

Dr. Elif Ünal İnce

Dönem V Pediatri Stajı Hemolitik Anemi Dersi Notları

HEMOLİTİK ANEMİ:

Genellikle 2 farklı şekilde gruplandırılır.

A. Hemolize neden olan patolojiye göre:

1. Eritrositin kendisiyle ilgili patolojiler nedeniyle dolaşımdan uzaklaştırılması:

- a. Hemoglobinde yapısal veya sayısal problem
- b. Eritrosit membranında problem
- c. Eritrosit enzimlerinde problem

2. Eritrosit dışı nedenlerle eritrositin parçalanması:

- a. İmmün Hemolitik Anemiler:
 - İzoimmün
 - Alloimmün
 - Otoimmün
- b. Mikroanjiopatik Hemolitik Anemiler
 - HÜS, TTP, DİK
 - Prostatik Kalp Kapakçığı
 - Yanıklar
- c. Hipersplenizm
- d. Plazma Faktörleri ile ilişkili
 - KC hastalığı
 - Abetalipoproteinemi
 - Enfeksiyonlar
 - Wilson Hastalığı

B. Hemolizin olduğu yere göre sınıflandırma:

- 1. İntravasküler
- 2. Ekstravasküler

Ders notlarınız hemolize neden olan patolojiye göre sınıflandırma göz önüne alınarak hazırlandı. Fakat dersde anlatacağım şekilde intravasküler hemoliz ile ekstravasküler hemoliz arasındaki farkı bilmenizi bekliyorum☺

A.1.a. HEMOGLOBİNOPATİLER:

NORMAL HEMOGLOBİN:

Hemoglobin proteininin varlık nedeni dokulara oksijen taşımaktır.

Kullandığı taşıyıcı ise eritrosittir.

Hemoglobin proteini **hem** ve **globin** gruplarından oluşur.

Hem = protoporfirin IX + Fe⁺² (demir ancak 2 değerli olursa oksijen molekülünü bağlayabilir)

Hemoglobinin globin zincirini kodlayan genler 11. ve 16. kromozomdadır.

11. kromozomda 5 gen bulunur ve bunlar “beta gen topluluğu” adını alır; sırasıyla 1 epsilon geni, 2 gama geni, 1 delta geni ve 1 beta geni dir. Bunlar içinde erişkin hemoglobin yapısındaki beta geni klinikle en çok ilişkili olmaktadır.

16. kromozomda ise 3 gen bulunur ve “alfa gen topluluğu” olarak adlandırılır. Bunlar sırasıyla 1 zeta geni, alfa 1 geni ve alfa 2 geni.

Sentezlenen globin zincirine göre de hemoglobinler adlandırılır.

Klinik önem taşıyan hemoglobinler ve globin zincirleri aşağıdadır:

Globin= Erişkin hemoglobin (HbA): 2 alfa globin zinciri + 2 beta globin zinciri

Hemoglobin F (HbF) : 2 alfa globin zinciri + 2 gama globin zinciri

Hemoglobin A2 (Hb A2) : 2 alfa globin zinciri + 2 delta globin zinciri

Erişkin hayatta majör hemoglobin Hb A, fetal hayatta ise majör hemoglobin Hb F'dir. Bebeğin doğumunu takiben Hb F sentezi azalır ve HbA daha fazla sentezlenmeye başlar. 1 yaş sonrasında eritrosit içindeki hemoglobin içeriği erişkin düzeylerine gelir:

- Hb A: ≥%95
- Hb A2: < % 3.5
- Hb F: <%2.5

TALASEMİ SENDROMLARI

“Talasemi” kelime anlamı olarak yunanca kökenli olup “deniz anemisi” anlamına gelmektedir. Bu isimlendirme ilk kez 1932 yılında kullanılmış olmasına karşın hastalığın kendisi M.Ö. 6000 yıllarında talasemi hastalığına bağlı olduğu düşünülen iskelet değişikliklerinin gösterilmesi ile tarih öncesinden beri vardır. Sıtma hastalığı ile aynı coğrafi bölgelerde görülmesi ve heterozigot taşıyıcıların kısmen falsiparum sıtmasına karşı dirençli olması ile taşıyıcı olanlar için pozitif seçicilik bir nedenle bu mutasyonu taşıyanların pozitif seleksiyonunun olduğu düşünülmektedir.

Otozomal resesif geçiş gösterir. Bu durumda anne **VEYA** babanın taşıyıcı olması durumunda her çocuk için %50 taşıyıcı %50 normal olma ihtimali varken, anne **VE** babanın taşıyıcı olma durumunda her bir çocuk için %25 talasemi majör, %50 talasemi taşıyıcısı ve %25 sağlam olma ihtimali vardır.

Talasemi nedir?

Hemoglobin yapımında gerekli globin zincirlerden herhangi birinde sentez yetersizliği olması durumunda talasemi'den bahsedilir ve hangi globin zincirinde yapım eksikliği varsa talasemi

kelimesinin önüne gelerek o şekilde adlandırılır. Bu durumda alfa globin zinciri yetersiz sentezleniyor ise alfa talasemi, beta zinciri yetersiz sentezleniyorsa beta talasemi, delta veya gama zincirleri sentezlenemiyorsa da delta veya gama talasemi olarak adlandırılır.

Globin zinciri neden sentezlenemez?

Genetik olarak ilgili globin zincirini kodlayan gende mutasyon olması durumunda, mutasyonun gen üzerindeki yerine göre, hiç veya çok az globin sentezi gerçekleşir. Tekrarlayacak olursak Beta globin geni 11. kromozomdadır ve her bir 11. kromozomda 1 beta globin vardır (yani toplamda 1 hücrede aynı kromozomdan 2 tane olması nedeniyle=2 adet beta geni☺). Alfa globin geni 16. kromozomda bulunur ve her bir 16. kromozomda 2 adet alfa talasemi geni bulunur (yani toplamda 1 hücrede aynı kromozomdan 2 tane olması nedeniyle=4 adet alfa geni☺). Alfa ve beta talasemi her bir gen mutasyonuna göre farklı klinikte görülür.

Beta talasemi için:

Beta Talasemi majör: Homozigot mutasyon (varolan her 2 beta globin geninde mutasyon var)

Beta Talasemi minör (beta talasemi taşıyıcılığı): Heterozigot mutasyon (varolan her 2 beta globin geninden birisinde mutasyon var)

Beta talasemi intermedia: Homozigot mutasyon (varolan her 2 beta globin geninde mutasyon var) var fakat klinik seyir daha sonradan sözeceğimiz nedenlerden dolayı beta talasemi majöre göre daha ılımlı.

Talasemide patofizyoloji:

Talasemi'de kliniği oluşturan 2 önemli patofizyolojik mekanizma vardır.

1. Olması gereken majör hemoglobin olan hemoglobin A'nın olmayışı
2. Beta globin zincirlerinin ortamda olmaması nedeniyle ortaya çıkan beta ve alfa globin zincir dengesizliği.

Beta globin zincirinin olmadığı durumda alfa zincirleri bir araya gelerek tetramerler (α_4) oluşturur. Bu tetramerler hücre membranında hasar oluşturarak hücrenin olgunlaşmadan yıkılmasına, inefektif eritropoeze ve anemiye yol açar. Kemik iliği anemiye karşı uyarılarak daha fazla üretime zorlanır, kemik iliği bu nedenle aktiftir, hiperselülerdir, ancak yapılan yeni hücrelerde de aynı problem olması nedeniyle yeni hücreler de daha retikülosit bile olamadan yıkılır. Varolan α zincirleri gama ve delta zincirleri ile birleşir ve sonuçta hücre içerisinde olabilen hemoglobinler sadece Hb F ve Hb A2'dir ve HbF hemoglobin elektroforezinde hücre içindeki majör hemoglobin olarak tespit edilir.

Hastalığın klinik ağırlık derecesi 3 faktöre bağlıdır:

1. Genetik mutasyonun tipi (Genin bazı bölgelerindeki mutasyonlar az da olsa beta zincirinin sentezlenmesine olanak sağladığından bir miktar HbA yapımına izin verir)

2. Gama zinciri sentez kapasitesi (Normalde gama zinciri fetal hayat sonrasında inaktifleşerek sadece çok az miktarda gama zinciri kodlar. Ancak bazı genetik faktörler nedeniyle bazı hastalar gerçekten daha fazla HbF sentezleyebilirler ve bu da hastanın kliniğini biraz olsun düzeltebilir. Çünkü HbF'de her ne kadar oksijen afinitesi fazla olsa da oksijen taşıma görevi yapabilen bir hemoglobindir.)

3. Alfa zincir dengesizliğinin derecesi (beta zincir yokluğunda alfa zincirlerinin eşleşemeyerek fazla miktarda hücre içinde kalarak membran hasarı olduğundan bahsetmiştik. Eğer alfa zincir defekti de var ve hasta alfa zincirini de normalden az sentezliyorsa-mesela beta talasemi mutasyonuna ek olarak bir de alfa talasemi mutasyonu varsa-bu durumda fazladan boşta kalan alfa zincirler daha az olacağından, membran hasarı ve sonrasında gelen hücre yıkımı (inefektif eritropoez ve hemoliz) daha az olacaktır.

KLİNİK BULGULAR:

Beta talasemi majör genellikle doğum sonrası 6-24 ay arasında kendini klinik olarak belli eder. Bu dönem demir eksikliği anemisinin de sık görüldüğü bir dönem olması nedeniyle talasemi sendromları ve demir eksikliği anemisi ayırıcı tanısını bilmek her iki hastalığında görüldüğü bir ülkemiz açısından çok önem taşımaktadır.

Semptomlar tedavi edilmeyen hastada ileri derecede hemoliz, inefektif eritropoez ve kemik medüller mesafenin genişlemesi, ekstramedüller hematopoez, kansızlık ve kardiyak dekompanseasyona bağlıdır. Aile genellikle hastayı soluk, halsiz, gözlerde sararma (hemolize bağlı indirekt hiperbilirübinemi) , çabuk yorulma, emmeme, iştah azalma, huzursuzluk, uyku düzeninde bozulma şikayetleriyle getirir. Nadiren uzun süre fark edilmemiş ağır vakalarda anemiye cevap olarak kemik iliğinin daha fazla eritrosit yapabilmek için uğraşması sonucu özellikle yassı kemiklerde medüller alanın genişlemesi ile ortaya çıkan "talasemik yüz görünümü" (maksiller kemiklerde belirginleşme, frontal çıkıklık, burun kökünde basıklık), gene çok nadiren medüller kemik alanında genişleme ile kemiklerde zayıflık ve buna bağlı patolojik kırıklar, belirgin hepatosplenomegali nedeniyle karında şişlik, kaşeksi bulunabilir.

