

سطح فعالیت پروتئین‌های ضد انعقادی طبیعی پلازما در کودکان مبتلا به تالاسمی ماژور

دکتر ثمین علوی^۱، دکتر محمد تقی ارزانیان^۲، دکتر مینو احمدی‌نژاد^۳، دکتر گیتا مشکوه رضوی^۴، مهندس ناصر ولایی^۵، سید محمدرضا طباطبایی^۶، دکتر مهدی کرباسی‌زاده^۷

چکیده

سابقه و هدف

یکی از مهم‌ترین علل حوادث ترومبوتیک در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور، تغییر در سطح پروتئین‌های سیستم ضد انعقاد می‌باشد. با توجه به تغییرات در پروتئین‌های فوق و عوارض شناخته شده ناشی از آن و عدم اطلاع از وضعیت فعالیت این سیستم در بیماران تالاسمی در ایران، این تحقیق به منظور تعیین سطح فعالیت مهارکننده‌های طبیعی انعقاد شامل پروتئین C، پروتئین S و آنتی ترومبین III روی مبتلایان به تالاسمی ماژور مراجعه کننده به بیمارستان مفید در سال ۱۳۸۲ صورت گرفت.

مواد و روش‌ها

این تحقیق به روش مقطعی روی ۵۹ کودک مبتلا به تالاسمی ماژور مراجعه کننده به بیمارستان کودکان مفید که سن بالای ۲ سال داشتند، بیش از ۲۵ روز از تزریق خون‌شان گذشته بود و فاقد بیماری قلبی یا کبدی علامت‌دار بودند صورت گرفت. فعالیت پروتئین‌های C و S پلازما با روش‌های PTT based و آنتی ترومبین III با روش کروموزنیک اندازه‌گیری شد. موارد کاهش یافته تعیین شد و نقش طحال‌برداری، سطح فریتین سرم و آنزیم‌های کبدی با پروتئین‌های فوق ارتباط داده شد. جهت مقایسه میانگین‌ها از آزمون‌های t و من‌ویتنی U test (Mann-whitney) استفاده شد.

یافته‌ها

از ۵۹ بیمار مورد مطالعه، کاهش در پروتئین C در ۲۰/۳٪ و کاهش در پروتئین S در ۱۵/۳٪ مشاهده شد. فعالیت پروتئین C در گروه طحال‌برداری شده ۱۷/۹ ± ۶۳/۴٪ و در گروه طحال‌برداری نشده ۱۵/۱ ± ۷۴/۵٪ بود (p= ۰/۰۴).

نتیجه‌گیری

کاهش در پروتئین C و S در مبتلایان به تالاسمی ماژور دیده می‌شود و طحال‌برداری احتمال کاهش پروتئین C را تشدید می‌کند. مطالعات تحلیلی در آینده جهت بررسی فعالیت سیستم فوق در بیماران تالاسمیک توصیه می‌شود. هم چنین پیشنهاد می‌شود جهت اظهار نظر دقیق‌تر در مورد نقش طحال‌برداری در کاهش پروتئین‌های ضد انعقادی، سطح پروتئین‌های فوق قبل و بعد از عمل اسپلنکتومی اندازه‌گیری شود.

کلمات کلیدی: تالاسمی ماژور، ترومبوز، ضد انعقادها، اسپلنکتومی

تاریخ دریافت: ۱۵/۵/۹

تاریخ پذیرش: ۱۶/۶/۱۷

- ۱- مؤلف مسؤول: فوق تخصص هماتولوژی و انکولوژی کودکان - استادیار دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران - خیابان شریعتی - بالاتر از حسینیه ارشاد - مرکز آموزشی درمانی مفید - صندوق پستی: ۱۵۴۶۸۱۵۵۱۴
- ۲- فوق تخصص هماتولوژی و انکولوژی کودکان - استاد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
- ۳- متخصص آسیب‌شناسی - مرکز تحقیقات سازمان انتقال خون ایران
- ۴- پزشک عمومی
- ۵- کارشناس آمار - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
- ۶- کارشناس ارشد هماتولوژی - مرکز تحقیقات سازمان انتقال خون ایران
- ۷- دکترای علوم آزمایشگاهی - مرکز تحقیقات سازمان انتقال خون ایران

