



T. C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

ORAK HÜCRE ANEMİLİ HASTALARDA SEREBRAL SESSİZ ENFARKT SIKLIĞI VE KLİNİK ÖNEMİ

Dr. Ezgi NAFİLE

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Göksel LEBLEBİSATAN

ADANA - 2016

TEŞEKKÜR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince eğitimime katkıda bulunan değerli hocalarıma,

Tezimi hazırlarken her türlü desteğini ve emeğini esirgemeyen, iyi hekimliğinin yanı sıra sabrına, alçak gönüllülüğüne hayranlık duyduğum ve kendime örnek aldığım tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Göksel LEBLEBİSATAN'a,

Yoğun çalışma temposu içerisinde birlikte çalışmaktan keyif aldığım başta yakın dostlarım Zeliha FIRAT ve Nefise Hilal ÖVETTİ olmak üzere tüm yandal asistanı, asistan, hemşire, personel ve intern arkadaşlarıma,

Çalışmada hastaların görüntüleme tetkiklerinin çekilmesi ve değerlendirilmesi aşamasında her konuda yardımlarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Y.Kenan Bıçakçı ve MRG teknisyeni arkadaşlarıma,

Hayatımın her aşamasında bana güç veren, en başta sevgili annem Fatma NAFİLE ve babam MEMET NAFİLE olmak üzere ablalarım Eylem SAYMAN, Özlem PALTACI, abilerim İbrahim SAYMAN ve Ünal PALTACI'ya; yaşamıma renk katan sevgili Ali Doruk, Defne, Duru ve Deniz'e sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar LİSTESİ	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	v
KISALTMALAR LİSTESİ	vi
ÖZET	viii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Orak Hücre Anemisi	2
2.1.1. Tanım ve Tarihçe.....	2
2.1.2. Prevalans ve Coğrafi Dağılım	3
2.1.3. Genetik.....	3
2.1.4. Patofizyoloji	4
2.1.5. Klinik bulgular	6
2.1.5.1. Akut Komplikasyonlar	6
2.1.5.1.1. Vazooklüzif Kriz:	6
2.1.5.1.2. Akut Göğüs Sendromu:.....	7
2.1.5.1.3. Serebrovasküler Olaylar:.....	7
2.1.5.1.4.Splenik Sekestrasyon Krizi:	8
2.1.5.1.5. Aplastik Kriz:	8
2.1.5.1.6. Hemolitik kriz.....	9
2.1.5.1.7. Megaloblastik kriz	9
2.1.5.1.8. Priapizm.....	9
2.1.5.2.Kronik Komplikasyonlar ve Hedef Organ Hasarı.....	10
2.1.5.2.1. Büyüme ve Gelişme:	10
2.1.5.2.2. Santral Sinir Sistemi:	10
2.1.5.2.3. Kardiovasküler Sistem:	11
2.1.5.2.4. Genitoüriner Sistem:	12
2.1.5.2.5. Hepatobiliyer ve Gastrointestinal Sistem:.....	12
2.1.5.2.6 Solunum Sistemi:.....	12
2.1.5.2.7. Kemik ve Eklem Hastalığı:	13
2.1.5.2.8. Bacak Ülseri:	13
2.1.5.2.9. Göz:.....	13
2.1.5.2.10. Kulak:.....	14
2.1.5.2.11. Adenotonsiller Hipertrofi:	14
2.1.5.2.12. Enfeksiyonlar:.....	14
2.1.6 Tanı:	14
2.1.7. Tedavi:	16
2.1.7.1. Enfeksiyonların Tedavisi:	16
2.1.7.2. Transfüzyon Tedavisi:	17
2.1.7.3. Şelasyon Tedavisi:.....	18
2.1.7.4. Hemoglobin F Yapımını Artıran Ajanlar	18
2.1.7.5. Komplikasyonların Tedavisi:	19
2.1.7.5.1. Ağrılı Kriz Tedavisi:	19
2.1.7.5.2. Splenik Sekestrasyon Tedavisi	19
2.1.7.5.3. Akut Göğüs Sendromu Tedavisi:	19

2.1.7.5.4. Priapizm Tedavisi:	20
2.1.7.5.5. Santral Sinir Sistemi Olaylarının Tedavisi:	20
2.1.7.5.6. Bacak Ülseri Tedavisi	21
2.1.7.5.7. Retinal Bozuklukların Tedavisi	21
2.1.7.6. Hematopoetik Kök Hücre Nakli:	21
2.1.7.7. Yeni Tedavi Yaklaşımları:	22
2.2. Serebral Sessiz Enfarkt	22
2.2.1. Tanım:	22
2.2.2. Prevalans	23
2.2.3. İnsidans	23
2.2.4. Patofizyoloji	24
2.2.5. Risk Faktörleri	24
2.2.5.1. Değiştirilemeyen Risk Faktörleri	25
2.2.5.2. Değiştirilebilen Kesinleşmiş Risk Faktörleri	25
2.2.5.3. Değiştirilebilen kesinleşmemiş risk faktörleri	26
2.2.6. Tanı	27
2.2.7. Serebral sessiz enfarkt ve inme riski	27
2.2.8. Tedavi	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1. Hastalar ve Çalışma Planı	30
3.2. Araç-Gereçler ve Laboratuvar Yöntemleri	30
3.3. İstatistiksel Yöntem	31
4. BULGULAR	32
4.1. Demografik Özellikler	32
4.2. Fizik Muayene Bulguları, Alınan Tedavi ve Geçirilen Krizlerin Değerlendirilmesi	34
4.3. Hematolojik Parametrelerinin Dağılımı	37
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇLAR	48
KAYNAKLAR	52
ÖZGEÇMİŞ	64
EK 1	65

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo No:

Sayfa No:

Tablo 1. Orak Hücre Anemisinde Artmış İnme Riski ile İlişkili Klinik, Laboratuvar ve Radyolojik Faktörler	11
Tablo 2. Ateşi Olan Orak Hücre Anemili Hastaları Hastaneye Yatırılarak İzleme Endikasyonları.....	16
Tablo 3. Orak Hücre Anemisinde Transfüzyon Endikasyonları.....	17
Tablo 4. İki Yaşın Üzerindeki HbSS Hastalarda Hidroksiüre Tedavi Endikasyonları	18
Tablo 5. Serebral Sessiz Enfarkt Risk Faktörleri.....	24
Tablo 6. Demografik ve Klinik Özelliklerin Dağılımı.....	33
Tablo 7. Hastaların Yaş Gruplarına Göre Dağılımı	34
Tablo 8. Hastaların fizik muayene bulgularına göre dağılımı.....	35
Tablo 9. Hastaların Aldıkları Medikal Tedavilere Göre Dağılımı	35
Tablo 10. Hastaların Aldıkları Transfüzyon Tedavilerine Göre Dağılımı	36
Tablo 11. Hastaların Geçirdiği Vazooklüzif Kriz Varlığına Göre Dağılımı.....	37
Tablo 12. Hastaların Hemoglobin Mutasyonları Sonucuna Göre Dağılımı	38
Tablo 13. Hastaların Hemoglobin Elektroforez Sonuçlarının Dağılımı	40
Tablo 14. Hastaların, Laboratuvar Sonuçlarının Dağılımı	40

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil No:

Sayfa No:

Şekil 1. HbS'in Coğrafik Dağılımı	3
Şekil 2. OHA'da Eritrositlerin Elektron Mikroskopik Görünümü.....	5
Şekil 3. Orak Hücre Anemisinde Periferik Kan Yayma Örneği	15
Şekil 4: Fazekas Skorlamasına Göre Örnekler.....	28
Şekil 5. HbS Ölçümüne Göre SSE Varlığını Belirlemek İçin Roc Grafiği	41

KISALTMALAR LİSTESİ

ACA:	Anterior serebral arter
AGS:	Akut göğüs sendromu
ALT:	Alanin aminotransferaz
AST:	Aspartat aminotransferaz
BT:	Bilgisayarlı tomografi
BUN:	Kan üre azotu
Cr:	Kreatinin
CRP:	C Reaktif protein
ÇÜTF:	Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
EKO:	Elektrokardiyografik inceleme
eNOS:	Endotelial nitrik oksit sentetaz
Fe:	Demir
G6PD:	Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz
Glu:	Glutamik asit
Hb:	Hemoglobin
HbA:	Hemoglobin A
HbF:	Hemoglobin F
HbS:	Hemoglobin S
HbSA:	Heterozigot Hemoglobin S
HbS ⁰ :	Hemoglobin S Beta Talasemi sıfır
HbS ⁺ :	Hemoglobin S Beta Talasemi plus
HbSC:	Hemoglobin SC hastalığı
HbSS:	Homozigot Hemoglobin S
Hct:	Hematokrit
HDL:	Yüksek dansiteli lipoprotein
HLA:	Doku uygunluk antijeni
HM:	Hepatomegali
HKHN:	Hematopoietik kök hücre nakli
HPLC:	Yüksek performans sıvı kromatografisi

