



THE ASSOCIATION BETWEEN PRE-TRANSFUSION HEMOGLOBIN LEVELS AND THALASSEMIA COMPLICATIONS

TRANSFÜZYON ÖNCESİ HEMOGLOBİN SEVİYESİ İLE TALASEMİ KOMPLİKASYONLARI ARASINDAKİ İLİŞKİ

ALINTI: doi: 10.1080/16078454.2020.1856513

YAZARLAR: Wasuwit Wanchaitanawong, Adisak Tantiworawit, Pokpong Piriyahtorn, Thanawat Rattanathammethee, Sasinee Hantrakool, Chatree Chai-Adisaksopha, Ekarat Rattarittamrong, Lalita Norasetthada, Piangrawee Niprapan, Kanda Fanhchaksai, Pimlak Charoenkwan

ÖZETLEYEN: Dr. Senem MARAL

GİRİŞ:

Talasemi, Tayland'da sık rastlanan kalıtsal bir hemoglobin (Hb) hastalığıdır. Transfüzyon öncesinde saptanan düşük Hb seviyesi hemoliz varlığını ve efektif olmayan hematopoezi göstermektedir. Bu anemik durum kronik doku hipoksisi ile çeşitli komplikasyonlara neden olmaktadır. Uygun kan transfüzyonu ve beraberinde etkili demir şelasyon tedavisi ile hem komplikasyonlar önlenilmekte, hem de yaşam süresinde olumlu etki sağlanmaktadır. Uluslararası Talasemi Federasyonu, transfüzyon bağımlı talasemi (TBT) hastaları için transfüzyon öneri sınırını 9-10,5 g/dl, kardiyak komplikasyonları olanlar için ise bu değeri daha yüksek (11-12 g/dl) olarak belirlemiştir. Transfüzyona bağımlı olmayan talasemi (TBOT) hastalarında ise transfüzyon, büyüme geriliğinin varlığında, sık hemolitik kriz geçirmeyi önlemek veya yaşam kalitesini artırmak amacıyla yapılmaktadır. Ayrıca tromboz, pulmoner hipertansiyon (PHT), ekstrameduller hematopoez (EMH) veya bacak ülseri açısından yüksek riskli hastaları korumak açısından transfüzyon da düşünülebilir. Transfüzyon öncesi Hb düzeyi, hem TBT hem de TBOT hastalarda yaşam kalitesi ile ilişkili bulunmuştur. Yapılan çalışmalar demir yüklenmesi, EMH, tromboz, gelişme geriliği ve hipogonadizm gibi komplikasyonların transfüzyon öncesi Hb seviyesi ile yakından ilişkili olduğunu göstermiştir, fakat halen net olarak ortaya konamamıştır. Çalışmanın birincil amacı transfüzyon öncesi Hb düzeyi ile talasemi komplikasyonlarının ilişkisini belirlemektir. İkincil amacı komplikasyonların izlendiği sınır Hb değerini belirlemek ve komplikasyon sıklığını araştırmaktır.

GEREÇ-YÖNTEM

Kesitsel nitelikteki çalışmaya 15 ve üzeri yaş grubundan 2017-2018 tarih aralığında erişkin hematoloji kliniğimize başvuran hastalar dahil edilmiştir. Dahil edilen tüm hastalara tanısal amaçlı likit kromatografi yöntemi uygulanmış ve hematoloji uzmanı gözetiminde değerlendirilmişlerdir. Hastaların demografik verileri kayıt edilerek, transfüzyon ihtiyacına göre TBT ve TBOT olarak iki gruba ayrılmıştır. TBT grubu düzenli transfüzyon alan hastalardan oluşurken, TBOT grubuna yaşam boyu transfüzyon ihtiyacı olmayan hastalar dahil edilmiştir. Veri tabanından serum ferritin düzeyi, demir yüklenmesini gösteren T2 sekanslı kardiyak ve karaciğer manyetik rezonans görüntüleme raporlarına ulaşılmıştır. Hb düzeyi ölçümü ardışık işlem öncesinde 10 defa kaydedilerek, 3 aylık değerlendirmeler şeklinde yapılmıştır. TBOT grubunda 3 aydan daha uzun süreli olmakla birlikte her 10 takip düzeyi dikkate alınmıştır. Gelişmiş komplikasyonlar veri tabanından elde edilirken, laboratuvar testleri ve görüntülemeler rutin aralıklarla kontrol edilmiştir. Tüm verilerin istatistiksel değerlendirmesi SPSS versiyon 26.0 programında yapılmıştır.

