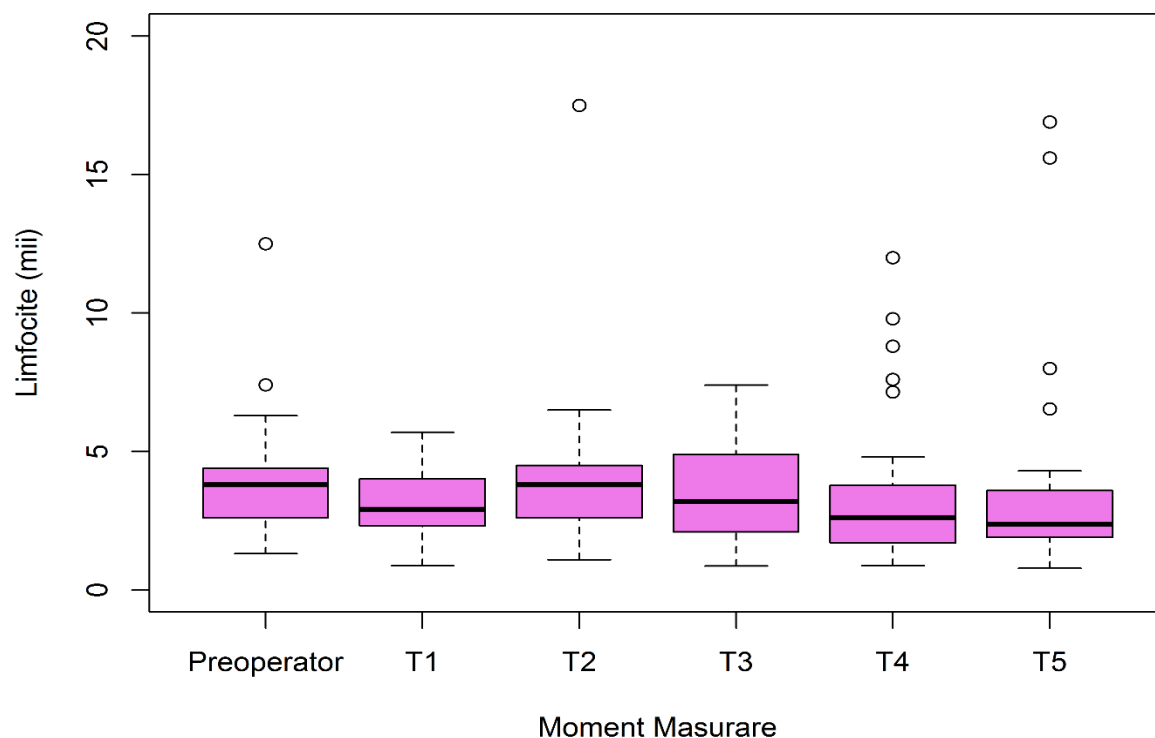
Se observă că media numărului de leucocite este în limite normale preoperator, iar după operație, o tendință de creștere până peste limita superioară a normalului la unele determinări. Valorile mai mari întâlnite la unii pacienți s-au întâlnit doar reactiv postsplenectomie sau în urma unor infecții intercurrente pe parcursul evoluției. (Tabel 55, Figura 46).

Media și deviația standard la momentele măsurării:

Momentul Masurarii	Medie ± D.S
<b>Preoperator</b>	3.85 ± 2.17
<b>T1</b>	3.65 ± 3.51
<b>T2</b>	4.63 ± 4.81
<b>T3</b>	5.07 ± 7.00
<b>T4</b>	3.59 ± 2.77
<b>T5</b>	3.68 ± 3.73

Tabel 55 – media și deviația standard pentru valorile limfocitelor (n=30) - - T1=la un an postoperator; T2=la doi ani postoperator, T3= la trei ani postoperator, T4= la patru ani postoperator, T5= la cinci ani postoperator

Boxploturile urmatoare reprezintă grafic evoluția valorilor monocitelor pe parcursul evoluției:



