

## Olgu Sunumu

# $\beta$ -talasemili Hastada Aort Kapak Replasmanı

Ali Sait KAVAKLI\*, Nilgün KAVRUT ÖZTÜRK\*, Raif Umut AYOĞLU\*\*, Muzaffer YILMAZ\*\*, Kadir SAĞDIÇ\*\*, Ömer Haldun TEKİNALP\*\*, Mustafa EMMİLER\*\*\*, Kerem İNANOĞLU\*

### ÖZ

$\beta$ -talasemi hastalarında elastik doku defektinin bir sonucu olarak kalp kapak hastalıkları görülebilmektedir. Bu hastalarda, kapak replasmanı sonrası pulmoner komplikasyonlar ve protez kapakta hızlı tromboz oluşması olasılığı gözönünde bulundurulmalıdır. Bu olgu sunumu ile  $\beta$ -talasemi nedeniyle takip edilen hastada yapılan aort kapak replasmanı deneyimimizi sunmayı amaçladık.

$\beta$ -talasemi major tanısıyla takip edilen 27 yaşında erkek hastanın ekokardiyografi incelemesinde ciddi aort darlığı ve yetmezliği, sol ventrikül disfonksiyonu (EF: %40), sol ventrikül dilatasyonu ve aortta 80 mmHg sistolik gradient saptandı. Pulmoner arter basıncı 55 mmHg bulundu. Anamnezinde 10 yıl önce geçirilmiş splenektomi öyküsü mevcuttu. Hastaya aortik kapak replasmanı planlandı ve bileaflet mekanik kapak replasmanı yapıldı. Hastaya postoperatif 24 saat içinde toplam 3 ünite eritrosit süspansiyonu replase edildi. Kontrol ekokardiyografisinde normal aort kapak fonksiyonları belirlendi ve maksimum sistolik gradient 15 mmHg ölçüldü. INR değeri 3-3,5 arasında olacak şekilde oral kumadin tedavisi başlandı. Ameliyat sonrası 5. gününde taburcu edildi.

$\beta$ -talasemi hastalarında artmış tromboz eğilimi gözönünde bulundurularak kapak replasmanı sonrası yakın takip gerekmektedir. Uygun antikoagulan tedavi hastada mevcut predispozan faktörler değerlendirilerek planlanmalıdır.

**Anahtar kelimeler:**  $\beta$ -talasemi, aort kapak replasmanı, pulmoner hipertansiyon, antikoagulan tedavi

**Alındığı tarih:** 06.06.2017

**Kabul tarihi:** 19.08.2017

\*Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği

\*\*Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp Damar Cerrahisi Kliniği

\*\*\*Lara Anadolu Hastanesi, Kalp Damar Cerrahisi Kliniği

**Yazışma adresi:** Uzm. Dr. Ali Sait Kavaklı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Antalya

† Bu olgu sunumu 23-26 Nisan 2015 tarihlerinde Kapadokya'da yapılan Göğüs Kalp Damar Anestezi ve Yoğun Bakım Derneği 21. Ulusal Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.

**e-mail:** alisaitkavakli@hotmail.com

### ABSTRACT

#### **Aortic Valve Replacement in a Patient with $\beta$ -Thalassemia**

Heart valve diseases can be seen as a consequence of elastic tissue defect in  $\beta$ -thalassemia patients. The possibility of pulmonary complications and rapid thrombosis of the prosthetic valve after valve replacement should be considered in these patients. In this case report, we aimed to present our experience of aortic valve replacement in a patient followed up with a diagnosis of  $\beta$ -thalassemia.

Transthoracic echocardiography of a 27-year-old male patient followed-up with the diagnosis of  $\beta$ -thalassemia major revealed severe aortic stenosis and regurgitation, left ventricular dysfunction (EF: 40%), left ventricular dilatation and maximum systolic pressure gradient of 80 mmHg across the aortic valve. Pulmonary artery pressure was 55 mmHg. According to his medical history, he had undergone splenectomy at age 17. Aortic valve replacement was scheduled for the patient and bileaflet mechanical valve replacement was performed. A total of 3 units of erythrocyte suspension were transfused within 24 hours postoperatively. Postoperative transthoracic echocardiography showed normal aortic valve function and a maximum systolic gradient of 15 mmHg. The patient was started on coumadin with a target INR of 3.0 to 3.5. He was discharged on the 5th postoperative day.

