TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ

HematoLog

2014: 4•1

Dr. Selma Ünal

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Hematoloji Kliniği, Mersin, Türkiye
e-posta: unalselma@hotmail.com

Anahtar Sözcükler

Hemoglobinopati, Krizler, Orak hücreli anemi, Şelasyon, Transfüzyon

ORAK HÜCRELİ ANEMİ TEDAVİ VE İZLEM

ÖZET

Orak hücre anemisi (OHA) dünyada en sık görülen hemoglobinopatilerden biridir. OHA'nın yönetiminde hastalığın önlenmesi, genel tedavi yöntemleri, komplikasyonların tedavisi ve küratif tedaviler yer almaktadır. Hastalığın önlenmesi toplumsal bilinçlendirme ve eğitim programları, tarama ve genetik danışmanlık, doğum öncesi erken tanı yöntemleri ile sağlanmalıdır. OHA'lı hastalar düzenli olarak deneyimli hekim ve sağlık personelinden oluşan birimlerce takip edilmelidir. Hasta ve hasta yakınlarına özellikle ağrı tedavisi, enfeksiyon kontrolü ve diğer komplikasyonlar hakkında eğitimler verilmelidir. Bu yazıda OHA'lı hastalarda genel izlem önerileri, aşılama, enfeksiyonlardan korunma, enfeksiyonların kontrol ve tedavisi, transfüzyon tedavi endikasyonları, kriz ve komplikasyonların tedavisi ve gebelikte izlem ve tedavi ayrıntılı olarak anlatılacaktır.

GİRİŞ

Orak hücre anemisi (OHA) dünyada en sık görülen hemoglobinopatilerden biridir. β globin zincirinin 6. pozisyonunda glutamik asitin valinle yer değiştirmesi sonucunda anormal bir hemoglobin (Hb) olan Hb S oluşur. Otozomal resesif kalıtım gösteren bu hastalıkta, Hb S'yi homozigot durumda taşıyan hastalar için OHA terimi kullanılırken, Hb S'yi diğer hemoglobinlerle birlikte taşıyan kişilerde görülen tabloya oraklaşma sendromları denilmektedir. OHA taşıyıcılığı sıklığı Türkiye genelinde %0,3-0,6 arasındayken, özellikle Çukurova bölgesinde bazı yörelerde bu sıklık %3-44'e ulaşmaktadır (1,2).

ORAK HÜCRELİ ANEMİNİN YÖNETİMİ

OHA'nın yönetiminde hastalığın önlenmesi, genel tedavi yöntemleri, komplikasyonların tedavisi ve küratif tedaviler yer almaktadır.

I. OHA'nın Önlenmesi:

1- Toplumsal bilinçlendirme ve eğitim programları,

2- Tarama ve genetik danışmanlık,

3- Doğum öncesi erken tanı yöntemleri ile sağlanmalıdır. Doğum öncesi tanı:

- Fetal kan örneklerinden globin zincir sentezi (19-20. haftalarda)
- Amniosentez (15. haftadan sonra)
- Koryon-villus örneklerinden fetal DNA analizi (10-11 haftalarda) ile yapılır.

II. Genel İzlem ve Tedavi Yöntemleri:

OHA'lı hastalar düzenli olarak deneyimli hekim ve sağlık personelinden oluşan birimlerce takip edilmelidir. Hasta ve hasta yakınlarına özellikle ağrı tedavisi, enfeksiyon kontrolü ve diğer komplikasyonlar hakkında eğitimler verilmelidir.

Düzenli takip ve değerlendirme:

- Kan basıncı takibi: OHA'lı hastalarda artmış kan basıncı, artmış inme ve sessiz infakt ile ilşkilidir. Bu nedenle, hastaların her kontrolünde kan basıncına bakılmalı ve yükseklik saptanması halinde uygun tedaviler önerilmelidir (3,4).
- Özellikle 12 yaşından sonra Ca, P ve D vitamini düzeyine bakılarak, osteopeni ve avasküler nekroz yönünden takip yapılmalıdır.
- iki-16 yaş arasındaki tüm hastalar yıllık transkranial dopler ultrasonografi (TCD) ile değerlendirilmelidir (5).
- On yaşından itibaren yılda bir kez proliferatif retinopati yönünden göz muayenesi yapılmalıdır.
- Özellikle 15 yaşından sonra her yıl ya da iki yılda bir EKO ile kalp bulguları değerlendirilmelidir.
- Yılda iki kez böbrek fonksiyon testleri ve idrar testi ile böbrek komplikasyonları yönünden tüm hastalar araştırılmalıdır.
- İki yılda bir pulmoner fonksiyonları değerlendirilmelidir.
- Hastalar bacak ülserleri yönünden bilgilendirilmelidir.
- Özellikle adolesan dönemindeki hastalar psikososyal yönden izlenmelidir.

Beslenme: Tüm kronik hastalıklarda olduğu gibi OHA'lı hastalarda da büyüme ve gelişmenin devamı için beslenme oldukça önemlidir. Hemolitik anemiye bağlı olarak folik asit eksikliği sık görülmekte ve bu nedenle tüm OHA'lı bireylere 1 mg/gün folik asit ağızdan verilmesi önerilmektedir (6-8). Ayrıca, OHA'lı hastalarda diğer vitamin ve mikronutrient eksiklikleri de sık görüldüğü için çinko, D, E, A, C vitamini, magnezyum ve selenyum içeren ancak demir bulundurmayan çoklu vitaminlerin verilmesi de önerilmektedir (6, 9-11). OHA'lı hastalarda D vitamini eksikliğine oldukça sık rastlanmakta, bu nedenle de hastaların D vitamini eksikliği yönünden yakından takip edilmesi gerektiği ve eksiklik saptanan hastalara D vitamini ve kalsiyum verilmesi gerektiği bildirilmektedir.

