



Türk Hematoloji Derneği

 *53. Yıl*

www.thd.org.tr

ERİTROSİT HASTALIKLARI VE HEMOGLOBİN BOZUKLUKLARI TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

Sürüm 1.2 - Haziran 2020

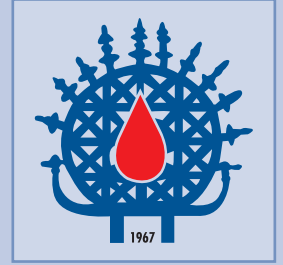
www.thd.org.tr

ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2020

ERİTROSİT
HASTALIKLARI VE
HEMOGLOBİN
BOZUKLUKLARI
TANI VE TEDAVİ
KILAVUZU

Sürüm 1.2 - Haziran 2020

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





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

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

Tüm hakları saklıdır.

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

ISBN: 978-605-80353-5-5

Basım Yeri ve Tarihi: İstanbul, Haziran 2020



TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ

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

Her Türlü Gönderim ve Yazışmalar İçin Adres:

Turan Güneş Bulv. İlkbahar Mah. Fahreddin Paşa Sokağı (Eski 613. Sk.)
No: 8 Çankaya, ANKARA

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

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

Galenos Yayınevi

Adres: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sok. No:21, 34093, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 212 621 99 25 **Faks:** +90 212 621 99 27 **Yayıncı Sertifika No:** 14521

Baskı: Üniform Basım San. ve Turizm Ltd. Şti. **Matbaa Sertifika No:** 42419
Matbaacılar Sanayi Sitesi 1. Cad. No: 114 34204 Bağcılar, İstanbul, Turkey



İÇİNDEKİLER

Önsöz	VIII-IX
Türk Hematoloji Derneği Eritrosit Hastalıkları ve Hemoglobin Bilimsel Alt Komitesi.....	X
Kısaltmalar	XI-XII

I. BÖLÜM

B12 VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ TANI VE TEDAVİ KILAVUZU	2
Giriş	2
Tanı	2
Öykü	2
Belirti ve Bulgular	2
Laboratuvar	4
Tedavi	6
Kaynaklar	10

II. BÖLÜM

ÇOCUKLARDA DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ TANI VE TEDAVİ KILAVUZU	12
Giriş	12
Tanı	12
Öykü	12
Belirti ve Bulgular	12
Laboratuvar	13
Tedavi	13
Demir Eksikliği Anemisinden Korunma	18
Kaynaklar	18

III. BÖLÜM

YETİŞKİNDE DEMİR EKSİKLİĞİ TANI VE TEDAVİ KILAVUZU	22
GİRİŞ	22
Aneminin Tanımı ve Saptanması	22
Demir Eksikliği Anemisinin Nedenleri	23
DEA: Tanı ve Araştırmalar	26
Ayırıcı Tanıda Dikkat Edilmesi Gerekenler	27
1. Kronik Hastalık Anemisi	27
2. Talasemi Minör	28
3. Sideroblastik Anemi	28
Tedavi İlkeleri	29
Tedavi ve İzlem	29



İÇİNDEKİLER

Özel Durumlar	32
Gebelikte Demir Eksikliği.....	32
İleri Yaşta Demir Eksikliği.....	32
Küçük Çocuklarda Demir Zehirlenmesi Sorunu	33
Kaynaklar.....	33

IV. BÖLÜM

GLUKOZ 6 FOSFAT DEHİDROGENAZ ENZİM EKSİKLİĞİ TANI VE

TEDAVİ KILAVUZU	36
Giriş.....	36
Glukoz-6-Fosfat Dehidrogenaz Enzim Eksikliği.....	36
Klinik Bulgular.....	37
Tanı	40
Tedavi.....	40
Tarama	41
G6PDH Enzim Eksikliğinin Diğer Hastalıklar İle İlişkisi	41
Kaynaklar.....	41

V. BÖLÜM

HEREDİTER SFEROSİTOZ TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

HEREDİTER SFEROSİTOZ TANI VE TEDAVİ KILAVUZU	44
Giriş.....	44
Patofizyoloji.....	44
Klinik Özellikler ve Sınıflama	44
Tanı	45
Ayırıcı Tanı	46
Komplikasyonlar	47
Tedavi ve Takip.....	47
1. Eritrosit Transfüzyonu	47
2. Splenektomi	48
3. Folik Asit Tedavisi	48
4. Büyüme Takibi.....	49
Kaynaklar.....	49

VI. BÖLÜM

ORAK HÜCRE ANEMİSİ TANI VE TEDAVİ KILAVUZU.....

ORAK HÜCRE ANEMİSİ TANI VE TEDAVİ KILAVUZU.....	52
Giriş.....	52
Klinik	52
Tanı	54



İÇİNDEKİLER

Tedavi.....	54
Enfeksiyon Profilaksisi	62
Gebelik ve Oha	63
OHA'lı Hastalarda Cerrahi Hazırlık	63
OHA'nın Önlenmesi	63
Prenatal Tanı	63
Kaynaklar	63

VII. BÖLÜM

OTOİMMÜN HEMOLİTİK ANEMİ TANI VE TEDAVİ KILAVUZU	66
Giriş.....	66
Tanı	66
Öykü	67
Klinik Bulgular.....	67
Laboratuvar Bulguları.....	67
Genel Kurallar	67
Hastada OİHA Olduğu Halde, Direkt Antiglobulin Testinin Negatif Olduğu Durumlar	67
İdiyopatik OİHA'yı Sekonder Nedenlerden Ayırmak İçin Yapılacak Testler	70
Paroksizmal Soğuk Hemoglobinüri	70
Tedavi.....	70
1. İlk Antikorlu OİHA Tedavisi	70
2. Soğuk Antikorlu Otoimmün Hemolitik Anemi Tedavisi	74
3. Paroksizmal Soğuk Hemoglobinüride Tedavi	76
4. İlaça Bağlı Otoimmün Hemolitik Anemi	76
5. Kronik Hemolizi Olan Hastalar.....	77
Kaynaklar	77

VIII. BÖLÜM

BETA TALASEMİ TANI VE TEDAVİ KILAVUZU	80
Giriş.....	80
Beta Talasemide Klinik Sınıflama	80
BTT'de Laboratuvar Bulguları	81
BTT'de Tedavi ve İzlem	81
Beta Talasemi İntermedia (BTİ)	82
BTİ'de Laboratuvar Bulguları	82
BTİ'de Tedavi ve İzlem	83





İÇİNDEKİLER

BTİ'de Kan Transfüzyon Endikasyonları	83
Beta Talasemi Majör (BTM).....	84
BTM'de Laboratuvar Bulguları.....	84
BTM'de Tedavi ve İzlem	84
1. Güncel Tedaviler	84
2. Küratif Tedavi.....	85
Demir Şelasyon Tedavisi.....	86
BT'li Hastalarda Demir Şelatör Başlama Kriterleri.....	86
BTM'li Hastalarda Demir Birikiminin İzlenmesi	86
BT'li Hastalarda Demir Şelatör Seçenekleri.....	87
Hangi Şelatörü Tercih Edelim?	87
Şelasyon Düzenlemeleri Nasıl Olmalıdır?.....	89
Splenektomi.....	91
1. Kardiyak Komplikasyonlar	91
2. Endokrin Komplikasyonlar	91
3. Enfeksiyöz Komplikasyonlar	93
4. Hepatik Komplikasyonlar	93
Kök Hücre Transplantasyonu.....	94
Beta Talasemi Önleme Programları	95
Prenatal Tanı	95
Kaynaklar.....	95

IX. BÖLÜM

KRONİK HASTALIK ANEMİSİ TANI VE TEDAVİ KILAVUZU	98
Giriş ve Tanım	98
Tanı	98
Laboratuvar Bulguları.....	98
Ayırıcı Tanı	99
Tedavi.....	99
Kaynaklar.....	101

TABLULAR

1. B12 vitamini eksikliği nedenleri.....	3
2. B12 vitamini eksikliğine özgü laboratuvar testleri	5
3. B12 vitamini eksikliğinde önerilen tedavi seçenekleri.....	7-8
4. Vitamin B12 tedavisine yanıtın değerlendirilmesi	9
5. Demir eksikliği anemisinde kullanılacak biyokimyasal testler	14
6. Demir eksikliği anemisinde tedaviye yanıtın değerlendirilmesi	17
7. Demir eksikliği anemisinde ayırıcı tanı	17



İÇİNDEKİLER

8. Demir eksikliği anemisi tanısı: Başlangıç testleri	26
9. Demir eksikliği anemisi tanısında ek testler	27
10. Demir eksikliği anemisini kronik hastalık anemisinden ayıran laboratuvar bulguları	28
11. En sık görülen iki enzim eksikliği ile birlikte olan G6PD varyantının karşılaştırılması	37
12. Akut hemolitik anemisi ve G6PD eksikliği olan hastalardaki klinik ve laboratuvar bulguları	38
13. G6PD eksikliğinde hemoliz nedenleri.....	39
14. Hereditör sferositozun klinik sınıflaması.....	45
15. Hereditör sferositozda tanısal testler	46
16. Ateşi olan OHA'lı hastalarda hastaneye yatırılarak izleme endikasyonları	55
17. Orak hücre anemisinde tedaviye yanıtın değerlendirilmesi.....	57
18. Narkotik dışı analjezikler	58
19. Zayıf narkotik analjezikler	58
20. Kuşvetli narkotik analjezikler	59
21. İki yaş üzerindeki hemoglobin S5 ve hemoglobin Sβ olan hastalarda hidroksiüre başlanması önerilen ya da hastaya göre karar verilmesi gereken durumlar.....	60
22. Otoimmün hemolitik tanısında kullanılan laboratuvar testleri.....	69
23. Soğuk aglütinini olan otoimmün hemolitik anemili hastalarda tedavi.....	74-75
24. Otoimmün hemolitik anemilerin serolojik özellikleri	75
25. Otoimmün hemolitik anemiye neden olan ilaçlar	76
26. Beta talasemi taşıyıcılığının diğer hipokrom mikrositer anemilerden ayırıcı tanısı.....	82
27. Beta talasemi majör ve beta talasemi intermediada ayırt edici klinik ve laboratuvar özellikler.....	83
28. Beta talasemili hastalarda ilk transfüzyon öncesi yapılması gereken tetkikler.....	85
29. Beta talasemi majörlü hastalarda eritrosit transfüzyon ilkeleri	86
30. Beta talasemi tedavisinde kullanılan demir şelatörlerinin karşılaştırılması	88
31. Yoğun şelasyon tedavi uygulamaları	90
32. Beta talasemi majörlü hastaların komplikasyon izlem planı.....	92
33. Risk sınıflaması kemik iliği transplantasyonu-beta talasemi	94
ŞEKİLLER	
1. Akut santral sinir sistemi olaylarının tedavisi	61



ÖNSÖZ

Türk Hematoloji Derneği'nin Değerli Üyeleri,

Kütüphanelerinizin en önemli köşesinde yer aldığını bildiğim Tanı ve Tedavi Kılavuzlarımızdan Eritrosit Hastalıkları ve Hemoglobin Bozuklukları Tanı ve Tedavi Kılavuzu'nun ilk sürümü 2011 yılında yayımlanmıştı.

Kılavuzumuzun güncellenmesinde yoğun emek ve ayırdıkları zaman için Eritrosit Hastalıkları ve Hemoglobin Bilimsel Alt Komite Başkanımız Sayın Dr. Yeşim Oymak ve Bilimsel Alt Komite Sekreterimiz Sayın Dr. Gül İlhan'a çok teşekkür ederim.

Tüm eğitim kitapçıklarının yararlı olması dilekleriyle, saygılarımı sunarım.

Prof. Dr. Güner Hayri Özsan
Türk Hematoloji Derneği Başkanı



ÖNSÖZ

Değerli meslektaşlarımız,

45. Ulusal Hematoloji Kongresi'nde Eritrosit Hastalıkları ve Hemoglobin Tanı ve Tedavi Kılavuzu'nun güncellenmiş halini sunmaktan dolayı mutluyuz. İlk olarak 2011'de yayınlanmış olan bu kılavuz klinik uygulamamızda kolay ulaşılır pratik bir kaynak olmuştur. Türk Hematoloji Derneği'nin sade, anlaşılır ve güzel Türkçe ile sunum prensibine uyan kılavuzun bu baskısında konuların temeline sadık kalınarak güncel referanslar eşliğinde yeni bilgiler eklenmiştir. Güncel ve anlaşılır son baskısı ile pratik bir kaynak olmaya devam edeceğini düşünmekteyiz.

Eritrosit Hastalıkları ve Hemoglobin Bilimsel Alt Komitesi Adına

Doç. Dr. Yeşim Oymak

Doç. Dr. Gül İlhan



Türk Hematoloji Derneği Yönetim Kurulu

Başkan	: Güner Hayri Özsan
İkinci Başkan	: Şule Ünal Cangül
Genel Sekreter	: Muhlis Cem Ar
Araştırma Sekreteri	: Meltem Kurt Yüksel
Sayman	: Reyhan Küçükkaya
Üyeler	: Neslihan Andıç
	: Leylagül Kaynar

Türk Hematoloji Derneği Eritrosit Hastalıkları ve Hemoglobin Bilimsel Alt Komitesi

Başkan	: Yeşim Oymak
1. Sekreter	: Gül İlhan





KISALTMALAR

AGS	: Akut göğüs sendromu
ANA	: Antinükleer antikor
anti-CMV	: Sitomegalovirüs antikor
anti-DNA	: Anti deoksiribonukleaz antikor
anti-HBs	: Hepatit B yüzey antijenine karşı gelişmiş antikor
anti-HCV	: Hepatit C virüsü antikor
anti-HİV	: İnsan immün yetersizlik virüsü antikor
aPTZ	: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
BTİ	: Beta talasemi intermedia
BTT	: Beta talasemi taşıyıcılığı
Chr	: Retikülosit hemoglobini
CRP	: C reaktif protein
CUBAM	: Cubilin ve amnionless
DAT	: Direkt antiglobulin testi
DE	: Demir eksikliği
DEA	: Demir eksikliği anemisi
DFO	: Desferrioksamine [Desferal®]
DFP	: Deferiprone [Ferriprox®]
DFX	: Deferasiroks [Exjade®]
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
EPO	: Eritropoietin
ES	: Eritrosit süspansiyonu
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
G6PD	: Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz
Hb	: Hemoglobin
HBsAg	: Hepatit B yüzey antijeni
HE	: Hemoglobin elektroforezi
HİV	: İnsan immün yetersizlik virüsü (Human immunodeficiency virus)
HPLC	: Yüksek performanslı sıvı kromatografi (High performance liquid chromatography)



KISALTMALAR

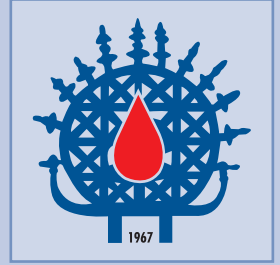
HS	: Hereditör sferositoz
İF	: İntrinsik faktör
KHA	: Kronik hastalık anemisi
MCH	: Ortalama eritrosit içi hemoglobin (Mean corpuscular hemoglobin)
MCHC	: Ortalama eritrosit içi hemoglobin konsantrasyonu (Mean corpuscular hemoglobin concentration)
MCV	: Ortalama eritrosit hacmi (Mean corpuscular volume)
MDS	: Miyelodisplastik sendrom
MR	: Magnetik rezonans
NSAİ	: Non-steroidal anti inflamatuvar
OF	: Ozmotik frajilite
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
OHA	: Orak hücre anemisi
OİHA	: Otoimmün hemolitik anemi
PİGT	: Preimplantasyon genetik tanı
PZ	: Protrombin zamanı
RDW	: Eritrosit dağılım genişliği (Red cell distribution width)
SD	: Serum demiri
SD	: Standart sapma (Standard deviation)
sTfR	: Serum transferrin reseptörü
TDBK	: Total demir bağlama kapasitesi
TfR	: Transferrin reseptörü
TS	: Transferrin saturasyonu
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2020

B12 VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

I. BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





B12 VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

GİRİŞ

B12 vitamini (kobalamin), hayvansal gıdalardan özellikle kırmızı ette bulunur. Yiyecekle alınan kobalamin proteine bağlıdır, midede asit ve pepsin ile proteinden ayrılır ve tükürük ve gastrik sekresyonlardaki haptokorrine bağlanır. Haptokorrin-kobalamin kompleksindeki kobalamin pankreatik proteazlarla serbest hale gelir. Proksimal ileumda, mideden salgılanan intrinsik faktöre bağlanır. Kobalamin-intrinsik faktör kompleksi ileum mukoza hücreleri üzerinde bulunan CUBAM (cubilin+amnionless) reseptörlerine bağlanarak, hücre içine alınır. Portal dolaşıma salındığında transkobalamine bağlanır. Dokularda, çeşitli kimyasal reaksiyonlar için gereken adenozykobalamin ve metilkobalamine dönüştürülür.

TANI

Öykü

- Vitamin B12 eksikliğine neden olabilecek tüm etkenler ayrıntılı olarak sorgulanır (Tablo 1).
- Beslenme hikayesinde; kırmızı et, süt, deniz ürünleri tüketimi ve vejetaryen beslenme olup olmadığı araştırılır.
- İleal rezeksiyon veya gastrektomi gibi cerrahi işlemler, malabsorpsiyon veya parazitoz gibi hastalıkların bulguları, korozif madde veya uzun süreli histamin 2 reseptör blokleri ve proton pompa inhibitörü tedavisi alımı sorgulanır.

Belirti ve Bulgular

- a) Solukluk, hafif ikter, takipne, taşikardi gibi anemi bulguları bulunabilir.
- b) Açıklanamayan parestezi, kol-bacakta hissizlik, kognitif değişiklikler, dengesiz yürüme, ataksi, yaşlılarda açıklanamayan psikiyatrik bozukluklar, demans bulguları vb. gibi nörolojik belirti ve bulgular varsa şüphelenilir. Omuriliğin posterolateral kolon tutulumunda,

**Tablo 1. B12 vitamini eksikliği nedenleri****Diyetle yetersiz alım**

- a. Vejetaryen diyet, kötü sosyo-ekonomik koşullar, malnütrisyon, kötü kontrol edilen fenilketonüri,
- b. Gebelik döneminde kobalamin eksikliği veya pernisiyöz anemi sonucu anne sütünde düzeyin düşmesi

Kobalamin emiliminde bozukluk

- a. İntrinsik faktör (İF) eksikliği
 - 1. Konjenital İF mutasyonu
 - 2. Pernisiyöz anemi
 - 3. Otoimmün poliendokrinopatilere eşlik eden pernisiyöz anemi
 - 4. Gastrik mukozal hastalıklar
 - i. Kronik gastrit, *H. pylori* gastriti, gastrik atrofi
 - ii. Korozif madde
 - iii. Gastrektomi
 - iv. Zollinger Ellison sendromu
- b. İnce barsaklardan emilimin bozulması
 - 1. İleal rezeksiyon veya hastalık
 - 2. Kör Urve/Barsak sendromu
 - 3. Parazitler
 - 4. Malabsorpsiyon
 - 5. Kobalamin emilim bozukluğu-İmerslund-Grasbeck sendromu

Kobalaminin metabolik bozuklukları**Transport bozuklukları - transkobalamin eksikliği**

alt ekstremitelerde vibrasyon ve pozisyon hissinin kaybı görülür. Nörolojik ve psikiyatrik bulguların hematolojik bulgular gelişmeden önce de ortaya çıkabileceği akılda tutulur.

c) Çocuklarda klinik daha farklı olabilir. Süt çocukluğu döneminde büyüme geriliği, hatta kazanılmış motor hareketlerde gerileme, tremor, iştahsızlık ve apati görülebilir.

d) Dilde papillaların atrofisi, düz, parlak kırmızı dil saptanabilir.



e) Beslenme sikötü olan ve nöropsikiyatrik bulguları olan yaşlılar, uzun süredir vejetaryen beslenen kişiler (vejetaryenlik, bunun dışında metabolik hastalıklar nedeniyle proteinden kısıtlı diyet alan çocuklar: örneğin; fenilketonüri), gastrik veya ince barsak cerrahisi geçiren hastalar, enflamatuvar barsak hastalıkları, uzun süredir histamin 2 reseptör blokeri ve proton pompa inhibitörü tedavisi alan hastalar bir bulgusu olmasa da B12 vitamini eksikliği açısından araştırılır.

Laboratuvar

1. Tam kan sayımı:

- Anemiye eşlik eden makrositoz varlığında B12 vitamini eksikliğinden şüphelenilir. Ancak, tam kan sayımı tek başına tanısal bir tetkik olarak kabul edilmez.
- Eşlik eden demir eksikliği anemisi, talasemi taşıyıcılığı veya enflamatuvar hastalıkların bulunması halinde normositer ve hatta mikrositer değerler görülebilir.
- Özellikle ağır eksikliklerde, lökosit ve trombosit sayısı da azalmış olarak bulunabilir.

2. Periferik kan yayması: Tam kan sayımını destekler şekilde, makrositer oval eritrositler, anizositoz, poikilositoz, şistositler ve genç myeloid öncüller, nötrofillerde hipersegmentasyon (100 granülositte, 1 tane 6 loblu veya ≥ 5 tane 5 loblu nötrofil görülmesi) görülür.

3. Retikülosit sayısı: Genellikle azalır.

4. Kemik iliği yayması:

- Tanısal zorluk taşıyan olgularda önerilir.
- Megaloblastik hematopoez ve displastik değişiklikler görülür.

5. Biyokimya: Laktik dehidrogenaz, indirekt bilirubin düzeylerinde ve serum demir satürasyonunda artma, haptoglobinde düşme görülür.

6. B12 vitamini ile ilgili tetkikler (Tablo 2).

**Tablo 2. B12 vitamini eksikliğine özgü laboratuvar testleri**

Serum B12 vitamin düzeyi homosistein düzeyi	* B12 vitamini eksikliğini saptamada standart testtir * Yaygın olarak <200 pg/mL alt düzey olarak kabul edilir	*Bu test B12 vitamininin metabolik olarak aktif formunu ölçmez *Bazen, düzeyler klinikle paralel değildir. *Normal düzeyler laboratuvarlara göre farklı olabilir *Normal ve anormal değerler arasında büyük bir gri-aralık vardır. Homosistein düzeyine göre 300 pmol/L, metilmalonik asit düzeyine göre 150 pmol/L alt sınırdır *Oral kontraseptif kullanan kadınlarda, kobalamin taşıyan protein düzeyindeki düşmeden dolayı, düşük düzeyler ölçülebilir * Klinik olarak şiddetle B12 vitamini eksikliği düşünülen hastalarda normal değerler bulunabilir
Serum holotranskobalamin düzeyi	* B12 vitamininin metabolik olarak aktif formunu ölçer	*Yeni kullanıma giren bir test olduğu için, kullanımı henüz çok yaygın değildir
Serum homosistein düzeyi	B12 vitamini eksikliğinde düzeyi yüksek olabilir	*Normal olması tanıyı dışlamaz *Özellikle B12 vitamini eksikliği düşünülen, ancak düzeyi normal bulunan hastalarda homosistein düzeyinin yüksek bulunması tanı için oldukça anlamlı kabul edilir *Bazı edinsel ve genetik hastalıklarda da düzeyin artabileceği akıld tutulur
Serum ve/veya idrar metilmalonik asit düzeyi	B12 vitamini eksikliğinde düzeyi yüksek olabilir	*Normal olması tanıyı dışlamaz *Özellikle B12 vitamini eksikliği düşünülen, ancak düzeyi normal bulunan hastalarda metilmalonik asit düzeyinin yüksek bulunması tanı için oldukça anlamlı kabul edilir



7. Nedeni saptamak için yapılan tetkikler;

- Neden araştırmak için yapılan tetkikler B12 vitamini tedavisinden etkilenmez. Bu nedenle hastanın tedavisine neden araştırması sonuçlandırılmadan başlanır.

