

## ORAK HÜCRE ANEMİSİ:TANI, TAKİP, TEDAVİ VE TRANSFÜZYON

Prof.Dr.Yurdanur KILINÇ

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana  
Pediatrik Hematoloji BD  
kyurdnur@mail.cu.edu.tr

Hemoglobinin  $\beta$  zincirinin 6. pozisyonundaki glutamik asitle valinin yer değiştirmesi sonucunda oluşan S hemoglobini taşıyan eritrositler, düşük oksijenli ortamda polimerize olarak eritrositin orak şeklini almasına neden olur. Bu hemoglobini homozigot veya heterozigot durumda taşıyan kişilerde veya diğer hemoglobinlerle kombine olarak taşıyan kişilerde görülen semptomların oluşturduğu tabloya "oraklaşma sendromları" (sickling sendromları) adı verilir. HbS'i homozigot durumda taşıyan hastalar için orak hücre anemisi terimi kullanılır. Geçiş otozomal resesif Mendel Kanunları'na uyum gösterdiğine göre hasta birey doğması için her iki ebeveynin de en azından taşıyıcı olmaları gerekir. HbS taşıyıcıları hasta değildirler, tetkik veya taramalar sırasında tesadüfen tanınırlar.

### PATOGENEZ

HbS normal HbA'dan,  $\beta$  zincirinin 6. pozisyonundaki glutamik asit yerine valinin geçmesi veya glutamik asiti kotlayan GAG nükleotid dizisinde A---T(adenin ile timinin) yer değiştirmesi sonu oluşan ve elektroforetik mobilitesi farklı bir hemoglobin olarak ayrılır. Bu küçük değişiklik moleküler stabilite ve çözünürlükte büyük değişikliğe yol açar. Deoksi durumundaki HbS polimerize olur. HbS'in deoksi durumunda solubilitesi azalır, buna karşın viskozitesi artar. Eritrositteki HbS konsantrasyonu 30g/dL ye ulaştığında yarı solid jel teşekkül eder. Bu jel polarize ışıkta incelendiğinde küçük, rijid, mekik şeklinde cisimler içerir. Bu likid kristallere taktoid de denir. HbS polimerlerinin elektron mikroskopta X-ışını difraksiyonu ile yapılan tetkiklerde spiral şeklinde kıvrılmış, 6,8 veya 14 monomoleküler iplikçiklerden oluşmuş çomak şeklinde yapıları içerdiğini gösterir. Bu yapının ortası delik veya dolu olarak görülür. Polimerize HbSde moleküller arası temas yönü HbS ve diğer hemoglobin varyantları ile ilişkisine göre değişir. Örneğin HbC-Harlem deoksi HbS'in polimerizasyonunu değiştirir, minimal jelleşme konsantrasyonunu arttırır. Hb Memphis ise daha yavaş jel oluşturur. Her ikisinde de  $\beta 6$ --valin amino asiti moleküller arası temasta yer alır. Yakın moleküllerin temas noktaları arasında hem hidrofobik, hem de elektrostatik kuvvetleri içeren köprüler oluşur. HbS'in likid ve solid fazları arasındaki dengeyi 4 değişken faktör tayin eder. Bunlar oksijen konsantrasyonu, HbS konsantrasyonu, ısı ve HbSden başka hemoglobinlerin varlığıdır.

Orak hücre anemisindeki klinik belirtilerin herbiri kan viskozitesinin artımı ile ilgilidir. Kanın viskozitesi, membranın rijiditesi, hemoglobin polimerizasyonu ve hücre içi hemoglobin konsantrasyonunun artması gibi faktörlerle artar. Oraklaşmış hücrenin damar endotelyumuna yapışmasının artması, perfüzyonun sınırlanmasına yol açar. Bu durgunluk

oksijen tansiyonunun düşmesine ve daha sonra oraklaşmaya yol açan kısır döngüye dönüşür. Sonuçta dalak, kemik iliği ve plasentada çoğul odakçıklar halinde infarktüsler ve fibrosis görülür. Orak hücre anemisinde eritrositlerin yaklaşık 2/3ü makrofajlarla dolaşımdan alınır. Total hücre yıkımının 1/3ü intravasküler olup; oraklaşmanın düzelmesi sırasında mikroflamanların dökülmesi veya kapillerlerdeki oraklaşmış hücrelerin geçişine bağlanabilir.