مقدمه

بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور از عوارض مختلفی که ناشی از سیر بیماری یا درمان آن می‌باشد، رنج می‌برند. یکی از عوارض نه چندان شایع ولی مخاطره‌آمیز در این بیماران، حوادث ترومبوآمبولیک می‌باشد (۱، ۲). ترومبوز خصوصاً پس از اسپلنکتومی از عوارض مهم در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور است. یکی از علل عوارض ترومبوتیک در بیماران تالاسمیک، تغییر در فعالیت سیستم مهارکننده‌های طبیعی انعقاد می‌باشد (۳). کاهش در سطح مهارکننده‌های طبیعی انعقاد می‌تواند زمینه افزایش انعقاد را فراهم آورد (۴).

مساله تغییر در سطح مهارکننده‌های طبیعی انعقاد در تالاسمی اولین بار توسط لگوتیک مطرح شد (۵). پس از آن موسومسی در سال ۱۹۸۷ و الدور در سال ۱۹۹۹ تحقیقات خود را در مورد کاهش سطوح ضد انعقادهای طبیعی سرم شامل پروتئین C، پروتئین S و آنتی‌ترومبین III منتشر کردند (۶). در مطالعه‌ای روی ۱۸ کودک مبتلا به تالاسمی ماژور، میزان پروتئین C و پروتئین S به طور معنی‌داری پایین‌تر از سایر پروتئین‌های مؤثر بر انعقاد بوده است و کاهش در این پروتئین‌ها به عنوان عامل مؤثری در ایجاد ترومبوز در بیماران تالاسمیک معرفی شده است (۷، ۴). در بعضی مطالعات حتی کاهش در سطح آنتی‌ترومبین III گزارش شده است. گروهی از بیماران تالاسمیک از ایتالیا و ترکیه سطح پایین آنتی‌ترومبین III داشته‌اند، حال آن که در گزارشی از بیماران اسرائیلی کاهشی در آنتی‌ترومبین III ملاحظه نشده بود (۴).

از آن جایی که تحقیقات مشابهی در ایران انجام نشده و اطلاعی از وضعیت مهارکننده‌های طبیعی انعقاد در بیماران تالاسمیک در ایران در دسترس نیست و با توجه به اهمیت این موضوع، به منظور تعیین سطح فعالیت مهارکننده‌های طبیعی انعقاد، این تحقیق بر روی کودکان مبتلا به تالاسمی ماژور مراجعه کننده به بیمارستان کودکان مفید در سال ۱۳۸۲ صورت گرفت.

