

ANEMİ II

Bu kitapta yayınlanan yazıların her türlü yayın hakkı KATKI PEDIATRİ DERGİSİ'ne aittir. Yazıların bilimsel içeriğinden yazar(lar) sorumludur. İçindeki yazıların tamamı veya herhangi bir parçası Katkı Pediatri Dergisi Yayın Kurulu'ndan izin alınmadıkça başkalarının yayımlanamaz, çoğaltılamaz.

Web://<http://www.pediatric.hacettepe.edu.tr>
www.hacettepepediatric.org.tr
e-mail: pedbas@hacettepe.edu.tr

KATKI Pediatri Dergisi

Yıl: 2020 • Sayı: 4 • Ay: Temmuz - Ağustos

YAYIN SAHİBİ

**Hacettepe Pediatri Eğitimi Geliştirme ve Destekleme Derneği adına
Prof. Dr. Gülsev Kale**

SORUMLU YAZI İŞLERİ MÜDÜRÜ

Prof. Dr. Gülsev Kale

YAYIN İDARE MERKEZİ ADRESİ

**Ali Suavi Sok. 23/64 Maltepe / Ankara
Tel: 0-312 232 44 25**

YAYININ TÜRÜ

Yerel süreli yayın

YAYIN ŞEKLİ

2 Aylık - Türkçe

BASIM

**Alp Ofset Matbaacılık Mak. San. ve Tic. Ltd. Şti
Ali Suavi Sok No: 60 Maltepe / Ankara
Tel: 0-312-230 09 97
Sertifika No: 47917**

BASIM TARİHİ / YERİ

Kasım 2020 / ANKARA

KATKI

Pediatric Dergisi

*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
ve Çocuk Sağlığı Enstitüsü yayınıdır*

CİLT: 41 SAYI: 4 YIL: 2020

EDİTÖR

Prof. Dr. Elif N. ÖZMERT

SAYI EDİTÖRÜ

Prof. Dr. Şule ÜNAL CANGÜL

YAYIN KURULU

Prof. Dr. Elif N. ÖZMERT

Prof. Dr. Hasan ÖZEN

Prof. Dr. Ali DÜZOVA

Prof. Dr. Gülen Eda UTİNE

YÜRÜTME KURULU

Dr. İsmail ULUSOY

Dr. Nilay KORGAL

Dr. Rıdvan OCAK

DANIŞMA KURULU

Prof. Dr. Gülsev KALE

Prof. Dr. Ayfer ALİKAŞİFOĞLU

Prof. Dr. Hasan ÖZEN

Prof. Dr. Benan BAYRAKÇI

Prof. Dr. Bülent ŞEKEREL

Prof. Dr. B. Barış KUŞKONMAZ

Prof. Dr. İlhan TEZCAN

Prof. Dr. Elif N. ÖZMERT

Prof. Dr. Gülen Eda UTİNE

Prof. Dr. Kadriye YURDAKÖK

Prof. Dr. Mehmet CEYHAN

Prof. Dr. Murat YURDAKÖK

Prof. Dr. Orhan DERMAN

Prof. Dr. Özlem TEKŞAM

Prof. Dr. Rezan TOPALOĞLU

Prof. Dr. Seza ÖZEN

Prof. Dr. Dursun ALEHAN

Prof. Dr. Şafak GÜÇER

Prof. Dr. Deniz DOĞRU ERSÖZ

SORUMLU YAZI İŞLERİ MÜDÜRÜ

Prof. Dr. Gülsev KALE

İçindekiler

**Trombotik Mikroanjiyopatik Hastalıklar ve
Mikroanjiyopatik Hemolitik Anemi..... 341**
Dr. Tekin AKSU

Talasemiler..... 349
Dr. Şule Ünal Cangül, Dr. Fatma Gümrük

Orak Hücre Hastalığı..... 365
Dr. Şule Ünal Cangül, Dr. Fatma Gümrük

Kronik Hastalık Anemisi..... 383
Dr. Neslihan Karakurt, Dr. Duygu Uçkan Çetinkaya

Kalıtsal Kemik İliği Yetmezlikleri 393
Dr. Şule Ünal Cangül

Edinsel Aplastik Anemi..... 405
Dr. Selin Aytaç

Sideroblastik Anemiler 419
Dr. Şule Ünal Cangül

Tanımız Nedir-I? 429
Dr. Çağrı Coşkun, Dr. Şule Ünal Cangül

Tanımız Nedir-II?..... 433
Dr. Mustafa Cemaloğlu, Dr. Şule Ünal Cangül

ISSN 1300 - 4336

TROMBOTİK MİKROANJİYOPATİK HASTALIKLAR VE MİKROANJİYOPATİK HEMOLİTİK ANEMİ

Dr. Tekin AKSU*

Trombotik mikroanjyopatik (TMA) hastalıklar, tüketime bağlı trombositopeni, mikrovasküler tromboz ve mikroanjyopatik hemolitik anemi (MAHA) ile karakterizedir. Mikrovasküler trombozlara bağlı dokularda iskemik nekroz oluşur ve organ disfonksiyonları ile seyrederek. Herediter veya kazanılmış şekilde akut veya kronik olarak görülebirlirler. MAHA nedenleri Tablo I'de gösterilmiştir.

Çocuklarda görülen en sık iki TMA nedeni trombotik trombositopenik purpura (TTP) ve hemolitik üremik sendrom (HÜS)'dur. Her iki hastalık fragmentasyon hemolizi olarak adlandırılan şistositik hemoliz ve tüketime bağlı trombositopeni ile seyretmektedir. Eritrosit parçalanması mekanik hasar sebebiyle gelişir. Mikrovasküler yapılarda intravasküler koagülasyona bağlı fibrin oluşması veya renovasküler hastalık (HÜS) veya TTP'ye bağlı eritrosit hasarı oluşabilir. Dev hemanjiyomlar ile görülen Kasabach-Merritt sendromunda veya epitelize olmamış kalp kapak replasmanlarında da hemoliz görülür ancak mikrovasküler değil, büyük damarlarda gerçekleşir. Hemoliz bulgusu olarak periferik kan yaymasında şistositler, parçalanmış eritrositler, ekinosit (*burr cell*), miğfer hücreleri (helmet cell) ve mikrosferositler ve polikromazi görülebilir. Hemoliz nedeniyle, indirekt bilirubin ve laktat dehidrogenaz (LDH) artar. LDH hemoliz ve doku hipoksisine bağlı çok yüksek değerlere ulaşabilir ve hastalık prognozunda kullanılmaktadır. Plazma serbest hemoglobini artabilir; haptoglobin azalmış veya tamamen kaybolmuştur; hemosiderinüri görülebilir. Kronik vakalarda hemoglobininüriye bağlı demir eksikliği de gelişebilir.

* Doktor Öğretim Üyesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı, Ankara.

Tablo I. Mikroanjiyopatik hemolitik anemi nedenleri***Hematolojik**

Trombositik trombositopenik purpura (herediter veya kazanılmış)

Renal

Hemolitik üremik sendrom (Tipik, atipik)

Renal ven trombozu

Kronik böbrek yetmezliği

Kardiyak

Aort koarktasyonu

Malign hipertansiyon

Kalp kapak protezleri veya ağır kapak hastalıkları

Romatolojik

Sistemik lupus eritematozus

Antifosfolipit antikor sendromu (AFAS)

Ağır hepatosellüler hastalıklar**Enfeksiyonlar**

Meningokoksemi

Dissemine herpes enfeksiyonu

Diğer

Dissemine intravasküler koagülasyon (DİK)

Dev hemanjiyom (Kasabach-Merritt sendromu)

Ağır yanıklar

İlaç ilişkili (siklosporin, takrolimus)

Kemik iliği nakli ilişkili trombotik mikroanjiyopati

Kanser ilişkili

8 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.*Trombotik Trombositopenik Purpura**

Trombotik trombositopenik purpura ateş, MAHA, trombositopeni, böbrek fonksiyon bozukluğu ve santral sinir sistemi tutulumu ile seyreden ve klinik olarak HÜS benzeri hastalıktır. Von Willebrand faktör (vWF) multimerik yapısının boyutunu küçülten enzimin (ADAMTS13) herediter eksikliği sonucu konjenital; bu enzime karşı antikor gelişmesi sonucu kazanılmış TTP görülür. Herediter TTP erken çocukluk döneminde, kazanılmış TTP adolesan veya erişkinlerde daha sık görülmektedir. Toplumda kazanılmış TTP prevalansı, herediter TTP'ye göre daha fazladır. ADAMTS13 enzimi vWF multimerik

yapılarını küçük parçalar haline getirirerek, trombosit adezyon ve agregasyonunu azaltarak tromboz oluşumunu engeller. HÜS’de ADAMTS13 enzim düzeyi genellikle normaldir.

Konjenital TTP, *Upshaw-Schulman* sendromu olarak da adlandırılmaktadır. Vakaların %75’i doğum sonrası erken dönemde, %25 ise dört yaşa kadar bulgu vermektedir. Nadiren erişkin dönemde tanı alan vakalar da bulunmaktadır. Yenidoğan sarılığı, hemolitik anemi (şistosit + , Coombs -), trombositopeni, ateş, hemoglobinüri’ye bağlı böbrek yetmezliği bulguları ile tanı konur. Bu klinik bulgular tedavi ile gerilese de, tekrarlar. Akut TTP genellikle idiyopattiktir; diğer etiyolojik nedenler ilaçlar, enfeksiyonlar, cerrahi işlemler, kolajen doku hastalıklarıdır. Yenidoğan döneminden sonra daha geç başlangıçlı vakalarda, klinik bulgular genellikle enfeksiyonlar ile tetiklenmektedir. Özellikle kronik immün trombositopeni veya Evans sendromu ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Akut veya uzun dönem tedavide taze donmuş plazma (TDP) replasmanı uygulanmaktadır. 10-15 cc/kg miktarında TDP ile akut atak baskılır; 24 saat içinde hemoliz azalır, birkaç günde trombosit sayısı artar. Atağın ağırlığına göre TDP tedavisinin devamına karar verilir. Tedavisiz vakaların üçte birinde iskemik olaylar görülebilir. Hemiparezi, hemipleji, afazi, konvülsiyon, koma, zihinsel yetersizlik, davranış bozukluğu, epilepsi, sensörinöral işitme kaybı gelişebilir. Uzun dönem koruyucu olarak 10 ml/kg TDP 2-4 hafta arayla verilebilir. Koruyucu TDP tedavisi almayanların yarısında adolesan veya erişkin dönemde kronik böbrek yetmezliği gelişebilir. Tedavi alanında özellikle rekombinan ADAMTS13 enzim üretim çalışmaları halen yürütülmektedir.

Kazanılmış TTP, sıklıkla sekiz yaştan sonra görülmektedir. Tanı anında en sık klinik bulgular kanama ve nörolojik bulgulardır. İzlemede ateş tabloya eşlik eder. İdiyopatik veya altta yatan otoimmün hastalığa bağlı (SLE, AFAS) gelişebilir. Tedavide plazmaferez, glukokortikoidler, ritüksimab, immün baskılayıcı ilaçlar kullanılmaktadır. Plazmaferez antikorun ortadan kaldırılmasına ve ADAMTS13 enzim düzeyinin yükselmesine olanak sağlar; hastaların %50-80’inde etkilidir. Trombositopeni ve MAHA bulguları ile plazma değişim tedavisi başlanmalıdır; diğer bulguların olmaması tedaviyi geciktirmemelidir. İlk basamak olarak plazma değişimi yapılmakta olup, dirençli hastalarda ise ritüksimab daha fazla kullanılmaktadır. Plazma değişimine dirençli, ekülizumab’tan fayda gören hastalar bildirilmiştir. Henüz ülkemizde kullanım onayı

olmayan Kaplasizumab (anti-VWF insan immünoglobulini) tedavisi çok büyük VWF multimerler ile trombosit etkileşimini engelleyerek akut TTP atığında etkili bulunmuştur. Remisyonda ölçülen ADAMTS13 aktivitesi düşük ve inhibitör antikor düzeyi yüksek ise relaps riski fazladır. Çocuklardaki relaps hızı, vaka sayısındaki azlık nedeniyle bilinmemektedir.

Hemolitik Üremik Sendrom

Hemolitik üremik sendrom intravasküler hemoliz, trombositopeni ve akut böbrek yetmezliği ile seyreden TMA'dır. Shiga toksin üreten *Escherichia coli* (STEC) gastroenteriti ile gelişen tipik HÜS, aşırı kompleman aktivasyonu sonucu gelişen atipik HÜS (aHÜS) veya altta yatan hastalığa bağlı görülen sekonder HÜS olarak sınıflandırılır. Atipik HÜS kompleman aktivasyonunda bozulmaya yol açan mutasyonlar veya otoantikörler sonucu oluşur. Tipik HÜS'lü hastaların %30-50'sinde kompleman defekti eşlik etmeden diaçilgliserol kinaz aktivitesinde bozulma, kobalamin C eksikliği veya plazminojen eksikliği bulunmaktadır. Sekonder HÜS ise otoimmünite, transplantasyon, kanser, enfeksiyon, sitotoksik ilaç veya gebelik sonucu tetiklenebilmektedir. Tipik, atipik veya sekonder HÜS'ün ortak bulguları endotelial hasar, intravasküler hemoliz, prokoagülasyona yol açan trombositlerin aktivasyonu ve doku hasarıdır.

Kapiller tromboz ve iskemik nekroz en sık böbreklerde görülmekle birlikte bağırsak, santral sinir sistemi de etkilenebilir. Sıklıkla bebeklerde ve küçük yaştaki çocuklarda görülür. Yıllık insidansı 1/100.000'dir. Kanlı ishal başladıktan birkaç gün sonra sonra HÜS gelişir. Başlıca Shiga veya Shiga-like toksin (Stx) üreten *Escherichia coli* O157:H7 olmak üzere, *Shigella*, *Salmonella* ve *Campylobacter* de HÜS'e yol açabilir. Stx ribosomal RNA'yı hedefler, protein sentezini azaltır ve hücrenin apoptozuna yol açar. Özellikle renal mikrovasküler endotelial hücreler bu toksine daha hassastırlar. Bazı pnömokok suşları da eritrosit ve renal glomerüler hücrelerin antijenik yapısını değiştirerek, kompleman fiksasyonuna ve sonuçta HÜS'e yol açabilir. *Influenza A* virüsü de pnömokoklar gibi HÜS'e yol açabilirler. Anemi ve trombositopeni TTP hastalarına göre daha hafiftir. Kanama genellikle görülmez. Hastalarda akut böbrek yetmezliği, oligüri, hipertansiyon, proteinüri gelişir. Üremiye bağlı mental durum değişiklikleri görülebilir. Nadiren fokal nörolojik bulgu da görülebilir. Tedavi destekleyicidir; erken dönemde sıvı replasmanı renal hasarı

azaltabilir. Oligürük veya anürük dönemde hemodiyaliz uygulanır. Hemoliz şiddetli olduğunda anemi için eritrosit transfüzyonu uygulanır. Kanama riski düşük olduğundan, trombosit süspansiyon desteğinden mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Özellikle pnömokok ilişkili HÜS'te plazma içeren tedavilerin hemolizi ağırlaştırması nedeniyle, eritrosit veya trombosit süspansiyonları yıkanarak verilmelidir. Pnömokok ilişkili HÜS'te TDP, glukokortikoid gibi tedavilerin faydası gösterilmemiştir. Bazı STEC-HÜS vakalarında, kompleman sistemi defektleri de patogeneizde bulunması nedeniyle ekülizumab kısmen fayda sağlayabilir, ancak cevap oranı oldukça düşüktür. Plazma infüzyonu ve plazmaferез santral sinir sistemi bulguları olan ağır HÜS hastalarında kullanılabilir. Antitrombosit, antikoagülan veya antifibrinolitikler kanamaya yol açabileceğinden kontrendikedir. Antibiyotik tedavisi potansiyel olarak tokisini artırabileceği için verilmemelidir. HÜS çocuk hastaların %5'inde ölüm, %10'unda ise kronik böbrek yetmezliğine yol açmaktadır.

Atipik HÜS (aHÜS)

Hemolitik üremik sendrom olan hastaların %10'unda kanlı ishal görülme-yip, aHÜS olarak sınıflandırılmaktadır. İnsidansı bilinmemektedir. Hastaların %75'i ilk atağı 2 yaş altında yaşar, 6 ay altında görülen HÜS vakalarının çoğu aHÜS'tür. Atipik HÜS ailesel olabileceği gibi sporadik olarak da görülebilir. Hastaların yarısında relaps görülür ve 1/3'ünde uzun dönem diyaliz gereke-bilmektedir. Kompleman yolağındaki düzenleyici proteinlerin eksikliği aHÜS gelişiminin ana nedenidir. Faktör H, membran kofaktör protein (MCP), fak-tör I en sık etkilenen proteinlerdir. Bu proteinlere karşı gelişen antikorlar ise sporadik aHÜS'e yol açmaktadır. Kompleman aktivasyonuna karşı endotel hücrelerin savunması bozulur ve membran atak kompleks aktive olarak endo-telyal hücre hasarına yol açar. Subendotelyal matriks açığa çıkar ve trombüs oluşur. Mekanik hemolitik anemi, trombositopeni, renal yetmezlik görülür-ken yaklaşık %20 hastada ekstrarenal tutulum olabilir. Tanı için Shigatoxin HÜS kriterleri olmamalı ve ADAMTS13 aktivitesi >%10 olmalıdır. Ayırıcı tanıda yer alan diğer hastalıkların olmadığı da gösterilmelidir. İlk basamak tedavi olarak ekülizumab (Rekombinant C5 monoklonal Ig; anti-C5) uygu-lanır. Plazma tedavisi eritrosit parçalanmasını azaltabilir, trombosit sayısını artırabilir fakat böbreklerdeki vaskülopati üzerine etkisi düşüktür.

Dissemine İntravasküler Koagülasyon

Trombotik mikroanjiyopatilerden biri olan dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) pıhtılaşma faktörleri, trombosit ve antikoagülan proteinlerin tüketilmesi ile ortaya çıkan koagülopatidir. Yaygın intravasküler fibrin pıhtısına bağlı doku iskemisi-nekrozu, kanama eğilimi ve MAHA ile seyreder. Sepsis, travma, sistemik inflamatuvar sendrom gibi hipoksi, asidoz, doku nekrozu, şok, endotelial hasar oluşturan tüm hastalıklara ikincil DİK oluşur. Sitokinler aracılı endotel fonksiyonunun bozulması tromboza eğilim yaratır, mikrovasküler tromboz ve prokoagülan (Faktör V, VIII, protrombin, fibrinojen) ve antikoagülanların (Protein C, S, ATIII) tüketimine yol açar. Hemostatik sistemin bozulması sonucu ağır kanamalar olduğu gibi, sadece trombozlarla veya hem kanama hem de tromboz birlikteliği ile seyredebilir.

Ciltte peteşi, purpura, ekimoz, girişim yerlerinden kanama; ilerleyen vakalarda cilt infarkt ve nekrozuna yol açabilir. Diş eti, ağız içi veya burundan, trakeal aspirattan veya gastrointestinal mukozal kanamalar görülebilir. Anemi ve trombositopeniye ait klinik ve laboratuvar bulguları ile organ disfonksiyonuna, kapiller kaçağa ve şoka ilerleyebilir. Subklinik DİK, laboratuvar testlerinin bozulduğu ancak klinik bulguların olmadığı tablodur.

Prokoagülan faktörlerin tüketilmesine bağlı protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ve trombin zamanı (TT) uzar; fibrinojen seviyesi ve trombosit sayısı düşerken, fibrin yıkım ürünleri (D-dimer) artar. Protein C, S, antitrombin (AT) III düzeyleri belirgin azalır. Periferik kan yaymasında parçalanmış eritrositler, şistositler, helmet şeklinde eritrositler görülür. Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Topluluğu (ISTH) DİK skoru yaygın olarak kullanılmaktadır (Tablo II). DİK ile uyumlu kabul edilen altta yatan hastalığı olanlarda toplam skoru 5 ve üzerinde ise klinik DİK olarak kabul edilmektedir.

Tablo II. Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Topluluğu Dissemine İntravasküler Koagülasyon (DİK) skoru*

	0 puan	1 puan	2 puan
Trombosit sayısı	$>100 \times 10^9/L$	$<100 \times 10^9/L$	$<50 \times 10^9/L$
Fibrin yıkım ürünlerinde artış	Artış yok	Orta düzey artış	İleri düzey artış
Uzamış PT	<3 sn	3 - 6 sn	>6 sn
Fibrinojen	>100 mg/dl	<100 mg/dl	

*8 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.

Kanamalı hastalarda trombosit süspansiyonu, TDP, kriyopresipitat ile replasman tedavisi uygulanır. Trombosit sayısı $>50 \times 10^9/L$, fibrinojen düzeyi >150 mg/dl olmalıdır. DİK tedavisinde heparin sıklıkla kullanılmazken; tromboemboli, kronik DİK, purpura fulminans veya akral iskemisi olan hastalarda tedavi edici düzeyde heparin tedavisi gereklidir. Protein C konsantresi veya rekombinant faktör VIIa tedavisinin kullanımı ile ilgili yeterli kanıt bulunmamaktadır. Antifibrinolitik tedavi, travma ilişkili DİK hastalarında kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Alwan F, Vendramin C, Liesner R, et al. Characterization and treatment of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2019; 133: 1644-1651.
2. Devarajan P. Hemolytic-Uremic Syndrome. In: Kliegman RM, St Geme JW, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM (eds.). *Nelson Textbook of Pediatrics* (21st ed). Philadelphia: Elsevier, 2019; 2732-2735.
3. Jokiranta TS. HUS and atypical HUS. *Blood*. 2017; 129: 2847-2856.
4. Joly BS, Coppo P, Veyradier A. Pediatric thrombotic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol*. 2018; 101: 425-434.
5. Rajagopal R, Thachil J, Monagle P. Disseminated intravascular coagulation in paediatrics. *Arch Dis Child*. 2017; 102: 187-193.
6. Scott JP, Raffini JL. Disseminated Intravascular Coagulation. In: Kliegman RM, St Geme JW, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM (eds.). *Nelson Textbook of Pediatrics* (21st ed). Philadelphia: Elsevier, 2019; 2608-2609.
7. Talarico V, Aloe M, Monzani A, Miniero R, Bona G. Hemolytic uremic syndrome in children. *Minerva Pediatr*. 2016; 68: 441-455.
8. Wilson DB. Acquired Platelet Defects. In: Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look TA, Fisher DE, Lux S (eds). *Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood* (8th ed). Philadelphia: Elsevier, 2015; 1092-1102.

TALASEMİLER

Dr. Şule ÜNAL CANGÜL*, Dr. Fatma GÜMRÜK*

Hemoglobin (Hb) 64.400 dalton ağırlığında hem ve globinden oluşan bir tetramerdir. Hem ve globin eritrosit öncüllerinde ayrı ayrı yapılar ve sonra birleşerek Hb'i oluşturur. Hem grubu ile globin zincirleri birbirlerine kovalent bağlarla bağlanır. Hem, dört pirol halkası ve bir demir atomunun birleşmesinden meydana gelir. İnsan hemoglobinlerinin her biri bir çift "alfa-benzeri" ve bir çift "beta-benzeri" globin polipeptidinden oluşan bir tetramerdir (Tablo I). Hayatın yaklaşık 3-4. ayından itibaren majör Hb olan HbA, 2 alfa globin ve 2 beta globinden oluşan bir tetramerdir.

Hayatın önemli bir kısmında majör Hb tipi HbA olduğundan iki en sık talasemi formu alfa ve beta talasemilerdir. Delta, gama, epsilon ve zeta globin genlerini ilgilendiren talasemiler nadirdir ve sıklıkla fetal dönem ve yenidoğan dönemi dışında bulgu vermezler.

Tablo I. İnsanda embriyonik, fetal ve erişkin dönemde bulunan farklı hemoglobinler*

İsim	Dönem	Formül	Erişkin miktarları
Hb Gower I	Embriyonik Hb	$\zeta_2 \epsilon_2$	-
Hb Gower II	Embriyonik Hb	$\alpha_2 \epsilon_2$	-
Hb Portland	Embriyonik Hb	$\zeta_2 \gamma_2$	-
HbF	Fetal Hb	$\alpha_2 \gamma_2$	%1'den az
HbA	Erişkin Hb	$\alpha_2 \beta_2$	%96
HbA2	Erişkin Hb	$\alpha_2 \delta_2$	%2.5-3.5

* 19 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.

* Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı, Ankara.

EPİDEMİYOLOJİ

Talasemi, Yunanca “thalassa”, yani deniz kelimesinden gelmektedir. Talasemi en sık hemoglobinopatidir ve dünya popülasyonunun %5’inin en az bir talasemi varyant alelini taşıdığı tahmin edilmektedir. Talasemiler sıklıkla otozomal resesif kalıtım şekli göstermekle beraber, nadir dominant kalıtım gösteren talasemiler de bulunmaktadır.

Alfa talasemiler

Alfa talasemiler özellikle Güney Çin, Malezya ve Tayland’da daha sık olarak görülmektedir. Daha hafif formlarına Afrika kökenlilerde de rastlanır. Asyalılarda alfa talasemi-1 taşıyıcılık (yani $\alpha\alpha$ /-- şeklinde 2 alfa globin gen delesyonunun cis pozisyonunda bulunması) daha fazla bulunduğundan bu popülasyonlarda hidrops fetalis riski daha yüksektir.

Beta talasemiler

En sık olarak Akdeniz bölgesinde görülmekle beraber ekvator ve ekvatora yakın olan Asya ve Afrika bölgelerinde de rastlanmaktadır. Orak hücreli anemi ve eritrosit glukoz 6 fosfat dehidrogenaz (G6PD) enzim eksikliğinde olduğu gibi, talasemiler de malaryanın bir zamanlar endemik olduğu bölgelerde yaygın olarak görülmektedirler. β talasemi taşıyıcıları sıtmaya karşı normal bireylerden daha dirençlidirler ve malarya enfeksiyonu bu taşıyıcılarda daha hafif bir klinik seyir göstermektedir. Akdeniz ülkeleri, Arabistan yarımadası, Ortadoğu ülkeleri, Afrika’nın batısı, İran, Pakistan, Afganistan, Hindistan ve Güneydoğu Asya’da yaklaşık 150 milyon kişinin bu hastalığı taşıdığı sanılmaktadır. Günümüzde göçler ve kitlesel etkileşimler nedeniyle β talasemiye yalnız bu bölgelerdeki bireylerde değil, dünyanın her yerinde rastlanılabilmektedir. Ülkemizde beta talasemi taşıyıcılık sıklığı %2.1 olup, bu oran Akdeniz bölgesindeki illerde %13'lere kadar yükselmektedir.

PATOFİZYOLOJİ

Talasemiler, alfa globin/beta globin dengesinin bozulduğu bir grup hastalıktır. Bu dengenin bozulmasının nedeni bir ya da daha fazla globin geninin üretimindeki azalmadır. Azalan globin zinciri geriye kalan tetramer yapamamış

globinlerin eritrosit öncülleri içinde çökelerek yıkılmasına (inefektif eritropoez) ya da dolaşımda yıkılmasına (hemoliz) neden olur. Bunun sonucunda hastalarda değişken derecelerde anemi ve ekstramedüller hematopoez izlenir.

Beta talasemiler sıklıkla nokta mutasyonlarla seyrederken, alfa talasemiler daha çok delesyonel mutasyonlarla seyreder. Beta talasemilerde mutasyon, “*missense*” bir mutasyon ise sıklıkla bu durum β^+ adı verilen azalmış beta globin zincir sentezine neden olurken; “*nonsense*” mutasyonlarda ise β^0 , yani hiç beta globin sentezinin olmadığı bir fenotip oluşur.

Alfa talasemilerde delesyona uğrayan alfa globin geni sayısına göre 4 klinik sendrom tanımlanmıştır

1. Sessiz alfa taşıyıcılığı (alfa talasemi-2) $\alpha\alpha/\alpha-$
2. Ağır alfa taşıyıcılığı veya alfa talasemi-1 $\alpha\alpha/--$ ya da $\alpha-/ \alpha-$
3. HbH hastalığı $\alpha-/--$
4. Hidrops fetalis $--/--$

KLİNİK BULGULAR

Beta talasemiler

İki beta globin geninden birisi mutasyonu taşıyorsa bu bireylere β talasemi taşıyıcı ya da talasemi minör adı verilir. Beta talasemi taşıyıcıları genellikle klinik olarak asemptomatiklerdir. İki beta globin geninde de mutasyon olan bireyler beta talasemi homozigotudur. Beta globin geninde homozigot talasemi mutasyonuna sahip bireyler talasemi majör ya da talasemi intermedia fenotipine sahip olurlar. Ancak hastaların talasemi majör ya da talasemi intermedia ayrımlarının mutasyona bakarak yapılması önerilmez. Aynı homozigot β^0 mutasyonuna sahip bir birey talasemi majör, diğeri talasemi intermedia olarak seyredebilir. Bunun sebebi, eşlik eden ek genetik faktörlerdir. Hastanın eşlik eden bir alfa globin gen delesyonu varsa alfa-beta globin arasındaki denge azalacağından daha hafif bir klinik ortaya çıkabilir. Aynı zamanda hastada ek olarak HbF modifiye edici gen polimorfizmleri varsa hastalık daha hafif seyredebilir. Bu nedenle talasemi majör ve intermedia ayrımının klinik olarak yapılması önerilir. Buna göre hasta ilk kan transfüzyonunu 2 yaşından

önce almışsa, hayatını devam ettirmek için 3-4 haftada bir kan transfüzyonuna gereksinim duyuyorsa bu hastalara talasemi majör hastası, zaman zaman (gebelik, enfeksiyon, cerrahi gibi durumlarda) kan alması gereken ve ilk kan gereksinimi 2 yaşından sonra gelişmiş olgulara da talasemi intermedia hasta denilmesi genel kabul edilen görüştür.

