**ORAK HÜCRELİ ANEMİ VE GEBELİK (Uzm Dr Gülay Karataş)**

**1. Doğurganlık, fertilite nedir?**

Doğurganlık ve fertilite aynı anlamda kullanılmaktadır; çocuk sahibi olabilme yeteneğini tanımlar.

İnfertilite; Dünya Sağlık Örgütü’nün tanımıyla bir yıl boyunca düzenli ve korunmaksızın cinsel ilişkiye girilmesine rağmen gebeliğin oluşmamasıdır. Hem kadın hem de erkekte fertilite kaybı yani infertilite görülebilmektedir. Sperm ve over rezervi ölçümü fertilite belirleme yöntemlerinden biri olarak değerlendirilmektedir.

**2. Puberte nedir?**

Puberte; yani ergenlik çocukluktan erişkin yaşama geçiş aşamasında insan vücudunda oluşun değişikliklerle birlikte üreme özelliğinin kazanıldığı dönemin adıdır. Bu süreçte erkekte kıllanma, kas gücü artışı, seste kalınlaşma, hormonal ve üreme organlarında değişiklikler meydana gelir. Kızlarda ise yine hormonal değişikliklerle birlikte kıllanma, meme dokusunda büyüme ve adet görme süreci görülmektedir. Bireylerin fertilite kazanabilmesi için bu dönemde hormonal ve fiziksel gelişimin fizyolojik bir akışta devam etmesi gerekmektedir.

**3. Orak hücreli anemi hastalarında fertilite durumu nasıldır?**

Orak hücre hastalığı çoklu organ hasarı yapmaktadır. Bunların arasında üreme organları ve doğurganlık için gerekli olan hormonal bezler de yer almaktadır. Orak hücre hastalarında hastalığın ve kullanılan tedavilerin etkisi ile infertilite oranı yüksektir. Doğurganlık süresi kısadır ve hamilelikte düşük oranı yüksektir. Bu yüzden çocuk sahibi olmak isteyen hastaların mutlaka danışmanlık alması önerilir. Hastalık kadınlarda adet döngüsünü, cinsel fonksiyonları, fertiliteyi, hamilelik ve menapoz sürecini olumsuz etkilemektedir. Erkeklerde sperm yapımında ve sayısında azalma, semen konsantrasyonu ve kalitesinde bozulma, testis dokusunda yıkım, kronik kansızlığa bağlı hormonal akılta bozulmaya yol açmaktadır. Aynı zamanda hidroksiüre, kök hücre nakli ve gen tedavisi infertiliteyi artırmaktadır.

Doğurganlık sürecini iyi yönetmek için çocuk hekimi, çocuk endokrin ve hematoloji uzmanı, kadın doğum ve hematoloji uzmanının ekip olarak hastayı takip etmesi gereklidir.

**4. Gebelik öncesi danışmanlık alınmalı mıdır?**

Gebelik öncesi ilgili uzmandan hatta uzmanlardan danışmanlık alınmalıdır. İyi tedavi edilmemiş bir orak hücre hastasında çok erken yaşlardan itibaren yumurtalık rezervi azaldığı net olarak bilinmektedir. Bu sebeple ilk olarak etkin ve düzenli orak hücre hastalığı tedavisi ayrıca düzenli takibi yapılmalıdır.

Çocuk sahibi olmak isteyen hastaların danışmanlık alması ve bu yönde takip edilmesi gerekmektedir. Doğurganlık süresi kısa olduğu için bu süreçte üreme organı/gonadal fonksiyon ilgili hekimlerce takip edilebilir ve yönetilebilir. Fertilite korunabilir, dışardan hormon tedavisi verilebilir. Gebelik öncesi ve gebelik sürecinde risk analizi yapılabilir.

Orak hücre genotipi mutlaka tespit edilmeli; bebek ve anne için taşıyıcılık tablosuna göre risk analizi yapılmalıdır. Hastanın hemoglobin SS, SC, Sβ°, Sβ+ varyantlarından hangisini taşıdığı tespit edilmelidir. Çünkü genetik tipe göre hastalığın şiddeti değişkenlik göstermektedir. Örneğin; HbSS ve HbS/β° varyantları ağır klinik seyirli iken HbSC ve HbSβ+ daha hafif klinik seyirlidir.