مواد و روش‌ها

این مطالعه با طراحی مقطعی روی ۵۹ بیمار تالاسمی

ماژور مراجعه کننده به بیمارستان کودکان مفید در سال ۱۳۸۲ انجام شد. کلیه بیماران مورد مطالعه آخرین نوبت تزریق خون خود را ۲۵ تا ۳۰ روز قبل از نمونه‌گیری دریافت کرده بودند. بیماران زیر ۲ سال، بیمارانی که فاصله بین انجام آزمایش تا دریافت خونشان کمتر از ۱۵ روز بود، بیماران دیابتیک و مبتلایان به نارسایی قلبی از مطالعه حذف شدند. روز انجام آزمایش بعد از کسب اجازه از والدین بیماران و قبل از تزریق خون، ۵ سی‌سی خون وریدی از بیمار اخذ شده و پس از سانتریفوژ و جداسازی سرم نمونه‌ها از بیمارستان مفید به سازمان انتقال خون تهران ارسال شد. اندازه‌گیری فعالیت پروتئین C و S با کیت استاکلوت از کمپانی دیاگنوستیکا صورت گرفت. در مورد پروتئین C روش کار بدین ترتیب بود که پروتئین C در حضور فعال‌کننده اختصاصی‌اش که از سم *Agkistrodon C. Cartortix* استخراج شده فعال می‌گردد. پروتئین C فعال شده سبب غیر فعال شدن فاکتورهای V و VIII و طولانی شدن آزمایش aPTT می‌گردد. در مورد پروتئین S، هدف اندازه‌گیری کمی میزان فعالیت آن می‌باشد که بر اساس غیر فعال شدن فاکتور V فعال شده آزمایش تفسیر می‌شود. آزمایش فوق بر اساس فعالیت کوفاکتوری پروتئین S می‌باشد که فعالیت ضد انعقادی پروتئین C فعال شده را تشدید می‌کند. لذا عملکرد پروتئین S با طولانی شدن زمان لخته در نمونه‌ای که غنی از فاکتور V می‌باشد اندازه‌گیری می‌شود. اندازه‌گیری آنتی‌ترومبین III با کیت استاکروم از کمپانی استاگو انجام شد. سطح فعالیت آنتی‌ترومبین III در پلاسما توسط روش کروموزنیک بررسی می‌شود. اصول آزمایش، عملکرد مهارتی آنتی‌ترومبین III روی ترومبین است. مقادیر طبیعی فعالیت پروتئین C بین ۰/۴۰ تا ۲/۳۲ واحد در میلی‌لیتر، پروتئین S بین ۰/۵۴ تا ۱/۴۶ واحد در میلی‌لیتر و آنتی‌ترومبین ۰/۸۲ تا ۱/۲۲ واحد در میلی‌لیتر بودند (بر اساس کیت استاگو انجام شده در سازمان انتقال خون) که بر اساس درصد فعالیت بیان می‌شوند. سایر اطلاعات شامل سن، جنس، سطح فریتین سرم (نانوگرم در میلی‌لیتر)، سطح آنزیم‌های کبدی (واحد بین‌المللی در میلی‌لیتر) و سابقه طحال‌برداری از پرونده بیماران استخراج

آماري معنی داری وجود نداشت یا به تعبیر دیگر کاهش پروتئین C در مواجهه با تغییرات سطح آنزیم های کبدی و فریتین سرم نبود. شاخص های ضد انعقادی در بیماران تالاسمی بر حسب وضعیت وجود یا عدم وجود طحال در جدول شماره ۲ ارائه شده است و به طور کلی نشان می دهد که سطح پروتئین C و پروتئین S در بیماران تالاسمیک طحال برداری شده کمتر از گروه دارای طحال می باشد. این کاهش در مورد پروتئین C حدود ۱۵ درصد و معنی دار است ($p=0/04$).

جدول ۲: سطح فعالیت پروتئین های ضد انعقاد بر حسب وضعیت طحال در بیماران تالاسمی ماژور مراجعه کننده به بیمارستان کودکان مفید در سال ۸۲

شاخص های ضد انعقاد وضعیت طحال	پروتئین C	پروتئین S	آنتی ترومبین III
طحال برداری نشده ($N_1=47$)	$74/5 \pm 15/1$	$66/9 \pm 16/3$	$108/6 \pm 10/3$
طحال برداری شده ($N_2=12$)	$63/4 \pm 17/9$	$61 \pm 10/9$	$108 \pm 11/3$
درصد اختلاف دو گروه	-۱۵	-۹	-
نتیجه آزمون	$p < 0/04$	$p < 0/2$	-