**Figura 46 - boxplot ce prezintă o comparație a evoluției valorilor limfocitelor în funcție de momentul măsurării (n=30) - T1=la un an postoperator; T2=la doi ani postoperator, T3= la trei ani postoperator, T4= la patru ani postoperator, T5= la cinci ani postop**

Analiza RMANOVA pentru numarul de monocite:

Se observă că media numărului de monocite este relativ scăzută preoperator, explicabil prin hipersplenismul manifest la unii dintre pacienți, iar după operație, o tendință de creștere până peste valorile normale. Valorile mai mari întâlnite la unii pacienți cu splenectomie subtotală arată cel mai probabil reactivitatea sistemului imun înnașcut conservat, în fața unor agresiuni de natură infecțioasă. (Tabel 58).

<b>Momentul Masurarii</b>	<b>Medie ± D.S</b>
<b>Preoperator</b>	0.59 ± 0.51
<b>T1</b>	1.14 ± 1.52
<b>T2</b>	1.25 ± 1.53
<b>T3</b>	1.33 ± 1.92
<b>T4</b>	0.84 ± 0.63
<b>T5</b>	0.86 ± 0.81

**Tabel 58 – media și deviația standard pentru valorile monocitelor (n=30) - - T1=la un an postoperator; T2=la doi ani postoperator, T3= la trei ani postoperator, T4= la patru ani postoperator, T5= la cinci ani postoperator**

Analiza comparativă RMNAVOVA arată diferențe semnificative din punct de vedere statistic între determinările efectuate preoperator față de la 3 ani și 5 ani ( $p < 0.05$ ). Nu apare diferență semnificativă între determinările postoperatorii, pentru că se menține o tendință favorabilă de creștere a hemoglobinei, iar valorile se mențin de la un moment dat în platou. (Tabel 38).

Testul este cu semnificație statistică ( $p < 0.05$ ), în continuare fiind prezentate testele T perechi pentru contraste, pentru diferențele cu semnificație statistică:

<b>Contrast</b>	<b>Valoare p</b>	<b>Diferenta [IC95%]</b>
<b>Preop – T3</b>	0.0210	-0.73 [-1.40 la -0.07]