## ORAK HÜCRE ANEMİSİNDE KLİNİK BULGULAR

### Hematolojik:

1. Orta ve ağır derecede normokrom-normositik anemi,
2. Orak hücre preparatı(sickling prep) pozitif,
3. Retikülositoz,
4. Nötrofil,
5. Trombositoz,
6. Periferik yaymada: Oraklaşmış hücreler, artmış polikromazi, çekirdekli eritrositler, target hücreleri, Howell-Joly cisimcikleri,
7. Sedimantasyon hızı düşmüştür,
8. Hemoglobin elektroforezinde HbSS örneği görülür, kompensatris HbS azalmasına paralel olarak bir miktar HbF artışı görülür.

### Klinik:

- Sarılık,
- Hepato/Spleno/Megali,
- Kardiyak Üfürüm,
- Maksiller Hipertrofi,
- Büyüme Ve Gelişme Geriliği
- Kısa Boy-Seksüel Gelişim Geriliği
- Hepato/Spleno/Megali,
- Kardiyak Üfürüm,
- Maksiller Hipertrofi,
- Büyüme Ve Gelişme Geriliği
- Kısa Boy-Seksüel Gelişim Geriliği

### SCA'da Krizler

Hastalığın patogenezinde oraklaşma ve vazo-oklüzyon kilit rol oynar. Oraklaşma doku perfüzyon bozukluğuna, iskemiye, oksijenasyon sağlanmaz, kriz düzeltilmezse doku iskemisi ve fonksiyon bozukluğuna kadar giden değişikliklere yol açar. Kriz fark edildiğinde en kısa sürede hidrasyon ve oksijenasyonun sağlanması çok önemlidir.

- Vazo-oklüziv kriz,
- El-ayak sendromu,
- Abdominal tutulum,

- Santral sinir sistemi krizleri(Serebro-vasküler olay),
- Pulmoner krizler,
- Splenik sekestrasyon krizleri,
- Hepatik sekestrasyon krizi,
- Hiperhemolitik kriz,
- Aplastik kriz,

### **Megaloblastik krizler**

#### **SCA'da Tanısal Yaklaşım:**

1. ÖYKÜ: Irk, aile öyküsü, çıkış yaşı, gelişim
2. Klinik muayane: Solukluk, sarılık, splenomegali, iskelet deformitesi
3. Kan sayımı ve periferik yayma:Hb, MCV, MCH, retikülosit, kemik iliğinde eritroid hiperplazi, sickling testi
4. Hemoglobin elektroforezi:HbS varlığı(asit ve alkali pH'da elektroforez), HbA2 ve HbF tayini,
5. Aile çalışması.

#### **TANI**

1. İntra uterin prenatal tanı,
2. Asit ve alkali ortamda Hb elektroforezi,
3. HPLC,
4. PCR

#### **HASTA KRİZDE GELDİĞİNDE**

- Orak hücre anemisinde genelde hastalar hipostenüriktir,
- Büyük volümlerde sıvı gerektirirler, 70-100ml/kg/24 saat(Adolesan yaştan itibaren 4lt/gün)
- Abdominal problemi yoksa oral sıvı denenmelidir,
- Hayatı zorlayıcı durum yoksa santral venöz yaklaşımdan kaçınmalıdır.
- Bel ağrısında analjezi, günlük sıvı verilisinin artırılması, ateşliyse profilaktik antibiyotik kullanılmalıdır.

#### **KARIN AĞRISINDA**

- Analjezi, i.v. sıvılar,
- Kusma varsa veya karn distandü ise barsak sesleri yoksa NG takılmalı ve ağızdan beslenme kesilmelidir.
- Düzenli aralıklarla karın distansiyon yönünden kontrol edilmelidir.
- Karaciğer boyutları kontrol edilmelidir,
- Eğer barsak sesleri yoksa göğüsü muayene edin oksijen satürasyonu veya arteryel kan gazlarını izleyin.

#### **EL-AYAK SENDROMUNDA**

- Çocuklarda genellikle 3 yaş altında siktir
- Diffüz yumuşak doku şişliği vardır(el ve ayak sırtlarında),
- -Sıvı alımının arttırılması, analjezi, dinlenme,
- -Eğer ateş ve şişlik 2-3 saatten uzun sürerse osteomyelit yönünden değerlendirilmelidir.