IB:	İndirekt bilirubin
ICA:	İnternal karotid arter
IEF:	İzoelektrik fokuslanma
KAH:	Koroner arter hastalığı
KBY:	Kronik böbrek yetmezliği
LDH:	Laktat dehidrogenaz
MCA:	Orta serebral arter
MCV:	Ortalama eritrosit volümü
MRG:	Manyetik rezonans görüntüleme
MTHFR:	Metilentetrahidrofolat redüktaz
NO:	Nitrik oksit
OHA:	Orak hücre anemisi
PLT:	Trombosit
PRKCH:	Protein kinaz C
ROC:	Alıcı işletim karakteristiği (Receiver Operating Characteristic)
RET:	Retikülosit
SM:	Splenomegali
SSE:	Serebral sessiz enfarkt
SVO:	Serebrovasküler olay
TCD:	Trankranyal Doppler Ultrasonografi
TIBC:	Total demir bağlama kapasitesi
TUAS:	Tıkayıcı uyku apne sendromu
Tx:	Transfüzyon
Val:	Valin
VEGF:	Vasküler endotelial büyüme faktörü
VH:	Ventrikül hipertrofisi
VOK:	Vazooklüzif kriz
WBC:	Beyaz kan hücresi

ÖZET

Orak Hücre Anemili Hastalarda Serebral Sessiz Enfarkt Sıklığı ve Klinik Önemi

Amaç: Serebral enfarkt, orak hücre anemili hastalarda ortaya çıkabilen yüksek morbidite ve mortalite oranına sahip ciddi bir komplikasyondur. Serebral sessiz enfarkt ise serebral enfarktın klinik bulguları ortaya çıkmadan önce görülen damarsal problemler ve beyin dokusundaki iskemik değişikliklerdir. Bu çalışma invaziv olmayan yöntemlerle serebral sessiz enfarktın saptanması ve yatkınlık oluşturan faktörlerin belirlenmesi amacı ile Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Polikliniğinde takipli olan orak hücre anemili hastalarda yapılmıştır.

Gereç ve yöntemler: Bu çalışmaya Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Hematoloji polikliniği tarafından takipli daha önce serebral enfarkt geçirmemiş ve nörolojik muayenesi doğal 5 - 31 yaş arası 54 hasta dahil edildi. Hastaların tam kan sayımı, hemoglobin elektroforezi, AST, ALT, BUN, Cr, demir, TIBC ve ferritin düzeyleri için kan ve serum örnekleri alındı. Hastanemiz Radyodiagnostik Anabilimdalı içerisindeki manyetik rezonans cihazı ile hastalara beyin MRG ve difüzyon MRG çekildi. Elde edilen veriler istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 54 orak hücre anemili hastanın 6'sında (%11,1) Serebral sessiz enfarkt (SSE) saptanmıştır. SSE saptanan ve saptanmayan iki grup arasında yapılan karşılaştırmalarda yaş, cinsiyet, fizik muayene bulguları ve alınan tedaviler açısından istatistiksel bir fark saptanmadı. SSE saptanan hastalarda HbS değerleri % 86,2±4,4 iken SSE saptanmayan hastalarda HbS değerleri % 76,4±10,6 idi. SSE saptanan hastalarda HbS değeri istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p=0,014$). HbSS veya HbS β^0 genotip var olan hasta grubunda SSE varlığı diğer orak hücre sendromlarına göre anlamlı oranda yüksek bulundu. ($p=0,038$). Her iki grubun tam kan sayımı sonuçları karşılaştırıldığında beyaz küre, trombosit ve retikülosit sayısı; hemoglobin ve hematokrit düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Sonuç: Çalışmamızda risk faktörü olarak hastaların klinik ve laboratuvar incelemeleri yapıldığında homozigot hemoglobin SS / S β^0 genotipi varlığı ve HbS yüksekliği saptanmıştır. Çalışmamız literatüre bakıldığında ülkemizde OHA'lı çocuklarda yapılan serebral sessiz enfarkt varlığını inceleyen az sayıda çalışmadan biridir. Serebral sessiz enfarkt varlığının orak hücre anemisi hastalarında erken dönemde ileride oluşabilecek belirgin bir inmenin habercisi olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: orak hücre anemisi, serebral sessiz enfarkt, manyetik rezonans görüntüleme, serebral enfarkt, çocuk, inme

ABSTRACT

Prevalence and Clinical Significance of Silent Cerebral Infarct in Sickle Cell Anemia Patients

Purpose: Cerebral infarct which may occur in patients with sickle cell disease is a serious complication with a high morbidity and mortality rate. Silent cerebral infarct is the vein problems seen before the occurrence of cerebral infarct clinical findings and ischemic changes in brain tissue. This study was made in order to investigate silent cerebral infarct in sickle cell anemia patients followed in Çukurova University Faculty of Medicine Child Hematology Department in order to detect silent cerebral infarct through non-invasive methods and determining susceptibility factors.

Materials and Methods: : 54 patients between the ages 5 and 31 followed up by Çukurova University Faculty of Medicine Child Health and Diseases Department Child Hematology Department, had no cerebral infarct before and whose neurological examinations were normal were included in this study. Blood and serum samples were taken for total blood count, hemoglobin electrophoresis, AST, ALT, BUN, Cr, iron, TIBC and ferritin levels of the patients. Brain MRG and diffusion MRG were taken with magnetic resonance device in Radiodiagnostic Department in our hospital. Acquired data were compared statistically.

Results: Silent cerebral infarct (SCI) was detected in 6 out of 54 sickle cell anemia patients (11.1%) included in the study. No statistical difference was detected in age, gender, physical examination findings and treatments taken in the comparisons between two groups with and without SCI. While HbS values were $86.2 \pm 4.4\%$ in patients with SCI, they were 76.4 ± 10.6 in patients without SCI. HbS values were detected significantly high in patients with SCI ($p=0.014$). Presence of SCI was found significantly high in patient group with HbSS or HbS β^0 genotype compared to other sickle cell syndromes ($p=0.038$). When total blood count results of both groups were compared, no significant difference was detected between white blood cell, thrombocyte and reticulocyte count, hemoglobin and hematocrit levels.

Conclusion: When clinic and laboratory examinations were made for the risk factor in patients in our study, presence of homozygote hemoglobin SS / S β^0 genotype and HbS were detected. In literature, our study is one of the few studies examining the presence of silent cerebral infarct in children with SCA in our country. It is considered that presence of silent cerebral infarct may be the early indicator of a significant stroke which may occur later in sickle cell anemia patients.

Keywords: Sickel cell anemia, silent cerebral infarct, magnetic resonance imaging, serebral infarct, children, stroke

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hemoglobin S (HbS) normal hemoglobin yapısında β zincirinin 6. pozisyonunda yer alan glutamik asit (glu) yerine valin (val) geçmesi ile ortaya çıkan anormal bir hemoglobindir. Tekrarlayan ağrılı krizler ve kronik hemolitik anemi ile seyreden kalıtsal bir hastalık olan orak hücre anemisi (OHA) oksijen parsiyel basıncının az olduğu ortamda HbS içeren eritrositlerin orak şeklini alması ile karakterizedir. Afrika'da yaklaşık 5000 yıldan beri var olduğu bilinmesine rağmen hastalığın tanımı ilk kez 1910 yılında Dr. James B. Herrick tarafından yapılmıştır^{1,2,3}.

Orak hücre anemisi ülkemizin de içinde bulunduğu Akdeniz kıyı bölgelerinde ve özellikle Afrika'da geniş bir coğrafik dağılıma sahiptir^{4,5}. Ülkemizde en sık görülen hemoglobinopatidir ve ülke genelinde sıklığı %0,37–0,6 arasında iken, özellikle Çukurova Bölgesinde HbS taşıyıcılığı oranı %3-44 arasında saptanmıştır⁶.

Orak hücre anemisinin en ciddi komplikasyonlarından biri santral sinir sistemi olaylarıdır. Serebral sessiz enfarkt (SSE) nörolojik semptomu bulunmayan olgularda görüntüleme yöntemleriyle tespit edilen enfarktlar olarak tanımlanır. Sessiz enfarktlar artmış inme riskinin ya da yeni ve yaygın sessiz enfarktların habercisi olabilir. Nörolojik komplikasyonlar sessiz enfarktlara bağlı hafif zeka geriliği veya geçici iskemik ataktan, ağır bir iskemik lezyon veya hemorajik inmeye kadar geniş bir yelpazede olabilir^{3,7}. Çocuklarda SSE ile ilgili literatür tarandığında dünyada 100'ü aşkın yayın bulunmaktadır ancak ülkemizde orak hücre anemili çocuklarda yapılan serebral sessiz enfarkt varlığını inceleyen çok az sayıda çalışma vardır.