1. Enfeksiyonların Kontrol, Profilaksi ve Tedavisi:

Enfeksiyonlar OHA'lı hastalarda en sık morbidite ve mortalite nedenleri arasında yer almaktadır. Dalağın fonksiyon yeteneğini kaybetmesi, enfeksiyonlara karşı IgG ve IgM cevabının bozulması, alternatif kompleman yolundaki defektler ve makrofajların opsonizasyon ve fagositoz yeteneklerindeki bozukluklar, OHA'lı hastalarda artmış enfeksiyon nedenlerini oluşturmaktadır.

Aşılama, OHA'lı hastaların enfeksiyon gelişimini önlemede temel rol oynamaktadır. Bütün hastalar Streptokokus pnömonia, Hemofilus influenza tip B, Neisseria meningitis, Hepatit B ve İnfluenzaya karşı aşılanmalıdır (12-17). Protein konjuge pnömokok aşısı sağlıklı çocuklarda olduğu gibi OHA'lı hastalara 2,4,6 ve 12-15. aylarda önerilmeli, bebek 24 aylık olduğunda ise tek doz 23 valanlı pnömokok aşısı yapılmalıdır. Ayrıca her 3-5 yılda bir bu aşının tekrarı önerilmelidir.

Profilaktik penisilin: Doğumdan sonra 3 ay içinde bütün OHA'lı hastalara 125 mg/doz, günde iki kez oral penisilin V profilaktik olarak başlanmalı ve 2-3 yaşına kadar bu dozda devam edilmelidir. Daha sonra doz 250 mg/doz, günde iki kez olacak şekilde arttırılmalı ve bu dozda en az 5 yaşına kadar devam edilmelidir (18,19). Penisilin profilaksisinin süresi hakkında kesin bir görüş olmamakla birlikte, daha önce ciddi pnömokokal enfeksiyon geçirme ve splenektomi öyküsü olmayan ve yakından izlem yapılabilen hastaların profilaksilerinin 5 yaşında kesilebileceği, diğer hastaların ise erişkin yaşa kadar penisilin profilaksisi alması gerektiği bildirilmektedir (19).

OHA'lı hastalarda ateş ve enfeksiyonlar hastaneye en sık başvuru nedenleri arasında yer almaktadır. Ateşi olan her OHA'lı hasta enfeksiyon yönünden

Tablo 1. Ateşi olan orak hücreli anemili hastalarda hastaneye yatırılarak izleme endikasyonları
Üç yaş altında ve ateşi 38,6 °C üzerinde olan tüm OHA'lı hastalar
Ateşi 40 °C üzerinde olan tüm OHA'lı hastalar
Septik görünüm
Peteşi ve purpura varlığı
Hipotansiyon
Santral venöz kateter varlığı
Geçirilmiş streptokokus pnömoniye bağlı bakteriyemi öyküsü
Aşağıdaki akut komplikasyonların varlığına bağlı belirtilerin olması:
- Pulmoner komplikasyon
- Aplastik kriz
- Sekestrasyon krizi
- İnme ya da diğer nörolojik bozukluklar
- Priapizm
Beyaz küre sayısının $30x10^9$L üzerinde yada $5x10^9$L altında olması
Ptombosit sayısının $150x10^9$L altında olması
Daha önceki Hb düzeyine göre düşüklük

ayrıntılı olarak değerlendirilmeli ve enfeksiyon varlığı dışlanılana kadar parenteral geniş aralıklı 3. kuşak sefalosporinlerle (seftriakson) tedavi edilmelidir (20). Ateşi olan her OHA'lı hasta acil olarak kabul edilmeli ve Tablo 1 bulguları olan hastalarda hastaneye yatırılarak tedavi düşünülmelidir.

2. Transfüzyon Tedavileri:

Hastalığa bağlı gelişen komplikasyonların hem tedavisi hem de önlenmesi için kullanılan tedavi yöntemlerinden biridir.

- Transfüzyon tedavisi; basit transfüzyon, kronik basit transfüzyon, kısmi yada tam kan değişimi şeklinde yapılabilir (21-23).

- Hastalarda genellikle Hb düzeyi 7 gr/dl altına düşmedikçe transfüzyon yapılmaması ve hipervizkositeye neden olmamak için de Hb düzeyinin 10 gr/dl üzerine çıkarılmaması önerilmektedir (23).

- Bütün yeni tanı almış OHA'lı hastaların eritrosit alt gruplarına bakılmalıdır.

- Orak hücre taşıyıcısı olmayan donörden alınmış, filtrelenmiş ve en fazla 5 günlük olan ürünler kullanılmalı ve mümkün olduğu kadar C, c, E, e, Kell ve Kidd (JkA, JkB) antijenleri uygun olan ürünler seçilmelidir (24-29). Tablo 2'de OHA'lı hastalardaki transfüzyon önerileri belirtilmiştir.

