

## ORAK HÜCRE ANEMİSİNDE TANI ve TEDAVİ KLAVUZU

Orak hücre anemisi (OHA) dünyada en sık görülen hemoglobinopatilerden biridir.  $\beta$  globin zincirinin 6. pozisyonunda glutamik asitin valinle yer değiştirmesi soncunda anormal bir hemoglobin (Hb<sup>9</sup> olan Hb S oluşur. Otozomal resesif kalıtım gösteren bu hastalıkta Hb S'i homozigot durumda taşıyan hastalar için OHA terimi kullanılırken, Hb S'i 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.

### **Klinik**

Hemolitik anemiye bağlı olarak sarılık, solukluk, karaciğer ve dalak büyüklüğü görülürken, klinik bulguları asıl ortaya çıkaran hastalığa bağlı krizlerdir.

#### 1. Damar tıkayıcı krizler

- Ağrılı krizler
- El-ayak sendromu
- Akut göğüs sendromu (AGS)
- Abdominal ağrılı krizler
- Akut Santral Sinir Sistemi Olayları
- Priapizm

#### 2. Sekestrasyon Krizi

- Splenic Sekestrasyon Krizi
- Hepatik Sekestrasyon Krizi

#### 3. Aplastik Kriz

#### 4. Hiper Hemolitik Kriz

### ***OHA'ya Bağlı Olarak Gelişen Kronik Organ Hasarları:***

-*Büyüme ve gelişme*; gelişme geriliği ve gecikmiş puberte OHA'lı hastalarda sık görülen bulgulardandır.

*-Kemik komplikasyonları;* Kemik iğlindeki genişleme ve tekrarlayan kemik enfaktları iskelet değişikliklerine neden olur. Vertebralarda düzleşme ve aseptik nekrozlar görülebilir. Bulgular femur ve humerusta daha sıktır.

*-Kardiyak komplikasyonlar;* Anemiye bağlı olarak kalp yetersizliği gelişebilir.

*-Pulmoner komplikasyonlar;* Tıkayıcı yada kısıtlayıcı akciğer hastalığı, hipoksi ve pulmoner hipertansiyon gibi komplikasyonlar görülebilir.

*-Hepatobilier komplikasyonlar;* akut hepatik iskemi, kolestaz, hepatik sekestrasyon krizi, transfüzyon ilişkili demir birikimi, akut ve kronik kolelityazis ve hepatik virüsler karaciğer fonksiyon bozukluğu nedenleri arasında yer almaktadır.

*-Böbrek komplikasyonları;* hipostenüri, hematüri, nefrotik sendrom ve üremi görülebilir.

*-Göz komplikasyonları;* proliferatif retinopati, retinal arter oklüzyonu ve retinal hemoraji hastalarda görülen göz komplikasyonları arasında yer almaktadır.

*-Kulaklar;* koklear damarlanmadaki oraklaşma saçsı hücrelerde hasara yol açarak sensorinöral işitme kaybına neden olabilir.

*-Cilt komplikasyonları;* bacak ülserleri özellikle erişkin hastalarda sıklıkla görülmektedir.

*-Psikososyal komplikasyonlar;* özgüvenin azalması, sosyal izolasyon ve içe kapanma hastalarda görülebilen psikososyal komplikasyonlar arasında yer almaktadır.

### ***OHA'de Enfeksiyonların Önemi:***

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.