Close follow-up after valve replacement is required, considering the increased tendency to thrombosis in patients with  $\beta$ -thalassemia. Appropriate anticoagulant therapy should be planned by evaluating the predisposing factors in patients.

**Keywords:**  $\beta$ -thalassemia, aortic valve replacement, pulmonary hypertension, anticoagulant therapy

### GİRİŞ

$\beta$ -talasemi,  $\beta$ -globulin zincirinin sentezinde bozulma ile karakterize kalıtsal bir hemoglobinopatidir. Talasemi majör erken dönemde başlayan ciddi anemi ile karakterizedir ve yoğun demir şelasyon tedavileri ve

uygun transfüzyonlarla tedavi edilmelidir. Talasemi intermedia ise daha hafif bir anemi ve daha iyi bir prognoza sahiptir <sup>[1]</sup>. Kardiyak komplikasyonlar talasemi major hastalarında önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden biridir. Kronik hemolize bağlı anemi, buna bağlı yüksek kardiyak output, yineleyen kan transfüzyonları nedeniyle oluşan myokardiyal demir birikimi ve bunun sonucu oluşan kardiyomyopati, ayrıca myokardit, myokardiyal iskemi, kapak hastalıkları ve vasküler hastalıklar sol ventrikül fonksiyon bozukluğuna yol açar. Bununla birlikte, kronik hemoliz, anemi, elastik doku defektleri, makro ve mikrovasküler hastalıklar ve hiperkoagulabilite, sol ventrikül disfonksiyonu ve akciğer hasarı pulmoner vasküler rezistansı artırarak pulmoner hipertansiyona da neden olabilir. Yaşla beraber ilerleyen pulmoner hipertansiyon sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu ve kalp yetmezliğine neden olabilmektedir <sup>[2]</sup>. Valvüler kalsifikasyonlar genelde yaşlı hastalarda aort stenozuna neden olur. Biküspit kapak gibi valvuler anormallikler bu süreci hızlandırabilir.

Bu olgu sunumunda  $\beta$ -talasemi major tanısı ile takip edilmekte olan ciddi aort stenozlu genç hastada başarılı aort kapak replasmanı operasyonunun sunulması amaçlanmıştır.

## OLGU SUNUMU

$\beta$ -talasemi major tanısı ile takip edilmekte 27 yaşında erkek hastanın anamnezinde 10 yıl önce geçirilmiş splenektomi, düzenli kan transfüzyonları ve desferoksamin kullanım öyküsü mevcuttu. Son 5 yıldaki ortalama hemoglobin değerleri 9-9,5 mg/dl ve ferritin değerleri 650-700 ng/ml arasında seyretmekteydi. Beş yıl önce yapılan transtorasik ekokardiyografik (TTE) incelemesinde aort kapakta 35 mmHg sistolik basınç gradyenti ve kalsifikasyon belirlenmiş ve yakın kardiyolojik takip altında izlenmekteydi. Takipleri sırasında asemptomatik bulgularının olmasına rağmen, TTE incelemesinde aortik kapaktaki maksimum sistolik basınç gradyeni 80 mmHg, ejeksiyon fraksiyonu %40, sol ventrikül dilate, pulmoner arter basıncı 55 mmHg ve aort kapakta kalsifikasyon belirlendi. Hastaya aort kapak replasmanı yapılması planlandı. Preoperatif değerlendirmede Hb: 9.2 mg/dl, PLT: 450.000/ $\mu$ L, ferritin: 589 ng/ml olarak belirlendi. Elektrokardiyografi'de (EKG) normal sinüs ritmi gözlemlendi. Operasyon odasına alınan hastaya

