

TALASEMİDE TROMBOEMBOLİK KOMPLİKASYONLAR VE TEDAVİSİ

Prof. Dr. Tansu SİPAHI

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı
tansusipahi@hotmail.com

TALASEMİDE TROMBOEMBOLİK SORUNLAR VE TROMBOZ

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 da 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 arkadaşları beta talasemi majorlü hasta gruplarında tromboembolik komplikasyonları %4 olarak bildirmişlerdir (4). Ülkemizde yapılan 11 merkezli bir çalışmada (The Turkish Thalassemia Study Group) talasemili (TM ve talasemi intermedia: TI) hastalarda tromboemboli insidansı %3.27 olarak bildirilmiştir (5).

Pignatti ve arkadaşları 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 hasta grubunu (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. TI'lı 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 TI'lı 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 arkadaşları yaptıkları çalışmada splenektomili ve splenektomisiz TM ve TI'lı hastalarda VTE prevalansını araştırmışlar, TI'lı 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 Tİ'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). Son dönemde ABD de yapılan bir çalışmada TM ve Tİ'li hastalar pulmoner hipertansiyon (PAH) yönünden araştırılmış, %68'inde PAH bulunmuştur. Pulmoner hipertansiyon gelişmesinin en önemli nedeni olarak hemoliz, hemolizin neden olduğu arginin metabolizmasında bozukluk ve endotelial fonksiyon bozukluğu olduğu bildirilmiştir. Ayrıca trombosit aktivasyonu da akciğerlerde in situ tromboz gelişimine katkıda bulunmaktadır (12).

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'li hastalarda ADP, epinefrin ve kollajene defektif trombosit agregasyon yanıtı bildirilmiş, hastaların çoğunda kolay morarma, sık burun kanaması gibi yakınmalar olduğu rapor edilmiştir (13). Daha sonraki yıllarda trombosit kinetik çalışmaları yapıldığında dolaşımda trombosit agregasyonunun arttığı, trombosit ömrünün kısaldığı bildirilmiştir (14).

Kronik trombosit aktivasyonunun varlığı için, idrarda Thromboxane A2 (TXA2), prostasiklin (PGI2) metabolitleri ölçüldüğünde TM ve Tİ'li hastalarda 4-10 kat idrar ekskresyonlarının arttığı gösterilmiştir (15). 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 Tİ'li hastaların eritrositlerinin (KK) normal KK'lere göre endotel hücrelerine adezyonunun 10-25 kat arttığı gösterilmiştir (16).

Talasemi ve SCD'de monosit aktivasyonu da endotel aktivasyonu veya hasarında önemli rol oynar. Talasemilerde ayrıca aktive olmuş granülositler hiperkoagülabilite 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 hiperkoagülasyonda rolleri

Normal KK'lerde membran fosfolipidleri (fosfatidiletanolamin:PE, fosfatidilserin: PS) membran iskelet proteinleri (özellikle spektrin) ile direkt interaksyon 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 (17). Talasemik hastaların KK'lerinde membran fosfolipit asimetrisi gösterilmiştir (18). Serbest Fe'e bağlı membran lipid peroksidasyonu KK lipidlerinde anormalliğe neden olur. Membrana bağlı 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 (17-19).

Plazma hiperkoagülasyon markırları

Trombin-AT (TAT) kompleksi β -TM'lü erişkin ve çocuk hastalarda artmış olarak bulunmuştur (20). Splenektomili TI'lı hastalarda ise F1,2, fibrinopeptid A (FPA), plazma D-dimer düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (9).

Koagülasyon faktörleri ve inhibitörleri

Birçok araştırmacı talasemide koagülasyon faktörleri, koagülasyon inhibitörleri ve fibrinolitik sistem komponentlerinin düzeylerinde önemli değişiklikler yayınlamışlardır. Plazma protrombin düzeyi düşük, FV, VII, X ve plazminojen düzeyleri normal bulunmuştur (20). Koagülasyon 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, 17, 20).

Heparin kofaktör II (HC II) düzeyinin düşük olmasının tromboz riskini artırdığı bilinmektedir, yine talasemik hastalarda düşük olarak rapor edilmiştir (17).

Hiperkoagülabilitenin, genetik temeli açısından; konjenital trombofilik mutasyonlar FVL, MTHFR C677T, PT G20210A mutasyonları prevalansında artma bulunmamıştır (20). 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 (21-25).

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 kısaldığı, 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 TI'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 TI'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 tromboemboli açısından dikkatli olunmalı, trombotik olaylar hiperkoagülabilité durumu ile açıklansa da, hastalar trombotik risk faktörleri açısından araştırılmalı ve tromboemboli geliştiğinde antitrombotik tedavi daha uzun süre kullanılmalıdır.

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, Grisaru D. Thromboembolic complications in beta thalassemia major. *Acta Haematol* 1992; 87:71-74.
5. Akar N, Kemahlı 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. Singer S, Kuypers FA, Styles L, et al. Pulmonary hypertension in Thalassemia: Association with platelet activation and hypercoagulable state. *Am J Hematol* 2006; 81:670-675.
13. Eldor A. Abnormal platelet functions in beta thalassemia. *Scand J Haematol* 1978;20:447-452.
14. Eldor A, Krausz Y, Atlan H, et al. Platelet survival in patients with beta thalassemia. *Am J Hematol* 1989; 32:94-99.
15. Eldor A, et al. In vivo platelet activation in beta thalassemia major reflected by increased platelet-thromboxane urinary metabolites. *Blood* 1991; 77:1749-1753.
16. Hovav T, Goldfarb A, Artmann G, et al. Enhanced adherence of beta-thalassemic erythrocytes to endothelial cells. *Br J Haematol* 1999; 106:178-181.
17. Eldor A and Rachmilewitz EA. The hypercoagulable state in thalassemia. *Blood* 2002; 99:36-43.
18. Kuypers FA, Yuan J, Rachel A, et al. Membrane phospholipid asymmetry in human thalassemia. *Blood* 1998;91:3044-3051.
19. 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.

20. 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.
21. 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.
22. Sebire G, Tabarki B, Saunders DE, et al. Cerebral venous sinus thrombosis in children risk factors, presentation, diagnosis and outcome. *Brain* 2005;128:477-489.
23. Naithani R, Chandra J, Narayan S, et al. Thalassemia major-on the verge of bleeding or thrombosis? *Hematology* 2006; 11(1):57-61.
24. Cappellini MD, Grespi E, Cassinerio E, et al. Coagulation and splenectomy: An overview. *Ann NY Acad Sci* 2005; 1054:317-324.
25. Taher A, Ismaeel H, Mehio G, et al. Prevalence of thromboembolic events among 8860 patients with thalassaemia major and intermedia in the Mediterranean area and Iran. *Thromb Haemost* 2006 Oct; 96(4):488-491.