

ORAK HÜCRE ANEMİSİNDE İNME

Prof.Dr. Yurtdanur KILINÇ

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı, Adana
e-mail: kyurdnur@ecu.edu.tr

ABSTRACT

The stroke is the most troublesome complication of sickle cell anemia. In our country, especially in the southern parts, HbS syndromes are more frequent than the other parts. In the Çukurova Region which is called for the cities of İçel, Antiochus, Adana, Maraş the frequency of HbS differs from 0.5% to 37%. The patients mostly have haplotype ¹⁹. They are white, have mild and severe courses and also suffers from cerebrovascular accidents about 5%. Cerebral ultrasound or TCD may help the early diagnosis of possibility of stroke.

GİRİŞ

HbS homozigotluğu ile seyreden orak hücre anemisinde intrasellüler HbS konsantrasyonu %20ye ulaştığında eritrosit içi hemoglobin jel formuna dönüşür, hücredeki yakamoz olayı yavaşlar, HbS konsantrasyonu %40'a ulaştığında hemoglobin jel formundan polimerize olarak katı forma dönüşür. Eritrosit polimerizasyonu eritrositin şeklinin bozulmasına, sonuçta klinik olarak hemolitik anemi, tekrarlayan ağır atakları, organ iskemisi ve infarktına ve daha ileri faz olarak doku beslenme bozukluğu sonucu stroka neden olur. Orak hücre hastalığında serebral infarksiyon oklüzif vaskülopati ile birlikte. Çoğunlukla internal karotik arterin distal segmentlerini tuttuğu kadar serebral arterlerin proksimal orta ve anterior segmentlerini de tutar. Transkranyal ultrasonografi yapıldığında orak hücre hastalıklı bireyde serebral infarksiyon varlığı, stroke (inme) riskinin en yüksek olduğu durum olarak görülür. Periyodik ultrason muayeneleri ve selektif transfüzyon tedavileri ile stroku önlemede ilk adım başarılı sayılır³². Ülkemizde orak hücre anemisi (SCA) en sıklıkla İçel, Adana, Hatay, Maraş'ı içine alan Çukurova Bölgesi'nde görülür^{6, 15, 18}. Bölgemizde orak hücre anemili hastalar iki klinik gidiş örneği gösterir. İlk grup hafif gidişli, kriz sayısı olmayan veya başka hastalıkların presipite ettiği durumlarda kriz görülen ve kan gereksiniminin olmadığı hastalar grubudur. İkinci grup ise yaşamın erken yaşlarından itibaren sık krize giren, kan transfüzyon gereksinimi olan ağır klinik gidiş gösteren gruptur. Ağır klinik gidiş çoğunlukla kuzeybatı Afrika'da da görülen, benin tip de denilen haplotip 19'a sahiptirler, hastalar ağır klinik seyirli dirler^{4, 14, 15, 18, 21, 29}. Hastalar asemptomatik periyottayken bile endotel değişiklikleri, fibrin yıkım ürünleri (FDP) artımı söz konusu olabilir^{14, 18}. Oraklaşmış eritrositlerin damar içinde kan akımı sırasında endotele sürtünmesi sonucu, lezyona uğrayan endotelde trombüs oluşumu ve daha ileri olaylara zemin hazırlanır. İskemi ve infarkt varlığında hastalar için organlarda hayati önemde olaylar oluşabilir^{8, 13, 16, 29}. Orak hücre anemili çocuklar arasında en sık ölüm nedenleri arasında serebrovasküler olaylar % 12 sıklıkla dördüncü sıradadır³². Kötü sonuçlanan beyin akut infarktı çocukluk yaş grubunda %7 hastada oluşur. Yaşamın ilk 20 yılında insidans %0.7 dir, en yüksek hızlara 5-10 yaşlar arasında ulaşır¹⁰. Çukurova Bölgesi'nde SCA'lı hastalarda stroke sıklığı 320 hastada 25 yıllık izlemde %5 olarak bulunmuştur¹⁹. Stroke tek başına izole bir olay olabileceği gibi pnömoninin ilerlemesiyle, aplastik krizde, viral hastalıklarda, ağrılı krizlerde, priapizm ve dehidratasyon sonucu da oluşabilir²⁴. Stroku hazırlayan nedenlerin başında intrakranyal arterlerin stenozu veya obstrüksiyonudur, genelde internal karotid arterde, sıklıkla proksimal orta serebral veya anterior serebral arterdedir. Patolojik olarak kronik oraklaşmış eritrositlerle damar endoteli hasarlanmasıyla intima ve düz kaslarda proliferasyon oluşur. Lümen vasküler lezyonla daralabilir

veya tamamen oblitere olabilir. Bu durum akut oraklaşmış eritrositlerle hasarlanmış damarda akut infarksiyona bağlıdır.

