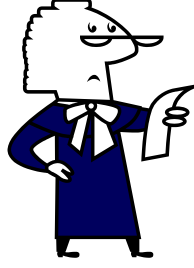




Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union



E-MAGAZİN-4



Hemoglobinopatilerde Akut ve Kronik Komplikasyonlar: Equality Plus Projesi

1

- Giriş
- • A. Transfüzyona bağımlı β -talasemi (TDT): Talasemi
- • B. Orak Hücre Anemisinde (SCD) Komplikasyonlar
- Sonuçlar



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
HALK SAĞLIĞI
GENEL MÜDÜRLÜĞÜ



Josep Carreras
LEUKAEMIA
Research Institute

Our fight will endure until there's a cure

E-MAGAZINE-4



Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union



Introduction

Transfüzyona bağlı β -talaseminin (TDT) prognozu son yirmi yılda çarpıcı biçimde iyileşmiştir. Bununla birlikte, birçok transfüzyon bağımlısı hasta, ilerleyici demir yüküne maruz kalmaya devam etmektedir. Bu durum, özellikle kalp hastalığı ve ölümcül aritmiler nedeniyle doku hasarına ve nihayetinde ölüme yol açabilir. Osteoporoz, kemik ağrısı ve kemik değişiklikleri, safra taşı oluşumu, viral hepatit, siroz, büyüme geriliği, hipogonadizm, diabetes mellitus ve hipotiroidizm riskinde artış diğer yaygın komplikasyonlardır.

2



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
HALK SAĞLIĞI
GENEL MÜDÜRLÜĞÜ