Tablo 2. Orak hücreli anemili hastalarda transfüzyon endikasyonları

	Basit Transfüzyon	Kronik Basit Transfüzyon	Kan değişimi
Önerilen Durumlar	Semptomatik anemi Akut nörolojik bulgu Akut göğüs sendromu Akut çoklu organ yetmezliği Cerrahi öncesi Akut splenik yada hepatik sekestrasyon Sepsis ve menenjit	İnmenin önlenmesi Tekrarlayan akut göğüs sendromu yada çoklu organ yetmezliğinin önlenmesi Böbrek yetmezliği ve anemisi olan ve eritropoetin tedavisine cevap vermeyenler Pulmoner hipertansiyon yada kronik hipoksi Kronik kalp yetmezliği	Akut nörolojik bulgu Ağır akut göğüs sendromu Akut çoklu organ yetmezliği Cerrahi öncesi Hipervolemi ve hipervizkoziteden kaçınmak Demir birikimini azaltmak
Tartışmalı Durumlar	Kontrast madde kullanımından önce Ciddi göz komplikasyonları	Tekrarlayan ciddi ağrılı kriz atakları İyileşmeyen bacak ülserleri Tekrarlayan priapism	Akut priapism

Basit Transfüzyon:

Avantajları:

- Hb S oranını azaltır,
- Hb düzeyini arttırır

Dezavantajları:
- Volüm yüklenmesi
- Hipervizkosite

Kan Değişimi:
Elle ya da aferez yöntemi ile yapılabilir.
Avantajları:
- Hb S düzeyindeki azalma tahmin edilebilir,
- Son hematoklit düzeyi hesaplanabilir,
- Demir birikimi basit transfüzyona göre daha azdır.

Eritrosit Aferezinin Dezavantajları:
- Uygun venöz giriş gerekir,
- %20-50 oranında daha fazla kan volümüne maruziyet,
- Küçük çocuklarda sıvı yüklenmesi daha az tolere edilebilir,
- Hipokalsemi,
- Hızlı kan infüzyonu,
- Eğitimli personel,
- Maliyet ve geri ödeme koşullarıdır.

Tablo 3. Orak hücreli anemili hastalarda ağrılı krizler sırasında önerilen ilaçlar

ASA (Aspirin)	**10 mg/kg/4 saatte bir p. o. 1,5 mg/m²/gün Yan etki: GIS irritasyon, kulak çınlaması, Reye S.**
Asetaminofen	10-15 mg/kg/4 saatte bir p. o. 1,5 mg/m2/gün Maksimum doz: 40 mg/kg/gün
Ibuprofen	5-10 mg/kg/6-8 saatte bir p. o. Maksimum doz: 40 mg/kg/gün
Naproxen	5 mg/kg/12 saatte bir p. o. Maksimum doz: 1gr/gün
Indometazin	1-3 mg/kg/gün 3-4 dozda p. o.
Diclofenak	1 mg/kg/8 saatte bir p. o.

Opiad ismi	Ağızdan önerilen doz ve sıklık	İntravenöz yoldan doz ve sıklık
Morfin	0,3 mg/kg, her 3-4 saatte bir	0,1 mg/kg, her 2-4 saatte bir
Hydromorphone	0,04-0,06 mg/kg, her 3-4 saatte bir	0,015 mg/kg, her 2-4 saatte bir
Oxycodone	0,1-0,2 mg/kg, her 3-4 saatte bir	Yok
Fentanyl	Yok	0,5-1 mcg/kg, her 2-4 saatte bir
Tramadol	≥4 yaş, 1-2 mg/kg, her 4-6 saatte bir	

Çocuklarda elle yapılan kısmi kan değişimi için gerekli eritrosit miktarı şu formüle göre hesaplanır (30);

Kısmi kan değişimi volümü: ([dHCT – iHCT] x TBV) ÷ (rpHCT – [(iHCT + dHCT) ÷ 2])

dHCT: İstenen Hct düzeyi, iHCT: hastanın Hct düzeyi, TBV: Total vücut kan volümü (çocuklarda 80 ml/kg), rpHct: Verilecek eritrosit suspansiyonunun Hct düzeyi.

Orak Hücreli Anemide Kronik Eritrosit Süspansiyonu Protokolü:

Her 4-6 haftada bir Hb düzeyini 10 gr/dl, Hb S düzeyini %30 altında tutacak şekilde transfüzyonlar yapılmalıdır.

Operasyon Öncesi Profilaktik Eritrosit Transfüzyonu: OHA'lı hastalara operasyon öncesinde Hb düzeylerini 10 gr/dl ve Hb S düzeylerini %30'un altında tutacak şekilde basit transfüzyon yada kan değişimi yapılması önerilmektedir (31).

3. Kriz ve Komplikasyonların Tedavisi:

a) Ağrılı krizlerin tedavisi;

- Öncelikle ağrıyı oluşturabilen faktörlerden (soğuk, asidoz, enfeksiyon, dehidratasyon, düşük oksijen, aşırı egzersiz, psikolojik ve fiziksel stres, yüksek irtifada bulunmak) kaçınma ve hasta eğitimi sağlanmalı,

- Oral analjezikler ile kontrol altına alınabilen ve oral sıvı alımının yeterli olduğu komplikasyonsuz ağrılı krizler evde tedavi edilmelidir. Hastanın ağrıları parenteral tedavi gerektiriyorsa ve/veya ağızdan sıvı alamıyorsa ve birlikte komplikasyon mevcutsa hastaneye yatırılarak izlenmeli,

- Tüm hastalara yatak istirahati önerilmeli,

- Sıvı alımı; Ağızdan yeteri kadar sıvı alamayan hastalara 5-10 ml/kg, bir saatte olacak şekilde sıvı yüklemesi yapılıp daha sonra günlük idame sıvısının 1-1.5 katı kadar sıvı 23 saatte verilmelidir.