Klinik Belirtiler

İnfaraktlar sonucu hemiparezi, konuşma defektleri, fokal nöbetler, yürüme bozuklukları ensik semptomlardır. İntrakranyal kanamalarda ise ani şiddetli baş ağrısı, bazen boyun ağrısı ile birlikte, vertigo, senkop, nistagmus, pitoz, meningismus, fotofobi vardır⁷. Cerrahi olarak tedavi edilebilecek hastaların saptanabilmesi için anjiyografi yapılması şarttır. Hastada yeni nörolojik semptomların değerlendirilmesi için kriterler Adams tarafından belirlenmiştir¹.

TANI

1. Kan sayımı, retikülosit, sickling oranı.
2. Bilgisayarlı tomografi
3. Magnetik rezonans görüntüleme,
4. Serebral arteriografi.
5. Transkranyal Doppler(TCD) özellikle stroke riski olan asemptomatik olguların tanımlanmasında yararlıdır. Adams ve arkadaşları anormal transkranyal Doppler ölçümleri olan olgularda stroke riskini %44 olarak belirtmişlerdir^{2, 22}, aynı zamanda MRI izlemde de erken tanıya yardımcıdır^{20, 5}.

TEDAVİ

1- Kan Değişimi

Orak hücre anemili hastada transfüzyon sağaltımında kan viskozitesi ana kavramdır. Viskozite artımı kan akımını sınırlar, basınç varlığında kan akımına karşı direnç oluşturur. Viskozitenin iki katına çıkartılması kan akım hızını ve oksijen transportunun yarı yarıya düşürür. Aynı hemoglobin düzeylerinde, transfüzyon yapılmayan SCA hastasında viskozite transfüzyon yapılanına göre daha yüksek viskozitededir. Deoksijene HbS içeren kanda viskozite , oksijene kandakine göre 10 kat daha fazladır. Kardiak debi ve plazma volümü artırılarak bir miktar kompensasyon sağlanır³¹.

Akut serebral infarktı olan SCAlı hastaya tedavide standart yaklaşım kan değişimi yapmakla başlar. Bu işlem kötü perfüze olan alanlarda akut oraklaşmayı sınırlar ve aynı zamanda hipertonik çözelti ile yapılacak arteriografi de komplikasyonları önler. Hastalarda hemostatik sistemlerde sapmalar kliniği ağırlaştırabilir^{26, 12}. Tedavi edilmemiş hastalarda mortalite hızı yaklaşık %20 kadardır, %70 olguda atak 3 yıl içinde tekrarlar. Tedavi edilmemiş hastalarda , %70inden fazlasında kalıcı motor bozukluk belirgin IQ defisiti görülür. Kan değişimi yapılan hastalarda motor fonksiyonlarda belirgin düzelleme görülür. Başlangıç kan değişiminden sonra, idame transfüzyon programı uygulanmalıdır. Uzun süreli transfüzyonların strokda mortalite ve morbidite üzerine etkisi büyüktür. HbS konsantrasyonunun %30 altına çekilmesi stroke riskini %10 azaltır, transfüzyon programına alınmayanlarda bozukluk ilerleyicidir²⁸. Çukurova Bölgesi'nde Üniversitemiz Pediatrik Hematoloji Kliniği'ne getirilen toplam 16 stroke hastamızdan biri intraventriküler kanamadan kaybedilmiş, hemen tamamında kan değişimi veya eritrositaferez uygulanmış;daha sonra kronik transfüzyon programına alınmıştır. Bir kısmı(4 hasta) hydreya tedavisine alınmış, doku grubu uyumlu verici bulunduğu kök hücre nakli planlanmıştır¹⁹.

2- Transfüzyon Programı+ Trans Kranyal Doppler ile İzlem:

Strokun en katastrofik formu AKUT STROKEdur. Tipik olarak birlikte afazi, konvülsiyonlar ve bilinç değişimi olsun veya olmasın, hemipleji tablosu gösterir. SCA hastalarında strok riski %0.6 dır, 50 yaş civarında bu risk %10'a ulaşır²⁵. SCA'de strokun önceden tahmin edilmesinde ve strokeönünden yüksek risk altındaki hastaların belirlenmesinde trans kranyal Doppler ultrasonografi (TCD) yardımcı tanı aracıdır²⁷. Strokların %20'den azı HEMORAJİK stroke tipindedir³. TCD tekrarlanabilen, yüksek akım örneği belirtisiyle asemptomatik çocuklarda karotik arterde veya

orta serebral arterlerde daralmayı bulmaya yarayan bir tekniktir. Çocuklarda akım hızının 200cm/sn veya daha yüksek oluşu stroke riskinin yüksek olduğunu belirtir. Asemptomatik bir çocukta anormal akım varsa preemtiv transfüzyon tedavisiyle stroktan %90 korunur. Transfüzyon devresinde TCD çalışma örneği normale dönebilir²³. 2-16 yaştaki HbSS bütün çocuklar TCD ile taranmalıdır. Normal sonuç alınanlarda yılda bir, riskli olabilecekleri her 6 ayda bir TCD kontrol HbSSli hastalar kronik idame transfüzyon programına alınmalıdır.

