



T.C

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ORAK HÜCRELİ ANEMİ TANILI ÇOCUKLARIN ENDOKRİNOLOJİK
AÇIDAN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Mehmet SÜRÜCÜ

UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2024



T.C

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ORAK HÜCRELİ ANEMİ TANILI ÇOCUKLARIN ENDOKRİNOLOJİK
AÇIDAN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Mehmet SÜRÜCÜ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Veysiye Hülya ÜZEL

DİYARBAKIR -2024

TEŞEKKÜR

Gerek 4 yıllık asistanlık sürecinde gerekse de tez sürecinde bana olan destek ve yardımları, bilgi ve tecrübe paylaşımları için, her zaman adaleti ve merhametiyle örnek olan en başta değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Veysiye Hülya ÜZEL'e;

Bilgi ve tecrübeleriyle eğitimime katkı sağlayan değerli hocalarım Prof. Dr. Murat SÖKER, Prof. Dr. Ayfer GÖZÜ PİRİNÇÇİOĞLU, Prof. Dr. Mustafa TAŞKESEN, Prof. Dr. İlyas YOLBAŞ, Prof. Dr. Alper AKIN, Prof. Dr. Sabahattin ERTUĞRUL, Prof. Dr. Velat ŞEN, Prof. Dr. Fesih AKTAR, Doç. Dr. Müsemma KARABEL, Doç. Dr. Edip ÜNAL, Doç. Dr. Mehmet TÜRE, Doç. Dr. Kamil YILMAZ, Doç. Dr. Halil KOCAMAZ, Doç. Dr. Ahmet KAN, Dr. Öğr. Üyesi Asuman AKAR, Dr. Öğr. Üyesi Rojan İPEK'e;

Zorlu asistanlık sürecinde birlikte çalıştığım tüm araştırma görevlisi meslektaşlarıma, Dicle Pediatri ailesi olarak birlikte çalıştığımız tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma;

Bugünlere gelebilmemdeki en büyük pay sahibi, sıkıntılarım ve mutluluklarımı paylaştığım, ömrüm boyunca destek ve sevgilerini esirgemeyen varlıklarını her zaman yanımda hissettiğim ve bir ömür boyu yanımda olacaklarını bildiğim sevgili aileme;

Üniversite hayatımın başlangıcından itibaren birlikte olduğum ve bu zorlu süreçlere keyifle beraber hazırlandığım Süleyman ÖZALP'a;

Asistanlık eğitimim boyunca sürekli yanımda olan tüm sıkıntılarımda arkamda desteğini hissettiğim, bir adım daha ileri gidebilmem için yoğun çaba harcayan, mutluluk kaynağım olan ve hep yanımda olmasını istediğim Ayşe KAHRAMAN' a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Mehmet SÜRÜCÜ

Diyarbakır-2024

ÖZET

Orak Hücreli Anemi Tanılı Çocukların Endokrinolojik Açıdan Değerlendirilmesi

Giriş ve Amaç: Orak hücreli anemi (OHA), β -globin zincirinde 6. pozisyondaki valinin glutamik asit ile yer değiştirmesine bağlı hemoglobinin çözünürlüğünün bozulmasıyla meydana gelen bir hemoglobinopati türüdür. Orak hücreli anemi hastalığının mortalite ve morbiditesinin ana belirleyicisinin komplikasyonlar olduğu kabul edilmektedir. Bu çalışmada, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalında orak hücreli anemi tanısı ile takip edilen ve tedavileri devam eden hastalarda gelişen endokrin komplikasyonların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 1 Temmuz 2023 – 1 Temmuz 2024 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesi Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Polikliniğimize düzenli başvuran ve takip edilen Orak Hücreli Anemi tanılı olan ve takiplerinde yılda 1 kez endokrin polikliniğinde kontrolleri yapılan 2 yaş- 18 yaş arası toplam 41 hastanın verileri dahil edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya 24 kız ve 17 erkek olan toplam 41 hasta dahil edildi. Hastalar Ferritin düzeyi 200 $\mu\text{g/l}$ üzerinde ve altında olarak gruplandırılıp cinsiyet, tanı yaşı ve güncel yaş gibi demografik özelliklerine göre karşılaştırılmasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı ($p>0,05$). Çalışmaya alınan hastalarda ferritin düzey gruplarına göre ilk hemoglobin (g/dl), son hemoglobin (g/dl), hemoglobin S(%) ve hemoglobin F(%) değerlerinin karşılaştırılması yapıldığında ferritin yüksek hastaların ortalama ilk hemoglobin (g/dl) ve son hemoglobin (g/dl) değerleri sırasıyla $7,43\pm1,58$ ve $8,71\pm1,13$ iken ferritin normal hastaların ortalama değerleri sırasıyla $13,49\pm1,13$ ve $10,42\pm2,03$ olarak saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla $p<0,001$ ve $p=0,009$). Çalışmaya alınan hastalarda, hastaların tümünde en az bir olmak üzere toplam 91 endokrin komplikasyon tespit edilmiştir. En fazla tespit edilen endokrin komplikasyonlar D vitamini eksikliği (%34), hipogonadizm (%14,3) ve D vitamini yetersizliği (%8,8) olduğu tespit edildi.

Sonuç: Orak hücreli anemi tanılı bireylerde metabolik değişiklikler ve endokrin komplikasyonların yüksek prevalansı görülmektedir. Bu nedenle, özellikle ergenlik döneminde periyodik antropometrik ve endokrin değerlendirmelerin yapılması ve bu hastalığa kapsamlı bir yaklaşımın benimsenmesi, uzun vadeli komplikasyonları azaltmak, yaşam beklentisini ve yaşam kalitesini artırmak açısından son derece önemlidir.

Anahtar kelimeler: Orak hücreli anemi, çocuk, endokrin komplikasyon

ABSTRACT

Endocrinological Evaluation Of Children With Sick Cell Anemia

Introduction and Purpose: Sick cell anaemia (SCA) is a type of haemoglobinopathy in which the solubility of haemoglobin is impaired due to the replacement of valine with glutamic acid at position 6 of the β -globin chain. It is accepted that complications are the main determinant of the mortality and morbidity of sickle cell anaemia. In this study, we aimed to evaluate the endocrine complications that developed during the treatment of patients who were followed up with a diagnosis of sickle cell anaemia in the Department of Paediatric Haematology and Oncology, Dicle University Faculty of Medicine.

Materials and Methods: The data of a total of 41 patients aged between 2 years and 18 years who were diagnosed with Sick Cell Anaemia, who were regularly admitted and followed up in the Paediatric Haematology and Oncology Outpatient Clinic of Dicle University Medical Faculty Children's Hospital between 1 July 2023 and 1 July 2024 and who were followed up in the endocrine outpatient clinic once a year were included in the study.

Results: A total of 41 patients, 24 girls and 17 boys, were included in the study. The patients were grouped as ferritin levels above and below 200 $\mu\text{g/l}$ and no statistically significant difference was found between the groups when compared according to demographic characteristics including gender, age at diagnosis and current age ($p>0.05$). When the initial haemoglobin (g/dl), final haemoglobin (g/dl), haemoglobin S(%) and haemoglobin F(%) values of the patients included in the study were compared according to the ferritin level groups, the mean initial haemoglobin (g/dl) and final haemoglobin (g/dl) values of the patients with high ferritin levels were $7, 43\pm1.58$ and 8.71 ± 1.13 , while the mean values of ferritin normal patients were 13.49 ± 1.13 and 10.42 ± 2.03 , respectively. A statistically significant difference was found between the groups ($p<0.001$ and $p=0.009$, respectively). In the patients included in the study, a total of 91 endocrine complications were detected, at least one in all patients. The most common endocrine complications were vitamin D deficiency (34%), hypogonadism (14.3%) and insufficient vitamin D (8.8%).

Conclusion: There is a high prevalence of metabolic changes and endocrine complications in individuals with sickle cell anaemia. Therefore, periodic anthropometric and endocrine evaluations, especially during adolescence, and adopting a comprehensive approach to this disease are extremely important in terms of reducing long-term complications and increasing life expectancy and quality of life.

Keywords: Sick cell anaemia, child, endocrine complication.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
TABLO LİSTESİ	x
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Orak Hücreli Anemi.....	2
2.1.1. Orak Hücreli Anemi Tanım.....	2
2.1.2. Prevalans.....	2
2.1.3. Orak Hücreli Anemi Genetiği.....	3
2.1.4. Patofizyolojisi.....	3
2.1.5. Orak Hücreli Anemi Kliniği.....	5
2.1.6. Orak Hücreli Anemi Komplikasyonları.....	5
2.1.6.1. Akut Komplikasyonlar	5
2.1.6.1.1. Vazo-oklüzif Krizler	5
2.1.6.1.2. Akut Göğüs Sendromu	6
2.1.6.1.3. Serebrovasküler Komplikasyonlar	6
2.1.6.1.4. Akut Splenik Sekestrasyon Krizi	7
2.1.6.1.5. Aplastik Kriz.....	7
2.1.6.1.6. Akut Hemolitik Kriz.....	8

2.1.6.1.7. Akut Megaloblastik Kriz.....	8
2.1.6.1.8. Priapizm	8
2.1.6.2. Kronik Komplikasyonlar ve Hedef Organ Hasarı.....	8
2.1.6.2.1. Büyüme ve Gelişme Geriliği.....	8
2.1.6.2.2. Santral Sinir Sistemi Komplikasyonları.....	9
2.1.6.2.3. Kardiyovasküler Sistem Komplikasyonları.....	9
2.1.6.2.4. Genitoüriner Sistem Komplikasyonları.....	10
2.1.6.2.5. Gastrointestinal Sistem Komplikasyonları.....	10
2.1.6.2.6. Solunum Sistemi Komplikasyonları	10
2.1.6.2.7. Kemik ve Eklem Komplikasyonları.....	11
2.1.6.2.8. Bacak Ülserleri.....	11
2.1.6.2.9. Göz.....	11
2.1.6.2.10. Kulak	11
2.1.6.2.11. Adenotonsiller Hipertrofi	11
2.1.6.2.12. Enfeksiyonlar.....	12
2.1.7. Orak Hücreli Anemi Tanısı.....	12
2.1.8. Orak Hücreli Anemi Tedavisi.....	13
2.1.8.1. Enfeksiyonların Tedavisi	14
2.1.8.2. Transfüzyon Tedavisi	14
2.1.8.3. Şelasyon Tedavisi.....	15
2.1.8.4. Hemoglobin F Yapımını Artıran Ajanlar	16
2.1.8.5. Gelişen Komplikasyonların Tedavisi.....	16
2.1.8.5.1. Ağrılı Kriz Tedavisi.....	16

2.1.8.5.2. Splenik Sekestrasyon Tedavisi.....	17
2.1.8.5.3. Akut Göğüs Sendromu Tedavisi.....	17
2.1.8.5.4. Priapizm Tedavisi.....	18
1.8.5.5. Santral Sinir Sistemi Olaylarının Tedavisi	18
2.1.8.5.6. Bacak Ülseri Tedavisi	19
2.1.8.6. Retinal Bozuklukların Tedavisi.....	19
2.1.8.7. Hematopoetik Kök Hücre Nakli.....	19
2.1.9. Endokrin Organlar ve Orak Hücreli Anemi İlişkisi.....	20
2.1.10. Yeni Tedavi Yaklaşımları.....	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
3.1. Çalışma Grubu ve Verilerin Toplanması	22
3.2. Hastaların izlem ve değerlendirilmesi	22
3.3. Değerlendirmede kullanılan laboratuvar parametreleri.....	22
3.4. İstatistik Yöntemi	24
3.5. Etik Kurul Onayı.....	24
4. BULGULAR.....	25
5. TARTIŞMA.....	37
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	44
7. KAYNAKLAR.....	47

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1. Bir kırmızı kan hücresinin oraklaşması: 4
- Şekil 2. Orak hücreli anemili hastanın periferik kan yayma örneği.....13



TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Ateşi olan orak hücreli anemili hastalarda hastane yatış endikasyonları	14
Tablo 2: Orak hücreli anemi tanılı hastalarda kan transfüzyon endikasyonları	15
Tablo 3: Hastaların cinsiyet, tanı yaşı ve güncel yaş özelliklerinin ferritin düzeyi gruplarına göre karşılaştırılması	25
Tablo 4: Hastaların yaş gruplarına göre ferritin düzeylerinin karşılaştırılması	26
Tablo 5: Hastaların ilk hemoglobin, son hemoglobin, hemoglobin S ve hemoglobin F değerlerinin ferritin düzeyi gruplarına göre karşılaştırılması	26
Tablo 6: Hastaların ferritin düzeyi gruplarına göre boy kısalığı yönünden karşılaştırılması	27
Tablo 7: Hastaların ferritin düzeyi gruplarına göre kemik yoğunluğu yönünden karşılaştırılması	27
Tablo 8: Hastaların ferritin düzeyi gruplarına göre puberte yönünden karşılaştırılması	28
Tablo 9: Hastaların ferritin düzeyi gruplarına göre hipogonadizm yönünden karşılaştırılması	28
Tablo 10: Hastaların ferritin düzeyi gruplarına göre ortalama Kalsiyum (Ca), Fosfor (P), Alkalen fosfataz (ALP), 25 OH D Vitamini, Parathormon(PTH) ve IGF1 düzeyleri açısından karşılaştırılması	29
Tablo 11: Hastaların ferritin düzeyi gruplarının D vitamini düzeylerine göre karşılaştırılması	30
Tablo 12: Hastaların ferritin düzeyi gruplarına göre bozulmuş kan şekeri ve diyabetes mellitus olanlara göre karşılaştırılması	30
Tablo 13: Hastaların ferritin düzeyi gruplarına göre subklinik hipotiroidi açısından karşılaştırılması	31
Tablo 14: Hastaların ferritin düzeyi gruplarına göre ortalama ACTH ve Kortizol düzeylerinin karşılaştırılması	31
Tablo 15: Hastaların ferritin düzeyi gruplarına göre hastalarda adrenal yetmezlik olup olmadığı, şüpheli adrenal yetmezlik ve adrenal yetmezlik açısından karşılaştırılması	32
Tablo 16: Hastaların hidroksiüre kullanımlarına göre gelişen endokrin komplikasyonların karşılaştırılması	33

Tablo 17: Endokrin komplikasyon saptanan hastaların yaş, cinsiyet ve endokrin komplikasyonlarındaki dağılımı	33
Tablo 18: Hastalarda tespit edilen endokrin komplikasyonlar ve yüzdelik oranları	35



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

OHA : Orak Hücreli Anemi

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

VKİ: Vücut Kütle İndeksi

ABD : Amerika Birleşik Devletleri

AGS : Akut Göğüs Sendromu

ALT : Alanin Aminotransferaz

APS : Amerikan Ağrı Derneği

AST : Aspartat Aminotransferaz

Hb : Hemoglobin

HbA : Hemoglobin A

HbF : Hemoglobin F

HbS : Hemoglobin S

SS: Standart Sapma

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Orak hücreli anemi (OHA), β -globin zincirinde 6. pozisyonunda valinin glutamik asit ile yer değiştirmesine bağlı hemoglobinin çözünürlüğünün bozulmasıyla meydana gelen bir hemoglobinopati türüdür.

Otozomal resesif bir şekilde kalıtılan bu hastalık için homozigot durumda Hb S taşıyan hastalara OHA terimi kullanılmaktadır. Hb S taşımakta olan eritrositlerin düşük oksijenli ortamlarda polimerize olmasıyla eritrositlerin orak benzeri şekil almasına sebep olur. Oraklaşma ve vazo-oklüzyon hastalığının patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. Oraklaşma, doku perfüzyonunda bozulma, iskemi ve oksijenasyon korunmazsa doku iskemisine ve işlev bozukluğuna yol açan değişikliklere neden olur. Krizler arasında vazo-oklüzif kriz, el-ayak sendromu, pulmoner krizler (akut akciğer sendromu), merkezi sinir sistemi krizleri (serebro-vasküler olay), hepatik sekestrasyon, dalak sekestrasyon, hiperhemolitik ve aplastik krizler yer alır (1,2).

Orak hücreli anemili hastalarda hemoglobin düzeyi sıklıkla 5-11 g/dl arasında olur ve normokromik normositer anemi görülür. Bu sebeple yapılan kan transfüzyonlarına bağlı demir birikimi gelişen hastalara sıklıkla rastlanmaktadır. Hastalarda yüksek retikülosit sayıları ve enfeksiyon olmaksızın lökosit sayısında artış ve sola kayma görülür. Periferik yaymada görülen orak şekilli eritrositler tanı için önem arz etmektedir (3). Türkiye geneli %0,4-0,6 oranında görülmekte iken, Çukurova bölgesi başta olmak üzere bazı bölgelerde %3-44 oranında görüldüğü bildirilmiştir (4).

Orak hücreli anemi hastalığının mortalite ve morbiditesinin ana belirleyicisi komplikasyonlar olduğu kabul edilmektedir. En belirgin endokrin komplikasyonlar arasında büyüme geriliği, hipofiz yetmezliği ve hipogonadizm olmakla birlikte, osteoporoz, hipoparatiroidizm ve hipotiroidizm gibi durumların da hastalığa ve aşırı demir yüklenmesi sonucu gelişebildiği bilinmektedir (5).

Bu çalışmada, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalında orak hücreli anemi tanısı ile takip edilen ve tedavileri devam eden hastaların tedavileri sırasında gelişen endokrin komplikasyonların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Orak Hücreli Anemi

2.1.1. Orak Hücreli Anemi Tanımı

Orak hücreli anemi (OHA), tekrarlayıcı ağrılı krizler ve kronik hemolitik anemi ile karakterize kalıtsal olan bir kan hastalığıdır. Afrika'da neredeyse 5000 yıldır oldukları bilinmekle birlikte, ilk olarak orak şekilli hücreleri 1840'da zoolog Gulliver bir geyik türünde tanımlamıştır. İnsanlarda ise orak şekilli hücreleri ilk defa ise 1899 yılında Dr. Georges Hayem tanımlamıştır. OHA, 1910'da Dr. James B. Herrick tarafından anemi ve tekrarlayıcı ağrıları olan bir öğrencinin kan yaymasında orak şekilli hücreler gözlemlendiğinde keşfedilmiş ve başlangıçta Herrick Sendromu olarak adlandırılmıştır (6).

Orak hücreli aneminin hemoglobin molekülü ile ilişkisini 1927'de Hahn ve Gillepsie tanımlamışlardır. Daha sonra ise bu hastalığın sebebinin β -globulin geninde bulunan bir nokta mutasyonuna bağlı olan kalıtsal bir hemoglobinin yapısal bozukluğu olarak tanımlanmıştır. Anormal bir hemoglobin olan Hemoglobin S (HbS), normal hemoglobin (Hb) yapısında kromozom 11'in β zincirinin 6. pozisyonundaki glutamik asidin (glu) valin (val) ile yer değiştirmesiyle oluşur (6,7).