WHO klavuzlarına göre OHA'lı hastaların ağrı yönetiminde;

- Ağrı derecesinin sık aralıklarla kontrol edilmesi,

- Farmokolojik tedaviler yanı sıra non-farmokolojik tedavilerin (masaj, sıcak ve soğuk uygulama, akupunktur) kullanılması,

- Özellikle orta ve ciddi düzeydeki ağrılarda analjezik uygulamasının hastanın ağrıyı hissetmemesi ve gece boyunca kesintisiz uyuyabilecek şekilde ayarlanması,

- Kullanılan analjeziklerin yan etkilerinin yakından takip edilmesi,

- Analjezik seçiminin hastanın ağrısına ve daha önce analjeziklere verilen cevaba göre ayarlanması gerektiği önerilmektedir:

- Hafif ağrıda asetominofen ve antiinflamatuvar ilaçlar,

- Orta şiddette ağrıda zayıf narkotik veya düşük doz kuvvetli narkotik±non narkotik,

- Şiddetli ağrıda kuvvetli narkotik+non-narkotik verilmelidir.

b) Akut göğüs sendromu tedavisi:

- Sıvı tedavisi: Hastalara 1700-2000 ml/m^2 sıvı verilmesi önerilmekte,

akciğer ödemi ve kalp yetmezliğine yol açabileceği için aşırı hidrasyondan kaçınılmalıdır.

- Ağrı kontrolü: Ağrılı krizlerin tedavisindeki gibi analjezik tedavisi uygulanabilir. Ancak, hipoventilasyon ve sedasyon yapan ajanlardan uzak durulması ve hastanın uzun süre yatakta kalmaması önerilmektedir.

- Solunum desteği: Hastaların solunum hızı, akciğer dinleme bulguları, solunum kaslarının solunuma katılıp katılmaması, bilinç durumu, dolaşım ve oksijen satürasyonu yönünden takip edilmesi önerilmektedir. Oksijen satürasyonunun ≥%92'nin üzerinde olacak şekilde oksijen desteğinin yapılması gerekmektedir. Hastanın solunum çabası, oksijen ihtiyacı ve kan gazı sonuçlarına göre nazal ya da maske ile oksijen, nazal SPAP veya mekanik ventilatör tedavileri uygulanabilmektedir (32-34).

- Antibiyotik tedavisi: Kapsüllü mikroorganizmalar için 3. jenerasyon sefalosporinler (seftriakson, sefotaksim), atipik mikroorganizmalar için ise makrolid grubu antibiyotiklerin eklenmesi önerilmektedir (35).

- Transfüzyon tedavisi: Akut göğüs sendromu olan OHA'lı hastalarda transfüzyon endikasyonlarının değerlendirildiği randomize kontrollü çalışma olmamasına rağmen belirtilen durumlarda basit transfüzyon ve kan değişimi önerilmektedir.

Basit eritrosit transfüzyonu:

• Oksijen satürasyonu ≤92 olan hastalarda

• Hastanın normal dönemdeki Hb'nin %10-20 düzeyinin altına düştüğü durumlarda,

• Hastanın klinik ve radyolojik bulgularında bozulma olması halinde,

• Kan değişimi endikasyonu konmasına rağmen yapılamadığı durumlarda basit eritrosit suspansiyonu transfüzyonu önerilmektedir (35,36).

Kan değişimi:

• Ağır hipoksemi

• Birden fazla akciğer lobunda infiltrasyon

• Daha önce akut göğüs sendromu yada kardiyopulmoner hastalık geçirme öyküsü,

• Basit transfüzyona rağmen klinik bulgularda düzelme olmaması.

- **Diğer tedaviler:** Bronkodilatatör, kortikosteroid ve inhale nitrik oksit tedavileri, ekstra korporal membran oksijenasyonu denenebilir (38,39).

c) İnme önlem ve tedavisi:

- OHA'lı hastaların inme gelişim riskini belirlemek için 2-17 yaş arasındaki tüm hastalara yıllık transkranial dopler ultrasonografi (TCD) yapılması önerilmektedir. İnternal karotid ve orta serebral arterlerde ölçülen akım hızı değerine göre inme gelişme riski belirlenmektedir. Buna göre ölçülen akım hızı 170-200 cm/sn saptanan hastaların 3 ay sonra, >200 cm/sn akım hızı saptanan hastaların ise 2-4 hafta sonra tekrar TCD ile değerlendirilmesi önerilmektedir. Her iki akım hızı değeri de >200 cm/sn saptanması halinde hastalara inme gelişimini önlemek için koruyucu transfüzyon programı uygulanmalıdır.

- Bir kez inme geçiren hastaların, inme tekrarlama riski yüksek olması nedeni ile Hb S düzeyini <%30 ve Hb düzeyini <10 gr/dL tutacak şekilde kronik kan değişimi programı yapılması önerilmektedir (40). Kronik kan değişimi yapılmasını istemeyen hastalara Hidroksiure tedavisi verilmelidir. Ancak yapılan çalışmalara göre; kronik kan değişiminin inme gelişimini önlemede hidroksiüre tedavisine üstün olduğu bildirilmektedir (41).

- Akut inme geçiren hastalara hemen damar yolu açılarak intavenöz hidrasyon yapılması ve Hb S düzeyini <%30 ve Hb düzeyini <10 gr/dL tutacak şekilde kan değişimi yapılması önerilmektedir.

d) Hepatik komplikasyonların tedavisi:

Karaciğerde demir birikimi, hepatik enfeksiyonlar yönünden hastalar yakından takip edilmeli ve herhangi bir bulgusu olan hastalara uygun tedaviler önerilmelidir. Hepatik sekestrasyon krizi olan hastalara; intravenöz hidrasyon, analjezik, oraklaşmayı ve Hb S düzeyini azaltmak için basit transfüzyon ya da kan değişimi önerilmektedir (42).

e) Kemik ve eklem komplikasyonları:

- Damar tıkayıcı krize bağlı olarak gelişen kemik ağrıları; ağrılı kriz tedavisinde olduğu gibi analjezik, intavenöz hidrasyon ve farmakolojik olmayan tedaviler uygulanmalıdır. Tekrarlayan ve sık ağrılı krizlerde hidroksiüre tedavisi düşünülmelidir. Kan transfüzyonu ve glukokortikoid tedavilerinin yeri tartışmalıdır.