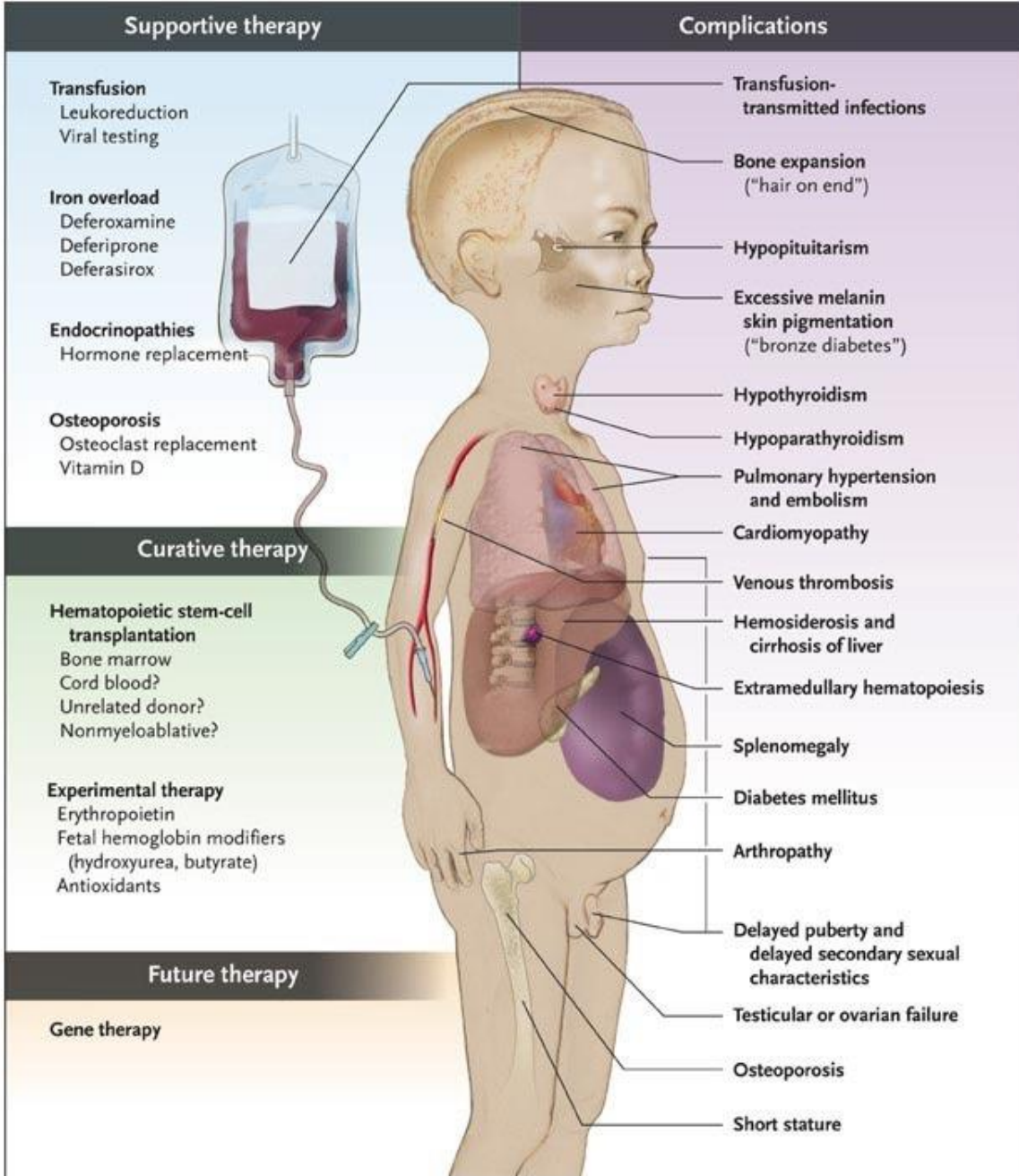


Josep Carreras
LEUKAEMIA
Research Institute

Our fight will endure until there's a cure

E-MAGAZINE-4

Resim-1: TDT Komplikasyonları





Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union



A. Transfüzyon Sağımlı β -talasemi (TDT):

Talasemi hastalarındaki başlıca klinik komplikasyonlar medüller/ekstramedüller hematopoez, immün/immun olmayan transfüzyon ve aşırı demir yüklenmesi/şelasyon tedavisine bağlıdır.

Hastalıkla ilgili en yaygın komplikasyonlar osteoporoz, ekstramedüller hematopoez (EMH), hipogonadizm ve kolelitiazis olup, bunu tromboz, pulmoner hipertansiyon (PHT), anormal karaciğer fonksiyonu ve bacak ülserleri izler.

Hipotiroidi, kalp yetmezliği ve diabetes mellitus daha az sıklıkta gözlenir.

Çok değişkenli analizde, ileri yaş ve splenektomi, hastalıkla ilgili çoğu komplikasyon riskinin artmasıyla ilişkiliydi.

Tayland'da 18 yaş ve üzeri talasemili hastalarda çok merkezli kesitsel bir çalışma yapılmıştır.

4



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
HALK SAĞLIĞI
GENEL MÜDÜRLÜĞÜ



Josep Carreras
LEUKAEMIA
Research Institute

Our fight will endure until there's a cure

E-MAGAZINE-4



Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union



Hastalığa bağlı komplikasyonları aşağıdaki gibi tanımladılar.

1) Pulmoner hipertansiyon; klinik olarak pulmoner hipertansiyon şüphesinin varlığı ve transtorasik ekokardiyografi ile sağ ventrikül sistolik basıncının > 36 mmHg olması olarak tanımlandı.

2) Kalp Yetmezliği; Framingham kriterleri kapsamında yetmezlik belirti ve semptomlarının varlığı veya öyküsü olarak tanımlandı.

3) Diabetes mellitus; açlık plazma glukozu 126 mg/dl olarak tanımlandı.

4) Extramedüller hematopoez; klinik belirti ve semptomların varlığı veya ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi taraması (BT taraması) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ile ekstramedüller hematopoez kanıtının varlığı olarak tanımlandı.

5) Safra taşları; ultrasonografi ile safra kesesinde safra taşı varlığı olarak tanımlandı.

5



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
HALK SAĞLIĞI
GENEL MÜDÜRLÜĞÜ



Josep Carreras
LEUKAEMIA
Research Institute

Our fight will endure until there's a cure

E-MAGAZINE-4



Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union



6) Hipotiroidi; serum TSH düzeyinin üst sınırın üzerinde ve serbest T4 düzeyinin normal aralığın altında olması olarak tanımlandı.