در مورد پروتئین S مقدار این کاهش ۹ درصد بود و در مورد آنتی ترومبین III اختلافی بین دو گروه ملاحظه نشد. درصد بیمارانی که فاکتورهای ضد انعقادی کاهش یافته داشته اند به تفکیک وضعیت طحال در نمودار شماره ۱ ارائه شده است و نشان می دهد که کاهش پروتئین C به زیر مقادیر تعیین شده در ۱۳ درصد گروه طحال برداری نشده و ۵۰ درصد گروه طحال برداری شده وجود دارد. آزمون دقیق فیشر نشان داد که این اختلاف به لحاظ آماری معنی دار است ($p=0/005$). میانگین پروتئین S بین دو گروه طحال برداری شده و نشده اختلاف آماری معنی داری نداشته است. پروتئین S کاهش یافته در ۱۷ درصد بیماران دارای طحال و در ۸/۳ درصد بیماران طحال برداری شده مشاهده شد که این اختلاف به لحاظ آماری معنی دار نبود. در مورد آنتی ترومبین III در هیچ کدام از دو گروه

و در پرسشنامه ثبت گردید. تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از نرم افزار SPSS ۱۰ انجام شد. جهت مقایسه میانگین ها از آزمون های t-test و Mann-Whitney U-test استفاده شد و نتایج به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار نشان داده شد.

یافته ها

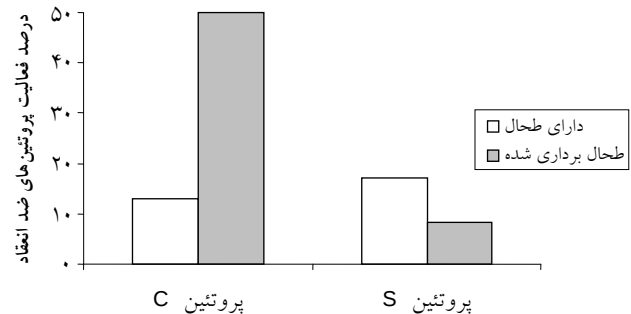
تحقیق روی ۵۹ بیمار واجد شرایط انجام گرفت. سن بیماران $4/3 \pm 12/3$ سال و تعداد ۲۹ نفر (۴۹ درصد) مذکر و ۳۰ نفر (۵۱ درصد) مؤنث بودند. سطح فریتین سرم بیماران 1349 ± 1974 ng/ml، سطح آنزیم آسپاراتات آمینوترانسفراز (SGOT) $26/7 \pm 42/6$ Iu/ml و سطح آنزیم آلانین آمینوترانسفراز (SGPT) $44/5 \pm 51/7$ Iu/ml بود. در ۱۲ نفر (۲۰/۳ درصد) طحال برداری انجام شده بود و ۴۷ نفر (۷۹/۷ درصد) دارای طحال بودند. سن بیماران در گروه طحال برداری شده $3/1 \pm 14/9$ سال و در گروه طحال برداری نشده $4/4 \pm 11/7$ سال بود ($p=0/007$). سطح پروتئین های ضد انعقادی آن ها در جدول شماره ۱ ارائه شده است و نشان می دهد که سطح فعالیت پروتئین C پلاسما در ۲۰/۳ درصد و فعالیت پروتئین S پلاسما در ۱۵/۳ درصد کل بیماران کاهش داشته است. سطح آنتی ترومبین III پلاسما در تمام بیماران نرمال بود.

جدول ۱: سطح فعالیت پروتئین های ضد انعقادی در مبتلایان به تالاسمی ماژور مراجعه کننده به بیمارستان کودکان مفید در سال ۸۲ به تفکیک وضعیت طحال

پروتئین های ضد انعقادی	میزان (%)	مقادیر نرمال تعداد بیمار (%)	کمتر از نرمال تعداد بیمار (%)
پروتئین C	$72/3 \pm 16/2$	۴۷ (۷۹/۷)	۱۲ (۲۰/۳)
پروتئین S	$65/7 \pm 15/4$	۵۰ (۸۴/۷)	۹ (۱۵/۳)
آنتی ترومبین III	$108/5 \pm 10/4$	۵۹ (۱۰۰)	۰ (۰)

بین بیماران تالاسمیک با پروتئین C کاهش یافته و گروهی که سطح نرمال پروتئین C داشتند از نظر شاخص های SGOT، SGPT و فریتین سرم، اختلاف

کاهش مشاهده نشد.