- Daktilit tedavisi; analjezik, intavenöz hidrasyon ve anti-inflamatuar ilaçlar önerilmelidir. BABY-HUG çalışma sonuçlarına göre erken yaşlarda hidroksiüre alan hastalarda daktilit gelişme riskinin daha az olduğu bildirilmiştir (43,44).

- Osteomyelit ve septik artrit tedavisi normal bireylerde uygulanan tedavilerden farklı değildir. Ancak antibiyotik tedavisi başlarken OHA'lı hastalarda sık görülen (kapsüllü mikroorganizmalar gibi) mikroorganizmalara yönelik tedaviler başlanmalıdır.

- Femur ve humerus başının osteonekrozu hastalara konservatif ya da cerrahi tedavi kararı vermek oldukça zordur. Genellikle ağrı tedavisi, kilo kontrolü, yatak istirahati ve fizik tedavi gibi konservatif tedaviler ilk olarak önerilmekte ancak başarı şansının düşük olduğu bilinmektedir (45,46). Konservatif tedavilere cevap alınamayan bireylerde "core dekompresyon" tedavisi önerilmektedir. Konservatif tedaviler ile core dekompresyonu arasındaki bekleme süresi tartışmalı olmakla birlikte 4-6 ay kadardır (47,48). Hastalara en son çare olarak artroplasti düşünülmeli ancak bu tedavide de başarısızlık oranının %20-30 gibi yüksek oranda olduğu bilinmelidir. Yirmi bir yaş atındaki hastalarda başarı şansı daha yüksektir (49).

- Kemik mineralizasyonunda azalmada D vitamini eksikliği olan hastalara D vitamini ve kalsiyum yerine koyma tedavisinin yapılması gerekmektedir.

f) Pulmoner hipertansiyon:

OHA'da pulmoner hipertansiyon tedavisinde tedavi yöntemleri kısıtlıdır. Sildenafil, Arginin ve Hidroksiüre kullanımı ile çalışmalar devam etmektedir.

g) Böbrek komplikasyonlarının tedavisi:

- Hematürisi olan hastalara; yatak istirahati ve intravenöz hidrasyon gibi konservatif tedavi yöntemleri önerilmektedir. Ciddi hematürisi olan hastalara epsilon aminokaproik asit, vazopressin ve Hb S düzeyini düşürmek için basit transfüzyon ya da kan değişimi önerilebilir (50).

- Kronik böbrek yetmezliğine gidişi önlemek ve hipertansiyon tedavisi için anjiokonvertin enzim inhibitörleri denenebilir. Diüretikler hastalarda volüm yetmezliğine neden olup oraklaşmayı artırabileceği için kullanılmamalıdır.

- Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalara diyaliz ve böbrek transplantasyonu gibi tedavi yöntemleri önerilmektedir (51).

h) Priapizm tedavisi:

- Akut priapizimli olan hastalara; korpora kavernozum aspirasyonu, serum fizyolojik ile irrigasyon ve adrenerjik ajan enjeksiyonu önerilmektedir. Bu tedavilere cevap vermeyen hastalara hemen kan değişimi yapılmalıdır.

- Belirtilen tedavilere cevap alınamayan ve 12 saatten uzun süren vakalara kalıcı penis hasarını önlemek için cerrahi önerilmelidir.

- Tekrarlayan akut priapizmi olan hastaların penisine, penilefrin gibi alfa agonist enjeksiyonu yapılabilir. Ayrıca hidroksiüre, psödoefedrin tedavileri ve uzun süreli kan değişimi programı da düşünülebilir (52).

4. Hemoglobin F Yapımını Artıran Tedaviler:

Günümüzde bu amaçla klinikte kullanılan tek ilaç Hidroksiüredir. Başlangıç dozu 10-15 mg/kg/gündür ve 3 ayda bir 5 mg/kg/günlük artışlar ile maksimum doz olan 35 mg/kg/güne kadar çıkılabilir. En önemli yan etkisi kemik iliği baskılanması olup, yakın kan sayımı ile takip yapılmalıdır. Tedaviden 4-12 hafta sonra Hb F düzeyinde %5-15 ve Hb düzeyinde 1 g/dl artış beklenebilir. iki yaş üzerindeki HbSS ve HbSB olan hastalarda Hidroksiüre başlanması önerilen yada hastaya göre karar verilmesi gereken durumlar Tablo 4'de özetlenmiştir.

