



T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ORAK HÜCRELİ ANEMİ TANILI HASTALARDA FERRİTİN,
SEDİMENTASYON, VİTAMİN D, YILLIK AĞRILI KRİZ SAYISI,
KARACİĞER VE BÖBREK FONKSİYON TESTLERİNİN RETROSPEKTİF
İNCELENMESİ**

Dr. ERSİN GÜNGÜRÜR
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2023



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ORAK HÜCRELİ ANEMİ TANILI HASTALARDA FERRİTİN,
SEDİMENTASYON, VİTAMİN D, YILLIK AĞRILI KRİZ SAYISI,
KARACİĞER VE BÖBREK FONKSİYON TESTLERİNİN RETROSPEKTİF
İNCELENMESİ**

Dr. ERSİN GÜNGÜRÜR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

DR.ÖĞRETİM ÜYESİ ABDULLAH KARAKUŞ

DİYARBAKIR-2023

ÖNSÖZ

Tez hazırlık sürecimde, yazımda ve tıpta uzmanlık eğitim sürecimde gerek bilimsel, gerek manevi desteklerini ve deneyimlerini benden esirgemeyen tez danışmanım sayın Dr. Öğretim Üyesi Abdullah Karakuş'a, asistanlık sürecimde örnek aldığım, bilimsel yönleriyle ufkumu açan ve tez yazımda yardımlarını esirgemeyen değerli başasistanımız Dr. Laleş Yanık'a, değerli meslektaşım Dr. Mahir Artuç'a, asistanlık eğitimimde ve iş ahlakımızın oluşmasında büyük katkısı bulunan İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Mehmet Orhan Ayyıldız hocama ve tüm hocalarıma teşekkür ederim. Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve yardımlarını esirgemeyen, şu an uzman olarak görev yapan kıdemlilerime ve birlikte çok şey paylaşıp çalıştığımız asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim. Hayatımın her aşamasında bana destek olan, mesleki konumuma erişmemde en büyük katkıya sahip olan değerli aileme teşekkür ederim. Tez yazımım ve asistanlık eğitimim dahil hayatımda bulunduğu her anda bana destek olan değerli eşim Dr. Hatice Güngür'e ve sevgili çocuklarım Yusuf Güngür ve Zeynep Güngür'e teşekkür ederim.

Dr. Ersin GÜNGÜR

DİYARBAKIR/2023

ÖZET

Amaç: Orak hücreli anemi otozomal resesif geçiş gösteren, dokulara oksijen taşıyan molekül olan Hb proteininin hasarlı sentezi sonucunda gelişen, anemi ile karakterize heterojen kalıtsal bir hastalıktır. Bu çalışmamızda orak hücreli anemili hastalarda laboratuvar bulguları ve ağırlı kriz ile ilişkisini, ağırlı kriz sayısını inceledik.

Metot: Çalışma orak hücreli anemi tanısı alan 23'ü erkek 17'si kadın olmak üzere toplam 40 hasta üzerinde yapıldı. Hastaların demografik bilgileri, eğitim durumu, laboratuvar sonuçları ve ağırlı kriz sayısı hastane kayıt sisteminden elde edildi.

Bulgular: hastaların %42,5'inin kadın, %57,5'inin erkek olduğu belirlenmiştir. Hastaların %35'inin 20 yaşın altında, %65'inin ise 20 yaş ve üzerinde olduğu saptanmıştır. Hastaların %7,5'inin ilkokul mezunu, %25'inin ortaokul mezunu, %52,5'inin lise mezunu ve %12,5'inin üniversite mezunu olduğu tespit edilmiştir. hastaların ferritin değerlerinin ortalaması $706,88 \pm 1202,66$ ml/ng, sedimentasyon değerlerinin ortalaması $18,45 \pm 21,39$ mm/saat, CRP değerlerinin ortalaması $15,17 \pm 28,96$ mg/L ve vitamin D değerlerinin ortalaması $13,80 \pm 6,02$ ng/ml olarak belirlenmiştir. Hastaların ALT değerlerinin ortalaması $27,92 \pm 24,26$ U/L, AST değerlerinin ortalaması $39,25 \pm 20,30$ U/L, ALP değerlerinin ortalaması $124,63 \pm 70,95$ U/L, GGT değerlerinin ortalaması $47,72 \pm 64,83$ U/L, bilirubin değerlerinin ortalaması $2,31 \pm 1,72$ mg/dL, kreatinin değerlerinin ortalaması $0,50 \pm 0,17$ mg/dL ve Üre değerlerinin ortalaması $19,44 \pm 8,05$ mg/dL olarak saptanmıştır. Hastaların ağrı kriz yıllarının ortalaması $3,26 \pm 1,90$ yıl olarak bulunmuştur. hastaların yıllık ağrı kriz sayılarının ortalaması kadınlarda $3,29 \pm 2,17$ yıl, erkeklerde $3,23 \pm 1,72$ yıl olarak belirlenmiştir. Hastaların yıllık ağrı kriz sayılarının ortalaması 20 yaş altında olanlarda $3,15 \pm 2,41$ yıl, 20 yaş ve üstünde olanlarda $3,31 \pm 1,64$ yıl olarak saptanmıştır. Hastaların yıllık ağrı kriz sayılarının ortalaması eğitim durumu lise öncesi olanlarda $3,92 \pm 2,56$ yıl, lise ve sonrası olanlarda $2,92 \pm 1,44$ yıl olarak tespit edilmiştir. Hastaların demografik özelliklerine göre yıllık ağrı kriz sayıları arasında

istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Elde edilen sonuçlara göre; hastaların ferritin ($r=0,354$) ve CRP ($r=0,328$) değerleri ile yıllık ağrı kriz sayısı arasında pozitif yönlü zayıf düzey ilişki saptanmıştır ($p<0,05$). Hastaların hemoglobin F, hemoglobin S, vitamin D ve sedimentasyon değerleri ile yıllık ağrı kriz sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. ($p>0,05$)

Sonuç: Çalışmamızda ağrılı kriz ile hastaneye başvuran hastalarda anlamlı bir cinsiyet ve eğitim durumu farklılığı tespit edilmedi. Ağrılı kriz ile başvuranlarda ferritin ve hs-CRP değerlerinin yükseldiği anlamlı olarak tespit edilmiş. Her ne kadar D vitamini ve HbF Değerlerinin ağrılı kriz ile anlamlı bir ilişki tespit edilmemiş bile olsa benzer çalışmalarda belirli D vitamini ve HbF seviyesi ağrılı krizleri azalttığı gösterilmiş.

Anahtar Kelimeler: Orak hücreli anemi, ağrılı kriz, ferritin, D vitamini, HbF

ABSTRACT

Purpose: Sickle cell anemia is a heterogeneous hereditary disease characterized by anemia, which is autosomal recessive, develops as a result of damaged synthesis of Hb protein, the molecule that carries oxygen to the tissues. In this study, we examined the laboratory findings and its relationship with painful crisis, and the number of painful crises in patients with sickle cell anemia.

Methods: The study was conducted on a total of 40 patients, 23 male and 17 female, diagnosed with sickle cell anemia. Demographic information, educational status, laboratory results and number of painful crises of the patients were obtained from the hospital registry system.

Results: It was determined that 42.5% of the patients were female and 57.5% were male. It was determined that 35% of the patients were under the age of 20, and 65% of them were aged 20 and over. It was determined that 7.5% of the patients were primary school graduates, 25% secondary school graduates, 52.5% high school graduates and 12.5% university graduates. mean ferritin values of patients 706.88 ± 1202.66 ml/ng, mean sedimentation values 18.45 ± 21.39 mm/hour, mean CRP values 15.17 ± 28.96 mg/L and mean vitamin D values 13.80 It was determined as ± 6.02 ng/ml. The mean ALT values of the patients were 27.92 ± 24.26 U/L, the mean of the AST values were 39.25 ± 20.30 U/L, the mean of the ALP values were 124.63 ± 70.95 U/L, the mean GGT values were 47.72 ± 64 , It was determined that 83U/L, bilirubin values average 2.31 ± 1.72 mg/dL, creatinine values average 0.50 ± 0.17 mg/dL and Urea values 19.44 ± 8.05 mg/dL. The mean pain crisis years of the patients were found to be 3.26 ± 1.90 years. The mean annual pain crisis number of patients was determined as 3.29 ± 2.17 years in women and 3.23 ± 1.72 years in men. The mean annual pain crisis number of the patients was found to be 3.15 ± 2.41 years for those under 20 years of age, and 3.31 ± 1.64 years for those aged 20 and over. The mean annual pain crisis number of the patients was determined as 3.92 ± 2.56

years in those with pre-high school education and 2.92 ± 1.44 years in those with high school and beyond. There was no statistically significant difference between the annual pain crisis numbers according to the demographic characteristics of the patients ($p>0.05$). According to the results obtained; A weak positive correlation was found between the patients' ferritin ($r=0.354$) and CRP ($r=0.328$) values and the number of annual pain crises ($p<0.05$). There was no statistically significant relationship between the hemoglobin F, hemoglobin S, vitamin D and sedimentation values of the patients and the annual number of pain crises. ($p>0.05$)

Conclusion: In our study, we did not detect a gender and educational status difference between painful crisis and using care containment. It was determined as the point where ferritin and hs-CRP values increased at the edges with painful crisis. Although those who did not detect an association with painful attacks of vitamin D and HbF Values, similar ones were shown with certain vitamin D and HbF level painful crises.

Keywords: Sick cell anemia, painful crisis, ferritin, vitamin D, HbF

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
TABLolar	ix
ŞEKİLLER	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Orak Hücreli Anemi	2
2.1.1.Tanım	2
2.1.2.Genetik.....	2
2.1.3.Epidemiyoloji	3
2.1.4.Patofizyoloji	5
2.1.5. Klinik.....	7
2.1.5.1. Hematolojik Bulgular	8
2.1.5.1.1. Aplastik Krizler	8
2.1.5.1.2. Hemolitik Kriz	9
2.1.5.1.3. Vazo-oklüziv Kriz	9
2.1.5.1.4. Sekestrasyon Krizi	10
2.1.5.2. Hematolojik Olmayan Bulgular	10
2.1.5.2.1. Kemik ve Eklem Hastalığı	10
2.1.5.2.2. Endokrin Organlar ve OHA İlişkisi	11
2.1.5.2.4. Genitoüriner Sisteme Etkileri	12
2.1.5.2.4. Orak hücreli Nefropati	12
2.1.5.2.6. Hepatobiliyer Sistem Üzerine Etkileri	13
2.1.5.2.7. Kalp ve Akciğer Hastalıkları	14
2.1.5.2.8. Akut Göğüs Sendromu	14
2.1.5.2.9. Nörolojik Sisteme Etkileri	15
2.1.5.2.10. Bacak Ülserleri	15
2.1.5.2.11. Enfeksiyonlar.....	15

2.1.6.Tanı.....	16
2.1.7.Tedavi.....	16
3. MATERYAL VE METOT.....	20
3.1.Hasta Seçimi ve Değerlendirmesi	20
3.2.İstatiksel Analiz	20
4. BULGULAR.....	21
5. TARTIŞMA.....	24
6. KAYNAKLAR	27
ÖZGEÇMİŞ.....	34

SİMGELER VE KISALTMALAR

AVN: Avasküler nekroz

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı

Hb: Hemoglobin

HbA: Hemoglobin A

HbF: Hemoglobin F

HbS: Hemoglobin S

HCV: Hepatit C virüsü

Hs-CRP: High sensitive C-reaktif protein

LDH: Laktat dehidrogenaz

OHA: Orak hücreli anemi

OHH: Orak hücre hastalığı

SCI: Sessiz serebral enfarkt

SÜ: Stabilizasyon ünitesi

TİA: Geçici iskemik atak

TABLÖLAR

Tablo 1. Hastaların Demografik Özelliklerinin Dağılımı	21
Tablo 2. Hastaların Laboratuvar Değerlerinin Dağılımı	22
Tablo 3. Hastaların Demografik Özelliklerine Göre Yıllık Ağrı Kriz Sayılarının Değerlendirilmesi.....	22
Tablo 4. Hastaların Laboratuvar Değerleri ile Yıllık Ağrı Kriz Sayıları Arasındaki İlişki....	23



ŞEKİLLER

Şekil 1. Orak hücreli anemide DNA dizilimindeki aminoasit mutasyonu	2
Şekil 2. Orak hücreli anemide taşıyıcı bireylerin genetik kalıtımı.....	3
Şekil 3. Orak hücreli anemide oraklaşan eritrositler	5
Şekil 4 Orak hücreli anemide dolaşımı tıkayan orak hücreler	6
Şekil 5. Orak hücreli anemide klinik bulgular	8



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hemoglobinopatiler dünyada en sık karşılaşılan tek gen hastalıklarındandır ve bunlardan Orak Hücreli Anemi(OHA) hastalığı ülkemizin de içinde bulunduğu Akdeniz kıyı şeridi bölgesinde görülme sıklığı yüksek olan otozomal resesif kalıtım ile birçok sistemi etkileyen bir hastalıktır. OHA hastalarında hemoglobin(Hb) proteininin yapısı sağlıklı bireylere göre farklılık göstermektedir. Bu bireylerde anormal bir Hb tipi olan mutant Hemoglobin S(HbS) proteini mevcuttur ve bu protein, oksijenli ortamda görevini normal olarak yapabilmektedir. Ancak, düşük oksijenli ortamda bu protein eritrositlerin orak şeklini almasına, küçük damarlarda kümelenerek tıkanıklığa ve sonuçta dolaşımın bozulmasına neden olmaktadır. Damar tıkanıklığına bağlı gelişen iskemi ise, organlarda hasara ve fonksiyon kaybına yol açmaktadır.