HbS, hemoglobin A'dan (HbA) daha pozitif yüklü olup oksijen basıncının düşük olması halinde polimerize olup katı kristaller şeklinde çökerek sert eritrositlere neden olur (8,9,10). OHA tanılı hastalarda (HbSS) HbS homozigot olduğunda, orak hücre taşıyıcı hastalığı (HbAS) ise HbS heterozigot olduğunda ortaya çıkar. Bu hastalıklar ile birlikte HbS, β zincir anormallikleri gösteren diğer hemoglobinlerle beraber bulunabilir (HbS β 0, HbS β +, HbSC gibi) (11).

2.1.2. Prevalans

Orak hücreli anemi, Türkiye'nin de içinde yer aldığı Akdeniz kıyı kesimlerinde ve başlıca Afrika'da olmak üzere yaygın bir coğrafi dağılımı bulunmaktadır. OHA'nın dünya üzerindeki dağılımını belirleyen iki önemli sebep sıtmaya karşı sağlanan direnç ve sonrasında yaşanan göçlerdir (12). Ülkemizdeki en sık görülen hemoglobinopati olup, yurt geneli sıklığı %0,37-0,6 oranında iken, Çukurova bölgesi için HbS taşıyıcılığı %3-44 oranında bulunmuştur (4).

Ulusal Hemoglobinopati Konseyi tarafından yayınlanan 2003 yılı verilerinde taşıyıcılık sıklığı Mersin'de %13,6, Antakya'da %10,5, Adana'da %10 ve ülkemizde toplam OHA tanılı kişi sayısı ortalama 1200 olduğu bildirilmiştir (4).

2.1.3. Orak Hücreli Anemi Genetiği

Orak hücreli anemi, otozomal ko-dominant kalıtmı bir hemoglobinopatidir. Orak hücre mutasyonu heterozigot veya homozigot olabilir. Heterozigot vakalarda, kişi mutasyona uğramış geni ebeveynlerden yalnızca birinden alır. Eritrositlerde HbA'nın yanı sıra HbS de bulunur (4).

Bu tabloya OHA taşıyıcılığı denir. Anormal bir gene sahip olan heterozigotlar (HbAS) taşıyıcıdır ve eritrositleri %20-45 oranında HbS içerir. Homozigot (HbSS) vakalarda mutasyona uğramış gen anne ve babadan kalıtılır. Bu durumda OHA meydana gelir (13,14).

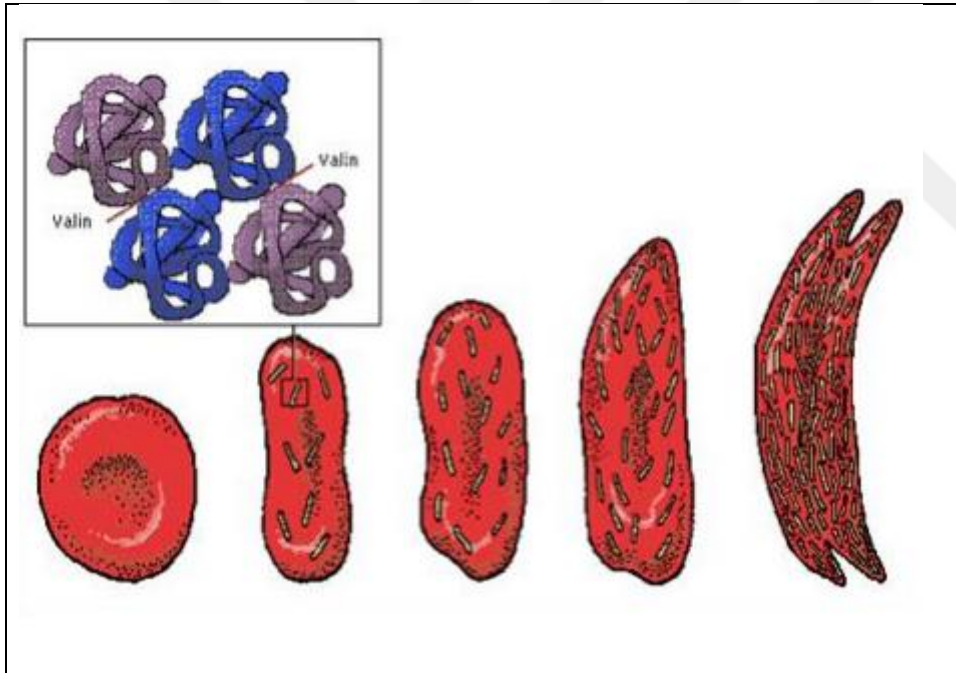
2.1.4. Patofizyolojisi

Hemoglobin molekülündeki 11. kromozom üzerinde bulunan β -globin geninin 6. kodonunda meydana gelen bir nokta mutasyonu sonucunda adenin ve timin yer değiştirmesi sonucu glutamik asitin yerini valin alır. Bu değişiklik, HbA'dan pozitif yükü daha fazla, daha hidrofobik ve elektroforetik olarak farklı bir hemoglobin olan HbS ile sonuçlanır. Dokulara oksijen verilmesinden sonra veya hipoksiye sebep olan olaylar sonucu oksijenini serbest bırakan HbS moleküllerinin çözünürlüğü azalır ve viskozitesi artmaktadır. Böylece HbS hızla polimerize olur; eritrositlerde şekil bozukluğu olur ve hastalığın adını aldığı orak şeklini alırlar (Şekil1) (4,15).

Eritrosit membranının hasar görmesine bağlı ortaya çıkan kalsiyum, sodyum ve potasyum gibi elektrolitler sebebiyle hücrelerde dehidrasyon meydana gelir. Bu dehidrasyona bağlı HbS içeren hücrelerdeki oraklaşma tetiklenir (16,17). Erken dönemlerde hemoglobinlerde oksijenlenmesi sağlanırsa eritrositlerin eski şekline kavuşması mümkündür. Fakat kronik oksidatif stres ile eritrosit membranlarındaki lipid peroksidasyonuna ve iskelet proteinlerindeki yapısal bozukluklara neden olur. Bu şekil bozukluğu kalıcı hal alarak bu hücrelere “geri dönüşümsüz oraklaşmış hücreler” adını alır (18).

Oraklaşma ve vazo-oklüzyon OHA patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. Oraklaşan hücreler küçük kılcal damarları geçebilmek için gereken şekil değıştirme yeteneklerini kaybederek mikrovasküler tıkanıklıklara sebep olur. Sonuç olarak, doku oksijenasyonunda bozulma olur. Dokuların hipoksisi, organ hasarları, ağrılı krizler ve fonksiyon kaybı gelişmektedir. Bunun sonucunda akut ve kronik süreçlerde doku yıkımına sebep olur (19).

Oraklaşan hücelere bağı hem ekstrasvasküler hem de intravasküler hemoliz olur. Oraklaşan eritositlerin yaklaşık üçte ikisi dalaktaki makrofajlar tarafından fagosit edilir. Üçte biri ise oraklaşmanın damar içi iyileşmesi, mikrofilamentlerin dökülmesi ya da oraklaşan hücrelerin kılcal damarlardan geçişi anında hemolize olur. Fizyopatolojik olaylara bağı kronik kompensatuar hemolitik anemi, progresif doku ve organ hasarları, ve akut ağrılı vazo-oklüzif krizler gelişmektedir (13,20,21).



Şekil 1. Bir kırmızı kan hücresinin oraklaşması (22).

HbS bulunan hücrelerde polimerizasyon, hücrelerde dehidratasyon, eritrositlerde deformabilite oluşması ve geri dönüşsüz oraklaşan hücreler gibi intrinsik faktörler ile birlikte kan viskozitesi, beyaz küreler, endotel, hemostatik ve vasküler sebeplerle ilgili ekstrinsik mekanizmalar da vazo-oklüzyondan sorumludur (23,24).

Yukarıdaki mekanizmalara ek olarak; Hemoglobin F (HbF) düzeyleri, ek diğ er hemoglobinopatilerin beraber olup olmadığı, ortam ısısı, ortam pH'ı, enfeksiyonlar, Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) enzim eksikliklerinin bir arada bulunması,

vasküler stazı ve duygusal durum gibi faktörler de OHA klinik seyrinde önemli rol oynamaktadır (25).

2.1.5. Orak Hücreli Anemi Kliniği

Orak hücreli anemisi olan bebekler, yüksek HbF düzeyleri nedeniyle yaşamlarının ilk aylarında genellikle belirti vermezler. Klinik, HbF düzeylerinin giderek düşmesiyle 4. ay civarında ortaya çıkmaya başlar. Hastalığın en önemli mekanizmaları hemolitik anemi ve vazooklüzyonlardır. Vazooklüzyon kaynaklı infarktlardan kan akımı diğer organlardan daha yavaş olan, oksijen konsantrasyonunun azaldığı ve pH'nın düşük olduğu dalak, kemik iliği ve böbrek gibi organlar ilk önce etkilenir (26).

Ancak doku seviyesinde karaciğer, göz, ve femur başı gibi bölgelerde de önemli hasar meydana gelebilir (27). OHA tanılı hastalarda hemoglobin seviyesi genellikle 6-9 g/dL arasında kalır. Bu düşük ortalama hemoglobin seviyesi iyi tolere edilebilir. Orak şekilli eritrositlerdeki HbS'nin oksijene afinitesinin azalması sebebiyle hastalar düşük hemoglobin seviyelerine karşın klasik anemi semptomları göstermezler (28).

2.1.6. Orak Hücreli Anemi Komplikasyonları

2.1.6.1. Akut Gelişen Komplikasyonlar

2.1.6.1.1. Vazo-oklüzif Krizler

Vazo-oklüzif kriz, bir veya daha fazla dokuda episodik mikrovasküler tıkanıklıklar sonucu ağrı ve iltihaplanma ile ortaya çıkar. Bu mikrovasküler tıkanıklıklar, şeklini kaybederek oraklaşan eritrositler tarafından meydana gelir. Akut ağrılı ataklarda eritrositlerin şekil değiştirmesini ve dolayısıyla krizin başlamasını tetikleyen faktörler; genellikle enfeksiyonlar, soğuğa maruz kalma, dehidrasyon, stres, adet dönemi veya alkol tüketimi olabilir. Üç yaşından küçük çocuklarda ağrılı krizlerin en yaygın belirtileri el ve ayak üstünde meydana gelen ağrılı şişliklere daktilit adı verilir.

Üç yaş sonrasında, uzun kemiklerde, sternumda, kaburgalarda veya pelviste yaygın olan kas ve kemik ağrıları daha sık görülürler. Mezenterik damarların tıkanmasına bağlı olarak dalak, karaciğer, veya lenf düğümlerinde enfarktüsler meydana gelir; enfarktüs sonucu kapsüller gerilime bağlı ağrı oluşur. Dalak enfarktüsü sonucunda bu hastalarda ortalama 6-8 yaş civarı otosplenektomi gelişmektedir (4,29,30). Yılda

üçten fazla hastaneye yatış gereken tekrarlayan vazo-oklüzif krizler hastalığının klinik seyrinin ağır olduğunu ve erişkin yaşta hayat süresinin kısa olacağını gösterir (29).

2.1.6.1.2. Akut Göğüs Sendromu

Akut göğüs sendromu (AGS), OHA hastalığı kaynaklı ölümlerin en yaygın, hastane yatışlarının ise ikinci en yaygın nedenidir. Bu durum ateş, göğüs ağrısı, hızlı solunum, öksürük, düşük oksijen seviyesi ve akciğer filmindeki yeni oluşan bir infiltrasyon alanı ile kendini gösterir. AGS risk faktörleri olarak yüksek hemoglobin ve beyaz kan hücresi seviyeleri, artmış sitokin veya beyaz kan hücrelerinin endotellere yapışma kapasitesi, akciğer yağ embolisi, enfeksiyonlar ve daha önce akut göğüs sendromu öyküsü bulunması bilinir.

Akut göğüs sendromu yaşayan çocuklardan en sık izole edilen mikroorganizmalar arasında Chlamydia pneumoniae ve Mycoplasma pneumoniae yer alır. Ayrıca, bu sendrom çocukların astım riskini artırdığı ve yüksek HbF düzeylerinin koruyucu olduğu tahmin edilmektedir. Tekrarlayıcı akut ya da subakut akciğer krizleri, ileride kor pulmonale ve pulmoner hipertansiyon gelişimine yol açabilir (4,31).

2.1.6.1.3. Serebrovasküler Olaylar

Serebrovasküler olaylar (SVO), OHA'nın en önemli komplikasyonları arasında yer alır. İskemik inmenin insidansı 1-9 yaş arasında en yüksek seviyede, intrakraniyal kanamalar daha çok erişkinlerde görülmektedir (32). Majör serebral damarlardaki vazo-oklüzyon, intraserebral ya da subaraknoid kanama en sık rastlanan komplikasyonlar arasındadır. Lezyonlar genellikle Willis poligonunda yer alan orta serebral arter (MCA), distal internal karotid arter (ICA), ve ön serebral arter (ACA)'in beslediği bölgelerde, altta yatan bir intrakraniyal stenoz veya obstrüksiyona bağlı olarak meydana gelir (4).

Serebrovasküler olaylar sonrasında hastalardan ortalama üçte ikisinde nörolojik bulgular belirgin bir şekilde düzelirken, hastaların birçoğunda nörokognitif kayıplar görülebilir. Bu hastalarda bilişsel işlevlerde gerileme, hemiparezi gibi konuşma bozuklukları, lokal motor kayıplar, mental durum değişiklikleri, nöbetler ve baş ağrıları gibi belirtiler ortaya çıkabilir. SVO geçirdikten sonra tedavi edilmeyen hastalardan %70'inin ilk 3 yıl içerisinde tekrar SVO görülebilir ve prognozu daha kötü seyirlidir.

Mortalite ve morbiditenin önlenmesi açısından erken tanı ve tedavi kritik öneme sahiptir (33,34).

2.1.6.1.4. Akut Splenik Sekestrasyon Krizi

Akut splenik sekestrasyon krizi, OHA tanılı çocuklarda önemli ölüm nedenlerinden biridir. Tekrarlayan splenik krizler sıkça görülür ve ilk ataktan sonra tekrar görülme oranı %50 olarak rapor edilmiştir (35). Ataklar genellikle viral veya bakteriyel enfeksiyonlarla ilişkilidir. En çok 3 ay ile 5 yaş arasında görülmektedir. Bu yaş grubu çocuklarda ani kilo kayıpları, solukluk, halsizlik ve dalak büyümesine bağlı karında şişlik görülebilir.

Eritrositler dalakta tutulmasına bağlı hemoglobin seviyesinde en az 2 g/dl azalma, retikülosit oranında artış ve ani dalak büyümesi gözlemlenir (36). Splenomegali, fazla miktarda kanın dalakta birikmesine neden olur. Hematokrit düzeylerinin ani düşmesi nedeniyle hipovolemik şok ve kardiyovasküler yetersizlik hızla meydana gelebilir. Akut splenik sekestrasyon ağır bir komplikasyon olup saatler içinde ölüm meydana gelebilir (4,37).

2.1.6.1.5. Aplastik Kriz

Orak hücreli anemi tanılı hastalarda, kemik iliği eritrosit üretiminde sağlıklı bireylere göre 6-8 kat artış vardır. Bu, azalmış eritrosit ömrünü telafi etmeye çalışmak içindir. Kemik iliğinde eritropoez azalması sıklıkla enfeksiyonlarla ilişkilidir. Ani gelişen bu hematopoez inhibisyonuna bağlı eritrosit ve retikülosit üretimi dramatik bir biçimde azalır. Parvovirus B19, önemli enfeksiyon sebeplerinden biri olup geç eritrosit öncüllerinde farklılaşmanın engelleyerek hemolitik anemi hastalarda geçici eritroid aplaziye neden olduğu bildirilmiştir (38).

Streptococcus pneumoniae, Salmonella ve Epstein-Barr virüsü diğer enfeksiyon sebepleri arasında bulunur. Beyaz küre ve platelet sayısı genellikle normal olmasına rağmen tüm hücre serileri etkilenebilir. Aplastik kriz esnasında, ilk önce kısa ömürlü HbF'den fakir olan hücreler yıkılırken, yüksek HbF içeren hücrelerin daha uzun süreli dolaşımda kaldığı görülür. Bu durum, aplastik kriz esnasında HbF içeren hücrelerin daha fazla oranda tespit edilmesine neden olur (39).

2.1.6.1.6. Akut Hemolitik Kriz

Hemolitik kriz sırasında hematokrit düzeyinde ani bir düşüş ile beraber, laktat dehidrogenaz, indirekt bilirubin ve retikülosit seviyelerinde artış gözlenir. Bu durum sıklıkla G6PD eksikliği olan hastalarda daha sık olur. Bununla birlikte, hiperhemolitik kliniğin hereditör sferositoz ve mikoplazma enfeksiyonlarıyla da ilişkili olduğu bildirilmiştir (40).

2.1.6.1.7. Akut Megaloblastik Kriz

Megaloblastik kriz, artan üretime bağlı gelişmiş folat eksikliği nedeniyle eritropoez durmasından kaynaklanmaktadır. Kronik hemolitik anemiye bağlı artan ihtiyaç sebebiyle OHA tanılı hastalarda hafif bir folat eksikliği görülebilir. Yetersiz folat alımı, vejetaryen beslenme, hızlı büyüme ve hamilelik gibi folat ihtiyacında artış olduğu hallerde megaloblastik kriz riskini artabilmektedir (23).

2.1.6.1.8. Priapizm

Ağrılı, istem dışı ve devamlı ereksiyon halinin karakteristik olduğu bir durumdur. Ergenlik sonrasında erkeklerin yaklaşık %40'ında ve puberte öncesi erkeklerin %6'sında görülmektedir. Priapizmde, korpus kavernozumda oraklaşmış eritrositler ile tıkanma meydana gelir. Episodlar genellikle 2-4 saat arasında sürer ve bazen kendiliğinden düzelebilmektedir. Uzun süreli veya tekrarlayıcı ataklara bağlı fibrozis ve dolaylı olarak impotansa sebep olabilir. Sıklıkla gündüz saatleri içerisinde görülmesi, geceleyin artan asidoz ve sıvı kaybıyla ilişkilendirilir (41).