Yumurta, sperm, embriyo ve yumurtalık dondurma işlemleri fertilite koruma yöntemleri arasındadır. Hastanın tercihine ve hastalığın sürecine göre fertilite koruma yöntemi seçilmesi gerekir. Yumurtalık dondurma işlemi sıklıkla laparoskopik olarak yapılmaktadır. Yumurtalığın tümü veya bir kısmı alınarak en fazla sayıda yumurta dondurma şansı yaratmaktadır.

Hem gebelik olmadan önceki planlama sürecinde hem de yumurta dondurma işlemi sürecinde kullanılan tedavinin doğurganlık riski değerlendirilmeli, riskli ilaçlar hastalık süreci uygunsa kesilmeli veya değiştirilmelidir. Örneğin; uygunsa hidroksiüre kesilebilir. Hidroksiürenin bilinen etkileri; azalmış yumurtalık rezervi, erken embriyonal değişiklikler ve teratojenitedir.

**5. Orak hücreli anemi hastalarında gebelik hangi riskleri artırır?**

Gebelikte metabolik gereksinimlerin artması, pıhtılaşmaya yatkınlığın ve vasküler stazın artması bazı riskleri beraberinde getirmektedir. Bundan dolayı orak hücreli anemili hastalarda gebelik hastalığın bazı komplikasyonlarını artırmaktadır. Bu durum orak hastalığının genetik tipinden bağımsız tüm hastalar için geçerlidir.

Gebelikte damar tıkayıcı ağrılı krizler (2-3. trimesterde daha sık), akut göğüs sendromu, kansızlığın derinleşmesi, akciğer komplikasyonları, pulmoner hipertansiyon, tansiyon yüksekliği-preklampsi (2-3. trimesterde daha sık), erken doğum, düşük doğum ağırlıklı bebek, enfeksiyona yatkınlık, hastaneye yatış sıklığında artma, anne-bebek ölüm oranlarında ve sezeryan sıklığında artış saptanmıştır.

Özellikle HbSS VE Hb Sβ° alt tipindeki hastalarda klinik gidiş daha ağır seyretmekte ve gebelik sürecinde de komplikasyonlar daha fazla olmaktadır.

Gebelik öncesi orak hücre hastasının kan grubu, subgrubu ve alloimmuze olup olmadığı (herhangi bir kan grubuna karşı antikor gelişip gelişmediği) tespit edilmelidir.

Orak hücre krizlerine veya aldığı tedaviye bağlı hormonal hasar gelişip gelişmediği; şeker hastalığı, hipotirioidi, kemik hasarı (osteonekroz) olup olmadığı belirlenmeli ve takip tedavi ona göre şekillendirilmelidir.

Folik asit desteği gebelik öncesi ve gebelikte unutulmamalıdır.

Mevsimsel grip aşısı, pnömokok, meningokok ve H.influenza aşılarının yapılması olası infeksiyon ve ağrılı krizi önlemede oldukça etkindir.

Gebelik konusunda kesin kararlı olan hastaların hidroksiüre, ACE inhibitörü/ARB grubu tansiyon ilaçları 3 ay öncesinden kesilmelidir. Anne ve babanın hemoglobin elektroforez testleri, genetik analizleri incelenmeli; bebeğin orak hücre hastası veya taşıyıcı olma riski belirlenmelidir.

Eğer gebelikten önce değerlendirme yapılmadıysa hastanın eşi taşıyıcı olması durumunda prenatal testlerin yapılması için mutlaka perinatoloji uzmanı ile görüşülmelidir. Gebeliğin 10-12. haftasında koryon villus örneklemesi, 15-16. haftasında amniyon sıvı incelemesi, kordosentez 20. haftadan sonra yapılabilir.