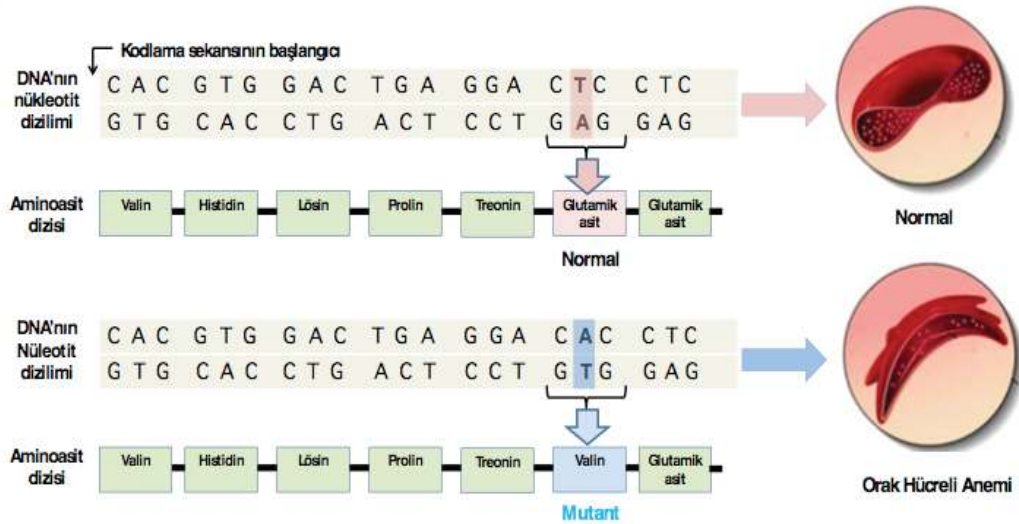
Diğer taraftan sıklıkla uygulanan transfüzyonlar bu hastaların doku ve organlarında demir birikimine yol açmakta bu nedenle organlar etkilenmekte ve fonksiyonları bozulmaktadır. Bu çalışmada bölgemizde sık görülen orak hücreli anemi hastaların demografik bilgilerini ve ferritin, sedimentasyon, vitamin D düzeyi, HbF düzeyi, böbrek ve karaciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesini, yıllık ağırlı kriz sayısını ve bu parametrelerle ilişkisini retrospektif incelemesini amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Orak Hücreli Anemi

2.1.1. Tanım

Dünyada ve ülkemizde görülme sıklığı ve taşıyıcılığı yüksek olan hemoglobinopatiler en sık karşılaşılan tek gen bozukluklarıdır. Orak Hücreli Anemi (OHA) ya da diğer adıyla Orak Hücre Hastalığı (OHH), otozomal resesif geçiş gösteren, dokulara oksijen taşıyan molekül olan Hb proteininin hasarlı sentezi sonucunda gelişen, anemi ile karakterize heterojen kalıtsal bir hastalıktır. Hb molekülü bir çift alfa(α) ve beta(β) globin zincirinden meydana gelmektedir.(1,2) β globin zincirinin 6. aminoasidi olan glutamin aminoasidinin yerini valin aminoasidinin almasına neden olan nokta mutasyonu, normal HbA'nın yapısının bozularak mutant HbS sentezlenmesine neden olmaktadır.(3,4)(Şekil 1)

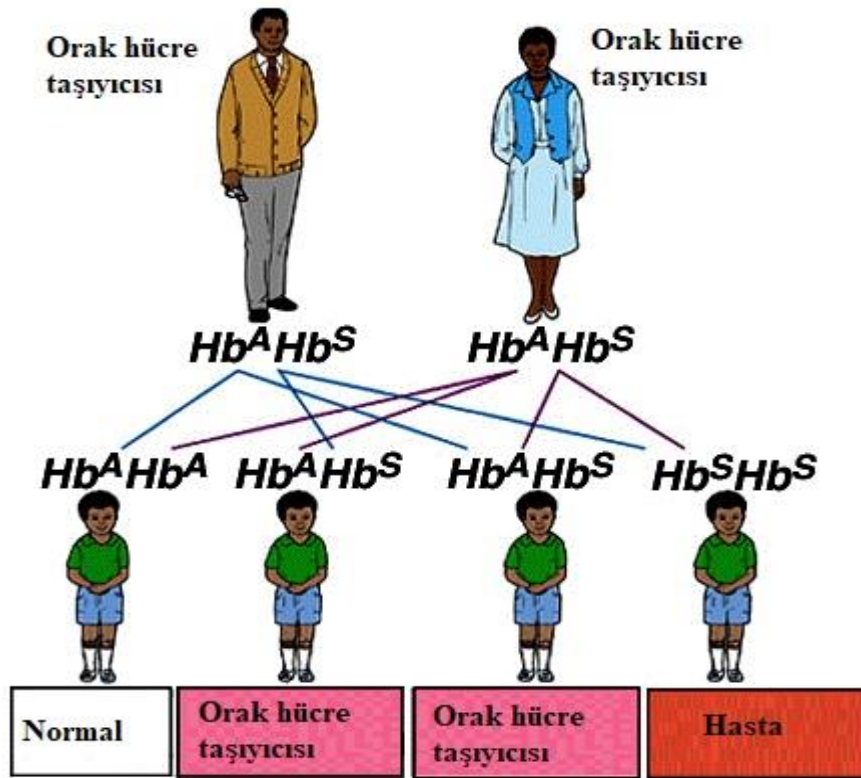


Şekil 1. Orak hücreli anemide DNA dizilimindeki aminoasit mutasyonu

2.1.2.Genetik

OHA'da, hastalıklı gen otozomal resesif olarak gelecek nesillere aktarılır. Orak hücre mutasyonu homozigot ya da heterozigot yapıda olabilmektedir. Hasta olmayan

bireyler HbAA, heterozigot(taşıyıcı) HbAS, homozigot hasta HbSS olarak adlandırılır. Heterozigot yapıdaki bireylerde ebeveynlerin sadece birinden β globin zincirinin yapılmasından sorumlu olan mutasyona uğramış geni alması durumunda kırmızı kan hücrelerinde HbA ile HbS bulunmaktadır. Bu yapıdaki Hb molekülüne sahip bireyler OHA taşıyıcısı olarak adlandırılmaktadır. Homozigot bireyler ise ebeveynlerin her ikisinden de β globin zincirinin yapılmasından sorumlu olan mutasyona uğramış geni alır. Bu durumda, bireyler HbA sentez edemez ve OHA hastalığı meydana gelmektedir. Genotip olarak OHA taşıyıcısı ebeveynlerden doğacak her bir çocuk için hastalıklı ya da normal doğma oranı %25, taşıyıcı doğma oranı ise %50'dir.(5)(Şekil 2) Orak hücre geni homozigot (HbSS) olan bireylerde hastalığın klinik bulguları görülür. Orak hücre geni heterozigot(HbAS) olan orak hücre taşıyıcıları ise normal bir hayata sahiptirler ve genellikle bulgu vermezler.



Şekil 2. Orak hücreli anemide taşıyıcı bireylerin genetik kalıtımı

2.1.3.Epidemiyoloji

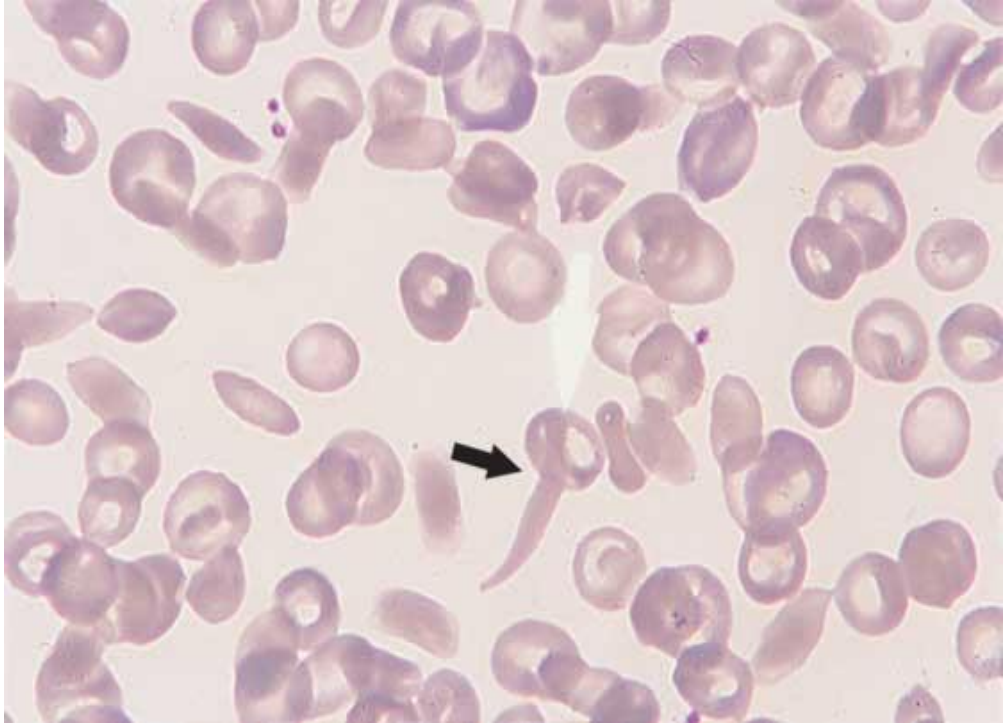
OHA hastalığı Afrika kıtası, Ortadoğu, Amerika, Ülkemizin de içinde bulunduğu Akdeniz kıyı bölgelerinde ve Hindistan'da geniş bir coğrafik dağılıma sahiptir.