### **GÖĞÜS SENDROMU**

- 3yaşdan evvel nadir,
- Göğüs duvarında , karnın üst bölgesinde ve torasik spinal kolonda ağrı vardır,
- Akciğerlerde konsolidasyon alanları bilateraldir ve genelde bazal yerleşimlidir,
- Yüksek ateş,
- Takipne,
- Öksürük geç semptomdur
- Fizik muayene bulguları daima akciğerde röntgen değişikliklerini izler.

### **HEPATİK SEKESTRASYONDA**

- Bütün yaş gruplarında(bebeklikten sonra),
- Hipokondrial ağrı ile birlikte abdominal gerginlik,
- Karaciğer duyarlıdır ve genişlemiştir.
- Bazen artmış sarılık vardır,
- Kollaps(splenik sekestrasyona göre daha nadir),
- Bildirilen olguların çoğunda birlikte enfeksiyon da vardır.

### **SPLENİK SEKESTRASYONDA**

- Genelde bebek ve küçük çocuklarda ,
- -Sıklıkla ani kollaps vardır,
- Dalak hızla ağırlı olarak genişler,
- Karın ağrısı:Çocuk dizlerini karnına çeker,
- Hb stabil değerden en az 2gr/dl düşer,
- Sıklıks septisemiyle birlikte,
- (özellikle pnömokok enfeksiyonu),
- Mortalite yüksektir, çocuk hastaneye ulaştırılmadan kaybedilebilir.

### **STROKTA**

- Bütün yaşlarda, özellikle çocuklarda görülür,
- Median yaş 7Y,
- İlk 36 ayda olguların 2/3'ünde tekrarlar,
- Presipite eden faktörler:dehidratasyon, ateş,
- Bazen herşeyi normal olan çocukta da görülebilir.

### **ASEPTİK FEMUR BAŞI NEKROZUNDA**

- Olguların %15'inde geç komplikasyondur,
- Çıkış adolesan devresi ve sonrasında, çoğunlukla 30 yaştan sonradır.

**SUBARAKNOİD KANAMADA**

- -Bütün yaşlarda görülebilir;median yaş 22 yaş,
- Sıklıkla çoğul anevrizmayla birlikte.

**ORAK HÜCRE ANEMİSİNDE TRANSFÜZYON**

- Hb konsantrasyonunda 5g/dl.ye veya daha aşağı düşüş varsa,
- Vazo-oklüziv olayları önlemede,
- Dokulara oksijen geçişini arttırmada,
- Lökosit filtresi kullanarak transfüzyon sırasında dolaşıma lökosit geçişini önlemek gerekir.

**ORAK HÜCRE ANEMİSİNDE KAN DEĞİŞİMİ**

- Eğer hematokrit %20'den düşükse,
- 8ml/Kg. transfüzyon,
- Daha sonra exchange,
- Hasta kan volümünün 1.5-2 katı ile kan değişimi
- Değişilecek kan volümü= 70xAğırlık,
- Eğer hematokrit >%20 ise vene girilir ve 2-4-8 üniteye kadar kan değiştirilir.

**ORAK HÜCRE ANEMİSİNDE TRANSFÜZYON ENDİKASYONLARI**

TRANSFÜZYON	GENELDE	ELEKTİF
TİPİ	APLASTİK KRİZ AKUT SPLENİK SEKESTRASYON ŞİDDETLİ KALP YETMEZLİĞİ	HEPATİK SEKESTRASYON  KANAMA(jinekolojik, GiS, hematüri)
KAN DEĞİŞİMİ	HEPATİK SEKESTRASYON GÖĞÜS SENDROMU BEL SENDROMU ŞOK VE DİĞER SSS KOMPLİKASYONLARI PRIAPİZM AKUT GEBELİK SORUNLARI	ENFEKSİYON(şiddetli) PREOPERATİF(major ve elektif ) KONTRAST MADDE
DÜZENLİ	ŞOKTAN SONRA	GEBELİKTE PROFİLAKTİK
TRANSFÜZYON	KRONİK RENAL, AKCİĞER VEYA KARDİAK SORUNLAR	DÜŞÜK YAŞAM STANDARDI REKÜRREN ŞİDDETLİ AĞRILI KRİZ AYAK ÜLSERLERİ