Beta talasemilerin en ağır formu *talasemi majör* olup, ilk kez 1925 yılında Dr. Cooley tarafından tanımlanmıştır. Hastalık, bu nedenle Cooley anemisi adı ile de anılmaktadır. Doğumda normal olan bu bebeklerde genellikle hayatın 3. ayından sonra anemi belirir ve hemoglobin düzeyleri çoğunda ilk altı ay ile bir yıl arasında transfüzyon gerektirecek düzeylere iner. Talasemi majörlü hastalar aileleri tarafından çok değişik klinik yakınmalar ile getirilebilirler. Bunlar solukluk, emmeme, emerken çabuk yorulma, sarılık, karında şişlik şeklinde olabilir. Klinikte sıklıkla saptanan bulgular ise anemi ya da hepatosplenomegalidir. Hastalığın klinik seyri, hastanın uygun transfüzyon ve demir (Fe) şelasyon tedavisi alıp almamasına bağlıdır. Yeterli transfüzyon almayan hastalarda hepatosplenomegalinin ağırlaşması ve ekstramedüller hematopoeze bağlı olarak yüz değişiklikleri görülür. Bu yüz değişiklikleri arasında burun kökünde basıklık, sulkus anemikus, maksillaların belirginleşmesi ve mongoloid yüz görünümü sayılabilir. Bu kemik değişiklikleri; kafa, uzun kemik ve parmaklarda karakteristik radyolojik bulgular ile birliktedir. Diploe mesafelerinde genişleme, fırçalaşma, uzun kemiklerde ve el parmaklarında trabekülasyonda artma karakteristik radyolojik bulgulardır. Ayrıca yetersiz kan transfüzyonu uygulanması durumunda hastalarda büyüme geriliği de sık olarak görülür. Yeterli şelasyon almayan hastalarda, demirin özellikle kalp, karaciğer ve endokrinolojik organlarda birikmesi sonucunda hemosiderozis komplikasyonları görülür.

Artmış eritroid aktiviteye bağlı olarak folik asit eksikliği sık olarak meydana gelmektedir. Kemik iliği genişlemesine bağlı uzun kemik kortekslerindeki incelmeden dolayı kendiliğinden oluşan kırıklar görülebilir. Maksiller kemikteki deformitelere bağlı olarak diş problemleri ile ısırma ve çiğneme bozuklukları görülebilir. Ekstramedüller hematopoetik dokuların lokalizasyonlarına bağlı olarak nörolojik bulgular da görülebilmektedir. Splenomegaliye ikincil olarak gelişen hipersplenizm nedeniyle trombositopeni ve lökopeni gelişirse, buna bağlı enfeksiyonlara yatkınlık ve kanama problemleri izlenebilir. Trom-

bositopeni olmaksızın epistaksis de olabilmektedir. Epistaksis ve hemostatik diğer problemler, karaciğer fonksiyonlarındaki bozulmaya bağlı olarak gelişir ve daha çok koagülasyon faktörleri sentez bozukluğu sonucu oluşur. Omuz ve diz eklemi gibi eklemlerde ödem, artropati, sinovit, artralji ve kas zayıflığı olabilir, bunlar genellikle hemosiderozise bağlı olarak gelişir. Böbreklerde renal tübüler dilatasyona bağlı büyüme, orta derecede proteinüri ve mikroskopik hematüri, interstisyel nefrit, demir depolanmasına bağlı olarak meydana gelebilir. Sıklıkla ikinci dekatta, hastalarda safra taşları oluşabilir. Pubertal gelişmenin gecikmesi veya olmaması, diabetes mellitus, adrenal yetmezlik, tiroid ve paratiroid fonksiyon bozuklukları da nadir değildir. Hastalarda görülen bu endokrinolojik komplikasyonlar da demir birikimi ile ilişkilidir. Talasemi majörlü hastalarda en sık ölüm nedeni ise kardiyak demir birikimine bağlı kalp yetmezliğidir. Transfüzyon alan bu hastalarda, yeterli demir şelasyonu tedavisi verilmemesi halinde, hayatın ikinci on yılında kardiyak hemosiderozis sonucu kardiyak problemler başlar. Bu durumlar aritmi ve dirençli kalp yetmezliği sonucunda hastanın kaybedilmesine neden olabilir. Yine talasemi majörlü hastalarda yeterli şelasyon almamaları durumunda demir birikimine bağlı olarak siroz izlenebilir. Hastalardan 1992 yılından önce kan transfüzyonu almış olanlarda hepatit C ilişkili siroz da görülebilir.

Öte yandan *talasemi intermedia* 'lı hastalarda klinik daha hafif seyirlidir. Bilinen bazı hafif mutasyon tiplerinin homozigotluğu veya hafif ve ağır moleküler defektlerin çift heterozigotluğu orta bir klinik seyir ile karakterize olabilirler. Aneminin derecesi hipersplenizm, enfeksiyon varlığı veya folat eksikliği gibi nedenlerle ağırlaşmakta ve çok değişkenlik göstermektedir. Genellikle kan transfüzyon gereksinimi yoktur. Kan transfüzyon gereksinimi olmaksızın hemoglobin düzeyi 7 gram/dl veya üzerindedir. Bazı talasemi intermedia'lı hastalar normal büyüme, gelişme ve seksüel olgunlaşma göstererek erişkin yaşa kadar ulaştıkları halde, bazı hastalarda osteoporoz, kemik kırıkları, artrit, masif splenomegali ve hipersplenizm gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir. Toraks, kranium, vertebra, pelvis gibi yerlerden kaynaklanan ekstremiteler hematopoez alanları sonucu bası komplikasyonları gelişebilmektedir. Yüz değişikliklerine bağlı çene deformiteleri, ısırma ve çiğneme problemleri görülebilmektedir. Safra taşları da yaşamın ikinci on yılında daha sık ortaya çıkmaktadır. Geç ergenlik döneminde ve daha sonraki dönemlerde transfüzyon almayan hastalarda bacak ülserleri görülebilmektedir. Parvovirüs veya

diğer enfeksiyonlara bağlı aplastik krizler olabilmekte ve buna bağlı olarak da hayatı tehdit eden anemi görülebilmektedir. Sekonder hipersplenizm gözlenen hastalarda splenektomi sonrasında anemilerinin derecesinde düzelme olup, bu hastaların kan transfüzyon gereksinimleri ortadan kalkabilmektedir. Talasemi intermedialı hastalarda, talasemi majörlü hastalara göre daha fazla sıklıkta olmak üzere pulmoner hipertansiyon ve artmış tromboz riski bulunmaktadır. Talasemi intermedialı hastalarda ortaya çıkabilecek komplikasyonlar, talasemi majördeki gibi Hb seviyesini normal düzeylerde idame ettirip endojen eritropoezi baskılayacak şekilde planlanan transfüzyon programları ile önlenmektedir. Transfüzyon almasa ya da daha az sıklıkta gereksinimi olsa da talasemi intermedialı hastalar da demir birikimi açısından risk altındadır. Bunun nedeni talasemi intermedialı hastalarda demirin bağırsaktan emiliminin artmasıdır. Talasemi majörlü hastalarda, demir birikiminin sebebi transfüzyona ikincildir ve demir daha çok makrofajlarda birikir. Ancak talasemi intermedialı hastalardaki demir birikiminin temel mekanizması bağırsaktan demir emiliminin artmasıdır ve demir daha çok hepatositlerde birikir. Bu nedenle talasemi intermedialı hastalarda hepatositlerde demir birikimine bağlı olarak siroz ve hepatoselüler karsinom görülme riski, talasemi majör hastalarına göre daha yüksektir ve son yıllarda talasemi intermedialı hastaların da transfüzyon alıp almama durumuna bakılmaksızın demir birikimi açısından izlenmesi ve gerektiğinde demirin şelate edilmesi son derece önemsenmektedir.

Alfa talasemiler

Sessiz (hafif) alfa taşıyıcılığı veya alfa talasemi-2

Dört alfa geninden birinde parsiyel veya tama yakın delesyon veya fonksiyonel bozukluk vardır ($\alpha\alpha/\alpha-$). Bu bireyler, genellikle klinik ve hematolojik olarak tamamen normaldirler. HbH'li hastaların aile incelemesi sırasında tespit edilirler.

Ağır alfa taşıyıcılığı veya alfa talasemi-1

İki alfa geninde parsiyel veya tama yakın delesyon veya fonksiyonel bozukluk vardır $\alpha\alpha/--$ ya da $\alpha-/ \alpha-$. Beta talasemi taşıyıcılarında görülen hematolojik bulgulara benzer bulgular gözlenir. MCV düşük, RBC ise sıklıkla yüksektir. Buna karşın HbA2 düzeyleri normal veya normalden düşüktür.

HbH hastalığı

Dört alfa geninden üçünde parsiyel veya tam delesyon veya fonksiyonel bozukluk vardır. Klinik seyirleri genellikle hafiftir ve orta veya hafif derecede hemolitik anemi ile karakterizedir. Tanı daha çok çocukluk çağı dışında konmaktadır. Klinikte yalnızca splenomegali gözlenebilir. Enfeksiyonlar hastaların anemisini ağırlaştırabilir veya enfeksiyonlar sırasında sarılık gözlenebilir.

Hidrops fetalis

Dört alfa geninin dördünde de tam veya kısmi delesyon veya fonksiyon kaybı Hb Barts'a bağlı hidrops fetalise neden olur. Hb Barts'ın oksijene olan afinitesinin çok yüksek olması nedeniyle fetüsler genellikle hipoksiye bağlı ölü doğar veya doğumdan sonraki birkaç saat içinde kalp yetmezliğinden kaybedilirler.

LABORATUVAR BULGULARI

Beta talasemiler

1. Sessiz taşıyıcı: Hematolojik olarak normal
2. Talasemi minör (taşıyıcı, heterozigot): Hafif hipokrom mikrositer anemi
3. Talasemi intermedia (hasta, homozigot): Düzenli transfüzyon ihtiyacı fazla olmayan
4. Talasemi majör (hasta, homozigot): Transfüzyona bağımlı

Sessiz taşıyıcılar, en sık olarak -101 gibi promotor bölgede mutasyonları olan bireylerdir. Tam kan sayımları, HbA2 düzeyleri ve periferik kan yaymaları normaldir. Evlilik öncesi taramalarda bu gruptaki bireyler yakalanamaz.

Beta talasemi taşıyıcılığı (BTT), iki farklı şekilde olabilir.

1. Yüksek A2 ile olan β talasemi taşıyıcılığı: En sık görülen tiptir, HbA2 : %3.5-8, HbF: %1-5 arasındadır. β^+ taşıyıcılarda MCV ve MCH β^0 'a göre daha yüksektir.
2. Yüksek A2, yüksek F ile olan β talasemi taşıyıcılığı. Farklı bir varyanttır. Hem A2 hem de Hb F (%5-20) yüksektir. β gen delesyonu varken, δ ve γ genleri sağlamdır.

Beta talasemi taşıyıcılarında, eritrositoz ($RBC > 5 \times 10^{12}/L$) ve mikrositozun olması, RDW'nin normal saptanması (anizositoz olmaması) ayırıcı tanıda önemlidir. Beta talasemi taşıyıcı tanısı koyarken; demir eksikliği anemisi, alfa talasemi taşıyıcılığı ve kronik hastalık anemisinden ayırıcı tanı yapılması gerekmektedir. Tablo II'de sık görülen hipokrom mikrositer anemilerin ayırıcı tanısı özetlenmiştir.

Tablo II. Sık görülen hipokrom mikrositer anemilerin ayırıcı tanısı*

	Demir eksikliği anemisi	Beta talasemi taşıyıcı	Kronik Hastalık anemisi
Hemoglobin	Düşük	>9	Düşük
Eritrosit sayısı	Düşük	Artmış	Düşük
MCV	Düşük	Düşük	Normal (%70)/ Düşük (%30)
RDW	Artmış	Normal	Normal /Yüksek
Serum demiri	Düşük	Normal	Düşük
Total demir bağlama kapasitesi	Artmış	Normal	Düşük
Serum ferritin	Düşük	Normal	Normal/Artmış
Kemik iliği demiri	Yok/Düşük	Normal	Artmış

MCV: "Mean Corpuscular Volume", Ortalama Eritrosit Hacmi; RDW: "Red Cell Distribution Width", Eritrosim Dağılım Genişliği. *19 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.

Beta talasemi intermedia, hemoglobin, eritrosit sayısı ve eritrosit indekslerinde (MCV, MCH, MCHC) azalma, RDW'de artış izlenir. Periferik kan yaymasında; eritrositlerde ağır hipokromi, mikrositoz, anizositoz, poikilositoz, hedef hücreleri, polikromazi, basofilik noktanama ve normoblastlar görülür. Retikülosit düzeyinde hafif artış (% 2-4) izlenebilir. Hemoglobin elektroforezinde Hb A azalır (%10-20), Hb F (%70-80) ve Hb A2 artar. Anne ve babada beta talasemi taşıyıcılığının gösterilmesi tanıya yardımcıdır. Anne baba sessiz taşıyıcı ise anne babanın taşıyıcılığını göstermede tam kan sayımı ve hemoglobin elektroforezi yeterli olmaz ve moleküler tanı gerekebilir.

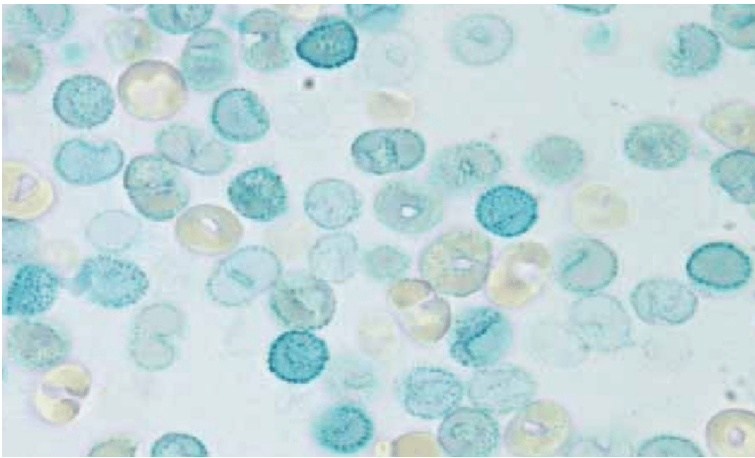
Beta talasemi majör, beta talasemi intermedia ile aynıdır. Ancak hemoglobin elektroforezinde de genellikle HbA sentezi daha az ya da hiç yok ve HbF total hemoglobinin %80'inden fazladır.

Alfa talasemiler

Sessiz (hafif) alfa taşıyıcılığı (alfa talasemi-2), yenidoğan döneminde kordon kanında %2-5 oranında Hb Barts' tespit edilir. Bu da ilk üç aydan sonra kaybolur. Yenidoğan dönemi dışında bu bireylerin tespiti ancak in-vitro Hb zincir sentezi ya da moleküler testlerin yapılması ile mümkün olur.

Ağır alfa taşıyıcılığı veya alfa talasemi-1, beta talasemi taşıyıcılarında görülen hematolojik bulgulara benzer bulgular gözlenir. MCV düşük, RBC ise sıklıkla yüksektir. Buna karşın HbA2 düzeyleri normal veya normalden düşüktür. Periferik kan yaymasında eritrositlerde hipokromi, mikrositoz, anizositoz, poikilositoz, polikromazi ve bazofilik noktanın varlığı vardır. Yenidoğan döneminde, %5-10 oranında Hb Bart's vardır. Hb Bart's daha sonra kaybolur, altı aydan sonra görülmez. In vitro Hb zincir sentezi ve DNA çalışmaları ile kesin tanı konur.

HbH hastalığı, Hb'leri 8-10 g/dl arasındadır ve periferik kan yaymalarında eritrositlerde hipokromi, mikrositoz, anizositoz, poikilositoz, polikromazi ve hedef hücreleri vardır. Eritrositlerin parlak kretil mavisi ile inkübe edilmesi sonucu eritrositlerde inklüzyonlar görülür (**Şekil 1**). Yenidoğan döneminde Hb elektroforezinde %20-40 oranında Hb Bart's tespit edilir. Daha sonra Hb Barts'ın yerini %5-30 oranında HbH alır. In vitro Hb zincir sentezinde α zincir sentezinde azalma görülmesiyle ve DNA çalışmaları ile kesin tanı konur. Miyeloproliferatif ve miyelodisplastik hastalıklara ikincil olarak edinsel HbH hastalığı da tanımlanmıştır.



Şekil 1. Hb H inklüzyonları (Parlak kretil mavisi) (18 numaralı kaynaktan alınmıştır)

TEDAVİ

β -Talasemiler

Beta talasemi majörde tedavi başlıca eritrosit transfüzyonu, demir şelasyon tedavisi, splenektomi, komplikasyonların izlem ve tedavisi ve hematopoetik kök hücre naklinden oluşmaktadır. Hastalara folik asit desteği başlanması önerilir.

Eritrosit Transfüzyonu

Talasemi majörde transfüzyonlarla amaçlanan aneminin düzeltilmesi, normal aktivite ve büyümenin sağlanması, ekstramedüller hematopoez ve yüz-kemik değişikliklerinin önlenmesidir. Transfüzyonlar 3-4 haftada bir düzenli olarak tekrarlanır. Transfüzyon rejimine kadar erken başlatılır ve hastalar ne kadar az anemik kalırlarsa, talasemiye özgü olan yüz değişiklikleri de o kadar az gelişir. Yüz değişiklikleri gelişen hastalar yeterince transfüzyon almamış olan hastalardır.

Talasemi majörlü hastalarda transfüzyon öncesi hedeflenen hemoglobin değerine göre farklı transfüzyon uygulamaları bulunmaktadır. Sıklıkla önerilen transfüzyon, transfüzyon öncesi hemoglobin değerinin 9 g/dl'nin üzerinde ve ortalama transfüzyon sonrası 12 g/dl'ye yükseltilecek şekilde yapılmasıdır. Bu şekilde transfüzyon alan hastalarda hepatosplenomegali, kemik deformiteleri daha az görülür ve intestinal demir emilimi azalır, ek olarak anemiye bağlı kardiyak yüklenme önlenmiş olur.

Talasemili hastalara yeterince kan transfüzyonu uygulanıp, uygulanmadığı iki transfüzyon arasındaki Hb düşüş hızı ile kontrol edilebilmektedir. Splenektomili hastalarda bu düşüş 1 g/dl/hafta, splenektomisiz hastalarda ise 1.5/g/dl/hafta düzeylerindedir. Hb düşüşü bu düzeylerden daha fazla ise eritrosit alloimmünizasyon, hipersplenizm, transfüze edilen kanın eski olması gibi faktörler akla gelmelidir. Transfüzyonlarla verilen lökositlere bağlı gelişebilen transfüzyon reaksiyonlarının önlenmesi için transfüzyon işlemi sırasında lökositleri tutan filtrelerin kullanılması önerilmektedir, bu filtreler lökositlerin %99.6'sını tutacak etkinliktedir.

Kronik transfüzyon uygulanmasına bağlı talasemi majörlü hastalarda allosensitizasyon gelişebilmektedir. Bu nedenle, transfüzyon programları öncesinde

hastaların ABO, Rh, Kell, Kidd, Duffy gruplar belirlenmeli ve ABO, Rh, Kell uygun (alt grup uygun) transfüzyon yapılmalıdır. Hastalar transfüzyon ilişkili viral enfeksiyonlar açısından 6-12 ayda bir izlenmelidir.

Öte yandan talasemi intermedialı hastalarda transfüzyon gereksinimi daha az olmaktadır. Talasemi intermedia hastalarında kan transfüzyonu endikasyonları

- a. Büyüme ve gelişmede duraklama
- b. Yüz kemiklerinde değişiklikler
- c. Hipersplenizm
- d. Ekstramedüler hematopoez
- e. Bacak ülserleri
- f. Patolojik kırıklar
- g. Kardiyak komplikasyonlar, pulmoner hipertansiyon
- h. Enfeksiyon ve gebelik dönemleri
- i. Egzersiz kapasitesinde azalma

Splenektomi

Yeterli transfüzyon almamış hastalarda, 8-9 yaş civarında hipersplenizm gelişmektedir. Hastaların yıllık transfüzyon ihtiyacı 200 ml/kg/yıl'ı geçtiği zaman splenektomi önerilmektedir. Splenektomi 5-6 yaştan önce önerilmemekte ve splenektomili hastalarda pnömokok sepsisi olasılığı nedeniyle splenektomiden en az 3-4 hafta önce polivalan pnömokok aşısı ve daha sonra yaşam boyu profilaktik penisilin önerilmektedir. Splenektomi sonrası özellikle talasemi intermedialı hastalarda olmak üzere artmış trombosit sayısına bağlı gelişebilecek tromboembolik komplikasyonları önlemek amacı ile trombositozlu vakalara aspirin verilmesi önerilmektedir. Splenektomi sonrası görülebilecek önemli ve hayatı tehdit edici diğer bir komplikasyon ise pulmoner hipertansiyondur. Bu nedenlerle splenektomi endikasyonu konulurken dikkatli davranılmalıdır.

Şelasyon tedavisi

Talasemi majörlü hastalarda eritrosit transfüzyonları ve artmış intestinal demir emilimi nedeniyle demir birikimi olmaktadır. Bir ünite eritrosit süspansiyonu, yaklaşık 200 mg demir içerir. İnsan fizyolojisinde demir homeostazı

bağırsak emilimi düzeyinde olmaktadır ve fizyolojik bir itirah mekanizması bulunmamaktadır. Bu nedenlerle talasemili hastalarda dokularda demir birikimi izlenmektedir. Hastalar özellikle karaciğer, kalp ve endokrin organlar başta olmak üzere demir yüklenmesi geliştirirler. Bu dokularda biriken demir oksijen radikallerinin oluşmasına neden olarak doku hasarlanması ve organ yetmezliklerine yol açar. Yeterli şelasyon alamayan hastalarda demir birikimine bağlı kardiyak problemler hastaların hayatlarının ikinci dekadında erken kaybedilmesine neden olur. Bu nedenlerle talasemi hastalarının tedavisinde eritrosit transfüzyonu ve demir şelasyonu tedavinin iki önemli basamağını oluşturur. Demir şelasyonuna, 20 transfüzyon sonrasında ve/veya serum ferritin 1000 ng/ml düzeyine ulaştığında başlanır.

Demir şelasyon tedavilerine iki yaşından önce başlanılmaz. Hastalarda demir birikimini izlemek için kullanılan başlıca yöntemler serum ferritin, karaciğer biyopsisi, karaciğer T2 ağırlıklı sekanslı (T2*) ya da R2*Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve kalp T2 ağırlıklı MRG ve SQUID (“*Superconducting Quantum Interference Device*”) dir. Serum ferritin ölçümleri total vücut demirini ve karaciğer demirini yansıtmada yeterli olmakla beraber; kardiyak demir birikimini yansıtmaz. Öte yandan karaciğerde demir birikimi fazla olan bir hastada düşük ya da yüksek kardiyak demir birikimi izlenebilir. Kalpte demir birikimi sıklıkla 10 yaşından sonra gelişmeye başlar, ancak daha küçük yaşlarda kalp demir birikimi olan hastalar da vardır. Ayrıca serum ferritini bir akuz faz belirteci olması nedeniyle enfeksiyon günlerinde yapılan ölçümlerde yüksek sonuçlar vermekte ve yanıltıcı olmaktadır. Serum ferritin incelemesi, hemen her merkezde yapılabilmesi nedeniyle yaygın bir kullanım alanına sahiptir. Ancak hastalardaki anlık serum ferritin değişimlerine göre değil, seri ölçümlere bakılarak tedavi planlamaları yapılmalıdır. Karaciğer biyopsisinde kuru demir ağırlığının ölçülmesi altın standard yöntem olmakla beraber invazif olması nedeniyle tekrarlanan ölçümler sıklıkla yapılamamaktadır. SQUID ise pahalı bir yöntem olup, dünyada sadece birkaç merkezde bulunmaktadır. Bu nedenle hastalarda kalp ve karaciğerde demir birikimini tespit ve takip etmede günümüzde sıklıkla ve güvenle kullanılan yöntem karaciğer T2* ya da R2* MRG ve kalp T2*MRG’dır. Kardiyak T2* değerinin 20 ms’den küçük olması durumunda kardiyak fonksiyonlarda bozulma (aritmi, ejeksiyon fraksiyonunda azalma) izlendiğinden 20 ms kalp demir birikimini göstermede kullanılan önemli bir eşik değerdir. Hastaların serum ferritini ile üç ayda bir,

MRG ile yılda bir demir birikimi takibi yapılmalıdır. Kalp demir birikimi fazla olan hastalarda izlem altı ayda bir sıklıkta yapılabilir.

Demir birikimi ile ilişkili komplikasyonlardan kaçınmak için serum ferritin düzeylerinin şelasyon ile 500 – 1.000 ng/ml seviyelerinde sürdürülmesi hedeflenmelidir.

İdeal demir şelatörünün, Fe^{+3} afinitesi ve özgüllüğü yüksek, metabolizması yavaş, şelasyon etkinliği yüksek, doku penetrasyonu iyi olmalı, demirin geri salınımına izin vermemeli, negatif demir dengesini sağlamalı, sadece aşırı demiri uzaklaştırırken, demir bağımlı enzim sistemleriyle etkileşmemeli ve toksik olmamalıdır. Dünyada ve ülkemizde ruhsatlı olarak üç demir şelatörü kullanılmaktadır. Bunlar desferrioksamin (DFO), deferipon (DFP) ve deferasirox'dur.

Kemik iliği transplantasyonu

İlk kez 1982 yılında talasemide kemik iliği transplantasyonu başarı ile yapılmış ve bu hastalıkta kemik iliği transplantasyonunun yolu açılmıştır. 1990'ların başlarında Lucarelli grubu 450'den fazla talasemili hastayı içeren geniş bir seride; Klas I olgularda (düzenli şelasyon uygulanan, hepatomegali ve karaciğerde fibrozis olmayan) diğer olgulara göre çok daha yüksek başarı olduğunu göstermiştir (%90'larda sağkalım). Yine *Lucarelli* grubu tarafından yapılan 16 yaş üzerindeki erişkin talasemik hastalarda da uygun vericilerden yapılan kemik iliği transplantasyonunun başarılı olduğu rapor edilmiştir. Günümüzde sıklıkla önerilen talasemi majörlü hastalarda transplantasyonun 16 yaşından önce yapılmış olmasıdır. Ancak transplantasyon rejimlerinin iyileşmesiyle erişkin nakillerinde de güzel sonuçlar bildirilmektedir.

Hematopoetik kök hücre nakli talasemi majörlü hastalar için günümüzdeki en yaygın kullanılan küratif tedavi seçeneğidir. HLA tam uygun kardeş vericisi mevcut hastalarda, ciddi komplikasyonlar gelişmeden kemik iliği nakli erken dönemde yapılırsa sonuçlar yüz güldürücüdür. Transplantasyon için en uygun verici HLA uygun kardeş olup, kök hücre kaynağı olarak kemik iliği tercih edilir.

Gen tedavisi

Günümüzde gen tedavisi uygulanmış az sayıda talasemi hastası olmakla beraber gen tedavisinin uzun dönem sonuçları henüz bulunmamaktadır. Gen te-

davisi uygulanacak hastalara öncesinde miyeloablasyon yapılması hastaların buna bağlı infertilite gibi uzun dönem komplikasyonlara ve ayrıca gen tedavisinin potansiyel kanser risklerine sahip olması nedeniyle henüz yaygın değildir. *Bluebird Bio* Faz I-II çalışmalarında 22 transfüzyona bağımlı talasemi hastasına gen tedavisi uygulanmış ve 26 aylık takip sonuçları yakın zamanda bildirilmiştir. Hastaların kök hücreleri pleriksafor ile uyarıldıktan sonra toplanmış ve sonrasında ex-vivo olarak lentivirus aracılığıyla beta globin gen transdüksiyonu gerçekleştirilmiştir. Sonrasında bu hücreler tek busulfan içeren miyeloablative rejim sonrasında tekrar infüze edilmiştir.

Bu hastalardan β^0/β^0 genotipindeki dokuz bireyde yıllık transfüzyon gereksinimi %75 oranında azalmıştır. Sonrasında 2017’de sunulan Faz III sonuçlarında vektör kopya sayılarında ve HB düzeylerinde daha fazla iyileşme olduğu bildirilmiştir.

Luspatersept ve sotatersept

İntramedüller hemoliz ve inefektif eritropoez sonucu GDF11 üretiminde artış olur. GDF11 bir “*transforming growth factor β ligand*” olup eritroid öncüllerin farklılaşmasını engeller. Bu da inefektif eritropoezi daha fazla artırırken anemiye daha da kötüleştirir. GDF11’e bağlanma prensibine dayanan yeni tedavi stratejileri ile daha efektif bir eritropoez sağlanabilir. Bu amaçla faz çalışmalarında kullanılan luspatersept (ACE-536) ve sotatersept (ACE-011) isimli iki molekül bulunmaktadır. Luspatersept, GDF11’in reseptörüne bağlanmasını önler. Her üç haftada bir subkütan olarak uygulanması önerilmektedir. Talasemi majör grubunda Faz II çalışması sonuçlarına göre hastaların %83’ünün kan transfüzyonu gereksiniminde %33’ten fazla azalma izlenmiştir. Öte yandan transfüzyona bağımlı olmayan talasemi grubunda ise hastaların %78’inde Hb düzeylerinde 1 g/dl’den, %56’sında 1.5 g/dl’den fazla artış izlenmiştir. Luspatersept Faz III çalışmasında da (*BELIEVE çalışması*) sonuçlar benzerdir.

Alfa talasemiler

HbH hastalarının folik asit desteği dışında tedavi alması genellikle gerekmez. Bir grup HbH hastası transfüzyona bağımlı olmayan talasemi grubunda olup gebelik, enfeksiyon gibi dönemlerde transfüzyon gereksinimi gelişir. Çok az bir grup HbH hastası ise (özellikle non-delesyonel alfa globin mutasyonları

olan hastalar) transfüzyona bağımlı olabilir. Dünyada Hb Barts hastası olan ve intrauterin transfüzyonlar ve postnatal hematopoetik kök hücre nakli ile yaşamayı başarmış az sayıda hasta da bulunmaktadır.

ERADİKASYON VE PRENATAL TANI

Ülkemizde evlilik öncesi tarama ile evlenecek çiftlerde her iki eşin beta talasemi taşıyıcı olma ve hasta çocuk sahibi olma riskini belirleme amacıyla 2000’li ilk yarısından bu yana taramalar yapılmaktadır. Ayrıca 2018 yılı itibariyle evlilik öncesi tarama tüm resmi nikahla evlenen çiftleri kapsayacak şekilde genişletilmiştir. İlk kez 1975 yılında gebeliğin 18-22 haftaları arasında fetal kan örneği alınarak in vitro hemoglobin zincir sentezi ile α/β globin oranı bakılarak prenatal tanı konulmuştur. Ancak, günümüzde DNA analiz yöntemleri ile fetal koryon villüs örneklerinden DNA izole edilerek β -talasemi mutasyonları incelenmektedir. Bu yöntemin avantajı, gebeliğin 10-11. haftalarında uygulanabilir olmasıdır.

