



Türk Hematoloji Derneği

57. Yıl

www.thd.org.tr

ORAK HÜCRELİ ANEMİ

TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

Sürüm 1.0 - Kasım 2024

www.thd.org.tr

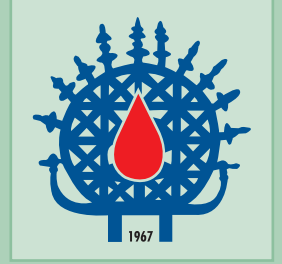
ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2024

ORAK HÜCRELİ ANEMİ

TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

Sürüm 1.0 - Kasım 2024

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





Kılavuzu hazırlayanlar ve yayıncı sarf malzeme, ilaç seçimi ve ilaç dozları dahil olmak üzere yapılan tüm tanı ve tedavi önerilerinin yayın tarihinde kabul edilen standartlara ve klinik uygulamaya uyumlu olmasına özen göstermiştir. Bununla birlikte yeni araştırma sonuçları ve yasal düzenlemeler klinik standartları sürekli olarak değiştirdiği için, ilaç prospektüslerinde yer alan doz önerileri, uyarılar ve kontrendikasyonların kontrol edilmesi gereklidir. Bu durum özellikle yeni ve az kullanılan ilaçlar için geçerlidir. Tüm ilaç tedavileri, taşıdığı riskler ve beklenen yarar ışığında, her bir hasta için bireysel olarak değerlendirilmelidir. Bu kılavuzun amacı güncel bilgilerin aktarılması olup, verilen bilgiler bireysel tanı ve tedavinin yerini tutmamaktadır. Öneri niteliğinde olan bilgiler, ilgili tüm tıbbi durumlar için geçerli değildir. Klinik pratikte uygulanacak olan işlemler, hastaların bireysel olarak değerlendirilmesi sonucunda belirlenmelidir.

Yayımlanan yazıların bilimsel ve hukuki sorumluluğu yazarlarına aittir. Yazıların içeriğinden ve kaynakların doğruluğundan yazarlar sorumludur. Türk Hematoloji Derneği, Dergi Sahibi, Sorumlu Yazı İşleri Müdürü, Yönetim Kurulu ve Yayımcı dergideki hatalardan veya bilgilerin kullanımından doğacak olan sonuçlardan dolayı sorumluluk kabul etmez.

Tüm hakları saklıdır.

Bu kitabın hiçbir bölümü Türk Hematoloji Derneği'nden yazılı izin alınmaksızın çoğaltılamaz, elektronik ortamda saklanamaz, elektronik ve fotografik olarak kopyalanamaz ve herhangi bir şekilde yayınlanamaz.

Basım Yeri ve Tarihi: İstanbul, Kasım 2024



TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ

Dernek Adresi: Mall of İstanbul Rezidans Süleyman Demirel Bulvarı
7A Blok No: 26, 34306 Başakşehir, İSTANBUL

Her Türü Gönderim ve Yazışmalar İçin Adres:

Turan Güneş Bulv. İlkbahar Mah. Fahreddin Paşa Sokağı No: 8
Çankaya, ANKARA

Tel: +90 312 490 98 97 (pbx) **Faks:** +90 312 490 98 68

E-posta: thd@thd.org.tr - thdofis@thd.org.tr

Galenos Yayınevi

Adres: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sok. No:21, 34093, İstanbul, Türkiye

Tel: +90 530 177 30 97 **Yayıncı Sertifika No:** 14521





İÇİNDEKİLER

Önsöz.....	VI-VII
Transfüzyon Tıbbi-Kan Bankacılığı ve Hemaferaz Bilimsel Alt Komitesi.....	VIII
Kısaltmalar.....	IX

I. BÖLÜM

GİRİŞ, TANI, TARAMA VE GENEL KLİNİK ÖZELLİKLER	1
Klinik Bulgular	2
Akut Olaylar.....	3
A. Akut Damar Tıkaçıcı Krizler.....	3
B. Splenik Sekestrasyon Krizi.....	5
C. Aplastik Kriz.....	6
D. Enfeksiyonlar	6
Tanı.....	7

II. BÖLÜM

ENFEKSİYONLARIN ÖNLENMESİ VE TEDAVİSİ.....	11
Enfeksiyonların Önlenmesi.....	12
1. Aşılama	13
2. Antibiyotik Profilaksisi.....	15
Ateşli Hastaya Yaklaşım	15

III. BÖLÜM

AKUT AĞRILI KRİZLERİN ÖNLENMESİ VE TEDAVİSİ	19
1. Ağrılı Kriz için Risk Faktörleri.....	20
2. Ayırıcı Tanı	21
3. Önlemler ve Önleyici Tedaviler	21
4. Akut Ağrı Tedavisi.....	23

IV. BÖLÜM

SPLENİK SEKESTRASYON, APLASTİK KRİZ, PRİAPİZM, HEPATOBİLİYER KOMPLİKASYONLAR VE CİLT ÜLSERLERİ	29
1. Splenik Sekestrasyon	30
2. Karaciğer ve Safra Kesesi Komplikasyonları	32
3. Aplastik Kriz.....	35
4. Priapizm.....	35
5. Cilt Komplikasyonları	37



İÇİNDEKİLER

V. BÖLÜM

ORAK HÜCRELİ ANEMİDE KRONİK AĞRI, KEMİK VE EKLEM

KOMPLİKASYONLARI	41
1. Orak Hücreli Anemide Kronik Ağrı	42
2. Orak Hücreli Anemide Kemik Komplikasyonları	44
3. Orak Hücreli Anemide Eklem Komplikasyonları	45

VI. BÖLÜM

ORAK HÜCRE HASTALIĞININ KARDİYOVASKÜLER KOMPLİKASYONLARI..... 53

Giriş.....	54
Kardiyovasküler Patofizyoloji.....	54
1. Kardiyak Komplikasyonlar	55
2. Pulmoner Vasküler Komplikasyonlar	58
Sonuç	62

VII. BÖLÜM

ORAK HÜCRELİ ANEMİDE SEREBROVASKÜLER HASTALIK VE RETİNOPATİ..... 65

1. Orak Hücre Anemide Serebrovasküler Hastalık	66
2. Retinopati ve Diğer Göz Komplikasyonları	72

VII. BÖLÜM

ORAK HÜCRE NEFROPATİSİ VE KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ..... 77

Giriş.....	78
Orak Hücre Nefropatisi	78
A. Tanım	78
B. Etiyopatogenez	78
C. Tanı	79
D. Tedavi	80
Nefrotoksisite.....	82
Non-steroid Anti-enflamatuvar İlaçlar	82
E. Tarama	82
F. İzlem.....	83



İÇİNDEKİLER

IX. BÖLÜM

ORAK HÜCRELİ ANEMİDE TRANSFÜZYON UYGULAMALARI	95
Giriş.....	96
1. Eritrosit Antijen Tiplendirmesi.....	96
2. Klinikte Transfüzyon Uygulaması	96
3. Preoperatif Transfüzyon	99
4. Kan Bankacılığı Uygulamaları.....	100

X. BÖLÜM

ORAK HÜCRELİ ANEMİDE DEMİR ŞELASYON TEDAVİSİ	103
Orak Hücreli Anemi Hastalarında Demir Statüsü.....	104
OHA'da Organ Demir Birikimi ve Komplikasyonları	104
OHA'da Demir Monitörizasyonu.....	104
OHA'da Demir Şelasyon Endikasyonu	105
OHA'da Demir Şelasyon Tedavisi	105

XI. BÖLÜM

PEDİATRİK ORAK HÜCRE HASTALIĞINDA KEMİK İLİĞİ NAKLİ	109
Giriş.....	110
1. HKHN Endikasyonları.....	112
2. Donör Seçimi ve Kök Hücre Kaynakları	113
3. Hazırlık Rejimleri.....	114
4. HLA-identik Kardeşten Hematopoetik Kök Hücre Nakli	116
5. Çocuklarda Transplantasyon Sonuçları: HLA İdentik Kardeş HKHN	119
6. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Sonrası Komplikasyonlar	124

XII. BÖLÜM

ERİŞKİN ORAK HÜCRE HASTALIĞI KÖK HÜCRE NAKLİ REHBERİ	135
Giriş.....	136
Orak Hücre Hastalığının Mortalite Yaşları	137
Mortalite İlişkili Faktörler.....	137
Orak Hücre Nakilleri İçin Güncel Bilimsel Dayanaklar	137
HLA Tam Uyumlu Akraba Vericiden Yapılan Nakiller.....	137
HLA Uyumsuz Akraba Vericiden (Haploidentik) Yapılan Nakiller	138
HLA Tam Uyumlu Akraba Dışı Vericiden Yapılan Nakiller	139
Aile İçi HLA-uyumlu Donör Bulma Sıklığı ve Donör Özellikleri	139
Orak Hücre Nakillerinde Zorluk Yaratan Hasta Özellikleri	139
Hematopoietik Kök Hücre Naklinde Başarı ölçütleri	140





İÇİNDEKİLER

Orak Hücreli Hastalığında Allo HKHT Uygulanması İçin Önerilen Risk Özellikleri	141
Donör Seçimi	141
Kök Hücre Ürünü Seçimi	142
Nakil Öncesi İmmünoablasyon	142
Hazırlama Rejimleri	143
Nakile Giden OHH'ye Özel Hasta Takibi	143
Nakile Giden OHH'ye Özel Hasta Komplikasyonlarının Yönetimi	143
Orak Hücre Hastalığında Allo HKHN'nin Geç Komplikasyonları	144
OHH Nakillerinin Kazanımları	145

XIII. BÖLÜM

ORAK HÜCRELİ ANEMİDE YENİ TEDAVİLER	149
1. L- glutamin	153
2. Crizanlizumab-tmca	154
3. Voxelotor	156
4. Kombinasyon Tedavileri	158

XIV. BÖLÜM

ORAK HÜCRE HASTALIĞI VE GEBELİK	163
Giriş	164
Gebelik İlişkili Riskler	164
Gebelik Öncesi Değerlendirme	164
Genetik Tarama	165
Klinik Değerlendirme	165
Antenatal Takip	166
Gebelikte Transfüzyon	167
Gebelikte Akut Ağrılı Kriz Yönetimi	168
Gebelikte Akut Göğüs Sendromu Yönetimi	169
Venöz Tromboemboli Profilaksisi	170
Doğum Süreci	170
Postpartum Takip	171



İÇİNDEKİLER

XV. BÖLÜM

ORAK HÜCRELİ ANEMİLİ HASTALARDA CERRAHİ İÇİN HAZIRLIK	173
Giriş.....	174
Preoperatif Yönetim	174
Hidrasyon.....	175
Preoperatif Transfüzyon.....	175
İntraoperatif Yönetimi.....	176
Postoperatif Yönetimi.....	177
Ağrı Yönetimi.....	177
Venöz Tromboemboli Profilaksisi.....	177
Orak Hücreli Anemi Taşıyıcılığı.....	178

TABLolar

1. Orak hücreli anemide KPA13 ve PPA23* aşılama önerileri	14
2. Ateşle başvuran orak hücreli anemi hastasında hastaneye yatırılarak izlem düşünülmesi gereken durumlar	17
3. Orak hücreli anemi hastalarında ağrılı krizlerde kullanılabilecek analjezikler	25
4. Orak hücreli anemide transfüzyon endikasyonu.....	97
5. Preoperatif transfüzyon uygulamaları.....	100
6. OHA'da mevcut demir dengesinin korunması için gerekli demir şelatör dozları.....	106
7. OHA'lı çocuklarda HKHN endikasyonları.....	111
8. Donör tipine göre HKHN kısıtlamaları	113
9. OHA'lı hastalarda akraba dışı donörden HKHN endikasyonları	118
10. OHA'lı çocuklarda HLA idantik kardeş HKHN klinik sonuçları.....	120
11. Hematopoietik kök hücre nakli için önerilen endikasyon listesi	140
12. Cerrahi risk sınıflaması.....	175

ŞEKİLLER

1. Wong-Baker ağrı değerlendirme ölçeği.....	25
2. Orak hücreli anemi olan hastalarda priapizm tedavi algoritması.....	37
3. Orak hücreli anemi olan hastalarda bacak ülserlerinin tedavisine yönelik akış şeması.....	39
4. Hipertansiyon yönetimi işlem basamakları	62
5. OHA'nın 18 yaş itibarıyla MSS komplikasyonları dağılımı.....	67
6. Hastamızda görülen sol frontal ve parietal beyaz cevherde serebral sessiz enfarkt.....	69
7. Hemoglobinopatili hastalarda albüminüri yönetimi akış şeması.....	85



İÇİNDEKİLER

8. OHA ve komplikasyonlarının tedavisinde onaylı ve araştırılan yeni tedaviler; etkiledikleri ilişkili yollar. Yeşil renkli kutular FDA onaylı tedavileri göstermektedir. Yıldız işaretli kutular FDA onaylı ancak OHA tedavisi için onayı olmayan ilaçlardır. Kalan kutularda OHA için araştırılan yeni tedavileri içerir. Yapılan tüm bu klinik çalışmalar ile son on yılda OHA yönetiminde önemli ilerlemeler sağlanmıştır. Bu çalışmalardan elde edilen veriler, akut ağrıyı önleyen ve kronik anemiyi iyileştiren L-glutamin, crizanlizumab ve voxelotor olmak üzere 3 yeni ilacın FDA tarafından onaylanmasına yol açmıştır 152

9. L-glutamin etki mekanizması 153

10. Crizanlizumab etki mekanizması 155

11. Voxelotor etki mekanizması 157



ÖNSÖZ

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ



ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2024

ÖNSÖZ

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ



**Türk Hematoloji Derneği Yönetim Kurulu**

Başkan	: Muhlis Cem Ar
İkinci Başkan	: Şule Ünal Cangül
Genel Sekreter	: Özgür Mehtap
Araştırma Sekreteri	: Selami Koçak Toprak
Sayman	: Fatih Demirkan
Üyeler	: Emin Kaya : Ali İrfan Emre Tekgündüz

Türk Hematoloji Derneği Eritrosit Hastalıkları ve Hemoglobin Bilimsel Alt Komitesi

Başkan	: Sultan Aydın
1. Sekreter	: Tuğba Belgemen Özer
2. Sekreter	: Fatma Aykaş
3. Sekreter	: Nihal Boz

Yazarlar (isim baş harfine göre)

Anıl Tombak
Bülent Antmen
Can Boğa
Emel Gürkan
Eyüp Naci Tiftik
Göksel Leblebisatan
Gül İlhan
Hakan Özdoğu
İlgen Şaşmaz
Selma Ünal
Sultan Aydın
Şule Ünal Cangül
Yeşim Aydınok
Yeşim Oymak
Zeynep Karakaş



KISALTMALAR

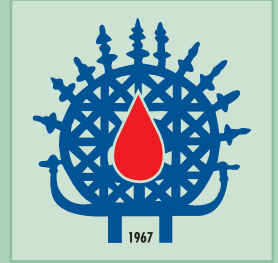
ORAK HÜCRELİ ANEMİ
TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2024

GİRİŞ, TANI, TARAMA VE GENEL KLİNİK ÖZELLİKLER

Yazar:
Selma Ünal

I. BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





Orak hücre hastalığı (OHH), kronik hemolitik anemi, tekrarlayan damar tıkaçıcı krizler (DTK) ve ilerleyici çoklu organ hasarı ile karakterize, yaşamı tehdit eden, sıklık ve sosyal etki açısından dünya çapındaki en önemli hemoglobinopatidir. OHH; beta globin zincirindeki diğer mutasyonlar sonucu ortaya çıkan S- β talasemi, S- α talasemi, S-C ve S-D hastalığını da içeren genel bir tanım olmakla birlikte, orak hücreli anemi orak hücre geni homozigot ve genotipi HbSS olan bireyler için tanımlanmaktadır.

Klinik Bulgular

OHH'de klinik bulguların temelini; hemolitik anemi, birçok doku ve organı ilgilendiren yaygın damar tıkanıklığı ve doku beslenmesindeki bozukluk oluşturmaktadır. Bulguların başlama zamanı ve şiddeti hastadan hastaya değişkenlik göstermektedir. Hastalar doğumda genellikle anemik değildir. Bu durum, erken postnatal devrede oraklaşmayı önleyen yeterli miktarda fetal hemoglobin (HbF) varlığına bağlanmaktadır. HbF düzeyinin düşmesi ile beraber 4. ayda anemi, 6. aydan sonra splenomegali fark edilmeye başlar. İlk DTK, olguların yaklaşık yarısında yaşamın 6-12. ayında, büyük çoğunluğunda 6 yaştan önce, çok azında ise yetişkin yaşta klinik bulgu verebilir. Bazı hastalar hiç ağrılı kriz yaşamazken bazıları yılda 6'dan fazla ağrılı kriz atağı yaşar ve hastaneye yatarak tedavi ihtiyacı duyabilir. Klinik bulguların sıklığı ve şiddetinin farklı olmasında; HbF düzeyi, farklı hemoglobin varyantlarının eşlik etmesi, talasemi varlığı ve çeşitli genetik faktörler etkilidir. α -talasemi eşlik eden hastalarda anemi en hafif şekilde seyrederken, HbS- β^+ talasemi ve HbSC taşıyan hastalarda daha ılımlı, HbS- β^0 hastalarda ise daha şiddetli anemi görülmektedir. HBSS ve HbS- β^0 talasemisinde klinik bulgular daha ağır seyrederken, HbS- β^+ talasemi ve HbSC hastalığında daha ılımlıdır. Hastalığın klinik bulguları akut olaylar ve kronik organ hasarları olmak üzere iki grupta değerlendirilmektedir.



Akut Olaylar

A. Akut Damar Tıkaçıcı Krizler

1. Akut Ağrılı Krizler

OHH'nin en belirgin klinik bulgusu akut ağrılı krizlerdir. Bu olaylar acil tedavi ve hastaneye yatma sebeplerinin başında gelir. Akut ağrılı krizler HbF düzeyinin düşmesiyle orantılı olarak genellikle 6. aydan sonra görülmeye başlar. Beş yaşından küçük çocuklarda, ağrılı krizlerde el ve ayağın küçük kemikleri etkilenir ve büyük çocuklardan farklı klinik bulgular görülür. Bu yaş grubunda ilk klinik bulgu ağrılı daktilit tablosu (el ayak sedromu) olabilir. Bu tabloda ağrıya bağlı olarak huzursuzluk, el ve ayak parmaklarında hassasiyet, şişlik ve kızarıklık saptanabilir. Akut ağrılı krizde en sık etkilenen bölgeler; lumbosakral spinal bölge, diz, dirsek, el bileği ve femurdur. Daha az sıklıkla sternum, kaburgalar, klavikula, kalkaneus, iliak kemik, mandibula ve zigoma kemikleri de etkilenmektedir.

2. Akut Göğüs Sendromu

Akut göğüs sendromu (AGS); göğüs ağrısı, ateş, solunum bulguları ve akciğer grafisinde yeni infiltrasyonların olduğu akut akciğer hasarıdır. Tanı; akciğer grafisinde yeni gelişen infiltrasyon ile birlikte ateş, takipne, öksürük, hipoksi, nefes darlığı (interkostal çekilmeler, burun kanadı solunumu eşlik edebilir), göğüs ağrısı semptomlarından bir veya daha fazlasının olması ile konulur. AGS, OHH'li hastalarda önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir ve ağrılı krizlerden sonra en sık görülen ikinci akut hadisedir. Hastaların %30-50'sinde görülür. AGS etiolojisinde; enfeksiyonlar, ağrılı krizler sırasında kemik iliğinden kaynaklanan yağ embolisi, *in situ* oraklaşmaya bağlı olarak akciğer infarktı ve pulmoner embolinin yer aldığı bildirilmektedir. Klinik; hafif bulgulardan akut solunum güçlüğü sendromu ve çoklu organ yetmezliğine kadar farklı bulgularla seyredebilir. Çocukluk yaş grubunda enfeksiyonlar etiolojide daha önemliken, erişkinlerde DTK'ye ikincil AGS daha sıktır ve mortalite oranı daha yüksektir.



3. Akut Abdominal Ağrılı Kriz

Nedeni tam bilinmemekle beraber mezenterik damarlardaki oraklaşma ve vertebral sinir kök kompresyonunun etiolojide etken olduğu düşünülmektedir. Şiddetli karın ağrısı ve hassasiyet ile başvuran hastalarda, tabloya ateş ve lökositozun da eşlik ettiği durumlarda cerrahi akut karın tablosundan ayırım zor olabilir. Akut sağ üst kadranda ağrısı olan hastalarda akut kolesistit, kolelityazis, intrahepatik kolestaz veya hepatik sekestrasyon krizi düşünülmelidir. Abdominal ultrasonografi bu konuda tanıya yardımcıdır. Hepatik sekestrasyonu olan hastalarda ani gelişen hemoglobin düşüklüğü ve muayenede hassasiyet olan hepatomegali vardır.

4. Akut Serebro Vasküler Olaylar

OHH'de SVO; serebral infarkt, intrakranial hemoraji ve sessiz infaktlar şeklinde sınıflandırılabilirler. Serebral infarkt en sık 2-5 yaş arasındaki OHH'li çocuklarda görülmekte ve insidansının her 100 hasta yılı için 0,70 olduğu bildirilmektedir. İlk olaydan sonraki 2 yıl içinde hastaların 2/3'ünde tekrarlama riski bulunmaktadır. Sıklıkla proksimal orta serebral veya ön serebral arterde stenoz ya da obstrüksiyon oluşur. Kronik vaskülopati zemininde gelişen akut infarkt, hastanın hemiparezi, fokal nöbet, bilinç bulanıklığı, yürüme ya da konuşma bozukluğu kliniği ile başvurmaya neden olur. Hastalarda geçirilmiş geçici iskemik atak, düşük hemoglobin düzeyi, geçirilmiş AGS sıklığı, olaydan önceki 2 hafta içinde AGS geçirme, sistolik kan basıncında artma, pulse oksimetrede oksijen satürasyonunun düşük olması ve bazı genetik polimorfizmler serebral infarkt için risk faktörleri olarak bildirilmiştir. Tanı için çekilen kontrastsız serebral tomografide, iskeminin ilk 6 saatinde infarkt görülmeyebilir, ancak hemorajiyi ve infarkt dışı nedenleri dışlamak için yapılmalıdır. Difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans (MR) erken zamandan itibaren iskemiye gösterir. MR anjiyografi tanıda oldukça yararlıdır. Trans kranial Doppler ultrasonografi; OHH'de inmenin önceden tahmin edilmesinde ve inme yönünden risk altındaki hastaların belirlenmesinde yardımcı tanı aracıdır. OHH'li çocuklarda karotik, internal veya orta serebral arterlerdeki daralmayı erken dönemde gösterebilmektedir.



İntrakranial hemorajiler, tüm SVO'ların 1/3'ünü oluşturur ve subaraknoid, intraparaknimal ve intraventriküler kanamalar şeklinde gelişir. En sık 20-29 yaş aralığındaki OHH'li hastalarda görülmektedir. Klinik bulgular infaktan farklıyken, hastalarda genellikle hemorajinin yerine bağlı olarak fokal nörolojik bulgular görülmektedir. En sık görülen bulgular; baş ağrısı, kusma, ense sertliği ve bilinç bozukluklarıdır. İntrakranial hemoraji olan hastalarda mortalite oranı %24-50 gibi oldukça yüksektir. Bu hastaların yaklaşık %30'unda moyamoya sendromu görülebilir.

Bir diğer SVO ise sessiz infaktlardır. Altı yaşına kadar hastaların %27, 14 yaşına kadar ise %37'sinde sessiz infakt saptanır. Hastaların bilişsel fonksiyonlarında ve akademik başarısında azalma, inme gelişme riskinde artışa neden olması açısından sessiz infaktlar oldukça önemlidir.

5. Priapizm

Priapizm penisin istenmeyen, ağrılı, devamlı ereksiyon halidir. Hastaların %5-45'inde görülür. Uzun süreli seksüel uyarılma, ateş, soğuğa maruziyet, dehidratasyon, alkol ya da kokain kullanımı, testesteron tedavisi uyarıcı faktörlerdir. Priapizm öyküsü olanların %46'sında seksüel disfonksiyon mevcuttur. Uzun süren olguların ürolojik aciliyeti vardır. Tekrarlayan priapizm atakları fibrozis ve empotansa yol açabilir.

B. Splenik Sekestrasyon Krizi

OHH olan çocuklarda en sık görülen ölüm nedenlerinden biri, akut splenik sekestrasyon krizleridir. Otosplenektomiye gitmemiş HbSS hastalarında ya da SC veya S- β talasemi olan daha büyük çocuklarda gelişebilir. Hastalarda dalakta hızlı, masif bir büyüme ile beraber ani güçsüzlük, yorgunluk, abdominal distansiyon, sol üst kadranda ağrısı, kusma ve şok tablosu gelişebilir. Fizik muayenede hipotansiyon, kardiyak dekompassasyon ve masif splenomegali vardır. Hemoglobin konsantrasyonu en az 2 gr/dL düşer, retikülositoz ve orta-ağır düzeyde trombositopeni gelişir.



C. Aplastik Kriz

Aplastik kriz, akut hematolojik olayların en sık görülenidir. Genellikle çocuklukta ve ateşli bir hastalık sonrasında belirir. Bu krizlerin çoğu parvovirüs B19 enfeksiyonuna bağlıdır.

D. Enfeksiyonlar

Dalağın fonksiyon yeteneğini kaybetmesi, enfeksiyonlara karşı immünglobulin (Ig) G ve IgM cevabının bozulması, alternatif kompleman yolundaki defektler ve makrofajların opsonizasyon ve fagositoz yeteneklerindeki bozukluklar, OHH'li hastalarda artmış enfeksiyon nedenlerini oluşturmaktadır. Enfeksiyonlar DTK gelişmesini tetikleyen en önemli risk faktörleri arasında yer alırken, hastalardaki en yaygın ölüm nedenleri arasında bulunmaktadır.

OHH'li hastalarda görülen kronik sorunlar ise şu şekildedir:

- **Büyüme** ve **gelişme** geriliği
- **Kemik ve eklem komplikasyonları**
- Osteopeni ve osteoporoz
- Avasküler nekroz
- **Santral sinir sistemi komplikasyonları**
- Sessiz infaktlar ve nörokognitif bozukluklar
- Moyamoya sendromu
- **Pulmoner hipertansiyon**
- **Karaciğer ve safra kesesi komplikasyonları**
- Safra kesesi taşları
- İntrahepatik kolestaz/hepatopati
- Hepatitler
- **Orak hücre nefropatisi**
- Tubuler defektler
- Hematüri
- Hiperfiltrasyon



- Nefrotik sendrom
- Hipertansiyon
- Böbrek yetmezliği
- **Göz komplikasyonları**
- Proliferatif ve non-proliferatif retinopati
- **Bacak ülserleri**

Tanı

Hastanın öyküsünden etnik köken, geldiği yöre, aile öyküsü, yakınmalarının başlangıç zamanı ve tetikleyen etkenler değerlendirilmelidir. Bebeklik döneminde HbS oranı artıp HbF düştükçe OHH bulguları ortaya çıkmaya başlar. Fizik muayenede solukluk, sarılık, dalak büyüklüğü, enfeksiyon bulguları, organ ve iskelet sistemindeki şekil bozuklukları değerlendirilmelidir.

Hastaların hemoglobin düzeyleri genellikle 5-11 g/dL arasındadır. Ortalama eritrosit hacmi, ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu düzeyi normal, RDW düzeyi artmış, normokrom normositer bir anemi vardır. S- β talasemide mikrositer anemi görülür. Retikülosit düzeyi %3-15 arasındadır. OHH'de eritrosit ömrü kısalmışken (yaklaşık 10 gün) eritrosit üretimi 4-5 kat artmıştır. Lökosit sayısı artabilir (12.000-20.000/mm³). Trombosit sayısı normal ya da yüksektir, sedimentasyon hızı düşüktür. Karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma ve bilirubin yüksekliği saptanabilir. Periferik yaymada; polikromazi, hedef hücreler, dalak fonksiyon bozukluğunu gösteren Howell-Jolly cisimcikleri görülebilir. Periferik yaymada 3. ayın sonunda geri dönüşsüz oraklaşmış hücreler belirmeye başlar ve 4. ayda hemolitik anemi ortaya çıkar. Bu dönemde yapılan hemoglobin elektroforezi, çözünürlük testi ve periferik yayma tanı koymaya yardımcı olabilir. Oraklaşma testi (diğer adıyla metabisülfid çözünürlük testi veya quick testi) ile HbS olduğu gösterilebilir ancak bu test ile HbSS, HbAS, HbS- β^0 talasemi ve HbSC ayırt edilemez. Bu nedenle tanı için hemoglobin elektroforezi (yüksek performanslı sıvı kromatografisi) ve genetik tanı gereklidir.



1. Doğum Öncesi Tanı

Özellikle ülkemiz gibi sık görülen bölgelerde önemli bir halk sağlığı sorunu olan hemoglobinoopatileri önlemede kabul görmüş en yaygın yöntem genetik danışmanlık ve prenatal tanıdır. Bu nedenle hasta çocuk doğum riski olan ailelere genetik danışmanlık verilerek prenatal tanı merkezlerine yönlendirilmeleri oldukça önemlidir. Hastalığın doğum öncesi tanısı, hamileliğin ilk üç ayında yapılan koryon villuslarından alınan fetal hücrelerde, genetik değişikliğin gösterilmesi ile mümkündür. Fetusun homozigot SS olduğu gösterilirse ailenin isteği ile gebelik sonlandırılabilir. DNA bazlı testlerin gelişmesiyle beraber hamileliğin 3. ayında amniyosentez yoluyla fetal DNA testleri de yapılabilir. Doğum öncesi tanı yöntemleri güvenilir olmakla birlikte invaziv yöntemlerdir. Bu nedenle son yıllarda anne dolaşımındaki fetal DNA örneklerinin gebeliğin 4. haftasında tespit edilmesine dayalı, invaziv olmayan doğum öncesi tanı yöntemleri üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Ebeveynlerin taşıyıcı olması halinde, preimplantasyon genetik tanı ile in vitro fertilizasyon yöntemi önerilebilir.

2. Yenidoğan Taraması

Yenidoğan tarama programları iki çeşittir. Yüksek riskli ailelerin bebeklerinde yapılan seçici tarama ve tüm yenidoğan bebeklere uygulanan yaygın taramadır. Ülkemizde henüz yenidoğan tarama programı uygulanmamaktadır.

3. Evlilik Öncesi Hemoglobinopati Tarama Programı

Kalıtsal kan hastalıklarının erken dönemde saptanması ve önlenmesi amacı ile 1993 yılında, 3960 sayılı "Kalıtsal Kan Hastalıkları ile Mücadele Kanunu" çıkarılmıştır. Bu kanun çerçevesinde şuan ülkemizde 81 ilde evlenecek çiftlere hemoglobinopati tarama programı uygulanmaktadır.



Kaynaklar

1. Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sickle cell disease. *N Engl J Med.* 2017;376:1561-1573.
2. Ware RE, de Montalembert M, Tshilolo L, Abboud MR. Sickle cell disease. *Lancet.* 2017;390:311-323.
3. Kato GJ, Piel FB, Reid CD, Gaston MH, Ohene-Frempong K, Krishnamurti L, Smith WR, Panepinto JA, Weatherall DJ, Costa FF, Vichinsky EP. Sickle cell disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4:18010.
4. Mukherjee MB, Nadkarni AH, Gorakshakar AC, Ghosh K, Mohanty D, Colah RB. Clinical, hematologic and molecular variability of sickle cell-beta thalassemia in western India. *Indian J Hum Genet.* 2010;16:154-158.
5. Varun S, Mittal A, Tran H, Gupta K. Pain in sickle cell disease: current and potential translational therapies. *Transl Res.* 2021;234:141-158.
6. Steinberg MH. Predicting clinical severity in sickle cell anaemia. *Br J Haematol.* 2005;129:465-481.
7. Miller ST, Sleeper LA, Pegelow CH, Enos LE, Wang WC, Weiner SJ, Wethers DL, Smith J, Kinney TR. Prediction of adverse outcomes in children with sickle cell disease. *N Engl J Med.* 2000;342:83-89.
8. Ansari J, Moufarrej YE, Pawlinski R, Gavins FNE. Sickle Cell Disease: a malady beyond a hemoglobin defect in cerebrovascular disease. *Expert Rev Hematol.* 2018;11:45-55.

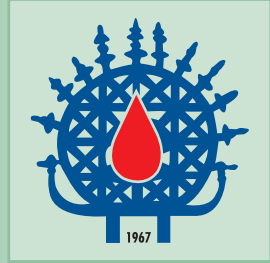
ORAK HÜCRELİ ANEMİ
TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2024

ENFEKSİYONLARIN ÖNLENMESİ VE TEDAVİSİ

Yazar:
Şule Ünal Cangül

II. BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





Orak hücre hastalığı, değişken oranda fonksiyonel aspleniye yol açan ve hastada immün yetersizlik riskine neden olabilen bir durumdur. Özellikle orak hücre anemili hastalar (HbSS) ve S β^0 talasemili hastalarda dalak fonksiyonlarında yetersizlik 1 yaşından önce başlarken, HbSC ve S β^+ talasemili hastalarda dalak yetersizlikleri daha değişkendir ve fonksiyonel aspleni çocukluk ya da ergenlik döneminde başlayabilir. Tüm orak hücreli hastalar, yaşamı tehdit edici enfeksiyon geliştirme açısından risk altındadır ve bu nedenle ateş geliştirme durumunda HbSC ve S β^+ talasemili hastalar da ateşe müdahale ve yatırma endikasyonları bakımından diğer orak hastaları ile aynı kriterlere göre değerlendirilir.

Fonksiyonel aspleni olan bu hastalarda kapsüllü bakteriler olan *Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae* ile ağır enfeksiyon riski artmıştır. Farklı ülkelerden bildirilen çalışmalarda bunlara ek olarak *Salmonella*, *E. coli*, *S. aureus*, *Klebsiella* da bakteriemi sırasında izole edilen mikroorganizmalardandır. Orak hücre hastalığı olan bireylerde artmış bazal enflamatuvar durum nedeniyle viral enfeksiyonlar dahi daha yüksek oranda morbiditeye neden olabilmektedir.

Ateş ile başvuran ve orak hücre hastalığı olan çocuk hastanın, orak hücreli anemisi olmayan ateşle başvuran bir çocuk hastaya göre bakteriyemi riski 26 kat artmıştır.

Enfeksiyon nedeniyle vazo-oklüzif krizler de tetiklenebildiğinden, bu durumda kullanılan non-steroidal anti-enflamatuvarla ateş yanıtı baskılanabilir. Öte yandan akut göğüs sendromunun enfeksiyonlardan ayırıcı tanısının yapılması da her zaman kolay olmayabilir.

Enfeksiyonların Önlenmesi

Enfeksiyonların önlenmesi iki temel unsurdan oluşur:

1. Aşılama
2. Antibiyotik profilaksisi

Hastaların aşıları tam olsa dahi mutlaka antibiyotik profilaksisi başlanır.



1. Aşılama

Hastaların hem inaktif hem de zayıflatılmış canlı aşularının yaşına uygun olarak yapılması gerekir.

Bu durumda rutin aşırı programında olan bir hastada konjuge pnömokok (KPA13) ve *H. influenza* tip b (Hib) aşularını yapılmış olacaktır. Bunlara ek olarak rutin aşılamaları olan orak hücreli hastalara mutlaka meningokok aşularını (MenACWY ve MenB) yapılmış olmalıdır. KPA13 aşılaması yaşına göre tam ise, ek olarak 2 yaş üstündeki çocuklara pnömokokal polisakkarid aşısı (PPA23) yapılmalıdır. PPA23 için 5 yıl sonra rapel doz yapılmalıdır.

Orak hücreli anemi tanısı alan hasta 59 aydan büyük ise daha önce Hib aşısı yapılmamışsa 1 doz Hib aşısı ile bağışıklama önerilir.

Yıllık mevsimsel influenza aşısı yapılması önerilir (altı aylıktan büyük çocuklarda ve inaktif influenza aşısı tercih edilir).

MenACWY'den oluşan konjuge aşular fonksiyonel asplenili ya da splenektomili hastalara tek doz uygulanmaz. Aşıya başlandığında sağlıklı çocuklar için olan tek dozluk yaş sınırına ulaşmış olsalar bile asplenik hastalara en az iki ay ara ile 2 doz MenACWY aşısı uygulanır. MenACWY ile <7 yaşta aşılama başlandı ise ilk seriden 3 yıl sonra ve daha sonra her 5 yılda bir aşılama önerilir; ≥ 7 yaşta aşılama başladı ise ilk seri tamamlandıktan sonra her 5 yılda bir aşılama yapılmalıdır.

BABY HUG çalışması sonuçlarına göre, hastaların hidroksiüre kullanımının aşısı yanıtına etkisi olmadığı gösterilmiştir.

Tablo 1'de değişik yaşlarda önceki aşılama durumuna göre KPA13 ve PPA23 aşılama önerileri sunulmuştur.



Tablo 1. Orak hücreli anemide KPA13 ve PPA23* aşılama önerileri

Yaş	KPA13 ile önceki aşılama durumu	Aşı uygulama şeması
2-6 ay [§]	Aşısız	8 hafta ara ile 3 doz KPA13; 12-15. ayda rapel doz KPA13
	1 doz KPA13 ile aşıli	Son dozdan 8 hafta sonra 2 doz KPA13 (8 hafta ara ile); 12-15. ayda rapel doz KPA13
	2 doz KPA13 ile aşıli	Son dozdan 8 hafta sonra 1 doz KPA13; 12-15. ayda rapel doz KPA13
7-11 ay [§]	Aşısız	8 hafta ara ile 2 doz KPA13; ≥8 hafta sonra (12-15. ayda) rapel doz KPA13
	<7 ay 1-2 doz veya ≥7 ay 1 doz KPA13 ile aşıli	Son dozdan ≥8 hafta sonra 1 doz KPA13; ≥8 hafta sonra (12-15. ayda) rapel doz KPA13
	<7 ay 3 doz veya ≥7 ay 2 doz KPA13 ile aşıli	Son dozdan ≥8 hafta sonra (12-15. ayda) rapel doz KPA13
12-23 ay	Aşısız	≥8 hafta ara ile 2 doz KPA13
	<12 ay 1 doz KPA13 ile aşıli	Son dozdan ≥8 hafta sonra 2 doz (≥8 hafta ara ile) KPA13
	<12 ay 2-3 doz veya ≥12 ay 1 doz KPA13 ile aşıli	Son dozdan ≥8 hafta sonra 1 doz KPA13
24-71 ay	<24 ay aşısız/eksik aşıli olup <3 doz KPA13 ile aşıli	Son dozdan ≥8 hafta sonra 2 doz KPA13 (≥8 hafta ara ile); ≥8 hafta sonra 1 doz PPA23
	<24 ay eksik aşıli olup 3 doz KPA13 ile aşıli	Son dozdan ≥8 hafta sonra 1 doz KPA13; ≥8 hafta sonra 1 doz PPA23
	KPA13 ile yaşına göre tam aşıli	Son dozdan ≥8 hafta sonra 1 doz PPA23
72 ay-18 yaş	KPA13 ve PPA23 uygulanmamış ise	1 doz KPA13; ≥8 hafta sonra 1 doz PPA23
	KPA13 uygulanmış, PPA23 uygulanmamış ise	Son KPA13'den ≥8 hafta sonra 1 doz PPA23
	PPA23 uygulanmış, KPA13 uygulanmamış ise	Son PPA23'den ≥8 hafta sonra 1 doz KPA13

*: ≥24 aylık çocuklarda tek doz PPA23 aşısı mutlaka uygulanmalıdır. §: <12 ayda primer dozlar arasında en az 4 hafta, primer ve rapel dozlar arasında en az 8 hafta süre olmalıdır



2. Antibiyotik Profilaksisi

Aşılama durumuna bakılmaksızın çocukluk yaş grubunda tanı alan hastalara günlük antimikrobiyal profilaksi başlanmalıdır.

Oral penisilin V, 3 yaşından küçük çocuklara 2 x 125 mg ve 3 yaşından büyük çocuklara 2 x 250 mg olarak başlanır. Penisilin V'ye diğer bir alternatif ise amoksisilindir (çocuklarda 10 mg/kg, günde 2 kez, maksimum 250 mg/doz; erişkinde 500 mg, günde 2 kez).

Penisilin allerjisi olan hastalarda azitromisin (çocuklarda 5 mg/kg, günde tek doz, maksimum 250 mg/doz; erişkinde 250 mg, günde tek doz) ya da eritromisin profilaksisinde alternatif olarak kullanılabilir. Penisilin profilaksisine HbSS hastalarında 5 yaşına kadar devam edilmesi önerilir. Ancak splenektomili ya da invazif pnömokok enfeksiyonu öyküsü olan bireylerde daha uzun süre devam edebileceğine dair öneriler mevcuttur. Buna göre penisilin profilaksisine erişkin dönemde dahi devam eden hastalar da mevcuttur. Bu duruma dair net bir kanıt olmadığından, aşılar tamamlansa dahi aşılarla bulunmayan suşlarla enfeksiyon riski hayat boyu devam ettiğinden, hastanın tıbbi öyküsü, yaşam koşulları, ek ko-morbiditeleri değerlendirilerek antibiyotik profilaksisinin 5 yaş sonrası kesilip kesilmeyeceğine karar verilmelidir. Aşıları tamamlanmış ve antibiyotik profilaksisi alan hastalarda da, aşıları tamamlanmış ve beş yaş sonrası antibiyotik profilaksisi kesilen hastalarda da ateş bir tıbbi acildir.

Ateşli Hastaya Yaklaşım

- Hastaların ateşle başvuru anında enfeksiyonla karşılaşma (COVID-19, parvovirüs, influenza vb.), aşı öyküsü durumu, daha önce akut göğüs sendromu varlığı ve bakteriyemi öyküsü, kullandığı ilaçlar sorgulanmalıdır.

- Fizik incelemede hemodinamik ve kardiyopulmoner durum, kateter olup olmadığına dikkat edilmeli, tüm sistemik muayene yapılmalı, özellikle kemik enfeksiyonları açısından kemik hassasiyeti ve kızarıklık açısından hasta muayene edilmeli, bacak ülseri olup olmadığına bakılmalıdır.



• Vazo-oklüzif krizlerin önemli bir tetikçisi enfeksiyonlar olduğundan, ateşle başvuran hastada ağrılı kriz de mevcutsa buna yönelik müdahalelere başlanmalıdır.

• Ateşle başvuran tüm hastalardan tam kan sayımı, periferik yayma, retikülosit sayımı ve kan kültürü alınması önerilir. Eğer hastanın kateteri varsa kateterden kan kültürü alınmalıdır. Hastada solunum yakınmaları ya da oskültasyon bulguları varsa akciğer grafisi istenmelidir. Ancak solunum yakınmaları ya da dinleme bulguları olmayan hastaların, özellikle de çocukluk yaş grubundaki hastalarda, yine de eşlik eden akut göğüs sendromu ya da pnömonisi olabileceğinden bu açıdan hasta bazlı karar verilmesi uygundur.

• İnfluenza mevsiminde nazal sürüntü ile influenza testi alınabilir. Ateşin nedeni net değilse ya da solunum sistemi bulguları varsa COVID-19 testi istenebilir.

• Dizüri gibi idrar yakınmaları olan hastalarda idrar incelemeleri istenir. Hastada başka bir odak olmaması durumunda da ateş nedenini anlamak için idrar tetkiki alınabilir.

• Orak hücreli anemisi olan hastalarda inme ve menenjit riski arttığından ateşle başvuran bir hastada menenjal iritasyon bulguları varsa, bilinç durumunda değişiklik söz konusu ise ya da hastada ateşle beraber başlayan nöbet durumunda lomber ponksiyon yapılması önerilir. Bu hastalarda lomber ponksiyon öncesi görüntüleme yapılması önerilmektedir.

• Ateşle başvuran bir orak hücre hastasında kan sayımı ve kan kültürü alındıktan sonra, **hızla ampirik parantral antibiyotik uygulanması** kuvvetle önerilmektedir. Bu öneri lokalize enfeksiyon varlığında (örneğin; otitis medya; sonrasında bakteriyemi riski de olduğundan) ya da hızlı antijen testinde viral enfeksiyon dokumente edilmiş olsa bile (sekonder bakteriyel enfeksiyon riskleri nedeniyle) geçerlidir.

• Ampirik antibiyotik seçiminde, hemodinamisi stabil olan ve menenjit şüphesi olmayan hastada seftriakson sıklıkla ilk tercihtir (75 mg/kg iv; maksimum tek doz 2 g).



- Seftriaksonun akut hemolize neden olabileceği akılda tutulmalıdır.
- Hastada penisilin ya da sefalosporin allerjisi olması durumunda ateşle başvuran hastada alternatif tedaviler için mümkünse enfeksiyon hekimi ile irtibata geçilerek hızlıca karar verilebilir. Olası seçenekler arasında levofloksasin ya da meropenem ya da klindamisin sayılabilir.
- Menenjit şüphesi olan ya da hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda tedaviye vankomisin de eklenir. Bu durumda hastalar yatırılarak izlenmelidir.
- Akut göğüs sendromu ve/veya pnömoni varlığında seftriaksona ek olarak tedaviye oral eritromisin ya da azitromisin eklenmesi önerilir.
- İnfluenza sezonunda hızlı antijen testi ile influenza gösterilmişse ya da bakılmıyorsa ampirik antibiyotik tedavisine oseltamivir de eklenebilir.
- Tablo 2'de ateşle başvuran orak hücreli anemi hastasında hastaneye yatırılarak izlem düşünülmesi gereken durumlar sunulmuştur. Yatırılan hastalar genel durumları düzeldiğinde ve kan kültürü sonucu negatif gelmesi durumunda taburculuk açısından değerlendirilir.

Tablo 2. Ateşle başvuran orak hücreli anemi hastasında hastaneye yatırılarak izlem düşünülmesi gereken durumlar

Klinik bulgular	Yaş <12 ay Ateş >40 °C Hipotansiyon, takipne, SaO ₂ düşüklüğü, hipoperfüzyon bulguları, açıklanamayan taşikardi Kateter varlığı Akut göğüs sendromu varlığı ya da şüphesi Menenjit şüphesi Ek komplikasyon varlığı (inme, aplastik kriz, splenik sekestrasyon gibi) Ampirik tedavi olarak seftriakson alamayacak hastalar Oral alımla düzeltilemeyen dehidratasyon
-----------------	---



Tablo 2. Devamı

Laboratuvar bulguları	WBC >30.000/mm ³ ya da <5000/mm ³ olması Hb <5 g/dL ya da bazal Hb değerine göre >2 g/dL düşme varsa Trombosit sayısı <100.000/mm ³
Diğer	Daha önce sepsis/bakteriemi öyküsü Hastanın kötüleşme durumunda acile ulaşımının zor olması
WBC: Beyaz kan hücresi, Hb: Hemoglobin	

Kaynaklar

1. Kimberlin DW, Banerjee R, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH. Red Book: 2024-2027 Report of the Committee on Infectious Diseases. 33rd ed. 2024.
2. <https://www.sosyalpediatri.org.tr/turkiye-genisletilmis-bagisiklama-programi-18003.html> (Son erişim Ekim 2024)
3. Lederman HM, Connolly MA, Kalpathi R, Ware RE, Wang WC, Luchtman-Jones L, Waclawiw M, Goldsmith JC, Swift A, Casella JF; BABY HUG Investigators. Immunologic effects of hydroxyurea in sickle cell anemia. *Pediatrics*. 2014;134:686-965.
4. Rubin LG, Schaffner W. Clinical practice. Care of the asplenic patient. *N Engl J Med*. 2014;371:349-356.
5. Jugenburg M, Haddock G, Freedman MH, Ford-Jones L, Ein SH. The morbidity and mortality of pediatric splenectomy: does prophylaxis make a difference? *J Pediatr Surg*. 1999;34:1064-1067.
6. Gaston MH, Verter JI, Woods G, Pegelow C, Kelleher J, Presbury G, Zarkowsky H, Vichinsky E, Iyer R, Lobel JS, et al. Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia. A randomized trial. *N Engl J Med*. 1986;314:1593-1599.
7. Rankine-Mullings AE, Owusu-Ofori S. Prophylactic antibiotics for preventing pneumococcal infection in children with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;10:CD003427.
8. Williams TN, Uyoga S, Macharia A, Ndila C, McAuley CF, Opi DH, Mwarumba S, Makani J, Komba A, Ndiritu MN, Sharif SK, Marsh K, Berkley JA, Scott JA. Bacteraemia in Kenyan children with sickle-cell anaemia: a retrospective cohort and case-control study. *Lancet*. 2009;374:1364-1370.
9. https://www.uptodate.com/contents/prevention-of-infection-in-patients-with-impaired-splenic-function?topicRef=7114&source=see_link (Son erişim Ekim 2024)

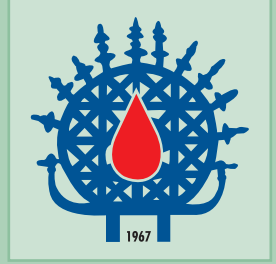
ORAK HÜCRELİ ANEMİ
TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2024

AKUT AĞRILI KRİZLERİN ÖNLENMESİ VE TEDAVİSİ

Yazar:
Yeşim Oymak

III. BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





Orak hücreli anemide (OHA) ağrılı kriz veya vazo-oklüzif krizler (VOK) olarak tanımlanan durum OHA ile ilişkili ana sağlık sorunudur ve çoğunlukla hastaneye yatışı gerektirir. Tekrarlayan ağrı atakları, yaşam kalitesini ciddi şekilde etkiler.