Fizik muayenede hastanın geldiği zamana ve hastalığın şiddetine bağlı olarak belirgin solukluk, skleralarda sarılık, talasemik yüz görünümü, taşikardi, eğer varsa kalp yetmezliğine ait fizik muayene bulguları (solunum sıkıntısı, halsizlik, gallop ritmi), batında distansiyon, hepatosplenomegali bulunabilir.

Talasemi intermedia da semptomlar daha ılımlı, tanı zamanı biraz daha geç olabilir. Talasemi intermedia'da transfüzyon almayan hastalarda kemik değişiklikleri, hepatosplenomegali, ekstramedüller hematopoeze ikincil şikayet ve bulgular daha ağırlıklı görülebilir. Ayrıca bu hastalarda transfüzyon almasa bile gastrointestinal sistemden artmış demir emilimi nedeniyle ilerleyen yıllarda hemakromatozis ile karşı karşıya kalabilirler ancak bu durum hiçbir zaman talasemi majör hastalarında eritrosit transfüzyonu ile ortaya çıkan hemokromatozis kadar ağır bir tablo değildir. Gene transfüzyon almayan özellikle splenektomi geçirmiş hastalarda ilerleyen yaşlarda trombozlar, pulmoner hipertansiyon gelişebilir ve bunlara bağlı klinik semptom ve bulgular ortaya çıkabilir.

Talasemi minörde ise anemi çok derin olmadığı için aileler genellikle solukluk nedeniyle başvurur veya rutin yapılan bir kan sayımında hasta kansız bulunur ve bu nedenle tanı alır. Hipokrom mikrositer anemi yapan diğer bir hastalık olan demir eksikliği anemisi ile her dönemde sıklıkla karışır ve hastalar yanlışlıkla aylarca demir tedavisi alıp tedaviye cevap alınamayınca ancak düşünülürse tanı alırlar.

Çocuğun veya ailenin solukluk dışındaki herhangi bir şikayetinin talasemi minör'e bağlanması çok doğru olmaz çünkü sadece talasemi taşıyıcılığının çok derin anemi yapması veya başka herhangi bir sıkıntıya neden olması beklenmez. Hemoliz olmadığı için de sarılık yoktur. Hepatosplenomegali yoktur.

Laboratuvar Bulguları:

Bilinmelidir ki beta talasemi majör, intermedia ve minör'de globin zincir eksikliği bulguları (laboratuvar ve/veya klinik) ancak erişkin hemoglobin sentezinin başlaması ve hatta erişkin hemoglobin olan hemoglobin A'nın majör hemoglobin olmasının beklediği dönemde ortaya çıkar. Bu da genellikle 4.-6. ay civarındır. Çünkü doğumda majör hemoglobin olan hemoglobin F yapısında beta globin zinciri yoktur. Alfa ve gama zincirleri normal sentezlendiği sürece kişi talasemi majör de olsa talasemi minör de olsa hemoglobini normaldir, MCV'si normaldir ve anemiyle ilişkili bir sıkıntısı yoktur.

Talasemi majör'de en büyük sıkıntı ağır hipokrom mikrositer anemidir. Hemoglobin transfüze edilmeyen hastalarda 7 g/dl'nin altındadır ve genellikle de 5 g/dl'nin altındadır. Hastanın yaşına göre hemoglobin değeri ve MCV değeri düşüktür. Otomatik kan sayımı sonuçlarında anizositoz göstergesi olan RDW (eritrosit dağılım genişliği) çok yüksektir. Eritrosit başına düşen hemoglobin miktarı ve toplam eritrosit sayısı azalmıştır. Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu da azalmıştır. Beyaz küre sayısı yüksek bulunabilir. Bunun nedeni büyük ölçüde otomatik sayaçlar tarafında lenfosit olarak okunan normoblastlardır (çekirdekli eritrositler). Trombosit sayısı genellikle normal olmakla birlikte çok aktif kemik bir kemik iliği olması nedeniyle trombositoz da görülebilir.

Periferik yayma tanıda çok yardımcıdır. Otomatik kan sayımında fark edilen hipokromi (MCH ve MCHC düşüklüğü), anizositoz (RDW yüksekliği), mikrositoz (MCV düşüklüğü) belirgindir. Periferik yaymada hedef hücreler vardır ve bazofilik noktalanma, polikromazi, içi tamamen boş hayalet eritrositler, poikilositoz (değişik şekillerde eritrositler) görülür. Periferik yaymada normoblastların varlığı tanıda çok önemlidir. Beyaz küre ve trombosit morfolojisi normaldir.

Rölatif retikülositopeni vardır yani retikülosit sayısı aneminin derinliğine oranla yeterince artmamıştır.

Biyokimya değerlendirmesinde indirek hiperbilirübinemi, LDH yüksekliği dikkat çekicidir. Onun dışında anormallik bulunmayabilir.

Hemoglobin elektroforezi tanı koydurucudur. Beta gen mutasyonunun cinsine göre ya hiç hemoglobin A yoktur veya %10'un altındadır. Majör hemoglobini ise %90 ve üzerinde Hb F oluşturur. Hb A2 normal veya yüksek olabilir.

Genetik tanı için beta geninin mutasyon analizi yapılabilir. Bu incelemede sık görülen talasemi mutasyonları moleküler yöntemlerle incelenmektedir.

Kemik grafilerini çekilmesine gerek olmamakla birlikte, bir nedenle kafa grafileri çekilmişse medüller alanın genişlediği "çim manzarası" şeklinde görülebilir.

Talasemi intermedia'nın laboratuvar bulguları talasemi majör ile benzerdir ancak hemoglobin değerinin 7 g/dl altına düşmesi beklenmez. Ancak diğer laboratuvar bulguları, periferik yayma bulguları dahil olmak üzere aynıdır. Hemoglobin elektroforezinde HbA yok veya düşük ve HbF yüksek bulunur. HbA2 gene değişkendir.

Talasemi minör (talasemi taşıyıcılığı) laboratuvar bulguları: Tam kan sayımında hipokrom mikrositer anemi vardır ancak derin anemi beklenmez (Hb: genellikle >9,5 g/dl). Anizositoz yoktur (RDW: normal) (demir eksikliği anemisinde artmıştır fakat talasemi majör deki kadar yüksek değildir) MCV ve MCH düşüktür. Demir eksikliği ile ayırıcı tanısında önemli olabilecek parametrelerden birisi eritrosit sayısının artmış olmasıdır (demir eksikliği anemisinde eritrosit sayısı azalmıştır). Periferik yaymada hipokromi vardır, genel olarak eritrosit boyutu normalden küçüktür ve hücreler birbirine benzer. Hedef hücre varlığı tanıyı oldukça destekler. Talasemi majör ve intermedianın aksine periferik yaymada normoblast görülmez. Demir eksikliği anemisinde rastladığımız anizositoz ve poikilositoz, kalem hücreler görülmez. Asıl tanı koydurucu tetkik hemoglobin elektroforezidir. Hemoglobin elektroforezinde klasik taşıyıcıda Hb A2'nin %3,5 üzerinde olması talasemi taşıyıcılığının göstermek açısından yeterlidir. Ancak unutulmamalıdır ki HbA2 2 beta ve 2 delta globin zincirinden oluşmaktadır ve delta geninde bir mutasyon sonucu HbA2 yapılamaması durumunda hastalar beta talasemi taşıyıcısı olsalar dahi HbA2'lerini artıramazlar ve tanı atlanabilir. Ayrıca bir diğer önemli nokta da demir eksikliği anemisi varlığında yapılan hemoglobin elektroforezinde de beklenen hemoglobin A2 artışı görülmeyebilir ve tanı atlanabilir. Bu nedenle her şekilde bir demir eksikliği varlığında öncelikle demir eksikliği tedavi edilmeli ve hala talasemi taşıyıcılığı şüphesi varsa o zaman hemoglobin elektroforezi demir tedavisi tamamlandıktan sonra tekrarlanmalıdır. Mutasyon analizi ise her şeyden bağımsız olarak istenebilir ve heterozigot beta gen mutasyonunun gösterilmesi tanı koydurucudur.

Talasemi majör için tanı koymada önemli noktalar:

Hikayede akraba evliliği olan bir ailede (otozomal resesif geçiş gösterir)(ailede talasemi tanısı almış hasta da olabilir)

Solukluk ile başvuran hastada

Fizik incelemede solukluk, sarılık, hepatosplenomegali olması,

Tam kan sayımında hipokrom mikrositer anemi, RDW yüksekliği,

Periferik yaymada hipokromi, anizositoz, poikilositoz, hedef hücreler, **normoblastlar** olması

KUVVETLE TALASEMİ MAJÖR DÜŞÜNDÜRÜR

Hemoglobin elektroforezinde HbA'nın <%10 olması ve HbF yüksekliği **tanı koydurucudur**.

Mutasyon analizi yapılabilir ancak zorunlu değildir.

Anne ve babanın tetkiklerinin yapılması onların talasemi taşıyıcısı olduğunun gösterilmesi tanıyı ayrıca destekler.

Talasemi minör için tanı koymada önemli noktalar:

Anne ve babanın genellikle demir tedavisi ile düzelmeyen hafif düzeyde anemisinin olması (anne veya baba talasemi taşıyıcısıdır)

Fizik muayenede hafif derecede solukluk dışında muayene bulgusu olmaması

Tam kan sayımında hipokrom mikrositer hafif derecede anemi olması, RDW'nin normal olması ve eritrosit sayısının yüksek olması

Periferik yaymada hipokromi, hedef hücreler olması fakat anizositoz olmaması, normoblast olmaması

Parametre	DEA	Talasemi Minör	Talasemi Majör
Hemoglobin	Düşük	Düşük	Çok düşük
OEH	Düşük	Düşük	Düşük
Eritrosit Dağılım Genişliği	Yüksek	Normal	Çok yüksek
Eritrosit Sayısı	Düşük	Artmış	Düşük

TEDAVİ:

Talasemi majör: Tek küratif tedavi kemik iliği naklidir ancak bu tedavi için doku grubu tam uygun akraba içi verici bulunması gereklidir. Diğer hiçbir tedavi hastalıkta kür sağlamaz ve tedavi ömür boyudur.