**6. Orak hücreli anemide tedavi yöntemlerinin doğurganlığa etkileri nelerdir?**

Orak hücreli anemi tanı aldığı andan itibaren yakın takip ve etkin tedavi gerektiren bir hastalıktır. İyi takip ve tedavi edilmeyen hastaların doğurganlık şansı belirgin ölçüde azalmaktadır. Fakat tedavide kullanılan yöntemlerin de doğurganlığa olumsuz etkileri olabilmektedir.

En sık kullanılan tedavilerden olan hidroksiüre; kadınlarda yumurtalık rezerzinde azalma, erken embriyonal değişiklikler ve teratojeniteye yol açmaktadır. Erkeklerde tedavi sırasında ve sonrasında sperm konsantrasyonunu olumsuz etkilemektedir.

Kök hücre nakli orak hücre hastalığı için kür şansı sağlamaktadır fakat uzun dönemde üreme organı fonksiyon bozukluğu, LH, FSH ve AMH gibi hormon seviyelerinde bozulma ve erken menapoza yol açabilmektedir. Myeloablatif olarak tanımlanan daha yoğun tedavi alanlarda non-myeloablatif tedavi alanlara göre daha fazla oranda yumurtalık fonksiyon bozukluğu izlenmektedir. Özellikle alkilleyici türevi kemoterapi içeren kök hücre nakli hazırlama rejimleri ve gen tedavisi erken yumurtalık yetmezliği için yüksek risklidir. Azaltılmış yoğunluklu kemoterapi ile nakil seçeneği yumurtalık rezervine daha az zararı olduğu için doğurganlık isteği olan hastalar için bir seçenek olabilir.

L-glutamine, crizanlizumab ve voxelotor için yeterli veri bulunmamaktadır.

Ağrı kesici ilaçlardan; non steroid antiinflamatuvar diye tanımlanan gruptakiler gebeliğin ilk ve son üç ayı risklidirler, bu sebeple zorda kalınan ağrılı krizlerde 12-28. haftalarda kullanılabilirler.

Opioid türevi ağrı kesiciler ise gebelik ve yenidoğan döneminde olumsuz sonuçlara yol açabilmektedir. Örneğin; yenidoğan yoksunluk sendromu gelişebilmektedir.

Demir şelatörlerini konjenital anomalilerle ilişkili olabileceği için gebelikte kullanılması önerilmez, gebelik öncesi kesilmesi gereklidir. Bu sebeple artmış demir yükü olan ve iyi tedavi edilmemiş hastaların tedavi tamamlanıncaya dek gebeliği ertelemesi önerilir.

ACE inhibitörleri/ ARB grubu diye tanımlanan tansiyon düzenleyici ilaçlar teratojeniktir, gebede kullanılmaması gerekir.

**7. Gebelikte ne zaman kan alınmalıdır ,eritrosit değişimi yapılmalıdır?**

Kan transfüzyonu veya değişimi yapılırken doğru zamanda, doğru miktarda ve alt kan grubu analizi yapılan bir sağlık kuruluşunda yapılmasına dikkat edilmelidir. Her bir verilen eritrositin anne için demir yüküne yol açacağı akılda tutulmalıdır.

Orak hücreli anemi hastasında akut semptomatik anemi, dersek tedaviye yanıt vermeyen şiddetli ağrılı kriz, akıt göğüs sendromu, akut inme gibi kritik durumlarda eritrosit verilmesi uygundur.

Çalışmalara göre orak hücre hastalığı olan hamile kadınlarda profilaktik kan transfüzyonunun anne ve bebek sonuçlarını iyileştirebileceği gösterilmiştir. Kriz anında kan vermek yerine profilaktik kan verilmesi annede ağrılı kriz sıklığını, pıhtılaşma, akciğer komplikasyonu ve preeklampsi oranını azaltmaktadır. Bunun yanı sıra anne ölüm oranında ve erken doğum oranında azalma sağladığını gösteren çalışmalar da vardır. Ağrı kesici kullanım miktarında azalma, hastaneye yatış oranında belirgin azalma da profilaktik kan verilmesinin faydaları arasındadır. Özellikle riskli gebeliklerde örneğin; daha önce problemli gebelik öyküsü olan ve kronik organ hasarı bulunan gebeler profilaktik transfüzyon programına alınabilir. Profilaktik transfüzyonda; her 3-4 haftada bir hemoglobin değerini 9-12 gr/ dl, HbS düzeyini ≤%35-40 tutacak şekilde transfüzyon yapılması önerilmektedir.

