



## COVID-19 ve Hemoglobinopatiler

### COVID-19 and Hemoglobinopathies

Ali Fettah<sup>1</sup> , Zeynep Karakaş<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Departmanı, İstanbul, Türkiye

ORCID: A.F. 0000-0003-4109-2143;  
Z.K. 0000-0002-8835-3235

#### Sorumlu yazar/Corresponding author:

Ali Fettah, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye  
E-posta: alifettah@gmail.com

**Başvuru/Submitted:** 24.04.2020

**Kabul/Accepted:** 03.05.2020

**Atıf/Citation:** Fettah A, Karakas Z. COVID-19 and Hemoglobinopathies. Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi 2020; 3(Suppl.1): S63-S67.  
<https://doi.org/10.26650/JARHS2020-S1-0008>

#### ÖZ

Yeni koronavirüs hastalığı (COVID-19) ilk olarak 2019'un sonunda bildirildi. Hastalık birkaç ay içinde hızla tüm dünyaya yayıldı ve Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü tarafından dünya çapında bir salgın olarak ilan edildi. COVID-19 üst solunum yolu enfeksiyonu veya pnömoni gibi solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan bir hastalıktır. İleri yaş grubunda ve alta yatan hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler hastalık, kanser, kronik akciğer hastalığı, ve kronik böbrek hastalığı gibi komorbiditesi olanlar ağır hastalık tablosu için risk oluşturmaktadır. Bu yüzden orak hücreli anemi ve talasemi gibi sık komorbidite görülen hemoglobinopatilerde COVID-19'un nasıl seyredeceği net olarak bilinmemektedir. Bu derlemede halen kısıtlı bilgilere ulaşabildiğimiz ve bilinmezliği devam eden COVID-19'un orak hücreli anemi ve talasemi hastalarındaki durumunun irdelenmesi amaçlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19, talasemi, orak hücreli anemi, hemoglobinopati

#### ABSTRACT

The novel coronavirus disease (COVID-19) was firstly reported at the end of 2019. The disease rapidly spread all around the world in a few months and was declared a worldwide pandemic by World Health Organisation in March 2020. COVID-19 causes respiratory tract illness that may generally occur as mild upper respiratory tract disease or pneumonia. Older patients and those with pre-existing medical conditions such as hypertension, diabetes, cardiovascular disease, cancer, chronic lung disease and chronic kidney disease have been identified as populations at risk of a severe disease course. Therefore, it is not clear how COVID-19 will progress in hemoglobinopathies such as sickle cell anemia and thalassemia, which are common comorbidity. In this review, it is planned to examine the condition of COVID-19, in which we still have limited information and remains unknown, in sickle cell anemia and thalassemia patients.

**Keywords:** COVID-19, thalassemia, sickle cell disease, hemoglobinopathy



## GİRİŞ

Koronavirüsler (CoV), toplumda yaygın görülen, kendi kendini sınırlayan hafif üst solunum yolu enfeksiyonlarından, Orta Doğu Solunum Sendromu ve Ağır Akut Solunum Sendromu (SARS) gibi daha ciddi alt solunum yolu enfeksiyon tablolarına kadar neden olabilen büyük bir virüs ailesidir. 31 Aralık 2019'da Dünya Sağlık Örgütü Çin Ülke Ofisi, Çin'in Hubei eyaletinin Vuhan şehrinde etiyojisi bilinmeyen pnömoni vakalarını bildirmiş ve daha önce insanlarda tespit edilmemiş yeni bir koronavirüs olarak tanımlanmıştır. Bu virüs SARS CoV yakın benzerliğinden dolayı SARS-CoV-2 olarak isimlendirilmiş olup yeni CoV hastalığının adı da COVID-19 olarak adlandırıldı (1). Çin'in ardından hızla tüm dünya ülkelerinde görülmesi üzerine Dünya Sağlık Örgütü tarafından Mart 2020'de pandemi olarak kabul edildi. COVID-19 asemptomatik olgulardan kritik hasta tablosuna kadar değişen bir spektrumda klinik göstermektedir. Ağır pnömoni ve akut solunum yetmezliği sendromu görülebilen ciddi ve kritik vakalar, ileri yaş grubunda ve alta yatan hipertansiyon, diabet, kardiyovasküler hastalık, kronik akciğer hastalığı, kanser ve kronik böbrek hastalığı gibi komorbiditesi olanlarda daha sık görülmektedir (2). COVID-19'un talasemi ve orak hücreli anemi (OHA) başta olmak üzere komorbiditesi olan hemoglobinopatilerde nasıl seyredeceği de merak edilmektedir. Bu derlemede halen kısıtlı bilgilere ulaşabildiğimiz ve bilinmezliği devam eden COVID-19'un OHA ve talasemi hastalarındaki durumunun irdelenmesi planlanmıştır.