Tablo 4. İki yaş üzerindeki HbSS ve HbS olan hastalarda hidroksiüre başlanması için önerilen yada hastaya göre karar verilmesi gereken durumlar

Hidroksiüre Başlanması Önerilen Durumlar	Hastaya Göre Karar Verilmesi Gereken Durumlar
- Daktilit ve ağrılı krizlerin varlığı, - AGS varlığı, - Hemoglobin ve Hb F düzeyindeki düşüklük, - Beyaz küre ve LDH düzeyinde yükseklik, - Anormal Transkranial USG varlığı	- Anormal beyin MRG (sessiz infarkt), - Nörokognitif fonksiyonlarda bozukluk, - Büyüme ve gelişme geriliği,

5. Şelasyon Tedavisi:

OHA'da transfüzyon endikasyonları artmış ve bu nedenle demir birikimi giderek daha önemli hale gelmiştir. Hastalarda demir birikimi kronik transfüzyonlara bağlı olarak gelişmektedir. OHA'lı hastalarda şelasyon tedavisi için çok fazla çalışma olmamakla birlikte, talasemili hastalardan uyarlanan protokoller kullanılmaktadır. OHA'lı hastalardaki demir birikiminin talasemili hastalardan farkı şu şekildedir;

- OHA'lı hastalarda demir birikim hızı daha yavaştır.
- Artmış gastro intestinal sistem emilimi yoktur,
- Myokardial demir birikimi ve endokrin komplikasyonlar nadirdir,
- Demir daha çok makrofaj ve retiküloendotelyal hücrelerde birikir (karaciğer ve böbrek), parankimal hücrelerde daha nadirdir,
- Transferrine bağlanmamış demir miktarı düşüktür,
- Hepsidin düzeyi artmıştır ve Growth differantiation factor 15 (GDF15) düzeyinde düşüklük vardır,
- İntravasküler hemoliz ile hemoksijenaz uyarılmıştır,
- Etkisiz eritropoez daha düşük düzeydedir.

OHA'lı hastalarda şelasyon tedavisine başlama endikasyonları ve şelasyon tedavisi:

- Arka arkaya ölçülen serum ferritin düzeyinin >1000 ug/L,
- 200 ml/kg/yıl üzerinde transfüzyon,
- Karaciğer demir konsantrasyonu (KDK) >7 mg Fe/gr kuru ağırlık olması halinde şelasyon tedavisine başlanması önerilmektedir.

OHA'lı hastalarda demir birikiminin takibi:

Ferritin düzeyi demir birikimini göstermede yeterli olmamakla birlikte, 3-4 ay aralıklarla ferritin düzeyinin takip edilmesi oldukça pratik ve ucuz bir yöntemdir. SQUID oldukça güvenilirdir, ancak çok az merkezde bulunmaktadır. Karaciğer biyopsisi doğru ve güvenilir olmasına rağmen invaziv bir yöntem olması nedeni ile kullanımı sınırlıdır. Karaciğerdeki demir birikiminin, karaciğer MRI'ı ile değerlendirilmesi hem güvenilir hem de kolay uygulanabilir bir yöntemdir. Talasemi majorlu hastalardan farklı olarak Kardiak T2* OHA'da nadiren bozulur.

OHA'lı hastalarda şelatör seçenekleri:

Deferoksamin; artmış demir birikimi olan OHA'lı hastalarda etkili bir tedavi yöntemidir. Ancak, tedavinin uzun ve uygulanmasının zor olması, hastanın yaşam kalitesini azaltmakta ve tedaviye uyumu güçleştirmektedir. Tedaviye uyumu iyi olan hastalara 30-40 mg/kg/gün, haftada beş gün, cilt altına 8-12 saatlik infüzyonlarla verilmesi ve hastanın ferritin düzeyini 500-1000 ng/dL düzeyinde tutacak şekilde doz ayarlanmasının yapılması önerilmektedir.

Deferasiroks; OHA'da deferasiroks etkili bir demir şelatörü olmakla birlikte hastaların özellikle karaciğer ve böbrek yan etkileri yönünden yakından takip

edilmesi gerekmektedir. Deferasiroksun tedavi dozu 10-30 mg/kg/gün, ağızdan ve tek dozdur.

Deferipron; OHA'lı hastalarda deferipron kullanımı ile ilgili yeterli veri olmamakla birlikte, 75-100 mg/kg/gün, ağızdan, üç dozda verilebileceği, ancak hastaların yan etkiler yönünden yakından takip edilmesi gerektiği bildirilmiştir (53).

Orak Hücreli Anemi ve Gebelik:

- Hastalar multidisipliner olarak izlenmelidir ve hastanın daha önceki izlemlerindeki analjezik cevabına göre tedaviler düzenlenmelidir.

- OHA'lı gebelerde demir eksikliği beklenen bir bulgu değildir. Bu nedenle hastaların demir düzeyine bakılmadan koruyucu demir preparatları verilmemelidir.

- Folik asit tedavisine devam edilmelidir. Özellikle bulantı ve kusması olan hastalarda sıvı kaybının oraklaşmayı tetikleyeceği akılda tutulmalıdır (52).

- Hastalarda preeklampsi ve eklampsi riskinin yüksek olduğu akılda tutulmalı ve özellikle nörolojik bulguların varlığında OHA'ya bağlı gelişen serebro vasküler olaylardan ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

- OHA'lı kadınlarda alloimmünizasyon riskinin yüksek olduğu bilinmektedir. Bu nedenle gebeler tekrarlayan aralıklarla alloimmünizasyon yönünden taranmalıdır.

Gebelikte ağrılı krizlerin tedavisi; Diğer OHA'lı hastalarda olduğu gibi tetikleyen durum ortadan kaldırılmalı, sıvı ve analjezik tedavisi uygulanmalıdır. Ancak bebeklerde duktus arteriosusun erken kapanmasına yol açabileceği için 30. haftadan sonra non steroidal anti inflamatuar ilaçların verilmesi önerilmemektedir (55).