Genellikle ani başlangıçlı, zonklayıcı ve keskin olan VOK ile ilişkili ağrı alt sırt bölgesi, eklem ve uzuvlarda hissedilir. Bir-iki gün süren öncül bir dönemden sonra başlayan VOK üçüncü günde en yüksek seviyeye ulaşır ve 6-7 gün arasında azalarak sona erer. Bu nedenle hastane yatışları bir haftayı geçer. Hastalığın doğal seyrini önemli ölçüde etkileyen ağrılı krizlerin tespiti, tedavisi ve önlenmesidir. Bunun için risk faktörlerinin ve ayırıcı tanıların bilinmesi yardımcı olacaktır.

1. Ağrılı Kriz için Risk Faktörleri

Hasta ile İlgili Faktörler

Hipoksi, enfeksiyon, ateş, asidoz, dehidrasyon, gebelik, menstrüasyon, obstrüktif uyku apnesi, ağrı, anksiyete, depresyon, alkol tüketimi, fiziksel yorgunluk.

Çevre ile İlgili Risk Faktörleri

Sıcaklık değişimleri, yüksek rüzgar hızı ve nem oranı.

Komorbiditeler

Sarkoidoz, diyabet, kolesistit, herpes.

Rutin Ölçülebilen Kan Parametreleri

Yüksek trombosit ve nötrofil sayıları, yüksek hemoglobin ve laktat dehidrogenaz düzeyleri.

2. Ayırıcı Tanı

Periferik nöropati (nöropatik ağrı ve hiperaljezi).

Ortopedik komplikasyonlar (avasküler nekroz, osteomyelit).

Derin ven trombozu bacak ağrısı, pulmoner tromboemboli göğüs ağrısı ile gelebilir.

Enfeksiyonlar; selülit, artrit, bakteriyel ya da viral etkenlere bağlı pnömoni



Opioid kaynaklı hiperlajezi: Opioid dozu artırıldıkça ağrı hassasiyetinin artmasına bağlı ağrı skorunun artması ile sonuçlanır.

3. Önlemler ve Önleyici Tedaviler

OHA'da VOK'ler oraklaşmış eritrositler, endotelial hücreler, trombositler ve diğer kan hücrelerinin çoklu agregasyonu ile karakterize enflamatuvar bir süreçtir. Bu durum, damar tıkanıklığı ve akut şiddetli ağrı ile sonuçlanır. Önleyici tedavide kullanılan ilaçlar da patogenezdaki bu basamaklar üzerinden etki eder.

3.1. Hidroksiüre

Hemoglobin F seviyelerini artırarak (%10-20) VOK'lere karşı koruyucu bir etki sağlar. Ayrıca lökosit, trombosit ve retikülosit sayılarını düşürür. Pro-enflamatuvar sitokin salma potansiyeline sahip yapışkan retikülosit ve lökosit seviyelerinin azalması, VOK'nin başlamasını önlemeye yardımcı olur. Son 3 ayda en az üç VOK kriz geçirmiş olan hastalarda ve günlük aktiviteleri veya yaşam kalitesini etkileyen ağrıya sahip hastalarda kullanılmasını önermektedir. Başlangıç dozu günde 15-20 mg/kg'dır. Bu doz, 8 haftada bir 5 mg/kg/gün artırılır; toplam 35 mg/kg/güne ulaşana veya uygun bir yanıt elde edilene kadar toksisite belirtileri takip edilerek artırmaya devam edilir. Toksisite belirtileri nötrofil sayısı $<1,000/\text{mm}^3$, trombosit sayısı $<80,000/\text{mm}^3$, hemoglobin düzeyinde 2 g/dL düşme ve mutlak retikülosit sayısının $<80,000/\text{mm}^3$ inmesidir.

3.2. L-glutamin

Endotelial hücre yapışmasını engellemesi ve eritrositlerdeki NAD redoks potansiyelini artırarak oksidatif hasarı önlemesi sayesinde VOK'leri azaltabilmektedir. Beş yaş ve üzerindeki hastalarda 0,3 g/kg/gün (maksimum 30 g) iki dozda kullanılması önerilmektedir.

3.3. Crizanlizumab

P-selektini inhibe ederek ligandlarıyla etkileşimini dolayısıyla endotel hücreleri, trombositler, eritrositler ve lökositler arasındaki etkileşimleri engeller. Bu da VOK oluşumunu azaltır. Hidroksiüre,



L-glutamin veya her ikisine yanıt vermeyen akut vazo-oklüzif ağrı atakları olan OHA'lı ≥ 16 yaş hastalarda kullanılabilir. Başlangıçta iki hafta ara ile yükleme dozundan sonra her dört haftada bir 5 mg/kg olarak kullanılır. Dezavantajları yüksek maliyetli olması, intravenöz uygulanması, artralji ve bel ağrısı gibi yan etkilerinin olmasıdır.

3.4. Voxelotor

2019 yılında ≥ 12 yaş OHA tedavisinde oral olarak kullanılması onaylanmıştır. Hemogloblin-oksijen affinitesini artırarak eritrositleri stabilize eder ve HbS polimerizasyonunu (oraklaşmayı) inhibe eder. Hemogloblin düzeylerini artırır. Ancak Eylül 2024'de voxelotor olumsuz olabilecek etkileri nedeniyle Amerika ve Avrupa'da piyasadan gönüllü olarak geri çekilmiştir.

3.5. Düzenli Transfüzyon

Hidroksiüre gibi farmakolojik tedavilerin etkili olmadığı durumlarda düzenli aylık transfüzyonlara başlanabilir. Karar transfüzyonların getireceği riskler ve faydalar hakkında bilgilendirilmesinden sonra hastanın (çocuk için anne-baba) tercihinine bağlı olmalıdır. Eritrosit aferez de aynı amaçla gündeme gelebilir. Transfüzyon devam ederken demir şelasyon tedavisi gereksinimi açısından da takipler yapılmalıdır. Düzenli transfüzyonun başlatılması veya sonlandırılması aşamalarında eğitim ve hasta katılımı önemlidir. Sonlandırılma aşamasında OHA'nın diğer komplikasyonlarının mevcudiyeti değerlendirilir.

3.6. Hasta Eğitimi ve Yaşam Tarzı Değişiklikleri

Hastalar, tetikleyici faktörlerden (dehidratasyon, aşırı fiziksel aktivite, aşırı soğuk/sıcak ortamlar) kaçınmaları konusunda bilgilendirilmelidir. Yeterli sıvı alımı ve uygun sıcaklıkta kalma gibi önlemlerle ağrı krizleri önlenabilir.

Düzenli takipler ve multidisipliner bakım ile hastaların ağrı yönetimi konusunda bilinçlendirilmesi önemlidir. Hastaların psikososyal destek



alması, ağrı krizlerinin sıklığını azaltmada ve yaşam kalitesini artırmada etkilidir.

4. Akut Ağrı Tedavisi

OHA hastasında gelişen akut ağrı hasta ile ilgilenen bu hastalık açısından deneyimli klinisyenler tarafından değerlendirilir ve hastaya özel analjezik planlaması yapılmalıdır. Acil servise başvurmadan önce hasta oksikodon ve morfin gibi kontrollü salınımlı opioidlerle birlikte ağrı atakları için kısa etkili olanları kullanabilir. Uzun etkili ilaçların etki süresi ve başlangıç zamanları farklı olduğu için uzun etkili bir opioidin etkisi başlayana kadar hızlı etkili bir ajan ile desteklenebilir. Uzun etkili opioid tedavisi, ağrı süresince devam ettirilip sonrasında kesilebilir. Uzun etkililerden yavaş salınımlı oksikodonun etkisinin başlaması yarım saat ve etki süresi 8 saat sürerken yavaş salınımlı morfinin etkisi pik etkisi 2-4 saat arasında başlar ve 12 saat sürer. Genellikle kodein tek başına yeterli olmamaktadır.

4.1. Acil Servise Başurmadan Önce (Evde) Tedavi

İbuprofen ve/veya asetaminofen kullanılabilir. Ağrı devam ediyorsa oral opioid alınabilir. Devam eden hafif ağrılarda kodein, orta şiddette ağrılarda oksikodon, hidrokodon ve morfin önerilmektedir (Oksikodon Türkiye'de bulunma ihtimali değişmektedir. Diğerleri bulunmuyor).

4.2. Destekleyici Önlemler

Sıcak uygulama yapılır.

Sıvı alımı sağlanır.

Dışkı yumuşatıcı ve/veya laksatifler opioidler 1-2 günden fazla kullanılıyorsa başlanır.

Ağrı devam ediyorsa acil sağlık merkezlerine başvurması istenir.



4.3. Acil Serviste Tedavi

4.3.1. Hızlı Triyaj ve Ağrı Kesici İlaç Uygulaması

Hastaneye başvuran hastanın muhtemelen evde oral ağrı kesicilerle kontrol edemediği bir ağrısı vardır. Başvuruda ilk 15 dakikada hasta değerlendirilerek varsa bireysel ağrı kontrol planı başlatılır (hastanın takibinde önceden belirlenmiş ağrıyı kontrol altına alan dozlar mevcutsa). Ağrıyı gösteren hiçbir laboratuvar ölçümü olmadığı için ailenin ya da hastanın beyanına güvenilmesi gerekir.

Eşlik edebilecek morbiditelerde (avasküler nekroz, inme, enfeksiyon ya da akut göğüs sendromu gibi) eş zamanlı değerlendirilir.

Eğer hasta gelişinden önce ağrı kesici almadıysa ve ağrı şiddetli değilse, ibuprofen ve oral opioid kullanılabilir. Analjezik tedavi 30 dakikadan önce başlatılmalıdır. Akut ağrı yönetimi için opioidlere ek olarak kısa süreli (5-7 gün) non-steroid anti-enflamatuvar (NSAI) ilaç kullanılması kanıt düzeyi düşük öneri olarak geçmektedir. Ancak ülkemizde acil sağlık merkezine başvuran hastanın ağrısını en kısa sürede azaltmak üzere kolay ulaşım açısından NSAI verilebilir. Eğer daha önce ağrı kesici alındıysa veya ağrı şiddetliyse NSAI olan ketorolak trometamin verilebilir.

İntravenöz Opioidler

- İntravenöz morfin (0,1-0,15 mg/kg; maksimum tek doz 10 mg),
- İntravenöz hidromorfon (0,02-0,05 mg/kg; maksimum tek doz 1,5 mg) (ülkemizde bulunmuyor),
- İntranazal fentanil (1,5 mcg/kg, en fazla iki doz verilebilir, 5-10 dakika arayla; maksimum tek doz 100 mcg) (Ülkemizde nazal fentanil bulunmuyor. Oral preparat dozu düşünülebilir. Tablo 1'de belirtilmiştir).

Analjezi etkisi morfin için 20 dakika, hidromorfon için 30 dakikada bir tekrar değerlendirilerek dozlar tekrarlanır. Ağrı değerlendirilmesinde



çocuk hasta için Wong-Baker ağrı değerlendirme (Şekil 1) ölçeği kullanılabilir. Eğer üç veya daha fazla doz opioid analjezi ile ağrı kontrolü sağlanamazsa (veya iki doz intranasal fentanil ile), hastaneye yatış yapılır. Ek olarak, opioidlerle yanıt alınamamışsa ketamin (subanesteziik dozlarda) kullanımı söz konusu olabilir.



Şekil 1. Wong-Baker ağrı değerlendirme ölçeği

Analjeziye ek olarak övolemiyi sürdürmek için sıvı tedavisi verilir. İntravenöz normal salin bolusu yalnızca azalmış oral alım/ dehidratasyon kanıtı varsa yapılır. Ağızdan sıvı alımını teşvik edilir. İntravenöz ve oral sıvı birlikte yaklaşık günde 2 L/m² mayi ile yaklaşık stabil bir vücut ağırlığı hedeflenerek ayarlanabilir. Ancak bu konuda sıvı miktarına ve sıvının ne olacağına ilişkin kanıt sağlayan randomize kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır.

Tablo 1. Orak hücreli anemi hastalarında ağrılı krizlerde kullanılabilecek analjezikler

Non-steroidal anti-enflamatuvar ilaçlar

İbuprofen: 10 mg/kg 800 mg her 6-8 saate bir

Naproksen 5-7 mg/kg 500 mg PO her 12 saate bir

Ketorolak (medrolgin ampul) 0,5 mg/kg her 6-8 saate bir iv 30 mg geçmeyecek



Tablo 1. Devamı

Opioidler

Non-steroidal anti-enflamatuvar ilaçlar

Kodein (parakodin tablet 500 mg parasetamol + 10 mg kodein): 0,5-1 mg/kg maksimum 60 mg PO her 4-6 saatte bir

Oksikodon: (Oxopane 5-10-20 mg kapsül)

<6 yaş 0,05-0,15 mg/kg 2,5 mg PO her 4-6 saatte bir

6-12 yaş 0,05-0,2 mg/kg 5 mg PO her 4-6 saatte bir

>12 yaş 0,05-0,2 mg/kg 10 mg PO her 4-6 saatte bir

Hidromorfon: (Jurnista 8-16-32-64 mg* yavaş salımlı tablet formu)

<50 kg 0,03-0,08 mg/kg PO her 3-4 saatte bir

>50 kg 1-4 mg/doz 8 mg PO her 3-4 saatte bir

50 kg 0,01 mg/kg iv, im, sk her 3-4 saatte bir

>50 kg 0,01 mg/kg 4 mg iv, im, sk her 3-4 saatte bir

Morfin HCL (hızlı etkili): (Vendal retard tablet 10-30-60-100 mg*)

<6 ay 0,1-0,3 mg/kg PO her 3-4 saatte bir

6 ay-18 yaş 0,2-0,5 mg/kg PO her 3-4 saatte bir

Erişkin 10-30 mg/doz PO her 3-4 saatte bir

Morfin sülfat (yavaş salımlı): [MST continus tablet ve M-ESLON mikropellet kapsül (10 -30-60-100 mg*)]

>30 kg 0,3-0,6 mg/kg PO her 8-12 saatte bir, 60 mg geçmeyecek şekilde

Morfin HLC: (Morphine HCL 0,01-0,02 g ampul)

<6 ay 0,05-0,1 mg/kg her 3-4 saate bir iv, im, sk

>6 ay 0,1-0,2 mg/kg 15 mg her 3-4 saate bir iv, im ,sk

Fentanil:

1-3 mcg/kg po (abstral 100 -200-400-800 mcg dil altı tablet)

1-2 mcg/kg iv genellikle 30-60 dakikada bir uygulanabilir. 5 mcg/kg'ı geçmemelidir [fentanyl citrate ampul ve fentanyl citrate BP antigen ampul (50 mcg/mL)]

*Bu ilaçlar geçmişte ülkemizde mevcutken günümüzde ithal edilmemektedir. Po: Ağızdan, iv: İntravenöz, im: İntramüsküler

Sıcak uygulama yapılabilir. Hipoksi varsa oksijen verilebilir.

Aile desteği, psikososyal destek ve yeterli uyku sağlanmalıdır. Anksiyete eşlik ediyorsa anksiyolitikler kullanılabilir.

Plasebo kullanılması kontrendikedir. Oraklaşmayı artıracığı için buz ve soğuk kompreslerden kaçınılmalıdır. Vazo-oklüzif krize bağlı akut ağrının tedavisinde meperidin kullanılmaz ve kan transfüzyonu yapılmaz.

Sonuç olarak OHA'lı hastada akut ağrıya yaklaşımda öncelikle ayırıcı tanıya gidilir. Evde tedavi edilememişse acil servis şartlarında



hızlı değerlendirilerek ilk 30 dakikada NSAİ veya opioidler uygun ve tekrarlayan dozlarda verilir. Oral hidrasyon desteklenir ve hipovolemi yoksa sıvı bolusu yapılmaz. Tüm uygulamalar ağrının hızla kontrol alınmasına yöneliktir.

Kaynaklar

1. Darbari DS, Sheehan VA, Ballas SK. The vaso-occlusive pain crisis in sickle cell disease: Definition, pathophysiology, and management. *Eur J Haematol.* 2020;105:237-246.
2. Kutlar A, Kanter J, Liles DK, Alvarez OA, Cañado RD, Friedrichs JR, Knight-Madden JM, Bruederle A, Shi M, Zhu Z, Ataga KI. Effect of crizanlizumab on pain crises in subgroups of patients with sickle cell disease: A SUSTAIN study analysis. *Am J Hematol.* 2019;94:55-61.
3. Kavanagh PL, Sprinz PG, Wolfgang TL, Killius K, Champigny M, Sobota A, Dorfman D, Barry K, Miner R, Moses JM. Improving the management of vaso-occlusive episodes in the pediatric emergency department. *Pediatrics.* 2015;136:1016-1025.
4. Brandow AM, Carroll CP, Creary S, Edwards-Elliott R, Glassberg J, Hurley RW, Kutlar A, Seisa M, Stinson J, Strouse JJ, Yusuf F, Zempsky W, Lang E. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: management of acute and chronic pain. *Blood Adv.* 2020;4:2656-2701.
5. Okomo U, Meremikwu MM. Fluid replacement therapy for acute episodes of pain in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;7:CD005406.
6. Philip Lanzkowsky, Jeffrey M. Lipton, Jonathan D. Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 6th ed. Elsevier, 2016.

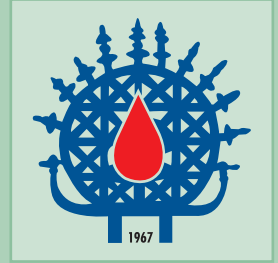
ORAK HÜCRELİ ANEMİ
TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2024

SPLENİK
SEKESTRASYON,
APLASTİK KRİZ,
PRIAPİZM,
HEPATOBİLİYER
KOMPLİKASYONLAR VE
CİLT ÜLSERLERİ

Yazar:
Sultan Aydın

IV.
BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





1. Splenik Sekestrasyon

1.1. Tanı

Splenik sekestrasyon, esas olarak küçük çocukları etkileyen orak hücreli aneminin korkulan bir komplikasyonudur. Splenomegali eşliğinde hemoglobin değerinde 2 g/dL'lik akut düşme olarak tanımlanmaktadır.

1.2. Epidemiyoloji

Dalak sekestrasyon krizleri orak hücreli aneminin ilk ciddi belirtilerinden biridir ve genellikle altı aydan 5 yaşına kadar görülür, bundan sonra dalak tipik olarak otoinfarktüs geçirir. Bununla birlikte, yetişkinlerde akut sekestrasyon olaylarının hemoglobin SC hastalığı ve S-β talasemi gibi diğer orak hücre hastalıklarında (OHH) da gelişme riski vardır. OHH olan hastaların %20'sinde dalak sekestrasyonu bildirilmiştir. Sekestrasyon krizi olan çocukların ortalama yaşı 1,4 yıldır ve atakların %75'i 2 yaşından önce meydana gelmektedir. Belirli bir coğrafi bölgedeki OHH olan çocuklarda mutasyonlardaki çeşitlilik nedeniyle splenik sekestrasyon görülme sıklığı %7 ile %30 arasında değişkenlik göstermektedir. Bir defa splenik sekestrasyon krizi geçiren çocuklarda tekrarlama oranları %50 ile %78 arasındadır ve ilk olayını 1 yaşından önce yaşayanlarda daha yüksektir.

1.3. Patogenez

Dalak, kanın filtrasyon görevini yerine getirmesi sebebiyle orak hücreli anemiden kaynaklanan komplikasyonlar açısından özellikle risk altındadır. Dalak üç bölgeden oluşur; beyaz pulpa, kırmızı pulpa ve geçiş bölgesi ve her biri bağışıklık sisteminde bir rol oynar. Eritrositler (RBC) ve makrofajlar gibi retiküloendotelial hücreler, dalağın kırmızı pulpasının parankiminde yer alır. Vasküler sisteme yeniden girmek için, RBC'lerin venöz damarların endotelinden geçmektedir. Dalağın beyaz pulpası T-hücreli ve B-hücreli lenfositler oluşturmaktadır. Bu bölüm ise *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* ve *Haemophilus influenza* tip B gibi kapsüllenmiş bakterileri opsonize edebilen immünooglobulin M antikorlarının üretiminde kritik öneme sahiptir.



Dalağın kırmızı pulpasına yönlenen kan, bağışıklık sisteminin retiküloendotelial hücrelerine maruz kaldığında kan akımı yavaşlar. Bunun sonucunda oksijensiz kalan RBC'lerin beta-globininde polimerizasyonunda ve agregasyonunda artışa yol açar. Artık oraklaşmış olan RBC'ler, venlerin endotel boşluklarından geçemez ve intravasküler sisteme yeniden katılamaz. Bazen bu olaylar kendiliğinden çözülür veya tıkanıklık sonucunda fibroz alanlar oluşur ve bunlar zamanla dalağın otoinfarktüsüne katkıda bulunur. Ancak bazı durumlarda daha şiddetli mekanik tıkanıklık, yavaş kan akışı ve düşük oksijen nedeniyle daha fazla RBC oraklaşarak dalağın içinde hızlıca geri dönüşümsüz birikir. Dolayısıyla vücuttaki kan hacminin büyük bir bölümü akut olarak dalakta sıkışabilir. Daha fazla RBC dalakta sıkışıkça, hemoglobin seviyesi hızla düşer ve dalak hızla büyür. Bu küçük oklüzif olayların kendiliğinden çözülmek yerine hızla yayılmasına neyin sebep olduğu belirsizdir, ancak çalışmalar sekestrasyon krizleri, enfeksiyon ve vazo-oklüzif ağrı olayları arasında bir ilişki olduğunu ileri sürmüştür.

1.4. Klinik Bulgular

Dalak sekestrasyon krizleri karakteristik olarak ani başlayan solukluk, halsizlik ve taşikardi bulguları ile göstermektedir. OHH olan küçük çocuklarda sıklıkla sol kostal marjin 1 ila 2 cm altında bazal splenomegali vardır ancak sekestrasyon krizinde genellikle bazal splenomegalilerinin ötesinde dramatik masif splenomegali görülür. Masif splenomegali, karın ağrısına ve batın distansiyonuna yol açabilir. Büyük bir olgu serisinde, sekestrasyon krizlerinin yarısının ilk olarak hemodinaminin bozulması ile başvurduğu bildirilmiştir.

1.5. Tedavi

Akut dalak sekestrasyon ataklarının acil tedavisi, basit kan transfüzyon yapılarak hastanın acil hemoglobin değerleri yükseltmek, vücuttaki orak hücre oranını azaltmak, volüm açığını kapatmak ve dokulara oksijen gidişini artırmaktır. Transfüzyon için önerilen doz 5-10 mL/kg'dır. İlk transfüzyonlarda post-transfüzyon hematokrit değerini %35'ten daha düşük hedeflemelidir. Aşırı kan transfüzyonundan



ve ardından gelen hiperviskozite sendromundan kaçınılmalıdır. Karın işaretlenerek dalağın boyutunun takibi yapılmalıdır. Olguların çoğunda, dalak boyutu 6 ila 12 saat içinde azalmaya başlar. Birden fazla transfüzyon gerekebilir. Hemogloblin $>10-11$ g/dL'nin üzerine çıkılmasından kaçınılmalıdır. Ağır anemi yoksa IV sıvılar da verilebilir. Sekestrasyon olaylarının tekrarını önlemek için uzun vadeli yönetim tartışmalıdır çünkü çoğu çocuk beş yaşına geldiğinde otosplenektomi geçirecek ve artık risk altında olmayacaktır.

Tekrarlayan olgularda splenektomi düşünülebilir. Splenektomi, tekrarlayan sekestrasyon olaylarını önlemede etkilidir ancak çocuğu enfeksiyöz komplikasyonlar açısından daha büyük bir riske neden olur. Bu nedenle, kısmi splenektomi tekrarlayan sekestrasyon riskini azaltırken bazı bağışıklık fonksiyonlarını korumak için önerilen bir yöntem olmuştur.

2. Karaciğer ve Safra Kesesi Komplikasyonları

Hepatobilier komplikasyonlar;

- Orak hücreli hepatopati,
- Kolestaz,
- Hepatik sekestrasyon krizi,
- Hepatik demir birikimi,
- Viral hepatit,
- Akut ve kronik kolelityazis yer almaktadır.

2.1. Karaciğer Komplikasyonları

2.1.1. Orak Hücreli Hepatopati: Orak hücreli hepatopati, genellikle akut semptomlarla açıklanamayan yüksek bilirubin içeren bir hepatik disfonksiyon biçimidir. Bu durum orak hücre anemisi ve OHH olanlarda ortaya çıkabilir. İntrahepatik oraklaşmaya ikincil olarak ortaya çıktığı düşünülür ve görüntüleme genellikle genişlemiş safra kanalları mevcuttur. Hepatopati orak hücreli anemi hastalarında nispeten yaygındır ve orak hücreli anemi hastalarında otopsi serilerinde sirozun



görülme sıklığı %16-29'dur. Orak hücreli hepatopatinin tedavisi hidrasyon ve ağrı kontrolüdür. Ağır olgularda exchange transfüzyon gerekebilir.

2.1.2. Kolestaz: Kolestaz, akut veya kronik olabilen OHH'nin nadir görülen ancak potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir komplikasyondur. Akut kolestaz, nadir olmakla birlikte, ateş, karın ağrısı ve artan bilirubin seviyeleriyle ortaya çıkan klinik acil durumlardır. Sekestrasyona benzer bir şekilde, orak hücrelerin konglomere olmasıyla hepatik sinüzoidlerin tıkanmasına neden olarak hepatositlerin iskemisine ve sonuç olarak kolestaza neden olur. Hastalar sağ üst kadranda ağrısı, hepatomegali ve ciddi düzeyde hiperbilirubinemi (>50 mg/dL; çoğu direkt bilirubin) ile gelir. Hafif olgular (bilirubin 10-30 mg/dL, hepatik disfonksiyon ve koagülopati yok ise) yakından takip edilir. Kolestaz, ultrason, bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) safra kanallarının genişlemesi olarak görülür. Tedavi genellikle destekleyicidir ancak karaciğer yetmezliği meydana gelirse karaciğer nakli gerekebilir. Ağır olgularda exchange transfüzyon gerekebilir.

2.1.3. Hepatik Sekestrasyon: Dalak sekestrasyonuna benzer şekilde hepatik sekestrasyon, akut başlangıçlı sağ üst kadranda ağrısı ve ateşle ortaya çıkar. Çok nadir görülen ancak yaşamı tehdit eden bir durumdur ve orak hücreli kan hücrelerinin konglomerasyonu sonucunda hepatik sinüzoidlerin tıkanmasına neden olarak akut sekestrasyona yol açtığı düşünülmektedir. Görüntüleme ile akut hepatomegali ve bozulmuş doku perfüzyonunu göstermektedir. Hepatik sekestrasyon krizi olan hastalara; intravenöz hidrasyon, analjezik, oraklaşmayı ve HbS düzeyini azaltmak için basit transfüzyon ya da kan değişimi önerilmektedir.

2.1.4. Hepatomegali: Hepatomegali, orak hücre anemili hastaların %64'ü kadarında yaygın görülmektedir. Hepatomegali, akut veya kronik sekestrasyon veya demir birikimi gibi birden fazla faktörden kaynaklanabilir ve midklaviküler hatta 16 cm'den büyük kranioyokaudal karaciğer uzunluğu olarak tanımlanır. Hepatomegalinin subjektif değerlendirilmesi, alt karaciğer sınırının sağ böbreğin alt kutbunun ötesine uzanmasına da denmektedir. Tedavi, hepatomegalinin birincil nedenini tedavi etmeye dayanır.



2.1.5. Hepatik Demir Birikimi: Transfüzyon genellikle vazo-oklüzif krizin tedavisi olarak kullanılır. Hepatik demir birikimi yaygındır ve birden fazla kan transfüzyonuna ikincil olarak retiküloendotelyal hücrelerde demir birikimi (hemosideroz) ortaya çıkar. Hepatik demir birikimi orak hücre anemisi olan hastaların %87'sinde bulunur. Ultrason bulguları karaciğerin artmış ekojenitesini içerir. T2* MRG'de LIC değeri ile demir birikiminin düzeyi belirlenmektedir. Hepatik demir birikiminin tedavisi şelasyondur.

2.1.6. Viral Hepatit: Viral ve otoimmün hepatit görülebilir. Orak hücreli anemi olan hastalarda viral hepatit prevalansı genel popülasyondan daha yüksektir. Bir çalışmada hepatit C prevalansını %5,4 ve hepatit B prevalansını %2,1 olarak bildirmiştir. Akut viral hepatit ateş, hepatomegali ve sarılık ile ortaya çıkar. Ultrasonda safra yollarını nispeten hiperekoik, ödemli karaciğer parankimine kıyasla nispeten hipoekoik görüldüğü "yıldızlı gökyüzü" görünümü görülebilir. Tedavi destekleyici bakımdır. Hepatik enfeksiyonlar yönünden hastalar yakından takip edilmeli ve herhangi bir bulgusu olan hastalara uygun tedaviler önerilmelidir. Karaciğer fonksiyon bozukluğuna neden olan viral hepatit olan hastalara antiviral tedavi başlanmalıdır.

2.2. Safra Kesesi Komplikasyonları

2.2.1. Safra Kesesi Taşı: Taş oluşumu, orak hücre anemisi olan hastaların %25'i kadarında bulunur ve kronik hemolize sekonder olarak ortaya çıkar. Oluşan taşlar koledok kanalında veya safra kesesinde tıkanıklığa neden olarak kolesistit ve pankreatite yol açabilir. Taşlar, karın ağrısı ve ateş durumunda fark edilebilir. Ultrasonda safra taşları, posterior gölgeleme gösteren artmış ekojen görünüm olarak saptanır. BT'de safra taşları, kalsifiye ise yüksek sinyal yoğunluğu olarak görünür, ancak kalsifiye olmayan safra taşları görülmeyebilir. MRG'de safra taşları genellikle T2 ağırlıklı ve sabit durum görüntülerinde düşük sinyal yoğunluğuna sahip alanlar olarak en belirgindir. Tedavi seçenekleri, klinik tabloya bağlı olarak elektif veya acil kolesistektomi içerir.



3. Aplastik Kriz

Aplastik kriz, akut hematolojik olayların en sık görülenidir. Genellikle çocuklukta parvovirüs B19 enfeksiyonuna bağlı ateşli bir hastalık ardından ortaya çıkmaktadır. Bu virüs kemik iliğindeki eritroid öncüllere direkt sitotoksik etki ederek kemik iliğindeki eritroid öncüllerin sentezinde azalmaya neden olarak akut olarak hemoglobinin düşmesine yol açar. Tedavi, anemiye bağlı yetmezlik bulguları gösteren semptomatik olgularda gerekiyorsa, kan transfüzyonu yapılmaktır. Eritropoez yaklaşık 10 gün içinde kendiliğinden düzelir.

4. Priapizm

Priapizm penisin istenmeyen, ağrılı, devamlı ereksiyonudur. OHH'de priapizmin nedeni vazooklüzyona bağlı venöz tıkanmadır. OHH'li ergenlerin ve yetişkinlerin yaklaşık %33'ünde en az bir kez bildirilmiştir. Priapizm ataklarının yaklaşık %74'ü tekrarlayan tiptedir, birkaç saat veya daha kısa sürer, tıbbi müdahale ile veya müdahale olmaksızın düzelir ve tekrarlar. Priapizm 18 yaşından küçük çocuklarda daha az görülür (%3,6). İdrarla dolu mesane, uzun süreli cinsel temas, travma, enfeksiyonlar ve ilaçlar (kokain, alkol, psikotropik ilaçlar, sildenafil, testosteron) priapizme yol açan etmenler arasındadır. Genom çapında ilişki çalışmaları, priapizm ile transforme edici büyüme faktörü- β reseptörü (TGFB3), faktör VIII alt birimi, integrin α -V, aquaporin ve *Klotho* genlerindeki polimorfizm arasında bir ilişki olduğunu bildirmiştir.

Priapizm tedavisi (Şekil 1);

1. Sıvı alımını artırarak sıvı replasmanı sağlanmalı,
2. Ağrıyı azaltmak için oral analjezik ve ılık pansuman ve ılık su ile duş yapılmalı,
3. İki saatten uzun süren durumlarda hastalar acile gitmeli ve burada intravenöz sıvı ve ağrı kesicilerle tedavi edilmelidir.
4. Dört saatten uzun süren hastalarda intrakavernozal penis aspirasyonu ve 1:1.000 epinefrin ile irrigasyonu gibi alfa agonist enjeksiyonu yapılabilir.

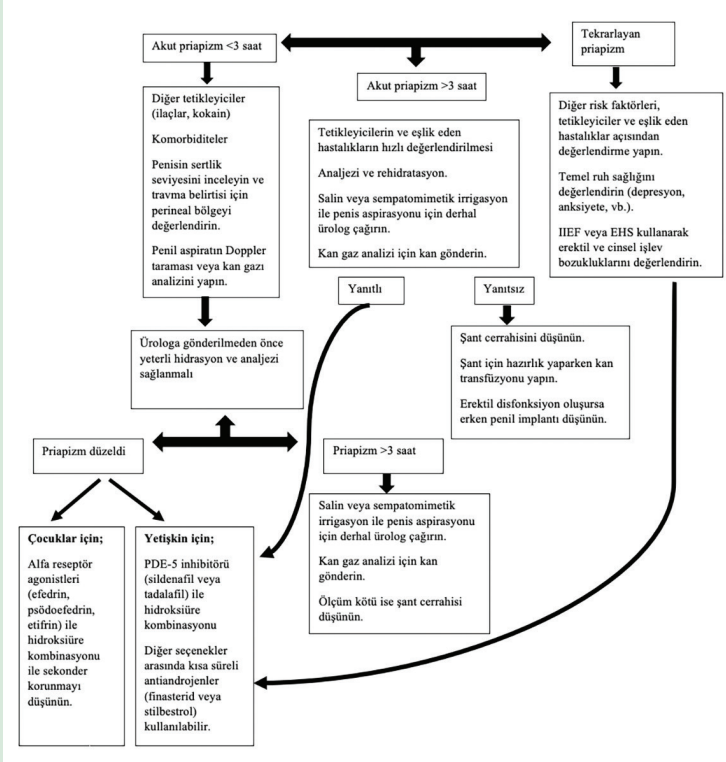


5. Devam eden olgularda basit transfüzyon ya da exchange transfüzyon önerilebilir.

6. Tekrarlayan olgularda her gece yatmadan önce ağızdan 30 mg psödoefedrin, leuprolide enjeksiyonu (gonadotropin salgılayan hormon analogu), kronik transfüzyon tedavisi, hidroksiüre kullanımı ve "shunt" ve benzeri cerrahi müdahaleler gerekebilir.

Majör priapizmi (≥ 4 saat süren), kısa süreli priapizmden (< 4 saatlik bölüm) ayırmak, zamana bağlı priapizmle ilişkili ereksiyon bozukluğu ve penis fibrozisinin risk sınıflandırması için kritik öneme sahiptir. OHH ile ilişkili priapizmi olan bireylerde ayrıca priapizm öyküsü olmayanlara kıyasla daha yüksek oranda penis deformiteleri, daha düşük cinsel istek, daha düşük cinsel ilişki sıklığı ve genel olarak cinsel yaşamdan daha az memnuniyet vardır. Dört saatten uzun süren priapizm sonucunda gelişen şiddetli ereksiyon bozukluğu, OHH'li erkeklerde OHH'siz erkeklere kıyasla 2,5 kat daha yüksektir ve priapizm öyküsü olanlarda yaklaşık 5 kat daha yüksektir.

Orak hücreli anemi, priapizm, exchange transfüzyon ve sonrasında gelişen felç sendromuna ASPEN sendromu adı verilmiştir. Uzun süren olguların ürolojik aciliyeti vardır. Tekrarlayan olgular fibroz ve impotansa yol açabilirler.



Şekil 1. Orak hücreli anemi olan hastalarda priapizm tedavi algoritması

5. Cilt Komplikasyonları

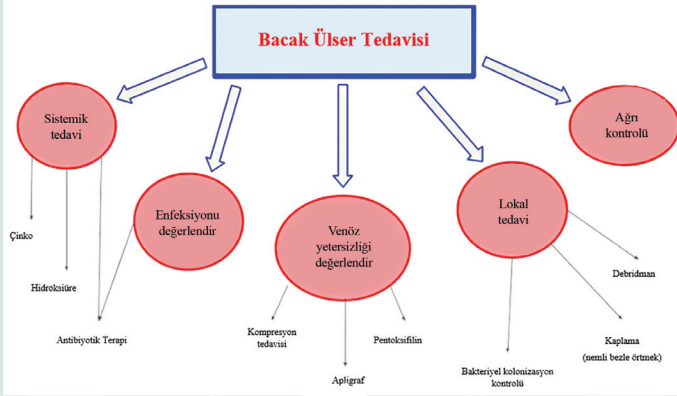
Bacak ülserleri, malleol ve distal ayakta görülen ülserler erişkinlerde sık görülen ve tekrarlayan komplikasyonlardan biridir. Bu bölgeleri besleyen küçük damarlarda kan dolaşımının yavaşlaması yüzeysel yaraların iyileşmesini önleyerek ortaya çıkmaktadır. OHH hastalarında bacak ülserlerinin sıklığı değişkenlik göstermektedir. Jamaika'nın %75'inde, Suudi Arabistan'nın %1'inde ve Brezilya'nın %20'sinde bacak ülserleri görüldüğü bildirilmiştir. Jamaika'dan yapılan



çalışma, bacak ülserlerinin on yaşından önce nadir olduğunu ve en sık 10 ila 25 yaşları arasında başladığını göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nin "Orak Hücre Hastalığı Kooperatif Çalışması" bacak ülserlerinin sıklığının %5 ila %10 arasında değişkenlik gösterdiğini ve en yüksek 20 ila 50 yaşları arasında ortaya çıktığını bildirdi. Bacak ülserleri, HbSS fenotipinde, erkeklerde, 20 yaş üstünde, Hb ve HbF düzeyi düşük olanlarda daha sık görülür. 2016 yılında Minniti ve arkadaşları orak hücreli hastalığı olan hastalarda üç bacak ülseri (tek ülser, tekrarlayan ülser ve kronik tekrarlayan ülser) modeli önerdi. Tek ülser, yaşamları boyunca yalnızca bir ülser geliştiren ve birkaç ay içinde iyileşen hastalarda görülür. Genellikle yaşamın ikinci on yılında ortaya çıkar ve stres dönemlerinde tekrarlayabilir. Tekrarlayan tip ülserler küçüktür ve birkaç yıl boyunca her 6 ila 12 ayda bir tekrarlar. Hastaların dörtte birinde görülür ve tedaviye daha iyi yanıt verme eğilimindedir. Tekrarlama bu hastalar için önemli bir endişe kaynağı olsa da, genellikle ülserleri nedeniyle ciddi şekilde güçten düşme eğiliminde olmazlar. Son olarak, kronik tekrarlayan ülserler yıllarca süren veya aynı bölgelerde veya yakınlarda tekrarlayan lezyonlardır. Kronik ağrıya neden olur. Ülserle, olguların %75 ila %80'inde iyileşse de, bazı hastalarda 20 yıldan uzun süren veya hiç iyileşmeyen ülserler olabilir. Bazı durumlarda, yaşam kalitesini iyileştirmek için uzuv amputasyonu düşünülebilir. Tedavisi yatak istirahati, ayağın yüksekte tutulması, yaş-kuru pansuman, enfeksiyonların tedavisidir. Akut enflamasyon geçtikten sonra Unna botları (çinko oksite daldırılmış jel botlar) ve kısmi ambulasyona geçilebilir. Refrakter olgularda HbS düzeyini %40'ın altında tutma amaçlı kronik transfüzyon tedavisi uygulanabilir. Bazen cilt "graft"ı gerekebilir. Ayrıca oral çinko tedavisi, eritropoietin ve hidroksiüre, kolajen matriks pansumanlar da kullanılmıştır. Pentoksifilin, antioksidan ve anti-enflamatuvar özellikler gösteren bir fosfodiesteraz inhibitörü olan bir metilksantin türevidir. Pentoksifilin, ayrıca kanın viskozitesini ve trombosit agregasyonu ve pıhtı oluşumu potansiyelini azaltması nedeniyle bacak ülserlerinde kullanılmaktadır. Bilinen bir nitrik oksit (NO) donörü olan sodyum nitratın topikal uygulanması, ön çalışmalarda



etkililik göstermiştir (kanıt düzeyi B, öneri düzeyi 2). NO tabanlı tedavileri uygulamak, özellikle genç hastalarda, yaşam kalitesinin iyileştirilmesiyle de ilişkilidir (Şekil 2).



Şekil 2. Orak hücreli anemi olan hastalarda bacak ülserlerinin tedavisine yönelik akış şeması

Kaynaklar

1. Kane I, Kumar A, Atalla E, Nagalli S. Splenic Sequestration Crisis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.
2. Brousse V, Buffet P, Rees D. The spleen and sickle cell disease: the sick(led) spleen. Br J Haematol. 2014;166:165-176.
3. Kinger NP, Moreno CC, Miller FH, Mittal PK. Abdominal Manifestations of Sickle Cell Disease. Curr Probl Diagn Radiol. 2021;50:241-251.
4. Colli A, Berzuini A, Prati D. Liver sequestration in sickle-cell disease and hepatitis. Lancet. 2018;392:e16.
5. Idris IM, Burnett AL, DeBaun MR. Epidemiology and treatment of priapism in sickle cell disease. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2022;2022:450-458.
6. Granja PD, Quintão SBM, Perondi F, de Lima RBF, Martins CLM, Marques MA, de Oliveira JCP. Leg ulcers in sickle cell disease patients. J Vasc Bras. 2020;19:e20200054.
7. Minniti CP, Kato GJ. How we treat sickle cell patients with leg ulcers. Am J Hematol. 2016;91:22-30.
8. Altman IA, Kleinfelder RE, Quigley JG, Ennis WJ, Minniti CP. A treatment algorithm to identify therapeutic approaches for leg ulcers in patients with sickle cell disease. Int Wound J. 2016;13:1315-1324.

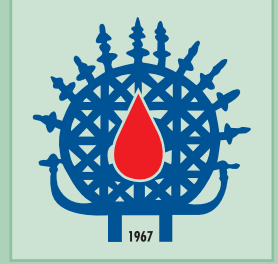
ORAK HÜCRELİ ANEMİ
TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2024

ORAK HÜCRELİ
ANEMİDE KRONİK
AĞRI, KEMİK VE EKLEM
KOMPLİKASYONLARI

Yazar:
Gül İhan

V.
BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





1. Orak Hücreli Anemide Kronik Ağrı

Orak hücreli anemide (OHA) kronik ağrı en sık görülen komplikasyonlar arasında olup bu kavram genellikle en az 6 ay süre ile devam eden ağrılar için kullanılmaktadır. Kronik ağrılar çocukluk çağında başlayarak erişkin çağda devam edebilmekte, morbidite ve mortalite artışına yol açmaktadır. Kronik ağrılar, bir veya daha fazla bölgede, bacak ülseri, avasküler nekroz (AVN), vertebra kırığı, kemik infarktı gibi durumlarla beraber veya bunlar olmadan ortaya çıkabilir. Bu komplikasyonlar yaşla beraber daha fazla görüldüğü için ağrılarının sıklığı da yaş ilerledikçe artmaktadır. Hastaların yaklaşık yarısında ağrılar günün yarısından fazla süre, 1/3'ünde ise günün tama yakın kısmında devam etmektedir. Kronik ağrıları vazo-oklüzif kriz ağrılarından ayıran bir laboratuvar belirteci yoktur ancak OHA dışındaki nedenlerle oluşan ağrılarla ayrılması önemlidir.

Kronik Ağrı Mekanizması

Kronik ağrılar sinir hasarı, kronik enflamasyon ve santral sensitizasyon gibi nedenlerle ortaya çıkmakta ve genellikle "allodinia" ve "hiperaljezi" şeklinde olmaktadır. Allodinia, normalde ağrıya neden olmayan bir uyarıya ağrı hissedilmesi, hiperaljezi ise ağrılı uyarıya normalden daha yüksek seviyede ağrı hissedilmesidir. Uzun süren veya tekrarlayan doku zedelenmesinden kaynaklanan nosiseptif ağrı atakları, ağrıya hassasiyeti artırmaya ve ağrı hissini önceliklendirmeye neden olan bazı sinaptik değişikliklere yol açmaktadır. Ayrıca enflamatuvar ağrı, nörojenik ağrı ve opioid kullanımına bağlı hiperaljezi de kronik ağrılara neden olabilmektedir.

Kronik Ağrı Nedenleri

A. Psikolojik Sorunlar

Geçmişte yaşanan ağrılarla ortaya çıkan olumsuz duygular ağrıya neden olan etken olmasa bile kronik ağrı gelişimine katkıda bulunmaktadır. Depresyon, anksiyete bozukluğu, uyku hijyeni bozukluğu ve kronik halsizlikle birlikte bu ağrılar daha sık görülmektedir. OHA



hastalarında distimi, anksiyete, post-travmatik stres bozukluğu, madde kullanımı bozukluğu ve depresyon gibi duygulanım bozukluklarının da kronik ağrı oluşumunda artırıcı etkileri gösterilmiştir. OHA hastalarının %35'inde depresyon görülmekte olup bu durum topluma göre oldukça siktir. Yapılan çalışmalarda çocuklarda kronik ağrı ve tekrarlayan ağrıların ve ayrıca ağrıların ebveyenler tarafından abartılmasının depresyonu artırdığı gösterilmiştir. Amerikan Hematoloji Derneği 2020 OHA Kılavuzu'nda OHA hastalarında depresyon, anksiyete ve diğer duygu durum bozukluklarının taranması önerilmektedir.

B. Kronik Opioid Kullanımı

OHA hastalarında non-setroid anti-enflamatuvar ilaçlarla düzelmeyen kronik ağrılar opioid kullanımına neden olmaktadır. Opioid kullanan hastalarda ise daha sonra opioid toleransı ortaya çıkmaktadır. Yüksek doz opioide maruz kalma opioidin indüklediği hiperaljeziye yol açabilmektedir. Ayrıca kronik opioid kullanımının ardından veya akut dönemlerde yüksek dozların verilerek kesilmesinin ardından, hem ağrı alevlenmeleri hem de yoksunluk belirtileri ortaya çıkabilmektedir. Kronik opioid kullanan hastalar subfebril ateş titreme, bulantı, kusma, ishal, karın krampları ve depressif ruh hali gibi klasik yoksunluk belirtileriyle geldiğinde, kemik ve eklem ağrıları olduğunda opioid yoksunluğu olabileceği düşünülmelidir. Kronik opioid kullanan OHA'lı hastalarda depressif duygu durumunun kullanmayan hastalara göre daha fazla olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu hastaların daha kötü yaşam kalitesi ve daha yüksek ağrı skorlarının olduğu görülmüştür.

C. Otoimmün Hastalıklar

OHA hastalarında romatoid artrit, otoimmün hepatit, Crohn hastalığı, Myeastenya gravis ve juvenil idiopatik artrit gibi hastalıklara bağlı kronik ağrılar görülebilmektedir. Hastalarda halsizlik, raş, küçük/büyük eklem tutulum paterni, alopesi gibi bulgulara dikkat edilmesi gereklidir. Ayrıca otoimmün hastalıklardaki akut faz reaktanlarından C-reaktif protein (CRP) ve sedimentasyon yüksekliği OHA'da da olabildiğinden bazale göre olan yükselmeler ipucu olabilmektedir.



D. Nöropatik Ağrı

Sıcak, soğuk, ağrısız veya ağrılı uyaranlara karşı artmış bir cevaba neden olan, genellikle yanma, karıncalanma, iğne batması ve uyuşma gibi hislerle ortaya çıkan ağrılardır. OHA hastalarında nöropatik ağrının insidansı %25-40 arasındadır. Bu tanı çoğu zaman atlanmaktadır. Genellikle tedavisinde trisklik antidepressanlar, serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri, selektif serotonin geri alım inhibitörleri ve gabapentin/pregabalin gibi gabapentinoidler kullanılmaktadır.

2. Orak Hücreli Anemide Kemik Komplikasyonları

A. Osteomyelit

Kemik ağrısı, yürüme güçlüğü, yumuşak doku ödemi, ciltte kızarıklık ve palpasyonda hassasiyet belirtileri ile ortaya çıkan, ateş ve lökositozun izlenebildiği, vazo-oklüzif krizden ayrılması güç enfeksiyöz bir komplikasyondur.