Çalışmamızda orak hücre anemili hastalarda ciddi bir komplikasyon olan serebral sessiz enfarktın daha erken yaşlarda invaziv olmayan yöntemlerle saptanması, serebral sessiz enfarkta yatkınlık oluşturan faktörlerin belirlenmesi ve tedavi protokollerine ışık tutulması amaçlanmıştır. Bu nedenle Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Polikliniği tarafından takipli daha önce inme öyküsü ve nörolojik bir bulgusu olmayan orak hücre anemi tanılı çocuk, adolesan ve genç erişkin hastalar çalışmamıza dahil edildi. Bu hastalar beyin MRG ve diffüzyon MRG tetkikleri ile SSE açısından araştırıldı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Orak Hücre Anemisi

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Orak hücre anemisi tekrarlayan ağrılı krizler ve kronik hemolitik anemi ile seyreden kalıtsal bir hastalıktır. Afrika'da yaklaşık 5000 yıldan beri var olduğu bilinmekte iken; orak şeklindeki hücreler ilk defa 1840 yılında zoolog olan Gulliver tarafından bir geyik türünde tanımlanmıştır. İnsanlardaki orak şekilli hücrelerin ilk keşfi 1899 da Dr. Georges Hayem tarafından yapılmıştır. Hastalığın tanımı 1910 yılında Dr.James B. Herrick tarafından kansızlığı ve tekrarlayan ağrıları olan bir öğrencisinin kan yaymasında orak şeklindeki hücrelerin görülmesiyle yapılmış ve ilk başlarda Herrick Sendromu olarak anılmıştır¹.

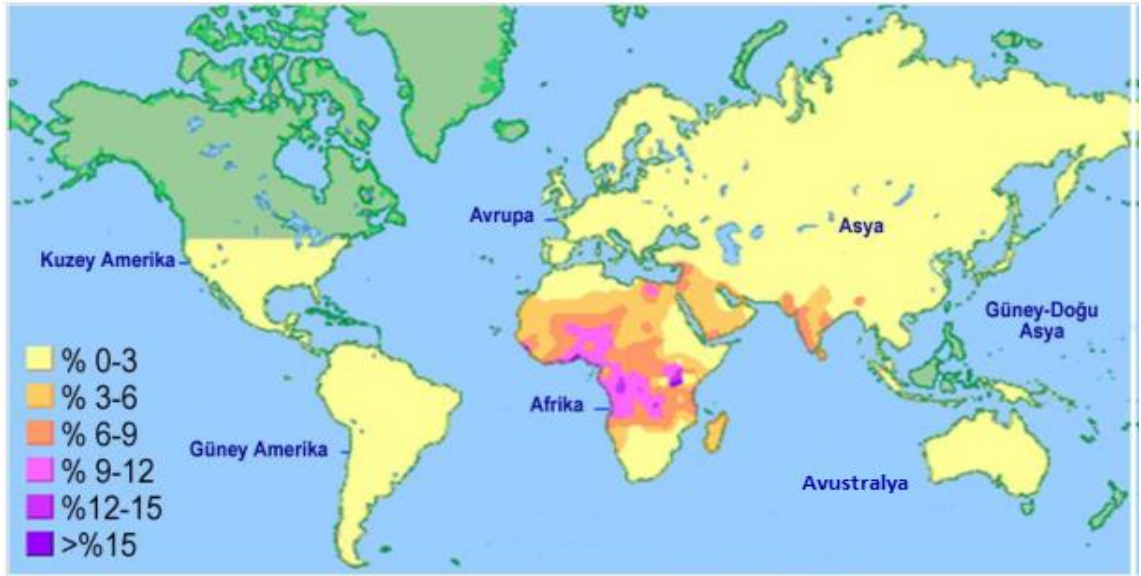
Hastalığın hemoglobin molekülü ile ilgisi 1927 yılında Hahn ve Gillepsie tarafından tanımlanmış olup^{1,2}; daha sonraki keşiflerle bu hastalığın nedeninin β globulin genindeki bir nokta mutasyonundan kaynaklanan kalıtsal bir hemoglobin yapı bozukluğu olduğu anlaşılmıştır.

Normal hemoglobin (Hb) yapısındaki 11. kromozomun β zincirinin 6. pozisyonunda yer alan glutamik asit (glu) yerine valin (val) geçmesiyle anormal bir hemoglobin olan hemoglobin S (HbS) oluşur. HbS hemoglobin A'ya (HbA) göre daha pozitif yüklüdür. Oksijen basıncının düşük olduğu durumlarda polimerize olur, katı kristal halinde çöker ve bunun sonucunda rijit eritrositler meydana gelir^{3,7,8}.

HbS homozigot olduğunda orak hücre anemisi (HbSS), heterozigot olduğu durumlarda ise orak hücre taşıyıcılığı (HbAS) görülür. Bu hastalıkların yanı sıra HbS diğer β zincir anomalisi gösteren hemoglobinlerle birlikte bulunabilir (HbS β^0 , HbS β^+ , HbSC gibi)⁹.

2.1.2. Prevalans ve Coğrafi Dağılım

OHA ülkemizin de içinde bulunduğu Akdeniz kıyı bölgelerinde ve özellikle Afrika'da geniş bir coğrafik dağılıma sahiptir. OHA'nın dünyadaki dağılımını belirleyen iki önemli etken malaraya karşı sağladığı direnç ve sonradan gelen göçlerdir⁴. Ülkemizde en sık görülen hemoglobinopatidir ve ülke genelinde sıklığı %0,37 – 0,6 arasında iken, özellikle Çukurova Bölgesinde HbS taşıyıcılığı oranı %3-44 arasında saptanmıştır⁵. Ulusal Hemoglobinopati Konseyi'nin 2003 yılındaki verilerine göre taşıyıcı sıklığının Adana'da % 10, Antakya'da % 10,5, Mersin'de % 13,6 olduğu ve ülkemizdeki toplam OHA olan kişi sayısının yaklaşık 1200 civarında olduğu belirtilmiştir⁶.



Şekil 1. HbS'in Coğrafi Dağılımı ¹⁰

2.1.3. Genetik

OHA otozomal ko-dominant kalıtım gösteren bir hastalıktır³. Orak hücre mutasyonu homozigot ya da heterozigot durumda olabilir. Heterozigot olgularda kişi anne ya da babanın sadece birinden mutasyona uğramış geni almaktadır ve eritrositlerde HbA ile birlikte HbS de bulunmaktadır. Bu durum OHA taşıyıcılığı olarak

adlandırılmaktadır. Bir anormal gene sahip heterozigotlar (HbAS) ise taşıyıcıdırlar ve eritrositler % 20-45 oranında HbS içerir. Homozigot (HbSS) olgularda ise anne ve babanın her ikisinden de mutasyona uğramış gen alınmaktadır^{3,11,12}.

2.1.4. Patofizyoloji

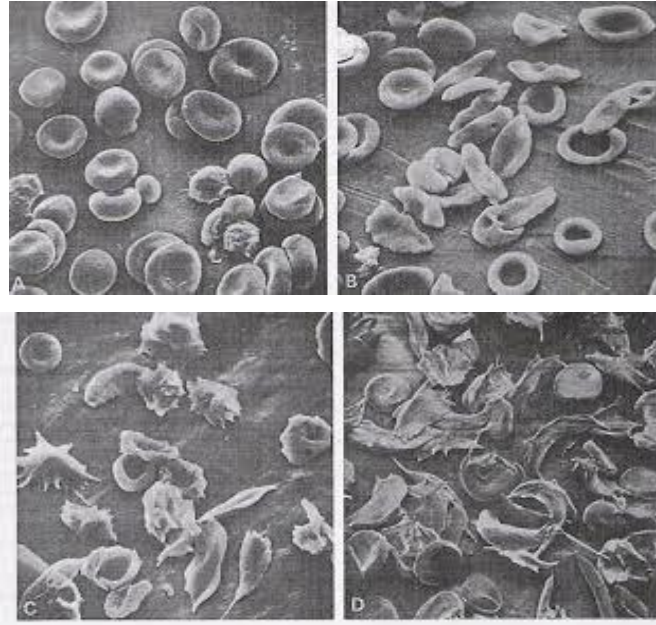
Hemoglobin molekülünün 11. kromozomdaki β -globin geninin 6. kodonundaki nokta mutasyon sonucu adenin ile timin yer değiştirir. Valin yerine glutamik asit oluşur. Bu değişiklik ile HbA'ya göre daha pozitif yüklü, daha hidrofobik ve elektroforetik olarak daha farklı bir hemoglobin olan HbS meydana gelir.