Kemik iliği nakli dışında tedavinin temel ilkeleri transfüzyon ve şelasyondur.

Transfüzyon:

Talasemi majör tanısı alan hastanın hemoglobin değeri büyük ihtimalle tanı anında oldukça düşüktür ve tanı alır almaz eritrosit transfüzyonu verilerek anemisinin düzeltilmesi gerekir. Talasemi majör hastaları için tek amaç aneminin düzeltilmesi değildir. Asıl önemli nokta vücudun kendini anemik algılamasını engellemektir. Çünkü anemik algılaması durumunda bir kısır döngü başlar. Eritropoetin salgılanarak kemik iliği yeni eritrosit yapılması için uyarılır. Yeni eritrositler hem kemik iliğinde (inefektif eritropoez) hem de periferde (hemoliz) yıkılır ve daha fazla eritrosit yapmak için kemik iliği medüller alanı genişler. Medüller kemikte eritrositler gene inefektif üretildiğinden bu kez intrauterin hasta hematopoezden sorumlu diğer organlar özellikle de dalak da hematopoez başlar→ ekstrapomedüller hematopoez. Bu nedenle dalak büyür. Splenomegali kanın dalakta göllenmesi→ hipersplenizm ve aneminin ağırlaşması ile sonuçlanır. Bu da eritpoezin tekrar daha fazla olarak uyarılmasına ve kısır döngünün devamına neden olur. Hipersplenizm aynı zamanda trombositopeni ve lökopeniye de neden olur. Bu nedenle talasemi majör de eritrosit transfüzyonundan amaç vücudun kendini anemik algılamaması için hemoglobin değerini en az 9,5 g/dl üzerinde tutmaktır. Genellikle başka ek bir faktör olmazsa hastanın kilosuna göre verilen 15 ml/kg eritrosit süspansiyonu hemoglobin değerinde 3 g/dl artışa neden olur ve her hafta 1 g/dl hemoglobin düşüşü gözlenir. Böylece talasemi majör hastaları ek bir patoloji olmadığı sürece 10 g/dl hemoglobin ile 15 ml/kg eritrosit süspansiyonu almaları durumunda hemoglobin değerleri 13 g/dl'e ulaşır ve bu değerle tutunabilmeleri için de 3 hafta da bir eritrosit transfüzyonu almaları gerekir. Her bir eritrosit transfüzyonu demek immün ve immün olmayan bir çok transfüzyon reaksiyonunu ve enfeksiyon riskini birlikte getirmektedir. Transfüzyon reaksiyonları detaylı bir şekilde sizlere Doç. Dr. Talia İleri tarafından anlatılmaktadır.

Burada anlatmak istediğim eritrosit transfüzyonu ile ortaya çıkan önemli problemlerden birisi olan hemosiderosis yani demir birikimidir. Daha önce bahsettiğim gibi bir kişiye hemoglobin veriyorsanız demir vermeniz de hemoglobinin bir parçası olması dolayısıyla kaçınılmazdır. Her 1 ml eritrosit süspansiyonunda yaklaşık 1 mg demir vardır. Demirin vücuttan mukozal dökümler dışında aktif olarak uzaklaştırılmadığını ve günlük kaybedilen demir miktarının da sadece 1mg/gün olduğunu düşünürsek verilen demir depolanmakta ve hayati organlara zarar vermektedir.

Vücuttaki demir yükü ideal olarak karaciğer biyopsisi ile değerlendirilen kuru demir ağırlığı ile ölçülebiliyor fakat bu girişimsel bir işlem olması nedeniyle noninvaziv bir yöntemle vücuttaki demirin ölçülmesi için hala ideal bir yol aranmakla birlikte halen kullanılan en pratik ve kısmen yol gösterici yöntem serum ferritin düzeyidir. Hastaların genellikle serum ferritin düzeylerinin 1000ng/ml olması (ki genellikle 12 kez transfüzyon almayı takiben bu değerlere ulaşıyor) hemosiderosisi önlemek amacıyla bir şelasyon tedavisine başlamayı gerektiriyor. Günümüzde kalp ve karaciğer MR incelemesi demir yükünü özellikle bu yaşamsal organlarda daha iyi ölçmek ve takip etmek için kullanılmaktadır ancak halen bu imkan her hastanede bulunmadığından serum ferritin düzey ölçümleri ile bir çok merkez hastalarını takip etmektedir.

Neden hemosiderozisi istemiyoruz?

Çünkü ölümcül. Serbest demirin oksidatif etkisi organlara ciddi hasar verir. Hastaların özellikle kalpte demir birikimi sonrasında hayatı tehdit eden aritmiler ve kalp kasılmasında bozulma (kardiyomyopati) nedeniyle ile genç yaşlarda ölmelerine neden oluyor. Karaciğerde demir birikimi sonunda siroz ve karaciğer yetmezliğine, endokrin organlarda birikimi boy kısalığı, büyüme geriliği, diabetes mellitus, hipotiroidi, hipoparatiroidi, hipogonadizm, osteoporoz gibi endokrin sorunlara, ciltte genel hiperpigmentasyona neden olmaktadır.

Hemosideroz önlenbilir mi?

Demirin vücuttan uzaklaştırılması ancak aktif şelatörlerin kullanılması ile mümkün. Bir hasta için 12 transfüzyon sonrası veya ferritin 1000ng/ml üzerinde olması durumunda şelasyon başlanması gerekiyor. Bu da 2-3 yaşlarında bir çocuğun demir şelatörü kullanması demektir.

Halen kullanımda olan 3 demir şelatörü vardır.

1. Deferoksamin (intravenöz veya subkütan)
2. Deferipron (oral)
3. Deferasiroks(oral)

Deferioksamin, 1980'lerden beri kullanılan ilk çıkan şelatör ajandır. Yarılanma ömrünün çok kısa olması ve sadece parenteral kullanılabilir olması nedeniyle kullanımı oldukça zordur. Hastalar için deferoksamin kullanımı demek ömür boyu, günde yaklaşık 8-12 saat (çoğunlukla uyurken kullanıyorlar) subkutan bir iğne ile (genellikle karın duvarını tercih ediyorlar) pompa yoluyla ilaç enjeksiyonu demek oluyor. Uyumu oldukça zor olan bir ilaçtır. Son zamanlarda ise oral kullanılabilen 2 yeni ilaç gündeme geldi. Hem kalpteki hem de karaciğerdeki demir yükünü azaltmadaki etkinliği gösterilmiş olup talasemi hastaların sağkalımlarında önemli düzelmelere neden olmuştur. Ancak kullanım zorluğu uyumu azaltmaktadır. Yan etkileri: infüzyon bölgesinde lokal hassasiyet, kızarıklık,

şıklık, lokal iritasyon, büyüme kıkırdaklarına etki ile büyümede gerilik, yüksek frekansı algılayan sinirlerde kayıp, kulak çınlaması, sağırılık, gece körlüğü, renkli görmede bozulma, görsel alanların bozulması, görme keskinliğinin azalması, kemik yapıda değişiklikler önemli yan etkileridir.

Deferipron, günde 3 doz olarak oral kullanılır. 1990'lerden beri kullanılmaktadır. Yan etkileri: agranülositoz, nötropeni, trombositopeni, mide bulantısı, karaciğer enzimlerinde artış, artropati, kognitif etkiler, nistagmus, yürüme bozuklukları, ataksi, görme ve duyma kayıpları. Deferipron tek başına ama genellikle deferoksamin ile birlikte kullanılarak etkin demir şelasyonu sağlamaktadır.

Deferasiroks, günde tek doz kullanılır ve 2005'den beri piyasalarda bulunmaktadır. Yan etkileri: bulantı, kusma, karın ağrısı, cilt döküntüleri, kreatinin değerinde yükselme, karaciğer enzimlerinde artış, nörosensör işitme kaybı. Demir şelasyonunda genellikle tek başına kullanılır.

Türkiye'de Beta Talasemi: Sağlıklı Türk popülasyonunda beta-talasemi taşıyıcı sıklığı % 2.1'dir. Türkiye'de yaklaşık 1.300.000 taşıyıcı ve 4000 civarında hasta vardır. Sağlık Bakanlığı ve Ulusal Hemoglobinopati Konseyi'nin 1995-2000 yılları arasında, Marmara, Ege ve Akdeniz bölgesinde bulunan 16 merkezin yaptığı tarama çalışmalarında talasemi taşıyıcı sıklığı %4.3 bulunmuştur. Talasemi ülkemiz için ciddi bir sağlık problemidir. Talasemi majörü önleyebilmek ve hastalara uygun tedavi verebilmek amacıyla 2000 yılında hastaların, ailelerin, ve hemoglobinopati konusunda çalışan merkezlerin sorunlarını çözmek, hemoglobinopatilerin önlenmesi ve tedavisi konusunda standartlar getirmek amacıyla Ulusal Hemoglobinopati Konseyi kurulmuş, 2002 yılında Sağlık Bakanlığı Kalıtsal Kan Hastalıklarından Hemoglobinopati Kontrol Programı İle Tanı ve Tedavi Merkezleri Yönetmeliği yayınlanmış, 2003 yılı itibarıyla Talasemi Önleme Programı dahilinde 33 ilde evlilik öncesi tarama başlatılmıştır.

Müstakbel anne ve babanın her ikisinin de Talasemi Taşıyıcısı olarak tespit edilmesi durumunda yapılacak genetik danışma çok önemlidir. Bu durumdaki çift çocuk sahibi olmak istiyorsa yapılabilecek 2 seçenek vardır. Birincisi prenatal tanı. Bu yöntemle kadının doğal yolla hamile kalması sonrasında koryon villus biyopsisi ile 9-12. Haftalarda, amniosentez ile 16-20. haftalarda fetal hücrelerin alınarak talasemi mutasyonun aranması, fetusun homozigot talasemi mutasyonu taşıması durumunda aileye fetusun tahliyesi önerilir. Ailenin talasemili çocuk istememesi durumunda medikal abortus gerçekleştirilir. Bu da aile için tabiki oldukça stresli ve oldukça travmatiktir bir seçimdir. Bir diğer yöntem preimplantasyon genetik ile talasemi mutasyonu taşımayan embriyoların kadının uterusuna yerleştirilmesi ile gebeliğin sağlanmasıdır. Bu yöntemde invitro fertilizasyon uygulanıp oluşan embriyolar talasemi mutasyonları açısından test edilir ve talasemi taşıyıcısı veya tamamen sağlıklı embriyo kadına transfer edilir. Bu aile için daha az travmatik bir yöntem olarak algılanmasına karşın gebelik için kadının tedavisinin gerekmesi, bazen ve hatta çoğunlukla birden fazla deneme gerektirmesi, özellikle akraba evliliği olan çiftlerde otozomal resesif geçişli diğer hastalıklar açısından test edilmesi mümkün olmadığından talasemi olmayan fakat başka olası otozomal resesif hastalık riskinin devam etmesi, ve maddi yükü nedeniyle gene de ideal bir yöntem değildir.