7) Osteoporoz; patolojik kırık varlığı veya kemik mineral yoğunluğu T-skoru < 2.5 SD olarak tanımlandı.

8) Tromboz; trombozun klinik belirti ve semptomlarının varlığı veya bilgisayarlı tomografi anjiyogramı (BT anjiyogram), bilgisayarlı tomografi taraması (BT taraması), venografi, anjiyografi, doppler ultrasonografi veya manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ile tromboz kanıtının varlığı olarak tanımlandı.

9) Enfeksiyon; patojenlerin kan, irin, dışkı, beyin omurilik sıvısı (BOS) veya diğer vücut sıvılarından izolasyonu ile doğrulanan enfeksiyon öyküsü veya enfeksiyonların klinik belirti ve semptomlarının varlığı olarak tanımlandı.

10) Bacak ülserleri; bacaklarda kronik venöz ülserlerin varlığı ile tanımlandı.

6



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
HALK SAĞLIĞI
GENEL MÜDÜRLÜĞÜ



Josep Carreras
LEUKAEMIA
Research Institute

Our fight will endure until there's a cure

E-MAGAZINE-4

a. Transfüzyon komplikasyonları:

Talasemide transfüzyon politikaları ve komplikasyonları yaşam kalitesi ve sağkalım için kritik öneme sahiptir.

TRANSFUSION REACTIONS:
(Occurs In The First 10-15 Min
Or First 50cc of Blood)

MILD

- Facial Flushing
- Hives / Rash

SEVERE

- ↑ Anxiety
- Wheezing Dippnea
- ↓BP

Allergic

Febrile

- Headache
- Tachycardia
- Tachypnea
- Fever
- Chills
- Anxiety

Hemolytic

- Hemoglobinuria
- Chest Pain
- Apprehension
- Low Back Pain
- Chills
- Fever
- Tachycardia
- ↓ BP
- ↑ Resp Rate

With All Reactions
STOP BLOOD
Maintain Line
With N.S.

©2007 Nursing Education Consultants, Inc.

7

Transfüzyon reaksiyonları

- Hemolitik transfüzyon reaksiyonları
- Hemosiderosis
- Enfeksiyon



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
HALK SAĞLIĞI
GENEL MÜDÜRLÜĞÜ



Josep Carreras
LEUKAEMIA
Research Institute

Our fight will endure until there's a cure



Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union



Hemolitik transfüzyon reaksiyonları (akut, geç); ateşli non-hemolitik , alerjik, transfüzyonla ilişkili akut akciğer hasarı, transfüzyon sonrası purpura, transfüzyonla ilişkili GVHD, hipotansif reaksiyonlar ve transfüzyonla ilişkili dispne.

Alloimmünizasyon ve otoimmünizasyon, transfüzyon tedavisinin ciddi bir olumsuz sonucudur.

b. Hemosiderosis veya Aşırı Demir Yükü;

Demir yükleme sürecini yönlendiren baskın mekanizmalar, TDT'de transfüzyon tedavisine sekonder artan demir yükünü ve transfüzyona bağlı etkisiz eritropoez ve hepsidin baskılanmasına ikincil olarak artan bağırsak absorpsiyonunu içerir.

c. Kardiyak Komplikasyonlar;

Talasemi majör tedavisindeki ilerlemelere rağmen, kalp hastalığı bu hastalıktan mustarip hastalarda önde gelen ölüm nedeni olmaya devam etmektedir.

Talasemide kardiyak tutulum, miyokardiyal disfonksiyon, aritmiler, pulmoner hipertansiyon ve



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
HALK SAĞLIĞI
GENEL MÜDÜRLÜĞÜ



Josep Carreras
LEUKAEMIA
Research Institute

Our fight will endure until there's a cure



Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union



periferik vasküler hastalık gibi bir dizi bozukluğu kapsar.

d. Safra kesesi taşları ve hepatik komplikasyonlar;

Bu komplikasyon TDT ve NTDT hastalarının %10-57'sinde bildirilmiştir. Safra kesesi taşlarının patogenezi çok faktörlüdür. Katkıda bulunan ana faktörün, artan hemoliz sonucu safrada bilirubin çökmesi olduğu kabul edilir. Safra kesesi içindeki demir birikimi de taşların gelişiminde rol oynar.

e. Kemik ve iskelet sistemi komplikasyonları;

Talasemide kemik hastalığı, sadece çoklu hormonal yetersizlikleri değil, aynı zamanda çoklu organ hastalıklarının bir bileşimidir.