Kronik transfüzyon programının yararları

Stroke riskinin azalması, gizli infarktların azalması, ağrıların azalması, akut göğüs sendromu sıklığının azalması, büyümenin düzelmesi, hemolizin azalmasıdır.

Kronik transfüzyon programının yan etkileri

Ferritin düzeylerinin artması, alloimmünizasyon riskinin artması, patojen ajanlara maruz kalma riskinin artmasıdır.

HYDROXYUREA

Hidroksiüre, kemik iliğinde ki hücreleri seçici olarak öldürerek, HbF sentezleyen eritroblastların yapımını artırır. Gen ekspresyonu üzerine bilinen bir etkisi yoktur. Kemik iliği sellülaritesi azalmış olabilir. HbF yüksek konsantrasyonlara ulaştığında HbSin polimerizasyonunu ve deforme olmuş-dens ve hasarlanmış eritrositlerin sayısını azaltır. Yüksek HbF içeren eritrositler hemolizi azaltarak ve retikülosit sayılarını azaltarak daha uzun süre yaşarlar. Dolaşımdaki granülositler, monositler ve trombositler sayıca azalır. Dens ve kötü deforme olmuş eritrositlerin sayısını azaltarak endotele yapışan ve yapısını bozan eritrosit sayısı azalır^{9, 11, 17, 30}.

Hydrea tedavisinin yararları

Ağrılı krizlerin azalması, akut göğüs sendromu sıklığının azalması, transfüzyon gereksiniminin azalması, mortalite sıklığının azalması, hemolizin azalmasıdır. Hydrea tedavisinin yan etkileri: Kan sayım değerlerinde geçici düşüşler, uzun süreli hydrea alımının riskleri, teratojenik etkileri şüpheldir.

KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU: Endikasyon konan ve uygun

donörü olan hastalarda en uygun tedavi şeklidir. Hastanın stroke geçirmesi tek başına bir transplantasyon endikasyon kriteridir.

KAYNAKLAR

1. Adams RJ: Neurologic complications. In Embury SH, Hebbel RP, et al(eds):Sickle cell disease:Basic principles and Clinical Practice. New York, Raven Pres, 1984, p 599.
2. Adams RJ, McKie V, et al:The use of transcranial ultrasonography to predict stroke in sickle cell disease. N Engl J Med 1992;326:605.
3. Adams RJ, Brambilla DJ, Granger S, et al: Stroke and conversion to high risk in children screened with transcranial Doppler ultrasound during the STOP study. Blood 2004;103:3689-3694.
4. Alouch JR, Kılınc Y, Aksoy M, Yüreğir GT, Bakioğlu I, Kutlar A, Kutlar F, Huisman THJ: Sickle cell anemia among Eti-Türks:hematological, clinical and genetic observations. Brit J Haematol 64:1, 45-49, 1986.
5. Ansell G: Radiological contrast media and radiopharmaceuticals, in "Meyler's Side Effects of Drugs", 11th ed, MNG Dukes, ed, Elsevier Science Publishers BV, 1988, p 961-998.
6. Arcasoy A, Çavdar A, Cin Ş, et al: Türkiye'de talassemia ve anormal hemoglobin insidansı. TÜBİTAK "Pediatrik Onkoloji ve Hematoloji Ünitesi Çalışmalarından", Ankara, Nuray matbaası, 1978.
7. Brewer GG, İyengar V, and Prasad A: Clinical aspects of hemoglobinopathies,in Bick RL, editor: Haematology:Clinical and Laboratory Practice, first ed, St Louis, 1993, CW Mosby Company, Vol 1, 307-313.
8. Evliyaoğlu N, Kılınc Y, Sargin Ö: Thyroid functions in mild and severe forms of sickle cell anemia. Acta Paediatr Jpn 1996;38:460-463.