**ORAK HÜCRE ANEMİSİNDE AĞIRLI KRİZDE ANALJEZİ**

Endikasyon	İlaç	Yetişkin	Çocuk		
			<1Y	1-5Y	5-12Y_
HAFİF	PARASETAMOL ASPIRİN CO-PROXAMOL NAPROXEN İBUPROFEN	1g/4 saat 600mg/4 saat 1-2 tablet/4 saat 1-2 tablet/ 4saat 1200- 2400mg/gün	60mg/4saat	120mg/4s 250mg/4s	
				20mg/Kg	

		Maksimum doz	Veriliş yolu	Doz araları
ORTA	OXYCODONE	1-2 tablet/doz	PO	4 saatte
	METHADONE	0.15mg/Kg/doz	PO	4 saatte
	MEPERİDİN	1.5mg/Kg/doz (maksimum 100mg)	PO	4 saatte
AĞIR	MEPERİDİN	1.5 mg/Kg/doz	i.m.	3 saatte
	MORFİN	0.15 mg/Kg/doz (maksimum 10 mg)	s.c.	3 saatte

Opiatlar bulantı, kabızlık, idrar retansiyonu ve solunum depresyonu yapabilirler. Morfin bronkokonstrüksiyon ve kaşıntıya yol açabilir.

**Sickle Cell Anemi Klinik Şiddetini Kararlaştıran parametreler:**

- 12 aylıktan evvel daktilitis,
- Ortalama hemoglobin düzeyinin 2 yaş civarında 7g/dL.den düşük oluşu,
- 10 yaştan evvel lökositoz(BK> 13.700/µl oluşu,

**ORAK HÜCRE ANEMİSİNDE Rutin Klinik-Laboratuvar Değerlendirme**

TESTLER	YAŞ	SIKLIK
Kan sayımı	3ay-24 ay	Her 3 ayda
PY, Retics%	>24 ay	Her 6 ayda
%HbF	6ay-24 ay	Her 6 ayda
	>24 ay	Yılda bir
Renal fonk. (kreatinin, BUN idrar)	≥ 12 ay	Yılda bir
Hepato-bilyer (ALT, bilirubin,diğer)	≥ 12 ay	Yılda bir
Akciğer fonk.	≥ 12 ay	Her 6 ayda bir

(Transkütan O2)

### Orak Hücre Anemili Hastanın Takibi

- **Ebeveyn eğitimi:** Fizik değerlendirme, karın, vazo-oklüziv krizlerin önlenmesi, ağrı tedavisi, profilaktik antibiyotik kullanımı.
- **Ateş:** Superpoze enfeksiyon, penisilin tedavisi ve pnömokok aşıları. Ateş varlığında CBC, retikülosit, kan kültürü, akciğer filmi.
- **Ateş+enfeksiyon varsa komplikasyonlar da düşünölmeli:**
- Splenik sekestrasyon,Eritroid aplazi,Akut göğüs send.
- **Sık vizitler:** İlk 2-4 yaşta her 2-3ayda, 3y.dan sonra 6ayda bir vizit yapılmalı, immünizasyon programı uygulanmalıdır.
- **İmmünizasyon:** Hepatitits B, kızamık, kabakulak, rubella aşıları yapılmalı.
- **Pnömokokal konjugat aşısı:** PCV7(PREVNAR,Wyeth-Lederle) 7valent.
- Pnömokokal bakteremilerin %87sini ve menenjitlerin %83'ünü önler.%Y.a kadar çocuklar bu aşısı ile aşılanmalıdır.
- 23 valent Pnömokokal polisakkarid aşısı:Konjugat aşısıya ek olarak ve büyük çocuklarda kullanılabilir.
- Penisilin profilaksisi.

### PNÖMOKOKAL İMMÜNİZASYON

Ürün tipi	İlk dozda yaş	İlk seriler	Ek dozlar
PCV7(PREVNAR)	2-6 aylık	6-8 hafta arayla 3 doz	12-16.ay 1d
	7-11 aylar	6-8 hafta arayla 2 doz	12-16.ay 1 d
	≥ 12 ay	6-8 ay arayla 2 doz	----

### PPV23(PNEOMOVAX)

≥ 24 aylık	son PCV7 dozundan enaz 6-8 hafta sonra 1 doz	İlk PPV23 dozundan 3-5 yıl sonra 1 doz.
------------	--	---

### ÖNLEM

1. Hasta ve ailelerinin eğitilmesi ve bilinçlendirilmesi, prenatal tanı kontrolü
2. Okullarda eğitim kitaplarında veya yayın araçlarıyla konunun öneminin anlatılması, doğurgan yaşta herkesin kendi Hb örneğini bilmesi,
3. İki taşıyıcının evlendiği durumda prenatal tanı olanaklarının kullanılması,
4. Doğum öncesi tanı ve hasta çocuk tanı tedavi hizmetlerinin devlet güvencesinde sürdürölmesi,
5. Toplumun eğitimi ve bilinçlendirilmesi,
6. Seçilmiş ve endikasyonu konan ve uygun vericileri olan hastalarda kök hücre nakli.