Kemik komplikasyonları; genetik faktörler, hormonal yetersizlik, kemik iliği genişlemesi, iskelet dismorfizmi, demir toksisitesi, şelatörler ve artmış kemik döngüsünü içeren karmaşık risk faktörleri nedeniyle ortaya çıkar.

9



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
HALK SAĞLIĞI
GENEL MÜDÜRLÜĞÜ



Josep Carreras
LEUKAEMIA
Research Institute

Our fight will endure until there's a cure

E-MAGAZINE-4



Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union



f. Hiperkoagülasyon;

Pulmoner emboli, derin ven trombozu ve portal ven trombozu gibi venöz tromboembolik olaylar, başta NTDT olmak üzere erişkin talasemi hastalarında gözlenmektedir.

g. Nörolojik Komplikasyonlar;

Nörolojik komplikasyonlar, kronik hipoksi, kemik iliği genişlemesi, aşırı demir yüklenmesi ve desferriksamin nörotoksitesi gibi çeşitli faktörlere bağlanmıştır.

h. Göz Komplikasyonları

TDT hastalarında retinopati, lens opaklaşması, renk görme eksikliği, niktalopia, baskılanmış görme alanı, azalmış görme keskinliği, azalmış kontrast duyarlılığı gibi oküler komplikasyonlar bildirilmiştir.

10



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
HALK SAĞLIĞI
GENEL MÜDÜRLÜĞÜ



Josep Carreras
LEUKAEMIA
Research Institute

Our fight will endure until there's a cure

E-MAGAZINE-4



Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union



i. Oral ve Dental komplikasyonlar;

Talaseminin başlıca oral belirtileri Class II maloklüzyon, maksiller çıkıntı, yüksek çürük oranı, şiddetli diş eti iltihabıdır.

I. Endokrin Komplikasyonlar;

TDT hastaları sıklıkla aşırı demir yüklenmesi, anemi ve kronik karaciğer hastalığına bağlı olarak ciddi endokrin komplikasyonları geliştirir ve bu da hızlı tanı, tedavi ve uzmanlar tarafından yakın takip gerektirir.

1.Hipogonadizm : TDT hastalarında belgelenen en yaygın endokrin komplikasyonu, yaşla ve ilişkili komorbiditelerle artan hipogonadotropik hipogonadizmdir.

2.Diabetes mellitus: Diyabet TDT hastalarının önemli bir komplikasyonudur. Anormal glukoz homeostazının mekanizmaları karmaşık ve çok faktörlüdür. Poliüri, polidipsi ve kilo kaybı gibi olağan semptomların yanısıra TM li hastalarda %94.5 diyabetik ketoasidoz meydana geldiği bildirilmiştir.

11



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
HALK SAĞLIĞI
GENEL MÜDÜRLÜĞÜ



Josep Carreras
LEUKAEMIA
Research Institute

Our fight will endure until there's a cure

E-MAGAZINE-4



Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union



3. Growth hormon yetersizliği: Büyüme geriliği mevcut olduğundan, çocuklarda büyüme hormonu eksikliğinin (GHD) teşhisi genellikle kolaydır. Bununla birlikte, yetişkinlerde GHD tanısı genellikle zordur.

4. Hipotiroidizm: TDT hastalarında primer hipotiroidi sıklığı, farklı raporlarda, FT4/T4 ve TSH düzeyine bağlı olarak %4 ile %29 arasında değişmektedir.

5. Adrenal Yetersizlik (AI): Glukokortikoid sekresyonu derinden baskılandığından adrenal yetmezlik (AI) tanısı nispeten kolaydır.