Talasemi İntermedia'da tedavi: Hastaları hemoglobin değerleri 7 g/dl üzerinde olduğu sürece genellikle eritrosit transfüzyonu almadan hayatlarını devam ettirebilirler fakat bazı durumlarda talasemi majör hastaları gibi aylık eritrosit transfüzyonu almaları gerekir. Eritrosit transfüzyonu gerektiren durumların başlıcaları hemoglobin değerinin 7 g/dl altında olması, yüz kemik değişikliklerinin

aşırı olması, hastanın büyümesinin geri kalmasıdır. Splenektomi hemoglobin değerinin daha yüksek tutulmasını sağlayıp transfüzyon ihtiyacını ortadan kaldırılabılır veya azaltabilir ancak splenektominin kendisi enfeksiyon, tromboz, pulmoner hipertansiyon gibi zaten talasemi intermedialı hastalar için olası komplikasyonların ortaya çıkışını kolaylaştırabilir. Bu hastalar kan transfüzyonu almasalar bile barsaktan demir emiliminin artması nedeniyle yıllar içinde demir yükü ile karşı karşıya kalabilirler. Hastaların ferritin değerlerinin düzenli olarak takip edilmesi ve gerektiğinde gecikmeden şelasyon tedavisine başlanması gereklidir.

Şimdiye kadar anlattıklarım daha çok beta talasemi sendromları idi. Biraz da alfa talasemiden bahsedelim:

Alfa talasemi durumunda da bu sefer eksik olan globin zinciri alfa zinciridir. Ülkemizde görülebildiği gib daha sıklıkla dünyada güneydoğu Asya'da bu mutasyonlara rastlanır. Alfa globin zinciri hatırlarsanız hem "hemoglobin F" hem de "hemoglobin A" yani erişkin hemoglobinin yapısında bulunur. Bu durumda hasta doğduğunda alfa globin zinciri yetersiz olan eritrositleri vardır. Alfa zincirinin ne kadar eksik olduğuna göre de hiç klinik semptomu olmayabilir veya çok ağır anemi nedeniyle yaşayamaz.

Hatırlarsanız alfa globin zincirinin 16. kromozomlar üzerinde 2'şer adet yani bir hücrede toplamda 4 adet olduğundan bahsetmiştik. Her bir gendeki mutasyon durumuna göre alfa talasemi farklı bir klinikle karşımıza çıkar. Alfa talasemi de mutasyon genellikle delesyon şeklindedir. Delesyon olmadan da mutasyon olabilir ve o durumda klinik daha ağır seyredebilir. Şimdi alfa talaseminin bu farklı klinik durumlarını gözden geçirelim:

Bir gen mutasyonu varsa $\rightarrow (-\alpha/\alpha\alpha) \rightarrow$ sessiz taşıyıcı: Bu hastaların ne tam kan sayımlarında, ne periferik yaymalarında ne de kliniğinde herhangi bir anormallik yoktur. Ancak genetik mutasyon analizi ile tespit edilebilirler. Rutin taramasına gerek yoktur.

İki gen mutasyonu varsa $\rightarrow (-\alpha/\alpha)(\text{cis-})$ veya $(-\alpha/\alpha)(\text{trans-}) \rightarrow$ taşıyıcı: Bu hastaların anemileri genellikle yoktur. Hemoglobin normalin alt sınırında olsa da normal sınırlar içindedir. MCV ve MCH düşük olabilir. Eritrosit sayısı genellikle artmıştır. Periferik yaymada hedef hücreler görülebilir. Bu gruptaki hastaların tanınması çok önemlidir çünkü eğer 2 cis- taşıyıcı çift bir araya gelirse hidrops fetalis dediğimiz fetal ağır anemi ve ölümle sonuçlanan gebelik ortaya çıkabilir.

O zaman şu bilinmelidir ki bizim hekim olarak önemli görevlerimizden birisi mikrositozu olan kişilerin neden mikrositozlarının olduğunun açıklanması önemli. Çünkü bu bireyler kendileri sağlıklı bir yaşam sürseler bile kendileri ve doğacak çocuk için son derece sıkıntılı bir hastalığa kaynak oluşturabilirler. Bizler mutlaka bu coğrafyada yaşayan kişiler olarak hemoglobinopati taşıyıcıları tanımak zorundayız. Bu hastalar beta talasemi minör (beta talasemi taşıyıcısı) kişiler gibi sıklıkla hipokrom mikrositer anemi nedeniyle demir eksikliği ile karışır ancak eritrosit sayılarının yüksek olması, RDW değerlerinin normal olması, periferik yaymada anizositoz olmaması ve hedef hücrelerinin olması, ferritin düzeylerinin normal olması, demir tedavisine yanıt vermemeleri ile mutlaka demir eksikliği anemisinden ayrılmalıdır.

Üç gen mutasyonu varsa $\rightarrow (-\alpha/\alpha) \rightarrow$ Hemoglobin H hastalığı: Bu durumda hasta doğduğunda anemiktir ve mikrositozu vardır. Periferik yaymasında anizositoz, poikilositoz, hedef hücreler, bazofilik noktalanma, Heinz cisimcikleri görülebilir. Hemoglobin elektroforezinde Hemoglobin H (4

beta zinciri) ve erken dönemlerde 4 gama zincirinin bir araya gelmesi ile hemoglobin Barts görülür. Erken çocukluk dönemlerinde orta derecede anemisi olan hastalar nadir de olsa eritrosit transfüzyonuna ihtiyaç duyabilirler ancak ilerleyen yaşlarda hipokrom mikrositer anemileri olmasına karşın transfüzyon almalarını gerektiren düzeyde değildir ve hemoglobin değerleri genellikle 7-10 g/dl arasında seyreder. Nadiren de olsa hafif splenomegali, hafif düzeyde skleralarda ikter veya kolelitiasis görülebilir.

Dört gen mutasyonu varsa→(--/--)→Hidrops fetalis=Hemoglobin Barts (gama 4): Hiç alfa globin sentezi sentezlenememesi durumunda erken fetal dönemlerden itibaren eritrositler normal hemoglobin (dönemine göre fetal hemoglobin veya erişkin hemoglobin) içermezler. Bu durumda hidrops gelişir. Eğer doğduğunda fetus yaşıyorsa hemen kan değişimine gidilmesi ve sonrasında da sürekli eritrosit transfüzyonları ile hayatta tutulması gerekecektir. Ama ideali biraz öncede söylediğim gibi taşıyıcıları tanıyarak hiç böyle bir çocuğun dünyaya gelmemesini sağlamaktır. Çünkü hidrops fetalis 2 alfa talasemi taşıyıcısının veya 1 taşıyıcı ile 1 hemoglobin H hastasının çocuklarında ortaya çıkabilir. Hemoglobin H hastası zaten anemisi nispeten daha ağır olduğu için erişkin dönemlerine kadar tanı alır ve genetik danışması verilir. Ama sizin demir eksikliği diye tedavi verip peşini bıraktığınız alfa talasemi taşıyıcıları ilerde 4 geninde mutasyonu olan bir bebeğe sahip olabilirler. **Bunu önleyelim...**

Alfa ve beta Talasemi taşıyıcılarını tanıyın...

A.1.a. ORAK HÜCRELİ ANEMİ:

Orak hücreli anemi de talasemi sendromlarında olduğu gibi taşıyıcıların sıtma hastalığına dirençli olması nedeniyle pozitif seleksiyon ile özellikle sıtmanın sık görüldüğü Akdeniz etrafında ve Afrika kıtasında sık görülmektedir. Ülkemizde daha çok Akdeniz bölgesi ve özellikle de Hatay ilimizde sık görülen bir hastalıktır.

Patofizyoloji:

Orak hücreli anemide sorun 11. kromozomda bulunan beta geninin 6. Kodonunda tek bir baz değişikliği olarak adenin yerine timin gelmesidir. Bu tek bir baz değişikliği sonucu beta globin molekülü sentezlenirken glutamin aminoasidinin yerine valin geçmektedir. Beta globin molekülünde bu değişiklikle ortaya çıkan hemoglobine orak hücre hemoglobini yani “Hemoglobin S” denmektedir. 1. Kromozomdan her hücrede 2 adet olduğundan sadece 1 kromozom üzerindeki gen de mutasyon olması durumunda “heterozigot”=orak hücre taşıyıcısı, her 2 kromozom üzerindeki gende mutasyon olması durumunda da homozigot hastalık yani **orak hücre anemisi** ortaya çıkar.

Hemoglobin yapısındaki değişiklik nedeniyle orak hücre hemoglobini deoksijenize ortamda polimerize olur. Hemoglobinin polimerize olması eritrosit yapısında değişikliğe neden olur ve hücre normal bikonkav yapısını kaybederek orak şeklini alır. Eritrositin normal bikonkav yapısı onun şekil değiştirme yeteneğini artırmaktadır ve dalak sinüzoidleri veya küçük kapillerden geçerken membran yırtılmadan, hücre dağılmadan geçebilir ancak polimerize olmuş hemoglobin nedeniyle orak şeklini almış olan eritrosit gerekli olan bu esnekliği gösteremez, hem damarların tıkanarak distaline eritrosit ve dolayısıyla oksijen geçişini engelleyerek hipoksi oluşturur, hem de esnekliğini kaybetmiş bu hücreler yıkılarak (hemoliz) dolaşımdan uzaklaşır ve anemiye neden olur.

