**Orak Hücreli Anemide Hidroksiüre Kullanımı (Uzm** Dr. Nihal BOZ)

**1.Hidroksiüre nedir, vücudumuzda nasıl etki eder?**

Hidroksiüre, orak hücre hastalığının (SCD) çeşitli komplikasyonlarını önlediği bilinen ağız yoluyla kullanılan bir ilaçtır. İlk olarak 1967'de ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından melanom, over kanseri, miyeloproliferatif hastalıklar gibi kanserlerin tedavisinde kullanılmıştır. Kullanım sırasında kanda fetal hemoglobin (hemoglobin F) miktarını artırdığı gözlenmiştir. Artan hemoglobin F (Hb F; α2γ2), hemoglobin S (Hb S; α2βS2) 'nin olumsuz etkilerine karşı koruma sağlar. Hb F yapımında kullanılan gama globin zinciri orak hücre hastalığında görülen mutasyondan etkilenmez, böylece hastalıkta rolü olan hemoglobin S'nin göreceli olarak konsantrasyonu azalır. Hb F, anne karnında ve erken bebeklik döneminde üretilen hemoglobindir. Hb F, Hb A'dan farklı olarak oksijene biraz daha kolay bağlanır. Hidroksiüre kullanımı ile Hb F üretimi bazal değerin en az iki katına çıkar. Hb S'nin göreceli hücre içi konsantrasyonundaki ortaya çıkan azalma, daha az hemoglobinin çökelmesine yol açar. Bu etkiler orak hücre hastalığında kırmızı kan hücrelerinin (RBC) ömrünü uzatır; kandaki sıvı miktarı artar, yıkım azalır ve damar duvarına yapışma azalır. Buna karşılık, mikrosirkülasyon yoluyla kan akışı iyileşir ve damar tıkayıcı olayların meydana gelme olasılığı azalır. Bunun, hidroksiürenin ana mekanizması olduğu düşünülmektedir. Hemoglobin SS veya hemoglobin Sβ talasemisi olan yetişkinler üzerinde yapılan birçok çalışma, hidroksiürenin ağrı krizi ve akut göğüs sendromu ataklarının sayısını azalttığını göstermiştir. Hidroksiüre ile tedavi edilen orak hücre hastalığı tanılı 230 çocuğun prospektif gözlemsel çalışmasında, Hb F > %20 düzeyine ulaştığında vazo-oklüzif ağrı, akut göğüs sendromu ve ateş nedeniyle oluşabilecek hastanede yatışlarda azalma kaydedilmiştir.

Hidroksiürenin orak hücre hastalığı olan kişiler için kronik inflamasyonu azaltmak gibi faydaları da olduğu gösterilmiştir. Orak hücre anemili hastalarda yüksek lökosit varlığı hastalık komplikasyonları ve ölüm açısından risk faktörüdür. Kemik iliğinde baskılanmaya da neden olan hidroksiüre kullanımı ile lökosit sayısındaki azalma potansiyel tedavi edici etki sağlamaktadır.

**2.Hidroksiüreye ne zaman başlamalıyım?**

Hidroksiüre, orak hücre hastalığının komplikasyonlarını azaltabildiğinden sık ağrılı ataklar, tekrarlayan akut göğüs krizleri veya şiddetli anemi yaşayan hemoglobin SS veya Sβ talasemisi olan çocukların ve yetişkinlerin günlük olarak hidroksiüre alması önerilmektedir. Etkisi haftalar ve aylar içerisinde ortaya çıktığından akut hadiselerin tedavisinde değil, komplikasyonların engellenmesinde kullanılır. 6 ile 9 ay arasındaki bebekler için; semptomatik hastalığı olan (şiddetli anemi, daktilit, akut ağrı atakları gibi) hidroksiüre kullanımı düşünülebilir. Bu yaş grubundaki sınırlı kanıtlar, hidroksiürenin erken başlatılmasıyla 24. aydaki hemoglobin düzeyinin daha yüksek ve nötrofil sayısının daha düşük olduğunu göstermektedir. Ciddi klinik sorunlar olmasa bile, 9 aylıktan büyük tüm bebeklere ve hemoglobin SS veya Sβ talasemisi olan küçük çocuklara komplikasyon olasılığını önlemek veya azaltmak için hidroksiüre önerilir. Yetişkinler için; erkeklerde son 3 ay içerisinde çocuk sahibi olmayı denemedikleri sürece kullanımı önerilmektedir, kadınlarda ise gebelik durumunda hidroksiüre kullanmamalıdır. Hidroksiüre kullanmayan yetişkinler için, son 12 ayda en az bir kez orta yada şiddetli ağrılı kriz veya akut göğüs sendromu, semptomatik anemi, pulmoner hipertansiyon, kronik hipoksemi veya yaşam kalitelerini etkileyen kronik ağrı varsa hidroksiüreye başlanması önerilmektedir. Priapizm atakları olan erkekler, kronik böbrek hastalığı veya proteinürisi olan yetişkinler veya daha önce inme geçiren hastalarda kronik transfüzyon mümkün değilse hidroksiüreye başlanması önerilmektedir. Hidroksiüre, 1998'de FDA tarafından orak hücre hastalığı olan yetişkinler için onaylanmış. 2017'de ise FDA tarafından çocukları da kapsayacak şekilde genişletilmiştir. Hidroksiüre, L-glutamin, voxelotor veya crizanlizumab ile eş zamanlı olarak verilebilir. Kombine kullanımda her iki ajanın tek başına alınmasından daha faydalı olduğu bilinmektedir.