2.1.6.2. Kronik Komplikasyonlar ve Hedef Organ Hasarları

2.1.6.2.1. Büyüme ve Gelişme Geriliği

Orak hücreli anemi tanılı olan çocuklar normal doğum ağırlıklarına sahip olabilirler, fakat büyüme sürecinde özellikle vücut ağırlığında azalma yaşanabilir. Erişkinlikte sıklıkla normal boya ulaşılırken, kilo düzeyi genellikle normalin altında kalabilir. Bu durumun sıklığı açısından cinsiyet farkı belirgin değildir, yani kadınlarla erkekler arasında fark görülmez (42).

Artan metabolik ihtiyaçların karşılanamaması, enerji alımının yetersizliği nedeniyle fiziksel gelişimin yanı sıra cinsel gelişimde de gecikmelere yol açar. Tanner

sınıflamasında da gecikme yaşanır. Pubertenin gecikmesi mümkündür. Kız hastalarda menstruasyon, normal popülasyona kıyasla 2-3 yıl daha geç görülebilir. Erkeklerde ise yetişkin dönemde sperm motilitesi, morfolojisi ve sayısı nedeniyle fertilité kaybı ortaya çıkabilir (43).

2.1.6.2.2. Santral Sinir Sistemi Komplikasyonları

Sessiz serebral infarkt ve serebral inme gibi SVO'lar çocukluk döneminde de görülse de, kümülatif risk yaş ile beraber artmakta ve ileri yaşlarda daha fazla ortaya çıkar. Oraklaşan eritrositler sebebiyle damarlardaki endotel zarar görür, bu da intimaadaki fibroblast ve düz kasların çoğalmasına yol açar, dolayısıyla damar lümeni daralabilir veya tıkanabilir (44).

Beyin dokusunda oluşan enfarktüsler genellikle bu tıkanıklıklar veya trombüsler nedeniyle distal embolizasyonlara bağlı meydana gelir. Kan basıncında oluşan ani değişiklikler gibi etkenler perfüzyon ve oksijen sunumu bozulmalarına yol açarak enfarktüslerin oluşumuna katkı sağlamaktadır (4).

İnme hikayesi olanlarda belirgin biçimde korteks ve derin beyaz cevherde lezyon vardır. Bu lezyonlar büyük vasküler alanlarda kama şekilli infarktlar, orta büyüklükteki vasküler alanlarda sınır bölgesi infarktları ve derin beyaz maddede küçük noktasal infarktlar şeklinde görülür (45).

Beyaz kan hücresi sayısında yükseklik, hemoglobin seviyesinde düşüklük ve akut göğüs sendromunun sık olması yüksek beyin enfarktüsü riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur ve yapılan yeni araştırmalarda spesifik HLA (histokompatibilite antijeni) tipleri (DPB1*0401, A*0102, a*2612) de beyin enfarktüsü ile ilişkili bulunmuştur (46).

2.1.6.2.3. Kardiyovasküler Sistem Komplikasyonları

İlk yaşlar ile başlayan kronik anemi nedeniyle kalp atım hacmi artışı ve kalp odacıkları ya da boyutunda artış başlar. Kronik hemoliz, anemi ve mikro vazoklüzyonlar sonucu kardiyovasküler komplikasyonlar ortaya çıkar. Küçük pulmoner damarlardaki tıkanıklıklar sağ ventrikül genişlemesine ve yetmezliğine sebep olabilir. Tedavi komplikasyonlarından biri olarak, tekrarlanan kan transfüzyonları tedaviye dirençli kalp yetmezliğine ve miyokarda demir birikimine bağlı çeşitli aritmilere sebep olabilir (47).

2.1.6.2.4. Genitoüriner Sistem Komplikasyonlar

Böbreklerin, hiperosmolar ve asidik ortamı sebebiyle oraklaşma için uygun bölgeler olup vazooklüzyon yaygındır; fakat çok fazla belirtiye neden olmaz. Medullada vazo-oklüzyona bağlı oluşan nekroz, kostovertebral açıda hassasiyet ve yan ağrısı ile kendini gösterebilmektedir. Vasa rektanin tıkanıklığı medullanın kan akışını azaltarak papiller nekroz, renal konsantrasyon fonksiyonunda bozulma ve renal tübüler asidoz ile sonuçlanır. Papiller nekrozlar, mikroskopik ya da makroskopik hematüriye sebep olur (43).

Genellikle hematüri benign sebeplerle olmasına rağmen OHA tanılı hastalarda renal medüller karsinom riski normal popülasyondan daha yüksek bulunduğundan ileri tetkiklerle dışlanmalıdır (48). Hipostenüri ve poliüri 5 yaşından büyük çocuklarda sık görülen bulgulardır. OHA tanılı hastalarda böbrek sorunları hipostenüri ile kronik böbrek yetmezliği (KBY) arasında geniş bir klinik yelpazede görülebilmektedir. Nefrotik sendrom OHA tanılı çocuklarda ortalama %4 oranında, KBY ise yarısından fazlasında görülmektedir. Bununla birlikte böbrek amiloidozu da görülebilmektedir (26).

2.1.6.2.5. Gastrointestinal Sistem Komplikasyonlar

Orak hücreli anemili hastalarda karın ağrısı, kolelitiazis, hiperbilirubinemi ve karaciğer büyümesi yaygın görülen bulgulardır. Daha ağır komplikasyonlar nadir olarak intrahepatik kolestaz, karaciğer sekestrasyonu ve portal ven trombozunu içerebilir. Kan transfüzyonu kaynaklı viral hepatit, kronik transfüzyona ve demir birikimi nedeniyle karaciğer hemokromatozisi karaciğerle ilişkili diğer önemli komplikasyonlar arasındadır (49).

2.1.6.2.6. Solunum Sistemi Komplikasyonları

Orak hücreli anemisi olan hastalarda kısmi oksijen basıncı düşük olabilir. Bu düşüş genellikle gece daha belirgin olan AGS gibi ağır klinik tablolar sırasında izlenmesi yararlıdır. OHA'de akciğer fibrozisi, kronik akciğer hastalığı, interstisyel akciğer hastalığı ve astım prevalansında artış görülmektedir (4). Solunum sistemi komplikasyonları hastane yatışlarının ikinci en yaygın nedenidir ve ölümle sonuçlanan en yaygın komplikasyondur (44).

2.1.6.2.7. Kemik ve Eklem Komplikasyonları

Eritroblastik hiperplazi kronik hemolitik anemiye bağı olarak ortaya çıkar. Sonuç olarak, başlıca yassı kemiklerde medüller alanları genişler, trabeküler paternde azalma ve kortekste incelmeye görülür. Kemik nekrozu meydana gelebilir ve osteonekroz genellikle femur ve humerus başlarında görülür.

Kalçada ağrı ve hareket zorluğu femur başında nekroz belirtisi olabilir. Avasküler nekrozlar osteomyelitte benzer belirtiler ile ortaya çıkabilir ve omurlarda stres kırıklarına da sebep olabilir. Eklem şişmesi, efüzyon, osteomyelit ve periost reaksiyonları da OHA tanılı hastalardaki önemli komplikasyonlardır (20).

2.1.6.2.8. Bacak Ülserleri

Sıklıkla kan dolaşımında yavaşlama olan bilateral malleol çevresinde görülür. Kronik bacak ülserleri ergenlik döneminde ve erken erişkin yaşamda sık görülür. Travmaya ikincil veya kendiliğinden ortaya çıkabilen ülserler çok yavaş iyileşir ve bu ülserlerin zemininde ikincil enfeksiyonları takiben osteomyelit oluşabilir (50).

2.1.6.2.9. Göz

Retina damarlarının tıkanması sonucunda 'orak hücre retinopatisi' ismi verilen bazı değişiklikler meydana gelir. Bunlardan en acil olanı akut görme kaybına neden olan retinal arter tıkanıklığıdır. Proliferatif değişikliklere bağı arteriovenöz anevrizmalar ve neovaskülarizasyon oluşabilir. Bunun sonucunda kanamalar, retina dekolmanı, skar oluşumu ve körlük gelişebilir (51).

2.1.6.2.10. Kulak

Koklear vaskülatürdeki eritrositlerin oraklaşmasına bağı saç hücrelerinde hasar olabilir. Bu durum ortalama %12 oranında sensörinöral işitme kayıplarına sebep olabilir (4).

2.1.6.2.11. Adenotonsiller Hipertrofi

Genellikle 18 ay civarı ve OHA tanılıların ortalama %18'inde görülmektedir. Lenfoid hipertrofi dalak enfarktüsü sonucunda görülen bir kompensasyon olarak kabul edilmektedir. Bazı ciddi olgularda, geceleri artan oraklaşmaya bağı ağır üst hava yolu darlığı ve hipoksemiye sebep olabileceğı için erken operasyon düşünölmelidir (4).

2.1.6.2.12. Enfeksiyonlar

Enfeksiyonlar OHA tanılı çocuklarda morbidite ve mortalitenin en yaygın sebeplerinden biridir ve genellikle 3 yaş altındaki çocuklarda ölümcül seyredebilir. Yaygın enfeksiyon etkenleri arasında Streptococcus pneumonia, Haemophilus influenza tip b, Salmonella, Klebsiella, ve Escherichia coli yer alır (52).

Kapsüllü bakterilere bağlı enfeksiyonlar, dalaktaki işlevsel bozukluklar ve diğer taraftan pnömokok fagositozu için gereken düşük opsonizasyon aktivitesi sonucunda yaygındır. Sağlıklı çocuklarla karşılaştırıldığında, OHA'de pnömokokal sepsis riskinde 400 kat, Haemophilus influenza'ya bağlı sepsis riskinde ise 2-4 kat artış olmaktadır. Osteomyelit için Salmonella türleri ve Staphylococcus aureus en yaygın etkenler olup her yaş grubunda görülür (53).

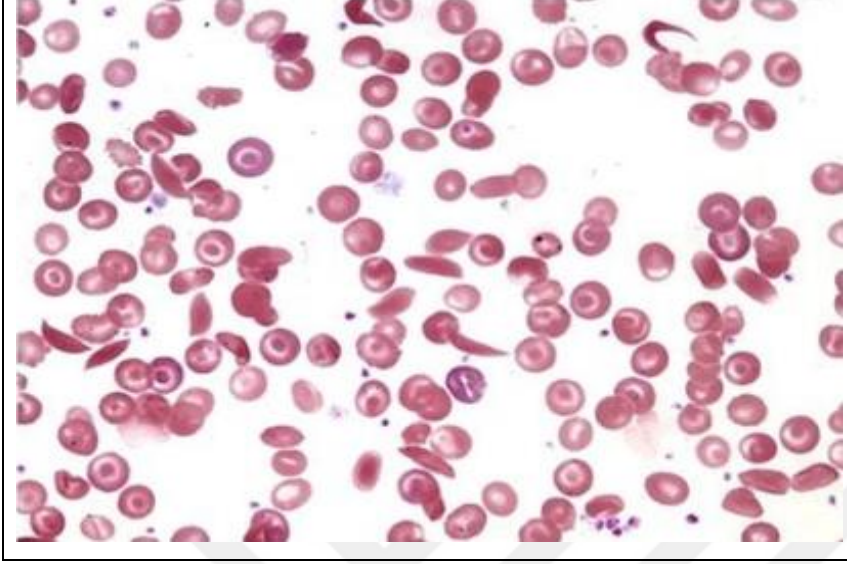
2.1.7. Orak Hücreli Anemi Tanısı

Kişiden hikaye alındığında etnik köken, tekrarlayıcı krizler, yorgunluk, halsizlik, tekrarlayan enfeksiyonlar, safra kesesi taşları, ve tekrarlayan kan transfüzyonları alınması OHA düşündürmelidir. Hemogramda hemoglobin düzeyinin 5-11 g/dl olması ile birlikte retikülosit sayısında artış, periferik yaymada orak şekilli eritrositlerin görülmesi tipik bulgulardır. OHA tanısı genellikle çocukluk çağında konulur. Çift heterozigot vakalarda (Hb S β +, Hb S β 0, Hb SC gibi) hastalığın ergenlik başlayana kadar belirti göstermeyebileceği akılda tutulmalıdır (54).

Orak hücreli anemi teşhisi klasik olarak hemoglobin elektroforezi ve sickling testi (oraklaştırma testi) ile konulmaktadır; fakat hastalıktan şüphelenilen veya doğum öncesi tanı konulmak istenen hallerde 10. gebelik haftası öncesinde amniyosentez veya koryon villus biyopsisiyle alınan fibroblastlar ile mutasyon analizi yapılarak da tanı konulabilmektedir (4). Oraklaşma testi, HbS olduğunu gösterebilir; fakat HbAS, HbSS, HbS β ve HbSC ayırt edemez.

Bundan dolayı, tanı amacıyla Hb elektroforez kullanımı gerekmektedir. Homozigot HbS tanısı koyabilmek için en yaygın kullanılan teknikler arasında asit ve alkali elektroforezi, yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) ve izoelektrik odaklama (IEF) bulunmaktadır (4,17).

Periferik yaymalarda oraklaşan eritrositler ile birlikte, puro şekilli hücreler, ovalositler, ve hedef hücreleri; dalak işlev bozukluğuna bağlı Pappenheimer ve Howell-Jolly cisimcikleri görülebilmektedir (Şekil 2) (55).



Şekil 2. Orak hücreli anemili hastanın periferik kan yayma örneği (55).

2.1.8. Orak Hücreli Anemi Tedavisi

Orak hücreli anemi tedavisi, oraklaşmanın engellenmesi ilkesine dayanır. Çocukların ve ailelerin öncelikle ağrılı krizler ve bu krizlerin önlenmesi hakkında bilgilendirilmeleri, morbidite ve hastane yatış oranlarının önemli ölçüde azaltılmasını sağlar (39,56). Dalakta işlevsel yetersizlik olması nedeniyle tüm hastalara Haemophilus influenza, pnömokok, meningokok ve sık kan transfüzyonları sebebiyle de Hepatit B aşılarının yapılması gerekir (55). 3-4 aylık yaştan başlayarak en az 5 yaşına kadar bütün hastalara oral penisilin profilaksisi uygulanmalıdır (4).

Kronik hemoliz sebebiyle ortaya çıkan folik asit eksikliğini önlemek amacıyla günlük 1 mg folik asit alınması tavsiye edilir. Çinko eksikliği olmasının oraklaşmayı artırdığı belirlenmiş olduğundan, hastalara düzenli çinko takviyesi yapılmalıdır (29). Yeniden çocuk sahibi olmak isteyenlere genetik danışmanlık hizmeti verilmesinin hastalığın önlenmesi açısından büyük önem taşır (43). Ateşi olan orak hücreli anemili hastalarda hastane yatış endikasyonları Tablo 1’de verilmiştir (57).

Tablo 1. Ateşi olan orak hücreli anemili çocuklarda hastane yatış endikasyonları (57).

• <3 yaş ve ateş > 38,6°C olanlar
• Ateş > 40°C olan tüm OHA'lı çocuklar
• Septik görünümlü çocuklar
• Peteşi ve purpura tarzı döküntü olması
• Tansiyon düşüklüğü
• Santral venöz kateter takılı olması
• Geçirilen streptokokal pnömoniye bağlı bakteriyemi hikayesi
• Aşağıda bulunan akut komplikasyonları gösteren belirtilerin olması; -Aplastik kriz -Sekestrasyon krizi -Pulmoner komplikasyonlar -İnme ya da diğer nörolojik bozukluklar -Priapism
• Beyaz küre sayısı > 30x10 ⁹ /L ve ya < 5x10 ⁹ /L olması
• Platelet sayısı< 150x10 ⁹ /L olması
• Önceki hemoglobin düzeyinden daha düşük olması

2.1.8.1. Enfeksiyonların Tedavisi

Orak hücreli anemi tanılı çocuklarda ateş ve enfeksiyonlar, en yaygın hastane başvuru sebepleri arasında olduğundan, hastalar titizlikle değerlendirilmelidir. Enfeksiyon dışlanana kadar ateşi olan her OHA hastasına 3. kuşak sefalosporinler gibi geniş spektrumlu uygun antibiyotikler başlanmalıdır. Ateşli olan OHA tanılı hastaların hastane yatış kriterleri Tablo 1'de özetlenmiştir (57).

2.1.8.2. Transfüzyon Tedavisi

Orak hücreli anemi sebebiyle gelişen komplikasyonları tedavi etmek ve önlemek için kan transfüzyonu uygulanabilir. Transfüzyon tedavisinin amacı; eritropoezi baskılayarak, HbS taşıyan eritrositleri HbA taşıyan eritrositlerle değiştirip HbS seviyesini %30 altında tutmak, bu şekilde dokuların oksijenlenmesini artırarak oraklaşmayı azaltmaktır. Transfüzyon ile, orak hücreli anemiye bağlı olarak gelişen

inme ve vazooklüzif krizler gibi komplikasyonların görülme sıklığını azaltmaktadır (43).

Basit kan transfüzyonu, kronik basit kan transfüzyonu, kısmi veya tam kan değişimi olarak uygulanabilir (57). Tedavinin amacı, Hb düzeyi 7 gr/dl'nin altına düşmeden transfüzyon yapmamak ve hiperviskoziteye sebep olmamak için Hb düzeyini 10 gr/dl'nin üzerine çıkarmamaktır. OHA tanılı hastalarda kan transfüzyonu endikasyonları Tablo 2'de gösterilmiştir (55).

Tablo 2. Orak hücreli anemi tanılı hastalarda kan transfüzyonu endikasyonları (15).

Transfüzyon tipi	Endikasyon
Basit transfüzyon	Semptomatik anemi Ağır kalp yetmezliği Aplastik kriz Splenik/Hepatik sekestrasyon
Kronik transfüzyon tedavisi	İnme sonrası Gebelikte profilaktik Bacak ülserleri Tekrarlayan dirençli ağrılı kriz Kronik renal, akciğer veya kardiyak sorunlar
Eritrosit aferezi	Akut Göğüs Sendromu Hepatik sekestrasyon Ağır enfeksiyon Priapizm Akut gebelik sorunları Tekrarlayan dirençli ağrılı kriz İnme ve diğer SSS komplikasyonları Preoperatif (Major/Elektif cerrahi)

2.1.8.3. Şelasyon Tedavisi

Düzenli kan transfüzyonu yapılan bir hastanın bir yılını tamamlaması ya da 12-15 transfüzyon sonrasında ve serum ferritin düzeyinin 1000 ng/mL'ye ulaşması durumunda, hastaya demir şelatörüne başlanması tavsiye edilmektedir. Şelasyon tedavisi kararı verilirken daha invazif bir teknik olan karaciğer biyopsisi de

kullanılabilmektedir. Karaciğer biyopsisiyle alınan dokuda yapılan analizlerde, 1 gram kuru doku başına 7 mg'dan fazla demir birikimi tespit edildiğinde, şelasyon tedavisi başlatılması tavsiye edilmektedir (57).