6. Hipoparatiroidizm : Hipoparatiroidizm (HPT), yüksek serum fosfor seviyeleri ve paratiroid hormonunun (PTH) bulunmaması veya uygun olmayan şekilde düşük seviyeleri ile ilişkili olup, hipokalsemi semptomlarıyla birlikte görülen nadir bir komplikasyondur.

B. Orak Hücre Anemisi(SCD) Komplikasyonları

SCD, insan vücudunun hemen hemen tüm organlarını etkileyen, komplikasyonları olan sistemik bir



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
HALK SAĞLIĞI
GENEL MÜDÜRLÜĞÜ

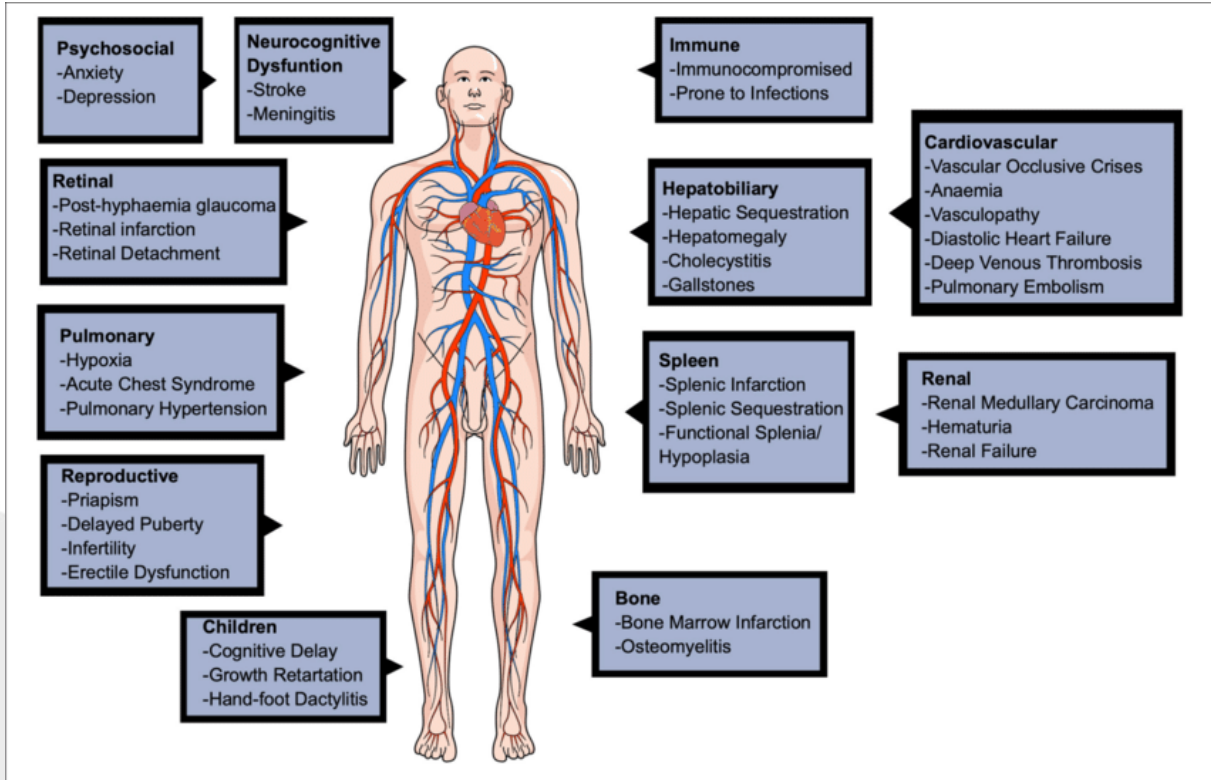


Josep Carreras
LEUKAEMIA
Research Institute

Our fight will endure until there's a cure

durumdur ve klinik belirtiler sadece genetik durumdan değil, birçok faktöre bağlı ortaya çıkar. (Resim-2)

Resim-2: Orak hücre hastalığı komplikasyonları



13

Akut paralizi(felç) ve kronik serebral iskemi, SCD'nin en dramatik komplikasyonları arasındadır.