Dokulara oksijen sunumu sonrası ya da hipoksiye neden olan olaylar neticesinde oksijenini bırakan HbS molekülünün çözünürlüğü azalırken viskozitesi artar. Bu durumda HbS hızlı bir şekilde polimerize olur; eritrositlerin şekli bozularak hastalığa adını veren “orak” şekline döner^{3,13}. Eritrosit membranında meydana gelen herhangi bir hasar sonucu açığa çıkan sodyum, kalsiyum, potasyum gibi elektrolitler hücrede dehidratasyona neden olur. Bu dehidratasyon HbS içeren hücrelerin oraklaşmasını tetikler^{14,15}. Erken dönemde hemoglobinler yeterince oksijenlenirse, eritrositler tekrar eski şekillerine kavuşur. Ancak kronik oksidatif stres eritrosit membranındaki lipidlerin peroksidasyonuna ve iskelet proteinlerinde yapısal değişikliklere neden olur. Bu şekil bozukluğu kalıcı hale gelir ve bu hücreler “geri dönüşümsüz oraklaşmış hücre” olarak adlandırılır¹⁶.

Hastalığın patogenezinde oraklaşma ve vazookluzyon kilit rol oynar. Oraklaşmış hücreler küçük kapillerleri geçmek için gerekli şekil değiştirme yeteneğini kaybederler ve mikrovasküler tıkanıklıklara neden olurlar. Bunun sonucunda kanlanma bozulur. Dokularda hipoksi, ağrılı kriz, organ hasarı ve işlev kaybı gelişir. Sonuç olarak bu durum akut ve kronik süreçte doku harabiyetine yol açar^{17,18}.

Oraklaşmış hücreler hem intravasküler hem de ekstravasküler olarak hemoliz olurlar. Makrofajlar tarafından oraklaşmış eritrositlerin yaklaşık 3'te 2'si dalakta fagositoya uğrar. Kalan 3'te 1'lik kısım ise intravasküler olarak oraklaşmanın düzelmesi sırasında mikroflamanların dökülmesi veya kapillerlerdeki oraklaşmış hücrelerin geçişi sırasında hemoliz olurlar. Bu fizyopatolojik olaylar sonucu kronik kompensatuar

hemolitik anemi, ilerleyici doku ve organ hasarı, akut ağırlı vazookluzif krizler gelişir^{19,20}.



Şekil 2. OHA'da Eritrositlerin Elektron Mikroskopik Görünümü²¹

- A. Oksijenlenmiş kanda normal kırmızı küreler arasında bir tane mikrosferosit görünümü
- B. Şekilleri bozulmaya başlayan oval görünümlü kırmızı küreler
- C. Kısmi oksijensizlik durumunda keskin sınırlı, çıkıntılı filamentli hücreler
- D. Tam oksijensizlik durumunda keskin sınırlı, uzun yüzeyli yarım ay şeklindeki eritrositler

Vazooklüzyonda, HbS içeren hücrelerin polimerizasyonu, sellüler dehidratasyon, eritrosit deformabilitesi, mekanik fragilité ve geri dönüşümsüz oraklaşmış hücreler gibi intrinsik faktörlerin yanı sıra, kan viskozitesine, beyaz kürelere, endotele, hemostatik ve vasküler nedenlere bağlı ekstrinsik mekanizmalar da sorumludur^{21,22,23}. Bu mekanizmaların yanında Hb F düzeyi, hastalığa başka bir hemoglobinopatinin eşlik edip etmediği, sıcaklık, enfeksiyonlar, ortamın pH'si, Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) enzim eksikliğinin birlikte oluşu, vasküler staz, emosyonel durum gibi faktörler de hastalığın klinik seyrinde önemli rol oynar⁵.

2.1.5. Klinik bulgular

Orak hücre anemili bebekler genellikle hayatlarının ilk aylarında yüksek HbF düzeyleri nedeniyle asemptomatiktir. Yaklaşık 4. aya doğru HbF seviyelerinin giderek azalmasıyla klinik belirginleşmeye başlar. Hemolitik anemi ve vazooklüzyonlar bu kliniği oluşturan en önemli mekanizmalardır. Vazooklüzyona bağlı enfarktlar sonucu dalak, böbrek ve kemik iliği gibi kan akımının diğer organlara göre yavaş olduğu, düşük pH ve azalmış oksijen konsantrasyonu olan organlar ilk aşamada etkilenir²⁴. Bununla birlikte doku düzeyinde göz, karaciğer, femur başı gibi bölgelerde de ciddi hasarlar oluşabilmektedir²⁵.

Orak hücre anemili hastalarda genellikle hemoglobin düzeyi 6-9 g/dL arasında seyreder. Ortalama hemoglobin düzeyindeki bu düşüklük hastalarda iyi tolere edilebilmektedir. Orak şeklindeki eritrositlerin içindeki HbS'in oksijene afinitesi azaldığı için hastaların düşük hemoglobin düzeylerine rağmen klasik anemi belirtilerini göstermez²⁶.

2.1.5.1. Akut Komplikasyonlar

2.1.5.1.1. Vazooklüzif Kriz:

Vazooklüzif krizler ağrı ve enflamasyon ile sonuçlanan bir ya da daha çok dokuda epizodik mikrovasküler oklüzyonlar sonucu gerçekleşir. Bu mikrovasküler oklüzyon şeklini kaybedip oraklaşan eritrositler sonucu oluşur. Akut ağrılı ataklarda eritrositlerdeki şekil değişikliğini ve dolayısıyla atağı başlatıcı etkenler enfeksiyonlar, soğuğa maruziyet, sıvı kaybı, stres, menstruasyon veya alkol alımı olabilir. Ağrılı krizlerin 3 yaşından daha küçük çocuklarda en sık prezentasyonu daktilit olarak isimlendirilen el ve ayak sırtında oluşan ağrılı şişliklerdir. 3 yaşından sonra daha sık olarak uzun kemikleri, sternumu, kaburgaları ya da pelvisi içeren yaygın kemik ve kas ağrıları görülür. Mezenterik damarlardaki oklüzyonlara bağlı karaciğer, dalak veya lenf nodlarında enfarktlar; enfarkt sonucu kapsüler gerilmeye bağlı ağrı görülür. Dalak enfarktı sonucu çoğunlukla bu hastalarda 6 -8 yaş civarında otosplenektomi gelişir^{3,27,28,29,30}.

Yılda 3'ten fazla sayıda hastaneye yatış gerektiren tekrarlayıcı vazooklüzif krizlerin olması hastalığın kliniğinin ağır olduğunu gösterir ve erişkin yaşta yaşam süresini kısaltır^{27,28,29}.

2.1.5.1.2. Akut Göğüs Sendromu:

Akut göğüs sendromu (AGS) orak hücre hastalığına bağlı ölümün en sık, hastaneye yatışın da 2. sık nedenidir. Tanımı ateş, göğüs ağrısı, takipne, öksürük, hipoksemi ile birlikte kliniğe eşlik eden akciğer grafisindeki yeni bir infiltrasyon alanı olmasıdır. AGS'deki risk faktörleri arasında artmış hemoglobin ve beyaz küre düzeyi, artmış sitokin ya da beyaz kürelerdeki endotele adhezyon kapasitesi, enfeksiyonlar, pulmoner yağ embolisi, önceki öyküde akut göğüs sendromunun olması sayılabilir. Akut göğüs sendromu gelişen çocuklardan en yaygın olarak izole edilen mikroorganizmalar *Mycoplasma pneumoniae* ve *Chlamydia pneumoniae*'dir³¹. Ayrıca çocuklardaki astımın da riski arttırdığı ve hemoglobin F düzeyinin yüksek olmasının koruyucu olduğu düşünülmektedir. Tekrarlayan akut veya subakut pulmoner krizler ilerde pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale gelişimine neden olabilir^{3,32}.

2.1.5.1.3. Serebrovasküler Olaylar:

OHA'da en sık görülen ve en ciddi komplikasyonlardan biri serebrovasküler olaylardır (SVO). İskemik inme insidansı çocuklarda bile yüksek oranlarda görülürken; intrakranyal kanama erişkinlere göre çocuklarda daha düşük oranlarda görülür⁵⁷. Majör serebral damarların vazooklüzyonu, intraserebral veya subaraknoid kanama en sık görülen komplikasyonlardandır³³. Lezyonlar en sık altta yatan bir intrakranyal stenoz ya da obstrüksiyona bağlı Willis poligonundaki distal internal karotid arter (ICA), orta serebral arter (MCA) ve anterior serebral arter (ACA)'in beslediği alanlarda görülür³.