16G kanül ile periferik damar yolu açıldı. Üç kanallı EKG, invaziv arter basıncı, santral venöz basınç, periferik oksijen saturasyonu ve vücut ısısı monitorize edildi. İdrar çıkışı ameliyat boyunca izlendi. Anestezi induksiyonu için 0.1 mg/kg midazolam, 1,5 mg/kg propofol, 5  $\mu$ g/kg fentanil ve 0.6 mg/kg rokuronyum bromür kullanıldı ve 8,5 mm endotrakeal tüp ile entübe edildi. Yüzde 50 O<sub>2</sub>-hava karışımı ile mekanik ventilasyon uygulanan hastanın anestezi idamesi %5-6 vol/vol desfluran, 4  $\mu$ g/kg/sa fentanil infüzyonu ve 0.2 mg/kg rokuronyum bromür intravenöz bolus dozları ile sağlandı. Heparinizasyonun ardından ACT>480 sn olunca kardiyopulmoner baypasa geçildi. İleri derecede kalsifik olan aort kapağın yerine bileaflet mekanik aort kapak replase edildi. Kardiyopulmoner baypas çıkışında 5  $\mu$ g/kg/dk dozunda dopamin infüzyonu başlanan hastanın intraoperatif kontrol transözofageal ekokardiyografik incelemesinde normal mekanik kapak fonksiyonları saptandı ve paravalvüler kaçak görülmedi. İntraoperatif kan transfüzyonu gereksinimi olmayan hasta ameliyat sonrası Kardiyovasküler Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesine transfer edildi. Anestezi süresi 130 dk, cerrahi süre 90 dk, kros klemp süresi 27 dk olarak belirlendi. Postoperatif dönemde hemoglobin değerleri 7.5-8 mg/dl arasında seyreden hastaya postoperatif dönemde toplam 3 ünite eritrosit suspansiyonu transfüze edildi. Postoperatif TTE incelemesinde normal mekanik kapak fonksiyonları belirlendi ve aort kapak maksimum sistolik gradyenti 15 mmHg olarak ölçüldü. Oral kumadin tedavisi başlanan hasta postoperatif 24 saatinde Kalp Damar Cerrahisi Servisine sevk edildi. Postoperatif 5. gününde hastaneden taburcu edildi.

## TARTIŞMA

Talasemi majör hastalarında hemoglobinin değerlerini uygun düzeylerde tutabilmek için düzenli kan transfüzyonlarına gereksinim duyulmaktadır. Yineleyen bu transfüzyonların sonucu olarak adolesan döneme gelindiğinde oluşan demir yükü endokrin bezler, pankreas, karaciğer ve myokard gibi dokularda hasara neden olur. Aşırı demir birikimine bağlı olarak perikardit, aritmiler ve myokardiyal yetmezlik görülebilir. Bu nedenle özellikle puberte sonrası kardiyovasküler açıdan hastaların mutlaka sıkı takip altında olmaları gerekmektedir <sup>[3]</sup>.

Talasemilerde kalp kapak hastalıklarının patogenezi

elastik doku bozuklukları ile ilişkilidir. Kronik hemolizin uzamış etkilerine bağlı oksidatif stres elastin metabolizması ve yapısal bozukluklarla ilişkili olabilir. Elastik doku bozuklukları, leaflet kalınlaşması, yoğun kalsifikasyonlar veya korda tendinealarda rüptüre neden olabilir ve sonuçta infektif endokardit görülebilir<sup>[4]</sup>.