نمودار ۱: توزیع ۵۹ بیمار تالاسمی ماژور بر حسب شاخص‌های ضد انعقادی کاهش یافته به تفکیک وضعیت طحال

بحث

نتایج تحقیق فوق نشان داد که کاهش سطح پروتئین C در ۲۰ درصد بیماران تالاسمیک و کاهش پروتئین S در ۱۵ درصد آنان وجود دارد. در مطالعات قبلی نیز تایید شده که میزان فاکتورهای ضد انعقادی در بیماران تالاسمی ماژور کاهش معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل سالم داشته است (۸-۱۱). در مطالعه مشابهی در کشور اسرائیل که روی ۲۶ کودک تالاسمیک ۲ تا ۱۸ ساله و ۳۶ بیمار تالاسمیک ۱۹ تا ۳۸ ساله انجام شده است، سطح پروتئین C و S در تمام بیماران بدون توجه به سن شدیداً کاهش داشته است ولی سطح آنتی‌ترومبین III در تمام موارد طبیعی بوده است (۹). جالب اینجاست که در مطالعه حاضر نیز سطح آنتی‌ترومبین III در تمام بیماران طبیعی بود. در مطالعه دیگری در کشور ژاپن، سطح پلاسمایی پروتئین C و پروتئین S در ۳۰ فرد بزرگسال و ۱۸ کودک مبتلا به تالاسمی ماژور و بتا تالاسمی HbE/ اندازه‌گیری شده است. در این مطالعه دیده شد که کاهش در پروتئین C بیشتر از کاهش در پروتئین S بوده است که با نتیجه مطالعه حاضر هم‌خوانی داشت (۷).

در مطالعه دیگری در کشور ترکیه که روی ۳۰ بیمار تالاسمیک در سنین $9/3 \pm 17/8$ سالگی در سال ۲۰۰۱ انجام شد، سطح هر سه پروتئین C، S و آنتی‌ترومبین III نسبت به گروه کنترل کاهش قابل توجهی داشت، اگر چه در این مطالعه بین دو گروهی که فاقد ترومبوز و یا دارای

علایم ترومبوتیک بودند تفاوتی از نظر سطح پروتئین‌های ضد انعقادی مشاهده نشد (۳).

درگیری کبدی ناشی از هموسیدروز می‌تواند توجیهی برای کاهش پروتئین‌های طبیعی ضد انعقاد باشد (۸، ۹)، اگر چه در بعضی منابع ذکر شده که مشکل کبدی تنها علت کاهش پروتئین‌های ضد انعقادی نمی‌باشد (۷). در بعضی منابع ذکر شده که سطوح پلاسمایی پروتئین C و آنتی‌ترومبین III حتی به اختلالات بسیار خفیف در عملکرد سلول‌های کبدی حساس می‌باشند (۶). در مطالعه‌ای بر روی بیماران مبتلا به کم‌خونی داسی شکل هموزیگوت، کاهش در پروتئین‌های C و S گزارش شده که به اختلالات کبدی نسبت داده شده است (۱۲). اگر چه در مطالعه حاضر بین افرادی که کاهش در پروتئین C و افرادی که سطوح نرمال پروتئین C داشتند، تفاوتی به لحاظ سطح آنزیم کبدی SGPT مشاهده نشد. به عبارت دیگر، بین افزایش سطح آنزیم کبدی SGPT که نمایانگر اختلال عملکرد سلول کبدی می‌باشد و کاهش پروتئین C، ارتباطی یافت نشد. هم‌چنین بین سطح فریتین سرم که موید وضعیت ازدیاد بار آهن بدن می‌باشد و می‌تواند عملکرد کبد را دچار اختلال کند و سطح پروتئین C ارتباطی یافت نشد (۱۳).