OHA'nın dünyadaki dağılımını belirleyen iki önemli etken vardır. Bunlar malaryaya karşı sağladığı direnç ve sonradan gelen göçlerdir. Malaryanın endemik olduğu coğrafi bölgelerin birçoğunda yüksek frekanslarda görülmesinin en önemli nedeni OHA taşıyıcılarının eritrositlerinde malaryal parazitlerin yaşam döngüsünü tamamlayamadığı yani, malarya normal eritrositlerin parçalanmasına sebep olurken, orak hücreli eritrositlere daha az zarar vermektedir. B globin zincirinin yetersiz üretimine neden olan mutasyonun, homozigot ve heterozigot taşıyıcı bireyleri, malaryaya karşı genetik olarak kısmi koruduğu ve bu bireylerin belli bir doğal seleksiyon avantajına sahip olduğu düşünülmektedir. Bu genetik hastalığın iyi tarafı ise taşıyıcı bireylerin *Plazmodium falciparum* etkeni olduğu endemik malarya infeksiyonuna karşı hastalığın daha hafif derecede seyrettiği gözlenmiştir. Taşıyıcı bireylerde malarya hastalığını gösterme halinin ve ölüm oranının belirgin bir şekilde düşük olduğu saptanmıştır. Bir grup araştırmacı, OHA taşıyıcılığının sık görüldüğü Orta Afrika'daki ve tropikal bölgelerdeki olumsuz bir etkene karşı taşıyıcıların hayatta kalmasını kolaylaştırıcı bir etkisi olduğunu öne sürmüştür. Malarya ile OHA geninin coğrafi dağılımı arasındaki benzerlik; bu etkenin malarya olduğunu düşündürmüştür.(6,7)

Ülkemizde OHA ile ilgili yapılan tarama çalışmaları, bu genetik hastalığın bazı bölgelerde yüksek oranlarda olduğunu göstermektedir. Özellikle Adana, Mersin ve Hatay gibi güney illerimizde OHA hastası ve taşıyıcısı sayısı yüksektir.(8) Ülkemizdeki toplam OHA'li hasta sayısı yaklaşık 1200 civarında olup HbS sıklık oranı % 0,03'tür.(9) Ancak bu oran bölgeden bölgeye farklılık gösterebilmektedir. Sağlık Bakanlığı ve Ulusal Hemoglobinopati Konseyinin son verilerine göre taşıyıcı sıklığı Adana'da %10,0, Antakya'da %10,5, Mersin'de %13,6, Antalya'da %2,5, Diyarbakır'da %0,5, Muğla'da %0,5 sıklıktadır. Çukurova bölgesi ülkemizde OHA'nın en sık yoğunlaştığı bölgedir.(10–13) Farklı yapılan tarama çalışmalarında OHA sıklığı Mersin'de %15,3, Denizli'de ilköğretim öğrencileri arasında %0,7, Samsun ilinde lise öğrencileri arasında %0,05 saptanmıştır. Tarsus ilçesinde yapılan bir çalışmada HbSS %0,43, taşıyıcılık %8,61, HbS gen frekansı ise %9,07 oranında tespit edilmiştir .(14)

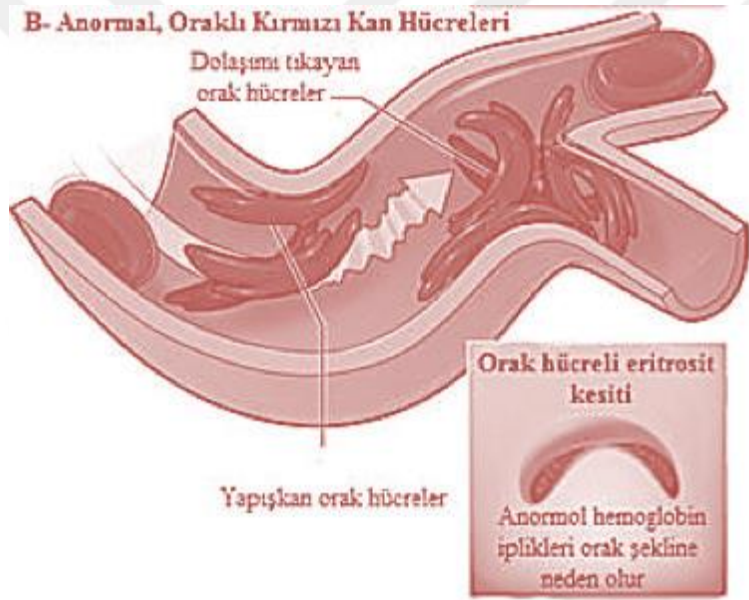
2.1.4.Patofizyoloji

OHA, 1910 yılında ilk kez Herrick tarafından pulmoner semptomlar ile başvuran bir hastanın periferik kan yaymasını incelemesi sırasında eritrositlerin kendine özgü tuhaf bir görünümü olan “orak şeklinin” görülmesi ile tanımlanmıştır. 1917 yılında Emmel bir OHA hastasının babasında orak hücrelerinin görülmesi neticesinde hastalığın kalıtsal olarak aktarıldığını açıklamıştır. Hahn ve Gillespie hastalığın patolojik temelini ve hemoglobin molekülü ile ilgisini 1927 yılında tanımlamıştır. Hastalık patogenizini oluşturan mutant HbS, 11. kromozomun kısa kolunda yer alan, 146 aminoasitlik β globin gen lokusunun amino(-NH₂) ucunda 6. konumundaki tek mutasyon sonucu adenin bazının GAG(Guanin-Adenin-Guanin) timin bazı GTG (Guanin-Timin-Guanin) ile yer değiştirmesiyle meydana gelmektedir. Bu mutasyon sonucu DNA’nın baz sıralamasında veya içeriğinde meydana gelen değişime bağlı olarak; β globin zincirinin amino terminalini oluşturan bu peptidin Valin-Histidin-Lösin-Treonin-Prolin-Glutamik asit-Glutamik asit-Lizin aminoasit dizisi yerine Valin-Histidin-Lösin-Treonin-Prolin-Valin-Glutamik asit-Lizin gibi farklı amino asit dizisine ve tamamen farklı işleve sahip aktivitesi azalmış bir protein içerdiği tespit edilmiştir.(15–17)



Şekil 3. Orak hücreli anemide oraklaşan eritrositler

Bu yapısal değişikliktten dolayı kırmızı kan hücrelerinin dış membranlarında bulunan hidrofilik aminoasit yerine hidrofobik aminoasidin geçmesi sonucu Hb molekülünün çözünürlük özelliğini etkilenmekte ve değiştirmektedir.(16) Oksijenin azalması sonucunda HbS molekülüleri HbA'ya göre daha az çözünür ve aşamalı olarak büyürler. Hb'nin fiziksel yapısındaki bozulma kırmızı kan hücrelerinin şekil değiştirmesine neden olur ve kırmızı kan hücreleri yeterince esnek olmayan, diğerlerine göre daha uzun olan yarım ay şeklini ya da başka bir tanımla orak şeklini alırlar,(Şekil 3) bu durumda kırmızı kan hücreleri kılcal damarları tıkararak dolaşım akışkanlığını azaltır ve kan akımını yavaşlatır.(Şekil 4) Bu da özellikle bazı organların ya da dokuların yeterli oksijen almasını ve beslenmesini engeller, böylece tıkanan damarların olduğu her yerde sorunlar ortaya çıkar.



Şekil 4 Orak hücreli anemide dolaşımı tıkayan orak hücreler

Kanlanmanın bozulması dokularda hipoksi, ağrılı kriz, organ hasarı ve işlev kaybına, sonuçta akut ve kronik süreçte doku harabiyetine neden olmaktadır,(16–18) diğer taraftan sıklıkla uygulanan kan transfüzyonlarına bağlı hasta bireylerin doku ve organlarında demir birikimine yol açmakta, bundan dolayı organlar etkilenmekte ve işlevleri bozulmaktadır. Orak şeklini alan hücrelerin bir kısmı geri dönüşümlü olup eski normal şeklini alabilmektedir. Şekli bozulmuş olan hücreler genellikle kısa ömürlü olup vücut tarafından dalak yardımıyla normal kan hücrelerine göre daha

hızlı yıkıma uğrarlar. Bu da OHA hastalarının kırmızı kan hücrelerinin normalden kısa ömürlü olmasının nedenidir ve anemi krizinin şiddetiyle doğrudan ilişkilidir.(19)

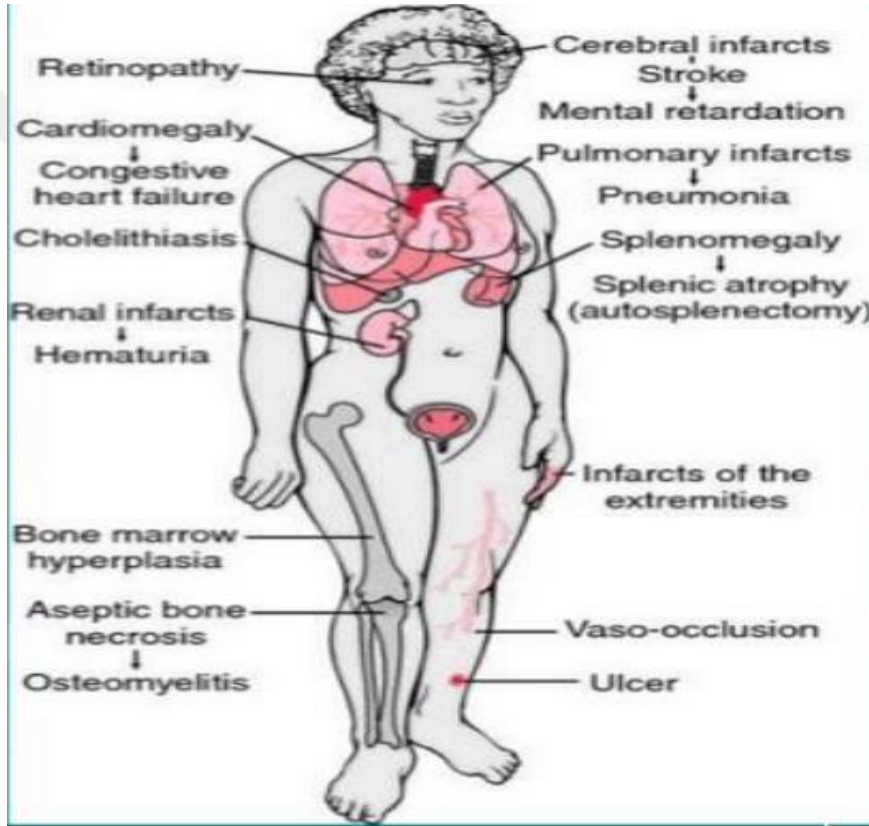
Şekli bozulmuş kırmızı kan hücrelerinin erken yıkımından ötürü geriye az miktarda normal kırmızı hücre kalır bu da kansızlığa yol açmaktadır. Kansızlık neticesinde kısa sürede yorulma, iştahsızlık, yorgunluk ve kulakta çınlama meydana gelir. Kırmızı kan hücrelerinin erken ve hızlı yıkımından dolayı kırmızı hücre içerisinde bulunmakta olan bilirubin bir dizi kimyasal reaksiyonla ortaya çıkar. Kansızlık ya da safra yollarının tıkanmasıyla kanda bilirubin yükselir. Bilirubin deride ve gözlerde sarı renk oluşturmasıyla bilinmektedir. Serum bilirubin seviyesinin 100 mg/dl seviyesini aşması ile karakterize, genelde ölümle seyreden ilerleyici karaciğer büyümesine(hepatomegali) neden olur. Bilirubin OHA hastalarında açlığa, yorgunluğa ve enfeksiyonlara karşı artmış duyarlılık gösterirler. Enfeksiyonlarda kırmızı hücre yıkımı hızlı bir biçimde olmakla birlikte cilt renginin solgunlaşması, deride ve gözde sarılık, koyu renkte idrar yapılması, kalp çarpıntısı, baş dönmesi, bayılma ve nefes almada zorluk gibi belirtilerle de karşılaşılabilir. Böyle bir duruma anemik (kansızlık) krizi denir ve bu tür durumlarda kırmızı kan hücrelerinin oraklaşması artar.