9. Ferster A, Tahriri P, Vermeylen C, Sturbois G, Corazza F, Fondu P, et al: Five years experience with hydroxyurea in children and young adults with sickle cell disease. *Blood* 2001;97:3628-3632.
10. Frempong KO: Stroke in sickle cell disease:demographic, clinical and therapeutic considerations. *Semin Hematol* 1991;28:213.
11. Gulibs B, Haberman D, Dufour D, Christophe C, Vermeylen C, Kagambega F, et al: Hydroxyurea for sickle cell disease in children and for prevention of cerebrovascular events. The Belgian Experience. *Blood* 2005;105:2685-2690.
12. Karabay-Bayazit A, Kiliñ Y: Natural coagulation inhibitors(protein C, protein S, and AT-III) in patients with sickle cell anemia in steady state. *Pediatrics International*. 2001;43:6, 92-596.
13. Karabay-Bayazit A, Noyan A, Aldudak B, Özel A, Anarat A, Kiliñ Y, Şaşmaz İ:Renal functions in children with sickle cell anemia. *Clin Nephrol* 2002;57(2):127-130.
14. Kiliñ Y: The possibility of intravascular coagulation in sickle cell disease in asymptomatic period. *Çukurova Univ Tıp Fak Der* 1984;9(1):20-22.
15. Kiliñ, Gürgey A, Kümi M, Altay Ç: Adana Bölgesi'nde doğan bebeklerde kordon kanı çalışması ile alfa-talassemi, Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği ve hemoglobin S sıklığının araştırılması. *DOĞA Bilim Dergisi* 10:2, 162-167, 1986.
16. Kiliñ Y, Acartürk E, Kümi M: Echocardiographic findings in mild and severe forms of sickle cell anemia. *Acta Pediatr Jpn* 1993;35:243-246.
17. Kiliñ Y, Antmen B, Serbest M, Şaşmaz İ, Tanyeli A: Hydroxyurea for sickle cell crises in childhood. *ISH-EHA combined hematology Congress, Brit J Haematol* 1998;102(1): poster presentation nr 175, Amsterdam, Netherlands.
18. Kiliñ Y, Kümi M, Etiz L:The rate of hemolysis during asymptomatic period in the mild and severe forms of sickle cell disease. *Çukurova Univ Tıp Fak Der* 1983;8(4):357-360.
19. Kiliñ Y, Şaşmaz İ, Antmen B, Kozanoğlu HH, Soyupak S, Altunbaşak Ş:Stroke in sickle cell anemia in the mid-southern region of Turkey. In"Focus in Sickle Cell Disease", Plasmar RL(Editor), Nova Biomedical Books, New York , 2003, chapter 3, pp59-69.
20. Kugler S, Anderson B, et al: Abnormal cranial magnetic resonance imaging scans in sickle cell disease. *Neurological correlates and clinical implications. Arch Neurol* 1993;50:629.
21. Kümi M, Kiliñ Y, Etiz L:Hematological findings in the milder and severe forms of sickle cell disease. *Çukurova Univ Tıp Fak Der* 1982;7(4):349-352.
22. Lee MT, Piomelli LS, Granger S, Miller ST, Harkness S, Brambilla DJ, Adams RJ:Stroke prevention trial in Sickle cell anemia(STOP):extended follow-up and final results. *Blood* 2006;108:847-852.
23. Letvin NL, Linch DC, Beardsley GP, McIntyre KW, Nathan DG:Augmentation of HbF production in anemic monkeys by hydroxyurea. *N Engl J Med* 1984;310:869-873.
24. Nathan DG, and Orkin SH: Sickle Cell Disease. In "Hematology of Infancy and Childhood", WB Saunders Co, Harcourt Brace Jovanovich, Philadelphia, 1998, ch 20, 768- 800.
25. Ohene- Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, et al: Cerebrovascular accidents in sickle cell disease:rates and risk factors. *Blood* 1998;91:288-294.
26. Öner AF, Gürgey A, Okur H, Kirazlı Ş, Gümrük F, Altay Ç:Changes of hemostatic factors in patients with hemoglobinopathies. *Turkish J Pediatr* 1999;41:323-327.
27. Platt O:Prevention and management of stroke in sickle cell anemia. . American Society of Hematology, Education Program book, December 9-12, 2006, pp 54-62.
28. 28-Russel MO, Goldberg HI, et al:Effect of transfusion therapy on arteriographic abnormalities and on recurrence of stroke in sickle cell disease. *Blood* 1984;63:162.
29. Soylu M, Canataroğlu H, Kiliñ Y, Başlamışlı F, Serbest M:Çukurova Bölgesi'ndeki orak hücre anemili ve talassemili olgularda oküler bulgular. *MN Oftalmoloji* 1996;3(1):90-92.
30. Steinberg MH:Management of sickle cell disease. *N Engl J Med* 1999;340(13):1026.
31. Swerdlow PS:Red cell Exchange in sickle cell disease. American Society of Hematology, Education Program book, December 9-12, 2006, pp 48-53.
32. Turgeon ML: The hemoglobinopathies. In "Clinical Hematology:Theory and Procedures", fourth ed, Lippincott Williams and Wilkins, 2005, chapter 13, pp 171-190.