### Talasemi ve COVID-19

Talasemi sendromları transfüzyon bağımlı ve transfüzyon bağımlı olmayan talasemiler olarak ikiye ayrılmaktadır. Talasemilerde inefektif eritropoez, anemi ve demir yüklenmesine bağlı olarak kalp, karaciğer, akciğer ve endokrin organlar gibi birçok organda hasar oluşabilmektedir. Bu hasar sonucunda transfüzyon bağımlı talasemilerde kardiyak ve hepatik siderozis sonucu kalp ve karaciğer yetmezliği, diabetes mellitus, hipotiroidizm, subklinik adrenal yetmezlik ve osteoporoz görülebilenken, transfüzyon bağımlı olmayan talasemilerde ise pulmoner hipertansiyon, serebral iskemi, hepatik siroz, osteoporoz,

bacak ülserleri ve tromboz izlenebilmektedir (3). Ayrıca talasemi hastalarında doğal ve adaptif immün sistemde değişiklikler olduğu bilinmektedir. Bu değişiklikler; nötrofil fonksiyon/kemotaksisinde ve monosit/makrofaj fagositik aktivitesinde bozulma, doğal öldürücü ve kompleman sistemi aktivitesinde azalma, T ve B hücre fonksiyonlarında bozulma olarak sıralanabilir. İmmün sistemde görülen bu değişiklikler talasemi hastaları için enfeksiyon açısından risk oluşturabilmektedir (4). Talasemilerde görülebilen komorbiditeler ile birlikte immün sistemde görülen bu değişiklikler, özellikle ileri yaş hastalar başta olmak üzere COVID-19'a karşı risk ve yatkınlık oluşturabileceği düşündürmektedir.

Uluslararası talasemi federasyonu (UTF: TİF) özellikle erişkin yaş döneminde olan ve kalp hastalığı, karaciğer hastalığı, diabetes mellitus, pulmoner hipertansiyon ve aşırı demir yükü (ferritin >3000 mg/dl) gibi alta yatan komorbiditelere sahip transfüzyon bağımlı ve bağımlı olmayan talasemili hastaların COVID-19'a karşı savunmasız olabileceklerini belirtmektedir. Ayrıca UTF, COVID-19 rehberinde subklinik adrenal hipofonksiyonunun akılda tutulması gerektiğini ve ciddi COVID-19 vakalarında ve enfeksiyonun sınırlandırılmasında problem yaşananlarda düşük doz glukokortikoid kullanımı değerlendirilmesini de önermektedir (5). Talasemi hastalarında COVID-19 pandemisinde dikkat edilmesi gereken bir başka konu da splenektomili hastalardır. Splenektominin bakteriyel enfeksiyonlar açısından risk oluşturduğu ve hayati tehdit eden sepsis gelişimine zemin hazırladığı bilinmektedir. Bu yüzden COVID-19 saptanan splenektomili hastalarda ikincil bakteriyel enfeksiyonlar gelişebileceği unutulmamalı ve uygun antibiyotik desteği başlanmalıdır (5, 6).

COVID-19 pandemisinde talasemi hastalarını ilgilendiren diğer konular ise demir şelasyon tedavisi ve transfüzyon pratiğidir. SARS-CoV-2'nin henüz transfüzyon ile bulaştığına dair net kanıtlar bulunmamaktadır (7). Bu yüzden transfüzyon bağımlı talasemilerde kronik transfüzyon rejimlerine devam edilmesi önerilmektedir. Ancak talasemi hastalarının hastanede oluşabilecek bulaş riski nedeniyle transfüzyon işlemleri COVID-19 temiz alanlarda uygu-