Serebral enfarktüs, yaşamın ilk yirmi yılında hastaların yaklaşık %10'unda meydana gelir ve sessiz serebral enfarktüs pediatrik hastaların yaklaşık %17'sinde



Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union



ortaya çıkar. Hem zayıf bilişsel işlevler hem de öğrenme gelişimi ile bağlantılıdır.

Yaşamlarının ikinci ve üçüncü dekatlarındaki ergenler ve genç yetişkinlerde, SCD ile ilişkili yüksek komplikasyon oranları ve daha yüksek sağlık bakım maliyetleri nedeni ile morbidite yüksektir.

En sık ölüm nedeni azalan sırada **kalp, solunum, böbrek, enfeksiyon, nörolojik, gastrointestinal ve hepatobiliyer hastalıklardır**. Böbrek yetmezliği, tekrarlayan akut göğüs sendromu atakları, düşük Hb F konsantrasyonu, şiddetli anemi, daha yüksek hemoliz oranları ve 1 yaşından önce daktilit ile birlikte lökositoz, olumsuz prognozun önemli bir belirleyicisi olmaya devam etmektedir.

SCD'ın ilk belirtileri doğumdan birkaç ay sonra HbS düzeyi yükseldiğinde beklenebilir. Daha az şiddetli orak hücre bozukluklarında, yaşamın ilerleyen dönemlerinde klinik sorunlar gelişebilir. SCD, anemi ve

14



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
HALK SAĞLIĞI
GENEL MÜDÜRLÜĞÜ



Our fight will endure until there's a cure

E-MAGAZINE-4



Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union



çoklu organ hasarı ile karakterize, ancak akut ağrılı atakların araya girdiği kronik bir hastalıktır.

SCD de Ana Komplikasyonlar:

1.Hemoliz: SCD'de hemoliz varlığı hem doğrudan hem de dolaylı yöntemlerle belgelenmiştir. Kemik iliği eritroid hiperplazisi, retikülositoz, indirekt hiperbilirubinemi varlığı, plazma hemoglobin ve serum laktik asit dehidrojenaz (LDH) değerlerinde yükselme hemolitik hastalığı gösterir.

2.Vazo-Okluziv Kriz (VOC) son derece ağrılı krizler olup, hastalığın temel özelliğidir. Herhangi bir yerde ortaya çıkabilirler ve sıklıkları ve yoğunlukları değişkendir. Hastaların 1/3'ünde ağrı krizleri olmazken, %1'inde yılda 6'dan fazla atak görülür. Ağrı krizleri, konsültasyonların %50 ila %60'ını oluşturur ve %60 ila %80 hastaneye yatış gerektirir.

3.Serebro-vasküler komplikasyonlar (CVAs) morbiditenin ana nedenidir ve iskemik ve hemorajik ataklara yol açar. Normal popülasyona göre 300 kat

15



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
HALK SAĞLIĞI
GENEL MÜDÜRLÜĞÜ



E-MAGAZINE-4



Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union



daha sıktır ve en fazla 2-8 yaş arası ve 50 yaş üzerinde görülür.

4. Enfeksiyonlar: Enkapsüle mikroorganizma etkenli (pnömokok, meningokok, hemofilus vb) enfeksiyonlar için yüksek risk altında olduklarından, sık enfeksiyonlar çocuk ölümlerinin en yaygın nedenidir. Bu yüksek enfeksiyon riski, fonksiyonel aspleni (kısmi dalak fonksiyonu kaybı) ve plazma kompleman (C) ve/veya opsonizasyon bozukluklarının varlığının sonucudur.

5. Akut Göğüs Sendromu(ACS) Akut göğüs sendromu (ACS) ateş, solunum sıkıntısı, ağrı, hipoksemi ve pulmoner infiltratlarla karakterize, göğüs röntgeninde kolaylıkla tespit edilebilen, sık görülen ve bazen ölümcül olan bir komplikasyonudur.