Aynı zamanda vücudun oksijene ihtiyacı olduğu durumlarda (ağır uğraşlarda, ağır sporlarda, enfeksiyonlarda, aşırı yorgunlukta, uykusuzlukta, dehidratasyonda, vücudun fazla miktarda su kaybettiğinde, aşırı soğuklarda) orak şeklini kırmızı kan hücreleri birbirine geçerek kenetlenirler ve kümeleşerek küçük kılcal damarların tıkanmasına neden olur ve organlara yeterli miktarda kan ulaşamaz. Buna damar tıkanması krizi denir. Vücudun hangi damarları tıkanmışsa şikayetler ona bağlı olarak gelişir.(20–24)

2.1.5. Klinik

Hastalığın klinik bulguları hemolize bağlı sarılık, erken çocukluk yaşlarından itibaren eritrosit yıkımına bağlı splenomegali, erişkinde tekrarlayan enfarktlara bağlı otosplenektomi, anemiye sekonder hepatomegali, kardiyak üfürümler, büyüme ve gelişme geriliği, seksüel gelişmede gecikme ve geriliktir.(Şekil 5) Hastalığın klinik seyri sırasında mikro dolaşımda vazooklüzyona bağlı krizler izlenebilir.(25–27) Orak hücre anemisi olan bireyler ilk altı aylık süreçte Hb F varlığından ötürü çoğunlukla

semptom ve bulgu vermezler. Altıncı aydan sonra HbS'in artışı ile birlikte belirtiler ortaya çıkmaya başlar. Orak hücre hastaları ağırlı kriz geçirilen zamanların haricinde çoğunlukla asemptomatiktir. Anemiye bağlı belirtiler görülebilir. Erkek orak hücreli anemi hastaları ortalama 42 sene yaşarken, kadınlarda bu süre 48 senedir. Ancak yaşam beklentisi hastalığın komplikasyonlarına göre farklılık arz edebilir. Aneminin en hafif seyrettiği hastalar orak hücre hastalığıyla beraber α -talaseminin de mevcut olduğu kişilerdir. Anemiye şiddetlendiren bir diğer unsur da eritropoetin seviyelerindeki düşüklüktür.(28) OHA'nın bulguları geniş bir spektruma sahiptir. Hematolojik ve hematolojik olmayan şeklinde ikiye ayrılarak incelenir.(29)



Şekil 5. Orak hücreli anemide klinik bulgular

2.1.5.1. Hematolojik Bulgular

2.1.5.1.1. Aplastik Krizler

Aplastik kriz, eritropoezin geçici olarak durmasının neden olduğu hemoglobin düzeyinde akut bir düşüşle karakterize edilir. Enfeksiyon tipik nedendir. Çocuklardaki çoğu vakada, özellikle çoğalan eritrosit öncüllerini istila eden

insan parvovirüs B19 etkendir. Geçici aplazinin diğer bildirilen nedenleri Streptococcus pneumoniae, Salmonella, diğer streptokoklar ve Epstein-Barr virüsünün neden olduğu enfeksiyonlardır. Geçici aplastik krizi olan hastalarda tipik olarak 2 ila 14 gün içinde eritropoezin düzelmesi ve retikülositlerin periferik kanda yeniden ortaya çıkması görülür. Parvovirüs kaynaklı tekrarlayan aplazi, muhtemelen kalıcı bağışıklık nedeniyle nadirdir. Bununla birlikte, diğer nedenlere bağlı nüks nadir değildir.

2.1.5.1.2. Hemolitik Kriz

Hemoglobinde ani düşüş, indirekt bilirubin, retikülosit ve laktat dehidrogenaz (LDH) seviyelerinde yükseliş ile ortaya çıkan klinik bir durumdur. Kronik aneminin sebepleri arasında böbrek hasarına bağlı eritropoetin düzeyinin azalması, folat ya da demir eksikliği sayılabilir. Eritropoetin sentezinin azalması, böbrek yetmezliği olanlarda kan yıkımının düzelmesinin önüne geçer. Böyle durumlarda, hidroksiüre ya da rekombinant insan eritropoetini verilmesi iyileşme sağlayabilir.

2.1.5.1.3. Vazo-oklüziv Kriz

Oraklaşmış kırmızı kan hücreleri(RBC'ler), deforme olabilirlikte belirgin bir azalmanın yanı sıra vasküler endotelial hücrelere artan yapışma, ve hemostatik mekanizmaların aktivasyonu gibi diğer etkilere sahiptir; tüm bu değişiklikler vasküler obstrüksiyona ve vazooklüzyona neden olmaktadır Ağrı en önemli sonuçlardan biridir. Hastalarda, bazı durumlarda altta yatan kronik ağrının eşlik ettiği aralıklı akut ağrı atakları olabilir.(30) Geçirilen ağrılı krizlerin sayısının artması mortalite oranını artırmaktadır. Ağrılı krizleri tetikleyen faktörler soğuk hava, sıvı kaybı, enfeksiyon, stres ya da alkol kullanımı olabilir. Bunlar içerisinde en sık görülen enfeksiyonlardır. Oraklaşan eritrositler damarlarda tıkanmaya neden olarak nekroz gelişmesine sebebiyet verir. Bunun sonucunda yaygın kemik ve kas ağrıları görülür. En sık ağrı görülen bölgeler sırt, göğüs bölgesi, karın bölgesi, kol ve bacaklardır. Yılda üç sefer veya daha çok hospitalizasyon gerektiren vazo-oklüziv kriz yaşanması hastalığın daha şiddetli seyredeceğini ve erişkin yaşta yaşam süresinin daha kısa olacağını gösterir.(29,31,32)

2.1.5.1.4. Sekestrasyon Krizi

Splenik sekestrasyon krizi, hemoglobin seviyesinde tipik olarak taban seviyesinin 2 g/dL altında akut bir düşüşle karakterize edilen, potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir komplikasyondur. Bu eritrositlerin aniden dalakta birikmesi ve buna bağlı olarak aneminin aniden derinleşmesiyle karakterize olan bir durumdur. Toplam kan hacminin büyük bir yüzdesi dalakta tutularak hipovolemik şoka ve ölüme neden olabilir. Bir çalışmada, 10 yıl takip edilen orak hücreli çocukların %30'unda splenik sekestrasyon krizi gözlenmiş ve bu hastaların %30'unda krizin fatal sonuçlandığı tespit edilmiştir.(33)

2.1.5.2. Hematolojik Olmayan Bulgular

2.1.5.2.1. Kemik ve Eklem Hastalığı

Orak hücreli anemi hastalığının ortopedik komplikasyonları arasında vazo-okluziv kemik ağrısı, osteopeni, osteoporoz osteonekroz(AVN), patolojik fraktürler ve enfeksiyonlar(osteomiyelit ve septik artritis) bulunur. OHA'lı bireyler işlevsel olarak aspleniktir ve hayatı tehdit edebilecek enfeksiyonlar açısından risk altındadır. Diğer enfeksiyöz olmayan kemik ve eklem komplikasyonları, işlevsellik ve yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen şiddetli ağrı ve hareketsizliğe neden olabilir.(34)

Etyolojik faktörler tam bilinmemekle birlikte diyet, vitamin D eksikliği, hemoliz, inflamasyon, vazo-okluziv krizler risk faktörleri olabilir.

Kemik veya eklem ağrısına vazooklüzyon, kemiğin avasküler nekrozu ve ilişkili kırıklar veya enfeksiyon(örn. osteomiyelit, septik artritis) neden olabilir.

Akut vazo-oklozivağrı — Akut vazo-okluziv ağrı atakları, OHA'nın ayırt edici özelliğidir ve tıbbi müdahale gerektiren en yaygın belirtilerden biridir. Ağrı aynı zamanda OHA'lı kişilerde hastaneye yatışların çoğunu da oluşturur. Ağrı, bebeklikten itibaren(sıklıkla daktilit olarak) yaşam boyu ortaya çıkabilir. Akut ağrı, günlük veya haftalık olarak ortaya çıkabilir veya herhangi bir ağrı olayının olmadığı uzun süreler olabilir. Akut vazooklüzyon, insanları diğer ortopedik komplikasyonların gelişmesine yatkın hale getirebilir, çünkü normal kemik iliği mimarisinin kaybı(örneğin, yağın, kronik hemolitik anemiyi kompanse etmek için

gereken hematopoietik hücrelerle yer değiştirmesi nedeniyle) kortikal incelmeye ve kemik çökmesine yol açabilir.

Osteoporoz - OHA da kronik hemolitik anemi, eritropoietik aktivitede kompanse edici bir artışa yol açar. Hematopoietik kemik iliğinin uzaması, kronik kule kafatası, alnın çıkıntısı ve omurların balık ağzı deformitesi dahil olmak üzere bir dizi iskelet değişikliğine yol açabilir. Bu etkiler sırasıyla medüller boşluğun genişlemesine, trabekül ve kortekslerin incelmesine ve osteoporoza neden olur. Sonuç olarak, OHA'lı bireylerde yüksek oranda D vitamini eksikliği ve osteoporoz vardır.(35) D vitamini, kalsiyum dengesini düzenleyerek kemik fizyolojisinde çok önemli rol oynar. 25 hidroksi(OH) D vitamini kemik mineralizasyonunun optimizasyonu için gereklidir. Uzun süreli D vitamini eksikliği kemik mineralizasyonunda azalma ile sonuçlanır ve klinik olarak kronik ağrı, kas güçsüzlüğü, anormal BMD ve kırık oranında artış ile sonuçlanır.(36,37) Birçok çalışmada orak hücreli anemi hastalarında vitamin D eksikliği, kemik hastalıkları ile ilişkili bulunmuştur.(38–40)

Avasküler nekroz ve osteomyelit — Osteonekroz, iskemik nekroz veya aseptik nekroz olarak da adlandırılan kemiğin avasküler nekrozu, kemik trabeküllerinin enfarktüsünden kaynaklanır. Femur ve humerus başları etkilenebilir. Femur başları, kronik ağırlık taşımanın bir sonucu olarak daha yaygın olarak ilerleyici eklem yıkımına uğrar. Avasküler nekroz, kronik ağrının altında yatan bir neden olabilir. Değişiklikler en iyi manyetik rezonans görüntüleme(MRI) ile tespit edilir.

Osteomyelit insidansı da OHA'lı bireylerde artmaktadır. Uzun kemikler genellikle enfarktüslü kemiğin enfeksiyonundan kaynaklanan birden çok bölgede etkilenir. En yaygın mikroorganizmalar Salmonella türleridir. OHA olmayan hastalarda en sık görülen organizma olan S. aureus, vakaların dörtte birinden daha azını oluşturur. Eklem enfeksiyonu daha az yaygındır ve sıklıkla Streptococcus pneumoniae'ye bağlıdır.

2.1.5.2.2. Endokrin Organlar ve OHA İlişkisi

Büyüme ve gelişme — OHA lı çocuklarda büyüme gelişme geriliği ve puberta gecikmesi sık görülür. Çoğu, iki yaşına kadar boydan çok kiloyu etkileyen

saptanabilir büyüme gelişme geriliğine sahiptir.(41,42) Normal boy genellikle yetişkinlikte elde edilir, ancak vücut ağırlığı, OHA olmayan bireylerden daha düşük kalır. Patogenezi belirsizdir ve primer hipogonadizm, hipopituitarizm ve hipotalamik yetmezlik görülebilir.(43) Ancak OHA hastalarında endokrin organ fonksiyon bozukluğunun, vazo-oklüziv kriz, inflamasyon ve tekrarlayan kan transfüzyonlarına bağlı aşırı demir yüklenmesinden veya doku iskemisi nedeniyle kaynaklanabileceğini öne sürülmektedir.(6,44,45)

2.1.5.2.4. Genitoüriner Sisteme Etkileri

Priapizm — Priapizm(cinsel istek veya uyarılmanın yokluğunda istenmeyen ereksiyon) OHA’da sık görülen, ciddi ve sıklıkla yetersiz teşhis edilen bir sorundur. Priapizmde, oraklaşan hücreler corpus cavernosumu tıkar ancak glans penis ve corpus spongiosum korunmuştur.(31,32) Uzun süreli epizodlar, doku nekrozu, fibroz ve erektil disfonksiyon gibi geri dönüşü olmayan değişikliklere yol açabilir. 2-4 saatten uzun süren priapizm, acil müdahale gerektiren tıbbi bir acil durum olarak kabul edilir.