- Nedenin belirlenmesi, tedavi süresine karar verilebilmesi için önemlidir.

- Hikaye, nedeni de araştırarak şekilde alınır.

- Türkiye’de süt çocukluğu döneminde en sık görülen B12 vitamini eksikliği nedeni, annenin gebelik dönemindeki B12 vitamini eksikliğidir. Bu nedenle, B12 vitamini eksikliği tanısı konulan süt çocuklarının annesinde de B12 vitamini eksikliği aranmalıdır.

- Tam idrar tetkiki: Persistan proteinüri, süt çocukluğu döneminde İmerslund-Grasbeck sendromunun bir bulgusu olabilir.

- Schilling testi: Tedarikindeki zorluklar ve daha önce bildirilen HIV bulaşı nedeniyle tüm dünyada terk edilen bir tetkiktir. Son yıllarda, bu testin yerini tutacak yeni yöntemlerin geliştirilmesi için çalışmalar devam etmektedir.

- Üst gastrointestinal sistem endoskopisi ve biyopsisi ile gastrik atrofi ve/veya enterokromafin hücre hiperplazisinin saptanması pernisiyöz anemi tanısını destekler. Ayrıca, *Helicobacter pylori* enfeksiyonu da biyopsi ve/veya üre nefes testi ile araştırılır. Anti-intrinsek faktör ve gastrik anti-parietal hücre antikorlarının saptanması pernisiyöz anemi tanısını destekler.

- İmerslund-Grasbeck sendromundan şüpheleniyorsa cubilin ve amnionless reseptör genlerinin mutasyonlarına bakılabilir.

- Pernisiyöz anemi tanısı konulan hastalarda diğer otoimmün hastalıklar da araştırılır.

TEDAVİ

a) Hastada doku hipoksisi bulguları ve/veya kalp yetmezliğine neden olacak kadar ağır anemi varsa eritrosit süspansiyonu verilir.



Eritrosit süspansiyonu verilirken, hacim yüklenmesi oluşturmayacak şekilde ve yavaş verilmesi önerilir.

b) Tedavi verilirken hastanın cevabının takip edilmesi tanıyı destekler.

c) B12 vitamini tedavisi (Tablo 3).

Tablo 3. B12 vitamini eksikliğinde önerilen tedavi seçenekleri

Tedavi yolu	Doz ve süre	Özel durumlar
Parenteral tedavi	1. *100-1000 µg/gün İM veya SK, 1 hafta süreyle her gün, takiben haftada 2 gün 2 hafta süreyle, sonra haftada 1 defa 1-2 hafta süreyle, en son aylık tedavi verilir *Yüksek dozda (1000 µg/gün) haftada bir verilir	*Hastada malabsorpsiyon varsa tercih edilebilir *Nörolojik bozukluğu olan olgularda idame tedavisi 2 haftada bir verilir *Kobalamin metabolizma bozukluklarında kullanılır
	2. Erişkin ve adölesanlarda 1000 mcg kobalamin parenteral olarak başlanır. Küçük çocuklarda 50-100 mcg dozlar yeterlidir. Başlangıç dozunda haftada bir uygulamalara eksiklik düzeline kadar devam edilmesi önerilmektedir.	
	3. Siyankobalamin 100 mcg/gün 1 hafta, 100 mcg/gün gün aşırı 1 hafta, daha sonra 15 gün haftada 2 gün ve takibinde aylık idame dozlara geçilir.	



Tablo 3. Devamı

Tedavi yolu	Doz ve süre	Özel durumlar
Oral tedavi	250-1000 µg/gün 1 hafta süreyle her gün, takiben haftada 2 gün 2 hafta süreyle, sonra haftada 1 defa 1-2 hafta süreyle, en son aylık tedavi verilir	<p>*Bu tedavi yolu seçilecekse, hastanın yeterli dozu aldığından emin olmak için, periyodik B12 vitamini düzeylerinin ölçümü yapılır. Ayrıca metil malonik asit ve homosistein düzeylerine de bakılabilir</p> <p>*Hafif-orta düzeyde B12 vitamini eksikliği olan yaşlılarda önerilir.</p> <p>*Çocuklarda kullanım kolaylığı nedeniyle tercih edilebilir</p> <p>*Yüksek dozlarda verildiğinde pasif difüzyon nedeni ile pernisiyöz anemi, İmerslund-Grasbeck sendromu gibi emilim bozukluklarında bile etkindir</p>

• B12 vitamini ülkemizde siyanokobalamin formunda 1000 mikrogram'lık (mcg) ampül veya hidrosikobalamin içeren B kompleks ampülü şeklinde piyasada bulunmaktadır. İki preparatın farmakokinetik özellikleri farklıdır. Siyanokobalamin 1000 mcg uygulanmasında yaklaşık 150 mcg vücutta kalır kalanı idrar ile atılır. Hidrosikobalamin için ise tek dozla vücutta kalan kısım daha fazladır. Semptomatik anemi bulguları ve nörolojik bulgular eşlik etmesi durumunda tedaviye parenteral olarak başlanması önerilmektedir. Semptomları hızla düzelttiği halde tek doz yeterli değildir. Semptomlar ortadan kalktığına oral doza geçilebilir. İdame doza geçildiğinde ayda bir siyanokobalamin ve her iki-üç ayda bir hidrosikobalamin uygulamak yeterlidir. Bu ilaç hem parenteral hem de oral tedavide kullanılır. Çok farklı tedavi rejimleri vardır. Önemli olan tedaviye yanıtın takibiyle, uygun dozda B12 vitamini verildiğinden emin olunmasıdır (Tablo 4). Son yıllarda oral metilkobalamin kullanımı da



önerilmektedir. Çocuklarda B12 vitamin eksikliğinin tedavisinde 30 µg / kg /gün dozda kullanımlarda etkili olduğu belirtilmektedir. Ancak bu tedavi şeklinde 1 hafta ve 1 ay sonra mutlaka parametreler kontrol edilmelidir.

Tablo 4. Vitamin B12 tedavisine yanıtın değerlendirilmesi

1. Gün	İnefektif hematopoez düzelir (serum demiri ve bilirubin düzeyleri düşer, kemik iliğindeki demir depoları azalmaya başlar). Hasta kendini daha iyi hissetmeye başlar.
2. Gün	Retikülosit yükselmeye başlar. Başlangıçta düşüğe lökosit sayısı ve trombosit sayılarında yükselme başlar. Eritropoez normoblastik olur. Dilde ağrı yakınmaları olan hastalarda bu şikayet ortadan kaybolur.
3. Gün	Serum LDH düzeyleri düşer.
5. Gün	Retikülositoz olur. Eritrosit sayısı artmaya, OEH düşmeye başlar. Lökosit ve trombosit sayıları normale gelir. MMA ve homositein düzeyleri düşmeye başlar.
2. Hafta	Dil, gastrointestinal bulgular düzelir. Nörolojik bulgular düzelmeye başlar. Nötrofillerdeki hipersegmentasyon kaybolur.
2-3. Hafta	Homosistein ve MMA düzeylerinde tam düzelme
6-8. Hafta	Kan sayımı ve OEH dahil eritrosit indeksleri tamamen normale gelir.

OEH: Ortalama Eritrosit Hacmi LDH: Laktat Dehidrogenaz MMA: Metil Malonik Asit

- B12 vitamini tedavisinin başında (ilk 48 saat) ağır hipokalemi ve/veya yetişkinlerde ani ölüm görülebilir. Bu açıdan hasta takip edilir ve ağır eksikliklerde tedavinin düşük dozlarda başlanması önerilir.

- Tedavi süresi nedene göre belirlenir: Diyetle yetersiz alıma bağlıysa, eksiklik bulguları düzeldikten sonra yaşa uygun günlük B12 vitamini alımı (diyetle veya multivitamin desteğiyle) sağlanır. Kobalamin emilim bozukluğu varsa ve altta yatan nedenin tamamen tedavisi mümkünse (örneğin; parazitoz) tedavi ile bulgular düzeldikten sonra, yaşa uygun günlük B12 vitamini alımı sağlanır. Ancak, bu



grupta altta yatan hastalığın tedavisi mümkün değilse veya hastada kobalamin metabolizma bozukluğu varsa ömür boyu B12 vitamini kullanımı önerilir.

- B12 vitamini eksikliği olan olgularda tek başına folik asit verilmesi nörolojik bulguların ağırlaşmasına neden olabilir.

d) Tedavi tamamlandıktan sonra erişkinler ve büyük çocuklar yılda bir kez, süt çocuğu grubu ve altta yatan hastalığı olanlar daha sık kontrol edilmelidir.

e) Kobalamin tedavisinin non-toksik olduğu düşünülmektedir. Ancak uzun süreler 1000 mcg oral kullanımlarda bazı kanserlerle ilişkili olduğu belirtilmiştir.

KAYNAKLAR

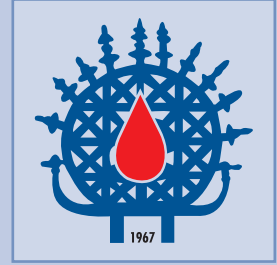
1. Watkins D, Whitehead VM, Rosenblatt DS. Megaloblastic anemia. In Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux SE, Eds. Nathan and Oski's Hematology of infancy and childhood. Saunders Elsevier, Philadelphia 2015:323-336.
2. Green R. Folate, cobalamin, and megaloblastic anemias. In Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligson U, Prchal JT, Eds. The McGraw-Hill Companies, China 2010:533-564.
3. Oh RC, Brown DL. Vitamin B12 deficiency. Am Fam Physician 2003;67:979-986.
4. Hvas A-M, Nexø E. Diagnosis and treatment of vitamin B 12 deficiency. An update. Haematologica 2006;91:1506-1512.
5. Bor MV, Cetin M, Aytac S, Altay C, Nexø E. Nonradioactive vitamin B12 absorption test evaluated in controls and in patients with inherited malabsorption of vitamin B12. Clin Chem 2005;51:2151-2155.
6. Bolaman Z, Kadıköylü G, Yükselen V, Yavaşoğlu İ, Barutça S, Şentürk T. Oral versus intramuscular cobalamin treatment in megaloblastic anemia: a single-center. Prospective randomized open-label study. Clin Ther 2003;25:3124-3134.
7. Carmel R, Green R, Rosenblatt DS, Watkins D. Update on cobalamin, folate, and homocysteine. Hematology (Am Soc Hematol Educ Program) 2003;62-81.
8. Carmel R. How I treat cobalamin (vitamin B12) deficiency. Blood 2008;112:2214-2221.
9. Verma D, Chandra J, Kumar P, Shukla S, Sengupta S. Efficacy of oral methylcobalamin in treatment of vitamin B12 deficiency anemia in children. Pediatr Blood Cancer. 2017;64(12):10.1002/pbc.26698.

ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2020

ÇOCUKLARDA DEMİR
EKSİKLİĞİ ANEMİSİ
TANI VE TEDAVİ
KILAVUZU

II.
BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





ÇOCUKLARDA DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

GİRİŞ

Demir eksikliği, hemoglobin (Hb) oluşumunu engellemeyecek miktarda vücut demirinin eksik olmasıdır. Demir eksikliği anemisi (DEA) ise demir eksikliği sonucu Hb miktarının azalmasıdır. Bebeklik ve çocukluk döneminin en sık görülen kan hastalığıdır. DEA, dünyada ve özellikle az gelişmiş ülkelerde çok yaygın olarak görülmektedir. Hemen hemen tüm yaş gruplarında görülse de en sık hayatın ilk iki yılında, özellikle 6-24. aylar arasında görülür. Ergenlik çağı, her iki cinsten demir gereksiniminin arttığı ve DEA'nın sık görüldüğü bir başka dönemdir. Ülkemizde değişik yaş gruplarında yapılan geniş kapsamlı çalışmalarda, DEA'nın %30-78 gibi çok yüksek oranlarda olduğu tespit edilmiştir.

TANI

Öykü

1. DEA nedenleri ayrıntılı olarak sorgulanır.
2. Beslenme hikayesinde, günlük gıda alımı, demirden zengin gıdaların ve inek sütünün alımı detaylandırılır.
3. Gastrointestinal sistemden kanama (hematemez, hematokezya, melena hikayeleri ve dispeptik yakınmalar), menstruel kan kaybı (adölesan kızlarda), daha az olarak pulmoner (hemoptizi) ve idrarla olan kanamaların olup olmadığı öğrenilir.
4. Pika hikayesi sorulur.

Belirti ve Bulgular

1. Hastalar, demir eksikliğinin erken evrelerinde, anemi olmaksızın, normal bulgularla gelebilir.
2. Klinik olarak aşağıdaki belirti ve bulgular saptanabilir:
 - Anemiye bağlı deri (özellikle avuç içlerinde) ve mukozalarda solukluk, takipne, taşikardi,



- İştahsızlık, halsizlik, huzursuzluk, dikkat eksikliği, Hiperaktivite sendromu, iritabilite, büyüme geriliği, kognitif ve entelektüel fonksiyonlarda gerilik, uyku bozuklukları, nefes tutma nöbetleri ("breath holding spells"),

- Tırnak ve saçlarda kolay kırılma, kaşık tırnak, angüler stomatit, dil papillalarında atrofi, düz ve parlak dil.

Laboratuvar

1. Tam kan sayımı:

a. Çocuklarda yaş gruplarına uygun Hb değerlerinin -2 SD altı anemi olarak kabul edilir.

b. Anemiye eşlik eden mikrositoz, hipokromi ve anizositoz varsa DEA olma olasılığı yükselir. Ancak, tam kan sayımı tek başına tanısıl bir tetkik olarak kabul edilmez.

c. Trombosit sayısı genellikle artmış (trombositoz) veya daha nadiren azalmış (trombositopeni) olabilir.

2. Periferik yayma: Tam kan sayımını destekler şekilde, hipokromi, mikrositoz, anizositoz ve poikilositoz görülür.

3. Retikülosit sayısı: Genellikle normal veya düşük, bazen de hafif artmış bulunabilir.

4. Serbest eritrosit protoporfirin düzeyi yükselir.

5. Biyokimyasal tetkikler (Tablo 5).

TEDAVİ

1. DEA'nın nedeni araştırılır: Özellikle süt çocukluğu ve adölesan dönemde DEA gelişmesine en sık yol açan neden, artan demir ihtiyacının beslenme ile karşılanmamasıdır; çocukluk ve adölesan dönemde altta yatan kanama, parazitöz veya çölyak hastalığı gibi emilim bozukluklarının araştırılması önerilir.

2. Tedavide öncelikle, demir eksikliğinin nedeni ortadan kaldırılır.



Tablo 5. Demir eksikliği anemisinde kullanılacak biyokimyasal testler

Tetkik	Açıklama	Özel durumlar
Ferritin	*Düşüklüğü demir eksikliği için tanısal bir testtir. *Çocuklarda, serum ferritin düzeyinin 12 mikrogram/L'nin altında olması DE olarak kabul edilir.	*Enfeksiyon, yangı, kanser ve karaciğer hastalıklarında yüksek bulunur. Bu durumlarda CRP ve/veya ESH bakılması önerilir (bkz. Kronik hastalık anemisi). *Ferritin, yukarıda belirtilen durumların varlığında, demir eksikliği tanısı için güvenilmeyen bir tetkik olarak kabul edilir.
Serum demir	*Düşük serum demiri	*Enfeksiyöz ve yangısal hastalıklarda bu test sonuçları güvenilir değildir.
Serum demir bağlama kapasitesi	*Yüksek serum demir bağlama kapasitesi	*Serum demiri için, tercihen sabah aç karına alınan kan örneklerinden elde edilen sonuçların değerlendirilmesi önerilir.
Transferrin satürasyonu (TS) yüzdesi	*Düşük TS (<%15)	*TS=serum demiri/demir bağlama kapasitesi x100 formülü ile hesaplanır.
Demir tedavisine cevabın takibi	Demir tedavisine iyi hematolojik yanıtın gösterilmesi ile de tanı konulabilir.	*Devam eden kan kaybı ve demir emilim bozukluklarında tanısal değildir.

3. Demir tedavisi:

a. Demirin ferro (+2) tuz formunu içeren ilaçlar (ferro sulfat) kullanılır. Hastalar oral olarak bu formu tolere edemezlerse ferri (+3) formunu içeren ilaçlar da kullanılabilir.

b. İlaç dozu, hastanın anemisinin derinliğine göre, 3-6 mg/kg/gün elementer demir içerecek şekilde ayarlanır. Günlük toplam doz iki veya



üç bölünerek verilir. Hafif anemilerde demir ilaçları tek doz olarak da verilebilir. İlaçların emiliminin en yüksek düzeyde olması için aç karına alınması (yemeklerden 2 saat sonra) istenir.

c. Oral demir ilaçlarının yan etkileri (bulantı, kusma, dispepsi, konstipasyon, ishal, gaz, dışkının siyah renkli olması, dişlerin siyaha boyanması) konusunda hasta/ailesi bilgilendirilir.

d. Dişlerin siyaha boyanmasını en aza indirmek için, damla veya şurup formunun dilin arkasına doğru, dişlerle temas etmeyecek şekilde verilmesi; ilacın meyve suyu veya su ile seyreltilerek verilmesi; ilacın bir pipet ile verilmesi önerilir.

e. Oral demir ilacı kullanımına tahammülsüzlük sıktır. Böyle bir durumla karşılaşırsa, ilaç 1-2 gün kesilir. Daha sonra düşük bir dozdan başlanarak, hasta tolere ettikçe dozu artırılarak 4-5 gün içinde ideal doza çıkılır.

f. Demir emilimi, antiasitler, proton pompa inhibitörleri, histamin 2 reseptör antagonistleri, alüminyum, magnezyum, kalsiyum veya çinko içeren bazı ilaçlarla birlikte kullanımıyla azalır.

Demir, bifosfonatlar, tetrasiklin, kinolon, levodopa, metildopa, levotiroksin, penisillamin gibi ilaçların emilimini düşürür. Bu ilaçlarla, demir ilaçları arasında en az 2 saat ara verilmesi önerilir. Demirin, çinko ile bir arada verilmesi önerilmez.

g. Demir eksikliği saptanır saptanmaz, demir tedavisi başlanır. Hastanın Hb'si 2-4 haftada 1-2 g/dL artar. Bu dönemde hasta, durumuna uygun sıklıkta tam kan sayımı kontrolü ile takip edilir.

h. Hastanın anemisi, uygun demir ilaçları ve altta yatan hastalığın tedavisiyle, 1-2 ayda düzelir. Anemi düzeldikten sonra 2-3 ay daha vücut demir depolarını doldurmak için tedaviye devam edilir.

i. Kalp yetmezliğine neden olacak derinlikte bir anemi veya hipoksinin eşlik ettiği bir durum (örneğin; ağır akciğer enfeksiyonu) söz konusuysa hastaya eritrosit süspansiyonu verilebilir. Hastanın durumu düzeldikten sonra demir tedavisi başlanır.



j. Ağızdan demir tedavisi her zaman ilk seçenektir. Oral demir tedavisine uyumsuzluk veya tolerasyon güçlüğü varsa, demir emiliminde sorun varsa, devamlı kan kaybı mevcutsa parenteral demir tedavisi verilir.

k. Parenteral tedavide demir sükröz, demir glukonat (Türkiye'de bulunmuyor) veya demir sükröz (venofer® çocuklarda bir seferde en yüksek doz 100 mg, adölesanlarda 200 mg) demir dekstran, ferrik-karboksimaltoz (ferinject® hesaplanan toplam doz tek seferde) verilebilir. Aşağıdaki formül yoluyla da parenteral demir miktarı bulunur:

$$\text{(Normal Hb- Hasta Hb) x Kan volümü (80 mL x vücut ağırlığı) x 5,1 / 100}$$

l. Parenteral demir tedavisinin yan etkileri; anafilaksi, artralji, miyalji, ateş, kızarma ("flushing"), hipotansiyondur. Test dozu uygulaması güvenilir olmadığı için önerilmemektedir. Günlük doz, demir sükröz 100 mg/gün geçmeyecek şekilde toplam doz bölünerek intravenöz infüzyon olarak verilir. Son yayınlarda ferrik karboksimaltozun çocuklarda tüm yaş gruplarında test dozu uygulanmadan kısa süreli intravenöz infüzyonla kullanımı gösterilmiştir. Ferrik karboksi maltoz 14 yaş altında ürün bilgisinde önerilmemektedir. Ancak 0-18 yaş arasında kullanımını gösteren çalışma bulunmaktadır. 14 yaşın altındaki çocuklar için maksimum 20 mg/kg/hafta dozunu kullanılır ve en yakın ampüle yuvarlanmalıdır (maksimum 1000 mg). Çocuklarda kas kitlesi fazla olmadığından, intramüsküler (İM) enjeksiyonla emilim değişken olduğundan, ağrı ve deride renk değişikliğine yol açtığından, İM enjeksiyon genellikle tercih edilmemekle birlikte zorunlu durumlarda dikkatle uygulanabilir. Parenteral tedaviye cevap oral tedaviye alınan cevaptan daha hızlı değildir.

m. Oral demir tedavisine yanıtızlık söz konusu ise (Tablo 6);

- Ailenin ilacı düzenli ve uygun verip vermediği sorgulanır.
- Dozun yeterliliği ve önerilen ilacın kullanılıp kullanılmadığı kontrol edilir.
- Demir kullanımını ve emilimini etkileyen faktörler gözden geçirilir.
- Demir emilimini bozacak ilaç alımı sorgulanır.

**Tablo 6. Demir eksikliği anemisinde tedaviye yanıtın değerlendirilmesi**

Tetkik	Uygulama	Özel durumlar
Retikülosit	Tedavi başlandıktan 5-7 gün sonra yüksek değerler görülür.	Hafif anemilerde bu yükselme görülmeyebilir.
Hemoglobin	Tedavi başlandıktan 2-4 hafta sonra Hb'de 1-2 g/dL yükselme görülür.	Bu yükselmenin görülmesi ile demir eksikliği tanısı konulur.
RDW	Tedavi başlandıktan sonra yükselir, genellikle 4-6 hafta sonra normale döner.	
MCV	Genellikle üç ay sonra normale döner.	Altta yatan, talasemi minör gibi mikrositer anemilerde düzelme olmaz.

- Vitamin B12, folik asit eksikliği gibi birlikte olabilecek durumlar araştırılır.

- Kanama odağı araştırılır.

- Yanlış tanı olasılığı gözden geçirilir. Tüm hipokrom mikrositer anemilerle ayırıcı tanı yapılmalıdır: Hemoglobinopatiler (özellikle talasemi minör), bakır eksikliği, çinko eksikliği, kronik hastalık anemisi, kurşun intoksikasyonu, sideroblastik anemiler, vb. (Tablo 7).

Tablo 7. Demir eksikliği anemisinde ayırıcı tanı

	DEA	Talasemi minör	KHA
Hb (g/dL) Serum ferritin	3-10 Düşük	9-11 Yüksek	8-11 Normal/yüksek
Serum demir	Düşük	Yüksek	Düşük
TDBK	Yüksek	Normal	Düşük
Transferrin saturasyonu	Düşük	Yüksek/normal	Düşük
Serbest eritrosit protoporfirini	Yüksek	Normal	Yüksek
Hemoglobin A ₂	Düşük/normal	Yüksek	Normal

Hb: Hemoglobin, TDBK: Total demir bağlama kapasitesi



Son kontrol, tedavi sonlandırıldıktan 1 hafta sonra önerilir. Bu kontrolde tam kan sayımı ve serum ferritin düzeyi (CRP ve ESH ile birlikte) bakılır. Hasta ayrıca 3-6 ay sonra bir defa daha değerlendirilir.

DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNDEN KORUNMA

Demir eksikliği, Türkiye'de anemi nedenleri arasında halen en sık görüleni olması sebebiyle, toplum sağlığını etkileyen önemli bir sorundur. Dolayısıyla demir eksikliğinin çocuklarda gelişiminin önlenmesi önceliklidir. Bu amaçla:

1. Anne sütü ile beslenme özendirilmelidir. Doğumdan sonraki ilk 4-6 ay anne sütü yeterlidir.

2. Altı aydan sonra, anne sütünün yanında, demirden zengin içerikli ek gıdalarla beslenmesi önerilir. Bu yaşta anne sütü alamayan bebeklerin, ek gıdanın yanında demirden zengin formüla mama ile beslenmesi önerilir.

3. Miadında doğan bebeklere 4 aydan sonra, 1 mg/kg/gün dozunda; prematüre ve 2500 g altında doğan bebeklere 2 aydan sonra 2 mg/kg/gün dozunda elementer demir içeren damlalar başlanarak, 1 yaşına kadar demir profilaksisine devam edilmesi önerilir.

4. Günlük inek sütü tüketimi 2 su bardağı ile sınırlandırılmalıdır.

5. Prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebekler, 1 yaşından önce inek sütü başlanan ve günlük süt tüketimi 500 mL'den fazla olanlar, öyküsünden demirden zengin gıdaları az aldığı belirlenen çocuklar, altta yatan kronik hastalığı olan çocuklar demir eksikliği açısından risk altındadır.

KAYNAKLAR

1. Oski FA, Brugnara C, Nathan DG. A diagnostic approach to the anemic patient. In: Nathan DG, Orkin SH, (eds). Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood. 8th ed. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Co, 2015:355-364.
2. T. C. Sağlık Bakanlığı, Anne Çocuk Sağlığı Genel Müdürlüğü. 12- 23 aylık çocuklarda demir kullanımı araştırması raporu, 2008, Ankara.
3. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. MMWR 1998;47(RR-3):1-36. <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr4703.pdf>



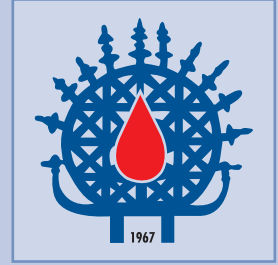
4. British Columbia Medical Association, Guidelines and Protocols Advisory Committee. Iron deficiency-Investigation and management, 2010. http://www.bcguidelines.ca/pdf/iron_deficiency.pdf
5. Stoltzfus RJ, Dreyfuss ML. Guidelines for the use of iron supplements to prevent and treat iron deficiency anemia. Geneva, Switzerland: World health Organisation, 1998. http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/guidelines_for_Iron_supplementation.pdf
6. Assessing the iron status of populations. 2nd edition, Geneva, Switzerland: World health Organisation, 2007. http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency/9789241596107.pdf
7. World health Organisation. Nutritional Anemia Book. Sight and Life Press, Basel, Switzerland, 2007. <http://www.sightandlife.org/pdf/NAbook.pdf>
8. <https://www.uptodate.com/contents/iron-deficiency-in-infants-and-children-less-than12-years-treatment?csi=dc0f2bee-e448-4d2fba29-2d01e064ba2&source=contentShare#H17785811>
9. Powers JM, Shamoun M, McCavit TL, Adix L, Buchanan GR. Intravenous Ferric Carboxymaltose in Children with Iron Deficiency Anemia Who Respond Poorly to Oral Iron. *J Pediatr* 2017;180:212-216.
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. Day Medical Unit – Treatment protocol: Administration of iron carboxymaltose (Ferinject);Version 4. Melbourne, Australia: Royal Children’s Hospital; 2013.

ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2020

YETİŞKİNDE DEMİR
EKSİKLİĞİ
TANI VE TEDAVİ
KILAVUZU

III.
BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





YETİŞKİNDE DEMİR EKSİKLİĞİ TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

GİRİŞ

Aneminin Tanımı ve Saptanması

Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımlamasına göre anemi: Hemoglobinin (Hb), 15 yaşın üstünde erkekte 13 g/dL'nin, 15 yaşın üstünde ve gebe olmayan kadında 12 g/dL'nin, gebelerde ise 11 g/dL'nin altı olarak tanımlanır. Demir eksikliği anemisi çok önemli bir halk sağlığı sorunu olup dünyada en sık görülen anemi türüdür. En sık doğurganlık çağındaki kadınlarda, çocuklarda izlenmekte olup gelişmekte olan ülkelerde daha sık izlenmektedir.

1. Demir eksikliğinde (DE) iki basamak vardır:

a) Demir eksikliği; vücudun toplam demirinin azalması olarak tanımlanır. Anemi henüz yoktur.

b) DE anemisi (DEA); demir eksikliğinin eritropoyezi azaltması sonucu anemi gelişmiştir.

2. DEA, kronik bir hastalık veya hemoglobinopati yoksa eritrosit mikrositozu, hipokromisi ve düşük serum ferritini ile doğrulanmalıdır.

3. DEA'da Hb düzeyi ne olursa olsun neden araştırılmalıdır. Erkek ve menopoza sonrası kadınlarda DEA genellikle kan kaybına bağlıdır. Bu hastalarda gastrointestinal sistemden (GİS) kanama tüm nedenlerin 1/3'ünü oluşturur.

Laboratuvar özellikleri: Demir eksikliğinde düşük Hb ve hematokrit, düşük eritrosit sayısı, düşük mutlak retikülosit sayısı izlenir. Eritrosit sayısı talasemilerde artabilirken demir eksikliğinde düşüktür. Ayrıca trombosit sayısı eritropoetin platelet öncüllerini aktive etmesine bağlı olarak artabilir. Periferik yaymada ise hipokromi, mikrositoz, anizositoz, poikilositoz izlenebilir.

4. MCH kan sayımı aygıtlarından ve kanın saklanması en az etkilenen eritrosit indeksidir. Mikrositoz ve hipokromi, kronik hastalık,



B₁₂ vitamini ve folat eksikliği yoksa DEA için duyarlı göstergelerdir. Mikrositoz ve hipokromi birçok hemoglobinopatide de görülür. DE'nin serum göstergeleri düşük ferritin, düşük demir, artmış total demir bağlama kapasitesi, artmış eritrosit protoporfirini ve artmış transferrin bağlayan reseptörlerdir. Serum ferritini DE'yi gösteren en güçlü testtir. Tanı için sınır değeri 12-15 mg/L olarak belirlenmiştir. Bu değer eşlik eden hastalık yoksa geçerlidir. Kronik Hastalık Anemisi olan ve/veya enflamasyon durumlarında demir eksikliği, ferritin düzeyinin <100 µg/L olması veya ferritin düzeyi 100-299 µg/L arasında ise transferin saturasyonunun (TSAT) <%20 olması olarak tanımlanmaktadır.

Demir Eksikliği Anemisinin Nedenleri

1. Diyetle yetersiz alım: Malnütrisyonu yol açan yetersiz beslenme durumlarında izlenebilir.

2. Kan kayıpları: Belirgin veya hafif kan kayıpları nedeniyle olabilir. Bunlar:

- Travmatik kanamalar,
- Hematemez veya melena,
- Hemoptizi,
- Menoraji,
- Gebelik ve doğum,
- Hematüri,
- Sık kan donasyonu,
- Tetkik için sık kan verme,
- Laktasyon,
- Farkedilmeyen kanamalar, (özellikle gastrointestinal sistemde), (okkült), (gastrit, malignite, telenjektaziler),
- Gastrointestinal parazitler.

3. Azalmış demir emilimi:

- Atrofik gastrit,
- *Helicobacter pylori* enfeksiyonu,



- Bariatrik cerrahi,
- Yardımcı faktörler: Tannat, fosfat, fitat, yüksek kalsiyum içeren gıdalar.

4. Herediter nedenler:

- TMPRSS mutasyonuna bağlı IRIDA (Iron refractory iron deficiency anemia: Demire refrakter DEA).
- SLC11A2 mutasyonu: Divalan metal taşıyıcısında meydana gelen mutasyon.

Başvuru semptomları:

- Genellikle anemik hastalarda olmakla beraber ciddi demir deposu düşüklüğünde anemi yoksa da görülebilir. Bunlar:
 - Halsizlik,
 - Güçsüzlük,
 - Baş ağrısı,
 - İrritabilite,
 - Egzersiz intoleransı,
 - Egzersizle nefes darlığı,
 - Vertigo,
 - Angina pectoris,
 - Pika,
 - Huzursuz bacak sendromu.

Demir eksikliği anemisi tanısında dikkat edilmesi gereken bazı özellikler

Anamnez

- Diyet
- Pika öyküsü
- Aspirin ve NSAİ ilaçlar: Klinik endikasyonu zayıf ise kesilmeli veya başka tedavi düşünülmeli.
 - Ailede DEA öyküsü: Kalıtsal demir emilim bozukluğu, telanjiektazi, hemostaz bozukluğu ve talasemi ayırıcı tanıda düşünülmelidir.



- Kan bağışlama öyküsü.

Muayene

- Fizik muayenede karında kitle saptanması.
- Derinin muayenesi (Peutz-Jeghers sendromu, herediter telanjiektazi).

- İdrarda kan aranması: DEA hastaların %1'inde idrar yolu tümörleri.

Üst ve alt gastrointestinal incelemeler

- Erkek ve menopoz sonrası kadın hastalarda aşık bir GİS dışı kanama yoksa bu incelemeler yapılmalı,

- Bütün hastalarda çölyak hastalığı araştırılmalı, bu nedenle endomysial antikor veya doku transglutamaz antikor, ince barsak biyopsisi yapılmalı.

- Özofagogastroduodenoskopi incelemesi sonucunda sadece mide kanseri veya çölyak hastalığı saptanması alt GİS incelemesini gereksiz kılar.

- Kolonoskopi veya çift kontrastlı baryum incelemesi sonuçları benzer.

- Kan transfüzyonuna bağımlı hastalarda;
 - Enteroskopi gerekli. Bu sayede anjiyodisplazi saptanması ve tedavisi yapılabilir.

- Video kapsül endoskopisinin tanıda %40-55 başarısu var.

- Bu hastalarda mezenterik anjiyografi de yararlı olabilir.

- İnce barsak radyolojisi Crohn düşünülmedikçe gerekli değildir.

- Helicobacter pylori aranması ve tedavisi.

- Dışkıda kan aranması: Negatif bulunması GİS kanamalarını dışlamaz.

- Fekal transferrin.

- Dışkıda insan Hb (kolon karsinomu taranmasında önemli yeri vardır).



DEA: TANI VE ARAŞTIRMALAR

Tablo 8. Demir eksikliği anemisi tanısı: Başlangıç testleri

Araştırma	Uygulama	Açıklama
Hemogram	<ul style="list-style-type: none">Anemiye saptarDEA düşündürebilirTanı koydurucu değil	Periferik yaymada mikrositoz ve hipokromi, MCV ve MCH düşüklüğü DEA'ni kuvvetle düşündürür
Serum ferritini	<ul style="list-style-type: none">Tanıda seçkin testSerum ferritin değeri ve depo demir durumu ($\mu\text{g/L}$) <15 ise DE, KHA ve/veya enflamasyon durumlarında; <100 veya 100-299 arasında ise TSAT <%20 olması demir eksikliği eşlik ettiğini gösterir.	<ul style="list-style-type: none">KHA* ve habis hastalık varsa güvenilirmezArtmış ferritin değeri DE'yi dışlamazArtmış ferritin miktarlarını değerlendirirken hastalarda CRP'ye de bakılmalıdır.

*KHA: Kronik hastalık anemisi, **Duyarlık: %59; özgüllük: %99, DE: Demir eksikliği, DEA: Demir eksikliği anemisi, CRP: C-reaktif protein, TSAT: Transferrin satürasyonu, MCV: Ortalama eritrosit hacmi, MCH: Ortalama eritrosit hemoglobini

Klinik bulgular ve hemogram DEA düşündürüyor, fakat ferritin düzeyi normal veya yüksek ise yapılması önerilen testler Tablo 9'da verilmiştir.

Daha karmaşık testler (örneğin; serum serbest transferrin reseptörü, vs.) araştırma aşamasında olup, henüz tüm laboratuvarlarda bu olanak bulunmamaktadır.

**Tablo 9. Demir eksikliği anemisi tanısında ek testler**

Araştırma	Uygulama	Açıklama
1. Serum demiri	• Düşük serum demiri ve	• Bu testler serum ferritini normal veya yüksek ise ve
2. Total demir bağlama kapasitesi (DBK)*	• Yüksek DBK ve	• Klinik olarak DEA düşünülüyorsa, veya
3. Transferrin saturasyonu	• <0,15 transferrin saturasyonu	• Böbrek yetersizliği varsa, veya
	Bu testler DEA tanısında yardımcı olabilir.	• Kronik enfeksiyon, iltihap, habis hastalık varsa önerilir
		• Serum demiri genelde sabahları yüksekken akşamları daha düşük değerlerdedir. Bu nedenle tercihen sabah veya hemen öğleden sonra aç karına alınan kan örneklerinde çalışılmalıdır.
Demir tedavisi denemesini izlemek	• DEA olası ise tanı ve tedavi sağlar. Yetişkin ve çocuk dozları ayırdır.	• Demir malabsorpsiyonu veya devam eden kanama varsa güvenilir değil,
		• 2-4 hafta içinde Hb değerinde 1-2 g/dL artışının tanısallığı vardır.

*Gebelik ve oral kontraseptif kullanımında artar.

DEA: Demir eksikliği anemisi

AYIRICI TANIDA DİKKAT EDİLMESİ GEREKENLER

1. Kronik Hastalık Anemisi (Tablo 10)

- Ferritin düzeyine bakılması,
- Retikülosit hemoglobini (CHR): İşlevsel demir eksikliğinin varlığını yansıtan duyarlı ve ucuz bir testdir. CHR <27,5 pg ise: duyarlılık %83, özgüllük %72. Her otomatik kan sayım aygıtında CHR programı yoktur.

**Tablo 10. Demir eksikliği anemisini kronik hastalık anemisinden ayıran laboratuvar bulguları**

İnceleme	Sonuç		
	DEA	KHA	KHA + DEA
Serum ferritini	↓	↑	veya normal ↓
Serum demiri	↓	↓	↓
Demir bağlama kapasitesi	↑	↑	veya normal ↓
Transferrin saturasyonu	↓	veya normal ↓	↓

DEA: Demir eksikliği anemisi, KHA: Kronik hastalık anemisi

• Serum transferrin reseptörü (sTfR): DEA'da artmıştır. Ayrıca; infektif eritropoyez, konjenital anemiler, myelodisplastik sendrom romatoid artrit, diabetes mellitus, koroner kalp hastalığı ve aşırı demir birikimi durumlarında da artmış bulunur. sTfR'ye her laboratuvarında bakma olanağı yoktur.

• sTfR/ferritin (ferritin indeksinin) hesaplanması. Mutlaka CRP'ye de bakılmalıdır. CRP yüksekse ve bu oran >2 ise; DEA + kronik hastalık anemisi; bu oran <1 ise DEA dışlanır.

• DEA ayırıcı tanısında olanak varsa serbest eritrosit protoporfirini bakılabilir.

2. Talasemi Minör

- Eritrosit morfolojisi,
- Hb elektroforezi (Yüksek performanslı sıvı kromatografisi veya mikrokapiller elektroforez),
- Birlikte DEA varsa Hb elektroforezi hatalı sonuçlar verebilir,
- Hb H inklüzyon cisimciği aranması ayırıcı tanıda önemlidir.

3. Sideroblastik Anemi

- Kemik iliği aspirasyonu ve demir boyası.



TEDAVİ İLKELERİ

1. DEA nedeni belirlenmelidir;
 - Neden bazen çoklu olabilir.
 - Bazın aşıkır bir neden olsa bile, yetişkin hastalarda ciddi bir neden olup olmadığı araştırılmalıdır.
2. Tedavinin temel amaçları;
 - Hb düzeyini ve eritrosit indekslerini normalleştirmek ve demir depolarını yerine koymaktır.
 - Altta yatan hastalığa göre bireysel tedaviler uygulanmalıdır.

TEDAVİ VE İZLEM

1. Oral demir tedavisinde Ferroz (+2) formdaki tuz ya da kompleksleri içeren ilaçlar ya da ferrik (+3) formdaki kompleksleri içeren ilaçlar kullanılabilir. Bu demir kompleksleri sülfat, demir fumarat ve demir glukonat olabilir.

2. Yetişkinlerde günlük doz genellikle 180 mg elementer demir şeklindedir. Tedavi edici dozlar bulguların şiddetine, ferritin düzeyine, hastanın yaşına ve gastrointestinal yan etkilere bağılı olarak 100-200 mg arasında değışebilir.

3. Demire tahammüslüzlük çok sıktır;

a) Oral demir preparatları bulantı, kusma, hazımsızlık, kabızlık, ishal veya koyu renk dışkıya neden olabilir.

b) Bu yan etkileri azaltmak için uygulamalar: demir preparatını düşük dozla başlamak ve 4-5 gün içinde giderek dozu artırmak; bölünmüş dozlarda veya en düşük dozda veya gıdalarla vermektir. Ferroz tuz formuna tolerans düşüğe ferrik polimaltoz kompleksleri içeren ilaçlar ile tedavi sürdürülebilir. Ferrik polimaltoz kompleks yapıdaki ilaçlar yemekler ile birlikte ya da tok olarak da alınabilir.

c) Devamlı salınım yapan demir preparatları daha az gastrointestinal yan etki yapsa da, bunların emiliminin kötü olması daha az etkili olmalarına yol açabilir.



4. Demir Emilimi çeşitli ilaçlarla azalabilir. Bu nedenle her iki ilaç arasında en az iki saat boşluk bırakılmalıdır.

5. İlaçlardaki demirin Emilimi mide boşken alındığında artar (yemekten 1,5-2 saat sonra). Asitli meyve suları veya C vitamini Emilimi artırırken, diğer multi vitaminler, kalsiyum ve anti-asitler Emilimini azaltırlar.

6. Demir tedavisi eksiklik saptandığında hemen başlanmalı ancak, altta yatan nedeni bulmak ve tedavi etmek esas olmalıdır.

7. DEA'da oral demir tedavisi ile Hb 2-4 hafta içinde 1-2 g/dL artar. Bu nedenle tedavinin başlanmasından 2-4 hafta sonra bir kan sayımı istenmelidir.

8. Uygun demir dozları verilmiş ve altta yatan neden düzeltilmiş ise anemi 2-4 ay içinde düzelecektir.

9. Hb normalleştikten sonra demir depolarını doldurmak için 3 ay daha demir tedavisine devam edilmelidir. Daha sonraki izlemeler aneminin ağırlık derecesine, altta yatan nedene ve hastanın klinik durumuna göre (doku hipoksisi ve kalp yetersizliği bulgularının varlığı) değişir.

10. Eğer hastanın klinik durumu gerektiriyorsa kan transfüzyonunun yapılması düşünülebilir.

11. Oral demir tedavisi daha güvenli ve ucuz olduğu için intravenöz demir tedavisine tercih edilmelidir.

Ancak aşağıda belirtilen durumlarda parenteral demir tedavisi önerilebilir:

- Hastanın oral demir tedavisine uyumu ya da tahammülü yoksa,
- Aneminin ağır olması,
- Kan kaybının devam etmesi,
- Gastrointestinal hastalığın alevlenmesi (ülseratif kolit),
- Demir Emilim bozukluğunun olması,
- Hemodiyaliz hastaları,
- İşlevsel demir eksikliği (eritropoetin tedavisinde olan böbrek hastası, kanser hastası, otolog kan transfüzyonu adayı).



12. Parenteral tedavi; intramusküler (uygulama ağırlığı olabilir) ya da intravenöz (demir sükröz, demir glukonat, demir dekstran ferrik karboksimaltoz) yolla yapılabilir. Her iki uygulamanın da allerjik yan etkileri olabileceği akılda tutulmalıdır.

Verilecek toplam demir dozu (mg)=ağırlık (kg) x normal - hasta Hb farkı x 2,4 + 500

• Parenteral demir tedavisinde ferrik-karboksimaltoz (Ferinject) hesaplanan formül ile günlük bir seferde uygulanan doz 1000 mg'sı geçmeyecek şekilde verilebilir. Demir sükröz (venofer®) ise 200 mg'lık tek seferlik uygulamalar şeklinde hesaplanan toplam doz aralıklı uygulamalarla tamamlanır.

- Toplam doz günlere bölünerek ya da bir defada verilebilir.
- Parenteral demir tedavisinin sistemik yan etkileri görülebilir.

Bunlar:

- Erken dönemde; hipotansiyon, kas krampları, diyare, ürtiker, ateş, bulantı, kusma, hipertansiyon, göğüs ağrısı, anafilaksi,

- Geç dönemde; lenfadenopati, miyalji, artralji ve ateş şeklinde olabilir.

13. Düşük dozda idame: Anemi düzeldikten ve demir depoları normalleştikten sonra, ek demir ihtiyacı devam ediyorsa düşük dozda demir idamesi verilebilir (menoraji, büyüme dönemi). Demir eksikliği olup anemisi olmayan hastalara da aynı tedavi uygulaması düşünülebilir.

14. Demir metabolizmasını kontrol testleri, demir tedavisi bittikten en az sekiz gün sonra yapılmalıdır.

15. Eritrosit transfüzyonu: Aktif kanaması olup hemodinamik olarak durağan olmayan hastalarda veya ağır demir eksikliği anemisine bağlı organ iskemisine ait bulgu/belirti gösteren hastalarda eritrosit transfüzyonu hastayı kurtarabilir.

16. Demir tedavisine yanıt yetersiz ise;

- Yanlış tanı,
- Komplike hastalık (kronik hastalık, dimorfik anemi),



- Hastanın tedaviye uyamaması,
- Uygun olmayan reçete (doz veya preparat),
- Demir emilim bozukluğu,
- Kanamanın devamı düşünülmelidir.

ÖZEL DURUMLAR

Gebelikte Demir Eksikliği

1. Gebelik, doğum ve emzirme dönemlerinde demir ihtiyacında artma vardır. Toplam demir kaybı 1000 mg dolayındadır.

a) Anemisi olmayan gebelere günde 15-30 mg elementer demir verilebilir. Bu birçok prenatal vitaminlerin formülünde vardır.

b) DEA'sı olan kadınlar yukarıdaki kılavuzda belirtilen dozlarda demir tedavisi almalıdır.

2. Gebelikte aneminin tanımlanması şu şekilde olmalıdır:

- 1. trimester - Hb <11 g/dL
- 2. trimester - Hb <10,4 g/dL
- 3. trimester - Hb <11g/dL

3. Eğer gerekirse ikinci ve üçüncü trimesterde intravenöz demir güvenle verilebilir.

İleri Yaşta Demir Eksikliği

Bu dönemde anemi sık bir bulgudur ve genellikle birden fazla nedenlere bağlıdır. Aneminin yaşam niteliğine, işlev kaybına ve mortalite üzerine önemli etkileri vardır.

a) Yaşam beklentisi bir yıldan fazla ise aneminin araştırılması önerilir.

b) Yerine koyma tedavisi genç hastalarda olduğu gibidir. Seksenli yaşlarda eğer standart dozlara tahammül edilemiyorsa düşük doz demir tedavisi (15 mg/g) etkili bir tedavidir. Demir depolarını doldurmak daha uzun zaman gerektirir.