**Tabel 60 – analiza comparativă RMNAVOVA pentru valorile monocitelor pe parcursul a 3 ani de urmărire (n=30)**

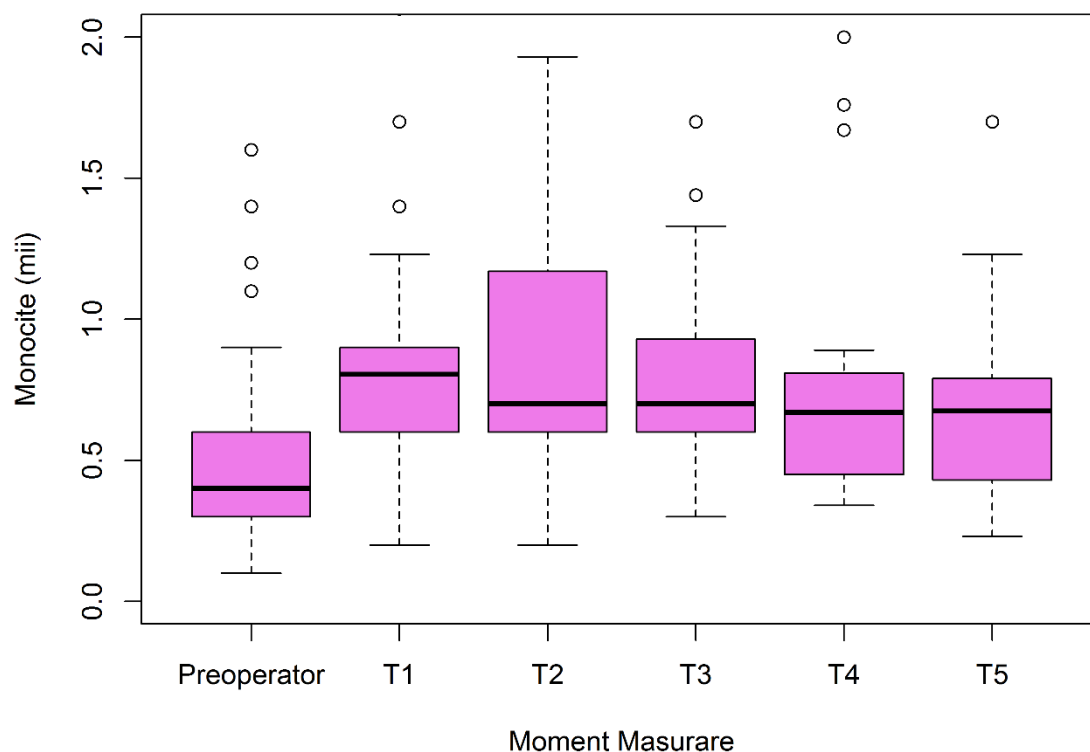


Figura 47 - boxplot ce prezintă o comparație a evoluției valorilor reticulocitelor în funcție de momentul măsurării (n=30) - T1=la un an postoperator; T2=la doi ani postoperator, T3= la trei ani postoperator, T4= la patru ani postoperator, T5= la cinci ani postoperator

Pentru a vedea importanța tipului de operație, se folosește o regresie lineară cu efecte mixte (comparația este splenectomie totală vs subtotală) și se observă că acesta nu influențează valorile monocitelor. ( $p > 0.005$ )

Variabila	Valoare p	Coefficient [IC95%]
Splenectomie Totala	0.3540	0.39 [-0.42 la 1.22]

Tabel 61 – regresie lineară ce arată că tipul de operație nu influențează dinamica monocitelor (n=23)

## Metanaliza

### a. Hemoglobina

Toate studiile incluse în metaanaliză au raportat o creștere a nivelului hemoglobinei după splenectomie, până la atingerea unei valori normale. Nouă articole au raportat că valorile se modifică la un an, atât după splenectomia totală cât și cea subtotală.