Klinik:**Hastada kliniği 4 majör mekanizma belirler**

1. Hemolize bağlı hemolitik anemi bulguları: Sarılık, solukluk, halsizlik, egzersiz intoleransı, safra kesesinde taş oluşumu hemolizle ilişkilidir. Bu hastalar genellikle hemoglobin değerlerini 7 g/dl üzerinde tutmaları nedeniyle ek bir komplikasyonları olmadığı sürece sürekli eritrosit transfüzyonu gerektirmezler. Özellikle bazı durumlarda hastaların hemoglobin düzeyi alışık oldukları hemoglobin düzeyinden daha da aşağıya düşebilir. Buna neden olacak 3 önemli durum vardır ve klinik ve laboratuvar açısından tanınması çok önemlidir.

a. Parvovirüs enfeksiyonu ile ortaya çıkan aplastik kriz: tanı konup müdahale edilmediği takdirde hayatı tehdit eden bir komplikasyondur. Hemolitik anemisi olan hastalar hemoglobinlerini belli düzeyde tutabilmek için artmış düzeyde retikülosit üretimine bağımlıdır. Parvovirüs enfeksiyonu gibi retikülosit üretimini durduran bir enfeksiyon durumunda hastanın hemolizi aynı düzeyde devam edecek ancak yerine daha önceden olduğu gibi yeni hücreler koyamayacaktır. Bu durumda hastada ani hemoglobin düşmesi ile soluklukta artış, halsizlik, senkopi ortaya çıkabilir. Hastanın laboratuvar bulgusunda retikülosit değeri çok düşük bulunur ve aneminin derinliği eritrosit transfüzyonu gerektirecek düzeyde artmış olabilir. Hasta yakın izleme alınmalı, gerektiğinde eritrosit desteği verilmelidir.

b. Hemolitik kriz: Orak hücreli anemi zaten hemolitik bir anemidir ve belli düzeyde eritrosit yıkımı vardır ancak özellikle bazı enfeksiyonlar durumunda hastadaki eritrosit yıkımı her zamankinden daha fazla olur. Hastalarda klinik olarak soluklukta artış, halsizlik, belki senkopi yanında artmış hemolizle ilişkili olarak artmış sarılık vardır. Laboratuvar olarak ise aplastik aneminin tersine bu artmış hemolize cevap olarak kemik iliği sağlam olması dolayısıyla artmış bir retikülosit cevabı vardır. Yani hastanın zaten retikülositozu bazal olarak artmıştır ancak yıkım artışı nedeniyle retikülosit daha da artmıştır. İşte parvovirüs enfeksiyonu ile olan aplastik kriz ile hemolitik krizin ayırıcı tanısında bu 2 parametre kullanılır. Aplastik krizde sadece solukluk artmıştır, hastanın indirekt hiperbilirubinemi her zamanki gibi yüksektir fakat daha önceki değerleri gibidir. Retikülositopenisi vardır. Hemolitik kriz de ise klinik olarak hem sarılık hem solukluk vardır, laboratuvar olarak hemoglobin her zamankinden daha düşük ve kompensasyon için artmış retikülositoz vardır. Biyokimyasal değerlendirme de ise indirekt hiperbilirubinemi her zamankinden daha fazladır. Hemolitik krizde de tedavi aplastik krizdekine benzerdir. Hastalar yakından izlenmeli ve gerekirse eritrosit süspansiyonu verilmelidir. Aplastik krizden farklı olarak unutulmamalıdır ki hastalarda artmış retikülositoz nedeniyle artmış folik asit ihtiyacı olabilir. Hastaların zaten almakta oldukları folik asit desteğinin geçici bir süre ile artırılması gerekebilir.

c. Akut splenik sekestrasyon: Orak hücre anemili hastalar için hayatı tehdit eden komplikasyonlardan bir diğeridir. Bu komplikasyon hasta 5 haftalık kadar küçükken ortaya çıkabilir. Orak hücre anemili hastaların yaklaşık %30 kadarı bir kez ciddi splenik sekestrasyon geçirmektedir ve bunların önemli bir bölümü de ölümcüldür. Klinik bulgular ciddi huzursuzluk, solukluk ve hipovolemik şok belirtileri ile hasta gelebilir. Fizik muayenede dalak boyutlarında büyüme, şok tablosu ve laboratuvar incelemede hemoglobin değerinde ≥ 2 g/dl azalma, trombosit sayısında azalma ve retikülositoz vardır. Tedavi için erken davranılmalı, volüm replasmanı ve diğer eritrosit, trombosit gibi destek tedaviler verilmeli, varsa ağrı kontrol edilmelidir. Hastaların %50'sinde sekestrasyon tekrarlar ve bu tekrarlama genellikle 6 ay içerisinde olur. Tekrarlamanın tek önleyici önlemi hastanın akut

dönemi atlatması sonrasında splenektomi yapılmasıdır. Orak hücre anemisi tanısı konulduktan sonra aileye huzursuzluk durumunda splenik sekestrasyonu mutlaka akla getirmeleri ve biran önce bir sağlık kuruluşuna başvurmaları tavsiye edilmelidir. Ayrıca ailelere dalak muayenesi öğretilerek aralıklı olarak büyüme olup olmadığının muayene edilmesi söylenmelidir ve hayat kurtarıcı olabilir.

2. Anormal immün fonksiyon:

a. Enfeksiyon: Dikkat!!! Enfeksiyonlar orak hücre anemi hastaları için yüksek mortalite ve morbidite nedenidir. Dalağın fonksiyon yeteneğini kaybetmesi, enfeksiyonlara karşı IgG ve IgM cevabının bozulması, alternatif kompleman yolundaki defektler, makrofajların opsonizasyon ve fagositoz yeteneklerindeki bozukluklar nedeniyle hastalarda 6 aylıktan bile daha erken dönemde başlayan enfeksiyona duyarlılık çok önemlidir. Hastalar özellikle hayatı tehdit eden enfeksiyonlarla başvurabilirler. Ateş ilk bulgu olabilir ve ciddiyetle ele alınmalıdır. Ailelere ateş durumunda fazla vakit geçirmeden mutlaka bir sağlık kuruluşuna başvurmaları aksi takdirde bu durumun ölümcül olabileceği anlatılmalıdır. Hastaların tanı alır almaz penisilin profilaksisine başlamaları, *Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae* tip B.

Orak hücre anemi tanılı hastada ateş bir acildir. Ateş durumunda mutlaka sağlık kuruluşuna başvurmaları, genel durumu iyi olan hastaların bile mutlaka kan kültürlerinin alınarak, kan kültür sonuçları takip edilerek geniş spektrumlu antibiyotiklerle tercihan yatırılarak tedavisi gereklidir. Hastanın kan kültürlerinin *salmonella* veya *stafilokokus aureus* suşları üremesi durumunda mutlaka osteomyelit ekarte edilmelidir.

3. Akut iske mi ile ilişkili komplikasyonlar:

a. Daktilit: El-ayak sendromu: Orak hücre anemili hastanın ilk belirtisi olabilir. 2. Yaşına kadar %50 hastanın başına gelir. Simetrik veya asimetrik el ayak şişliği ve ağrı nedeniyle huzursuzluk ile gelir. Tek taraflı olma durumunda osteomyelit ile karışabilir. Tedavisinde ağrı kesici, antienflamatuar kullanılır.

b. Ağrı: Orak hücre anemisinin karakteristik klinik özelliği vazooklusiv tıkanmalar→iske mi nedeniyle ortaya çıkan ağrılardır. Vücudun herhangi bir yerinde fakat sıklıkla ekstremiteler, bel, göğüs ve sırt ağrıları ile gelirler. Fiziksel stres, enfeksiyon, dehidratasyon, hipoksi, uzun süre yüzme, soğuğa maruziyet, lokal veya sistemik asidoz gibi ağrıyı presipite edebilecek faktörler olasına karşın gene de ağrının ne zaman, nerede ve ne şiddette olacağı bilinmeyen bu ağrılar hem hasta ve hem de ailesi için bezdiricidir. Ağrı vakit kaybetmeden tedavi edilmelidir. Ağrının şiddetine ve verilen tedaviye cevabına göre tedavi yönlendirilir. Ağrının kesin bir ölçütünün olmaması nedeniyle bilgi kaynağı sadece hastanın kendisidir ve hastaya inanılması gereklidir. Ağrının şiddetine göre tedavide oral hidrasyon, parasetamol, non steroid antienflamatuar ilaçlar, masaj, sıcak uygulama ile başlanarak ağrının cevabına ve şiddetine göre tedavi artırılarak, oral hidrasyon, kodein, intravenöz opiatlar, intravenöz hidrasyon kullanılır. Kan değişimi sadece çok ısrarlı olan ve sayılan tedavilere cevap vermeyen hastalarda kullanılması önerilir. Myelosüpresif bir ajan olan hidroksiürenin ağrı episodlarını azalttığı klinik çalışmalarla gösterilmiştir ve hastalara 15-20 mg/kg/gün başlanarak 35 mg/kg/gün dozuna kadar çıkılarak klinik iyileşme açısından monitörize edilmelidir. Uzun süre kullanımda herhangi bir yan etki gözlenmemiştir. Kısa dönemde ise hematolojik parametrelerin takibi ve sitopeni gelişmesi durumunda doz ayarlanmasına gidilmesi gereklidir.

c. Akut Göğüs sendromu: Hastaneye yatışın ağrıdan sonra ikinci sık nedeni akut göğüs sendromudur ve sık ölüm nedenidir. Karakteristik bulguları solunum sıkıntısı, ateş, akciğer filminde infiltrasyon ve göğüs ağrısıdır. Ağrı ile gelen hastada hiç akciğer ile ilgili klinik semptom olmasa da bir akciğer filmi çekmek gerekir çünkü grafideki yeni bir infiltrasyon akut göğüs sendromu için erken tedaviye başlamasına neden olabilir ve bu da hayat kurtarıcıdır. Tedavide hipoksik hasta için oksijen desteği, ağrı kesici, antibiyotik ve eritrosit transfüzyonu veya “Exchange” transfüzyondur.

d. Nörolojik Komplikasyonlar: İnme: Hastaların %11’i 18 yaşına gelmeden belirgin inme, %20 si ise sessiz inme geçirir. Bunun yanında hastalar 1 yaş kadar küçükken bile inme geçirebilirler. Akut tedavi için hastaların bilinç düzeyleri değerlendirilmesli, oksijen desteği verilmeli ve en çabuk şekilde hemoglobin değerini 10 g/dl’ye çıkarak şekilde eritrosit transfüzyonu vermek ve ardından da bu değeri koruyacak şekilde “exchange” transfüzyon yapılmalıdır. Hastada kanamayı ekarte etmek için acil beyin tomografisi çekilmeli ve imkan varsa difüzyon ağırlıklı MR incelemesi yapılmalıdır. İnme geçiren hastalarda tekrarlama olasılığının çok yüksek olması nedeniyle bu hastalar “hemoglobin S” düzeylerini %20-30’un altında tutabilmek için ömürboyu aylık kan değişimi yaptırmak zorundadırlar.