## Tanı

OHA tanısı Hb elektroforezi ve oraklaşma testi ile konulur. OHA ve orak hücre taşıyıcılığı ayırımı için oraklaşma testi yetersiz kalır. Böyle durumlarda High-performance liquid chromatography (HPLC) ile doğru ve hızlı tanı koymak mümkündür. Hastalarda mutasyonun saptanması ve doğum öncesi tanı için PCR yöntemi kullanılır. Hasta ebeveynlerinden her ikisi de Hb S taşıyıcısı ise hasta OHA olarak kabul edilir. Ancak bir ebeveyn Hb S taşıyıcı, diğeri  $\beta$  talasemi taşıyıcı ise hasta S  $\beta$  talasemi olarak değerlendirilir. Tanı genellikle çocukluk çağında konur. Ancak özellikle çift heterozigot (Hb S $\beta$ , Hb SC...) durumda olan hastaların puberte başlayana kadar bulgu vermeyeceği akılda tutulmalıdır. Hastaların Hb düzeyleri genellikle 5-11 gr/dl arasındadır. MCV, MCHC düzeyi normal, RDW düzeyi artmış normokrom normositer bir anemi vardır. Periferik yaymada oraklaşmış eritrositler, S $\beta$  talasemide ise target hücreler bulunmaktadır. Enfeksiyon olmadan lökositoz ve sola kayma saptanabilir.

## Tedavi

1. Enfeksiyonların tedavisi
2. Transfüzyon tedavileri
3. Kriz ve komplikasyonların tedavisi
4. Hemoglonin F yapımını artıran ajanlar
5. Şelasyon tedavisi
6. Kök hücre transplantasyonu

**1. Enfeksiyonların tedavisi:** OHA'lı hastalarda ateş ve enfeksiyonlar hastaneye en sık başvuru nedenleri arasında yer almaktadır. Ateşi olan her OHA'lı hasta enfeksiyon yönünden ayrıntılı olarak değerlendirilmeli ve enfeksiyon varlığı dışlanana kadar parenteral geniş aralıklı 3. kuşak sefalosporinlerle (seftriakson) tedavi edilmelidir. Ateşi olan her OHA'lı hasta acil olarak kabul edilmeli ve Tablo 1 bulguları olan hastalarda hastaneye yatırılarak tedavi düşünülmelidir. Her hastaya tanıdan itibaren penisilin profilaksisi başlanmalı, pnömokok ve H. İnfluenza aşılarının yapılması önerilmelidir. Protein konjüge 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.

Tablo 1: Ateşi olan OHA'lı hastalarda hastaneye yatırılarak izleme endikasyonları

|  |
|--|
| 3 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;<br><br>-Pulmoner komplikasyonlar<br><br>-Aplastik kriz<br><br>-Sekestrasyon krizi<br><br>-İnme yada diğer nörolojik bozukluklar<br><br>-Priapizm |
| Beyaz küre sayısının $30 \times 10^9/L$ üzerinde yada $5 \times 10^9/L$ altında olması   |
| Trombosit sayısının $150 \times 10^9/L$ altında olması   |
| Daha önceki Hb düzeyine göre düşüklük  |

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.

-Hastalarda genellikle hemoglobinin düzeyi 7 gr/dl altına düşmedikçe transfüzyon yapılmaması ve hiperviskoziteye neden olmamak için de hemoglobinin düzeyinin 10 gr/dl üzerine çıkarılmaması önerilmektedir.

-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. Tablo 2'de OHA'lı hastalardaki transfüzyon önerileri belirtilmiştir.

Tablo 2. OHA'lı hastalarda Transfüzyon Endikasyonları

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

### ***3.Kriz ve komplikasyonların tedavisi***

#### ***-Akut Göğüs Sendromu Tedavisi:***

-Bütün AGS olan hastalar hastanede yatırılarak izlenmeli.

-İntravenöz hidrasyon (günlük total sıvı idamenin 1-1.5 katını geçmemeli, aşırı hidrasyondan kaçın) uygulanmalı,

-Analjezikler ile hastanın ağrısı azaltılmalı (sedatif etkisi olanlardan kaçın)

-Oksijen saturasyonunu %94'ün üzerinde tutacak şekilde oksijen verilmeli,

-Atipik enfeksiyonları da kapsayacak şekilde geniş aralıklı antibiyotik tedavisi başlanmalı (sefalosporinler+makrolid)

-Ağır anemisi, hipoksisi olan yada solunum sıkıntısı artan hastalarda transfüzyon düşünülmeli.