نقش عوامل ژنتیک در کاهش سطح مهارکننده‌های انعقاد و یا وجود موتاسیون‌های مادرزادی مستعد کننده ترومبوز در بیماران تالاسمی تاکنون تایید و گزارش نشده است (۱۰، ۴).

یک توجیه دیگر در مورد کاهش پروتئین C شاید این باشد که در مبتلایان به تالاسمی ماژور، پروتئین C به فسفاتیدیل سرین یا سایر پروتئین‌های با بار منفی جدار گلبول‌های قرمز متصل می‌شود. در افراد سالم، این مولکول‌ها در سطح گلبول‌های قرمز قرار نمی‌گیرند ولی در بیماران تالاسمیک در سطح خارجی گلبول‌های قرمز ظاهر شده و مولکول‌های فوق از علل مهم بروز حوادث ترومبوآمبولیک به شمار می‌روند (۱۴، ۶، ۴).

در این مطالعه سن بیماران در دو گروه طحال برداری شده و طحال برداری نشده تفاوت معنی‌داری داشت که علت آن شاید ضرورت انجام طحال‌برداری در سنین بالاتر

مجموع یکی از محاسن مطالعه حاضر حجم بیماران آن است که در مقایسه با مطالعات انجام شده کمی بیشتر نیز می باشد. مساله دیگر پراکندگی سنی بیماران در مطالعه حاضر می باشد که میانگین آن حدود ۱۲ سالگی بوده است و اکثر قریب به اتفاق بیماران در سنینی مورد بررسی قرار گرفتند که عوارضی چون دیابت یا نارسایی قلبی در آنان عارض نشده بود چرا که وجود چنین عوارضی خود می تواند روی سطح پروتئین های ضد انعقاد تاثیر گذار باشد.

نتیجه گیری

نتایج تحقیق فوق نشان داد که کاهش سطح پروتئین C در ۲۰ درصد کل بیماران تالاسمیک و کاهش پروتئین S در ۱۵ درصد آنان وجود دارد. کاهش پروتئین C به زیر مقادیر تعیین شده در ۱۳ درصد تالاسمیک های طحال برداری نشده و ۵۰ درصد گروه طحال برداری شده مشاهده گردید. وجه مشترک تمامی مطالعات انجام شده این بوده که به صورت مقطعی روی بیماران تالاسمیک انجام شده است و در اکثر مطالعات گروه کنترل یکسان شده برای بیماران وجود نداشته است. لذا با توجه به امکان دستیابی به یک رابطه علت و معلولی در مطالعات موردی - شاهدی توصیه می شود مطالعات دیگری در کنار یک گروه کنترل سالم انجام شود. هم چنین جهت اظهار نظر دقیق تر در مورد نقش طحال برداری در کاهش پروتئین های ضد انعقادی، توصیه می شود سطح پروتئین های فوق قبل و بعد از عمل اسپلنکتومی اندازه گیری شود.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله از خانم طاهره شعشعانی کارشناس محترم بخش انعقاد سازمان انتقال خون تهران که راه اندازی آزمایش های پروتئین C و S و آنتی ترومبین III را در سازمان انتقال خون به عهده داشتند و خانم ناهید نعمتی، پرستار بخش تالاسمی بیمارستان مفید که در جمع آوری نمونه های خون بیماران زحمات فراوانی کشیدند هم چنین از کلیه پرسنل محترم بخش انعقاد سازمان انتقال خون به خاطر همکاری صمیمانه شان سپاسگزاری می نماید.

باشد. نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد که در بیماران تالاسمیک طحال برداری شده، سطح پروتئین C کمتر از گروه طحال برداری نشده می باشد. هم چنین درصد موارد کاهش یافته پروتئین C در گروه طحال برداری شده بیشتر بود. ولی سطح پروتئین S و آنتی ترومبین III در بین دو گروه اختلاف آماری معنی داری نداشت. در مطالعه ای که در کشور ژاپن جهت بررسی پروتئین های ضد انعقادی در ۴۸ بیمار تالاسمیک انجام شد، دیده شد که سطح پروتئین C در گروه طحال برداری شده به مقدار قابل توجهی کمتر از بیماران طحال برداری نشده می باشد (۷). در مطالعه دیگری در کشور ترکیه که در سال ۱۹۹۷ به چاپ رسید، بین دو گروه فاقد طحال و دارای طحال، تفاوتی از نظر سطح پروتئین C، پروتئین S و آنتی ترومبین III وجود نداشت (۱۵).