CRP artışı osteomyelitte beklenen bir bulgudur ancak OHA'daki kronik enflamatuvar durum da CRP yüksekliği yapabileceği için bu şekilde ayırmak güçtür. Etkenler arasında en sık neden *Salmonella*, daha sonra *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa* bulunmaktadır. Rutin testlerin yanı sıra tam kan sayımı, retikülosit sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP ölçümü, enfeksiyon belirtisi olan veya ateşi olan hastalar için kan kültürü alınmalıdır. Kültür sonuçları, antibiyotik tedavisini yönlendirmede kritik öneme sahiptir. Ancak, negatif kan kültürleri osteomyelit olasılığını ortadan kaldırmaz. Osteomyelit şüphesi varsa, kemik aspirasyonu yapılabilir. Ancak, genel anestezinin, akut göğüs sendromunu tetikleme veya şiddetlendirme riski vardır; bu nedenle kemik biyopsisi veya debridman gibi invaziv prosedürler dikkatle yapılmalıdır. Görüntüleme eşliğinde yapılan biyopsi, genel anesteziden kaçınmanın bir yoludur. Osteomyelitin erken evrelerinde direkt grafiler herhangi bir değişiklik göstermeyebilir ve bu nedenle tanıyı ekarte etmek için kullanılamaz. Kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme (MRG), enfeksiyonun izole bir odak noktası



veya subperiostal apse olup olmadığını belirlemede yardımcıdır; bu durum, hastanın yalnızca intravenöz antibiyotiklerle mi yoksa cerrahi debridmanla mı tedavi edilmesi gerektiğini anlamaya yarar. Görüntüler, gerekli durumlarda debridman işlemi yapabilecek bir ortopedist tarafından değerlendirilmelidir.

Ampirik tedavi, osteomyelit olgularında sıklıkla izole edilen organizmalar olan *S. aureus*, *Salmonella* ile diğer Gram-negatif basilleri kapsamalıdır ve vankomisin ve siprofloksasin kombinasyonunu içermektedir. Tedavinin optimal süresi belirsiz olup genel olarak debridman yapılmışsa sonrasında en az 4 hafta parenteral olarak verilmelidir.

B. Osteopeni ve Osteoporoz

Osteopeni ve osteoporoz kronik hemoliz nedeniyle kemik iliğinin genişlemesi, trabeküler kemiğin incilmesi, vazooklüzyonla ilişkili iskemi ve D vitamini eksikliği gibi faktörlere bağlı gelişmektedir. D vitamini eksikliği, OHA'lı bireylerde oldukça yaygın olup sıklığı %25-98 arasındadır. Ayrıca, birçok çalışmada hiperparatiroidizm için yüksek bir prevalans bildirilmiştir. OHA'lı çocuklar ve yetişkinlerde, özellikle lomber omurga bölgesinde, azalmış kemik mineralizasyonu rapor edilmiştir. Tedavi D vitamini eksikliği varsa yerine konulması, tekrar eden vazooklüzif epizotları olan hastalarda hidroksiüre ve gerekirse fizik tedaviyi içermektedir. Bisfosfonatlar gibi diğer tedavilerin rolü OHA'lı bireylerde araştırılmamıştır. Bu popülasyona özgü yüksek kaliteli veri azdır bu nedenle diğer bireylerdeki gibi tedavi önerilmektedir.

3. Orak Hücreli Anemide Eklem Komplikasyonları

A. Septik Artrit

Septik artrit, OHA'lı bireylerde osteomyelit kadar yaygın değildir. En sık etken olan mikroorganizmalar *S. aureus* ve *Salmonella*'dır. Ateş, yüksek lökosit sayısı, etkilenen alanda şişlik ve üstündeki ciltte ülser veya akıntılı sinüs bulguları septik artritte bulunabilir. Ancak hastalar genellikle ateş olmadan da başvuruabilir.



Tedavide eklem aspirasyonu ve antibiyoterapi önerilmektedir. Sinovyal sıvı, lökosit sayısı ile dağılımı, kristal analizi, Gram boyama ve kültür için gönderilmelidir. Lökosit sayısının $>50,000/\text{mL}$ olması ve dağılımda artmış nötrofil sayısının artmış olması (>80) septik artritis tanısını doğrular. Eklem aspirasyonu sonuçlarına dayanarak henüz kültür sonucu beklenirken septik artritis şüphesi varsa, eklem cerrahi debridmanı ve yıkanması gecikmeden yapılmalıdır. Çünkü septik artritis tedavi edilmeden kültür sonuçlarını beklerken eklem kıkırdağına büyük ve kalıcı zararlar verebilir.

B. Osteonekroz (Avasküler Nekroz)

Osteonekroz veya diğer adıyla AVN OHA hastalarında yaklaşık %10 sıklıkla izlenen ve vazooklüzyona bağlı görülen önemli bir komplikasyondur. Vazooklüzyon, kemiklerde iskemiye, mikrokırıklara, süngerimsi kemiğin çökmesine ve sonunda eklem yüzeyinin çökmesine yol açar. Diğer nedenlere bağlı osteonekrozda sadece yük taşıyan bölgeler etkilenirken OHA'ya bağlı osteonekrozda tüm epifiz etkilenmektedir. Ayrıca tekrarlayan akut vazo-oklüzif ağrı atakları, hiperkoagülabilité, damar duvarı hiperplazisi, kemik iliği ödemi, kemik iliği hiperplazisi ve yağ embolileri de AVN oluşumunda etkilidir. En yaygın görüldüğü bölgeler uzun kemiklerin epifizleri, femur ve humerus başları, femur kondilleri ve tibianın distal ucu gibi yerlerdir. Femur başları sınırlı kollateral dolaşimleri nedeniyle en sık etkilenen bölgelerdir. Yaşla beraber AVN sıklığı artmaktadır. Geniş kapsamlı bir çalışmada AVN'li OHA hastalarında yaşın güçlü bir risk faktörü olduğu raporlanmış ve AVN hastalarının %75'ten fazlasının 30 yaş ve üzerinde olduğu belirtilmiştir. Risk faktörleri arasında Hb SS ve eşlik eden alfa talasemiye sahip olmak, erkek cinsiyet, yüksek vücut kitle indeksi, düşük kemik mineral yoğunluğu, lökopeni, tekrarlayan vazo-oklüzif ataklar, tekrarlayan akut göğüs sendromu atakları gelmektedir. Sistemik steroid kullanımı, alkol, sigara, hiperlipidemi, kardiyovasküler hastalık ve eklem travması gibi genel popülasyonda izlenen risk faktörleri çok az çalışmada OHA hastalarında gösterilmiştir. Diğer OHA komplikasyonlarında olduğu gibi, yüksek fetal hemoglobin seviyeleri bir miktar koruyucu görünmektedir.



AVN'nin başlangıç evreleri asemptomatik olabilir ve tesadüfen tespit edilebilir. Semptomatik olgularda, medüller infarktlar uzun kemiklerin diafizinde meydana gelir ve ağrıya neden olur ya da bu infarktlar epifizde nekroza yol açar, bu da subkondral kemiğin çökmesine neden olur. Bu olaylar şiddetli ağrıya ve hareket kabiliyetinde azalmaya yol açar. Kalça AVN'si sırt, kalça, kasık veya diz ağrısına da neden olabilir ve OHA'lı hastalarda haftalar veya aylar boyunca süren kronik veya tekrarlayan ağrılar olduğunda göz önünde bulundurulmalıdır. AVN genellikle aynı bireyde birden fazla eklemi etkiler. Özellikle kalça AVN'si tedavi edilirken hasta bilateral kalça tutulumu açısından değerlendirilmelidir.

Kalça AVN'si olan bazı bireylerde, kalçanın abdüksiyon yeteneğinde azalma, iç veya dış rotasyonunda ağrı ya da aksayan bir yürüyüş olabilir. Ancak, bu bulgular AVN'ye özgü değildir ve AVN'yi diğer kemik veya eklem ağrısı nedenlerinden ayırt etmek için kullanılamaz. Femur başı AVN'si için Ficat ve Arlet, Steinberg, Osseous Araştırma Dolaşımı Birliği ve Japon İnceleme Komitesi sistemleri gibi birkaç sınıflandırma ve skorlama sistemi kullanılmaktadır. Tüm bu sistemler, değişken olarak düz radyograflar, kemik taramaları, MRG ve bilgisayarlı tomografiyi içeren radyografik bulgulara dayanır. Bu sistemlerin ana unsurları, femur başı tutulumu, kistik ve sklerotik değişikliklerin derecesi, subkondral çökme, femur başının yassılaşması ve eklem daralmasının derecesidir. En yaygın olarak kullanılan sistemler Ficat ve Arlet ile Steinberg sistemleridir, Femoral başta AVN, her yaşta (çocuklarda 5 yaşına kadar) gelişebilir. Genellikle ağırlık taşıma sırasında kalça ağrısı ile kendini gösterir. Ancak, erken evrede hastalık asemptomatik olabilir ve karşıt kalçanın değerlendirilmesi sırasında teşhis edilebilir. Erken belirtiler genellikle ilerleyici ağrı, azalmış hareket kabiliyeti ve genellikle yaklaşık üç yıl içinde çökme ile devam eder. Olgun epifiz, başlangıçtaki nekroza rağmen yeniden şekillendirme sürecine girebilir ve bu da femoral başın düzleşmesine neden olabilir. Ancak, olgun femoral başta AVN, çökme ile sonuçlanır ve sürekli dejeneratif değişiklikler ve ağrıya neden olur. Kalça ağrısı, diğer tarafa göre azalmış hareket açıklığı (özellikle kalça abdüksiyonu) veya açıklanamayan bel, pelvis ya da diz ağrısı ile başvuran



hastalar dikkatle değerlendirilmelidir. Görüntülemelerde femoral başın düzleşmesi, femoral baştaki anormal heterojen sinyal, skleroz alanları ve çevresel ödem izlenir. MRG'ler, aynı hastadaki başlangıç zamanındaki birçok kemik infarktını ve röntgenlerde görünmeyen subkondral kırığı göstermektedir.

Humerus başı, AVN'nin en yaygın ikinci görüldüğü alandır. Kalçada olduğu gibi, omuzdaki AVN'de asemptomatik radyografik değişikliklerden başlayarak ağrı, hareket kısıtlılığı ve çökme ile ilerler.

Kafatası ve yüz gibi alışılmadık bölgelerde de AVN meydana gelebilir. Örneğin; orbita duvarlarında bu tür infarktlar görülebilir. Orbital infarkt, akut peri-orbital ağrı ve şişlik ile karakterizedir ve subperiosteal veya intrakranial hematoma oluşumu ile birlikte olabilir. Kemik infarktının neden olduğu iltihap, sınırlı orbital alan içinde orbital kompresyon sendromuna yol açabilir; bu sendrom proptoz, ekstraoküler hareket kısıtlılığı, korneal hiperestezi ve optik sinir disfonksiyonu ile kendini gösterir. Vertebralarda da kemik iliği hiperplazisi, osteopeni, vazoklüzif ağrı epizodları ve AVN nedeniyle çökmeye yatkınlık ve vertebral çökme görülebilmektedir.

AVN tedavisinde başlangıçta genellikle konservatif yöntemler kullanılır. Bunlardan ilki ağrı yönetimi olup genellikle akut aşamada hidrasyon ve non-steroid anti-enflamatuvar ilaçlardır. Etkilenmiş uzvun daha az ağırlık taşınması için hastaya koltuk değneği verilebilir. Kalçada hareket aralığını korumak, kalça kaslarını güçlendirmek ve yürüme eğitimi sağlamak için fizik tedavi uygulanabilir. Bu yöntemler, AVN'nin ilerlemesini geciktirmek ve bireylerin genel işlevselliğini artırmak için kritik öneme sahiptir.

Konservatif önlemlerle yakın izlem yapılması ancak fayda görmeyenler için "kor dekompresyonu", bundan da fayda görmeyenler için de "artroplasti" önerilmektedir. Fizik tedavi veya ortopedik girişimin başlangıçta denenip denenmeyeceği, hematolog, ortopedist ve hasta arasında ortak bir karar olmalıdır. Geç aşama AVN olgularında, fizik tedavi ile sonuçlar değişmeyeceğinden, cerrahi başlangıç yönetimi



olmalıdır. Erken aşama AVN'de ise fizik tedavi başlangıçta uygun olabilir. AVN tespit edildikten sonra, subkondral çökmeden önce hastanın ortopediste yönlendirilmesi kritik öneme sahiptir; çünkü subkondral çökme kalıcı eklem hasarına yol açar.

Kor (çekirdek) dekompresyon, nekrotik dokunun çıkarılmasıdır ve "kor" alanı doldurmak için bir kemik grefti ile ya da olmadan gerçekleştirilebilir. Bu işlemin ilerleyici eklem hasarını durdurma veya geciktirme rolü halen tartışmalıdır. Kor dekompresyonu ve ardından otolog kök hücre enjeksiyonu halen araştırma aşamasında olup, otolog mezenkimal hücrelerin osteonekrotik dokuya enjekte edilmesi ile gerçekleştirilir. İlk deneyimler, hem femoral hem de humeral AVN'de ağrıyı azaltma ve fonksiyonları iyileştirme konusunda umut verici sonuçlar göstermektedir ancak ilerlemeyi durdurmadaki uzun vadeli etkinliği henüz kanıtlanmamıştır.

Artroplasti konservatif tedavilerden fayda görmeyenler ve/veya kor dekompresyon işlemi yapılan kişiler için bir seçenektir. Komplikasyon risklerinin olması ve görece genç yaşta (örneğin; <40 yaş) artroplasti geçiren bireylerde revizyon artroplastisi gereksinimi nedeniyle artroplastinin mümkün olduğunca geciktirilmesi önerilmektedir. Standart bir kılavuz eksikliği nedeniyle, ortopedist ve hasta son kararlarını vererek artıları ve eksileri değerlendirmelidir.

Hidroksiüre tedavisinin yaygınlaşmasından önce ve sonra femoral baş AVN insidansını karşılaştıran retrospektif bir çalışma, ilacı yaygın kullanan grupta AVN sıklığında anlamlı bir azalma bulmuştur ancak bunun doğrulanması için prospektif kontrollü çalışmalar gereklidir. Hematopoietik kök hücre nakli ve gen tedavisinin AVN insidansı veya ilerlemesi üzerindeki etkilerine dair büyük ölçekli çalışmalar mevcut değildir. L-glutamin veya crizanlizumabın AVN'nin önlenmesi veya yönetimi üzerindeki etkisini değerlendiren herhangi bir çalışma mevcut değildir. Düzenli kan transfüzyon tedavisinin erken evre AVN'nin ilerlemesini durdurduğuna dair hiçbir kanıt mevcut değildir.



Asemptomatik bireylerde AVN için tarama önerilmemektedir. Ancak, OHA'sı olan ve aralıklı veya kronik kalça ağrısı ya da açıklanamayan, tekrarlayan bel, pelvis veya diz ağrısı olan tüm bireyler, öykü ve fizik muayene ile başlayarak radyografi ve gerekirse MRG ile AVN açısından değerlendirilmesi önerilmektedir.

Kaynaklar

1. Childerhose JE, Cronin RM, Klatt MD, Schamess A. Treating Chronic Pain in Sickle Cell Disease - The Need for a Biopsychosocial Model. *N Engl J Med.* 2023;388:1349-1351.
2. Osunkwo I, O'Connor HF, Saah E. Optimizing the management of chronic pain in sickle cell disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2020;2020:562-569.
3. Fontalis A, Hughes K, Nguyen MP, Williamson M, Yeo A, Lui D, Gelfer Y. The challenge of differentiating vaso-occlusive crises from osteomyelitis in children with sickle cell disease and bone pain: A 15-year retrospective review. *J Child Orthop.* 2019;13:33-39.
4. Thanni LOA. Bacterial osteomyelitis in major sickling haemoglobinopathies: geographic difference in pathogen prevalence. *Afr Health Sci.* 2006;6:236-239.
5. Vanderhave KL, Perkins CA, Scannell B, Brighton BK. Orthopaedic manifestations of sickle cell disease. *J Am Acad Orthop Surg.* 2018;26:94-101.
6. Hawker H, Neilson H, Hayes RJ, Serjeant GR. Haematological factors associated with avascular necrosis of the femoral head in homozygous sickle cell disease. *Br J Haematol.* 1982;50:29-34.
7. Adekile AD, Gupta R, Yacoub F, Sinan T, Al-Bloushi M, Haider MZ. Avascular necrosis of the hip in children with sickle cell disease and high Hb F: magnetic resonance imaging findings and influence of α -thalassemia trait. *Acta Haematol.* 2001;105:27-31.
8. Adesina OO, Neumayr LD. Osteonecrosis in sickle cell disease: an update on risk factors, diagnosis, and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2019;2019:351-358.
9. Adesina O, Brunson A, Keegan TH, Wun T. Osteonecrosis of the femoral head in sickle cell disease: prevalence, comorbidities, and surgical outcomes in California. *Blood Adv.* 2017;1:1287-1295.
10. Aguilar C, Vichinsky E, Neumayr L. Bone and joint disease in sickle cell disease. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2005;19:929-941.



11. Mitchell DG, Steinberg ME, Dalinka MK, Rao VM, Fallon M, Kressel HY. Magnetic resonance imaging of the ischemic hip: alterations within the osteonecrotic, viable, and reactive zones. *Clin Orthop Relat Res.* 1989;60:77.
12. Vanderhave KL, Perkins CA, Scannell B, Brighton BK. Orthopaedic manifestations of sickle cell disease. *J Am Acad Orthop Surg.* 2018;26:94-101.
13. Resar LM, Oliva MM, Casella JF. Skull infarction and epidural hematomas in a patient with sickle cell anemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1996;18:413-415.
14. Sokol JA, Baron E, Lantos G, Kazim M. Orbital compression syndrome in sickle cell disease. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2008;24:181-184.
15. Ganesh A, William RR, Mitra S, Yanamadala S, Hussein SS, Al-Kindi S, Zakariah M, Al-Lamki Z, Knox-Macaulay H. Orbital involvement in sickle cell disease: a report of five cases and review literature. *Eye.* 2001;15:774-780.
16. Yawn BP, Buchanan GR, Afeniyi-Annan AN, Ballas SK, Hassell KL, James AH, Jordan L, Lanzkron SM, Lottenberg R, Savage WJ, Tanabe PJ, Ware RE, Murad MH, Goldsmith JC, Ortiz E, Fulwood R, Horton A, John-Sowah J. Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. *JAMA.* 2014;312:1033-1048.
17. Vanderhave KL, Perkins CA, Scannell B, Brighton BK. Orthopaedic manifestations of sickle cell disease. *J Am Acad Orthop Surg.* 2018;26:94-101.
18. Neumayr LD, Aguilar C, Earles AN, Jergesen HE, Haberkern CM, Kammen BF, Nancarrow PA, Padua E, Milet M, Stulberg BN, Williams RA, Orringer EP, Graber N, Robertson SM, Vichinsky EP; National Osteonecrosis Trial in Sickle Cell Anemia Study Group. Physical therapy alone compared with core decompression and physical therapy for femoral head osteonecrosis in sickle cell disease: results of a multicenter study at a mean of three years after treatment. *J Bone Joint Surg Am.* 2006;88:2573-2582.
19. Martí-Carvajal AJ, Sola I, Agreda-Pérez LH. Treatment for avascular necrosis of bone in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;CD004344.
20. Daltro GC, Fortuna V, de Souza ES, Salles MM, Carreira AC, Meyer R, Freire SM, Borojevic R. Efficacy of autologous stem cell-based therapy for osteonecrosis of the femoral head in sickle cell disease: a five-year follow-up study. *Stem Cell Res Ther.* 2015;6:110.
21. Piuze NS, Chahla J, Jiandong H, Chughtai M, LaPrade RF, Mont MA, Muschler GF, Pascual-Garrido C. Analysis of cell therapies used in clinical trials for the treatment of osteonecrosis of the femoral head: a systematic review of the literature. *J Arthroplasty.* 2017;32:2612-2618.



22. Guerin G, Habibi A, Hernigou P, Zilber S. Core decompression with autologous bone marrow aspirate injection in humeral head osteonecrosis in adults with sickle cell disease. *Int Orthop*. 2021;45:1257-1261.
23. Osunkwo I. An update on the recent literature on sickle cell bone disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2013;20:539-546.
24. Sarrai M, Duroseau H, D'Augustine J, Moktan S, Bellevue R. Bone mass density in adults with sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2007;136:666-672.
25. Buisson AM, Kawchak DA, Schall JI, Ohene-Frempong K, Stallings VA, Leonard MB, Zemel BS. Bone area and bone mineral content deficits in children with sickle cell disease. *Pediatrics*. 2005;116:943-949.
26. Sadat-Ali M, Al-Elq AH, Sultan O, Al-Turki H, Bukhari R, Al-Mulhim F. Low bone mass due to sickle cell anemia: is it becoming a real issue? *West Afr J Med*. 2008;27:218-223.
27. Sultan AA, Mohamed N, Samuel LT, Chughtai M, Sodhi N, Krebs VE, Stearns KL, Molloy RM, Mont MA. Classification systems of hip osteonecrosis: an updated review. *Int Orthop*. 2019;43:1089-1095.

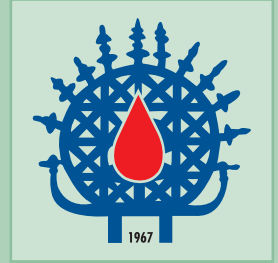
ORAK HÜCRELİ ANEMİ
TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2024

ORAK HÜCRE
HASTALIĞININ
KARDİYOVASKÜLER
KOMPLİKASYONLARI

Yazar:
Hakan Özdoğu

VI.
BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





Giriş

Orak hücre hastalığı (OHH), en yaygın kalıtsal kan hastalıklarından biri olup küresel bir sağlık sorunudur. Hemoglobinin (HbS), akut mikrovasküler oklüzyonun tekrarlayan atakları ve kronik hemolitik anemilere yol açarak birden fazla organda ilerleyici semptomatik hasara neden olabilir. Güncel olarak, OHH, çocukluk çağındaki sağkalımın artmasıyla, yetişkinlerde, kalp ve akciğerler de dahil olmak üzere birden fazla organı etkileyen, kronik dejeneratif bir hastalığa dönüşmüştür. Kardiyomiyopati, diyastolik disfonksiyon, pulmoner hipertansiyon (PH) ve ani kardiyak ölüm dahil olmak üzere kardiyopulmoner komplikasyonlar, morbidite ve mortalitenin en yaygın nedenleridir. OHH ile ilişkili kardiyovasküler problemlerin göz önünde tutulması, kardiyak komplikasyonların fark edilmesi ve erken tanısı, önleyici tedavi planı için önemlidir.

Kardiyovasküler Patofizyoloji

Orak hücre hastalarında kardiyak sorunlar, anemiden ve HbS polimerizasyonunun etkilerinden kaynaklanır. Kronik anemi, kanın oksijen taşıma kapasitesini azaltır ve ağırlıklı olarak daha büyük bir atım hacmi yoluyla kardiyak çıktıda (CO) artışa neden olur. Periferik kan akışını iyileştirmek için periferik vasküler genişleme başka bir düzeltici mekanizmadır. Yüksek kardiyak debi ve düşük sistemik vasküler direnç, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonuna, böbrek tarafından tuz ve su tutulmasına ve hacim aşırı yüklenmesine neden olur. Kronik hacim aşırı yüklenmesi, tüm kalp odacıklarının genişlemesine yol açar ve artan duvar stresine yanıt olarak eksantrik hipertrofi gelişir. Hacim aşırı yüklenmesi, kalp kapak hastalığında görüldüğü gibi uzun yıllar boyunca iyi tolere edilebilir, ancak OHH, artan venöz dönüş, artan dolum basınçlarına ve "yüksek debili kalp yetmezliği sendromuna" yol açabilir.

Tekrarlayan vazo-oklüzyon ve devam eden hemoliz sonucu, serbest HbS'nin sürekli salınımı, nitrik oksit biyoyararlanımını tüketir, nötrofilleri,



trombositleri ve vasküler endoteli de içeren çoklu patofizyolojik faktörleri tetikleyen bir proenflamatuvar aktivite kaskadını başlatır ve sonuçta OHH'deki kronik organ hasarının altında yatan vasküler endotel disfonksiyonuna neden olur. Mikrovasküler dolaşımın tekrarlayan akut tıkanıklıkları, kronik vaskülopatiyeye ve birden fazla organda mikro-enfarktüslerle yol açabilir.

Ayrıca, kronik transfüzyon tedavisi gören OHH hastalarında karaciğerde demir yüklenmesi gelişebilir; ancak hastaların küçük bir kısmında miyokard dokusunda demir birikimi de tespit edilebilir. Miyokardiyal demir birikimi T2* manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile görüntülenebilir. Bu, doğrudan sistolik ve diyastolik disfonksiyon, aritmiler ve diğer kardiyak komplikasyonlarla ilişkilidir. Belirtilen çoklu mekanizmalar nedeniyle, yüksek kardiyak debi, hacim aşırı yüklenmesi ve nispeten artmış sistemik basınçlar (artmış pulmoner vasküler direnç olmadığında) PH'ye yol açabilir. Ayrıca, intravasküler hemoliz, pulmoner vasküler damarlanma boyunca vaskülopatiyeye katkıda bulunarak, pulmoner arterlerde ve venlerde intimal kalınlaşmaya neden olur. Kronik hipoksi, pulmoner tromboembolizm ve OHH ile ilişkili akciğer hasarı (örneğin; akut göğüs krizleri) gibi diğer patolojiler de olası diğer faktörlerdendir.

1. Kardiyak Komplikasyonlar

Kalp yetmezliği, OHH hastalarında reolojik kardiyomiyopatinin nadir görülen bir komplikasyonudur. Eşlik eden PH, böbrek yetmezliği ve kronik karaciğer hastalığı, mortalitenin anlamlı öngörücüleridir.

A. Klinik Bulgular

Hastaların çoğunda sol ventrikül (LV) ve sağ ventrikül (RV) sistolik fonksiyonu korunur. Hastaların yaklaşık %9'unda, LV ejeksiyon fraksiyonu (EF) %55'lik normal eşik değerinin altına düşer ve diğer kardiyovasküler durumlarla tutarlı olarak bu durum, daha yüksek mortalite ile ilişkilidir. RV disfonksiyonu da nadirdir, ancak kardiyak MRG çalışmaları RVEF'nin kontrol gruplarından daha düşük olduğunu göstermiştir. LV sistolik fonksiyonunun aksine, LV diyastolik fonksiyonu OHH'de



sıklıkla anormaldir. Hastaların yaklaşık dörtte birinde diyastolik disfonksiyon olduğu bulunmuştur. Diyastolik disfonksiyon, ileri yaş, artmış kan basıncı, kreatinin ve düşük HbS seviyesi ile ilişkilidir. Sol atriyum boyutu, diyastolik disfonksiyonun şiddeti ve süresinin iyi bir belirteci olarak kabul edilmektedir. OHH hastalarında obstrüktif aterosklerotik koroner arter hastalığı nadirdir, ancak akut oraklanma atağı sırasında göğüs ağrısı ortaya çıkabilir. Genç yaş ve yüksek metabolik talep nedeniyle düşük kolesterol seviyeleri, aterosklerotik hastalığın gelişmesini önler. Vazo-oklüzif krizler sırasında troponin seviyesindeki yükselme, miyokardiyal hasarı gösterir. OHH'de otonomik nöropati ile ilişkili anormalliklerle ilgili kanıtlar bulunmaktadır. Kalp hızı değişkenliği, kardiyak otonomik nöropatinin bir ölçüsüdür. Kalp atım hızındaki normal değişkenlik dengeli bir sempatik ve parasempatik yanıtı yansıtırken, klinikle uyumsuz düşük RV hızı, bozulmuş otonomik nöropatiyi yansıtır. Elektrokardiyografik değerlendirmede uzun QTc aralığı, ani mortalite ile ilişkilidir ve anormal miyokardiyal fonksiyonu olan hastalarda aritmilerin meydana gelme olasılığı daha yüksektir.

B. Komplikasyonların Tanısı

Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin diyastolik fonksiyon değerlendirmesine ilişkin güncel kılavuzlarında, korunmuş LV fonksiyonu olan hastalarda dört temel parametre (e' hızı, E/e' oranı, TVR hızı ve LA hacmi) bulunur. E/e' oranı genellikle LV dolum basıncını non-invaziv olarak değerlendirmek için kullanılsa da, yüksek kardiyak debi ve hacim aşırı yüklenmesi durumu OHH popülasyonunda doğrulanmamıştır. Sol atriyum boyutu, OHH'de diyastolik fonksiyonun güvenilir bir ölçüsü değildir çünkü tüm kardiyak odacıklar anemi nedeniyle genişlemiştir ve artmış TVR hızı için çeşitli etkenler olabilir. Bu nedenle, OHH'de diyastolik fonksiyonun değerlendirilmesi birçok etken nedeniyle karmaşıktır. Sonuç olarak, yüksek LV dolum basınçlarından şüpheleniliyorsa, sağ kalp kateterizasyonu ile invaziv ölçüm gereklidir.



Mikrovasküler oklüzyon, OHH'nin doku hasarından ve klinik bulgulardan sorumlu olsa da, değerlendirme için mikrodakiler kan akımı ölçümü gereklidir. Pratikte zor olmakla birlikte, günümüzde nükleer [pozitron emisyon tomografisi bilgisayarlı tomografi (PET/BT)] ve kardiyak MRG ile iskemiyle uyumlu sabit ve geri döndürülebilir defektler gösterilebilir.

Kardiyak demir birikimi, yalnızca uzun süreli yüksek karaciğer demir konsantrasyonu ve transferine bağlı olmayan demirin varlığında gelişir. Akut faz belirteci olan ferritin, OHH'de demir birikiminin iyi bir belirteci değildir, ancak erişilebilirlik açısından serum ferritini ve transferin saturasyonu, yoğun transfüzyon yapılan hastalarda tarama için değerlidir. Kardiyak MR, miyokardiyal demir yüklenmesinin tanısı için altın standart olmaya devam etmektedir.

C. Komplikasyonların Yönetimi

Orak hücre hastalığı olan bireylerde kardiyak komplikasyonların yönetimi, özel tedavi gereksinimlerini dikkate alarak dikkatlice planlanmalıdır. Akut kalp yetmezliği durumunda, destekleyici bakım ve loop diüretikleri, sıvı birikimini gidermeye yönelik temel yaklaşımlar arasındadır. Ayrıca, beta blokerler, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve mineralokortikoid reseptör antagonistleri gibi kronik kalp yetmezliği tedavileri, kanıt düzeyleri sınırlı olsa da, genellikle uygulanmaktadır.

OHH hastalarında kalp yetmezliği, hem sistolik hem de diyastolik disfonksiyon şeklinde ortaya çıkabilir. Bu hastalar genellikle hastaneye yatış gerektiren ciddi kalp yetmezliği semptomlarıyla başvururlar. Mevcut yönetim stratejileri şunları içerir:

Hidroksikarbamid Terapisinin Optimizasyonu: OHH tedavisinde hidroksikarbamid kullanımı, hemoglobin seviyelerini iyileştirerek kardiyak yükü azaltabilir.

Sıvı Durumunun İzlenmesi: Dehidratasyon ve sıvı yüklenmesini önlemek için dikkatli sıvı yönetimi gereklidir.



Kan Değişimi ve Transfüzyon: Gerekli durumlarda kan transfüzyonu veya değişimi, anemiyi düzeltmek ve kalp üzerindeki stresi azaltmak için değerlendirilebilir.

Demir Birikimi Yönetimi: Demir birikimi tedavisinde, demir şelasyon tedavisi, MRG'de T2* düzeylerinin <20 milisaniye olduğu durumlarda başlatılmaktadır. Ancak, son çalışmalarda kalıcı miyokardiyal hasarı önlemek amacıyla daha yüksek T2* düzeylerinde de tedavi önerilmektedir.

Kök hücre nakli ve gen terapisi gibi yenilikçi yaklaşımlar, erken kardiyak hasarın tespitinin önemini vurgulamaktadır. Etkin bir tedavi için, her hasta için özelleştirilmiş multidisipliner bir yaklaşım (kardiyolog, hematolog, tıbbi görüntüleme uzmanı vb.) gereklidir. Bu şekilde, OHH'ye bağlı kardiyak komplikasyonların yönetimi daha başarılı hale getirilebilir.

2. Pulmoner Vasküler Komplikasyonlar

Orak hücre hastalarının pulmoner komplikasyonları arasında akut göğüs sendromu, alt solunum yolu hastalığı, uykuda solunum bozukluğu ve pulmoner vasküler komplikasyonlar bulunur.

A. Klinik Bulgular

TVR hızının ekokardiyografi değerlendirmesini kullanan çalışmalar, hastaların yaklaşık üçte birinin $\geq 2,5$ m/s'lik bir tepe hızına sahip olduğunu ve bunun ölüm riskinin artmasıyla güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir. Çalışmaların bir meta-analizi bu ilişkiyi doğrulamış olup, TVR hızı artmış hastaların daha kısa bir egzersiz süresine ve yaklaşık 5 kat daha yüksek bir ölüm riski oranına sahip olduğunu göstermiştir. Ekokardiyografide artmış pulmoner basınçları olan OHH hastaları, pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH), pulmoner venöz hipertansiyon veya her ikisinin bir kombinasyonuna sahip olabilir. Artan pulmoner basınçların çok faktörlü mekanizmaları nedeniyle, Dünya Sağlık Örgütü'nün OHH'ye bağlı PH sınıflandırması artık bunu diğer hematolojik bozukluklarla birlikte grup 5 kategorisine ayırmıştır. Yüksek pulmoner basınçları olan hastaların yaklaşık yarısının sol kalp hastalığı ve yüksek



LV dolum basıncı nedeniyle pulmoner venöz hipertansiyona, diğer yarısının ise PAH'ye sahip olduğu gösterilmiştir. Hastaların küçük bir kısmında hem pulmoner venöz hem de PAH birlikte olabilir. Bu nedenle, $\geq 2,5$ m/s'lik yüksek bir TVR hızı, OHH hastalarında hem kardiyak hem de pulmoner uç organ tutulumunu yansıttığı için kötü bir prognoz göstergesi olarak düşünülmelidir.

OHH hastaları, hiperkoagülabilité durumları nedeniyle venöz tromboembolizm (VTE) açısından yüksek risk altındadır. Derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli (PE) giderek daha ciddi komplikasyonlar olarak kabul edilmektedir. Çalışmalar, VTE insidansının %11-13 olduğunu, yarısının PE ve/veya DVT, dörtte birinin izole alt ekstremite DVT ve dörtte birinin izole üst ekstremite DVT olarak ortaya çıktığını göstermiştir.

B. Komplikasyonların Tanısı

Pulmoner basınçların invaziv olmayan değerlendirmesi, daha yüksek mortalite riski olan orak hücre hastalarını belirleyebilse de, PH'yi teşhis etmek için sağ kalp kateterizasyonu gereklidir. PAH; ortalama pulmoner arter basıncı ≥ 25 mmHg, LV son diyastolik basıncı ≤ 15 mmHg ve pulmoner vasküler direnç değeri ≥ 3 Wood birimi olarak tanımlanır, bu da prekapiller pulmoner basınçlarda bir artışı gösterir. Bu etki, ilerleyici sağ kalp yetmezliğine ve azalmış egzersiz kapasitesine yol açar. Sağ kalp kateterizasyonu çalışmaları, hastaların yaklaşık %10'unun ortalama pulmoner arter basıncı (MPAP) ≥ 25 mmHg ile PH'nin orijinal tanımına uyduğunu bulmuştur. Orak hücre hastalarında yüksek mortalite oranlarına rağmen, dinlenme durumunda pulmoner basınçlarda yalnızca hafif-orta yükselmeler görülmüştür. Egzersiz gibi kardiyopulmoner stres kaynaklarının pulmoner basıncı artırdığı bilinmektedir. Bu nedenle, pulmoner basınçları akut olarak artırabilen ve sağ kalp fonksiyonunu bozabilen diğer nedenlerin etkisi önemlidir. Vazo-oklüzif krizler sırasında incelenen hastalarda, TVR hız artışı ve kardiyak biyobelirteçlerdeki yükselme izlenir. Pulmoner basınçlardaki bu akut yükselmeler, akut ve kronik sağ kalp yetmezliği yoluyla OHH hastalarında morbidite



ve mortaliteye katkıda bulunabilir ve kor pulmonale sıklıkla görülür. Doğrulanmış bir kan biyobelirteci, ayrıca pulmoner vasküler hastalık hakkında önemli tanı ve prognoz bilgisi sağlayabilir. N-terminal (NT) pro-beyin natriüretik peptidi (proBNP), oda genişlemesinden kaynaklanan gerilmeye yanıt olarak kardiyomiyositler tarafından salgılanır. ≥ 160 pg/mL'lik bir NT-proBNP düzeyi, PH riski daha yüksek, egzersiz kapasitesi daha kötü olan hastaları belirler ve bağımsız bir mortalite öngörücüsüdür. NT-proBNP'deki artışla birlikte TVR hızının ≥ 3 m/s artması, en yüksek ölüm riskine sahip hastaları tanımlamaktadır. NT-proBNP seviyelerindeki yükselmeler başlangıçta PH bağlamında incelenmiş ve sağ kalp genişlemesinden kaynaklandığı varsayılmış olsa da, kalp yetmezliği hastalarında NT-proBNP'deki yükselmelerin sol kalp ve/veya sağ kalp genişlemesinden kaynaklanabileceği iyi bilinmektedir. Yukarıda TVR hızı için tartışıldığı gibi, NT-proBNP seviyesi sol taraflı ve/veya sağ taraflı kardiyak odacık tutulumunu yansıttığı için değerli bir biyobelirteçtir. NT-proBNP birincil olarak böbrek tarafından temizlendiğinden, orak hücre hastalarında sıklıkla görülen böbrek yetmezliğinde yanlış bir şekilde yükselebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Sağ kalp kateterizasyonu yapılan 84 erişkin orak hücre hastasında NIH'de; TRV 2,5-2,9 m/sn olanlarda pulmoner HT prevalansı %39, ≥ 3 olanlarda ise %77 olarak tespit edilmiştir. TVR, NT-proBNP seviyesi ve 6 metre yürüme testi birlikte değerlendirildiğinde, PH tanısında pozitif prediktif değer artmıştır.

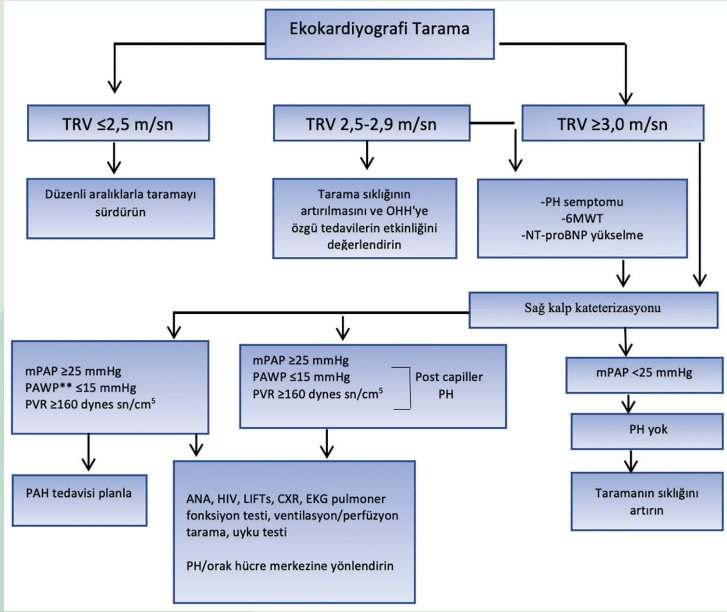
Orak hücre hastalarında VTE şüphesi olduğunda, ventilasyon/perfüzyon testi, bilgisayarlı tomografi anjiyografisinden (BTA) daha üstündür ve dikkate alınmalıdır. Bu hastalarda tanı, kronik bazal yükselmeler ve BTA'da görülen in situ pulmoner trombozun yüksek prevalansı nedeniyle D-dimer düzeylerinin kullanılamaması nedeniyle sınırlıdır.

C. Komplikasyonların Yönetimi

Amerikan Torasik Derneği tarafından OHH hastalarında PH yönetimi için geliştirilen kılavuz (Şekil 1), TVR hızını değerlendirmek için tüm yetişkin hastalarda bir temel tarama ekosunu önermektedir. TVR hızı



$\geq 2,5$ m/s ise, NT-proBNP ve 6 dakikalık yürüme testi ile daha fazla risk sınıflandırılması önerilir. TVR hızı ≥ 3 m/s ve semptomları, sağ kalp anormalliklerine dair kanıtları veya diğer yüksek risk özellikleri olan hastalar için sağ kalp kateterizasyonu önerilmektedir. Hastaların ayrıca PH'nin diğer etiyolojilerini ekarte etmek için pulmoner fonksiyon testleri, ventilasyon/perfüzyon taramaları veya uyku çalışmaları ile değerlendirilmesi gerekir. Yüksek TRV veya PH'li OHH hastaları genellikle vazo-oklüzif olayların ve akut göğüs sendromunun insidansını azaltmak için agresif hidroksiüre ile tedavi edilir ve küçük bir kohort çalışması kronik transfüzyon tedavisinin oksijen taşıma kapasitesini artırdığını, hemolitik anemiyi en aza indirdiğini ve benzer faydalar sağladığını bildirmiştir. Kateterizasyonla tanımlanmış PAH olan hastalarda, OHH ile ilişkili bakımı en üst düzeye çıkardıktan sonra endotelin reseptör blokerleri, prostanoidler ve diğer grup 1 PAH ilaçları düşünülebilir. Fosodiesteraz-5 inhibisyonu, OHH hastalarında randomize kontrollü bir çalışmada incelenen tek ilaç sınıfıdır.



Şekil 1. Hipertansiyon yönetimi işlem basamakları

*Altı dakika yürüme testi (6MWT), **PAWP; Pulmoner arteriyel wedge basıncı

Amerikan Torasik Derneği tarafından OHH hastalarında pulmoner hipertansiyon yönetimi için geliştirilen kılavuzdan modifiye edilmiştir.

OHH'deki VTE için yönetiminde genel popülasyon için klinik yönergeleri takip edilmesi, ancak oral antikoagülanların doz ayarı için böbrek fonksiyonunun daha dikkatli değerlendirilmesi gerekmektedir.

Sonuç

HbS polimerizasyonunun ve oraklanmanın birincil olayından kaynaklanan mikrovasküler zararlanma ve vaskülopati, çok sayıda organ sisteminde ortaya çıkar ve kalp, akciğerler ve damar sisteminin dahil olması, bu durumun morbiditesini ve mortalitesini önemli ölçüde etkiler. Güncel olarak, tedavi seçenekleri hidroksiüre, kan



transfüzyonu ve kan değişimidir. Hidroksiüre, HbSS hastalarında vazo-oklüzif atakların sıklığını azaltarak hastaneye yatışları azaltır ve sağkalımı artırır. Ancak, hidroksiürenin uç organ hasarının ilerlemesini engelleyememektedir. Kırmızı kan hücresi değişimi de OHH'nin akut ve kronik komplikasyonları için giderek daha fazla kullanılmaktadır; ancak tedavinin kardiyovasküler etkileri büyük ölçüde bilinmemektedir. Hematopoietik kök hücre nakli ve gen terapisi gibi yeni tedaviler, OHH'deki altta yatan defekti düzeltmek için umut vaat etmektedir. Kök hücre nakli yapılan hastalarda, nakil sonrası ilk yılda önemli kardiyak iyileşmeler bildirilmiş olsa da, hastaların bir kısmında kardiyak problemler devam etmiştir ve bu da uç organ hasarının genellikle geri döndürülemez olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, erken teşhis ve tedavi kritik öneme sahip olmaya devam etmektedir.

Kaynaklar

1. Gladwin MT. Cardiovascular complications in patients with sickle cell disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017;2017:423-430.
2. Sachdev V, Rosing DR, Thein, SL. Cardiovascular complications of sickle cell disease. *Trends Cardiovasc Med*. 2021;32:187-193.
3. Liem R I, Lanzkron S, Coates D, DeCastro L, Desai AA, Ataga KI, Cohen RT, Haynes J, Osunkwo I, Lebensburger JD, Lash JP, Wun T, Verhovsek M, Ontala E, Blaylark R, Alahdab F, Katabi A, Mustafa RA. American Society of Hematology 2019 guidelines for sickle cell disease: cardiopulmonary and kidney disease. *Blood Adv*. 2019;3:3867-3897.
4. Özdoğu H, Boğa C. Hematopoietic stem cell transplantation in adult sickle cell disease: problems and solutions. *Turk J Haematol*. 2015;32:195-205.

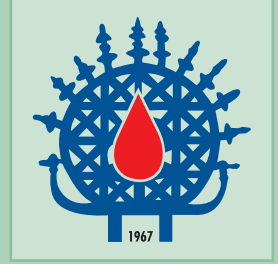
ORAK HÜCRELİ ANEMİ
TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2024

ORAK HÜCRELİ ANEMİDE SEREBROVASKÜLER HASTALIK VE RETİNOPATİ

Yazar:
Göksel Leblebisatan

VII. BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





1. Orak Hücreli Anemide Serebrovasküler Hastalık

Dünya üzerinde klasik dağılımı Afrika, Hindistan ve Akdeniz olarak tarif edildiği bir süreçten göçmenler aracılığıyla Amerika, Avrupa'da dahi ciddi sayıda hasta popülasyonlarına ulaşılan orak hücre anemisinin (OHA) tedavisindeki son gelişmeler morbidite ve mortalitenin azalması ile sonuçlanarak hastalık seyrini geliştirmeye devam etmektedir. Klinik ilerlemelerin başında bu hastalık neticesinde ortaya çıkan komplikasyonlara ait morbidite ile mücadele son yıllarda önemli klinik araştırmaların ana konusudur ve bunların içinde önemli yer tutanlardan bazıları merkezi sinir sistemi (MSS) yaralanmalarını önlemeye odaklanmıştır.

OHA olan hastaların genellikle yaşadıkları MSS komplikasyonları arasında sessiz serebral infarktlar (küçük, asemptomatik felçler), iskemik felçler ve bilişsel bozukluklar bulunur. Kronik baş ağrıları ve artmış nöbet riski de yaygındır. Düzenli taramalar, hidroksiüre tedavisi ve kan transfüzyonları bu komplikasyonları etkili bir şekilde yönetmeye ve önlemeye yardımcı olabilir.

A. Baş Ağrısı

OHA hastalığı olan bireylerin üçte birinden fazlası en az haftada bir baş ağrısı şikayeti yaşamaktadır ve baş ağrısı bu hastalarda yaygın bir şikayettir. Her ne kadar bu hastalarda görülen baş ağrısı nedenleri toplumda görülen sık etiyolojiler ile uyumlu gerginlik ve migren kökenli olsa da; obstrüktif uyku apnesi, kemik enfarktüsü ve aşırı ilaç kullanımına bağlı baş ağrısı yaşayabilir daha da önemlisi serebral enfarktüs, posterior reversibl ensefalopati sendromu ve moyamoya hastalığı gibi daha ağır klinik nedenlere bağlı baş ağrısı görülebilir.

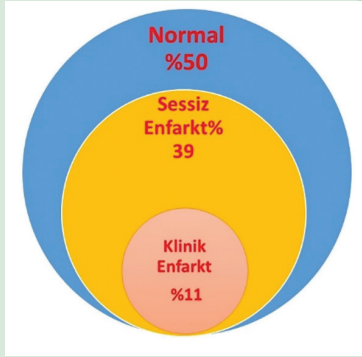
Dirençli ve şiddetli baş ağrısı nedeniyle görüntüleme mümkün olan en kısa sürede yapılmalıdır çünkü subdural, intraparenkimal, subaraknoid veya intraventriküler serebral hemoraji de şiddetli baş ağrısı semptomlarıyla ortaya çıkabilir. Ayrıca akut baş ağrısı bildirilen



hastalarda psödötümör serebri ve venöz sinüs trombozu da tanınmıştır ve dışlanmalıdır.

B. İskemik Enfarkt

Hasta popülasyonunun %90'ından fazlasının mevcut olduğu Sahraaltı Afrika ülkeleri ve Hindistan'da MSS komplikasyonlarına yönelik önleme tedavileri yokluğunda orak hücre hastalarının ilk 18 yaş takiplerinde %50 oranında sessiz ya da semptomatik serebral enfarktüs saptanmıştır (Şekil 1).



Şekil 1. OHA'nın 18 yaş itibarıyla MSS komplikasyonları dağılımı
OHA: Orak hücre anemisi, MSS: Merkezi sinir sistemi

Dünyanın farklı bölgelerde yapılan diğer çalışmalarda ise serebral lezyonların %75 oranında iskemik temelde kalanların ise hemorajik olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte bazı kaynaklara göre 19 yaş altında klinik ya da subklinik olmak üzere serebral komplikasyon prevalansı %11 iken 45 yaşında ise %24'tür.

