

TALASEMİ VE ORAK HÜCRE ANEMİSİNDE HİPERKOAGÜLABİLİTE, İZLEM, ÖNLEM VE TEDAVİ

Prof. Dr. Tansu SİPAHİ

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı
e-mail: tansusipahi@hotmail.com

ABSTRACT

There have been numerous reports of thromboembolic complications associated with thalassemia and sickle cell disease (SCD). Haemostatic anomalies found in thalassaemic and sickle cell patients suggest the existence of a chronic hypercoagulable state. There are signs of in vivo platelet activation and increased circulating aggregates, shortened platelet survival, increased urinary excretion of thromboxane A2 and prostacyclin metabolites, decreased levels of natural anticoagulants such as protein C and protein S and an elevated plasma level of TAT complex, loss of membrane phospholipid asymmetry in erythroid cells.

Patients with SCD exhibit high plasma levels of markers of thrombin generation, decreased of natural anticoagulant proteins, abnormal activation of the fibrinolytic system, and increased tissue factor expression. Platelets and other cellular elements are cronically activated. Defining a role for hypercoagulability in SCD requires further understanding of its pathogenesis.

Venous thrombosis is more prevalent in β -TI patients who are not receiving regular transfusions and who have undergone splenectomy. So splenectomized TI patients should be considered at risk of thrombosis and should have prophylaxis when they are exposed to transient thrombotic risk factors (surgery, immobilization, pregnancy). Thalassaemia major patients who had developed an acute thrombotic events should be considered for prolonged antithrombotic therapy.

GİRİŞ

Talasemi ve orak hücre anemisi(OHA) herediter hemolitik anemilerin en sık rastlanan formlarıdır. Talasemi Hb A nın alfa veya beta zincirlerinden birinin tam veya parsiyel olarak sentezlenememesi sonucu gelişir.OHA ise β -globin zincirinde tek bir mutasyon (6 Glu→Val) sonucu gelişir. Farklı fizyopatolojileri olmasına rağmen her iki hastalıkta hastalarda biokimyasal ve klinik olarak hiperkoagülabilité bulguları vardır.

TALASEMİDE HİPERKOAGÜLABİLİTE

Yoğun tedavilerle talasemili hastaların beklenen yaşam süreleri uzatılmış, bunun yanısıra yeni komplikasyonlar ortaya çıkmıştır. Özellikle son yıllarda talasemili hastalarda tromboembolik (TE) olay insidansının normal popülasyondan daha yüksek olduğu vurgulanmaktadır. Periferik arterial veya venöz trombozlar olduğu kadar, geçici ve tekrarlayan iskemik serebral ataklar ve inme atakları tanımlanmıştır (1, 2). 1980'lerin sonunda talasemi majorlü (TM) hastaların, survival ve ölüm nedenleri ile ilgili İtalya'da yapılan bir çalışmada transfüzyon bağımlı hastalarda primer ölüm nedeni olarak venöz tromboemboli (VTE) %2,5 oranında bulunmuştur (3). Michaeli ve ark., beta talasemi majorlu hasta gruplarında tromboembolik komplikasyonları %4 olarak bildirmişlerdir (4). Ülkemizde yapılan 11 merkezli bir çalışmada (The Turkish Thalassaemia Study Group) talasemili (TM ve talasemi intermedia: TI) hastalarda tromboemboli insidansı %3.27 olarak bildirilmiştir (5).

Pignatti ve ark. İtalya'da 9 talasemi merkezini içeren çalışmalarında TE epizotlarını TM'lu hastalarda %3.95, TI'lı hastalarda %9.61 oranında bildirmişlerdir(2). Gene aynı grubun çok geniş bir seriyi

(N=1073 hasta) içeren yayınlarında trombozis, %4,1 oranında primer ölüm nedeni olarak bildirilmiştir (6).

Talasemili hastalarda kan transfüzyonunu takiben hipertansiyon, konvülsiyon ve serebral hemoraji bildirilmiştir (7). Özellikle hematokritleri hızlı arttırılan hastalar tromboz riski altındadır. Ayrıca herhangi bir nörolojik semptomu olmayan hastalarda bile MRI incelemesi ile iskemik lezyonlar saptanmıştır. T1'li bir grup hastada yapılan çalışmada MRI incelemesi ile hastaların %37'sinde iskemik lezyonlar saptanmış, bu durum hastanın Hb düzeyi ile ters orantılı, yaşı ile doğru orantılı olarak bulunmuştur(8).