2.1.5.2.4. Orak hücreli Nefropati

Patogenez – OHA’nin böbrek üzerinde, topluca "orak hücre nefropatisi" olarak adlandırılan çeşitli ilgili etkileri vardır; böbrek hasarı multifaktöriyeldir ve genellikle serum kreatinin referans aralığının üzerine çıktıktan sonra retrospektif olarak belirginleşir.(46,47) Böbrek hasarının ana bölgesi, vasa rekta kılcal damarları tarafından beslenen renal medulladır. Bu kılcal damarlar, asidik ve hipertonic olduğu kadar nispeten hipoksik olduğu için özellikle oraklaşmaya elverişli bir ortam yaratır.(48) Hipoksi, asidoz ve hipertonisite, oraklaşmayı artırır; hipertonisite ayrıca hücre içindeki hemoglobin konsantrasyonunu da etkileyebilir. Oraklaşma eritrositlerin vasküler duvara yapışması, inflamasyon ve vasküler tonusun artmasına yol açar bu da trombositleri ve pıhtılaşma faktörlerini aktive eder.(49–51) Bu vasküler etkiler renal medüller iskemi ve enfarktüse neden olabilir, glomerüller ve tübüler fonksiyonların kademeli olarak kaybına neden olabilir.(52) Vasa rektadaki oraklaşma ayrıca komşu nefronların kaybına ve iç medullada karşı akım değişiminin azalmasına yol açtığı, bunun sonucunda hem serbest su geri emilimi hem de idrar

konsantrasyon yeteneğinin(hipostenüri) bozulmasına neden olmaktadır. Bu da volüm azalması, noktüriye ve poliüri ile sonuçlanmaktadır.(53–55)

Erken değişiklikler – Bebeklik ve erken çocukluk döneminde, kompensatör böbrek hipertrofisine, glomerüler hiperfiltrasyona ve bozulmuş idrar konsantrasyon yeteneğine yol açan artmış glomerüler basınç olabilir; kreatinin genellikle referans aralığındadır.(56–58)

Daha sonra çocuklukta veya erken yetişkinlikte, mikroalbüminüri, hematüri veya her ikisi de gelişebilir.

Daha sonraki değişiklikler – Erken yetişkinlikte, makroalbüminüri ve azalmış GFR görülebilir; Bununla birlikte, kreatinin klirensinin artması nedeniyle kreatinin referans aralığında kalabilir. Daha sonraki yetişkinlikte, GFR'de ilerleyici bir azalma vardır ve son dönem böbrek hastalığı gelişir.

Daha sonraki evrelerdeki patoloji raporları interstisyel inflamasyon, ödem, fibrozis, tübüler atrofi, papiller nekroz ve ilerleyici glomerüloskleroza tanımlamıştır.(53,58,59)

2.1.5.2.6. Hepatobiliyer Sistem Üzerine Etkileri

Hepatikdisfonksiyon — OHA'lı hastalarda("orak hücreli hepatopati") hepatik disfonksiyonun birçok nedeni vardır.(60,61)

- akut iskemi
- kolestaz
- Hepatik sekestrasyon krizi
- Transfüzyonel aşırı demir yüklenmesi
- Kronik hemolitik anemiye bağlı pigment safra taşları
- Demir şelatörlerinden veya diğer ilaçlardan kaynaklanan ilaç toksisitesi
- Hepatit C virüsü(HCV) enfeksiyonu
- Otoimmün karaciğer hastalığı
- fibrozis

HCV enfeksiyonu — OHA'lı hastalarda HCV riski genel popülasyondan daha yüksektir ve OHA'lı yetişkinler arasında bildirilen prevalans yüzde 10 ila 30'dur.(62) Risk, dünyanın farklı bölgelerindeki transfüzyon uygulamalarından

etkilenir. Kan transfüzyonunun bir komplikasyonu olarak HCV enfeksiyonu riski, evrensel tarama ile önemli ölçüde azalmıştır ve genellikle 1990'dan önce alınan transfüzyonlar için geçerlidir.

Pigment safra taşları — Pigment safra taşları OHA'lı çoğu bireyde gelişir. Başlangıçta ağrı olayları veya akut komplikasyonlar sırasında fark edilebilseler de, safra taşları genellikle asemptomatiktir. Zamanla, bireyler yaşlandıkça, semptomların gelişmesiyle birlikte safra taşı olan hastaların yüzdesi artar. Safra taşları kolesistit, pankreatit, biliyer kolik veya akut karın ağrısı ile kendini gösterebilir ve bu ağrı yanlış bir şekilde vazo-tıkanmaya atfedilebilir. Ultrasonografi genellikle safra taşları için etkili bir tarama yöntemidir.

2.1.5.2.7. Kalp ve Akciğer Hastalıkları

Kardiyak komplikasyonlar, OHA'lı hastalarda yaygın, sıklıkla fark edilmeyen bir morbidite ve mortalite nedenidir ve yetişkin hastalarda başlıca ölüm nedenidir.(63–65)

Kardiyomiyopati ve kalp yetmezliği — Kardiyomiyopati, hem eşlik eden pulmoner hipertansiyon(PH) olan hem de olmayan, özellikle sol taraflı diyastolik disfonksiyonu olan OHA'lı bireylerde giderek daha fazla görülmektedir.(64,66–70) Potansiyel katkıda bulunan faktörler şunlardır:

- Pulmoner hipertansiyon
- Kalp debisinde artış, sol ventrikül atım hacminde artış ve sol ventrikülde genişleme ile kronik anemi ve hipoksemi(63,69,71–73)
- Özellikle yaşlı bireylerde transfüzyonel aşırı demir yükü(74,75)
- Hipertansiyon
- Vaskülopati ve böbrek yetmezliği ile ilişkili intravasküler hacimdeki değişiklikler

2.1.5.2.8. Akut Göğüs Sendromu

Yeni gelişen pulmoner infiltrasyon ile birlikte ateş, göğüs ağrısı, hipoksemi, hırıltılı solunum, öksürük veya solunum sıkıntısı sendromunu ifade eder. Akut göğüs sendromu, OHA'lı hastaların yarısında görülür ve hastaneye yatışların en önemli

nedenlerinden biridir ve önemli bir mortalite nedenidir. Genellikle multifaktöryel sebeplere bağlı görülür. Bunlar; enfeksiyon, vazooklüzyon, hipoventilasyon, atelektazi, tromboz veya tromboembolizm ve bazı durumlarda yağ embolizmidir. Akut göğüs sendromu diğer vazo-oklüziv krizlere, kronik akciğer hastalığına ve pulmoner hipertansiyona yol açar.

2.1.5.2.9. Nörolojik Sisteme Etkileri

OHA'lı bireyler hem hemorajik hem de iskemik svo açısından risk altındadır. Müdahale olmaksızın, OHA'lı hastaların yaklaşık yüzde 11'i 20 yaşına kadar, dörtte biri 45 yaşına kadar inme gelişmesi beklenir. İskemik inme, OHA'lı çocuk ve ergenlerde hemorajik inmeden daha yaygındır; hemorajik inme erişkinlerde daha sık görülür. Geçici iskemik ataklar(TIA'lar) ve sessiz serebral enfarktüsler (SCI'ler; nörogörüntülemeye görülen ve klinik bir korelasyonu olmayan enfarktüs) gibi diğer nörovasküler olaylar da meydana gelebilir ve nörobilişsel ve davranışsal eksiklikler dahil olmak üzere ciddi morbiditeye neden olabilir. SCI, aşırı inme riskinde 14 kat artış ile ilişkilidir.(76,77)

2.1.5.2.10. Bacak Ülserleri

Derideki vazo-oklüzyon, OHA'lı hastalarda bacak ülserlerine ve miyofasyal sendromlara neden olabilir. Mekanizma tam olarak bilinmemektedir; ancak bozulmuş kan akışı, endotel disfonksiyonu, tromboz, inflamasyon ve gecikmiş iyileşmenin katkıda bulunduğu düşünülmektedir.(78) Bu semptomlar ciddi ağrıya, fiziksel disfonksiyona ve olumsuz psikolojik ve sosyal etkilere neden olabilir.

2.1.5.2.11. Enfeksiyonlar

Enfeksiyon, OHA hastalarında önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Mekanizmalar arasında fonksiyonel hiposplenizm veya asplenizm, bozulmuş hümmoral ve hüccresel bağışıklık, azalmış doku perfüzyonu, kalıcı bir kateterin varlığı(örneğin, kronik transfüzyon için), yer alır.(79) Fonksiyonel hiposplenizm, kompleman aktivasyonu, yetersiz beslenme ve vazo-oklüzyona bağlı doku iskemisi gibi birçok neden hastaların enfeksiyonlara karşı duyarlılığını artırır. Stereptococcus pneumoniae, Haemophilus influenza ve atipik Salmonella türleri enfeksiyonların önemli nedenlerindendir.

2.1.6.Tanı

OHA tanısı Hb elektroforezi ve oraklaşma testi ile konulur. OHA ve orak hücre taşıyıcılığı ayırımı için oraklaşma testi yetersiz kalır. Böyle durumlarda HPLC(High-performance liquid chromatography) ile doğru ve hızlı tanı koymak mümkündür. Hastalarda mutasyonun saptanması ve doğum öncesi tanı için PCR yöntemi kullanılır. Hasta ebeveynlerinden her ikisi de HbS taşıyıcısı ise hasta OHA olarak kabul edilir. Ancak bir ebeveyn HbS taşıyıcı, diğeri β talasemi taşıyıcı ise hasta S β talasemi olarak değerlendirilir. Tanı genellikle çocukluk çağında konur. Ancak özellikle çift heterozigot(HbS β , Hb SC...) durumda olan hastaların puberte başlayana kadar bulgu vermeyeceği akılda tutulmalıdır. Hastaların Hb düzeyleri genellikle 5-11 g/dl arasındadır. MCV, MCHC düzeyi normal, RDW düzeyi artmış normokrom normositer bir anemi vardır. Periferik yaymada oraklaşmış eritrositler, S β talasemide ise target hücreler bulunmaktadır. Enfeksiyon olmadan lökositoz ve sola kayma saptanabilir.

2.1.7.Tedavi

Kronik motivasyon ve hasta eğitimi destekleyici tedavinin temelini oluşturur.

1. Enfeksiyonların tedavisi
2. Kriz ve komplikasyonların tedavisi
3. Transfüzyon tedavileri
4. Hemoglonin F yapımını artıran ajanlar
5. Demir şelasyon tedavisi
6. Kök hücre transplantasyonu

1. Enfeksiyonların tedavisi: OHA'lı hastalarda enfeksiyonlar ve ateş hastaneye en sık başvuru nedenleri arasında yer almaktadır. Ateşi olan her OHA'lı hasta enfeksiyon yönünden ayrıntılı olarak değerlendirilmeli ve enfeksiyon varlığı dışlanana kadar parenteral geniş aralıklı 3. kuşak sefalosporinlerle(seftriakson) tedavi edilmelidir. Her hastaya tanıdan itibaren aylık penisilin profilaksisi başlanmalı, H. influenza ve pnömokok aşılarının yapılması önerilmelidir. Konjuge pnömokok aşısı sağlıklı çocuklarda olduğu gibi OHA'lı hastalara 2,4,6 ve 12-15.aylarda önerilmeli,

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

2.Kriz ve komplikasyonların tedavisi

-Akut Göğüs Sendromu Tedavisi:

-Bütün akut göğüs sendromu olan hastalar hastanede yatırılarak izlenmeli.

-intravenöz hidrasyon(günlük total sıvı idamenin 1-1.5 katını geçmemeli, aşırı hidrasyondan kaçının) uygulanmalı,

-Analjezik tedavisi(sedatif etkisi olanlar kullanılmamalı)

-Oksijen saturasyonunu %94'ün üzerinde tutacak şekilde oksijen verilmeli,

Atipik enfeksiyonları da kapsayacak şekilde geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlanmalı(sefalosporinler+makrolid grubu)

-Ağrılı Krizlerin Tedavisi; -Öncelikle ağrıya neden olan faktörlerden(soğuk, asidoz, enfeksiyon, dehidratasyon, düşük oksijen, aşırı egzersiz, psikolojik ve fiziksel stres, yüksek irtifada bulunmak) kaçınma ve hasta eğitimi sağlanmalı,

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

-Tüm hastalara yatak istirahati önerilmeli,

-Sıvı alımı; Ağızdan yeteri kadar sıvı alamayan hastalara 5-10 ml/kg, 1 saatte olacak şekilde sıvı yüklemesi yapıp daha sonra günlük idame sıvısının 1-1.5 katı kadar sıvı 23 saatte verilmelidir.

-Hastaların ağrı şiddetine göre analjezi desteği verilmeli

-Ağır anemisi, hipoksisi olan ya da solunum sıkıntısı artan hastalarda transfüzyon

-O2 desteği verilmeli

-Kan transfüzyonu veya exchange transfüzyon; diğer tedavi yöntemlerine cevap alamıyorsa ve özellikle sık tekrarlayan ağrılı krizlerde düşünülmesi.