## KAYNAKLAR

1. Alouch JR, Kılınç 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.
2. 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.
3. Brewer GG, İyengar V, and Prasad A: Clinical aspects of hemoglobino-Pathies,in Bick RL, editor:Haematology:Clinical and laboratory practice, first ed, St Louis, 1993, CW Mosby Company, Vol 1, 307-313.
4. Çetiner S, Akoğlu T, Kılınç Y, Akoğlu E, Kümi M: Immunological studies in sickle cell disease:comparison of homozygote mild and severe variants. *Clin Immunol and Immunopathol* 53:32-39, 1991.
5. Herrick P:Peculiar elongated and sickle shaped red corpucklesin a case of severe anemia. *Arch Intern Med* 6:517, 1910.
6. Karabay-Bayazit A, Kılınç Y:Natural coagulation inhibitors(protein C, protein S, and AT-III) in patients with sickle cell anemia in steady state. *Pediatrics International*. 43:6, 92-96, 2001.
7. Karabay-Bayazit A, Noyan A, Aldudak B, Özel A, Anarat A, Kılınç Y, Şaşmaz İ, Gali E, Anarat R, and Dikmen N:Renal functions in chidren with sickle cell anemia. *Clin Nephrol* 57:127-130, 2002.
8. Kılınç Y, Kümi M, Yılmaz B, Tanyeli A: Zinc and copper values in sickle cell homzygous and trait children. *Acta Pediatr Scand* 80:873-874, 1991.
9. KILINÇ Y, \* KILINÇ Y, Acartürk E, Kümi M. Echocardiographic findings in mild and severe forms of sickle cell anemia. *Acta Paediatrica Japonica* 1993; 35: 243-246.
10. Mankad W:Sickle cell disease and other disorders of abnormal hemoglobins, in Miller D, Baehner RL, editors:Blood Diseases of Infancy and Childhood, 7th ed, Mosby Co, St Louis, 1995, pp 415-459.
11. 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.
12. Platt OS, Dower GJ: Sickle cel anemia, in Nathan DG, Oski FA, editors:Hematology of Infancy and Childhood, 4th ed, WB Saunders Co, Harcourt Brace Jovanovich, Philadelphia, 1993, pp 732-782.
13. Sejeant GR:Sickle cell disease, first ed, Oxford University Pres, Oxford, 1985.
14. KILINÇ Y. Plasma, erythrocyte and urinary selenium levels in sickle cell homozygotes and traits. *Turkish J Pediatr* 35: 105-109, 1993.
15. Schmidt RM:Laboratory diagnosis of hemoglobinopathies. *JAMA* 224:1276, 1973.
16. Kılınç Y, Antmen B, Serbest M, Şaşmaz İ ve Tanyeli A, "Hydroxiurea for sickle cell crises in childhood", ISH-EHA Combined Haematology Congress,British Journal of Haematology 1998,102(1),175, Amsterdam, 1998.
17. Winslow RM, Anderson WF:The hemoglobinopathies, in Stanbury JB, Fredrickson DS, editors:The metabolic basis of inherited disease, 5th ed, New York, 1983, McGraw-Hill, p 493.
18. Kılınç Y, Şaşmaz İ:Türkiye'de prenatal tanı deneyimleri. *Ulusal Hemoglobinopati Konseyi, Hemoglobinopati ve talassemi önlem-tanı-tedavi kitabı, Sağlık Bakanlığı AÇSAP Genel Müdürlüğü ve Tedavi Hizmetleri yayınlarından, 2. Baskı, 2003, sayfa 73-81.*
19. Kılınç Y, Şaşmaz İ, Antmen B, Kozanoğlu H, Soyupak S, Altunbaşak Ş:Stroke in sickle cell anemia. In "Focus on Sickle Cell Research" Plasmar RL(editor),New Biomedical Books, Nova Publishers, New York,2004, chapter 3, pp 59-68.