Birçok ülkeden TM ve T1'li hastalarda derin ven trombozu (DVT), pulmoner emboli (PE) ve tekrarlayan arteriyel oklüzyonlar bildirilmiştir. Bazı vakalarda tromboz spontandır ve bilinen risk faktörü yoktur, bazı hastalarda ise splenektomi sonrası gelişen trombositoz venöz tromboz gelişimine neden olmaktadır.

Cappellini ve ark. yaptıkları çalışmada splenektomili ve splenektomisz TM ve T1'li hastalarda VTE prevalansını araştırmışlar, T1'li hastalarda %29, düzenli transfüzyon alan TM'lu hastalarda %2 oranında bulmuşlardır (9). Splenektomi ile birlikte trombositoz olması tromboza meyilde önemli ancak splenektomili TM'lu hastalarda trombositoz olmasına rağmen TE riski azdır.

Talasemili hastalarda fazla demir yükü nedeniyle uzun süreli yüksek dozda deferoxamine tedavisi kullanmak gerektiğinde, santral venöz kateter uygulaması yapılmaktadır. Ancak bu uygulama da VTE için bir risk oluşturmaktadır. Nitekim yapılan bir çalışmada TM'lu hastalarda santral venöz katetere bağlı tromboz riski %35 oranında bulunmuştur (10).

TM ve T1'li hastalarda asemptomatik pulmoner vasküler hastalıklar olabileceği düşünülmektedir. Bu hastaların birçoğunda pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp yetmezliği gösterilmiştir. Sağ ventrikül disfonksiyonunun sol ventrikül bozukluğundan önce görülmesi, akciğerlerde mikroembolizasyon sonucu gelişen pulmoner hipertansiyona bağlı olabileceğini düşündürmüştür. Gerçekten de yapılan otopsilerde pulmoner arterlerde yüksek oranda trombotik lezyonların görüldüğü ve kor pulmonalenin geliştiği bildirilmiştir (11). Pulmoner hipertansiyon özellikle adult beta talasemi hastalarında % 10-74 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (12)

Son yıllarda 8860 beta talasemili hastayı içeren Akdeniz bölgesi ve İran'da yapılan çalışmada TM de % 1.65, T1 da % 4 oranında trombotik olay prevalansı bildirilmiştir (13).

Talasemilerde venöz ve arteriyel trombotik olaylar yeteri kadar önemle dikkate getirilmemiştir. Ancak son yıllarda daha özenle üzerinde durulmaya başlanmış, bu konuya açıklık getirmek amacıyla çeşitli araştırmalar planlanmıştır.

TALASEMİLERDE HEMOSTATİK DEĞİŞİKLİKLER

Trombosit aktivasyonu

1970'li yıllarda β -TM'lü hastalarda ADP, epinefrin ve kollajene defektif trombosit agregasyon yanıtı bildirilmiş, hastaların çoğunda kolay morarma, sık burun kanaması gibi yakınmalar olduğu rapor edilmiştir (14). Daha sonraki yıllarda trombosit kinetik çalışmaları yapıldığında dolaşımda trombosit agregasyonunun arttığı, trombosit ömrünün kıaldığı bildirilmiştir (15).

Kronik trombosit aktivasyonunun varlığı için, idrarda Thromboxane A2 (TXA2), prostasiklin (PGI2) metabolitleri ölçüldüğünde TM ve T1'li hastalarda 4-10 kat idrar ekskresyonlarının arttığı gösterilmiştir (16). Kronik trombosit aktivasyonunun varlığını göstermek için bir başka yol da flow sitometrik analizdir. CD62P (P selectin) ve CD63 (trombosit aktivasyon markırları) değerleri artmış olarak bulunur.

Endotel, monosit, granülosit aktivasyonu

Talasemili hastaların plazma ve serumlarında endotelial adezyon proteinlerinin (ICAM-1, ELAM-1, VCAM-1, vWF ve trombomodulin) artmış düzeyleri endotel aktivasyonunu veya hasarını

düşündürmektedir. TM ve T1'lı hastaların eritrositlerinin (KK) normal KK'lere göre endotel hücrelerine adezyonununun 10-25 kat arttığı gösterilmiştir (17).