Baş ağrısı, konvüzyonlar, serebral venöz tromboz, geridönüşümlü posterior lökoensefalopati orak hücre anemisinin diğer nörolojik komplikasyonlarıdır.

e. Priapism: Uzun süren ağrılı istemsiz ereksiyondur ve kendiliğinden rezolüsyonu nadirdir. 5-20 yaş arasında %20 hasta en azından bir kez bu komplikasyonu yaşar. Bir hastanın 20 yaşı itibarıyla priapism yaşam ihtimali %90’dır. En iyi tedavi yaklaşımı bilinmemektedir. Genellikle ağrı kesici, oturma banyosu ile destek tedavi uygulanır. 4 saati geçen priapism episodları için üroloji konsültasyonu istenerek korpora kavernozaadaki kanın boşaltılması sağlanmalıdır. Her ne kadar direk eritrosit transfüzyonu ve/veya Exchange transfüzyon kullanılabilirse de bu uygulamaların klinik katkısı konusunda şüpheler vardır. Tekrarlaması her zaman mümkün olan priapismi önlemek için hidroksiüre kullanımı yararlıdır. Prepubertal çocuklarda priapsmin uzun süreli sonuçları bilinmemekle birlikte erişkinlerde infertilite ve impotans potansiyel sonuçlardır.

4. Kronik Organ Hasarı:

a. Renal Hastalık: Orak hücre hastaların prematür ölümlere neden olan bir komorbid durumdur. Gros hematüri, papiller nekroz, nefrotik sendrom, renal infarktlar, hipostenüri, pyelonefrit ve renal medüller karsinom bu hastalarda görülebilir ve geliş bulguları hematüri, proteinüri, renal yetmezlik, konsantrasyon defekti veya hipertansiyon şeklinde olabilir.

b. Kognitif ve psikososyal komplikasyonlar: Hastalarda öğrenme ve kavrama bozuklukları, okul başarısında düşüklük olabilir

c. Pulmoner Hipertansiyon

d. Avasküler Nekroz

5. Ameliyat sonrası komplikasyonlar: En sık komplikasyonlar ağrı ve akut göğüs sendromudur. Hastaların mutlaka cerrahi öncesinde hemoglobin 10 g/dl’e çıkarılmalıdır ve bu direk eritrosit transfüzyonu ile yapılabilir. Hemoglobinin 10,5 g/dl üzerine çıkmaması hastalarda hiperviskozite oluşturmamak adına çok önemlidir.

Hastalar yukarıda saymış olduğum klinik belirtilerden herhangi biriyle size ilk tanı anında veya takipte gelebilir. Eğer bu bulgulardan birisiyle hasta size ilk kez geldi ve siz de orak hücreli anemiden şüphelendiniz, nasıl tanı koyacaksınız?

Tanı: İpuçları:

1. Otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Ailede hasta ve/veya taşıyıcıların olması, akraba evliliği veya aynı yöreden evlilikler.

2. Yukarıda belirttiğim karakteristik klinik tablolar

3. FM:

- a. Solukluk, sarılık
- b. Splenomegali olabilir ancak çoğunlukla otosplenektomi vardır
- c. Nadiren daha çok erişkin hastalarda bacak ülserleri
- d. Yukarıda saymış olduğum klinik tabloların özel bulguları

4. Laboratuvar incelemede:

- a. Normokrom normositer anemi
- b. Periferik yaymada orak hücreler
- c. Retikülositoz
- d. İndirekt hiperbilirubinemi
- e. Hemoglobin elektroforezinde Hemoglobin S varlığı (>%50)

5. Mutasyon analizi genellikle gerekmez ancak mutasyonu moleküler olarak göstermek mümkündür.

Tedavi:

Her bir klinik tablonun içinde tedaviden de bahsettim ancak bazı şeyleri tekrarlamak da yarar var.

- 1. Hastanın ağrısını mutlaka kes
- 2. Oksijen desteğini mutlaka ver
- 3. Hasta dehidrate olmadığı sürece her zaman fazla sıvıdan (en fazla idamenin 1,5 katı) kaçın
- 4. Ateş durumunda ciddi enfeksiyon varmış gibi geniş spektrumlu antibiyotiklerle gerekirse hastaneye yatırarak tedavi et
- 5. Hastalara penisilin profilaksisini en az 5 yaşına kadar mutlaka ver
- 6. *Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae* tip B aşılarını ihmal etme

7. Folik asit desteği mutlaka ver

8. Aileyi bütün olası komplikasyonlar açısından mutlaka her seferinde bilgilendir ve anladıklarından emin ol

9. Akut ve kronik komplikasyonlar açısından düzenli takip

10. Gerekğinde eritrosit desteği

11. Endikasyonu olanlarda hidroksiüre tedavisi

Tek küratif tedavi doku tipi uygun akraba içi vericisi olanlarda endikasyonu olması durumunda hematopoetik kök hücre naklidir.

A.1.b. ERİTROSİT MEMBRAN DEFİKTLERİ:

Hereditör sferositoz en sık görülen membran defektidir ve burada sadece hereditör sferositoz sferositozdan bahsedeceğim. Diğer membran defektleri daha nadir görülür ve periferik yaymada görülen eritrosit şekliyle anılır. Örneğin hereditör eliptositoz, hereditör stomatositoz gibi.

HEREDİTER SFEROSİTOZ:

Hereditör sferositoz hemoliz şiddeti çok değişken bir hemolitik anemidir. Ülkemizde sıklığı bilinmemektedir ancak sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Kuzey Avrupa ırkından olan kişilerde prevalansı 1/5000 olarak bildirilmiştir. Eritrosit membranı ile ilişkili en sık görülen kalıtsal anormalliktir. Hastalar tamamen asemptomatik olabilecekleri gibi minimal hemolizi olup hafif anemik olabilir, veya ciddi düzeyde hemolitik anemileri olabilir. Bütün etnik gruplarda görülmesine karşın en sık olarak Kuzey Avrupa kökenlilerde daha sıktır.

Membrandaki bu kalıtsal bozukluğun nedeni nedir?

Büyük çoğunlukla otozomal dominant geçiş gösterir. Fakat otozomal resesif geçiş gösteren formaları da vardır. Fakat neredeyse %25 hastada aile hikayesi yoktur. En sık görülen moleküler defekt eritrosit şeklinden sorumlu olan majör iskelet proteinlerinden spektrin veya ankirindendir. Spektrin, ankirin veya protein 3 eksikliklerinde vertikal interaksiyonlarda sıkıntı yaratması nedeniyle membran mikroveziküllerinin kaybına neden olur. Hücre volümünde azalma olmaksızın hücre yüzey alanında küçülme olması nedeniyle sfer oluşur, beraberinde katyon geçirgenliğinde, katyon transportunda, ATP kullanımında ve glikolizde artış ortaya çıkar. Sfer oluşumu eritrositin bikonkav yapısının kendisine sağladığı bükülebilirliği kaybederek daha rijit hal almasına ve dalak sinüslerinden geçerken prematür olarak parçalanmasına (hemoliz) neden olur. Splenektomi eritrosit ömrünü uzatarak hemolizin ve dolayısıyla da aneminin tam veya kısmi düzelmesini sağlar.

KLİNİK BULGULAR:

1. Yenidoğanın hemolitik hastalığı: Yenidoğan döneminde anemi ve indirek hiperbilirubinemiye neden olabilir. Fototerapi ve hatta kan değişimini gerektirecek düzeyde ciddi hemolize neden olabilir. Yenidoğan döneminde majör hemoglobin hemoglobin F'dir ve Hb F 2-3 difosfogliseratı iyi bağlamaz,

bu nedenle de serbest kalan 2-3 DPG eritrosit membranındaki spektrin, ankirin ve protein 4.1 interaksiyonlarını bozar.

2. İnfant ve çocukluk döneminde semptomların ciddiyeti değişkendir. Bazı hastalar erişkin dönemlere kadar semptomsuz seyreterse de bazı hastalarda aneminin şiddeti ciddi solukluk, yorgunluk, sarılık ve egzersiz intoleransına neden olacak kadar ağır olabilir. Bu hastalarda talasemi majör kadar olmasa da kafa tasında diplo mesafesinde ve diğer kemiklerin medüller mesafelerinde artış görülebilir. İnfant dönemi sonrasında splenomegali görülmesi beklenir ve 4-5 yaş kadar erken dönemlerde safra kesesinde bilirubin taşları görülebilir.

3. Aplastik kriz

4. Hemolitik kriz

Her iki klinik tabloda dataylı olarak orak hücre anemisinin klinik bulgularında anlatıldı. Hemoglobini değeri belli bir düzeyde tutmak için retikülositoza bağımlı olan hastalıklarda bu iki klinik tablo mutlaka akıldışda tutulmalıdır.