Gebelerde transfüzyon tedavisi; Profilaktik transfüzyon yapılıp yapılmaması oldukça tartışmalıdır (56). Buna rağmen özellikle son trimesterde tekrarlayan düşük öyküsü olan, çoklu organ yetmezliği bulunan, tekrarlayan ağrılı kriz atakları geçiren hastalar gibi yüksek riskli gebelere her 3-4 haftada bir Hb düzeyini 9-12, Hb S düzeyini %30-45 arasında tutacak şekilde profilaktik transfüzyon yapılması gerektiği bildirilmektedir. OHA'lı gebelerde akut transfüzyon tedavisi; akut inme, akut göğüs sendromu, çoklu organ yetmezliği, hepatik ya da splenik sekestrasyon krizi ve semptomatik anemide yapılması önerilmektedir (57). Ayrıca sezeryan ile doğum ve preeklampsi varlığı da diğer akut transfüzyon endikasyonları arasında yer almaktadır.

- Gebelik boyunca herhangi bir tıbbi durum nedeni ile hastaneye başvuran OHA'lı hastalara düşük moleküler ağırlıklı ya da unfraksiyone heparin ile venöz trombo emboli profilaksisi önerilmektedir.

- Bebek ve anne için her hangi bir sakınca yok ise normal vajinal doğum önerilmektedir.

Kaynaklar

1. Altay Ç, Yetgin S, Özsoylu Ş, Kutsal A. Hemoglobin S and some other hemoglobinopathies in Eti Turks. Human Heredity. 1978;28:56-61.
2. 2. Özsoylu Ş and Şahinoğlu M: Hemoglobinopathy survey in Eti Turk village. Human Heredity. 1975;25:50-59.
3. Pegelow CH, Colangelo L, Steinberg M, et al. Natural history of blood pressure in sickle cell disease: risks for stroke and death associated with relative hypertension in sickle cell anemia. Am J Med. 1997;102:171.
4. DeBaun MR, Sarnaik SA, Rodeghier MJ, et al. Associated risk factors for silent cerebral infarcts in sickle cell anemia: low baseline hemoglobin, sex, and relative high systolic blood pressure. Blood. 2012;119:3684.
5. Adams RJ, McKie VC, Hsu L, et al. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. N Engl J Med. 1998;339:5.
6. Claster S, Wood JC, Noetzli L, et al.Nutritional deficiencies in iron overloaded patients with hemoglobinopathies. Am J Hematol. 2009;84:344-348.
7. Persona HA, Cobb WT. Folic acid studies in sickle cell anemia. J Lab Clin Med. 1964;64:913.
8. Kennedy TS, Fung EB, Kawchak DA, et al. Red blood cell folate and serum vitamin B12 status in children with sickle cell disease. J Pediatr Hematol Oncol. 2001;23:165-169.
9. Phillips G, Tangney CC. Relationship of plasma alpha tocopherol to index of clinical severity in individuals with sickle cell anemia. Am J Hematol. 1992;41:227-231.
10. Hyacinth HI, Gee BE, Hibbert JM. The Role of Nutrition in Sickle Cell Disease. Nutr Metab Insights. 2010;3:57-67.
11. Kawchak DA, Schall JI, Zemel BS, et al. Adequacy of dietary intake declines with age in children with sickle cell disease. J Am Diet Assoc. 2007;107:843-848.
12. Wong WY, Overturf GD, Powars DR. Infection caused by Streptococcus pneumoniae in children with sickle cell disease: epidemiology, immunologic mechanisms, prophylaxis, and vaccination. Clin Infect Dis. 1992;14:1124.
13. Vernacchio L, Neufeld EJ, MacDonald K, et al. Combined schedule of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine followed by 23-valent pneumococcal vaccine in children and young adults with sickle cell disease. J Pediatr. 1998;133:275.
14. Marcinak JF, Frank AL, Labotka RL, et al. Immunogenicity of Haemophilus influenzae type b polysaccharide-diphtheria toxoid conjugate vaccine in 3- to 17-month-old infants with sickle cell diseases. J Pediatr. 1991;118:69.
15. Bjornson AB, Falletta JM, Verter JI, et al. Serotype-specific immunoglobulin G antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in children with sickle cell anemia: effects of continued penicillin prophylaxis. J Pediatr. 1996;129:828.
16. Strouse JJ, Reller ME, Bundy DG, et al. Severe pandemic H1N1 and seasonal influenza in children and young adults with sickle cell disease. Blood. 2010;116:3431.
17. Halasa NB, Shankar SM, Talbot TR, et al. Incidence of invasive pneumococcal disease among individuals with sickle cell disease before and after the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine. Clin Infect Dis. 2007;44:1428.