Talasemi ve SCD'de monosit aktivasyonu da endotel aktivasyonu veya hasarında önemli rol oynar. Talasemilerde ayrıca aktive olmuş granülositler hiperkoagülabilité durumuna ve endotel hasarına eşlik ederler. Monositlerin ve granülositlerin fagositik fonksiyonlarının arttığı, bunun akciğerde hasar verici etkisinin olduğu bildirilmiştir. Lökosit filtrelerinin kullanımı ile akciğer fonksiyon testlerinde belirgin düzelme saptanmıştır.

Talasemik KK'lerin hiperkoagülyasyonda rolleri

Normal KK'lerde membran fosfolipidleri (fosfatidiletanolamin:PE, fosfatidilserin: PS) membran iskelet proteinleri (özellikle spektrin) ile direkt interaksiyon gösterirler, ATP bağımlı olarak dış tabakadan iç membran tabakasına doğru yer değiştirirler. Yaşlı KK'lerde dış tabakada yüksek oranda PS vardır ve bu o hücrenin tanınmasını sağlar, RES tarafından ortadan kaldırılır (18). Talasemik hastaların KK'lerinde membran fosfolipit asimetrisi gösterilmiştir (19). Serbest Fe'e bağılı membran lipid peroksidasyonu KK lipidlerinde anormalliğe neden olur. Membrana bağılı hemikromlar çok artar, membran band 3 proteini oksidasyon sonucu agregasyona uğrar. KK'ler endotel hücrelerine tutunur. Ayrıca negatif yüklü fosfolipidler trombin jenerasyonunu artırır, bunun sonucunda fibrinojen – fibrin oluşumu, trombosit aktivasyonu ve trombus formasyonuna neden olur (18-20).

Plazma hiperkoagülyasyon markırları

Trombin-AT (TAT) kompleksi β -TM'lu erişkin ve çocuk hastalarda artmış olarak bulunmuştur (21). Splenektomili T1'lı hastalarda ise F1,2, fibrinopeptid A (FPA), plazma D-dimer düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (9).

Koagülyasyon faktörleri ve inhibitörleri

Birçok araştırmacı talasemide koagülyasyon faktörleri, koagülyasyon inhibitörleri ve fibrinolitik sistem komponentlerinin düzeylerinde önemli değişiklikler yayınlamışlardır. Plazma protrombin düzeyi düşük, FV, VII, X ve plazminojen düzeyleri normal bulunmuştur (21). Koagülyasyon inhibitörleri Pr C ve Pr S düzeyleri de talasemili erişkin ve çocuklarda anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bazı talasemik hastalarda AT III düzeyleri de düşük bulunmasına rağmen genellikle normal olarak rapor edilmiştir (9, 18, 21).

Heparin kofaktör II (HC II) düzeyinin düşük olmasının tromboz riskini artırdığı bilinmektedir, yine talasemik hastalarda düşük olarak rapor edilmiştir (20).

Hiperkoagülabilitenin, genetik temeli açısından; konjenital trombofilik mutasyonlar FVL, MTHFR C677T, PT G20210A mutasyonları prevalansında artma bulunmamıştır (22,23). Venöz trombozlarda FVL ve PT mutasyonlarının birlikte olması, VTE riskini 20 kat artırmaktadır. Aynı durum talasemili hastalarda da söz konusudur. TM ve konjenital trombofilik mutasyonlar birlikte varsa, zaten zeminde kronik bir hiperkoagülabilité durumu olması nedeniyle, bu hastalara uzun süreli antikoagülan tedavi önerilmektedir.

Özet olarak; çeşitli laboratuvar testleri sonucunda talasemili hastalarda kronik hiperkoagülabilité durumunun olduğu bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda kronik bir trombosit aktivasyonunun olduğu ve dolaşımda agregatlarının arttığı, trombosit ömrünün kıaldığı, idrarda tromboxane A2 ve prostasiklin metabolitlerinin arttığı, doğal antikoagülanların (Pr C ve Pr S) düzeylerinin plazmada azaldığı, TAT kompleksinin arttığı, KK membran bozuklukları gösterilmiştir. Venöz trombozis splenektomili ve düzenli transfüzyon almayan T1'lı hastalarda daha fazla görülmektedir. Az gelişmiş ülkelerde, düzenli transfüzyon almayan TM'lü hastalarda da VTE riskinin fazla olduğu bildirilmiştir. Geçici trombotik risk faktörlerine (ör. cerrahi, immobilizasyon, gebelik gibi) maruz kalan yüksek riskli T1'lı hastalara son yıllarda antitrombotik tedavi önerilmektedir. TM'lü hastalarda da akut trombotik olay geliştiğinde antitrombotik tedavi daha uzun süre kullanılmalıdır.