Splenik Sekestrasyon Tedavisi; -Basit transfüzyon yapılarak hastanın hipovolemisi düzeltilmeli ve dokuların o₂ ihtiyacı karşılanmalıdır.

-Tekrarlayan vakalarda splenektomi düşünülebilir.

Priapizm Tedavisi; -Analjezik desteği verilmeli, ılık pansuman yapılmalı ve sıvı tedavisi verilmeli,

- Dört saatten uzun süren hastalarda intrakavernozal aspirasyon ve α agonistlerin verilmesi,

-Devam eden vakalarda basit transfüzyon ya da kan değişimi önerilebilir,

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

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

-Transfüzyon tedavisi; basit transfüzyon, kronik basit transfüzyon, kısmi ya da tam kan değişimi şeklinde yapılabilir.

-Hastalarda genellikle hemoglobin düzeyi 7 gr/dl altına düşmedikçe transfüzyon yapılmaması ve hiperviskoziteye neden olmamak için de hemoglobin düzeyinin 10 gr/dl üzerine çıkarılmaması önerilmektedir.

-Bütün yeni tanı almış OHA'lı hastaların eritrosit alt gruplarına bakılmalıdır

-Orak hücre taşıyıcısı olmayan donörden alınmış, filtrelenmiş ve en fazla 5 günlük olan ürünler kullanılmalı.

4. Hemoglobin F yapımını artıran ajanlar

- Günümüzde bu amaçla klinik pratikte kullanılan tek ilaç Hidroksiüredir.

-Başlangıç dozu 10-15 mg/kg/gündür.

-Üç ayda bir 5 mg/kg/günlük artışlar ile maksimum doz olan 35 mg/kg/güne kadar çıkılabilir.

-En önemli yan etkisi kemik iliği baskılanması sonucu görülen sitopeniler olup hemogram takibi yapılmalıdır.

-Tedaviden 4-12 hafta sonra HbF düzeyinde %5-15 ve hemoglobin düzeyinde 1 g/dl artış beklenebilir.

5. OHA'lı Hastalarda Şelasyon Tedavisi -Hasta düzenli transfüzyonun birinci yılını doldurduğunda ve/veya 12-15 transfüzyon sonrası,

-Serum ferritini 1000 ng/mL düzeyine ulaştığında şelasyon tedavisinin başlanması önerilmektedir.

6. OHA'lı Hastalarda Kök hücre transplantasyonu -Henüz OHA'lı hastalarda kök hücre transplantasyonu için oluşturulmuş bir klavuz yoktur. Ancak aşağıdaki komplikasyonların varlığında kök hücre transplantasyonu önerilebilir;

-İnme veya 24 saatten uzun süren nörolojik bulgu

-Anormal beyin MR ve anjiyografisi ile birlikte nöropsikolojik fonksiyon bozukluğu, -Tekrarlayan AGS,

-Evre I veya II orak hücre akciğeri,

-Tekrarlayan vazo-oklüziv krizler veya tekrarlayan priapizm,

-Orak hücre nefropatisi(Glomeruler filtrasyon hızı %30-50)

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Hasta Seçimi ve Değerlendirmesi

Bu çalışmaya 01/01/2007-01/01/2022 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi polikliniğe başvuran veya yatırılan hastalar retrospektif olarak ele alındı. Çalışmaya cinsiyet farkı gözetmeksizin 40 vaka üzerinde inceleme yapıldı. Çalışmamızda hastaların demografik verilerinin(yaş, cinsiyet, eğitim durumu), laboratuvar tetkikleri(hemogram, üre, kreatinin, total bilirubin, ALT , AST, ALP, GGT), hemoglobin f ,Hemoglobin s, sedimantasyon, ferritin, hs-crp, d vitamini değerleri değerlendirildi.

Çalışmaya dahil etme ve hariç tutma kriterleri aşağıdaki tablo da özetlenmiştir.

Dahil etme kriterleri;

- 1) 12 yaş üstü olmak
- 2) Orak hücre anemi tanısı olması

Dahil edilmeme kriterleri;

- 1) 12 yaş altında olması
- 2) aktif malignitesi olması
- 3) Ekstremitte amputasyonu
- 4) aktif enfeksiyonu olması

3.2. İstatiksel Analiz

Araştırmada elde edilen veriler SPSS 25.0 versiyon paket programı ile analiz edilmiştir. Verilerin dağılımı tanımlayıcı analiz parametreleri (ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, frekans ve yüzde) ile gösterilmiştir. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile analiz edilmiştir. İki bağımsız grup arasındaki ortalama karşılaştırılması verilerin normal dağılıma uymaması nedeniyle Mann Whitney U Testi ile yapılmıştır. Sürekli değişkenler arasındaki ilişki verilerin normal dağılıma uymaması nedeniyle Spearman's Korelasyon ile incelenmiştir. Verilerin analizi %95 güven aralığında ($p=0,05$) uygulanmıştır.

4. BULGULAR

Araştırmada yer alan hastaların demografik özellikleri değerlendirilmiştir (Tablo 1). Elde edilen sonuçlara göre; hastaların %42,5'inin kadın, %57,5'inin erkek olduğu belirlenmiştir. Hastaların %35'inin 20 yaşın altında, %65'inin ise 20 yaş ve üzerinde olduğu saptanmıştır. Hastaların %7,5'inin ilkokul mezunu, %25'inin ortaokul mezunu, %52,5'inin lise mezunu ve %12,5'inin üniversite mezunu olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 1. Hastaların Demografik Özelliklerinin Dağılımı

	N	%
Cinsiyet		
Kadın	17	42,5
Erkek	23	57,5
Yaş		
20 Altı	14	35,0
20 ve Üstü	26	65,0
Eğitim Durumu		
İlkokul	3	7,5
Ortaokul	10	25,0
Lise	21	52,5
Üniversite	5	12,5
Toplam	40	100

Araştırmada yer alan hastaların laboratuvar değerleri incelenmiştir (Tablo 2). Elde edilen sonuçlara göre; hastaların ferritin değerlerinin ortalaması $706,88 \pm 1202,66$ ml/ng, sedimentasyon değerlerinin ortalaması $18,45 \pm 21,39$ mm/saat, CRP değerlerinin ortalaması $15,17 \pm 28,96$ mg/L ve vitamin D değerlerinin ortalaması $13,80 \pm 6,02$ ng/ml olarak belirlenmiştir.

Tablo 2. Hastaların Laboratuvar Değerlerinin Dağılımı

Parametreler	X ± SS	Min -Max
Ferritin (ml/ng)	706,88 ± 1202,66	14,0 - 5719,0
Sedimentasyon (mm/saat)	18,45 ± 21,39	1,0 - 98,0
CRP (mg/L)	15,17 ± 28,96	0,1 - 121,0
Vitamin D (ng/ml)	13,80 ± 6,02	4,2 - 28,0
ALT (U/L)	27,92 ± 24,26	7,0 - 131,0
AST (U/L)	39,25 ± 20,30	11,0 - 112,0
ALP (U/L)	124,63 ± 70,95	40,0 - 383,0
GGT (U/L)	47,72 ± 64,83	8,0 - 349,0
Bilirubin (mg/dL)	2,31 ± 1,72	0,4 - 8,2
Kreatinin (mg/dL)	0,50 ± 0,17	0,2 - 1,0
Üre (mg/dL)	19,44 ± 8,05	4,4 - 47,0
Hemoglobin F	20,44 ± 14,22	0 - 59,0
Hemoglobin S	59,01 ± 16,02	23,0 - 84,0
Ağrılı Kriz (Yıl)	3,26 ± 1,90	1,0 - 10,0

Hastaların ALT değerlerinin ortalaması 27,92 ± 24,26 U/L, AST değerlerinin ortalaması 39,25 ± 20,30U/L, ALP değerlerinin ortalaması 124,63 ± 70,95U/L, GGT değerlerinin ortalaması 47,72 ± 64,83U/L, bilirubin değerlerinin ortalaması 2,31 ± 1,72 mg/dL, kreatinin değerlerinin ortalaması 0,50 ± 0,17 mg/dL ve Üre değerlerinin ortalaması 19,44 ± 8,05 mg/dL olarak saptanmıştır. Hastaların ağrı kriz yıllarının ortalaması 3,26 ± 1,90 yıl olarak bulunmuştur.

Tablo 3. Hastaların Demografik Özelliklerine Göre Yıllık Ağrı Kriz Sayılarının Değerlendirilmesi

Demografik Özellikler	N	Yıllık Ağrı Kriz Sayısı		Z	p
		X ± SS	Min -Max		
Cinsiyet					
Kadın	17	3,29 ± 2,17	1 - 10	-0,218	0,828
Erkek	23	3,23 ± 1,72	1 - 6		
Yaş					
20 Altı	14	3,15 ± 2,41	1 - 10	-0,824	0,410
20 ve Üstü	26	3,31 ± 1,64	1 - 6		
Eğitim Durumu					
Lise Öncesi	13	3,92 ± 2,56	1 - 10	-1,042	0,297
Lise ve Sonrası	26	2,92 ± 1,44	1 - 6		

Mann Whitney U Testi

Araştırmada yer alan hastaların demografik özelliklerine göre yıllık ağrı kriz sayısı değerlendirilmiştir (Tablo 3). Elde edilen sonuçlara göre; hastaların yıllık ağrı kriz sayılarının ortalaması kadınlarda $3,29 \pm 2,17$ yıl, erkeklerde $3,23 \pm 1,72$ yıl olarak belirlenmiştir. Hastaların yıllık ağrı kriz sayılarının ortalaması 20 yaş altında olanlarda $3,15 \pm 2,41$ yıl, 20 yaş ve üstünde olanlarda $3,31 \pm 1,64$ yıl olarak saptanmıştır. Hastaların yıllık ağrı kriz sayılarının ortalaması eğitim durumu lise öncesi olanlarda $3,92 \pm 2,56$ yıl, lise ve sonrası olanlarda $2,92 \pm 1,44$ yıl olarak tespit edilmiştir. Hastaların demografik özelliklerine göre yıllık ağrı kriz sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4. Hastaların Laboratuvar Değerleri ile Yıllık Ağrı Kriz Sayıları Arasındaki İlişki

Parametreler	Yıllık Ağrı Kriz Sayısı	
	r	p
Ferritin (ml/ng)	0,354	0,027*
Hemoglobin F	0,148	0,369
Hemoglobin S	0,112	0,495
Vitamin D (ng/ml)	0,087	0,599
CRP (mg/L)	0,328	0,041*
Sedimentasyon (mm/saat)	0,283	0,081

*Spearman's Korelasyon, * $p<0,05$*

Araştırmada yer alan hastaların bazı laboratuvar değerleri ile yıllık ağrı kriz sayısı arasındaki ilişki değerlendirilmiştir (Tablo 4). Elde edilen sonuçlara göre; hastaların ferritin ($r=0,354$) ve CRP ($r=0,328$) değerleri ile yıllık ağrı kriz sayısı arasında pozitif yönlü zayıf düzey ilişki saptanmıştır ($p<0,05$). Hastaların hemoglobin F, hemoglobin S, vitamin D ve sedimentasyon değerleri ile yıllık ağrı kriz sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. ($p>0,0$

5. TARTIŞMA

Orak hücreli anemi, dünya çapında ~30 milyon insanı etkileyen hemoglobinin genetik bir bozukluğudur. Orak hücreli anemi, şiddetli ağrı ve uç organ hasarı ile sonuçlanan, kronik hemoliz ve vazo-tıkayıcı epizotlarla karakterize, yaygın bir kalıtsal hastalıktır.(80) Orak hücreli anemide vazo-oklüziv ağrılı krizlerin hemen hemen her organı etkileyen ve yüksek morbidite ve mortaliteye yol açan çeşitli akut komplikasyonları vardır. Bu hastalığın yönetimine en iyi merkezde destekleyici bakıma ek olarak, anemiye iyileştirmeyi, hiperviskoziteyi azaltmayı ve HbS'yi seyreltmeyi amaçlayan vazo-oklüziv krize özgü tedaviler tedavinin temel dayanağıdır.

