

HEMOLİTİK ANEMİLERDE SPLENEKTOMİ SONRASI TROMBOZ

Sabri Kemahlı* Duran Canatan** İlhan Erden*** Suat Aytaç**** Zümrüt Uysal*
Nejat Akar* Ramazan Konkan***** Selçuk Yücesan*****
Şükrü Cin*****
Ayten Arcasoy*****

Splenektomilerden sonra trombositozun sık görülmesine karşın buna bağlı beklenen tromboembolik olaylar nadiren bildirilmektedir. Ancak bu durum, tromboembolik olayların olmadığı biçiminde yorumlanamaz. Ultrasonografi gibi tekniklerin uygulamaya girmesinden sonra daha belirtiler ortaya çıkmadan trombozu saptama olanağı ortaya çıkmıştır (1). Nitekim daha önce talassemia majorlu (TM) hastalarda serebral ve periferik arter ve ven trombozları bildirilmiştir (2, 9,13,15). Ayrıca yine çeşitli araştırmacılar tarafından talassemia major ve orak hücreli anemide tromboz eğilimi bulunduğu bildirilmiştir (6, 8,11). Tromboz eğilimi, olasılıkla, kronik hemoliz sonucu eritrositlerden açığa çıkan prokoagülan maddelere bağlıdır ve bundan sonra olaylar iki yönde gelişebilir :

1. Kronik hemoliz ile eritrositlerden açığa çıkan prokoagülan maddeler trombosit aktivasyonuna yol açmaktadır. Trombositlerin aktive olduğu, TM ve talassemia intermedialı (Tİ) hastalarda trombosit TXA₂ ve PGI₂'nin idrar metabolitlerinin gösterilmesiyle kanıtlanmıştır. Trombositlerin aktive olması ile dolaşımda trombosit agregat-

* A.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Doçenti

** A.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanı

*** A.Ü.T.F. Radyodiagnostik Anabilim Dalı, Profesörü

**** A.Ü.T.F. Radyodiagnostik Anabilim Dalı, Doçenti

***** A.Ü.T.F. Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Uzmanı

***** A.Ü.T.F. Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Profesörü

***** A.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Profesörü

Geliş Tarihi : Ağustos 19, 1993 Kabul Tarihi : Ekim 5, 1994

ları görülmekte ve bunlar tromboz eğilimini artırmaktadır (3). Splenektomilerden sonra dalak havuzu ortadan kalktığı için, trombosit sayısında artış olması da, olasılıkla, olayın şiddetlenmesine katkıda bulunmaktadır.

2. Kronik hemoliz sonucu eritrositlerden açığa çıkan prokoagülan maddeler koagülan ve antikoagülan sistemleri uyarmaktadır. Zamanla hem koagülan hem de doğal antikoagülan proteinlerde (protein C, protein S, antitrombin III) kısmi bir tüketim olmakta ve özellikle antikoagülan proteinlerdeki tükenme trombotik eğilim yaratmaktadır. Daha önce yayınlanan çalışmalarda protein C (PC), protein S (PS) ve antitrombin III (AT III) düzeylerinin azaldığı, (6,7,11). Ancak durağan durumdaki hastalarda, olay dengede bulunduğundan tromboembolik olaylar seyrek olarak görülmektedir (6,7).

Bütün bunlara ek olarak cerrahi bir girişim, yukarıda sözü edilen mekanizmalarla birlikte, tromboza eğilimi artıran bir başka etmen olmaktadır.

Eldor ve ark. TM ve Tİ'lı hastalarda trombosit aktivasyonu olduğunu göstermişlerdir. Bu hastalarda tromboksan A₂ (TXA₂) ve prostasiklin (PGI₂)'in idrar metabolitleri yüksek bulunmuştur. Ancak söz konusu metabolitler, yani 2,3-dinor TXB₂, 11-dehidro-TXB₂ ve 2,3-dinor-6-keto-PGF₁ hem TM hem de Tİ'lı hastalarda artmış bulunmuştur. Bir başka deyişle, hastada intakt bir dalağın bulunup bulunmaması metabolitlerdeki artışı etkilememektedir (3). Buna dayanarak splenektomili TM'lu hastalarda trombositozun ya da multipl transfüzyonların bir etkisi olmadığı öne sürülebilir. Bu durumda da doğal antikoagülanların (Protein C, protein S) koagülan proteinlerle birlikte ama onlardan daha fazla tüketimi olasılığı kalmaktadır. Bu da kronik hemolizi olan hastalardaki tromboz eğilimini açıklamaktadır.

Yukarıda sıralanan nedenlerden dolayı özellikle cerrahi girişim yapılan hemolitik anemili hastalarda tromboembolik olaylar beklenebilir.