Ülkemizde yakın zamanda yapılan Adana merkezli çalışmamızda ise HbS değeri yüksekliği ile Hb SS ve HSβ^o genotipinin risk faktörü olarak ortaya çıktığı çocuk, ergen ve genç erişkin yaş grubunda MSS komplikasyonu oranı büyük çoğunluğu sessiz infarktler (Şekil 2) olmak üzere %11 olarak saptanmıştır. Hastalığın göçmen topluluklarda

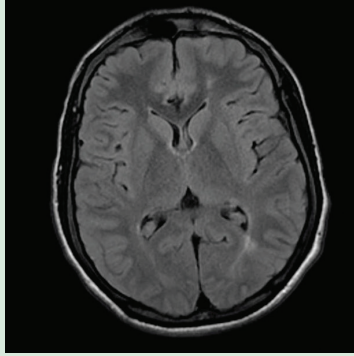


görüldüğü daha kalabalık popülasyonlara sahip ve daha düzenli dağıldığı batı ülkelerinde transkranyal Doppler tarama ve düzenli basit ya da exchange transfüzyon tedavilerinin yaygınlaşmasıyla bazı çalışma sonuçlarına göre bu komplikasyonlar 10 kata kadar azaltılabilmektedir. Bu da çalışmamızdaki daha düşük prevalans ile uyumlu olup hastalarımızın yaş grubunun daha küçük yaşları da kapsayan heterojen bir grup olmasının yanında mevcut önleyici tedavilerin yoğunlaşmasının da bir sonucu olduğunu göstermektedir.

Yaş küçüldükçe özellikle infantlarda serebrovasküler olay fokal güçsüzlüklerle ortaya çıkabilir ancak farklı derecelerde koma ya da nöbetler ile daha büyük çocuklara göre daha çok görülürler. Diğer çocuklar ve yetişkinlerde ise genellikle daha fokal bulguları içeren hemiparezi veya afazi veya görme bozukluğu gibi diğer belirtilerle klinik tabloya sahiptir; diğer semptomlar arasında nöbetler, baş ağrısı ve uyuşukluk bulunabilir.

Sessiz serebral enfarktler manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemleri ile tespit edilir ancak nörolojik muayenede anormalliklere neden olmazlar. Bu iskemik lezyonlar gelecekteki bir klinik enfarktüsün gelişmesi veya sessiz enfarktın nüksü, ayrıca geçici iskemik atak (TIA) ve gelecekteki hemorajik inme ile ilişkilidir ve ayrıca hafif zeka geriliğine neden olmaktadır.

Serebral sessiz enfarktın en doğru tanımlaması Casella ve arkadaşlarının "The Silent Cerebral Infarct Trial (SITrial)" çalışmalarında belirtmiş oldukları klinik bulguların yokluğunda MRG'de T2 ağırlıklı görüntülerde en az 2 kesitte (aksiyel ve koronal) saptanan ve en uzun çapı 3 mm ve üzerinde olan lezyonlar (Şekil 2) olarak belirtilmiştir.



Şekil 2. Hastamızda görülen sol frontal ve parietal beyaz cevherde serebral sessiz enfarkt

Dünya Sağlık Örgütü'nün klinik inme olarak tanımladığı tablo ise, 24 saatten uzun süren odaklanmış nörolojik bozukluktur. Klinik olarak, TIA'lar, akut nörogörüntüleme anormallikler gösterebilse bile, bir günden daha kısa süren odaksal nörolojik bozukluklar olarak tanımlanmaktadır.

İskemik inmede klinik tablo genellikle hemiparezidir ve daha sonra profilaksi yapılmazsa olguların %67'sinde tekrarlar. İlk 10 yaşta daha yüksek oranlarda seyreden inme insidansı 20-29 yaş arasındakilerde en düşük noktasına düşer; ancak daha sonra 35 yaşından sonra zirveye ulaşır. Çocuklarda inme prevalansı tanının gecemesine neden olan riskler ile artmaktadır. Bu nedenle, yenidoğan taraması ile akut anemi ve enfeksiyon gibi eşlik eden hastalıklardan kaçınmak inme riskini azaltabilir. Pediatrik hastalarda, *Haemophilus influenzae* ve *Streptococcus pneumoniae*'ya bağlı menenjit, inme ile ilişkili olabilir. Küçük bebekler için penisilin profilaksisi başlatıldıktan ve bundan kısa bir süre sonra *Haemophilus influenzae* ve *Streptococcus pneumoniae*'ya karşı aşılama başlatılmasını takiben çocuklarda felç insidansının azaldığı ayrıca ölüm oranında düşüşle bağlantılı olduğuda görülmüştür.

Amerikan Hematoloji Grubu'nun 2020 yılında yayınladığı rehberde göre düşük-orta ve yüksek gelirli ortamlarda yaşayan OHA'lı çocuklarda



birincil felç önlemek için orta düzeyde kesinliğe sahip güçlü bir öneri olarak Hb SS ve HbS β^0 hastalarında yıllık transkranyal Doppler taraması önerilmektedir. Anormal TCD hızlarına sahip olan HbSS veya HbS β^0 talasemisi olan 2-16 yaş arası çocuklar için, ASH kılavuz paneli, inme riskini azaltmak için maksimum HbS seviyelerini %30'un altında tutma ve hemoglobin seviyelerini >9,0 g/dL'de tutma hedefiyle en az bir yıl boyunca düzenli kan transfüzyonu yapılmasını ve genellikle her 3-4 haftada bir düzenli kan transfüzyonu tedavisini (hiç transfüzyon yapılmamasına kıyasla) önermektedir. HbSC haricindeki birleşik heterozigot HbS ağırlıklı hastalarda ya da HbS β^+ hastalarında bu önerinin keskinliği çok daha düşüktür. En az 1 yıldır transfüzyon tedavisi gören ve transfüzyonu durdurmak isteyen OHA'lı (2-16 yaş arası) ve anormal TCD sonuçları olan çocuklar için, beyin MRG ve MR anjiyografisi ile yapılan klinik deneme risk skorlamasına göre ASH kılavuz paneli, maksimum tolere edilen dozda hidroksiüre tedavisinin düzenli kan transfüzyonlarının yerine geçebileceğini önermektedir.

C. Hemorajik İnme

Serebrovasküler olaylar içerisinde iskemik inmeye göre daha düşük oranlarda olsada ciddi sayıda klinik intrakranial kanama (ICH) olguları da bu hastalarda yaş ilerledikçe karşımıza çıkmaktadır. ICH'nin sunumu öncelikle hematomun büyüklüğüne, anatomik lokasyonuna ve hemorajinin ventriküllere uzanıp uzanmadığına bağlıdır. Tipik bulgular arasında hızlı başlayan nörolojik disfonksiyon ve baş ağrısı, kusma ve bilinç düzeyinde azalma gibi artmış intrakranial basınç belirtileri bulunur. Büyük hacimli hemorajisi olan hastalarda stupor veya koma tipiktir.

Hastanın başvurusunu takiben acilen görüntüleme yapılmalı ve ileri tedaviler beyin cerrahi birimi konsültasyonu ile birlikte planlanmalıdır. Kafa içi basınç artışı ya da kanamaya devam eden bir anevrizma cerrahi girişimi gerektirebilir.

Hastaların acil değerlendirmeleri ve stabilizasyonunu tamamladıktan sonra antiagregan ve antikoagulan tedavileri gözden



geçirilerek ara verilmelidir. Bu kararda devam etmenin getireceği faydalar bazı özel koşullar için göz önünde bulundurulmalıdır. Enfarkt zemininde kanama ya da sinüs trombozuna sekonder gelişen kanamalarda fayda-zarar oranı klinik olarak hasta bazlı düşünülmeli ve tedaviye ona göre karar verilmelidir. Bazı şartlarda kliniğin şiddetine göre verilen tedavinin etkisinin hızlı bir şekilde geri döndürülmesini gerekebileceğinden destek tedaviler ve diğer ilaçlar tedavide kullanılabilir. Nadiren görülsede trombositopenik hastalarda transfüzyon gereklidir.

Subaraknoid kanama (SAH) kliniğinde özellikle anevrizmal SAH'nin birincil semptomu, kısa süreli bilinç kaybı, mide bulantısı veya kusma ve menenjismus ile ilişkili olabilen veya olmayabilen ani, şiddetli baş ağrısıdır. Belli sayıda SAH, epileptik bulgular ve nöbetleri düşündüren geçici motor veya duyuusal semptomlarla kendini gösterebilir.

D. Serebral Venöz Tromboz

Serebral venöz tromboz oldukça değişken bir klinik sunuma sahiptir, çünkü beraberinde venöz tıkanıklıktan kaynaklanan beyin ödem, venöz enfarktüs veya hemorajik venöz enfarktüs olabilir. Başlangıç akut, subakut veya kronik olabilir. Baş ağrısı (yavaş yavaş, akut veya gök gürültüsü gibi başlayan) en sık görülen semptomdur ve izole intrakranial hipertansiyon sendromunun bir parçası olarak, kusma, papil ödemi ve görme sorunlarıyla birlikte veya bunlar olmadan ortaya çıkabilir. Diğer olgularda baş ağrısına fokal nörolojik defisitler, fokal veya jeneralize nöbetler, papil ödemi ve mental durumda değişiklik veya koma ile ensefalopati eşlik edebilir. Literatürde diğer serebrovasküler komplikasyonlara göre daha nadir mevcut olan serebral venöz tromboz yayınları genel olarak olgu sunumları şeklinde olup genel oran belirleyecek klinik çalışmalara rastlanılmamaktadır.

Yaş, nihai tanıyı tahmin etmede bir nebze yardımcı olabilir. İskemik inme, OHA olan çocuklarda ve ergenlerde hemorajik inmeden daha yaygındır. Hemorajik inme, yetişkinlerde iskemik inmeden daha yaygındır. TIA çocuklarda nadirdir. Ancak, hastalık tanısı alan her yaştan birey bu tanılardan herhangi birine sahip olabilir.



2. Retinopati ve Diğer Göz Komplikasyonları

Vazo-oklüzif olaylar, vücudun tüm damarlarını kapsayabileceğinden gözdeki her damarı da etkileyebilir. Orak hücre göz tutulumu erken evreleri genellikle asemptomatik olup ancak ayrıntılı göz muayenesi yapıldığı takdirde tespit edilebilir. Orak hücreli hemoglobinopatisi olan hastalar, yıllık göz muayenelerine çocukluktan başlayarak yetişkinliğe kadar tabi tutulmalıdır.

Bu hastalarda görme keskinliğinin doğru bir şekilde ölçülmesi, pupiller reaktivitenin değerlendirilmesini, gözün ön yapılarının dikkatli bir şekilde değerlendirilmesini ve genişletilmiş bir pupilla aracılığıyla posterior ve periferik retinanın kapsamlı bir muayenesini içermelidir. Sonraki ve son muayene ise, floresan anjiyografisidir.

Orak hemoglobinopatilerin göz tutulumu klinik görünümleri gözde neovaskülarizasyonun varlığına veya yokluğuna göre gruplandırılır. Bu ayrım klinik olarak önemlidir çünkü retinada yeni kan damarlarının proliferasyonu vitreus hemorajisine ve retina dekolmanına ilerlemeye yatkınlık oluşturan temel biyolojik olaydır.

Proliferatif olmayan göz kompliasyonları; neovasküler olmayan göz bulguları olup, konjonktival vasküler tıkanıklıklar, retinal hemorajiler, retinal pigment değişiklikleri ile iris atrofi, ve optik diskin, makulanın, retinal damarların, koroidin diğer anormalliklerini içermektedir. Bu klinik bulguların hepsi lokal vazo-oklüzif olaylar nedeniyle oluşur ve dilate oftalmoskopide kolayca görülür ancak nadiren görsel sonuçlara sahiptir.

Proliferatif hastalığın patogenezinde periferik retinal arterial tıkanıklıkları olduğu düşünülmektedir. Bu şekilde yeni damar oluşumu ve hastaları vitreus hemorajisi ve retina dekolmanı riskine sokan anormal vasküler değişiklikler oluşmaktadır. Lokal iskeminin, vasküler endotelial büyüme faktörü ve temel fibroblast büyüme faktörü gibi endojen vasküler büyüme faktörlerinin üretimi yoluyla anjiyogenezi tetiklediği varsayılmaktadır.



Proliferatif retinopatinin beş evresinden evre I'de, periferik arterial tıkanıklığı evre II'de, arteriovenöz anastomozların oluşumuyla perfüze ve perfüze olmayan periferik retina arasındaki sınırdaki vasküler yeniden şekillenme, evre III'te, gerçek preretinal neovaskülarizasyon meydana gelir. Evre IV, vitreus kanaması ve evre V, retina dekolmanının varlığıyla tanımlanır. Bu son komplikasyon retinada boşluk oluşumu olsun veya olmasın, kronik genişleyen fibrovasküler retina zarlarının oluşturduğu mekanik çekişin sonucudur.

Çocukları genellikle 10 yaş civarında başlayıp yetişkinliğe kadar her yıl devam eden bir oftalmolojik muayene (örneğin; genişletilmiş muayene) ile değerlendirilmesi önerilmektedir. Tedavi açısından seçenekler değerlendirildiğinde diyabet gibi diğer proliferatif retinopati formlarında kullanılanlara benzer lazer fotokoagülasyon kullanılabilir. İki randomize çalışmada OHA ile ilişkili retinopati olan bireylerde lazer fotokoagülasyonu ile tedavi uygulanmasının koruyucu bir etkisi olduğunu, vitreus hemorajisi insidansında azalma, görmenin daha fazla korunması ve lezyonların gerilemesine doğru bir eğilim olduğu bulunmuş, ancak yeni lezyonların gelişmesini engelleyememiştir. OHA ile ilişkili retinopatiyi önlemede veya tedavi etmede antianjiyojenik tedavi, hidroksiüre ve kronik transfüzyonun rolü henüz belirlenmemiştir.

Kaynaklar

1. Casella JF, King AA, Barton B, White DA, Noetzel MJ, Ichord RN, Terrill C, Hirtz D, McKinstry RC, Strouse JJ, Howard TH, Coates TD, Minniti CP, Campbell AD, Vendt BA, Lehmann H, Debaun MR. Design of the silent cerebral infarct transfusion (SIT) trial. *Pediatr Hematol Oncol.* 2010;27:69-89.
2. Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, Miller ST, Embury S, Moehr JW, Wethers DL, Pegelow CH, Gill FM. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood.* 1998;91:288-294.
3. Bernaudin F, Verlhac S, Arnaud C, Kamdem A, Vasile M, Kasbi F, Hau I, Madhi F, Fourmaux C, Biscardi S, Epaud R, Pondarré C. Chronic and acute anemia and extracranial internal carotid stenosis are risk factors for silent cerebral infarcts in sickle cell anemia. *Blood.* 2015;10:1653-1661.



4. Powars D, Wilson B, Imbus C, Pegelow C, Allen J. The natural history of stroke in sickle cell disease. *Am J Med.* 1978;65:461-471.
5. Nafile Sayman E, Leblebisatan G, Leblebisatan Ş, Bıçakçı YK, Kılınc Y, Barutçu A. Silent cerebral infarct in sickle cell anemia patients of southern Turkey. *Turk J Med Sci.* 2020;50:1887-1893.
6. Enniful-Eghan H, Moore RH, Ichord R, Smith-Whitley K, Kwiatkowski JL. Transcranial Doppler ultrasonography and prophylactic transfusion program is effective in preventing overt stroke in children with sickle cell disease. *J Pediatr.* 2010;157:479-484.
7. Lanzkowski P. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology.* 5th ed. Cambridge, Massachusetts, USA, Elsevier, 2011:200-228.
8. Hebbel RP. Pathobiology of sickle cell disease. *Hematology Basic Principles and Practice.* In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, (eds). 5th ed. Philadelphia, PA, USA, Elsevier Churchill Livingstone, 2009:565-576.
9. Hebbel RP. *Sickle Cell Disease: Basic Principles and Clinical Practice.* New York, NY, Raven Press; 1994.
10. Pryde K, Walker WT, Hollingsworth C, Haywood P, Baird J, Hussey M, Freeman A, Gawne-Cain M, Harms B, Kirkham FJ, Faust SN. Stroke in paediatric pneumococcal meningitis: a cross-sectional population-based study. *Arch Dis Child.* 2013;98:647-649.
11. Gaston MH, Verter JI, Woods G, Pegelow C, Kelleher J, Presbury G, Zarkowsky H, Vichinsky E, Iyer R, Lobel JS, et al. Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia. A randomized trial. *N Engl J Med.* 1986;314:1593-1599.
12. Adams R, McKie V, Nichols F, Carl E, Zhang DL, McKie K, Figueroa R, Litaker M, Thompson W, Hess D. The use of transcranial ultrasonography to predict stroke in sickle cell disease. *N Engl J Med.* 1992;326:605-610.
13. DeBaun MR, Jordan LC, King AA, Schatz J, Vichinsky E, Fox CK, McKinstry RC, Telfer P, Kraut MA, Daraz L, Kirkham FJ, Murad MH. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: prevention, diagnosis, and treatment of cerebrovascular disease in children and adults. *Blood Adv.* 2020;4:1554-1588.
14. Parikh T, Goti A, Yashi K, Gopalakrishnan Ravikummar NP, Parmar N, Dankhara N, Satodiya V. *Pediatric Sickle Cell Disease and Stroke: A Literature Review.* *Cureus.* 2023;15:e34003.
15. Sidani CA, Ballourah W, El Dassouki M, Muwakkit S, Dabbous I, Dahoui H, Al-Kutoubi A, Abboud MR. Venous sinus thrombosis leading to stroke in a patient with sickle cell disease on hydroxyurea and high hemoglobin levels: treatment with thrombolysis. *Am J Hematol.* 2008;83:818-820.



16. Oğuz M, Aksungur EH, Soyupak SK, Yildirim AU. Vein of Galen and sinus thrombosis with bilateral thalamic infarcts in sickle cell anaemia: CT follow-up and angiographic demonstration. *Neuroradiology*.1994;36:155-156.
17. Cao J, Mathews MK, McLeod DS, Merges C, Hjelmeland LM, Luty GA. Angiogenic factors in human proliferative sickle cell retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 1999;83:838-846.
18. Aiello LP. Clinical implications of vascular growth factors in proliferative retinopathies. *Curr Opin Ophthalmol*. 1997;8:19-31.
19. Goldberg MF. Classification and pathogenesis of proliferative sickle retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 1971;71:649-665.
20. Myint KT, Sahoo S, Thein AW, Moe S, Ni H. Laser therapy for retinopathy in sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;12:CD010790.
21. Farber MD, Jampol LM, Fox P, Moriarty BJ, Acheson RW, Rabb MF, Serjeant GR. A randomized clinical trial of scatter photocoagulation of proliferative sickle cell retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1991;109:363-367.

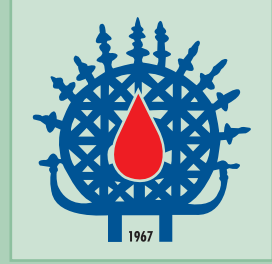
ORAK HÜCRELİ ANEMİ
TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2024

ORAK HÜCRE NEFROPATİSİ VE KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ

Yazar:
Zeynep Karakaş

VIII. BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





Giriş

Orak hücreli anemi, hemoglobin S polimerizasyonu nedeniyle tekrarlayan damar tıkanıklıkları (vazo-oklüzyon) ve kronik hemoliz ile karakterize bir hastalıktır. Bu durum, böbrekler de dahil olmak üzere çeşitli organlarda ilerleyici hasara neden olur. Orak hücre anemisi (OHA) olan hastalar, kronik böbrek hastalığı (KBH) gelişimi açısından yüksek risk altındadır ve son dönem böbrek hastalığına (SDBH) ilerlediğinde mortalite oranı yüksektir.

Orak Hücre Nefropatisi

A. Tanım

Orak hücre nefropatisi (OHN), çocukluk çağında asemptomatik başlayabilen ve KBH'ye ilerleme potansiyeli taşıyan orak hücre hastalığının (OHH) önemli bir komplikasyonudur. OHN, hematüri, hipostenüri, renal papiller nekroz, proteinüri, renal tübüler bozukluklar, akut ve kronik böbrek hasarı, orak hücre glomerülopatisi ve renal medüller karsinomu gibi çeşitli böbrek patolojilerini içerir. OHN, OHH'li çocuklarda erken yaşta başlayabilir ve yetişkinlerde yaygın olarak görülmektedir. Böbrek komplikasyonları ciddi olduğunda, diyaliz veya böbrek nakli ihtiyacı doğabilir.

B. Etiyopatogenez

Oraklaşma: HbS polimerizasyonu nedeniyle renal medulladaki çevresel faktörler (hipoksi, asidoz, hiperosmolalite) nedeniyle kırmızı kan hücreleri oraklaşma eğilimindedir.

İskemik Hasar: Tekrarlayan vazo-oklüzif krizlerden (VOC) kaynaklanan iskemi-reperfüzyon hasarı sonucu ortaya çıkan göreceli renal hipoksi.

Kronik Hemoliz: Endotel disfonksiyonu ve tubuluslarda demir birikimi sonucu proksimal ve distal tubulopati (albüminüri, proteinüri).

Glomerulopati: Endotel hasarı, hiperfiltrasyon, anemi ve medüller iskemi sonucu (albüminüri, proteinüri).



Oksidatif Hasar ve Enflamasyon

Medullada Metabolik Asidoz: Sonucunda idrar konsantrasyon yeteneğinde azalma (nokturi, enürezis, hiposteinüri, çocuklarda 8 aylıktan itibaren) görülebilir.

Papiller Nekroz: Sonucu olarak hematüri.

Genetik Faktörler: MYH9, APOL1 ve HMOX1 varyantları.

Eşlik Eden Hastalıklar: Diyabet ve hipertansiyon, OHN gelişiminde rol oynar.

C. Tanı

Asemptomatik OHA'lı çocuklarda belirgin böbrek fonksiyon bozukluğu (üre, kreatinin yüksekliği) gözlemlenmezken, mikroalbüminüri ve hipostenüri saptanmıştır. Mikroalbüminüri ve böbrek ultrasonunun (US) rutin izlenmesi, pediatrik OHH'lerde böbrek komplikasyonlarının erken tespitine yardımcı olabilir. En sık görülen böbrek komplikasyonları sırasıyla hematüri, proteinüri, glomerüler hiperfiltrasyon, hipostenüri ve glomerüler filtrasyon hızı (GFH) disfonksiyonu olarak belirlenmiştir. Ancak, bu hastalarda akut tübüler asidoz veya hipertansiyon mevcut değildir. Albüminüri, son dönem böbrek hasarına ilerleme ve erken mortalite için iyi bilinen bir risk faktörüdür. Veriler, OHH'li ergenlerin yaklaşık %20'sinde albüminüri geliştiğini göstermektedir.

İdrar Albümin/Kreatinin Oranı (AKO)

AKO ≥ 30 mg/g, OHA'lı hastalarda diğer OHH genotiplerine göre daha yaygındır. Tek bir idrar AKO'nun ≥ 100 mg/g olması, kalıcı (persistan) albüminüri gelişme olasılığını artırır. Persistan albüminüri, üç idrar tetkikinin ikisinde AKO'nun ≥ 30 mg/g olmasıyla tanımlanır ve yaşla artar. Bu durum, çocuklarda ve yetişkinlerde böbrek fonksiyonlarının kötüleşmesi ve KBH'nin ilerlemesi ile ilişkilidir.

Ortalama GFH değerleri (mL/dak/1,73 m²)

OHH olan yetişkinlerin dörtte birinde tahmini Glomeruler filtrasyon hızı (GFH) < 90 olarak bulunmuştur. İleri yaş, erkek cinsiyet, yüksek



diyastolik kan basıncı, düşük hemoglobin ve düşük retikülosit seviyeleri, tahmini GFH <90 ile ilişkilidir. Tahmini GFH <60, mortalite riskini artırır. Böbrek değerlendirmesinde en sık kullanılan görüntüleme yöntemi US olup sık görülen bulgular arasında artmış ekojenite ve kortikomedüller farklılaşma kaybı (%43) yer almaktadır.

Akut Böbrek Hasarı

KDIGO (Kronik Böbrek Hastalığının Değerlendirilmesi ve Yönetimi için Klinik Uygulama Kılavuzu)'na göre Akut Böbrek Hasarı (ABH) 48 saat içinde serum kreatinininde $\geq 0,3$ mg/dL artış veya 7 gün içinde bazal kreatinin değerinde %50 artış olarak tanımlanmaktadır. Ancak, OHA'lı çocuklarda hiperfiltrasyon ve tübüler kreatinin atılımındaki artış, kas kütesinin azalması nedeniyle kreatinin düzeyinde azalmaya yol açmaktadır. Bu nedenle, akut böbrek hasarını değerlendirmek için yalnızca kreatinin düzeyi yeterli olmayabilir. Serum kreatinin, önemli böbrek hasarı varlığında bile OHA hastalarında normal referans değerleri içinde kalabilir. Bu nedenle, kas kütlesi azalmasından etkilenmeyen diğer böbrek fonksiyonu biyobelirteçlerinin kullanılması gerekliliği vurgulanmaktadır.

Kronik Böbrek Hastalığı

Üç aydan uzun süredir mevcut olan ve böbrek yapısı veya işlevindeki anormallikler olarak tanımlanır (KDIGO 2024). KBH'nin yaygınlığı, yaşla birlikte artmakta olup, 40 yaş üzerindeki OHH'li bireylerde %50'ye ulaşmaktadır. Böbrek hasarının erken, invaziv olmayan biyobelirteçlerinin tanımlanması önem taşımaktadır. Serum $\beta 2$ -mikroglobulin ve sistatin C bu amaçla kullanılabilir.

D. Tedavi

Orak Hücreli Anemi Tedavisi

Hidroksiüre, Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanan ilk hastalık değiştirici tedavi olup, 1998 yılından beri kullanılmaktadır. 2017'de L-glutamin, 2019'da ise crizanlizumab ve voxelotor, son olarak da, 2023 yılında Exa-cel ve Lovo-cel gibi gen



tedavileri FDA tarafından onaylanmıştır.

Orak Hücreli Anemi Tedavilerinin Nefropatiye Etkisi

Hidroksiüre

OHA'da hastalığı değiştiren tedavinin temel taşı olan hidroksiüre, alyuvarların oraklanmasını, endotel hasarını ve intravasküler hemolizi azaltır. Ancak hidroksiürenin albüminüri ve tGFH üzerindeki etkisini değerlendiren çalışmalar çelişkili sonuçlar göstermektedir. Tedaviye başlama zamanı ve dozu sonuçları etkileyebilir; 10 yaşından önce hidroksiüre tedavisine başlanan veya daha yüksek doz uygulanan çocuklarda albüminüri gelişiminin önlenildiği veya azaldığı bildirilmiştir. Mevcut kanıtlar, hidroksiürenin GFH'yi iyileştirip iyileştirmediği veya OHA'lı çocuklarda hiperfiltrasyonu azaltıp azaltmadığı konusunda belirsizlik taşımaktadır. İlaç, idrarı konsantre etme yeteneklerini iyileştirebilir; bu konuda daha geniş, kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

L-glutamin, Crizanlizumab ve Voxelotor

Bu ilaçlar OHA tedavisinde FDA onayı almış olsa da, böbrek hastalığının ilerlemesi üzerindeki etkileri bilinmemektedir.

Nefropati Tedavileri

Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri/Anjiyotensin Reseptör Blokerleri

Orak nefropatisi tedavisinde uzun zamandır kullanılmaktadır. Enalapril, Kaptopril ve Losartan'ın albüminüri, proteinüri ve tGFH üzerindeki etkileri bazı çalışmalarda gösterilmiş olsa da, mevcut kanıtlara dayanarak anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin (ACEİ) plaseboya kıyasla normal kan basıncına ve mikroalbüminüriye sahip yetişkinlerde böbrek komplikasyonlarını önleme veya azaltma üzerindeki etkisi belirsizdir. Benzer şekilde, ACEİ'lerin normal kan basıncı ve mikroalbüminürisi olan çocuklarda proteinüriyi azaltıp azaltmadığı da net değildir. Böbrek komplikasyonlarını önlemek veya azaltmak



için eritrosit transfüzyonunun etkisi gösterilememiştir. Finerenone ve SGLT2 gibi yetişkinlerde diyabetli hastalarda böbrek fonksiyon bozukluğu gelişimini yavaşlatan ilaçların çocuklarda kullanımı henüz onaylanmamış olup çalışmalar devam etmektedir.

Endotelin Reseptör Antagonistleri ve Pirüvat Kinaz Aktivatörleri (Mitapivat)

Bu ilaçların çalışmaları nefropatiye odaklanmamış olsa da, GFH ve albüminüri için veriler elde edilebilecektir.

Sonuç

Kanıt yetersizliği nedeniyle 18 aydan büyük çocukların veya OHA hastalığı olan yetişkinlerin yönetimi konusunda net yorum yapamıyoruz. OHA'lı bireylerde böbrek komplikasyonlarının önlenmesi veya azaltılması üzerinde etkili olabilecek hidroksiüre, ACEİ'ler veya eritrosit transfüzyonu gibi tedavilerin daha büyük çocuklar ve yetişkinlerde incelenmesine acilen ihtiyaç vardır.

Nefrotoksisite

Yaygın olarak kullanılan bir oral şelatör olan deferasiroks, kreatinin seviyelerinde doza bağlı ancak geri döndürülebilir yükselmelerden böbrek yetmezliğine kadar değişen yan etkilerle ilişkilendirilmiştir; bu nedenle, deferasiroks dikkatli bir şekilde ve böbrek fonksiyonunun izlenmesiyle kullanılmalıdır. Diğer bir şelatör olan deferipron, böbrek yetmezliği nedeniyle deferasiroks kullanamayan hastalarda rahatlıkla kullanılabilir.

Non-steroid Anti-enflamatuvar İlaçlar

Ağrı yönetiminde rol oynar ancak orak nefropatisi durumunda dikkatli kullanılmalıdır. Non-steroid anti-enflamatuvar ilaçlar (NSAID) tekrarlayan kullanımı akut böbrek hasarı riskini artırabilir; nefropati varlığında, NSAID'ler böbrek yetmezliğine katkıda bulunabilir.

E. Tarama

OHH'de böbrek fonksiyonunun erken ve rutin taraması, erken müdahale ve potansiyel olarak geri döndürülemez böbrek sonuçlarının



önlenmesi için önemlidir. Vazo-oklüzyon nedeniyle hastaneye yatırılan OHA'lı çocuklarda, kemik mineral bozukluklarının yaygın olduğu ve bunların böbrek hastalığı ile ilişkili olduğu, yaşla birlikte arttığı bildirilmiştir. Bu nedenle OHA'lı çocuklarda kemik mineral bozukluklarının rutin olarak değerlendirilmesi önerilmektedir.

F. İzlem

Mikroalbuminüri, vücut ağırlığı ve kan basıncının düzenli olarak izlenmesi, OHA nefropatisinin erken tespiti ve müdahaleyi kolaylaştırabilir. Çalışmalarda, böbrek komplikasyonlarına rağmen nefroloji bölümüne yapılan sevklerin yetersiz olduğu görülmüştür. Geç müdahale, hastalığın ilerlemesini olumsuz etkileme ve geri döndürülemez böbrek hasarını hızlandırma riski taşır.

Hastalığın ilerlemesi için risk faktörlerini belirlemek ve ele almak önemlidir; çünkü erken hasar her zaman çocukluk döneminde meydana gelir. Müdahale seçeneklerini etkili bir şekilde belirlemek ve renal disfonksiyonun ilerlemesini yavaşlatmak için ayrı bir pediatrik OHN evreleme yöntemi gereklidir. OHH'li çocuklarda böbrek komplikasyonlarının erken tespiti ve tedavisi, böbrek fonksiyonunun düzenli olarak değerlendirilmesiyle son evre böbrek hastalığına (SDBH) ilerlemeyi durdurabilir. Bu nedenle, hasta asemptomatik olsa dahi, çocuk ve erişkin nefroloji bölümleriyle yakın işbirliği içinde yıllık nefroloji konsültasyonları önerilmektedir.

Sonuç

Bu hassas popülasyonda böbrek sağlığını koruyacak ve sorunları yönetecek kanıta dayalı kılavuzların geliştirilmesi önemlidir. Bu amaçla, İtalyan Talasemi ve Hemoglobinopati Çalışma Topluluğu tarafından "iyi uygulama" çalışmaları OHH'de böbrek değişikliklerinin yönetimi için takip ve tedavi önerileri olarak sunulmuştur. İlgili bilimsel makalelerin bulunmaması durumunda, mümkün olduğunca önemli çalışmalar ve uzman görüşlerine başvurulmuştur. Mevcut "iyi uygulama" rehberi,



hemoglobinopatili hastaların klinik yönetimini ve bakım kalitesini iyileştirmeyi hedeflemektedir.

Soru 1: OHA olan bir hastada böbrek hastalığını belirlemek için hangi laboratuvar testleri endikedir?

Öneri 1: Grade IIA, orta düzeyde kanıt kesinliğine dayalı güçlü öneri:

OHA'lı hastalarda nefropatinin erken teşhisi için yıllık olarak aşağıdaki testlerin yapılmasını önermektedir:

- Kreatinin, sistatin C
- tGFH (yetişkinlerde CKD-EPI formülü ve çocuklarda Schwartz formülü ile)
- Standart idrar testi
- Semptomlar veya idrar değişiklikleri (hematüri ve/veya proteinüri, esteraz ve nitritler için pozitiflik) varlığında idrar kültürü
- Spot idrarda AKO (albüminüri/kreatinüri oranı) ve PKO (proteinüri/kreatinüri oranı) (ölçü birimi olarak mg/gr)
- Tam batin US'si (akış şemasında olduğu gibi kreatinin değişikliği durumunda renal arterlerin Doppler'i)

Soru no 1.1: Hastalar nasıl izlenmelidir?

Öneri 1.1: Takip için Şekil 1 Akış Şeması'na bakınız.

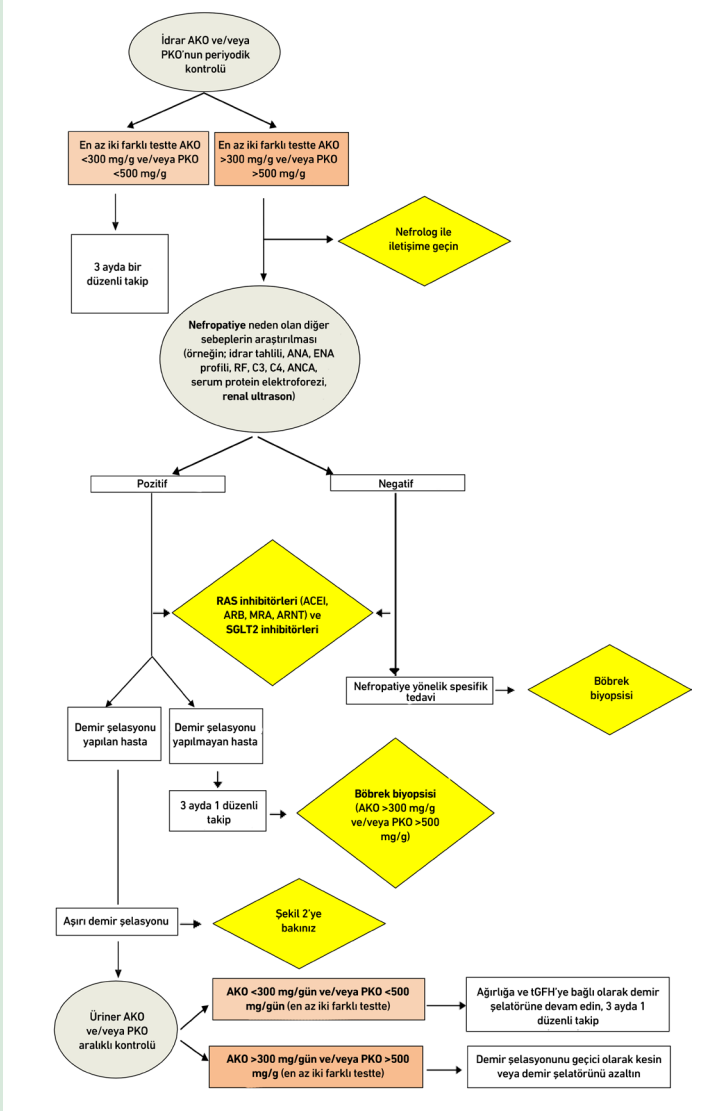
Özel koşullar:

- Hasta deferasirox ile demir şelasyonu alıyorsa, böbrek fonksiyon kontrollerini yapın (bkz. Soru 2)
- En az iki farklı testte AKO >300 mg/gr ve/veya PKO >500 mg/gr ise nefroloji uzmanına danışın ve takip için Akış Şeması 1'e göre ilerleyin.

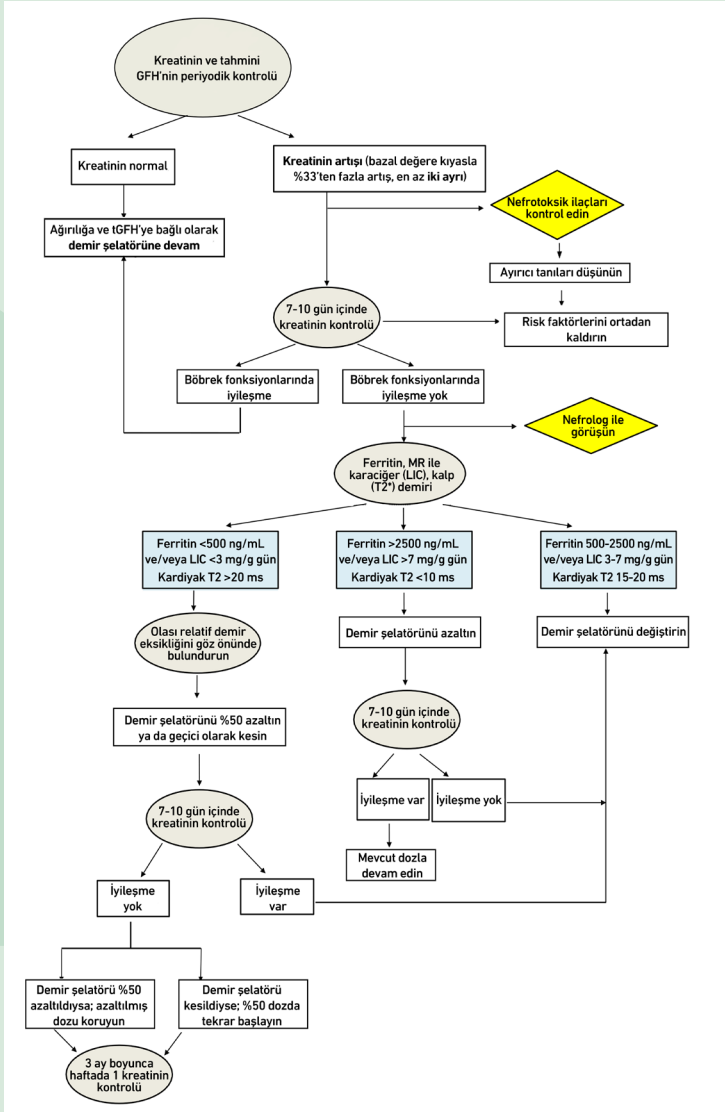
Soru 2: Böbrek fonksiyonlarında kötüleşme olan OHA hastaları nasıl yönetilmelidir?

Öneri 2: Grade IB, güçlü kanıt kesinliklerine dayalı güçlü öneri.

Literatürde (retrospektif, prospektif ve randomize olmayan gözlemsel) çalışmalar, hem çocuklukta hem de yetişkinlikte OHA



Şekil 1. Hemoglobino patili hastalarda albüminüri yönetimi akış şeması (Ruffo ve ark.)



Şekil 2. Hemoglobinopatili hastalarda böbrek fonksiyonlarına göre şelasyon yönetimi (Ruffo ve ark.)



olgularında artmış SDBH riski olduğunu ve yetişkinlerde çocuklardan daha hızlı tahmini GFH düşüşü olduğunu göstermektedir.

OHA hastalarında SDBH varlığı erken ölüm için bir risk faktörüdür. Genotipi SS ve $S/\beta_{0/+}$ olan hastalar, genotipi SC veya AS olan bireylere kıyasla daha fazla SDBH riskine sahiptir.

Risk faktörleri:

- Yaş (genç yetişkin)
- Hemoliz (LDH)
- Anemi-hipoksi (Hb)
- Transfüzyon gereksinimi
- Hipertansiyon
- Proteinüri
- Mikrohematüri

SDBH olan hastalar böbrek nakli için değerlendirilmelidir.

Öneri 2: Klinik takip için Soru 1 ve Şekil 1 bakınız.

Soru 3: KBH olan OHA hastalarında hangi demir şelasyon tedavisi seçilmeli ve nasıl izlenmelidir?

Öneri 3: Panel oybirliğiyle önermektedir (bkz. Şekil 2):

a) GFH <40 mL/dak/ $1,73$ m² olan KBH durumunda deferiprone veya deferoxamine arasında seçim yapılması.

Derece türü: Grade IIC, zayıf kanıt kesinliklerine dayalı güçlü öneri.

b) GFH ≥ 40 mL/dak/ $1,73$ m² olan KBH durumunda, GFH ≥ 40 mL/dak/ $1,73$ m² olan hemoglobinopatili ve KBH olan hastalarda üç demir şelatörü arasında herhangi bir üstünlük çalışması olmadığını göz önünde bulundurarak mevcut üç demir şelatöründen (deferiprone, deferasirox, deferoxamine) birini seçin.

Deferasirox söz konusu olduğunda, farklı testlerde kreatinin değerinin başlangıçtan itibaren en az üçte bir oranında artmasını anlamlı kabul edin, ardından ilaç dozunu azaltın veya ilaç rejimlerini başka bir şelatörle değiştirmeyi deneyin.



Derece türü: Derece IB, güçlü kanıt kesinliklerine dayalı güçlü tavsiye.

Özellikle, panel oybirliğiyle aşağıdaki dozajları önermektedir:

- Deferiprone (75-100 mg/kg/gün) nefrotoksik olmayan tek şelatördür. Böbrek hastalığının ileri evrelerinde ilaç dozunu azaltmak gerekli değildir.

Dar terapötik penceresi ve olası yan etkileri (agranülositoz, artraljiler) göz önünde bulundurularak klinik-laboratuvar izlemine sürdürün.

- Deferoksamin (20-50 mg/kg/gün) potansiyel olarak nefrotoksiktir.

Doza bağlı fonksiyonun akut kötüleşmesi olasılığını göz önünde bulundurularak veya ciddi enfeksiyonlarla birlikte klinik-laboratuvar izlemine sürdürün.

- Deferasiroks (12-14 mg/kg/gün hastanın tolere ettiği doza kadar, maksimum 28 mg/kg/gün'e kadar) potansiyel nefrotoksiktir. Kalıcı nefrotoksisite belirtileri ortaya çıkarsa, ilacın veri sayfasına ve Şekil 2'ye bakın.

Deferasirox ile ilgili olarak, literatürde SDBH'li hastalarda maksimum 25 mg/kg/gün (deferasirox dispersible tablet) dozunda kullanıldığını ve önemli bir advers olay görülmediğini bildiren olgu raporları bulunmaktadır.

Panel, tahmini GFH klirens değerleri <60 mL/dak/1,73 m² olan deferasiroxun endikasyonlara göre endikasyon dışı olduğunu; FDA endikasyonlarına göre ise GFH ≥ 40 mL/dak/1,73m² olanlarda kullanımına izin verildiğini bildirmektedir.

İlacın kullanımının durdurulmasını gerektiren nadir Fanconi sendromu ve akut böbrek hasarı olguları bildirilmiştir.

Özel koşullar:

- OHA hastalarında, demir şelatörleri HU ile indüklenen miyelotoksisite riskini artırmadan hidroksiüre tedavisi ile kombine edilebilir.



Derece türü: Zayıf kanıt kesinliğine dayalı güçlü öneri.

- Demir şelasyon tedavisine bağlı olası Fanconi sendromu olan hastalar: Demir şelatörünü durdurun.

Soru 4: OHA'lı Hastalarda İdrar Yolu Enfeksiyonları Nasıl Yönetilmelidir?

Öneri 4: OHA'lı hastalarda idrar yolu enfeksiyonu riski artmıştır. Öneriler şu şekildedir:

Asemptomatik Hastalar:

Düzenli izleme (bkz. Soru 1 ve Şekil 1).

Her ziyarette idrar dipstick testi yapılmalı.

Esteraz ve nitrit pozitifliği durumunda idrar kültürü yapılmalıdır.

Yeterli hidrasyon (1000-2000 mL/gün) sağlanmalı ve kabızlık önlenmelidir.

Semptomatik Hastalar:

Ateş, duyuşal bozukluk, genel rahatsızlık, pelvik rahatsızlık veya üriner semptomlar varsa, idrar kültürü yapılmalıdır.

Ateş durumunda geniş spektrumlu antibiyotik (örneğin; amoksisilin/ klavulanik asit) başlanmalı; daha sonra kültür sonuçlarına göre hedefe yönelik antibiyotik tedavisine geçilmelidir.

Akut veya nükseden piyelonefrit şüphesi varsa görüntüleme (bilgisayarlı tomografi, MRG, US) yapılmalıdır.

En Sık Tanımlanan Patojenler:

Klebsiella spp., *Staphylococcus aureus*, *Streptococci*, *Enterococcus spp.*, *Pseudomonas*, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*.

Soru 5: OHA Hastalarında Böbrek Taşı Hastalığı Nasıl Yönetilmelidir?

Öneri 5: OHA hastalarında böbrek taşı hastalığı yönetimi şu şekildedir:

Literatürde, orak hücre anemisi (OHH) olan hastalarda nefrolitiaziste



artışa dair kanıt yoktur.

Aynı yaş ve cinsiyetteki sağlıklı popülasyonla aynı risk faktörleri göz önünde bulundurulmalıdır.

Hidroksiüre tedavisinin hiperürisemik etkisi, OHA hastalarının dikkat edilmesi gereken özel bir durumdur.

Soru 6: OHA Hastalarında Renal Transplant Uygunluğu Nasıl Yönetilmelidir?

Öneri 6: OHA ve böbrek hastalığı olan hastalar için böbrek nakli yönetimi şu şekilde olmalıdır:

Nakil Değerlendirmesi:

OHH ve SDBH hastaları böbrek nakli için değerlendirilmelidir.

Hastanın nakil listesine dahil edilmesi, nakilden en az 31 ay önce gerçekleştirilmelidir.

%20-30'dan düşük bir HbS yüzdesi elde etmek için manuel veya otomatik eritrosit aferez rejimleri başlatılmalı/devam ettirilmelidir.

Hidroksiüre Kullanımı:

Eğer hidroksiüre tedavisi daha önce kullanıldıysa, bu tedavi transplantasyona kadar sürdürülmelidir.

Bu bağlamda hidroksiüre kullanımına ilişkin randomize çalışma bulunmamaktadır.

Hiperimmünizasyon Durumu: Hemoglobinopatili politransfüzyon hastalarında hiperimmünizasyon riski yüksektir. Hiperimmünizasyon durumu, hasta için uygun bir donör bulma olasılığını azaltabilir.

Hastaların katı organ nakli bekleme listesine dahil edilmesi, multidisipliner ekip tarafından ayrı ayrı değerlendirilmelidir.

Soru 7: OHH Olan Hastalarında Rejeksiyon Riskiyle İlgili Önlemler

Öneri 7: OHA hastalarında rejeksiyon riskiyle ilgili alınması gereken önlemler:

**Eritrosit Aferezi:**

Nakil sonrası en az 48 ay boyunca manuel veya otomatik eritrosit aferezi rejimlerinin sürdürülmesi önerilmektedir.

Bu yöntem, nakledilen organı etkileyen komplikasyon riskini azaltır (örneğin; gecikmiş fonksiyonel iyileşme, VOC, rejeksiyon) ve organ sağkalımını iyileştirir.

Enfeksiyon Önlemleri:

Enfeksiyon riskini (örneğin; CMV) göz önünde bulundurarak, böbrek nakli geçiren genel hasta olmayan popülasyon için belirlenen enfeksiyon önleme prosedürlerinin uygulanması önemlidir.

Hidroksiüre Kullanımı:

Böbrek naklinden sonra hidroksiüre kullanımıyla ilgili randomize çalışmalar bulunmamaktadır. Ancak, nakil hastalarında sirolimus ve hidroksiüre birlikteliğinin HbF düzeyleri üzerinde olumlu etkileri olduğu ve miyelotoksisite belirtisi göstermediği bilinmektedir.

Hidroksiüre, transfüzyon prosedürlerinin bitiminden önceki son 3 aydan başlayarak (nakil sonrası en az 48 ay) eritrosit aferezi döngüleri sırasında uygulanabilir.

Akut Atak Yönetimi:

Transplantasyondan 48 ay sonra orakla ilişkili akut ataklar meydana gelirse, eritrosit aferezi prosedürleri endikedir ve bu hastalarda akut olayların yönetimi için belirlenen algoritmalara göre hareket edilmelidir.