KAYNAKLAR

1. Altay Ç. The Frequency and Distribution Pattern of β -thalassemia Mutations in Turkey. Turk J Haematol. 2002; 19: 309-315.
2. Aydinok Y, Porter JB, Piga A, et al. Prevalence and distribution of iron overload in patients with transfusion-dependent anemias differs across geographic regions: results from the CORDELIA study. Eur J Haematol. 2015; 95: 244-253.
3. Beksac MS, Gumruk F, Gurgey A, et al. Prenatal diagnosis of hemoglobinopathies in Hacettepe University, Turkey. Pediatr Hematol Oncol. 2011; 28: 51-55.
4. Borgna-Pignatti C, Meloni A, Guerrini G, et al. Myocardial iron overload in thalassaemia majör. How early to check? Br J Haematol. 2014; 164: 579-585.
5. Cappellini MD, Cohen A, Porter J, Taher A, Viprakasit V. Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia (TDT, 3rd ed.). Nicosia, Cyprus: Thalassaemia International Federation; 2014.
6. Cappellini MD, Viprakasit V, Taher AT, and BELIEVE Investigators. A Phase 3 Trial of Luspatercept in Patients with Transfusion-Dependent β -Thalassemia. N Engl J Med. 2020; 382: 1219-1231.
7. Davis BA, Porter JB. Long-term outcome of continuous 24-hour deferoxamine infusion via indwelling intravenous catheters in high-risk beta-thalassemia. Blood. 2000; 95: 1229-1236.

8. Kulaç İ, Ünal Ş, Gümrük F. Brilliant cresyl blue staining for screening hemoglobin H disease: Reticulocyte smear. *Turk J Haematol.* 2009; 26: 45.
9. Pennell DJ, Berdoukas V, Karagiorga M, et al. Randomized controlled trial of deferiprone or deferoxamine in beta-thalassemia major patients with asymptomatic myocardial siderosis. *Blood.* 2006; 107: 3738-3744.
10. Pennell DJ, Porter JB, Cappellini MD, et al. Deferasirox for up to 3 years leads to continued improvement of myocardial T2* in patients with β -thalassemia major. *Haematologica.* 2012; 97: 842-848.
11. Pennell DJ, Udelson JE, Arai AE, et al. American Heart Association Committee on Heart Failure and Transplantation of the Council on Clinical Cardiology and Council on Cardiovascular Radiology and Imaging. Cardiovascular function and treatment in β -thalassemia major: a consensus statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2013; 128: 281-308.
12. Piga AG, Tartaglione I, Gamberini R, et al. Luspatercept increases hemoglobin, decreases transfusion burden and improves iron overload in adults with beta-thalassemia. *Blood.* 2016; 128: 851.
13. Rivella S. β -thalassemias: paradigmatic diseases for scientific discoveries and development of innovative therapies. *Haematologica.* 2015; 100: 418-430.
14. Songdej D, Babbs C, Higgs DR; BHFS International Consortium. An international registry of survivors with Hb Bart's hydrops fetalis syndrome. *Blood.* 2017; 129: 1251-1259.
15. Taher A, Musallam K, Cappellini MD. Guidelines for the Management of Non Transfusion Dependent Thalassemia (NTDT), Vol 2. Nicosia, Cyprus; Thalassaemia International Federation; 2017.
16. Taher AT, Cappellini MD. How I manage medical complications of β -thalassemia in adults. *Blood.* 2018; 132: 1781-1791.
17. Taher AT, Musallam KM, Karimi M, et al. Overview on practices in thalassemia intermedia management aiming for lowering complication rates across a region of endemicity: the optimal care study. *Blood.* 2010; 115: 1886-1892.
18. Taher AT, Saliba AN. Iron overload in thalassemia: different organs at different rates. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2017; 2017: 265-271.
19. Taher AT, Weatherall DJ, Cappellini MD. Thalassaemia. *Lancet.* 2018; 391: 155-167.
20. Thompson AA, Walters MC, Kwiatkowski J, et al. Gene therapy in patients with transfusion-dependent β -thalassemia. *N Engl J Med.* 2018; 378: 1479-1493.
21. Vitrano A, Calvaruso G, Lai E, et al. The era of comparable life expectancy between thalassaemia major and intermedia: is it time to revisit the major-intermedia dichotomy? *Br J Haematol.* 2017; 176: 124-130.
22. Weatherall DJ. The definition and epidemiology of non-transfusion-dependent thalassemia. *Blood Rev.* 2012; 26: 3-6.

ORAK HÜCRE HASTALIĞI

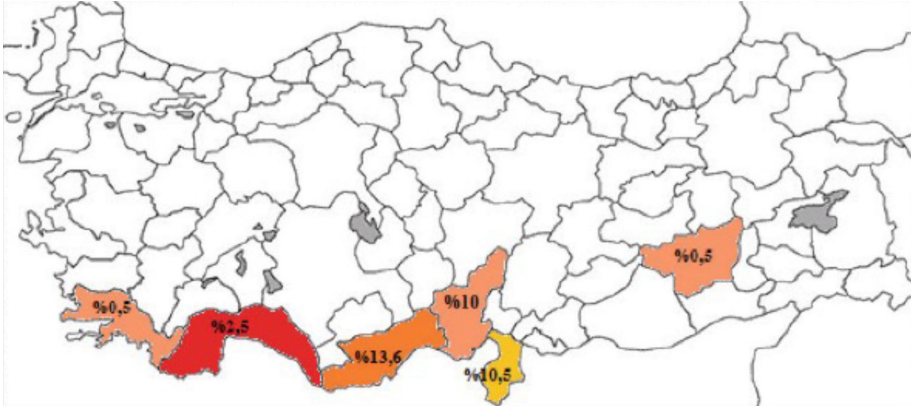
Dr. Şule ÜNAL CANGÜL*, Dr. Fatma GÜMRÜK*

Orak hücre hastalığı (OHH); otozomal resesif kalıtılan bir grup hastalık olup, bunlar arasında orak hücre mutasyonunun homozigot olarak bulunduğu orak hücreli anemi (OHA) ve orak hücre mutasyonu ile beraber diğer beta globin geninde başka bir mutasyonun bulunduğu bileşik heterozigot durumları (örneğin S β talasemi gibi) ifade eder. Hemogloblin S (HbS) 'in homozigot olarak kalıtıldığı OHA, OHH'nin en sık şeklidir. Orak hücre hastalığı olan bireylerde hastalığın temel bulguları vazo-oklüzif krizler ve hemolitik anemi olmakla beraber, hastalık çoklu organları tutan sistemik bir hastalıktır.

Epidemiyoloji

Orak hücre hastalığı, özellikle Afrika'lı ya da Arap kökenli bireylerde daha sık görülmektedir. Tüm dünyada 3.100.000 OHH'li birey, 43.000.000 ise orak hücre taşıyıcısı olduğu bilinmektedir. Her yıl 176.000 hasta OHH ile ilişkili komplikasyonlar nedeniyle kaybedilmektedir. En sık gen frekansı Batı Afrika'da olup her 3-4 kişide 1'dir. Hastalık ABD'de Afrika kökenli Amerikalılarda sıktır. Öte yandan tüm dünyada gelişmiş ülkelerde taşıyıcılık oranları göçlerin de etkisiyle artmaktadır. Ülkemizde ise OHA hastaları en çok Adana, Hatay, Mersin'de yaşamaktadır. Türkiye genelinde OHA'nın sık görüldüğü illerdeki HbS taşıyıcılık hızları Şekil 1'de gösterilmiştir. Ülkemizdeki toplam OHA'lı hasta sayısı yaklaşık 1.200 kadardır. Dr. Çiğdem Altay, 2002 yılında son 40 yılda yapılan anormal hemoglobin çalışmalarını derleyerek ülkemizde en sık hemoglobinopatinin Hb S olduğunu, sonrasında sırasıyla Hb D, Hb E ve Hb O olarak görüldüğünü göstermiştir.

* Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı, Ankara.



Şekil 1. Ülkemizde HbS taşıyıcılık hızları (1 ve 3 numaralı kaynaktan alınmıştır)

Patofizyoloji

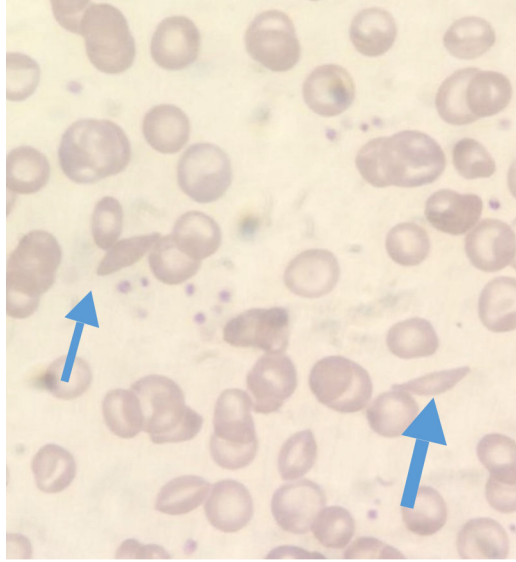
Orak hücre hastası bireylerde klinik bulgulardan sorumlu başlıca dört mekanizma bulunmaktadır. Bu mekanizmalar;

1. HbS polimerizasyonu
2. Vazo-oklüzyon
3. Hemoliz ilişkili endotelial disfonksiyon
4. İnflamasyon

HbS Polimerizasyonu

Hemoglobin A normal bireylerde en çok bulunan hemoglobin türü olup, 2 alfa ve 2 beta globinden oluşan bir tetramerdir. Normal hemoglobin, eritrosit içinde çözünürdür, polimerizasyon göstermez. Hemoglobin S ise beta globin geninin 6. pozisyonundaki nokta mutasyon sonucunda hidrofilik olan glutamik asidin (GAG), hidrofobik olan valin (GTG) ile yer değiştirmesi neticesinde oluşur. Hemoglobin S, deoksijenize olduğunda çözünürlüğü düşüktür. Deoksijenize olan HbS'in polimerizasyonu sonucunda OHH'li bireylerde eritrositler orak şeklini alır (Şekil 2), deformabiliteleri azalarak daha rijid olurlar. Bu rijid eritrositlerin kapillerleri tıkaması sonucunda bu hastalarda vazooklüzif krizler görülür. Ayrıca rijid olan bu eritrositler hemolize uğramaya da daha

yatkındır. Normal eritrositlerin ömrü 120 gün kadarken, orak eritrositlerinin 10-20 gündür.



Şekil 2. Periferik kan yaymasında orak şeklinde eritrositler

Vazo-oklüzyon

Vazo-oklüzyon, hastalarda görülen en sık yakınma olan ağrılı krizlerin temel nedenidir ve sadece rijid eritrositlerin kapillerleri tıkamasıyla ilişkili değildir. Orak hücre hastası bireylerde orak hücreli eritrositler, endotel, nötrofil ve trombositlerin birbirlerine adhezyon kapasitesi artmıştır. Bu endotel yüzeyindeki P-selektin, E-selektin, VCAM1 ve ICAM1 gibi adhezyon moleküllerinin artışı ile ilişkilidir.

Hemoliz ilişkili endotelial disfonksiyon

Endojen nitrik oksid (NO), endotelial L-arjininden NO sentetaz aracılığıyla sentezlenir ve cGMP'yi artırarak vazodilatasyona yol açar. Orak hücreli anemide açığa çıkan serbest plazma hemoglobini NO'ya bağlanarak NO düzeylerinde azalmaya neden olur. NO'yu azaltan diğer mekanizmalar inflamasyon nedeniyle oluşan reaktif oksijen türlerinin NO'ya bağlanması ve hemoliz

sonucu hücrelerden açığa çıkan arjinazın, NO sentezi substratı olan arjinini azaltmasıdır. NO depleasyonu, hastalarda görülen pulmoner hipertansiyon, pri-apizm, bacak ülserleri, inme ve renal yetmezlik gelişiminin patogenezinde rol oynar.

İnflamasyon

Vazo-oklüzyon, iskemi reperfüzyon hasarına katkıda bulunur. Hemoliz sonucu ortaya çıkan “*erythrocyte damage-associated molecular patterns*” (eDAMPs) steril inflamasyonu ve oksidatif stresi tetikler ve redoks dengesini bozar. Hem ve onun okside formu olan hemin, güçlü *Toll-Like Receptor 4* (TLR4) agonistleridir ve OHA’lı bireylerde proinflamatuvar ve prokoagülan durumu uyarırlar. Bunun sonucunda lökositler, trombositler, endotelial hücreler aktive olur. Doku faktörü, uyarılır, proinflamatuvar sitokinler artar, NO depleasyonu ve reaktif oksijen türlerinin oluşumunu tetikler. Proinflamatuvar durum sonucunda endotele lökosit ve trombositlerin adhezyon özellikleri artar.

Klinik bulgular

Orak hücreli anemisi olan bireylerde en sık hastaneye başvuru yakınması vazo-oklüzif krizlerdir (ağrılı krizler). Hastalığın klinik bulguları bireyler arasında çok fazla değişkenlik gösterir. Komplikasyonlar bakımından özellikle SS ve S β^0 hastalar, SC ve S β^+ olan hastalara göre daha hafif klinik seyir gösterir. Bunun tek istisnası retinopati olup, bu komplikasyon özellikle HbSC olan hastalarda daha sık olarak izlenir.

Hastalığın akut komplikasyonları, enfeksiyonlar, vazo-oklüzif krizler ve ağır anemidir. Ağır anemi, splenik sekestrasyon, aplastik kriz ya da hiperhemolize bağlı olarak görülebilir. Diğer taraftan kronik komplikasyonlar, ağrı, anemi, nörolojik defisitler, renal yetmezlik, hipertansiyon, osteoporoz, kemikte avasküler nekroz, kardiyomiyopati, safra taşı, demir birikimine bağlı karaciğer toksisitesi, gecikmiş puberte, kronik bacak ülserleri, proliferatif retinopatidir.

Vazo-oklüzif krizler (ağrılı krizler)

Hastalar arasında ağrılı krizlerin sıklığı ve şiddeti değişkenlik gösterir. Ağrılı krizler soğuk, yoğun egzersiz, yüksek irtifalarda karşılaşılan hipoksi, düşük

nem, dehidratasyon, stres, alkol, menstürasyon ile tetiklenebilir. Ancak pek çok krizde ise aşık bir tetikleyici faktör izlenmez. Ağrılı krizler altı aydan itibaren görülmeye başlanır ve hastaların üçte biri 1 yaşına, üçte ikisi 2 yaşına, %90'ı 6 yaşına geldiğinde ağrılı kriz geçirme öyküsüne sahiptir. Ağrı bölgeleri, sırt, göğüs, ekstremiteler ya da karın olabilir. Küçük çocuklarda en sık ağrı bölgesi, eller ve ayaklar olup daktilit olarak isimlendirilir. Ağrının değerlendirilmesinde altın standart hastanın ifadesidir ve akut ağrıya acil durum olarak analjezik tedavi ile geciktirilmeden müdahale edilmelidir. Hastaya plasebo tedaviler asla yapılmamalıdır. Ağrıların çoğunun sağaltımı hasta ya da ailesi tarafından evde yapılmaktadır. Orak hücreli anemili hastalarda gelişen bazı diğer komplikasyonlar akut ağrı ile ortaya çıkabilir. Bu durumlar akut göğüs sendromu, kolesistit, akut papiller nekroz, geç hemolitik transfüzyon reaksiyonu, akut splenik ya da hepatik sekestrasyon krizleri, opiat çekilme sendromu, osteomyelit, artrit, avasküler nekroz, derin ven trombozu ya da pulmoner tromboembolidir.

Enfeksiyonlar

Orak hücreli anemisi olan hastalarda enfeksiyonlar başlıca morbidite ve mortalite nedenidir. Artmış enfeksiyonların nedenleri arasında fonksiyonel hiposplenizm, asplenizm, azalmış doku perfüzyonu, opsonizasyon defekti ve IgM'den IgG'ye geçişte azalma sayılabilir. Hastaların hemen tamamında 2-4 yaş arasında splenik enfarktalarla bağlı fonksiyonel asplenizm gelişir ve hastalar kapsüllü mikroorganizmalarla ağır enfeksiyonlar için risk altındadırlar. Öte yandan viral enfeksiyonlar (*H1N1 influenza*, *Zika virüs*, *parvovirus B19 gibi*) OHA'lı hastalarda daha ağır seyredebilir. Ülkemizde artık endemik olmamakla birlikte, dünya çapında malarya da OHA'lı hastalarda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir.

Kapsüllü organizmalarla (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*) ağır enfeksiyonlar; bakteriyemi, menenjit şeklinde karşımıza çıkabilir. Öte yandan *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* ve *Salmonella* türleri ile bakteriyemi de OHA'lı hastalarda sık olarak izlenebilir. Pnömoni/akut göğüs sendromu gelişen hastalarda *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* ve *Legionella*, solunum yolu virüsleri, *S. pneumoniae* ve *H. influenza* sorumlu etken olabilir.

Enfeksiyonlar önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olduğundan OHA'lı hastaların pnömokok ve *H. influenza* açısından aşılması ve profilaktik penisilin uygulanması hasta izleminin önemli bir parçasını oluşturmaktadır.

Anemi

Orak hücreli anemisi olan hastalarda kronik kompanse bir hemolitik anemi görülüp, zaman zaman bu anemi akut olarak derinleşebilir. Hemogloblin düzeylerindeki akut düşüşler, aplastik kriz, splenik sekestrasyon krizi ve hiperhemolitik krizle ilgili olarak gelişebilir. Kronik kompanse hemolitik anemi, orak hücrelerinin yaşam sürelerinin normal eritrositlere göre (120 gün) belirgin olarak kısalması ile ilgilidir (17 gün).

Aplastik krizler

Aplastik krizler, hemoglobinde ani düşme, retikülositopeni ve kemik iliğinde eritropoezde ani durma ile karakterizedir. Sıklıkla neden parvovirus B19 enfeksiyonudur. Parvovirus B19 enfeksiyonunun proliferen eritroid progenitörlere afinitesi vardır ve bu nedenle kalıtsal hemolitik anemisi olan hastalar parvovirus B19 enfeksiyonu geçirdiklerinde aplastik krize girebilirler. Benzer şekilde, ancak daha nadir olarak *Streptococcus pneumoniae*, *Salmonella* ve EBV enfeksiyonları sonrasında da bu hastalarda geçici aplazi bildirilmiştir. Aplastik krize giren hastaların retikülosit düzeyleri, tipik olarak 2-14 gün içinde yeniden eritropoezin başlaması sonucunda yükselir.

Dalakta sekestrasyon krizleri

Dalakta orak hücrelerin vazooklüzyonu sonucunda, eritrositlerin dalakta göllenmesi ve buna bağlı ani gelişen masif splenomegali ve ani başlangıçlı derin anemi görülür. Hastalarda hipovolemik şok ve ölüm izlenebilir. Dalakta sekestrasyon krizleri tipik olarak, tekrarlayan dalak enfarktları sonucunda henüz fibrozis ve otosplenektomi gelişmemiş hastalarda görülür. Tanısı bilinmeyen OHA'lı hastaların önemli bir kısmı dalak sekestrasyon krizi meydana geldiğinde tanı alır. Sekestrasyon krizlerinde mortalite %10-15'ler kadar yüksek olarak bildirilmiştir ve hastaların bir kısmı transfüzyon almak için daha hastaneye başvurmadan ani hipovolemik şok nedeniyle evde kaybedilir.

Sekestrasyon krizi geliştiren bireylerin yaklaşık yarısında sekestrasyon krizi tekrarlar. Bu nedenle ilk sekestrasyon krizinden sonra tekrarlamasını önlemek amacıyla splenektomi önerilir.

Hiperhemolitik kriz

Hiperhemolitik kriz, hemoliz miktarında artış ile beraber anemide kötüleşmeyi ifade eder. Geçirilen enfeksiyonlar, alınan ilaçlar hiperhemolitik krizi artırabilir.

Nörolojik komplikasyonlar

Nörolojik komplikasyonlar, OHA'lı hastalarda kendini iskemik ya da hemorajik inme şeklinde gösterebilir. Önleyici tedbirler alınmazsa, OHA'lı hastaların %11'i 20 yaşına gelmeden, %25'i 45 yaşına gelmeden inme geliştirir. İskemik inmeler çocukluk ve ergenlikte, hemorajik inmeler erişkinlerde daha sık olarak izlenir. Bunların dışında geçici iskemik atak (TİA) ve sessiz serebral enfarktılar da OHA'lı hastalarda görülebilir. Genel popülasyona göre, OHA'lı hastalarda nöbet ve epilepsi-2-3 kat daha fazla olarak görülür.

Pulmoner komplikasyonlar

Pulmoner arteriyel sirkülasyonda oksijen daha az bulunduğunda oraklaşma daha kolaydır. Bu hastalarda akut göğüs sendromu, astım, pulmoner fibrozis, tromboembolik olaylar ve pulmoner hipertansiyon daha sık olarak görülür.

Akut göğüs sendromu tanısı, ateş, göğüs ağrısı, hipoksemi, hışıltı, öksürük ya da solunum sıkıntısı olan hastada akciğer grafisinde yeni gelişen bir pulmoner infiltrasyon saptanması durumunda konulur. Orak hücreli anemi hastası olan bireylerin yaklaşık yarısında hayatlarının bir döneminde akut göğüs sendromu gelişir ve hastaneye yatışların ve mortalitenin de önemli nedenlerinden biridir. Patofizyolojisi sıklıkla multifaktöriyeldir ve enfeksiyon, vazooklüzyon, hiperventilasyon, atelektazi, tromboz ve yağ embolizmi gibi pek çok neden yer alır.

Sağlıklı popülasyona göre, OHA'lı bireylerde astım ve havayolu hiperreaktivitesi daha sık olarak izlenir. Öyküsünde akut göğüs sendromu olan hastalarda, astım sıklığı daha da fazladır. Astımı olan OHA hastalarında, olmayanlara göre mortalite daha yüksek olarak bildirilmiştir.

Pulmoner hipertansiyon, hastaların %6-10'unda gelişir. Pulmoner hipertansiyon geliştiren hastalar tamamen asemptomatik olabileceği gibi, spesifik olmayan kronik dispne, göğüs ağrısı, azalmış egzersiz toleransı ile de başvurabilir. Hastalar, ergenlik döneminden itibaren triküspid regürjitasyon hızının transtorasik ekokardiyografi ile ölçülmesi ile (her 1-3 yılda bir) pulmoner hipertansiyon gelişimi açısından izlenmelidir.

Renal komplikasyonlar

Hastaların beşte birinde, hastalık sonunda böbrek yetmezliği gelişir. Böbrek bulguları, idrar konsantrasyon kabiliyetinde azalma sonucu gelişen hipostenüri, buna bağlı enürezis, ayrıca papiller enfarktlara bağlı ağrısız hematüri, albüminüri, hipertansiyon, renal enfarktlar, renal kolik, nefrojenik diabet insipidus, fokal segmental glomerüloskleroz, renal medüller karsinoma şeklinde kendini gösterebilir. Orak hücreli anemi hastası olan bireylerde, nefrotoksik ilaç maruziyetleri azaltılmaya çalışılmalı, steroid dışı anti-inflamatuar tedavilerin (NSAID) kronik kullanımı önlenmeli, hipertansiyon geliştiğinde diüretik dışı tedavilere başvurulmalıdır.

İskelet komplikasyonları

Bebeklerde ve çocuklarda daktilit, erişkinlerde ise osteoporoz ve/veya avasküler nekroz iskelet sistemini ilgilendiren, sık görülen komplikasyonlardır. Daktilit, özellikle bebeklerde görülmek üzere, en fazla dört yaşına kadar görülür. El ve ayaklardaki küçük kemiklerdeki vazo-oklüzif ağırlı şişliklerdir. Akut daktilit sırasında radyolojik olarak bir bulgu olmazken, tekrarlayan daktilit atakları sonucunda küçük kemiklerde yenik bir görünüm ortaya çıkar.

Osteoporoz, kronik hemolitik anemiyi kompanse etmek için artmış eritropoetik aktivite nedeniyle gelişir. Öte yandan femur ve humerus başı en fazla avasküler nekroz gelişen lokalizasyonlardır. Osteomyelit sıklığı da OHA hastalarında daha fazladır. Uzun kemiklerde, özellikle enfarkt bölgelerinin enfekte olması sonucunda osteomyelit görülür. Bu hastalarda, osteomyelite sık neden olan ajanlar, *Salmonella*, *Staphylococcus aureus*'dur. Bazı vakalarda, vazooklüzif krizlerle, osteomyeliti ayırt etmek güç olabilir. Kemik görüntülemeler ve mikrobiyolojik incelemeler (kültür) yapılması gerekebilir.

Kardiyak komplikasyonlar

Kardiyomiyopati, özellikle sol taraflı diyastolik disfonksiyon şeklinde kendini gösterir. Bu durum özellikle pulmoner hipertansiyonu olan vakalarda daha sık görülse de pulmoner hipertansiyon olmadan da gelişebilir. Miyokard enfarktüsü, diğer enfarktüs riskleri olmasa da OHA'lı bireylerde görülebilir. Yine OHA hastalarında kalp iletim anormallikleri (QT uzaması, ventriküler aritmiler, 1. derece AV bloklar) izlenebilir.

Hepatobiliyer komplikasyonlar

Akut iskemi, kolestaz, hepatik sekestrasyon krizleri, transfüzyonel demir birikimi, kronik hemolitik anemiye bağlı gelişen safra taşları, transfüzyonel hepatit C virüs bulaşları OHA'lı hastalarda gelişen hepatobiliyer komplikasyonlardan sorumlu olabilir. Günümüzde hepatit C bulaş riski 1990'dan sonra kan bankalarının rutin taramasına alınması nedeniyle son derece azalmıştır.

Bacak ülserleri

Ciltteki vazooklüzyonlar sonucunda bacak ülserleri görülebilir. Tam mekanizma bilinmese de, patofizyolojisinde kan akımının bozulması, endotelyal disfonksiyon, tromboz, inflamasyon ve yara iyileşmesinin bozulması yer alır. Bacak ülserleri daha çok 10 yaşından sonra ortaya çıkar ve erkeklerde daha sık görülür. Kendiliğinden gelişebileceği gibi travma sonrası da gelişebilir. Tipik olarak medial ya da lateral malleol çevresinde olup, bilateral de gelişebilir. Bacak ülserleri, OHA hastalarında enfekte olarak sistemik enfeksiyona, osteomyelite neden olabilir.

Retinopati

Retinal arter oklüzyonları ve iskemi sonucunda OHA hastası olan bireylerde retinopati de gelişebilir. Retinopati ergenlik döneminde başlayıp ilerler. Diğer OHA komplikasyonları homozigot SS hastalarında daha sık görülürken, proliferatif retinopati daha çok HbSC hastalarında görülür.

Priapizm

Priapizm, OHA hastası olan bireylerde görülebilen sık ve önemli bir komplikasyondur. Uzayan priapizm süresi olan ataklar erektil disfonksiyon gibi kalı-

cı hasarlara neden olabilir. Bu nedenle iki saatten uzun süren priapizm atakları medikal bir acil olarak kabul edilmelidir.

Venöz tromboembolizm

Orak hücreli anemi, koagülasyona yatkınlığa neden olan bir durumdur ve hastalar venöz tromboembolizm açısından risk altındadır.

Büyüme

Orak hücreli anemisi olan hastalarda büyümede gerilik ve gecikmiş puberte sık olarak izlenir. Özellikle vücut ağırlığındaki gerilik, boy gerilikten daha ön planda seyrederek.

Laboratuvar Bulguları ve Tanı

Hastaların hemoglobin düzeyleri sıklıkla 8-10 g/dl arasında olup, retikülosit yüzdeleri de %3-15 civarında seyrederek. Periferik kan yaymasında orak hücrelere ek olarak, polikromazi ve otosplenektomi nedeniyle *Howell-Jolly* cisimcikleri görülebilir. Eritrositler tipik olarak normokrom normositerdir. Retikülositlerin artması durumunda makrositoz izlenebilir. Olguların bir kısmında ise hafif bir lökositoz görülür. Hemolitik aneminin diğer bulguları olan indirekt hiperbilirubinemi ve LDH düzeylerinde yükselme izlenebilir. Eşlik eden alfa talasemisi olan bireylerde, kronik transfüzyon programında olan ya da hidroksiüre alan hastalarda anemi ve hemolitik anemi belirteçlerinde bozulma olmayabilir.

Fetal hemoglobin (HbF) düzeyleri OHA'lı hastalarda %1-8 arasında seyrederek ve HbF düzeyi daha yüksek olan hastalarda hastalığın bulguları daha hafif seyirli olur. Hidroksiüre tedavisi alan hastalarda HbF düzeyleri %15'in üzerindeki değerlerde seyredebilir.

Hastalık modifiye edici faktörler

Hastalığın patofizyolojisindeki temel belirleyici HbS polimerizasyonudur ve bu nedenle HbF miktarı eritrosit içindeki HbS konsantrasyonunu azaltarak HbS polimerizasyonunu azalttığından, klinik ve hematolojik bulguların şiddet-

tini belirleyen en önemli modülatördür. Orak hücreli anemisi olan hastalarda yüksek HbF ile daha az akut ağrılı kriz, daha az bacak ülserleri, daha az akut göğüs sendromu, kolelitiazis, uzamış sağ kalım arasında güçlü ilişkili bildirilmişken, HbF ile priapizm, renal bozukluk, serebrovasküler olay arasındaki ilişki ile ilgili sonuçlar daha çelişkilidir. Daha yüksek HbF düzeylerine sahip OHA'lı hastaların Hb düzeyleri de daha yüksektir.

HbS mutasyonu beş farklı HBB (Beta globin geni) gen ailesi haplotipi üzerinde bulunur. Bu haplotipler Afrika, Orta Asya ve Hindistan'dan köken almıştır. HbF düzeyleri bu farklı haplotiplerde değişkenlik gösterir. Buna göre HbF düzeyleri en yüksekten başlanmak üzere sırasıyla Arap-Hindu, Se al, Benin, Bantu olmak üzere değişmektedir. Aynı haplotip içinde de HbF düzeyleri değişkenlik göstermektedir. Daha yüksek HbF düzeyine sahip Arap-Hindu haplotipine sahip hastalarda hastalık daha hafif seyretmekte ve splenomegali ve osteonekroz daha sık görülmektedir.

S β talasemisi olan bireylerde ise hastalığın gidişatı belirleyen önemli bir faktör de eşlik eden beta globin mutasyonunun tipidir. Eğer β^0 mutasyon ise hastalık şiddeti artar.