lanmalıdır. Hastaların maske ve siperlik kullanması uygun olabilir. Ayrıca transfüzyonu uygulayacak tıbbi personelin de koruyucu ekipman kullanarak bulaş riskini en az indirmesi amaçlanmalıdır. Transfüzyon pratiği ile ilgili bir diğer önemli sorun ise pandemi sırasında yeterli kan ürünü desteğinin sağlanamamasıdır (5,7). Kan ürünü stoklarının azaldığı durumlarda hastada eğer alloimmunizasyon yoksa transfüzyon zamanının bir hafta ertelenebileceği akıldatutulmalıdır (6). Diğer taraftan demir birikimi talasemide görülebilen komorbiditelerin birçoğundan sorumlu olduğu için pandemi esnasında şelasyon tedavisine devam edilmelidir. COVID-19 enfeksiyonuna maruz kalan ancak semptom göstermeyen ya da ateşsiz hafif semptom gösteren hastaların şelasyon tedavisine devam edilmelidir. Ancak ateş ve orta-ağır hastalık semptomu görülenlerde şelasyon tedavisine ara verilmelidir ve hastayı takip eden merkez ile iletişime geçilmelidir (7). Şelasyon tedavisinde önemli bir başka konu ise kalp demiri birikimi yüksek (T2\* MR <10 msn) olan talasemi hastalarıdır. Bu hastalarda ateş kaynağının bakteriyel enfeksiyon olmadığı kanıtlandıktan ve kesin COVID-19 gösterildikten sonra şelasyon tedavisine intravenöz desferoksamin ile devam edilebilir (6).

Uluslararası talasemi federasyonu tüm dünyadan COVID-19 saptanan talasemi hastalarının bilgilerinin topladığını ve 16 Nisan 2020 tarihi itibari ile Kıbrıs, İtalya, Birleşik Krallık, Fransa, İran, Pakistan, Endonezya ve Türkiye'den olmak üzere 51 talasemi vakası olduğunu bildirdi. Elli bir hastanın 46'sında hafif-orta şiddette hastalık semptomlarının gözleendiği, 5 hastanın ise ağır semptomlar nedeniyle hastanede tedavi edildiği öğrenildi. Beş hastanın ikisinin 7 ve 10. günlerde taburcu edildiği, 3 hastanın ise SARS-CoV-2 enfeksiyonu nedeniyle exitus olduğunu bildirildi (8). Yakın zamanda İtalya'dan yaş ortalaması 44 olan 11 COVID-19 pozitif talasemi hastasının ilk sonuçları yayınlandı. Hastaların 10 tanesinin transfüzyon bağımlı bir tanesinin ise transfüzyon bağımlı olmayan talasemi olduğu, tüm hastalarda talasemi ilişkili komorbidite olduğu ve sekiz hastanın da splenektomili olduğu bildirildi. COVID-19 pozitif talasemi hastalarının üçünün asemptomatik olduğu,

altısının mekanik ventilasyon gereksinimi olmadan hastanede tedavi edildiği, sadece malinite eşlik eden bir hastanın ventilasyon desteğine ihtiyaç duyduğu öğrenildi. Bu küçük hasta popülasyonunda splenektominin COVID-19 seyrini etkilemediği belirtildi. İtalya'dan bildirilen popülasyonda takip edildikleri sürede enfeksiyon sırasında olabilecek Hb düşüşünün olmadığı ve ilginç olarak transfüzyon ihtiyaçlarında artış olmadığı bildirildi (9). Bildirilen talasemi hastaların yaşlarının ortalamasının yüksek olması ve eşlik eden komorbiditelerin olmasına karşın ciddi ağır akut solunum yetersizliği sendromu ve sitokin fırtınası görülmemiştir. İtalya'dan bildirilen vakalarında gösterdiği gibi talasemi hastalarında COVID-19 enfeksiyonunun ağır seyretmediği görüldü. Ancak yeni bir enfeksiyon olan COVID-19'un talasemi hastaları üzerindeki etkisinin beklenenden az olmasını daha büyük hasta gruplarını içeren hastaların analizi yapılmadan söylemek doğru değildir. Bu durum talasemi hastalarının kendilerini riskli gördükleri için iyi izole etmelerine ve daha dikkatli davranmalarına da bağlı olabilir.

### Orak Hücreli Anemi ve COVID-19

Orak hücreli anemi  $\beta$  globin zincirinin 6. pozisyonunda glutamik asitin valinle yer değiştirmesi sonucunda anormal bir hemoglobin (Hb) olan Hb S oluşması ile karakterize dünyada en sık görülen hemoglobinopatilerden biridir (10). Patogenezinde eritrositlerin oraklaşması sonucunda gelişen hemoliz ve vazookluzyonun uzun süreli devam etmesi ile iskemi reperfüzyon hasarı, inflamasyonda artış, endotel hasarı ve disfonksiyonu, koagülasyon sisteminin aktivasyonu görülmektedir (11). Orak hücre anemisinde akut ağrı krizleri, akut göğüs sendromu, stroke, priapizm akut dönemde görülebilen klinik durumlardır. Uzun dönemde ise pulmoner hipertansiyon ve astım başta olmak üzere kardiyopulmoner problemler, böbrek, karaciğer, kemik, göz ve santral sinir sistemi gibi birçok organ üzerine etkisi görülebilmektedir (12). Bunula birlikte dalağın fonksiyon yeteneğini kaybetmesi, enfeksiyonlara karşı IgG ve IgM cevabının bozulması, alternatif kompleman yolundaki defektler ve makrofajların opsonizasyon ve fagositoz yeteneklerindeki bozukluklar, OHA'lı hasta-