*-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, 1 saatte olacak şekilde sıvı yüklemesi yapıp daha sonra günlük idame sıvısının 1-1.5 katı kadar sıvı 23 saatte verilmelidir.

-Hastaların ağrı şiddetine göre;

1. Hafif ağrıda; Non-narkotik+yardımcı tedaviler
2. Orta şiddette ağrıda; zayıf narkotik veya düşük doz kuvvetli narkotik ±non narkotik+ yardımcı tedaviler
3. Şiddetli ağrıda; kuvvetli narkotik + non-narkotik + yardımcı tedaviler önerilmelidir.

*(yardımcı tedaviler; trankilizanlar, laksatifler, antihistaminikler, antiemetikler ve psikoterapiden oluşmaktadır)*

Tablo 3. Non-Narkotik Analjezikler

|               |  |
|---------------|--|
| ASA (Aspirin) | 10mg/kg/4 saatte bir p.o                           |
| Asetaminofen  | 10-15mg/kg/4 saatte bir p.o. Mak. doz: 40mg/kg/gün |
| İbuprofen     | 5-10mg/kg/6-8 saatte bir p.o. Mak.doiz:40mg/kg/gün |
| Naproksen     | 5mg/kg/12 saatte bir p.o. Mak.doiz: 1gr/gün        |
| İndometazin   | 1-3mg/kg/gün 3-4 dozda p.o.                        |

Tablo 4. Zayıf Narkotik Analjezikler

|   |   |
|---|---|
| Kodein  | 0,5-1mg/kg/4 saatte bir p.o. Mak doz. 60mg                    |
| Oksikodon   | 0,05-0,15mg/kg/ 4 saatte bir p.o.                             |
| Tramadol<br>(Contramal) ampul;<br>100mg; kapsül; 50mg | 50kg>50-100mg, 3 saat sonra tekrarlanır<br>1-2mg/kg i.v. inf. |

Tablo 5. Kuvvetli Narkotik Analjezikler

Morfin: iv bolus, iv inf., im, sc, p.o. kullanımı mümkündür.

- 0,1-0,15mg/kg/3 saatte bir iv, mak. doz; 7,5-10mg

(birlikte parasetamol veya NSAİ başlanır. 2 doz morfin ile ağrısı kontrol altına alınamayan hasta hastaneye yatırılır)