Serebrovasküler olaylardan sonra hastaların yaklaşık üçte ikisinde nörolojik bulgularda belirgin düzelme görülebilmemesine rağmen çoğu hastada nörokognitif kayıp görülebilir. Hastalarda bilişsel fonksiyonlarda gerileme, hemipareziler gibi fokal motor kayıplar, konuşmada bozukluklar, değişken mental durum, nöbetler, baş ağrısı gibi bulgular saptanabilir. SVO geçiren ve tedavi edilmeyen hastaların %70'inde ilk 3 yıl

içinde rekkürrens görülür ve seyri daha kötü olur. Morbidite ve mortalitenin önlenmesinde erken tanı ve tedavi önemlidir^{34,35}.

2.1.5.1.4.Splenik Sekestrasyon Krizi:

Akut splenik sekestrasyon orak hücre anemili çocuklarda ölümün önemli bir nedenidir. Tekrarlayan splenik krizler sıklıkla görülür, ilk atak sonrası tekrar görülme sıklığı %50 olarak bildirilmiştir³⁶. Ataklar sıklıkla viral ya da bakteriyel bir enfeksiyonla ilişkilidir. En sık olarak 3 ay ve 5 yaş arasındaki çocuklarda görülmektedir. Bu yaş grubunda ani kilo kaybı, yorgunluk, solukluk ve karında şişlik şeklinde başlayabilir. Eritrositlerin dalakta tutulması sonucu hemoglobin seviyesi en az 2g/dl azalır, retikülosit oranı artar ve dalakta ani bir büyüme gözlenir^{37,38}. Splenomegali yüksek miktarda kanın dalakta göllenmesine sebep olur. Hematokrit düzeylerinde ani düşme sonucu hızla hipovolemik şok ve kardiyovasküler yetmezlik gelişebilir. Akut splenik sekestrasyon ciddi bir komplikasyondur ve saatler içerisinde ölüm görülebilir^{3,39}.

2.1.5.1.5. Aplastik Kriz:

Orak hücre anemili hastalarda sağlıklı insanlara göre kemik iliğindeki eritrosit üretimi 6-8 kat daha fazladır. Bu şekilde azalmış eritrosit ömrünü kompanse etmeye çalışırlar. Kemik iliğindeki eritropoezin azalması genellikle araya giren bir enfeksiyon sonucu görülür. Bu ani gelişen hematopoez inhibisyonu sonucu eritrosit ve retikülosit yapımı hızlı bir şekilde azalır⁴⁰. Bu enfeksiyonların en önemli nedeni *Parvovirus B19*'dur⁴¹. *Parvovirus B19*'un geç eritrosit öncüllerinin farklılaşmasını engellediği ve hemolitik anemi hastalarında görülen geçici eritroid aplaziden sorumlu olduğu gösterilmiştir⁴². Diğer enfeksiyon etkenleri arasında *streptococcus pneumonia*, *salmonella* ve *Ebstein Barr virüs* sayılabilir⁴³.

Beyaz küre ve trombosit sayısı genelde normaldir, ancak tüm seriler etkilenebilir⁴⁴. Aplastik kriz sırasında ilk olarak kısa yaşam süresine sahip hemoglobin F'den (HbF) fakir hücreler yıkılır. Daha yüksek oranda HbF içeren hücreler daha uzun

süre dolaşımında kalır. Bu doğal seleksiyon aplastik kriz sırasında HbF içeren hücrelerin daha yüksek oranda saptanmasına neden olmaktadır ⁴⁵.

2.1.5.1.6. Hemolitik kriz

Hemolitik krizde ani bir hematokrit düşüşüyle birlikte, indirekt bilirubin (IB), Laktat dehidrogenaz (LDH) ve retikülosit (RET) düzeylerinde artış görülmektedir. Genellikle hastalığa eşlik eden glukoz 6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği olduğunda daha sık görülür. Ayrıca bu hiperhemolitik tablo hereditör sferositoz ve mikoplazma enfeksiyonları ile de ilişkilendirilmektedir ^{46,47}.

2.1.5.1.7. Megaloblastik kriz

Kronik hemolitik anemi sonucu OHA'lı hastalarda hızlı bir eritrosit üretimi olur. Artmış ihtiyaç nedeniyle hastalarda folat eksikliği gelişebilir. Bu eksiklik sonucu eritropoezde duraklama olur ve megaloblastik krizler meydana gelebilir. Alımın yetersiz olması, vejetaryen beslenme tarzı, hızlı büyüme ve gebelik gibi ihtiyacın arttığı durumlarda megaloblastik kriz riski artabilir⁴⁸.

2.1.5.1.8. Priapizm

Ağrılı ve istenmeyen, sürekli ereksiyon hali ile karakterize bir tablodur. Puberte sonrası erkeklerin ortalama %40'nda prepubertal erkeklerin ise % 6'sında görülür. Priapizmde korpus kavernosum oraklaşan eritrositlerle tıkanmıştır. Epizodlar ortalama 2-4 saat kadar sürer ve bazen kendiliğinden düzelebilir. Uzun süren ya da tekrarlayan ataklar fibrozise ve dolayısıyla impotansa yol açabilir ⁴⁹. Genellikle sabah saatlerinde görülmesi nokturnal asidoz ve dehidratasyon ile ilişkilendirilmektedir ⁵⁰.

2.1.5.2.Kronik Komplikasyonlar ve Hedef Organ Hasarı

2.1.5.2.1. Büyüme ve Gelişme:

Orak hücre anemili hastalar normal persentillerde doğarlar. Ancak büyüme sürecinde özellikle vücut ağırlığında gerilik görülür. Erişkin dönemde genellikle normal boya ulaşılır fakat kilo normal seviyenin altında seyreder. Büyüme ve gelişme geriliğinin görülme sıklığı açısından kadın veya erkek arasında belirgin bir fark yoktur⁵¹.

Artmış metabolik gereksinimini karşılayamayan enerji alımı fiziksel gelişimin yanında cinsel gelişimde de gecikmeye sebep olmaktadır. Tanner evrelemesinde de gecikme olur⁵². Puberte gecikebilir. Kızlarda menstruasyon normal popülasyona göre 2-3 yaş geç görülür⁵³. Erkeklerde erişkin dönemde spermlerin motilite, morfoloji ve sayısına bağlı olarak fertilite kaybı görülebilir⁵⁴.

2.1.5.2.2. Santral Sinir Sistemi:

Sessiz serebral enfarkt, serebral inme gibi serebrovasküler olaylar çocukluk çağında da görülmesine karşın kümülatif riski yaşla birlikte artar ve ileri yaş grubunda daha sık karşımıza çıkar⁵⁵.

Oraklaşmış eritrositler nedeniyle damarlardaki endotelin yaralanması intimada bulunan fibroblast ve düz kasların proliferasyonuna dolayısıyla da damar lümeninde daralmaya ya da tıkanıklığa neden olur. Beyin dokusundaki enfarktüsler sıklıkla bu tıkanıklıklara ya da trombüslere bağlı distal embolizasyonlar sonucu görülür. Kan basıncındaki ani değişiklik gibi faktörler de perfüzyon ve oksijen sunumunda bozukluklara neden olarak enfarktüs gelişimine katkıda bulunur³.

İnme öyküsü olan hastalarda tipik olarak korteks ve derin beyaz cevherde lezyonlar görülür. Bu lezyonlar büyük damar bölgelerinde kama şeklinde enfarktler, orta büyüklükte damar bölgelerinde border-zone enfarktler ve derin beyaz cevherde küçük noktasal enfarktler olarak görülür⁵⁶.

Yüksek beyaz küre sayısı, düşük hemoglobin düzeyi ve sık akut göğüs sendromu geçirme yüksek serebral enfarkt riski ile ilişkili bulunmuş⁵⁷, ayrıca bazı yeni

çalışmalarda spesifik HLA (doku uygunluk antijeni) tiplerinin (DPB1*0401, A*0102, a*2612) de serebral enfarkt ile ilişkili olduğu bildirilmiştir ⁵⁸.

Bir çok klinik, laboratuvar ve radyolojik faktörler artmış inme riski ile ilişkili bulunmuş olup bunlar Tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1. Orak Hücre Anemisinde Artmış İnme Riski ile İlişkili Klinik, Laboratuvar ve Radyolojik Faktörler

Klinik
Geçici iskemik atak yks
Bakteriyel menenjit yks
Yakın zamanda geçirilmiş akut göğüs sendromu (2 hafta içerisinde)
Sık akut göğüs sendromu geçirme
Sistolik hipertansiyon
Nokturnal hipoksemi
İnme yks olan HbSS kardeş varlığı
Laboratuvar
Alfa gen delesyonunun olmaması
Düşük düzeydeki kararlı hemoglobin konsantrasyonu
Belirli HLA haplotipleri
Radyolojik
Anormal transkranyal doppler ultrasonografi
Manyetik rezonans görüntülemedeki sessiz enfarkt varlığı

2.1.5.2.3. Kardiovasküler Sistem:

Küçük yaşlardan itibaren kronik anemiye bağlı olarak kalp atım hacminde artış, kalp odacıklarında veya boyutlarında büyüme başlar. Kardiyovasküler komplikasyonlar kronik hemoliz, anemi ve mikro vazooklüzyonlar sonucu görülür. Küçük pulmoner damarların tıkanması sağ ventrikül büyümesi ve yetmezliğine yol aabilir⁵⁹. Tedavinin bir komplikasyonu olarak tekrarlayan kan transfüzyonları miyokard dokusunda demir birikimine bağlı olarak tedaviye dirençli kalp yetmezliğine ve değişik aritmilere yol aabilir⁶⁰.