larda enfeksiyona yatkınlık oluşturmaktadır (10). Orak hücreli anemide görülebilen başta kardiyopulmoner problemler olmak üzere eşlik eden komorbiditeler ve enfeksiyonlara yatkınlık COVID-19 pandemisinde OHA hastalarını riskli grupta yer almalarına sebep olmaktadır.

Akut göğüs sendromu (AGS) OHA'da morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. AGS ateş, göğüs ağrısı, öksürük, takipne ve pulmoner infiltratlar ile karakterize klinik bir durumdur. Enfeksiyonlar, sedasyon ve göğüs ağrısı ilişkili hipoventilasyon ve yağ embolisi AGS neden olabilmektedir (11). Viral enfeksiyonlarda AGS neden olabilen etkenler arasındadır. Özellikle kış aylarında AGS oranlarında artış görülmektedir. İnfluenza H1N1 epidemisinde OHA hastalarının hastane ve yoğun bakım ünitelerine başvurularında artış görüldüğü bilinmektedir (13, 14). Bununla birlikte Amerika Birleşik Devletlerinde 2003-2005 yıllarında influenza sezonunda OHA çocukların hastaneye başvurusu normal çocuklara oranla 56 kat daha fazla olduğu da bildirilmiştir (5). Bu yüzden COVID-19'unda OHA hastalarında ağır seyredileceği, akut ağırlı krizlere ve AGS neden olabileceği akıld tutulmalıdır. COVID-19 semptomları ile AGS semptomları birbirine benzerlik gösterdiği için ateş, öksürük solunum sıkıntısı ile başvuran OHA hastalarına toraks bilgisayarlı tomografi çekilmesi önerilmektedir (7). Yakın zamanda Fransa, Hollanda ve Amerika'dan olmak üzere OHA'lı 4 vakada COVID-19'un AGS neden olduğu bildirildi (15,16,17). Ayrıca tüm dünyada çocuk ve erişkin yaş gruplarında COVID-19 enfeksiyonu tanısı alan OHA'lı hastaların bilgileri *Secure-SCD registry* tarafından toplanmaya başlandı. 17 Nisan 2020 itibarı ile yaş ortalaması  $32,8 \pm 13,4$  olan 73 hasta bildirildi. Hastaların %60'nın 20-40 arası yaş grubunda olduğu ve %55'inin hidrokksiüre kullandığı görüldü. Komorbidite olarak albuminüri, azalmış renal fonksiyon, pulmoner hipertansiyon, OHA nefropatisi, stroke ve splenik sekestrasyon bildirildi. En sık başvuru semptomları ağrı ve pnömoni bulgularıydı. COVID-19 semptomlarının %60'sı hafif, %15'i orta, %18'i ağır ve %7'si

kritik düzeyde olduğu bildirildi. COVID-19 pozitif OHA'lı olguların %68'nin hastaneye yatırıldığı, %8'nin yoğun bakım desteği, %7'sinin ventilasyon desteği ve %41'ininde transfüzyon ihtiyacı olduğu görüldü. Ortalama hastanede kalış süresi 7 gün iken 9 OHA'lı hastanında COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle exitus olduğu bildirildi (18). Bildirilen vakalarda OHA hastalarının mortalite oranlarının talasemi hastalarından daha fazla olduğu görülüyor. Bu durum OHA hastaların özellikle pulmoner sistem etkilenimlerinin daha fazla görülmesi ile açıklanabilir.

## SONUÇ

Hemoglobinopatili hastalarda COVID-19'un nasıl seyredeceği zaman ile birlikte artan bilgilerin ışığında daha da netleşecektir. Bildirilen talasemi hastalarının COVID-19'dan etkilenimi beklenenden düşük olsa da geniş vaka serilerinin sonuçları görülmeyen net fikir bildirmek doğru olmayacaktır. Hastalarımıza dikkat edilmesi gereken durumlar tekrar hatırlatılmalı, sosyal izolasyonun önemi vurgulanmalı, telefon görüşmeleri ile sorunlar çözülmeye çalışılmalı ve hastanelere yapılacak kontrollerin en az seviyede tutulması sağlanmalıdır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım- A.F., Z.K.; Yazı Taslağı- A.F.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- A.F., Z.K.; Son Onay ve Sorumluluk- A.F., Z.K.