Sonuç olarak talasemili hastalarda TE açısından dikkatli olunmalı, trombotik olaylar hiperkoagülabilité durumu ile açıklansa da, hastalar trombotik risk faktörleri açısından araştırılmalı ve TE geliştiğinde antitrombotik tedavi daha uzun süre kullanılmalıdır.

ORAK HÜCRE ANEMİSİNDE HİPERKOAGÜLABİLİTE

Orak hücre anemisi (OHA) Hb S varlığı ile karakterize bir hastalıktır. Hemolitik ve vazo-okluziv komplikasyonları gayet iyi bilinir. Hastalar çeşitli trombotik komplikasyonların riski altındadır. Eşlik eden trombozla birlikte büyük damar tıkanması sonucu gelişen iskemik inme OHA li hastalarda sıklıkla görülür. Otopsi serilerinde pulmoner vasküler yatakta yeni ve eski trombuslar görülmüştür. Retrospektif bir çalışmada 40 yaşın altında pulmoner emboli %0.44, normal populasyonda %0.12 bulunmuş, ancak DVT prevalansında fark saptanmamıştır(24,25). Gebeliğe bağlı VTE de OR= 6.7 bulunmuş, OHA olması çok önemli bir risk faktörü olarak vurgulanmıştır. Ayrıca OHA taşıyıcılarında da risk 2 kat fazla (OR=2) olarak bulunmuştur. Taşıyıcılarda PE riski DVT dan daha fazladır(25).

Patogenez

Bu hastalıkta hemostazın bütün komponentlerinde, trombosit fonksiyonları, prokoagulan, antikoagulan ve fibrinolitik sistemde değişiklikler olmaktadır(26,27). Bu bilgilerin sonucunda OHA sıklıkla hiperkoagulabil bir durum olarak adlanır. Normal membran fosfolipid asimetrisinin kaybı kırmızı kürelerin matur hücreler, RNA ihtiva eden retikülositler ve transferin-pozitif "stress" eritrositlerinde görülür. Normalde PS hücre membranının iç tabakasında bulunur, kolin ihtiva eden fosfolipidler ör. Fosfotidil kolin ve sfingomyelin dış mono tabakadadır. Bu membran asimetrisi ATP-bağımlı aminofosfolipid translocase (veya flipase) ile sağlanır. Flipase PS ve fosfotidil etanolamini dış yüzeyden iç yüzeye taşır. Anormal PS sickle eritrositlerde oraklaşmaya neden olur. Hb S in polimerizasyonu ve depolimerizasyonu mikrovezikül oluşumu ile sonuçlanır. Oksidatif stres sonucu flipase aktivitesinin azalması anormal PS yerleşimine yol açar. Bu anormal PS, apopitoz sırasında hücrenin ortadan kaldırılmasına yol açar. PS nin eksternal yerleşimi orak hücrelerinin adeziv özelliğini değiştirir ve OHA de görülen hemostatik değişiklikler olur. OHA li hastalarda görülen stroke riski artışı buna eşlik eder. PS karşılaşması ve hemostatik değişikliklerle ilgili birçok data vardır(26-30):

Plazma protrombin F1,2 düzeyi dolaşımdaki PS-pozitif KK sayısı ile orantılı bulunmuş, D-dimer ve PAP kompleksi arasında korelasyon bulunmamıştır. Orak hücrelerin yüksek miktarda Hb F ihtiva etmesi PS karşılaşmasında ve flip-flopta koruyucu bir rol oynayacağı düşünülüyor. Yeni bir çalışmada tip II PS nin in vitro endotelial TF salınımını 2 kat arttırdığı saptanmıştır. OHA li hastalarda tip II PS pozitif KK ile hem hemoliz artmakta hem de hiperkoagulabilite eşlik etmektedir(26). OHA taşıyıcılarında da TAT kompleksi, F1,2 ve D-dimerin arttığı bildirilmiştir(31).OHA de inflamatuvar durum da hiperkoagulasyona eşlik etmektedir.Farelerde pulmoner venlerde TF salınımı artmıştır. İskemi-reperfüzyon hasarının OHA de koagülasyon aktivasyonunun patofizyolojisinde rol oynayabileceği ileri sürülmektedir.