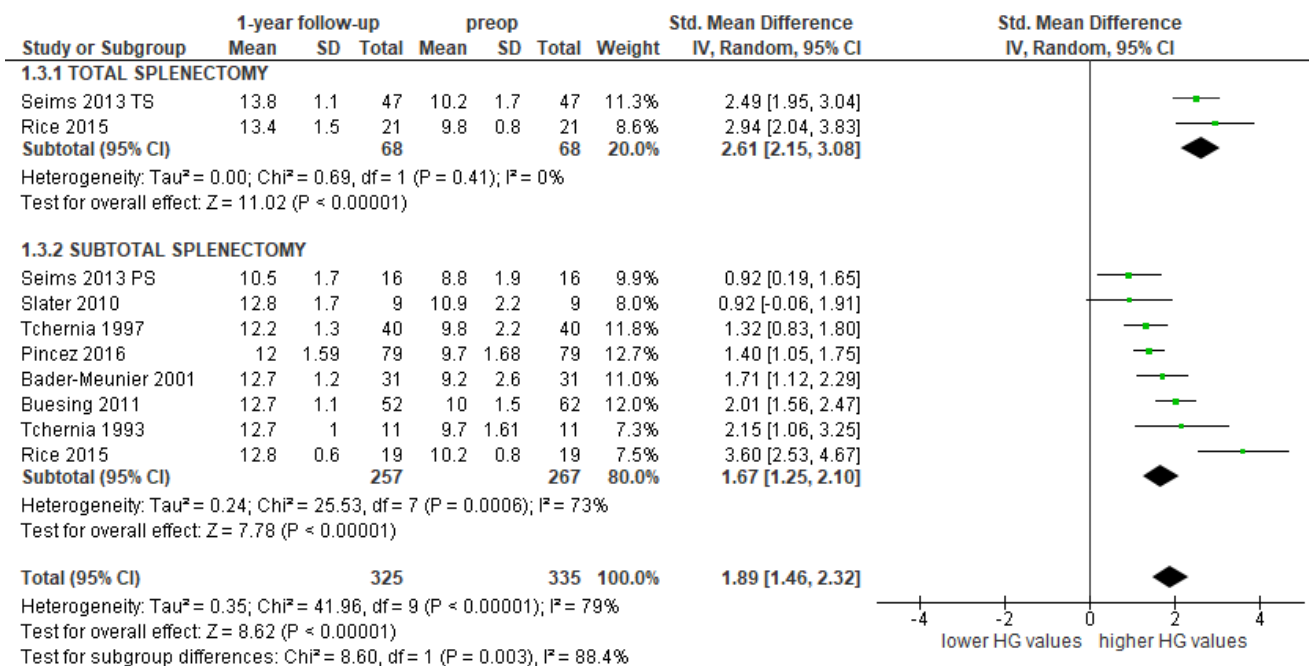


Figura 48 – metanaliza comparativă între evoluția valorilor hemoglobinei după splenectomia totală față de cea subtotală la un an de la operație

După splenectomia totală hemoglobina a crescut în medie cu 2.61 g/dl (95% CI: 2.15-3.08 g/dl; p < 0.001), iar în cazul celei subtotale cu 1.67 g/dl (95% CI: 1.25 – 2.10 g/dl; p < 0.001). (Figura 48) Doar trei articole au raportat date despre evoluția valorilor hemoglobinei la 3 și la 5 ani după splenectomia subtotală, dar nu am găsit nici unul în acest sens după splenectomia totală. (Figura 49, 50)