Orak hücreli anemisi olan bireylerde alfa talasemi gen delesyonlarının eşlik etmesi de nadir bir durum değildir. Eşlik eden alfa talasemi delesyon varlığında intraselüler HbS konsantrasyonu azaldığından, HbS polimerizasyonu, hemoliz ve hastalığın şiddeti azalır. Orak hücreli anemiye, alfa talasemi delesyonu eşlik ederse hastaların Hb düzeyleri daha yüksek, MCV daha düşük, retikülosit, LDH, bilirubin düzeyleri daha düşük olur. Alfa talasemi delesyonunun eşlik ettiği orak hücreli anemilerde inme, sessiz enfarkt, akut göğüs sendromu, priapizm, bacak ülserleri, splenik sekestrasyon, kolelitiazis, renal disfonksiyon (albüminüri, glomerüler hiperfiltrasyon) riskleri daha düşüktür. Öte yandan alfa talasemi mutasyonu varlığında osteonekroz ve ağrılı kriz riski parodoksik gibi görünse de artmış olarak bildirilmiştir. Bunun nedeni alfa talasemi delesyonu varlığında Hb, MCV yüksekliğine bağlı olarak artmış olan kan viskozitesidir.

Önleme, takip ve tedavi

Aileye genetik danışmanlık verilmeli, sonraki gebelikler açısından riskler anlatılmalıdır.

Hastaların en sık enfeksiyonlar nedeniyle kaybedildiği düşünülecek olursa, bu amaçla önleyici tedbirlerin uygulanması da son derece önemlidir. Bu amaçla tüm hastaların polisakkarit kapsüllü mikroorganizmalar için aşılınması ve antibiyotik profilaksisi almaları gerekir. Orak hücreli anemisi olan çocuklar rutin aşı takvimine göre aşılanmalıdır. Ülkemizde rutin aşı takviminde olmayan *Nisseria meningitidis* ve İnfluenza aşıları da OHA hastası olan bireylerde uygulanmalıdır. Ayrıca OHA hastası olan çocuklara rutin aşılama programında olan 13 valanlı pnömokok konjüge aşısına (PCV13) ek olarak, iki yaşından sonra polisakkarid pnömokok aşısı (PPSV23) da yapılmalıdır. İki yaşındaki bu ilk PPSV23 aşısından 3-5 yıl sonra, PPSV23 aşısının tekrarlanması önerilmektedir.

Orak hücreli anemisi olan çocuklara profilaktik penisilin en az beş yaşına kadar verilmelidir. 3 ay-3 yaş arasındaki çocuklara penisilin V tedavisi ağızdan, 2 x 125 mg dozunda, üç yaşından sonra ise 2x250 mg dozunda olarak verilmelidir. Beş yaşından sonra penisilin profilaksisine devam eden merkezler vardır. Splenik disfonksiyonun ömür boyu devam ettiği bilinmektedir ve bu nedenle penisilin profilaksisine daha uzun süre devam edilmesi koruyuculuk bakımından daha güvenlidir.

Orak hücre anemili çocukların ailelerine de enfeksiyonların bu hastalıktaki önemi konusunda eğitim verilmelidir. Özellikle 38.5°C'nin üzerindeki ateşlerde mutlaka doktora başvurmaları gerektiği anlatılmalıdır. Ateşle başvuran OHA hastası olan bireylerden tam kan sayımı, periferik kan yayması ve kan kültürü örnekleri alınmalı ve ampirik parenteral antibiyotik ideal olarak başvurudan sonraki 60 dakika içinde yapılmalıdır. Sıklıkla 3. kuşak sefalosporinler (seftriakson) ilk tercih olarak kullanılır. Üç yaş altında, ateşi 40 C° üzerinde, septik görünümlü, hipotansif, beyaz küre sayısı $30 \times 10^9/L$ üzerinde- $5 \times 10^9/L$ altında ya da trombositopenik hastalar yatırılarak izlenmelidir. Tüm kalıtsal hemolitik anemilerde olduğu gibi, folik asit replasmanı yapılması OHA hastası olanlarda da önerilir.

Ağrılı krizleri tetikleyen faktörler bakımından hasta ve yakınları uyarılmalıdır (soğuk hava, soğuk duş ya da havuzlar, dehidratasyon, aşırı egzersiz, menstrüasyon dönemi, sigara dumanı, rüzgar, hava kirliliği, stres). Aileye splenik sekestrasyon krizi hakkında da detaylı eğitim verilmelidir.

SS ya da S β^0 hastası olan 2-16 yaş arasındaki tüm hastalar yılda bir kez transkranial Doppler (TCD) incelemesi ile serebral kan akım hızları açısından de-

ğerlendirilmelidir. Bu şekilde yapılan ölçümlerde serebral akım hızı ≥ 200 cm/sn olan hastalar inme riski yüksek olarak kabul edilir ve HbS oranını %30'un altına düşürmek amacıyla transfüzyon programına alarak izlenir. Hafif ya da silik bilişsel / nörolojik bulguları olan (düşük okul başarısı, baş ağrısı gibi) hastalar mutlaka kraniyal MRG ile sessiz enfarktlar yönünden değerlendirilmelidir.

Astımın OHA hastası olan bireylerde daha sık görülmesi nedeniyle hastalar astım yönünden de izlenmelidir. Retinopatinin izlenmesi amacıyla 10 yaşından itibaren ve yılda bir göz muayenesi yapılması önerilir. Hastaların kemik sağlığı izlemi açısından 12 yaşından itibaren kalsiyum alımları takip edilmeli, vitamin D ve kemik dansitesi ölçümleri yapılarak, 1-3 yıl aralıklarla bu testler tekrarlanmalıdır. Avasküler nekroz açısından hastalar muayene edilmelidir.

Hastaların büyüme izlemlerinin yapılması, beslenme öykülerinin alınması, psikolojik durumlarının değerlendirilmesi de hastalığın izleminin bir parçasıdır.

Hidroksiüre

Orak hücreli anemisi olan hastalarda tedavinin en önemli parçalarından birini hidroksiüre oluşturur. Hidroksiüre ile ağrılı krizlerin, hastanede yatışların azaldığı ve hidroksiürenin sağkalım üzerine olumlu etkisi olduğuna dair yeterince veri bulunmaktadır. Hidroksiüre bu etkilerini HbF düzeylerini artırarak gerçekleştirir. Günümüzde OHA hastası olan (SS ya da S β^0) çocuklarda, hastalığın şiddetine bakılmaksızın, 9. aydan itibaren hidroksiüre kullanılması önerilmektedir. Hidroksiüre verilirken maksimum tolere edilen doz saptanmalıdır. Hastanın bu dozu bulunurken mutlak nötrofil sayılarına (MNS) dikkat edilmeli MNS 1.500-3.000/mm³ olacak şekilde doz ayarlanmalıdır. Hidroksiüre için başlangıç dozu 15 mg/kg/gün olup, her 4-8 haftada bir doz 5 mg/kg/gün olarak artırılır ve maksimum tolere edilen doz bulunur. Verilecek en yüksek doz 30-35 mg/kg/gün'ü aşmamalıdır.

Hidroksiüre alan hastalarda hafif şiddette gastrointestinal yakınmalar, ciltte ve tırnak yataklarında koyulaşma, saçlarda incelme görülebilir. Hidroksiüre'nin, NIH 2008 Konsensus Konferansı'nda kansere yatkınlık yapmadığı kabul edilmiştir.

Hidroksiüre başlanmadan önce tam kan sayımı, MNS, retikülosit sayımı, HbF, kreatinin, ALT ve bilirubin düzeyleri ölçülmeli; sonrasında ayda bir kez tam kan sayımı, MNS, ALT, bilirubin ve kreatinin bakılmalıdır.

- Bu izlemler sırasında MNS $<1.000/\text{mm}^3$ ya da trombosit $< 100.000/\text{mm}^3$ ise ilaca ara verilir. Düzelinece doz azaltılarak yeniden başlanır.
- MNS, $1.000-1.500/\text{mm}^3$ arasında ya da trombosit $100.000-150.000/\text{mm}^3$ arasındaysa doz azaltılır.

Glutamin

Glutamin, nitrojen transportunda görevli bir aminoasittir ve glutatyon, NAD ve arjinin sentezinde de görev alır. FDA, 2017 yılında beş yaş üzerindeki OHA hastası olan bireylerde, ağırlı krizlerin ve hastanede yatışların önlenmesi amacıyla, L-glutamin kullanımını onaylamıştır. Glutamin oral yoldan, günde iki kez, toz şeklinde alınır.

Transfüzyon

Hastalarda anemi derinleştğinde, anestezi/cerrahi işlem öncesi Hb >10 g/dl olacak şekilde basit transfüzyon gerekebilir. Öte yandan TCD’de serebral kan akım hızı >200 cm/sn olan bireylerin ve aşıkâr inme geçiren bireylerin kronik transfüzyon programına alınması gerekir. Hidroksiüre almasına rağmen sık ağırlı kriz ve tekrarlayan akut göğüs sendromu gelişen hastaların da transfüzyon programına alınması düşünülmelidir.

Transfüzyon programına alınan hastalara, transfüzyon gününde Hb değeri 9 g/dl’nin altındaysa basit transfüzyon, 9 g/dl’nin üzerindeyse “exchange” transfüzyon (kan değişimi) yapılmalıdır. Hiperviskozite artışından çekinildiğinden yüksek Hb düzeyleri hedeflenmemelidir. Alloimmünizasyonu önlemek amacıyla alt grup uygun transfüzyon tercih edilmelidir. Hastalardan transfüzyon öncesi hepatit ve HIV serolojileri alınmalı ve bu enfeksiyonlar açısından 6-12 ayda bir taranmalıdır. Transfüzyon programına alınan hastalar demir birikimi açısından izlenmelidir. Basit transfüzyonlar, “exchange” transfüzyonlara göre demir birikimi açısından daha fazla risk oluşturmaktadır. Orak hücreli anemi hastası olan bireylerde serum ferritini, demir birikimini izlemeye iyi bir takip parametresi değildir. Orak hücreli anemi hastalığı kronik inflamasyonla seyrettiğinden bu hastalarda serum ferritini sıklıkla yüksek seyredebilir. Transfüzyon programına alınan orak hücreli anemili hastaların, kalp ve karaciğer demir birikimini belirleyebilen T2* MRG ile izlenmeleri uygundur.

Yeni tedaviler

Kasım 2019’da FDA tarafından onaylanan yeni bir tedavi seçeneği voxeletor’dur. Voxeletor, HbS polimerizasyonunu inhibe ederek oraklaşmayı azaltır. Voxeletor, 12 yaş üzerindeki OHA hastalarında endikedir ve hastaların Hb değerlerinde ortalama 1 g bir yükselme sağlamıştır.

Hastalığın patogenezinde rol alan önemli bir mekanizma da endotele kan elemanlarının adhezyonu olduğundan son yıllarda bu adhezyon mekanizması da hedeflenmiştir. Bu amaçla krizanlizumab (P-selectini hedefler) OHA hastası olan bireylerde çalışmalarda kullanılmıştır. Her 2 ilaç da ağırlı krizleri azaltmada etkin olarak bulunmuştur. Krizanlizumab Kasım 2019’da FDA onayı almıştır.

Bir E-selectin inhibitörü olan *rivipansel* isimli ilacın ise Faz III çalışması sonrasında ağırlı kriz sıklıklarında beklenen azalmayı sağlayamadığı Ağustos 2019’da açıklanmıştır.

IL-1 β -bloke eden antikor olan *kanakinumab* ile ilgili de umut verici sonuçlar Aralık 2019’da sunulmuştur.

Olinicigat, oral alınır ve solubl guanilat siklazı stimüle ederek nitrik oksidin artışına yol açar. Bu sayede vazodilatasyona neden olarak kan akımını artıracağı düşünülmektedir. Faz çalışmaları henüz devam etmektedir.

Prasugrel, P2Y12 reseptör antagonisti olup, trombosit aggregasyonunu inhibe eder. Ancak OHA hastası bireylerde prasugrel ile ağırlı krizde azalma sağlanamadığı gösterilmiştir.

Antioksidanların, OHA hastalarında etkinliğine ilişkin de çalışmalar devam etmektedir.

Ağırlı krizlerin tedavisi

Tüm ağırlı krizlerin yatırılarak tedavi edilmesi gerekmez. Yatışa ve ağrının şiddetine karar vermede hastanın ve ailesinin ifadesi esas alınır. Hafif şiddetteki tedavilerde hasta evde NSAID alıp cevaba göre hastaneye başvurabilir. Tüm hastalara yatak istirahati ve hidrasyon; ayrıca kriz tetikleyici faktörlerden kaçınma önerilir. Çocuklardaki hafif şiddetteki ağrılarda ibuprofen (10 mg/kg/doz) verilebilir.

Ağrılı kriz geliştiren hastalarda hidroksiüre ilişkili toksisite bulgusu yoksa, hidroksiüre kesilmez.

Daha şiddetli krizlerde hastaya acil müdahale edilmelidir. Hastalara günlük idamelerinin 1,5 katı kadar intravenöz sıvı verilir. Ağrı kesiciler geciktirilmekten (tercihen acil başvurusunun ilk 30 dakikasında) uygulanmalıdır. Orta-şiddetli vazodoklüzif krizlerde, NSAID cevabı yoksa opiatların verilmesi de gerekebilir. Bu durumda opiatlar ve NSAID (sıklıkla çocuklarda ibuprofen) dönüşümlü olarak verilir. Morfin, opiatlar içerisinde sıklıkla ilk tercih olarak kullanılır. Ancak böbrek yetmezliği ya da karaciğer yetmezliği varsa bu hastalarda fentanil tercih edilir. Vazodoklüzif krizle başvuran hastalarda, hasta semptomatik olarak anemik değilse transfüzyon gerekli değildir.

Opiat yan etkileri bakımından hastalar izlenmeli ama bu hastalarda gelişebilecek opiat bağımlılığı açısından da son derece dikkatli olunmalıdır.

Akut göğüs sendromu tedavisi

Akut göğüs sendromu, vazodoklüzif krizlerden sonra OHA hastalarında görülen ikinci en sık komplikasyondur. Enfeksiyonu dışlamak sıklıkla mümkün olmadığı ve pek çok hastada bu tabloyu başlatan neden enfeksiyon olduğu için kan kültürü alındıktan sonra intravenöz yoldan seftriakson tedavisi başlanır. Mikoplazma ve klamidy gibi atipik mikroorganizmalarla enfeksiyonların da sık oluşu göz önüne alınarak bir makrolid de tedaviye eklenebilir.

Akut göğüs sendromunda, analjezik olarak opiatlardan mümkün olduğunca uzak durulmalıdır.

Aşırı hidrasyon bu hastalarda pulmoner ödeme yol açabileceğinden kaçınılmalıdır. Hipoksik hastalara nazal kanül ile oksijen (2 L/dakika) uygulanır. Hemoglobin değeri <8 g/dl ise basit transfüzyon, >8 g/dl ise kan değişimi transfüzyon önerilir.

İnme tedavisi

Bu hastalarda acil kan değişimi yapılmalıdır. Hedef HbS'nin %30'un altına düşürülmesi olmalıdır. Orak hücreli anemi nedeniyle inme gelişen hastalara anti-agregan ya da anti-koagülan tedavi verilmez. İnme geçiren hastalar transfüzyon programına alınmalıdır.

Hematopoetik kök hücre nakli

Orak hücreli anemisi olan hastalarda, hematopoetik kök hücre nakli en sık olarak hidroksiüreye rağmen şiddetli ağrılı kriz geçiren hastalara yapılmaktadır. Ayrıca uygun medikal tedaviye rağmen inme, sessiz serebral enfarktler, çok sayıda osteonekroz geliştiren, renal, kardiyak ya da pulmoner fonksiyonlar bakımından kötüleşmekte olan hastalara da nakil yapılması önerilmektedir. Önerilen verici, tam uyumlu, kardeş vericidir. Diğer vericilerden nakille ilgili vaka bazlı ve nakil yapacak merkezin deneyimine göre karar verilmelidir. Kardeş vericinin orak hücre taşıyıcısı olması engel değildir.

Allojenik kemik iliği nakli yapılan 1.000 OHA hastasının beş yıllık toplam sağ kalımları değerlendirildiğinde, <16 yaşta nakil yapılanlarda sağ kalım %95 iken, 16 yaşından sonra nakil yapılan hastalarda %81 olarak bulunmuştur. Bir başka çalışmada ise 10 yaşından önce nakil yapılanlarla 10-21 yaş arasında nakil yapılan hastalar karşılaştırıldığında, 10-21 yaş arasında nakil yapılanlarda nakil sonrası mortalitenin daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Sonuç olarak, OHA birden fazla sistemi tutan kronik bir hastalıktır. Hastaların yaşam kalitesinin artırılmasında ağrıların önlenmesi ve tedavisi son derece önemlidir. Çocuk hekimlerinin, OHA'nın tanınmasında ve akut komplikasyonlarının tedavisindeki rolü son derece büyüktür.

KAYNAKLAR

1. Altay Ç. Abnormal hemoglobins in Turkey. Turk J Haematol 2002; 19: 63-74.
2. Arcasoy A, Canatan D. Dünyada ve Türkiye’de talasemi ve hemoglobinopatiler. Editörler: Arcasoy A, Canatan D, Köse R, Üstündağ. Hemoglobinopati ve talasemi önlem-tanı-tedavi. Ulusal Hemoglobinopati Konseyi-Sağlık Bakanlığı, Antalya 2002; 13-17.
3. Arnold SD, Brazauskas R, He N, et al. Clinical risks and healthcare utilization of hematopoietic cell transplantation for sickle cell disease in the USA using merged databases. Haematologica. 2017; 102: 1823-1832.
4. Canatan D. Türkiye’de hemoglobinopatilerin epidemiyolojisi. Hematolog 2014; 4: 11-22.
5. Gluckman E, Cappelli B, Bernaudin F, et al; Eurocord, the Pediatric working party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation, and the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. Sickle cell disease: an international survey of results of HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation. Blood. 2017; 129: 1548-1556.

6. Hoppe C, Neumayr L. Sickle Cell Disease. Monitoring, current treatment, and therapeutics under development. *Hematol Oncol Clin N Am* 2019; 33: 355-371.
7. Söylemez Gökyer D, Kayaaltı Z. Türkiye’de orak hücreli anemi dağılımı, patofizyolojisi ve demir toksitesi. *Marmara Pharmaceutical Journal* 2016; 20: 92-99.
8. Sundd P, Gladwin MT, Novelli EM. Pathophysiology of Sickle Cell Disease. *Annu Rev Pathol.* 2019; 14: 263-292.

KRONİK HASTALIK ANEMİSİ

Dr. Neslihan KARAKURT*, Dr. Duygu UÇKAN ÇETİNKAYA**

Kronik hastalık anemisi (KHA), diğer adıyla inflamasyon anemisi; altta yatan bir hastalık zemininde gelişen ve genelde hafif- orta düzeyde, hemogloblin düzeyinin sıklıkla 8 gram/dl'nin altına düşmediği bir anemi türüdür. Dünyada demir eksikliğinden sonra en sık görülen anemi KHA'dır. Eskiden otoimmün hastalık ve enfeksiyöz hastalıklar gibi inflamasyonun daha kolay tespit edilebildiği hastalıklarla ilişkili olduğu düşünülen KHA'nın, günümüzde daha birçok hastalıkla ilişkili olduğu bilinmektedir. Kronik böbrek yetmezliği (özellikle diyaliz hastaları), inflamatuvar hastalıklar, kronik karaciğer hastalığı, kanser ve hatta obesite gibi birçok durumda KHA gelişebilir.

Patofizyoloji

Güncel bilgiler ışığında KHA patogenezinde üç ana mekanizma sorumlu tutulmaktadır. Bu mekanizmalar demir kullanımının kısıtlanması, inflamasyon sonucu eritropoezin baskılanması ve eritrosit yaşam döngüsünün kısalmasıdır. Ayrıca hastanın altta yatan hastalığı, önceki demir depoları ve kemik iliğindeki eritropoez kapasitesi gibi kişisel faktörler de KHA'ya katkıda bulunabilir.

Demir kullanımının kısıtlanması

Hemoglobin sentezi için önemli olan demirin başlıca kaynağı yaşlanmış eritrositlerin geri dönüşümü sonrası makrofajlarca eritroid öncüllere sunulan demirdir. Ayrıca diyetle alınıp duodonumdam emilen demir ve hepatosit depolarından salınan demir de diğer kaynaklardır. Memelilerde, demirin hücreden dolaşıma girmesinden sorumlu yegane protein ferroportindir. Ferropor-

* Doçent Doktor, Sancaktepe Şehit Prof.Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi, İstanbul.

** Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı, Ankara.

tin, hepsidin ismi verilen, karaciğerde sentezlenen ve 25 aminoasitten oluşan bir peptit yapıda hormon tarafından kontrol edilir. Başka bir deyişle demir homeostazının ana düzenleyicisi hepsidindir ve negatif kontrol basamağıdır. Hepsidin aktivasyonu sonucu duodenal intestinal mukoza hücreleri ve makrofajların yüzeyinde bulunan ferroportin hücre içine girerek lizozomal yıkıma uğrar; demirin intestinal Emilimi, kan dolaşımına geçişi ve kemik iliğinde makrofajlardan eritroid öncül hücrelere aktarılması engellenir. Hepsidin sentezini düzenleyen çeşitli faktör ve yolaklar tam açıklanamamış olsa da inflammatuar sitokinlerin, özellikle interlökin-6 (IL-6)'nın hepatositlerden hepsidin salınımını uyardığı bilinmektedir. Hepsidin sentezi inflamasyon ve vücutta aşırı demir birikiminde artarken anemi ve hipoksi durumlarında inhibe olur.

Kronik hastalık anemisinde karaciğerde hepsidin sentezi uyarılır. Artan hepsidin konsantrasyonlarında intestinal demir Emilimi baskılanır; yaşlı eritrositlerin yıkımıyla oluşan makrofajlardaki demirin salınımı bloke olur. Sonuç olarak vücutta demir olmasına rağmen kullanılamaz. Demir sekestrasyonu, KHA'daki ana mekanizmadır.

Eritropoezin inflamasyon sonucu baskılanması

Fizyolojik şartlarda böbrek epitelyal hücrelerinde sentezlenen eritropoetin (EPO), kemik iliğinde eritroid öncül hücrelerdeki reseptörüyle etkileşerek eritroid öncül hücrelerin proliferasyon ve farklılaşmasını uyarır. Bu olay hepsidinden bağımsız olarak gerçekleşir. Kronik hastalık anemisinde inflammatuar sitokinlerin EPO üretimini baskıladığı ve eritroid öncül hücrelerdeki EPO reseptörlerinde baskılanmaya neden olduğu, bu şekilde eritropoezi baskıladığı düşünülmektedir.

Eritroferron, eritroblastlardan, EPO uyarısına cevap olarak sentezlenen bir hormon olup hepsidin sentezini inhibe eder. İnflammatuar süreçlerde azalmış EPO ve/veya EPO'ya cevap sonucu eritroferronun hepsidin üzerindeki negatif kontrolü azaldığı ve hepsidin aracılı demir sekestrasyonuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

Eritrosit yaşam döngüsünün kısalması

İnflammatuar süreçte eritrositlerin ömrü kısalır. Özellikle aktive makrofajların eritrofagositoz yapması bu duruma neden olur. Aslında KHA gelişiminde

eritrosit yaşam döngüsünün kısalması, küçük bir role sahiptir. Ancak yüksek seviyede sitokin salınımına neden olan bir akut enfeksiyon veya ağır sepsiste, günler hatta saatler içinde anemi gelişebilir. Bu durumdan yoğun eritrofagositoz, hemoliz, hemodilüsyon gibi nedenler sorumludur. Ayrıca tekrarlayan flebotomiler ile kan kaybı, nazogastrik tüplerden gastrointestinal kan kaybı, antikoagülan tedavi veya gastroduodenal erozyona sebep olabilecek ilaçlar da iyatrojenik faktörlerdir.

Tanı

Kronik hastalık anemisinde, demir eksikliği anemisinde (DEA) görülen halsizlik, güçsüzlük, öğrenmede zorluk gibi semptomlar görülür. Ancak bu semptomların altta yatan hastalığa da bağlı olabileceği düşünülebilir.

Çocukluk çağında hemoglobin değerinin alt sınırı yaşa göre farklılık gösterir. Ancak genel olarak hemoglobin <11 gram/ dl anemi kabul edilir. Anemisi olan hastada DEA veya KHA tanısı konulabilir ancak özel tedavi gerektiren ve anemiye katkıda bulunan bazı durumları dışlamak gerekebilir (Tablo I). Eşlik eden DEA açısından karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testleri, hemoliz belirteçleri (indirekt hiperbilirubinemi, artmış LDH, düşük haptoglobin gibi) ve kobalamin, folik asit ve vitamin D düzeyleri incelemeleri faydalı olabilir. Özellikle vitamin D düzeyi düşük ve çeşitli sebeplere bağlı anemisi olan yaşlı hastalarda, vitamin D desteği sonrasında anemide bir miktar düzelme olduğu gösterilmiştir.

Hastalarda genellikle izole anemi olur ancak altta yatan hastalığa bağlı olarak beyaz küre ve trombosit değerlerinde de değişiklikler olabilir. Klasik olarak hafif-orta şiddette normokrom normositer anemi vardır. Gerek DEA, gerekse KHA'da serum demiri düşüklüğü (hipoferremi), transferrin saturasyonu ve retikülosit yüzdesi düşüklüğü olur (Tablo II). Hipokrom mikrositer anemi tipik olarak DEA'da görülmesine rağmen daha nadir olarak KHA'da da görülebilir. Ayırıcı tanıda en faydalı parametre serum ferritindir. Serum ferritin değerinin <30 ng/ ml olması DEA ile uyumludur. Aynı zamanda akut faz reaktanı olan serum ferritini, KHA'da genelde >100 ng/ml olur. İnflamasyon durumunda serum ferritin değerinin 30 -100 ng/ ml arasında olması KHA ile beraber DEA'yı düşündürür. Dolaşımdaki demir taşıyıcı protein olan transferrin düzeyi DEA'da normalin üst sınırındayken KHA'da düşük bulunur. Bunun sebebi transferinin artmış sitokinlerle inhibe olmasıdır.

Tablo 1. Kronik hastalık anemisinin derecesini etkileyen durumlar*

Durum	Spesifik faktörler	Mekanizma
Kanama	Menstrüasyon, gastrointestinal kan kaybı, tekrarlayan kan alınması	Gerçek demir eksikliği gelişimi
Vitamin eksiklikleri	Kobalamin, folik asit	Eritropoez azalması, hemoliz
	Vitamin D	Hepsidin sentezinde artış, demir retansiyonu
Hemoliz	Otoimmün hastalıklarda	İmmünglobülin veya kompleman aracılı hemoliz
	Enfeksiyöz hastalıklarda	Viral enfeksiyonlar (EBV, CMV gibi) veya plazmodyum enfeksiyonu aracılı hemoliz
	Malignitelerde	İmmünglobülin veya kompleman aracılı hemoliz
Renal yetmezlik	Hepsidin atılımında azalma	Demir retansiyonu ve emilimde azalma
	EPO sentezinde azalma	Eritroid matürasyonda azalma
	Üremik toksinler	Eritroid öncüllerinin farklılaşmasında azalma
Enfeksiyon	<i>Helicobacter pylori</i> enfeksiyonu	Demir emiliminde azalma
	Parvovirus B19, CMV, EBV, HIV, HCV	Pansitopeni, kırmızı hücre proliferasyonunda azalma, hemoliz
	Leishmania, Plazmodyum	Kemik iliği infiltrasyonu
İlaçlar	Sitotoksik kemoterapi (romatolojik ve nefrolojik endikasyonlarla)	Eritroid öncüllerinin proliferasyonunda azalma, apoptozis
	Nonsteroidal antiromatizmal ilaçlar	Subklinik kanama
	ACE inhibitörleri, proton pompa inhibitörleri	Eritroid öncüllerinin proliferasyonunda azalma
	Heparinler	Hepsidin baskılanması, subklinik kanama
	Antitrombosit tedavi	Subklinik kanama
	Radyoterapi	Eritroid öncüllerinde hasar
Hormonlar	Tiroid hormonları	Eritroid öncüllerinin proliferasyonunda azalma
Genetik polimorfizmler	Transferrin, TMRSS6, divalan metal <i>transporter</i> 1	Demir emiliminde azalma
	Hepsidin	Demirin enterosit ve makrofajlardan transferinde bozulma
Diyetsel alışkanlıklar	Hem demir içeriğinin düşük olması	Diyetten sağlanan demirin biyoyararlanımı ve emiliminin azalması
Obesite	Hepsidin seviyelerinde yükselme	Selüler ve diyetset demir retansiyonu
Hematolojik maligniteler	Miyelodisplazi, lenfoma	Diseritropoez

ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim; CMV: Sitomegalovirüs; EBV: Ebstein-Barr virüs, HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü, HCV: Hepatit C virüs. * 22 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.

Tablo II. Kronik hastalık anemisi ve demir eksikliği anemisi ayırımında laboratuvar parametreleri *

	Kronik hastalık anemisi	Demir eksikliği anemisi
Serum demir	düşük	düşük
Serum transferrin	düşük	normal-yüksek
Transferrin saturasyonu	düşük	düşük
Serum ferritin	normal	düşük
sTfR/ log (ferritin)	<1	>2
Sitokin seviyeleri	yüksek	düşük

sTfR: solubl transferin reseptörü *4 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.

Demir eksikliği anemisi ile KHA'nın ayırıcı tanısında kullanılmak üzere hipokromik eritrosit yüzdesi, retikülosit hemoglobin içeriği, kırmızı küre hemogloblin içeriği, kırmızı küre dağılım genişliği gibi çeşitli laboratuvar parametreleri araştırılmıştır. Ancak bu testlerin laboratuvarında belirli standartlarda ölçümü ve günlük pratikte yol gösterici değerleri sınırlıdır. Solubl transferrin reseptörü (sTfR) göreceli olarak daha güvenilir bir ölçüm olup, DEA'da artar. Ancak ferritin indeksi, yani sTfR/ log (ferritin) ölçümünün DEA ve KHA ayırımında daha duyarlı ve özgül olduğu düşünülmektedir; KHA'da <1, DEA/KHA'da >2 olması beklenir.