Küçük Çocuklarda Demir Zehirlenmesi Sorunu

Demir, çocuklar için zehirleyici olabilir. ABD'de bu durumun özellikle 6 yaşından küçük çocuklarda ölüm ya da sakatlıkla sonlanabildiği, 1988-1992 yılları arasındaki çocuk ölümlerinin

%17'sinin demir zehirlenmesine bağlı olduğu bildirilmiştir. Demir içeren ilaçlardan 5 adet gibi bir miktarın içilmesi zehirlenme için yeterli olabilmektedir. Zehirlenme belirtileri dakikalar içinde başlayabildiği gibi 6 hafta sonra da ortaya çıkabilmektedir. Özellikle yetişkin hastalara demir ilaçlarını küçük çocukların ulaşamayacağı bir yerde saklamaları önerilmelidir. Gerektiğinde ulusal zehirlenme merkezine telefon (0.800.3147900, ücretsiz) ya da internette (www.uzem.rshm.gov.tr) ulaşmak mümkündür.

KAYNAKLAR

1. Goddard AF et al. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. Gut 2000;46(supl):IV1-IV5.
2. British Columbia Guidelines & protocols advisory committee, 2010.
3. Cook, JD. Diagnosis and management of iron-deficiency anaemia. Best Pract Res Clin Haematol 2005;18:319.
4. Alleyne, M, Horne, MK, Miller, JL. Individualized treatment for iron-deficiency anemia in adults. Am J Med 2008;121:943.
5. Hershko, C, Hoffbrand, AV, Keret, D, et al. Role of autoimmune gastritis, Helicobacter pylori and celiac disease in refractory or unexplained iron deficiency anemia. Haematologica 2005;90:585.
6. Rockey, DC, Cello, JP. Evaluation of the gastrointestinal tract in patients with iron deficiency anemia. N Engl J Med 1993;329:1691.
7. Weiss, G, Goodnough, LT. Anemia of chronic disease. N Engl J Med 2005;352:1011.
8. Mast, AE, Blinder, MA, Dietzen, DJ. Reticulocyte hemoglobin content. Am J Hematol 2008;83:307.
9. Punnonen K, Irjala K, and Rajama A. Serum Transferrin Receptor and Its Ratio to Serum Ferritin in the Diagnosis of Iron Deficiency. Blood 1997;89:1052-1057.
10. Park G et al. Soluble transferrin receptor-ferritin index and estimated body iron in iron-deficiency anemia in "select" chronic diseases. Ann Hematol 2009;88:913-915.



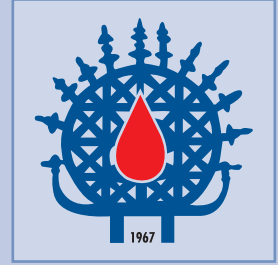
11. Brugnara C, Zurakowski et al, Reticulocyte Hemoglobin Content to Diagnose Iron Deficiency in Children Clinical Chemistry 2002;48:1066-1076.
12. Mast AE, Bialkowski W, Bryant BJ, et al. A randomized, blinded, placebo-controlled trial of education and iron supplementation for mitigation of iron deficiency in regular blood donors. Transfusion 2016;56:1588.
13. Cook JD, Skikne BS. Iron deficiency: definition and diagnosis. J Intern Med 1989;226:349.
14. Bryant BJ, Yau YY, Arceo SM, et al. Ascertainment of iron deficiency and depletion in blood donors through screening questions for pica and restless legs syndrome. Transfusion 2013;53:1637.
15. Spencer B. Blood donor iron status: are we bleeding them dry? Curr Opin Hematol 2013;20:533.
16. Annibale B, Capurso G, Chistolini A, et al. Gastrointestinal causes of refractory iron deficiency anemia in patients without gastrointestinal symptoms. Am J Med 2001;111:439.
17. Camaschella C. Iron-deficiency anemia. N Engl J Med 2015;372:1832.
18. Cappellini MD, Comin-Colet J, de Francisco A, Dignass A, Doehner W, Lam CS, Macdougall IC, Rogler G, Camaschella C, Kadir R, Kassebaum NJ, Spahn DR, Taher AT, Musallam KM; IRON CORE Group. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis and management. Am J Hematol 2017;92:1068-1078.
19. Lewis GD, Malhotra R, Hernandez AF, McNulty SE, Smith A, Felker GM, Tang WHW, LaRue SJ, Redfield MM, Semigran MJ, Givertz MM, Van Buren P, Whellan D, Anstrom KJ, Shah MR, Desvigne-Nickens P, Butler J, Braunwald E; NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Effect of Oral Iron Repletion on Exercise Capacity in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Iron Deficiency: The IRONOUT HF Randomized Clinical Trial. JAMA 2017;317:1958-1966.
20. Geisser P. Safety and efficacy of iron(III)-hydroxide polymaltose complex / a review of over 25 years experience. Arzneimittelforschung 2007;57:439-452.

ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2020

GLUKOZ 6 FOSFAT
DEHİDROGENAZ ENZİM
EKSİKLİĞİ
TANI VE TEDAVİ
KILAVUZU

IV.
BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





GLUKOZ 6 FOSFAT DEHİDROGENAZ ENZİM EKSİKLİĞİ TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

GİRİŞ

Eritrositlerin normal yaşamlarını devam ettirebilmek için enerjiye gereksinimleri vardır. Eritrositlerde mitokondri bulunmadığından, gerekli enerjiyi Embden Meyerhof yolu denilen anaerobik glikolizden elde ederler. Eritrositlerin yaşamlarını sürdürmeleri için enerji gereksinimlerini karşılamalarına ek olarak, hemoglobin ve hücredeki proteinleri oksidan etkilerden korumaları gerekir. Eritrositlerde pentozmonofosfat yolunda bulunan glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) enzimi hücreyi oksidan hasardan korumak amacıyla görev yapar.

Glukoz-6-Fosfat Dehidrogenaz Enzim Eksikliği

En sık görülen eritrosit enzim eksikliğidir ve X'e bağlı resesif kalıtım gösterir. Görülme sıklığı Akdeniz ülkeleri, Afrika ve Çin'de fazla olmakla birlikte tüm etnik gruplarda tanımlanmıştır. G6PD enzim eksikliği Türkiye genelinde %0,5, Çukurova bölgesinde %8,2 oranında görülmektedir.

G6PD geni X kromozomunun subtelomerik yöresinde q28 lokusunda yerleşmiştir. Bu gen 18,5 kb uzunluğunda olup 13 ekson ve 12 introndan oluşur. Normal gen G6PD B olarak tanımlanırken; çoğunluğu nokta mutasyonlara nadiren de delesyonlara bağlı gelişen 400'den fazla varyant saptanmıştır.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) G6PD enzim eksikliğini enzim aktivite düzeyi ve klinik bulgulara göre beş sınıfa ayırmıştır;

Sınıf-I: Enzim aktivitesi normalin %10'undan daha düşüktür ve kronik hemolitik anemi görülür.

Sınıf-II: Ağır enzim eksikliği vardır ve genellikle aralıklı (ilaçlar, enfeksiyon ve kimyasallara ikincil) hemolitik anemi saptanır.

Sınıf-III: Orta derecede (%10-60) enzim eksikliği ve aralıklı hemolitik anemi vardır.

Sınıf-IV: Enzim eksikliği ve hemoliz yoktur.



Sınıf-V: Enzim aktivitesi yüksektir.

Sık görülen G6PD varyantları şu şekildedir;

G6PD B: En sık görülen normal varyanttır. Beyaz ırk, Asya ve siyah ırkın büyük bir kısmında görülür (Sınıf-IV).

G6PD A: Siyah Afrikalılardan %10-20'sinde görülen normal formdur (Sınıf-IV).

G6PD A: En sık görülen enzim eksikliği varyantıdır, orta ve ağır derecede hemolize neden olur.

G6PD Akdeniz: Beyaz ırkta en sık görülen varyanttır. Ağır hemolize yol açar. Ülkemizde görülen formdur (Tablo 11).

Tablo 11. En sık görülen iki enzim eksikliği ile birlikte olan G6PD varyantının karşılaştırılması

	G6PD Akdeniz	G6PD A-
DSÖ'ye göre sınıflama	Sınıf-II	Sınıf-III
En sık görüldüğü toplum	Akdeniz bölgesi	Siyah Afrikalılarda ve Afrika kökenli Amerikalılarda
Yenidoğan sarılığı	Evet, hatta çok ciddi olabilir	Evet
Favizm	Sıklıkla	Daha nadir
Oksidasyona yol açan ilaçlarla hemoliz	Evet	Evet

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü, G6PD: Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz

Klinik Bulgular

Hastalık farklı klinik tablolarla kendini gösterebilir.

1. Akut hemolitik anemi: Normal koşullarda klinik bulgu saptanmazken, oksidatif stres yapan durumlarda (ilaçlar, enfeksiyonlar, kimyasallar) hemoliz gerçekleşir. Hemolizin şiddeti ve süresi değişkenlik göstermektedir. Oksidatif strese yol açan maddeye maruz kalımdan sonra, genellikle 2-3 gün içinde hemoliz oluşur (Tablo 12).



Tablo 12. Akut hemolitik anemisi ve G6PD eksikliği olan hastalardaki klinik ve laboratuvar bulguları

Klinik bulgular	<ul style="list-style-type: none">• Sırt ağrısı• Karın ağrısı• Sarılık• Geçici splenomegali• Hemoglobinüri• Skleralarda sarılık
Yapılması gereken laboratuvar testleri ve sonuçları	<ul style="list-style-type: none">• Tam kan sayımı: Hafif ya da ağır anemi• Retikülosit düzeyi: Hemolizden sonraki 4-7 gün içinde artış• Periferik yayma: Anizositoz, poikilositoz, polikromazi, Isırılmış elma benzeri eritrositler• Heinz cisimciği: Periferik yaymanın metilen veya kristal viole ile boyanması sonucu görülür (ilk 3-4 günde görülür)• Haptoglobin: Azalmış• Karaciğer fonksiyon testleri: İndirek bilirübinde artış• D. Coomb's testi: Negatif

G6PD: Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz

2. Yenidoğan sarılığı: Genellikle doğumdan sonraki 2-3. günlerde sarılık ortaya çıkar ve kan değişimi yapılmasını gerektirecek ve hatta tedavi edilmezse kernikterusa yol açabilecek kadar ağır düzeyde sarılık saptanabilir. Gilbert sendromu eşlik eden hastalarda yenidoğan sarılığının kernikterusa gitme riski daha yüksektir. Prematurite, asidoz, hipoksi, viral hepatit gibi enfeksiyonlar, anne sütü ile beslenme, annenin bakla yemiş olması ve bazı ilaçlara (Tablo 13) maruziyet bu riski artıran etkenlerdir. Sarılık yanı sıra genellikle anemi görülmez ya da hafif düzeyde olabilir. Hemoliz, ilaçlar veya naftalin gibi oksidan ajanlara maruz kalındığında daha belirgin olabilir. Hiperbilirübinemi nedeninin karaciğer kaynaklı olduğu düşünülmektedir.



Tablo 13. G6PD eksikliğinde hemoliz nedenleri

1. İlaçlar

Antimalarial

Primakin

Pamakin

Dapson

Kinin

Klorokin

Antibakteriyel

Sulfametoksazol

Sulfasalazin

Kloramfenikol

Siprofloksasin

Nitrofurantoin

Nalidiksik asit

Paro-aminosalisilik asit

Analjezikler

Asetinalid

Kemoterapi ilaçları

Doksorubisin

Anti-diabetik ilaçlar

Glibenklamid

Diğerleri

K vitamini analogları

Metilen mavisi

Naftalin

Benzen

Rasburikaz

Askorbik asit

2. Yiyecek

Bakla

3. Hastalık

Hepatit

Diyabetik asidoz

G6PD: Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz

3. Favizm: Klinik bulgular bakla yenmesinden 5-24 saat sonra ortaya çıkar ve sıklıkla 1-5 yaş arasındaki erkek çocuklarda görülür. Hemoliz sonucu gelişen anemi genellikle ani ve çok ağırdır. Böbrek yetersizliği bile gelişebilir. Bakla polenlerinin solunması ya da süt veren annenin bakla yemesi de bebekte klinik bulgulara neden olabilir.



4. Kalıtsal sferositik olmayan hemolitik anemi: Sınıf-I varyantlarda, oksidan maddelere maruz kalmadan bile hayat boyu devam eden hemolitik anemi görülür. Anemi hafif ya da orta düzeydedir ve çoğunlukla hemoglobin düzeyleri 8-10 g/dL arasında saptanır.

TANI

- İmmün olmayan hemolitik anemi ayırıcı tanısında G6PD enzim eksikliği düşünülmelidir.
- Genellikle tanı; enfeksiyonlar, ilaçlar ya da bakla yenmesinden sonra ortaya çıkan klinik bulgular sonrasında konur.
- Kesin tanı için enzimin yokluğunun gösterilmesi gerekir. Enzim eksikliği kalitatif; floresan spot testi veya kantitatif olarak; spektrofotometrik ölçüm ile gösterilmelidir. Spektrofotometrik yöntemle ölçülen NADPH'nin oluşma hızı (mikromol/dakika) gram hemoglobine oranı olarak ifade edilir. Normal eritrositlerdeki G6PDH aktivitesi 30 C 7-10 IU/g hemoglobindir.
- Hemolitik atak sırasında en yaşlı eritrositler (düşük G6PD aktivitesine sahip) ilk olarak parçalanırlar. Bundan dolayı dolaşımdaki eritrositlerde göreceli olarak yüksek G6PD aktivitesi vardır. Akut dönem sırasındaki testler yanlış olarak normal sonuç verebilir. Birkaç hafta sonra iyileşme döneminde testin tekrarlanması önerilir.
- Eritrosit transfüzyonu yapılan hastalarda G6PD enzim düzeyine, transfüzyondan en az 3 ay sonra tekrar bakılması önerilmektedir.

TEDAVİ

- G6PD eksikliğinin ana tedavisi; ilaçlar, bakla ve enfeksiyon gibi oksidan strese neden olabilecek durumlardan kaçınmaktır (Tablo 13).
- Genellikle hemoliz kısa süreli ve geçici olup özel bir tedavi gerektirmez.
- Nadiren kan transfüzyonu gerektirecek kadar ağır anemi gelişebilir. Kesin kural olmamakla birlikte Hb 7g/dL altında olduğunda ya da Hb 7-9 g/dL ve hemoglobinüri devam ediyorsa transfüzyon önerilmektedir.



• Splenektominin faydalı olmadığı bildirilmekteyken, E vitamini, selenyum gibi antioksidan ajanların kullanımı tartışmalıdır.

TARAMA

G6PD eksikliği yönünden yenidoğan bebekler ve kan donörlerinin taranması önerilmemektedir. Ancak Sınıf-II varyant sık görülen bölgelerde prematüre bebeklere kan verilmeden önce tarama yapılmasının gerektiği ileri sürülmektedir. Prenatal tanı için moleküler tetkikler geliştirilmemiştir.

G6PDH Enzim Eksikliğinin Diğer Hastalıklar ile İlişkisi

Beta talasemi taşıyıcılığına eşlik etmesi halinde ortalama eritrosit hacminin yükselmesine neden olsa da mikrositöz tamamen düzelmez. Tip 1 diyabet hastalığında proliferatif retinopati prevalansını artırdığı belirtilmektedir. Ayrıca diyabetin dekompanse olması durumunda G6PDH enzim eksikliğine bağlı olarak hemoliz gelişebilmektedir. Sınıf-I enzim eksikliğinde kronik granulomatöz hastalığa benzer şekilde granulositlerin fagositoz fonksiyonu bozulmuştur ve Staf. Aureus enfeksiyonlarına yatkınlık görülür.

KAYNAKLAR

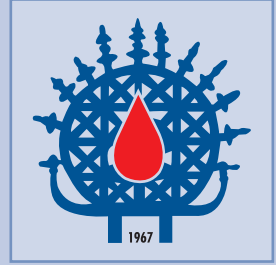
1. Diagnosis and Management of G6PD Deficiency. Am Fam Physic, 2005,72.
2. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a historical perspective. Blood 2008;11:16-24.
3. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and hemolytic anemia. In: Nathan DG, Orkin SH, eds. Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood. 8th ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 2015:609-629.

ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2020

HEREDİTER
SFEROSİTOZ
TANI VE TEDAVİ
KILAVUZU

V.
BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





HEREDİTER SFEROSİTOZ TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

GİRİŞ

Hereditör sferositoz (HS); hücre zarı proteinlerinin kalıtsal hasarı nedeniyle, eritrositlerin sferosit şekline dönüşmeleri ile hemolize yatkınlığın artması sonucu anemi, sarılık ve dalak büyüklüğü gelişmesiyle seyreden non-immün hemolitik anemidir. Olguların $\frac{3}{4}$ 'ünde otozomal baskın kalıtım görüldüğü bilinmektedir. Tüm Dünya'da prevalansı %0,02-0,05 olup yenidoğan sarılığı görülenlerin %1'i HS tanısı almaktadır.

Patofizyoloji

Hereditör sferositozun etiopatolojisinde, eritrosit zarındaki çift katlı lipit tabaka ile iskelet protein yapısı arasında dikey pozisyonda yerleşmiş olan protein bağlarındaki kalıtsal kusur rol oynamaktadır. Hücre zarındaki proteinlerden spektrin, ankirin, band 3 ve protein 4,2'nin yapısal hasarı, zardaki lipit içeriğin kaybına yol açar. Bunun sonucunda eritrositlerde yüzey hacim ilişkisi bozulur. Normal koşullarda esnek olan eritrosit zarı, hücrenin küre şeklini alması ile gerilmeye dayanıksız (zar kırılabilirliği artar, ozmotik direnci azalır) hale gelir. Sferositik ve kırılabilir hale gelen eritrositlerin dalak sinüzoidlerindeki asidik ve anoksik ortamda tutularak yıkılmaları ile hemolitik anemi tablosu ortaya çıkar. Aynı mutasyona sahip aile bireylerinde bile farklı klinik penetrasyona bağlı olarak farklı klinikte seyretmektedir. Ayrıca intrauterin hidrops, yenidoğan sarılığı gibi erken dönem klinik bulgularla seyredebileceği gibi doksanlı yaşlara kadar tanı konmayabilir.

Klinik Özellikler ve Sınıflama (Tablo 14)

Anemi, sarılık ve dalak büyüklüğü en sık görülen bulgulardır.

Hafif HS: Olguların %20-30'unda görülür. Anemi görülmez. Orta dereceli bir dalak büyüklüğü ile sarılık dikkati çeker. Genellikle adolesan ve erişkin yaşlarda tanı konur.

Orta HS: Olguların %60-75'inde görülür. Anemi ve sarılık ön plandadır. Genellikle çocukluk çağında tanı konur.



Tablo 14. Herediter sferositozun klinik sınıflaması

	Taşıyıcı	Hafif HS	Orta Şiddette HS	Ağır HS
Hemoglobin (g/dL)	Normal	11-14	7-10	≥6
Retikülosit (%)	1-3	3-8	≥8-10	10≥
Bilirubin (mg/dL)	0-1	1-2	2-3	>3
Periferik yayma	Normal	Az sayıda sferosit	Belirgin sferositoz	Sferositoz ve poikilositoz
Genetik geçiş	Heterozigot	Otozomal dominant veya yeni mutasyon	Otozomal dominant veya yeni mutasyon	Otozomal resesif
Ozmotik fragilite (taze kan)	Normal	Normal veya hafifçe artmış	Artmış	Çok artmış ve eğride kuyruk
Ozmotik fragilite (inkübasyonlu)	Hafif artmış	Belirgin artmış	Belirgin artmış	Çok belirgin artmış
Spektrin miktarı (%)	Normal	80-100	60-80	<50

Ağır HS: Olguların %5'inde görülür. Belirgin hemoliz, anemi, sarılık, dalak büyüklüğü ve düzenli eritrosit süspansiyonu transfüzyonu gereksinmesi vardır.

TANI

HS tanısı; klinik bulgular, periferik yaymada sferositoz varlığı, ailede hemolitik anemi öyküsünün bulunması ve anormal ozmotik fragilite (OF) testinin varlığı ile konur (Tablo 15).

- MCHC'de artış (olguların yarısında %36'nın üzerindedir),
- MCHC'nin >36 g/dL ve RDW'nin >14 üzerinde olmasının sensitivitesi %63, spesifitesi %100'dür (tarama olarak kullanılabilir).
- Hastaların %30'unda OF'nin, %15'inde ise inkübasyonlu OF'nin normal olabileceği akılda tutulmalıdır.



Tablo 15. Hereditör sferositozda tanısal testler

Testler	Bulgular
Tam kan sayımı	Hemoglobin ve MCV'de azalma, MCHC ve RDW'de artma
Periferik yayma	Anormal morfoloji, sferosit artışı
Retikülosit	Artmış
Direkt antiglobulin testi	Negatif
Biyokimyasal testler	İndirekt hiperbilirubinemi, LDH yüksekliği
Ozmotik fragilite (inkübasyonlu ozmotik fragilite)	Artmış
Kriyohemoliz	Artmış
Gliserol lizis testi	Artmış
AGLT	Artmış
EMA bağlanma testi	

AGLT: Asidifiye gliserol lizis testi (%95 duyarlılık), GLT: Gliserol lizis testi (%61 duyarlılık), EMA: Eosin-5-Maleamid (%93 duyarlılık) EMA ve AGLT birlikte (%100 duyarlılık)

• Demir eksikliği, talasemi taşıyıcılığı, hedef hücre varlığında ve karaciğer hastalıklarında OF'nin normal olabileceği akılda tutulmalıdır. Ayrıca yenidoğan döneminde de normal sınırlarda bulunabilir. Bu durumda testin tekrarı önerilmektedir.

HS olmasa da artmış OF görülen durumlar da (immün hemolitik anemiler, hemolitik transfüzyon reaksiyonu, G6PDH eksikliği ve anstabil hemoglobin varyantları) testi değerlendirirken akılda tutulmalıdır.

Ayırıcı Tanı

Periferik yaymada sferosit yapan; immünehemolitik anemiler, ağır yanık ve termal hasarlar, klostridial sepsis, hemolitik transfüzyon reaksiyonları, hereditör piropoikiloz, ciddi hipofosfatemiler, ABO uyumsuzluğu düşünülmelidir. Ayrıca, diseritropoez, dengesiz hemoglobinler ve hipersplenizme yol açan diğer kalıtsal hemolitik anemiler de ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır.



Direkt coombs testi negatif hemolitik anemili hastada MCHC yüksekliği, pozitif aile öyküsü olması durumunda doğrulayıcı testlerden birinin (OF, Asidifiye gliserol lizis testi, eosin-5-maleamid testi) pozitif olması durumunda tanı konulur. HS tanısından şüpheleniyor ancak doğrulayıcı testler ile gösterilemiyorsa özellikle önceki kardeşle benzer hastalık varsa prenatal tanı ve genetik danışmanlık verilmesi için bu iş için özelleşmiş genetik tanı merkezlerine başvurulmalıdır.

Komplikasyonlar

- Aplastik kriz (özellikle parvovirus B19 başta olmak üzere pek çok virus enfeksiyonu ile),
- Folat eksikliğine bağlı megaloblastik değişiklikler,
- Safra taşı,
- Bacak ülserleri,
- Ekstramedüller hematopoez ve büyüme geriliği,
- Transfüzyonel hemosiderozis.