Çeşitli tipte hemolitik anemilerle izlenmekte iken splenektomi yapılan hastalarda portal ven sisteminde tromboz gelişip gelişmediğini belirlemek ve geliyorsa erken dönemde tedavisi başlamak amacıyla bu çalışma planlandı.

HASTALAR VE YÖNTEM :

Splenektomi yapılmasına karar verilen hemolitik anemili hastalarımızda ameliyat öncesi ve sonrası dönemde cerrahi girişimin yapıldığı portal ven sistemi tromboz yönünden incelendi. Çalışmaya 15 hasta katıldı. Hastaların 8'i TM, 1'i beta talassemia + orak hücreli anemi, 6'sı da değişik tipte hemolitik anemilerle (herediter sferositoz, herediter eliptositoz, otoimmün hemolitik anemi (OIHA), orak hücreli anemi, anstabil hemoglobin) izlenmekteydi. Portal ven ve dallarında cerrahi girişimden önce tromboz bulunup bulunmadığı, ameliyat sonrasında bir tromboembolik olay gelişip gelişmediği ultrasonografi ve/ya da renkli Doppler ultrasonografi ile incelendi. Ayrıca cerrahi girişim sırasında portal ven basıncı ölçüldü.

BULGULAR

Hastaların cerrahi girişim öncesi ve sonrası bulguları Tablo I'de gösterilmiştir. Buna göre hiçbir hastada cerrahi girişim öncesi portal sistemde tromboz saptanmazken yalnızca TM'lu bir hastada cerrahi girişim sırasında ölçülen portal ven basıncı yüksek bulunmuştur. Bu hastada ameliyat sonrasında da sol intrahepatik ven trombozu geliştiği görüldü. Toplam 4 hastada ameliyat sonrası portal ven ya da dal-

Tablo I : Hastaların ameliyat öncesi ve sonrası bulguları

<u>YAS/CIKIS</u>	<u>TANI</u>	<u>AMELIYAT ÖNCESİ USG</u>	<u>AMELIYAT SONRASI USG</u>	<u>TEDAVİ & SONUÇ</u>
7/E	TM	NORMAL	NORMAL	NORMAL
10/E	TM	NORMAL	PORTAL VEN TROMBOZU	HEPARİN&WARFARİN İLE DOZELME
12/K	TM	PORTAL HİPERTANSİYON	SOL İNTRAHEPATİK TROMBUS	HEPARİN & WARFARİN-DOZELME
10/E	TM	NORMAL	NORMAL	NORMAL
7/K	TM	NORMAL	NORMAL	NORMAL
7/K	TM	NORMAL	NORMAL	NORMAL
5/K	TM	NORMAL	NORMAL	DMH PROFİL.--NORMAL
5/E	TM+HbS	NORMAL	NORMAL	DMH PROFİL---NORMAL
40/E	TM	NORMAL	NORMAL	NORMAL
5/K	HbSS	NORMAL	NORMAL	NORMAL
6/K	HbSS	NORMAL	NORMAL	NORMAL
13/E	OİHA	NORMAL	PORTAL&SOL SPLENİK V. TR.	HEPARİN-WARFARİN İLE DOZELME
16/K	HE	NORMAL	PORTAL & SPLENİK TROMBOZ	HEPARİN-WARFARİN İLE DOZELME
5/K	UnstableHb	NORMAL	NORMAL	DMH PROFİL.-NORMAL
9/H	HS	NORMAL	NORMAL	DMH PROFİL.-NORMAL

larında (splenik ven, intrahepatik ven) tromboz saptandı. Tromboz olan hastalardan 2'si TM'lu, bir hasta OİHA'li, bir hasta da herediter eliptositozlu idi. Diğer hastalarda ameliyat öncesi ya da sonrasında bir tromboz görülmedi. Hastalardan portal ven trombozu gelişenlerde heparin ve kumarin (Warfarin) tedavisi uygulandı. Heparin 100 ünite/kg/6 saat dozda intravenöz sürekli infüzyonla verildi. Bu tedavi 1 hafta sürdürüldü ve tedavinin 4. - 5. gününde tedaviye oral antikoagülan (varfarin) eklenerek 4 - 6 hafta süreyle verildi. Varfarin dozu

hastanın protrombin zamanı ile laboratuvarın normal ortalaması ve kullanılan tromboplastinin duyarlılığına dayanılarak elde edilen INR (International Normalized Ratio) değerine göre, INR 3 - 4 arasında olacak biçimde ayarlandı (5).

Ven trombozu gelişen hastaların tümünde de trombozun tedavinin sonunda tümüyle ortadan kalktığı görüldü.