Güncel bilgiler ışığında kronik hastalık anemisi patofizyolojisinde çok önemli olduğu bilinen hepsidin düzeyinin ölçümünün, tanı ve tedavide rol oynayabileceği düşünülmektedir. Hepsidin ölçümünde immün temelli analiz yöntemleri (ELISA) ve kütle spektrometrisi kullanılabilir de bu testin standardizasyonu, validasyonu ve rutin laboratuvar testleri arasında yer alması için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Hepsidin ölçümü tek başına tanısal değildir, diğer laboratuvar testleri ile, hatta eritroferon ölçümü ile beraber değerlendirilmesi gerekir. Hepsidin seviyeleri, oral demir tedavisine yanıtın tahmininde yol gösterici olabilir.

Tedavi

Demir, insan ve hayvanlarda olduğu gibi mikroorganizmalar için de esansiyel bir besindir; mikroorganizmaların büyüme, çoğalma ve hastalık oluşturmaları için gereklidir. Kronik hastalık anemisinde sitokinler, hepsidin ve demir bağlayan peptitlerin hepsinin etkisi sonucu, demir, dolaşımdaki patojen-

lerin erişiminin zor olduğu formlarda sekestre olur. Ayrıca demirin ulaşılabilir olmasının immün sistemin proliferasyonuna etkisi vardır. Böylece, anemiyi tedavi ederken, bu tedavinin alta yatan hastalık üzerine etkileri olabileceği, özellikle de enfeksiyon ve kanser hastalarında göz önünde bulundurulmalıdır.

Kronik hastalık anemisinin asıl tedavisi alta yatan hastalığın tedavisidir. Ayrıca Tablo II’de verilen ve KHA’ya katkıda bulunabilecek patolojilerin de araştırılması ve tedavi edilmesi faydalı olabilir. Aneminin ne derecede tedavi edilmesi gerektiği ve tedavinin nerede kesilmesi gerektiği ile ilgili prospektif veriler mevcut değildir. Enfeksiyöz hastalıkların sık görüldüğü bölgelerde hafif anemi ve/ veya demir eksikliği faydalı bile olabilir. Örneğin hafif anemisi olan süt çocuklarının ağır sıtma enfeksiyonu geçirme ve ölme hızları, anemisi olmayanlardan daha düşük bulunmuştur.

Eritrosit transfüzyonu

Eritrosit transfüzyonunun KHA’da yeri sınırlıdır; sadece ciddi anemisi olan, klinik olarak stabil olmayan ve hemoglobin seviyesinin hızlı bir şekilde yükseltilmesi gereken hastaların acil tedavisinde önerilir.

Eritropoez uyarıcı ajanlar (EUA)

Çocuklarda ve erişkinlerde kronik böbrek yetmezliğinde çok uzun süredir kullanılmaktadır. Bu ilaçların kullanımından önce, varsa DEA tedavi edilmelidir. Eritropoez uyarıcı ajanlar ayrıca kanser hastalarındaki aneminin tedavisinde de kullanılmıştır. Ancak EUA tedavisine erken cevap vermeyen kanser ve diyaliz hastalarında daha yüksek mortalite oranları da bildirilmiştir. Spesifik mekanizmalar tam aydınlatılamamış olsa da, EUA’nın koagülasyon, anjiyogenez üzerine etkileri, kanser hücrelerindeki eritropoetin reseptörlerine direkt etkileri veya antimikrobiyal savunmayı bozabilen immün modülatör etkileri olabileceği düşünülmektedir.

Demir tedavisi

Kronik hastalık anemisinde, eşlik eden DEA varlığında ve inflamasyon derecesinin düşük olduğu hastalarda demir tedavisi verilebilir. Ancak demir tedavisi ile demirin mikroorganizma veya kanser hücreleri tarafından kullanılabil-

me potansiyeli olması göz önünde bulundurulmalıdır. Genel olarak demir preparatı günde tek sefer, tercihen sabah aç karnına önerilir. Günde birden fazla kez demir alınması hepsidin artışına ve demirin biyoyararlanımında azalmaya neden olabilir. Askorbik asit takviyesi ve gece boyu aç kalma biyoyararlanımı artırırken proton pompa inhibitörleri, çay, süt ve süt ürünleri gibi gıdaların tüketimi azaltabilir. İntravenöz (IV) demir tedavisi, oral demir tedavisinin etkisiz olduğu, devam eden kan kaybının olduğu, intestinal malabsorbsiyonda ve oral tedavinin tolere edilemediği durumlarda tercih edilebilir. Dolaşımda artan hepsidin ve sitokinlere bağlı olarak demirin duodenumdan yetersiz emilimi KHA'da başlıca problemdir. İntravenöz demir uygulanacak hastalarda ferrik glukonat ve ferrik sükröz gibi eski demir-karbonhidrat formülasyonları tercih edilebileceği gibi yeni nesil glikan kaplı yavaş demir salınımı yapan nanopartiküllerden oluşan demir karboksimaltoz gibi ilaçlar da kullanılabilir.

Yeni nesil intravenöz demir preparatlarının anafilaksi dahil yan etkilerinin belirgin derecede az olması ve tek seferde 1.000 mg'a kadar demir tedavisi imkanı sağlamaları seçilmiş hastalarda fayda sağlayabilir. Özellikle inflamatuvar bağırsak hastalığında, inflamasyona eşlik eden kronik intestinal kanama olması nedeniyle IV demir tedavisi anemiyi düzeltmede fayda sağlayabilir. Ancak ciddi inflamasyon varlığında IV demir tedavisi daha az etkili olabilir, çünkü hepsidin verilen demirin makrofajlarda sekestrasyonuna sebep olacaktır.

Yeni tedaviler

Hepsidinin KHA'da anahtar rol oynadığı bilindiği için, hepsidin fonksiyonunu antagonize eden ve dolayısıyla demirin makrofajlardan mobilize olup eritropoeze katılmasını sağlayan ajanlar (hepsidin inhibitörleri, IL-6 inhibitörleri gibi) araştırılmaktadır. Ancak henüz insan çalışması yapılmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Bregman DB, Morris D, Koch TA, He A, Goodnough LT. Hepsidin levels predict non-responsiveness to oral iron therapy in patients with iron deficiency anemia. *Am J Hematol.* 2013; 88: 97-101.
2. Carman N, Muir R, Lewindon P. Ferric carboxymaltose in the treatment of iron deficiency in pediatric inflammatory bowel disease. *Transl Pediatr.* 2019; 8: 28-34.

3. Durmaz O, Demirkaya M, Sevinir B. Recombinant human erythropoietin β : the effect of weekly dosing on anemia, quality of life, and long-term outcomes in pediatric cancer patients. *Pediatr Hematol Oncol*. 2011; 28: 461-468.
4. Eritrosit Hastalıkları ve Hemoglobin Bozuklukları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Türk Hematoloji Derneği, Sürüm 1.2 Haziran 2020: 98- 99.
5. Ganz T, Nemeth E. Iron homeostasis in host defence and inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2015; 15: 500-510.
6. Ganz T. Systemic iron homeostasis. *Physiol Rev*. 2013; 93: 1721-1741.
7. Gwamaka M, Kurtis JD, Sorensen BE, et al. Iron deficiency protects against severe *Plasmodium falciparum* malaria and death in young children. *Clin Infect Dis*. 2012; 54: 1137-1144.
8. Jelkmann W, Bohlius J, Hallek M, Sytkowski AJ. The erythropoietin receptor in normal and cancer tissues. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008; 67: 39-61.
9. Kautz L, Jung G, Valore EV, Rivella S, Nemeth E, Ganz T. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. *Nat Genet*. 2014; 46:678-684.
10. Laass MW, Straub S, Chainey S, Virgin G, Cushway T. Effectiveness and safety of ferric carboxymaltose treatment in children and adolescents with inflammatory bowel disease and other gastrointestinal diseases. *BMC Gastroenterol*. 2014; 14: 184.
11. Macdougall IC, Provenzano R, Sharma A, Wilkinson N, Pantopoulos K. Pharmacological; PEARL Study Groups. Peginesatide for anemia in patients with chronic kidney disease not receiving dialysis. *N Engl J Med*. 2013; 368: 320-332.
12. Moretti D, Goede JS, Zeder C, et al. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. *Blood*. 2015; 126: 1981-1989.
13. Nairz M, Schroll A, Moschen AR, et al. Erythropoietin contrastingly affects bacterial infection and experimental colitis by inhibiting nuclear factor- κ B-inducible immune pathways. *Immunity*. 2011; 34: 61-74.
14. Nemeth E, Ganz T. Anemia of inflammation. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2014; 28: 671-681.
15. Perlstein TS, Pande R, Berliner N, Vanasse GJ. Prevalence of 25-hydroxyvitamin D deficiency in subgroups of elderly persons with anemia: association with anemia of inflammation. *Blood*. 2011; 117: 2800-2806.
16. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, et al; TREAT Investigators. Baseline characteristics in the Trial to Reduce Cardiovascular Events With Aranesp Therapy (TREAT). *Am J Kidney Dis*. 2009; 54: 59-69.
17. Sebastiani G, Wilkinson N, Pantopoulos K. Pharmacological Targeting of the Hepcidin/Ferroportin Axis. *Front Pharmacol*. 2016; 7: 160.

18. Soares MP, Weiss G. The Iron age of host-microbe interactions. *EMBO Rep.* 2015; 16: 1482-1500.
19. Tonia T, Mettler A, Robert N, et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 12: CD003407.
20. Torino AB, Gilberti Mde F, da Costa E, de Lima GA, Grotto HZ. Evaluation of erythrocyte and reticulocyte parameters as indicative of iron deficiency in patients with anemia of chronic disease. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2015; 37: 77-81.
21. Wang CY, Babitt JL. Hepcidin regulation in the anemia of inflammation. *Curr Opin Hematol.* 2016; 23: 189-197.
22. Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. *Blood.* 2019; 133: 40-50.
23. Weiss G. Anemia of Chronic Disorders: New Diagnostic Tools and New Treatment Strategies. *Semin Hematol.* 2015; 52: 313-320.

KALITSAL KEMİK İLİĞİ YETMEZLİKLERİ

Dr. Şule ÜNAL CANGÜL*

Kemik iliği yetmezlikleri idiyopatik (edinsel) ya da kalıtsal kemik iliği yetmezliği sendromları (KKİYS) olmak üzere iki gruba ayrılır. Kemik iliği yetmezlikleri ile ilgili olarak 80'den fazla gen tanımlanmakla beraber, günümüzde vakaların %40'ında neden belirlenememektedir. Kalıtsal kemik iliği yetmezlikleri grubunda yaklaşık 30 farklı hastalık bulunmakla beraber, bu hastalıkların en sık olanları Fanconi anemisi (FA), Shwachman-Diamond sendromu (SDS), Diamond-Blackfan anemisi (DBA), konjenital amegakaryositik trombositopeni (KAMT), ağır konjenital nötropeni ve radius yokluğu ile giden trombositopenidir (TAR sendromu).

Her ne kadar herbiri farklı bir fenotipe sahip olsa da sıklıkla tüm KKİYS'lerde ortak olan değişen şiddette sitopeniler, konjenital malformasyonlar ya da dismorfik özellikler ve kansere yatkınlıktır. Bu hastalıkların çoğu multigenik hastalıklardır ve ilginç olarak aynı ailede dahi hastalığın seyri heterojenite gösterebilir. Bu derlemede nispeten daha sık olan ve anemiye neden olabilen KKİYS'lerinden Fanconi anemisi, Diamond-Blackfan anemisi, diskeratozis konjenita (DKC) ve Shwachman-Diamond sendromu özetlenmiştir.

Fanconi anemisi

Fanconi anemisi DNA tamir mekanizmalarında defektler sonucu gelişen sıklıkla otozomal resesif, nadir olarak da X'e bağlı kalıtılan bir hastalıktır. Günümüze dek 22 farklı FA'den sorumlu gen tariflenmiştir (*FANCA*, *FANCB*, *FANCC*, *FANCD1*, *FANCD2*, *FANCE*, *FANCF*, *FANCG*, *FANCI*, *FANCJ*, *FANCL*, *FANCM*, *FANCN*, *FANCO*, *FANCP*, *FANCQ*, *FANCR*, *FANCS*, *FAN-*

* Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı, Ankara.

CT, FANCU, FANCV, FANCW). Hastalarda en sık altta yatan genetik defekt sırasıyla *FANCA, FANCC* ve *FANCG* genlerindedir. Bu 22 genin ürünü olan proteinler FA yolağı adı verilen ve genomik stabiliteyi sağlayan proteinlerdir. Bu yolak özellikle “*interstrand cross-link*” (zincirler arası çapraz bağlar) oluştuğunda gerekli olan tamir yolağıdır. Bu yolak DNA hasarlanması sonrasında aktive olur ve hasarın tamirinde görev alırlar. Hastaların artmış kanser yatkınlığı ve kemik iliği yetmezliği, bu yolağın çalışmaması sonucu gelişen mutasyonlar ya da hücre ölümü ile olmaktadır.

Hastalarda ortanca kemik iliği yetmezliği başlama yaşı 7 yaştır ve 40 yaşına gelmeden hastaların %98’inde hastalarda kemik iliği yetmezliği gelişir. Kemik iliği yetmezliği sıklıkla önce trombositopeni ile başlar. Hastalığa makrositoz sıklıkla eşlik eder.

Fanconi anemili bireylerin kromozomları alkilleyici ajanlara hassastır ve FA’li hastalarda artmış kemoterapi hassasiyeti bulunur. Öte yandan hastalarda solid tümör ve miyelodisplastik sendrom (MDS), akut miyeloid lösemi (AML) başta olmak üzere hematolojik malignitelere yatkınlık izlenir. Özellikle FA’li hastaların kromozomlarında bazı değişiklikler de daha sık izlenir. Bunlar monozomi 7, 7q delesyonu, kromozom 1 ve 3’te uzun kollarında kazanımlar, *RUNX1* gen mutasyonlarıdır ve MDS geliştiren hastalarda bu anomaliler daha sık olarak izlenir. Kromozom 7 ve 3 anormallikleri kötü prognostik işaretlerdir. MDS ya da AML geliştirme riski normal popülasyona göre 785 kat daha yüksek olarak bildirilmiştir. Yassı hücreli karsinomlar baş-boyun, vulva, ösefagus ve ciltte gelişir ve FA olmayan popülasyona göre bu kanserler çok daha erken, 20’li yaşlarda görülür. Öte yandan solid tümörlere, özellikle baş-boyun yassı hücreli karsinoma yatkınlık, FA’li hastalarda toplumun geri kalanına göre 800 kat, vulva kanseri 3.000 kat daha sıktır. Öte yandan akciğer, meme, beyin tümörleri ve özellikle bazı genotiplerde Wilms, medullablastom gibi tümörler de izlenir. Normal popülasyonda ortanca kanser geliştirme yaşı 68 yıl iken, FA’li hastalarda 16 yıldır. Geniş serilerde FA taşıyıcılarında kanser riskinin *FANCC* genotipinde arttığı, *FANCC* taşıyıcılarının özellikle meme kanseri açısından taramalarının erken ve dikkatli yapılması gerektiği vurgulanmaktadır. Ayrıca *BRACA2/FANCD1*’de ailede artmış meme kanseri riski vardır ve kanser taramaları yakın yapılmalıdır.

Fanconi anemili hastalarda değişken sayıda ve şiddette konjenital malformasyonlar da izlenebilir. Ancak hastaların %25’inde herhangi bir malformasyon

ya da dismorfik bulgu izlenmez. En sık görülen bulgular ise hastaların yaklaşık yarısında izlenen cilt bulguları ve boy kısalığıdır. Tablo I'de FA'li hastalarda sık görülen dismorfik bulgular özetlenmiştir. Cilt bulguları, jeneralize hiperpigmentasyon ve/veya cafe au lait ve/veya hipopigmente maküller şeklinde olabilir. Hastalarda mikrosefali, mikroftalmi, pitozis, epikantal katlantılar gibi baş anomalileri izlenebilir. Üst ekstremitede başparmağın hipoplastik oluşu ya da yokluğu, radius yokluğu, bifid başparmak, fazladan parmak, kliniodaktili izlenebilir. TAR sendromundan farklı olarak TAR'da radius yoktur ancak başparmak vardır. FA'li hastalarda ise radius yoksa, başparmak da yoktur. Düşük kulaklar, sağırılık, ektopik böbrekler, atnalı böbrek, tek böbrek izlenebilir. Doğuştan kardiyak defektler (ASD, VSD, koarktasyon gibi) eşlik edebilir. Gastrointestinal anomaliler arasında atreziler, imperfore anüs, trakeoözofageal fistül ve malrotasyon görülebilir. Özellikle çocuk cerrahi kliniklerinde VACTER-L asosisasyonu [V: Vertebra, A: anal atrezi, C: kardiyak defektler, TE: trakeoözofageal fistül, R: Renal, L: Ekstremité defektleri (limb)] izlenen hastaların FA açısından değerlendirilmesi önerilmektedir.

Hastalara sıklıkla kemik iliği yetmezliği başladığında ya da kanser tespit edildiğinde tanı konulur. Sadece dismorfik bulgular nedeniyle araştırılarak tanı konulan hasta sayısı daha azdır. Tüm aplastik anemili hastaların, çocukluk çağında AML gelişen vakaların, ağır kemoterapi toksisitesi olan vakaların, açıklanamayan sitopenisi ya da açıklanamayan makrositozu olan hastaların, yirmili yaşlarda yassı hücreli karsinom gelişen hastaların FA açısından araştırılması gerekir.

Fanconi anemisi olan hastalarda endokrinolojik bozukluklara da yatkınlık vardır. Hastaların %79'unda en az bir endokrinolojik anormallik 10'lu yaşlardan sonra görülmeye başlar. Bunlar arasında diyabet, glikoz intoleransı, osteopeni/osteoporoz, hipotiroidi, hipogonadizm, boy kısalığı sayılabilir.

Fanconi anemisinde kullanılan altın standard test spontan ve alkilleyici ajanlarla artmış kromozom kırıklarının gösterilmesidir. Bu amaçla sıklıkla kullanılan alkilleyici ajanlar diepoksibutan (DEB) ve mitomisin C (MMC)'dir. Hastalarda alta yatan genetik defektin gösterilmesi amacıyla yeni nesil sekanslama gibi testler ya da komplementasyon analizleri istenebilir. Ancak bu ileri testlere sıklıkla gerek yoktur. Özellikle *BRCA2/FANCD1* ve *PALB2/FANCN* genotipleri olan ailelerde hastalar çok erken yaşta ve çok sayıda tümör

geliştirdiğinden bu ailelerde genotip tayini önemli olabilir. Ayrıca tedavide HLA uygun ve hasta olmayan kardeş verici olması amacıyla preimplantasyon genetik tanı (PIGD) yapılmadan önce de mutlaka sorumlu genotipin tespit edilmesi gerekmektedir.

Tedavide sitopeniler derinleştğinde, MDS ya da AML geliştiğinde hemato-poetik kök hücre nakli yapılması önerilir. Kardeş ya da aile içi vericilerden mutlaka vericinin DEB negatif olduğu görülmelidir. Bu hastalarda nakil sitopenileri düzeltir, varsa MDS/AML tedavisinde faydalıdır, ancak solid tümör risklerini azaltmaz. Hatta tersine nakil yapılan hastalarda özellikle nakil yaşı 10 yaşından büyük ve hastada kronik graft versus host hastalığı (GVHH) gelişmişse solid tümör riski nakil sonrası daha da yükselir.

Donörü olmayan hastalarda anabolik steroidlerin (danazol gibi) kullanılması ile hemoglobin ve anemide kısmi düzeltilmeler sağlanabilir. Hastaların izleminde endokrinolojik takiplerin yapılması, X ışınlarına da hassasiyetleri olması nedeniyle yoğun radyasyon maruziyetinden kaçınılması, hastaların ağız hijyenleri ve lezyonlarının diş hekimliği ve kulak burun boğaz hekimleri ile, vulvovajinal tümör takiplerinin de kadın doğum hekimleri ile beraber yapılması son derece önemlidir. Ayrıca FA hastalarına yassı hücreli tümörlerin patogeneğinde HPV'nin de rolü olması nedeniyle HPV aşılarının dokuz yaşından itibaren yapılması önerilmelidir.

Tablo 1. Fanconi anemisinde sık görülen dismorfik bulgular ve sıklıkları*

Anomali	%
Hiperpigmentasyon ve/veya cafe au lait ve/veya hipopigmente makuller	55
Boy kısalığı	51
Üst ekstremitte anomalisi	43
Baş	26
Göz	23
Renal	21
Düşük doğum ağırlığı	11
Kulak/işitme	9
Alt ekstremitte anomalisi	8
Kardiyopulmoner	6
Gastrointestinal	5
Anomali yok	25

* 7 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.

Diamond-Blackfan anemisi

Diamond-Blackfan anemisi (DBA), hayatın ilk yılında sıklıkla tanı alan ve hastalığa konjenital malformasyonlar ya da büyüme geriliğinin eşlik edebildiği normokrom makrositer anemi ile karakterize nadir bir anemi tipidir. DBA sıklıkla otozomal dominant kalıtılan bir hastalık olmakla beraber, yakın zamanda tariflenen *GATA-1* ve *TSR2* gen mutasyonları X'e bağlı kalıtım paterni ile de hastalığa neden olabilmektedir. Hastaların %40'ında otozomal dominant kalıtım paterni varken, kalan hastaların çoğunda *de novo* bir patojenik varyant bulunmaktadır. İnkomplet penetrasyon, otozomal dominant kalıtım tipine sıklıkla eşlik eder ancak genellikle aileye genetik testler yapıldığında açığa çıkar. Bazen ebeveynlerden birinde hiç anemi öyküsü olmasa da hastalığın sessiz taşıyıcılığı saptanabilmektedir.

Konjenital saf eritroid hipoplazisi olarak da adlandırılan DBA dışında edinsel saf eritroid aplazisi yapan nedenler de bulunmaktadır. Tablo II'de saf eritroid aplazisi (SEA) yapan nedenler özetlenmiştir. Diamond-Blackfan anemisi düşünülen hastalarda, tanı sırasında parvovirüs B19 enfeksiyonunun olmadığına gösterilmesi önerilmektedir.

DBA bir ribozomopati olup, ribozom biyogenezinde sorumlu genlerdeki mutasyonlar sonucunda gelişmektedir. Bu mutasyonlar sonucunda TP53'de aktivasyon gerçekleşmekte ve bu aktivasyonun hastalıkta görülen bozulmuş eritropoez ve diğer bulgulardan sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Diamond-Blackfan anemili hastaların %25'inde *RPS19* geninde mutasyon saptanmaktadır. *RPS19* dışında hastalıktan sorumlu olan 17 gen daha tanımlanmıştır (*RPL5*, *RPL11*, *RPL35A*, *RPS10*, *RPS17*, *RPS24*, *RPS26*, *GATA1*, *RPL15*, *RPL26*, *RPL27*, *RPL31*, *RPS7*, *RPS27*, *RPS28*, *RPS29*, *TSR2*). Ülkemizde ADA2 eksikliğine neden olan CECR1 gen mutasyonları DBA fenotipinin yaklaşık %20'sinden sorumlu olarak bulunmuştur. Bunun nedeni ülkemizde akraba evliliklerinin sık olması ve CECR1 gen defektlerinin otozomal resesif kalıtılmasıdır. Ancak ADA2 eksikliği bir ribozomopati olmadığından şimdiki isimlendirmede ADA2 eksikliği, DBA fenotipine yol açarsa bu hastalığın "DBA yerine saf eritroid aplazisi ile giden ADA2 eksikliği" olarak tanımlaması daha sık tercih edilmektedir. ADA2 eksikliği olan hastalar poliarteritis nodoza (PAN) benzeri bir fenotiple romatoloji kliniklerine de başvurabilmektedir. Ayrıca hem anemi hem de romatolojik bulguların bir arada olduğu nadir hastalar da vardır.

Tablo II. Saf eritroid aplazisi sınıflaması*

Konjenital
Diamond-Blackfan anemisi
Saf eritroid aplazisi ile giden ADA2 eksikliği
Edinsel
Primer
Primer otoimmün SEA
Primer miyelodisplastik SEA
Sekonder
Otoimmün/kolajen doku hastalıkları (<i>sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, inflamatuvar bağırsak hastalığı</i>)
Diğer immünolojik mekanizmalar (<i>ABO uygunluğu olmayan kök hücre nakilleri, piyoderma gangrenozum</i>)
Lenfoproliferatif hastalıklar (<i>kronik lenfosittik lösemi, LGL lösemi, Hodgkin hastalığı, Non-Hodgkin lenfoma, multipl miyeloma, Castleman hastalığı</i>)
Diğer hematolojik maligniteler (<i>kronik miyeloid lösemi, kronik miyelomonositer lösemi, miyelofibrozis, esansiyel trombositemi, akut lenfositer lösemi</i>)
Solid tümörler (<i>timoma, gastrik kanser, meme kanseri, biliyer kanser, akciğer kanseri, tiroid kanseri, renal kanserler</i>)
Viral enfeksiyonlar (<i>parvovirüs B19, HIV, T-hücre lösemi-lenfoma virüsü, EBV, viral hepatitler, CMV</i>)
Bakteriyel enfeksiyonlar (<i>grup C streptokoklar, tüberküloz, sepsis</i>)
İlaçlar ve toksinler (<i>rekombinan insan eritropoetin kullanımı, alemtuzumab, azatiyopürin karbamazepin, dapson, difenilhidantoin, fenoprofen, fludarabin, interferon alfa, izoniazid, lamivudin, linezolid, mikofenolat mofetil, ribavirin, takrolimus, TMP/SMX, valproik asit, zidovudin</i>)
Gebelik
Riboflavin eksikliği

SEA: Saf Eritroid Aplazisi, CMV: sitomegalovirüs, EBV: Epstein-Barr virüs, TMP/SMX: trimetoprim/sulfametoksazol, LGL: Büyük Granüler Lenfositer. *9 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.

Farklı serilerde değişmekle beraber, hastaların %30-50'sinde konjenital anomaliler bulunmaktadır. Hastaların %25'inde birden fazla anomali izlenebilir. En sık anomaliler kraniofasiyal olup, hastaların yaklaşık yarısında görülür. Bu anomaliler, mikrosefali, hipertelorizm, epikantus, pitoz, mikroti, düşük kulak, burun kökü basıklığı, yarı damak/dudak, yüksek damak, mikrognati, düşük ön saç çizgisi şeklinde olabilir. Ayrıca DBA'sı olan hastalarda konjenital glokom, konjenital katarakt, strabismus, boyunda yelelenme, kısa boyun,

Klippel-Feil anomalisi, Sprengel deformitesi, radial arter yokluğu, tenar eminenste düzleşme, trifalangeal, bifid, hipoplastik başparmak, başparmak yokluğu görülebilir. DBA'lı hastaların %30'unda boy kısalığı saptanmaktadır. Boy kısalığında ribozomopatinin yanında, hastaların kullandığı steroid tedavisinin de etkisi olmaktadır.

Diğer çoğu KKIYS gibi, DBA da kansere yatkınlık yapabilen bir hastalıktır. Hastalarda izlem sırasında gelişebilecek maligniteler arasında miyelodisplastik sendrom (MDS), akut miyeloid lösemi (AML), kolon kanseri, kadınlarda genital kanserler ve osteosarkom sayılabilir. Solid tümör riski 30'lu yaşlarda ortaya çıkmaktadır ve sağlıklı topluma göre artmış risk olmakla beraber, FA ve DKC'den daha az sıklıkta gelişir.

Tanı

Hayatın ilk bir yılında ağır anemi ve retikülositopeni ile başvuran bebeklerde DBA'dan şüphelenilmelidir. ***Klasik DBA*** tanısının konulması aşağıdaki tanısal kriterlerin tamamının sağlanması durumunda mümkün olmaktadır:

- Yaş <1 yıl,
- Başka bir sitopeni olmaksızın makrositer anemi,
- Retikülositopeni,
- Normoselüler kemik iliğinde eritroid öncüllerin bulunmaması.

Yukarıdaki kriterlerin tamamını sağlamayan hastalarda ise destekleyici kriterlerin varlığında ***olası DBA*** tanısı konulabilir. Destekleyici kriterler majör ve minör kriterler olarak ikiye ayrılabilir:

Majör destekleyici kriterler; pozitif aile öyküsü,

Minör destekleyici kriterler; yüksek eritrosit adenoazin deaminaz (eADA) aktivitesi, DBA ile ilişkili olan konjenital anomalilerin varlığı, yüksek HbF ve diğer KKIYS'lerden birinin bulunmadığının gösterilmesi.

Buna göre hastalarda olası DBA tanısı şu durumlarda konulabilir:

- Üç tanısal kriter ve pozitif aile öyküsü,

- İki tanısal kriter ve üç minör destekleyici kriter,
- Pozitif aile öyküsü ve üç minör kriter.

Hastalar fetal anemi ve immün olmayan hidrops fetalis gibi çok ağır klinik ile başvurabileceği gibi; spektrumun diğer ucunda, hafif anemi, anemi olmaksızın makrositoz, eADA yüksekliği ve/veya HbF yüksekliği, anemi olmaksızın konjenital anomaliler ile de başvurulabilir. eADA düzeyleri, hastaların %47-100'ünde yüksek bulunmaktadır. eADA yüksek olan hastalar özellikle ayırıcı tanıda yer alması gereken çocukluk çağının geçici eritroblastopenisi (ÇÇGE) ile ayırıcı tanıda yararlı olmaktadır. Sıklıkla ÇÇGE'de parvovirus B19 enfeksiyonu dışında bir viral enfeksiyona bağlı kemik iliğinde geçici baskılanma ve sonrasında bir ay içinde düzelme söz konusudur. Anemi ÇÇGE'de normositerken, DBA'da makrositerdir. Transfüzyon gereksinimi ÇÇGE'de hiç olmaz ya da sıklıkla en fazla bir kez olur.

Tedavi

DBA'da tedavinin üç temeli vardır: Kortikosteroidler, eritrosit transfüzyonu ve hematopoetik kök hücre nakli. Genellikle kortikosteroid tedavisine başlanmasının 12. aya kadar geciktirilmesi önerilmektedir. Bu sayede bebeklerin kortikosteroid yan etkilerinden korunması ve aşı cevapları açısından kritik olan bu dönemde kortikosteroid verilmeyerek bağışıklığın sağlanması hedeflenmektedir. Bir yaşından sonra aşılarla başlandığında genellikle önerilen prednizolon dozu 2 mg/kg/gün'dür ve oral yoldan günde bir ya da ikiye bölünmüş şekilde uygulanır. Doz azaltılarak minimum etkin doz bulunur. Hastaların %80 kadarında steroid cevabı olmaktadır. Steroid tedavisine 4 hafta içinde cevap alınamayan hastalarda tedavi azaltılarak kesilmelidir. Hastalar transfüzyon programına alınmalıdır. Steroid cevabı olmayan ya da anemi dışında sitopenileri olan ya da MDS/AML geliştiren olgularda hematopoetik kök hücre nakli düşünülebilir.