TEDAVİ VE TAKİP

1. Eritrosit transfüzyonu,
2. Splenektomi,
3. Folik asit tedavisi,
4. Büyümenin takip edilmesi.

1. Eritrosit Transfüzyonu

Transfüzyon gereksinimi

a. Anemi; Transfüzyon için hemoglobin eşik değeri hastanın yaşına ve eşlik eden morbiditeye göre değişmektedir. Hasta için bireysel transfüzyon kararı verilmelidir.

- a. Aplastik kriz,
- b. Hipersplenizm,
- c. Yetersiz gelişme-büyüme,



e. Anemiye ikincil efor kapasitesinde azalma,

f. Ağır HS'li gebelerde.

2. Splenektomi

Dalak çıkarılma endikasyonları:

- Ağır HS, büyüme gelişme geriliği, kemik değişikliği, bacak ülserleri ve ekstramedüller hematopoez olan hastalarda önerilmektedir.
- Orta düzeydeki ya da dengeli HS'da tartışmalıdır.
- Dalağın bağışıklık sistemindeki rolü göz önüne alındığında, splenektomi zorunlu olmadıkça 5 yaşından önce yapılmamalıdır.

Dalak çıkarılmasından en az 15 gün önce hemoliz azaldığı için sonuçta sarılık, anemi ve retikülositoz hızla kaybolur, ancak periferik yaymada sferositoz ile ozmotik frajilite bozukluğu devam eder. Nadir durumlarda dalağın çıkarılması ile hastalık kontrol altına alınamaz. Bu durumda aksesuar dalak, piruvat kinaz eksikliği gibi durumlar araştırılmalıdır.

Dalak çıkarılmasından önce Pnömokok, Meningokok, Hemofilus influenza B aşılıları uygulanmalı; operasyon sürecinde antibiyotik profilaksisi yapılmalıdır. Hemofilus aşısı tek doz, meningokok aşısı iki doz ve pnömokok için ise konjuge aşı iki doz yapılmış olmalı ve tek doz splenektomi öncesi polisakkarit aşı tamamlanmış olmalıdır. Ancak konjuge aşı yapılmışsa üzerinden sekiz hafta geçmiş olmalıdır. Erken dönemde yerel enfeksiyonlar, kanama, tromboz ve pankreatit en önemli sorunu oluştururken, geç dönemde ise kapsüllü bakteri enfeksiyonları risk yaratmaktadır. Çocuk hastalarda 18 yaşına gelene kadar penisilin profilaksisi uygulanmalıdır.

Özellikle çocuk hastalarda kısmi ve laparoskopik splenektomi önerilmektedir. Çocuklarda, kolelitiazis bulgusu yoksa, kolesistektomi endikasyonu yoktur.

3. Folik Asit Tedavisi

- Orta ve ağır olgularda önerilir. Günlük doz 5 yaşına kadar 2-5 mg, 5 yaş üstünde ise 5 mg'dir. Gebeler de günlük 5 mg folik almalıdır.



Bunun yanı sıra HS'li hastalar da demir ve B12 vitamin eksiklikleri açısından yakın takip edilerek gerekli olduğunda tedavileri verilmelidir.

4. Büyüme Takibi

• Hafif hemoliz olan hastaların yılda bir kez kontrolü yeterlidir. Diğer hastaların ise takip aralıkları hastanın özelliklerine göre belirlenmelidir. Tüm HS hastalarının yıllık büyüme hızları da takip edilmelidir. Aplastik kriz gelişmesi gibi hastalıkla ilgili durumlar açısından aile bilgilendirilmelidir.

KAYNAKLAR

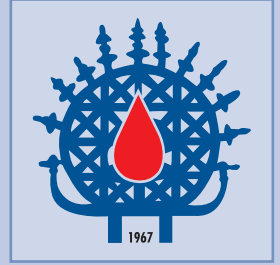
1. Disorders of red cell membrane. Br J Haematol 2008;141:367-375.
2. Hereditary spherocytosis. Lancet 2008;372:1411-1426.
3. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis. Br J Haematol 2004;126:455-474.
4. <https://www.uptodate.com/contents/hereditary-spherocytosis?csi=115680a3-e2ee-4157-a95f-942ba6dcd020&source=contentShare#>

ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2020

ORAK HÜCRE ANEMİSİ
TANI VE TEDAVİ
KILAVUZU

VI.
BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





ORAK HÜCRE ANEMİSİ TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

GİRİŞ

Orak hücre anemisi (OHA) dünyada en sık görülen hemoglobinopatilerden biridir. β -globin zincirinin 6. pozisyonunda glutamik asitin valinle yer değiştirmesi sonucunda anormal bir hemoglobin (Hb) olan Hb S oluşur. Otozomal resesif kalıtım gösteren bu hastalıkta Hb S'si homozigot durumda taşıyan hastalar için OHA terimi kullanılırken, Hb S'si diğer Hb birlikte taşıyan kişilerde görülen tabloya Oraklaşma sendromları denilmektedir. OHA taşıyıcılığı sıklığı Türkiye genelinde %0,3-0,6 arasındayken, özellikle Çukurova bölgesinde bazı yörelerde bu sıklık %3-44'e ulaşmaktadır.

Klinik

Hemolitik anemiye bağlı olarak sarılık, solukluk, karaciğer ve dalak büyüklüğü görülürken, klinik bulguları asıl ortaya çıkaran hastalığa bağlı krizlerdir.

1. Damar tıkaçıcı krizler
 - Ağrılı krizler
 - El-ayak sendromu
 - Akut göğüs sendromu (AGS)
 - Abdominal ağrılı krizler
 - Akut santral sinir sistemi olayları
 - Priapizm
2. Sekestrasyon krizi
 - Splenik sekestrasyon krizi
 - Hepatik sekestrasyon krizi
3. Aplastik kriz
4. Hiper hemolitik kriz



OHA'ya bağlı olarak gelişen kronik organ hasarları:

- Büyüme ve gelişme; gelişme geriliği ve gecikmiş puberte OHA'lı hastalarda sık görülen bulgulardandır.
- Kemik komplikasyonları; kemik iliğindeki genişleme ve tekrarlayan kemik enfaktları iskelet değişikliklerine neden olur. Vertebralarda düzleşme ve aseptik nekrozlar görülebilir. Bulgular femur ve humerusta daha sıktır.
- Kardiyak komplikasyonlar; anemiye bağlı olarak kalp yetersizliği gelişebilir.
- Pulmoner komplikasyonlar; tıkaçıcı ya da kısıtlayıcı akciğer hastalığı, hipoksi ve pulmoner hipertansiyon gibi komplikasyonlar görülebilir.
- Hepatobilier komplikasyonlar; akut hepatik iskemi, kolestaz, hepatik sekestrasyon krizi, transfüzyon ilişkili demir birikimi, akut ve kronik kolelityazis ve hepatik virüsler karaciğer fonksiyon bozukluğu nedenleri arasında yer almaktadır.
- Böbrek komplikasyonları; hipostenüri, hematüri, nefrotik sendrom ve üremi görülebilir.
- Göz komplikasyonları; proliferatif retinopati, retinal arter oklüzyonu ve retinal hemoraji hastalarda görülen göz komplikasyonları arasında yer almaktadır.
- Kulaklar; koklear damarlanmadaki oraklaşma saçsı hücrelerde hasara yol açarak sensorinöral işitme kaybına neden olabilir.
- Deri komplikasyonları; bacak ülserleri özellikle erişkin hastalarda sıklıkla görülmektedir.
- Psikososyal komplikasyonlar; özgüvenin azalması, sosyal izolasyon ve içe kapanma hastalarda görülebilen psikososyal komplikasyonlar arasında yer almaktadır.

OHA'da enfeksiyonların önemi: Enfeksiyonlar OHA'lı hastalarda en sık morbidite ve mortalite nedenleri arasında yer almaktadır. Dalağın fonksiyon yeteneğini kaybetmesi, enfeksiyonlara karşı IgG ve IgM



cevabının bozulması, alternatif kompleman yolundaki defektler ve makrofajların opsonizasyon ve fagositoz yeteneklerindeki bozukluklar, OHA'lı hastalarda artmış enfeksiyon nedenlerini oluşturmaktadır. Hb SC, Orak-beta (β) talasemi hastalarında bakteriyel enfeksiyonlar ve sepsis daha az izlenmektedir. Bunun nedeni bu hastalarda erken çocuklukta bir miktar dalak fonksiyonunun olmasıdır. Hb S β 0 talasemi hastalarının enfeksiyon riskleri Hb SS hastalarına benzerdir. Hb S β + talasemi hastalarının klinik gidişi daha hafif olup enfeksiyon riskleri Hb SC hastaları gibidir.

Tanı

OHA tanısı Hb elektroforezi ve oraklaşma testi ile konulur. OHA ve orak hücre taşıyıcılığı ayrımı için oraklaşma testi yetersiz kalır. Böyle durumlarda yüksek performanslı sıvı kromatografisi ile doğru ve hızlı tanı koymak mümkündür. Hastalarda mutasyonun saptanması ve doğum öncesi tanı için PCR yöntemi kullanılır. Hasta ebeveynlerinden her ikisi de Hb S taşıyıcısı ise hasta OHA olarak kabul edilir. Ancak bir ebeveyn Hb S taşıyıcı, diğeri β talasemi taşıyıcı ise hasta S β talasemi olarak değerlendirilir. Tanı genellikle çocukluk çağında konur. Ancak özellikle çift heterozigot (Hb S β , Hb SC...) durumda olan hastaların puberte başlayana kadar bulgu vermeyeceği akılda tutulmalıdır. Hastaların Hb düzeyleri genellikle 5-11 g/dL arasındadır. Ortalama eritrosit hacmi, ortalama eritrosit hemogloblin konsantrasyonları düzeyi normal, kırmızı kan hücresi dağılım genişliği düzeyi artmış normokrom normositer bir anemi vardır. Periferik yaymada oraklaşmış eritrositler, S β talasemide ise target hücreler bulunmaktadır. Enfeksiyon olmadan lökositoz ve sola kayma saptanabilir.

Tedavi

1. Enfeksiyonların tedavisi
2. Transfüzyon tedavileri
3. Kriz ve komplikasyonların tedavisi
4. Hemogloblin F yapımını artıran ajanlar



5. Şelasyon tedavisi
6. Kök hücre transplantasyonu
7. Beslenme

1. Enfeksiyonların tedavisi: OHA'lı hastalarda ateş ve enfeksiyonlar hastaneye en sık başvuru nedenleri arasında yer almaktadır. Ateşi olan her OHA'lı hasta enfeksiyon yönünden ayrıntılı olarak değerlendirilmeli ve enfeksiyon varlığı dışlanana kadar parenteral geniş aralıklı 3. kuşak sefalosporinlerle (seftriakson) tedavi edilmelidir. Ateşi olan her OHA'lı hasta acil olarak kabul edilmeli ve Tablo 16'da özetlenen bulguları olan hastalarda hastaneye yatırılarak tedavi düşünülmelidir. Her hastaya tanıdan itibaren penisilin profilaksisi başlanmalı, pnömokok ve Hemophilus influenza aşılarının yapılması önerilmelidir. Protein konjüge pnömokok aşısı sağlıklı çocuklarda olduğu gibi OHA'lı hastalara 2., 4., 6. ve

Tablo 16. Ateşi olan OHA'lı hastalarda hastaneye yatırılarak izleme endikasyonları

Üç yaş altında ve ateşi 38,6 °C üzerinde olan tüm OHA'lı hastalar
Ateşi 40 °C üzerinde olan tüm OHA'lı hastalar
Septik görünüm
Peteşi ve purpura varlığı
Hipotansiyon
Santral venöz kateter varlığı
Geçirilmiş streptokok pnömoniye bağlı bakteriyemi öyküsü
Aşağıdaki akut komplikasyonların varlığına bağlı belirtilerin olması; Pulmoner komplikasyonlar
Aplastik kriz
Sekestrasyon krizi
İnme ya da diğer nörolojik bozukluklar
Priapizm
Beyaz küre sayısının $30 \times 10^9/L$ üzerinde ya da $5 \times 10^9/L$ altında olması
Trombosit sayısının $150 \times 10^9/L$ altında olması
Daha önceki Hb düzeyine göre düşüklük

OHA: Orak hücre anemisi, Hb: Hemoglobin



12.-15. aylarda önerilmeli, bebek 24 aylık olduğunda ise tek doz 23 valanlı pnömokok aşısı yapılmalıdır. Ayrıca her 3-5 yılda bir bu aşının tekrarı önerilmektedir.

2. Transfüzyon tedavileri: Hastalığa bağlı gelişen komplikasyonların hem tedavisi hem de önlenmesi için kullanılan tedavi yöntemlerinden biridir.

- Transfüzyon tedavisi; basit transfüzyon, kronik basit transfüzyon, kısmi ya da tam kan değişimi şeklinde yapılabilir.
- Hastalarda genellikle hemoglobin düzeyi 7 g/dL altına düşmedikçe transfüzyon yapılmaması ve hiperviskoziteye neden olmamak için de Hb düzeyinin 10 g/dL üzerine çıkarılmaması önerilmektedir.
- Bütün yeni tanı almış OHA'lı hastaların eritrosit alt gruplarına bakılmalıdır.
- Orak hücre taşıyıcısı olmayan donörden alınmış, filtrelenmiş ve en fazla 5 günlük olan ürünler kullanılmalı ve mümkün olduğu kadar C,c, E, e, Kell ve Kidd (JkA, JkB) antijenleri uygun olan ürünler seçilmelidir. Tablo 17'de OHA'lı hastalardaki transfüzyon önerileri belirtilmiştir.

3. Kriz ve komplikasyonların tedavisi:

AGS tedavisi;

- Bütün AGS olan hastalar hastanede yatırılarak izlenmeli.
- İntravenöz hidrasyon (günlük total sıvı idamenin 1-1,5 katını geçmemeli, aşırı hidrasyondan kaçınılmalı) uygulanmalı,
- Analjezikler ile hastanın ağrısı azaltılmalı (sedatif etkisi olanlardan kaçınılmalı),
- Oksijen saturasyonunu %94'ün üzerinde tutacak şekilde oksijen verilmeli,
- Atipik enfeksiyonları da kapsayacak şekilde geniş aralıklı antibiyotik tedavisi başlanmalı (sefalosporinler + makrolid),
- Ağır anemisi, hipoksisi olan ya da solunum sıkıntısı artan hastalarda transfüzyon düşünülmesi.

**Tablo 17. Orak hücre anemisinde tedaviye yanıtın değerlendirilmesi**

	Basit transfüzyon	Kronik basit transfüzyon	Kan değişimi
Önerilen durumlar	Semptomatik anemi	İnmenin önlenmesi	Akut nörolojik bulgu
	Akut nörolojik bulgu	Tekrarlayan AGS ya da çoklu organ yetersizliğinin önlenmesi	Ağır AGS
	Akut göğüs sendromu	Böbrek yetersizliği ve anemisi olan ve eritropoetin tedavisine cevap	Akut çoklu organ yetersizliği
	Akut çoklu organ yetmezliği	Pulmoner hipertansiyon ya da kronik hipoksi	Cerrahi öncesi
	Cerrahi öncesi	Kronik kalp yetersizliği	Hipervolemi ve hiperviskoziteden kaçınmak
	Akut splenik ya da hepatik sekestrasyon		Demir birikimini azaltmak
	Sepsis ve menenjit		
Tartışmalı durumlar	Kontrast madde kullanımından önce ciddi göz komplikasyonları	Tekrarlayan ciddi ağrılı kriz atakları İyileşmeyen bacak ülserleri	
		Tekrarlayan priapizm	Akut priapizm

AGS: Akut göğüs sendromu

Ağrılı krizlerin tedavisi;

- Öncelikle ağrıyı oluşturabilen faktörlerden (soğuk, asidoz, enfeksiyon, dehidratasyon, düşük oksijen, aşırı egzersiz, psikolojik ve fiziksel stres, yüksek irtifada bulunmak) kaçınma ve hasta eğitimi sağlanmalı,



• Oral analjezikler ile kontrol altına alınabilen ve oral sıvı alımının yeterli olduğu komplikasyonsuz ağrılı krizler evde tedavi edilmelidir. Hastanın ağrıları parenteral tedavi gerektiriyorsa ve/veya ağızdan sıvı alamıyorsa ve birlikte komplikasyon mevcutsa hastaneye yatırılarak izlenmeli,

- Tüm hastalara yatak istirahatı önerilmeli,
- Sıvı alımı; ağızdan yeteri kadar sıvı alamayan hastalara 5-10 mL/kg, 1 saatte olacak şekilde sıvı yüklemesi yapıp daha sonra günlük idame sıvısının 1-1,5 katı kadar sıvı 23 saatte verilmelidir.
- O₂ kullanımı
- Kan transfüzyonu veya kan değişimi; diğer tedavi yöntemlerine cevap alınamıyorsa ve özellikle sık tekrarlayan ağrılı krizlerde düşünülebilir.
- Hastaların ağrı şiddetine göre Tablo 18, 19, 20;

Tablo 18. Narkotik dışı analjezikler

Aspirin (ASA)	10 mg/kg/4 saatte bir PO
Asetaminofen	10-15 mg/kg/4 saatte bir PO en yüksek doz: 40 mg/kg/ gün
İbuprofen	5-10 mg/kg/6-8 saatte bir PO en yüksek doz: 40 mg/kg/ gün
Naproksen	5 mg/kg/12 saatte bir PO en yüksek doz: 1 mg/gün
İndometazin	1-3 mg/kg/gün 3-4 dozda PO

ASA: Amerikan Anestezistler Derneği

Tablo 19. Zayıf narkotik analjezikler

Kodein	0,5-1 mg/kg/4 saatte bir PO en yüksek doz 60 mg
Oksikodon	0,05-0,15 mg/kg/ 4 saatte bir PO
Tramadol	50 kg>50-100 mg, 3 saat sonra tekrarlanır
Kontramal	1-2 mg/kg İV infüzyon

İV: İntravenöz

**Tablo 20. Kuvvetli narkotik analjezikler**

Morfin: İV bolus, İV inf., İM, SK, PO kullanımı mümkündür

0,1-0,15 mg/kg 3 saatte bir İV, en yüksek doz; 7,5-10 mg (birlikte parasetamol veya NSAİ başlanır. İki doz morfin ile ağrısı kontrol altına alınamayan hasta hastaneye yatırılır)

İV devamlı infüzyon tedavisi; 0,04 mg/kg/saat, 8 saatte bir 0,02 mg/kg artırılabilir en fazla 0,1 mg/kg, idame tedavisi, 0,05 mg/kg/3-4 saatte bir

Hasta kontrollü analjezi; bazal infüzyon; 0,01-0,04 mg/kg/saat, bolus doz: 0,01-0,04 mg/kg, kilitli kalma süresi: 6-10 dk

İV: İntravenöz, NSAİ: Non steroidal antiinflamatuar ilaçlar

1. Hafif ağrıda; non – narkotik + yardımcı tedaviler
2. Orta şiddette ağrıda; zayıf narkotik veya düşük doz kuvvetli narkotik ± non narkotik + yardımcı tedaviler
3. Şiddetli ağrıda; kuvvetli narkotik + non - narkotik + yardımcı tedaviler önerilmelidir (yardımcı tedaviler; trankilizanlar, laksatifler, antihistaminikler, antiemetikler ve psikoterapiden oluşmaktadır).
 - Kronik transfüzyon tedavisinin amacı Hb düzeyini 10 g/dL ve Hb S oranının %30'un altında tutulmasıdır.
 - Splenik sekestrasyon tedavisi;
 - Basit transfüzyon yapılarak hastanın volüm açığı kapatılmalı ve dokulara oksijen gidişi artırılmalıdır.
 - Tekrarlayan olgularda splenektomi düşünülebilir.
- Priapizm tedavisi;
 - Analjezik, ılık pansuman ve sıvı tedavisi,
 - Dört saatten uzun süren hastalarda intrakavernozal aspirasyon ve agonistlerin verilmesi,
 - Devam eden olgularda basit transfüzyon ya da kan değişimi önerilebilir,



• 12-24 saatten uzun süren ergenlik sonrası olgularda şant operasyonu düşünülebilir.

4. Hemoglobin F yapımını artıran ilaçlar

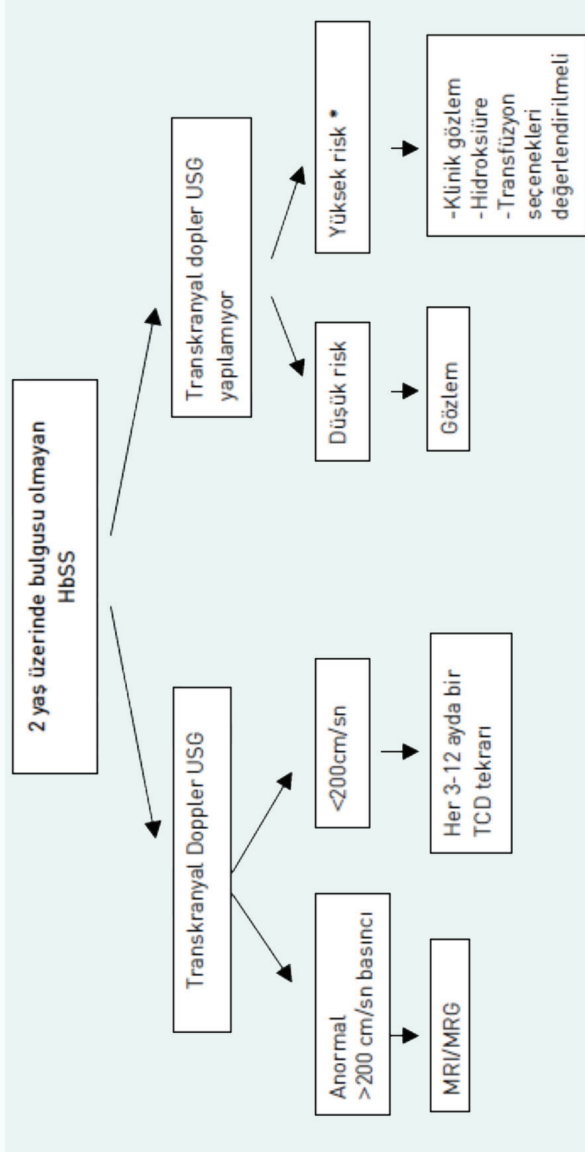
- Günümüzde bu amaçla klinikte kullanılan tek ilaç hidroksiüredir.
- Başlangıç dozu 10-15 mg/kg/gündür.
- Üç ayda bir 5 mg/kg/günlük artışlar ile maksimum doz olan 35 mg/kg/güne kadar çıkılabilir.
- En önemli yan etkisi kemik iliği baskılanması olup yakın kan sayımı ile takip yapılmalıdır.
- Tedaviden 4-12 hafta sonra Hb F düzeyinde %5-15 ve Hb düzeyinde 1 g/dL artış beklenebilir.
- İki yaş üzerindeki Hb SS ve Hb Sβ olan hastalarda hidroksiüre başlanması önerilen ya da hastaya göre karar verilmesi gereken durumlar Tablo 21'de özetlenmiştir;

Tablo 21. İki yaş üzerindeki hemoglobin SS ve hemoglobin Sβ olan hastalarda hidroksiüre başlanması önerilen ya da hastaya göre karar verilmesi gereken durumlar

Hidroksiüre başlanması önerilen durumlar	Hastaya göre karar verilmesi gereken durumlar
Daktilit ve ağrılı krizlerin varlığı	Anormal beyin MRG (sessiz enfarkt)
AGS varlığı	Nörokognitif fonksiyonlarda bozukluk
Hemoglobin ve Hb F düzeyindeki düşüklük	Büyüme ve gelişme geriliği
Beyaz küre ve LDH düzeyinde yükseklik	
Anormal transkranyal USG varlığı	

AGS: Akut göğüs sendromu, LDH: Laktat dehidrogenaz, Hb: Hemoglobin, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

Şekil 1'de akut santral sinir sistemi olaylarının tedavisi görülmektedir.