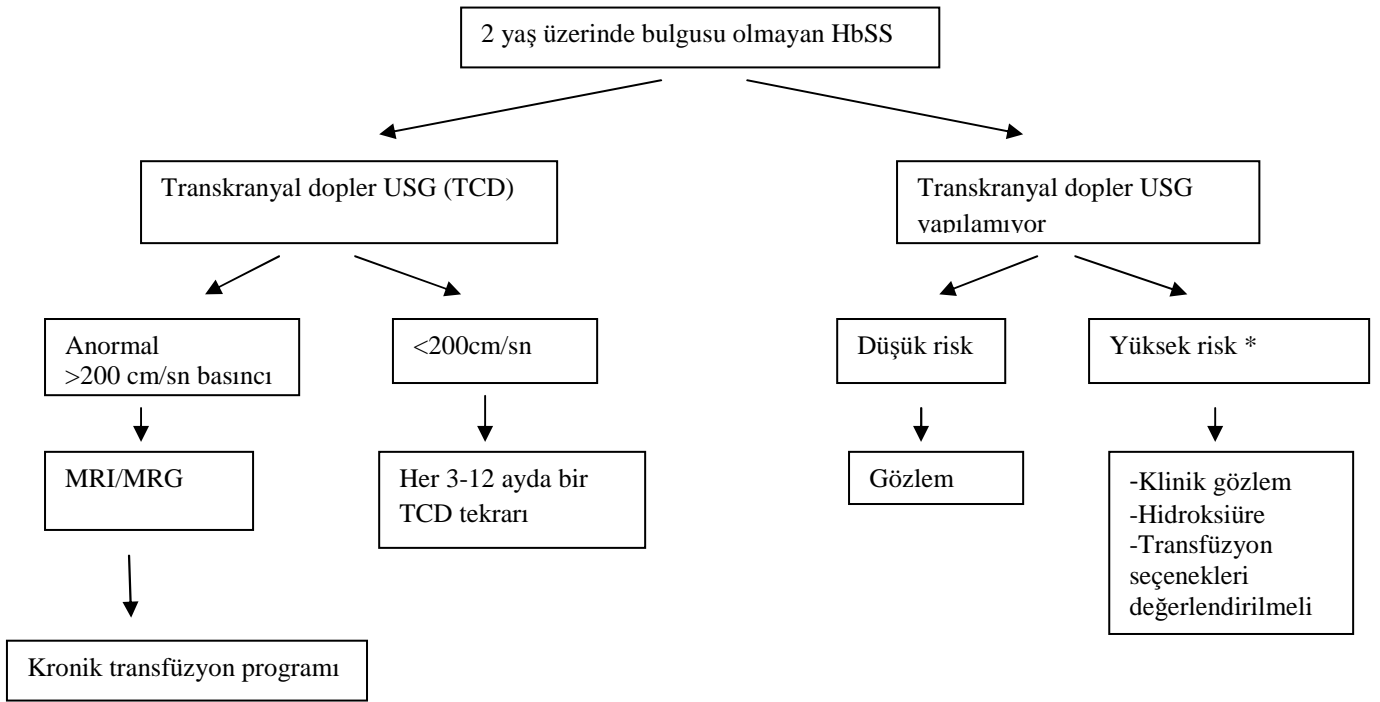
- iv devamlı infüzyon tedavisi; 0,04mg/kg /saat, 8 saatte bir 0,02mg/kg artırılarak en fazla 0,1mg/kg, idame tedavisi, 0,05mg/kg/3-4 saatte bir
- Hasta kontrollü analjezi; bazal infüzyon; 0,01-0,04mg/kg/saat , bolus doz: 0,01-0,04mg/kg.

Kilitli kalma süresi: 6-10 dk.