Diskratozis konjenita

Diskratozis konjenita otozomal dominant, otozomal resesif ya da X'e bağlı kalıtılabilen bir hastalıktır. Hastalığın patogenezinin telomerlerin kısalmasının hızlanması sonucunda gelişen genomik instabilite sorumludur. *DKC1*,

TERT, TERC, TINF2, RTEL1, NOP10, NHP2, WRAP53 ve *CTC1* gibi çok sayıda gendeki mutasyonlar DKC kliniğine neden olur. Hastalarda kemik iliği yetmezliğine ek olarak anormal cilt pigmentasyonu, tırnak distrofisi ve mukozal lökoplakiler izlenir. Tanı yaşı bebeklikten erişkinliğe kadar olabilir. *Hoyeraal Hreidarsson* varyantında serebellar aplazi, mikrosefali, gelişme geriliği, erken başlangıçlı aplastik anemi görülür. Ancak klasik DKC'ler sıklıkla 5-12 yaş arasında dermatolojik bulgularla başlar ve kemik iliği yetmezliği ortanca 11 yaşta gelişir. Bazı hastalar erişkin hayatta pulmoner fibrozis, hepatopulmoner sendrom geliştirdikten sonra tanı alır. Az bir grup hasta ise doğrudan MDS, AML geliştirdiğinde tanı alır. Hastalarda MDS, AML dışında lenfoma, baş boyun yassı hücreli karsinomları, anogenital yassı hücreli karsinom, mide, akciğer, ösefagus, cilt kanserleri ve hepatoselüler kanser riski artmıştır. Hastalarda artmış avasküler nekroz riski de vardır. Kök hücre nakil endikasyonları FA ile benzerdir. Ancak nakil sonrası pulmoner fibrosis, hepatik fibrosis riskleri DKC hastalarında yüksektir ve bu da nakil ilişkili morbidite ve mortaliteleri olumsuz etkiler.

Shwachman-Diamond sendromu

İlk kez 1964'te tanımlanan SDS kemik iliği yetmezliği ve ekzokrin pankreas yetmezliği ile karakterizedir. Hastaların büyük kısmında *SBDS* geninde homozigot ya da bileşik heterozigot mutasyonlar vardır. *SBDS* geninde mutasyon saptanmayan olgularda, SDS ilişkili diğer genlerde (*DNAJC21, EFL1, SRP54*) mutasyon izlenebilir. Kuzey Amerika kohortundaki 37 hastanın 19'unda (%51) klasik bulgular olan nötropeni ve steatore birlikte saptanmıştır. Hastalığın hematolojik bulguları arasında kemik iliği yetmezliği (sıklıkla nötropeni şeklinde ama anemi, makrositoz, trombositopeni, pansitopeni de olabilir), MDS, AML sayılabilir. Pankreas yetmezliği fekal elastazda düşüklük ya da üç yaş altında tripsinojen, üç yaş üzerindeki hastalarda izoamilaz düşüklüğü, pankreas görüntülemesinde lipomatozis görünümü ile gösterilir. Pankreas görüntülemeye sıklıkla ultrasonografik inceleme yeterlidir. Pankreas yetmezliği bulguları zamanla düzelebilir ancak hematolojik bulgular izole sitopeniden pansitopeniye ya da MDS/AML'ye ilerleyebilir. Hastalarda destekleyici bulgular olarak torasik distrofi dahil iskelet anormallikleri, metafizyal displazi, nörobilişsel problemler, boy kısalığı bulunabilir. Nötropeni sıklıkla

ilk bir yaşta saptanmakla beraber, erişkin yaşta saptanan ya da hiç gelişmeyen olgular da vardır. Nötropeni aralıklı ya da dirençli olabilir. Anemi ve retikülositopeni hastaların %80'inde görülür ve sıklıkla normokrom normositerdir ama daha nadir olarak makrositoz da izlenebilir. Kanada KKIYS kayıtlarına göre 18 yaşına kadar MDS/AML geliştirme riski %20'lerde bildirilmiştir. SDS hastalarında MDS/AML yıllık insidansı %1 olarak bildirilmiştir. SDS hastalarında sık saptanan kemik iliği sitogenetik anormallikleri del(20)(q11) ve izokromozom 7q (q10)'dur. Ayrıca 5q delesyonu, monozomi 7, delesyon 7q da görülebilir. Hastalarda immünolojik değerlendirmelerde, B ve T hücre defektleri izlenebilir. Hastaların bir kısmında mikrosefali, makrosefali, hidro-sefali, yarık damak, yarık dudak, Chiari malformasyonu, oral ülserler ve diş çürükleri görülebilir.

Hematopoetik kök hücre nakli progresif pansitopeni geliştiren hastalara önerilir. Sık görülen sitogenetik bulgular del(20)(q11) ve izokromozom 7q(q10) olmakla beraber, bu sitogenetik anomalisi olan hastalar MDS/AML'ye progresyon göstermediğinden bu hastalara nakil önerilmez. Ancak MDS ilişkili diğer sitogenetik anomalileri olan ya da AML geliştiren olgularda kök hücre nakli yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Amenábar JM, Torres-Pereira CC, Tang KD, Punyadeera C. Two enemies, one fight: An update of oral cancer in patients with Fanconi anemia. *Cancer*. 2019; 125: 3936-3946.
2. Bezzerri V, Cipolli M. Shwachman-Diamond Syndrome: Molecular mechanisms and current perspectives. *Mol Diagn Ther*. 2019; 23: 281-290.
3. Carapito R, Konantz M, Paillard C, et al. Mutations in signal recognition particle SRP54 cause syndromic neutropenia with Shwachman-Diamond-like features. *J Clin Invest*. 2017; 127: 4090-4103.
4. Clinton C, Gazda HT. Diamond-Blackfan Anemia. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A (eds). *GeneReviews*. Seattle (WA): University of Washington Seattle, 2009; 1993-2020.
5. Da Costa L, O'Donohue MF, Van Dooijeweert B, et al. Molecular approaches to diagnose Diamond-Blackfan anemia: The EuroDBA experience. *Eur J Med Genet*. 2018; 61: 664-673.
6. Fanconi Anemia Mutation Database. Erişim adresi: www.rockefeller.edu/fanconi. 2018 (Son erişim Mart 2020)

7. Kesici S, Ünal Ş, Kuşkonmaz B, et al. Fanconi anemia: a single center experience of a large cohort. *Turk J Pediatr*. 2019; 61: 477-484.
8. Kuşkonmaz B, Ünal Ş, Bayhan T, et al. Successful outcome with fludarabine-based conditioning regimen for hematopoietic stem cell transplantation from related donor in Fanconi anemia: A single center experience from Turkey. *Pediatr Blood Cancer*. 2016; 63: 695-700.
9. Means RT Jr. Pure red cell aplasia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016; 2016: 51-56.
10. Mehta PA, Tolar J. Fanconi Anemia. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A (eds). *GeneReviews*. Seattle (WA): University of Washington Seattle, 2002; 1993-2020.
11. Nelson AS, Myers KC. Diagnosis, Treatment, and Molecular Pathology of Shwachman-Diamond Syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018; 32: 687-700.
12. Özen S, Batu ED, Taşkıran EZ, et al. A Monogenic disease with a variety of phenotypes: deficiency of adenosine deaminase 2. *J Rheumatol*. 2020; 47: 117-125.
13. Rageul J, Kim H. Fanconi anemia and the underlying causes of genomic instability. *Environ Mol Mutagen*. 2020. doi: 10.1002/em.22358.
14. Savage SA, Walsh MF. Myelodysplastic Syndrome, acute myeloid leukemia, and cancer surveillance in fanconi anemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018; 32: 657-668.
15. Stoopler ET, Shanti RM. Dyskeratosis congenita. *Mayo Clin Proc*. 2019; 94: 1668-1669.
16. Unal S. Diamond-Blackfan anemia. *Hematolog*. 2017; 7: 212-217.

EDİNSEL APLASTİK ANEMİ

Dr. Selin AYTAÇ *

Aplastik anemi (AA), pluripotent hematopoetik kök hücrelerin tam kaybı ya da bu hücrelerdeki hasar sonucu, pansitopeni ve hiposelüler kemik iliği ile karakterize nadir bir hastalıktır. Edinsel aplastik anemi (EAA) ise, kemik iliği yetmezliği nedeni olarak gösterilen değişik mekanizmalar (kemik iliğinin anormal infiltratlar ya da fibrozis ile yer değiştirmesi, hücresel olgunlaşmayı etkileyen eksiklikler ve miyelodisplazi) ile kalıtsal kemik iliği yetmezliği (KKİY) hastalıkları dışlandığında, pansitopeni ve hiposelüler kemik iliği ile giden, hastaların %70'inde etiolojinin tam belirlenemediği, nadir ancak hayatı tehdit eden bir hastalıktır. Çocukluk çağında ve ergenlik döneminde hipoplastik kemik iliğine neden olan en sık görülen üç hastalık; EAA, çocukluk çağı refrakter sitopenisi ve kalıtsal kemik iliği yetmezliği (KKY) sendromlarıdır. Kemik iliği aplazilerinin %25-30 'nu kalıtsal kemik iliği yetmezlikleri oluşturmaktadır. Çoğu zaman bu üç hastalığı morfolojik olarak ayırt etmek, üst üste binen özellikleri (kemik iliği hiposelülaritesi ve/veya displastik değişiklikler) nedeniyle de güç olmaktadır.

Etiyoloji ve İnsidans

EAA, Kuzey Amerika ve Avrupa'daki insidansı 2/1 milyon çocuk/yıl olarak bildirilirken, bu oran Asya ülkelerinde 2-3 kat daha fazladır. Pik insidans adolesan ve genç erişkin dönemde olup kız/erkek dağılımı benzerdir. EAA'li olguların birçoğunda etiyolojik ajan belirlenememesine rağmen etiyolojide en sık ilaçlar, kimyasal ajanlar ve iyonize radyasyona maruz kalma ile bazı virüsler sorumlu tutulmaktadır (Tablo I). Hepatit ilişkili aplastik anemi batı ülkelerindeki AA'li olguların % 2-5 'inden sorumlu tutulmaktadır ve vakaların yaklaşık %15'inde hepatit A, B, C ve G bulunmayıp seronegatif karaciğer yetmezliği

* Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı, Ankara.

sonrası AA gelişmektedir. Nadiren ortotopik karaciğer transplantasyonunun bir komplikasyonu olarak, bazı otoimmün hastalıkların (SLE gibi) seyri sırasında da gelişebilmektedir. EAA'lı hastaların yaklaşık %8'inde insan telomerase RNA (TERC) ya da revers transkriptaz (TERT) genlerinde mutasyon gösterilmiştir. Bu mutasyonlar kök hücrenin yenilenmesini önleyerek, kemik iliği yetmezliğine zemin hazırlamaktadır. Gen dizileme teknolojileri ile apoptozis up-regülasyonundan, stres, immün cevap/ baskılama ve hücre ölümünden sorumlu çok sayıda genetik değişiklikler de gösterilmiştir.

Tablo 1. Edinsel aplastik anemide olası nedenler*

Enfeksiyöz nedenler	Hepatit ile ilişkili (seronegatif hepatitler)
	EBV
	CMV
	Parvovirüs
	Mikobakteriyel enfeksiyonlar
	HIV
	Human herpes virüs-6
	Varicella zoster virüs
	Kızamık
	Adenovirüs
Besinsel eksiklikler	Bakır eksikliği
	Vit B12 ve folik asit eksikliği
İlaçlar	Non-steroid anti inflamatuvar ilaçlar
Toksinler	Antibiyotikler
	Antiepileptikler
İdiosenkratik	Sülfonamidler
	Kloramfenikol
Kimyasal Ajanlar	Altın tuzları
	Benzen
	İnsektisitler
	Pestisitler
Radyasyon	Solventler
Diğer nedenler	Gebelik
	İnflamatuvar/otoimmün (SLE gibi)
	Graft versus host hastalığı
İdiyopatik	Bilinmeyen, immün ilişkili

CMV: sitomegalovirüs, EBV: Epstein-Barr virüs, HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü. * 11 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.

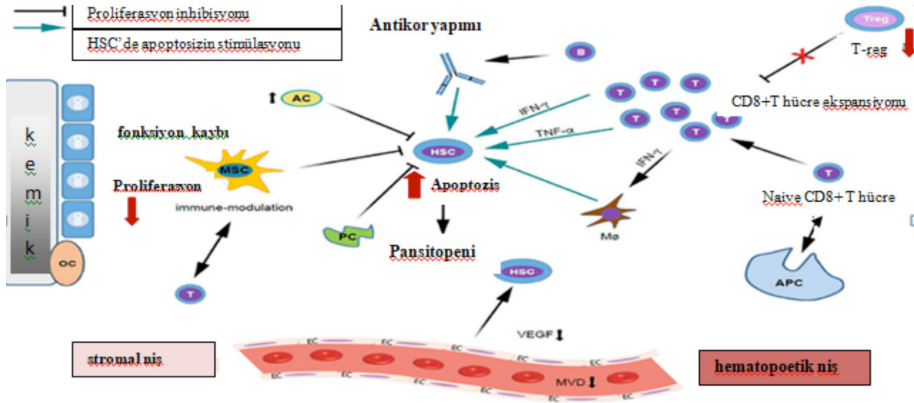
Patogenez

Uzun yıllar, EAA'li hastaların immünsüpresif tedaviye yanıt vermeleri ve invitro deneylerde EAA'li hastaların kemik iliği (Kİ) lenfositlerinin, sağlıklı hastaların Kİ ile ko-kültür edildiğinde, sağlıklı hastanın hematopoetik hücrelerini baskıladığının gösterilmesi nedeniyle patogeneizde immün ilişkili mekanizmalar üzerinde durulmuştur. Son yıllarda ise birçok çalışma ile, artmış sitokin ekspresyonu, düşük CD4-T regülatuar hücreleri (T-reg), oligoklonal CD8 sitotoksik T hücreleri ve aplastik anemili hastaların kemik iliğinde CD4+ T hücre popülasyonunun ekspansiyonu, idiyopatik aplastik anemi tanımını, *immün ilişkili aplastik anemi* tanımına bırakmıştır.

Antijen aracılı ve daha çok otoimmün disregüle T hücrelerin yol açtığı, hematopoetik kök hücre (HKH) hasarı gelişmektedir. AA'li hastaların kemik iliği örneklerinde T-reg'lerin, hem kalitatif hem de kantitatif olarak azaldıkları gösterilmiştir. Antijenler, antijen sunan hücreler tarafından, naive CD8+ T hücrelerine sunulduğunda T hücrelerinin aktivasyon ve proliferasyonunu tetikler. Bunun sonucunda aktive olan T lenfositler HKH'lerde apoptozisi ve disregüle CD8+ T hücre popülasyonunun oligoklonal çoğalmasını uyarır.

Öte yandan artmış sitokinler [İnterferon Gama (IFN – γ), Tümör Nekrozis Faktör-alfa (TNF- α) ve Transforming Growth Faktör (TGF)] Fas , Fas-ligand aracılı HKH apoptozisini indükler. AA'li hastaların kemik iliğinde, TNF- α üreten makrofajların hakim olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak, tüm bu olaylar hücre döngüsünde duraklama ve HKH ölümüne neden olmaktadır. Diğer T hücre popülasyonundaki otoreaktiviteyi baskılayan T-reg'lerin hem sayıca hem de kalitesinde azalma olması sonucu da T hücre ekspansiyonu olmaktadır. AA 'de IFN – γ direkt hematopoetik kök hücreyi baskılamakta, indirekt olarak da Kİ mikroçevre ve nişine de zarar vermektedir. AA'li hastalarda artmış olan B hücrelerinin de muhtemelen HKH 'ye karşı oto-antikörler ürettiği düşünülmektedir. Mezenkimal kök hücre fonksiyonları da AA'de azalmakta ve immün homeostasisin devamı sağlanamamaktadır.

Adiposit hücreler artarken perisitler azalmakta, *Mikrovessel Density* (MVD) ve *Vasküler Endotelial Growth Factor* (VEGF) ekspresyonu azalmaktadır. Böylece, hematopoetik ve kemik iliği niş hücreleri arasındaki etkileşim ve düzenleyici geri etki mekanizmaları devre dışı kalmaktadır (Şekil 1).



Şekil 1. EAA'de hematopoezin immün mekanizmalarla yıkımı ve kemik iliği niş değişiklikleri. (17 numaralı kaynaktan alınmıştır)

HSC: Hematopoietik Kök Hücre, MSC: Mezenkimal Kök Hücre, AC: Adiposit, APC: Antijen sunan hücre, EC: Endotel hücresi, MO: Makrofaj, OC: Osteoclast, OB: Osteoblast, PC: Perisit, VEGF: Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü, MVD: Mikrovesel density.

Klinik Bulgular

Hastalar, çoğunlukla pansitopeni'ye (anemi, trombositopeni, lökopeni) ait bulgular ile başvururlar, örneğin anemi; solukluk, halsizlik, çabuk yorulma, çarpıntı belirtilerine neden olurken, trombositopeni, çabuk morarma, menoraji gibi şikayetlerle hastanın başvurmasına ya da peteşi, purpura, ekimoz bulgularına yol açmaktadır. Nötropeni ise ateş ve fokal/sistemik enfeksiyon bulguları ile birliktedir. Fizik muayenede, tipik olarak hepatosplenomegali bulunmamaktadır.

Hastaların öykülerinde, pansitopeni gelişmeden 2-3 ay kadar önce sarılık olması, hepatit ilişkili aplastik anemiyi düşündürmelidir. AA, klinik olarak, ağır, çok ağır, orta/ hafif olacak şekilde sınıflandırılmaktadır (Tablo II).

Tablo II. Aplastik anemide klinik sınıflandırma *

Ağır AA	Kİ selülaritesi <%25 ve Aşağıdakilerde en az ikisinin eşlik etmesi a) Nötrofil sayısı <500/mm ³ b) Trombosit sayısı <20.000/mm ³ c) Retikülosit <%1
Çok ağır AA	Ağır AA kriterleri ve Nötrofil sayısı <200/mm ³
Orta /ağır olmayan AA	Kİ selülaritesinin azalması ve periferik sitopeni (Ağır AA kriterlerinin karşılanmadığı)

AA: Aplastik anemi, Kİ: Kemik iliği * 11 ve 23 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.

Tanı

Tanıda, öncelikle ayrıntılı bir öykü ile hastanın kullandığı ilaçlar, maruz kalınan kimyasallar, geçirilen enfeksiyonlar sorgulanmalıdır. Aile hikayesi, özellikle konjenital kemik iliği yetmezlikleri için detaylandırılmalı ve eşlik edebilecek fenotipik bulgular ayrıntılı fizik muayene ile incelenmelidir. Pansitopeni ve retikülositopenisi olan hastanın, periferik kan yaymasında displazi bulgularının olmaması beklenmektedir.

Periferik kan yaymasında nötropeni, lenfopeni, trombositopeni ile birlikte morfoloji normal olup, eritrositler genellikle normokromik nadiren de makrositik (MCV>100 fl) olabilir. Tanı kemik iliği aspirasyonu (KİA) ve Kİ biyopsisi ile konulmaktadır. Kİ incelemesinde hiposelülarite, malign infiltrat ya da fibrozis olmaksızın, yağlanma artışı gözlenmektedir (>%95 yağlı ilik). Kİ ‘de megaloblastik hematopoez yoktur. Kİ biyopsisinde ise selülarite %25-30’un altında ise çok ağır AA ‘den bahsedilmektedir (Tablo II).

Sonuç olarak, pansitopeni ile başvuran çocuk hastada dikkatli bir fizik muayene ile eşlik eden dismorfik bulguların olup olmadığı araştırılmalı ve sonrasında Tablo III’de gösterilen laboratuvar incelemeleri yapılmalıdır. EAA’de T-reg hücrelerin (CD4+CD25+ hücrelerin) sayıca azaldığı gösterilmiştir ve hastalığın ağırlığı ile doğru orantılı olarak azalan T-reg’ler, tedavi yanıtsızlığıyla da ilişkilendirilmiştir. Kemik iliği sitogenetik çalışmaları konvansiyonel karyotip analizi dışında FISH ile monozomi 7, trizomi 8 ve hipoplastik MDS ile ilişkili klonal anormalilerin analizini de içermelidir.

Ayrırcı Tanı

Pansitopeni ve belirgin splenomegali bulguları olmayan hastada ayrırcı tanıda KKIY (Fankoni aplastik anemisi, diskeratosiz konjenita, Shwachman-Diamond sendromu, konjenital amegakaryositik trombositopeni) ile diğer nedenler (kemik iliğinin tümör ve fibrozisle yer değiştirmesi, Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinüri (PNH), Miyelodisplastik Sendrom (MDS), ağır megaloblastik anemi, enfeksiyonlarla ilişkili hema-fagositik lenfositosis) düşünülmelidir.

Tablo III. Pansitopeni ile başvuran hastada incelemeler *

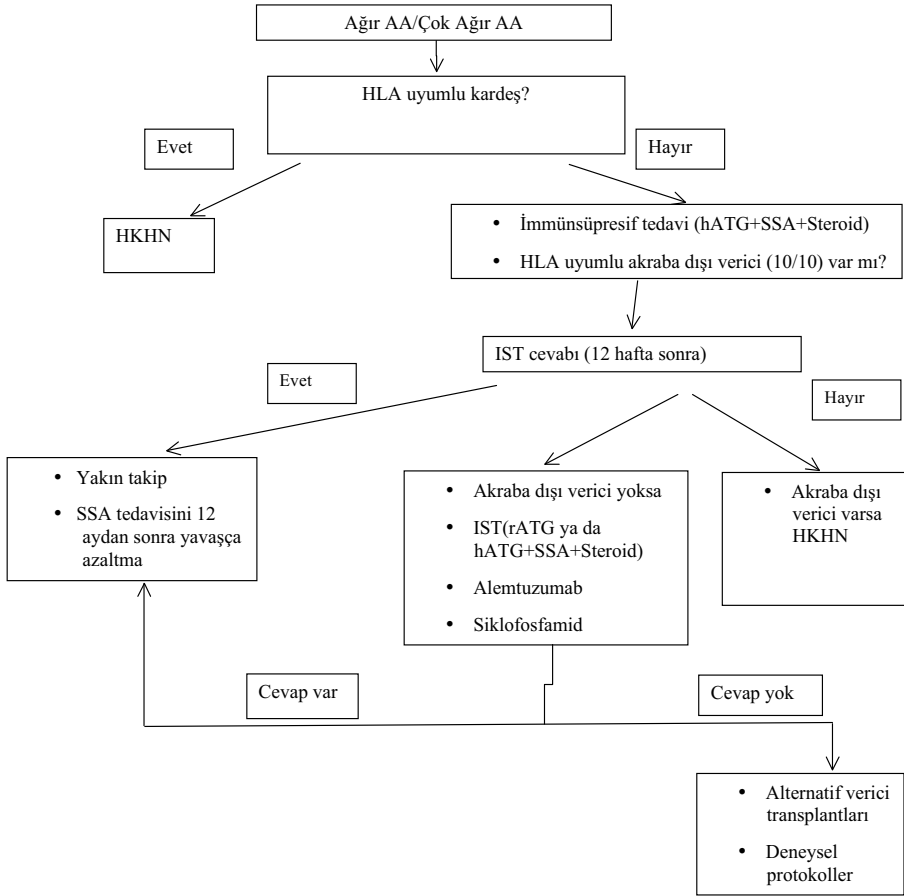
Ayrıntılı fizik muayene ile dismorfik bulguların araştırılması
Laboratuvar testleri
Tam kan sayımı ve retikülosit
Karaciğer fonksiyon testleri
Viral serolojiler • CMV • EBV • Hepatit serolojileri • Herpes simplex virüs • HIV
Serum Vitamin B12 ve folat düzeyi
Hemoglobin F düzeyi
DEB testi
Kemik iliğinden sitogenetik analiz
Telomer uzunluğu analizi (Diskeratozis konjenita)
CD55/59 analizi (PNH paneli)
HLA tiplendirmesi

CMV: sitomegalovirüs, EBV: Epstein-Barr virüs, HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü, DEB: Diepoksibütan, PNH: Paroksizmal Noktürnal Hemoglobinüri. * 11 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.

Tedavi

Ağır AA, hayatı tehdit eden bir hastalık olması nedeniyle hastaların hiç vakit kaybetmeden hızlıca değerlendirilip, uygun tedavinin başlanması gerekmektedir. Tanı aşamasında, tedavinin önemli kısmını destek tedavileri (eritrosit, trombosit transfüzyonu), antibiyotik profilaksisi oluşturmaktadır. Ancak bu hastaların hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) için aday oldukları düşünülecek olursa transfüzyonlarla oluşabilecek sensitizasyondan korunmada, ışınlanmış ve lökosit filtrelenmiş kan ürünlerinin seçilmesi ve mümkün olan en kısa sürede de hastaya aile içi HLA tam uyumlu verici (en iyi aday kardeş) nakil yapılması planlanmalıdır. Birçok çalışmada HLA tam uyumlu kardeş (aile içi uyumlu verici) ile beş yıllık yaşam oranlarının %90 ve üzerinde olduğunu gösterdiği için HKHN ilk basamak tedavi olarak kabul edilmektedir. Ayrıca EAA tedavisinde, immünsüpresif tedavinin tanıdan sonra dört hafta içerisinde başlanmasının, HKHN ise 12 hafta içinde yapılmasının yani dinamik ve hızlı davranılmasının, sonuçları olumlu etkilediği gösterilmiştir. Bu nedenle tanı ve değerlendirme sürecinin başvurudan itibaren 3-4 hafta içinde tamamlanması uygun olacaktır. Tedavi algoritması Şekil 2’de verilmiştir.

EAA seyrinde enfeksiyon ve kanama en önemli morbidite ve mortalite nedenleridir. Profilaktik antifungal tedavi, yedi günden uzun süren ağır nötro-peni (mutlak nötrofil sayısının $<500/\text{mm}^3$) ve immünsüpresif tedavi sırasında uygulanmaktadır. Lenfopenik hastalara ($<500/\text{mm}^3$) ve immünsüpresif teda-vi sırasında *Pneumocystis jirovecii* (PJP) pnömonisi profilaksisi için *trimet-hoprim/sulfamethoxazole* (TMP/SMX, haftada üç gün, ağızdan) verilmelidir. TMP/SMX alan AA'lı hastaların bir kısmında, iyileşme aşamasında, potansi-yel kemik iliği toksisitesi ve iyileşmeyi geciktirebilecek etkiler gözlemlendi-ğinden PJP profilaksisinde ayda bir inhale pentamidin de verilebilir.



Şekil 2. EAA'de Tedavi Algoritması (39 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır)

AA: Aplastik anemi, IST: İmmünsüpresif tedavi, HKHN: Hematopoetik kök hücre nakli, h-ATG: At kaynaklı antitimosit globülin, r-ATG: Tavşan kaynaklı antitimosit globülin, SSA: Siklosporin A.

Immünsüpresif tedavi (IST)

EAA'li hastaların %20-25'inin HLA uyumlu kardeşi olduğu düşünülecek olursa geri kalan hasta popülasyonunda yani aile içi HLA tam uyumlu vericisi olmayan ağır ve çok ağır EAA'li hastaların tedavisinde ilk seçenek yoğun IST 'dir (Tablo IV). Günümüzde yoğun rejimler ile [(Antitimosit Globülin (ATG), siklosporin A (SSA)], kortikosteriod) cevap oranları %75-80 olarak bildirilmektedir. Ancak 77 çocuk hastanın retrospektif olarak uzun dönem incelendiği bir çalışmada, IST tedavisine cevap verme oranı %74 olan bu grupta, 10 yıllık yaşam analizlerinde %89'un hayatta olmasına rağmen hastaların bu süre içinde 1/3'ünde ortalama 558 günde relaps geliştiği bildirilmiştir. IST'nin olası uzun dönem etkilerinin de (relaps, klonalite ve sekonder kanser gibi) göz önüne alınması ve incelenmesi gerekliliği aşıkardır. Son yıllarda tedavide at kaynaklı ATG (hATG, ATGAM) kullanılmaktadır ve tavşan kaynaklı ATG (rATG) 'ye göre hem cevap oranları hem de yaşam oranlarının daha iyi olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Retrospektif bir çalışmada, IST tedavisine cevapsızlık oranı tedavinin 6. ayında rATG ile %54, hATG ile %35 iken, bu hastalara akraba dışı HLA tam uyumlu vericiden nakil yapıldığında üç yıllık yaşam oranları her iki grupta da benzer ve %92 olarak bildirilmiştir. Bu nedenle IST tedavisinde mutlaka hATG kullanılması ve cevapsız hasta grubuna da (tedavinin 3-6. ayında) akraba dışı uyumlu vericiden erken nakil önerilmektedir. Hastaların yaklaşık dörtte birinde IST'ye yanıtızlık var iken, yanıt verenlerinde %10-30'unda relaps gelişebilmektedir. SSA tedavisinin çocuklarda hızlı ve yavaş kesilmesi ile relaps (sırasıyla %60 ve %7,6) arasında da kuvvetli bir ilişki bildirilmektedir ve %15-25 çocuk SSA tedavisine bağımlı kalabilmektedir. Bu nedenle SSA tedavisinin, remisyon elde edildikten sonra en az 12 ay içerisinde yavaşça azaltılarak kesilmesi önerilmektedir. Granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF), nötrofil sayısını arttırması, enfeksiyon riskini azaltması ve hastane yatış süresini azaltması nedeniyle IST tedavisinin ilk üç ayında tedaviye eklenebilir ancak tedavi cevabı, relaps ve yaşam süresi üzerine olumlu etkisi gösterilememiştir. IST tedavi cevabı için kriterler Tablo V'te gösterilmiştir.

IST sırasında akut komplikasyonlar sıklıkla ilaç yan etkilerine bağlı olarak gözlenmektedir. ATG'ye bağlı serum hastalığından, tedavi rejimine steroid eklenerek korunulabilir. Öte yandan SSA'nın da hipertansiyon, hirsutizm, gingival hipertrofi, nefrotoksisite gibi sıklıkla karşılaşılan yan etkileri vardır.

Başarılı IST sonrası uzun dönem komplikasyon olarak, klonal hastalık (AML, MDS) gelişme riski beş yıl içinde %9 iken 10 yıllık takipte %19 olarak bildirilmektedir. IST sonrası otoimmün hastalıklar (%10) ve solid tümör (%11) gelişim riski de artmaktadır.