Şekil 1. Akut santral sinir sistemi olaylarının tedavisi

*Daha önce geçirilmiş geçici iskemik atak, düşük Hb düzeyi, tekrarlayan AGS öyküsü, yüksek sistolik basıncı varlığı yüksek risk olarak belirtilmektedir.



5. OHA'lı hastalarda şelasyon tedavisi;

- Hasta düzenli transfüzyonun birinci yılını doldurduğunda ve/veya 12-15 transfüzyon sonrası,
- Serum ferritini 1000 ng/mL düzeyine ulaştığında demir şelatörünün başlanması önerilmektedir.

6. OHA'lı hastalarda kök hücre transplantasyonu;

- Henüz OHA'lı hastalarda kök hücre transplantasyonu için oluşturulmuş bir kılavuz yoktur. Ancak aşağıdaki komplikasyonların varlığında kök hücre transplantasyonu önerilebilir;
 - İmme veya 24 saatten uzun süren nörolojik bulgu,
 - Anormal beyin MR ve anjiyografisi ile birlikte nöropsikolojik fonksiyon bozukluğu,
 - Tekrarlayan AGS,
 - Evre 1 veya 2 orak hücre akciğeri,
 - Tekrarlayan damar tıkaçıcı krizler veya tekrarlayan priapizm,
 - Orak hücre nefropatisi (Glomerüler filtrasyon hızı %30-50).

ENFEKSİYON PROFİLAKSİSİ

İmmünizasyon OHA hastalarında çok önemli olup *Streptococcus pneumonia*, influenza virüsü, *Neisseria meningitidis*, *Hemophilus influenza* tip B ve hepatit B virüsü için aşılama yapılmalıdır. Hidroksiürenin de immünizasyona olumsuz etki göstermediği gösterilmiştir.

Profilaktik penisilin: Beş yaşına kadar tüm OHA hastalarına verilmelidir. Üç ay 3 yıl arası hastalara 2x125 mg/gün dozunda, 3-5 yaş arasında 2x250 mg/gün dozunda verilmelidir. Beş yaşından sonra penisilin devam edilebilir veya bırakılabilir. Penisilin allerjisi olan hastalar ise günde 2 kez eritromisin profilaksisi almalıdır.

7. OHA hastalarında beslenme

Tüm OHA hastalarına folik asit replasmanı önerilmektedir. Demir içermeyen multivitaminler, eksiğe D vitamini ve kalsiyum verilmelidir.



GEBELİK VE OHA

- Gebelere rutin transfüzyon ya da kan değişimi önerilmez.
- Preeklampsi, ağır anemi, sık ağırlı krizler, daha önce düşük öyküsü olan gebelerde Hb düzeyini 9 g/dL civarında tutacak şekilde transfüzyon önerilebilir.

OHA'LI HASTALARDA CERRAHİYE HAZIRLIK

- Operasyon öncesi ve sonrasında oraklaşmayı artıracak etkenlerden uzak durulmalı (hipoksi, hipotermi, dehidratasyon vs.).
- Bütün OHA'lı hastalara cerrahi öncesinde Hb düzeyini 10 g/dL üzerine çıkaracak ve Hb S düzeyini %30'un altına düşürecek şekilde basit transfüzyon ya da kan değişimi önerilmektedir.

OHA'NIN ÖNLENMESİ

- Eğitim
- Tarama programları
- Genetik danışma
- Preimplantasyon genetik tanı
- Prenatal tanı

Prenatal Tanı

1. Fetal kan örneklerinden;
 - Fetal kanda globin-zincir sentezi 19-20. haftalardadır.
2. Amniosentez
 - İkinci trimester, 15. haftadan sonra
3. Koryon-villus örnekleri
 - 10-11. haftalarda fetal DNA analizi yapılır.

KAYNAKLAR

1. NIH guidelines on "The management of sickle cell disease," 2002.
2. UK guidelines on "Standards for the clinical care of adults with sickle cell disease," 2008.



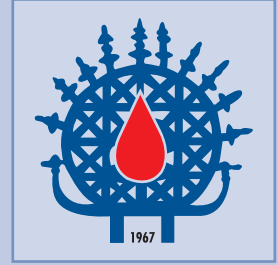
3. Recent advances in improving the management of sickle cell disease. *Blood Rev* 2009;23:9-13.
4. Guidelines for the management of the acute painful crisis in sickle cell disease. *Br J Haematol* 2003;120:744-752.
5. Wong WY, Overturf GD, Powars DR. Infection caused by *Streptococcus pneumoniae* in children with sickle cell disease: epidemiology, immunologic mechanisms, prophylaxis, and vaccination. *Clin Infect Dis* 1992;14:1124-1136.
6. Vernacchio L, Neufeld EJ, MacDonald K, et al. Combined schedule of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine followed by 23-valent pneumococcal vaccine in children and young adults with sickle cell disease. *J Pediatr* 1998;133:275.
7. Marcinak JF, Frank AL, Labotka RL, et al. Immunogenicity of *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide-diphtheria toxoid conjugate vaccine in 3- to 17-month-old infants with sickle cell diseases. *J Pediatr* 1991;118:69.
8. Bjornson AB, Falletta JM, Verter JI, et al. Serotype-specific immunoglobulin G antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in children with sickle cell anemia: effects of continued penicillin prophylaxis. *J Pediatr* 1996;129:828.
9. Strouse JJ, Reller ME, Bundy DG, et al. Severe pandemic H1N1 and seasonal influenza in children and young adults with sickle cell disease. *Blood* 2010;116:3431.
10. Halasa NB, Shankar SM, Talbot TR, et al. Incidence of invasive pneumococcal disease among individuals with sickle cell disease before and after the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Infect Dis* 2007;44:1428.
11. Lederman HM, Connolly MA, Kalpathi R, et al. Immunologic effects of hydroxyurea in sickle cell anemia. *Pediatrics* 2014;134:686.

ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2020

OTOİMMÜN HEMOLİTİK
ANEMİ
TANI VE TEDAVİ
KILAVUZU

VII.
BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





OTOİMMÜN HEMOLİTİK ANEMİ TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

GİRİŞ

Otoimmün hemolitik anemi (OİHA), hastanın kendi eritrositlerine karşı antikor üretmesi sonucunda, eritrositlerin parçalanması ve anemi ile karakterize bir hastalıktır. Çoğu hastada idiyopatik olan bu durum, bazı otoimmün hastalıklara da eşlik edebilir.

TANI

Otoimmün hemolitik anemiler immün hemolitik anemiler altında yer alır.

İmmün Hemolitik Anemilerin Sınıflandırılması;

1. Otoimmün Hemolitik Anemiler

a. Ilık Otoimmün Hemolitik Anemi

- İdiyopatik

- Sekonder (sistemik lupus eritamotosus, immün yetmezlikler)

b. Soğuk Aglütinin Hastalığı

- İdiyopatik

- Sekonder (enfeksiyonlar, maligniteler)

c. Paroksizmal Soğuk Hemoglobinüri

- İdiyopatik

- Sekonder (enfeksiyon)

d. Karışık Tipte Otoimmün Hemolitik Anemi

2. İlaç İlişkili İmmün Hemolitik Anemi

3. Alloantikör ilişkili İmmün Hemolitik Anemi

a. Yenidoğanın hemolitik hastalığı

b. Hemolitik transfüzyon reaksiyonu



Öykü

• Otoantikör yapabilen diğer hastalıklar (kollajen doku hastalıkları, lenfoproliferatif hastalıklar, v.b.)

- İlaç kullanımı,
- Yakınmaların soğukta ortaya çıkması,
- Daha önceki kan transfüzyonları ve doğum hikayesi sorgulanır.

Klinik Bulgular

Klinik olarak aşağıdaki bulguların varlığında OİHA'dan şüphelenilir:

- Anemiye ait bulgular (solukluk, sarılık, takipne, taşikardi v.b.)
- Splenomegali: İdiyopatik veya sekonder şeklinde olabilir.

Özellikle yaşlı bir hastada masif splenomegali ve lenfadenopati varsa lenfoproliferatif hastalıklar düşünülür.

• Soğukla karşılaşınca oluşan akrosiyanoz, kol ve bacaklarda livedo retikülaris.

Laboratuvar Bulguları (Tablo 22)

Genel Kurallar

• Antikorlar vücut ısısında (ılık antikorlar) veya daha düşük ısılarda (soğuk antikorlar) aktif olabilirler. Bu durumda ılık antikorlarla oluşan hemolizler klinikte her zaman değişik derecede sorunlara neden olurken, soğuk antikorlarla oluşanlar ancak düşük ısılarda sorun yaratırlar.

• Antikorların antijenlerine afinitesi farklı olabilir. Bu durumda antikor varlığı her zaman hemoliz olacağını işaret etmez (her Coombs pozitifliği hemoliz oluşturmaz). Aynı şekilde hemolizin şiddeti de hastadan hastaya farklı olabilir.

Hastada OİHA Olduğu Halde, Direkt Antiglobulin Testinin Negatif Olduğu Durumlar

• Eritrosit başına düşen immüno globulin molekül sayısının düşüklüğü,

- Otoantikörlerin IgA veya M şeklinde olması,
- Otoantikörlerin afinitelerinin düşük olması.

**Tablo 22. Otoimmün hemolitik tanısında kullanılan laboratuvar testleri**

Tetkik	Açıklama	Özel durumlar
Tam kan sayımı	Hemoglobin veya hematokrit düzeyi yaşa ve cinsine göre düşük bulunur Anemi genellikle normokrom ve normositerdir Sferositoz nedeniyle MCHC, retikülositoz nedeniyle MCV artabilir	Lökosit ve trombosit sayısı genellikle normaldir Trombosit sayısı düşük ise immün trombositopenin de eşlik ettiği düşünülmelidir (Evans sendromu)
Periferik kan yayması	İlk bir otoantikör varsa, polikromatofili ve sferositler Soğuk otoantikör varsa, aglütinasyon yapmış eritrositler. Paroksizmal soğuk hemoglobinüride de sferositler görülebilir	Lenfoproliferatif hastalıklarda patolojik lenfoid hücreler görülebilir Altta yatan nedene uygun değişiklikler görülebilir
Retikülosit	Genellikle artar Düzeltilmiş retikülosit sayısı > %5'tir Retikülosit üretim indeksi artar Mutlak retikülosit sayısı artar (>150x10 ³ /mm ³)	Retikülositoz yapan diğer nedenler dışlanır (akut bir kanama sonrası, demir, folat veya B12 vitamini eksikliği tedavisi sonrası) intradeümler hemoliz de varsa hemolize rağmen retikülosit normal olabilir. Bu durumda diğer hemoliz kriterleri önem kazanır
Kan biyokimyası	Serum indirekt bilirubin ve laktik dehidrojenaz düzeyi yükselir	Akut faz reaksiyonu için hastada enflamasyon varsa yüksek bulunabilir
Haptogloblin	Genellikle düşük bulunur	Otoimmün hemolitik anemi de olay daha çok ekstravasküler bölgede olduğu için normal de olabilir Kan transfüzyonu sonrası alındıysa, transfüzyon nedeniyle de düşük bulunabilir. Bu durumda testin değeri sınırlıdır



	Tanısıl tetkiktir	Hiçbir hemoliz belirtisi göstermeyen bazı kişilerde (bazı kan donörleri gibi) Direkt Antiglobulin testi pozitif bulunabilir. Bu nedende klinik paratellik önemlidir
Direkt antiglobulin testi=Direkt Coombs testi	Genellikle IgG ve C3 tabiatında ilk antikorlar nedeniyle oluşturduğu için kullanılan ayıracı bu antikor ve komplemanı saptayacak polispesifik ayıracı olmalıdır	Yalancı negatif sonuçlar olabilir. Klinik tablo ısrarla hemolizi düşündürüyorsa ileri teknikler kullanılabilir
	Testin sonucu "+, ++, +++, ++++" şeklinde verilir	Nadiren hastada otoimmün hemolitik anemi olduğu halde DAT negatif bulunabilir
	ilaç hapten tipi otoimmün hemolitik anemi yapıyorsa test için kullanılacak eritrositler önce ilgili ilaçla inkübe edilir	Bu durumda IgG ve C3 dışı antikorlar için (IgA veya IgM gibi) monospesifik ayıracılar kullanılarak testler yapılabilir
Donath-Landsteiner testi	Bifazik antikorun gösterilmesi	Paroksizmal soğuk hemoglobüni de pozitifdir
İndirekt Coombs testi	Direkt Coombs testi pozitif çıkan hastanın, serumunda ayrıca serbest otoantikör olup olmadığı indirekt Coombs testiyle aranır	Tüm otoantikörler eritrositlere bağlı ise test negatif bulunur
Antikor tanımlaması	İndirekt Coombs pozitif olgularda antikorun hangi eritrosit antijenine karşı olduğunu saptamak için yapılır	Hastaların otoantikörleri genellikle pan-reaktiftir. Bu nedenle tanımlanamayabilir
Soğuk Aglutinasyon testi	Soğuk Aglutinin hastalığından şüpheleniyorsa, testler soğuk ortamda (+4° ve +22° C) çalışılır	İndirekt Coombs testi negatifse ileri tetkikler gerekebilir (elüsyon)
Elüsyon + Adsorbsiyon testi	Otoimmün hadiseye ayrıca alloantikörler da eşlik ediyorsa (%32 oranda görülür), bu alloantikörleri saptamak için yapılır	Özelleşmiş laboratuvarlarda yapılır

MCHC: Ortalama korpusküler hemoglobin konsantrasyonu, MCV: Ortalama eritrosit hacmi, DAT: Direkt Antiglobulin testi



İdiyopatik OİHA'yı Sekonder Nedenlerden Ayırmak İçin Yapılacak Testler

1. Kollajen doku hastalıklarından ayırmak için: ANA, anti-DNA, lupus antikoagülanı, antifosfolipid antikorları, C3, C4, CH50,
2. Kalıtsal immün yetersizliklerden ayırmak için: Kantitatif IgA, G, M, C3, C4, CH50, lenfosit alt grup analizi, çift negatif T hücre analizi,
3. Lenfoproliferatif hastalıklardan ayırmak için: Lenfosit alt grup analizi, çift negatif T hücre analizi, akciğer grafisi, abdominal ultrasonografi, gerekirse kemik iliği aspirasyonu incelenmesi,
4. Enfeksiyonlardan ayırmak için: Mikrobiyolojik seroloji tetkikleri.

Paroksizmal Soğuk Hemoglobinüri

Bifazik IgG tabiatındaki Donath-landsteiner antikorları ile hemoliz meydana gelir. Antikorlar eritrositlerin P kan grup antijenlerine karşı oluşmuştur. +4 °C'de eritrositlere bağlanan antikorlar kompleman da bağlar ve vücut sıcaklığında kompleman aktivasyonu ile hemoliz gerçekleşir. Daha sıklıkla çocuklarda viral enfeksiyon sonrası görülür. Bifazik antikorun (Donath-Landsteiner testi) gösterilmesi ile tanı konur. Direkt Coombs testi kompleman (C3) pozitif iken soğukta yapılmadıkça IgG negatif bulunur.

TEDAVİ

• Hastalığın tedavisi; hastalığın şiddeti, hastanın yaşı, hastanın altta yatan diğer hastalıkları, tedaviye bağlı yan etkilerin varlığı ve şiddeti, vücudun hastalığı kompanse etme yeteneğine göre ayarlanmalıdır.

1. Ilık Antikorlu OİHA Tedavisi

a. Sekonder (altta yatan bir hastalığa bağlı) ise bu durum tedavi edilmelidir.

b. Kortikosteroid Tedavisi

- Tedavide ilk seçenektir.
- Prednizolon veya metilprednizolon 1-2 mg/kg/gün dozunda bir veya ikiye bölünerek ağızdan veya parenteral başlanır.



• İstenen cevap elde edilemezse veya çok ağır anemi mevcutsa steroid dozu arttırılabilir.

• Hemoglobin düzeyi 10 g/dL ulaştığında doz yavaş olarak azaltılır. Genellikle önerilen, dozun 4-6 haftada 0,5 mg/kg/güne düşülmesidir. Bu doza ulaşıldıktan sonra günlük dozun 3-4 ay gibi bir sürede azaltılarak kesilmesi önerilir.

- Tedavi, hastaya göre 3-12 ay ya da daha uzun sürebilir.
- Hastanın tedaviye cevabını takip etmek için aralıklı olarak tam kan sayımı, retikülosit ve Coombs testi yapılır.
- Direkt antiglobulin testi negatifleşmeden tedavi kesilmez.
- Steroid tedavisi kesildikten sonra otoimmün hemolitik anemi nüks edebilir. Bu nedenle hastalar tedavi kesildikten sonraki birkaç yıl izlenirler.

• Tedaviye 4-6 haftada yanıt alınamayan hastalarda veya kortikosteroid tedavisinin azaltıldığı dönemde remisyonda kalmayan hastalarda diğer tedavi seçenekleri düşünülür. Steroid tedavisi sonrasındaki tedaviler, hastanın ve doktorun ortak kararı ile seçilirler veya hastanın durumuna, doktorun tercihinə göre şekillenebilir.

c. İmmünoşüpresif Tedavi

• Steroid tedavisine cevap vermeyen ya da (yan etkileri nedeniyle) tolere edemeyen hastalarda, remisyon halini devam ettirebilmek için uzun süreli 15-20 mg/gün ya da 0,5 mg/kg/gün doz üzerinde prednisolon kullanan hastalarda immünoşüpresif tedavi önerilir.

• İmmünoşüpresif ilaçların etkileri genellikle 1 ay içinde ortaya çıkar. Dört-altı aylık süre içinde tedaviye cevap alınamaması halinde tedaviye devam edilmesi önerilmez.

• İmmünoşüpresif ilaçlarla yapılan tedavideki en büyük yanıt, hastalara uzun süreli aynı dozda ilaç verilmesidir. Bu nedenle, lökosit sayısı $3 \times 10^9/L$ düşene kadar immünoşüpresif ilaç doz ayarlamasının yapılması önerilmektedir.



- Çocuk ve yetişkin hastalarda immünoşüpresif tedavi ikinci seçenek olarak kullanılabilir.

- Siklosporin: 5-10 mg/kg/gün PO dozunda ikiye bölünerek başlanır. Siklosporin kan düzeyine göre doz ayarlanır. Standart tedaviye dirençli hastalarda kullanılabilir.

- Rituksimab: 375 mg/m²/hafta intravenöz (İV) infüzyon, hastanın cevabına göre 4 hafta uygulanır. Standart tedaviye dirençli hastalarda kullanılabilir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda Rituksimab 4 haftalık 100 mg/hf sabit doz uygulanmasıyla da yanıt alındığı gösterilmiştir.

- Ayrıca yeni tanı almış olan hastalarda Rituximab ile birlikte prednisolon kullanımının da tekli prednisolon tedavisine göre daha iyi yanıt alındığı gösterilmiştir.

- Bunların yanısıra bortezomib gibi proteozom inhibitörlerinin deksametazon ile kombine kullanımı dirençli hastalarda başarılı olduğu gösterilmiştir.

d. Splenektomi

- Hastanın anemisi yüksek doz steroid tedavisine rağmen düzelmeyorsa, aneminin düzelmesine karşın kullanılan steroid dozuna bağlı ağır yan etkiler varsa, sık tekrarlayan ve yüksek doz steroid gerektiren hemoliz mevcutsa splenektomi önerilebilir. Yetişkin hastalarda ikinci tedavi seçeneği olarak kullanılabilir. Ancak, çocuk hastalarda, seçilmiş olgularda splenektomi yapılabilir,

- Splenektomi sonrası hastalığın tekrarlayabileceği ve splenektomiye bağlı ağır enfeksiyonlar konusunda hasta uyarılır. Gerekli önlemler alınarak cerrahi uygulanır,

- Splenektomi öncesi, hastalar, pnömokok, meningokok ve H. İnfluenza'ya karşı aşılanır. Aşının splenektomiden 3 hafta önce yapılması önerilir. Bu aşılardan tekrarı her 5 senede bir yapılır,

- Splenektomi sonrası penisilin profilaksisi önerilir.



e. Eritrosit Transfüzyonu

- Mümkün olduğunca transfüzyondan kaçınılmalıdır. Ancak, hastanın hemoglobini kritik düzeye düştüğünde, tıbbi tedaviye cevap beklenirken hayat kurtarıcı olarak verilebilir,

- Antikor taramasıyla hastanın otoantikorunun hangi eritrosit antijenine karşı olduğu saptanabilirse, bu antijenin bulunmadığı bir eritrosit süspansiyonunun verilmesi idealdir. Bu durum mümkün değilse, uygunluk testleriyle en uygun olduğu saptanan eritrosit süspansiyonu verilir. [ABO ve Rh (D) uyumu yanı sıra diğer Rh antijenleri ve Kell antijen uygunluğu özellikle önerilir],

- Genellikle hastaya çapraz karşılaştırma testleriyle kan bulunamaz. Bu durumda hasta ile aynı kan grubundan (ABO, Rh ve Kell antijenleri uyumlu) eritrosit süspansiyonunun yavaşça verilmesi, eğer hastanın kan grubu bilinmiyor veya tayin edilemiyorsa O Rh (-) eritrosit süspansiyonunun yavaşça ve hastanın yakın takibi ile verilmesi önerilir.

f. Diğer İmmünosüpresif Tedaviler

Yukarıdaki tedavilere cevap vermeyen hastalarda denenebilir.

- Danazol: 50-800 mg/gün dozunda ağızdan verilebilir,
- Siklofosamid: Çocuklarda 50-100 mg/gün ağızdan, yetişkinde 100 mg/gün ağızdan ya da 500-700 mg İV, her 3-4 haftada bir olacak şekilde verilebilir. Saç dökülmesi, gonadal toksisite, kemik iliği baskılanması, hematüri ve lösemi gelişme riski gibi ağır yan etkilerinin olduğu akılda tutulur. Tedavinin sabahları tek doz ve hidrasyonla birlikte verilmesi mesane irritasyon riskini azaltır,

- Azatiyoprin: Çocuklarda 25-200 mg/gün, yetişkinde 100-150 mg/gün veya 2 mg/kg/gün, dozunda ağızdan verilir,

- Mikofenolat mofetil: Çocuklarda 30-40 mg/kg/gün dozunda ikiye bölünerek ağızdan, yetişkinde 500-1000 mg/gün dozunda ikiye bölünerek başlanır ve yetişkinlerde 1000-2000 mg/gün dozuna kadar çıkılabilir. Standart tedaviye dirençli hastalarda kullanılabilir,



- Vinkristin: 1 mg/m² dozunda İV haftada bir verilebilir.

g. İntravenöz İmmünooglobulin Tedavisi

0,5-1g/kg/gün dozunda 5 gün verilir.

- Hastanın otoimmün hemolitik anemisi yanı sıra immün trombositopenisi de varsa İV immünooglobulin verilebilir,

- Steroid tedavisine yanıtız veya steroid tedavisinin uygulanmadığı hastalarda hemoglobini kısa sürede yükseltmek için denenebilir.

h. Plazmaferez

- Verilen tedavilere cevap vermeyen hastalarda denenebilir.
 - Hematopoitik Kök Hücre Transplantasyonu
- Tedaviye cevap vermeyen hastalar bu tedavi için değerlendirilir.