2.1.8.4. Hemoglobin F Yapımını Artıran Ajanlar

Hemoglobin F yapımını artırma amacıyla günümüzde kullanılan tek ilaç hidroksiüre olup, ribonükleozidi deoksiribonükleozide dönüştüren bir enzim olan deoksiribonükleotid redüktazın inhibisyonu ile DNA sentezini durduran bir antimetabolittir. Hidroksiüre kullanımıyla hücre bölünmesini S fazında duraklatır ve HbF üretimi teşvik edilir. Kandaki HbF seviyesi yüksek olduğunda (%20'den fazla) OHA'da koruyuculuk sağlar (4,55).

Tedaviye günlük 15 mg/kg dozunda başlanır. Doz hemograma göre her 3 ayda bir 5 mg/kg/gün artırılır ve maksimum 35 mg/kg/gün'e ulaşabilir. Hidroksiüre kullanımının en yaygın yan etki kemik iliğinde baskılanmadır, bu nedenle kan sayımıyla takip önem ar eder. Yapılan hemogram tetkiklerinde, tedavi sonrası yaklaşık 1-3 ay içinde HbF seviyesinde %5-15 ve hemoglobin seviyesinde 1 g/dl artış gözlemlenebilir (57).

2.1.8.5. Gelişen Komplikasyonların Tedavileri

2.1.8.5.1. Ağrılı Kriz Tedavisi

Soğuk, dehidratasyon, enfeksiyon, asidoz, düşük oksijen, psikolojik ve fiziksel stres, aşırı egzersiz, yüksek irtifada yaşamak gibi ağrıya yol açabilen etkenler, oraklaşmayı da artırarak ağrılı krizlere sebep olmaktadır. Bu nedenle başta hasta ve ailesinin bu konu hakkında bilgilendirilmeli ve bu etkenlerden kaçınmalarının sağlanması gerekmektedir (57). Tedavinin temel amacı, ihtiyaç varsa hipokseminin önlenmesi için oksijen desteğinin sağlanması, hidrasyon sağlanması, ağrı kesicilerin uygun biçimde kullanılması (nonsteroidal antiinflamatuvarlar, asetaminofen, oral ya da IV opioidler gibi) ve tetikleyici sebeplerin tedavisidir (58).

Oral analjeziklerle kontrol altında tutulabilen ve yeterli oral sıvı alımının sağlandığı komplikasyon olmayan ağrılı krizler evde tedavi edilmesi gereklidir. Oral yeterli sıvı alımı olmayan ya da komplikasyon gelişen hastalar hastaneye yatırılarak intravenöz hidrasyon sağlanması gerekmektedir. Kan transfüzyonu ya da kan değişimi;

diğer tedavilere cevap alınamıyorsa, özellikle sık tekrarlayıcı ağrılı krizlerin olması halinde düşünülebilir (57).

Orak hücre ağrısı, kronik ağrının üzerine ağır nosiseptif uyarıların tekrarlayıcı şekilde ortaya çıkmasıyla oluştuğu için hem opioid bağımlılığına yol açabilir hem de nöropatik bir bileşen eklenebilir. Bu fenomenin, tekrarlayıcı zararlı uyarılara maruz kalan spinal nöronların hassaslaşmasıyla kısmen meydana geldiği düşünülmektedir. Opioidlerin ağrı kesici etkisi öncelikle opioid reseptörlerinde görülse de, opioidlere tolerans ve nöropatik ağrı gelişimi NMDA reseptörlerinin aktivasyonunu içermektedir. Bu durumlarda, bir NMDA reseptörü antagonisti olan ketamin, opioidlere karşı toleransı aşmanın yanı sıra sinirsel hassaslaşmayı azaltmaya yardımcı olabilir (59,60).

Ketamin, 1960'lı yıllarda geliştirilmiş bir fensiklidin türevi olup analjezik ve anestetik özellikleri vardır. Analjezik etkileri mü, kappa ve delta reseptörleri üzerinden ortaya çıkarken, anestetik etkileri NMDA reseptörlerini bloke etme yeteneğine bağlıdır ve bu, dissosiyatif bir anestezi etkisi yaratır. Ayrıca, NMDA reseptörlerinin blokajı ile opioid toleransını ve opioidlere bağlı hiperaljeziyi modüle edebilirler (59,60).

2.1.8.5.2. Splenik Sekestrasyon Tedavisi

Splenik sekestrasyon krizlerinin tedavisinde öncelikle basit kan transfüzyonları yapılarak hastaların sıvı açıkları giderilmeli ve dokulara oksijen akışı artırılmalıdır. Transfüzyonda amaç, hemoglobin düzeyini 7 g/dl'nin üzerine çıkarmaktır. İlk kriz sonrası sıklıkla 4 ay içerisinde tekrarlama eğilimi gösterir. Tekrarlayan olgularda splenektomi veya düzenli transfüzyonların yapılması düşünülebilir (55).

2.1.8.5.3. Akut Göğüs Sendromu Tedavisi

Hastaların izlenmesi için yatışları gerekebilir, gerektiğinde yoğun bakımda olmalıdır. Hastaların takibi sırasında hipoksemi riskinin azaltılması, sıvı ve oksijen desteği ile ağrı kontrolü önemlidir (58). Fazla sıvı verildiğinde, akılda tutulmalıdır ki bu pulmoner ödeme neden olabilir, bu yüzden günlük sıvı verilmesi, vücut ağırlığının 1-1,5 katını geçmemesi gereklidir. Hipoksiye bağlı gelişebilecek multi organ yetmezliğini engellemek için oksijen desteği ile oksijen satürasyonu %95'in üzerinde tutulmalıdır (57).

Akut göğüs sendromu şüphesi olan hastalarda, pnömoninin ayırıcı tanısı kesinleşene kadar geniş kapsamlı antibiyotik tedavisi, atipik mikroorganizmaları da içerecek şekilde başlanmalıdır. Şiddetli anemisi, oksijen eksikliği olan veya solunum sıkıntısı yaşayan hastalarda, kan transfüzyonu sonrasında hemoglobin düzeyinin 10 g/dl'nin üzerine çıkmamasına dikkat edilerek kan transfüzyonları yapılmalı; gerektiğinde kan değişimi de düşünülmelidir (55,57).

2.1.8.5.4. Priapizm Tedavisi

Priapizm durumunda, ilk aşamada ağrı kesici, ılık kompres ve hidrasyon tedavisi uygulanmaktadır. Dört saatten uzun süren vakalarda, korpus kavernozumda birikmiş kanın cerrahi ile boşaltılması gerekebilir. İhtiyaç halinde, kan aspirasyonu sonrasında intrakavernöz alfa-agonistler verilebilir, basit kan transfüzyonu uygulanabilir, çok ağır olan tedaviye dirençli durumlarda kan değişimi düşünülebilir (57).

1.8.5.5. Santral Sinir Sistemi Komplikasyonlarının Tedavisi

Serebrovasküler olayların tedavisinde hedef, HbS düzeyini %30'un altına indirmektir. Kan transfüzyonu ile HbS seviyesi %30'un altına düşürüldüğünde inme riskinde %10-20 arasında bir azalma sağlanır (61). Kan transfüzyonları ile arteriyel oksijen basıncı artırılarak orak hücre anemisi azaltılır. Bunun için en sık eritrosit aferezi tercih edilmektedir. İnme tekrarını engellemek için HbS seviyesini düşürecek şekilde düzenli kan transfüzyonları yapılması da tavsiye edilmektedir.

Hiperviskoziteyi önleyebilmek için yapılan transfüzyonlar sonucunda hemoglobin değerini 10 gr/dl üzerine çıkarılmamasına özen gösterilmelidir. Hidroksiüre kullanımının inme tedavisinde yararlı olduğu önerilmektedir (62). Transkranyal doppler ultrasonografi ile inme riskinin yüksek olduğu OHA tanılı hastalarda büyük intrakranial damarlardaki akış hızı ölçülerek tarama yapılabilmektedir (63).

Transkraniyal doppler ultrasonografi, belirti göstermeyen OHA tanılı çocuklarda erken dönemde karotis arter ya da orta serebral arterlerdeki daralmayı tespit edebilir. Yapılan değerlendirmelerde, çocuklardaki akım hızı 200 cm/sn ya da daha yüksek olması inme riskinin arttığını gösterir. Serebral arter akım hızı 200 cm/sn üzerinde olduğu fakat herhangi bir klinik belirti göstermeyen OHA tanılı hastalara sürekli transfüzyon tedavisi uygulanarak inme riskinin azaldığı bildirilmektedir (64).

2.1.8.5.6. Bacak Ülseri Tedavisi

Başlangıçta bacakların yüksekte tutulması, yatak istirahati ve pansuman gibi bölgesel uygulamalar gereklidir. Çoğu hasta ilerleyen aşamalarda ülserlerde enfeksiyon gelişebilir. Bu aşamada uygun sistemik antibiyotik tedavisi başlatılmalıdır. Uzun sürede iyileşmeyen ve hızla ilerleyen bacak ülserlerinde kan transfüzyonları ve deri greftleri gibi işlemler düşünülebilir (65).

2.1.8.6. Retinal Bozuklukların Tedavisi

Vasküler tıkanıklıklar nedeniyle ortaya çıkan yeni damarlanma ve anevrizma, retinada kanamalara ve hatta körlüğe sebep olabilir (66). Nifedipin, retina ve konjonktivada perfüzyona olumlu şekilde etki edebilir. Uygun olgularda lazerle fotokoagülasyon ve kriyokoagülasyon tedavileri uygulanır (67).

2.1.8.7. Hematopoetik Kök Hücre Nakli

İlk hematopoietik kök hücre nakli(HKHN), 1984'de akut miyeloid lösemi hastası olan ve orak hücre anemisi bulunan 8 yaşındaki bir kız çocuğuna Johnson ve arkadaşları uygulamıştır (67). Walters ve arkadaşları, 1996 yılında, 22 vakayı kapsayan ilk geniş seride, 2 yıl sonunda hastaların %90'ının hayatta kaldığını rapor etmiştir (68). HKHN, OHA tanılı hastalarda hemoglobin sentezini normalleştirerek kür sağlayan tek tedavi yöntemidir (69).

HLA uyumlu bir donör tarafından yapılan nakiller en iyi sonucu verir. Transplantasyonların morbiditesi yaklaşık %5 oranındadır. Tam HLA uyumu olan kardeş donörlerden yapılan nakillerde hayatta kalma oranı ise %90'ların üzerinde ve hastalıksız yaşama oranı ortalama %85'tir (4,69). Bunun yanı sıra, nakile bağlı hastalık ve ölüm riski, oraklaşma ile ilgili sorunlar nedeniyle, bu işlemin yalnızca ciddi vakalarla sınırlı kalması gerekir. Kök hücre kaynağı olarak genellikle hematopoietik kök hücreler kullanılmaktadır (70).

Orak hücreli anemi tanılı hastalarda aşağıda sıralanan komplikasyonların bulunması halinde HKHN önerilmektedir (68):

- İnme ya da 24 saatten fazla devam eden nörolojik bulgular,
- Anormal beyin MR ve anjiyografisi ile beraber nöropsikolojik işlev bozukluğu,

- Tekrarlayıcı akut göğüs sendromu,
- Tekrarlayıcı damar tıkanan krizler ya da priapizm,
- Orak hücre nefropatisi (glomerüler filtrasyon hızı %30-50'nin altında).

2.1.9. Endokrin Organlar ve Orak Hücreli Anemi İlişkisi

Orak hücreli anemi, otozomal resesif geçişli, anormal hemoglobin üretimiyle karakterize edilen bir hemolitik anemi türüdür. Orak hücre anemisi (OHA), aralıklı küçük damar tıkanıklıkları nedeniyle akut ve kronik doku iskemisine ve birçok organ fonksiyon bozukluğuna yol açabilir (71). OHA'lı çocuk hastalarda malnütrisyon, büyümede ve pubertal gelişimde gerilikle ilgili çalışmalar daha sık bildirilmişken, özellikle yetişkinler ile yapılmış çalışmalarda, endokrin organ fonksiyon bozukluklarıyla daha sık bildirilmiş gonadal yetmezlik, tiroid bozuklukları ve kemik metabolizmasıyla ilgili araştırmalar yapılmıştır (71,72).

Çalışmalarda, OHA tanılı hastalarda endokrin organ işlev bozukluğunun, vazodilasyon krizi ve enflamasyon aracılığıyla oluşan ya da tekrarlayan kan transfüzyonları sebebiyle aşırı demir yüklenmesine ya da doku canlılığının bozulmasından kaynaklanabileceği ileri sürülmektedir (71,72). Öte yandan, diğer kronik hastalıklarda olduğu gibi, pediyatrik çağda büyüme ve gelişmeyi olumsuz şekilde etkileyebilecek yetersiz beslenme daha sık görülmektedir (73).

2.1.10. Yeni Tedavi Yaklaşımları

Orak hücreli anemi tanılı hastalarda günümüzdeki hayat süresi 50-60'lı yaşlara uzanabilmektedir. Erkeklerde ortalama hayat süresi 42, kadınlarda ise 48 yıldır. Hidroksiüre tedavisiyle HbF yapımını artırma ile birlikte olarak, eritrosit hidrasyonunu veya vasküler adezyonu önleyen klotrimazole gibi ilaçlar verilebilir (74).

Yapılan çalışmalarda, akut göğüs sendromu gelişmiş OHA tanılı hastalarda inhale nitrik oksit (NO) tedavisi pulmoner hipertansiyonu azalttığı ve ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğunu engellediği gösterilmiştir. Bununla birlikte, ağrılı krizler için inhale NO ile ağrı skorunda düşme ve opioid ihtiyacında azalma olduğu gösterilmiştir (75). Gen tedavi yöntemleri hala deneysel araştırma aşamasında devam etmektedir.

Orak hücreli anemi tanılı çocuk hastalarda kontrolsüz ağrıları olanlar için yapılan çalışmalar, ağrılı krizler sırasında ketamin infüzyonunun faydalarını

göstermiştir. ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA), 7 Temmuz 2017'de, 5 yaş ve üzeri çocuk ve yetişkinlerde OHA ağrılı kriz tedavisinde L-glutamin oral tozu onaylanmıştır (55).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu ve Verilerin Toplanması

Bu çalışma klinik ve tanımlayıcı prospektif kesitsel bir araştırmadır. Çalışmaya 01.07.2023-01.07.2024 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesi Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Polikliniğimize düzenli başvuran ve takip edilen Orak Hücreli Anemi tanılı olan ve takiplerinde yılda 1 kez endokrin polikliniğinde kontrolleri yapılan 2 yaş - 18 yaş arası 17 erkek ve 24 kız olmak üzere toplam 41 hastanın verileri dahil edilmiştir. 18 yaş üzerindeki hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.2. Hastaların izlem ve değerlendirilmesi

Araştırmaya katılan hastaların, yaşı, cinsiyeti, vücut ağırlığı, boy ve laboratuvar bulguları değerlendirilmiştir. Hastalar ferritin düzeylerine göre Ferritin > 200 ng/ml olanlar ferritin yüksek grup ve Ferritin: 7-200 ng/ml olanlar ferritin normal grup olarak gruplandırıldı (76).

3.3. Değerlendirmede Kullanılan Laboratuvar Parametreleri

Hastaların cinsiyeti, güncel yaşı, güncel boy ve kilosu gibi verileri kaydedilmiştir.

Normal dağılımı olan kantitatif demografik veriler için ortalama ve standart sapma, normal dağılım göstermeyen veriler için medyan değerleri kullanıldı.

Olguların boy standart deviasyon skoru (SDS), kilo SDS, IGF-I SDS, IGFBP3 SDS değerleri hesaplandı.

Boy kısalığı; yaş ve cinsiyete göre çocuğun boyu 3 persantil altında veya 2 standart sapma (2SD) altında olması ya da hesaplanan muhtemel erişkin boyundan 7 cm kısa olması durumu olarak kabul edildi. Muhtemel erişkin boy kızlar için; $(\text{anne boyu} + \text{baba boyu} - 13) / 2$ erkekler için; $(\text{anne boyu} + \text{baba boyu} + 13) / 2$ formülleri ile hesaplandı.

Kızlarda 13 yaş, erkeklerde 14 yaş sonrası sekonder seks karakterlerinin gelişmemiş olmaması gecikmiş puberte olarak kabul edildi. Estradiol değeri < 12 pg/mL

olan kadınlar, testosteron değeri <20 ng/dL olan erkekler gonadal yetersizlik açısından değerlendirildi.

Düşük FT4, yüksek TSH (genellikle 10 μ U/ml'den çok daha yüksek) ve semptom varlığında klinik hipotiroidizm; normal FT4, hafif yüksek TSH (5–10 μ U/ml) ve semptom yok ise subklinik hipotiroidizm; normal FT4 değerine rağmen TSH'da belirgin yükselme (>10 μ U/ml) olması ve semptom yokluğunda ise kompanse hipotiroidi tanısı konuldu.

Kemik metabolizması için kalsiyum (Ca), fosfor (P), alkalen fosfataz (ALP), parathormon(PTH) tetkikleri değerlendirilmiştir. Düşük serum kalsiyum, yüksek serum fosfor değeri ve PTH düşüklüğü (PTH direnci olmayan durumlar haricinde) olan hastalar hipoparatiroidizm yönünden değerlendirildi. Serum 25-hidroksi vitamin D3 düzeyi için normal değerler 30- 150 ng/ml olarak kabul edildi. Olgulardaki 20 ng/ml altındaki değerler vitamin D eksikliği olarak yorumlandı. Vitamin D düzeyi 20- 30 ng/ml arasında olan vakalar vitamin D yetersizliği tanısı aldılar (77).

En az 8-10 saatlik açlık sonrası kan şekerinin 126 mg/dl ve üstü olması diyabet mellitus olarak kabul edildi. Kan şekerinin 100–125 mg/dl arasında olduğu değerlerde glukoz yükleme testi yapıldı ve oral glukoz tolerans testinin 2. saatindeki kan glukoz konsantrasyonu 140- 199 mg/ dl arasında ise bozulmuş glukoz toleransı olarak yorumlandı (78).

Osteoporoz tanısı için bakılan KMD ölçümünde DEXA yöntemi kullanıldı. Z skoru -1 ile -2 arasında ise osteopeni, $\leq$ - 2 olanlar ise osteoporoz ile uyumlu olarak değerlendirildi. Kemik mineral yoğunluğunun (KMD) ölçümü için dual energy x-ray absorptiometry (DEXA) kullanıldı. Ancak osteoporozun teşhis edilmesi sadece KMD değerlerine dayanarak değil, aynı zamanda hastanın özgeçmişi, klinik belirtileri ve laboratuvar sonuçları göz önünde bulundurularak yapılır. Çocuk hastalarda, KMD'nin değerlendirilmesi için Z skoru kullanılır. Z skoru -1 ile -2 arasındaysa osteopeni olarak kabul edilir; -2 ve altındaysa osteoporoz için gösterge olarak alınır (79).