Doku faktörü (TF) salınımının artması

TF-FVIIa kompleksi hemostazın fizyolojik başlatıcısıdır.OHA'li hastalarda dolaşımda endotel hücrelerinden TF ün anormal salınımı gösterilmiştir, bu ağırlı epizotlarda daha da artmaktadır. Sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında OHA'li hastalarda dolaşımda TF antijen ve TF prokoagulan aktivitesinin arttığı görülmüştür. Trombin, IL-1, tümör nekrozis faktör(TNF) ve endotoksin OHA'li hastalarda artmakta, bu faktörler de TF salınımının artmasına neden olmaktadır(26).

Antikoagulan proteinler ve trombin jenerasyon markırlarında değişiklikler

Trombin jenerasyon markırları F1,2 ve TAT kompleksleri krizsiz dönemde artmış olarak bulunmuştur. Benzer şekilde PAP kompleksi, D-dimer, Fibrinopeptid A da artmıştır. Ağrılı

epizotlarda fibrinolitik aktivitenin arttığı (D-dimer düzeyinde artış) saptanmıştır. OHA de doğal antikoagülan proteinler, protein C ve S ağırsız ve ağırlı kriz dönemlerinde de azalmıştır. Damar içinde TF salınımının fazla artması trombin jenerasyonuna ve kronik koagülasyon aktivasyonuna neden olur. Membran PS ile karşılaşmaya bağlı olarak protein S in oraklaşan eritrositlere bağlanması artmaktadır. Antifosfolipid antikorları ile protein S'in β 2-glikoprotein 1bağlanmasının inhibisyonu ile sonuçlanır. Serin proteaz inhibitörü (SERPIN) heparin kofaktör II düzeyi de OHA'li hastalarda azalmıştır. Antifosfolipid ak.ları relatif olarak yüksek bulunmuştur. Homozigot OHA de (Hb SS) özellikle PS'e karşı olan antifosfolipid otoak. subtiplerinin düzeyi artmış, Hb SC de ise normal olarak bulunmuştur. Hb SS li hastalarda PS e karşı ak ile plazma D-dimer arasında güçlü bir korelasyon bulunmuş, bu da anti-PS ak.larının OHA de koagülasyon aktivasyonunda önemli rolü olduğunu düşündürmüştür.

Trombositler, endotelial hücreler ve mikropartiküller

OHA sinde dolaşımdaki trombositler kronik olarak aktiftir. Bu da OHA sinde hiperkoagulabilite durumuna eşlik eder. Dolaşımdaki genç, metabolik olarak aktif trombositler sayıca artmıştır. Trombosit agonistler trombin, ADP, epinefrinin plazma düzeyleri artmıştır. Akım Sitometrisinde CD62P (P-Selektin) ve CD40L ekspresyonları artmış bulunmuştur. Trombospondin, plıt F4, β -tromboglobulin, plıt-derive plazma sCD40L düzeyleri de artmıştır. NO düzeyinde azalma plıt aktivasyonu patogenezinde önemli olabilir. Akut ağrı ataklarında trombosit sayısında ve yaşam süresinde azalma gözlenmiştir. Ayrıca ataklarda trombosit aktivasyonu ve dolaşımdaki endotel hücreleri de artmaktadır.ICAM 1, VCAM 1,E-Selektin, P-Selektin adezyon markırları salınımı artar. Bu hücreler anormal TF salınımı sağlar. Dolaşımdaki endotel hücrelerinde TF mRNA pozitif ve TF antijeni ile mRNA ekspresyonu arasında korelasyon vardır. Dolaşımda KK, trombosit, endotel hücresi ve monositler gibi hücrelerden aktivasyon ve apoptozisi takiben küçük membrandan türeyen veziküllere mikropartiküller(MP) denir(32). OHA de total MP ve TF pozitif MP sayıları artmıştır, akut ağırlı epeizotlarda daha da artar. Bu TF pozitif MP ler KK ve trombositlerden değil, endotel hücreleri ve monositlerden türerler. Sonuç olarak plazma koagülasyon aktivasyon markırları örneğin D-dimer, TAT, F1.2 ; total MP, total TF pozitif MP, monosit-derive TF pozitif MP, KK-derive MP artışları ile koreledir. Bütün bu veriler de MP lerin OHA li hastalardaki hiperkoagülabilitede rolü olduğunu düşündürmektedir.

