

Talasemi Majörde Koagülan Faktörler, Doğal Antikoagülanlar ve Şelasyon Tedavisinin Etkileri

Dr. Neşe YARALI¹, Dr. Tunç FIŞGIN², Dr. Feride DURU²

¹Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA

²Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, SAMSUN

- ✓ Talasemi majörde koagülan faktörler, doğal antikoagülanlar ve desferriokamin ile şelasyon tedavisinin etkileri

Talasemik olgularda oluşan hemostatik sistemdeki dengesizlikler kanama veya tromboz gibi komplikasyonlara neden olabilmektedir. Bu çalışmada talasemik çocuk olgularda doğal antikoagülanlar ve koagülan faktör düzeyleri incelenmiş ve desferrioksamin ile şelasyon tedavisinin bu faktörler üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Çalışma grubu, 5-15 yaşları arasındaki 20 beta talasemi major tanı olgudan oluşmuştur. Çalışma başlangıcında olguların %25'inde protein C, %50'sinde protein S miktarında azalma saptanmıştır. Bir yıllık düzenli şelasyon tedavisi sonunda protein C ve protein S değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik görülmemiştir. Antitrombin III değerleri ise çalışma başlangıcında ve sonunda normal sınırlar içinde bulunmuştur. Çalışma başlangıcında faktör II, V, VII, VIII, IX değerleri incelendiğinde 1 olguda faktör II düzeyinde belirgin, bir başka olguda ise faktör VII düzeyinde minimal düşüklük, 2 olguda faktör VIII ve 1 olguda faktör V düzeyinde artış saptanmıştır. Faktör düzeyleri, protein C ve protein S değerleri ile ferritin ve karaciğer fonksiyonları arasında bir ilişki tespit edilmemiştir. Sonuç olarak talasemi tanı çocuklarda da protein C ve protein S düzeyinde karaciğer disfonksiyonu ile ilişkili olmayan ve desferrioksamin ile şelasyon tedavisinden etkilenmeyen azalma mevcuttur. Talasemili olgularda koagülan faktörlerde ise klinik olarak bulgu verebilecek belirgin bir değişiklik saptanmamıştır.

Anahtar kelimeler: Talasemi, koagülasyon, şelasyon

- ✓ **Coagulation Factors, Natural Anticoagulants, and Effect of Chelation Therapy in Thalassemia Major**

Disturbances of hemostatic system may contribute to bleeding and thrombosis in patients with thalassemia. In this study, the plasma levels of natural anticoagulants and coagulant factors have been evaluated and the effect of chelation with desferrioxamine on those factors have been studied. The study group consisted of 20 children, aged 5-15 year, with beta thalassemia major. At the beginning of the study, 25% and 50% of children had decreased plasma levels of protein C and protein S, respectively. Following 1 year of chelation therapy, protein C and protein S levels did not change significantly. Antithrombin III levels were within the normal range both at the beginning and at the end of the study. Of the factors II, V, VII, VIII and IX, at the beginning of the study, 1 child had reduced factor II, another child had minimally reduced factor VII level and 2 children increased factor VIII and 1 child increased factor V levels. No correlation was noted between factor, protein C, protein S levels and ferritin and liver function tests. We conclude that children with thalassemia had decreased levels of protein C and protein S which are not associated with liver dysfunction and do not respond to chelation therapy with desferrioxamine. We also did not find significant alteration in levels of coagulation factors which may contribute to significant complication in hemostatic system.