**3. Etkinliği kanıtlanmış bir ilaç mı kullanıyorum?**

2010 yılında yapılan randomize bir çalışmada 17 yıl süresince takip edilen 299 orak hücre hastasında hidroksiüre ile plasebo karşılaştırılmış, ölümlerinin çoğunun hidroksiüre almayanlar ya da 5 yıldan kısa süreli kullananlarda olduğu görülmüştür. Başka bir çalışmada ise 267 orak hücreli çocuk hastada hidroksiüre kullananların, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha düşük ölüm oranına sahip olduğu gözlenmiştir. (%0,5'e karşı %5,5). Bunlarla birlikte 152 hastadan oluşan başka bir çalışmada ise hidroksiüreyi daha erken kullanan hastalarda nörobilişsel aktiviteyi gösteren ölçümlerde daha yüksek puan aldığı görülmüştür.

**4. Hidroksiüre nasıl alınır?**

Hidroksiürenin düzenli olarak alınması önemlidir. Günde bir kez, 15-20 mg/kg/doz şeklinde ilaç başlanır, iki haftada bir hemogram tetkiki ile izlenir, kan sayımı hedef aralıkta ise her sekiz haftada bir 5 mg/kg/doz artırılarak maksimum 35 mg/kg/doz’a kadar çıkılabilir. Orak hücre hastalığı olan ve hidroksiüre kullanan bir kişinin ilaç dozlarının ayarlanması için aralıklı laboratuvar tetkikleri alınarak dikkatli bir şekilde izlenmesi gerekir. Özellikle ilacı almaya başladıktan sonraki ilk haftalarda yan etkiler açısından yakından izlenmelidir. Hidroksiüre sıvı formda ticari olarak mevcut değildir; eczane yardımı ile mevcut kapsüllerden oral bir solüsyon hazırlanabilir. Bu tür hazırlanan oral solüsyonların (100 mg/mL) oda sıcaklığında altı aya kadar kararlı durumda kaldığı bilinmektedir. Kapsüller açılarak az miktarda gıdayla da karıştırılabilir.

**5. Hidroksiürenin yan etkileri nelerdir?**

Hidroksiüre, lökosit veya trombosit sayısının düşmesine neden olabilir. Nadir durumlarda, anemiyi kötüleştirebilir. Bu yan etkiler genellikle hasta ilacı almayı bırakırsa hızla geçer. Hasta ilacı tekrar almaya başladığında, hekim tarafından genellikle daha düşük bir doz reçete edilir. Diğer kısa vadeli yan etkiler daha az yaygındır. Hidroksiürenin orak hücre hastalığı olan ve uzun yıllar kullanan kişilerde ileriki yaşamda sorunlara yol açıp açmayacağı henüz net değildir. Şimdiye kadar yapılan çalışmalar, bunun insanları kanser açısından daha yüksek riske sokmadığını ve çocuklarda büyümeyi etkilemediğini göstermektedir. Ancak daha fazla çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

**6. Böbrek yetmezliğim var, ilacı nasıl kullanmalıyım?**

Hidroksiüre böbrek aracılığı ile vücuttan atılır. Bu nedenle böbrek yetmezliğinin derecesine göre kullanımı azaltılmalıdır, doktorunuz tarafından gereken değişiklikler yapılacaktır.

**7. İlacı kullanırken kan değerlerim düşer mi?**

İlacın en çok karşılaşılan yan etkilerinden biri de kemik iliğinin baskılanmasıdır, mutlak nötrofil sayısının 1000/mm3’ün altına, trombositlerin 80000/mm3’ün altına inmesi durumlarında ilaca bir süre ara verilmelidir. Sonrasında haftalık kan sayımı kontrolleri yapılmalı, bu değerlerin üzerine çıktığında ilaç yeniden başlanmalıdır.

**8. İlacı kullanırken mide problemi yaşıyorum ne yapabilirim?**

İlaç mide bulantısı ya da mide ve barsakları etkileyen çeşitli sorunlara neden olabilmektedir. Hastalarda dozlar akşam yatmdadan önce verildiğinde şikayetlerinde azalma olduğu gözlenmiştir.

**9. Ameliyat olacağım, hidroksiüre kullanmayı durdurmalı mıyım?**

Ameliyat sonrası en büyük endişe akut göğüs sendromudur, hidroksiüre bu riski azaltır. Akut göğüs sendromu potansiyel olarak yaşamı tehdit edicidir ve miyelosupresyondan kaynaklanan zayıf yara iyileşmesi riskinden daha ağır basar, bu nedenle ilacı kullanmaya devam edilmesi önerilmektedir.

 **Kaynaklar**

1. Goldberg MA, Brugnara C, Dover GJ, et al. Treatment of sickle cell anemia with hydroxyurea and erythropoietin. N Engl J Med. 1990;323(6):366.
2. [Estepp JH, Smeltzer MP, Kang G, et al. A clinically meaningful fetal hemoglobin threshold for children with sickle cell anemia during hydroxyurea therapy. Am J Hematol 2017; 92:1333.](https://www.uptodate.com/contents/hydroxyurea-use-in-sickle-cell-disease/abstract/10)
3. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, et al. Mortality in sickle cell disease: life expectancy and risk factors for early death. N Engl J Med. 1994;330(23):1639–1644.
4. [Steinberg MH, Barton F, Castro O, et al. Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia: risks and benefits up to 9 years of treatment. JAMA 2003; 289:1645.](https://www.uptodate.com/contents/hydroxyurea-use-in-sickle-cell-disease/abstract/47)
5. [Lobo CL, Pinto JF, Nascimento EM, et al. The effect of hydroxcarbamide therapy on survival of children with sickle cell disease. Br J Haematol 2013; 161:852.](https://www.uptodate.com/contents/hydroxyurea-use-in-sickle-cell-disease/abstract/50)