ACS, pulmoner damar sisteminin bir VOC'si olarak kabul edilebilir ve tekrarlayan ACS atakları, kronik akciğer hastalığı ve ölüm için önemli bir risk faktörüdür.

16



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
HALK SAĞLIĞI
GENEL MÜDÜRLÜĞÜ



Josep Carreras
LEUKAEMIA
Research Institute

Our fight will endure until there's a cure

E-MAGAZINE-4



Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union



6. Dalak Sekestrasyonu:

Dalak sekestrasyonu, öncelikle küçük çocukları etkileyen SCD'in korkulan bir komplikasyonudur.

Dalak sekestrasyonu, büyük miktarda kanın dalakta birikmesi sonucu ani bir solgunluk, halsizlik, taşikardi, splenomegali, karın ağrısına ve hemoglobin konsantrasyonununun 10-30g/l e kadar düşük bir seviyeye inmesine yol açan durumdur ve hipovolemik şok ile sonuçlanır.

7. Orak Hücre Anemi Nefropatisi (SCN): SCD böbrek yapısı ve işlevi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir ve hematüri, proteinüri, hipostenüri, renal papiller nekroz, renal tübüler bozukluklar ve orak hücre glomerülopatisi gibi çeşitli renal sendromlara yol açan akut ve/veya kronik böbrek hasarına neden olur.

8. Orak Hücre Anemi Hepatopatisi (SCH) : Orak hücreli hepatopati (SCH), SCD'li hastalarda görülen çeşitli karaciğer hasarı paternlerinin tanımıdır. Hastalığın klinik spektrum hepatik sinüzoidlerde kırmızı kan

17



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
HALK SAĞLIĞI
GENEL MÜDÜRLÜĞÜ



E-MAGAZINE-4



Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union



hücrelerinin oraklaşmasına bağlı iskemik hasar, pigment safra taşları ve akut/kronik sekestrasyon sendromuna kadar uzanır.

9. Avasküler nekroz (AVN) : Avasküler nekroz (AVN), kalça veya omuz ekleminde kemiğe kan beslemesinde geçici veya kalıcı bir bozulmanın neden olduğuna inanılan kemik dokusunun ölümüyle karakterize bir SCN komplikasyonudur.

AVN, tek bir eklemi veya birden fazla eklemi aynı anda etkileyebilir ve femur başı AVN, uzun süredir SCD in sık görülen bir komplikasyonu olarak kabul edilmektedir.

Sonuçlar

Orak hücre hastalığı/anemi ve talasemi, dünyada en sık görülen monogenik hemoglobinopatilerdir.

Küresel nüfusun %7'ye kadarı kalıtsal bir hemoglobin bozukluğu için bir alel taşıyıcısıdır ve her yıl 400.000 etkilenmiş çocuk doğmaktadır.



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
HALK SAĞLIĞI
GENEL MÜDÜRLÜĞÜ





Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union



Her yıl Orak hücreli aneminin anormal hemoglobinden etkilenen küresel yenidoğan sayısının heterozigot durumda 5,5 milyon (taşıyıcı) ve homozigot hemoglobin S (HbS) ile fulminan hastalıklı durumunda 300.000 olduğu tahmin edilmektedir.

Elli yıldan fazla bir süre önce, talasemi majör yaşamın ilk on yılında ölümcüldü.

Yeni oral demir şelatörleri ile şelasyon tedavisindeki ve organların demir içeriğini değerlendirmek için görüntüleme yöntemlerindeki son gelişmeler, TDT'li genç hastaların sonuçlarında çarpıcı gelişmelerle sonuçlandı. Ancak çok az yaşlı hasta, yaşamın ilk yıllarından bu yana bu gelişmelerden yararlandı.

Bu komplikasyonlardan kaynaklanan morbidite ve mortalitenin çoğu, hemoglobinopatilerin bakımına ayrılmış özel multidisipliner merkezlerde düzenli gözetim, erken tedavi ve takip ile azaltılabilir.

19



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
HALK SAĞLIĞI
GENEL MÜDÜRLÜĞÜ



Josep Carreras
LEUKAEMIA
Research Institute

Our fight will endure until there's a cure

E-MAGAZINE-4