SONUÇ

Toplam 102 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların demografik verileri ve klinik özellikleri tablo1'de yer almaktadır. Talasemi ilişkili komplikasyonlar hastaların %90,2'sinde izlenirken, demir yüklenmesinden bağımsız olarak, her iki grupta da osteoporoz, kolelitiyazis ve EMH en sık gözlenen komplikasyonlardır (Tablo2). Talasemi komplikasyonları üzerine etkili faktörlerin lojistik regresyon analizine göre değerlendirmesi tablo 4 ve 5 te sunulmuştur. Transfüzyon öncesi Hb düzeyi ile komplikasyonlar arası ilişkisi her iki grup için ayrıca değerlendirilmiştir. TBT grubunda Hb seviyesi ile hepatik demir yüklenmesi ve hipogonadizm arasında negatif korelasyon saptanmıştır ($r:-0,363$ ve $r:-0,282$). Hipogonadizm için bu değer $Hb:<6.81$ g/dl olarak belirlenmiştir. TBOT grubunda Hb seviyesi ile hepatik demir yüklenmesi osteoporoz ve PHT arasında negatif korelasyon saptanmıştır ($r:-0,667$, $r:-0,4,494$ ve $r:-0,350$)(figure 1,2). TBT grubunda ağır demir yüklenmesine neden olabilecek Hb seviyesi <7.1 g/dl iken, TBOT grubunda bu sınır <8.24 g/dl'dir.

TARTIŞMA

Terapötik kan transfüzyonuna ve demir şelasyon tedavisine rağmen talasemi ilişkili komplikasyonların sıklığı halen yüksektir. Demir yüklenmesi TBT grubunda %88.7, TBOT grubunda %47.9 oranda rastlanmıştır. TBT grubunda hipogonadizm, hipotiroidizm KC demir birikimi gibi demir yüklenmesi ilişkili komplikasyonlar anlamlı olarak yüksek izlenmiştir. TBOT grubunda komplikasyonlar açısından PHT sıklığı anlamlı değerlendirilmiştir. Bu sonuçlar yapılan önceki çalışmalar ile tutarlı niteliktedir (14-15). Önceki çalışmalardan farklı olarak, TBOT grubunda osteoporoz, tromboz ve EMH daha sık görülmüştür. Vakalarımız düzenli olarak kemik dansite ölçümü değerlendirilmediği için bu osteoporoz prevalansındaki yükseklik göz ardı edilmiştir. Tromboz sıklığı her iki grupta da düşük bulunmuş ve istatistiksel farklılık görülmemiştir. TBT grubunda EMH sıklıkla uygun olmayan transfüzyon ile ilişkilendirilmiştir.

Bu çalışmada TBT grubunda kardiyak demir yüklemesi insidansı 2012 yılında rapor edilen verilerden düşük saptanmıştır. Bu durum yıllar içerisinde yürütülen etkili demir şelasyon tedavisinin sonucudur. Diyabetes mellitus ve hipotiroidi önceki çalışmalar ile kıyaslandığında hastalarımızda daha sık rastlanmaktadır.