**Author Contributions:** Conception/Design of Study- A.F., Z.K.; Drafting Manuscript- A.F.; Critical Revision of Manuscript- A.F., Z.K.; Final Approval and Accountability- A.F., Z.K.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

**KAYNAKLAR**

1. T.C. Sağlık Bakanlığı (2020). COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberi. Website: [https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19\\_Rehberi.pdf](https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf) (erişim: 23.04.2020)
2. Tufan A, Avanoğlu Güler A, Matucci-Cerinic M. COVID-19, immune system response, hyperinflammation and repurposing antirheumatic drugs. *Turk J Med Sci.* 2020 Apr 21;50(SI-1):620-632.
3. Taher AT, Weatherall DJ, Capellini MD. Thalassaemia. *Lancet* 2018;391:155-67.
4. Ricerca BM, Di Girolamo A, Rund D. Infections in thalassemia and hemoglobinopathies: focus on therapy-related complications. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2009 Dec 28;1(1):e2009028.
5. Thalassaemia International Federation. The COVID-19 Pandemic and Haemoglobin Disorders. Website: [https://thalassaemia.org.cy/wp-content/uploads/2020/03/COVID-19-pandemic-and-haemoglobin-disorders\\_V3.pdf](https://thalassaemia.org.cy/wp-content/uploads/2020/03/COVID-19-pandemic-and-haemoglobin-disorders_V3.pdf). (Accessed: 23.04.2020)
6. British Society for Haematology. Advice on COVID-19 in patients with Sickle Cell Disease and Thalassaemia. Website: <https://b-s-h.org.uk/media/18244/hbp-hccs-response-to-covid-v9-200420.pdf> (Accessed: 23.04.2020)
7. American Society of Hematology. COVID-19 and Thalassaemia. Website: <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-thalassaemia> (Accessed: 23.04.2020)
8. European Hematology Association. Webinar Session 3: SCD/Thalassaemia and COVID-19. Possible Risks and a Proposal for a Patient Pathway During the Pandemic. (Date 16 April 2020)
9. Motta I, De Amicis MM, Pinto VM, Balocco M, Longo F, Bonetti F, et al. SARS-CoV-2 infection in beta thalassemia: preliminary data from the Italian experience. *Am J Hematol.* 2020 Apr 20. doi: 10.1002/ajh.25840. [Epub ahead of print]
10. Ünal S. Orak Hücreli Anemi Tedavi ve İzlem. *Türk Hematoloji Derneği, Hematolog* 2014:4-1.
11. Abboud MR. Standard management of sickle cell disease complications. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2020 Mar 12. pii: S1658-3876(20) 30026-1.
12. Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sickle Cell Disease. *N Engl J Med.* 2017;376(16):1561-73.
13. Strouse JJ, Reller ME, Bundy DG, Amoako M, Cancio M, Han RN, et al. Severe pandemic H1N1 and seasonal influenza in children and young adults with sickle cell disease. *Blood.* 2010 Nov 4;116(18):3431-4.
14. Bundy DG, Strouse JJ, Casella JF, Miller MR. Burden of influenza-related hospitalizations among children with sickle cell disease. *Pediatrics.* 2010 Feb;125(2):234-43.
15. Beerkens F, John M, Puliafito B, Corbett V, Edwards C, Tremblay D. COVID-19 pneumonia as a cause of acute chest syndrome in an adult sickle cell patient. *Am J Hematol.* 2020 Apr 3. doi: 10.1002/ajh.25809. [Epub ahead of print]
16. Nur E, Gaartman AE, van Tuijn CFJ, Tang MW, Biemond BJ. Vaso-occlusive crisis and acute chest syndrome in sickle cell disease due to 2019 novel coronavirus disease (COVID-19). *Am J Hematol.* 2020 Apr 8. doi: 10.1002/ajh.25821. [Epub ahead of print]
17. De Luna G, Habibi A, Deux JF, Colard M, d'Alexandry d'Orengiani ALPH, Schlemmer F, et al. Rapid and Severe Covid-19 Pneumonia with Severe Acute Chest Syndrome in a Sickle Cell Patient Successfully Treated with Tocilizumab. *Am J Hematol.* 2020 Apr 13. doi: 10.1002/ajh.25833. [Epub ahead of print]
18. Secure SCD Registry. Surveillance Epidemiology of Coronavirus (COVID-19) Under Research European Exclusion. Website: <https://covidsicklecell.org/> (Accessed: 23.04.2020)