Pulmoner hipertansiyon talasemilerde mortalitye arttıran bir faktör olarak kabul görmektedir. Pulmoner hipertansiyonun patofizyolojisi ile ilgili çeşitli teoriler mevcuttur. Endotelial disfonksiyona bağlı doku hipoksisi, anemiye bağlı yüksek kardiyak output ve demir birikimine bağlı oksidatif doku hasarı nedeniyle pulmoner vasküler remodelling gibi çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür<sup>[5]</sup>. Gerek talasemi intermedya da gerekse talasemi majörde eski çalışmalar pulmoner hipertansiyon sıklığının %65-70 arasında olduğu bildirir de<sup>[6,7]</sup> daha yeni çalışmalarda bu oranın %10'larda olduğu görülmektedir<sup>[8]</sup>. Her ne kadar bu orandaki düşüşün tedavideki gelişmeler ve hastaların yakın izlemi ile ilişkili olduğu söylene de henüz bu teoriyi destekleyen yeterli veri bulunmamaktadır<sup>[9]</sup>. Splenektomi de pulmoner hipertansiyon gelişimi için bir risk faktördür. Elli sekiz talasemisi hastasının otopsi bulgularının karşılaştırıldığı bir çalışmada splenektomili hastaların %54'ünde pulmoner vasküler değişiklikler saptanırken, splenektomi yapılmamışlarda bu oranın %14 olduğu bildirilmiştir<sup>[10]</sup>. Splenektomiden sonra pnömoni ve plevral efüzyon gibi pulmoner komplikasyonların geliştiği açık olarak bilinmekle birlikte, splenektominin pulmoner hipertansiyon için tek başına bir etken olduğuna dair yeterli kanıt yoktur. Başka faktörlerle beraber pulmoner hipertansiyon gelişimine uygun zemin hazırladığı üzerindeki araştırmalar devam etmektedir<sup>[11]</sup>. Olgumuzda da geçirilmiş splenektomi öyküsünün bulunması ve preoperatif değerlendirmede pulmoner arter basıncının 55 mmHg olarak tespit edilmesi splenektomi ile pulmoner hipertansiyon arasındaki ilişkiyi destekler niteliktedir.

Talasemi hastalarında hiperkoagülobilite ve tromboza eğilim vardır. Fosfolipitlerin açığa çıkmasını sağlayan eritrosit membran hasarı, splenektomi sonrası gelişen kronik platelet aktivasyonu ve trombositosis, protein C ve protein S yapımında karaciğer hasarı ve hemosiderozise bağlı olarak bozulma gibi bazı mekanizmalar bu durumu açıklamak için öne sürülmüştür

<sup>[12]</sup>. Hiperkoagülopatiye bu eğilim nedeniyle antikoagülan tedaviye rağmen, replase kapakta tromboza eğilim mevcuttur. Farmakis ve ark.<sup>[13]</sup> tarafından aortik kapak replasmanı sonrası warfarin tedavisi altında olmasına rağmen, 6. ayda mekanik kapakta tromboz gelişen  $\beta$ -talasemili bir hasta bildirilmiştir. Özellikle splenektomili talasemi hastalarında hasarlı eritrosit sayısında artış ve trombositosis nedeniyle hiperkoagülobiliteye artmış eğilimin olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur<sup>[14]</sup>. Hiperkoagülobilitenin öngörülmesi için talasemi hastalarında tromboelastometri kullanımı ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır<sup>[15,16]</sup>. Her ne kadar akut veya daha önce venöz tromboemboli geçirmiş kişilerde hiperkoagülobilite durumunu değerlendirmek için tromboelastometri ile yapılan çalışmalar, tromboelastometrinin hiperkoagülobiliteye son derece duyarlı olduğunu bildirir de talasemi hastalarında hiperkoagülobilite için rutin kullanılan güvenilir bir tarama testi veya venöz tromboembolizm oluşumunu öngören bir laboratuvar testi henüz bulunmamaktadır<sup>[17]</sup>. Bu nedenle postoperatif dönemde hastalarda antikoagülan tedavinin ve replase kapağın sıkı takibi gerekmektedir. Olgumuzda ameliyat sonrası oral kumadin tedavisi ile bu risk engellenmeye çalışılmıştır. Hastanın takiplerinde normal kapak fonksiyonları saptanmış ve herhangi bir tromboz bulgusuna rastlanmamıştır.

Kapak seçiminde hastanın yaşı, prognozu, sağkalım beklentisi, hiperkoagülasyonu predispozan faktörlerin gözönünde bulundurulması gerekmektedir. Bu olgunun genç yaşı ve biyolojik kapakta erken agresif kalsifikasyon olasılığı nedeniyle mekanik kapak replasmanı yeğlenmiştir.

Sonuç olarak,  $\beta$ -talasemi hastalarında kapak replasmanı sonrası artmış tromboz riski nedeniyle yakın takip gereklidir. Antikoagülan tedavinin hedefi hastaya ve tromboz için predispozan faktörlerin varlığına göre değerlendirilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. **Weatherall DJ.** Disorders of globin synthesis: The thalassemias. In: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U. Williams Hematology 7<sup>th</sup> ed. Newyork: McGraw-Hill Book Company; 2006.
2. **Farmakis D, Triposkiadis F, Lekakis J, Parissis J.** Heart failure in haemoglobinopathies: pathophysiology, clinical phenotypes, and management. *Eur J Heart Fail* 2017;19:479-89.