OPTIMAL CARE çalışması göz önüne alındığında çalışmamızın TBOT grubunda kolelitiazis ve PHT prevalansı daha yüksek iken, bacak ülserine daha az rastlanmıştır. Siroz ve HCC prevalansı ise Mancuso ve arkadaşlarının bildirdiği oranla kıyaslanabilir düzeyde bulunmuştur. Siroz izlenen üç hastamızdan ikisinde sırayla kronik viral Hepatit B ve Hepatit C enfeksiyonu izlenirken HCC gelişen diğer hastada sirozun eşlik ettiği hepatit C virus enfeksiyonu izlenmiştir.

Çalışmamızda transfüzyon öncesi Hb düzeyi ile komplikasyonlar arasında negatif korelasyon saptanmıştır. TBT grubunda hipogonadizm ile KC kuru ağırlığında demir konsantrasyon düzeyi >15 mg Fe/g arasında ilişki saptanmıştır. Bu sınır değer ciddi hepatik demir yüklenmesi ile KC fibrosis ve KC disfonksiyonu gibi ciddi yan etkilerin görüldüğü eşik değerdir. Önceki çalışmalarla benzer şekilde TBOT grubunda KC demir birikimi, osteoporoz ve PHT arasında ilişki gösterilmiştir. Tantiworawit ve arkadaşlarının çalışmasında TBOT hastaları için Hb<7 g/dl düzeyi demir birikimi için anlamlı risk faktörü olarak belirlenmiştir. Ayrıca OPTIMAL CARE çalışması TBOT hastalarında sık transfüzyon uygulamanın PHT gelişiminde önleyici olduğunu ortaya koymuştur. Bir diğer çalışmada ise TBT hastalarında düşük Hb

seviyelerinin hipogonadizm gelişimi için risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar anemik durum ile eritroid kemik iliği ekspansyonu, hiperkoagulabilite durumu veya GİS'den artmış demir emilimi yoluyla demir birikimi gibi teorileri destekler niteliktedir. Transfüzyon öncesi Hb düzeyi düşük TBT hastalarında, demir birikimi direk kan transfüzyonu sonucu ortaya çıkmaktadır. Ayrıca bu durum KC demir birikimi ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmaktadır. Böylece uygun transfüzyon uygulanmayan TBT hastalarında demir birikiminin nedeni olarak direk transfüzyonların yanı sıra GİS'den artmış demir emilimi gibi diğer mekanizmaların rol oynaması muhtemeldir.

Komplikasyonlarla ilişkili risk faktörleri birden fazla nedenle ilişkilidir. TBT hastalarında, yüksek ferritin seviyesi ve KC demir birikimi, çeşitli komplikasyonların yanı sıra yaşam süresi ile korelasyon göstermektedir. TBOT hastalarında da ferritin seviyesi demir yükünü yansıtmakta ve KC demir birikimi komplikasyonlarla korelasyon göstermektedir.

Ayrıca çalışmamız talasemi ilişkili komplikasyon gelişiminde Hb eşik değeri öngörmektedir. TBT hastalarında Hb düzeyi 6,81 altında hipogonadizm, 7,01 altında ise ciddi KC demir birikimi gözlenmiştir. TBOT hastalarında KC demir birikimi, osteoporoz ve PHT için Hb eşik değeri olarak sırasıyla 8,24; 7,16 g/dl olarak belirlenmiştir. TBT hastalarında transfüzyon öncesi Hb düzeyini 9-10 g/dL'nin üzerinde tutmak mümkün değilse bile hipogonadizm ve aşırı KC demir yüklenmesi riski azaltmak için 7,01 g/dL'nin üzerinde tutmak hedeflenmelidir. Transfüzyon ihtiyacı olan TBOT hastalarında Hb sınır değerimiz komplikasyonlar için gösterge olarak kullanılabilir. Transfüzyon öncesi Hb seviyesinin 8.24 g/dL'nin üzerinde tutulması konusunda farkındalığın artması yararlı olacaktır.