Hedef HbS seviyesi %30 olacak şekilde eritrosit değişimi gereksinimi değerlendirilmelidir. Gebelikte yapılan fazla miktarda eritrosit transfüzyonu yumurtalık ve hipofiz bezinde demir birikimine yol açmaktadır. Bundan dolayı vaktinde ve etkin eritrosit değişimi esas hedef olmalıdır. Özellikle ciddi obstetrik ve fetal komplikasyon yaşamış olan gebeler, kronik organ zararlanması bulunan hastalar, akut bir orak hücre komplikasyonu nedeni ile bir defa eritrosit değişimi yapılmış olan gebeler ve ikiz gebeliği olanlarda proflaktik eritrosit değişimi yapılması önerilmektedir. Proflaktik eritrosit değişimi için en uygun zamanın gebelik yükünün arttığı üçüncü trimester olduğu bildirilmektedir. Ancak kronik organ disfonksiyonu, akut göğüs sendromu ve/veya sık ağrılı kriz öyküsü olan yüksek riskli hastalarda ise koruyucu eritrosit değişimine daha erken dönemde başlanabilir. Önerilen gebeliğin 25. ve 35. haftalarında olmak üzere iki kez eritrosit değişimi yapılmasıdır. Bilhassa doğum öncesi eritrosit değişimi yapılmasının anne ölümünü azalttığı gösterilmiştir

**8. Gebelikte rutin kontroller ve ilaç yönetimi nasıl olmalıdır?**

Özellikle gebelik öncesi mutlaka genetik danışmanlık alınmalıdır. Anne ve bebek iç genetik sonuçları ve hastanın kliniği de değerlendirilerek anne ve bebek için risk analizi yapılmalıdır. Gebelikten 3 ay önce mümkünse hidroksiüre kesilmelidir. Eğer ağır bir hastalık süreci varsa hekim ile yakın temasta bulunularak gebelik testi pozitif olana dek ilaca devam edilebilir.

Engel bir durum yoksa profilaktik aspirin tedavisine 12. haftadan itibaren başlanmalı ve 36. haftada veya erken doğum durumunda kesilmelidir. Pıhtı öyküsü olan, antifosfolipid antikor sendromu olan veya trombofilisi olan hastalarda mümkün olan en erken zamanda antikoagülan/pıhtı önleyici tedavi başlanmalı ve doğum sonrası 6-8. haftaya dek devam edilmelidir.

Aylık kadın doğum ve hematoloji kontrolleri ile tansiyon ve idrar takibi yapılmalıdır.

Çarpıntı, ritim bozukluğu ve göğüs ağrısı gibi kalple ilgili şikayetleri olan hastaların mutlaka kardiyak muayenesinin yapılması gereklidir.

Gece hipoksisi veya uyku apnesi olan hastalarda gece oksijen kullanımı önerilmelidir.

Sadece düşük demir deposu/ferritini olan hastalarda oral demir tedavisi verilmelidir.

Uygun hastalar önleyici kan takılması/ profilaktik transfüzyon programına alınmalıdır. Bu hastalar özellikle tromboz öyküsü olan, bir öneki gebeliğinde komplikasyon yaşamış olan, başka organ hasarı bulunan veya sık ağrılı kriz atağı yaşayan hastalardır. Kan verilirken öncelikle periferik damar yolu tercih edilmelidir.

HbS düzeyi için hedef <%30 olmalıdır.

Şiddetli ve sık ağrılı kriz yaşayan ,akut göğüs sendromu gibi ağır komplikasyonu olan hastalarda düzenli eritrosit değişim tedavisi planlanmalıdır.

Gebelik anından emzirme sürecine dek opioid türevi ağrı kesicilerden kaçınılmalı, bırakılamıyorsa doz azaltılmaldır.