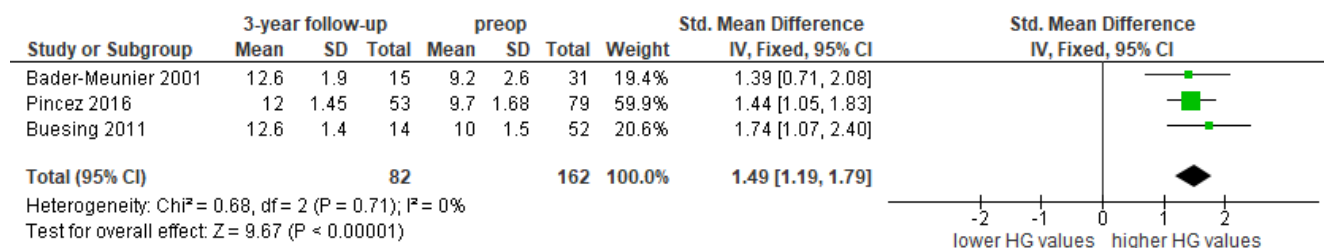


Figura 49– evoluția valorilor hemoglobinei la 3 ani după splenectomie subtotală

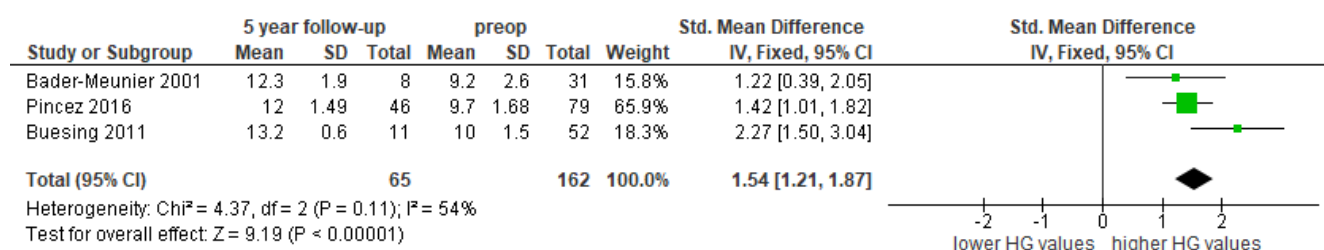
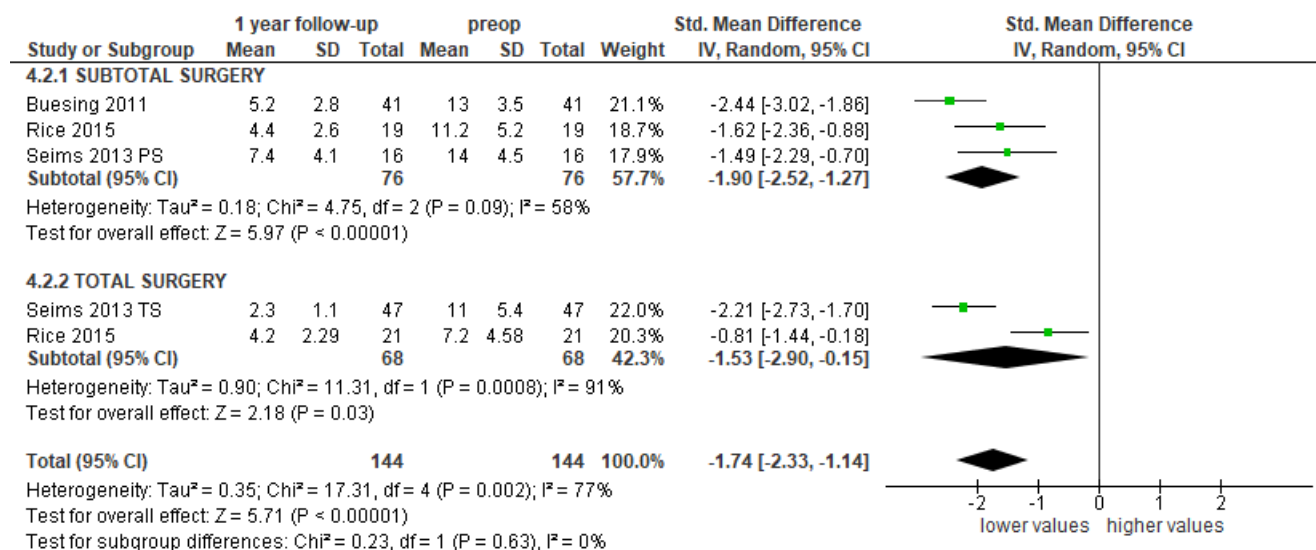


Figura 50 - evoluția valorilor hemoglobinei la 3 ani după splenectomie subtotală

La urmărirea la 3 ani (Figura 49) după splenectomia subtotală se observă o creștere a hemoglobinei cu o medie de 1.49 g/dl (95% CI: 1.19 – 1.79; p < 0.001), în timp ce la 5 ani (Figura 50) îmbunătățirea a fost cu o medie de 1.54 g/dl (95% CI: 1.21 – 1.87g/dl; p < 0.001).

## b. Reticulocite

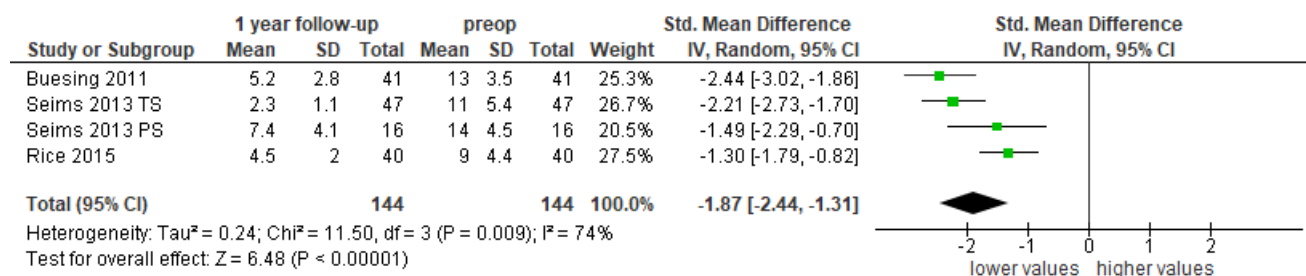
Au fost incluse în metanaliză patru studii ce raportau valorile reticulocitelor după splenectomie. Toate articolele au raportat o scădere a procentului de reticulocite la un an de la operație, atât după splenectomia totală, dar și cea subtotală.