Tablo IV. Ağır aplastik anemi için immün süpresif tedavi protokolü*

İlaç	Doz	Veriliş yolu	Kullanım şeması
ATGAM (At kaynaklı antitimosit globülin, hATG)	40 mg/kg/ gün	İntravenöz	1-4. günler arasında
Siklosporin A (SSA)	5-15 mg/kg/gün	Ağızdan	1.günden itibaren 12 aya kadar (Tam cevap ya da kısmi cevap elde edilince yavaşça azaltma, hedef kan düzeyi 200-400 ng/ml)
Metilprednizolon	1-2 mg/kg/gün	İntravenöz/ Ağızdan	1-5. günler arasında ATG öncesinde 6-10. günler arasında 1 mg/kg/gün ve 14 gün içinde azaltılır.
Granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF)	3-5 µg/kg/gün	Subkütan	ANS<500/mm ³ ise başlanır, ANS>500 mm ³ olana kadar devam edilir.

*37 ve 39 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.

Tablo V. Edinsel aplastik anemide immün süpresif tedavi yanıt kriterleri*

Tam yanıt	- Eritrosit ve trombosit ihtiyacının olmaması - ANS>1.500/mm³ - Trombosit sayısı >150.000x10⁶/l
Kısmi yanıt	- Sitopenide kısmi iyileşme ANS>500/mm³, Trombosit sayısı≥20.000x10⁶/L ±Transfüzyon bağımlılığı
Yanıtsızlık	- Ağır AA kriterlerini karşılamaya devam etme - Devam eden transfüzyon bağımlılığı

*37 ve 39 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.

Son yıllarda, oral trombopoetin reseptör agonisti olan eltrombopag'ın IST tedavisine yanıtsız olan hastalarda etkili olabileceğini gösteren yayınlar vardır.

Tek başına kullanıldığında yaklaşık %45 hastada hematolojik cevabın gözlemlendiği ve sadece trombositlerin yanında hemoglobin, nötrofil sayılarında artmanın da eşlik ettiği bildirilmektedir. Eltrombopag, IST tedavisine yanıtızsız hastalarda kullanım endikasyonu bulurken, IST tedavisiyle aynı anda, kombine kullanımı devam eden klinik araştırmalar ile şekillenecektir. Ancak, bazı çalışmalar çocuk ve erişkinlerde IST tedavisiyle birlikte eltrombopag kullanıldığında, yanıt oranlarının %87 olduğu ve bunun önceki çalışmalarla karşılaştırıldığında (%66) anlamlı biçimde yüksek bulunduğunu göstermiştir.

Hematopoetik Kök Hücre Nakli(HKHN)

Ağır ve çok Ağır EAA'li hastanın HLA-tam uyumlu aile içi vericisi olması durumunda ilk tedavi seçeneği HKHN'dir ve bu tedavi ile beş yıllık yaşam oranları %90'ın üzerindedir. Eğer aile içi vericisi yoksa IST tedavisi, HLA-tam uyumlu akraba dışı veya HLA-uyumsuz vericilerden öncelikli olarak uygulanması önerilmektedir. Ancak son yıllarda, IST ve HLA-tam uyumlu akraba dışı nakil kararlarının seçiminde nakil yapan merkezin deneyimi de önem kazanmaktadır. Önceki yıllarda HLA-tam uyumlu akraba dışı nakil sonrası yaşam oranları yaklaşık %40 iken, son yıllarda pediatrik serilerde yaşam oranları %78-94 arasında olup bu oranlar HLA-tam uyumlu akrabadan nakil yapılanlardaki oranlara yakın ve benzerdir. Ancak halen akraba dışı uyumsuz verici ile nakil yapıldığında yaşam oranları %40'ın altındadır. Son yıllarda, pediatrik hastalarda, T hücre depleksyonu ile haploidentik kök hücre nakli sonuçları anlamlı bir aşama kaydetmiştir.

HLA-tam uyumlu aile içi nakillerin hazırlık rejiminde; siklofosfamid-ATG 'li rejim, total vücut ışınlaması (TVI) içeren rejimlere göre graft versus host hastalığı (GVHH) riskinin az olması ve uzun dönem yaşam oranlarının yüksek olması nedeniyle tercih edilmektedir. Tablo VI'da EAA için HKHN hazırlık rejimlerinde önerilen tedaviler verilmiştir.

Tablo VI. Edinsel aplastik anemide hematopoetik kök hücre nakli için hazırlık rejimleri*

HKHN	Hazırlık rejimi
HLA-uyumlu aile içi verici	ATG+ Siklofosfamid
HLA-uyumlu akraba dışı verici	ATG+ Fludarabin+Siklofosfamid±total vücut ışınlaması

* 21 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.

İzlem

HKHN sonrası (post-transplant) komplikasyonlar (akut ve kronik) açısından yakın izlem gerekmektedir. IST sonrası tedavi yanıtı ve klonaliteyi belirleyebilmek için (IST'nin 3. ve 12. ayında), hasta kemik iliği aspirasyonu ve kemik iliği biyopsisi le takip edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Bacigalupo A, Bruno B, Saracco P, et al. Antilymphocyte globulin, cyclosporine, prednisolone, and granulocyte colony-stimulating factor for severe aplastic anemia: an update of the GITMO/EBMT study on 100 patients. European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Working Party on Severe Aplastic Anemia and the Gruppo Italiano Trapianti di Midollo Osseo (GITMO). *Blood* 2000; 95: 1931-1934.
2. Bacigalupo A, Giammarco S. Haploidentical donor transplants for severe aplastic anemia. *Semin Hematol.* 2019; 56: 190-193.
3. Bessler M, Mason P, Link D, et al. Inherited bone marrow failure syndromes. In: Orkin SH, Fisher DE, Look AT, Lux SE, Ginsburg D, Nathan DG (eds). *Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood* (8th ed) Vol. 1. Philadelphia: Elsevier Inc, 2015: 182-253
4. Brown KE, Tisdale J, Barrett AJ, et al. Hepatitis-associated aplastic anemia. *N Engl J Med* 1997; 336:1059-1064.
5. Bunin N, Leahey A, Kamani N, et al. Bone marrow transplantation in pediatric patients with severe aplastic anemia: Cyclophosphamide and anti-thymocyte globulin conditioning followed by recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factor. *J Pediatr Hematol Oncol* 1996; 18: 68-71.
6. Davies JK, Guinan EC. An update on the management of severe idiopathic aplastic anaemia in children. *Br J Haematol* 2007; 136: 549-564.
7. Du Hy, Pumbo E, Ivanovich J, et al. TERC and TERT gene mutations in patients with bone marrow failure and the significance of telomere length measurements. *Blood* 2009; 113: 309-316.
8. Gillio AP, Boulad F, Small TN, et al. Comparison of long-term outcome of children with severe aplastic anemia treated with immunosuppression versus bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 1997; 3: 18-24.
9. Guinan EC. Acquired aplastic anemia in childhood. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009; 23: 171-191.
10. Hadzić N, Height S, Ball S, et al. Evolution in the management of acute liver failure-associated aplastic anaemia in children: a single centre experience. *J Hepatol* 2008; 48: 68-73.
11. Hartung HD, Olson TS, Bessler M. Acquired aplastic anemia in children. *Pediatr Clin North Am* 2013; 60: 1311-1336.

12. Iwafuchi H. The histopathology of bone marrow failure in children. *J Clin Exp Hematop.* 2018; 58: 68-86.
13. Kahl C, Leisenring W, Deeg HJ, et al. Cyclophosphamide and antithymocyte globulin as a conditioning regimen for allogeneic marrow transplantation in patients with aplastic anemia: a long term follow-up. *Br J Haematol* 2005; 130: 747-751.
14. Kordasti S, Marsh J, Al-Khan S, et al. Functional characterization of CD4+ T cells in aplastic anemia. *Blood* 2012; 119: 2033-2043.
15. Korthof ET, Békássy AN, Hussein AA. Management of acquired aplastic anemia in children. *Bone Marrow Transplant.* 2013; 48: 191-195.
16. Kurtzman G, Young N. Viruses and bone marrow failure. *Baillieres Clin Haematol* 1989; 2:51-67.
17. Medinger M, Drexler B, Lengerke C, Passweg J. Pathogenesis of acquired aplastic anemia and the role of the bone marrow microenvironment. *Front Oncol.* 2018; 8: 587-597.
18. Montane E, Ibarz L, Vidal X et al. Epidemiology of aplastic anemia: a prospective multicenter study: *Haematologica* 2008; 93: 518-523.
19. Muir KR, Chilvers CE, Harriss C, et al. The role of occupational and environmental exposures in the aetiology of acquired severe aplastic anaemia: a case control investigation. *Br J Haematol* 2003; 123: 906-914.
20. Niemeyer CM, Baumann I. Myelodysplastic syndrome in children and adolescents. *Semin Hematol* 2008; 45: 60-70.
21. Peinemann F, Labeit AM. Stem cell transplantation of matched sibling donors compared with immunosuppressive therapy for acquired severe aplastic anaemia: a Cochrane systematic review. *BMJ Open.* 2014; 4 :e005039.
22. Rosenfeld S, Follmann D, Nunez O, Young NS. Antithymocyte globulin and cyclosporine for severe aplastic anemia: association between hematologic response and long-term outcome. *JAMA* 2003; 289: 1130-1135.
23. Rozman C, Marín P, Nomdedeu B, Montserrat E. Criteria for severe aplastic anaemia. *Lancet* 1987; 2: 955-957.
24. Saracco P, Quarello P, Iori AP, et al. Cyclosporin A response and dependence in children with acquired aplastic anemia: a multicentre retrospective study with long-term observation follow-up. *Br J Haematol* 2008; 140: 197-205.
25. Scheinberg P. Activity of eltrombopag in severe aplastic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*; 2018; 1: 450-456.
26. Scheinberg P, Wu CO, Nunez O, Young NS. Long-term outcome of pediatric patients with severe aplastic anemia treated with antithymocyte globulin and cyclosporine. *J Pediatr* 2008; 153: 814-819.
27. Scheinberg P. Recent Advances and Long-Term Results of Medical Treatment of Acquired Aplastic Anemia: Are Patients Cured? *Hematol Oncol Clin North Am.* 2018; 32: 609-618.

28. Shimamura A, Guinan EA. Acquired aplastic anemia. In: Orkin SH, Fisher DE, Look AT, Lux SE, Ginsburg D, Nathan DG (eds). *Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood* (8th ed) Vol. 1. Philadelphia: Elsevier Inc, 2015: 256.
29. Socie G, Henry-Amar M, Bacigalupo A, et al. Malignant tumors occurring after treatment of aplastic anemia. European Bone Marrow Transplantation-Severe Aplastic Anaemia Working Party. *N Engl J Med* 1993; 329: 1152-1157.
30. Stalder MP, Rovo A, Halter J, et al. Aplastic anemia and concomitant autoimmune diseases. *Ann Hematol* 2009; 88: 659-665.
31. Townsley DM, Scheinberg P, Winkler T, et al. Eltrombopag Added to Standard Immunosuppression for Aplastic Anemia. *N Engl J Med*. 2017; 376: 1540-1550.
32. Unal S, Cetin M, Tavit B, Caliskan N, Yetgin S, Uçkan D. Favorable outcome with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in pediatric acquired aplastic anemia patients. *Pediatr Transplant*. 2007; 11: 788-791.
33. Wallerstein RO, Condit PK, Kasper CK, et al. Statewide study of chloramphenicol therapy and fatal aplastic anemia. *JAMA* 1969; 208: 2045-2050.
34. Yamaguchi H, Calado RT, Ly H, et al. Mutations in TERT, the gene for telomerase reverse transcriptase, in aplastic anemia. *N Engl J Med* 2005; 352: 1413-1424.
35. Yazal Erdem A, Arman Bilir Ö, Işık M, Kaçar D, Özbek NY, Yaralı HN. Management of acquired aplastic anemia in children : A single center experience. *Transfus Apher Sci*. 2019; 58: 484-490.
36. Yetgin S, Kuşkonmaz B, Aytaç S, Cetin M. The evaluation of acquired aplastic anemia in children and unexpected frequency of varicella-zoster virus association: a single-center study. *Turk J Pediatr*. 2008; 50: 342-348.
37. Yoshida N, Kojima S. Updated Guidelines for the Treatment of Acquired Aplastic Anemia in Children. *Curr Oncol Rep*. 2018; 20: 67.
38. Yoshimi A, Niemeyer CM, Fuhrer MM, et al. Comparison of the efficacy of rabbit and horse antithymocyte globulin for the treatment of severe aplastic anemia in children. *Blood* 2013; 121: 860-861.
39. Young NS, Bacigalupo A, Marsh JC. Aplastic anemia: pathophysiology and treatment. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16: 119-125.
40. Young NS, Barrett AJ. The treatment of severe acquired aplastic anemia. *Blood* 1995; 85: 3367-3377.
41. Young NS, Maciejewski J. The pathophysiology of acquired aplastic anemia. *N Engl J Med* 1997; 336: 1365-1372.
42. Young NS, Kaufman DW. The epidemiology of acquired aplastic anemia. *Hematologica* 2008; 93: 489-492.
43. Young NS, Kaufman DW. Aplastic anemia. *Lancet* 1995; 346: 228-232.

SİDEROBLASTİK ANEMİLER

Dr. Şule ÜNAL CANGÜL*

Sideroblastik anemiler hem sentezi ve mitokondriyal fonksiyonlarla ilgili olan, kalıtsal ya da edinsel olabilecek, nadir bir hastalık grubudur. Bu hastalıkların pek çoğunda aneminin şiddeti değişkenlik gösterir. Periferik kan bulguları ile tanı koymak ise sıklıkla zordur ve bu nedenle herhangi bir şiddetteki aneminin nedeni öykü, muayene ve temel laboratuvar incelemeleri ile bulunamıyorsa, hasta sideroblastik anemi açısından da incelenmelidir. Tüm sideroblastik anemi alt tiplerinde bulunan ortak özellik hastalığa adını da veren kemik iliğinde “ring” sideroblast varlığıdır.

KALITSAL SİDEROBLASTİK ANEMİLER

Kalıtsal sideroblastik anemiler, hem biyosentezi, demir sülfür bileşenlerinin oluşum biyogenezi, jeneralize mitokondriyal protein sentezi defektleri gibi temelde mitokondriyal defektler sonucu gelişir. Kalıtsal sideroblastik anemileri, sendromik ve sendromik olmayan sideroblastik anemiler olarak sınıflandırabiliriz.

Sendromik olmayan tipte; hastalar sadece anemi ile başvurur. Bu grubun en sık örneği X’e bağlı kalıtılan sideroblastik anemidir. Nadir otozomal formları da vardır. Otozomal resesif, sendromik olmayan sideroblastik anemilerden sorumlu genler *SLC25A38*, *HSPA9*, *HSCB*, *GLRX5* ve eitropoetik porfiriye neden olan *FECH*’dir.

Sendromik tipte; X’e bağlı kalıtılan sideroblastik anemi ile ataksi ve diğer nadir başka formlar bulunur.

* Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı, Ankara.

X'e bağılı kalıtılan sideroblastik anemi

En sık kalıtsal sideroblastik anemi formudur. Hastalar mikrositer ve anizositozun belirgin olduğu anemiyle başvuran, demir eksikliği ve talasemisi olmayan çocuklardır. Hastalık her ne kadar X'e bağılı kalıtım gösterse de birçok X'e bağılı kalıtılan hastalıktan daha fazla olmak üzere, hastaların üçte biri orta yaş ve üstü kadınlardır. Bu duruma, hematopoetik hücrelerin X kromozomunda, yaş ilerledikçe çarpık inaktivasyon ortaya çıkması neden olur. Hastalık X kromozomu üzerindeki *ALAS2* genindeki mutasyonlar sonucu gelişir. Bu gen hem sentezinin ilk basamağında görevli olan *5-aminolevulinik asit sentaz*'ı kodlar. Bu enzim hem sentezinin hız kısıtlayıcı basamağı olup enzimin ko-faktörü olan vitamin B6 hastalara verildiğinde hastaların yarısında anemide düzelme izlenir. Anemi erkeklerde görüldüğünde mikrositerken, kadınlarda görüldüğünde normositer ya da makrositer olabilir. Aneminin şiddeti ise sıklıkla değişkenlik gösterir. Hafif olan vakalar geç tanı alabileceği gibi, bazı vakalarda yaş ilerledikçe anemide derinleşme izlenebilir.

X'e bağılı kalıtılan sideroblastik anemi ile ataksi

Bu hastalık *ABCB7* genindeki mutasyonlar sonucunda gelişir. Bu gen mitokondriden sitozole demir-sülfür bileşenlerinin atılmasında görevli bir ATP bağlayıcı proteini kodlar. Anemi sıklıkla hafif ve mikrositer olur. Hastalığa eşlik eden nörolojik bulgular arasında gecikmiş motor ve bilişsel gerilik, koordinasyon bozukluğu ve progresyon göstermeyen serebellar atrofi sayılabilir.

Diğer bir X'e bağılı kalıtım gösteren sendromik sideroblastik anemi, *NDUFB11* gen mutasyonları sonucu gelişen ve boy kısalığı, gelişme geriliği ya da miyopatinin eşlik edebildiği hastalıktır.

Otozomal resesif sendromik sideroblastik anemiler

Bunlar arasında sideroblastik anemi, B lenfositler ilişkili immün yetmezlik, periyodik ateş ve gelişme geriliği ile karakterize olan *TRNT1* mutasyonları; miyopati, laktik asidoz ve sideroblastik anemiyle seyreden *PUS1*, *YARS2* ya da *LARS2* mutasyonları sayılabilir. Ayrıca bu grupta tiamine cevap veren (respsif) megaloblastik anemi (TRMA) olarak adlandırılan *SLC19A2* mutasyonları sonucunda gelişen diyabet ve sağırlıkla karakterize bir hastalık

daha bulunur. Bunlar arasında *TRNT1*, *PUS1*, *YARS2* ve *LARS2* mitokondrial protein translasyonunda görevlidir. Öte yandan *SLC19A2* yüksek afiniteli bir tiamin transport proteinidir.

Tiamine cevap veren (responsif) megaloblastik anemi (TRMA)

Tiamin (vitamin B1) hücre metabolizması için esansiyel bir vitamindir. İnsanlarda diyet ile alındıktan sonra, jejunum ve ileumdan aktif Emilimi gerçekleşir. Tiamin hücrelere iki yüksek afiniteli tiamin taşıyıcı protein (TTP) tarafından taşınır. TTP1 kromozom 1q24.2 üzerindeki *SLC19A2* geni tarafından, TTP2 ise kromozom 2q36.3 üzerindeki *SLC19A3* geni tarafından kodlanır. *SLC19A2* genindeki mutasyonlar sonucunda TRMA gelişir. Otozomal resesif kalıtım gösteren hastalık oldukça nadir olup, prevalansı ve insidansı hakkında kesin bir bilgi yoktur.

Megaloblastik anemi, sensörinöral işitme kaybı ve insülin bağımlı diyabet birlikteliği TRMA'nın klasik triadını oluşturmaktadır. Hastalık genellikle bebeklik veya erken çocukluk çağında anemi ile başlar. Bazı hastalarda anemiye trombositopeni ve kemik iliğinde ring sideroblastlar eşlik edebilir. Diyabet çoğu hastada okul çağından önce ortaya çıkar ancak çok erken başlangıçlı diyabet etiyojisi belirlemek amacıyla yapılan bir çalışmada ilk altı ayda diyabet tanısı alan 212 hastanın üçünde ve 6-12 aylar arasında diyabet tanısı alan 188 hastanın ikisinde bialelik *SLC19A2* mutasyonu olduğunu göstermiştir.

Ayrıca hastaların %27'sinde nörolojik tutulum (inme, epilepsi, optik atrofi), %43'ünde görme bozuklukları ve %27'sinde kardiyak bulgular (ani ölüm, kalp yetmezliği, ritim bozuklukları, Ebstein anomalisi, endokardiyal yastık defektleri, ventriküler ve artiyal septal defektler) bildirilmiştir.

İşitme sorunları yenidoğan döneminde bile ortaya çıkabilir ve ilerleyici işitme kaybı geri dönüşümsüzdür. Hayvan çalışmaları işitme kaybının kohleadaki hücre kaybı nedeniyle geliştiğini göstermektedir.

Mitokondrial mutasyonlarla gelişen formlar

Bu grupta iki sendromik hastalık bulunur. Bunlar Pearson kemik iliği-pankreas sendromu ve mitokondriyal miyopati, laktik asidoz ve sideroblastik anemi varyantıdır (MLASA-plus). Bunlardan Pearson kemik iliği-pankreas sendro-

mu, asidoz, pankreas yetmezliği ile karakterizedir ve mitokondriyal delesyonlar sonucunda gelişir. MLASA-plus ise MTATP6 genindeki heteroplazmik mutasyonlar sonucunda gelişir. Her iki hastalıkta da anemi normositer ya da makrositer ve sıklıkla transfüzyon gerektirecek şekilde ağırdır.

Pearson kemik iliği-pankreas sendromu

Hastalarda erken bebeklik döneminde gelişen refrakter sideoblastik anemi ya da daha sıklıkla pansitopeni, normoselüler ya da azalmış selülaritesi olan kemik iliğinde eritroid ve miyeloid öncüllerde sitoplazmik vakuolizasyon, “ring” sideroblastlar, ayrıca ekzokrin pankreas yetmezliği bulunur. Bunun dışında karaciğer yetmezliği ve renal tübülopati de eşlik edebilir. İnsidansının kabaca milyonda bir olduğu bildirilmiştir. Pearson sendromu, hidrops fetali-se yol açabilmekte, yenidoğan döneminde de hastalık bulgu verebilmekte ve fatal olabilmektedir. Yenidoğan döneminde alınan kemik iliklerinde vakuolizasyon olmayabilir ve daha sonra alınan kemik iliklerinde ortaya çıkabilir. Bebeklik veya erken çocukluk döneminde (genellikle 3 yaştan önce) metabolik bozukluklara, enfeksiyonlara, karaciğer ve renal yetmezliğe bağlı hastalar kaybedilebilir.

Hastalık mitokondriyal genlerde sıklıkla delesyonel mutasyonlar sonucu gelişen sporadik bir hastalıktır. Anne, baba ve kardeşlerde hastalık ya da taşıyıcılık beklenmez. Hastalık bir diğer pankreas yetmezliğine yol açan Shwachman-Diamond sendromu ile benzerlikler gösterse de, Shwachman-Diamond sendromunda sıklıkla nötropeni daha ön plandadır ve pankreas yağlanması tipik bir özelliktir. Öte yandan Pearson sendromunda pankreasta yağlanma değil, fibrozis sonucu pankreas yetmezliği görülür. Pankreatik fibrozis ve bunun sonucu olarak ekzokrin pankreatik fonksiyon kaybına bağlı kronik diyare, malabsorpsiyon ve büyüme geriliği izlenebilir.

Daha nadir olarak diyabet ya da renal kistler de eşlik edebilir. Pearson sendromu olan vakalarda metabolik asidoz, artmış laktat/piruvat oranı da bulunur. Biyokimyasal analizlerde amonyak düzeyleri düşük/normal olmasına rağmen, plazma sitrülün ve arjinin düzeyleri düşük bulunmaktadır. Serum alanin ve idrarda fumarik asit artışının hastalığın erken tanısında kullanılabileceği bildirilmiştir.

EDİNSEL SİDEROBLASTİK ANEMİLER

Edinsel grup başlıca 2 kategoride incelenebilir.

1. Klonal sideroblastik anemiler: Miyelodisplastik sendromlar (MDS), miyeloproliferatif hastalıklara (MPH) eşlik eden sideroblastik anemi. Sideroblast varlığıyla giden bu MDS formları çocukluk çağında nadirdir. Bu hastalıkları erişkin kadınlarda tanı konulan X'e bağlı kalıtılan sideroblastik anemiden ayırdetmek zordur.
2. Diğer nedenler: Bakır eksikliği, alkolizm, bazı ilaçlar (izoniazid, kloramfenikol, linezolid, busulfan, sikloserin, fusidik asit, melfalan, penisilamin, pirazinamid, trientin)

Izoniazide bağlı anemi sık olmamakla beraber, özellikle folik asit eksikliği olanlarda izoniazid kullanımında anemi daha sık gelişir. Isoniazid kullanan hastalarda aneminin nedeni ilacın vitamin B6 metabolizması ile etkileşime girerek ALA sentetaz enziminin kofaktörü olan vitamin B6'da azalmaya yol açması ve hem sentezini bozmasıdır. Anemi hastalarda ilaç başladıktan 1-10 ay içinde gelişir. Hipokrom mikrositer anemi, periferik kan yaymasında dimorfik eritrositler ve kemik iliğinde "ring" sideroblast varlığı izlenir.

TANI

Sideroblastik anemi sıklıkla başka tanılar dışlandıktan düşünülen hastalıklardandır. Ancak hastaların tamamında hastalığa adını veren, kemik iliğinde "ring" sideroblastlar izlenir. Yirmi yaş altında, ilaç kullanma öyküsü olmayan hastalarda sıklıkla neden kalıtsal sideroblastik anemilerdir.

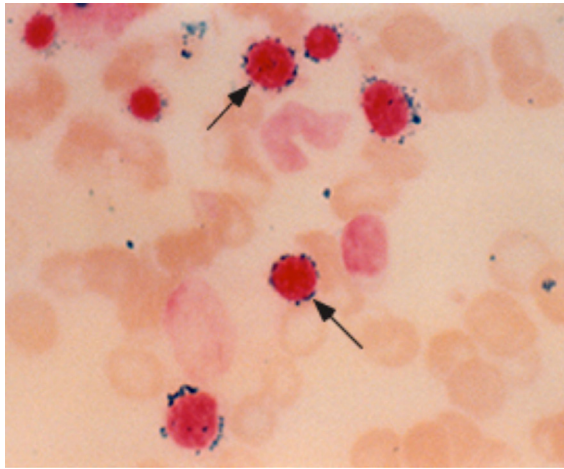
Periferik kan

Hastaların beyaz küre ve trombosit sayıları normaldir. Değişik tipleri ayırt ederken MCV yol gösterici olabilir. X'e bağlı kalıtılan sideroblastik anemi, X'e bağlı kalıtılan sideroblastik anemi ve ataksi, izoniazid kullanımı, eritropoetik porfiri daha çok mikrositoza neden olurken; MDS, TRMA ve Pearson kemik iliği-pankreas sendromu daha çok makrositozla giden bir seyir gösterir. Sideroblastik anemilerde RDW yüksekliği (anizositoz) da sık bir bulgudur.

Periferik kan yaymasında anizositoz dışında hedef hücreleri, poikilositoz ve nadiren siderositler izlenebilir. Siderositler rutin Giemsa ya da Wright ile boyanan periferik kan yaymalarında içerisinde bazofilik granüller (demir) bulunduran hipokromik eritrositlerdir ve sideroblastik anemi için patognomonik kabul edilirler. Dimorfik eritrositler de tipik bir sideroblastik anemi periferik kan yayması bulgusudur. Buna göre transfüzyon almamış bir hastada yer yer normositer yer yer mikrositer eritrositlerin görülmesine dimorfik bulgu denilir. Retikülosit normal ya da düşüktür. Retikülosit düşüklüğü eşlik eden ine-fektif eritropoez ile ilişkilidir.

Kemik iliği

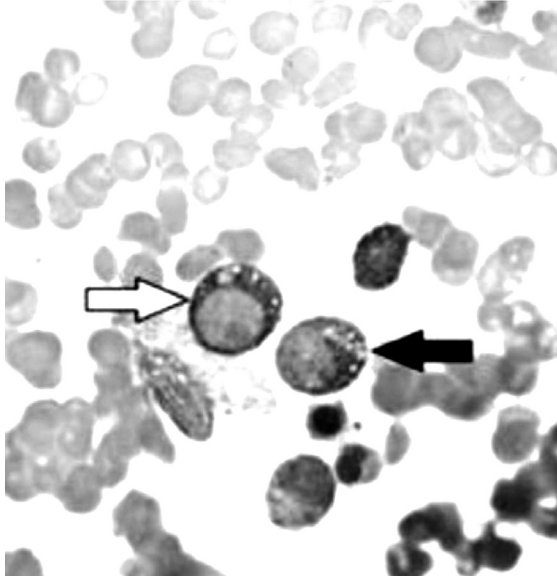
Kemik iliğinde sıklıkla normoblast artışı (eritroid hiperaktivite) izlenir. Prusya mavisi ile boyanan örneklerde “ring” sideroblastların görülmesi sideroblastik anemiler için tanısaldır (Şekil 1). Kalıtsal sideroblastik anemilerde “ring” sideroblastlar daha çok geç eritroid öncüllerdeyken, MDS’de görülen sideroblastlar daha çok erken evre normoblastların içerisinde izlenir. Ring sideroblastlar eritroid öncüllerin içinde, nukleusu çevreleyen mitokondrilerde bulunan demir depozisyonlarıdır. Önemli bir bilgi de kemik iliği biyopsi kesitlerinde doku hazırlanması sırasında demirin uzaklaşması nedeniyle, demir boyamasının güvenilir olmayacağı, sideroblastik anemiden şüphelenilen hastalarda biyopsi ile değil kemik iliği aspirasyon örneklerinde demir boyanması gerekliliğidir.



Şekil 1. Kemik iliğinde Prusya mavisi ile boyamada “ring” sideroblastlar (6 numaralı kaynaktan alınmıştır).

Kemik iliğinde “ring” sideroblastlara displazi eşlik ederse bu durum daha çok MDS lehine yorumlanır. Ancak çocukluk çağında “ring” sideroblastlarla giden MDS formu nadirdir.

Pearson sendromunda miyeloid ve eritroid öncüllerde sitoplazmik vakuolizasyon sıklıdır. Bu vakuoller *MLASA* (YARS2 mutasyonlarına bağılı) da da görülür. Öte yandan bakır eksikliği olan hastalarda da eritroid ve miyeloid öncüllerde vakuoller izlenebilir (Şekil 2).



Şekil 2. Kemik iliğinde miyeloid (siyah ok) ve eritroid (beyaz ok) öncüllerde vakuolizasyon (7 numaralı kaynaktan alınmıştır).

Diğer laboratuvar bulguları

Kalıtsal sideroblastik anemilerde tipik olarak serum ferritin ve transferrin saturasyonu yüksektir. Kalıtsal sideroblastik anemilerin doğrulanması amacıyla moleküler testler yapılabilir.

TEDAVİ

X’e bağılı kalıtsal sideroblastik anemide Vitamin B6 (piridoksin) ve tiamine cevap veren megaloblastik anemide tiamin başlanması gerekir.