Kadınlarda 13 yaş, erkeklerde 14 yaşından sonra sekonder seks karakterlerinin gelişmemiş olması gecikmiş puberte olarak kabul edildi. Estradiol değeri <12 pg/mL olan kadınlar, testosteron değeri <20 ng/dL olan erkekler gonadal yetersizlik açısından değerlendirildi.

Adrenal yetmezlik değerlendirmesi için bazal kortizol ve ACTH değerleri kullanıldı. Adrenal yetmezliğinin teşhisi için, temel kortizol seviyesi ve ACTH uyarım testi sonrası 30-60 dakikalık kortizol seviyeleri değerlendirilir. Tanı için en az yılda bir defa sabah kortizol düzeylerinin bakılması gerekmektedir. Kortizol <10 µgr/dl ise şüpheli adrenal yetmezlik düşünülür iken, kortizol < 3 µgr/dl ise adrenal yetmezlik tanısı desteklenmektedir (80).

Oksolojik hesaplamalar için Olcay Neyzi tarafından 2006 yılında yayınlanan Türk ocuklarında saptanmış büyüme verileri, pubertal gelişim değerlendirmeleri için ise Tanner evrelemesi kullanıldı. Kemik yaşına göre kemik mineral yoğunluğu Gökşen ve ark.'nın Türk ocuk ve adelsanlarında belirttiği verilere göre hesaplandı (81,82). IGF-I SDS, IGFBP3 SDS değerleri için ise Bereket ve ark.'nın Türk ocuk ve adelsanlarda gösterdiği veriler referans alındı (83).

3.4. İstatistik Yöntemi

İstatistiksel analiz SPSS 24.0 yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Kantitatif veriler normal dağılım gösteriyor ise ortalama ve standart sapma, normal dağılım göstermiyorsa medyan değeri kullanıldı. Parametrik varsayımlar için "Student t testi" ve parametrik olmayan varsayımlar için "Mann-Whitney-U testi" kullanıldı. İki den fazla grup değerlendirilirken "Tek Yönlü ANOVA Kruskal-Wallis" analizi kullanıldı. Kategorik veriler için "Ki-kare testi" ve "Pearson ve Spearman korelasyon analizleri" kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlı p değeri <0,05 olarak kabul edildi

3.5. Etik Kurul Onayı

Bu uzmanlık tezi alışması Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 17/05/2023 tarihinde ve 227 sayı numarasıyla onaylanmıştır.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya 24 kız ve 17 erkek olmak üzere toplam 41 hasta dahil edildi. Hastalar ferritin düzeyi 200 µg/l üzerinde ve altında olarak gruplandırılıp cinsiyet, tanı yaşı ve güncel yaş gibi demografik özelliklerine göre karşılaştırılmasında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemedi (sırasıyla p=0,539, p=0,056 ve p=0,842). Ferritin düzeylerine göre hastaların cinsiyet, tanı yaşı ve güncel yaş özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 3’de gösterilmiştir.

Tablo 3. Hastaların cinsiyet, tanı yaşı ve güncel yaş özelliklerinin ferritin düzeyi gruplarına göre karşılaştırılması

Özellikler	Ferritin Yüksek Olanlar	Ferritin Normal Olanlar	Tüm Hastalar	p değeri
Cinsiyet, n(%)				
Kız	11(45,8)	13(54,2)	24(100)	0,539**
Erkek	6(35,3)	11(64,7)	17(100)	
Tanı Yaş(yıl)*	2,29±9,47	3,53±3,01	2,85±2,6	0,056***
Güncel Yaş(yıl)*	9,47±4,20	9,50±4,87	9,49±4,55	0,842***

*Ort ± SS, **: Ki-kare Testi ***: Kruskal-Wallis Testi,

Çalışmaya alınan hastalarda yaş gruplarına göre ferritin düzeylerinin karşılaştırılması yapıldığında 1. dekattaki hastaların ortalama ferritin düzeyi 388,55±620,73 iken 2. dekattaki hastaların ortalama ferritin düzeyi 325,89±488,82 olarak tespit edildi. Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemedi (p=0,419). Ferritin düzeyi 200 µg/l’nin üzerinde olan hastaların 9(%52,9)’u 1. dekatta ve 8(%47,1)’i 2. dekatta yer almaktaydı. Ferritin düzeyi 7- 200 µg/l arasında olan hastaların 11(%45,8)’i 1. dekatta ve 13(%54,2)’ü 2. dekatta yer almaktaydı. Fakat gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,654 ve p=0,559). Hastaların yaş gruplarına göre ferritin düzeylerinin karşılaştırılması Tablo 4’de gösterilmiştir.

Tablo 4. Hastaların yaş gruplarına göre ferritin düzeylerinin karşılaştırılması

Özellikler	1.Dekat	2.Dekat	Tüm Hastalar	p değeri
Ferritin düzeyi (ng/ml)*	388,55±620,73	325,89±488,82	356,45±550,91	0,419**
Ferritin>200, n(%)	9(52,9)	8(47,1)	17(100)	0,654***
Ferritin:7-200,n(%)	11(45,8)	13(54,2)	24(100)	0,559***

*Ort ± SS, **: Kruskal-Wallis Testi,***: Kikare Testi.

Çalışmaya alınan hastalarda ferritin düzey gruplarına göre ilk hemoglobin (g/dl), son hemoglobin (g/dl), hemoglobin S(%) ve hemoglobin F(%) değerlerinin karşılaştırılması yapıldığında ferritin yüksek hastaların ortalama ilk hemoglobin (g/dl) ve son hemoglobin (g/dl) değerleri sırasıyla 7,43±1,58 ve 8,71±1,13 iken ferritin normal hastaların ortalama değerleri sırasıyla 13,49±1,13 ve 10,42±2,03 olarak tespit edildi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla p<0,001 ve p=0,009). Ferritin yüksek hastaların ortalama hemoglobin S(%) ve hemoglobin F(%) değerleri sırasıyla 59,42±13,83 ve 22,44±13,70 iken ferritin normal hastaların ortalama değerleri sırasıyla 59,03±14,27 ve 15,49±12,55 olarak tespit edildi. Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p= 0,937 ve p=0,156). Hastaların ilk hemoglobin, son hemoglobin, hemoglobin S ve hemoglobin F değerlerinin ferritin düzeyi gruplarına göre karşılaştırılması Tablo 5’de gösterilmiştir.

Tablo 5. Hastaların ilk hemoglobin, son hemoglobin, hemoglobin S ve hemoglobin F değerlerinin ferritin düzeyi gruplarına göre karşılaştırılması.

Özellikler*	Ferritin Yüksek Olanlar	Ferritin Normal Olanlar	Tüm Hastalar	p değeri**
İlk Hgb(g/dl)	7,43±1,58	13,49±1,13	10,98±1,38	<0,001
Son Hgb(g/dl)	8,71±1,13	10,42±2,03	9,71±1,90	0,009
Hgb S(%)	59,42±13,83	59,03±14,27	59,20±13,91	0,937
Hgb F(%)	22,44±13,70	15,49±12,55	18,37±13,33	0,156

*Ort ± SS, **: Kruskal-Wallis Testi, Hgb: Hemoglobin.

Çalışmaya alınan hastalarda yaş gruplarına göre boy ölçülerinin karşılaştırılması yapıldığında ferritin yüksek hastalardan 2(%4,8)’sinde kısa boy tespit edilirken ferritin normal hastalardan 3(%7,3)’ünde tespit edildi. Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı tespit edilemedi ($p=0,943$). Hastaların ferritin düzeyi gruplarına göre boy kısalığı yönünden karşılaştırılması Tablo 6’de gösterilmiştir.

Tablo 6. Hastaların ferritin düzeyi gruplarına göre boy kısalığı yönünden karşılaştırılması

Özellikler	Ferritin Yüksek Olanlar	Ferritin Normal Olanlar	Tüm Hastalar	p değeri*
Normal, n(%)	15(41,7)	21(58,3)	36(100)	0,943
Kısa Boylular, n(%)	2(40)	3(60)	5(100)	

*: Kikare Testi.

Çalışmaya alınan hastalarda ferritin düzeyi gruplarına göre kemik yoğunluğu açısından karşılaştırılması yapıldığında ferritin yüksek hastaların 10(%24,3)’unda normal kemik yoğunluğu, 4(%9,7)’ünde osteopeni ve 3(%7,3)’ünde osteoporoz tespit edilirken ferritin normal hastaların 18(%43,9)’inde normal kemik yoğunluğu, 3(%7,3)’ünde osteopeni ve 3(%7,3)’ünde osteoporoz tespit edildi. Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı tespit edilemedi (sırasıyla $p=0,273$, $p=0,355$ ve $p=0,646$). Hastaların ferritin düzeyi gruplarına göre kemik yoğunluğu yönünden karşılaştırılması Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7. Hastaların ferritin düzeyi gruplarına göre kemik yoğunluğu yönünden karşılaştırılması

Özellikler, n(%)	Ferritin Yüksek Olanlar	Ferritin Normal Olanlar	Tüm Hastalar	p değeri*
Normal Kemik Yoğunluğu	10(35,7)	18(64,3)	28(100)	0,273
Osteopeni	4(57,1)	3(42,9)	7(100)	0,355
Osteoporoz	3(50)	3(50)	6(100)	0,646

*: Kikare Testi.

Çalışmamızda hastaların ferritin düzeyi gruplarına göre puberte gelişiminin normal veya gecikme olup olmadığı karşılaştırılması yapıldığında ferritin yüksek hastaların tamamında normal puberte tespit edilmişken hiçbirinde puberte gecikmesi tespit edilmedi. Ferritin normal hastaların 20(%48,7)'sinde normal puberte tespit edilmişken 4(%9,7)'ünde puberte gecikmesi tespit edildi. Ancak gruplar ile puberte gecikmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,076$). Hastaların ferritin düzeyi gruplarına göre puberte yönünden karşılaştırılması Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Hastaların ferritin düzeyi gruplarına göre puberte yönünden karşılaştırılması

Özellikler	Ferritin Yüksek Olanlar	Ferritin Normal Olanlar	Tüm Hastalar	p değeri
Normal Puberte, n(%)	17(45,9)	20(54,1)	37(100)	0,076*
Gecikmiş Puberte, n(%)	0(0)	4(100)	4(100)	

*: Kikare Testi.

Çalışmaya alınan hastalarda ferritin düzeyi gruplarına göre hipogonadizm olup olmadığı karşılaştırılması yapıldığında ferritin yüksek gruptaki hastaların 5(%12,2)'inde hipogonadizm tespit edilirken ferritin normal gruptaki hastaların 8(%19,5)'inde hipogonadizm tespit edildi. Fakat ferritin düzeyi grupları ile hipogonadizm arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,896$). Hastaların ferritin düzeyi gruplarına göre hipogonadizm yönünden karşılaştırılması Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9: Hastaların ferritin düzeyi gruplarına göre hipogonadizm yönünden karşılaştırılması.

Özellik	Ferritin Yüksek Olanlar, n(%)	Ferritin Normal Olanlar, n(%)	Tüm Hastalar n(%)	p değeri
Hipogonadizm Var	5(38,5)	8(61,5)	13(100)	0,790*
Hipogonadizm	12(42,9)	16(57,1)	28(100)	

Yok				
------------	--	--	--	--

*: Kikare Testi.

Çalışmaya alınan hastalarda ferritin düzeyi gruplarına göre ortalama kalsiyum (Ca), fosfor (P), alkalen fosfataz (ALP), 25 OH D Vitamini, parathormon(PTH), İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1 (IGF1) düzeyleri ile ferritin düzey gruplarının karşılaştırılması yapıldığında ortalama kalsiyum ve alkalen fosfataz düzeyleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (sırasıyla $p=0,008$ ve $p=0,018$). Ancak diğerleri ile istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemedi (sırasıyla $p=0,314$, $p=0,958$, $p=0,308$, $p=0,308$). Hastaların ferritin düzeyi gruplarına göre ortalama Kalsiyum (Ca), Fosfor (P), Alkalen fosfataz (ALP), 25 OH D Vitamini, Parathormon(PTH) ve IGF1 düzeyleri açısından karşılaştırılması. Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Hastaların ferritin düzeyi gruplarına göre ortalama Kalsiyum (Ca), Fosfor (P), Alkalen fosfataz (ALP), 25 OH D Vitamini, Parathormon(PTH) ve IGF1 düzeyleri açısından karşılaştırılması.

Özellikler*	Ferritin Yüksek Olanlar	Ferritin Normal Olanlar	Tüm Hastalar	P değeri
Kalsiyum (mg/dl)	9,67±0,60	10,16±0,71	9,96±0,70	0,008**
P (mg/dl)	4,70±0,33	4,79±0,63	4,75±0,53	0,314**
ALP (IU/l)	139,48±55,05	186,05±70,27	166,74±67,76	0,018**
25 OH D Vitamini (ng/ml)	14,57±7,79	15,32±10,59	15,01±9,43	0,958**
PTH (pg/ml)	41,98±25,61	46,02±19,03	44,35±21,79	0,308**
IGF1(ng/dl)	101,95±38,97	134,10±87,98	120,77±72,90	0,308**

*Ort ± SS, **: Kruskal-Wallis Testi.

Çalışmaya alınan hastalarda ferritin düzeyi gruplarına göre D vitamini düzey gruplarının karşılaştırılması yapıldığında ferritin yüksek gruptaki hastaların 4(%9,7)'ünde D vitamin yetersizliği ve 13(%31,7)'ünde D vitamin eksikliği tespit edilirken ferritin normal gruptaki hastaların 4(%9,7)'ünde D vitamin yetersizliği ve 18(%43,9)'inde D vitamin eksikliği tespit edildi ancak gruplar arasında istatistiksel olarak

anlamli fark tespit edilemedi (sirasıyla p=0,585 ve p=0,914). Hastaların ferritin düzey gruplarının D vitamini düzeylerine göre karşılaştırılması Tablo 11’de gösterilmiştir.

Tablo 11. Hastaların ferritin düzey gruplarının D vitamini düzeylerine göre karşılaştırılması.

D vitamini Düzeyleri*	Ferritin Yüksek Olanlar	Ferritin Normal Olanlar	Tüm Hastalar	P değeri**
Normal(30-150 ng/ml)	0(0)	2(100)	2(100)	0,222
Yetersizlik(20-30 ng/ml)	4(50)	4(50)	8(100)	0,585
Eksiklik(<20 ng/ml)	13(41,9)	18(58,1)	31(100)	0,914

*: n(%), **: Kikare Testi.

Çalışmaya alınan hastalarda ferritin düzeyi gruplarına göre bozulmuş kan şekeri ve diyabetes mellitus olanlara göre karşılaştırılması yapıldığında ferritin yüksek gruptaki hastaların 5(%12,1)’inde bozulmuş kan şekeri tespit edilirken ferritin normal gruptaki hastaların 2(%4,8)’sinde bozulmuş kan şekeri tespit edildi. Ancak normal ve bozulmuş kan şekeri olanlar ile ferritin düzey grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,93). Hastaların ferritin düzey gruplarına göre bozulmuş açlık kan şekeri açısından karşılaştırılması Tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 12. Hastaların ferritin düzey gruplarına göre bozulmuş kan şekeri ve diyabetes mellitus olanlara göre karşılaştırılması.

Özellik, n(%)	Ferritin Yüksek Olanlar	Ferritin Normal Olanlar	Tüm Hastalar	p değeri*
Normal(60-100 mg/dl)	15(44,1)	19(55,8)	34(100)	0,688
Bozulmuş Açlık Kan Şekeri(100-125 mg/dl)	5(71,4)	2(28,6)	7(100)	0,447

*: Kikare Testi.

Bu çalışmada ferritin düzey gruplarına göre hastalarda hipotiroidi olup olmamasına göre incelendiğinde ferritin yüksek gruptaki hastaların 2 (%4,8)'sinde subklinik hipotiroidi tespit edilirken ferritin normal gruptaki hastaların 3 (%7,3)'ünde subklinik hipotiroidi tespit edildi. Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemedi ($p=0,943$). Hastaların ferritin düzey gruplarına göre subklinik hipotiroidi açısından karşılaştırılması Tablo 13'de gösterilmiştir.

Tablo 13. Hastaların ferritin düzey gruplarına göre subklinik hipotiroidi açısından karşılaştırılması.

Özellikler, n(%)	Ferritin Yüksek Olanlar	Ferritin Normal Olanlar	Tüm Hastalar	p değeri*
Hipotiroidi olmayanlar	15(41,7)	21(58,3)	36(100)	0,943
Subklinik hipotiroidi	2 (40)	3(60)	5(100)	

*: Kikare Testi.

Çalışmaya alınan hastaların ferritin düzey gruplarına göre ortalama ACTH(pg/ml) ve kortizol(mg/dl) düzeylerinin karşılaştırılması yapıldığında ferritin yüksek hastaların ortalama ACTH ve kortizol düzeyleri sırasıyla $28,50\pm13,12$ ve $9,46\pm4,01$ iken ferritin normal hastaların ortalama ACTH ve kortizol düzeyleri sırasıyla $25,21\pm10,06$ ve $8,43\pm2,89$ olarak tespit edildi. Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,427$ ve $p=0,475$). Hastaların ferritin düzey gruplarına göre ortalama ACTH ve Kortizol düzeylerinin karşılaştırılması Tablo 14'de gösterilmiştir.

Tablo 14. Hastaların ferritin düzey gruplarına göre ortalama ACTH ve Kortizol düzeylerinin karşılaştırılması.

Özellikler, n(%)	Ferritin Yüksek Olanlar	Ferritin Normal Olanlar	Tüm Hastalar	p değeri
ACTH (pg/ml)*	$28,50\pm13,12$	$25,21\pm10,06$	$26,57\pm11,39$	0,427**
Kortizol(mg/dl)*	$9,46\pm4,01$	$8,43\pm2,89$	$8,86\pm3,39$	0,475**

*Ort $\pm$ SS, **: Kruskal-Wallis Testi.

Bu çalışmada ferritin düzey gruplarına göre hastalarda adrenal yetmezlik olup olmadığı, şüpheli adrenal yetmezlik ve adrenal yetmezlik açısından incelendiğinde ferritin yüksek gruptaki hastaların 14(%34,1)'ünde adrenal yetmezlik olmadığı, 3(%7,3)'ünde şüpheli adrenal yetmezlik tespit edilirken ferritin normal gruptaki hastaların hastaların 22 (%53,7)'sinde adrenal yetmezlik olmadığı, 2 (%4,9)'sinde şüpheli adrenal yetmezlik tespit edildi. Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemedi (sırasıyla $p=0,607$, $p=0,540$ ve $p=0,802$). Hastaların ferritin düzey gruplarına göre adrenal yetmezlik açısından karşılaştırılması Tablo 15'de gösterilmiştir.