در مطالعه ای در کشور مصر در بخش خون دانشگاه تانتا در سال ۱۹۹۹ روی ۴۰ بیمار تالاسمیک ۳ تا ۱۴ ساله که ۲۰ نفرشان تحت عمل طحال برداری قرار گرفته بودند و ۲۰ نفر دارای طحال بودند، سطح شاخص های ضد انعقادی اندازه گیری شد و مشاهده شد که سطح پروتئین C و آنتی ترومبین III در کودکان تالاسمیک طحال برداری شده کمتر از گروهی بود که دارای طحال بودند. در این مطالعه ذکر شده که ترومبوسیتوز، افزایش چسبندگی پلاکتی و کاهش مهارکننده های انعقادی نقش مهمی در بروز حوادث ترومبوتیک در بیماران طحال برداری شده بازی می کنند (۸). همان طور که ذکر شد در مطالعه حاضر میانگین پروتئین S بین دو گروه فاقد طحال و دارای طحال اختلاف معنی داری نداشته است. در مطالعه کمال و همکاران، کاهش در پروتئین C و S در بیماران تالاسمیک مشاهده شد ولی بین دو گروه طحال برداری شده و نشده اختلافی از نظر سطح پروتئین S مشاهده نشده بود (۱۵). اگر چه در مطالعه شیراهاتا و همکاران، سطح پروتئین S در گروه طحال برداری شده به طور معنی داری پایین تر بوده است (۷).

در خاتمه لازم به ذکر است که در هیچ کدام از بیماران ما ترومبوز علامت دار از نظر بالینی مشاهده نگردید و در

References :

- 1- Cohen AR, Galanello R, Pennell DJ, Cunningham MJ, Vichinsky E. Thalassemia. *Hematology* 2004;1:14-34.
- 2- Shamshirsaz AA, Bekheirnia MR, Kamgar M, Pourzahedgilani N, Bouzari N, Habibzadeh M, *et al.* Metabolic and endocrinologic complications in beta-thalassemia major: a multicenter study in Tehran. *BMC Endocr Disord* 2003;3(1):4.
- 3- Canatan D, Zorlu M, Bayir N, Erturk C, Dorak A, Oguz N, *et al.* Thrombosis after splenectomy in patients with thalassemia. *Turk J Haematol* 2001;18(4):259-63.
- 4- Eldor A, Rachmilewitz EA. The hypercoagulable state in thalassemia. *Blood* 2002;99(1):36-43.
- 5- Logothetis J, Constantoulakis M, Economidou J, Stefanis C, Hakas P, Augoustaki O, *et al.* Thalassemia major (homozygous beta-thalassemia): a survey of 138 cases with emphasis on neurologic and muscular aspects. *Neurology* 1972;22:294-304.
- 6- Cappellini MD, Robbiolo L, Bottasso BM, Coppola R, Fiorelli G, Mannucci AP. Venous thromboembolism and hypercoagulability in splenectomized patients with thalassaemia intermedia. *Br J Haematol* 2000;111(2):467-73.
- 7- Shirahata A, Funahara Y, Opartkiattikul N, Fucharoen S, Laosombat V, Yamada K. Protein C and protein S deficiency in thalassemic patients. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1992;23 Suppl 2:65-73.
- 8- Shebl SS, El-Sharkawy HM, El-Fadaly NH. Haemostatic disorders in nonsplenectomized and splenectomized thalassaemic children. *East Mediterr Health J* 1999;5(6):1171-7.
- 9- Eldor A, Durst R, Hy-Am E, Goldfarb A, Gillis S, Rachmilewitz EA, *et al.* A chronic hypercoagulable state in patients with beta-thalassaemia major is already present in childhood. *Br J Haematol* 1999;107(4):739-46.
- 10- Musumeci S, Leonardi S, Di Dio R, Fischer A, Di Costa G. Protein C and antithrombin III in polytransfused thalassemic patients. *Acta Haematol* 1987;77(1):30-3.
- 11- Butthep P, Rummavas S, Wisedpanichkij R, Jindadamrongwech S, Fucharoen S, Bunyaratvej A. Increased circulating activated endothelial cells, vascular endothelial growth factor, and tumor necrosis factor in thalassemia. *Am J Hematol* 2002;70(2):100-6.
- 12- Wright JG, Malia R, Cooper P, Thomas P, Preston FE, Serjeant GR. Protein C and protein S in homozygous sickle cell disease: does hepatic dysfunction contribute to low levels? *Br J Haematol* 1997;98(3):627-31.
- 13- Olsson KS, Ritter B, Lundin PM. Liver affection in iron overload studied with serum ferritin and serum aminotransferases. *Acta Med Scand* 1985;217(1):79-84.
- 14- Rund D, Rachmilewitz E. Beta-thalassemia. *N Engl J* 2005;353(11):1135-46.
- 15- Kemahli S, Gürman C, Egin Y, Yildirmak Y, Sipahi T, Uysal Z, *et al.* Hypercoagulability in children with thalassemia major. *Clin Appl Thromb Hemost* 1997;3:129-32.