Laboratuvar:

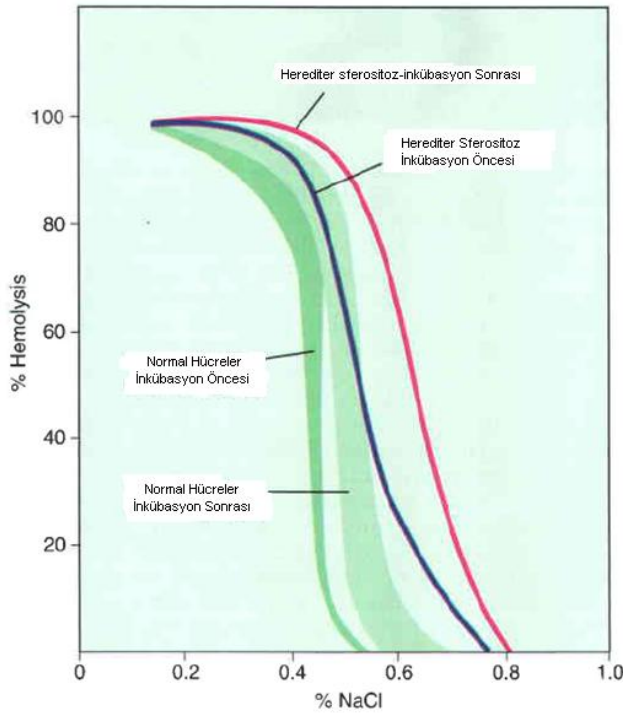
Hemoglobin normal olabilir fakat genellikle 6-10 g/dl arasındadır. Anemi varsa tam kan sayımında normokrom normositer anemi görülür. Yani MCV normaldir. Sferosit varlığının göstergesi olarak bir eritrosit içindeki hemoglobin konsantrasyonu (MCHC) yüksektir (36-38g/dl). Unutulmamalıdır ki bu MCHC yüksekliğı kanda sferosit varlığını gösteren kuvvetli bir bulgu olsa da sferositozun hereditör olduğunun göstergesi değildir. Başka nedenlerle de kanda sferositler görülür. Bunlardan birkaçı otoimmün hemolitik anemi, ABO izoimmünizasyonu, yanıklardır. Genellikle periferik yaymanın %15-20'sini sferositler oluşturur. Sferositler normal eritrositten boyut olarak daha küçüktür ve orta solukları normal eritrositlerdeki kadar seçilemez. Normal eritrositlere göre hiperkromiktir. Retikülosit periferik yaymada polikromatofilik eritrositler olarak seçilir. Anizositoz vardır. Supravital boyalarla veya otomatik sayımla retikülosit değeri değerlendirildiğinde artmış bulunur. Genellikle %6-20 ortalama %10 civarındadır. Biyokimyasal değeri değerlendirmede indirek hiperbilirubinemi vardır. Haptoglobini düzeyinin düşük olması beklenir. Fakat unutulmamalıdır ki haptoglobini karaciğerde sentezlendiğinden 4 aya kadar haptoglobini erişkin düzeylerine gelmez ve düşük bulunur. Ayrıca haptoglobini bir akut faz reaktandır ve enflamatuvar herhangi bir süreç düzeyini artırır.

Tanı nasıl konulur?

- Aile hikayesi: Genellikle otozomal dominant geçişli olduğundan anne veya babada sarılık, kansızlık, kan transfüzyonu, dalak büyüklüğü, splenektomi, erken yaşlarda (4-5 yaş gibi) safra kesesinde taş ve/veya safra kesesi operasyonu açısından uyanık olunmalı.
- Fizik muayenede sarılık, solukluk, splenomegali
- Tam kan sayımında normokrom normositer anemi
- Normal MCV, yüksek MCHC, yüksek RDW
- Periferik yaymada sferositler
- Yüksek retikülosit
- İndirek hiperbilirubinemi
- **Artmış osmotik Franjilite:** Adından da anlaşılacağı gibi osmotik değerişikliklere karşı eritrositin dayanıklılığı ölçülür. Tahmin edebileceğiniz gibi bir eritrosit içindeki boş alan ne kadar fazlaysa

içine o kadar çok sıvı alabilir yani şişebilir. İşte osmotik fragilite bu fizyoloji üzerine kurulmuş bir testtir. Kişinin eritrositleri izotonik solüsyondan daha hipotonik solüsyonlara doğru dilüe edilen ortamlara yerleştirilir. Daha hipotonik ortamlara geldikçe eritrositler içlerine su almaya başlar ve şişer. İzo-osmotik ortamın %0,9 NaCl olduğunu hatırlarsak normal eritrositler %0,45 dilüsyonda patlamaya yani hemoliz olmaya başlar ve hemoliz %0,35 dilüsyonda tamamlanır. Yani normal olan bitin eritrositler %0,35 NaCl içeren ortamda yıkılmışlardır. Sferositler ise eritrosit içinde sıvı alacak alan daha az olması nedeniyle daha normale yakın dilüsyonlarda bile patlamaya, hemolize başlar ve hücrelerin tamamı çok daha erken sürede hemolize uğrar. Osmotik fragilite bir eğri üzerinden değerlendirilir ve osmotik fragilitenin artmış olması eğrinin sağa kayması olarak değerlendirilir. Eritrositler aynı sıvı içerisinde 24 saat bekletildiklerinde bu yıkım daha erken ve daha belirgin hale gelir.

- Peki sizce normal eritrositlerden daha düşük konsantrasyonlarda yıkılan eritrositler olabilir mi, hangi durumda olur? Evet olabilir. Bu demektir ki bu eritrositler normal eritrosite göre içine daha fazla su çekebilir, bu da ancak içi normal eritrosite göre daha boştur. Buna örnek demir eksikliği anemisi, talasemi taşıyıcıları gibi.



Osmotik fragilitenin artmış olması sferosit varlığını gösterir ancak bu sferositlerin neden oluştuğu hakkında bilgi verici değildir. Yani hereditör sferositozda artmış olabileceği gibi otoimmün hemolitik anemideki sferosit varlığında da artmış olabilir. Sadece hereditör sferositoza spesifik değildir.

Tedavi:

Mutlaka folik asit desteği verilir.

Aile hastalık ve komplikasyonları açısından bilgilendirilir.

Ağır anemi, büyüme geriliği, kardiyomegali olması durumunda splenektomi hemolizin şiddetini azaltır ancak splenektominin özellikle kapsüllü bakteriler ile enfeksiyonu artıracak düşünülerek karar

verilmelidir. Splenektomi çok gerekmedikçe 6 yaşın altında uygulanmamalı ve öncesinde Hemophilus influenza, pnömokok, meningokok aşıları mutlaka yapılmalıdır. Splenektomi yapılan hasta mutlaka penisilin profilaksisi almalıdır.

Hemolitik anemi nedeniyle asfra kesesi taşı açısından takip edilmeli ve gerekirse kolesistektomi yapılmalıdır.

A.1.c. ENZİM EKSİKLİKLERİ:

Ülkemizde en sık görülen enzim defekti glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliğidir. Piruvat kinaz daha nadir görülür ve bu derste sadece isim olarak geçecek.

GLUKOZ 6 FOSFAT DEHİDROGENAZ EKSİKLİĞİ:

G6FD enzimi hegzoz monofosfat şantında rol alır.

Bu şantin varoluş nedenlerinden birisi glutatyonu redükte durumda tutmasıdır.

Glutatyonun redükte durumda kalması neden gerekli? Çünkü bu sayede serbest olan oksijen molekülünü bağlayabilir ve okside duruma geçer.

Bu sayede hücrelere zarar verebilecek olan oksijen radikallerinin oluşumu engellenmiş olur.

Glutatyonun redükte kalabilmesi NADPH ve glutatyon redüktaz ile mümkündür. NADPH ise G6FD enzimi ile NADP'den üretilir. İşte **G6FD yokluğunda** ortaya çıkan problem:

NADP'den NADPH üretilmemesi → glutatyonun redükte edilememesi → serbest oksijen radikallerinin ortadan kaldırılamaması → hemoglobin denatürasyonu → Heinz cisimciklerinin oluşması → membran hasarı → hemoliz

G6FD eksikliği X'e bağlı kalıtım gösterir. Dünyada >400 milyon kişinin bu mutasyonları taşıdığı tahmin edildiğinden polimorfik mutasyonlar olarak değerlendirilir. P. Falsiparum'a karşı direnç oluşturduğu için evrimsel avantaj sağladığı düşünülmektedir.

Klinik Bulgular:

İki klinik formu vardır.

1. Akut intermittan hemoliz ve yenidoğan sarılığı: Bizim ülkemizde de genellikle bu form görülür. G6FD enzim düzeyi düşüktür (<%30). Hastalar herhangi bir oksidatif stresle karşılaşmadıkları sürece asemptomatiktir. Fakat ne zaman ki oksidan bir ilaç (aspirin, sulfonamid, antimalarial ilaçlar gibi), enfeksiyon veya besin (özellikle bakla) ile karşılaşsınlar 24-48 saat içerisinde akut bir hemoliz tablosu ortaya çıkar. Ani sarılık, solukluk, idrar renginde koyulaşma (hemoglobinüri) görülür.

Hemoliz olup olmamasından bağımsız olarak yenidoğan döneminde fototerapi ve hata nadiren de olsa kan değişimini gerektirecek düzeyde hiperbilirubinemiye neden olabilir. Henüz tam olarak nedeni açıklanamamıştır. Yenidoğan hiperbilirubinemisinde ayırıcı tanıda mutlaka yer almalıdır.

2. Nonsferositik hemolitik anemi: Oldukça nadir bir klinik formdur. Literatürde vaka takdimleri olarak vardır. Her zaman belli düzeyde bir hemoliz bulgusu vardır.

Laboratuvar Bulguları:**1. Değişik düzeylerde anemi**

Normokrom normositer olmasına karşın retikülositozun çok fazla olması durumunda makrositere kayabilir.

2. Retikülositoz

3. Heinz cisimcikleri: Boyalı periferik yaymalarda göremezsiniz. Boyasız hazırlanmış ve özellikle de metil viyole ile hazırlanan preparatlarda presipite hemoglobin görülebilir.

4. Periferik yaymada ısırk hücreler (bite cells) veya “blister” hücreler görülebilir. Retikülositozun göstergesi olarak polikromazi dikkat çeker.

4. Yıkım göstergelerinden indirek hiperbilirübinemi, LDH artışı

4. Haptoglobinde azalma

5. İdrarda hemoglobinüri

Tanı:

Yukarıda belirtilen hikaye (ilaç kullanımı, enfeksiyon, bakla yenmesi gibi), klinik tablo, laboratuvar bulgularının olması durumunda şüphelenilebilir ve kesin tanı için eritrosit G6FD enzim düzeyi bakılır. Enzim düzeyi genellikle %30'nun hatta %10'nun altındadır. Unutulmamalıdır ki bazı mutasyonlarda enzim düzeyi retikülositlerde normal olduğu halde hücrenin yaşlanması ile belirgin düzeyde azalır. Bu durumda akut hemoliz ve dolayısıyla yüksek retikülosit varlığında enzim düzeyi bakılması yanlış normal sonuçların elde edilmesine neden olabilir. Akut hemoliz döneminde bakılan enzim düzeyinin normalin alt sınırlarında olması veya hastanın klinik tablosunun kuvvetle desteklemesi durumunda enzim düzeyi hemolizin düzelmesini, retikülositin normale dönmesini takiben tekrarlanmalıdır.