Key words: Thalassemia, coagulation factors, natural anticoagulants, chelation

GİRİŞ

Talasemik olgularda hiperkoagülobilite ve buna bağlı olarak gelişen tromboembolik olaylar hayatı tehdit eden komplikasyonlar arasında bulunmaktadır⁽¹⁻³⁾. Yapılan çalışmalarda talasemik eritrositlerin membranının dış tabakasında bulunan fosfotidilserinin prokoagülan aktivite göstermesi, trombositlerin agregasyonunda artma ve prokoagülan ve antikoagülan faktör düzeylerindeki değişiklikler gibi çeşitli faktörlerin tromboza zemin hazırladığı öne sürülmektedir^(1,2,4). Normal kırmızı kürelerin membranının dış yüzeyinde aminofosfolipid translokaz (flipaz) enziminin flip-flop etkisi ile nötral ve negatif yüklü aminofosfolipidler bulunur. Talasemik kırmızı kürelerin dış yüzeyinde ise anyonik aminofosfolipidler (fosfotidilserin veya fosfotidiletanolamin) vardır ve bunlar koagülasyonu aktive ederek trombin yapımının ve trombosit aktivasyonunun tetiklenmesinde rol oynarlar^(4,5). Splenektomi sonrası görülen trombositoz da tromboza zemin hazırlayabilir⁽²⁾. Talasemik olgularda tespit edilen hiperkoagülobilitenin çocukluk çağıında başladığı, yaşam boyu sürdüğü ve genellikle ileri yaşlarda tromboembolik olaylara yol açtığı bildirilmektedir^(1,2).

Düzenli olarak transfüzyon alması gereken talasemik çocuklarda zaman içinde demir yüklenmesi ve buna bağlı kardiyak, endokrin ve hepatik komplikasyonlar ortaya çıkar. Demir birikimine bağlı zararlı etkileri önlemek için şelatör olarak genellikle desferrioksamin kullanılmaktadır^(6,7). Talasemili olgularda desferrioksamin ile şelasyon tedavisinin koagülan ve antikoagülan sistemde oluşan değişiklikler üzerindeki etkisine ait bir çalışma literatürde bulunamamıştır.

Bu çalışmada talasemik çocuk olgularda doğal antikoagülanlar ve koagülan faktör düzeyleri incelenmiş ve desferrioksamin ile şelasyon tedavisinin bu faktörler üzerindeki etkisi araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma 2001- 2002 yılları arasında, hastanemiz Hematoloji bölümünde takip edilen 5-

15 yaşları arasındaki 20 beta talasemi major tanılı olgudan oluşmuştur. Olgular 3-4 haftalık periodlarla polikliniğimizde düzenli olarak eritrosit suspansiyonu transfüzyonu almakta olan ve şelasyon tedavisine uyumu çok düşük olan olgulardı. Hiçbir olguda hepatit B ve hepatit C enfeksiyonu mevcut değildi. Tüm olgulara çalışma süresi olan 1 yıllık period boyunca düzenli olarak 45mg/kg/gün desferrioksamin, subkütan olarak haftada 5 gün kullanmaları önerildi ve aileler ile kurulan diyalog, sıkı bir kontrol ve düzenli takipleri ile olguların şelasyon tedavisine uyumu sağlandı.

Tüm olguların tranfüzyon öncesi tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri (ALT, AST), ferritin (AxSym, Abbott, Germany), C-reaktif protein (CRP), protrombin zamanı (PT) (Sigma Diagnostics, PT-T9902 kiti), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) (Sigma Diagnostics, PTTA 0969 kiti), fibrinojen (Sigma Diagnostics, fibrinojen 886-A kiti), d-dimer (Sigma Diagnostics CRS126-A kiti), protein C (Sigma Diagnostics, CRS 103-A accudot™ protein C kiti), protein S (Sigma Diagnostics, CRS 118-A accudot™ protein S kiti), antitrombin III (Sigma Diagnostics, accucolor™ antitrombin kiti), faktör II, faktör V, faktör VII, faktör VIII, faktör IX değerleri incelendi. Fibrinojen, d-dimer, protein C ve antitrombin III optik, protein S mekanik yöntemle ölçüldü. Protein C, protein S ve antitrombin III aktiviteleri % olarak verildi. Faktör II, V, VII, VIII, IX düzeyleri, ölçülecek olan faktörden eksik olan plazma (Sigma Diagnostics) kullanılarak Quick one stage PT ve aPTT'ye dayanan yöntemler ile AmaxAmelung CS-190 tam otomatik analizatör ile çalışıldı ve sonuçlar mekanik yöntemle okundu ve aktiviteleri % olarak verildi. Bir yıllık desferrioksamin ile şelasyon tedavisi sonunda aynı parametreler tekrar edildi. Olguların demir yüklenmesi iki ayda bir serum ferritin düzeyleri incelenerek takip edildi. Serum ferritin değeri inflamasyondan etkilendiği için sedimantasyon, CRP ve fibrinojen düzeyleri ile birlikte değerlendirildi. Bu değerlerin normal sınırlar içinde bulunduğu dönemdeki ferritin değerleri çalışmaya alındı. Enfeksiyon tespit edilen ol-

gulara sedimantasyon ve CRP düzeyleri normale döndükten sonra ölçülen ferritin düzeyleri çalışmaya dahil edildi.