**Figura 51 – metanaliza comparativă între evoluția valorilor reticulocitelor după splenectomia totală față de cea subtotală la un an de la operație**

După splenectomia totală a avut loc o scădere cu o medie de 1.53% (95% CI: -2.90% to -0.15%), iar după cea subtotală de -1.90% (95% CI: -2.52% to -1.27%). (Figura 51)

La un an de la intervenția chirurgicală s-a identificat o scădere a procentului de reticulocite cu -1.87 (95%CI: -2.44% to -0.82%, p < 0.001. Deși rezultatul are semnificație statistică, se observă ca nivelul nu este unul care se încadrează ca normal. (Figura 51)



**Figura 51 – evoluția valorilor reticulocitelor la 1 an după splenectomie**

## CONCLUZII

În urma efectuării studiului, scopul principal și anume evaluarea eficienței pe termen lung splenectomiei subtotale, la pacienții cu anemii hemolitice a fost îndeplinit.

1. **Splenectomia subtotală este eficientă în tratamentul sferocitozei ereditare; determină îmbunătățirea, uneori până la normalizare a parametrilor hematologici și a valorilor bilirubinei.** Există diferențe semnificative între determinările efectuate preoperator față de cele de la un an, trei și cinci ani. În schimb, între determinările postoperatorii nu apar, pentru că se menține o tendință favorabilă de creștere a hemoglobinei și bilirubinemiei și scădere a procentului de reticulocite, iar valorile se mențin de la un moment dat în platou.
2. **Evoluția pacienților cu sferocitoză ereditară după splenectomie este favorabilă pe termen lung.** Parametrii hematologici și valorile bilirubinei se mențin în limite cvasinormale și la determinările de la 3 și 5 ani, inclusiv pe o perioadă mai lungă de timp, de până la 10 ani, cum a fost cazul unora dintre cei incluși în studiu
3. **Splenectomia este eficientă în tratamentul  $\beta$ -talasemiei și anemiei hemolitice autoimune îmbunătățind parametrii hematologici și bilirubina.** Se observă de asemenea diferențe cu semnificație statistică între valorile de dinainte de operație și cele de la un an, trei și cinci ani după. Se menține o evoluție favorabilă pe parcursul celor minim 5 ani de urmărire.
4. **Parametrii hematologici se îmbunătățesc la pacienții cu anemii hemolitice, indiferent de modalitatea de abord folosită, deschisă sau minim-invazivă.** Valorile hemoglobinei, reticulocitelor, trombocitelor sau ai altor indici hematologici studiați și ai bilirubinei s-au îmbunătățit la toți pacienții din studiu, indiferent de modalitatea de abord. Nu au existat diferențe semnificative între grupurile operate deschis și minim-invaziv.
5. **Rezoluția anemiei și dispariția sau scăderea necesarului de transfuzii a determinat îmbunătățirea calității vieții.** La unii dintre copii s-a observat o ameliorare a

**parametrilor psihosomatici (capacitatea de concentrare și efort; recuperarea creșterii în înălțime și greutate**

- 6. Nici un pacient cu splenectomie subtotală nu a dezvoltat până la finalul urmăririi vreoa complicație tardivă infecțioasă și de natură trombembolică**