2. Soğuk Antikorlu Otoimmün Hemolitik Anemi Tedavisi

Soğuk antikorlu otoimmün hemolitik anemide hafif anemisi olup semptomu bulunmayan hastalar farmakolojik tedavi verilmeden izlenebilir. Soğuk antikorlu otoimmün hemolitik anemide tedavi Tablo 23'de yer almaktadır.

Tablo 23. Soğuk aglütinini olan otoimmün hemolitik anemili hastalarda tedavi

Tedavi	Açıklama	Özel durumlar
Nedene yönelik tedavi	Altta yatan hastalığın tedavisi	Örnek; enfeksiyon, lenfoproliferatif hastalık
Hastanın sıcak ortamlarda tutulması ve/veya hastanın ısıtılması	Özellikle hafif bir hemoliz varsa tek başına yeterli olur	
İmmünosüpresif tedavi	Siklofosamid 100-150 mg/gün dozunda verilir. Klorambusil 2-4 mg/gün dozunda verilir. Rituksimab 375 mg/m ² /hafta İV infüzyon, 4 hafta uygulanabilir	
Plazmaferez	İmmünosüpresif tedaviye ek olarak yapılabilir	

**Tablo 23. Devamı**

Tedavi	Açıklama	Özel durumlar
Transfüzyon desteği	Verilecek kan ile ilgili tüm testler 37 °C'de yapılır	Bu hastalarda, plazmaferez yapılırken, kanın ısısının düşürülmemesine dikkat edilir
	Uygunluk testleriyle saptanan en uygun kan verilir	Kan verilirken, kanı 37 °C'de tutabilecek bir ısıtıcı kullanılması önerilir

İV: İntravenöz

Soğuk antikorlu hemolitik anemilerde hemoliz yeri karaciğer ve intravasküler alan olması nedeniyle splenektomi faydalı olmamaktadır. Son yıllarda Rituksimab ve bendamustin veya rituksimab ve fludarabin kombine kullanımlarının soğuk aglütinin hastalığında iyi yanıtlar verdiği gösterilmiştir. Rituksimab dirençli vakalarda kombine tedaviler verilemiyorsa hastalarda bortezomib de tedavide kullanılabilir.

Tablo 24. Otoimmün hemolitik anemilerin serolojik özellikleri

Özellikler	Ilık OIHA	Paroksizmal soğuk hemoglobinüri	Soğuk Aglütinin hastalığı
İmmünoglobulin	IgG	IgG	IgM
Termal aktivite	37 °C	4 °C	4 °C
Kompleman fikse etme	+/-	Evet	Evet
DAT			
+4 °C	-	IgG, C3	C3
+37 °C	IgG +/- C3	C3	C3
Antijen özgüllüğü	Rh ve diğer	P	I/i
Eritrositin yıkım yeri	Dalak	İntravasküler	Karaciğer ve İntravasküler

DAT: Direkt Antiglobulin testi, OIHA: Otoimmün hemolitik anemi



3. Paroksizmal Soğuk Hemoglobüride Tedavi

Genellikle kendiliğinden düzeldiği için destek tedavisi yeterli olur. Ağır anemi durumlarında P negatif eritrosit süspansiyonu verilir. P negatif kan bulunması zor olsa da kanın ısıtılarak verilmesi yeterli tedavi sağlar. Ampirik olarak başlanan steroid tedavisinin yeri tartışmalıdır. Donath-Landsteiner antikoru tanımlanmışsa steroid kesilebilir. Refrakter olgularda Rituksimab verilebilir.

4. İlaça Bağlı Otoimmün Hemolitik Anemi

• Her ilacın hemoliz yapma potansiyeli vardır. Tablo 25'te en bilinenler yazılmıştır.

Tablo 25. Otoimmün hemolitik anemiye neden olan ilaçlar

Asetaminofen	Dietilstilbestrol	Omeprazol
Alfa-interferon	Doksepin	Penisillin G
Aminopirin	Eritromisin	Fenasetin
p-aminosalisilik asid	Fenfluramin	Podofilotoksin
Amfoterisin B	5-florourasil	Probenesid
Ampisilin	Hidralazin	Prokainamid
Karbenisilin	Hidroklorotiazid	Kinidin
Karbimazol	İbuprofen	Kinin
Karboplatin	İnsulin	Ranitidin
Sefotaksim	İzoniazid	Rifampin
Sefotetan	Levodopa	Stibofen
Sefoksitin	Mefenamik asit	Streptomisin
Seftazidim	Melfalan	Sulfonilüre türevleri
Sefriakson	Mesantoin	Sulindak
Sefaloridin	Metadon	Suramin
Sefalotin	Metisilin	Teniposid
Klorambusil	Metotreksat	Tiazidler
Klorpropamid	Metildepo	Tiopental sodyum
Sisplatin	Nafsilin	Tioridazin
Diklofenak	Nalidiksik asid	Triamteren



• Bu duruma sebep olan ilacın bulunması ve kesilmesi tedavinin temelini oluşturur.

5. Kronik Hemolizi Olan Hastalar

- Folik asit desteğine ihtiyaç duyulur.
- Aralıklı olarak demir eksikliği anemisi açısından da takip edilirler.

KAYNAKLAR

1. Reardon JE, Marques MB. Laboratory evaluation and transfusion support of patients with autoimmune hemolytic anemia. *Am J Clin Pathol* 2006;125(suppl1):S71-S77.
2. Lechner K, Jager U. How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults. *Blood* 2010;116:1831-1838.
3. Aladjidi N, Leverger G, Leblanc T, et al. New insights into childhood autoimmune hemolytic anemia: a French national observational study of 265 children. *Haematologica* 2011; as doi:10.3324/haematologica.2010.036053.
4. Packman CH. Hemolytic anemia resulting from immune injury. In: Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Prchal JT, Eds. *Williams Hematology*, 8th edition, The Mc Graw Hill, China, 2010;pp777-798.
5. Barros MMO, Blajchman MA, Bordin JO. Warm autoimmune hemolytic anemia: recent progress in understanding the immunobiology and the treatment. *Transfus Med Rev* 2010;24:195-210.
6. Garraty G. Immune hemolytic anemia associated with drug therapy. *Blood Rev* 2010;24:143-150.
7. Ware RE. Autoimmune hemolytic anemia. Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux IV SE, Eds. *Nathan and Oski's Hematology of infancy and childhood*. 8th Ed., Saunders Elsevier, Philadelphia, 2015:411-429.
8. Fattizzo B, Zaninoni A, Pettine L, Cavallaro F, Di Bona E, Barcellini W. Low-dose rituximab in autoimmune hemolytic anemia: 10 years after. *Blood* 2019;133:996-998.
9. Birgens H, Frederiksen H, Hasselbalch HC, Rasmussen IH, Nielsen OJ, Kjeldsen L, Larsen H, Mourits-Andersen T, Plesner T, Rønnow-Jessen D, Vestergaard H, Klausen TW, Schöllkopf C. A phase III randomized trial comparing glucocorticoid monotherapy versus glucocorticoid and rituximab in patients with autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol* 2013;163:393-399.
10. Fadlallah J, Michel M, Crickx E, Limal N, Costedoat N, Malphettes M, Fieschi C, Galicier L, Oksenhendler E, Godeau B, Audia S, Mahévas M. Bortezomib and dexamethasone, an original approach for treating multi-refractory warm autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol* 2019;187:124-128.



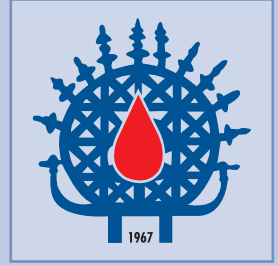
11. Berentsen S, Randen U, Oksman M, Birgens H, Tvedt THA, Dalgaard J, Gatteland E, Haukås E, Brudevold R, Sørnbø JH, Næss IA, Malecka A, Tjønnfjord GE. Bendamustine plus rituximab for chronic coldagglutinin disease: results of a Nordic prospective multicenter trial. *Blood* 2017;130:537-541.
12. Rossi G, Gramegna D, Paoloni F, Fattizzo B, Binda F, D'Adda M, Farina M, Lucchini E, Mauro FR, Salvi F, Marchetti M, Fazi P, Zaja F, Barcellini W. Short course of bortezomib in anemic patients with relapsed cold agglutinin disease: a phase 2 prospective GIMEMA study. *Blood* 2018;132:547-550.

ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2020

BETA TALASEMİ
TANI VE TEDAVİ
KILAVUZU

VIII.
BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





BETA TALASEMİ TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

GİRİŞ

Talasemiler, otozomal resesif geçiş gösteren, hemoglobin (Hb) zincirlerinden birinin veya birkaçının hasarlı sentezi sonucu gelişen, hipokrom mikrositer anemi ile karakterize heterojen bir grup hastalıktır. Talasemi, α , β , γ , δ olarak tanımlanan Hb zincirinin veya zincirlerinin az sayıda veya hiç yapılamaması ile oluşur. Bu tanımlamaya göre, alfa zincir yapımı azlığı alfa talasemiye, beta zincir yapım azlığı beta talasemiye neden olmaktadır. Beta zincir yapımı hiç yoksa β^0 , beta zincir yapımı az da olsa yapılıyorsa β^+ talasemi adı verilmektedir. Dünya nüfusunun %3'ü beta talasemi taşıyıcısı, Güneybatı Asya'da nüfusun %5-10'u alfa talasemi taşıyıcısıdır. Ülkemizde Çukurova, Akdeniz kıyı şeridi, Ege ve Marmara bölgelerinde talasemi taşıyıcılığı çok sık görülmektedir. Türkiye'de yaklaşık 1.300.000 beta talasemi taşıyıcı ve 4000 civarında beta talasemi hastası vardır.

BETA TALASEMİDE KLİNİK SINIFLAMA

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

Sessiz taşıyıcı:

- Globin sentezinde orta derecede azalma (en sık -101 promotör mutasyon) vardır.
- Hb A₂ düzeyleri ve periferik yaymaları normal, yükselmiş ortalama hücre hacmi (MCV) hafif düşük olabilir.
- Her iki ebeveynin sessiz taşıyıcı olduğu homozigot çocukta orta derecede bir anemi (Hb 6-7g/dL, nadiren transfüzyon gereksinimi) ve hepatosplenomegali görülür.



Beta talasemi taşıyıcılığı (BTT): Üç farklı tipte olabilir.

1. Yüksek A₂ ile olan β talasemi taşıyıcılığı:

- En fazla görülen tiptir,
- HbA₂: %3,5-8, HbF: %1-5'dir,
- β+ veya βo mutasyonlarla olan heterozigotlar farklıdır.
- β+ taşıyıcılarda MCV ve ortalama korpusküler hemoglobin (MCH) daha yüksektir. Homozigot çocuklarında transfüzyona bağımlı anemi görülürken, bazen de talasemi intermedia fenotipi olabilir.

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.

3. Normal A₂ ile olan β talasemi taşıyıcılığı

- Sessiz taşıyıcılardan ayrılmalıdır. Sessiz taşıyıcılardan farkı, hipokrom mikrositer anemi oluşudur (Hb A₂ seviyesi sınırda saptanır).
- Hem β hem δ geni hasarlıdır (aynı kromozom veya karşı sağlam kromozomda).
- Ebeveynlerden biri bu tip, diğeri klasik taşıyıcı ise homozigot çocukta ağır klinik tablo görülür.

BTT'de Laboratuvar Bulguları:

- BTT'de; eritrositöz ve mikrositözün olması, kırmızı hücre dağılım genişliğinin (RDW) normal saptanması ayırıcı tanıda önemlidir. BTT tanısı konurken; demir eksikliği anemisi, alfa talasemi taşıyıcılığı ve kronik hastalık anemisinden ayırıcı tanısının yapılması gerekmektedir (Tablo 26).

BTT'de Tedavi ve İzlem:

- BTT'de herhangi bir tedavi vermeye gerek yoktur. Ancak genetik danışmanlık mutlaka verilmeli ve hasta anne, baba ve kardeşleri taşıyıcılık yönünden taranmalıdır.

**Tablo 26. Beta talasemi taşıyıcılığının diğer hipokrom mikrositer anemilerden ayırıcı tanısı**

	Demir eksikliği anemisi	Talasemi taşıyıcılığı		Kronik hastalık anemisi
		Beta	Alfa	
Hemoglobin	3-10	9-11	10-12	8-11
Serum ferritin	Düşük	Yüksek	Yüksek	Düşük/ yüksek
Serum demir	Düşük	Yüksek	Yüksek	Düşük
TDBK (total demir bağlama kapasitesi)	Yüksek	Normal/ düşük	Normal	Düşük
TS (transferin saturasyonu)	Düşük	Yüksek	Yüksek/ normal	Düşük
FEP (serbest eritrosit içi protoporfirin)	Hafif/ yüksek	Normal	Normal	Yüksek
Hemoglobin A ₂	Düşük/* normal	Yüksek	Normal	Normal
Kemik iliğinde sideroblast (%30-50)	Azalmış	Normal	Normal	Azalmış %5-20

*Beta talasemi taşıyıcılığı yanı sıra demir eksikliği anemisi de varsa Hb A₂ normal olabilir

Beta Talasemi İntermedia (BTİ):

- Homozigot talasemidir, ancak klinik bulgular Beta talasemi majör (BTM) kadar ağır değildir.
- Enfeksiyon, cerrahi ve bazı özel stres durumları dışında Hb: 6-10 g/dL düzeyindedir.
- İlerleyen yaşla kemik iliği genişlemesine bağlı kemik değişiklikleri görülür.

- Ekstramedüller hematopoez kitleleri saptanabilir.
- Artmış demir emilimi sonucu demir birikim bulguları görülebilir.

BTİ'de Laboratuvar Bulguları:

- Hct, eritrosit sayısı ve eritrosit indekslerinde (MCV, MCH, MCHC) azalma, RDW'de artış,



- Periferik yaymada; eritrositlerde ağır hipokromi, mikrositoz, anizositoz, poikilositoz, hedef hücreleri, polikromazi, basofilik noktalanma ve normoblastlar,

- Retikülosit düzeyinde hafif artış (%2-4),

- Hemoglobin elektroforezi (HE); Hb A azalır (%10-20), Hb F (%70-80) ve Hb A₂ artar,

- Moleküler (DNA-PCR) yöntemler,

Anne ve babada BTT'nin gösterilmesi ile tanıya yardımcıdır. BTİ ve BTM ayırıcı tanısı Tablo 27'de gösterilmiştir.

Tablo 27. Beta talasemi majör ve beta talasemi intermediada ayırt edici klinik ve laboratuvar özellikler

	Beta talasemi majör	Beta talasemi intermedia
Tanı (yıl)	<2	>2
Hb (g/dL)	<7	8-10
Hepatomegali/splenomegali	Ağır	Hafif-orta
Hb F (%)	>50	>10-50
Hb A ₂	<4	>4
Ebeveynler	Her ikisinde de Hb A ₂ yüksek beta talasemi	Biri veya her ikisi atipik taşıyıcı
Mutasyon tipi	Ağır	Hafif/sessiz

BTİ'de Tedavi ve İzlem:

- Büyüme-gelişme, kemik değişiklikleri ve splenomegali gelişimi yönünden izlem,

- Kan transfüzyonu (Bkz. BTİ'de kan transfüzyon endikasyonları),
- Demir şelasyonu (Bkz. BTM'de demir şelasyon tedavisi),
- Splenektomi (Bkz. BTM'de splenektomi endikasyonları).

BTİ'de Kan Transfüzyon Endikasyonları:

BTİ'li hastalarda transfüzyon kararı hastaya göre verilmeli ve aşağıdaki bulguların varlığında kan transfüzyonu düşünülmelidir;



- Egzersize tahammülsüzlük,
- Büyüme ve gelişmede duraklama,
- Yüzde tipik kemik değişikliği,
- Splenomegali, hipersplenizm,
- Ekstramedüller hematopoez,
- Bacak ülserleri,
- Patolojik kırıklar,
- Kardiyak komplikasyonlar, pulmoner hipertansiyon,
- Enfeksiyon ve gebelik dönemleri.

Beta Talasemi Majör (BTM):

- Klinik bulgular genellikle 6 ay-2 yaş arasında ortaya çıkar.
- İlk 4-6 ayda anemi ve anemiye bağlı bulgular görülür.
- Hasta soluktur, büyüme geriliği ve karında şişlik mevcuttur.
- Hafif sarılık, hepatosplenomegali tespit edilir.
- Kısa boy, büyük baş, belirginleşmiş abdomenin speksiyonda göze çarpar.
 - Maksiller hipertrofi ve hiperplazi, dental deformite, frontal ve zigomatik kemiklerde hipertrofi, uzun kemiklerde patolojik kırıklar hastalarda görülen iskelet kusurları arasındadır.

BTM'de Laboratuvar Bulguları:

- Beta talasemi intermedia ile aynıdır. Ancak HE'de genellikle HbA sentezi daha az ve HbF total hemoglobinin %80'inden fazladır.

BTM'de Tedavi ve İzlem:

1. Güncel Tedaviler

- Eritrosit transfüzyonu,
- Demir şelasyon tedavisi,
- Splenektomi,
- Komplikasyonların izlem ve tedavisi.



2. Küratif Tedavi

• Kök Hücre Transplantasyonu (KİT)

Eritrosit transfüzyonu: Transfüzyonun amacı; doku oksijenlenmesini sağlayacak, büyümeyi engellemeyecek, kemik iliğindeki inefektif eritropoezi baskılayabilecek Hb düzeyinin sağlanmasıdır. Beta talasemili hastalarda ilk transfüzyon öncesinde yapılması gereken tetkikler Tablo 28'de gösterilmiştir.

Tablo 28. Beta talasemili hastalarda ilk transfüzyon öncesi yapılması gereken tetkikler

Belirli aralıklarla Hb ölçümü ve G6PD enzim düzey tayini
Eritrosit Rh (D,C,c,E,e) ve Kell antijenleri tayini
HBsAg, anti-HBs, anti-HCV, anti-CMV ve anti-HIV tayini

Transfüzyon kararı;

- Hemoglobin seviyesi, enfeksiyon gibi Hb düzeyini düşürebilecek ek bir faktör olmaksızın 7 gr/dL'nin altına iner ve 1 hafta içinde kendiliğinden yükseliş göstermezse ve/veya,

- Hemoglobin seviyesine bakılmaksızın, büyüme ve gelişme geriliği, ve/veya talasemik yüz değişikliği ve/veya ilerleyici splenomegali olan hastalarda transfüzyon başlama kararı alınmalıdır.

BTM'li hastalarda hipertransfüzyon tedavisi önerilmektedir. Hipertransfüzyon tedavisinde; transfüzyon öncesi hemoglobin düzeyinin 9-10 g/dL'nin altına indirilmeden, ortalama 12 g/dL civarında tutulması ve mümkün olduğu kadar genç eritrosit (7 günden kısa) verilmesi önerilmektedir. Transfüzyon öncesi bu hemoglobin değerleri en az demir birikimine yol açan ve inefektif eritropoezi baskılayan optimal değerler olarak bilinmektedir. Ancak kalp hastalığı olan hastalar daha yüksek değerlere ihtiyaç duyabilir. Ekstramedüller hematopoez eşlik ediyorsa ya da transfüzyon öncesi bel ağrısı oluyorsa transfüzyon öncesi hemoglobin değeri daha yüksek tutulabilir. Alloimmünizasyon riskini azaltmak için lökodelplete ürün kullanılmalıdır. Ayrıca Rh alt grup,



Kell kan grup uygun kan verilmesi ve transfüzyona erken başlanması alloimmünizasyonu azalttığı için bu yönde tercih yapılmalıdır (Tablo 29).

Tablo 29. Beta talasemi majörlü hastalarda eritrosit transfüzyon ilkeleri

Hemoglobin düzeyi	Transfüzyon öncesi 9-10 g/dL olmalı, transfüzyon sonrası Hb 15 g/dL'yi aşmamalıdır
Transfüzyon hızı	4-5 mL/kg/saati geçmemelidir. Özellikle kardiyak sorunu olan hastalarda volüm yükü dikkate alınmalıdır
Transfüzyon miktarı	10-20 mL/kg
Transfüzyon sıklığı	3-4 hafta aralıklarla
Transfüzyon ürünü	Lökositi azaltılmış (<1x10 ⁶ /ünite) eritrosit süspansiyonu

Demir Şelasyon Tedavisi

Bu tedavinin amacı; vücutta demir birikiminin önlenmesi, mevcut demir birikiminin azaltılması ve böylece artmış vücut demir birikimine bağlı komplikasyonların önlenmesidir.

BT'li Hastalarda Demir Şelatör Başlama Kriterleri:

Hasta düzenli transfüzyonun birinci yılını doldurduğunda ve/veya 12-15 transfüzyon sonrası ve/veya serum ferritini 1000 ng/mL düzeyine ulaştığında demir şelasyonunun başlanması önerilmektedir.

BTM'li Hastalarda Demir Birikiminin İzlenmesi:

1. Serum ferritin düzeyinin ölçülmesi: vücut demir depolarını indirekt olarak gösteren, en ucuz, en kolay ve en sık kullanılan yöntemdir. Serum ferritin düzeyine en az 3 ay aralıklarla bakılması ve 500-1000 ng/mL düzeyinde tutulması önerilmektedir. Ferritinin; akut faz reaktanı olması ve bu nedenle enflamatuvar durumlardan etkilenmesi, ayrıca vücut demir birikimini indirekt olarak göstermesi nedeni ile diğer yöntemlerin uygulanmadığı durumlarda veya diğer yöntemlere paralel olarak kullanılması önerilmektedir.

2. Karaciğer demir birikiminin ölçülmesi: Karaciğer biyopsisi ile karaciğer dokusunda demir miktarının ölçülmesi; vücut demir depolarını göstermede altın standart yöntemdir. Hedef, karaciğer demirini 3-5 mg



Fe/g kuru karaciğer ağırlığında tutacak şekilde şelasyon tedavisini sürdürmektir. İnvaziv bir işlem olması, her merkezde kolaylıkla uygulanamaması nedeni ile pratikte önerilmemekte ve genellikle transplant öncesi hastalarda yapılmaktadır.

Superconducting Quantum Interference Device (SQUID); karaciğer demir yoğunluğunun doğrudan ölçümü için başarılı, non-invaziv bir teknik olmasına rağmen pahalı ve uygulanması zor bir tekniktir.

Karaciğer MRG-R2; karaciğer demir birikimini indirek olarak ölçen etkili bir yöntemdir. Birçok merkezde yapılması mümkün, invaziv olmayan bir yöntem olması nedeni ile yılda bir kez ya da tedavi değişikliği yapıldığı zaman ölçülmesi önerilmektedir. Ancak, karaciğer MRG- R2 ile kardiyak T2* arasında anlamlı bir ilişki olmadığı da akılda tutulmalıdır.

3. Kardiyak demir birikiminin ölçülmesi: Kardiyak MRG (T2*) kalpte demir birikimini gösteren hassas bir yöntemdir. Uygulanabilen merkezlerde 10 yaşın üzerindeki hastalarda ölçüme başlanması ve düzeyin şelasyon tedavileri ile >20 ms üzerinde tutulması amaçlanmaktadır. Değeri >20 ms olan hastalarda her 2 yılda bir, 10-20 ms ise yıllık, <10 ms ise 6 aylık, kardiyak fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ise her 3 ayda bir yapılması önerilmektedir.