**9. Orak hücreli anemi hastaları normal doğum yapabilir mi?**

Orak hücre hastaları da normal doğum yapabilir. Doğumun şeklinin nasıl olacağı o hasta için kadın doğum uzmanı, hematolog ve anestezi hekimden oluşan bir ekip tarafınca multidisipliner bir karar ile belirlenmelidir . Örneğin kalça osteonekrozu ( kemik hasarı) olan hastaların normal doğum yapması riski artırmaktadır, bu hastalarda sezeryan tercih edilebilir. Sezeryan doğum sonrası kan sulandırıcı cilt altı iğne (DMAH) ve varis çorabı ile pıhtı önlemi alınmalıdır. Kan sulandırıcı cilt altı iğneye ile koruma tedavisine doğumdan sonraki 6 hafta devam edilmelidir.

**10. Orak hücreli anemi hastalarında doğum kontrolü nasıl yapılmalıdır?**

Rahim içi araçlar infeksiyon riski nedeniyle, östrojen içeren doğum kontrolü ilaçlar da pıhtılaşma riskinden dolayı tercih edilmez. Önerilen metodlar sadece progesterone hormonu içeren doğum kontrol ilaçları ya da prezervatif kullanımı yöntemlerdir.

**Kaynaklar**

1.[Lydia H Pecker](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Pecker+LH&cauthor_id=38913857), [Katie Cameron](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Cameron+K&cauthor_id=38913857). Sickle cell disease and infertility risks: implications for counseling and care of affected girls and women. Expert Rev Hematol. 2024;17(8):493-504

2.[May AlMoshary](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?sort=date&term=AlMoshary+M&cauthor_id=39252331), Maria Arabdin. The role of prophylactic transfusion on the maternal and fetal outcomes in pregnant women with sickle cell disease: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore).2024;103(36):e39475.

3.[Sarah Sewaralthahab](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Sewaralthahab+S&cauthor_id=38848387), [Lujain A Alsubki](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Alsubki+LA&cauthor_id=38848387), [Maram S Alhrabi](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Alhrabi+MS&cauthor_id=38848387), [Abdulrahman Alsultan](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Alsultan+A&cauthor_id=38848387). Effects of hydroxyurea on fertility in male and female sickle cell disease patients. A systemic review and meta-analysis. PLoS One. 2024: 19(6):e0304241

4.[Olusola Olowoselu](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Olowoselu+O&cauthor_id=38741860), [Kehinde S Okunade](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Okunade+KS&cauthor_id=38741860), [Olufemi A Oyedeji](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Oyedeji+OA&cauthor_id=38741860), [Nosimot O Davies](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Davies+NO&cauthor_id=38741860), [Obiefuna I Ajie](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Ajie+OI&cauthor_id=38741860), [Ademola Adewoyin](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Adewoyin+A&cauthor_id=38741860), [Gaurav Kharya](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Kharya+G&cauthor_id=38741860). Long-Term Ovarian Function Assessment After Haematopoietic Stem Cell Transplantation in Female Sickle Cell Anaemia Survivors. Cureus. 2024;16(4):e58195

# 5. Sheinei Alan, Deva Sharma, Lydia H. Pecker. Prophylactic red cell transfusions for sickle cell disease pregnancy: increased use of therapy could transform outcomes. Current Opinion in Hematology, 2024

# 6. Deva Sharma, Ilknur Kozanoglu, Kenneth I. Ataga, Alexandra Benachi, Selim Büyükkurt, Sophie Lanzkron, Hakan Ozdogu, Shivan Pancham, Lydia H. Pecker, Susan E. Robinson, Safak Yilmaz Baran, Jo Howard. Managing sickle cell disease and related complications in pregnancy: results of an international Delphi panel. Blood Advances. 2024; 1018-1029

**7.**Camilla Olivares Figueira, José Paulo S. Guida, Fernanda G. Surita, Arthur Antolini-Tavares, Sara T. Saad, Fernando F. Costa, Kleber Y. Fertrin, Maria Laura Costa. Sickle cell disease and increased adverse maternal and perinatal outcomes in different genotypes. Hematol Transfus Cell Ther. 2024 Mar 14:S2531