Ekokardiyografik incelemede (EKO), kalp boşluklarında genişleme, sol ventrikül hipertrofisi, sistolik ve veya diyastolik fonksiyon bozukluğu saptanabilir⁵⁹. Kardiyak kapasitenin giderek azalmasına karşın kalp yetmezliği belirtileri hemen saptanmaz. Hastanın anemisinin derinleşmesi, sık yapılan transfüzyonlarla volüm yükünün artması ya da hastada hipertansiyon varlığı kalp yetmezliği için önemli predispozan faktörler arasında yer almaktadır^{61,62,63}.

2.1.5.2.4. Genitoüriner Sistem:

Böbrek asidik ve hiperosmolar ortamı nedeniyle oraklaşmaya uygun bir yerdir. Vazooklüzyon sık görülmesine rağmen çok fazla belirti vermez. Medullada vazooklüzyonlar sonucu gelişen nekroz, yan ağrısı ve kostavertebral açı hassasiyeti ile kendini gösterebilir. Vasa rektanin tıkanması medullaya kan akımı azalarak papiller nekroz, renal konsantrasyon fonksiyonun bozulması ve renal tübüler asidoz görülür. Papiller nekroz makroskopik veya mikroskopik hematüri oluşumuna neden olur⁵⁴. Genelde hematüri benign nedenlere bağlıdır. Ancak orak hücre anemisinde renal medullar karsinom riski normal popülasyona göre yüksek saptandığı için ileri tetkiklerle bu tanı dışlanmalıdır⁶⁴.

Hipostenüri ve poliüri, 5 yaş üzerindeki çocuklarda sık görülen bir bulgudur²⁴. Orak hücre anemili hastalarda renal problemler hipostenüriden kronik böbrek yetmezliğine (KBY) kadar geniş bir yelpazede görülebilir. Hastaların yaklaşık % 4'ünde nefrotik sendrom görülür ve bunların yaklaşık yarısından fazlasında kronik böbrek yetmezliği izlenir. Ayrıca böbrekte amiloidoz da görülebilir⁶⁶.

2.1.5.2.5. Hepatobiliyer ve Gastrointestinal Sistem:

Karın ağrısı, hiperbilirubinemi, kolelitiazis ve hepatomegali OHA'da sık görülen bulgulardandır⁶⁶. Daha ciddi komplikasyonlar olarak nadiren intrahepatik kolestaz, karaciğerde sekestrasyon ve portal ven trombozu da görülebilir⁶⁷. Kan transfüzyonuna bağlı viral hepatitler, kronik tranfüzyon ve demir birikimine bağlı karaciğerde hemokromatozis, karaciğer ile ilgili diğer önemli komplikasyonlardır⁶⁸.

2.1.5.2.6 Solunum Sistemi:

Orak hücre anemili hastalarda parsiyel oksijen basıncı düşük seyredebilir. Bu düşüklük genelde geceleri daha belirgin olur. Akut göğüs sendromu gibi ciddi klinik durumlar esnasında hastanın monitörize edilmesinde fayda vardır. OHA'da pulmoner fibrozis, kronik akciğer hastalığı, intertisyel akciğer hastalığı ve astım prevelansı

artmıştır³. Pulmoner komplikasyonlar hastaneye en sık ikinci başvuru nedeni olmakla birlikte ölümlle en sık sonuçlanan komplikasyondur⁵⁵.

2.1.5.2.7. Kemik ve Eklem Hastalığı:

Kronik hemolitik anemi nedeniyle eritroblastik hiperplazi görülür. Bunun sonucunda özellikle yassı kemiklerde medüller alan genişler, trabeküler patern azalır ve korteks incilir⁶⁹. Kemik nekrozları görülebilir ve sıklıkla femur ve humerus başlarında osteonekroz meydana gelir. Hareket zorluğu ile birlikte kalçada ağrının olması femur başı nekrozunun bir belirtisi olabilir. Avasküler nekroz osteomyelit benzeri belirtilerle kendini gösterebilir ayrıca vertebralarda stres kırıklarına neden olabilir. Eklem şişliği, efüzyon, osteomyelit ve periost reaksiyonu da orak hücre anemisinde önemli komplikasyonlardandır¹⁹.

2.1.5.2.8. Bacak Ülseri:

Ülserler genellikle kan dolaşımın yavaş olduğu bilateral malleol etrafında görülür. Adölesan evrede ve erken yetişkin hayatta kronik bacak ülserlerine sıklıkla rastlanır. Travmaya sekonder ya da spontan oluşabilen ülserler çok geç iyileşir ve bu ülserler zemininde sekonder enfeksiyonlar sonrası osteomyelit görülebilir⁷⁰.

2.1.5.2.9. Göz:

Retinal damarların tıkanıklığı sonucu ‘orak hücre retinopatisi’ adı da verilen bir takım değişiklikler görülür. Bunlardan en acili akut görme kaybı ile belirti veren retinal arterin oklüzyonudur⁷¹. Proliferatif değişiklikler sonucu arteriyovenöz anevrizmalar ve neovaskülarizasyon görülebilir. Bu durumda hemorajiler, skar oluşumu, retina dekolmanı ve körlük gelişebilir^{43,71}.

2.1.5.2.10. Kulak:

Koklear damarlanmadaki eritrositlerin oraklaşması sonucu saçsı hücrelerde hasar meydana gelebilir. Bu durum yaklaşık %12'yı bulan oranlarda sensorinöral işitme kaybına neden olabilir³.

2.1.5.2.11. Adenotonsiller Hipertrofi:

Adenotonsiller hipertrofi özellikle 18 ay civarında ve hastaların yaklaşık %18'inde görülür. Lenfoid hipertrofinin dalak enfarktı sonucu görülen bir kompensasyon mekanizması olduğu düşünülmektedir. Bazı ağır vakalarda geceleri oraklaşmanın artması sonucu ciddi üst hava yollarında darlıklara ve hipoksemiye neden olabilir. Bu vakalarda erken cerrahi düşünülmelidir³.

2.1.5.2.12. Enfeksiyonlar:

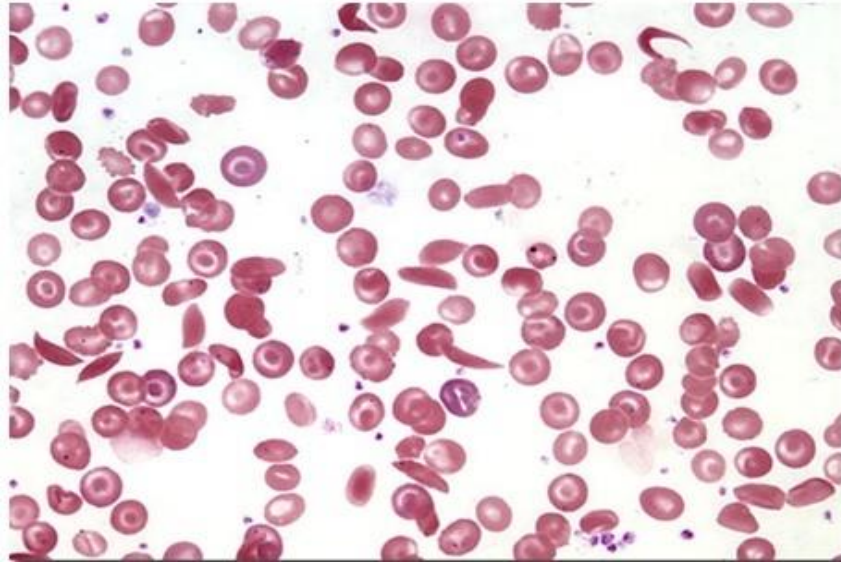
OHA'lı hastalarda mortalite ve morbiditenin en sık nedenlerinden birisidir ve özellikle 3 yaş ve altındaki çocuklarda fatal seyirli olabilir. *Hemafilus influenza tip b*, *Streptococcus pneumonia*, *salmonella*, *klebsiella*, *Escherichia coli* gibi mikroorganizmalar sık görülen enfeksiyon etkenleridir⁷². Dalaktaki fonksiyonel bozukluklar ve diğer yandan pnömokokların fagositozu için gerekli opsonizasyon aktivitesindeki düşüklük sonucu kapsüllü bakterilere bağlı enfeksiyonlar sık görülür⁷⁴. Sağlıklı çocuklara göre OHA'da pnömokok sepsisi riski 400 kat, haemophilus influenza sepsisi riski ise 2- 4 kat artmıştır⁷³. Osteomiyelit her yaşta görülür; *salmonella türleri* ve *Staphylococcus aureus* en sık neden olan patojenlerdir^{75,76}.