BT'li Hastalarda Demir Şelatör Seçenekleri (Tablo 30)

- Desferrioksamine (Desferal®, DFO),
- Deferiprone (Ferriprox®, DFP),
- Deferasiroks (Exjade®, DFX),
- Kombinasyon tedavileri.

Hangi Şelatörü Tercih Edelim?

• Her BTM'li hasta için bireyselleştirilmiş şelatör tedavileri talasemi tedavisinde deneyimli uzmanlar-merkezler tarafından yapılmalıdır.

• DFO konvansiyonel tedavidir. Çocuklarda 20-30 mg/kg, erişkinlerde 40-60 mg/kg haftada 5-6 kez, 8-12 saatlik subkütan infüzyonla verilmesi önerilir,

**Tablo 30. Beta talasemi tedavisinde kullanılan demir şelatörlerinin karşılaştırılması**

	DFO	DFP	DFX
Doz	25-60 mg/kg/gün	75-100 mg/kg/gün	20-40 mg/kg/gün
Yaş	>2yaş	>2 yaş (6 yaş altında deneyim sınırlı)	>2 yaş
Uygulama	PE (SK, İV) 8-12 saat, 5 -7 g/hafta	Oral (tablet- süspansiyon) 3 dozda	Oral (suda çözünen tablet) Tek dozda
Yarılanma ömrü	20-30 dk	3-4 saat	8-16 saat
Atılım	İdrar-dışkı	İdrar	Dışkı
Yan etki	Lokal reaksiyonlar, oftalmolojik, işitsel, büyümede gecikme, alerjik	Gastrointestinal bozukluklar, agranülositoz/ nötropeni, artralji	Gastrointestinal bozukluklar, döküntü, hafif ilerleyici olmayan kreatinin artışı, oftalmolojik, işitsel
Maliyet	Yüksek	Düşük	Düşük
İzlem	Yılda bir kez işitsel ve görsel ölçüm	Haftalık tam kan sayımı ve aylık ALT ölçümü	Ayda bir kez serum kreatinin, ALT, total, direkt bilirubin ve hemogram tayini
Lisans	FDA+	FDA-	FDA+

ALT: Alanin aminotransferaz, İV: İntravenöz, SK: Subkütan

• DFO alan hastalarda doz ayarlamasında teropötik indeks dikkate alınmalıdır.

Teropötik indeks=DFO (mg/kg/gün)/serum ferritin <0,025 olmalıdır.

• DFO'ya uyum problemi olan hastalara; 20-40 mg/kg/gün DFX, ya da 75-100 mg/kg/gün DFP verilmesi önerilir,

• Hedef; serum ferritin düzeylerini 500-1000 ng/mL arasında sürdürmektir.



• Düzenli transfüzyon alan hastalarda serum ferritin düzeyi 500'ün altına indiğinde, şelatör toksisite bulguları gelişmedikçe, şelatör dozu düşürülmeli ancak tedavi kesilmemelidir.

Şelasyon Düzenlemeleri Nasıl Olmalıdır?

1. Serum ferritini >1500 ng/mL ve kardiyak T2*MRG >20 ms olan hastalarda şelasyon seçenekleri:

• Hasta DFO alıyorsa; hasta uyumu değerlendirilir, DFO dozu artırılır. DFX monoterapi ya da DFP/DFO kombinasyon tedavi seçenekleri düşünülür.

• DFX alan hastada; hasta uyumu değerlendirilir, DFX dozu artırılır ya da DFP/DFO kombinasyon tedavisine geçilmesi düşünülür.

• DFP alan hastada; hasta uyumu değerlendirilir, DFP dozu artırılır ya da DFX monoterapi ya da DFP/DFO kombine tedavisine geçilmesi düşünülür.

• DFP/DFO kombinasyon tedavisi alan hastada; hasta uyumu değerlendirilir, DFP dozu, DFO sıklığı artırılır ya da DFX monoterapisine geçilir.

2. Serum ferritini >1500 ng/mL, ancak kardiyak T2*MRG yapılamayan hastalarda uygulanan şelasyon ile serum ferritin seviyelerinin istenilen düzeylere gerilemesi sağlanamıyorsa, DFO 40-50 mg/kg/gün haftada 3-7 kez ve DFP 75-100 mg/kg/gün haftada 7 kez olacak şekilde kombinasyon tedavisi uygulamasına geçilmesi önerilebilir.

3. Kardiyak T2*MRG 10-20 ms olan hastalarda şelasyon seçenekleri:

3.1. Serum ferritin >1500 ng/mL;

• DFO 40-50 mg/kg/gün haftada 3-5 kez ve DFP 100 mg/kg/gün haftada 7 kez olacak şekilde kombinasyon tedavisinin uygulanması önerilebilir.

• DFX monoterapi 40 mg/kg/gün dozda uygulanabilir.



3.2. Serum ferritin <1500 ng/mL;

- DFX, serum ferritin 500-1000 ng/mL arasında korunmak üzere titre edilerek 40 mg/kg/gün önerilebilir.
- DFP, serum ferritin düzeylerini istenen seviyelerde korumak kaydıyla, 100 mg/kg/gün önerilebilir. DFP ile serum ferritin yükseliyorsa, DFP/DFO kombinasyonu düşünülebilir.

4. Kardiyak T2*MRG <10 ms olan hastalarda şelasyon seçenekleri: Yoğun şelasyon tedavisinin uygulanması önerilir (Tablo 31). Eş zamanlı ya da ardışık olarak şelasyon tedavisi uygulama esası öncelikle demirin vücutta hücre içi havuzlardan dolaşıma çıkarılarak diğer şelatör ile bağlanma miktarını artırmayı hedefleyen 'shuttle' hipotezine dayanmaktadır.

Tablo 31. Yoğun şelasyon tedavi uygulamaları

- Port kateteri ile DFO 50-60 mg/kg/gün sürekli infüzyon ile verilir.
- DFO 40-50 mg/kg/gün haftada 6-7 kez, 12-24 saatlik infüzyon şeklinde (SK ya da İV olarak) ve DFP 100 mg/kg/gün haftada 7 gün verilir

Yoğun şelasyon tedavilerinin yanı sıra farklı kombine tedaviler de bulunmaktadır. Diğer kombine şelasyon tedavileri ciddi karaciğer ve kardiyak demir birikimi (m T2* 5-10 ms) olan hastalarda kullanılabilir. Diğer kombine şelasyon uygulamaları;

- DFX 20-40 mg/kg/gün + DFO 40 mg/kg 5 gün/haftada

Bu dozlarda kullanımla serum ferritin değerinde %41, karaciğer demir yükünde %52 azalma ve kardiyak T2*'da %33 iyileşme gösterilmiştir.

- DFP 75 mg/kg/gün/2 eşit doza bölünerek ve DFX'le (30 mg/kg/gün) kombine kullanımı DFP+DFO kombine kullanımıyla (DFP 75 mg/kg/gün/2 eşit doza bölünerek ve DFO 40 mg/kg/gün) ile benzer etkinlikte bulunmuştur.

Şelatör toksisitesinden kaçınmak için serum ferritin düzeyi izlenmelidir. Serum ferritin düzeyleri progresif olarak azalarak 500-



1000 ng/mL altına iniyse, şelasyon sıklığı değiştirilmeksizin DFO dozunun azaltılması önerilir.

Splenektomi:

Endikasyonları;

- Geç hemolitik transfüzyon reaksiyonu yok ve eritrosit süspansiyonu kalitesi yeterliyken, transfüzyon öncesi hemoglobin değerini 9-9,5 g/dL arasında sürdürmek için gerekli yıllık kan tüketimi 250 mL/kg eritrositsüspansiyonu üzerinde olan hastalarda,

- Hipersplenizm bulguları olan hastalarda önerilmektedir.

Splenektomi; çocuklarda fatal enfeksiyon riski nedeniyle erken çocukluk çağında önerilmemektedir. Bu işlem genellikle beş yaşından sonra yapılmalıdır.

Splenektomiden 3-6 hafta önce pnömokok, hemofilus influenza, meningokok aşılı yapılmalı, splenektomi sonrasında ise oral ya da parenteral penisilin profilaksisi sürdürülmelidir.

BTM'de görülen komplikasyonların izlem ve tedavisi (Tablo 32):

1. Kardiyak Komplikasyonlar:

- Kalpte demir birikimine bağlı olarak gelişen kardiyak komplikasyonlar hastalarda en sık ölüm nedenidir.

- Klinik olarak, göğüs ağrısı, dispne, çarpıntı, aritmi görülür.

- Hastalar 10 yaşından sonra yılda bir kez, EKG, konvansiyonel ve doku doppler ekokardiyografi ve kardiyak MRG T2* ile izlenmelidir. MRG T2* da >20 ms normal, 20-10 ms orta, <10ms ağır kardiyak demir birikimi olarak adlandırılır.

2. Endokrin Komplikasyonlar:

- Anemi, tedaviye bağlı demir birikimi ve nütrisyonel eksiklikler sonucu;

- Büyüme geriliği,

- Pubertede gecikme, hipogonadizm,

- Kemik yapısında zayıflık ve kolay kırılma,

**Tablo 32. Beta talasemi majörünü hastaların komplikasyon izlem planı**

Tanıda	Aylık	3 ayda bir	6 ayda bir	Yıllık	Gerektiğinde
Hepatit belirleyicileri HIV HBV aşısı Karaciğer testleri Kan grubu (alt gruplar) Mutasyon analizi	Tam kan sayımı Sistemik muayene Karaciğer testleri (yüksekse)	Boy, Ağırlık Ferritin, Kan şekeri, Böbrek, Karaciğer testleri	Kardiyak: Tele, EKG EKO (gerekirse)	Endokrin: sT4, TSH (>10 y) OGTT (>10 y) Kemik yaşı ve kemik dansitesi (>10 y) Puberte değerlendirmesi (>10 y) FSH, LH, Östrodiol, Testosteron (gerekirse) Kardiyak: Tele, EKG, EKO Holter EKG (gerekirse) Kardiyak T2*MRG (>10 y) Hepatik: Karaciğer MRG-R2 PZ, aPTZ Hepatit virus taraması Göz muayenesi Dış muayenesi İşitme testi	Hepatik: Karaciğer biyopsisi



- Diabetes mellitus,
- Hipotiroidi,
- Hipoparatiroidi,
- Üreme fonksiyonlarında bozukluk hastalarda görülen endokrin komplikasyonlar arasındadır.

• Tanıdan itibaren hastalar 3 ay aralarla boy ve ağırlık, pubertal gelişim, 10 yaş üzerinde yıllık oral glukoz tolerans testi, tiroid fonksiyon testleri, kemik yoğunluğu ölçümü ile değerlendirilmeli ve herhangi bir bozukluk saptanması halinde uygun ileri tetkik ve tedaviler önerilmelidir.

3. Enfeksiyöz Komplikasyonlar:

• Enfeksiyon nedenleri; kan transfüzyonları, splenektomi, demir birikimi ve demir şelasyon (DFO) tedavisi olarak sıralanabilir.

• BTM'li hastalarda enfeksiyöz komplikasyonları önlemek için çocukluk dönemi rutin aşı programı mutlaka uygulanmalıdır. Ayrıca, kronik eritrosit transfüzyonu alan hastalarda Hepatik virüsler ve HIV açısından 6 ay-yılda bir kez tarama yapılmalıdır.

• Hastalarda demir birikimine bağlı olarak Yersinia enterokolitika ve Klebsiella enfeksiyonlarının görülme sıklığının arttığı akılda tutulmalıdır. DFO kullanan hastalarda ateş yüksekliği nedeni aydınlatılıncaya ve enfeksiyon kontrol altına alınıncaya kadar DFO tedavisi sonlandırılmalıdır. DFP kullanan hastalarda agranülositoz gelişimi şiddetli enfeksiyon nedeni olabileceğinden, hemogramın haftalık monitorizasyonu ve özellikle ateşli hastalık sırasında lökosit sayısının görülmesi önemlidir.

4. Hepatik Komplikasyonlar:

• Hepatik virüsler ve karaciğerde demir birikimine bağlı olarak ilerleyici karaciğer hasarı-siroz ve hepatosellüler karsinom gelişebilmektedir.

• Hepatik komplikasyonların izlemi için, her 3 ayda bir karaciğer fonksiyon testleri (ALT, AST, GGT, ALP, Direkt/indirekt bilirubin) izlenmelidir.



- Karaciğer demir birikimi tayini için mümkünse karaciğer MRG (R2 ya da T2*) yapılmalıdır.
- Hepatit C enfeksiyonu olan hastalarda antiviral tedavinin başlanması önerilmektedir.
- BTM'li hastalarda gelişebilecek komplikasyonlar izlem planı Tablo 32'de özetlenmiştir.

Kök Hücre Transplantasyonu:

- Tek küratif tedavi yaklaşımıdır.
- Bütün BTM'li hastalara tanı sonrası sağlıklı kardeşi varsa doku grupları (HLA) araştırılmalı, donörü olma olasılığı değerlendirilmelidir.
- HLA uygun kardeş donör bulma şansı %25 gibidir.
- Kök hücre (kemik iliği, periferik kan, göbek kordon kanı) transplantasyonu yapılır.
- Halen en sık uygulanan, HLA-uygun kardeşten alınan kök hücre transplantasyonudur.
- Hepatomegali, karaciğer biyopsisinde fibrozis varlığı, şelasyon tedavisine uyuma göre hastalar kök hücre transplantasyonu riski açısından I, II ve III olarak sınıflandırılmıştır (Tablo 33).

Tablo 33. Risk sınıflaması kemik iliği transplantasyonu-beta talasemi

Şelasyon		Hepatomegali	Fibrozis
Sınıf I	Düzenli	Yok	Yok
Sınıf II	Düzenli/düzensiz	+/-	+/-
Sınıf III	Düzensiz	Var	Var

Günümüzde BTM'nin kesin tedavisi kök hücre nakli ile mümkündür. En iyi sonuçlar hastalığın erken döneminde yani henüz talaseminin ve onun konvansiyonel tedavisinin organ hasarı yapmadığı hastalarda alınmaktadır. Bu nedenle HLA uyumlu kardeşi olan BTM'li hastalara kök hücre nakli mümkün olduğu kadar erken dönemde uygulanmalıdır.



BETA TALASEMİ ÖNLEME PROGRAMLARI

- Eğitim
- Tarama programları
- Okul
- Evlilik
- Erken gebelik
- Yenidoğan
- Genetik danışma
- Prenatal tanı
- PİGT (Preimplantasyon genetik tanı)

PRENATAL TANI

1. Fetal kan örneklerinden;

Fetal kanda globin-zincir sentezi 19-20. haftalardadır.

2. Amniyosentez;

Rutin olarak 16-20. haftalarda uygulanır.

3. Koryon-villus örnekleri;

10-11. haftalarda fetal DNA analizi yapılır

KAYNAKLAR

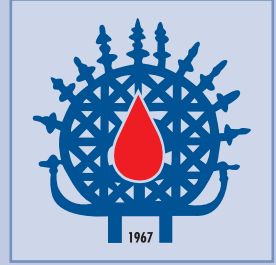
1. TIF-Guidelines for the clinical management of thalassemia. 3rd revised edition 2014.
2. Standards for the Clinical Care of Children and Adults with Thalassaemia in the UK - 3rd Edition 2016
3. Italian Society of Hematology practice guidelines for the management of iron overload in thalassemia major and related disorders. Haematologica 2008;93:741-752.
4. Guideline recommendations for heart complications in thalassemia major. J Cardiovasc Med 2008;9:515-525.

ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2020

KRONİK HASTALIK
ANEMİSİ
TANI VE TEDAVİ
KILAVUZU

IX.
BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





KRONİK HASTALIK ANEMİSİ TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

GİRİŞ VE TANIM

Kronik hastalık anemisi (KHA) enfeksiyon, enflamasyon, neoplastik hastalıklar, ağır travmalar, kalp yetersizliği, diabetes mellitus, akut veya kronik immün aktivasyon sırasında görülen anemi halidir. Demir eksikliği anemisinden sonra en sık görülen anemidir. Eşlik eden enflamatuvar durumlar ve kronik böbrek hastalıkları nedeniyle yaşlılarda görülen anemilerin 1/3'ünü kronik hastalık anemisi oluşturmaktadır.

Anemi esas olarak normokrom, normositerdir. Sadece %25'i hipokrom ve mikrositer olabilir. Genellikle hafif anemi görülür. Ancak hastaların %20'sinde hemoglobin değeri 8 g/dL'nin altındadır. Eritrosit yapımında azalma ve eritrosit yaşam süresindeki hafif kısalma aneminin gelişmesinden sorumlu tutulmaktadır. Hastalarda; demirin barsaktan emiliminde azalma ve makrofajlar içinde hapsolmasına yol açan anormal demir metabolizması vardır. Bu durum; plazma demir seviyesinde düşmeye (hipoferremi) ve yeni hemoglobin (Hb) sentezi için demir eksikliğine neden olmaktadır.

TANI

Laboratuvar Bulguları

- Genellikle hafif bir anemi vardır (Hb 10-11 g/dL), ancak hastaların %20 kadarında daha ağır (Hb \leq 8 g/dL) bir anemi saptanabilir.
- Eritrositler normokrom normositerdir, hastalık uzadıkça hipokrom mikrositer eritrositler görülebilir.
- Mutlak retikülosit sayısı genellikle düşüktür (<25000 μ L).
- Anemi ile beraber sitokinler (örneğin; IL-6) ve akut faz reaktanlarında (fibrinojen, ESH, CRP gibi) artma gözlenir.
- Serum demir ve transferrin (TDBK) seviyesi düşüktür. Transferrin satürasyonu (TS) normaldir. Ancak, KHA'lı hastaların %20'sinde transferrin satürasyonu demir eksikliğinde görülen sınırlara yakın derecede (%10 kadar) düşük saptanabilir.



- KHA'yı demir eksikliği anemisinden (DEA) ayırmak için transferrin reseptörü ve/veya özel eritrosit indeksleri kullanılabilir. Demir eksikliğinde hücre membranında transferrin reseptörü (TfR), serumda da sTfR artar. KHA'yı demir eksikliğinden ayırmak için bir diğer yol da hastaya demir tedavisi verip yanıtı gözlemektir.

- Ferritin indeksi (sTfR/log. ferritin) olarak hesaplanır. Bu indeks $<1,0$ ise KHA, $>2,0$ ise ya demir eksikliği ya da KHA+DEA düşünülmelidir. Retikülosit hemoglobin içeriğinin (Ret-He) <26 pg/hücre olması da demir eksikliği anemisini eşlik ettiğini gösterir. Ancak bu parametre hafif demir eksikliği anemisinde normal olabilir.

- Kemik iliği değerlendirilmesinde; eritroid öncüllerde azalma veya yokluk saptanırken demir boyası ile makrofajlarda demir miktarı normal veya artmış olarak gözlenir.

- Kronik hastalık anemisinin akut varyantı cerrahi, sepsis, major travma ve miyokard infarktüs gibi durumlarda ortaya çıkar. Ferritin yüksekliği, serum demirinde azalma ve EPO yanıtının azalması nedeniyle aynı özellikleri taşıdıkları için ikisine de kapsayan enflamasyon anemisi tanımı kullanılmaktadır.

Ayırıcı Tanı

- Hipoproliferatif anemiler: böbrek hastalıkları, endokrin hastalıklar (hipertiroidi, hipotiroidi, panhipopituiterizm, primer ve sekonder hipoparatiroidizm)

- Mikrositik anemiler: DEA, talasemi, MDS'nin sideroblastik varyantları

TEDAVİ

- Altta yatan hastalık tedavi edilmelidir.
- Altta yatan hastalığın tedavi edilmesine rağmen devam eden anemide eritropoietin kullanımı önerilir. Eritropoietin (EPO) ve darbepoetin veya darbepoetin eşdeğer olarak kullanılabilir.



• EPO ve darbepoetin ile istenen Hb seviyesine ulaşmak için vücut demir depoları yeterli olmalıdır. Bu nedenle TS saturasyonunu \geq %20 ve serum ferritin seviyesini \geq 100 ng/mL tutacak şekilde demir tedavisinin verilmesi önerilir. İlk olarak oral demir tedavisi verilir. Yanıt vermeyen hastalarda parenteral demir tedavisi denenmelidir.

• Başlangıçta oral demir tedavisi ile birlikte EPO haftada 3 kez, 100-150 ünite/kg dozda subkutan olarak verilir. Bu tedaviye yanıt veren hastalarda, Hb 2-4 haftada en az 0.5 g/dL artar.

• 6-8 hafta içinde yanıt alınamazsa doz, haftada 3 kez 300 ünite/kg'a artırılır.

• 12 haftada Hb düzeyinde anlamlı bir yükselme olmayan hastalarda EPO'ya devam etmenin gereği yoktur.

• Haftada 1 kez 30,000-40,000 ünite subkutan darbepoetin dozu 70 kg'lık bir erişkinde haftada 3 kez 140-190 ünite/kg EPO'ya karşılık gelmektedir.

Dört haftada yanıt yoksa (Hb deki artış $<$ 1 g/dL ise) bu doz 60,000 ünite/kg'a artırılabilir

• Bu dozlar, HIV ile birlikte görülen anemide de kullanılabilir. Kritik durumdaki hastalarda EPO'nun fayda zarar analizi yapılmalıdır.

• EPO tedavisinin yan etkilerini en aza indirmek için Hb seviyesi 12 g/dL'i geçmeyecek şekilde doz ayarlaması yapılmalıdır.

• Altta yatan hastalık tedavi edilmesine ve EPO kullanımına rağmen semptomatik seyreden anemili hastalara eritrosit süspansiyonu verilebilir. Eritrosit süspansiyonu vermek için önerilen Hb eşiği hastanın semptomları ve eşlik eden hastalıklara göre değişmektedir.

• Kronik hastalık anemisinde EPO kullanımında henüz geri ödeme yoktur.

• Kronik hastalık anemisinin tedavisine yönelik hepsidini inhibe eden ajanlarla ilgili çalışmalar devam etmektedir.



KAYNAKLAR

1. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. N Engl J Med 2005; 352: 1011.
2. Weiss g. Pathogenesis and treatment of anemia of chronic disease. Blood Rev 2002; 16:87.
3. Moldawer LL, Marano MA, Wei H, et al. Cachectin/tumor necrosis factor-alpha alters red blood cell kinetics and induces anemia in vivo. FASEB J 1989; 3:1637.
4. van Eijk LT, John AS, Schwoebel F, et al. Effect of the antihepcidin Spiegelmer lexaptedid on inflammation-induced decrease in serum iron in humans. Blood 2014; 124:2643.
5. Zhao N, Zhang AS, Enns CA. Iron regulation by hepcidin. J Clin Invest 2013; 123:2337.
6. Boyce M, Warrington S, Cortezi B, et al. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of the anti-hepcidin Spiegelmer lexaptedid pegol in healthy subjects. Br J Pharmacol 2016; 173:1580.
7. Thomas DW, Hinchliffe RF, Briggs C, et al. Guideline for the laboratory diagnosis of functional iron deficiency. Br J Haematol 2013; 161:639.



Türk Hematoloji Derneği

 53. Yılı

www.thd.org.tr

ISBN: 978-605-80353-5-5

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

Her Türü Gönderim ve Yazışmalar İçin Adres:

Turan Güneş Bulv. İlkbahar Mah. Fahreddin Paşa Sokağı (Eski 613. Sk.) No: 8
Çankaya, ANKARA

Tel : +90 312 490 98 97 (pbx)

Faks : +90 312 490 98 68

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