Nijerya'da yapılan çalışmada 90 hasta analiz edilmiş. Hastaların yaş ortalaması $29,4 \pm 8,9$ olup hastaların çoğunluğu(32/90,%35,5) 30-39 yaşları arasındaymış. Hastaların erkek cinsiyet oranı yüksekmiş(E:K, 1.2:1). Bununla birlikte, bu hastaların özelliklerinde meslek($p = 0.059$) ve eğitim($p = 0.137$) açısından anlamlı bir fark yokmuş. Tüm hastaların bir yıl içinde ağrı atakları yaşadıkları, bu hastaların yaklaşık %25'inin yılda üçten fazla ağrı atağı geçirdiği ve yaklaşık %30'u bir yıl içinde sadece bir ağrı atağı geçirdiği gösterilmiş.(81) Suudi Arabistan'da yapılan bir çalışmada 391 hastanın 193'ü erkekmiş(%49) ve 198'i kadınmış(%51) ve birlikte 919 ağrılı epizod geçirmişler. Stabilizasyon ünitesine(SÜ) kabullerinin %53'ünü erkekler oluşturmuş. 127'si erkek ve 65'i kadın olmak üzere ağrılı kriz ile başvuran hastalardan 192'si hastaneye sevk edilmiş. SÜ'deki kadın ve erkek sayısı hemen hemen eşit olsa da (%47'ye karşı %53), hastaneye sevklerin %66'sını erkekler oluşturuyormuş, bu klinik ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark olarak tespit edilmiş($P < 0.001$).(82) Çalışmamızda hastaların demografik özelliklerine göre yıllık ağrı kriz sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). Elde edilen sonuçlara göre; hastaların %42,5'inin kadın, %57,5'inin erkek olduğu belirlenmiştir. Hastaların %35'inin 20 yaşın altında, %65'inin ise 20 yaş ve üzerinde olduğu saptanmıştır. Hastaların %7,5'inin ilkökul

mezunu, %25'inin ortaokul mezunu, %52,5'inin lise mezunu ve %%12,5'inin üniversite mezunu olduğu tespit edilmiştir.

Orak hücreli anemide D vitamini eksikliği prevalansı %33-%100 arasında gözlenmektedir. D vitamini kalsiyum emilimini ve atılımını düzenlediğinden ve kemik mineralizasyonu için gerekli olduğundan, orak hücreli anemili kişilerde eksikliği, karşılaşılan sayısız kas-iskelet sağlığı sorununa katkıda bulunabilir. Bunlar arasında kas zayıflığı, kronik zayıflatıcı kemik ağrısı, avasküler nekroz, kemik kırılabilirliği ve kompresyon kırıkları yer alır ve bu da hareketlilikte işlevsel bozulmaya yol açabilir. Bizim çalışmamızda D vitamini seviyesi ile ağrılı kriz arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmasa da yapılan çalışmalarda D vitamini normal seviyelerde olan hastaların daha az ağrılı kriz geçirdiği ve hayat kalitesinin daha iyi olduğu tespit edilmiştir.(83) Yapılan başka bir çalışmada ciddi D vitamini eksikliği (<14,1 ng/mL) olan orak hücreli anemili hastalarının yılda ortalama 10'dan fazla hastaneye başvurduğu, D vitamini düzeylerinin daha yüksek olduğu (>34 ng/mL) hastalarda yılda ikiden daha az hastane başvurduğu tespit edilmiştir.(84)

Nijerya'da yapılan bir çalışmada 25-OH D vitaminindeki her on birimlik artışla, ağrı olasılığında %46'lık bir azalma olduğu ve ağrısı olanların %74'ünde D vitamini eksikliği olduğu tespit edilmiştir. ABD'den gelen başka bir rapor da, düşük D vitamini seviyesinin orak hücreli anemili çocuklarda kronik ağrı ile ilişkili olduğunu göstermiştir.(85)

Orak hücreli anemiyi kronik enflamasyonla ilişkilendiren kanıtlar ışığında ve yüksek duyarlılığa sahip C-reaktif proteinin(hs-CRP) inflamatuvar mediatör rolü göz önüne alındığında, Orak hücreli anemi vazooklüziv krizinin artmış hs-CRP ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Fatima A. Muhammed ve arkadaşlarının Bahreyn'de yaptığı çalışmada veno-oklüziv ağrılı kriz ile başvuran hastaların ortalama hs-CRP konsantrasyonunun önemli ölçüde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Artan hs-CRP seviyeleri ile veno-oklüziv kriz gelişimi ve şiddeti ve dolayısıyla orak hücreli anemideki mikrodamar tıkanıklığının boyutu arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermiştir.(86) Çalışmamızda da CRP ($r=0,328$) değerleri ile yıllık ağrı kriz sayısı arasında pozitif yönlü zayıf düzey ilişki saptanmıştır ($p<0,05$).

Orak hücreli anemide serum ferritin konsantrasyonundaki artışlar değişkenlik göstermektedir. Alison Brownell ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ağrılı krizin şiddeti ile serum ferritindeki artış arasında bir korelasyon tespit edilmiş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kriz anındaki serum ferritin konsantrasyonları ile kriz olmadan ölçülen ferritin değerleri ile karşılaştırılmış. Tüm gruplardaki tüm krizlerde serum ferritin konsantrasyonlarında artışlar meydana geldiği gösterilmiştir.(87) Çalışmamızda hastaların ferritin($r=0,354$) değerleri ile yıllık ağrılı kriz sayısı arasında pozitif yönlü zayıf düzey ilişki saptanmıştır.($p<0,05$)

Sık görülen ağrılı kriz dönemlerine karşı koruma sağlayan en önemli tek faktörün, HbS polimerizasyonunu inhibe eden daha yüksek HbF($\alpha_2\gamma_2$) seviyeleri olduğu bildirilmiştir. Orak hücreli aneminin klinik semptomlarının ortaya çıkışının HbF düzeylerinde bir düşüşle başladığını gözlemlenmiştir. O zamandan beri HbF, Orak hücreli aneminin klinik seyrinin önemli değiştiricilerinden biri olarak kabul edilmiştir. Daha yüksek HbF düzeylerinin akut ağrılı kriz, bacak ülserleri, osteonekroz ve akut göğüs sendromlarının sıklığını azalttığı bulunulmuş. Anti-sickling ajanı hidroksiüre, HbF seviyelerini artırarak HbS polimerizasyonunu azaltmaktadır. Bimal Prasad Jit ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ağrılı ataklarının sıklığı ile HbF konsantrasyonları arasında net bir ters ilişki bulunulmuş. Yüksek HbF konsantrasyonunun, sık görülen akut ağrılı epizodlarına karşı koruma ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir.(88) Bizim çalışmamızda hastaların hemoglobin F değerleri ile yıllık ağrılı kriz sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır.($p>0,05$)

Sonuç olarak orak hücreli anemi ciddi komplikasyonları olan bir hastalıktır. Hastalarda görülen ağrılı kriz nedeni ile hem hastaların yaşam kalitesi bozulmakta hem de hastaneye yatış süreleri artmaktadır. Orak hücreli anemili hastalarda D vitamini seviyesinin belli bir düzeyde tutulması ağrılı krizleri anlamlı bir şekilde azaltmaktadır. Orak hücreli anemide tedavi ile HbF seviyesi belli değerde tutulması ağrılı krizleri azalttığı görülmüş. Orak hücreli anemide ağrılı kriz ile başvuran hastalarda ferritin ve hs-CRP değerlerinin yükseldiği gösterildi.

6. KAYNAKLAR

1. Voskou S, Aslan M, Fanis P, Phylactides M, Kleanthous M. Oxidative stress in β -thalassaemia and sickle cell disease. *Redox Biol* 2015;6:226-39.
2. Eaton WA, Henry ER, Hofrichter J, Bettati S, Viappiani C, Mozzarelli A. Evolution of allosteric models for hemoglobin. *IUBMB Life* 2007;59:586-99.
3. Hockham C, Piel FB, Gupta S, Penman BS. Understanding the contrasting spatial haplotype patterns of malariaprotective β -globin polymorphisms. *Infect Genet Evol* 2015; 36:174-83.
4. Birgens H, Ljung R. The Thalassaemia Syndromes. *Scand J Clin Lab Invest* 2007; 67:11–26.
5. Tüzmen Ş, Scheter AN. Genetic Diseases of Hemoglobin: Diagnostic methods for elucidating Sickle Cell Mutations. *Blood Reviews* 2001;15:19-25.
6. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet* 2010;376:2018-31.
7. Weatherall DJ, Clegg JB. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. *Bull World Health Organ* 2001;79:704-12.
8. Yüregir GT, Donma O, Dikmen N, Isbir T., Cinar M. Population studies of Haemoglobin S and other variants in Çukurova, The Southern part of Turkey. *Acta Haematol Jap* 1987; 50:757- 65.
9. Arcasoy A. Dünya’da ve Türkiye’de talasemi ve hemoglobinopatiler. Hemoglobinopati ve Talasemi Önlem-Tanı-Tedavi. Ulusal Hemoglobinopati KonseyiSağlık Bakanlığı 2003 2.Baskı; Antalya: 11-19.
10. Gümrük F, Altay Ç. Orak hücre anemisi. *Katkı* 1995;16:327-45.
11. Arpacı A, Aksoy K, Dikmen N. Çukurova’da orak hücre anemisi ve talasemi taraması. XXII. Ulusal Hematoloji Kongresi, İstanbul 1991: 115.
12. Eraslan S. Beta Talaseminin Moleküler Tanısı. Düzen Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi, Ankara-Türkiye, 2005.
13. Kılınç Y, Akmanlar N, Kümi M, Köker I. The incidences of hemoglobinopathies and thalassemias in cord blood of newborns from Çukurova Province. *Med Bull İstanbul Medical Faculty* 1992; 25: 9- 14.
14. Canatan, D., Aydınok, Y. Talasemi ve Hemoglobinopatiler. Tanı ve Tedavi; Retma Matbaacılık Antalya, 2007; 11-19.

15. Serjeant GR. The emerging understanding of sickle cell disease. *Br J Haematol* 2001; 112:3-18.
16. Yüksel, R. Homozigot Hbss Erişkin Orak Hücre Anemili Hastalarda Serum pedf Düzeyleri ile Hscrep arasındaki ilişkinin incelenmesi. Uzmanlık tezi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Hatay, 2014; 3 s.
17. Frenette PS, Atweh GF. Sickle cell disease: old discoveries, new concepts, and future promise. *J Clin Invest* 2007;117:850-8.
18. Noguchi CT, Schechter AN. The intracellular polymerization of sickle hemoglobin and its relevance to sickle cell disease. *Blood* 1983;58:1057-68.
19. Porter JB. Pathophysiology of transfusional iron overload: contrasting patterns in thalassemia major and sickle cell disease. *Hemoglobin* 2009;33:37-45.
20. Ebert EC, Nagar M, Hagspiel KD. Gastrointestinal and hepatic complications of sickle cell disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:483-9.
21. Charache S, Terrin ML, Moore RD, Dover GJ, Barton FB, Eckert SV, McMahon RP, Bonds DR. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. *N Engl J Med* 1995;332:1317-22.
22. Elsharawy MA, Moghazy KM, Shawarby MA. Atherosclerosis in sickle cell disease - a review. *Int J Angiol* 2009;18:62-6.
23. Samuels-Reid JH. Common problems in sickle cell disease. *Am Fam Physician* 1994; 49:1477-80.
24. Öztaş YE. Orak hücreli anemide plazma ve eritrosit ortamındaki değişimlerin biyokimyasal parametrelerle incelenmesi. H.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 2010; 10s.
25. Bize I, Güvenç B, Buchbinder G et al. Stimulation of Human Erythrocyte K-Cl Cotransport and Protein Phosphatase Type 2A by n-Ethylmaleimide: Role of Intracellular Mg ++. *J Membr Biol* 2000; 177(2):159-68.
26. Antmen B. Orak Hücre Anemisi. *Türk Ped Arş* 2009; 44(1):39-42.
27. Ameriso SF, Paganini-Hill A, Meiselman HJ et al. Correlates of middle cerebral artery blood velocity in the elderly. *Stroke* 1990; 21:1579-83.
28. EmburyS. Sickle cell anemia and associated hemoglobinopathies. In: Goldman L, Bennett J (eds). *Cecil Textbook of Medicine*. 21st ed. Philadelphia: WB: Saunders Company; 2000: 893-905.
29. Canatan D. Orak Hücre Anemisi. XXX. Ulusal Hematoloji Kongresi 7. Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu. İstanbul-Türkiye 2003:93-9.