Soru 8: OHA Popülasyonunda Olası Renal Neoplazm Gelişimine İlişkin Önlemler

Öneri 8: OHH hastalarında renal neoplazm riskiyle ilgili alınması gereken önlemler:

Risk Değerlendirmesi:

OHH hastalarında (SS, Sb veya SC genotipli) aynı yaş ve cinsiyetteki OHH olmayan popülasyona kıyasla renal neoplazm riskinin arttığına



dair bir kanıt bulunmamaktadır.

Bu nedenle, aynı yaş ve cinsiyetteki sağlıklı popülasyondaki risk faktörleri (örneğin; aile öyküsü) dikkate alınmalıdır.

Takip ve İzlem:

Panel, takip planının değiştirilmemesini önermektedir. Bu konuda daha fazla bilgi için Soru 1 ve Akış Şeması 1'e başvurulmalıdır.

OHH taşıyıcıları (AS) için renal neoplazm riskinin arttığını dikkate alarak dikkatli izleme ve iyi uygulamalara dikkat edilmelidir.

Soru 9: Hemoglobinopatisi (örneğin; Transfüzyona bağımlı Talasemi (TBT), Transfüzyona bağımlı olmayan Talasemi (TBOT), OHA) olan hastalarda ve demir şelasyon tedavisinde Fanconi sendromu ne zaman düşünülmelidir?

Öneri 9: Grade IV, uzman endikasyonuna dayalı şartlı öneri.

Yüksek dozlarda deferasiroks kullanımı ve deferasiroks tedavisi sırasında, akut toksik tübüler hasara bağlı akut böbrek yetmezliği vakaları tanımlanmıştır. Panel, deferasiroks ile ilişkili akut renal yetmezliğin genellikle yaşlılarda veya TBT dışındaki hastalıklara sahip bireylerde gözlemlendiğini vurgulamaktadır.

Fanconi sendromunun klinik belirtileri şunlardır:

Böbrek fonksiyonlarında değişiklikler,

- Şiddetli metabolik asidoz,
- Hipokalemi ve hipofosforemi,
- Azalmış ürisemi değerleri.

Fanconi sendromu, deferasiroks tedavisine başladıktan sonra ortalama 17,8 ay (1-36 ay aralığında) içinde ortaya çıkabilir ve genellikle tedavinin kesilmesini takiben ortalama 3 hafta (3 gün-6 hafta aralığında) içinde geri dönüşümlüdür. En sık olarak 16 yaşından küçük ve 65 yaş üzeri hastalarda görülmektedir. Klinik olarak, izole metabolik asidoz olguları ile de ortaya çıkabilir; hipofosfatemik osteomalazi şeklinde de sunulabilir.

OHH olan hastaların aşırı demir yüküne bağlı olarak kardiyomiyopati ve kalp yetmezliği yaşayabileceği, kardiyorenal sendrom ve buna



bağlı olarak akut ve/veya kronik böbrek yetmezliği geliştirebileceği unutulmamalıdır. Panel, demir şelatörünün kesilmesini ve akut böbrek yetmezliğinin nefrolog ile işbirliği içinde tedavi edilmesini önermektedir. Fanconi sendromuna neden olan molekülden farklı demir şelatörleri, böbrek fonksiyonları pro-fanconi seviyesine kadar iyileştikten sonra yeniden kullanılabilir.

Teşekkür

İÜ İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı Öğretim üyesi Prof Dr Alev Yılmaz'a makaleyi gözden geçirdiği ve hastalarımıza katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Kaynaklar

1. Batte A, Kasirye P, Baluku R, Kiguli S, Kalyesubula R, John CC, Schwaderer AL, Imel EA, Conroy AL. Mineral bone disorders and kidney disease in hospitalized children with sickle cell anemia. *Front Pediatr.* 2022;10:1078853.
2. Kasztan M, Aban I, Baker K, Ho M, Ilonze C, Lebensburger J. Natural history and variability in albuminuria in pediatric and murine sickle cell anemia. *Blood Adv.* 2023;7:6850-6858.
3. Monagel DA, Algahtani SS, Karawagh LA, Althubaiti WD, Azab SA, Haneef DF, Elimam N. Renal outcomes in pediatric patients with sickle cell disease: a single center experience in Saudi Arabia. *Front Pediatr.* 2023;11:1295883.
4. Abiodun AK, Oluseyi A, Temilola O, Ekiye A, Bashiru OA. Disease severity and renal function among sickle cell anaemia patients in a tertiary hospital, South-south, Nigeria: a cross sectional study. *Malawi Med J.* 2023;35:9-14.
5. Lugthart S, Ginete C, Kuona P, Brito M, Inusa BPD. An update review of new therapies in sickle cell disease: the prospects for drug combinations. *Expert Opin Pharmacother.* 2024;25: 157-170.
6. Mohamed Jiffry MZ, Hassan R, Davis A, Scharf S, Walgamage T, Ahmed-Khan MA, Dandwani M. Sickle Cell Anemia Associated With Increased In-Hospital Mortality in Post-Cardiac Arrest Patients. *Cureus.* 2023;15:e37987.
7. Dolkar T, Mann H, Salahuddin M, Spitalewitz S, Shein L. Renal Amyloid-Associated (AA) Amyloidosis in a Sickle Cell Patient: A Case Report and Literature Review. *Cureus.* 2023;15:e36608.
8. Roy NB, Carpenter A, Dale-Harris I, Dorée C, Estcourt LJ. Interventions for chronic kidney disease in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev.*



2023;8:CD012380.

9. Obadina M, Wilson S, Derebail VK, Little J. Emerging Therapies and Advances in Sickle Cell Disease with a Focus on Renal Manifestations. *Kidney360*. 2023;4:997-1005.
10. Liu Y, Xu K, Xiang Y, Ma B, Li H, Li Y, Shi Y, Li S, Bai Y. Role of MCP-1 as an inflammatory biomarker in nephropathy. *Front Immunol*. 2024;14:1303076.
11. Karapurkar S, Ghildiyal R, Shah N, Keshwani R, Sharma S. Early detection of glomerular dysfunction and renal tubulopathy in children with sickle cell disease in India. *J Trop Pediatr*. 2023;69:fmad019.
12. Garrett ME, Soldano KL, Erwin KN, Zhang Y, Gordeuk VR, Gladwin MT, Telen MJ, Ashley-Koch AE. Genome-wide meta-analysis identifies new candidate genes for sickle cell disease nephropathy. *Blood Adv*. 2023;7:4782-4793.
13. Ruffo GB, Russo R, Casini T, Lombardini L, Orecchia V, Voi V, Origa R, Forni GL, Marchetti M, Gigante A, Garibotto G, Maggio A, De Franceschi L. Nephrological Complications in Hemoglobinopathies: SITE Good Practice. *J Clin Med*. 2023;12:7476.

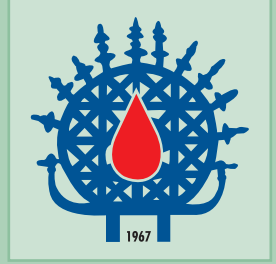
ORAK HÜCRELİ ANEMİ
TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2024

ORAK HÜCRELİ
ANEMİDE
TRANSFÜZYON
UYGULAMALARI

Yazar:
Eyüp Naci Tiftik

IX.
BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





Giriş

Orak hücre anemisi (OHA) olan bireylerde kronik anemi mevcuttur. Bu hastalarda vazo-oklüzif krizlerden hayati tehdit edici komplikasyonlara kadar değişen akut komplikasyonlar meydana gelir. Eritrosit transfüzyonu bu komplikasyonda ilk sıra tedavi ve hayat kurtarıcı olabilir. OHA'lı hastalarda transfüzyon reaksiyonları normal popülasyona göre daha fazladır. Bu nedenle transfüzyon kararını verirken fayda zarar hesabı yapılmalı, hatta alternatif tedavi yöntemleri gözden geçirilmelidir. Eritrosit transfüzyonu ya basit transfüzyon ya da kan değişimi şeklinde yapılır. Kan değişimi ise manuel ya da aferez yöntemi ile yapılır. Aferез yöntemi ile daha hızlı ve daha etkin HbS değerlerine ulaşılır. Anemi daha hızlı düzeltilir.

1. Eritrosit Antijen Tiplendirmesi

Tüm OHA hastalarında ABO/Rh tiplendirmesine ilaveten genişletilmiş serolojik/genotipik eritrosit antijen tiplendirmesi, ilk transfüzyon öncesinde önerilmektedir. İlk planda C/c, E/e, K uygun kan bulunması yeterlidir. Jk^a/Jk^b, Fy^a/Fy^b, M/N, S/s antijenleri alloimmünizasyona yol açan diğer antijenlerdir. Taranması gerekebilir. Son 3 ay içinde transfüzyon yapılmışsa serolojik fenotiplendirme yanlış çıkabilir. Bu nedenle genotiplendirme kesin sonuç verir.

2. Klinikte Transfüzyon Uygulaması

Kan transfüzyonunun 2 amacı vardır. Birincisi HbS oranını hayati tehdit edici komplikasyonlarda %30'un altında tutmaktır. Bu kan değişimi özellikle aferez yöntemi ile sağlanabilir. İkincisi ise oksijenizasyonu artırmaktır. OHA'lı hastalarda bazal hemoglobin (Hb) değeri 7-9 gr/dL dir. Semptomatik olmayan anemi ve komplikasyonsuz vazo-oklüzif kriz durumlarında kan transfüzyonu yapmak gereksizdir. Kan transfüzyonunun ağrıyı azalttığına dair kanıt yoktur. Çocuklarda 10 mL/kg eritrosit transfüzyonu ile Hb 2,5-3 gr/dL, erişkinde 1 ü eritrosit transfüzyonu ile Hb 1 gr/dL artar. Hb değeri 6 gr/dL'nin altında olan her OHA'lı çocuğa beyin iskemisi riski nedeniyle mutlaka transfüzyon yapılmalıdır. Ciddi anemide (Hb <5 gr/dL) ve semptomatik anemide



(hipotansiyon, taşikardi, dispne, bazal Hb değerinde 2 gr/dL azalma, hemolitik kriz, aplastik kriz, sekestrasyon) semptomu düzeltmek için ya da profilaktik olarak (preoperatif) Hb değerini 10 gr/dL'e kadar çıkarmak için transfüzyon yapılır. Hiperviskoziteden kaçınmak için Hb değeri >10 gr/dL üzerinde tutulmaz. Ancak eğer Hb değeri >10 gr/dL bir hastaya akut komplikasyon nedeniyle transfüzyon ihtiyacı duyuluyorsa, aferez yöntemiyle kan değişimi planlanır. Hastanın işlem çıkış Hb değeri <10 gr/dL altında tutulur. Ayrıca primer ve sekonder inme profilaksisi için kronik transfüzyon uygulamaları da mümkündür. OHA hastalarında transfüzyon endikasyonları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Orak hücreli anemide transfüzyon endikasyonu

Transfüzyon endikasyonu olmayan durumlar	
Asemptomatik anemi	
Komplikasyonsuz ağrılı kriz	
Priapizm	
Akut böbrek yetmezliği (multi organ yetmezliğinin birlikte olmadığı)	
Endikasyon	Transfüzyon tipi
Akut transfüzyon endikasyonu	
Semptomatik anemi: Aplastik kriz, splenik sekestrasyon, hemolitik kriz	Basit transfüzyon
İnme veya transiskemik atak	Kan değişimi
Hepatik sekestrasyon/intrahepatik kolestaz	Basit transfüzyon veya kan değişimi
Akut göğüs sendromu	Basit transfüzyon veya kan değişimi
Akut multiorgan yetmezliği	Basit transfüzyon veya kan değişimi
1 saatten uzun süren genel anestezi gerektiren cerrahi	Basit transfüzyon veya kan değişimi
Gebelik: Ciddi veya sık OHA ilişkili komplikasyon veya yüksek riskli gebelik	Basit transfüzyon veya kan değişimi



Tablo 1. Devamı

Kronik transfüzyon endikasyonları

Primer inme önlenmesi	Basit transfüzyon veya kan değişimi
Sekonder inme önlenmesi	Basit transfüzyon veya kan değişimi
Akut göğüs sendromu önlenmesi	Basit transfüzyon veya kan değişimi
Rekürren ağrılı kriz	Basit transfüzyon veya kan değişimi
Progressif pulmoner hipertansiyon	Basit transfüzyon veya kan değişimi

OHA: Orak hücre anemisi

İnme ya da transiskemik atak geçirenlerde HbS oranı <30 olacak şekilde kan değişimi yapılmalıdır. İşlem de mümkün olduğu kadar çabuk (2 saat içerisinde) gerçekleştirilmelidir. Aferez yöntemiyle kan değişimi manuel yöntemle göre daha etkilidir, ve daha hızlı sonuç alınır. OHA'lı çocukların yaklaşık üçte birinde görüntüleme çalışmalarda iskemik değişiklikler saptandığı için, çocuklarda transkranial Doppler (TCD) taramaları yapılır. TCD taramalarında velosite ≥ 200 cm/sn saptanırsa, koruma amaçlı transfüzyon yapılır. Bir yıl sonunda TCD normale gelir ve gizli iskemi saptanmaz ise transfüzyon uygulamalarına son verilir. Erişkinde veriler kısıtlı olduğu için primer inme profilaksisi önerilmez, sekonder inme profilaksisi söz konusu olabilir. Hemorajik inme için de yeterli veri yoktur.

Ciddi akut göğüs sendromu (AGS) bulguları olan hastalar (Hb değerinde hızlı düşme, ciddi hipoksi, invaziv solunum desteği) eritrosit değişimi yapılmalıdır. Orta dereceli AGS'lu hastalarda Hb <9 gr/dL ise basit transfüzyon yapılır. Hızlı ilerleyen AGS, Hb değeri >9 gr/dL olan orta dereceli AGS ve basit transfüzyon ile iyileşmeyen AGS de eritrosit değişimi yapılır. Çocuk OHA'lı hastada AGS atakları varsa, hidroksiüreye



yanıtsız ve astım atakları da eklenmişse koruyucu olarak düzenli transfüzyon programları yapılabilir. Bu işlem özellikle kış aylarında yapılmalıdır. Erişkinlerde 2'den fazla AGS geçiren bireylerde 6 hafta-3 ayda bir 2 yıl süreyle kan değişimi programı yapılabilir. İki yıl sonrası ise hastanın klinik durumu ve alloimmünizasyon durumuna göre karar verilir.

İlerleyici klinik semptomları olan veya pulmoner arter basıncı artan pulmoner hipertansiyonlu hastalarda da profilaktik sekonder transfüzyon yapılabilir. Tekrarlayan priapizm olgularında kronik transfüzyon uygulamaları tartışmalıdır.

Gebelik esnasında maternal ve fetal komplikasyonlar artmıştır. Hidroksiürenin teratojenik etkisi nedeniyle transfüzyon daha yaygın kullanılmıştır. Transfüzyon, gebelikle ilişkili komplikasyonları azaltır. Ancak transfüzyon komplikasyonları da kaçınılmazdır. Bu nedenle gebelikte koruyucu transfüzyon kararı bireyseldir. Gebelik sırasında annede OHA komplikasyonlarının ya da fetal komplikasyonların (büyüme geriliği, düşük riski gibi) meydana gelmesi düzenli transfüzyon yapılmasını gerektirir. Daha önceki gebeliği sırasında sık veya ciddi komplikasyonu olan ya da yüksek riskli gebeliği olanlarda (böbrek hastalığı gibi) gebeliğin başında transfüzyon yapılır. Transfüzyon hedefi Hb >7 gr/dL ve HbS oranı $<50\%$ 'dir. Transfüzyon risklerine ilaveten alloimmünizasyona bağlı fetusun hemolitik hastalığı riski de vardır.

3. Preoperatif Transfüzyon

Operasyonlar sırasında OHA hastalarında ciddi komplikasyonlar gözlenebilir. Operasyon öncesi transfüzyon ile bu komplikasyonların sıklığı azaltılır. Bir saatten daha uzun süre genel anestezi gerektiren her operasyonda eritrosit transfüzyonu endikasyonu vardır. Transfüzyona karar verildiğinde ise konservatif transfüzyon ya da agresif transfüzyona karar verilir. Ciddi gecikmiş hemolitik transfüzyon reaksiyonu olan multi alloantikorlu olan bireylerde eğer elektif cerrahi yapılacaksa, uygun kan bulma problemi olduğu için diğer tedavi seçenekleri (immünosüpresif tedavi) değerlendirilmelidir. Preoperatif transfüzyon uygulamaları Tablo 2' de gösterilmiştir.



Tablo 2. Preoperatif transfüzyon uygulamaları

Transfüzyona gerek yok	Genel anestezi süresi <1 saat Düşük risk cerrahi (artroskopi gibi) Hb >10 gr/dL HbSC gibi hafif fenotip *Multipl eritrosit antikorları, ciddi gecikmiş tip hemolitik transfüzyon öyküsü
Basit transfüzyon	Orta veya yüksek risk cerrahi (tonsillektomi, abdominal cerrahi, total eklem replasmanı) Hb <10 gr/dL Hb SS veya Hb S β^0 talasemi
Eritrosit değişimi	Çok yüksek risk cerrahi (beyin ve kalp cerrahi operasyonları) Hb >9-10 gr/dL, ancak preoperatif transfüzyon ihtiyacı olanlar
Transfüzyon hedefi	Hb 9-10 gr/dL Yüksek risk cerrahi, ciddi klinik öyküsü için HbS oranı <%30-50 (inme veya rekürren akut göğüs sendromu öyküsü, ciddi postoperatif komplikasyon)

4. Kan Bankacılığı Uygulamaları

Alloimmünizasyon kan bankacılığında indirekt coombs testi pozitifliği ile gösterilir. Pozitif çıktığında o hastada antikor tanımlama yapılmalıdır. Saptanan antikor klinik olarak anlamlı bir antikor ise o antijeni içermeyen eritrosit bulunması gerekir. Alloimmünizasyon varlığı uygun kan temininde gecikmeye neden olur. Bir ünite Rh subgrup uygunsuz kan bile alloimmünizasyona yol açabilir. Alloimmünizasyon gecikmiş hemolitik transfüzyon reaksiyonuna yol açar. Bu nedenle genişletilmiş serolojik/genotipik eritrosit antijen tiplendirmesi ilk transfüzyon öncesi önerilmektedir. Mümkünse C/c, E/e, K, Jk^a/Jk^b, Fy^a/Fy^b, M/N, S/s antijenlerini içermelidir. Ancak Duffy, Kidd ve MNS kan gruplarının tiplendirmesi birden fazla alloantikoru olan, hiperhemolitik krizi olan ve gecikmiş tip hemoliz reaksiyonu olanlara saklanır. Kan bankacılığında farklı ırktan transfüzyonlar alloimmünizasyonu artırır (örneğin; siyah ırka beyaz ırktan transfüzyon gibi). Ancak OHA'lı



hastaya kendi soyağacı ya da etnik geçmişinden kan hazırlamanın da alloimmünizasyon konusunda avantaj sağlamadığı da gösterilmiştir.

Alloimmünizasyona bağlı akut ya da gecikmiş hemolitik transfüzyon reaksiyonu olanlarda cross-match uygun kan bulunamayabilir. Bu hastalarda immünosüpresif tedavi ile antikor üretimi hafifletilerek hemoliz önlenir. Burada tedavi olarak rituksimab, intravenöz immünglobulin ve steroid kullanılır.

Lökositlerden arındırılmış kan ürünleri nonhemolitik transfüzyon reaksiyonlarının azaltılması için gereklidir. Kan depolama öncesi lökosit filtrasyonu tercih edilir. Kullanılacak eritrositlerin raf ömrünün 15 günden az olması tercih sebebidir. Kan ışınlanması ile eritrosit ömrü kısalır. Bu nedenle OHA'da gerekmez. Ancak bazı çocuk OHA hastalarında transfüzyon ile ilişkili Graft-versus-host hastalığından korunmak için kan ışınlanmasını öneren merkezler de vardır. Bu nedenle kullanımı tartışmalıdır.

Normalde kan bankacılığında donörler HbS yönünden taranmaz. Düzenli transfüzyon programında olan OHA'lı hastalar için bu önemli olabilir, ancak transfüzyon acil ise transfüzyon geciktirilmesine de neden olmamalıdır.

İzovolemik hemodilüsyonlu eritrosit değişimi aferez cihazı ile yapılır. Replasman olarak eritrosit yerine izotonik ya da %5'lik dektröz kullanılır. Daha az eritrosit kullanımı amaçlanır. Ancak akut OHA komplikasyonlarında önerilmez.

Kaynaklar

1. Chou ST, Alsawas M, Fasano RM, Field JJ, Hendrickson JE, Howard J, Kameka M, Kwiatkowski JL, Pirenne F, Shi PA, Stowell SR, Thein SL, Westhoff CM, Wong TE, Akl EA. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: transfusion support. Blood Adv. 2020;4:327-355.
2. Shi PA, Howard J, Zheng Y, Chou ST. Sickle cell diseases: Transfusion support. A pocket guide for the clinician. 2020;1-5. (<https://www.studocu.com/row/document/muhimbili-university-of-health-and-allied-sciences/paediatrics-and-child-health-2/ash-scd-transfusion-pocket-guide/71129677>)



3. Han H, Hensch L, Tubman VN. Indications for transfusion in the management of sickle cell disease. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2021;2021:696-703.
4. Chou ST, Jackson T, Vege S, Smith-Whitley K, Friedman DF, Westhoff CM. High prevalence of red blood cell alloimmunization in sickle cell disease despite transfusion from Rh-matched minority donors. Blood. 2013;122:1062-1071.
5. Evidence-Based management of sickle cell disease; Expert Panel Report, 2014; Chapter 6: Blood Transfusion in the Management of Sickle cell Disease (chrome-extension://kdpelmjpfafjppnhbloffcjpeomlnpah/https://www.nhlbi.nih.gov/sites/default/files/publications/56-364N.pdf)
6. DeBraun MR, Chou ST. Red blood cell transfusion in sickle cell diseases: Indications and transfusion techniques. Last updated: 2024

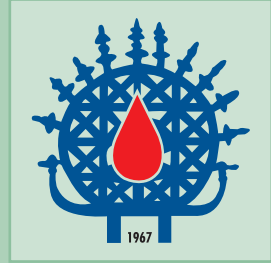
ORAK HÜCRELİ ANEMİ
TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2024

ORAK HÜCRELİ ANEMİDE DEMİR ŞELASYON TEDAVİSİ

Yazar:
Yeşim Aydınok

X.
BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





Orak Hücreli Anemi Hastalarında Demir Statüsü

Transfüzyon almayan OHA hastalarında demir depoları, sağlıklı popülasyonda olduğu gibi, genellikle 2000 mg'ı aşmaz ve demirin birikim alanı, karaciğer, dalak ve kemik iliği makrofajlarıdır. Diğer kronik hemolitik anemilerin aksine, transfüzyon almayan OHA hastalarında demir eksikliği anemisi görülebilir.

Buna karşın, akut ve kronik komplikasyonlarının yönetiminde transfüzyon alan OHA olgularında, transfüzyonun şekli, sıklığı ve volumü ile ilişkili olarak demir yükü gelişebilir. Kronik basit transfüzyon uygulanan hastalarda, talasemi majör hastalarında beklendiği hızda bir demir birikimi gelişirken, eritraferaz uygulamaları minimal demir kazanımı yaratır.

OHA'da Organ Demir Birikimi ve Komplikasyonları

OHA'da transfüzyonel demir birikimi karaciğer fibrozisi ve sirozu ile ilişkili olup, böyle hastalar hepatoselüler karsinom riski taşımaktadır. Buna karşın, OHA'da transfüzyonel demirin ekstra hepatik dokulara dağılımı çok daha az görülür ve bu bakımdan OHA hastalarında demir yükü ilişkili kardiyak ve endokrin komplikasyonlar çok daha nadir gelişmektedir. Nadir olmakla beraber, demir ilişkili kardiyomyopati, kronik transfüzyon alan OHA hastaların %2,5'te bildirilmiştir.

OHA'da Demir Monitörizasyonu

Serum ferritin (SF) demir yükünün ölçümünde en sık kullanılan laboratuvar test olmakla beraber, OHA'da güvenilirliği düşüktür. Yine de, SF >1000 ug/L'nin muhtemelen anlamlı demir yüküne işaret ettiği kabul edilir. SF'nin <1500 ug/L oluşu, genellikle kabul edilebilir demir birikimi, >2500-3000 Ug/L SF değerleri ise karaciğer hasarı geliştiren ciddi demir birikimi ve karaciğer demir yoğunluğunun (KDY) >10-15 mg/g seviyeleri ile ilişkili olduğu kabul edilir. Transfüzyon alan OHA'da çalışmalar, 20 basit transfüzyon uygulaması, SF 1500-2000 ug/L düzeyleri ve KDY'nun 10 mg/g'a kadar olan değerlerine ulaşıncaya kadar, bu demir göstergeleri arasında doğrusal bir ilişki olduğuna işaret etmektedir. Bununla beraber aynı hasta için hep aynı yöntemle,



standardize ve güvenilir bir manyetik rezonans görüntüleme (MRG, T2* veya R2) tekniğiyle ölçülen KDY, demir şelasyon tedavisinin başlatılması ve yönetiminde daha değerlidir. OHA'da kardiyak demir birikimi nadir olmakla beraber, çok uzun süreli yüksek SF düzeyleri veya KDY olan olgularda MRG T2* tekniğiyle kalp demir ölçümü önerilir. Bu koşullar altında kalp T2* >20 ms bulunan hastalarda daha sonra kardiyak demir izlem gereği yoktur.

OHA'da Demir Şelasyon Endikasyonu

OHA'da SF >1000 ug/L veya KDY >7 mg/g kuru ağırlığa ulaşınca demir şelasyon tedavisi önerilmektedir. *National Institutes of Health* (NIH) rehberinde, kümülatif olarak 120 cc/kg eritrosit süspansiyonu basit transfüzyonuna ulaşılması, şelasyon tedavisinin başlatılması için ek bir kriter olarak yer almaktadır. OHA'da demir şelasyon tedavisinin birincil amacı karaciğer demirini kontrol altında tutarak uzun dönem siroz ve hepatoselüler karsinom riskini azaltmaktır. Ekstrahepatik hasar riski olmasa da ikincil amaç demirin ekstrahepatik dağılımını önlemektir. Şelasyona yanıtılık SF eğilimleri ile tahmin edilebilirse de aşırı ya da yetersiz şelasyon riskini azaltmak için, şelasyon yönetiminde MRG ile KDY'nin monitörizasyonu önerilmektedir.

OHA'da Demir Şelasyon Tedavisi

Ülkemizde her üç demir şelatörü, OHA'da kullanımı için ruhsatlıdır. Demir şelatörlerinin seçimi ve doz planlamasında;

1. Hastanın yaşam şekli ile uyumu en iyi olması beklenen şelatör seçimi sağlanır.

2. Hastanın demir yükü ile ilişkili şelasyon hedefi belirlenir. Mevcut demir dengesinin korunması veya azaltılma beklentisi göz önüne alınarak doz seçilir. OHA'da mevcut demir dengesinin korunması için gerekli demir şelatör dozları Tablo 1'de görülmektedir. SF ve/veya KDY düzeylerini azaltmak hedefi taşıyan demir şelasyonu için seçilecek dozlar, transfüzyon modeli için belirlenen ve demir dengesini nötralde tutmayı sağlamak üzere önerilen aşağıdaki dozların üzerinde olmalıdır. Demir şelatörlerinin maksimum dozları: DFO 60 mg/kg/gün, 5-7 gün/

**Tablo 1. OHA'da mevcut demir dengesinin korunması için gerekli demir şelatör dozları**

Transfüzyon modeli	Demir birikimi (mg/kg/gün)	DFO sc infüzyon (mg/kg/gün)	DFX SDT (mg/kg/gün)	DFX FKT (mg/kg/gün)	DFP (mg/kg/g)
Basit transfüzyon hedef HbS <%30	0,42	40 x 5 gün/ hafta	20 od	14 od	75 tid
Basit transfüzyon hedef HbS <%50	0,32	32 x 5 gün/ hafta	16 od	11 od	50 tid
Otomatik değişim hedef HbS <%50	0,057	<10 x 5 gün/ hafta	<5 od	<3,5 od	<25 tid

OHA: Orak hücre anemisi, DFO: Deferoksamin, DFX SDT: Deferasiroks suda dağılır tablet, DFX FKT: Deferasiroks film kaplı tablet, sc: Subkütan, od: Günde tek doz, tid: Günde üç doz

hafta, DFX SDT 40 mg/kg/gün, DFX-FKT 28 mg/kg/ gün ve DFP 100 mg/kg/gündür.

3. Demir şelatörlerinin yan etki profili şelatör seçiminde dikkate alınmalı ve yan etki nedenli şelatör uyum sorunları saptanarak şelatör seçimi gözden geçirilmelidir.

- DFO'nun subkütan uygulamasına uyum sorunları nedeniyle oral demir şelatörleri tercih nedeni olmaktadır.

- DFX ve DFP ile ilişkili gastrointestinal sorunlar ve özellikle DFX'un ülserojenik etkisi tedavi uyumunu etkilemektedir. Laktoz intoleransı olan olgularda, laktoz içermeyen DFX FKT tercih edilmelidir.

- DFX ve DFP ile ilişkili transaminitis (ALT/AST yüksekliği), 5 X ALT/AST üst limit değerlere kadar doz modifikasyonu gerektirmezken, daha yüksek değerlerde doz azaltılması ve 10 X ALT/AST üst limite ulaşırsa, şelatörün geçici olarak kesilmesi uygundur.

- DFX kullanan pediatrik OHA olgularında, nadir bir yan etki olmakla beraber, Fanconi sendromu (proksimal renal tübüler asidoz), ileri yaş OHA'da eşlik eden renal fonksiyon bozukluğunda kötüleşme (serum kreatinin ve CrCl) açısından dikkatli olunmalıdır.



• DFP kullanımı sırasında, özellikle ilk yıl süresince, nötropeni/ agranülositoz yan etkisi konusunda hasta bilgilendirilmeli ve ateşli enfeksiyon halinde derhal hemogram kontrolü yapılmalıdır. Agranülositoz gelişimi halinde DFP kullanımı kalıcı olarak sonlandırılır.

• DFP ile üriner çinko atılımında artış ve çinko eksikliği gelişeceği için DFP kullanımı sırasında çinko suplementasyonu yapılmalıdır.

4. Demir şelasyon tedavisi süresince, SF izlemi ve mümkünse yılda bir kez KDY demir monitörizasyonu ile aşırı veya yetersiz demir şelasyonundan kaçınılmalıdır.

Kaynaklar

1. Porter J, Garbowski M. Consequences and management of iron overload in sickle cell disease. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2013;2013:447-456.
2. Wood JC, Cohen AR, Pressel SL, Aygun B, Imran H, Luchtman-Jones L, Thompson AA, Fuh B, Schultz WH, Davis BR, Ware RE; TWiTCHE Investigators. Organ iron accumulation in chronically transfused children with sickle cell anaemia: baseline results from the TWiTCHE trial. Br J Haematol. 2016;172:122-130.
3. Meloni A, Puliyel M, Pepe A, Berdoukas V, Coates TD, Wood JC. Cardiac iron overload in sickle-cell disease. Am J Hematol. 2014;89:678-683.
4. Adamkiewicz TV, Abboud MR, Paley C, Olivieri N, Kirby-Allen M, Vichinsky E, Casella JF, Alvarez OA, Barredo JC, Lee MT, Iyer RV, Kutlar A, McKie KM, McKie V, Odo N, Gee B, Kwiatkowski JL, Woods GM, Coates T, Wang W, Adams RJ. Serum ferritin level changes in children with sickle cell disease on chronic blood transfusion are nonlinear and are associated with iron load and liver injury. Blood. 2009;114:4632-4638.
5. Evidence-based management of sickle cell disease. Expert Panel Report, 2014. <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/evidence-based-management-sickle-cell-disease>
6. Chou ST, Alsawas M, Fasano RM, Field JJ, Hendrickson JE, Howard J, Kameka M, Kwiatkowski JL, Pirenne F, Shi PA, Stowell SR, Thein SL, Westhoff CM, Wong TE, Akl EA. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: transfusion support. Blood Adv. 2020;4:327-355.

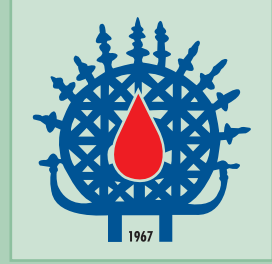
ORAK HÜCRELİ ANEMİ
TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2024

PEDİATRİK ORAK HÜCRE HASTALIĞINDA KEMİK İLİĞİ NAKLI

Yazar:
Bülent Antmen

XI. BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





Giriş

Orak hücre anemisi (OHA) en sık görülen kalıtsal hemoglobinopatidir. Hastalık vazo-oklüzif krizler, akut göğüs sendromu, dalak sekestrasyonu ve nörolojik sorunlar önemli morbidite ve erken mortalite ile ilişkilidir. Hidroksiüre ve kronik kan transfüzyonu gibi tedaviler komplikasyon oranlarını azaltabilir, yaşam süresini uzatabilir ancak hemotopoetik kök hücre nakli (HKHN) tek küratif tedavi yöntemidir. 1984 yılında akut miyeloid lösemi nedeni ile HKHN yapılan orak hücre anemili bir hastada ilk kez HKHN'nin orak hücre anemili hastalar için de küratif bir tedavi seçeneği olduğu gösterilmiştir. 1996 yılında Walters ve arkadaşları HLA idantik kardeş donörü olan 22 yaşındaki ağır orak hücre anemili hastada tedavinin küratif faydalarını ilk kez bildirmiştir. OHA'lı hastalarda HKHN'nin organ fonksiyonlarının stabilizasyonu ve klinik bulguların iyileşmesi ile uzun dönem kür ile sonuçlandığı gösterilmiştir. 2006 yılından beri çok sayıda genç hastada HKHN yapıldı. Hasta miktarındaki bu artış destek tedavilerinin artması ile birlikte giderek daha başarılı sonuçları getirmiştir.

HKHN orak hücre anemide küratif tedavi olmasına rağmen tedavi ile ilişkili komplikasyonlar bu tedavinin uygulanabilirliğini ve kabul edilebilirliğini kısıtlamaktadır. Potansiyel graft rejeksiyonu, enfeksiyonlar, uzamış immünosüpresyon, akut Graft-versus-host hastalığı (aGVHH) ve hastalığın HKHN sonrası nüks etmesi nakil öncesinde mutlaka göz önüne alınmalıdır. Uygun donörlerin kısıtlı olması, hastalık ve tedavi ile ilişkili mortalite ve morbiditenin yol açtığı karar ikilemi diğer sık karşılaşılan engellerdir. Alternatif donörler ile yapılan transplantasyonların ilerlemesi ve gen tedavisi klinik çalışmaları, küratif tedavi seçeneklerinin uygun donörü olmayan çok sayıdaki hasta için umut verici olacaktır. Erken dönemde yapılan çalışmalarda araştırmacılar orak hücre anemili hastaların HKHN için uygunluk kriterlerinin geliştirilmesinde kümülatif organ hasarı ve erken mortalite riski taşıyan klinik özellikleri olan OHA'lı hastaları seçtiler. Çocuklarda kapsamlı orak hücre tedavi merkezlerinin gelişmesi ile mortalite önemli ölçüde azalmıştır. Bu nedenle çocukluk



çağında yapılan transplantasyon çalışmaları başarılı transplantasyon sonrasında OHA ile ilişkili komplikasyonları ve transplantasyon ile ilişkili erken ölümleri en aza indirmeye odaklanmıştır. Günümüzde OHA'lı çocuklarda HKHN klinik olarak inme geçirenlere, optimal bakımı almalarına rağmen tekrarlayan ağrı ve/veya akut göğüs sendromu geçiren hastalarla kısıtlanmıştır. On-on beş yıl önce tamamlanmış olan geniş pediatrik klinik çalışmalardaki uygunluk kriterleri Tablo 1'de sunulmuştur. Günümüzde transplantasyon yapılan ve yapılmayan hastalardaki sağkalım oranları değerlendirildiğinde HKHN'ni sadece inme gibi komplikasyonlarla kısıtlayan yaklaşım aşağıda sunulacağı gibi uygun değildir. HKHN endikasyonlarında genişletilmiş daha liberal bir yaklaşım ile küratif olarak HKHN kullanımı artacaktır.

Tablo 1. OHA'lı çocuklarda HKHN endikasyonları

Aşağıdaki komplikasyonlardan biri veya daha fazlası:

- Yirmi dört saatten uzun süren inme veya merkezi sinir sistemi olayı
- Anormal serebral manyetik rezonans görüntüleme veya anjiyografi ile bozulmuş nöropsikolojik fonksiyon
- Tekrarlayan akut göğüs sendromu
- Evre I veya II orak hücre anemisi akciğer hastalığı
- Tekrarlayan vazo-oklüzif krizler (birkaç yıl boyunca yılda 2'den fazla) veya tekrarlayan priapizm
- Orak hücre nefropatisi (glomerüler filtrasyon hızı normalin %30-50'si olması veya orta-ağır proteinüri)
- En az bir gözde majör görme bozukluğu ile birlikte bilateral proliferatif retinopati
- Multipl eklemde osteonekroz
- Uzun dönem transfüzyon tedavisi sırasında eritrosit alloimmünizasyonu gelişmesi

OHA: Orak hücre anemisi



1. HKHN Endikasyonları

HKHN indikasyonunda ilk klinik çalışmaların yürütüldüğü 1990'larda HKHN inme gibi ağır komplikasyonları olan ağır orak hücreli anemili hastalar, ağırlı kriz nedeni ile çok sayıda hastane yatışları olan hastalar ve akut göğüs krizi geçiren hastalar için bir tedavi seçeneği olarak rezerve edilmiştir. Walters ve arkadaşları HKHN indikasyonu olarak hastaların %57'sinde inme, %23'ünde tekrarlayan ağırlı kriz bildirmiştir. 2016 yılındaki çalışmada tekrarlayan ağırlı krizler, HKHN endikasyonları içinde %41'ini oluşturmuştur. Bu veri göstermiştir ki hastalar tekrarlayan ağırlı krizler ve kronik ağrının yaşam kalitesi üzerine olan etkilerinden dolayı HKHN'ye yönelmişlerdir.

HKHN uygulama yaşı transplantasyon hekimi için bir ikilemdir. Literatürde erken yaşta yapılan transplantasyonların daha iyi sonuçlarla bağlantılı olduğuna dair yeterli kanıt mevcuttur. Gluckman ve arkadaşları 2006'dan sonra olaysız sağkalım için ana belirleyicilerin HLA idantik kardeş donörle yapılan nakillerde hastanın yaşı ve performansı olduğunu bildirmiştir. Nakil yapılan 16 yaşından küçük hastalarda 5 yıllık genel sağkalım %95 ve olaysız sağkalım (EFS) %93 olduğu görülmüştür. Aynı yaş grubunda 5 yıllık GVHH'sız sağkalım oranı %86 olarak bildirildi. Bernaudin ve arkadaşları, 15 yaşından küçük olan çocuk hastaların genel sağkalımlarında önemli bir belirleyici olduğunu belirtmiştir. HKHN'yi hidrosiüre ile tedavisi ile karşılaştıran kontrollü randomize çalışma bulunmamaktadır. Bununla birlikte hidroksiürenin uzun dönem sağkalımları üzerine olumlu etkileri bildirilmiştir. Bu nispeten düşük toksisitesi olan tedavi, OHA'lı hastalardaki erken ölüm riski ve yaş ile bağlantılı yaşam kalitesinde bir bozulma ve morbiditedeki sürekli artışla tartılmalıdır. Devam etmekte olan NCT02766465, BMT CTN 1503 çalışması, ergenlerde ve genç erişkinlerde kemik iliği nakli, hidroksiüre ve kronik kan transfüzyonlarının karşılaştırılması için sonuçlar sağlayacaktır. Çalışmanın tahmini sonlanma süresi Mart 2023 olacaktır. Bu eğilimleri dikkate alarak EBMT Inborn Errors Working Party ve EBMT Pediatrik Working Party Çalışma Grubu, 2014 yılında OHA'da HKHN indikasyonlarının değerlendirilmesi için daha az kısıtlayıcı bir dizi gösterge önermiştir.



Uzman panelistlere göre, (1) HLA idantik kardeş donörü olan semptomatik OHA'lı herhangi bir genç hastaya, tercihen okul öncesi yaşta mümkün olduğunca erken nakil yapılmalıdır; (2) HLA idantik kardeş donörlerden yapılacak HKHN'lerinde kemik iliği ve kordon kanı kök hücre kaynakları olarak önerilir; (3) alternatif donör kullanılması gereken hastalar için indikasyonlar hala kısıtlayıcıdır. Bu hastalara sadece klinik bir çalışma altında ve deneyimli bir merkezde HKHN yapılmalıdır (Tablo 1).

2. Donör Seçimi ve Kök Hücre Kaynakları

OHA'da transplantasyon ile ilgili literatürlerin çoğu HLA idantik kardeş donörü olan hastalardır. Uygun bağışçı bulunması birçok hasta için zor olmaya devam etmektedir. Bir donör bulma olasılığı kök hücre kaynağına göre ve HLA uyum düzeyinin kabul edilebilirliği ile sınırlıdır. National Marrow Donor Programı'nın akraba dışı donörler için güncel önerisi HLA-A, HLA-B, HLA-C ve HLA-DRB1 lokuslarında yüksek çözünürlükte tam uyumlu olmasıdır. Tüm lokuslarda uyum 8/8 uyum olarak adlandırılır. 8/8 uyum ideal olanıdır. Ancak bu durum hastaların çoğu için nadirdir. Kemik iliği dışında periferik kök hücre ve kordon kanı diğer kök hücre kaynaklarıdır. Ayrıca her kök hücre kaynağının engraftman ve GVHH için kendi riskleri vardır. Donör kaynağına göre HKHN'deki sınırlamalar Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Donör tipine göre HKHN kısıtlamaları	
Donör tipi	Kısıtlamalar
HLA idantik kardeş	Tam uyumlu donörlerin yetersizliği
Tam uyumlu akraba dışı donör	Donörlerin yetersizliği GVHH riski artışı
Haploidantik donör	Graft rejeksiyon riski ve GVHH artışı
Kordon kanı	Donörlerin yetersizliği
Kardeş ya da akraba dışı donör kaynaklı	Genç erişkinlerde sınırlı kullanım
Akraba dışı kordon kanı nakillerinde yüksek oranda engraftman yetersizliği	
Alicının vücut ağırlığına bağlı olarak sınırlı fayda	
HKHN: Hemotopoetik kök hücre nakli, GVHH: Graft-versus-host hastalığı	



Kök hücre kaynağı ve HLA uyumu dışında engrafman ve daha iyi bir sağkalım için göz önünde bulundurulacak diğer bir faktörde graft kök hücre dozudur. Hücre dozu graftta bulunan total TNC veya CD34+ hücre sayısıdır ve graft rejeksiyonu ile güçlü korelasyon gösterir. Kordon kanında yüksek hücre içeriği ($>0,3 \times 10^8/\text{kg}$) özellikle bir lokus uyumsuz olan hastalarda başarılı sonuç için kritik öneme sahiptir.

3. Hazırlık Rejimleri

Hematopoezlerini ve immün sistemlerini baskılamak, alan yaratmak ve engrafman oluşmasına izin vermek amacı ile donör hücrelerinin transplantasyonundan önce hazırlık rejimi uygulanır. Hazırlık rejimleri miyeloablatif, düşük yoğunluklu veya non-miyeloablatif olarak sınıflandırılır.

3.1. Miyeloablatif Hazırlık Rejimleri

OHA'lı hastalar için en sık kullanılan miyeloablatif hazırlık rejimi busulfan 14-16 mg/Kg ve siklososfamid 200 mg/Kg +/- ATG'den oluşur. Miyeloablatif hazırlık rejiminin kullanıldığı hastalarda, adölesan büyüme atağı sırasında veya buna yakın dönemde HKHN yapılmadığı takdirde büyüme bozukluğu görülmez. Ancak infertilite riski ve sekonder malignansiler endişe yaratmaktadır. Sperm ve over dokusunun kriyoprezervasyonu bu tür HKHN'lerinde önerilmektedir. Genel olarak miyeloablatif hazırlık rejimleri yüksek doz kemoterapi ile kombine radyoterapiden oluşur. Walters ve arkadaşları 22 OHA'lı hastada HLA idantik kardeş donörden yapılan HKHN'de busulfan, şişklofosmid ve ATG hazırlık rejiminin etkinliğini bildirmiştir. Dört yıllık takip süresince genel sağkalım oranı (DFS) %91, olaysız yaşam oranı (EFS) %73 bulunmuştur. 2007'de Bernaudin ve arkadaşları tavşan ATG ilavesi ile graft rejeksiyonun da %23'ten %3'e azalma olduğunu bildirmiştir. Bu umut verici yanıtlar nedeni ile başka çalışmalarda da HLA idantik kardeşten yapılan HKHN'de bu rejim kullanılmış ve genel sağkalım %90-100 ve hastalısız sağkalım %77-100 olarak bulunmuştur. Bununla birlikte bu kemoterapötik ajanlar ile ilişkili toksisite göz önüne alındığında diğer rejimler de araştırılmaktadır. Bu ilaçlardan biri olan



treosulfan busulfanın yapısal bir analogu olup güçlü miyeloablatif ve immünoşüpresif etkisi yanı sıra düşük ekstramedüller toksisiteye sahip olması nedeni ile hazırlık rejimlerinde Strocchio ve arkadaşları tarafından OHA'lı hastalarda başarı ile kullanılmışlardır.

EBMT önerisi: OHA'lı hastalar için altın standart hazırlık rejimi busulfan, siklofosamid ve ATG'dir.

3.2. Düşük Yoğunluklu ve Non-miyeloablatif Hazırlık Rejimleri

Miks kimerizmi olan OHA'lı hastalarda bile OHA semptomlarının düzelmesi için tam kimerizmin gerekli olmadığını göstermiştir ve bu hastalar için düşük yoğunluklu ve miyeloablatif olmayan hazırlık rejimlerinin kullanılmasına ilgi duyulmasına neden olmuştur. Bu rejimler mukozit ve enfeksiyonlar gibi toksisiteyi azaltarak stabil donör engrafmanını artırmayı amaçlamaktadır. Düşük yoğunluklu hazırlık rejimleri daha az miyeloablatif olup bununla birlikte hala donör lenfosit infüzyonuna konak hematopoezi için ihtiyaç duyulur. Non-miyeloablatif yaklaşımlar tam olarak konak hematopoezini ortadan kaldırmaz ve bu nedenle donör kök hücre infüzyonu olmaksızın hematopoetik iyileşmenin teorik olasılığını sunar. Hsieh ve arkadaşları fludarabin, alemtuzumab (in vivo T-hücre depleasyonu için kullanılır), 300 cGy total vücut ışınlaması (TBI) ve sirolimustan oluşan düşük yoğunluklu/non-miyeloablatif hazırlık rejimini tanımladılar ve 30 hastanın 26'sında graft reddi ve/veya ciddi GVHH olmadığını bildirdiler. Diğer 4 hastada geçici engrafman görüldü. Ancak sonrasında graft rejeksiyonu ve hastalığın nüksü gerçekleşti. Bu nedenle düşük yoğunluklu/non-miyeloablatif tedavilerin düşük toksisite profili graft reddi riskine karşı dengelenmelidir. Düşük yoğunluklu rejimi takiben HKHN halen merkezlerde değerlendirme aşamasındadır. Küçük hasta serilerinde fludarabin bazlı rejimler ile total sağkalım %100 ve hastaliksız sağkalımın %95 olduğu umut verici sonuçlar alınmıştır. Düşük yoğunluklu rejimlerde alemtuzumab (Campath-1H) veya ATG kullanımı kalıcı engrafman için vazgeçilmez görünmektedir. Avusturya'da HLA idantik kardeş donörden HKHN yapılan 8 hastadan oluşan kohortta, fludarabin, melphalan thiotepa ve ATG veya Campath-1H ile hazırlık



rejimi verildikten sonra hastalısız yaşam ve kalıcı engrafman %100 olarak bulunmuştur.

EBMT önerisi: Düşük yoğunluklu rejimler prospektif çalışmalar ile araştırılmalı ve onaylanmalıdır.

4. HLA-identik Kardeşten Hematopoetik Kök Hücre Nakli

4.1. Kemik İliği Transplantasyonu

1990'ların sonlarındaki çalışmalarda HLA identik kardeş donör ile erken deneyimlerde çoğunlukla kök hücre kaynağı olarak kemik iliği bildirilmiştir. Genel olaysız sağkalım %85 bulunmuştur. Graft reddi ve GVHH yaygın morbidite ve mortalite nedeni olarak rapor edilmiştir. Bernaudin ve arkadaşları 2000 sonrası yapılan nakillerde daha iyi olaysız genel sağkalım oranı (%95) ve daha düşük graft rejeksiyon oranı bildirmişlerdir.