Çalışmamızın kesitsel nitelikte olması, nedensel etkileri yansıtmadığı için çalışmanın kısıtlamaları arasında yer almaktadır. Ayrıca talasemi ilişkili komplikasyonların verileri retrospektif tarandığı için saptamada altın standart olarak kabul edilen yeni yöntemlerden yararlanılamamıştır. Bu nedenle komplikasyonların var olanın altında saptanması olasıdır.

Sonuç olarak, transfüzyon öncesi Hb seviyesi hem TBT hem de TBOT hastalarında komplikasyonların sıklığı ile ilişkilidir. Komplikasyonlar için eşik Hb seviyesi belirlenmiştir. Uygun kan transfüzyonu ve etkin demir şelasyonu ile bu komplikasyonlar önlenabilmektedir.

Tablo1. Klinik ve demografik özellikler

Hasta Özellikleri	Tüm Hastalar (n:102)
Cinsiyet	
Kadın	36 (%35.3)
Erkek	66 (%64.7)
Yaş(Ortalama \pm SS)	32.1 \pm 9.0
Komorbidite sıklığı	25 (%24.5)
Talasemi tipi	
Beta Talasemi	
Beta Talasemi/HbE	65 (%63.7)
Homozigot Beta Talasemi	17 (%16.7)
Alfa Talasemi	
HbH hastalığı	10 (%9.8)
HbH hastalığı/ Hb H-CS	7 (%6.9)
HbH-HbE birlikte	3 (%2.9)
Transfüzyon durumu	
TBT	53 (%52.0)
TBOT	49 (%48.0)
Splenektomi öyküsü	58 (%56.9)
Demir şelasyonu	
Almıyor	19 (%18.6)
Deferipron	40 (%39.2)
Deferoksamin	3 (%2.9)
Deferasiroks	6 (%5.9)
Kombine	34 (%33.4)
Transfüzyon Öncesi Hb g/dl (Ortalama \pm SS)	7.3 \pm 1.1

Tablo 2. Talasemi komplikasyonları sıklığı

Talasemi ilişkili Komplikasyonlar	Tüm Hastalar (n: 102) (%)	TBT grubu (n: 53) (%)	TBOT grubu (n: 53) (%)	P değeri
Demir yüklenmesi	70 (69.3)	47 (88.7)	23 (47.9)	<0.001
KC Fe birikimi	83 (81.4)	47 (88.7)	36 (73.5)	0.049
Kardiyak Fe birikimi	4 (3.9)	4 (7.5)	0 (0)	0.119
Hipotiroidi	13 (12.7)	11 (20.8)	2 (4.1)	0.016
Hipogonadizm	12 (11.8)	12 (22.6)	0 (0)	<0.001
Adrenal Yetmezlik	3 (2.9)	2 (3.8)	1 (2)	1.000
Diyabetes mellitus	7 (6.9)	6 (11.3)	1 (2)	0.114
Kolelitiazis	36 (35.3)	17 (32.1)	19 (38.8)	0.479
Siroz	3(2.9)	0 (0)	3 (6.1)	0.107
HCC	1(1.0)	0 (0)	1 (2)	0.480
PHT	12(11.8)	3 (5.7)	9 (18.4)	0.047
Kardiyomiyopati	1(1.0)	1 (1.9)	0 (0)	1.000
Tromboz	4(3.9)	3 (5.7)	1 (2)	0.619
Osteopeni	34(33.3)	18 (37.5)	16 (53.3)	0.170
Osteoporoz	41(40.2)	28 (58.3)	13 (43.3)	0.197
EMH	25(24.5)	14 (26.4)	11 (22.4)	0.642
Bacak Ülseri	2(1.9)	1 (1.9)	1 (2)	1.000
Tüm komplikasyonlar	92(90.2)	53 (100)	39 (79.6)	

KC: karaciğer HCC: Hepatosellüler Kanser PHR: Pulmoner Hipertansiyon