Sonuçlar Wilcoxon testi ve Student t-test ile değerlendirildi. Gruplar arası ilişkilerin değerlendirilmesinde Pearson korelasyon testi kullanıldı. Tip 1 hata (p) için sınır %5 (0.05) olarak alındı.

BULGULAR

Çalışmaya katılan 20 olgunun 11'i kız, 9'u erkekti. (7.7±2.4 yaş). Beş olguya splenektomi yapılmış idi. Altı yaşındaki bir olguda 3 yıl önce gelişen sol hemiparezi öyküsü mevcuttu ve bu olguda kranial bilgisayarlı tomografi incelemesinde sağ parietotemporal bölgede infarkt tespit edilmiş ve protein C düşüklüğü saptanmıştı. Olgunun ailesinin incelenmesinde ise anne ve baba protein C değerleri normal sınırlarda bulunmuş, olgunun takibinde protein C değeri düşük olarak sebat etmişti.

Olguların çalışma başlangıcındaki ve sonundaki ferritin ve hemostatik parametreleri tablo'da gösterilmiştir. Olguların hepsinin çalışma başlangıcında ferritin değerleri 1700

ng/ml'nin üzerinde idi (1700-4790 ng/ml). Çalışma sonunda olguların ferritin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı (p<0.05). Çalışma başlangıcında olguların %15'inde PT'de uzama mevcuttu. Protrombin zamanında uzama olan tüm olguların 1 yıllık çalışma sonundaki değerleri normal sınırlara döndü (p<0.05). Çalışma başlangıcında olguların %50'sinde aPTT değerlerinde uzama mevcuttu. Çalışma sonunda aPTT değerlerindeki değişiklik ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0.05). Olguların fibrinojen düzeyleri çalışma öncesi ve sonrasında normal sınırlarda idi. D-dimer değerleri ise %25 olguda artmış bulundu. Bir yıllık düzenli şelasyon tedavisi sonunda d-dimer değerlerinde fark bulunmadı (p>0.05).

Çalışma başlangıcında olguların %25'inde protein C, %50'sinde protein S miktarında azalma mevcuttu. Bir yıllık düzenli şelasyon tedavisi sonunda protein C ve protein S değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmadı (p>0.05). Antitrombin III değerleri 20 olguda da çalışma başlangıcında ve sonrasında normal sınırlar içinde bulundu.

Tablo. Olguların çalışma başlangıcındaki ve sonundaki karaciğer fonksiyon testleri, ferritin ve hemostatik parametreleri

Çalışma Öncesi	Çalışma sonrası (Ort±SS)	Çalışma sonrası (Ort±SS)
ALT (0-46U/L)	60.2±29.9 (22-156)	64.8±40.4 (22-180)
AST (0-75U/L)	54.2±27.4 (30-138)	65.9±73 (24-367)
Ferritin (ng/ml)	3121±1024 (1761-4791)*	2418±779 (1135-3532)*
PT (10-14sn)	13.7±0.95 (12.3-15.6)*	12.7±1.1 (11.6-15.0)*
aPTT(25-37sn)	39.8±6.0 (26.6-50.3)	39.5±6,9 (25-52)
D-dimer (>200ng/ml)	215±153 (65-589)	205±139 (36-530)
Fibrinojen(180-350gr/l)	308±70.9 (194-396)	281±43 (190-348)
ProteinC (%55-125)	67.7±22.9 (11-94)	68±24.7 (29-95)
Protein S (%55-160)	66±27.5 (24-131)	77.6±26 (25-127)
Antitrombin (%75-125)	129±14.5 (90-150)	109.5±13.8 (76-135)
Faktör II (%50-150)	102.4±28.5 (22-149)	110.2±12.8 (77-128)
Faktör V (%50-150)	114.6±40.3 (72-200)	96.3±23.3 (56-125)
Faktör VII (%50-150)	83.2±25.6 (47-126)	101.6±22.2 (56-143)
Faktör VIII (%50-150)	114.2±28.3 (51-159)	109.3±38.2 (52-109)
Faktör IX (%50-150)	106.8±27 (56-158)	74.5±13.4 (50-97)