Hastalardan son 4'üne ameliyattan bir gün önce profilaktik olarak düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) (Fraxiparine) 100 Anti Xa ICU/Kg/gün dozda başlandı ve 5 gün sürdürüldü. DMAH kullanılan 4 hastanın hiçbirinde ameliyat sonrası portal ven sisteminde tromboz görülmedi. DMAH uygulanan hastaların yaşları 5 - 9 arasında değişmekteydi. DMAH kullanımına bağlı herhangi bir komplikasyon görülmedi.

TARTIŞMA VE SONUÇ :

Thalassemia major ve orak hücreli anemi başta olmak üzere hemolitik anemili hastalarda tromboz eğilimi olduğu ve cerrahi girişim de ek bir risk oluşturduğu için bu hastalarda splenektomi gibi bir cerrahi girişim öncesi ve sonrası tromboembolik olay varlığı araştırılması ve tromboz profilaksisi yapılması gereklidir.

Splenektomi sonrası rastlanan hafif karın ağrıları genellikle cerrahi girişime bağlanmakta ve ayrıntılı bir inceleme yapılmamaktadır. Bu gibi olguların önemli bir bölümünde portal ven trombozu bulunması olasıdır. Ultrasonografi ve/ya da renkli Doppler ultrasonografi gibi invaziv olmayan, kolay uygulanabilir ve duyarlı bir yöntemle portal ven sisteminin incelenmesi birçok tromboembolik olayı ortaya çıkartabilir (1).

Hemolitik anemili hastalardaki protrombotik eğiliminin patogenezi göz önüne alınırsa, tromboza karşı profilaksi antiagregan bir ajanla (örneğin, aspirin) ya da DMAH ile yapılabilir. Eldor ve ark. hem TM hem de Tİ'da trombosit aktivasyonu olduğunu göstermişlerdir (3). Bu da dalağın varlığı ya da yokluğunun, dolayısıyla trombositoz olup olmamasının, trombosit aktivasyonunu etkilemediğini göstermektedir. Bu veriler ışığında profilaktik aspirinin splenektomi sonrası gelişebilecek trombozları önlemede yararlı olmayacağı öne sürülebilir. Ancak yine aynı araştırmacılar çok düşük doz (20 mg/gün)

aspirin verilmesinin idrar TXA₂ ve PGI₂ metabolitlerini normal düzeylere getirdiğini göstermişlerdir (12). Bu da, aspirinin tromboembolik olayların önlenmesinde kullanılabileceğini göstermektedir.

Hemolitik anemili hastalardaki asıl önemli risk faktörünün protein C ve protein S düzeylerindeki düşüklük olduğu düşünülüyorsa DMAH ile profilaksisi yapılabilir. Postoperatif derin ven trombozları özellikle büyük karın içi ameliyatlar, kalça ameliyatları gibi ortopedik girişimler ve göğüs ameliyatlarından sonra sıklıkla bildirilmekte ve fraksiyone edilmemiş heparin ya da düşük molekül ağırlıklı heparin ile profilaksi yapılması önerilmektedir (4,10,12). Çocuk yaş grubunda ise postoperatif tromboz riski üzerinde durulmamakta ve dolayısıyla profilaktik uygulamada da yapılmamaktadır. Ayrıca gerek olmuş trombozların tedavisi gerekse profilaksisi için çocuk yaş grubunda DMAH kullanımına ilişkin bir yayın yoktur. Bu çalışma bu konuda, tarayabildiğimiz kadarıyla, ilk bildiriye oluşturmaktadır. DMAH'in çocuklarda kullanımı ile herhangi bir komplikasyon oluşmamıştır.

Sonuç olarak önerilerimizi şöyle özetleyebiliriz :

1. Splenektomi yapılacak hemolitik anemili hastalarda cerrahi girişimden önce ve sonra abdominal (portal sistem) ultrasonografi ve/ya da renkli Doppler ultrasonografi ile trombotik olaylar araştırılmalıdır.

2. Hemolitik anemili hastalarda tromboz eğilimi olması ve cerrahi girişimin bu riski artırması nedeniyle profilaktik olarak aspirin ya da düşük molekül ağırlıklı heparin kullanılmalıdır. DMAH'in çocuk yaş grubunda kullanılması herhangi bir komplikasyona yol açmamıştır.

ÖZET

Başta talassemia major olmak üzere hemolitik anemilerde splenektomi sonrası gelişmesi olası trombotik olayları belirlemek amacıyla hastalarda ameliyat öncesi ve sonrasında renkli Doppler ultrasonografi ile portal sistem incelendi. İncelenen 15 hastadan 4'ünde splenektomi sonrasında portal ven ya da dallarında tromboz gelişti. Dört hastada profilaktik olarak düşük molekül ağırlıklı heparin kullanıldı. Bunların hiçbirinde cerrahi girişim sonrası tromboz gelişmedi.