Tablo 15. Hastaların ferritin düzey gruplarına göre hastalarda adrenal yetmezlik olup olmadığı, şüpheli adrenal yetmezlik ve adrenal yetmezlik açısından karşılaştırılması.

Özellikler, n(%)	Ferritin Yüksek Olanlar	Ferritin Normal Olanlar	Tüm Hastalar	p değeri*
Adrenal yetmezlik olmayanlar	14(38,9)	22(61,1)	36(100)	0,607
Şüpheli Adrenal yetmezlik	3(60)	2(40)	5(100)	0,540

*: Kikare Testi.

Bu çalışmada tedavide hidroksiüre kullanımı olup olmaması ile gelişen endokrin komplikasyonların karşılaştırılması yapıldığında hidroksiüre kullananlarda en sık görülen ilk üç endokrin komplikasyon sırasıyla 21 (%51,2)'inde Vitamin D Eksikliği, 13 (%31,7)'sında hipogonadizm ve 8 (%19,5)'inde Vitamin D yetersizliği tespit edilirken hidroksiüre kullanmayanlarda ise 10 (%24,3)'unda Vitamin D Eksikliği, 2 (%4,9)'sinde şüpheli adrenal yetmezlik ve 2 (%4,9)'inde bozulmuş açlık kan şekeri tespit edildi. Ancak hidroksiüre kullanımı ile gelişen endokrin komplikasyonlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemedi ($p>0,05$). Hastaların hidroksiüre kullanımlarına göre gelişen endokrin komplikasyonların karşılaştırılması Tablo 16'da gösterilmiştir.

Tablo 16. Hastaların hidroksiüre kullanımlarına göre gelişen endokrin komplikasyonların karşılaştırılması.

Özellikler, n(%)	Hidroksiüre Kullananlar	Hidroksiüre Kullanmayanlar	Tüm Hastalar	p değeri*
Bozulmuş kan şekeri	5(71,4)	2(28,6)	7(100)	0,594
Subklinik Hipotiroidi	3(50)	2(50)	5(100)	0,768
Hipogonadizm	11(84,6)	2(15,4)	13(100)	0,084
Şüpheli Adrenal yetmezlik	3(60)	2(40)	5(100)	0,228
Vitamin D Yetersizliği	6(75)	2(25)	8(100)	0,543
Vitamin D Eksikliği	21(67,7)	10(32,3)	31(100)	0,653
Kısa Boy	5(100)	0(0)	5(100)	0,086
Puberte Gecikme	2(50)	2(50)	4(100)	0,482
Osteoporoz	4(66,7)	2(33,3)	6(100)	0,540
Osteopeni	4(66,7)	2(33,3)	6(100)	0,964

*: Kikare Testi.

Çalışmaya alınan hastaların tamamında en az bir endokrin komplikasyon geliştiği tespit edilmiştir. Endokrin komplikasyon saptanan hastaların yaş, cinsiyet ve endokrin komplikasyonlarının dağılımı Tablo 17’de verilmiştir.

Tablo 17. Endokrin komplikasyon saptanan hastaların yaş, cinsiyet ve endokrin komplikasyonlarının dağılımı

Hasta No	Yaş (yıl)	Cinsiyet	Endokrin Komplikasyon
1	2	Erkek	Şüpheli Adrenal yetersizliği
2	2	Kız	Osteoporoz
3	7	Erkek	Bozulmuş Açlık Kan Şekeri, D vitamini eksikliği, Osteoporoz Hipogonadizm,
4	9	Erkek	D vitamini eksikliği, Osteoporoz
5	5	Erkek	D vitamini eksikliği, Osteoporoz

6	13	Kız	Hipogonadizm, D vitamini eksikliği, Kısa Boy, Osteoporoz
7	10	Kız	D vitamini yetersizliği, Osteoporoz
8	11	Kız	Bozulmuş Açlık Kan Şekeri, Hipotiroidi, D vitamini eksikliği,
9	11	Erkek	Bozulmuş Açlık Kan Şekeri, D vitamini eksikliği
10	2	Erkek	Bozulmuş Açlık Kan Şekeri, D vitamini eksikliği
11	12	Erkek	Bozulmuş Açlık Kan Şekeri, D vitamini yetersizliği
12	4	Erkek	Bozulmuş Açlık Kan Şekeri, D vitamini eksikliği,
13	16	Kız	Bozulmuş Açlık Kan Şekeri, Şüpheli Adrenal Yetmezlik, D vitamini eksikliği, Kısa Boy
14	3	Kız	D vitamini eksikliği, Hipotiroidi
15	5	Kız	D vitamini eksikliği, Hipotiroidi
16	6	Erkek	D vitamini eksikliği, Kısa Boy
17	14	Erkek	D vitamini eksikliği, Gecikmiş Puberte
18	8	Kız	D vitamini eksikliği,
19	6	Kız	Şüpheli Adrenal Yetmezlik, D vitamini eksikliği,
20	10	Kız	D vitamini eksikliği,
21	8	Erkek	D vitamini yetersizliği,
22	10	Erkek	Şüpheli Adrenal Yetmezlik, D vitamini eksikliği,
23	13	Kız	D vitamini eksikliği, Kısa Boy, Gecikmiş Puberte, Osteopeni.
24	10	Kız	D vitamini eksikliği, Osteopeni
25	12	Kız	D vitamini eksikliği, Osteopeni
26	11	Kız	D vitamini eksikliği
27	2	Kız	D vitamini yetersizliği
28	8	Erkek	D vitamini yetersizliği
29	14	Kız	Şüpheli Adrenal Yetmezlik, D vitamini yetersizliği, Kısa Boy, Osteopeni, Hipogonadizm
30	16	Kız	D vitamini eksikliği, Hipogonadizm

31	9	Kız	D vitamini eksikliği, Hipogonadizm
32	9	Erkek	D vitamini eksikliği, Hipogonadizm
33	6	Kız	D vitamini yetersizliği, Hipogonadizm
34	17	Erkek	D vitamini eksikliği, Gecikmiş Puberte, Hipogonadizm
35	14	Kız	D vitamini eksikliği, Osteopeni, Hipogonadizm
36	17	Kız	D vitamini eksikliği, Hipogonadizm
37	16	Kız	D vitamini yetersizliği, Hipogonadizm
38	8	Kız	Hipotiroidi, D vitamini eksikliği
39	13	Kız	Hipotiroidi, D vitamini eksikliği, Osteopeni, Hipogonadizm
40	8	Kız	D vitamini eksikliği, Osteopeni
41	15	Erkek	Hipogonadizm, D vitamini eksikliği, Gecikmiş Puberte

Çalışmaya alınan hastalarda toplam 91 endokrin komplikasyon tespit edilmiştir. En fazla tespit edilen endokrin komplikasyonlar D vitamini eksikliği (%34), hipogonadizm (%14,3) ve D vitamini yetersizliği (%8,8) olduğu tespit edildi. Hastalarda tespit edilen endokrin komplikasyonlar ve yüzdelik oranları Tablo 18’de verilmiştir.

Tablo 18. Hastalarda tespit edilen endokrin komplikasyonlar ve yüzdelik oranları.

Endokrin Komplikasyonlar	n(%)
D vitamini eksikliği	31(34)
Hipogonadizm	13(14,3)
D vitamini yetersizliği	8(8,8)
Bozulmuş Açlık Kan Şekeri	7(7,7)
Osteopeni	7(7,7)
Osteoporoz	6(6,6)
Boy Kısaldığı	5(5,5)

Hipotiroidi	5(5,5)
Şüpheli Adrenal Yetmezlik	5(5,5)
Gecikmiş Puberte	4(4,4)



5.TARTIŞMA

Orak hücreli anemi tanılı çocuklarda son yıllarda, hayatta kalma süresi, daha erken tanı ve kaliteli bakım sayesinde artmıştır. Bunun sonucunda, OHA popülasyonunda uzun vadeli komplikasyonların, özellikle metabolik ve endokrin bozuklukların görülme sıklığı artmaktadır ve bu durum, bu hastalıkları düzgün bir şekilde tedavi etmek, prognozu iyileştirmek ve yaşam kalitesini artırmak açısından ana bir endişe kaynağı haline gelmiştir (5). Endokrin komplikasyonlar, OHA gibi hematolojik hastalıklarda sıkça karşılaşılan bir durumdur ve genellikle erken yaşlarda ortaya çıkar. OHA'li hastalarda endokrin organlardaki fizyopatolojisi henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak tekrarlayan ve sık transfüzyonlara bağlı demir depolaması veya vazo-oklüzyon krizleri sırasında oluşan iskemi ve inflamatuvar mediatörler endokrin komplikasyonların sebebi olarak öne sürülmektedir (1,71,72).

Bu tez çalışması ile Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalında orak hücreli anemi tanısı ile takip edilen ve tedavileri devam eden hastaların tedavileri sırasında gelişen endokrin komplikasyonların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Literatürde, OHA tanılı bireylerde endokrin komplikasyonların toplam insidansını anlamak gerçekten zordur çünkü yayınlanan çalışmalar genellikle tek bir endokrin bozukluğu değerlendirilmiştir. Özellikle, büyüme geriliği ve gecikmiş ergenlik, OHA tanılı pediatrik hastalar arasında en sık görülen endokrin komplikasyonlar arasında yer alır (71,72). İtalya'da yapılmış bir çalışmada, pediatrik OHA popülasyonunda endokrin komplikasyonlar ve metabolik bozuklukların prevalansının %92 olduğu ve bunlar arasında D vitamini yetersizliği veya eksikliği, insülin direnci ve daha az ölçüde büyüme hormonu eksikliği, subklinik hipotiroidizm ve hipogonadizm yer aldığı bildirilmiştir (5). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise incelenen hastaların %50'sinde endokrin komplikasyon tespit edildiği ve en sık karşılaşılan endokrin komplikasyonun büyüme geriliği olmak üzere başlıca D vitamini yetersizliği/eksikliği ve daha az ölçüde osteopeni, hipoplazi/testiküler atrofi, hipogonadizm, hipotiroidizm ve insülin direnci olduğu bildirilmiştir (84). Çalışmamızda incelenen hastaların tamamında en az bir endokrin komplikasyon tespit edilmiştir. En sık tespit edilen ilk üç endokrin komplikasyon arasında 31 hastada D vitamini eksikliği, 13 hastada hipogonadizm ve 8 hastada D vitamini yetersizliği yer almaktaydı. Bizim

çalışmamızda endokrin komplikasyonların prevalansı daha yüksekti, ancak dikkate alınması gereken önemli bir husus hastaların sosyo-ekonomik koşullarının antropometrik, endokrin ve metabolik parametreleri etkileyebileceğini düşünüyoruz.

Orak hücreli anemi tanılı çocukların, sağlıklı bireylere kıyasla daha kötü büyüme gösterdiği kanıtlanmıştır (85). OHA tanılı hastaların yaklaşık üçte ikisinin, bir veya daha fazla büyüme parametresinde (boy, kilo ve BMI) düşüş olduğu ve büyüme geriliği insidansının takip süresince %38'e ulaşabildiği bildirilmiştir (86). Yapılan bir çalışmada, 102 OHA tanılı hastaların %54'ünde boyun -2 SD altında olduğu rapor edilmiştir (85). Başka bir çalışmada ise, 76 OHA'li hastanın %24'ünde büyüme geriliği olduğu bildirilmiştir (86). Bir diğer çalışmada ise incelenen hastalarda, boy <-2SD olarak kabul edildiğinde büyüme değişikliklerinin prevalansı yaklaşık %3,8 ve BMI-SDS <-2SD olarak kabul edildiğinde %9,6 olduğu bildirilmiştir (5). Ülkemizde yapılan bir çalışmada Türk çocukları standartlarına göre vücut ölçümleri değerlendirildiğinde, 12 hastada (%24) kilo ve boy değerleri -2 SD altında, 4 hastada (%8) ise kötü beslenme saptanmıştır (84). Çalışmamızda ise 5(%12,1) hastada boy kısalığı tespit edildi. OHA tanılı hastalarda büyüme gecikmesinin altında yatan mekanizma çok karmaşıktır ve muhtemelen hematolojik ve kardiyovasküler durum, sosyo-ekonomik faktörler, endokrin fonksiyon, metabolik fonksiyon ve beslenme durumu gibi birçok değişken tarafından etkilenmektedir. Çalışmalardaki farklı oranların beslenme bozuklukları, kronik inflamatuvar durumlar, kemik iliğinde hipermetabolizma ve hipogonadizm gibi faktörlere bağlı olabileceğini düşünüyoruz.

D vitamini metabolizması, deri, bağırsaklar, karaciğer, böbrek ve paratiroidin dahil olduğu karmaşık bir mekanizması vardır (1). OHA tanılı çocuk ve ergenlerde vitamin D eksikliği, kronik hastalık nedeniyle hareketsiz yaşam tarzı, kronik inflamasyon ve hipermetabolik durumun yanı sıra malnütrisyon ve yetersiz beslenme gibi nedenlerden kaynaklanabilir (71,72,87). Yapılan bir çalışmada kemik mineral yoğunluğu değerlendirilen 44 hastadan 10'unda (%22,7) osteopeni ve 1'inde (%2,2) osteoporoz saptanmıştır (88). OHA tanılı çocuk hastalarda kemik oluşum belirteçleri sağlıklı çocuklara kıyasla yüksekken, kemik rezorpsiyonu azalmıştır (89). OHA'de osteopeni için ek mekanizmalar ve risk faktörleri arasında gecikmiş ergenlik ve tepe kemik kütlesi birikiminin düşüklüğü, tekrarlayan orak hücre krizleriyle oluşan kemik mikroinfarktlar, immobilizasyonla ilişkili kronik hastalık ve kalsiyum, vitamin D ve

diğer besin eksiklikleri bulunmaktadır (90,91). Yapılan bir çalışmada, osteopeni ve/veya osteoporozu olan hastaların ortalama günlük vitamin D ve kalsiyum alımları, kemik mineralizasyon bozukluğu olmayan hastalardan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu bildirilmiştir (sırasıyla $p=0,032$ ve $p=0,043$) (84). Çalışmamızda kemik mineral yoğunluğuna göre 7(%17,1) hastada osteopeni ve 6(%14,6) hastada osteoporoz tespit edildi. Hastalarımızda osteopeni/osteoporoz gelişiminden en olası sorumlu faktörün vitamin D alım bozukluğu olduğunu düşünmekteyiz.

Yapılan bir çalışmada, OHA tanılı çocukların %65'inin D vitamini seviyelerinin sağlıklı çocuklardan daha düşük olduğu bulunmuştur (92). Başka bir çalışmada, OHA tanılı hastalarının %96'sının D vitamini seviyelerinin 10 ile 20 ng/ml arasında olduğu, şiddetli D vitamini eksikliğinin (<10 ng/ml) bireylerin %64'ünde bulunduğu ve yaş ile akciğer fonksiyonunda azalma ile ilişkilendirildiği, fakat ağrı ve/veya akut akciğer sendromu epizodları ile ilişkilendirilmediği bildirilmiştir (93). İspanya'da OHA tanılı 78 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada, çocukların %80'ine yakınının ve %56,4'ünün sırasıyla D vitamini seviyelerinin <30 ng/ml ve <20 ng/ml olduğu bildirilmiştir (94). İtalya'da yapılan başka bir çalışmada ise OHA tanılı hastalarda, %63,5 oranında D vitamini yetersizliği ve %21,2 oranında ise D vitamini eksikliği olduğu tespit edilmiştir (5). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, OHA tanılı çocuk ve ergenlerde vitamin D eksikliği %43,8 oranında tespit edilmiştir (84). Çalışmamızda 8(%19,5) hastada D vitamini yetersizliği ve 31(%75,6) hastada ise D vitamini eksikliği olduğu tespit edildi. Çalışmamız da OHA tanılı hastalarda D vitamini eksikliği normal çocuklara göre daha sık olduğundan hasta takibinde D vitamini değerlendirilmesinin önemli olduğunu desteklemektedir.

Yapılan bir çalışmada yüksek PTH seviyesinin vitamin D eksikliğinin dolaylı bir göstergesi olduğunu gösteren önemli bir bulgu olabileceği ve bununla birlikte, düşük kalsiyum alımı, bazen vitamin D düzeyi yeterli olan hastalarda bile serum PTH seviyelerini etkileyebileceği bildirilmiştir (95). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, hastaların %18,4'ünde ($n=7/38$) PTH seviyesinin yüksek olduğu ve vitamin D eksik ve yetersiz gruplarındaki serum PTH seviyelerinin, vitamin D yeterli gruplarındaki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu ancak PTH seviyeleri ile günlük kalsiyum alımı arasında bir ilişki bulunmadığı bildirilmiştir (84). Çalışmamızda tüm hastaların ortalama PTH düzeyi $44,35 \pm 21,79$ pg/ml idi ve normal

sınırlar dışında hasta bulunmamaktaydı. Bu konuda kesin sonuç çıkarmak için daha geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kanada, Amerika Birleşik Devletleri ve Birleşik Krallık'ta 5 yıllık prospektif bir çalışma olan Demir Yükleme Çok Merkezli Çalışması'nda, OHA tanılı hastaların %2'sinde diabetes mellitus görüldüğü bildirilmiştir. Lojistik regresyon analizinde, diabetes mellitusun en güçlü prediktörü, hastaların transfüzyon almaya başladıkları süre olmuştur. Tanı (örneğin OHA ve talasemi) ve serum ferritin seviyeleri modelde düzeltilmiş olduktan sonra, kronik transfüzyonun süresi ve yaş başlangıcı önemli kalmıştır. Analiz, OHA tanılı hastalarda transfüze edilen her 10 yıllık süre için, diabetes mellitusun 2,5 kat daha fazla görülme riski olduğunu ortaya koymuştur (3). Literatürde OHA tanılı hastalarda insülin direnci olduğuna dair kanıtlar vardır (71,84). Yapılan bir çalışmada OHA tanılı hastaların HOMA indeksine göre %11,5'i oranında insülin direnci olduğu bildirilmiştir (5). Ülkemizde yapılan bir çalışmada oral glukoz tolerans testi ile değerlendirilen hastalardan hiçbirisinde diabetes veya glukoz intoleransı saptanmamış olmasına rağmen, 3 (%6) hastada açlık insülin direnci olduğu, insülin direnci olan 3 hastanın BMI değerlerinin %85'in üzerinde olduğu ve normal kilolu hastalarda insülin direnci gözlenmediği bildirilmiştir (84). Çalışmamızda 7 (%17,1) hastada bozulmuş açlık kan şekeri tespit edilmiştir. Bu komplikasyonun nedenleri konusunda şu anda bir anlaşma yoktur ve bu konu ile ilgili daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

OHA tanılı hastalarda hipogonadizmin etiyolojisi henüz tam olarak anlaşılmamıştır: bazı vakalarda, primer gonadal yetmezlik, kronik anemi, hipotalamik ve/veya hipofiz disfonksiyonu, çinko eksikliği, konstitüsyonel pubertal gerilik ve lokal vazo-oklüzif krizlerle ilişkili kronik doku hasarından kaynaklanan yapısal anomalilerle ilişkili olabilir (71,72,96). Yapılan bir çalışmada HbSS genotip grubunda bir hipergonadotropik hipogonadizm ve bir over yetmezliği vakası bulunduğu ve erkeklerdeki Hb seviyeleri ile testosteron ortalama değerleri arasında doğrudan bir korelasyon olduğu bildirilmiştir (5). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, 4(%8) hastada klinik görünümle birlikte LH-RH testi ile hipogonadizm teşhis edildiği ve bu hipogonadal 4 hastanın üçü (%75) hipergonadotropik hipogonadizme sahip olduğu (2 kadın ve 1 erkek), bir kadın hastada ise hipogonadotropik hipogonadizm olduğu bildirilmiştir (84). Çalışmamızda 13(%31,7) hastada hipogonadizm olduğu tespit edildi.