## **BIBLIOGRAFIE**

1. Kaushansky K, Lichtman M, Beutler E, Kipps T, Prchal J, Seligsohn U. Williams Hematology. McGraw-Hill Professional. 2010. 2460 p.
2. Bolton-Maggs PHB, Langer JC, Iolascon A, Tittensor P, King MJ. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis - 2011 update. Br J Haematol. 2012;156(1):37–49.
3. Bolton-Maggs PHB, Stevens RF, Dodd NJ, Lamont G, Tittensor P, King MJ. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis. Br J Haematol. 2004;126(4):455–74.
4. Miraglia del Giudice E, Iolascon A, Pinto L, Nobili B, Perrotta S. Erythrocyte membrane protein alterations underlying clinical heterogeneity in hereditary spherocytosis. Br J Haematol [Internet]. 1994;88(1):52–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7803256>
5. Kasper et. al. Harrison's Principles of Internal Medicine. Harrison's Principles of Internal Medicine. 2005. 287 p.
6. Schröter W, Kashnitz E. Diagnosis of hereditary spherocytosis in newborn infants. J Pediatr. 1983;103(3):460–3.
7. Mohandas N, Clark MR, Jacobs MS, Shohet SB. Analysis of factors regulating erythrocyte deformability. J Clin Invest. 1980;66(3):563–73.
8. Wolfe LC, John KM, Falcone JC, Byrne AM, Lux SE. A genetic defect in the binding of protein 4.1 to spectrin in a kindred with hereditary spherocytosis. N Engl J Med [Internet]. 1982;307(22):1367–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6215583>
9. Hassoun H, Vassiliadis JN, Murray J, Njolstad PR, Rogus JJ, Ballas SK, et al. Characterization of the underlying molecular defect in hereditary spherocytosis associated with spectrin deficiency. Blood [Internet]. 1997;90(1):398–406. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9207476>
10. Jarolim P, Murray JL, Rubin HL, Taylor WM, Prchal JT, Ballas SK, et al. Characterization of 13 novel band 3 gene defects in hereditary spherocytosis with band 3 deficiency. Blood [Internet]. 1996;88(11):4366–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8943874>

11. Weledji EP. Benefits and risks of splenectomy. Vol. 12, International Journal of Surgery. 2014. p. 113–9.
12. Hoepfer MM, Niedermeyer J, Hoffmeyer F, Flemming P, Fabel H. Pulmonary hypertension after splenectomy? *Ann Intern Med.* 1999;130(6):506–9.
13. Schilling RF, Gangnon RE, Traver M. Arteriosclerotic events are less frequent in persons with chronic anemia: Evidence from families with hereditary spherocytosis. *Am J Hematol.* 2006;81(5):315–7.
14. Dragomir M, Emil Dragoş G, Elena Manga G, A. Călin G, Vasilescu C. Patients After Splenectomy: Old Risks and New Perspectives. *Chirurgia (Bucur)* [Internet]. 2016;111(5):393. Available from: <http://www.revistachirurgia.ro/pdfs/2016-5-393.pdf>
15. Bader-Meunier B, Gauthier F, Archambaud F, Cynober T, Mi?lot F, Dommergues JP, et al. Long-term evaluation of the beneficial effect of subtotal splenectomy for management of hereditary spherocytosis. *Blood.* 2001;97(2):399–403.
16. Rice HE, Oldham KT, Hillery C a, Skinner M a, O'Hara SM, Ware RE. Clinical and hematologic benefits of partial splenectomy for congenital hemolytic anemias in children. *Ann Surg* [Internet]. 2003;237(2):281–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1522140&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
17. Buesing KL, Tracy ET, Kiernan C, Pastor AC, Cassidy LD, Scott JP, et al. Partial splenectomy for hereditary spherocytosis: A multi-institutional review. *J Pediatr Surg.* 2011;46(1):178–82.
18. Pincez T, Guitton C, Gauthier F, De Lambert G, Picard V, Fénéant-Thibault M, et al. Long-term follow-up of subtotal splenectomy for hereditary spherocytosis: A single-center study. *Blood.* 2016;127(12):1616–8.
19. Vasilescu C, Stanciulea O, Tudor S. Laparoscopic versus robotic subtotal splenectomy in hereditary spherocytosis. Potential advantages and limits of an expensive approach. *Surg Endosc Other Interv Tech.* 2012;26(10):2802–9.
20. Birgens H, Frederiksen H, Hasselbalch HC, Rasmussen IH, Nielsen OJ, Kjeldsen L, et al. A phase III randomized trial comparing glucocorticoid monotherapy versus glucocorticoid and rituximab in patients with autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol.* 2013;163(3):393–9.
21. Lechner K, Jäger U. How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults. Vol. 116, *Blood.* 2010. p. 1831–8.
22. Simionescu N., Aburel V., Ciobanu M., Curelaru I., Marin I. Arterial segments of the spleen in man anatomical basis of controlled partial splenectomy. *Rum Med Rev.* 1959 Oct-Dec; 3 :6-9.
23. Michels NA (1948) Variations in the blood-supply of the liver, gall bladder, stomach, duodenum, pancreas and spleen; 200 dis-sections. *Am J Med Sci* 216:115
24. Pandey, Shailendra & Bhattacharya, S & Mishra, R.N. & Shukla, Vijay. (2004). Anatomical variations of the splenic artery and its clinical implications. *Clinical anatomy*