-O<sub>2</sub> kullanımı

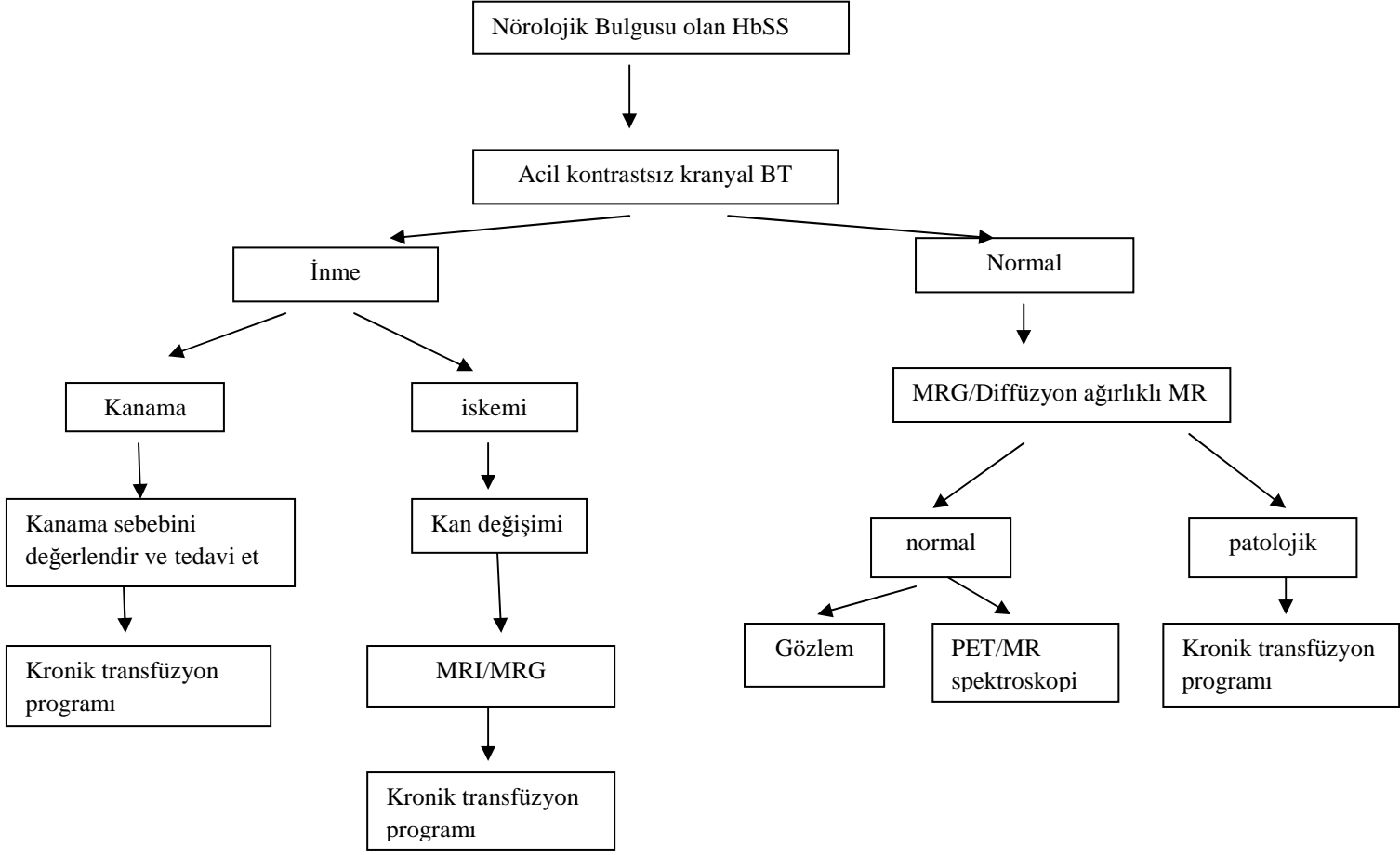
-Kan transfüzyonu veya kan değişimi; diğer tedavi yöntemlerine cevap alınamıyorsa ve özellikle sık tekrarlayan ağrılı krizlerde düşünülebilir.

*Akut Santral Sinir Sistemi Olaylarının Tedavisi;*



\*Daha önce geçirilmiş geçici iskemik atak, düşük hemoglobin düzeyi, tekrarlayan AGS öyküsü, yüksek sistolik basınç varlığı yüksek risk olarak belirtilmektedir.





\* Kronik transfüzyon tedavisinin amacı Hb düzeyini 10 gr/dl ve Hb S oranının %30'un altında tutulmasıdır.

#### *Splenik Sekestrasyon Tedavisi;*

-Basit transfüzyon yapılarak hastanın volüm açığı kapatılmalı ve dokulara oksijen gidişi artırılmalıdır.

-Tekrarlayan vakalarda splenektomi düşünülebilir.

#### *Priapizm Tedavisi;*

-Analjezik, ılık pansuman ve sıvı tedavisi,

- Dört saatten uzun süren hastalarda intrakavernozal aspirasyon ve  $\alpha$  agonistlerin verilmesi,

-Devam eden vakalarda basit transfüzyon yada kan değişimi önerilebilir,

-12-24 saatten uzun süren ergenlik sonrası vakalarda şant operasyonu düşünülebilir.