4.2. Kordon Kanı Transplantasyonu

OHA'lı hastalarda kordon kanı kullanımı kemik iliği veya periferik kök hücre ile karşılaştırıldığında GVHH riski düşük olmasından dolayı umut verici bulunmuştur. Bununla birlikte, kordon kanı nakilleri, kemik iliği nakilleri ile karşılaştırıldığında daha yüksek graft reddi riski ve hematolojik iyileşme için daha uzun bir zaman gerektirmekte olup, potansiyel olarak ciddi enfeksiyon gelişim riskini artırmaktadır. Locatelli ve arkadaşları, 2013 yılında Eurocord kayıtlarından talasemi ve OHA hastalarının kordon kanı nakil sonuçlarını bildirmişlerdir. Kordon kanı nakli yapılan OHA'lı 30 hastanın ve kemik iliği nakli yapılan 130 hastanın 6 yıllık hastalısız sağkalım oranını sırasıyla %90 ve %92 olduğunu bildirmişlerdir. Kordon kanı nakli yapılan hastaların hiçbirinde nakil sonrası ağır kronik GVHH gelişmemiş; nakil sonrası GVHH ile ilişkili komplikasyonlardan ölmemişlerdi. Soni ve arkadaşları 2014'te, kök hücre kaynağı olarak kordon kanı ve kemik iliği birlikte verilen OHA'lı hastalarda daha hızlı hematolojik iyileşmeyi bildirdiler. Bu hastalarda sadece kemik iliği veya sadece kordon kanı nakli yapılan hastalara



kıyasla daha hızlı nötrofil ve trombosit engrafmanı geliştirdi. Hiçbir hastada evre 2'den fazla akut GVHH veya kronik GVHH gelişimi gözlenmedi.

EBMT önerisi: HLA idantik kardeş donörü olan genç, semptomatik OHA'lı hastalar mümkün olduğu kadar erken, tercihen okul öncesi dönemde nakil yapılmasıdır. HLA idantik kardeş donörleri olan hastalara manüple edilmemiş kemik iliği veya kordon kanı kök hücre kaynağı olarak önerilmektedir.

4.3. Alternatif Donör Transplantasyonu

OHA'lı hastalar için yeterli donör olmayışı HKHN için alternatif donör kaynakları aranmasına yol açmıştır. Alternatif donör kaynağı kullanılan hastalarda tedaviye bağlı morbidite ve uzun dönem sağkalım ile ilgili veriler kısıtlıdır. En yaygın alternatif kaynaklar uyumlu akraba dışı donörler (kemik iliği veya kordon kanı) ve haploidantik donörlerdir.

4.4. Uyumlu Akraba Dışı Donörler

HLA uyumlu akraba dışı donörlerle ilgili ortak zorluk, başarılı bir sonuç için gereken uyumun derecesidir. HLA tam uyumlu donörlerle olan nakillerde "*Sickle Cell Transplant To Prevent Disease Exacerbation*" (STRIDE, NCT01565616) ve "*Sickle Cell Unrelated Transplant*" (SCURT, BMT CTN 0601, NCT00745420) çalışmaları farklı yaş gruplarında ve farklı hazırlık rejimlerini değerlendirmektedir. STRIDE çalışması 2012 yılında 15-40 yaşları arasında olan OHA'lı hastalarda düşük yoğunluklu miyeloablative rejim ile transplantasyon için başlatıldı ve 12 aylık takipte mükemmel sonuçlar (genel sağkalım ve olaysız sağkalım %95) bildirildi. SCURT çalışması 2008'de açılmış ve HLA idantik kardeş donör ile HLA tam uyumlu akraba dışı donörler ile yapılan HKHN'leri karşılaştırdığında graft rejeksiyonu arasında bir fark bulunmadığı; ancak, kronik GVHH'da anlamlı morbidite (%62) olduğu bildirilmiştir. HLA-idantik kardeş donör kordon kanı ile yapılan HKHN'deki iyi sonuçların aksine, akraba dışı kordon kanı kullanımı, ilk çalışmalardan birinin erken kapatılmasına neden olacak şekilde negatif sonuçlar vermiştir. Başka bir çalışmada, tek bir kordon kanı ünitesi ile nakil yapılan 16 OHA'lı hastada genel sağkalım %94, hastaliksiz sağkalım %50 ve genel mortalite %15



bulunmuştur. Akraba dışı kordon kanı dikkate alındığında yeterli hücre dozu gereksinimi ve eritrosit ve trombosit engrafmanında ki gecikmeler gibi nedenler HKHN sonrası morbidite ve mortaliteyi artırabilir. Bundan dolayı bazı kısıtlamalar ve sınırlamalar ortaya atılmıştır. Akraba dışı donörler için indikasyonlar Tablo 3'te listelenmiştir.

Tablo 3. OHA'lı hastalarda akraba dışı donörden HKHN endikasyonları

Kanıtli İndikasyonlar	Olası İndikasyonlar
Nörolojik semptomlar	Sessiz infarktlarda nörolojik sekel
· İnme	
· Yüksek transkraniyal doppler akım hızı (>200 m/s)	
Kardiyak/pulmoner semptomlar	Triküspit regurjitan akım hızı >2,5 m/s
· Akut göğüs sendromu (hidroksiüre tedavisine rağmen 1'den fazla atak)	Pulmoner hipertansiyon
Kemik ve eklem semptomları	
· Avaskülernekroz/osteonekroz (genellikle 2'den fazla eklem tutulumu)	
Renal/genitoüriner semptomlar	Renal yetmezlik (diyaliz gereksinimi, nefrotik sendrom)
Medikal bakım gerektiren tekrarlayan priapizm	
Hemolitik semptomlar	
· Eritrosit alloimmünizasyonu	
Hepatik semptomlar	Demir yüklemesi Orak hücre ilişkili karaciğer hasarı
vazo-oklüzif krizler	
· Hidroksiüre tedavisine rağmen ağrı yönetimi için 2'den fazla hastaneye yatış	



4.5. Haploidantik Donörler

OHA'lı hastaların çoğunun HLA uyumlu bir kardeş donörü bulma olasılığı oldukça düşük olduğundan, haploidantik donörlerin kullanımı, donör havuzunu önemli ölçüde genişletme potansiyeline sahiptir. En büyük çalışmalardan biri, OHA'lı çoğunluğu yetişkin olan 14 hastanın haploidantik donörler kullanılarak Johns Hopkins'te yapılan HKHN idi. Pretransplant hazırlık rejimi olarak siklofosfamid, ATG, fludarabin ve 200 cGy total vücut ışınlaması ve çoğalan T-hücrelerini hedeflemek ve yok etmek için nakil sonrası yüksek doz siklofosfamid ilavesi içermektedir. Hastaların yaklaşık yarısında engrafman iyi olmakla birlikte graft reddi oranı haploidantik transplantasyon için kabul edilemez derecede yüksek bir oran olan %43 idi. Hiçbir hastada akut veya kronik GVHH gelişmedi ve ölüm bildirilmedi. St. Jude Çocuk Araştırma Hastanesi'nde Dallas ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada daha küçük 8 hastalık bir haploidantik kohortta HKHN sonrası 2 yıllık genel sağkalım oranı %75 ve hastalısız sağkalım oranı %38 olarak bildirilmiştir. Dört hastada evre 1 ve 2 akut GVHH gelişmiştir. Dört hastanın ikisi kronik GVHH'nin komplikasyonlarından ölmüştür. HLA uyumlu kardeş donörlere kıyasla haploidantik donörlerle yapılan HKHN'lerinde düşük HKHN başarı oranları ve yüksek GVHH oranları, özellikle graft rejeksiyonunun azaltılmasına odaklanılarak daha fazla araştırma gerektirmektedir.

EBMT önerisi; Akraba dışı kemik iliği veya kordon kanı Walters tarafından önerilen indikasyonlardan en az birinin varlığında dikkate alınmalı ve yalnızca deneyimli merkezlerde kontrollü çalışmalar bağlamında yapılmalıdır.

5. Çocuklarda Transplantasyon Sonuçları: HLA İdentik Kardeş HKHN

Son yapılan bir derlemede Tablo 4'te HLA idantik kardeşten yapılan HKHN'nin merkezlere ait olgu serileri sunulmuştur. İtalya'dan yapılan 40 hastalık bir seride bulsufan, siklofosfamid, ATG ve fludarabin içeren veya fludarabinsiz hazırlık rejimi ile total sağkalım

**Tablo 4. OHA'lı çocuklarda HLA idantik kardeş HKHN klinik sonuçları**

Merkez	Hazırlık rejimi	GVHH profilaksisi	n	Yaş aralığı (yıl)	Yayınlanmış sonuçlar			En son takip		
					Takip süresi (yıl)	Ölüm (ay)	Komplikasyonlar	IST	GVHH	Donör kimerizmi
Roma	BU 14 mg/kg,	CsA, MTX,	40	2-17	1-10	3 (2,5, 6, 15)	3 ölüm	1/40	%17,5 aGVHH,	%25-100
(Lucarelli, 2014)	CY 200 mg/kg,	pred					GVHH		%5 kGVHH	
	rATG 10 mg/kg,									
	±Flu 150 mg/m ²									
Brüksel	BU 13-18 mg/kg,	CsA, MTX veya	50	1,7-15,3	0,4-21,3	2 (6,78)	4 sepsis, 1 İFE,	1/50	%20,5 aGVHH,	%15-100
(Dedeken, 2014)	CY 200 mg/kg,	MMF (UCB)					%21 konvülsiyon,		%20 kGVHH	
	±rATG (10-20 mg/kg),						6 PRES			
	±HU									
New York	BU 12,8-16 mg/kg,	Takrolimus,	18	2,3-20,2	0,4-7,5	Hiç	1 İKK, 1 PRES	Hiç	%17 aGVHH	%88



Tablo 4. Devamı

Merkez	Hazırlık rejimi	GVHH profilaksisi	n	Yaş aralığı (yıl)	Yayınlanmış sonuçlar			En son takip		
					Takip süresi (yıl)	Ölüm (ay)	Komplikasyonlar	İST	GVHH	Donör kimerizmi
(Bhatia, 2014)	Flu 180 mg/m ²	MMF				4 CMV		% 11 kGVHH		
	Alem 54 mg/m ²					reaktivasyonu				
Mississippi	BU 14 mg/kg,	CsA, Pred	10	2,8-16,3	2,9-9,9	1	1 ölüm sepsis,	%40 aGVHH	1/10	%15-100
(Majumdar, 2010)	CY 200 mg/kg,						1 OIHA	%10 kyGVHH		
	ATG 90 mg/kg									
Atlanta	BU 14 mg/kg,	CsA, MTX	27	3,3-17,4	0,1-10	1 (3)	8 VOD, %16	%12 aGVHH,	Hiç	%62-100
(McPherson, 2011)	CY 200 mg/kg,						konvüsiyon,	1 ölüm		
	ATG 90 mg/kg						2 İKK	kGVHH		
Pavia	BU 16 mg/kg,	CsA, MTX	30	1,7-18,8	0,5-14	Hiç	%43 Stomatit,	%7 Evre I-II	Hiç	%50 (BU)
(Strocchio, 2015)	TT 10 mg/kg,	veya MMF					%17 GI toksisite	aGVHH,		%36 (Treo)

Tablo 4. Devamı

Merkez	Hazırlık rejimi	GVHH profilaksisi	n	Yaş aralığı (yıl)	Yayınlanmış sonuçlar			En son takip		Donör kimerizmi
					Takip süresi (yıl)	Ölüm (ay)	Komplikasyonlar	IST	GVHH	
	Flu 160 mg/m ²	CsA, MTX					VOD görülmüdü		%7 kGVHH BU	
	veya Treo 14 gm/m ² ,	veya MMF						grup. Treo		
	TT 10 mg/kg,							grubunda hiç		
	Flu 160 mg/m ² , ATG									
İngiltere	Alem 48 mg,	CsA veya	43	3-20,3	0,75- 11,83	3 (11, 18, 21)	3 ölüm GVHH	%19 1 yıl	%23 aGVHH,	%29-100
(King, 2015)	Flu 140-150 mg/m ² ,	takrolimus						%9 2 yıl	%13,4 kGVHH	
	melphalan 140 mg/m ²									

IST: İmmünosupresif tedavi, CV: Siklofosfamid, rATG: Tavşan ATG; CsA: Siklosporin, MTX: Metotreksat, pred: Prednizon, aGVHH: Akut GVHH, kGVHH: Kronik GVHH, MMF: Mikofenolat mofetil, UCB: Göbek kordon kanı, İFE: İntravazif fungal enfeksiyon, PRES: Posterior reversibl ensefalopati sendromu, İKK: İntrakranial kanama, CMV: Sitomegalovirüs, OİHA: Otoimmün hemolitik anemi, VOD: Veno-oklüziv hastalık, Treo: Treosulfan, kGVHH: Kronik yaygın GVHH, TT: Tıropepa, Gi: Gastrointestinal



ve hastalısız sağkalım oranları HLA idantik kardeşten yapılan HKHN sonrasında %91 olarak bildirilmiştir. Belçika'dan bildirilen, 1995'ten bu yana tedavi altındaki ve HKHN'den önce hidroksiüre alan 38 çocuktan 37'sinde, 8 yıllık EFS %97,1 bulunmuştur. New York'ta tedavi edilen HLA-idantik kardeşten yapılan HKHN'de hazırlık rejimi olarak BU, fludarabin ve alemtuzumab kombinasyonu alan 18 OHA'lı hastanın tümünde hastalısız yaşam sağlandığı bildirilmiştir. Atlanta'dan başka bir tek merkezli seride, 1993-2007 yılları arasında HLA idantik kardeşten BU/siklofosamid/at ATG hazırlık rejimi ile HKHN yapılan 25 OHA'lı hastanın 24'ünün başarı ile tedavi edildiği bildirilmiştir. HLA idantik kardeşten yapılan HKHN öncesinde Alemtuzumab/Flu/Melphalan hazırlık rejimi alan OHA'lı 43 çocuktan oluşan çok merkezli bir çalışmada, sağkalım oranı %93, EFS oranı %90,7 olarak bildirmiştir. Son olarak, Pavia'dan bildirilen deneyimde, BU/Thiotepa/Flu veya Treosulfan/Thiotepa/Flu ve ATG ile hazırlık rejimi sonrasında HLA idantik kardeşten yapılan HKHN ile 30 hastanın hepsinin hayatta kaldığı bildirilmiştir. Bu serilerle birlikte, 218 OHA'lı hastadan oluşan başka bir seride transplantasyon sonrası 208 hasta nakil sonrasında hayatta kalmış olup 200'ünün hastalısız olarak yaşadığı bildirilmiştir. Bu güncel yayınlanmış veriler ışığında HKHN yapılmış OHA'lı hastalarda HLA idantik kardeşlerden yapılan HKHN sonrası sağkalımın, standart destek tedavisi ile tedavi edilenler ile karşılaştırıldığında standart destek tedavisi alanların sağkalımından düşük olmadığını göstermektedir. Bu grupta ki hastaların son takiplerinde yalnızca 6 hasta (%3) kronik GVHH'yi tedavi etmek için immünoşüpresif tedavi almaktaydı. Yaklaşık 1200 OHA'lı hastada akraba ve alternatif donör kaynaklarından elde edilen kök hücre ile yapılan transplantasyonların kayıtlı verilerinden de benzer sonuçlar elde edilmiştir. HLA idantik kardeş bağıışçı kohortlar arasında "Center of International Blood and Bone Marrow Transplant Research" (IBMTR) kayıtlarında 412 hastada toplam sağkalım oranı %91, Eurocord/European Blood and Bone Marrow Transplant (EBMT) kayıtlarında toplam sağkalım oranı %95 bulunmuştur. Bu retrospekif kayıtlar değerlendirilerek EBMT Inborn Error ve EBMT Paediatric Working Party tarafından HLA idantik kardeş donörü olan çocuklar için



şu öneriler bildirilmiştir: Semptomatik HLA idantik kardeş donörü olan genç OHA'lı hastalar mümkün olduğu kadar erken, tercihen okul öncesi dönemde nakil yapılmalıdır. HLA idantik kardeş donörleri olan hastalara herhangi bir manüplasyon yapılmamış kemik iliği veya kordon kanı kök hücre kaynağı olarak önerilir.

6. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Sonrası Komplikasyonlar

Hazırlık rejimlerine maruz kalma ve bunların farklı organ sistemleri üzerindeki etkileri nedeniyle, HKHN konağa ait komplikasyonla ilişkilidir. Donör tipi, kök hücre kaynağı, transplantasyon öncesi morbiditeleri ve uzamış immün baskılanma gibi birçok faktör bu komplikasyonların şiddetini etkileyebilir.

6.1. Graft-Versus-Host Hastalığı

GVHH, HKHN ile ilişkili en sık görülen komplikasyondur ve genellikle akut (HKHN sonrası ilk 100 gün içinde) veya kronik (100 gün sonrası) olarak sınıflandırılır. Ancak örtüşmeler olması nedeni ile bu kategoriler kesin değildir. GVHH donör T-hücrelerinin alıcı hücreleri yabancı antijenler olarak algılayarak bu hücrelere saldırması sonucu gelişir, akut ve uzun dönem yan etkilere neden olur. OHA'lı hastalarda hastaların çoğu HLA uyumlu kardeş donör ile HKHN olması nedeni ile GVHH insidansı azdır. Ancak organ hasarı, altta yatan OHA'nin predispozisyonuna sekonder olarak OHA'lı hastalarda, OHA olmayan hastalara kıyasla daha ağır ve hasar bırakan GVHH formlarına neden olur. Akut veya kronik GVHH için insidans oranları, donör tipine ve nakil yaşına bağlı olarak değişir. HLA uyumlu kardeş donörlerle olan bir çalışmada, Gluckman ve arkadaşları evre 2-4 kümülatif GVHH insidansını %14,8, transplantasyon yaşının her bir yıllık artışı ile hazard oranında %4'lük artış ile kronik GVHH insidansını da %14,3 olarak bildirmişlerdir. Akraba dışı HKHN'de ise akut evre 2-4 GVHH insidansı %28, transplantasyondan 1 yıl sonra kronik GVHH insidansı %62 olarak bildirilmiştir. ATG, siklosporin A ve metotreksat kullanımı ile evre 2 akut GVHH insidansı %11-44, kronik GVHH insidansı %6-44 olarak bildirilmiştir. Azaltılmış yoğunluklu hazırlık rejimleri (RIC) ve alemtuzumab kombinasyonu olan iki küçük seride



akut ve kronik GVHH bildirilmemiştir. Alemtuzumab kullanımı ile düşük akut ve kronik GVHH oranı görülmekle birlikte viral komplikasyonların insidansı artmaktadır.

EBMT önerisi; HKHN öncesi ATG ve transplantasyon sonrası siklosporin A ve metotreksat kullanımı miyeloablative hazırlık rejimi sonrasında altın standarttır.

6.2. İmmün Sistemin Baskılanması

Steroidler ve siklosporin, mikofenolat ve sirolimus gibi diğer immüno-supresan ajanlar, graft alıcılarında rejeksiyon riskini azaltmak için kullanılır. Bu ilaçlar bağışıklık sistemini bozar ve hastaları HKHN sırasında ve sonrasında enfeksiyöz komplikasyon riskine sokarlar. Hastalara enfeksiyonları önlemek amacı ile profilaktik antibakteriyel, antifungal ve antiviral ajanlar ile profilaksi tedavileri verilir.

6.3. İnfertilite

Doğurganlık birçok hasta ve ailesi için endişe verici bir alandır. HKHN ile kısırlık riski, busulfan-bazlı hazırlık rejiminin kullanılıp kullanılmadığı, HKHN'nin yapıldığı zamanda pubertal gelişim evresi ve radyasyon tedavisine maruziyet gibi çeşitli faktörlere bağlıdır. Busulfan gonadal doku için toksiktir. Over yetmezliği ve aspermatogenez olarak ortaya çıkan hipogonadotropik hipogonadizme yol açar. Doğurganlığın korunmasındaki son gelişmelere rağmen, oosit kriyoprezervasyonu ve sperm bankacılığı postpubertal hastalarla sınırlıdır ve daha genç hastalar yüksek infertilite riski altındadır.

6.4. İkincil Maligniteler

OHA için HKHN sonrası sekonder malignite insidansı açık olarak tanımlanmamıştır. Sekonder malignitelerin insidansını etkileyen faktörler, transplant öncesi hazırlık rejimleri, radyasyon kullanımı, önceki kullanılan kümülatif hidroksiüre dozu ve GVHH'nin varlığını içerir. Sekonder maligniteler, solid tümörler veya T-hücre veya B-hücre kaynaklı lösemiler olabilir. Gluckman ve arkadaşları, 2 santral santral sinir sistemi lenfoması, over tümörü, renal hücreli karsinom, akut



miyeloid lösemi ve myelodisplastik sendromdan oluşan izole olgu raporları yayınlamışlardır.

6.5. Graft Rejeksiyonu veya Nüks

Alıcının bağışıklık sistemi kemik iliğinde yabancı antijenlere saldırabilir ve graft reddine ve hastalık nüksüne yol açabilir. Donör tipinden kök hücre kaynağına kadar çok sayıda faktör rejeksiyon oranlarını etkiler. Yakın HLA uyumuna sahip kardeş donör ile HKHN, HLA uyumsuz ve alternatif vericilerle kıyaslandığında en düşük rejeksiyon oranlarına sahiptir. Gluckman ve arkadaşları kardeş donör nakilleri olan 1.000 hastanın 23'ünde graft yetmezliği bildirirken, Shenoy ve arkadaşları HLA-uyumlu akraba dışı nakillerde graft rejeksiyon oranlarını %10 olarak bildirmiştir. Kordon kanı kök hücrelerinin kullanımı, diğer kök hücre graft kaynaklarına kıyasla daha yüksek rejeksiyon oranlarıyla ilişkilidir. Hazırlama rejimlerindeki değişiklikler, örneğin ATG eklenmesi rejeksiyon oranlarını azaltmıştır.

6.6. Geç Etkiler/Komplikasyonlar

HKHN sonrası akut komplikasyonlara ek olarak, potansiyel geç etkiler herhangi bir organ sistemini etkileyebilir. Kardiyovasküler geç etkiler arasında inme, koroner arter hastalığı, kardiyomyopati ve konjestif kalp yetmezliği bulunur. Hazırlık rejimlerinde total vücut ışınlamasının kullanımı dislipidemi riski artışı ile bağlantılıdır. Ayrıca, kortikosteroid ve kalsinörin inhibitörleri gibi ilaçlar insülin direnci ve hipertansiyon ile ilişkilidir ve kardiyovasküler yan etki geliştirme riskine de katkıda bulunabilirler. Renal toksisite, hazırlık rejiminde total vücut ışınlaması kullanımı, nefrotoksik antibiyotikler, antifungaller ve akut GVHH tedavisi için kalsinörin inhibitörlerinin kullanımı ile ilişkilidir. Progresif fonksiyon kaybı ve hatta son dönem böbrek hastalığına yol açabilirler. Radyasyon ve bleomisin gibi kemoterapötik ilaçlar hastalarda restriktif tipte akciğer hastalığına eğilim yaratır. Bronşiolitis obliterans kronik GVHH ile bağlantılı olarak gelişebilir. Bronşiolitis obliteransa ilave olarak, literatürde organize pnömonide tanımlanmıştır. Steroidlerin uzun süreli kullanımı kemik mineral yoğunluğunun azalması ile bağlantılıdır ve



bu durum kırıklara eğilim yaratabilir. HKHN'nin geç etkilerinin multi organ tutulumu göz önüne alındığında hastaların uzun süreli takibi ile komplikasyonların morbidite ve mortalitesini azaltmak kritik öneme sahiptir.

Kaynaklar

1. Heeney MM, Ware RE Platt O. Sick cell disease. In: Orkin SH, Fisher DE, Ginsburg D, Look AT, Lux SE, Nathan DG, eds. Hematology of Infancy and Childhood. 8th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2015:675-714.
2. Bhatia M, Sheth S. Hematopoietic stem cell transplantation in sickle cell disease: patient selection and special considerations. J Blood Med. 2015;10:229-238.
3. Johnson FL, Look AT, Gockerman J, Ruggiero MR, Dalla-Pozza L, Billings FT 3rd. Bone-marrow transplantation in a patient with sickle-cell anemia. N Engl J Med. 1984;311:780-783.
4. Walters MC, Patience M, Leisenring W, Eckman JR, Scott JP, Mentzer WC, Davies SC, Ohene-Frempong K, Bernaudin F, Matthews DC, Storb R, Sullivan KM. Bone marrow transplantation for sickle cell disease. N Engl J Med. 1996;335:369-376.
5. Walters MC, Storb R, Patience M, Leisenring W, Taylor T, Sanders JE, Buchanan GE, Rogers ZR, Dinndorf P, Davies SC, Roberts IA, Dickerhoff R, Yeager AM, Hsu L, Kurtzberg J, Ohene-Frempong K, Bunin N, Bernaudin F, Wong WY, Scott JP, Margolis D, Vichinsky E, Wall DA, Wayne AS, Pegelow C, Redding-Lallinger R, Wiley J, Klemperer M, Mentzer WC, Smith FO, Sullivan KM. Impact of bone marrow transplantation for symptomatic sickle cell disease: an interim report. Multicenter investigation of bone marrow transplantation for sickle cell disease. Blood. 2000;95:1918-1924.
6. Bernaudin F, Socie G, Kuentz M, Chevret S, Duval M, Bertrand Y, Vannier JP, Yakouben K, Thuret I, Bordigoni P, Fischer A, Lutz P, Stephan JL, Dhedin N, Plouvier E, Margueritte G, Bories D, Verhac S, Esperou H, Coic L, Vernant JP, Gluckman E; SFGM-TC. Long-term results of related myeloablative stem-cell transplantation to cure sickle cell disease. Blood. 2007;110:2749-2756.
7. Gluckman E, Cappelli B, Bernaudin F, Labopin M, Volt F, Carreras J, Pinto Simões B, Ferster A, Dupont S, de la Fuente J, Dalle JH, Zecca M, Walters MC, Krishnamurti L, Bhatia M, Leung K, Yanik G, Kurtzberg J, Dhedin N, Kuentz M, Michel G, Apperley J, Lutz P, Neven B, Bertrand Y, Vannier JP, Ayas M, Cavazzana M, Matthes-Martin S, Rocha V, Elayoubi H, Kenzey C, Bader P, Locatelli F, Ruggeri A, Eapen M; Eurocord, the Pediatric Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation, and the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. Sickle cell disease: an international survey of results of HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation. Blood. 2017;129:1548-1556.



8. Khemani K, Ktoch D, Krishnamurti L. Curative therapies for sickle cell disease. *Ochner J.* 2019;19:131-137.
9. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg MH, Klug PP. Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med.* 1994;330:1639-1644.
10. Walters MC, De Castro LM, Sullivan KM, Krishnamurti L, Kamani N, Bredeson C, Neuberger D, Hassell KL, Farnia S, Campbell A, Petersdorf E. Indications and Results of HLA-Identical Sibling Hematopoietic Cell Transplantation for Sickle Cell Disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22:207-211.
11. Shenoy S, Eapen M, Panepinto JA, Logan BR, Wu J, Abraham A, Brochstein J, Chaudhury S, Godder K, Haight AE, Kasow KA, Leung K, Andreansky M, Bhatia M, Dalal J, Haines H, Jaroscaj J, Lazarus HM, Levine JE, Krishnamurti L, Margolis D, Megason GC, Yu LC, Pulsipher MA, Gersten I, DiFronzo N, Horowitz MM, Walters MC, Kamani N. A trial of unrelated donor marrow transplantation for children with severe sickle cell disease. *Blood.* 2016;128:2561-2567.
12. Voskaridou E, Christoulas D, Bilalis A, Plata E, Varvagiannis K, Stamatopoulos G, Sinopoulou K, Balassopoulou A, Loukopoulos D, Terpos E. The effect of prolonged administration of hydroxyurea on morbidity and mortality in adult patients with sickle cell syndromes: results of a 17-year, single-center trial (LaSHS). *Blood.* 2010;115:2354-2363.
13. Dampier C, LeBeau P, Rhee S, Lieff S, Kesler K, Ballas S, Rogers Z, Wang W; Comprehensive Sickle Cell Centers (CSCC) Clinical Trial Consortium (CTC) Site Investigators. Health-related quality of life in adults with sickle cell disease (SCD): a report from the comprehensive sickle cell centers clinical trial consortium. *Am J Hematol.* 2011;86:203-205.
14. Angelucci E, Matthes-Martin S, Baronciani D, Bernaudin F, Bonanomi S, Cappellini MD, Dalle JH, Di Bartolomeo P, de Heredia CD, Dickerhoff R, Giardini C, Gluckman E, Hussein AA, Kamani N, Minkov M, Locatelli F, Rocha V, Sedlacek P, Smiers F, Thuret I, Yaniv I, Cavazzana M, Peters C; EBMT Inborn Error and EBMT Paediatric Working Parties. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major and sickle cell disease: indications and management recommendations from an international expert panel. *Haematologica.* 2014;99:811-820.
15. Bray RA, Hurley CK, Kamani NR, Woolfrey A, Müller C, Spellman S, Setterholm M, Confer DL. National marrow donor program HLA matching guidelines for unrelated adult donor hematopoietic cell transplants. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008;14(9 Suppl):45-53.
16. Horan J, Wang T, Haagenson M, Spellman SR, Dehn J, Eapen M, Frangoul H, Gupta V, Hale GA, Hurley CK, Marino S, Oudshoorn M, Reddy V, Shaw P, Lee SJ, Woolfrey A. Evaluation of HLA matching in unrelated hematopoietic stem cell transplantation for nonmalignant disorders. *Blood.* 2012;120:2918-2924.



17. Storb R, Prentice RL, Thomas ED. Marrow transplantation for treatment of aplastic anemia. An analysis of factors associated with graft rejection. *N Engl J Med.* 1977;296:61-66.
18. Krishnamurti L. Hematopoietic cell transplantation for sickle cell disease: state of the art. *Expert Opin Biol Ther.* 2007;7:161-172.
19. Oshrine B, Talano JA. Curative treatment for severe sickle cell disease: allogeneic transplantation. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2015;13249-256.
20. Panepinto JA, Walters MC, Carreras J, Marsh J, Bredeson CN, Gale RP, Hale GA, Horan J, Hows JM, Klein JP, Pasquini R, Roberts I, Sullivan K, Eapen M, Ferster A; Non-Malignant Marrow Disorders Working Committee, Center for International Blood and Marrow Transplant Research. Matched-related donor transplantation for sickle cell disease: report from the Center for International Blood and Transplant Research. *Br J Haematol.* 2007;137:479-485.
21. McPherson ME, Hutcherson D, Olson E, Haight AE, Horan J, Chiang KY. Safety and efficacy of targeted busulfan therapy in children undergoing myeloablative matched sibling donor BMT for sickle cell disease. *Bone Marrow Transplant.* 2011;46:27-33.
22. Panepinto JA, Walters MC, Carreras J, Marsh J, Bredeson CN, Gale RP, Hale GA, Horan J, Hows JM, Klein JP, Pasquini R, Roberts I, Sullivan K, Eapen M, Ferster A; Non-Malignant Marrow Disorders Working Committee, Center for International Blood and Marrow Transplant Research. Matched-related donor transplantation for sickle cell disease: report from the Center for International Blood and Transplant Research. *Br J Haematol.* 2007;137:479-485.
23. Brachet C, Heinrichs C, Tenoutasse S, Devalck C, Azzi N, Ferster A. Children with sickle cell disease: growth and gonadal function after hematopoietic stem cell transplantation. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2007;29:445-450.
24. Eggleston B, Patience M, Edwards S, Adamkiewicz T, Buchanan GR, Davies SC, Dickerhoff R, Donfield S, Feig SA, Giller RH, Haight A, Horan J, Hsu LL, Kamani N, Lane P, Levine JE, Margolis D, Moore TB, Ohene-Frempong K, Redding-Lallinger R, Roberts IA, Rogers ZR, Sanders JE, Scott JP, Sleight B, Thompson AA, Sullivan KM, Walters MC; Multicenter Study of HCT for SCA. Effect of myeloablative bone marrow transplantation on growth in children with sickle cell anaemia: results of the multicenter study of haematopoietic cell transplantation for sickle cell anaemia. *Br J Haematol.* 2007;136:673-676.
25. Jadoul P, Donnez J. How does bone marrow transplantation affect ovarian function and fertility? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2012;24:164-171.
26. Kuentz M, Robin M, Dhedin N, Hicheri Y, Peffault de Latour R, Röhrlich P, Bordigoni P, Bruno B, Socié G, Benaudin F. Is there still a place for myeloablative regimen to transplant young adults with sickle cell disease? *Blood.* 2011;118:4492-4493.



27. Locatelli F, Rocha V, Reed W, Bernaudin F, Ertem M, Grafakos S, Brichard B, Li X, Nagler A, Giorgiani G, Haut PR, Brochstein JA, Nugent DJ, Blatt J, Woodard P, Kurtzberg J, Rubin CM, Miniero R, Lutz P, Raja T, Roberts I, Will AM, Yaniv I, Vermynen C, Tannoia N, Garnier F, Ionescu I, Walters MC, Lubin BH, Gluckman E; Eurocord Transplant Group. Related umbilical cord blood transplantation in patients with thalassemia and sickle cell disease. *Blood*. 2003;101:2137-2143.
28. Vermynen C, Cornu G, Ferster A, Brichard B, Ninane J, Ferrant A, Zenebergh A, Maes P, Dhooge C, Benoit Y, Beguin Y, Dresse MF, Sariban E. Haematopoietic stem cell transplantation for sickle cell anaemia: the first 50 patients transplanted in Belgium. *Bone Marrow Transplant*. 1998;22:1-6.
29. Strocchio L, Zecca M, Comoli P, Mina T, Giorgiani G, Giraldi E, Vinti L, Merli P, Regazzi M, Locatelli F. Treosulfan-based conditioning regimen for allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in children with sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2015;169:726-736.
30. Hsieh MM, Fitzhugh CD, Weitzel RP, Link ME, Coles WA, Zhao X, Rodgers GP, Powell JD, Tisdale JF. Nonmyeloablative HLA-matched sibling allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for severe sickle cell phenotype. *JAMA*. 2014;312:48-56.
31. Hsieh MM, Kang EM, Fitzhugh CD, Link MB, Bolan CD, Kurlander R, Childs RW, Rodgers GP, Powell JD, Tisdale JF. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2009;361:2309-2317.
32. Horwitz ME, Spasojevic I, Morris A, Telen M, Essell J, Gasparetto C, Sullivan K, Long G, Chute J, Chao N, Rizzieri D. Fludarabine-based nonmyeloablative stem cell transplantation for sickle cell disease with and without renal failure: clinical outcome and pharmacokinetics. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007;13:1422-1426.
33. Krishnamurti L, Kharbanda S, Biernacki MA, Zhang W, Baker KS, Wagner JE, Wu CJ. Stable long-term donor engraftment following reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for sickle cell disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14:1270-1278.
34. Iannone R, Casella JF, Fuchs EJ, Chen AR, Jones RJ, Woolfrey A, Amylon M, Sullivan KM, Storb RF, Walters MC. Results of minimally toxic nonmyeloablative transplantation in patients with sickle cell anemia and beta-thalassemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2003;9:519-528.
35. Matthes-Martin S, Lawitschka A, Fritsch G, Lion T, Grimm B, Breuer S, Boztug H, Karlhuber S, Holter W, Peters C, Minkov M. Stem cell transplantation after reduced-intensity conditioning for sickle cell disease. *Eur J Haematol*. 2013;90:308-312.
36. Kekre N, Antin JH. Hematopoietic stem cell transplantation donor sources in the 21st century: choosing the ideal donor when a perfect match does not exist. *Blood*. 2014;124:334-343.



37. Locatelli F, Kabbara N, Ruggeri A, Ghavamzadeh A, Roberts I, Li CK, Bernaudin F, Vermynen C, Dalle JH, Stein J, Wynn R, Cordonnier C, Pinto F, Angelucci E, Socié G, Gluckman E, Walters MC, Rocha V; Eurocord and European Blood and Marrow Transplantation (EBMT) group. Outcome of patients with hemoglobinopathies given either cord blood or bone marrow transplantation from an HLA-identical sibling. *Blood*. 2013;122:1072-1078.
38. Soni S, Boulad F, Cowan MJ, Scaradavou A, Dahake J, Edwards S, Walters MC. Combined umbilical cord blood and bone marrow from HLA-identical sibling donors for hematopoietic stem cell transplantation in children with hemoglobinopathies. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61:1690-1694.
39. Krishnamurti L, Sullivan KM, Kamani NR, Waller EK, Alistair A, Federico C, Zhang W, Smith S, Hassell KL, Decastro L, Wu CJ, Neuberg DS, Walters MC. Results of a multicenter pilot investigation of bonemarrow transplantation in adults with sickle cell disease (STRIDE). *Blood*. 2015;126:543.
40. Kharbanda S, Smith AR, Hutchinson SK, McKenna DH, Ball JB, Lamb LS Jr, Agarwal R, Weinberg KI, Wagner JE Jr. Unrelated donor allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with hemoglobinopathies using a reduced-intensity conditioning regimen and third-party mesenchymal stromal cells. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20:581-586.
41. Ruggeri A, Eapen M, Scaravadou A, Cairo MS, Bhatia M, Kurtzberg J, Wingard JR, Fasth A, Lo Nigro L, Ayas M, Purtill D, Boudjedir K, Chaves W, Walters MC, Wagner J, Gluckman E, Rocha V; Eurocord Registry; Center for International Blood and Marrow Transplant Research; New York Blood Center. Umbilical cord blood transplantation for children with thalassemia and sickle cell disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17:1375-1382.
42. Fitzhugh CD, Abraham AA, Tisdale JF, Hsieh MM. Hematopoietic stem cell transplantation for patients with sickle cell disease: progress and future directions. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2014;28:1171-1185.
43. Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, Chen AR, Leffell MS, Zahurak M, Gooley TA, Piantadosi S, Kaup M, Ambinder RF, Huff CA, Matsui W, Bolaños-Meade J, Borrello I, Powell JD, Harrington E, Warnock S, Flowers M, Brodsky RA, Sandmaier BM, Storb RF, Jones RJ, Fuchs EJ. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14:641-650.
44. Dallas MH, Triplett B, Shook DR, Hartford C, Srinivasan A, Laver J, Ware R, Leung W. Long-term outcome and evaluation of organ function in pediatric patients undergoing haploidentical and matched related hematopoietic cell transplantation for sickle cell disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19:820-830.
45. Lucarelli G, Isgrò A, Sodani P, Marziali M, Gaziev J, Paciaroni K, Gallucci C, Cardarelli L, Ribersani M, Alfieri C, De Angelis G, Armiento D, Andreani M, Testi M, Amato A,



- Akinyanju OO, Wakama TT. Hematopoietic SCT for the Black African and non-Black African variants of sickle cell anemia. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49:1376-1381.
46. Dedeken L, Lê PQ, Azzi N, Brachet C, Heijmans C, Huybrechts S, Devalck C, Rozen L, Ngalula M, Ferster A. Haematopoietic stem cell transplantation for severe sickle cell disease in childhood: a single centre experience of 50 patients. *Br J Haematol.* 2014;165:402-408.
47. Bhatia M, Jin Z, Baker C, Geyer MB, Radhakrishnan K, Morris E, Satwani P, George D, Garvin J, Del Toro G, Zuckerman W, Lee MT, Licursi M, Hawks R, Smilow E, Baxter-Lowe LA, Schwartz J, Cairo MS. Reduced toxicity, myeloablative conditioning with BU, fludarabine, alemtuzumab and SCT from sibling donors in children with sickle cell disease. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49:913-920.
48. McPherson ME, Hutcherson D, Olson E, Haight AE, Horan J, Chiang KY. Safety and efficacy of targeted busulfan therapy in children undergoing myeloablative matched sibling donor BMT for sickle cell disease. *Bone Marrow Transplant.* 2011;46:27-33.
49. King AA, Kamani N, Bunin N, Sahdev I, Brochstein J, Hayashi RJ, Grimley M, Abraham A, Dioguardi J, Chan KW, Douglas D, Adams R, Andreansky M, Anderson E, Gilman A, Chaudhury S, Yu L, Dalal J, Hale G, Cuvelier G, Jain A, Krajewski J, Gillio A, Kasow KA, Delgado D, Hanson E, Murray L, Shenoy S. Successful matched sibling donor marrow transplantation following reduced intensity conditioning in children with hemoglobinopathies. *Am J Hematol.* 2015;90:1093-1098.
50. Gluckman E. Allogeneic transplantation strategies including haploidentical transplantation in sickle cell disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2013;2013:370-376.
51. Majumdar S, Robertson Z, Robinson A, Starnes S, Iyer R, Megason G. Outcome of hematopoietic cell transplantation in children with sickle cell disease, a single center's experience. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45:895-900.
52. Marsh JC, Gupta V, Lim Z, Ho AY, Ireland RM, Hayden J, Potter V, Koh MB, Islam MS, Russell N, Marks DI, Mufti GJ, Pagliuca A. Alemtuzumab with fludarabine and cyclophosphamide reduces chronic graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation for acquired aplastic anemia. *Blood.* 2011;118:2351-2357.
53. Walters MC, Hardy K, Edwards S, Adamkiewicz T, Barkovich J, Bernaudin F, Buchanan GR, Bunin N, Dickerhoff R, Giller R, Haut PR, Horan J, Hsu LL, Kamani N, Levine JE, Margolis D, Ohene-Frempong K, Patience M, Redding-Lallinger R, Roberts IA, Rogers ZR, Sanders JE, Scott JP, Sullivan KM; Multicenter Study of Bone Marrow Transplantation for Sickle Cell Disease. Pulmonary, gonadal, and central nervous system status after bone marrow transplantation for sickle cell disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010;16:263-272.



54. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2013;100:1214-1223.
55. Phillips LN, Krishnamurti L, Rytting H, Olson TA. Ovarian Sertoli-Leydig tumor after bone marrow transplant for sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65:e27367.
56. Armenian SH, Chow EJ. Cardiovascular disease in survivors of hematopoietic cell transplantation. *Cancer*. 2014;120:469-479.
57. Bhatia S, Armenian SH, Landier W. How I monitor long-term and late effects after blood or marrow transplantation. *Blood*. 2017;130:1302-1314.
58. Tichelli A, Rovó A, Gratwohl A. Late pulmonary, cardiovascular, and renal complications after hematopoietic stem cell transplantation and recommended screening practices. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008:125-133.

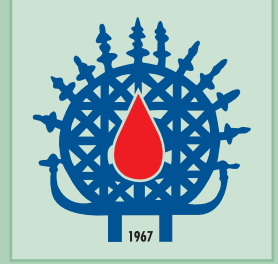
ORAK HÜCRELİ ANEMİ
TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2024

ERİŞKİN ORAK HÜCRE HASTALIĞI KÖK HÜCRE NAKLİ REHBERİ

Yazar:
Can Boğa

XII. BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





Giriş

Orak hücre hastalığı (OHH), hemoglobin S'deki homozigot bir mutasyondan kaynaklanan tipik ağırlı atakları (vazo-oklüzif kriz), kronik hemolitik anemi ve organ hasarlarına yol açan önemli bir hastalıktır. Hastalık bozulmuş yaşam kalitesi ve erken mortalite ile ilişkilidir. Oraklaşan eritrositler, retikülositler ve/veya nötrofillerin' endotelial yapıyı aktive ederek enflamasyona yol açması klinik tablodan sorumludur. Hemoglobin S'nin diğer anormal hemoglobinler ile heterozigot kombinasyonları (HbSC, HbSE, HbS-beta o-talasemi ve HbSD), ağırlı ataklara ve doku hasarına neden olabilir. Hastaların klinik durumu, tek gen hastalığı olmasına karşılık poligenik diğer faktörlerin ve enflamasyon etkisi ile değişkendir.

Çocuklarda aşı uygulamaları, transfüzyon tıbbındaki gelişmeler ve koruyucu penisilin programı organ hasarlarının erişkin yaş grubuna ertelenmesini sağlamıştır. Ancak, günümüzde hasta bakımında gelişmelere rağmen hastalık erken mortaliteye yol açmaktadır.

Bugüne kadar OHH tedavisi, fetal hemoglobin uyarıcı ilaçlar ve anti-sickling ajanlar ile sınırlıdır. Gen tedavileri ile ilgili faz çalışmaları sürdürülmektedir ancak halen standart bir uygulama değildir, ulaşılması zor ve çok pahalıdır. Ulaşılması zor ve çok pahalıdır. Allojenik hematopoietik kök hücre nakli (Allo HKHN) bugün için ulaşılabilen tek küratif tedavi seçeneğidir.

OHH, bölgesel bir hastalıktır. Türkiye'nin güney ve batısında, bazı bölgelerde genetik mutasyona rastlanma sıklığı %30'lara ulaşabilmektedir. Bu bölgeler dışında görev yapan hekimlerin hasta bakımı konusunda deneyimleri sınırlı olabilmektedir. Orak Hücre Hastalığı Kök Hücre Nakli Rehberi'nin amacı, kök hücre nakli sürecinin her aşamasında ulusal standartları belirleyerek, hasta bakım kalitesini artırmak ve tedavi sonuçlarını iyileştirmektir.

Bu rehberin hazırlanmasında, hematoloji alanındaki uzmanların deneyimleri, uluslararası diğer rehberler ve mevcut güncel literatür çıktıları dikkate alınmıştır. Rehber, kök hücre nakli sürecinin hasta



seçiminden, donör seçimlerine, nakil öncesi ve sonrası süreçlerin yönetimine kadar geniş bir yelpazede bilgi sunmaktadır. Ayrıca, olası nakil komplikasyonlar ve bu komplikasyonların yönetimi konusunda da kolaylık sağlamaktadır.

Orak Hücre Hastalığının Mortalite Yaşları

1970 ABD verilerine göre ortalama mortalite yaşı 20 y altı, 2006 ABD verilerine göre 39 y olarak bulunmuştur. Afrikalı Amerikalı ve İspanyol kökenli olguların %35'i 45 yaşına, Jamaika kökenli olguların %50'si 50 yaşına kadar gelebilmektedir. 2015 Türkiye verilerine göre Doğu Akdeniz Bölgesi'nde ortalama mortalite yaşı 36 y (erkekler 34 y, kadınlar 40 y) olduğu tespit edilmiştir.

Mortalite İlişkili Faktörler

Aşağıda belirtilen OHH ilişkili komplikasyonlar mortalite ile ilişkili bulunmuştur:

- Akut göğüs sendromu
- Uzamış ağırlı kriz ve çoklu organ yetersizliği
- Akut splenik sekestrasyon
- Tromboembolizm
- Hemolitik krizler

Orak Hücre Nakilleri İçin Güncel Bilimsel Dayanaklar

Son 5 yılda yayınlanan 42 çalışmanın 14'ü pediatrik ve erişkin orak hücre hastalarını kapsamaktadır. Bu çalışmalardan 2'si tek merkezli klinik çalışma, 1'i çok merkezli klinik çalışma, 1'i Klinik Araştırmalar Ağı, BMT CTN Faz II çalışması, 1'i Avrupa Kan ve Kemik İliği Nakli Grubu EBMT, 1'i Uluslararası Kan ve Kemik İliği Nakli Birliği CIBMTR kohort çalışması, 5'i çok merkezli ve 3'ü tek merkezli geriye dönük çalışmalar niteliğindedir.

HLA Tam Uyumlu Akraba Vericiden Yapılan Nakiller

Çocuklarda, 2016 ile 2021 yılları arasında yayınlanan bilimsel çalışmalarda, HLA tam uyumlu kardeşten yapılan Allo HKHN ile



ortalama >90 hastaliksız yaşam avantajı elde edilmiştir. Buna karşılık, grade II-IV akut Graft-versus-host hastalığı (aGVHH), $0-25$ 'lere, kGVHH ise $0-30$ 'lara ulaşabilmektedir. Çocuklarda OHH Allo HKHN daha çok myeloablative rejimler ile yapılmaktadır. Buna karşılık yama reddi sıklığı $0-33$ arasındadır.

Orak hücre hastalarında, 2021 yılına kadar allo HKHN sonuçlarını bildiren 12 çalışmadan 6'sı erişkin hastalara ait olup bu çalışmalardan 1'i çok merkezli klinik çalışma, 2'si tek merkezli klinik çalışma, 1'i ABD Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) klinik çalışmasıdır. Erişkinlerde de güncel nakiller ile hastaliksız yaşam ortalama >90 elde edilmiştir. Buna karşılık, Grade II-IV aGVHH, $2-18$, kGVHH ise $0-29$ arasındadır. Erişkinlerde daha çok myeloablative olmayan rejimler ile yapılmaktadır. Buna karşılık yama reddi sıklığı $0-13$ arasındadır.