- (New York, N.Y.). 17. 497-502. 10.1002/ca.10220.
25. Spring DW. 1984. Congenital absence of the splenic artery. *Cardiovasc Intervent Radiol* 7:303–305.
  26. Borley NR, McFarlane JM, Ellis H. 1995. A comparative study of the tortuosity of the splenic artery. *Clin Anat* 8:219–221.
  27. Jauregui E. 1999. Anatomy of the splenic artery. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba* 56:21–41.
  28. Egorov V, Yashina N, Zhurenkova T, Petukhova M, Starostina N, Zarinskaya S, Dmitriyeva K, Shevchenko T, Petrov, R. (2011). Spleen-Preserving Distal Pancreatectomy with Resection of the Splenic Vessels. Should One Rely on the Short Gastric Arteries?. *JOP : Journal of the pancreas*. 12. 445-57.
  29. Ferrone, C.R., Konstantinidis, I.T., Sahani, D.V., Wargo, J.A., Castillo, C.F., & Warshaw, A.L. (2011). Twenty-three years of the Warshaw operation for distal pancreatectomy with preservation of the spleen. *Annals of surgery*, 253 6, 1136-9.
  30. Miura, Fumihiko et al Is spleen-preserving distal pancreatectomy with excision of the splenic artery and vein feasible?. *Surgery*, Volume 150, Issue 3, 572
  31. Petroianu A (1996) Subtotal splenectomy for treatment of patients with myelofibrosis and myeloid metaplasia. *Int Surg* 81:177–179
  32. Vasilescu, C., Stanciulea, O., Tudor, S., Stanescu, D., Colita, A., Stoia, R., Coriu, D., Colita, A., Arion, C. - Laparoscopic subtotal splenectomy in hereditary spherocytosis: to preserve the upper or the lower pole of the spleen? *Surg Endosc*, 2006, 20(5):748-752.
  33. Vasilescu, C., Stanciulea, O., Arion, C. - Laparoscopic subtotal splenectomy in hereditary spherocytosis. *Surg.Endosc.*, 2007, 21:1678.
  34. Skandalakis, P.N., Colborn, G.L., Skandalakis, L.J., Richardson, D.D., Mitchell, W.E., & Skandalakis, J.E. (1993). The surgical anatomy of the spleen. *The Surgical clinics of North America*, 73 4, 747-68.
  35. Mebius RE, Kraal G. Structure and function of the spleen *Nat Rev Immunol* 2005; 5: 606-16
  36. Altamura M, Caradonna L, Amati L, Pellegrino NM, Urgesi G, Miniello S. Splenectomy and sepsis: the role of the spleen in the immune-mediated bacterial clearance *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2001; 23: 153-61
  37. Ilkins, B.S. and Right, D.H. *Illustrated Pathology of the Spleen*, Cambridge University Press New York 2003.