Natural anticoagulant system in children with beta-thalassemia major

Alavi S.^{1,2}(MD), Arzanian M.T.^{1,2}(MD), Ahmadinejad M.³(MD), Meshkat Razavi G.(MD), Valaee N.²(BS), Tabatabaee M.R.³(MS), Karbasizadeh M.³(DMT)

¹Mofid Children Hospital-Tehran

²Shaheed Beheshti University of Medical Sciences

³Iranian Blood Transfusion Organization – Research Center

Abstract

Background and Objectives

Thrombotic events are among the most important complications in patients with beta-thalassemia major. Alterations in natural anticoagulation system have a major contribution to the occurrence of thrombotic events in these patients. This study was performed to evaluate the protein C, protein S and Antithrombin III activity in patients with beta-thalassemia major having referred to Mofid Children Hospital in 1382.

Materials and Methods

Thalassemic children older than 2 years of age, with the interval of more than 25 days since last transfusion, and without any evidence of symptomatic liver or heart disease were enrolled in the study. Plasma activity of protein C and protein S was assessed by PTT based tests and the activity of antithrombin III was determined by chromogenic method. The correlation between decreased levels of anticoagulants and other parameters such as splenectomy, liver transaminases and serum ferritin level was analyzed by spss software. T-test and Mann whitney U-test were used to compare the mean values of variables.

Results

20.3% of patients showed a decrease in protein C and 15.3% in protein S. 12 patients had been splenectomized. Mean protein C activity in splenectomized and non-splenectomized patients were $63.4 \pm 17.9\%$ and $74.5 \pm 15.1\%$, respectively ($p < 0.04$).

Conclusions

There was a decrease in proteins C and S activity in thalassemia major patients. Splenectomy might cause reduction in protein C level. Analytic studies are recommended to evaluate the activity of anticoagulant system in thalassemic patients. In addition, assessment of this system is suggested prior and after splenectomy.

Key words: Thalassemia major, Thrombosis, Anticoagulant, Splenectomy
SJIBTO 2007; 4(3): 181-187

Received: 31 July 2006

Accepted: 9 Oct 2007

Correspondence: Alavi S., Assistant professor of Hematology-Oncology. Mofid Children Hospital. Shariati St. Postal code: 1546815514, Tehran, Iran. Tel: (+9821)22227021; Fax : (+9821) 22220254
E-mail: samin_alavi@yahoo.com