Tedavi ve Önlem:

1. Ailenin ve hastanın hastalığı ve komplikasyonları hakkında mutlaka bilgilendirilmesi gerekir. Küratif bir tedavisi yoktur ancak bilgilendirme yapılması durumunda hemolizin önlenmesi veya hemoliz olma durumunda fark ederek daha erken sağlık kuruluşuna başvurularını sağlamak mümkündür. Akut intermittan hemolizle giden formunda hasta hemoliz dönemleri dışında hiçbir tedavi gerektirmez. Aileye ve hastaya kullanmaması gereken ilaç listesi verilmeli ve bunu kendilerine reçete yazılması durumunda mutlaka doktora göstermeleri istenmelidir. Her doktorun G6FD eksikliğinde bazı ilaçlardan uzak durması gerektiğini bilmesi gerekir ancak bu ilaçları ezberlemek gerekli değil bence. Elinizde ve ulaşabileceğiniz yerde bir liste bulunmanız önemli. Eğer G6FD eksikliği olan hastanız varsa başka bölümlerden konsültasyon isterken de doktorları uyarmayı (örneğin anestezi alması gerektiğin de belli ilaçların seçilmesi gerekir) unutmayın.

2. Akut hemoliz döneminde ise destek tedavi önemlidir. Akut hemolize neden olan faktör biliniyorsa (ilaç, kimyasallar örneğin naftalin gibi) hasta bunlardan uzaklaştırılmalıdır, kullandığı ilaç hemen kesilmelidir. Akut gelişen bir anemi olması nedeniyle hastanın kompensasyonu kronik anemiye göre daha zor olabilir ve anemi semptomları daha ağır seyredebilir. Dikkatli olunmalı ve hasta yatırılarak takip edilmelidir, en azından birkaç gün için. Aneminin derinliğine ve semptomlara göre destek tedavi

verilmelidir. Eritrosit desteği gerektirmesi şaşırtıcı değildir. Hemoliz döneminin folik asit desteği verilmesi önerilir.

A.2.a.İMMÜN HEMOLİTİK ANEMİ:

Hemolitik anemisi olan hastada direkt Coombs testinin pozitif olması ile tanı konur.

İmmün hemolitik anemiler 3 grup altında incelenir.

1. Otoimmün hemolitik anemi: Hastanın kendi eritrositlerine karşı antikor üretmesi

2. Alloimmün hemolitik anemi: Hastanın dışarıdan aldığı eritrositler üzerindeki antijenlere karşı antikor üretmesi

3. İzimmün hemolitik anemi: Yenidoğan döneminde bebeğin kendi ürettiği değil de anneden bebeğin kendi eritrositlerine karşı oluşmuş olan antikorların bebeğe geçerek hemoliz oluşturma durumudur.

Burada otoimmün hemolitik anemiden bahsedeceğim.

OTOİMMÜN HEMOLİTİK ANEMİLER:

Sıcak antikorlu otoimmün hemolitik anemiler:

Antikorum oluşma mekanizmaları 3 grup altında toplanabilir.

- Varolan bir eritrosit antijenine karşı uygunsuz immün yanıt (örneğin
- Eritrosit antijenine benzer başka antijenik epitoplara karşı antikor oluşumu ile çapraz etki
- Enfeksiyon sonrası eritrosit antijenlerinde yapısal değişiklik ile yabancılaşma

Genellikle otoimmün sıcak antikorlu hemolizde neden belirlenemez. Bu durum “primer” veya “idiyopatik” olarak adlandırılır ve çocukluk çağının otoimmün hemolizlerinin çoğunluğunu oluşturur. Nadiren otoimmün antikor ve hemoliz altta yatan başka bir hastalıkla ilişkilendirilebilir yani “sekonder”dir. Altta yatan hastalık veya durum lenfoproliferatif hastalık gibi neoplastik bir olay, immün yetmezlik, SLE gibi konnektif doku hastalıkları ve %20’ye kadar varan oranlarda ise ilaçlar olabilir.

Klinik Tablo:

Genellikle 2 farklı klinik tablo oluşturur.

Birincisi akut ve genellikle 3-6 ay içerisinde düzelen, geçici bir hemolitik tablodur. Çocuklarda 2-6 yaş arasında gördüğümüz ve genellikle altta yatan başka bir hastalık olmadan primer olarak adlandırdığımız otoimmün hemolitik anemi tablosudur. Otoimmün hemolitik anemilerin %70-80’nini oluşturur. Genellikle viral bir enfeksiyonu takiben ortaya çıkar. Ani başlangıçlıdır. Ani gelişen solukluk, halsizlik, sarılık, ateş ve hemoglobinüri ile ortaya çıkabilir veya daha sinsi ve yavaş da başlayabilir. IgG antikor kapı eritrositlerin dolaşımdan uzaklaştırıldığı yer olan dalak büyümüş olabilir. Altta yatan hastalık genellikle yoktur. Otoimmün hemolitik anemilerde ilk tedavi seçeneği olan glukokortikoidlere yanıt genellikle iyidir, mortalite düşüktür, ve genellikle tam düzelme görülür.

İkinci klinik form ise biraz daha yaş olarak büyük grup olan adölesan yaşlarda görülür. (>12 yaş). Genellikle altta yatan başka bir hastalığa “sekonder” gelişir. Hemoliz kronik seyirlidir, aylar ve hatta yıllarca sürebilir. Standart tedavi olan glukokortikoidlere yanıt genellikle iyi değildir. %10 kadar mortalite ile seyreder ve mortalite nedeni genellikle altta yatan hastalıktır.

Laboratuvar Bulguları:

1. Anemi:

Aslında eritrosit boyutları normaldir ancak hem eritrositlerin antikorla kaplı olması nedeniyle birbirlerine yapışık olarak sayıcıdan geçmesi hem de retikülositoz nedeniyle sıklıkla sayıcı tarafından makrositer olarak raporlanır.

2. Periferik yaymada polikromazi, sferositler, nadiren de olsa ciddi hemolizlerde normoblastlar olabilir.

3. Retikülositoz (%50’yi bulabilir)

Genellikle beyaz küre ve trombosit sayıları normaldir. Lökositoz gözlenebilir.

Evans’ sendromu gibi trombositlere karşı da antikorların varlığı durumunda trombosit sayısı da düşük bulunur. Bu genellikle altta yatan SLE gibi bir hastalığa sekonder olan otoimmün hemolitik anemide görülür.

4. Direkt Coombs testi pozitifdir. Çok nadiren Direkt Coombs testinin pozitif olması eritrosit yüzeyinde belli bir miktarın üzerinde antikor varlığı gereklidir ve o düzeyinde altında antikor varsa bu yanıltıcı olarak Coombs testi negatif olabilir.

5. Sıcak antikorlu olduğu için 35-40°C’de aktiftirler ve genellikle IgG yapısındadırlar.

6. Antikorlar genellikle her eritrosit yüzeyinde bulunan genel eritrosit antijenlerine karşıdır. Örneğin Rh antijeni gibi.

7. Biyokimya incelemesinde klasik hemoliz bulguları vardır. (LDH artışı, indirek hiperbilirübinemi, haptoglobinde azalma gibi)

Tedavi:

Eritrosit transfüzyonu oluşan antikorların genellikle herkeste olan eritrosit antijenlerine karşı olması nedeniyle ve verilen eritrositlerin de bu antikorlarla bağlanarak kısa sürede dolaşımdan uzaklaştırılacağı için geçici iyilik sağlar. Asıl tedavi immünsüpresif tedavidir ve en iyi cevap aldığımız ilaç glukokortikoidlerdir. Glukortikoidler dalaktaki Fc reseptörlerinin ekspresyonunu azaltılarak, antikor oluşumunu azaltarak ve muhtemelen de eritrosit üzerine yapışmış olan antikoru ayırarak etki gösterir. Glukortikoide yanıt alınamaması durumunda diğer tedavi seçenekleri intravenöz immünglobulin, Rituximab, plazmaferez ve kaçınılmaz olduğunda da splenektomi yarar sağlayabilir. Folik asit desteği gereklidir.

Soğuk antikorlu otoimmün hemolitik anemiler:

Burada antikor $<37^{\circ}\text{C}$ 'de aktiftir. Genellikle IgM tipindedir. Eritrosit üzerindeki I/i antijen sistemine karşı antikorlardır. İdiyopatik olabildiği gibi özellikle EBV veya *Mycoplasma pneumoniae* gibi bir enfeksiyonla ilişkili de olabilir. Antikor titresinin çok yüksek olması veya 37°C 'ye çok yakın değerlerde eritrosite bağlanabilmesi durumunda ciddi hemolize neden olabilir. Bu durumda intravasküler hemoliz görülebilir.

Laboratuar bulguları sıcak antikorlu otoimmün hemolitik anemi ile benzerdir. Periferik yaymada otoaglutinasyon belirgindir ve kan sayımında makrositoza neden olur. İntravasküler hemoliz nedeniyle hemoglobinemi ve hemoglobinüri olabilir.

Çocuklarda oldukça nadirdir. Genellikle kendi kendini sınırlar. Hastaların soğuğa maruz kalmasını engellemek önemlidir. Genellikle tedavi gerektirmez ancak tedavi gerektiren ciddi hemoliz durumlarında glukortikoidler denenebilir ancak glukokortikoidlere cevabı çok iyi değildir. Plazmaferez veya rituximab ile başarılı tedavi bildirilmiştir. Splenektomiden yarar görmezler ve bir tedavi seçeneği değildir. Folik asit desteği önemlidir.

Paroksizmal Soğuk Hemoglobinüri:

Donald-Landsteiner antikorları yoluyla oluşur. Bu antikorlar IgG tipinde olup soğukta aktive olurlar. Soğukta eritrositler üzerine yapışarak 37°C 'de hemoliz olurlar. Eritrositler üzerindeki P antijenine karşı gelişmiş antikorlardır. Genellikle viral enfeksiyon sonrası, hafif seyirli, kendini sınırlayan ve tedavi gerektirmeyen hemoliz oluşturur. Soğuğa maruziyet önlenmelidir.

Başarılar.....