Sonuç olarak bu hastalarda cerrahi girişim öncesi ve sonrasında portal sistemde tromboz araştırılmasını ve aspirin ya da düşük molekül ağırlıklı heparin kullanılmasını önermekteyiz.

Anahtar Kelimeler : Talasemi, anemi, hemolitik, heparin, tromboz, splenektomi

SUMMARY

Postsplenectomy Thrombosis In Haemolytic Anaemias

There is an increased tendency to thrombosis in haemolytic anaemias, especially in thalassemia major (TM) and sickle cell anaemia (SCA). Abdominal ultrasonography (USG) and/or Doppler colour flow imaging (DCFI) was performed in 15 haemolytic anaemia patients before and after splenectomies to detect any possible thrombotic events.

Abdominal USG or DCFI of all patients were normal preoperatively, but postsplenectomy portal vein thromboses were detected in 4 cases. All thrombi resolved by anticoagulant therapy without any sequelae. In 4 cases prophylactic LMWH was used and no thrombi were seen postoperatively. This is the first report on the use of LMWH in children. We propose that abdominal ultrasonography and/or DCFI be included in the pre-and postoperative examinations of haemolytic anaemia patients and aspirin or LMWH be used for the prophylaxis of portal vein thrombosis.

Key Words : Thalassemia; Anaemia, haemolytic; heparins; thrombosis; splenectomy.

KAYNAKLAR

1. Canatan D Erden İ Aytaç S Akar N Kemahlı S Arcasoy A : Doppler colour flow imaging for the evaluation of postsplenectomy portal vein thrombosis in pediatric hematological diseases. *Pediatric Hematology and Oncology*, 9 : 397-399, 1992.
2. Constantopoulos A Matsaniotis N : Hypertension, convulsions and cerebral haemorrhage in thalassaemic patients after multiple blood transfusions. *Helvetica Paediatrica Acta* 35 : 269-271, 1980.
3. Eldor A Lellouche F Goldarb A Rachmilewitz EA Maclouf J : In vivo platelet activation in β -thalassaemia major reflected by increased platelet-thromboxane urinary metabolites. *Blood*. 77 : 1749-1753, 1991.

4. Hirsh J : Prevention of venous thrombosis in patients undergoing major orthopaedic surgical procedures. *Acta Chirurgica Scandinavica*, Suppl 556 : 30-35, 1990.
5. Hull R Hirsh J Jay R : Different intensities of oral anticoagulant therapy in the treatment of proximal vein thrombosis. *New England Journal of Medicine*, 307 : 1676-1681, 1982.
6. Jensen H Menis V Guarini L Baffa MC and Piomelli S : Protein C and protein S deficiencies in chronically transfused patients with hemoglobinopathy. *Thrombosis and Haemostasis* 65 : 1206, 1991.
7. Karayalçın G Lanzkowsky P : Plasma protein C levels in children with sickle cell disease. *American Journal of Pediatric Hematology and Oncology*, 11 : 320-323, 1989.
8. Leichtman DA Brewer G : Elevated plasma levels of fibrinopeptide A during sickle cell anemia pain crisis-Evidence for intravascular coagulation. *American Journal of Hematology*, 5 : 183-190. 1978.
9. Logothetis J Constanoulakis M Economidou J Stefanis C Hakas P Agoustaki O Sofraniadou K Loewenson B Bilek M : Thalassemia major (homozygous beta-thalassemia). A survey of 138 cases with emphasis on neurologic and muscular aspects. *Neurology* 22 : 294-304, 1972.
10. Maetzsch T Bergqvist D Fredin H Hedner U Ystegaard P : Influence of a low-molecular weight heparin on the inhibition of factor Xa and thrombin in hip surgery. *Thrombosis Research*, 56 : 559-564, 1989.
11. Musumeci S Leonardi S Di Rio R Fischer A Di Costa G : Protein C and antithrombin III in polytransfused thalassemic patients. *Acta Haematologica* 77 : 30-33, 1987.
12. Nicolaidis A : Benefits of prophylaxis in general surgery. *Acta Chirurgica Scandinavica*, Suppl 556 : 25-29, 1990.
13. Sinniah D Vignaendra V Ahmad K : Neurological complications in β -thalassemia major. *Archives of Disease in Childhood* 52 : 977-979, 1977.
14. Sinniah D Ekert H Bosco J Nathan L Koe SL : Intracranial hemorrhage and circulating coagulation inhibitor in β -thalassemia major. *Journal of Pediatrics* 99 : 700-703, 1991.
15. Wasi P Na-Nakorn S Pootrakul P Sonakul D Piankijagum A Pachare P : A syndrome of hypertension, convulsion and cerebral hemorrhage in thalassemic patients after multiple blood transfusions. *Lancet* 16 : 602-604, 1978.