OHA deki hiperkoagülabilitede tedavi

OHA li hastalarda laboratuvar ve klinik olarak birçok hiperkoagülabilite delilleri olsa da, hastalarda antikoagülanlar ve antiplatelet ajanlar kullanılarak yapılan klinik çalışmalar vazo-okluziv komplikasyonların tedavisi veya önlenmesinde yararı konusunda yol gösterici olmamıştır. Ancak bu çalışmaların çoğu çok iyi kontrollü çalışmalar değildir. Bu hastalarda tedavi modelleri hemostatik sistemi etkiliyor gibi görülmektedir. Profilaktik eritrosit transfüzyonu OHA li hastalarda inme riskini anlamlı olarak azaltıyor gibi görülmektedir. Ayrıca hidroksiüre ve decitabin ile tedavinin de trombin jenerasyon plazma markırlarını azalttığı görülmüştür. Hidroksiüre etkinliğini fetal Hb seviyesini artırarak göstermektedir. Hidroksiüre ağırlı kriz, akut göğüs sendromu, hospitalizasyon ve kan transfüzyon sıklığını azaltmaktadır. Ek olarak hidroksiüre alan hastaların eritrositleri daha az olarak trombospondine bağlanmaktadır. Ve bu hastaların kan örneklerinde daha düşük D-dimer seviyesine rastlanmaktadır.

Antitrombosit ajanlar

OHA de kullanımı ile ilgili çok az rapor vardır. Ticlopidinin 6 aylık tedaviyi takiben akut ağrı epizotlarının ağırlığını, süresini ve sıklığını azalttığı görülmüştür. Antitrombosit ajanların trombosit aktivasyonunu ve/veya CD40L salınımını inhibe ettiği, bu nedenle vazo-okluziv komplikasyonların tedavisi veya önlenmesinde yararlı olabileceğini düşündürmüştür.

Antikoagülan ajanlar: OHA de antikoagülanların kullanılması ile ilgili birçok çalışma varsa da ya küçük yada kontrollü değildir. Acenocoumarol kullanımının trombin jenerasyon ürünlerini azalttığı görülmüş, ancak ağrı epizotlarının sıklığını azaltmamıştır(33). Mini doz unfraaksiyone heparin ağrı epizotlarının ağırlığını ve sıklığını azaltmıştır.