2.1.6 Tanı:

Kişinin öyküsü alınırken etnik kökeni, tekrarlayan krizler, halsizlik, yorgunluk, safra kesesi taşları, tekrarlayan enfeksiyonlar ve kan transfüzyonlarının olması orak hücre anemisini düşündürmelidir. Tam kan sayımında hemoglobinin 5-11 g/dl arasında ve beraberinde retikülositoz olması, periferik yaymanın incelenmesinde orak şeklinde

eritrositlerin görülmesi hastalık için tipiktir⁷⁷. OHA'lı hastalar genelde çocukluk döneminde tanı alır. Çift heterozigot (Hb S β^+ , Hb S β^0 , Hb SC gibi) durumlarda hastalığın puberte başlayana kadar bulgu vermeyebileceği unutulmamalıdır⁷⁸.

Orak hücre hastalığının tanısı klasik olarak hemoglobin elektroforezi ve oraklaşma testi (sickling testi) ile konulur; ancak hastalık şüphesi olan ya da prenatal tanı yapılmak istenilen durumlarda 10. gestasyon haftasından önce amniosentezle alınan fibroblastlar ya da koryon villus biopsisi ile mutasyon analizi bakılarak da tanı konulabilir³. Oraklaşma testi ile kişide HbS olduğu gösterilebilir; ancak HbSS, HbAS, HbS β ve HbSC ayırt edilemez. Bu nedenle tanı için hb elektroforezi gereklidir. Homozigot HbS tanısını koymak için en sık kullanılan yöntemler arasında asit ve alkali elektroforez, yüksek performans sıvı kromatografisi (HPLC) ve izoelektrik odaklama (IEF) bulunur³.



Şekil 3. Orak Hücre Anemisinde Periferik Kan Yayma Örneği⁷⁹

Periferik yaymada oraklaşmış eritrositlerin yanında, ovalositler, puro şeklinde hücreler ve target hücreleri; dalak fonksiyon bozukluğu nedeniyle Howell-Jolly ve Pappenheimer cisimcikleri görülebilir (Şekil 3).

2.1.7. Tedavi:

Orak hücre anemisinin tedavisi oraklaşmanın önlenmesi prensibine dayanmaktadır. Hastaların ve ailelerinin özellikle ağrılı ataklar, atakların önlenmesi konusunda bilgilendirilmesi morbiditeyi ve hastaneye yatış oranlarını önemli ölçüde azaltır^{45,80,81}.

Tüm hastalara dalakta fonksiyonel yetersizlik olduğu için pnömokok, Haemophilus influenza, meningokok ve sık transfüzyon nedeniyle de Hepatit B aşıları yapılmalıdır^{81,82}. 3-4 aylıktan itibaren en az 5 yaşına kadar tüm çocuklara oral penisilin profilaksisi verilmelidir³. Kronik hemolize bağlı folik asit yetmezliğinin önlenmesi için günlük 1 mg folik asit verilmesi önerilmektedir. Çinko eksikliğinin oraklaşmayı arttırdığı tespit edildiğinden hastalara düzenli çinko desteği sağlanmalıdır²⁷.

Başka bir çocuk sahibi olmayı planlayan ailelere genetik danışmanlık hizmetinin verilmesi hastalığın önlenmesi açısından önemlidir⁵⁴.

Tablo 2. Ateşi Olan Orak Hücre Anemili Hastaları Hastaneye Yatırılarak İzleme Endikasyonları⁸³

3 yaş altında ve ateşi 38.6°C üzerinde olan tüm OHA'lı hastalar
Ateşi 40°C üzerinde olan tüm OHA'lı hastalar
Septik görünüm
Peteşi ve purpura varlığı
Hipotansiyon
Santral venöz kateter varlığı
Geçirilmiş streptokokus pnömonisine bağlı bakteriyemi öyküsü
Aşağıdaki akut komplikasyonların varlığına bağlı belirtilerin olması;
-Pulmoner komplikasyonlar
-Aplastik kriz
-Sekestrasyon krizi
-İnme yada diğer nörolojik bozukluklar
-Priapizm
Beyaz küre sayısının $30 \times 10^9/L$ üzerinde yada $5 \times 10^9/L$ altında olması
Trombosit sayısının $150 \times 10^9/L$ altında olması
Daha önceki Hb düzeyine göre düşüklük

2.1.7.1. Enfeksiyonların Tedavisi:

En sık hastaneye başvuru nedenleri arasında olan ateş ve enfeksiyonlar OHA'da dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Ateşi olan her OHA'lı hastaya enfeksiyon dışlanana

kadar geniş spektrumlu antibiyotikler (3. kuşak sefalosporinler) başlanmadır. Ateşi olan OHA'lı hastalarda hastaneye yatırılarak izleme kriterleri tablo 2'de özetlenmiştir.

2.1.7.2. Transfüzyon Tedavisi:

OHA nedeniyle ortaya çıkan komplikasyonların tedavisi ve önlenmesi için kan transfüzyonu yapılabilir. Transfüzyon tedavisi; eritropoezi baskılamak, HbS içeren eritrositleri HbA içeren eritrositlerle değiştirerek HbS seviyesinin %30'un altında kalmasını; dolayısıyla da dokuların oksijenlenmesini artırmak ve oraklaşmayı azaltmak amacıyla yapılır. Transfüzyon tedavisi orak hücre anemisine bağlı inme, vazooklüzif kriz gibi komplikasyonların insidansında azalmaya neden olmaktadır⁵⁴.

Basit transfüzyon, kronik basit transfüzyon, kısmi ya da tam kan değişimi şeklinde yapılabilir⁸³. Bu tedavide amaç Hb düzeyi 7 gr/dl altına düşmedikçe transfüzyon yapılmaması ve hiperviskoziteye neden olmamak için de Hb düzeyinin 10 gr/dl üzerine çıkarılmamasıdır. OHA'da transfüzyon endikasyonları tablo 3'te anlatılmıştır.

Tablo 3. Orak Hücre Anemisinde Transfüzyon Endikasyonları¹³

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

2.1.7.3. Şelasyon Tedavisi:

Düzenli kan transfüzyonu alan hasta birinci yılını doldurduğunda ve/veya 12-15 transfüzyon sonrası ve serum ferritini 1000 ng/mL düzeyine ulaştığında, hastaya demir şelatörünün başlanması önerilmektedir. Şelasyon tedavisinin bir kararı olarak daha invaziv bir yöntem olan karaciğer biopsisi de kullanılabilir. Karaciğer biopsisi ile elde edilen dokuda yapılan ölçümlerde 1 gram kuru ağırlık başına 7 mg üzerindeki demir birikimi saptandığında şelasyon tedavisi başlanması önerilmektedir⁸³.

2.1.7.4. Hemoglobin F Yapımını Artıran Ajanlar

Günümüzde bu amaçla klinikte kullanılan tek ilaç hidroksiüredir. Hidroksiüre ribonükleozidler deoksiribonükleozidlere çeviren bir enzim olan deoksiribonükleotid redüktazı inhibe ederek DNA sentezini inhibe eden antimetabolit ajandır. Hidroksiüre kullanılması ile hücre bölünmesi S fazında durur ve HbF yapımını stimüle olur. Kanda HbF seviyesinin yüksek olması (>%20) OHA'de koruyucu etkiye sahiptir⁸⁴.

Tedaviye 15mg/kg/gün ile başlanır. Kan sayımına göre 3 ayda 1 doz 5mg/kg/gün arttırılır ve maksimum doz 35mg/kg/güne kadar çıkılabilir. Hidroksiüre tedavisinin en sık yan etkisi kemik iliği baskılanmasıdır. Bu yüzden kan sayımı ile takibi önemlidir. Yapılan kan sayımlarında tedaviden yaklaşık 1-3 ay sonra HbF düzeyinde % 5-15 ve hemoglobin düzeyinde 1 g/dl artış görülebilir⁸⁵. İki yaş üzerindeki hastalarda hidroksiüre başlanması önerilen ya da hastaya göre karar verilmesi gereken durumlar Tablo 4'de özetlenmiştir.