#### 4. Hemoglobin F yapımını artıran ajanlar

- Günümüzde bu amaçla klinikte kullanılan tek ilaç Hidroksiüredir.
- Başlangıç dozu 10-15 mg/kg/gündür.
- Üç 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 hemoglobin düzeyinde 1 g/dl artış beklenebilir.
- İki yaş üzerindeki HbSS ve HbSB olan hastalarda Hidroksiüre başlanması önerilen yada hastaya göre karar verilmesi gereken durumlar Tablo 6’da özetlenmiştir;

Tablo 6. İki yaş üzerindeki HbSS ve HbSB olan hastalarda Hidroksiüre başlanması için önerilen yada hastaya göre karar verilmesi gereken durumlar

| <b>Hidroksiüre başlanması önerilen durumlar</b>  | <b>Hastaya göre karar verilmesi gereken durumlar</b>   |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>-Daktilit ve ağrılı krizlerin varlığı,</li><li>-AGS varlığı,</li><li>-Hemoglobin ve Hb F düzeyindeki düşüklük,</li><li>-Beyaz küre ve LDH düzeyinde yükseklik,</li><li>-Anormal Transkranyal USG varlığı</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>-Anormal beyin MRG (sessiz infarkt),</li><li>-Nörokognitif fonksiyonlarda bozukluk,</li><li>-Büyüme ve gelişme geriliği,</li></ul> |

### **5. OHA'lı Hastalarda Şelasyon Tedavisi**

- Hasta düzenli transfüzyonun birinci yılını doldurduğunda ve/veya 12-15 transfüzyon sonrası,
- Serum ferritini 1000 ng/mL düzeyine ulaştığında demir şelatörünün başlanması önerilmektedir.

### **6. OHA'lı Hastalarda Kök hücre transplantasyonu**

- Henüz OHA'lı hastalarda kök hücre transplantasyonu için oluşturulmuş bir kılavuz yoktur. Ancak aşağıdaki komplikasyonların varlığında kök hücre transplantasyonu önerilebilir;
- İnme veya 24 saatten uzun süren nörolojik bulgu
- Anormal beyin MR ve anjiyografisi ile birlikte nöropsikolojik fonksiyon bozukluğu,
- Tekrarlayan AGS,
- Evre I veya II orak hücre akciğeri,
- Tekrarlayan damar tıkaçıcı krizler veya tekrarlayan priapizm,
- Orak hücre nefropatisi (Glomeruler filtrasyon hızı %30-50)

### **Gebelik ve Orak Hücreli Anemi;**

- Gebelere rutin transfüzyon yada kan değişimi önerilmez.
- Preeklampsi, ağır anemi, sık ağrılı krizler, daha önce düşük öyküsü olan gebelerde hemoglobin düzeyini 9 gr/dl civarında tutacak şekilde transfüzyon önerilebilir.

### **OHA'lı Hastalarda Cerrahiye Hazırlık;**

- Operasyon öncesi ve sonrasında oraklaşmayı artıracak etkenlerden uzak durulmalı (hipoksi, hipotermi, dehidrasyon vs.)
- Bütün OHA'lı hastalara cerrahi öncesinde Hb düzeyini 10 gr/dl üzerine çıkaracak ve Hb S düzeyini %30'un altına düşürecek şekilde basit transfüzyon yada kan değişimi önerilmelidir.

## ***OHA'nun Önlenmesi;***

- Eğitim
- Tarama Programları
- Genetik Danışma
- PİGT (Preimplantasyon genetik tanı )
- Prenatal tanı

## ***Prenatal tanı:***

1. Fetal kan örneklerinden;
  - Fetal kanda globin-zincir sentezi 19-20. haftalardadır.
2. Amniosentez
  - İkinci trimester,15 haftadan sonra
3. Koryon –villus örnekleri
  - 10–11 haftalarda Fetal DNA analizi yapılır
  - Preimplantasyon Genetik Tanı (PIGT)

## **Kaynaklar**

1. NIH guidelines on “The management of sickle cell disease” , 2002.
2. UK guidelines on “Standards for the clinical care of adults with sickle cell disease”, 2008.
3. Recent advances in improving the management of sickle cell disease. Blood Reviews, 23:9–13, 2009.
4. Guidelines for the management of the acute painful crisis in sickle cell disease. British Journal of Haematology; 120:744–752, 2003.