Tartışma

Delillerin çoğu OHA de trombosit ve plazma koagülasyon aktivasyonunun arttığını göstermiştir. KK membran dış yüzeyinde PS yerleşimi ile koagülasyonun aktivasyonu, iskemi-reperfüzyon hasarı ve nitrik oksit yıkımının artması , tip II PS-pozitif eritrositlerin yıkımlarının artması ile sonuçlanır. Hala aydınlatılmamış olan "trombosit ve koagülasyonun aktivasyonu OHA patofizyolojisi ile mi ilişkili yoksa sekonder bir olay mıdır?" Bunun aydınlatılması için hayvan modelleri ile daha ileri çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Olivieri NF. The β -thalassemia. N Engl J Med 1999;341:99-109.
2. Pignatti CB, Carnelli V, Caruso V, et al. Thromboembolic events in beta thalassemia major: An Italian multicenter study. Acta Haematol 1998;99:76-79.
3. Zurlo MG, De Stefano P, Pignatti B, et al. Survival and causes of death in thalassemia major. Lancet 1989;2:27-30.
4. Michaeli J, Mittelman M, Grisar D. Thromboembolic complications in beta thalassemia major. Acta Haematol 1992; 87:71-74.
5. Akar N, Kemahli S, Uysal Z, Cin Ş. Thromboembolism in β -Thalassemia major. Acta Haematol 1998;100:166.
6. Pignatti CB, Rugolotto S, De Stefano P, et al. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. Haematologica 2004;89:1187-1193.
7. Gurgey A, Kalaycı O, Gumruk F, et al. Convulsion after blood transfusion in our beta thalassemia intermedia patients. Pediatr Hematol Oncol 1994;11:549-552.
8. Manfre L, Giarratano E, Maggio A, et al. MR imaging of the brain: findings in asymptomatic patients with thalassemia intermedia and sickle cell-thalassemia disease. Am J Roentgenol 1999;173:1477-1480.
9. Cappellini MD, Robbiolo L, Bottasso BM, et al. Venous thromboembolism and hypercoagulability in splenectomized patients with thalassemia intermedia. Br J Haematol 2000; 111: 467-73
10. Finkelstein Y, Yaniv I, Berant M, et al. Central venous line thrombosis in children and young adults with thalassemia major. Pediatr Hematol Oncol 2004; 21:375-381.
11. Sonakul D, Pacharee P, Laohapand T, et al. Pulmonary artery obstruction in thalassemia. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1990;11:516-523.
12. Aessopos A, Farmakis D. Pulmonary hypertension in beta-thalassemia. Ann N Y Acad Sci 2005; 1054:342-349.
13. Tahar A, et al. Prevalence of thromboembolic events among 8860 patients with thalassemia major and intermedia in the Mediterranean area and Iran. Thromb Haemost 2006; 96:488-491.
14. Eldor A. Abnormal platelet functions in beta thalassemia. Scand J Haematol 1978;20:447-452.
15. Eldor A, Krausz Y, Atlan H, et al. Platelet survival in patients with beta thalassemia. Am J Hematol 1989; 32:94-99.
16. Eldor A, et al. In vivo platelet activation in beta thalassemia major reflected by increased platelet-thromboxane urinary metabolites. Blood 1991; 77:1749-1753.
17. Hovav T, Goldfarb A, Artmann G, et al. Enhanced adherence of beta-thalassemic erythrocytes to endothelial cells. Br J Haematol 1999; 106:178-181.
18. Eldor A and Rachmilewitz EA. The hypercoagulable state in thalassemia. Blood 2002; 99:36-43.
19. Kuypers FA, Yuan J, Rachel A, et al. Membrane phospholipid asymmetry in human thalassemia. Blood 1998;91:3044-3051.
20. Helley D, Eldor A, Girot R, et al. Increased procoagulant activity of red blood cells from patients with homozygous sickle cell disease and β -thalassemia. Thromb Haemost 1996;76:322-327.

21. Eldor A, Durst R, Hyam E, et al. A chronic hypercoagulable state in patients with β -thalassemia major is already present in childhood. *Br J Haematol* 1999;107:739-746.
22. Kahn JE, Belot CV, Renier JL, et al. Recurrent thromboembolism in a patient with β -thalassemia major associated with double heterozygosity for factor V R506Q and prothrombin G20210A mutations. *Blood Coag Fibrinolysis* 2002;13:461-463.
23. Sabire G, Tabarki B, Saunders DE, et al. Cerebral venous sinus thrombosis in children risk factors, presentation, diagnosis and outcome. *Brain* 2005;128:477-489.
24. Stein PD, et al. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism in hospitalized patients with sickle cell disease. *Am J Med* 2006; 119:897.
25. Austin H, et al. Sickle cell trait and the risk of venous thromboembolism among African Americans. *Blood* 2007; 110:908-12.
26. Capellini MD. Coagulation in the pathophysiology of hemolytic anemias. *ASH Hematology* 2007.
27. Ataga K, et al. Beta thalassaemia and sickle cell anaemia as paradigms of hypercoagulability. *Br J Haematol* 2007; 139:3-13.
28. De Jong K, Kuypers FA. Sulphydryl modifications alter scramblase activity in murine sickle cell disease. *Br J Haematol* 2006;133:427-432.
29. Setty BN, et al. Role of erythrocyte phosphatidylserine in sickle red cell-endothelial adhesion. *Blood* 2002;99:1564-1571.
30. Ataga KI, Orringer EP. Hypercoagulability in sickle cell disease: a curious paradox. *Am J Med* 2003;115:721-728.
31. Westerman MP, et al. Coagulation changes in individual with sickle cell trait. *Am J Hematol* 2002;69:89-94.
32. Shet AS, et al. Sickle blood contains tissue factor-positive microparticles derived from endothelial cells and monocytes. *Blood* 2003;102:2678-83.
33. Schnog JB, et al. Low adjusted dose acenocoumarol therapy in sickle cell disease: a pilot study. *Am J Haematol* 2001;68:179-183.