30. Platt OS, Thorington BD, Brambilla DJ ve diğeri. Orak hücre hastalığında ağrı. Oranlar ve risk faktörleri. N Eng J Med 1991; 325:11.
31. Mary, EE. Hereditary Hemolytic Anemias North Carolina: McGraw Hill Companies 2000: 1382-7.
32. Beutler E. Disorders of Hemoglobin. In: Facuci, Braunwald, Isselbacher (eds). Harrison's Principles of Internal Medicine. 14th ed. USA: McGraw Hill Companies 1998: 645-53.
33. Emond AM, Collis R, Darvill D, et al. Acute splenic sequestration in homozygous sickle cell disease: natural history and management. J Pediatr 1985; 107:201-6.
34. Almeida A, Roberts I. Bone involvement in sickle cell disease. Br J Haematol 2005; 129:482-90.
35. Lal A, Fung EB, Pakbaz Z ve ark. Orak hücreli anemili çocuklarda kemik mineral yoğunluğu. Pediatr Kan Kanseri 2006; 47:901.
36. Straube S, Andrew Moore R, Derry S et al. Vitamin D and chronic pain. Pain 2009;141:10-3.
37. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med 2007; 357:266-81.
38. 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.
39. Jackson TC, Krauss MJ, DeBaun MR, et al. Vitamin D deficiency and comorbidities in children with sickle cell anemia. Pediatr Hematol Oncol 2012; 29(3):261-6.
40. Adams-Graves P, Daniels AB, Womack CR, et al. Bone mineral density patterns in vitamin D deficient African American men with sickle cell disease. Am J Med Sci 2014; 347(4):262-6.
41. Platt OS, Rosenstock K, Espeland MA. Orak hemoglobinopatilerin büyüme ve gelişmeye etkisi. N Eng J Med 1984; 311:7.
42. Stevens MC, Maude GH, Cupidore L ve ark. Orak hücre hastalığı olan çocuklarda prepubertal büyüme ve iskelet olgunlaşması. Pediatri 1986; 78:124.
43. Singhal A, Gabay L, Serjeant GR. Testosteron eksikliği ve homozigot orak hücre hastalığında ergenliğin aşırı geriliği. West Indian Med J 1995; 44:20.
44. 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.

45. el-Hazmi MA, Bahakim HM, al-Fawaz I. Endocrine functions in sickle cell anaemia patients. *J Trop Pediatr* 1992; 38(6):307-13.
46. Ataga KI, Derebail VK, Okçu DR. Orak hücre hastalığının glomerülopatisi. *J Hematol* 2014; 89:907.
47. Sharpe CC, Thein SL. Orak hücre hastalığında böbrek komplikasyonlarını nasıl tedavi ederim. *Kan* 2014; 123:3720.
48. Naik RP, Derebail VK. Orak hemoglobin ile ilişkili nefropatinin spektrumu: orak hücre hastalığından orak özelliğe kadar. *Uzman Rev Hematol* 2017; 10:1087.
49. Vichinsky E. Erişkin orak hücre hastalığında kronik organ yetmezliği. *Hematoloji Soc Hematol Eğitim Programı* 2017; 2017:435.
50. Haymann JP, Stankovic K, Levy P, et al. Erişkin orak hücreli anemide glomerüler hiperfiltrasyon: sık hemoliz ile ilişkili bir özelliktir. *Clin J Soc Nephrol* 2010; 5:756.
51. Nath KA, Hebbel RP. Orak hücre hastalığı: böbrek belirtileri ve mekanizmaları. *Nat Rev Nephrol* 2015; 11:161.
52. Boyle SM, Jacobs B, Sayani FA, Hoffman B. Orak Hücre Hastalığı Olan Diyaliz Hastasının Yönetimi. *Semin Dial* 2016; 29:62.
53. Pham PT, Pham PC, Wilkinson AH, Lew SQ. Orak hücre hastalığında böbrek anormallikleri. *Böbrek Int* 2000; 57:1.
54. Hatch FE, Culbertson JW, Diggs LW. Orak hücre hastalığında renal konsantrasyon defektinin doğası. *J Clin Yatırım* 1967; 46:336.
55. <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/evidence-based-management-sickle-cell-disease>.
56. Wesson DE. Orak hücre nefropatisinin başlaması ve ilerlemesi. *Böbrek Int* 2002; 61:2277.
57. de Jong PE, Statius van Eps LW. Orak hücre nefropatisi: Patofizyolojisine yeni bakış açıları. *Böbrek Int* 1985; 27:711.
58. Bhathena DB, Sondheimer JH. Homozigot orak hemoglobin (SS) hastalığının glomerülopatisi: morfoloji ve patogenezi. *J Soc Nephrol* 1991; 1:1241.
59. Falk RJ, Scheinman J, Phillips G, et al. Orak hücre nefropatisinin prevalansı ve patolojik özellikleri ve anjiyotensin dönüştürücü enzimin inhibisyonuna yanıt. *N Engl J Med* 1992; 326:910.
60. Jitraruch S, Fitzpatrick E, Deheragoda M, et al. Orak Hücre Hastalığı Olan Çocuklarda Otoimmün Karaciğer Hastalığı. *J Pediatr* 2017; 189:79.

61. Pinto VM, Giancesin B, Balocco M ve diğerkleri. Orak hücre hastalığında karaciğer fibrozunun noninvaziv izlenmesi: Bir yetişkin hasta kohortunun uzunlamasına gözlemi. Ben J Hematol 2017; 92:E666.
62. Hurtova M, Bachir D, Lee K ve ark. Orak hücre hastalığı olan hastalarda karaciğer yetmezliği için transplantasyon: zorlu ama uygulanabilir. Karaciğer Nakli 2011; 17:381.
63. Gladwin MT, Sachdev V. Orak hücre hastalığında kardiyovasküler anormallikler. J Am Coll Cardiol 2012; 59:1123.
64. Voskaridou E, Christoulas D, Terpos E. Orak hücre hastalığı ve kalp: güncel literatürün gözden geçirilmesi. Br J Haematol 2012; 157:664.
65. Gladwin MT. Orak hücre hastalığında kardiyovasküler komplikasyonlar ve ölüm riski. Lancet 2016; 387:2565.
66. Saraf SL, Molokie RE, Nouraie M ve ark. Dünyadaki orak hücre hastalığının klinik ve genotipik sunumundaki farklılıklar. Pediatr Respir Rev 2014; 15:4.
67. Niss O, Quinn CT, Lane A ve ark. Orak Hücre Hastalığında Restriktif Fizyolojili Kardiyomiyopati. JACC Kardiyovasküler Görüntüleme 2016; 9:243.
68. Poludasu S, Ramkissoon K, Saliccioli L, et al. Orak hücreli anemide sol ventrikül sistolik fonksiyonu: bir meta-analiz. J Kart Arızası 2013; 19:333.
69. Knight-Perry JE, de Las Fuentes L, Wagoner AD, et al. Orak hücre hastalığı olan erişkinlerde kardiyak yapı ve işlevdeki anormallikler pulmoner hipertansiyon ile ilişkili değildir. J Am Soc Echocardiogr 2011; 24:1285.
70. Desai AA, Patel AR, Ahmad H, et al. Orak hücre hastalığıyla ilişkili kardiyomiyopatinin mekanik içgörüler ve karakterizasyonu. Sirk Kardiyovasküler Görüntüleme 2014; 7:430.
71. Zilberman MV, Du W, Das S, Sarnaik SA. Pediatrik orak hücreli hastalarda sol ventrikül diyastolik fonksiyonunun değerlendirilmesi. Am J Hematol 2007; 82:433.
72. Johnson MC, Kirkham FJ, Redline S ve ark. Orak hücre hastalığı olan çocuklarda sol ventrikül hipertrofisi ve diyastolik disfonksiyon, uykuda ve uyanıkken oksijen desatürasyonu ile ilişkilidir. Kan 2010; 116:16.
73. Eddine AC, Alvarez O, Lipshultz SE ve ark. Konvansiyonel ve doku Doppler ekokardiyografi kullanılarak orak hücre hastalığı olan çocuklarda ventriküler yapı ve fonksiyon. Ben J Cardiol 2012; 109:1358.
74. Westwood MA, Shah F, Anderson LJ ve ark. Miyokardiyal doku karakterizasyonu ve orak hücreli kardiyomiyopatide kronik aneminin rolü. J Magn Reson Görüntüleme 2007; 26:564.

75. Aessopos A, Farmakis D, Trompoukis C ve ark. Orak beta-talasemide kardiyak tutulum. Ann Hematol 2009; 88:557.
76. Verlhac S, Ithier G, Bernaudin F ve ark. Orak Hücreli Anemili Çocuklarda Ekstrakraniyal İnternal Karotid Arter Hastalığının Evrimi. İnme 2022; 53:2637.
77. Houwing ME, Grohssteiner RL, Dremmen MHG, et al. Orak hücre hastalığı olan hastalarda sessiz beyin enfarktları: sistematik bir gözden geçirme ve meta-analiz. BMC Orta 2020; 18:393.
78. Minniti CP, Delaney KM, Gorbach AM ve ark. Orak hücreli anemili hastaların bacak ülserlerinde vaskülopati, inflamasyon ve kan akışı. Ben J Hematol 2014; 89:1.
79. Nagant C, Barbezange C, Dedeken L, et al. Orak Hücre Hastalığı olan hastalarda inaktive edilmiş influenza aşısına hümmoral, hüccresel ve sitokin immün yanıtının değıştirilmesi. PLoS Bir 2019; 14:e0223991.
80. Sickle cell disease: an update Authors: Emma Conway O'Brien, Sahla Ali and Timothy Chevassut
81. Audit of clinical and laboratory parameters of hemoglobin SS patients in a Nigerian teaching hospital Titilola Stella Akingbola , Oladapo Wale Aworanti and Sunday Peter Ogundeji Department of Hematology, University of Ibadan/University College Hospital, Ibadan, Nigeria
82. Differences between males and females in adult sickle cell pain crisis in eastern Saudi Arabia Emmanuel Udezue, MSc, MD, FRCPI, FACTM; Abdel Moneim Girshab, MD, FRCPE
83. Htoo Htoo Kyaw Soe, Adinegara BL Abas, Nan Nitra Than, Han Ni, Jaspal Singh, Abdul Razzak Bin Mohd Said, Ifeyinwa Osunkwo, and Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group Melaka-Manipal Medical College, Department of Community Medicine, Jalan Batu Hampar, Bukit Baru, MelakaMalaysia, 75150
84. Michael L. McCaskill , ^{1,*} Olalekan Ogunsakin , ¹Tete Hottor , ¹Emily W. Harville , ² ve Rebecca Kruse-Jarres ^{3,4}
85. Samuel Ademola Adegoke, Oyeku Akibu Oyelami, Adekunle Adekile&Maria Stella Figueiredo
86. Fatima A. Muhammed ^a,Nejat Mehdi ^{a,b},Mai A. Sater ^a,Hatice Al-Ola ^b,Wassim Y. Almawi ^a
87. Serum ferritin concentration in sickle cell crisis ALISON BROWNELL, S LOWSON, M BROZOVIC From the Department ofHaematology, Central Middlesex Hospital, London

88. BimalPrasad Jit ^{a b}, PradeepKumar Mohanty ^{b c}, Prasanta Purohit ^{b d}, Kishalaya Das ^b, Siris Patel ^b, Satyabrata Meher ^b, JyotiRanjan Mohanty ^a, Shalini Sinha ^a, Rajendra Kumar Behera ^e, Padmalaya Das ^a Association of fetal hemoglobin level with frequency of acute pain episodes in sickle cell disease (HbS-only phenotype) patients



ÖZGEÇMİŞ

Mardin in Derik ilçesinde doğdum. İlk-orta-lise eğitimimi Diyarbakır'da tamamladım. 2012-2018 yılları arasında Tıp doktorluk eğitimimi tamamlayarak Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun oldum. Temmuz 2019'den beri Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim dalında araştırma görevlisi olarak görev yapmaktayım.