Çalışmamızda tedavide hidroksi üre kullanılan ve kullanılmayan hastaların karşılaştırılması yapıldığında hidoksiüre kullanılan hastalarda 11(%26,8) hastada hipogonadizm tespit edilmişken kullanmayanlarda 2(%4,9) hastada hipogonadizm tespit edildi. Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı($p=0,084$). Hipogonadizm tespit edilen hastalar pediatrik endokrin bölümü tarafından ileri inceleme yapılması amacıyla takibe alındı. OHA tanılı hastalarda üreme fonksiyonlarında belirgin etkilenme olabileceği için hastaların klinik takipleri yapılırken pubertal durumlarının da pediatrik endokrin bölümüyle birlikte değerlendirilmesi oldukça önemlidir.

Orak hücreli anemi tanılı hastalarda tiroid değerlendirme raporları tutarsız olmuştur. Bazı çalışmalarda OHA'li hastalarda anormal tiroid fonksiyon testleri bildirilmiştir (3,97). OHA'de tiroid disfonksiyonu etiyolojisi net değildir; ancak etkilenen çoğu hastada şiddetli demir yüklenmesi ile uyumlu olarak çoklu transfüzyonlar aldıkları bazı hastaların otopsi raporlarında tiroid bezinde önemli demir birikimi gözlenmesi sebebiyle primer tiroid yetmezliğinin etiyolojisinin transfüzyonel hemosideroz ve sonrasında tiroid bezinde meydana gelen hücresel zarar olarak düşünülmüştür (71). Yapılan bir çalışmada değerlendirilen 3 hastada (%7,3) hipotiroidizm tespit edildiği bildirilmiştir (84). Çalışmamızda ferritin yüksek olan 2(%4,8) hastada subklinik hipotiroidi ve ferritin normal olan grupta 3 hastada subklinik hipotiroidi tespit edildi. Ancak gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamadı($p=0,943$)

Çocuklarda ve ergenlerde gecikmiş büyüme ve ergenlik orak hücreli aneminin daha önce bildirilen endokrin komplikasyonları arasındadır (98,99). Kızlarda meme gelişimi ve menarşta gecikme görülmektedir (100,101). Erişkinlikte, infertilite, ilk gebelikte gecikme, düşük yapma ve erken doğum oranlarının yüksek olması yaygındır (102). Jamaika'da yapılan bir çalışmada, kızlarda menarş yaşı, OHA tanılı hastalarda 2,4 yıl geciktiği bildirilmiştir (103). Erkeklerde de cinsel gelişim 16 yaşından sonra başlamaktadır. Hipogonadal hastalar eunuchoid habitus, sekonder cinsiyet özelliklerinde azalma veya yokluk, küçük testis hacmi ve infertiliteye yatkınlık dahil seminal bozukluklarla kendini gösterir (71,104,105). Gecikmiş ergenlik ve hipogonadizm, sıklığına rağmen tanımlanmış bir etiyolojiye sahip değildir (71). Primer gonadal yetmezlik, hipotalamik-hipofiz disfonksiyonları ve hatta çinko eksikliği hipogonadizme neden olabilir (104,106). FSH (folikül uyarıcı hormon) ve LH (luteinleştirici hormon)

seviyeleri deęiřkendir (71,104). Erkek cinsiyette, dūřuk serum testosteron, DHT (dihidrotestosteron) ve androstenedion seviyeleri, GnRH (gonadotropin serbestleřtirici hormon) ile uyarımdan önce ve sonra yūksek LH ve FSH seviyeleri primer hipogonadizmi dūřūndūrūr (102,107). Koryonik gonadotropin ile uyarımdan sonra azalan testosteron seviyeleri, SS hemoglobın tařıyıcısı olan erkeklerde gonadal hipofonksiyonu doęrular (107). Yapılan bir çalıřmada, erken ergenlięin deęiřiklikleri (Tanner evre 2) OHA tanılı bireylerde daha geç ortaya çıktıęı bildirilmiřtir (108). Dięer bir çalıřmada, hem erkekler hem de kadınlar için cinsel olgunlařma kontrol grubunun önemli ölçūde gerisinde kaldıęı bildirilmiřtir (109). Çalıřmamızda ferritin yūksek olan hasta grubunda pubertal gecikme bulunmazken ferritin normal olan grupta 4 hastada pubertal gecikme tespit edildi. Ancak gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamadı($p=0,943$). OHA tanılı hastaların pubertal geliřimi dikkatli bir řekilde takip edilerek uygun ve erken mūdahaleler ile istenmeyen sonuçların önūne geçilebileceęini dūřūnūyoruz.

Çeřitli alıřmalar, prepubertal dōnemde IGF-1 (insūlin benzeri būyūme faktōrū) ve IGFBP-3 (insūlin benzeri būyūme faktōrū baęlayıcı protein 3) hepatik sentezinde bir dūřūř gōsterdięini ortaya koymuřtur (5,110,111). Yapılan bir çalıřmada OHA tanılı hastalarda IGF-1 ve IGFBP-3 serum dūzeylerinin yařa gōre normal aralıęın altında bulunduęunu ve IGF-1 serum dūzeyleri ile būyūme hızı arasında pozitif bir korelasyon olduęu bildirilmiřtir (111). OHA tanılı çocuklar, būyūme gecikmesi olan çocuklara kıyasla önemli ölçūde azalmıř IGF-1 konsantrasyonlarına sahiptir. IGF-1'in zayıf sentezi, aksın primer bir bozukluęuna baęlı olabilir, ancak aynı zamanda bu hastaların yetersiz beslenmesi ve hipermetabolik durumlarından da kaynaklanabilir (112). Bununla birlikte bazı durumlarda, vaso-oklūzif krizler sırasında hipofiz damarlarına verilen hasar nedeniyle gerçek bir būyūme hormonu(GH) eksiklięi durumu vardır (113,114). Yapılan bir çalıřmada, hem IGF-1 hem de IGFBP-3'ūn ortalama deęerlerinin HbSS genotipine sahip bireylerde, HbSC genotipine sahip bireylere gōre daha dūřuk olduęu ve hastaların %3,8'inde būyūme hormonu eksiklięi olduęu bildirilmiřtir (5). Çalıřmamızda ortalama IGF1(ng/dl) dūzeyi ferritin yūksek olan hasta grubunda $101,95 \pm 38,97$ ng/dl iken ferritin normal olan hasta grubunda $134,10 \pm 87,98$ ng/dl idi. Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı iliřki bulunamadı($p=0,308$). Bu veriler, hastalıęın klinik řiddeti, vaso-oklūzif krizlerin sayısı ve kronik hemoliz ile OHA tanılı hastalarda GH-IGF-1-IGFBP-3 aksının olumsuz etkilenebileceęini desteklemektedir.

Orak hücreli anemi tanılı hastalarda adrenal disfonksiyon sıklığı nadir olmakla birlikte, adrenal bezlerdeki kanama ve/veya tromboembolizmden kaynaklanır. Demir birikimine bağlı hipotalamus-hipofiz-adrenal ekseninde değişiklikler oluşabilir (71). Adrenal lezyonlarda, sabah serum kortizol düzeyi sadece adrenal hasarın ilerlemesiyle düşük hale gelir. Dolayısıyla, en erken bozulmalar ancak kortikotropin (ACTH) testi ile tespit edilebilir (114). Bu nedenle, hafif hipoadrenalizm gösteren orak hücre hastalığı hastaları asemptomatik olabilir ve sadece stres durumlarında adrenal yetmezlik geliştirebilirler (71). Bazı çalışmalarda, OHA tanılı hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla serum kortizol düzeylerinde düşüş olduğu bildirilmiştir (72,102,115). Çalışmamızda ferritin yüksek olan hasta grubunda 3 hastada şüpheli adrenal yetmezlik varken ferritin normal olan hasta grubunda 2 hastada şüpheli adrenal yetmezlik tespit edildi. Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı (sırasıyla $p=0,540$ ve $p=0,802$). Bu endokrin bozuklukların tedavisi, hormonal eksikliklerin spesifik olarak yerine konulması, aneminin tedavisi, enerji harcanmasının azaltılması ve beslenme ihtiyaçlarının yeniden sağlanması ile mümkün olabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Bu çalışmaya 24 kız ve 17 erkek olmak üzere toplam 41 hasta dahil edildi. Hastalar Ferritin düzeyi 200 $\mu\text{g/l}$ üzerinde ve altında olarak gruplandırılıp cinsiyet, tanı yaşı ve güncel yaş gibi demografik özelliklerine göre karşılaştırılmasında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemedi (sırasıyla $p=0,539$, $p=0,056$ ve $p=0,842$).
2. Çalışmaya alınan hastalarda yaş gruplarına göre ferritin düzeylerinin karşılaştırılması yapıldığında 1. dekattaki hastaların ortalama ferritin düzeyi $388,55 \pm 620,73$ iken 2. dekattaki hastaların ortalama ferritin düzeyi $325,89 \pm 488,82$ olarak tespit edildi. Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,419$).
3. Çalışmaya alınan hastalarda ferritin düzey gruplarına göre ilk hemoglobin (g/dl), son hemoglobin (g/dl), hemoglobin S(%) ve hemoglobin F(%) değerlerinin karşılaştırılması yapıldığında ferritin yüksek hastaların ortalama ilk hemoglobin (g/dl) ve son hemoglobin (g/dl) değerleri sırasıyla $7,43 \pm 1,58$ ve $8,71 \pm 1,13$ iken ferritin normal hastaların ortalama değerleri sırasıyla $13,49 \pm 1,13$ ve $10,42 \pm 2,03$ olarak tespit edildi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla $p<0,001$ ve $p=0,009$).
4. Çalışmaya alınan hastalarda ferritin düzeyi gruplarına göre kemik yoğunluğu açısından karşılaştırılması yapıldığında ferritin yüksek hastaların 10(%24,3)'ünde normal kemik yoğunluğu, 4(%9,7)'ünde osteopeni ve 3(%7,3)'ünde osteoporoz tespit edilirken ferritin normal hastaların 18(%43,9)'inde normal kemik yoğunluğu, 3(%7,3)'ünde osteopeni ve 3(%7,3)'ünde osteoporoz tespit edildi. Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,273$, $p=0,355$ ve $p=0,646$).
5. Çalışmamızda hastaların ferritin düzeyi gruplarına göre puberte gelişiminin normal ve ya gecikme olup olmadığı karşılaştırılması yapıldığında ferritin yüksek hastaların tamamında normal puberte tespit edilmişken hiçbirinde puberte gecikmesi tespit edilmedi. Ferritin normal hastaların 20(%48,7)'sinde normal puberte tespit edilmişken 4(%9,7)'ünde puberte gecikmesi tespit edildi. Ancak gruplar ile puberte gecikmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,076$).

6. Çalışmaya alınan hastalarda ferritin düzeyi gruplarına göre D vitamini düzey gruplarının karşılaştırılması yapıldığında ferritin yüksek gruptaki hastaların 4(%9,7)'ünde D vitamin yetersizliği ve 13 (%31,7)'ünde D vitamin eksikliği tespit edilirken ferritin normal gruptaki hastaların 4(%9,7)'ünde D vitamin yetersizliği ve 18 (%43,9)'inde D vitamin eksikliği tespit edildi ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemedi (sırasıyla $p=0,585$ ve $p=0,914$).
7. Çalışmaya alınan hastalarda ferritin düzeyi gruplarına göre bozulmuş kan şekeri ve diyabetes mellitus olanlara göre karşılaştırılması yapıldığında ferritin yüksek gruptaki hastaların 5 (%12,2)'inde bozulmuş açlık kan şekeri tespit edilirken ferritin normal gruptaki hastaların 2 (%4,9)'sinde bozulmuş kan şekeri tespit edildi. Ancak normal ve bozulmuş kan şekeri olanlar ile ferritin düzey grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,93$).
8. Bu çalışmada ferritin düzey gruplarına göre hastalarda hipotiroidi olup olmamasına göre incelendiğinde ferritin yüksek gruptaki hastaların 2 (%4,8)'sinde subklinik hipotiroidi tespit edilirken ferritin normal gruptaki hastaların 3 (%7,3)'ünde subklinik hipotiroidi tespit edildi. Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemedi ($p=0,943$).
9. Çalışmaya alınan hastaların ferritin düzey gruplarına göre hastalarda adrenal yetmezlik olup olmadığı, şüpheli adrenal yetmezlik ve adrenal yetmezlik açısından incelendiğinde ferritin yüksek gruptaki hastaların 14 (%34,1)'ünde adrenal yetmezlik olmadığı, 3 (%7,3)'ünde şüpheli adrenal yetmezlik tespit edilirken ferritin normal gruptaki hastaların hastaların 22 (%53,7)'sinde adrenal yetmezlik olmadığı, 2 (%4,9)'sinde şüpheli adrenal yetmezlik tespit edildi. Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemedi (sırasıyla $p=0,607$, $p=0,540$ ve $p=0,802$).
10. Bu çalışmada tedavide hidroksiüre kullanımı olup olmaması ile gelişen endokrin komplikasyonların karşılaştırılması yapıldığında hidroksiüre kullananlarda en sık görülen ilk üç endokrin komplikasyon sırasıyla 21 (%51,2)'inde Vitamin D Eksikliği, 11 (%26,9)'inde hipogonadizm ve 5 (%12,2)'inde bozulmuş açlık kan şekeri tespit edilirken hidroksiüre kullanmayanlarda ise 10 (%24,4)'unda Vitamin D Eksikliği, 2 (%4,9)'sinde bozulmuş açlık kan şekeri ve 2 (%4,9)'sinde şüpheli adrenal yetmezlik tespit. Ancak hidroksiüre kullanımı ile

gelişen endokrin komplikasyonlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemedi ($p>0,05$).

11. Çalışmaya alınan hastalarda, hastaların tümünde en az bir olmak üzere toplam 91 endokrin komplikasyon tespit edilmiştir. En fazla tespit edilen endokrin komplikasyonlar D vitamini eksikliği (%34), hipogonadizm (%14,3) ve D vitamini yetersizliği (%8,8) olduğu tespit edildi.

Orak hücreli anemi tanılı bireylerde metabolik değişiklikler ve endokrin komplikasyonların yüksek prevalansı görülmektedir. Bu nedenle, özellikle ergenlik döneminde periyodik antropometrik ve endokrin değerlendirmelerin yapılması ve bu hastalığa kapsamlı bir yaklaşımın benimsenmesi, uzun vadeli komplikasyonları azaltmak, yaşam beklentisini ve yaşam kalitesini artırmak açısından son derece önemlidir. Bu tür çalışmalardan elde edilen veriler, konuyla ilgili uzman hekimlerin araştırmalarına rehberlik edecektir. Bu amaçla çok merkezli, prospektif, daha uzun süre ve daha çok sayıda hastayı içeren yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickel-cell disease. Lancet 2010; 376:2018-2031.
2. Bainbridge R, Higgs DR, Maude GH et al. Clinical presentation of homozygous sickle cell disease. J Pediatr. 1985; 106:881-885.
3. Fung EB, Harmatz PR, Lee PD, et al. Increased prevalence of iron-overload associated endocrinopathy in thalassaemia versus sickle-cell disease. Br J Haematol. 2006; 135:574-82.
4. Arcasoy A, Canatan D. Dünyada ve Türkiye’de talasemi ve hemoglobinopatiler. Ulusal Hemoglobinopati Konseyi-Sağlık Bakanlığı, 2. baskı. Antalya-Türkiye 2003:11-19.
5. Mandese V, Bigi E, Bruzzi P, et al. Endocrine and metabolic complications in children and adolescents with Sickle Cell Disease: an Italian cohort study. BMC Pediatr. 2019;19(1):56.
6. Al-Salem A. Medical and surgical complications of sickle cell anemia. Springer. 2015;(1):1-7.
7. Hahn EV, Gillespie EB. Sickle cell anemia: report of a case greatly improved by splenectomy. Experimental study of sickle cell formation. Archives of Internal Medicine. 1927; 39(2):233-254.
8. Lanzkowski P. Manual of pediatric Hematology and Oncology. Fifth Edition Elsevier. 2011;(8): 200- 28.
9. Ingram VM. Gene mutation in human hemoglobin: the cell chemical difference between normal and sickle cell hemoglobin. Nature. 1957; 180:326.
10. Hebbel RP. Pathobiology of sickle cell disease. Hematology Basic Principles and Practice (Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ). 5th ed. Philadelphia: Elsevier. Churchill Livingstone. 2009:565- 76.
11. Harmening DM. The Hemoglobinopathies. Clinical Hematology and Fundamentals of Hemostasis. Philadelphia: F.A. Davis Company; 2008:173-92.