HLA Uyumsuz Akraba Vericiden (Haploidentik) Yapılan Nakiller

2021 yılına kadar yayınlanan 42 çalışmanın 9'u erişkin OHH hastalarını içeren haploidentik nakillerdir. Bu raporlarda 26 hastada 1 yılda genel yaşam $90-100$, hastaliksız yaşam $70-100$ ve yama reddi $30-33$ olarak bildirilmektedir.

Güncel 12 çalışmadan 6'sı haploidentik nakillerdir. Bunlardan 1'i John Hopkins Hastanesi'nde 17 hastada yürütülen klinik çalışma, 1'i İngiltere ve Fransa'da 16 hastayı kapsayan yürütülen Prospektif Faz II çalışma, 1'i 21 hastayı kapsayan NIH klinik çalışmasıdır. Bu çalışmalarda genel yaşam $86-100$, hastaliksız yaşam $94-70$, yama reddi $10-19$ olarak verilmektedir.

Amerikan Hematoloji Birliği'nin (ASH) 2023 kongresinde sunulan bir BMT CTN 1507 çok merkezli, tek kollu Faz II çalışma en fazla dikkat çeken çalışmalardan biri olarak değerlendirilmiştir. Çalışma 80 erişkin OHH hastasını kapsamakta ve 2 yılda genel yaşam 93 ve yama reddi 12 olarak verilmektedir. Yorum olarak, HLA tam uyumlu akrabadan ve haploidentik donörden yapılan nakillerde kür başarısı sağlanabildiği belirtilmektedir.



HLA Tam Uyumlu Akraba Dışı Vericiden Yapılan Nakiller

Avrupa Kan ve Kemik İliği Nakli Grubu'nun 2021 transplant aktivitesine göre, akraba dışı vericiden Allo HKHN yapılan 324 hastanın yalnızca 26'sıdır.

Bir meta-analize giren 31 çalışmanın yalnızca 5'i akraba dışı nakilleri içermektedir. Bunlardan 1'i kayda değer çalışmadır. Erişkin hastaların yalnızca 17'sini kapsamaktadır. Bir BMT CTN Faz II çalışması 19 y kadar 29 hastayı içermektedir. İki yılda genel yaşam %76, hastaliksız yaşam %69, ve yama reddi %10 olarak verilmektedir. Diğer bir BMT CTN 061 çalışmasında, 3 yılda genel yaşam %65 ve hastaliksız yaşam %63 olarak verilmektedir. Bir CIBMTR çalışması 111 akraba dışı nakil hastasında genel yaşam %92, hastaliksız yaşam %81 ve yama reddi %12 olduğunu belirtmektedir. Bu hastalardan 17'si 18 y üstü hastalardır ve 1/10'unda periferik kan kök hücresi kullanılmıştır.

Aile İçi HLA-uyumlu Donör Bulma Sıklığı ve Donör Özellikleri

HLA uyumlu aile içi verici bulma sıklığı OHH hastalarının <%25, akraba evliliklerinin sık olduğu topluluklarda ise HLA uyumlu aile içi donör bulma sıklığı %60-80 bulunmaktadır. Doğu Akdeniz Bölgesi'nde ise bu sıklık %55'tir.

Aile içi donörlerin yarısı Hgb S trait donör, G-CSF Hgb S trait donörler için güvenlidir, toplama etkinliği Hgb AA donörler ile benzer bulunmuştur.

Orak Hücre Nakillerinde Zorluk Yaratan Hasta Özellikleri

- Endotelial aktivasyon, endotelial hasar, enflamasyon, immün yetersizlik, hematolojik problemler, mekanik problemler (ekstramedüller hematopoezis gibi)
- Normal değerlerde tanımlama güçlüğü (glomerüler filtrasyon hızı, komorbidite skoru gibi)
- Organ fonksiyon kusurları veya hasarları
- İlaç toksisitesine eğilim
- Kemik iliği mikro çevre problemleri
- Alloimmünizasyon ve transfüzyon problemleri, PRA pozitifliği

**Hematopoietik Kök Hücre Naklinde Başarı ölçütleri**

Günümüzde OHH nakillerinde 2 yıllık hastalısız yaşam >%90, yama reddi <%10 ve KrGVHH <%10 hedeflenmelidir.

Tablo 1. Hematopoietik kök hücre nakli için önerilen endikasyon listesi						
Tanı	ICD	Hastalık risk grubu veya evresi	Allojenik HKHN		Otolog HKHN	Ekler
			Tam uygun aile içi verici	Tam/iyi uygun aile dışı veya iyi uygun aile içi verici		
			Önerilir	Önerilmez	Önerilmez	10
Orak hücre hastalığı	D 57.0	Medikal tedavilere yanıtızlık, yüksek risk*** Mortalite ilişkili organ hasarı gelişmeler**	Önerilir	Önerilmez	Önerilmez	Önerilmez



Orak Hücreli Hastalığında Allo HKHT Uygulanması İçin Önerilen Risk Özellikleri

- ** Stroke (inme) veya geçici iskemik atak
- ** Kranial manyetik rezonans görüntüleme incelemesinde "sessiz iskemi" bulgusu olması
- ** Etkin dozda hidroksiüre (mutlak nötrofil sayısı 2000-3000/ mikrolitre olacak şekilde) tedavisine rağmen bir sağlık personeli tarafından analjezik reçetesi düzenlenmesini gerektiren, yılda 3 veya daha fazla sayıda ağrılı kriz gelişmesi
- ** Etkin dozda hidroksiüre (mutlak nötrofil sayısı 2000-3000/ mikrolitre olacak şekilde) tedavisi altında en az 1 kez "akut göğüs sendromu" gelişmesi
- * Kronik transfüzyon gerektiren hastada alloimmünizasyon gelişmesi
- ** Pulmoner hipertansiyon. EKO pulmoner arter basıncı >25 mmHg ve vazo-oklüzif krizden en az 2 hafta sonra TRV >2,5 m/sn olarak tanımlanır
- ** Orak hücre nefropati bulgularının olması mikroalbüminüri (30-300 mg/gün), proteinüri, ultrasonografide böbreklerde hiper ekojenite ve/veya ultrasonografide böbrek korteksinin incilmesi ve düşük kreatinin klirensi gibi renal disfonksiyonun en az bir birisinin mevcudiyeti olarak tanımlanır
- * Avasküler nekroz bulgularının olması
- * Tekrarlayan priapizm

Donör Seçimi

HLA tam uyumlu olsa bile, akraba dışı donörden yapılan nakillerden kaçınılmalıdır. BMT CTN 061 ve CIBMTR çalışmalarında olduğu gibi, hastalıksız yaşam oranı <%70 ve yama reddi oranı %10 civarında olduğu ve kGVHH oranı yüksek olduğundan (OHH'de kGVHH hiç istenmeyen bir durumdur). Akraba dışı OHH nakillerinde HLA dışı faktörlerin yol açtığı komplikasyonlar post transplant siklofosamid ve ATLG/ATG ile



aşılılamamaktadır. Güncel protokoller kullanılarak yapılan haploidentik nakillerde, ASH 2023 kongresinde bildirildiği gibi, yüksek başarı oranı yakalanmakta olduğundan, mortalite ilişkili hastalık komplikasyonu gelişen hastalarda haploidentik donör adayları seçilebilir. Kordon kanı kullanılarak yapılan nakiller pediatrik hastalarda yama yerleşmesinde problemler ve infeksiyon riskinden dolayı önerilmemektedir.

Donör güvenliği açısından taşıyıcı olmayan donörler, taşıyıcılara göre tercih edilmelidir. Taşıyıcı donörlerden kemik iliği toplanabilir. Taşıyıcı donörlerin mobilizasyonu için pleriksafor tercih edilebilir.

Kök Hücre Ürünü Seçimi

Pediatrik hastalarda kemik iliği, erişkin hastalarda ise periferik kan kök hücresi genel olarak tercih edilir.

Nakil Öncesi İmmünoablasyon

Allo HKHT kararı alınan hastalara, enflamasyonun azaltılması, engraftman'ın kolaylaştırılması ve GVHD'den korunulması amacı ile nakil öncesi otomatik eritrosit değişimi ile hemoglobin S miktarının %30'un altına düşürülmesi, nakile kadar hidroksiüre tedavisine devam edilmesi ve deksametazon ile enflamasyonun baskılanması genel olarak izlenen bir yoldur.

İnfertilite Sorununun Yönetimi

Bilindiği gibi, OHH ilişkili doku hasarından dolayı ovarial yetersizlik veya azospermi gelişmektedir. Yayınlanmış birkaç çalışmada, miyeloablatif olmayan bir rejim alan hastalarda infertilite değerlendirilmiştir. Bu nedenle, nakilden önce erkek hastalarda semen toplanmalı ve saklanmalı, evli çiftlerde zigot veya ovum/over dokusu kriyoprezervasyonu önerilmelidir. Ancak, ovum/over dokusunun geri kazanımı ve gebelik ihtimalinin düşük olabileceği düşünülmelidir. Mevcut çalışmalar, infertiliteyi etkileyen aGVHD ve cGVHD'nin, nakil yapılan OHH'li yetişkinlerde kabul edilebilir sınırlar içinde olduğunu ve L-tiroksin, kalsitriol, östrojen, zoledronik asit vb. ile uygun tedaviyle yönetilebileceğini göstermektedir. Düşük doz total vücut ışınlama (TBI) alınsa bile genital bölgenin korunması için tedbir alınmalıdır.



Hazırlama Rejimleri

Pediyatrik hastalarda myeloablative dozlarda BuCy veya BuCyATG sıklıkla tercih edilmektedir.

Erişkin hastalarda sıklıkla tercih edilen rejimler kemoterapi içermeyen alemtuzumab/düşük doz TBI veya kemoterapi içeren myeloablative olmayan rejim ve GVHH'den koruma tedavisi FuBuATLG düşük doz TBI /PTCy ile birlikte sirolimus veya siklosporin, MMF'dir.

T-hücre azaltımı ile haploidentik nakil protokolü genel olarak ülkemizde kullanılmamaktadır. T-hücre azaltımı yapılmadan kullanılan haploidentik Allo HKHN rejimlerinde busulfan yerine treosulfan, TBI yerine thiotepa ilave edilebilir.

Nakile Giden OHH'ye Özel Hasta Takibi

Nakil sırasında hastalar konvülsiyon, ağrılı kriz, hemolitik kriz, kemik iliği nekrozu, sitokin salınımı sendromu (CRS), posterior reversible ensefalopati sendromu (PRES) yönünden takip edilmeli ve yönetilmelidir.

Nakil sonrasında ise hastalar transfüzyon ihtiyacı, mikroanjiyopati, sirolimus ilişkili pnömoni, hgb S miktarı, 3. 6. ve 12. ayda kimerizm yönünden takip edilmelidir.

Nakile Giden OHH'ye Özel Hasta Komplikasyonlarının Yönetimi

Ağrılı Kriz Yönetimi: Nakil sürecinde hastalarda nadiren ağrılı krizler olabilmektedir. Bu durumda ilaçlar, enfeksiyon, sıvı kaybı değerlendirilmelidir. Öncelikle hidrasyon (klinik durumuna göre 0,5-1 litre %0,9 SF IV), daha sonra günde yaklaşık 2 L/m² IV veya oral sıvı alımı sağlanmalıdır. Ağrı şiddetine göre öncelikle asetaminofen, naproksen, zayıf narkotik etkili ilaçlar (tramadol, oksikodon) ya da morfin uygulanmalıdır (morfin 0,1-0,15 mg/kg 3 s'de bir IV, maksimum doz 7,5-10 mg ya da 0,04 mg/kg/s IV devamlı infüzyon 8 saatte bir 0,02 mg/kg artırılabilir, maksimum 0,1 mg/kg olacak şekilde).

PRES Yönetimi: Baş ağrısı, şuur bulanıklığı, nöbet ile karakterize olan bir klinik tablodur. Görüntüleme teknikleri ile posterior beyinde beyaz cevher alanlarında ödem görülmektedir. Tablodan endotelial



hasar sorumlu tutulmaktadır. Sirolimus veya kalsinörin inhibitörlerinin dozunun azaltılması veya kesilmesi, arteriyel tansiyon kontrolü ve gerektiğinde antiepileptiklerin kullanımı genel yönetim prensipleridir. Hastalarda GVHH olması durumunda immünosupresif ilaçların birbirine geçişi yapılabilir.

CRS Yönetimi: Bilindiği gibi OHH enflamatuvar bir hastalıktır. Hazırlama rejimlerinde ATLG (tavşan ATG; Fresenius) alan hastaların önemli bir kısmında test dozu negatif olsa bile, ateş ve titreme ile karakterize CRS meydana gelmektedir. Derecesi, Amerikan Transplantasyon ve Hücresel Tedavi Birliği ve CTAE sürüm 5,0'a göre, genellikle grade 2'dir. Bu durum, genelde ATLG infüzyonunun durdurulmasını gerektirir. Ek doz prednol ve parasetamol uygulandıktan sonra, infüzyon hızı daha yavaş olacak şekilde infüzyona devam edilebilir (saatte 100 cc yerine 80 cc). İnfüzyon süresini 12 s uzatmak gerekir.

Sirolimus İlişkili Pnömoni Yönetimi: Nakilden sonra 6 ay içerisinde, efor dispnesi ve kuru öksürük ile ortaya çıkan nadiren ateşin eşlik ettiği bir klinik durumdur. Çok nadir hemoptizi bildirilmiştir. Tabloya hipoksemiye eşlik eder ve akciğer fonksiyon testleri çoğu zaman restriktif bir akciğer hastalığı örneği veya karbon monoksit difüzyon kapasitesinde azalmayı gösterir. Görüntüleme tekniklerinde konsolidasyon, buzlu cam görüntüsü veya bal peteği görünümü tespit edilebilir. Mikrobiyolojik testlerde belirgin bir pozitiflik beklenmez, patolojik örneklerde ise makrofaj birikimi en dikkat çekici bulgudur. Sirolimusun kesilmesinden sonra (hastaya göre kademeli şekilde kalsinörin inhibitörlerine geçiş yaparak) genellikle 1 ay içerisinde bulgular düzeler. İntersistisyel akciğer hastalığı tespit edilen olgularda tedaviye kortikosteroid ilave edilmesinin teorik yararı vardır.

Orak Hücre Hastalığında Allo HKHN'nin Geç Komplikasyonları

Hastalar, infertilite, primer gonadal yetmezlik, primer hipotiroidizm, insüline bağımlı diyabet, osteoporoz ve kGVHH gibi yaygın nakil ile ilişkili geç komplikasyonlara karşı hassastır. Doğurganlık, hastalık ve nakil ile ilişkili çok faktörlü nedenlerden etkilenir. Öte yandan, inme, pulmoner



hipertansiyon, akut göğüs, nefropati ve akut vasküler nekroz gibi OHH ile ilişkili komplikasyonların seyri yetişkin hastalar için çözülmemiş bir sorundur. Genel tahmin, bu komplikasyonların nakilden sonra düzelebileceğidir.

Yetişkin hastalarda mevcut veriler açık değildir. Nakilden sonra uzun vadeli hematolojik iyileşmeler gösteren pediatrik veriler bu beklentiyi desteklemiştir. Ancak, miyeloablative rejimler kullanılırsa, veriler OHH ile ilişkili organ yaralanmalarının nakilden sonra zamanla kötüleştiğini göstermektedir. Bu, ilaçların toksik etkisine bağlanmaktadır.

OHH Nakillerinin Kazanımları

- Hastanın Hb genotipinin AA veya AS'ye dönüştürülmesi
- Donör kaynaklı eritropoezin sağlanması
- OHH komplikasyonlarının ilerlemesini durdurma
- Organ fonksiyonlarının stabilize edilmesi veya onarılması
- Yaşam avantajı sağlanması
- Yaşam kalitesinin artırılmasıdır

Kaynaklar

1. Koçak R, Alparşlan ZN, Ağrıdağ G, Başlamisli F, Aksungur PD, Koltaş S. The frequency of anaemia, iron deficiency, hemoglobin S and beta thalassemia in the south of Turkey. Eur J Epidemiol. 1995;11:181-184.
2. Yuzbasioglu Ariyurek S, Yildiz SM, Yalin AE, Guzelgul F, Aksoy K. Hemoglobinopathies in the Çukurova Region and Neighboring Provinces. Hemoglobin. 2016;40:168-172.
3. Guidelines for Hematopoietic Cell Transplantation in Sickle Cell Disease - European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). EBMT Guidelines.
4. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines - NCCN Guidelines.
5. National Institutes of Health (NIH) Stem Cell Research - NIH Stem Cell Guidelines.
6. Iqbal M, Reljic T, Corbacioglu S, de la Fuente J, Gluckman E, Kumar A, Yassine F, Ayala E, El-Jawahri A, Murthy H, Almohareb F, Hashmi SK, Cappelli B, Alahmari A, Scigliuolo GM, Kassim A, Aljurf M, Kharfan-Dabaja MA. Systematic Review/Meta-Analysis on Efficacy of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Sickle Cell



Disease: An International Effort on Behalf of the Pediatric Diseases Working Party of European Society for Blood and Marrow Transplantation and the Sick Cell Transplantation International Consortium. *Transplant Cell Ther.* 2021;27:167.

7. Lawal RA, Walters MC, Fitzhugh CD. Allogeneic Transplant and Gene Therapy: Evolving Toward a Cure. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2022;36:1313-1335.
8. Karacaoglu PK, Asma S, Korur A, Solmaz S, Buyukurt NT, Gerekliglu C, Kasar M, Ozbalcı D, Unal S, Kaya H, Gurkan E, Yeral M, Sariturk Ç, Boga C, Ozdogu H. East Mediterranean region sickle cell disease mortality trial: retrospective multicenter cohort analysis of 735 patients. *Ann Hematol.* 2016;95:993-1000.
9. Hassell KL. Population estimates of sickle cell disease in the U.S. *Am J Prev Med.* 2010;38(4 Suppl):512-521.
10. Soni H, Kurkowski J, Guffey D, Dietrich JE, Srivaths LV. Gynecologic Bleeding Complications in Postmenarchal Female Adolescents Receiving Antithrombotic Medications. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2018;31:242-246.
11. Shenoy S, Eapen M, Panepinto JA, Logan BR, Wu J, Abraham A, Brochstein J, Chaudhury S, Godder K, Haight AE, Kasow KA, Leung K, Andreansky M, Bhatia M, Dalal J, Haines H, Jaroscak J, Lazarus HM, Levine JE, Krishnamurti L, Margolis D, Megason GC, Yu LC, Pulsipher MA, Gersten I, DiFronzo N, Horowitz MM, Walters MC, Kamani N. A trial of unrelated donor marrow transplantation for children with severe sickle cell disease. *Blood.* 2016;128:2561-2567.
12. King AA, Kamani N, Bunin N, Sahdev I, Brochstein J, Hayashi RJ, Grimley M, Abraham A, Dioguardi J, Chan KW, Douglas D, Adams R, Andreansky M, Anderson E, Gilman A, Chaudhury S, Yu L, Dalal J, Hale G, Cuvelier G, Jain A, Krajewski J, Gillio A, Kasow KA, Delgado D, Hanson E, Murray L, Shenoy S. Successful matched sibling donor marrow transplantation following reduced intensity conditioning in children with hemoglobinopathies. *Am J Hematol.* 2015;90:1093-1098.
13. Gluckman E, Cappelli B, Bernaudin F, Labopin M, Volt F, Carreras J, Pinto Simões B, Ferster A, Dupont S, de la Fuente J, Dalle JH, Zecca M, Walters MC, Krishnamurti L, Bhatia M, Leung K, Yanik G, Kurtzberg J, Dhedin N, Kuentz M, Michel G, Apperley J, Lutz P, Neven B, Bertrand Y, Vannier JP, Ayas M, Cavazzana M, Matthes-Martin S, Rocha V, Elayoubi H, Kenzey C, Bader P, Locatelli F, Ruggeri A, Eapen M; Eurocord, the Pediatric Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation, and the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. Sickle cell disease: an international survey of results of HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 2017;129:1548-1556.
14. Shenoy S, Eapen M, Panepinto JA, Logan BR, Wu J, Abraham A, Brochstein J, Chaudhury S, Godder K, Haight AE, Kasow KA, Leung K, Andreansky M, Bhatia M, Dalal J, Haines H, Jaroscak J, Lazarus HM, Levine JE, Krishnamurti L, Margolis D, Megason GC, Yu LC, Pulsipher MA, Gersten I, DiFronzo N, Horowitz MM, Walters



- MC, Kamani N. A trial of unrelated donor marrow transplantation for children with severe sickle cell disease. *Blood*. 2016;128:2561-2567.
15. Eapen M, Kou J, Andreansky M, Bhatia M, Brochstein J, Chaudhury S, Haight AE, Haines H, Jacobsohn D, Jaroscak J, Kasow KA, Krishnamurti L, Levine JE, Leung K, Margolis D, Yu LC, Horowitz MM, Kamani N, Walters MC, Shenoy S. Long-term outcomes after unrelated donor transplantation for severe sickle cell disease on the BMT CTN 0601 trial. *Am J Hematol*. 2024;99:785-788.
 16. de la Fuente J, Dhedin N, Koyama T, Bernaudin F, Kuentz M, Karnik L, Socié G, Culos KA, Brodsky RA, DeBaun MR, Kassim AA. Haploidentical Bone Marrow Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide Plus Thiotepa Improves Donor Engraftment in Patients with Sickle Cell Anemia: Results of an International Learning Collaborative. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25:1197-1209.
 17. Saraf SL, Oh AL, Patel PR, Sweiss K, Koshy M, Campbell-Lee S, Gowhari M, Jain S, Peace D, Quigley JG, Khan I, Molokie RE, Mahmud N, Gordeuk VR, Rondelli D. Haploidentical Peripheral Blood Stem Cell Transplantation Demonstrates Stable Engraftment in Adults with Sickle Cell Disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24:1759-1765.
 18. Bolenos Meade Bolaños-Meade J, Logan BR, Alousi AM et al. A Multi-Center, Randomized, Double Blind, Phase III Clinical Trial Comparing Steroids/Placebo Vs. Steroids/Mycophenolate Mofetil As Initial Therapy for Acute Graft-Versus-Host Disease. *Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network Study 0802*. BBTM 2012 ([https://www.astctjournal.org/article/S1083-8791\(12\)00585-X/fulltext](https://www.astctjournal.org/article/S1083-8791(12)00585-X/fulltext))
 19. Fitzhugh CD, Hsieh MM, Taylor T, Coles W, Roskom K, Wilson D, Wright E, Jeffries N, Gamper CJ, Powell J, Luznik L, Tisdale JF. Cyclophosphamide improves engraftment in patients with SCD and severe organ damage who undergo haploidentical PBSCT. *Blood Adv*. 2017;1:652-661.
 20. Bhalla N, Bhargav A, Yadav SK, Singh AK. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation to cure sickle cell disease: A review. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1036939.
 21. Kasim A. Reduced Intensity Haploidentical Bone Marrow Transplantation in Adults with Severe Sickle Cell Disease: BMT CTN 1507. *Blood (Suppl)* 2023 (<https://ash.confex.com/ash/2023/webprogram/Paper192022.html>)
 22. Pham PT, Pham PC, Danovitch GM, Ross DJ, Gritsch HA, Kendrick EA, Singer J, Shah T, Wilkinson AH. Sirolimus-associated pulmonary toxicity. *Transplantation*. 2004;77:1215-1220.
 23. Eapen M, Kou J, Andreansky M, Bhatia M, Brochstein J, Chaudhury S, Haight AE, Haines H, Jacobsohn D, Jaroscak J, Kasow KA, Krishnamurti L, Levine JE, Leung



K, Margolis D, Yu LC, Horowitz MM, Kamani N, Walters MC, Shenoy S. Long-term outcomes after unrelated donor transplantation for severe sickle cell disease on the BMT CTN 0601 trial. *Am J Hematol.* 2024;99:785-788.

24. Schaffrath J, Brummer C, Wolff D, Holtick U, Kröger N, Bornhäuser M, Kraus S, Hilgendorf I, Blau IW, Penack O, Wittke C, Steiner N, Nachbaur D, Thurner L, Hindahl H, Zeiser R, Maier CP, Bethge W, Müller LP. High Mortality of COVID-19 Early after Allogeneic Stem Cell Transplantation: A Retrospective Multicenter Analysis on Behalf of the German Cooperative Transplant Study Group. *Transplant Cell Ther.* 2022;28:337.
25. Özdoğu H, Boğa C. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Adult Sickle Cell Disease: Problems and Solutions. *Turk J Haematol.* 2015;32:195-205.
26. Jang T, Mo G, Stewart C, Khoury L, Ferguson N, Egin O, Muthu J, Dutta D, Salifu M, Lim SH. Hematopoietic Stem Cell Transplant for Sickle Cell Disease: PATIENT SELECTION and Timing Based on Sickle Cell-Related Multiple Chronic Conditions. *Cell Transplant.* 2021;30:9636897211046559.

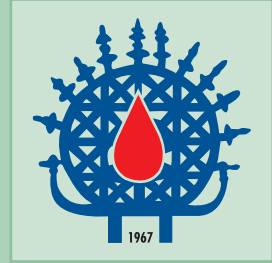
ORAK HÜCRELİ ANEMİ
TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2024

ORAK HÜCRELİ ANEMİDE YENİ TEDAVİLER

Yazar:
İlgen Şaşmaz

XIII.
BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





Orak hücreli anemi (OHA), akut ve kronik ağrının yanı sıra kardiyopulmoner, serebrovasküler ve böbrek hastalığı gibi artan morbidite ve mortaliteye neden olan organ hasarları gibi komplikasyonlarla ilişkilidir.

Kan transfüzyonları ve hidroksiüre (HU) OHA'da ana tedavi stratejileri olmaya devam etmektedir. Kan transfüzyonları ilk olarak 1970'lerde OHA'lı hastalarda tekrarlayan strok ataklarını azaltmak için kullanılmışken, HU ilk olarak 1998 yılında ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından yetişkinlerde kullanım için onaylanmıştır.

HU tedavisinin klinik etkinliği olmasına, hastane yatışlarını %47'ye ve ağrı krizlerini %43'e düşürmesine rağmen, HU tedavisine uyumda güçlükler yaşanmaktadır. Mide bulantısı ve anoreksi gibi gastrointestinal yan etkiler görülebilse de en önemli yan etkisi miyelosupresyondur. Ayrıca tedaviye rağmen hastalar hala son organ hasarı, kriz atakları ve azalan yaşam beklentisi gibi sorunlar yaşamaktadır. Bu nedenlerden dolayı OHA tedavisinde yeni ilaçların geliştirilmesi gerekmektedir.

OHA'da tetik çeken olay, deoksijene durumdaki HbS'nin polimerizasyonudur. Polimerizasyon eritrositlerin yapısını ve işlevini bozarak onları daha az esnek, oldukça adeziv hale getirerek erken yıkımına yol açar. Nötrofiller, trombositler, vasküler endotel, pıhtılaşma proteinleri ve enflamatuvar sitokinleri içeren proenflamatuvar ve oksidatif süreçler tetiklenir. Bu olaylar vazo-oklüzyon, iskemi-reperfüzyon hasarı, hemolitik anemi, vasküler disfonksiyon, akut ve kronik organ hasarının klinik görünümüne yol açar. HbS'nin polimerizasyonunun başlatıcı olayının inhibisyonundan itibaren gelişen bu karmaşık süreçleri modüle etmeye kadar uzanan bu karmaşık ve birbiriyle ilişkili hücrel ve hücre dışı süreçleri hedef alan farmakolojik ajanlar geliştirilmiştir. Patofizyolojinin ve oraklaşmanın etkilerinin karmaşıklığı ve etkileşimler göz önüne alındığında, mekanizmaların örtüşmesi nedeni ile bazı terapötik ajanlar birden fazla hedefe sahip olabilir. Şekil 1, OHA'da olası farmakolojik ajanların hedeflerini patofizyolojik mekanizmalara göre göstermektedir.

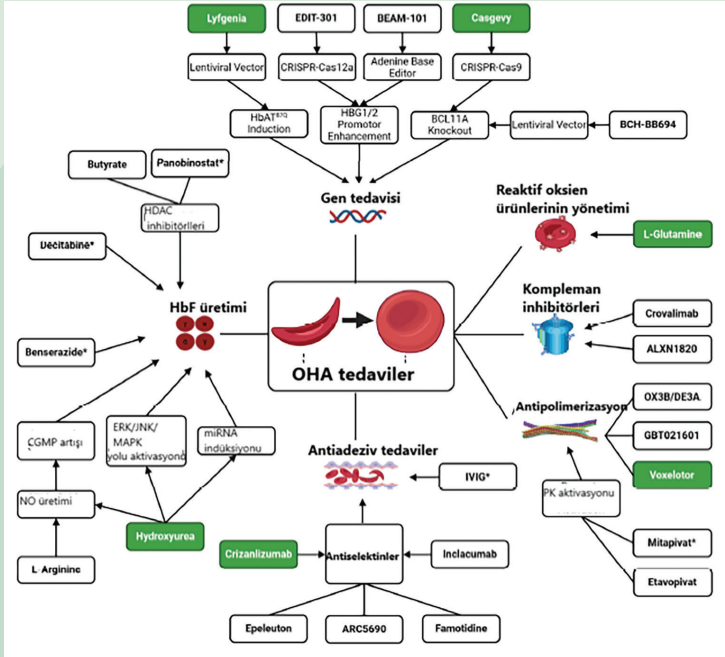


HbS polimerizasyonunu azaltmaya yönelik terapötik yaklaşımlar arasında HbF indüksiyonu, hemoglobin oksijen afinitesini artırma, 2,3-difosfogliserat konsantrasyonunu azaltma ve hücre içi HbS konsantrasyonunu azaltmak için eritrosit hacminin artırılması yer almaktadır.

OHA'da HbF indüksiyonu, infantlarda hastalığın klinik komplikasyonlarının HbF seviyesi düşene kadar meydana gelmediği klinik gözleminden kaynaklanmaktadır. Benzer şekilde, yüksek HbF'ye sahip olan OHA'lı hastalarda klinik daha hafif seyretmektedir. HbF tetramerleri hücre içi HbS konsantrasyonunu azaltarak polimerizasyon sürecine katılmaz ve HbS polimerizasyon oranını azaltır. Hemoglobini yüksek oksijen afinitesi durumunda stabilize ederek veya 2,3-DPG'yi düşürerek hemoglobin oksijenasyonunu iyileştiren küçük moleküller geliştirilmiştir.

FDA tarafından OHA'da kullanım için onayı olan HU ve voxelotor (GBT440), hücre içi HbS polimerizasyonunu önleyerek etki eder. Fiziopatolojiye göre yeni tedaviler arasında hücresel adezyonu inhibe etmek, enflamasyonu ve oksidan streşi azaltmak, trombosit aktivasyonunu ve koagülasyon anormalliklerini düzenlemek ve nitrik oksit sinyal yolunu hedeflemek yer alır. Bu ilaçlardan diğer endikasyonlar için onaylanmış olanlar ise OHA tedavisi için araştırılmaktadır. FDA tarafından onaylanan crizanlizumab vazo-oklüzyonu önlemek için selektin yoluyla hücresel adezyonu hedef alır. Benzer etki mekanizmasına sahip olan panselektin inhibitörü olan rivipanselin (GMI-1070), hastaneye yatıştan sonraki 24 saat içinde verildiğinde kriz süresini, hastanede kalış süresini ve opioid kullanımını azalttığı faz II çalışmada gösterilmiştir. Ancak, daha sonraki randomize, plasebo kontrollü faz III çalışmasında yatış süresi, kümülatif opioid tüketimi ve intravenöz opioidlerin kesilmesine kadar geçen süre gibi sonlanım noktalarını karşılayamamıştır. Lökositler, trombositler ve enflamatuvar sitokinleri içeren enflamasyon, OHA'nın patofizyolojisine önemli bir katkıda bulunarak vazo-oklüzyonu ve doku hasarını artırır. Natural

killer T-hücrelerini ve interlekin 1- β aktivasyonunu hedef alan ajanlar, statinler, intravenöz immünglobulinler, kortikosteroidler, antiplatelet ajanlar ve antiinflamatuvar ilaçlar dahil olmak OHA'yı tedavi etmek için çeşitli ilaçlar araştırılmaktadır.



Şekil 1. OHA ve komplikasyonlarının tedavisinde onaylı ve araştırılan yeni tedaviler; etkiledikleri ilişkili yollar. Yeşil renkli kutular FDA onaylı tedavileri göstermektedir. Yıldız işaretli kutular FDA onaylı ancak OHA tedavisi için onay olmayan ilaçlardır. Kalan kutularda OHA için araştırılan yeni tedavileri içerir.

OHA: Orak hücreli anemi, FDA: ABD Gıda ve İlaç Dairesi

Yapılan tüm bu klinik çalışmalar ile son on yılda OHA yönetiminde önemli ilerlemeler sağlanmıştır. Bu çalışmalardan elde edilen veriler, akut ağrıyı önleyen ve kronik anemiye iyileştiren L-glutamin, crizanlizumab ve voxelotor olmak üzere 3 yeni ilacın FDA tarafından onaylanmasına yol açmıştır.

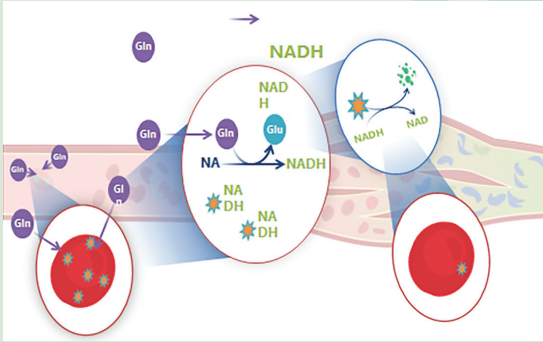


1. L-glutamin

OHA tedavisinde FDA tarafından 5 yaş ve üstü pediatrik ve erişkin hastalarda, 2017 yılında kullanımı onaylanmıştır. Dünyada OHA tedavisinde onaylanan 2. ajandır.

Oksidatif stresin OHA'nın patofizyolojisinde kritik bir faktör olduğu kanıtlanmıştır. L-glutamin; NAD(H), NADP(H) glutatyon (GSH) ve arjinin sentezinde prekürsör olarak görev yapan esansiyel bir aminoasittir. NAD, eritrositlerde bulunan bir oksidasyon-redüksiyon (redoks) kofaktörüdür. NAD ve indirgenmiş formu NADH, redoks dengesinin ve eritrositlerin oksidatif hasara karşı korunmasını sağlar. Hücre içi enerji sağlamada görev alır. Orak hücreler daha düşük redoks dengesine sahiptir.

Niihara ve arkadaşları tarafından yapılan pilot çalışmada 19-23 yaş arası OHA'lı yedi hastaya 4 hafta boyunca her gün oral olarak 30 gr L-glutamin verildi. NADH seviyeleri ve NAD redoks potansiyelindeki değişiklikler değerlendirildi. NADH seviyesi 47,5'ten 72,1 nmol/mL'ye ($p < 0,01$), NAD redoks potansiyeli 47,2'den 62,1 artış görülmüştür ($p < 0,01$). Ortalama hemoglobin seviyesi başlangıç seviyesine göre anlamlı değişiklik gözlenmemiştir. Tüm hastalarda enerji seviyelerinde artış ve kronik ağrı seviyelerinde azalma bildirilmiştir. Sonuç olarak L-glutaminin oral uygulamasının orak hücrelerdeki NAD redoks oranını artırdığı gösterilmiştir.



Şekil 2. L-glutamin etki mekanizması



2014'te yayınlanan faz II çalışmada, ağırlı kriz öyküsü olan 9-58 yaş arası OHA'lı 62 hastadan 33'üne L-glutamin, 29'una ise plasebo verilerek sonuçlar 48. haftada değerlendirildi. Ağırlı kriz sayısı L-glutamin grubu için 4,5 ve plasebo grubu için 10,8 (p değeri= 0,076) bulunmuştur. Ağırlı kriz nedeni ile hastane yatışları L-glutamin grubunda 1,5, plasebo grubunda 2,3 saptanmıştır (p=0,72). Tedaviyle ilişkili yan etkilerde ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

L-glutamin FDA onayını 230 hastanın dahil edildiği randomize, çift-kör, plasebo kontrollü faz III çalışma sonrasında almıştır. Bu çalışmaya yaşları 5-58 arasında olan 230 hasta dahil edilmiş ve hastalar 2:1 oranında L-glutamin ve plaseboya atanmıştır. Hastaların çoğu eş zamanlı olarak HU'da almıştır. L-glutamin grubundaki hastalara günde iki kez 0,3 g/kg glutamin 48 hafta verilmiştir. L-glutamin ve plasebo gruplarında ortalama ağırlı kriz sayıları sırasıyla 3,2 ve 3,9 (p=0,005) bulunmuştur. Ağırlı kriz nedeniyle hastaneye yatış ortalama sayısı L-glutamin grubunda 2,3 ve plasebo grubunda 3,0 (p=0,005) saptanmıştır. İlaç ve plasebo grupları arasındaki hemoglobin seviyeleri, hematokrit seviyeleri ve retikülosit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Tedavi ile ilişkili yan etkiler plasebo grubunda L-glutamin grubuna kıyasla daha yüksek bulunması L-glutamin uygulamasının güvenli olduğunu göstermekteydi. L-glutaminin yaygın yan etkileri arasında kabızlık, mide bulantısı, kusma ve karın ağrısı gibi gastrointestinal yan etkiler ve baş ağrıları bulunmaktadır.

L-glutamin, erişkin ve 5 yaş üzerindeki pediatrik hastalarda akut komplikasyonların azaltılmasında endikedir. L-glutamin günde 2 defa ve oral olarak vücut yüzey ağırlığı bazlı kullanılmaktadır. 30 kg altında 2x5gr, 30-65 kg için 2x10 gr, 65 kg ve üzerindeki hastalar için 2x15 gr önerilmektedir. Her bir L-Glutamin paketi de 5 g içermektedir. OHA tedavisinde, mevcut kullanımı onaylanmış farmasötik formu şaşedir.

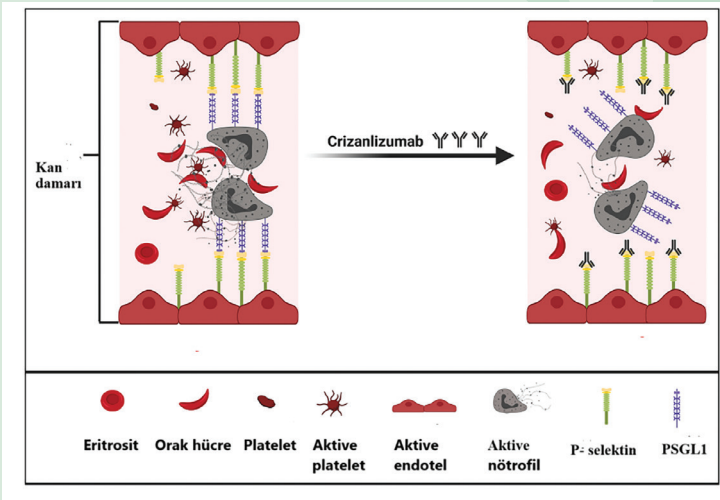
2. Crizanlizumab-tmca

Crizanlizumab-tmca (Adakveo), P-selectin'e bağlanan bir monoklonal antikordur. 15 Kasım 2019'da FDA, OHA hastalığı olan 16



yaş ve üstü yetişkinlerde ve çocuklarda, vazo-oklüzif krizlerin sıklığını azaltmak için onaylamıştır.

Enflamasyonla tetiklenen P-selektin ekspresyonu, nötrofillerin, aktive trombositlerin ve orak hücreli eritrositlerin endotel yüzeyine ve birbirlerine adezyonunu artırarak OHA'da vazo-oklüzyonu artırır. Crizanlizumab P-selektini bağlayarak, kan hücrelerinin ve orak hücreli eritrositlerin, endotel hücrelerine adezyonunu engeller. Crizanlizumab etki mekanizması Şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil 3. Crizanlizumab etki mekanizması

Ataga ve arkadaşları tarafından yapılan crizanlizumabın etkinliği ve güvenliğini değerlendiren faz II çift kör, plasebo kontrollü çalışmaya 16-63 yaş arası 198 hasta dahil edilmiştir. Hastaların %62'si eş zamanlı olarak HU kullanmaktaydı. Hastalar 30 dakika intravenöz infüzyon ile crizanlizumab 5 mg/kg (grup 1: 67 hasta), crizanlizumab 2,5 mg/kg (grup 2: 66 hasta) ve plasebo (grup 3: 65 hasta) almak üzere 3 kola randomize edildi. Sıfır ve 2. hafta ve sonrasında her 4 haftada bir 50 hafta boyunca toplam 14 doz uygulama yapıldı. 5 mg/kg crizanlizumab alan hastalarda,



plasebo alanlara göre; HU kullanımına bakılmaksızın yıllık akut vazo-öklüzif kriz sayısında %45 azalma ve yıllık hastanede yatış süresinde %42 azalma görülmüştür. Ayrıca yüksek doz crizanlizumab tedavisi alan hastalarda ilk ve ikinci krize kadar geçen sürede istatistiksel olarak anlamlı bir azalma göstermiştir. Hemogloblin seviyelerindeki ve hemoliz belirteçlerindeki değişikliklerdeki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Her kolda en az bir ciddi veya herhangi bir yan etki yaşayan hasta sayısı eşitti. Ateş ve grip en sık görülen ciddi yan etkilerdi. Crizanlizumab alan hastaların %10'undan fazlasında görülen yan etkiler baş ağrısı, bulantı, eklem ağrısı, ateş, kaşıntı, kusma, ishal, idrar yolu enfeksiyonu, üst solunum yolu enfeksiyonu ve göğüs ağrısıydı. Ciddi yan etki grup 1'de %26, grup 2'de %33 ve grup 3'te %27 oranında görüldü.

Önerilen crizanlizumab dozu 0., 2. haftada ve sonra her 4 haftada bir 5 mg/kg 30 dakikalık intravenöz infüzyondur. Ancak intravenöz uygulanma gereksinimi kullanımı kısıtlayabilir.

Crizanlizumab-tmca ile yapılan klinik çalışmalar devam etmektedir.

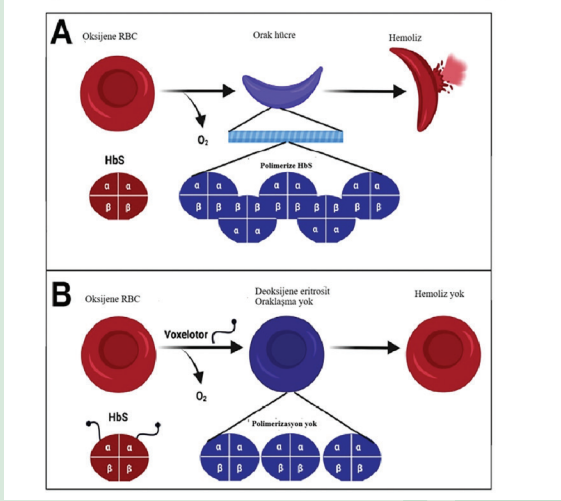
3. Voxelotor

Voxelotor ilk olarak geliştirilen HbS polimerizasyon inhibitörüdür. FDA 25 Kasım 2019'da 12 yaş ve üstü orak hücre hastalığı olan yetişkinler ve pediatrik hastalar için daha sonra ise 4 yaş ve üzeri çocuklar için voxelotor (Oxbryta 500 mg tablet, Global Blood Therapeutics) tedavisine onay vermiştir. Önerilen günlük doz 1500 mg'dır.

HbS'nin polimerizasyonu OHA'nın temel fizyopatolojisini oluşturmaktadır. Voxelotor hemogloblin molekülünün α -globin zincirinde amino terminaline bağlanarak hemogloblinin oksijene afinitesini artıran Hb'nin allosterik değiştiricisidir. HbS polimerizasyonunu, eritrosit hasarını azaltır ve eritrosit yaşam süresini uzatır. İn vitro çalışmalar voxelotorun eritrositlerin oraklaşmasını ve kan viskozitesini azalttığını ve eritrosit deformasyonunu iyileştirdiğini göstermiştir. Hemogloblin oksijen afinitesi arttıkça, oksijensiz HbS oranı azalır. Bu da, oksijenin hayati organlara iletilmesini iyileştirir ve hemoliz ve enflamasyonun



azalmasıyla, vako-oklüziv krizler ve kronik böbrek hasarı gibi OHA komplikasyonlarının voxelotor ile iyileştiği gösterilmiştir. Şekil 4'te voxelotor etki mekanizması gösterilmiştir.



Şekil 4. Voxelotor etki mekanizması

Voxelotor HOPE çalışması sonrasında FDA onayını almıştır. Çok merkezli, faz III, çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışma olan HOPE çalışması, 1:1:1 oranında voxelotora günlük 1500 mg veya günlük 900 mg dozunda veya plaseboya randomize edilen 274 OHA'lı hastayı içeriyordu. Çalışmanın 24. haftasında, 1500 mg kolundaki hastaların %51'i, 900 mg grubundaki %33 ve plasebo grubundaki %7 ile karşılaştırıldığında, başlangıç seviyesine göre 1,0 g/dL'den daha fazla Hb artışı görülmüştür. Bu artış başlangıç Hb'sinden veya HU kullanımından bağımsız olarak gözlenmiştir. vako-oklüziv kriz insidansında azalmalar göstermesine rağmen, gruplar arasındaki farklar istatistiksel öneme ulaşmadığı için çalışma ikincil amacına ulaşamadı. Çalışmada görülen en yaygın yan etkiler baş ağrısı ve ishaldi. HOPE çalışması, voxelotorun



genel olarak güvenli ve iyi tolere edildiği, plaseboya benzer bir güvenlik profiline sahip olduğu ve önemli bir yan etki olmadığı sonucuna varmıştır.

HOPE KIDS-1 çalışması faz II, açık etiketli, 6 ay-17 yaş arasındaki pediatrik OHA'lı hastalarda voxelotor farmakokinetiğini, güvenliğini, etkinliğini ve tolere edilebilirliğini incelemektedir. Bulgular, az sayıda hastanın olumsuz yan etkiler yaşadığını, en yaygın olanlarının ateş, kusma, döküntü, karın ağrısı, ishal, baş ağrısı, viral enfeksiyon, ekstremitelerde ağrı ve üst solunum yolu enfeksiyonu olduğunu ve bunların yetişkinlerde yürütülen çalışmalara benzer olduğunu göstermiştir. Voxelotor, hemoglobin seviyelerini ve hemoliz belirteçlerini iyileştirmede etkili bulunmuştur.

Voxelotor ile yapılan klinik çalışmalar devam etmektedir.

4. Kombinasyon Tedavileri

OHA'da iki ilaçlı tedaviler yavaş yavaş daha yaygın hale gelmekte olup üç ilaçla ilgili deneyim neredeyse yok denecek kadar azdır. Her biri farklı etki mekanizmasına ve örtüşmeyen toksisitelere sahip üç ajanın kullanımı söz konusudur. Crizanlizumaba iyi yanıt veren hastalarda hemolizin devam etmesi durumunda voxelotor eklenmesi düşünülebilir. Voxelotor tedavisi sırasında hemolizleri azalmış olan hastalar vazooklüziv krizlerin devam etmesi durumunda crizanlizumab ilavesinden fayda görebilirler.

OHA'da üçlü tedavinin yavaş uygulanması, hipertansiyon ve kanser gibi hastalıklar için birden fazla ilacın yaygın olarak kullanılmasının aksine, OHA patofizyolojisinin yetersiz anlaşılmasından ve hekimler arasında bu maliyetli nadir hastalığın çok yönlü patofizyolojisi ile en iyi nasıl başa çıkılacağına dair yaygın yanlış anlaşılmalardan kaynaklanabilir. Sadece vazooklüzyonu ve hemolizi "ılımlı hale getirmek" kabul edilemez bir tedavi son noktasıdır. Herhangi bir karmaşık tedavi rejimine hastaların uyumu sorunlu olsa da OHA'nın ağır ve ilerleyici bir hastalık olduğu gerçeği unutulmamalıdır.

Yeni onaylanmış ve klinik çalışmaları devam eden tedaviler onaylanıp yaygın olarak kullanılmadan önce kombinasyon tedavilerinin



faz 3 klinik çalışma planlanması, kayıtları ve tamamlanması için kısıtlı zaman aralığı nedeniyle üçlü kombinasyon tedavilerine ait çalışmaların yapılması çok güç olacaktır. Randomize kontrollü çalışmalar yerine OHA merkezlerinde ve büyük tıbbi merkezlerde deneyimli klinisyenler tarafından farklı kombinasyonlarda HU, voxelotor ve crizanlizumab ile tedavi edilen hastalara ait klinik, laboratuvar ve genetik bilgilerin bir kaydını oluşturmak mümkün olabilir. Tedavi kombinasyonlarının hastalık üzerindeki etkileri, tedaviye rehberlik etmek için yararlı bilgiler sağlayabilir.