- <https://doi.org/10.1002/ejhf.708>
3. **Auger D, Pennell DJ.** Cardiac complications in thalassemia major. *Ann N Y Acad Sci* 2016;1368:56-64. <https://doi.org/10.1111/nyas.13026>
  4. **Darwazah AK, Helwa K, Sharabati B.** Acute mitral valve endocarditis complicated by right atrial fistula in beta-thalassemia major. *J Heart Valve Dis* 2010;19:434-7.
  5. **Mathew R, Huang J, Wu JM, Fallon JT, Gewitz MH.** Hematological disorders and pulmonary hypertension. *World J Cardiol* 2016;8:703-18. <https://doi.org/10.4330/wjc.v8.i12.703>
  6. **Grisaru D, Rachmilewitz EA, Mosseri M, Gotsman M, Lafair JS, Okon E, et al.** Cardiopulmonary assessment in beta-thalassemia major. *Chest* 1990;98:1138-42. <https://doi.org/10.1378/chest.98.5.1138>
  7. **Du ZD, Roguin N, Milgram E, Saab K, Koren A.** Pulmonary hypertension in patients with thalassemia major. *Am Heart J* 1997;134:532-7. [https://doi.org/10.1016/S0002-8703\(97\)70091-7](https://doi.org/10.1016/S0002-8703(97)70091-7)
  8. **Aessopos A, Farmakis D, Deftereos S, Tsironi M, Tassiopoulos S, Moyssakis I, et al.** Thalassemia heart disease: a comparative evaluation of thalassemia major and thalassemia intermedia. *Chest* 2005;127:1523-30. <https://doi.org/10.1378/chest.127.5.1523>
  9. **Farmakis D, Aessopos A.** Pulmonary hypertension associated with hemoglobinopathies: prevalent but overlooked. *Circulation* 2011;123:1227-32. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.988089>
  10. **Sumiyoshi A, Thakerngpol K, Sonakul D.** Pulmonary microthromboemboli in thalassaemic cases. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1992;23 Suppl 2:29-31.
  11. **Palkar AV, Agrawal A, Verma S, Iftikhar A, Miller EJ, Talwar A.** Post splenectomy related pulmonary hypertension. *World J Respirol* 2015;5:69-77. <https://doi.org/10.5320/wjr.v5.i2.69>
  12. **Tantawy AA, Adly AA, Ismail EA, Habeeb NM.** Flow cytometric assessment of circulating platelet and erythrocytes microparticles in young thalassemia major patients: relation to pulmonary hypertension and aortic wall stiffness. *Eur J Haematol* 2013;90:508-18. <https://doi.org/10.1111/ejh.12108>
  13. **Farmakis D, Polonifi A, Deftereos S, Tsironi M, Papaioannou I, Aessopos A.** Aortic valve replacement in a patient with thalassemia intermedia. *Ann Thorac Surg* 2006;81:737-9. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2004.12.003>
  14. **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;111:467-73. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2000.02376.x>
  15. **Seregina EA, Nikulina OF, Tsvetaeva NV, Rodionova MN, Gribkova IV, Orel EB, et al.** Laboratory tests for coagulation system monitoring in a patient with beta-thalassemia. *Int J Hematol* 2014;99:588-96. <https://doi.org/10.1007/s12185-014-1559-1>
  16. **Natesirinilkul R, Charoenkwan P, Nawarawong W, Boonsri S, Tantivate P, Wongjaikum S, et al.** Hypercoagulable state as demonstrated by thromboelastometry in hemoglobin E/beta-thalassemia patients: Association with clinical severity and splenectomy status. *Thromb Res* 2016;140:125-31. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2016.02.014>
  17. **Turhan AB, Bor O, Akay OM, Akgun NA.** Thromboelastometry profile in children with beta-thalassemia. *Int J Hematol* 2014;99:407-12. <https://doi.org/10.1007/s12185-014-1546-6>