12. Weatherall DJ, Clegg JB. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. *Bull World Health Organ.* 2001; 79:704-12.
13. Ingram VM. A specific chemical difference between the globins of normal human and sickle cell anemia hemoglobin. *Nature.* 1956; 178:792-94.
14. Tüzmen Ş, Scheter AN. Genetic Diseases of Hemoglobin: Diagnostic methods for elucidating Sickle Cell Mutations. *Blood Reviews.* 2001; 15:19-25.
15. Kılınç Y. Orak Hücre Anemisi: Tanı, Takip, Tedavi ve Transfüzyon. Ed. Canatan D. *DNA ve Hemoglobinler: Tanı ve Tedavi.* Ankara. 2008:255-62.
16. Stuart MJ, Nagel. Sickle cell disease. *Lancet.* 2004; 364:1343-60.
17. Bookchin RM, Lew VL. Sickle red cell dehydration: mechanisms and interventions *Curr Opin Hematology.* 2002; 9:107-10.
18. Nagel RL. Origin and dispersion of sickle gene. In: Embury SH, Hebbel RP, Mohandas N, Steinberg SM, (eds). *Sickle Cell Disease: Basic Principles and Clinical Practice.* New York: Raven Press Ltd, 1994:174-83.
19. Noguchi CT, Schechter aN. The intracellular polymerization of sickle hemoglobin and its relevance to sickle cell disease. *Blood.* 1983;58:1057-68.
20. Hoffman R, Benz Jr EJ, Shattil SJ. In: Benz Jr EJ, Shattil SJ, et al (eds). *Hematology Basic Principles and Practise.* 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier. 2009:565-602.
21. Antmen AB. Orak Hücre Anemisi. *Türk Ped Arşivi.* 2009; 44:39-42.
22. Mankad VN. Sickle cell disease and other disorders of abnormal hemoglobin. *Blood Diseases of Infancy and Childhood* 7th ed St Louis: Mosby Co. 1995:415-59.
23. Wang W, Lukens JN. Sickle cell anemia and other sickling syndromes. *Wintrobe's Clinical Hematology.* 10th Ed, Middle East Edition, Baltimore: Williams and Wilkins Company. 1999; 1347- 97.
24. Ballas SK. Sickle cell anemia: Progress in Pathogenesis and treatment. *Drugs.* 2002; 62(8):1143-72.

25. Harmening DM. The Hemoglobinopathies. Clinical Hematology and Fundamentals of Hemostasis. Philadelphia: F.A. Davis Company. 2008:173-92.
26. Ataga KI, Orringer EP. Renal abnormalities in sickle cell disease. Am J Hematol. 2000; 63(4):205- 11.
27. Mankad VN. Sickle cell disease and other disorders of abnormal hemoglobin, In: Miler R, Baehner RL (eds). Blood Disease of Infancy and Childhood. 7th ed, St Louis: Mosby. 1995:415- 49.
28. Seakins M, Gibbs WN, Milner P, Bertles JF. Erythrocyte Hb-S concentration An important factor in the low oxygen affinity of blood in sickle cell anemia. Journal of Clinical Investigation. 1973: 52(2);422.
29. Mary EE. Hereditary Hemolytic Anemias North Carolina: McGraw Hill Companies Inc. 2000:1382- 87.
30. Schnog J, Duits A, Muskiet F, Ten Cate H, Rojer R, Brandjes D. Sickle cell disease; a general overview. Neth J Med. 2004; 62(10):364-74.
31. Stapczynski JS, Martin GA. Hematologic Emergencies. In: Stone CK, Humphries RL Eds. Current Emergency&Treatment. 5th Ed, USA: McGraw Hill Companies Inc 2004; 788-23.
32. Abboud MR, Cure J, Granger S, et al. Magnetic resonance angiography in children with sickle cell disease and abnormal transcranial Doppler ultrasonography findings enrolled in the STOP study. Blood. 2004;103:2822-6.
33. Adams RJ, McKie VC, Hsu L, et al. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. New England Journal of Medicine. 1998; 339(1):5-11.
34. Balkaran B, Char G, Morris JS, et al. Stroke in a cohort of patients with homozygous sickle cell disease. The Journal of Pediatrics.1992; 120(3):360-6.
35. Topley JM, Rogers DW, Stevans MCG, et al. Acute splenic sequesatration and hypersplenism in the first 5 years in homozygous sickle cell disease. Arch Dis Child. 1981; 56:765-9.

36. Aquino VM, Norwell JM, Buchanan GR. Acute splenic complications in children with sickle cell hemoglobin C disease. *J Pediatr*. 1997; 130:961-5.
37. Fernandes AP, Januário JN, Cangussu CB, et al. Mortality of children with sickle cell disease: a population study. *J Pediatr (Rio J)*. 2010; 86(4):279-4.
38. Pattison JR, Jones SE, Hodgson J, Davis LR, White JM, Stroud CE, Murtaza L. Parvovirus infections and hypoplastic crises in sickle-cell anaemia. *Lancet*. 1981; 21(1):664-5.
39. Dover G, Platt O. Sickle cell disease. In: Nathan D, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT (eds). *Hematology of Infancy and Childhood*. (sixth edition). WB Saunders Company, Philadelphia. 2003:790- 841.
40. Yates AM, Hankins JS, Mortier NA, et al. Simultaneous acute splenic sequestration and transient aplastic crisis in children with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2009; 53:479-81.
41. Aksoy M, Ikin EW, Mourant AE, et al. Blood Groups, Haemoglobins, and Thalassaemia in Turks and Eti-Turks. *Br Med J*. 1958; 2:937.
42. Luban NL, Leikin SL, August GA. Growth and development in sickle cell anemia. Preliminary report. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1982; 4(1):61-5.
43. Claster S, Vichinsky EP. Managing sickle cell disease. *BMJ*. 2003; 327(7424):1151-5.
44. Embury S, Vichinsky E. Sickle cell disease. In: Hoffman R, Benz Jr. EJ, OShattil SJ, et al., eds. *Hematology: Basic Principles and Practice*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000:510-4.
45. Adams RJ. Stroke prevention and treatment in sickle cell disease. *Arch Neurol*. 2001; 58: 565-8.
46. Hoppe C, Klitz W, Noble J, et al. Distinct HLA associations by stroke subtype in children with sickle cell disease *Blood*. 2003; 101:2865-9.
47. Martin CR, Johnson CS, Cobb C, et al. Myocardial infarction in sickle cell disease. *J Natl Med Assoc*. 1996; 88(7):428-32.

48. da Silva Junior GB, Libório AB, Daher EDF. New insights on pathophysiology, clinical manifestations, diagnosis, and treatment of sickle cell nephropathy. *Annals of Hematology*. 2011; 90(12):1371-9.
49. Johnson CS, Omata M, Tong MJ, et al. Liver involvement in sickle cell disease. *Medicine (Baltimore)*. 1985; 64(5):349-56.
50. Minniti CP, Eckman J, Sebastiani P, et al. Leg ulcers in sickle cell disease. *Am J Hematol*. 2010; 85(10):831-3.
51. Sidman JD, Brownlee RE, Smith WC, et al. Orbital complications of sickle cell disease. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1990; 19(2):181-4.
52. Di Nuzzo DV, Fonseca SF. Sickle cell disease and infection. *Jornal De Pediatria*. 2004; 80(5):347- 54.
53. Epps CH, Bryant DD, Coles MJ, et al. Osteomyelitis in patients who have sickle-cell disease. *Diagnosis and management JBJS Am*. 1991; 73:1282-94.
54. Kılınç Y. Hemoglobinopatilerde prenatal tanı. *Türkiye Klinikleri Pediatrik Bilimler Hemoglobinopatiler Özel Sayısı*. 2007;3(10):11-6.
55. TEMİZTÜRK BASAN H. Çocukluk Çağında Orak Hücreli Anemili Hastaların Ağrılı Krizlerinde Ketamin İnfüzyonunun Ağrı Kontrolüne Etkisi. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, Danışman: Pof.Dr. Hayri Levent YILMAZ.
56. Gilles HM, Fletcher KA, Hendrickse RG, et al. Glucose 6 phosphate dehydrogenase deficiency, sickling and malaria in African children in South Western Nigeria. *Lancet*. 1967; 138- 40.
57. Türk Hematoloji Derneği. Orak hücre anemisi tanı ve tedavi kılavuzu;Ulusal Tedavi kılavuzu. VI. Bölüm Türk Hematoloji Derneği. 2011; 53-63.
58. Paul RN, Castro OL, Aggarwal A, et al. Acute chest syndrome: sickle cell disease. *European Journal of Haematology*. 2011; 87(3):191-207.

59. Tawfic QA, Faris AS, Kausalya R. The role of a low-doseketamine-midazolam regimen in the management of severe painful crisis in patients with sickle cell disease. *J Pain Symptom Manage*. 2014; 47:334-40.
60. Zempsky WT, Loiselle KA, Corsi JM, et al. Use of low dose ketamine infusion for pediatric patients with sickle cell disease-related pain: a case series. *Clin J Pain*. 2010; 26:163-7.
61. Kirkham FJ. Therapy Insight: stroke risk and its management in patients with sickle cell disease. *Nature Clinical Practise Neurology*. 2007; 3:264-8.
62. Switzer JA, Hess DC, Nichols FT. Pathophysiology and treatment of stroke in sickle cell disease : prenent and future. *Lancet Neurol*. 2006; 5:501-12.
63. Buchanan ID, James-Herry A, Osunkwo I. The other side of abnormal: a case series of low transcranial Doppler velocities associated with stroke in children with sickle cell disease. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2013; 35(7):543-6.
64. Letvin NL, Linch DC, Beardsley GP, et al. Augmentation of HbFproduction in anemic monkeys by hydroxyurea. *N Engl J Med*. 1984; 310:869-73.
65. Serjeant GR, Serjeant BE, Mohan JS, et al. Leg ulceration in sickle cell disease: Medieval medicine in a modern world. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2005; 19:943-56.
66. Aikimbaev K, Güvenç B, Canataroğlu A, et al. Value of duplex and color doppler ultrasonography in the evaluation of orbital vascular flow and resistance in sickle cell disease. *Am J Hematol*. 2001; 67(3):163-7.
67. Gonzalez ER, Bahal N, Hansen LA. Intermittent injection vs patient-controlled analgesia for sickle cell crisis pain: comparison in patients in the emergency department. *Arch Intern Med*. 1991; 151:1373-8.
68. Walters MC, Patience M, Leisenring W, et al. Bone marrow transplantation for sickle cell disease. *N Engl J Med*. 1996; 335:426-28.
69. Bhatia M, Walters M. Hematopoietic cell transplantation for thalassemia and sickle cell disease: past, present and future. *Bone Marrow Transplantation*. 2008; 41(2):109-17.

70. Çetinkaya DA. Orak Hücreli Anemide Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu. 12. Mersin pediatri günleri hemoglobinopati sempozyumu. 2007; 113.
71. Smiley D, Dagogo-Jack S, Umpierrez G. Therapy insight: metabolic and endocrine disorders in sickle cell disease. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008; 4(2):102-9. .
72. el-Hazmi MA, Bahakim HM, al-Fawaz I. Endocrine functions in sickle cell anaemia patients. *J Trop Pediatr.* 1992; 38(6):307-13.
73. Al-Saqladi AW, Cipolotti R, Fijnvandraat K, et al. Growth and nutritional status of children with homozygous sickle cell disease. *Ann Trop Paediatr.* 2008; 28(3):165-89.
74. Charache S, Terrin ML, Moore RD, et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. *New England Journal of Medicine.* 1995; 332(20):1317-22.
75. Weiner DL, Hibberd PL, Betit P, et al. Preliminary assessment of inhaled nitric oxide for acute vaso-occlusive crisis in pediatric patients with sickle cell disease. *Jama.* 2003; 289(9):1136-42.
76. Lanzkowsky P: Hematologic reference values. in Lanzkowsky P (Ed). *Manual of Pediatric Hematology and Oncology.* California: Academic Press. 2005:775-799. .
77. Munns CF, Shaw N, Kiely M, et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101(2):394-415. .
78. Chatterjee R, Bajoria R. New concept in natural history and management of diabetes mellitus in thalassemia major. *Hemoglobin.* 2009;33 Suppl 1:S127-30. .
79. Aydinok Y, Bayraktaroglu S, Yildiz D, et al. Myocardial Iron Loading in Patients With Thalassemia Major in Turkey and the Potential Role of Splenectomy in Myocardial Siderosis. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2011 ;33(5):374-8. .
80. De Sanctis V, Soliman AT, Yassin MA, et al. Hypogonadism in male thalassemia major patients: Pathophysiology, diagnosis and treatment. *Acta Biomed.* 2018;89(2):6-15. .

81. Neyzi O, Furman A, Bundak R, et al. Growth references for Turkish children aged 6 to 18 years. *Acta Paediatr.* 2006; 95:1635-41.
82. Goksen D, Darcan S, Coker M, et al. Bone mineral density of healthy Turkish children and adolescents. *J Clin Densitom.* 2006;9:84-90.
83. Bereket A, Turan S, Omar A, et al. Serum IGF-I and IGFBP-3 levels of Turkish children during childhood and adolescence: establishment of reference ranges with emphasis on puberty. *Horm Res.* 2006;65:96-105.
84. Özen S, Ünal S, Erçetin N, Taşdelen B. Frequency and risk factors of endocrine complications in Turkish children and adolescents with sickle cell Anemia. *Turk J Hematol.* 2013;30:25–31.
85. Asadov C, Alimirzoeva Z, Mammadova T, Aliyeva G, Gafarova S, Mammadov J. Beta-Thalassemia intermedia: a comprehensive overview and novel approaches. *Int J Hematol.* 2018; 108(1):5-21.
86. De Sanctis V, Soliman AT, Canatan D, et al. An ICET-A survey on occult and emerging endocrine complications in patients with 13- thalassemia major: Conclusions and recommendations. *Acta Biomed.* 2018;89(4):481-9.
87. Hyacinth HI, Gee BE, Hibbert JM. The role of nutrition in sickle cell disease. *Nutr Metab Insights.* 2010;3:57-67.
88. Miller RG, Segal JB, Ashar BH, Leung S, Ahmed S, Siddique S, Rice T, Lanzkron S. High prevalence and correlates of low bone mineral density in young adults with sickle cell disease. *Am J Hematol.* 2006;81:236-41.
89. Fung EB, Kawchak DA, Zemel BS, Rovner AJ, Ohene-Frempong K, Stallings VA. Markers of bone turnover are associated with growth and development in young subjects with sickle cell anemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;50:620-3.
90. Lal A, Fung EB, Pakbaz Z, et al. Bone mineral density in children with sickle cell anemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2006;47:901-6.
91. Almeida A, Roberts I. Bone involvement in sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2005;129:482-90.

92. Buison AM, Kawchak DA, Schall J, et al. Low vitamin D status in children with sickle cell disease. *J Pediatr*. 2004;145:622–7.
93. Jackson TC, Krauss MJ, Debaun MR, et al. Vitamin D deficiency and comorbidities in children with sickle cell anemia. *Pediatr Hematol Oncol*. 2012;29:261–6.
94. Garrido C, Cela E, Belendez C, et al. Status of vitamin D in children with sickle cell disease living in Madrid, Spain. *Eur J Pediatr*. 2012; 171:1793–8.
95. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357:266-81.
96. Soliman AT, elZalabany M, Amer M, et al. Growth and pubertal development in transfusion-dependent children and adolescents with thalassaemia major and sickle cell disease: a comparative study. *J Trop Pediatr*. 1999;45:23-30.
97. Phillips G Jr, Becker B, Keller VA, et al. Hypothyroidism in adults with sickle cell anemia. *Am J Med*. 1992;92:567-70.
98. Al-Saqladi AW, Bin-Gadeen HA, Brabin BJ. Growth in children and adolescents with sickle cell disease in Yemen. *Ann Trop Paediatr*. 2010;30(4):287-98.
99. Cipolotti R, Caskey MF, Franco RP, Mello EV, Dal Fabbro AL, Gurgel RQ, et al. Childhood and adolescents growth of patient with sickle cell disease in Aracaju. *Ann Trop Paediatr*. 2000;20(2):109-13. .
100. Soliman AT, Bererhi H, Darwish A, et al. Decreased bone mineral density in pubertal children with sickle cell disease: correlation with growth parameters, degree of siderosis and secretion of growth factors. *J Trop Pediatr*. 1998; 44: 194-8.
101. Oyedeji GA. Delayed sexual maturation in sickle cell anaemia patients – observations in one practice. *Ann Trop Paediatr* .1995; 15: 197-201.
102. Al-Saqladi AW, Cipolotti R, Fijnvandraat K, et al. Growth and nutritional status of children with homozygous sickle cell disease. *Ann Trop Paediatr*. 2008; 28: 165-89.
103. Serjeant GR, Singhal A, Hambleton IR. Sickle cell disease and age at menarche in Jamaican girls: observations from a cohort study. *Arch Dis Child*. 2001; 85: 375-8.

104. Li M, Fogarty J, Whitney KD, et al. Repeated testicular infarction in a patient with sickle cell disease: a possible mechanism for testicular failure. *Urology*. 2003; 62: 551xi-551xiv.
105. Gofrit ON, Rund D, Shapiro A, et al. Segmental testicular infarction due to sickle cell disease. *J Urol* 1998; 160: 835-6.
106. Brachet C, Heinrichs C, Tenoutasse S, et al. Children With sickle cell disease: growth and gonadal function after hematopoietic stem cell transplantation. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2007; 29: 445-50.
107. Singhal A, Gabay L, Serjeant GR. Testosterone deficiency and extreme retardation of puberty in homozygous sickle-cell disease. *West Indian Med J*. 1995; 44: 20-3.
108. Singhal A, Thomas P, Cook R, et al. Delayed adolescent growth in homozygous sickle cell disease. *Arch Dis Child*. 1994;71(5):404-08.
109. Aina OF, Fadaka K, Temiye E, et al. Sexual maturation and psychiatric morbidity among persons with sickle cell Anaemia in a nigerian teaching hospital. *Int J Psychiatry Med*. 2010;40(1):31-43.
110. Soliman AT, Darwish A, Mohammed SH, et al. Circulating growth hormone (GH), insulin-like growth factor-I (IGF-I) and free thyroxine, GH response to clonidine provocation and CT scanning of the hypothalamic pituitary area in children with sickle cell . disease. *J Trop Pediatr*. 1995; 41: 285-9. : yazarı bilinmiyor.
111. Collett-Solberg PF, Fleenor D, Schultz WH, et al. Short stature in children with sickle cell anemia correlates with alterations in the IGF-I axis. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2007; 20: 211-8.
112. Al-Fadhli SM, Ahmad AA, Al-Jafar HA. Effect of sickle cell trait and β -Thalassemia minor on determinations of HbA1c by an immunoassay method. *Saudi Med J*. 2001; 22: 686-9.
113. Malekiani CL, Ganesan A, Decker CF. Effect of hemoglobinopathies on hemoglobin A1c measurements. *Am J Med*. 2008; 121: e5.
114. Saad ST, Saad MJ. Normal cortisol secretion in sickle cell anemia. *Trop Geogr Med*. 1992; 44: 86-8.

115. Adekile AD, Jegende AO. Juvenile-onset diabetes mellitus in a sickle cell anaemia patient. East Afr Med J. 1990; 67: 591-3.