18. Wong WY, Powars DR, Chan L, et al. Polysaccharide encapsulated bacterial infection in sickle cell anemia: a thirty year epidemiologic experience. Am J Hematol. 1992;39:176.
19. Falletta JM, Woods GM, Verter JI, et al. Discontinuing penicillin prophylaxis in children with sickle cell anemia. Prophylactic Penicillin Study II. J Pediatr. 1995;127:685.
20. Wilimas JA, Flynn PM, Harris S, et al. Randomized study of outpatient treatment with ceftriaxone for selected febrile children with sickle cell disease. N Engl J Med. 1993;329:472.
21. Josephson CD, Su LL, Hillyer KL, et al. Transfusion in the patient with sickle cell disease: a critical review of the literature and transfusion guidelines. Transfus Med Rev. 2007;21:118.
22. Quirolo K. How do I transfuse patients with sickle cell disease? Transfusion. 2010;50:1881.
23. Hulbert ML, Scothorn DJ, Panepinto JA, et al. Exchange blood transfusion compared with simple transfusion for first overt stroke is associated with a lower risk of subsequent stroke: a retrospective cohort study of 137 children with sickle cell anemia. J Pediatr. 2006;149:710.
24. Vichinsky EP, Earles A, Johnson RA, et al. Alloimmunization in sickle cell anemia and transfusion of racially unmatched blood. N Engl J Med. 1990;322:1617.
25. Ambruso DR, Githens JH, Alcorn R, et al. Experience with donors matched for minor blood group antigens in patients with sickle cell anemia who are receiving chronic transfusion therapy. Transfusion. 1987;27:94.
26. Tahhan HR, Holbrook CT, Braddy LR, et al. Antigen-matched donor blood in the transfusion management of patients with sickle cell disease. Transfusion. 1994;34:562.
27. Castilho L, Rios M, Bianco C, et al. DNA-based typing of blood groups for the management of multiply-transfused sickle cell disease patients. Transfusion. 2002;42:232.
28. Castro O, Sandler SG, Houston-Yu P, et al. Predicting the effect of transfusing only phenotype-matched RBCs to patients with sickle cell disease: theoretical and practical implications. Transfusion. 2002;42:684.
29. Vichinsky EP. The prevention and management of alloimmunization in sickle cell disease: the benefit of extended phenotypic matching of red blood cells. Immunohematology. 2012;28:20-23.
30. Nieburg PI, Stockman JA. Rapid correction of anemia with partial exchange transfusion. Am J Dis Child. 1977;131:60.
31. Howard J, Malfroy M, Llewelyn C, et. al. The Transfusion Alternatives Preoperatively in Sickle Cell Disease (TAPS) study: a randomised, controlled, multicentre clinical trial. Lancet. 2013; 381:930-938.
32. Graham LM. Sickle cell disease: pulmonary management options. Pediatr Pulmonol Suppl. 2004;26:191.
33. Hsu LL, Batts BK, Rau JL. Positive expiratory pressure device acceptance by hospitalized children with sickle cell disease is comparable to incentive spirometry. Respir Care. 2005;50:624.

34. Padman R, Henry M. The use of bilevel positive airway pressure for the treatment of acute chest syndrome of sickle cell disease. Del Med J. 2004;76:199.
35. Wang CJ, Kavanagh PL, Little AA, et al. Quality-of-care indicators for children with sickle cell disease. Pediatrics. 2011;128:484.
36. Emre U, Miller ST, Gutierez M, et al. Effect of transfusion in acute chest syndrome of sickle cell disease. J Pediatr. 1995;127:901.
37. Ohene-Frempong K. Indications for red cell transfusion in sickle cell disease. Semin Hematol. 2001;38:5.
38. Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN, et al. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. National Acute Chest Syndrome Study Group. N Engl J Med. 2000;342:1855.
39. Sullivan KJ, Goodwin SR, Evangelist J, et al. Nitric oxide successfully used to treat acute chest syndrome of sickle cell disease in a young adolescent. Crit Care Med. 1999;27:2563.
40. Kwiatkowski JL, Cohen AR, Garro J, et al. Transfusional iron overload in children with sickle cell anemia on chronic transfusion therapy for secondary stroke prevention. Am J Hematol. 2012;87:221.
41. Ware RE, Helms RW, SWiTCH Investigators. Stroke With Transfusions Changing to Hydroxyurea (SWiTCH). Blood. 2012;119:3925.
42. Sheehy TW, Law DE, Wade BH. Exchange transfusion for sickle cell intrahepatic cholestasis. Arch Intern Med. 1980;140:1364.
43. Wang WC, Ware RE, Miller ST, et al.Hydroxycarbamide in very young children with sickle-cell anaemia: a multicentre, randomised, controlled trial (BABY HUG). Lancet. 2011;377:1663.
44. Thornburg CD, Files BA, Luo Z, et al. Impact of hydroxyurea on clinical events in the BABY HUG trial. Blood. 2012;120:4304.
45. Steinberg ME. Early diagnosis of avascular necrosis of the femoral head. Instr Course Lect. 1988;37:51.
46. Garino JP, Steinberg ME. Total hip arthroplasty in patients with avascular necrosis of the femoral head: a 2- to 10-year follow-up. Clin Orthop Relat Res. 1997;108.
47. Mukisi-Mukaza M, Manicom O, et al. Treatment of sickle cell disease's hip necrosis by core decompression: a prospective case-control study. Orthop Traumatol Surg Res. 2009 ;95:498-504.
48. Marker DR, Seyler TM, McGrath MS, et al. Treatment of early stage osteonecrosis of the femoral head. J Bone Joint Surg Am. 2008;90 :175-87.
49. Martí-Carvajal AJ, Solàl, Agreda-Pérez LH. Treatment for avascular necrosis of bone in people with sickle cell disease. Cochrane Database Syst Rev. 2012;5:CD004344.
50. Moudgil A, Kamil ES. Protracted, gross hematuria in sickle cell trait: response to multiple doses of 1-desamino-8-D-arginine vasopressin. Pediatr Nephrol. 1996;10:210.
51. Wong WY, Elliott-Mills D, Powars D. Renal failure in sickle cell anemia.Hematol Oncol Clin North Am. 1996;10:1321.
52. Siegel JF, Rich MA, Brock WA. Association of sickle cell disease, priapism, exchange transfusion and neurological events: ASPEN syndrome. J Urol. 1993;150:1480.

53. Lucania G, Vitrano A.Chelation treatment in sickle-cell-anaemia: much ado about nothing? BJH 2011;154:545-555.
54. Howard J, Oteng-Ntim E. The obstetric management of sickle cell disease. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2012;26:25.
55. Martí-Carvajal AJ, Peña-MartíGE, Comunián-Carrasco G, et al. Interventions for treating painful sickle cell crisis during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2009.
56. Koshy M. Sickle cell disease and pregnancy. Blood Rev. 1995;9:15.
57. Lottenberg R, Hassell KL. An evidence-based approach to the treatment of adults with sickle cell disease. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2005.