X'e bağlı kalıtılan sideroblastik anemi hastalarının yaklaşık üçte ikisi vitamin B6 tedavisine cevap verir, hastaların üçte birinde anemi düzelir. Kalıtsal sideroblastik anemi düşünölen tüm hastalara genetik tanı başka bir kalıtsal sideroblastik anemi olarak çıkmadıkça, genetik tanı çıkana kadar piridoksin başlanması önerilir. X'e bağlı kalıtılan sideroblastik anemide vitamin B6 dozları 50-100 mg/gün olarak önerilir. Bu tedaviye cevap veren hastalarda tedaviye devam edilmelidir. İlaça bağlı sideroblastik anemiler ilacın kesilmesi ile geri dönüşümlüdür. Isoniazid alan hastalara ilaca devam edilmesi gerekiyorsa, yüksek dozlarda vitamin B6 (200 mg/gün) başlanması ile de anemi düzeltilebilir.

Tiamine cevap veren megaloblastik anemi hastalarında ise tiamine 25-75 mg/gün gibi farmakolojik dozun üstünde dozlarda başlanır. Anemi tiamin tedavisine yanıt verirken, diyabet ya da sağırlık geliştirse bu tedaviye yanıt daha az olabilmektedir. Ancak yüksek dozda tiamin tedavisinin uzun dönemde diyabeti olan hastalarda insölin ihtiyacını ortadan kaldırdığı ve bunun puberteye kadar devam ettiği ya da tiamin tedavisi ile kardiyak ritim sorunlarında düzelme olduğuna dair bilgiler mevcuttur. Öte yandan işitme kaybı ve diğer nörolojik tutulum bulgularının tiamine yanıtı zayıftır. Erken tanı konulup iki aydan önce tiamin tedavisi başlanmasının hastaları işitme kaybından koruyabileceği bildirilmiştir. Çoğu hastada puberte sonrası ve erişkin dönemde tiamin cevabı azalarak transfüzyon bağımlılığı ve insölin bağımlı diyabet gelişir. Fakat bunun tam tersi, tiamin tedavisi ile uzun dönemde transfüzyon veya insölin ihtiyacı olmayan hastalar da bildirilmiştir.

Kalıtsal sideroblastik anemilerde postsplenektomi tromboz riski yüksek olması nedeniyle splenektomiden kesinlikle kaçınılmalıdır.

Semptomatik olan anemik hastalara transfüzyon yapılması gerekir. Hastaların demir birikimi açısından serum ferritin, kardiyak ve hepatik T2* MR incelemeleri ile takibi ve gerektiğinde şelasyon başlanması önemlidir.

Pearson sendromu olan olgularda ise eritrosit transfüzyonları, alkalizasyon, oksidatif stresin azaltılması, karbonhidrat kısıtlaması, pankreatik enzim desteği, eritropoetin ve granölosit koloni stimölan faktör, destek tedavileri olarak kullanılabilir. İlerleyici pansitopeni ve miyelodisplazi nedeniyle akrobadişı hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) yapılan iki hastada hematolojik düzelmeye, metabolik asidoz ve karaciğer bulgularında düzelmenin eşlik ettiği izlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Aksu T, Ozbek NY. Pearson kemik iliği pankreas sendromu, Tiamine cevap veren megaloblastik anemi. Hematolog 2017; 7: 227-234.
2. Bottomley SS, Fleming MD. Sideroblastic anemia: diagnosis and management. Hematol Oncol Clin North Am. 2014; 28: 653-670.
3. Ducamp S, Fleming MD. The molecular genetics of sideroblastic anemia. Blood. 2019; 133: 59-69.
4. Farruggia P, Di Marco F, Dufour C. Pearson syndrome. Expert Rev Hematol. 2018; 11: 239-246.
5. Gürgey A, Ozalp I, Rötig A, et al. A case of Pearson syndrome associated with multiple renal cysts. Pediatr Nephrol. 1996; 10: 637-638.
6. <https://www.uptodate.com/contents/sideroblasticanemiasdiagnosisandmanagement> (Son erişim 15 Mart 2020)
7. Sayın S, Ünal Ş, Çetin M, Gümrük F. Vacuolization in Myeloid and Erythroid Precursors in a Child with Menkes Disease. Turk J Haematol. 2019; 36: 203-204.
8. Topaloğlu R, Lebre AS, Demirkaya E, et al. Two new cases with Pearson syndrome and review of Hacettepe experience. Turk J Pediatr 2008; 50: 572-576.

TANINIZ NEDİR-İ?

Dr. Çağrı COŞKUN*, Dr. Şule ÜNAL CANGÜL**

OLGU

Yaklaşık 1,5 aylıken önce birkaç kez kanlı, mukuslu dışkılaması olduktan sonra, 15 gündür devam eden günde 10 defa bezinden taşacak miktarda kansız, mukuslu ishal ve kilo alamama şikayetleriyle dış merkeze başvuran hastanın tam kan sayımında sitopeni ve venöz kan gazı incelemesinde asidoz saptanması üzerine hastaneye yatırılarak izleme alındığı ve dışkı incelemesinde rotavirüs antijeninin, redükten maddenin, steatokritin negatif bulunduğu ve dışkı kültüründe patojen mikroorganizma saptanmadığı öğrenildi. Yatışında intravenöz sıvı ile antibiyotik tedavisi başlanan hastanın kanlı dışkılamasının inek sütü protein alerjisine bağlı olabileceği düşünülerek anne sütünün kesildiği, %100 aminoasit içeren laktozsuz mama ile beslenmeye başlandığı ve beslenme değişikliğiyle dışkılama sıklığının günde 3-4 defa olacak şekilde azaldığı bildirildi. Pansitopeni etiyolojisi için kemik iliği aspirasyonu incelemesi yapıldığı, granülositer seri elemanlarında belirgin azalma olduğu ve blast görülmediği öğrenilen hastanın, Shwachman-Diamond ve Pearson sendromu açısından kemik survey incelemesi ile değerlendirildiği ve sonucun normal olduğu öğrenildi. Hipogamaglobulinemi saptanan hastaya intravenöz immünglobulin verildiği, trombosit değerlerinde düşüklüğün devam etmesi üzerine hastanemize başvuru olduğu öğrenildi. Özgeçmişinde erken eylem nedeniyle 34 hafta 5 günlük, 2.320 gram doğduğu, doğar doğmaz ağladığı, morarması olmadığı, ilk 2 ay sadece anne sütü ile beslendiği; soygeçmişi sorgulandığında anne ve baba arasında 1. derece kuzen evliliği olduğu, dört yaşındaki ablasının sağlıklı olduğu öğrenildi. Başvurusunda vücut ağırlığı 2.700 gramdı ve hastanın kilosunun yaşitlarına göre 3. persentilin altında olduğu görüldü. Fizik muayenede karaciğer kosta altında 1 cm palpe edildi, cildi soluk görünümdeydi. Tam kan sayımı inceleme-

* Uzman Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı, Ankara.

** Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı, Ankara.

sinde pansitopeni saptanan (Hb 6,7 gram/dl, Hematokrit %20,1, Lökosit sayısı 2.300/mm³, mutlak lenfosit sayısı 1.800/mm³, mutlak nötrofil sayısı 200/mm³, trombosit sayısı 47.000/mm³) hastanın karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ile koagülasyon testlerinde anormal bulgu görülmedi. Abdomen ultrasonografi incelemesinde hepatosplenomegali saptanmadı. Makrositik anemi (Ortalama eritrosit hacmi: 93,9 fL) nedeniyle serum B12, folik asit ve homosistein düzeyleri incelendi. Vitamin B12: 482 ng/L (Normal: 126-590 ng/L), folik asit: 18,2 µg/L (Normal: 14,3-51,5 µg/L), homosistein: 46,3 µmol/L (Normal: <15µmol/L) saptandı. İdrarda metilmalonik asit atılımı saptanmadı. Anemi ve taşikardinin (kalp hızı:184/dk) olması nedeniyle 7 cc/kg eritrosit süspansiyonu verildi. Pansitopeni etiyojisine yönelik kemik iliği aspirasyonu incemelesi yapıldı. Ağır megaloblastik değişiklikler, eritroid ve miyeloid seride vakuolizasyon izlendi. Hastanın homosistein düzeyi yüksekliğini de göz önünde bulundurarak değerdendirdiğinizde tanınız nedir?

YANIT

Transkobalamin II eksikliği

Hastada makrositer anemi, pansitopeni, ishal öyküsü, vitamin B12 düzeyinin normal olmasına karşın homosistein düzeyinde yükseklik saptanması; kemik iliğinde megaloblastik değişikliklerin olmasıyla öncelikle transkobalamin II eksikliği düşünöldü. Hastaya hidroksikobalamin, ilk gün test dozu olarak 1 mcg, ertesi gün 100 mcg, sonraki gün 1.000 mcg intramüsküler, her gün olacak şekilde başlandı. Tedavinin 12. gününde tam kan sayımı incelemesinde Hb:10 gram/dl, lökosit sayısı: 14.800/mm³, mutlak lenfosit sayısı 3.800/mm³, mutlak nötrofil sayısı 6.700/mm³, trombosit sayısı 274.000/mm³ saptandı. Eş zamanlı homosistein düzeyinin 9,5 µmol/L'ye düştüğü göröldü. Hidroksikobalamin tedavisine izlemde haftada iki gün olarak devam edildi. Genetik analizde *TCN2* geninin 8. ekzonun tamamını kapsayan büyük bir delesyon tespit edildi. Transkobalamin 2 eksikliği tanısı konulan hastanın ailesine genetik danışmanlık verildi. Hasta şu an 13 aylık olup büyümesi yaşına uygun olarak izlenmekte ve hidroksikobalamin tedavisine devam edilmektedir.

Transkobalamin II eksikliği nadir görölen B12 vitamini metabolizma bozukluğu olup otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Plazmadaki kobalaminin %70-90'ı haptokorine, geri kalan kısmı ise transkobalamin II'ye bağlanarak

taşınır. Sadece transkobalamin II, kendisine bağlanan kobalaminin hücre içine geçişine aracılık eder. Dolayısıyla aslında hücreler için erişilebilir vitamin B12 transkobalamin II'ye bağlanan B12'dir. Ancak dolaşımdaki B12'nin büyük kısmı haptokorine bağlı olduğundan TCII eksikliğinde vitamin B12 ölçümleri normal bulunur. Ancak hücre içi vitamin B12 düşük olduğundan, transkobalamin II eksikliğinde plazma homosistein düzeyi ve idrar metilmalonik asit düzeyi yükselir. Transkobalamin II eksikliği genellikle yaşamın ilk haftalarında bulgu verir; büyüme geriliği, ishal, kusma, nörogelişimsel gerilik, enfeksiyonlara yatkınlık görülür. Doğumdan sonra ilk birkaç ay içerisinde pansitopeni ve ağır megaloblastik anemi gelişir.

Tedavinin erken başlaması son derece önem taşır. Pansitopeni ve kusma, ishal gibi semptomlar tedavi sonrası çok hızlı düzelir. Tanı ve tedavideki gecikme, kanama ve enfeksiyon dahil olmak üzere pansitopeni ile ilişkili morbidite ve mortalitenin artmasına neden olabilir. Ek olarak şiddetli ve muhtemelen kalıcı nörolojik hasar da görülebilir.

Transkobalamin II eksikliği klinik şüphe olmadıkça tanısı zor olan bir hastalıktır. Hastanın ishal ile başvurması, pansitopenik olması ve kemik iliğinde miyeloid seride vakuollerin görülmesi ayırıcı tanıda metabolik hastalıkları akla getirir. Böyle bir hastada düşünülebilecek diğer ayırıcı tanılar Schwachman Diamond sendromu ve Pearson sendromudur. Ancak tartıştığımız hastada ishalin nedeni ekzokrin pankreas yetmezliği değildir.

B12 vitamininin nütrisyonel eksikliklerinden farklı olarak, transkobalamin II eksikliği yüksek dozda B12 vitamini dozlarına cevap vermektedir. Süt çocukluğu döneminde pansitopeni ile gelen hastalarda özellikle MCV yüksekliğinde, transkobalamin II eksikliği de ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Erken tanı ve tedavi yalnızca hayat kurtarıcı değil, aynı zamanda uzun süreli nörolojik morbiditeleri önlemek için de çok önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Ünal Ş, Rupa T, Yetgin S, et al. Transcobalamin II deficiency in four cases with novel mutations. Turk J Haematol. 2015; 32: 317-322.
2. Prasad C, Rosenblatt DS, Corley K, Cairney AE, Rupa CA. Transcobalamin (TC) deficiency--potential cause of bone marrow failure in childhood. J Inher Metab Dis. 2008; 31 Suppl 2: 287-292.

TANINIZ NEDİR-II?

Dr. Mustafa CEMALOĞLU*, Dr. Şule ÜNAL CANGÜL**

OLGU

Müsküler tip ventriküler septal defekt (VSD) ve pulmoner hipertansiyon nedeniyle ameliyat edilen, ameliyat sonrası dönemde AV tam blok gelişmesi nedeniyle kalıcı “*pacemaker*” takılan, üç yaşından itibaren aylık kan transfüzyonu ihtiyacı olan erkek hasta, anemi nedeniyle ilk kez dört yaşında iken polikliniğimize başvurdu. Özgeçmişinde; doğum esnasında herhangi bir sıkıntısı olmadığı, altı aya kadar sadece anne sütü ile beslendiği, altı aydan sonra ek gıdalara geçildiği, iki yaşına kadar anne sütü aldığı, bir yaşından sonra kilo alımında azalma olduğu, gelişim basamaklarının yaşıtları ile uyumlu olduğu, ülkemiz aşı şemasına göre aşılamlarının yapıldığı, bir yaşında emerken yorulma, terleme şikayeti olması nedeniyle yapılan incelemelerde VSD saptanıp ameliyat edildiği; soygeçmişinde, anne ve babası arasında birinci dereceden kuzen evliliği olduğu, kardeşinin de kan transfüzyonu ihtiyacı olduğu ve daha sonradan hasta ile aynı hastalık tanısının konulduğu öğrenildi. Fizik muayenesinde; vücut ağırlığı 12 kg (<3p), boyu 85 cm (<3p), takvim yaşı 4 yaş iken boy yaşı 2 yaş 1 aylık ile uyumlu, ideal ağırlığı 15 kg, ideal ağırlık yüzdesinin %125 olduğu, kalbin tüm odaklarında 2°/6° sistolik üfürüm ve hepatosplenomegali (kosta altında sırasıyla 4 ve 8 cm) saptandı.

Laboratuvar incelemelerinde hemoglobin 7,5 gram/dl, hematokrit %22, MCV 91,8 fL, MCH 31 pg, MCHC 33,8 gram/dl, lökosit sayısı 15.500/mm³, trombosit sayısı 149.000/mm³ olarak saptandı. Periferik kan yaymasında anizositoz, poikilositoz, polikromazi gözlemlendi. Direkt Coombs testi negatifti. Retikü-

* Uzman Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı, Ankara.

** Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı, Ankara.

losit % 1,2, total bilirubin 0,97 mg/dl, direk bilirubin 0,96 mg/dl, LDH: 170 IU/L, serum demiri: 92 µg/dl (normal: 25-102), transferrin satürasyonu: %32 (normal: 20-50), serum ferritin: 247 µg/L (normal: 11-307), vitamin B12: 359 ng/L (normal: 126-590), folik asit: 6,05 ng/ml olarak saptandı. Hemoglobin elektroforezi incelendiğinde HbA %95, HbA2 %3, Hb F %2 bulundu. Hasta transfüzyon programında olması nedeniyle eritrosit enzim düzeyi ve ozmotik fragilite çalışmaları yapılmadı.

Kemik iliği aspirasyon incelemesinde eritroid öncüllerde artış, belirgin sayıda artmış çift çekirdekli normoblastlar, eritroid öncüller arasında kromatin köprüleri görüldü. Tanınız nedir?

Yanıt

Konjenital diseritropoetik anemi (KDA)

Konjenital diseritropoetik anemi bir dışlama tanısıdır. Hemolitik anemi bulguları olan bir hastada retikülosit düşüklüğü varsa “inefektif” eritropoezle giden talasemi ve KDA akla gelmelidir. Hastanın mikrositozunun olmaması, elektroforezinin talasemiyi düşündürmemesi ve kemik iliği bulguları öncelikle KDA’yı düşündürdü ve genetik incelemeler sonucunda hastada *CDAN1* geninde mutasyon saptanarak KDA Tip I tanısı doğrulandı.

Ayda bir olacak şekilde eritrosit transfüzyonu gereksinimi olan hastaya folik asit tedavisi başlandı. İzlemede moleküler test sonucunda CDA Tip I tanısı doğrulanınca, IFN-alfa2b başlandı ve transfüzyon gereksinimi ortadan kalktı.

Konjenital diseritropoetik anemiler, inefektif eritropoez sonucu ortaya çıkan hemolitik anemi, kemik iliğinde eritroid çekirdek anomalileri, indirekt hiperbilirubinemi, normal veya hafif artmış retikülosit sayısı ile karakterize, nadir görülen bir grup kalıtsal hastalıktır. Bildirilen olgu sayısı arttıkça KDA önce üç gruba (KDA tip I-II-III), sonraki yıllarda ek gruplara (varyant tipler) ayrılmıştır (Tablo I).

En sık görülen alt tip KDA tip 2 iken, en nadiri tip 3’tür. Genetik olarak *CDAN1*, *SEC23B* ve *KIF23* gen mutasyonlarının yanında bu üç tipten bağımsız *KLF* ve *GATA-1* mutasyonlarının da KDA’ya neden olduğu gösterilmiştir. *CDAN1* tip 1 KDA’dan sorumlu gen iken, tip 2 KDA’dan sorumlu gen *SEC23B*’dir.

Tablo 1. Konjenital Diseritropoetik Anemi tipleri ve özellikleri*

KDA Tipleri ve Özellikleri					
KDA tipleri	I	II	III Familyal	III Sporadik	Varyantlar
Kaltım şekli	OR***	OR***	OD**	Değişken	OD**, X'e bağlı veya OR***
Bildirilmiş olgu sayısı	>300	>450	iki aile	<20	~70
Kemik iliği ışık mikroskobu bulguları	Anormal kromatin yapısı, kromatin köprüleşmeleri	Olgun eritroblastlarda binüklearite ve multinüklearite	Dev multinükleer eritroblastlar	Dev multinükleer eritroblastlar	KDA I veya KDA II benzeri veya daha farklı
Kİ elektron mikroskobu bulguları	Süngerimsi kromatin, nükleus içine sitoplazma invajinasyonu	Plazma membranı altında periferik keseleşme	Heterokromatinde yarıklar, otofajik vakuoller, nükleus içi kesecikler	Değişken	Değişken
Sorumlu genler	<i>CDA1, C15ORF41</i>	<i>SEC23B, CDAN2</i>	<i>KIF23, CDAN3</i>	Bilinmiyor	<i>KLF1, GATA-1</i> , bilinmeyen
Ek bulgular	İskelet sistemi	Değişken, nadir	Monoklonal gammopati, miyelom, retina anomali	Değişken, Lenfoma	SSS, diğer

*3 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.

OD**: Otozomal Dominant

OR***: Otozomal Resesif

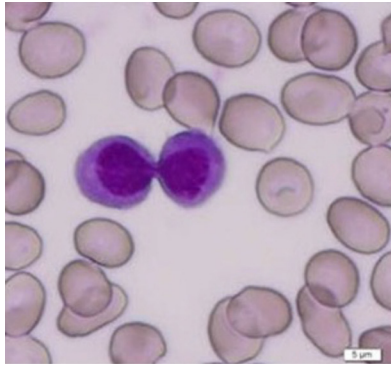
Konjenital diseritropoetik anemi tanısı için aşağıdaki dört kriterin de olması gerekir:

- Konjenital anemi/sarılık veya kalıtsal hastalık varlığı
- İnefektif eritropoez bulunması
- Kemik iliğinde eritroblastlarda tipik morfolojik değişiklikler
- Talasemi sendromları, hemoglobinoopatiler, kalıtsal sideroblastik anemiler, ağır besin alım eksiklikleri, ağır hemolize neden olan enfeksiyöz nedenler (Kala Azar, sıtma) gibi diğer anemi nedenlerinin dışlanması

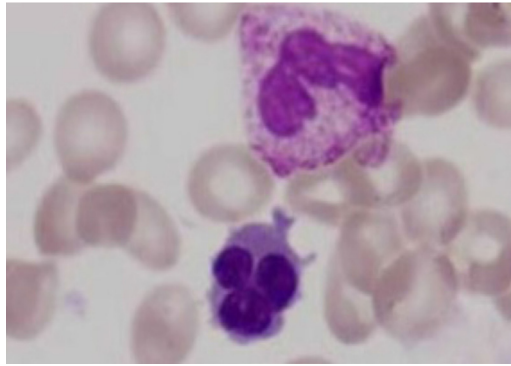
Konjenital diseritropoetik anemide, anemi sıklıkla hafif veya orta derecededir. Ancak ağır anemi veya hidrops fetalis ile giden vakalar da bildirilmiştir. Olguların lökosit ve trombosit sayısı normaldir. Aneminin başlıca nedeni inefektif eritropoezdır. Özellikle tip II'de eritroid öncüllerin ömrü belirgin kısalmıştır. Serum indirekt bilirubin düzeyleri yüksektir. Serum haptogloblin düzeyi düşüktür.

Hemolitik anemi bulgularına rağmen beklenen derecede retikülositozun olmaması tipiktir. Eritrositler makrositer veya normositer olabilir. Eşlik eden bir de talasemi taşıyıcılığı varsa mikrositoz saptanabilir. Kemik iliği her zaman hipersellülerdir, eritroid öncül/myeloid oranı 4-10 arasındadır. Tanıda normoblastlardaki morfolojik değişiklikler çok önemlidir (Şekil 1).

A



B



Şekil 1. Şekil 1. KDA hastalarında kemik iliği bulguları (2 numaralı kaynaktan alınmıştır.)

A: İnternükleer köprüleşme yapan normoblastlar

B: Çok çekirdekli normoblastlar

Konjenital diseritropoetik aneminin tüm tiplerinde kolelitiyazis ve demir birikimine ait bulgular ortaya çıkabilir. Bazı olgularda paravertebral kitleler şeklinde ekstrapedüller hematopoez gözlenir. Splenomegali yaş ilerledikçe belirginleşir. Eş zamanlı rastlantısal Gilbert hastalığı bulunanlarda indirekt bilirubin düzeyleri daha yüksek, hemokromatoz gen mutasyonu olanlarda hemosiderozis bulguları daha ağırdır. Konjenital diseritropoetik aneminin tedavisi semptoma yönelik yaklaşımla sağlanır. Hafif ve orta derece hastalığı olan olguların düzenli transfüzyon ihtiyacı olmayabilir, ancak ağır olguların düzenli transfüzyon almaları gerekir. Sekonder hemokromatozis görülen tüm olgularda demir şelasyon tedavisi uygulanmalıdır. İnterferon alfa tedavisi daha çok tip 1 KDA'da etkili olmakta iken, splenektomi bazı tip 2 KDA vakalarında etkili olmaktadır. Son yıllarda hematopoetik kök hücre nakli ile de başarılı sonuçlar elde edilmiştir.

KDA Tip I

KDA tip I hastalığı otozomal resesif kalıtlıdır. Rapor edilen tanıli hasta sayısı 300'ün üzerindedir. Ortanca tanı yaşı 10 yaştır. Düşük doğum ağırlığı, hepatosplenomegali, sarılık ve anemi bulguları ile araştırılan ve KDA tip I tanısı alan yenidoğanlar da vardır.

Fizik muayenede sarılık, anemi, splenomegalinin yanı sıra iskelet sistemi anomalileri (el ve ayaklarda sindaktili, tırnak atrofisi), hiperpigmentasyon, nörolojik defisitler, boy kısalığı bulunabilir.

Hastalarda hafif makrositik anemi (ortalama hemoglobin 9 g/dl, 2-15 g/dl; ortalama eritrosit hacmi 100 fl, 66-133 fl) vardır. KDA tip I'de sıklıkla transfüzyon gerekmez.

Codanin-1 proteininin çekirdek membranının bütünlüğünde rol oynadığı, eksikliğinde DNA sentezinin S fazında durduğu ve anormal glikozilasyon olduğu gösterilmiştir. Codanin-1'i kodlayan, 15. kromozomun uzun kolunda yer alan q15.1 ve q15.3 arasında yer alan CDAN1 geninde farklı mutasyonlar saptanmıştır. Bu mutasyonların klinik fenotipi nasıl etkilediği bilinmemektedir. Ayrıca kemik iliğinde KDA tip I bulgularına sahip hastaların çoğunda CDAN1 geninde mutasyon saptansa da ailelerin yaklaşık %11'inde bu mutasyonlara rastlanmamaktadır. KDA tip I hastalarında ek genetik mutasyonların olabileceği düşünülmektedir. Son yıllarda tendonükleaz kodladığı tahmin edilen C15ORF41 geninde mutasyonlar da gösterilmiştir.

Hemosiderozis açısından izlem ve endikasyon durumunda talasemi majordaki gibi şelasyon tedavisi başlanması önerilmektedir.

Bazı olgularda interferon alfa-2a ve -2b (haftada 2-3 gün) veya peginterferon alfa-2b (haftada 1 gün) tedavisi ile bulgulara düzelme bildirilmiştir. İnterferon alfanın bu düzelmeyi nasıl sağladığı henüz açıklanamamıştır.

KDA Tip II

Pozitif asidifiye serum lizis testi ile birlikte kalıtsal eritroblastik multinükleerite (HEMPAS) olarak da adlandırılır. Otozomal resesif kalıtılır. KDA grubu içinde en sık rastlanan tiptir. Tanı alan hasta sayısı 450'den fazladır. Güney İtalya, kuzey-batı Avrupa, kuzey Afrika ve Hindistan'dan bildirilen olgular daha fazladır. Ortanca tanı yaşı 14 yaştır. KDA tip I'li olgulara göre anemi daha ağırdır. Zihinsel yetersizliğin eşlik ettiği olgular bildirilmiştir.

Eritrositler olguların %50'sinde normokrom normositer, %50'sinde makrositerdir. Ortanca ortalama eritrosit hacmi 94 fl'dir (73-114 fl). Periferik kan yaymasında nadiren çift çekirdekli normoblastlar izlenebilir.

En önemli laboratuvar bulgularından birisi sağlıklı bireylerin %30 asidifiye (pH=6.8) serumu ile eritrositlerin lizisidir (Asid Ham testi). Sağlıklı bireylerin %40-%60'ının serumunda bulunan doğal IgM antikorları ile lizis olmaktadır. Paroksizmal noktürnal hemoglobinüride (PNH) ise, hasta eritrositleri kendi asidifiye serumları ile lizis gösterir. PNH'da sükröz hemoliz testi pozitif, KDA tip II'de negatiftir. Ham testi her KDA tip II'li hastada pozitif değildir, test negatif bulunan hastalar KDA tip II varyant olarak adlandırılır.

Ağır anemisi olan olgulara transfüzyon gerekir. Flebotomiden yarar gören erişkinler vardır. Olguların yarısına yakınında splenektomi yararlıdır. Allojenik KİT uygulanmış olgular vardır.

KDA tip III

Ailevi KDA tip III, ABD ve İsveçli ailelerde, anneler ve çocuklarında kemik iliğinde multinükleer, dev eritroblastlar görülünce tanımlanmıştır. Çok nadir görülen bir hastalıktır. Otozomal dominant kalıtılır. Ortanca tanı yaşı iki yaştır. Anemi daha hafiftir. İnefektif eritropoez bulgularına ek olarak intravasküler hemoliz

bulguları vardır; hemoglobini ve serum haptoglobin düzeyindeki düşüklük belirgindir. Kemik iliğinde multinükleer ve dev eritroblastlar tanıda önemlidir.

Zihinsel yetersizlik, mongoloid yüz görünümü, paravertebral ektramedüller hematopoezi olan olgulardır. İsveçli ailede *CDAN1* gen lokusu yakınında, 15q21 ve 15q25 arasında *CDAN3* gen mutasyonları saptanmıştır. Hematopoetik ve oküler patolojiye neden olan gen ürünleri bilinmemektedir. Hücre bölünmesinde kardeş kromatinlerin ayrılması esnasında görev alan proteinleri (ubiquitin, mitotik kinesin like protein 1) kodlayan *KIF23* genindeki mutasyonlar da KDA tip III hastalığında rol alır.

KDA tip III hastalarında transfüzyon ve splenektomi nadiren gerekir, splenektomi olan olgularda anemi düzeldiği gözlenmektedir.

İsveçli ailede monoklonal gammopati, myeloma ve oküler angiodoid çizgilenmelere artmış eğilim saptanmıştır. Sporadik KDA III olan bazı olgularda Hodgkin ve T-hücreli lenfoma geliştiği bildirilmiştir

KAYNAKLAR

1. Behrman RE, Jenson HB. Congenital Dyserythropoietic Anemias. In: Kliegman RM, St Geme JW, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM (eds.). Nelson Textbook of Pediatrics, 21st edition. Philadelphia: Elsevier, 2019: 9891-9896.
2. Fujino H, Doisaki S, Park YD, et al. Congenital dyserythropoietic anemia type 1 with a novel mutation in the CDAN1 gene previously diagnosed as congenital hemolytic anemia. Int J Hematol. 2013; 97: 650-653.
3. Iolascon A, Heimpel H, Wahlin A, Tamary Hannah. Congenital dyserythropoietic anemias: molecular insights and diagnostic approach. Blood, 2013; 122: 2162-2166.
4. Iolascon A, Russo Roberta, Esposito RM, et al. Molecular analysis of 42 patients with congenital dyserythropoietic anemia type II: new mutations in the SEC23B gene and a search for a genotype-phenotype relationship. Haematologica 2010; 95: 708-715.
5. Marwaha RK, Bansal Deepak, Trehan Amita, Garewal Gurjeewan. Interferon therapy in congenital dyserythropoietic anemia type I/II. Pediatr Hematol Oncology 2005; 22: 133-138.
6. Russo R, Gambale A, Langella C, Andolfo I, Unal S, Iolascon A. Retrospective cohort study of 205 cases with congenital dyserythropoietic anemia type II: definition of clinical and molecular spectrum and identification of new diagnostic scores. Am J Hematol. 2014; 89: 169-175.
7. Russo R, Marra R, Andolfo I, et al. Characterization of two cases of congenital dyserythropoietic anemia type I shed light on the uncharacterized C15orf41 protein. Front Physiol. 2019; 10: 621.