Bu ilaçlar hakkında daha fazla veri beklerken, pirüvat kinaz aktivatörleri ve HbF indükleyicileri gibi diğer yeni ilaçlar klinik çalışma aşamasındadır. Onaylanırlarsa, kombinasyon tedavileri için ek fırsatlar sağlayacaktır. Gen tedavileri basitleştirilip güvenli, etkili, uzun ömürlü, yaygın olarak bulunabilen ve uygun fiyatlı olması sağlanana kadar oral ajanlar OHA tedavisinin temelini oluşturacaktır. En az HU kadar iyi olan bir oral HbF indükleyicisi ortaya çıkana kadar, HU'yu şu anda mevcut ilaçlarla veya hemoglobin-O2 afinitesi, hücre adezyonu ve belki de enflamasyonu hedef alan benzer bir ajan grubuyla bazı kombinasyonlarda kullanılması söz konusu olacaktır.

Kaynaklar

1. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. Lancet. 2010;376:2018-2031.
2. National Institutes of Health; National Heart, Lung, and Blood Institute. The management of sickle cell disease. 4th ed. NIH Publication No.02-2117. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute, 2002.
3. Lanzkron S, Carroll CP, Haywood Jr C. Mortality rates and age at death from sickle cell disease: U.S., 1979-2005. Public Health Rep. 2013;128:110-116.
4. Rodgers GP, Dover GJ, Noguchi CT, Schechter AN, Nienhuis AW: Hematologic responses of patients with sickle cell disease to treatment with hydroxyurea. N Engl J Med. 1990;322:1037-1045.
5. Quarmyne MO, Dong W, Theodore R, Anand S, Barry V, Adisa O, Buchanan ID, Bost J, Brown RC, Joiner CH, Lane PA. Hydroxyurea effectiveness in children and dolescents with sickle cell anemia:a large retrospective, population-based cohort. Am J Hematol. 2017;92:77-81.



6. Steinberg MH, Barton F, Castro O, Pegelow CH, Ballas SK, Kutlar A, Orringer E, Bellevue R, Olivieri N, Eckman J, Varma M, Ramirez G, Adler B, Smith W, Carlos T, Ataga K, DeCastro L, Bigelow C, Saunthararajah Y, Telfer M, Vichinsky E, Claster S, Shurin S, Bridges K, Waclawiw M, Bonds D, Terrin M. Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia: risk and benefits up to 9 years of treatment. *JAMA*. 2003;289:1645-1651.
7. Charache S, Barton FB, Moore RD, Terrin ML, Steinberg MH, Dover GJ, Ballas SK, McMahon RP, Castro O, Orringer EP. Hydroxyurea and sickle cell anemia. Clinical utility of a myelosuppressive "switching" agent. The multicenter study of hydroxyurea in sickle cell Anemia. *Medicine (Baltimore)*. 1996;75:300-326.
8. Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sickle cell disease. *New Engl J Med*. 2017;376:1561-1573.
9. Eaton WA, Bunn HF. Treating sickle cell disease by targeting HbS polymerization. *Blood*. 2017;129:2719-2726.
10. Akinsheye I, Alsultan A, Solovieff N, Ngo D, Baldwin CT, Sebastiani P, Chui DH, Steinberg MH. Fetal hemoglobin in sickle cell anemia. *Blood*. 2011;118:19-27.
11. Metcalf B, Chuang C, Dufu K, Patel MP, Silva-Garcia A, Johnson C, Lu Q, Partridge JR, Patskovska L, Patskovsky Y, Almo SC, Jacobson MP, Hua L, Xu Q, Gwaltney SL 2nd, Yee C, Harris J, Morgan BP, James J, Xu D, Hutchaleelaha A, Paulvannan K, Oksenberg D, Li Z. Discovery of GBT440, an orally bioavailable R-state stabilizer of sickle cell hemoglobin. *ACS Med Chem Lett*. 2017;8:321-326.
12. Forsyth S, Schroeder P, Geib J, Vrishabhendra L, Konstantinidis DG, LaSalvia K, Ribadeneira MD, Wu E, Kelly P, Kalfa TA. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of etavopivat (FT-4202), an allosteric activator of pyruvate kinase-R, in healthy adults: a randomized, placebo-controlled, double-blind, first-in-human phase 1 trial. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2022;11:654-665.
13. Xu JZ, Conrey A, Frey I, Gwaabe E, Menapace LA, Tumburu L, Lundt M, Lequang T, Li Q, Glass K, Dunkelberger EB, Iyer V, Mangus H, Kung C, Dang L, Kosinski PA, Hawkins P, Jeffries N, Eaton WA, Lay Thein S. A phase 1 dose escalation study of the pyruvate kinase activator mitapivat (AG-348) in sickle cell disease. *Blood*. 2022;140:2053-2062.
14. Morrone K, Mitchell WB, Manwani D. Novel sickle cell disease therapies: targeting pathways downstream of sickling. *Semin Hematol*. 2018;55:68-75.
15. Ataga KI, Kutlar A, Kanter J, Liles D, Cancado R, Friedrisch J, Guthrie TH, Knight-Madden J, Alvarez OA, Gordeuk VR, Gualandro S, Colella MP, Smith WR, Rollins SA, Stocker JW, Rother RP. Crizanlizumab for the prevention of pain crises in sickle cell disease. *New Engl J Med*. 2017;376:429-439.



16. Telen MJ, Wun T, McCavit TL, De Castro LM, Krishnamurti L, Lanzkron S, et al. Randomized phase 2 study of GMI-1070 in SCD: reduction in time to resolution of vaso-occlusive events and decreased opioid use. *Blood*. 2015;125:2656-2564.
17. Carlton D, Dampier MD, Marilyn J. Telen, MD, Ted Wun, MD, Wally R Smith, MD, R. Clark Brown, MD PhD, Payal Desai, MD, Fuad A El Rassi, MD, Julie Kanter, MD, Beng R. Fuh, MD, Yves D. Pastore, MD, Jennifer A. Rothman, MD, James G. Taylor, MD, David Readett, BM, BS, MRCP, Jay N Lozier, MDPHd, John L. Magnani, PhD, Helen M Thackray, MD, Kathryn L. Hassell, MD. Early initiation of treatment with rivipansel for acute vaso-occlusive crisis in sickle cell disease (SCD) achieves earlier discontinuation of IV opioids and shorter hospital stay: reset clinical trial analysis. *Blood*. 2020;136:18-19.
18. Salinas Cisneros G, Thein SL. Recent advances in the treatment of sickle cell disease. *Front Physiol*. 2020;11:435.
19. Barak M, Hu C, Matthews A, Fortenberry YM. Current and Future Therapeutics for Treating Patients with Sickle Cell Disease . *Cells*. 2024;13:848.
20. Zerez CR, Lachant NA, Lee SJ, Tanaka KR. Decreased erythrocyte nicotinamide adenine dinucleotide redox potential and abnormal pyridine nucleotide content in sickle cell disease. *Blood*. 1988;71:512-515.
21. Niihara Y, Zerez CR, Akiyama DS, Tanaka KR. Oral L-glutamine therapy for sickle cell anemia: I. Subjective clinical improvement and favorable change in red cell NAD redox potential. *Am J Hematol*. 1998;58:117-121.
22. Niihara Y, Macan H, Eckman JR, Koh H, Cooper ML, Ziegler TR, Razon R, Tanaka KR, Stark CW, Johnson CS. L-glutamine therapy reduces hospitalization for sickle cell anemia and sickle β -thalassemia patients at six months – a phase II randomized trial. *Clin Pharmacol Biopharm* 2014;3:116.
23. Niihara Y, Miller ST, Kanter J, Lanzkron S, Smith WR, Hsu LL, et al. A phase 3 trial of L-glutamine in sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2018;379:226-235.
24. Matsui NM, Borsig L, Rosen SD, Yaghamai M, Varki A, Embury SH. P-selectin mediates the adhesion of sickle erythrocytes to the endothelium. *Blood*. 2001;98:1955-1962.
25. Leibovitch JN, Tambe AV, Cimpeanu E, Poplawska M, Jafri F, Dutta D, Lim SH. L-glutamine, crizanlizumab, voxelotor, and cell-based therapy for adult sickle cell disease: Hype or hope? *Blood Rev*. 2022;53:100925.
26. Kutlar A, Kanter J, Liles DK, Alvarez OA, Cañçado RD, Friedrisch JR, Knight-Madden JM, Bruederle A, Shi M, Zhu Z, Ataga KI. Effect of crizanlizumab on pain crises in subgroups of patients with sickle cell disease: A SUSTAIN study analysis. *Am J Hematol*. 2019;94:55-61.



27. Strader MB, Liang H, Meng F, Harper J, Ostrowski DA, Henry ER, Shet AS, Eaton WA, Thein SL, Alayash AI. Interactions of an anti-sickling drug with hemoglobin in red blood cells from a patient with sickle cell Anemia. *Bioconjug Chem*. 2019;30:568-571.
28. Metcalf B, Chuang C, Dufu K, Patel MP, Silva-Garcia A, Johnson C, Lu Q, Partridge JR, Patskovska L, Patskovsky Y, Almo SC, Jacobson MP, Hua L, Xu Q, Gwaltney SL 2nd, Yee C, Harris J, Morgan BP, James J, Xu D, Hutchaleelaha A, Paulvannan K, Oksenberg D, Li Z. Discovery of GBT440, an orally bioavailable R-state stabilizer of sickle cell hemoglobin. *ACS Med Chem Lett*. 2017;8:321-326.
29. Dufu K, Patel M, Oksenberg D, Cabrales P. GBT440 improves red blood cell deformability and reduces viscosity of sickle cell blood under deoxygenated conditions. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2018;70:95-105.
30. Blyden, G, Bridges K.R, Bronte L. Case Series of Patients with Severe Sickle Cell Disease Treated with Voxelotor (GBT440) by Compassionate Access. *Am J Hematol*. 2018;93:188-190.
31. Vichinsky E, Hoppe CC, Ataga KI, Ware RE, Nduba V, El-Beshlawy A, Hassab H, Achebe MM, Alkindi S, Brown RC, Diuguid DL, Telfer P, Tsitsikas DA, Elghandour A, Gordeuk VR, Kanter J, Abboud MR, Lehrer-Graiwer J, Tonda M, Intondi A, Tong B, Howard J; HOPE Trial Investigators. A Phase 3 Randomized Trial of Voxelotor in Sickle Cell Disease. *N Engl J Med*. 2019;381:509-519.
32. Estep JH, Kalpathi R, Woods G, Trompeter S, Liem RI, Sims K, Inati A, Inusa BPD, Campbell A, Piccone C, Abboud MR, Smith-Whitley K, Dixon S, Tonda M, Washington C, Griffin NM, Brown C. Safety and Efficacy of Voxelotor in Pediatric Patients with Sickle Cell Disease Aged 4 to 11 Years. *Pediatr Blood Cancer*. 2022;69:29716.

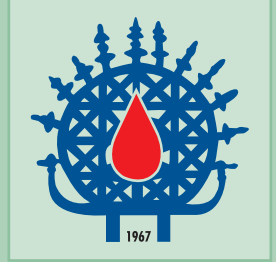
ORAK HÜCRELİ ANEMİ
TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2024

ORAK HÜCRE HASTALIĞI VE GEBELİK

Yazar:
Emel Gürkan

XIV.
BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





Giriş

Orak hücre hastalığı hemolitik anemi, ağrılı (vazo-oklüzif) krizler, enflamatuvar vasküler bozukluklar ve kronik organ yetmezlikleri gibi klinik bulgularla seyreden otozomal resesif geçiş gösteren yapısal bir hemoglobinopatidir. Heterozigot hemoglobin S ile birlikte diğer klinik anormal hemoglobinlerin bulunduğu genotiplerde (HbSC, HbS- β talasemi, vb.) hastalığın şiddeti değişkenlik göstermekle birlikte benzer klinik bulgular görülebilir.

Son yıllarda orak hücre hastalarında ortalama yaşam beklentisinin güncel yaklaşımlarla iyileşmesi hastaların reproduktif yaşlara ulaşmasını sağlamıştır. Tarihsel olarak orak hücre hastalarının doğum yapmaktan caydırılması söz konusu iken günümüzde bu hastalarda gebelik kararı desteklenmektedir. Ancak orak hücre hastalığının anne ve fetus için oluşturduğu riskler yakın takip ve multidisipliner yaklaşım gerektirir. Gebe kalmak isteyen hastalara konsepsiyon öncesi genetik danışmanlık dahil olası maternal ve fetal komplikasyonlar hakkında bilgilendirme yapılmalıdır.

Gebelik İlişkili Riskler

OHH olan gebelerde maternal ve fetal, morbidite ve mortalite riski artmıştır. OHH olan bir hastanın gebeliğinin seyrini öngörmek her zaman mümkün olmadığı gibi, OHH fenotipinin şiddetine bağlı olarak klinik spektrumda farklılıklar görülebilir. OHH ilişkili tekrarlayan akut ağrılı krizler, akut göğüs sendromu gibi şiddetli komplikasyonların yanı sıra üriner enfeksiyon, piyelonefrit gibi gebelik ilişkili komplikasyonlar ve preeklampsi, intrauterin gelişme geriliği gibi obstetrik komplikasyonlar da gebe için risk oluşturur.

Gebelik Öncesi Değerlendirme

Gebelik potansiyeli olan kadın hastalar genç erişkin popülasyonu da kapsayacak şekilde yılda en az bir kez OHH konusunda uzman bir merkez tarafından değerlendirilmeli, olası kronik hastalık komplikasyonları, reproduktif planlama, partnerin taranması ve kontrasepsiyon seçenekleri hakkında bilgilendirilmelidir.



Önceki gebeliklerle ilgili öykü alınmalı, transfüzyon/eritrosit değişimi, ağırlı kriz sıklığı, analjezik ve hidroksiüre kullanımı, şelasyon durumu, aşılanma sorgulanmalıdır.

Genetik Tarama

Partneri beta-globin varyant taşıyıcısı (HbS, β -talasemi gibi) olan bir gebenin orak hücre hastası çocuk doğurma olasılığı %50'dir. Gebelik düşünen bir orak hücre hastasına prenatal tanı, preimplantasyon genetik testi (PGT), in vitro fertilizasyon (IVF), sperm/oosit donasyonu gibi seçenekler hakkında bilgi verilmelidir.

Taşıyıcı bir partnerin varlığında fetusun hasta olduğu durumda ilk trimester sonunda ya da ikinci trimester başında gebeliğin sonlandırılması gerekebileceği anlatılmalıdır.

Klinik Değerlendirme

Gebelik planlayan bir orak hücre hastasında pulmoner hipertansiyon, demir yüklenmesi, nefropati, hepatik disfonksiyon, retinopati gibi kronik organ komplikasyonları multidisipliner yaklaşımla değerlendirilmelidir.

Gebelik öncesi kan basıncı monitorizasyonu, serum kreatinin ve idrar protein taramaları yapılmalıdır. Renal fonksiyon bozukluğu ya da proteinürisi olan kadınlarda orak hücre hastalığı dışındaki etiyolojiler de dışlanmalıdır. Kan basıncı sürekli olarak >130/80 mmHg seyreden hastalarda antihipertansif medikasyon başlanmalıdır.

Gebelik planı olan hastalarda son bir yıl içinde yapılmamışsa ekokardiyografik inceleme yapılmalıdır. Hastada pulmoner hipertansiyon bulguları mevcutsa ekokardiyografi konsepsiyon öncesi tekrarlanmalıdır.

Sık transfüzyon alan hastalar alloimmünizasyon için yüksek risk taşıdığından hastalar eritrosit alloantikorları yönünden taranmalı ve önlem alınmalıdır.

Gebelik öncesi hastanın almakta olduğu medikal tedaviler gözden geçirilmelidir. Gebelik planlayan tüm orak hücre hastası kadınlara artmış ihtiyacı karşılamak ve nöral tüp defekti riskini indirmek amaçlı gebelik öncesi dönemde başlanmak üzere günde 5 mg folik asit replasmanı yapılmalıdır.



Orak hücre hastalarında vitamin D eksikliği sık görülmektedir. Bu nedenle gebeler dahil tüm hastalar eksiklik yönünden taranmalı, tüm gebelere ve emziren kadınlara vitamin D replasmanı yapılmalıdır. Replasmanın yeterliğini belirlemek üzere vitamin D düzeyleri takip edilmelidir.

Orak hücre hastalarında hiposplenizm nedeniyle *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumonia* ve *Haemophilus influenza* gibi kapsüllü bakteriler ile enfeksiyon riski artmıştır. Orak hücre hastası gebe kadınlarda penisilin profilaksisi için kanıt dayalı bir öneri bulunmamaktadır. Ancak gebelik öncesi almaktaysa gebelik sırasında devam edilebilir (kanıt düzeyi 2B).

Gebenin aşılama durumu gözden geçirilmeli gebelik öncesi yıllık influenza ve son beş yıl içinde yapılmadıysa pnömokok aşısı uygulanmalıdır. Canlı aşılar gebelik sonlandıktan sonra uygulanabilir.

Hidroksiüre (HU) hayvan çalışmalarında teratojenik olduğu gösterilen bir ajan olup ciddi klinik bulguları olan orak hücre hastalarında ağrılı krizleri ve akut göğüs sendromu gibi komplikasyonları önleyen ruhsatlı tek ajan olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Gebelik düşünülen hastalarda gebelikten 3 ay önce kesilmesi önerilmektedir. Hasta sık ve şiddetli ağrılı kriz atakları nedeniyle HU kullanıyorsa düzenli eritrosit değişimi seçeneği hasta ile konuşulmalıdır.

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEi), AT II reseptör blokörleri ve demir şelatörleri gebelik öncesi kesilmelidir.

Antenatal Takip

Rutin kontrollerin sıklığı hastaların klinik durumlarına ve komplikasyonlarına bağlı olarak değişebilir. Genel olarak kan basıncı ölçümü, kan sayımı, proteinüri ve asemptomatik bakteriüri tespitine yönelik idrar analizi gibi incelemeler için aylık kontroller önerilir. Her kontrolde gebeye istirahat, dehidrasyon ve enfeksiyondan korunma gibi akut atakları önleyici yaklaşımlar için bilgilendirme yapılmalı ve eğitim verilmelidir.



Non-steroidal anti-enflamatuvar ilaçlar, düşük, kardiyak hastalık, ductus arteriozusun erken kapanma riskleri nedeniyle gebeliğin 12. haftasından önce ve 31. haftasından sonra kullanılmamalıdır. Demir replasmanı demir eksikliği kanıtlanmış (serum ferritin <30 µg/L) gebelerde verilmelidir. Hemoglobinopatisi bulunmayan anemik gebelerde olduğu gibi ampirik olarak verilmemelidir.

Persistan hiperemesis gravidarum gelişmesi durumunda dehidrasyon ve ağırlı krize neden olabileceğinden erken dönemde medikal destek verilmelidir. Hastalar hidrate edilmeli, hastaneye yatış düşünülmeli ve tromboprofilaksi yapılmalıdır.

Orak hücre hastası gebelerde gebelik-ilişkili hipertansiyon ve preeklampsi riski artmıştır. Preeklampsi için yüksek risk taşıyan gebelerde, gebeliğin 12. haftasından itibaren günde 75-150 mg olacak şekilde aspirin profilaksisi önerilmektedir. Aspirin profilaksisinin orak hücre hastası gebelerde preeklampsi riskini azalttığına dair kanıt bulunmamakla birlikte preeklampsi için risk taşıdıklarından kontraendikasyon yoksa 12. haftadan itibaren aspirin profilaksisi önerilebilir. Postpartum hemoraji riskini artırdığı gösterildiğinden aspirin profilaksisi 36. haftada kesilmelidir.

Gebelikte Transfüzyon

Transfüzyon, orak hücre hastası gebelerde ağır anemiyi düzeltmek ve oraklaşma ilişkili komplikasyonları azaltmak amacıyla uygulanmaktadır. Maternal ve plasental dolaşımda oraklaşmanın şiddetini azaltarak fetusa doğru kan akımı ve oksijen desteğini iyileştirme potansiyeli taşımakla birlikte transfüzyonlar alloimmünizasyon ve gecikmiş hemolitik transfüzyon reaksiyonu riskini artırabilir.

Transfüzyon orak hücre hastalığına bağlı akut inme, akut göğüs sendromu, akut multiorgan yetmezliği, derinleşen anemi gibi akut komplikasyonlar geliştiği durumlarda düşünülmelidir. Bir orak hücre hastası gebeye yapılacak transfüzyon ürünü HbS taşımamalı, Rh ve Kell antijen uyumlu olmalıdır. Klinik olarak anlamlı düzeyde eritrosit alloantikorları mevcutsa ilgili antijenleri taşımayan ürünler ile



transfüzyon yapılmalıdır. Gebelik öncesi eritrosit alloantikorları taşıdığı tespit edilen hastalar, antikor titreleri kontrol edilmek üzere yenidoğan hemolitik anemisi gelişme riskine yönelik tarama için ilgili birimlere yönlendirilmelidir.

Standart transfüzyon yaklaşımı yerine profilaktik transfüzyon stratejisinin orak hücre hastası gebelerde yararlı olduğunu gösteren kanıt düzeyi yeterli veri bulunmamaktadır. Profilaktik transfüzyonun ciddi maternal ve fetal komplikasyonlar üzerinde pozitif etkisini gösteren az sayıda küçük çalışmalar mevcuttur. Profilaktik transfüzyonun riskleri ve yararları hematoloji uzmanı, doğum uzmanı ve hasta arasında gebeliğin başında konuşulmalı ve birlikte karar alınmalıdır. Karar verirken hastalığın genotipi, fenotipi, daha önce komplike gebelik durumu, çoklu gebelik, alloimmünizasyon gibi faktörler dikkate alınmalıdır. Hemoglobin SS genotipli bir hasta HbSC hastasına göre profilaktik transfüzyon yaklaşımından daha çok yarar görebileceği gibi ağır hastalık fenotipi olan bir gebe de benzer şekilde yarar görebilir. Uzun süreli transfüzyon programında olan kadınlar gebelik döneminde de devam etmelidir. HU almaktayken gebelik nedeniyle tedavisi kesilen ve semptomlarında kötüye gidiş gözlenen gebelerde profilaktik transfüzyon başlanmalıdır. Akut göğüs sendromu, dirençli ağrılı kriz gibi orak hücre hastalığına bağlı ciddi komplikasyonların geliştiği gebe hastalar gebe olmayan orak hücre hastaları gibi tedavi edilmelidir. Sezaryen doğum öncesi optimal hemoglobin düzeyi ve HbS oranı ile ilgili kanıta dayalı veri bulunmamaktadır.

Gebelikte Akut Ağrılı Kriz Yönetimi

Orak hücre gebeliklerinde özellikle HbSS hastalarında ağrılı kriz sıklığı artmıştır. Fiziksel ve psikolojik stres, özellikle erken gebelik döneminde bulantı ve kusmaya bağlı dehidrasyon, aneminin derinleşmesi gebelikte sıkıdır. Öte yandan gebeliğin pro-koagulan fizyolojisi vazo-oklüzif olaylara, enfeksiyon riskinde artışa dolayısıyla akut krizlere zemin hazırlar. Hipoksi, anemi, aşırı efor, dehidrasyon gibi durumlara yol açarak doğum sürecinin kendisi de kriz sıklığını artırabilir. Tüm bu nedenlerle basit analjeziklere yanıt vermeyen ağrılı kriz, ateş,



atipik göğüs ağrısı ya da nefes darlığı tespit edilen gebeler gecikmeden bir üst merkeze yönlendirilmelidir.

Hafif ağrı, istirahat, oral sıvı desteği ve parasetamol ya da zayıf opioidler ile tedavi edilebilir. Non-steroidal anti-enflamatuvar ilaç kullanımından özellikle 12. haftadan önce ve 31. haftadan sonra kaçınılmalıdır. Opioidler ise tüm gebelik süresince kullanılabilir. Şiddetli ağrı durumunda morfin veya oksikodon oral, subkütan ya da intravenöz yoldan kullanılabilir. Konvülsiyon riski nedeniyle pethidin orak hücre hastalarında kullanılmamalıdır.

Prezentasyonu takiben krizdeki bir gebede olası tüm komplikasyonlar ve başta enfeksiyon olmak üzere krizi tetikleyici faktörler gözden geçirilmelidir. Obstetrik değerlendirmenin yanı sıra sistolik ve diastolik kan basıncı, nabız, solunum sayısı, ateş, oksijen saturasyonu ve ağrı skoru her 1-2 saatte bir değerlendirilmelidir. Analjezik uygulamasını takiben her 20 dakikada bir ağrı skoru, sedasyon skoru ve solunum sayısı ölçülmelidir. Sıvı durumu değerlendirilmeli, dehidrasyon gerekirse intravenöz sıvı desteği ile düzeltilmelidir. Özellikle renal hastalığı ve preeklampsi bulunan gebelerde sıvı durumu yüklenme riski nedeniyle her 12 saatte bir gözden geçirilmelidir. Hastalar enfeksiyon açısından değerlendirilmeli idrar kültürü istenmeli, idrar mikroskopisi bakılmalıdır. Akciğer muayenesinde anormallik saptanan ve hipoksi gelişen gebelerde akciğer grafisi görülmelidir. Ateş ya da kuvvetli enfeksiyon şüphesi varlığında uygun antibiyotik tedavisi gecikmeksizin başlanmalıdır.

Hastaneye yatışı yapılan tüm orak hücre hastası gebelere kontraendikasyon yoksa tromboprolaksi (DMAH) başlanmalıdır.

Gebelikte Akut Göğüs Sendromu Yönetimi

Tüm orak hücre gebeliklerin %10'unda akut göğüs sendromu gelişebilmektedir. Akut göğüs sendromu, ateş ve/veya solunum bulguları ve akciğer grafisinde yeni gelişen infiltratlarla karakterizedir. Klinik bulguları tespit edilen hastalar hastanede monitörize edilmeli, tam kan sayımı, akciğer grafisi ve arteriyel kan gazı bakılmalıdır. Akciğer



muayenesi ve grafisinin normal olduğu durumlarda ayırıcı tanıda en önemli faktör pulmoner embolidir. Etiyoloji çoğunlukla multifaktöriyel olmakla birlikte kan kültürü, balgam kültürü ve mikroskopik incelemesi, viral etkenler için nazofaringeal aspirasyon ile enfeksiyöz nedenler dikkatle araştırılmalıdır.

Temel yaklaşım ağrının giderilmesi, gereklilik halinde oksijen desteği ve uygun antibiyotik tedavisinden oluşur. Hipoksik hastalarda kan transfüzyonu yararlıdır. Kliniğin şiddetli olduğu ya da basit transfüzyona yanıt alınmadığı durumlarda eritrosit değişimi yapılmalıdır. Gereklilik durumunda kritik bakım ünitesi desteği alınarak non-invaziv ya da invaziv solunum desteği uygulanmalıdır. Akut göğüs sendromunu atlatan hastada gebeliğin geri kalan döneminde düzenli olarak profilaktik kan transfüzyonu önerilir.

Venöz Tromboemboli Profilaksisi

Orak hücre gebelerinde venöz tromboemboli riski OHH olmayan gebelere göre belirgin artmıştır. Bu nedenle OHH olan tüm kadınlar gebeliğin erken döneminde, hastaneye yatışlarda, doğum sırasında ve postpartum erken dönemde VTE riski için değerlendirilmelidir. OHH olan hastalarda gebeliğin 28. haftasından postpartum 6. haftaya kadar düşük molekül ağırlıklı heparin ile profilaksi önerilmektedir. Ek risk faktörleri olan gebelerde profilaksi gebeliğin başından itibaren uygulanmalıdır.

Vazo-oklüzif kriz veya diğer nedenlerle hastaneye yatışı yapılan hastalara kontraendikasyon yoksa yatış süresince profilaksi uygulanmalıdır.

Doğum Süreci

OHH olan gebeler için normal vajinal doğum önerilir. Sezeryan doğum obstetrik açıdan gerekliyse uygulanır. Doğum sırasında hastanın dehidrate kalmamasına dikkat edilmeli, oksijen satürasyonu monitörizasyonu yapılmalı, doğumun uzamasından kaçınılmalıdır. Genel anesteziye mümkünse kaçınılmalı, pethidine kullanılmamasına dikkat edilmelidir. Bunun yerine epidural anestezi güvenli ve etkili bir yöntemdir. Rutin antibiyotik profilaksisi için yeterli kanıt bulunmamaktadır. Doğum



sürecinde hasta sıcak tutulmalı, oksijen saturasyonu \geq %94 olacak şekilde oksijen desteği yapılmalıdır.

Postpartum Takip

Orak hücre krizi sıklığı doğum sonrası erken dönemde %20-25 oranında artmıştır. Genel anestezi uygulandıysa risk daha yüksektir. Yeterli hidrasyon ve oksijenasyon sağlanmalı, erken mobilizasyon için hasta cesaretlendirilmelidir. Krizlere gebelik öncesi gibi yaklaşılmalıdır. Non-steroidal anti-enflamatuvar ilaçlar postpartum dönemde uygulanabilir. Emziren gebelerde non-steroidal anti-enflamatuvar ilaçlar kullanılabilir. Kodeinli ajanlar bu dönemde kullanılmamalıdır. Dihidrokodein ve tramadol etkin olan en düşük dozda, en kısa sürede, yakın medikal takip altında kullanılabilir. Anneler bebeklerini emzirmeleri konusunda teşvik edilmelidir. Kontrasepsiyon konusunda anne bilgilendirilmelidir.

Kaynaklar

1. Oteng-Ntim E, Pavord S, Howard R, Robinson S, Oakley L, Mackillop L, Pancham S, Howard J; British Society for Haematology Guideline. Management of sickle cell disease in pregnancy. A British Society for Haematology Guideline. Br J Haematol. 2021;194:980-995.
2. Montironi R, Cupaiolo R, Kadji C, Badr DA, Deleers M, Charles V, Vanderhulst J, El Kenz H, Jani JC. Management of sickle cell disease during pregnancy: experience in a third-level hospital and future recommendations. J Matern Fetal Neonatal Med. 2022;35:2345-2354.
3. Taher AT, Iolascon A, Matar CF, Bou-Fakhredin R, de Franceschi L, Cappellini MD, Barcellini W, Russo R, Andolfo I, Tyan P, Gulbis B, Aydinok Y, Anagnou NP, Bencaiova GA, Tamary H, Martinez PA, Forni G, Vindigni R. Recommendations for Pregnancy in Rare Inherited Anemias. Hemasphere. 2020;12:4:e446.
4. James AH, Strouse JJ. How I treat sickle cell disease in pregnancy. Blood. 2024;143:769-776.
5. Okusanya BO, Oladapo OT. Prophylactic versus selective blood transfusion for sickle cell disease in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2016;12:CD010378.
6. Chou ST, Alsawas M, Fasano RM, Field JJ, Hendrickson JE, Howard J, Kameka M, Kwiatkowski JL, Pirenne F, Shi PA, Stowell SR, Thein SL, Westhoff CM, Wong TE,



Akl EA. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: transfusion support. *Blood Adv.* 2020;28:327-355.

7. Alan S, Sharma D, Pecker LH. Prophylactic red cell transfusions for sickle cell disease pregnancy: increased use of therapy could transform outcomes. *Curr Opin Hematol.* 2024;31:285-293.
8. Oteng-Ntim E, Oakley LL, Robinson V, Brien S, Joseph J, Sharif J, McCabe L, Thompson H, Awogbade M, Johns J, Brunetta DM, Seed PT. Prophylactic exchange transfusion in sickle cell disease pregnancy: a TAPS2 feasibility randomized controlled trial. *Blood Adv.* 2024;8:4359-4369.
9. RCOG. Management of Sickle Cell Disease in Pregnancy. Green-top Guideline No 61. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, London. (<https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg61>)

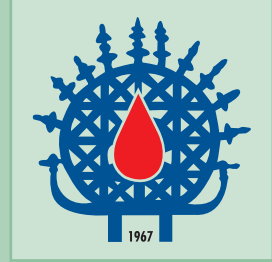
ORAK HÜCRELİ ANEMİ
TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2024

ORAK HÜCRELİ ANEMİLİ HASTALARDA CERRAHİ İÇİN HAZIRLIK

Yazar:
Anıl Tombak

XV.
BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





Giriş

Orak hücreli anemili (OHA) hastalar, cerrahi işlemler esnasında ve sonrasında çeşitli komplikasyonların gelişmesi açısından genel popülasyona göre artmış risk altındadırlar. Cerrahi sonrası; akut göğüs sendromu, enfeksiyonlar, ağrılı kriz ve 30 günlük cerrahi mortalite sıklığı, bu hastalarda daha fazladır. Öncelikli olarak cerrahi işlemin gerçekten yapılıp yapılmaması kararı hasta ve hekimi tarafından verilmelidir. Cerrahi öncesi dönemde gerekli tedbirlerin alınması gerekir, cerrahi işlem boyunca ve sonrasında da hastaların uygun medikal yönetimlerinin yapılması şarttır.

Preoperatif Yönetim

Cerrahiye karar verildikten sonra gelişebilecek perioperatif komplikasyonların risk değerlendirmesi, OHA yönetiminde deneyimli bir hematolog, anestezi uzmanı ve ilgili cerrah tarafından yapılmalıdır. Cerrahi işlem, operasyon sırasındaki olası kan kaybına ve gelişebilecek postoperatif komplikasyonlara göre düşük, orta ve yüksek riskli olarak sınıflandırılabilir (Tablo 1). Cerrahi işleme göre transfüzyon ihtiyacı, hedef HbS oranı saptanmalıdır. Cerrahi risk; genotipe göre OHA ciddiyeti; strok; renal hastalıklar; karaciğer hastalıkları; pulmoner hipertansiyon; kardiyak hastalıklar; diğer eşlik eden hastalıklar; son dönemlerdeki enfeksiyonların öyküsü; bazal hemoglobin (Hb) düzeyi; transfüzyon öyküsü ve önceki cerrahi işlemlerdeki komplikasyonlar detaylıca değerlendirilmelidir. Eşlik eden hastalıklara göre ilkili konsültasyonlar yapılmalıdır. Kullanılan ilaçlar, ilaç-ilaç etkileşimleri açısından değerlendirilmeli. Uygun hidrasyon planlanmalı, laboratuvar testleri yapılmalı, ağrı yönetimi planlanmalı ve venöz tromboemboli (VTE) profilaksisi yapılmalıdır. Bu hastalarda artmış enfeksiyon riski de vardır ve enfeksiyon riskini azaltmak için aşı programına alınmaları gerekmektedir.



Tablo 1. Cerrahi risk sınıflaması

Düşük risk	Orta risk	Yüksek risk
<ul style="list-style-type: none"> • Diş çekimi • Oftalmolojik girişimler (lazer, katarakt cerrahisi) • Herni onarımı • Dilatasyon ve küretaj • Yara debridmanı (böbrek) • Endoskopi • Yüzeysel doku biyopsisi (meme biyopsisi gibi) 	<ul style="list-style-type: none"> • Baş-boyun cerrahisi • Ortopedik cerrahi (total kalça replasmanı gibi) • Ürolojik cerrahi • Kolesistektomi • Splenektomi • Histerektomi • Uterin ablasyon • Sezeryan • Apendektomi 	<ul style="list-style-type: none"> • Kardiyak cerrahi (kapak replasmanı gibi) • İntratorasik cerrahi • Beyin cerrahisi • Transplant cerrahisi (kalp, akciğer, karaciğer) • Majör vasküler cerrahi (aort onarımı gibi) • Majör omurga cerrahisi • >4 saat anestezi gerektiren cerrahi işlemler (Whipple operasyonu gibi)

Hidrasyon

OHA'lı hastalar, operasyon öncesi ve sonrasında yeterince sıvı alamayacakları için dehidratasyon riski artacaktır. Hastanın klinik durumu gözetilerek -kardiyak fonksiyonları, böbrek fonksiyon testleri- uygun intravenöz sıvı replasmanı yapılmalıdır. Sıvı replasmanı için %5 dekstrozu %0,45 NaCl solüsyonu önerilir.

Preoperatif Transfüzyon

Amaç, Hb'yi artırarak ve HbS oranını düşürerek postoperatif komplikasyon riskini azaltmaktır. "The Transfusion Alternatives Preoperatively in Sickle Cell Disease" çalışması; HbSS veya HbS β^0 genotipine sahip olan ve düşük ya da orta riskli cerrahi işlemin yapılacağı hastalarda, transfüzyon yapılmamasının ve 10 gün içinde transfüzyon yapılmasının sonuçlarının değerlendirildiği bir çok merkezli randomize kontrollü çalışmadır. Bu çalışmaya göre; preoperatif dönemde transfüzyon yapılan hastalarda, postoperatif akut göğüs sendromu ve diğer klinik olarak önemli komplikasyonlar daha az sıklıkta gelişmiştir (%15'e karşı %39; p=0,023). Bununla beraber, postoperatif ağrılı kriz sıklığında, hastanede kalış süresinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Başka bir randomize kontrollü çalışmada ise, preoperatif konservatif



transfüzyon (Hb'yi 10 gr/dL'ye artırmak) ile agresif transfüzyon (eritrosit değişimi yaparak HbS'yi <30 'a düşürmek) kıyaslanmış ve ciddi komplikasyon gelişme sıklığında anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Her 2 grupta da akut göğüs sendromu, hastaların %10'unda gelişmiştir.

Preoperatif transfüzyonla ilişkili güncel bilimsel kanıtlar yeterli olmamakla beraber, HbSS/HbS β^0 genotipli, Hb <9 gr/dL olup ciddi fenotipli hastalarda (strok, tekrarlayan akut göğüs sendromu veya ciddi postoperatif komplikasyon öyküsü olan olgular) veya yüksek riskli cerrahi işlem yapılacak hastalarda eritrosit değişimi, akut göğüs sendromu ve ağrılı kriz sıklığını azaltabilir. Ciddi fenotipe sahip olmayan ve Hb <9 gr/dL olup orta riskli cerrahi işlem yapılacak olgularda, hipervizkoziteziden sakınmak üzere postoperatif dönemde Hb düzeyini 10 gr/dL üzerine çıkartmayacak şekilde basit transfüzyon yapmak önerilen yaklaşımdır. Hb >9 gr/dL olan ve orta riskli cerrahi girişimde bulunulacak hastalarda eritrosit değişimi önerilir.

Hb >9 gr/dL olup ciddi fenotipe sahip olmayan (HbSC hastalığı, HbS β^+ talasemi gibi), HbF düzeyinin, hidroksiüre kullanımına ya da herediter HbF persistanlığına bağlı olarak toplam Hb düzeylerinin >20 'sini oluşturan veya düşük riskli cerrahi işlem yapılacak olgularda ise transfüzyon yapılmaması, uygun bir yaklaşım olabilir.

Acil cerrahi girişimde bulunulacak olgularda ise endikasyonu varsa Hb düzeyi, basit transfüzyonla 10 gr/dL'ye yükseltilebilir.

Orak hücreli hastalarda; yaşa, önceki transfüzyon öykülerine bağlı olarak alloimmünizasyon insidansı %7-58 oranındadır. Bu hastalarda, basit transfüzyondan ya da eritrosit değişiminden bağımsız olarak, artmış alloimmünizasyon riskinden dolayı genişletilmiş crossmatch yapılması (ABO; Rh C, D, E ve Kell K antijenleri) önemlidir.

İntraoperatif Yönetimi

Hipovolemi, hipotansiyon, asidoz, hipoksi, hipotermi, vazokonstrüksiyon, oraklaşmayı tetikleyerek vazo-oklüzif kriz riskini artırır. Hipotermiden, turnike kullanımından kaçınılmalıdır. Periferik oksijen saturasyonu (SpO $_2$) ≥ 95 'te tutulmalıdır. Normal pH idame



edilmeli, asidozdan kaçınılmalıdır. Kardiyak ve böbrek fonksiyonlarını göz önünde bulundurarak uygun sıvı replasmanı yapılmalıdır. Klinik veriler yeterli olmamakla beraber, normal salin, eritrosit sertliğini artırarak kapiller sistemden eritrosit geçiş zamanını uzatabilir. Ringer laktat gibi dengeli elektrolit solüsyonları sıvı replasmanı için daha uygun olabilir. Kardiyak cerrahi işlem yapılan olgularda hemoraji, strok, böbrek yetmezliği, hemoliz riski daha da artmıştır.

Postoperatif Yönetimi

Intraoperatif dönemdeki gibi, hipotansiyonu, asidozu, hipoksiyi, vazokonstrüksiyonu ve venöz stazı önlemeye yönelik tedbirlere devam edilmelidir. Hipotermiden kaçınılmalı, $SpO_2 \geq 95\%$ 'te tutulmalıdır. Ekstübasyon sonrası tüm OHA'lı hastalarda, ateletazi ve akut göğüs sendromu riskini azalttığı için insentiv spirometre ile göğüs fizyoterapisi yapılmalıdır. Operasyon sonrası hastalar, akut böbrek hasarı, elektrolit bozuklukları ve gelişebilecek enfeksiyonlar açısından yakından takip edilmelidir.

Ağrı Yönetimi

Bu hastalarda ağrı ve ajitasyonun tetiklediği yüksek katekolamin seviyeleri, vazokonstrüksiyonu ve ağrılı krizleri tetikleyebilir. Çoğu OHA'lı hasta da opioidlerle tedavi edildiği için bu olgularda yüksek opioid toleransı olabilir ve postoperatif dönemde ağrı kontrolü için daha yüksek dozlarda opioid gereksinimi olabilir. Aynı zamanda bu olgularda vazoklüzif ağrılı krizle cerrahi işlemle ilişkili ağrı veya pulmoner emboli gibi bir komplikasyonla ilişkili ağrıyı da ayırt etmek gerekir.

Venöz Tromboemboli Profilaksisi

Orak hücreli anemide, artmış platelet aktivasyonuna, pıhtılaşma kaskadının aktivasyonuna, fibrinolizdeki azalmaya ve intravasküler hemolize bağlı olarak arteriyel ve venöz tromboza eğilim artmıştır. Kırk yaştan önce VTE riski %12'lere varan orandadır. Hastaneye yatırılan OHA'lı hastalarda kontrendikasyon yoksa VTE profilaksisi yapılmalıdır. Postpartum VTE profilaksisinde çoğu olguda düşük molekül ağırlıklı heparinler kullanılmakla birlikte postpartum varfarin de kullanılabilir.



Kalça cerrahisi gibi uzamış yatış gerektiren durumlarda da VTE profilaksisinin süresi en az 10-14 gün olacak şekilde (35 güne kadar) uzatılmalıdır. Hastaların erken mobilizasyonu önemlidir.

Orak Hücreli Anemi Taşıyıcılığı

Sıklıkla benign bir durum olarak nitelendirilmekte beraber özellikle kardiyopulmoner bypass işlemi yapılan olgularda çeşitli komplikasyonlar bildirilmiştir. Bu olgularda elektif kardiyak cerrahi işlem öncesi Hbs düzeyi $> \%30$ ise preoperatif transfüzyon gerekebilir. Ayrıca bu olgularda VTE riski diğer olgulara kıyasla yaklaşık 1,9 kat arttığı için VTE profilaksisi uygun bir yaklaşım olabilir, ancak bu konuda daha fazla klinik araştırmaya ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Chou ST, Alsawas M, Fasano RM, Field JJ, Hendrickson JE, Howard J, Kameka M, Kwiatkowski JL, Pirenne F, Shi PA, Stowell SR, Thein SL, Westhoff CM, Wong TE, Akl EA. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: transfusion support. *Blood Adv.* 2020;4:327-355.
2. Oyedeji CI, Welsby IJ. Optimizing management of sickle cell disease in patients undergoing surgery. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2021;2021:405-410.
3. Azbell RCG, Lanzkron SM, Desai PC. Current Evidence and Rationale to Guide Perioperative Management, Including Transfusion Decisions, in Patients With Sickle Cell Disease. *Anesth Analg.* 2023;136:1107-1104.
4. Buck J, Davies SC. Surgery in sickle cell disease. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2005;19:897-902.
5. Koshy M, Weiner SJ, Miller ST, Sleeper LA, Vichinsky E, Brown AK, Khakoo Y, Kinney TR. Surgery and anesthesia in sickle cell disease. Cooperative Study of Sickle Cell Diseases. *Blood.* 1995;86:3676-3684.
6. Adjepong KO, Otegbeye F, Adjepong YA. Perioperative management of sickle cell disease. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2018;10:2018032.
7. Walker I, Trompeter S, Howard J, Williams A, Bell R, Bingham R, Bankes M, Vercueil A, Dalay S, Whitaker D, Elton C. Guideline on the perioperative management of patients with sickle cell disease: guideline from the Association of Anaesthetists. *Anaesthesia.* 2021;76:805-817.



8. Howard J, Malfroy M, Llewelyn C, Choo L, Hodge R, Johnson T, Purohit S, Rees DC, Tillyer L, Walker I, Fijnvandraat K, Kirby-Allen M, Spackman E, Davies SC, Williamson LM. The Transfusion Alternatives Preoperatively in Sickle Cell Disease (TAPS) study: a randomised, controlled, multicentre clinical trial. *Lancet*. 2013;381:930-938.
9. Vichinsky EP, Haberkern CM, Neumayr L, Earles AN, Black D, Koshy M, Pegelow C, Abboud M, Ohene-Frempong K, Iyer RV. Preoperative Transfusion in Sickle Cell Disease Study Group. A comparison of conservative and aggressive transfusion regimens in the perioperative management of sickle cell disease. *N Engl J Med*. 1995;333:206-213.
10. Chou ST, Jackson T, Vege S, Smith-Whitley K, Friedman DF, Westhoff CM. High prevalence of red blood cell alloimmunization in sickle cell disease despite transfusion from Rhmatched minority donors. *Blood*. 2013;122:1062-1071.
11. Lasalle Williams M, Nuss R, Le T, Cole L, Hassell K, Murphy JR, Ambruso DR. Extended red blood cell antigen matching for transfusions in sickle cell disease: a review of a 14year experience from a single center (CME). *Transfusion*. 2011;51:1732-1739.
12. Niss O, Cole-Jenkins C, Davis B, Brooks T, Woolery K, Feters T, Rollins J, McGann PT, Kalinyak K. Prevention of acute chest syndrome by implementing a standardized process to improve incentive spirometry use in hospitalized patients with sickle cell disease. *Blood*. 2017;130(Suppl 1):132.
13. Bellet PS, Kalinyak KA, Shukla R, Gelfand MJ, Rucknagel DL. Incentive spirometry to prevent acute pulmonary complications in sickle cell diseases. *N Engl J Med*. 1995;333:699-703.
14. Kelley D, Jones LT, Wu J, Bohm N. Evaluating the safety and effectiveness of venous thromboembolism prophylaxis in patients with sickle cell disease. *J Thromb Thrombolysis*. 2017;43:463-468.
15. Naik RP, Streiff MB, Lanzkron S. Sickle cell disease and venous thromboembolism: what the anticoagulation expert needs to know. *J Thromb Thrombolysis*. 2013;35:352-358.
16. Brunson A, Lei A, Rosenberg AS, White RH, Keegan T, Wun T. Increased incidence of VTE in sickle cell disease patients: risk factors, recurrence and impact on mortality. *Br J Haematol*. 2017;178:319-326.
17. Novelli EM, Huynh C, Gladwin MT, Moore CG, Ragni MV. Pulmonary embolism in sickle cell disease: a casecontrol study. *J Thromb Haemost*. 2012;10:760-766.
18. Bates SM, Middeldorp S, Rodger M, James AH, Greer I. Guidance for the treatment and prevention of obstetricassociated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41:92-128.



19. Shet AS, Wun T. How I diagnose and treat venous thromboembolism in sickle cell disease. *Blood*. 2018;132:1761-1769.
20. Brunson A, Lei A, Rosenberg AS, White RH, Keegan T, Wun T. Increased incidence of VTE in sickle cell disease patients: risk factors, recurrence and impact on mortality. *Br J Haematol*. 2017;178:319-326.
21. Ali JM, Besser M, Goddard M, Abu-Omar Y, Catarino P, Bhagra S, Berman M. Catastrophic sickling crisis in patient undergoing cardiac transplantation with sickle cell trait. *Am J Transplant*. 2019;19:2378-2382.
22. Al-Shakour AA, Al-Suhail AA. Percentage of HbS among cases of sickle-cell trait in Basra, Iraq. *East Mediterr Health J*. 2000;6:233-237.
23. Lee MT, Piomelli S, Granger S, Miller ST, Harkness S, Brambilla D, Adams RJ. Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia (STOP): extended follow-up and final results. *Blood*. 2006;108:847-852.



Türk Hematoloji Derneği

57.Yılı

www.thd.org.tr

ISBN: xxxxxx

Dernek Adresi: Mall of İstanbul Rezidans Süleyman Demirel Bulvarı
7A Blok No: 26, 34306 Başakşehir, İSTANBUL

Her Türlü Gönderim ve Yazışmalar İçin Adres:

Turan Güneş Bulv. İlkbahar Mah. Fahreddin Paşa Sokağı No: 8
Çankaya, ANKARA

Tel : +90 312 490 98 97 (pbx)

Faks : +90 312 490 98 68

E-posta : thd@thd.org.tr - thdofis@thd.org.tr