* p< 0.05

Çalışma başlangıcında faktör II, V, VII, VIII, IX değerleri incelendiğinde 1 olguda faktör II düzeyinde belirgin (F II: %22), diğer bir olguda ise faktör VII düzeyinde minimal düşüklük (FVII: %42) saptandı. Her iki olgunun da 1 yıllık çalışma sonunda faktör değerleri normale döndü. Çalışma başlangıcında iki olguda faktör VIII ve I olguda faktör V düzeyinde artış saptandı. Faktör VIII ve faktör V düzeyindeki yükseklik çalışma sonunda normal değerlerde bulundu. Çalışma sonunda hiçbir olguda faktör düzeylerinde düşüklük saptanmadı. Çalışma başlangıcında olguların %65'inde ALT, %15'inde AST değerlerinde yükseklik bulundu. Bir yıllık şelasyon tedavisi sonrasında karaciğer fonksiyon testlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik görülmedi ($p>0.05$). Faktör düzeyleri, protein C ve protein S değerleri ile ferritin ve karaciğer fonksiyonları arasında bir ilişki tespit edilmedi ($r= p>0.05$; her bir parametre için).

TARTIŞMA

Talasemik olgularda oluşan hemostatik sistemdeki dengesizlikler kanama veya tromboz gibi komplikasyonlara neden olabilmektedir^(1-3,8,9). Tromboembolik olayların prevalansı talasemi major tanılı olgularda %3-4, talasemi intermedia tanılı olgularda %9-15 olarak bildirilmektedir^(2,3,9).

Protein C ve protein S, vitamin K bağımlı antitrombotik özellikte proteinlerdir. Talasemik olgularda protein C ve protein S gibi koagülasyonun doğal inhibitörlerinde sıklıkla azalma olduğu bildirilmiştir^(1,2,10,11). Talasemik olgularda karaciğerde demir birikimi sonucu gelişen karaciğer disfonksiyonu ve buna bağlı protein yapımında azalma veya trombin oluşumu sırasında protein C ve protein S düzeylerinde sekonder olarak azalma olabileceği üzerinde durulmaktadır^(10,12). Çalışmamızda olguların %25'inde protein C, %50'sinde protein S miktarında azalma saptanırken, hiçbir olguda antitrombin III düzeyinde anormallik saptanmadı. Protein C ve protein S düzeylerindeki azalma literatürdekine benzer şekilde karaciğer fonksiyon testleri ve ferritin düzeyleri

ile ilişkili değildi⁽¹⁾. Scettini ve ark. protein C düzeyindeki düşüklüğün splenektomi yapılmamış talasemik olgularda, splenektomili olgulara göre daha sık olduğunu bildirmişlerdir⁽¹⁰⁾. Çalışmamızda ise protein C düşüklüğü saptanan 5 olgunun 3'ü splenektomili idi. Çalışma sonunda düzenli şelasyon tedavisi alan olgularda ferritin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenirken, protein C ve protein S değerlerinde anlamlı bir değişiklik tespit edilmedi. Bu da karaciğerdeki demir birikimi ile buna bağlı karaciğer disfonksiyonunun ve düzenli şelasyon tedavisinin protein C ve protein S üzerinde etkili olmadığını düşündürmektedir. Talasemi intermedia ve S β talasemili olgularda gösterilen protrombin fragman 1,2 ile trombin-antitrombin (TAT) kompleksinde artış subklinik bir trombotik olayın süregeldiğini göstermekte ve protein C ve protein S'in bu olay sırasında kullanıldığını düşündürmektedir⁽¹¹⁾. Çalışmamızda %25 olguda d-dimer değerlerinde artış mevcuttu. Her ne kadar çalışmamızda TAT kompleksi ve protrombin fragman 1,2 çalışılmamış olsa da, d-dimer değerlerinin bazı olgularda yüksek bulunmuş olması subklinik bir tromboz yapım ve yıkımının varlığını düşündürmektedir.

Talasemili olgularda koagülan faktör düzeylerinde de değişiklikler olmaktadır. Adult talasemili olgularda karaciğer disfonksiyonu ile ilişkili plazma protrombin seviyesinde düşüklük saptanmış ve benzer düşüklük çocukluk yaş grubundaki talasemik olgularda da gösterilmiştir⁽¹⁾. Çeşitli çalışmalarda talasemik olgularda vitamin K bağımlı faktörlerde (FII, VII, IX, X) azalma bildirilmiştir^(10,11). Faktör V, VII, X düzeylerinin incelendiği diğer bir çalışmada ise bu faktörlerin talasemik olgularda normal sınırlarda olduğu bildirilmiştir⁽¹⁾. Çalışmamızda sadece 1 olguda faktör II düzeyinde düşüklük saptandı. Bu olgunun 1 yıllık düzenli şelasyon tedavisi sonunda faktör II düzeyi normale döndü. Çalışmamızda %50 olguda saptanan aPTT uzunluğu ise faktör VIII ve IX düzeyleri ile ilişkili bulunmadı. Caocci ve ark. ise talasemik olgularda faktör XI ve XII düzeylerinin K vitamini bağımlı faktörlere göre daha

belirgin olarak azaldığını bildirmişlerdir⁽¹²⁾. Talasemik olgularda koagülasyon için önemli bir protein olan von Willebrand faktör (vWF) seviyesinde de azalma saptanmış ancak bu eksik vWF'e karşı antikor gelişmesi veya vWF'ün direkt proteolizi gibi nedenlerle henüz açıklanamamıştır⁽¹¹⁾. Çalışmamızda vWF, faktör X, XI ve XII düzeyleri ise incelenememiştir.

SONUÇ

Talasemi tanılı çocuklarda da protein C ve protein S düzeyinde karaciğer disfonksiyonu ile ilişkili olmayan ve desferrioksamin ile şelasyon tedavisinden etkilenmeyen değişiklik mevcuttur. Talasemili olguların rutin takibinde antikoagulan proteinlerin de incelenmesi ileride gelişebilecek trombotik olayları ön görmede faydalı olacaktır. Ayrıca koagulan ve antikoagulan protein düzeylerindeki değişikliklerin nedenlerini araştırmak için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Geliş Tarihi : 24.12.2003

Yayına kabul tarihi : 04.03.2004

Yazışma adresi:

Dr. Neşe YARALI

Hafta Sokak 23/4

Gazi Osman Paşa

06700 ANKARA

KAYNAKLAR

1. Eldor A, Durst R, Hy-Am 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.

2. Eldor A, Rachmilewitz EA. The hypercoagulable state in thalassemia. *Blood* 2002; 93: 36-43.
3. Borgna Pignatti C, Carnelli V, Caruso V, et al. Thromboembolic events in beta thalassemia major. *Acta Haematol* 1998; 99: 76-79.
4. 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.
5. Borenstain-Ben Yashar V, Barenholz Y, Hy-Am E et al. Phosphatidylserine in the outer leaflet of red blood cells from beta thalassemia patients may explain the chronic hypercoagulable state and thrombotic episodes. *Am J Hematol* 1993; 44: 63-65
6. Bottomley SS. Secondary iron overload disorders. *Semin Hematol* 1998; 35: 77-86
7. Hershko C, Konijn AM, Link G. Iron chelators for thalassemia. *Br J Haematol* 1998; 101: 399-406
8. Eldor A. Haemorrhagic tendency in β -thalassemia major. *Isr J Med Sci* 1978; 14: 1132-1134
9. Moratelli S, De Sanctis V, Gemmati D, et al. Thrombotic risk in thalassemic patients. *J Pediatr Endocrin Metab.* 1998; 11: 915-921
10. Schettini F, De Mattia D, Arcamone G, et al. Coagulation contact phase factors and inhibitors in β -thalassemia major children. *Ped Haematol Oncol* 1987; 4: 231-236.
11. Öner AF, Gürgey A, Okur H et al. Changes of hemostatic factors in patients with hemoglobinopathies. *Turkish J Pediatr* 1999; 42: 323-327.
12. Caocci L, Alberti M, Burrat P, et al. Screening coagulation tests and clotting factors in homozygous beta-thalassemia. *Acta Haematol* 1978; 60: 358-364.