Tablo 4. İki Yaşın Üzerindeki HbSS Hastalarda Hidroksiüre Tedavi Endikasyonları

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

2.1.7.5. Komplikasyonların Tedavisi:

2.1.7.5.1. Ağrılı Kriz Tedavisi:

Soğuk, asidoz, enfeksiyon, dehidratasyon, düşük oksijen, aşırı egzersiz, psikolojik ve fiziksel stres, yüksek irtifada bulunmak gibi ağrıyı oluşturabilen faktörler bilindiği üzere oraklaşmayı da arttırmakta ve ağrılı krizlere neden olmaktadır. öncelikle hasta ve ailesinin bu konuda bilgilendirilmesi ve bu faktörlerden kaçınması sağlanmalıdır⁸³. Tedavide temel amaç gerekli ise hipokseminin önlenmesi için oksijen desteği verilmesi, hidrasyonun sağlanması, ağrı kesicilerin uygun şekilde kullanılması (asetaminofen, non-steroidal antiinflamatuvarlar, oral veya iv opioidler gibi) ve tetikleyici nedenin tedavisidir⁸⁶. Oral analjezikler ile kontrol altına alınabilen ve oral sıvı alımının yeterli olduğu komplikasyonsuz ağrılı krizler evde tedavi edilmelidir. Ağızdan yeterli sıvı alamayan ya da komplikasyon gelişen hastaların yatırılarak intravenöz olarak hidrate edilmesi gerekir. Kan transfüzyonu veya kan değişimi; diğer tedavi yöntemlerine cevap alınamıyorsa özellikle sık tekrarlayan ağrılı krizlerde düşünülebilir⁸³.

2.1.7.5.2. Splenik Sekestrasyon Tedavisi

Splenik sekestrasyon krizinin tedavisinde öncelikli olarak basit kan transfüzyonu yapılarak hastanın sıvı açığı düzeltilmeli ve dokulara oksijen gidişi artırılmalıdır. Tranfüzyonla amaç hemoglobin düzeyinin 7g/dl'nin üzerine çıkarılmasıdır. İlk krizden sonra genellikle 4 ay içinde tekrarlamaya eğilimlidir. Tekrarlayan vakalarda splenektomi ya da düzenli transfüzyon yapılması düşünülebilir⁸⁷.

2.1.7.5.3. Akut Göğüs Sendromu Tedavisi:

Hastaların takibi yatırılarak; gerekirse yoğun bakımda yapılmalıdır. Hastaların takibinde hipokseminin önlenmesi, sıvı ve oksijen desteği ve ağrı yönetimi önemlidir⁸⁶. Hidrasyonun fazla verilmesi durumunda pulmoner ödem gelişebileceği akılda tutulmalı ve günlük verilen mayı idame mayinin 1-1,5 katını geçmemelidir. Hipoksi ile ilişkili olarak gelişebilecek çoklu organ yetmezliğini önlemek için oksijen satürasyonunu

%95'in üzerinde tutacak şekilde oksijen desteği yapılmalıdır⁸³. Akut göğüs sendromu düşünülen hastalarda pnömoni ayırıcı tanısı yapıncaya kadar atipik mikoorganizmaları da kapsayacak şekilde ampirik geniş aralıklı antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Ağır anemisi, hipoksisi olan ya da solunum sıkıntısı artan hastalarda transfüzyon sonrası hemoglobin düzeyi 10 g/dl'nin üzerine çıkmayacak şekilde kan transfüzyonu yapılması; gerekirse kan değişimi yapılması düşünülmelidir^{83,87}.

2.1.7.5.4. Priapizm Tedavisi:

Priapizmde ilk olarak analjezik, ılık pansuman ve sıvı tedavisi uygulanır. Dört saatten uzun süren hastalarda korpus kavernosumda biriken kanın cerrahi olarak boşaltılması gereklidir. Gerekirse kan aspirasyonu sonrası intrakavernozal α -agonistler verilebilir, basit kan tranfüzyonu yapılabilir, çok şiddetli ve tedaviye dirençli olgularda kan değişimi yapılabilir⁸³.

2.1.7.5.5. Santral Sinir Sistemi Olaylarının Tedavisi:

SVO tedavisinde amaç HbS'in %30'un altına indirilmesidir. Kan nakli ile HbS seviyesi % 30' un altına indirildiğinde inme riski %10-20 arasında azalmaktadır⁸⁸. Kan transfüzyonları ile arteriyel O2 basıncı artırılarak oraklaşma azaltılır. Bu amaçla en çok eritrosit aferezi uygulanmaktadır. İnme tekrarını önlemek amacıyla HbS düzeyini düşürecek kronik düzenli kan transfüzyonu yapılması da önerilmektedir. Hiperviskositeyi önlemek için yapılan transfüzyon sonucu Hb değerinin 10 gr/dl'nin üzerine çıkarılmamasına dikkat edilmelidir. Hidroksiüre kullanımının inme tedavisinde faydalı olduğu tedavide önerildiği belirtilmektedir⁸⁹. Transkraniyal Doppler Ultrasonografi (TCD) ile inme riski yüksek OHA'lı hastalarda büyük intrakranial damarlarda akış hızının ölçülerek tarama yapılabilir^{33,90}. TCD ile herhangi bir bulgusu olmayan orak hücre anemili çocuklarda karotik arterde veya orta serebral arterlerdeki daralma erken dönemde saptanabilir. Yapılan ölçümlerde çocuklarda akım hızının 200 cm/sn veya daha yüksek oluşu inme riskinin yüksek olduğunu belirtir. Serebral arterdeki akım hızı 200 cm/sn üzerinde olan, ancak hiçbir klinik bulgusu olmayan orak

hücre anemili hastalara yapılacak sürekli transfüzyon tedavisi ile inme riskinin azalacağı bildirilmektedir⁹¹.

2.1.7.5.6. Bacak Ülseri Tedavisi

Erken dönemde bacak elevasyonu, yatak istirahati ve pansuman gibi lokal uygulamalar yapılmalıdır. Çoğu hastalarda ilerleyen dönemlerde ülser zemininde enfeksiyon gelişir. Bu dönemde sistemik olarak uygun antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Uzun süre iyileşmeyen ve hızlı ilerleyen bacak ülserlerinde kan transfüzyonu ve deri grefti uygulanabilir⁹².

2.1.7.5.7. Retinal Bozuklukların Tedavisi

Vasooklüzyonlar sonucu neovaskülarizasyon ve anevrizma gelişimi, retinada hemorajilere hatta körlüğe yol açabilir⁹³. Nifedipin, retinal ve konjonktival perfüzyonu olumlu yönde etkileyebilir. Uygun vakalarda lazer ile fotokoagülasyon ve kriyokoagülasyon tedavisi uygulanır⁹⁵.

2.1.7.6. Hematopoetik Kök Hücre Nakli:

İlk hematopoietik kök hücre nakli uygulaması 1984 yılında akut myeloid lösemisi olan orak hücre anemili 8 yaşında bir kız çocuğuna Johnson ve arkadaşları tarafından yapılmış⁹⁵, 1996 yılında Walters ve arkadaşları 22 olguluk ilk geniş seride 2 yılda hastaların % 90'ında yaşamda kalım bildirmişlerdir⁹⁶.

Hematopoietik kök hücre nakli (HKHN), OHA'lı hastalarda hemoglobin sentezinin normalleşmesini sağlayarak kür sağlayan tek tedavi yöntemidir. HLA uygun bir donörden yapıldığında en iyi sonucu vermektedir. Transplantasyon morbiditesi %5 olup; tam HLA uyumlu kardeş donörden yapılan uygulamalarda hayatta kalma oranı % 90'ın üzerinde olup hastalıksız yaşam oranı yaklaşık % 85'tir^{3,97}. Bunun yanında transplantasyona bağlı morbidite ve mortalite riski, oraklaşma ile ilgili problemler nedeniyle, bu işlemin sadece ağır vakalar ile sınırlı kalmasını gerektirmektedir. Kök hücre kaynağı olarak çoğunlukla hematopoetik kök hücre kullanılmaktadır⁹⁸.

Orak hücre anemili hastalarda aşağıdaki komplikasyonların varlığında HKHN önerilir;

- İnme veya 24 saatten uzun süren nörolojik bulgu,
- Anormal beyin MR ve anjiyografisi ile birlikte nöropsikolojik fonksiyon bozukluğu,
- Tekrarlayan AGS,
- Tekrarlayan damar tıkalıcı krizler veya tekrarlayan priapizm,
- Orak hücre nefropatisi (Glomerüler filtrasyon hızının % 30-50'nin altında olması)⁹⁶.

2.1.7.7. Yeni Tedavi Yaklaşımları:

Orak hücre anemili hastalarda günümüzde yaşam süresi 50-60'lı yaşlara kadar uzanmaktadır. Ortalama yaşam süresi erkeklerde 42, kadınlarda 48 yıldır. HbF yapımını arttıran hidroksiüre tedavisine ek olarak eritrosit hidrasyonunu veya vasküler adezyonu engelleyen klotrimazole gibi blokan ajanlar verilebilir⁸⁵. Yapılan çalışmalar akut göğüs sendromu gelişen OHA'li hastalarda inhale nitrik oksit (NO) tedavisinin pulmoner hipertansiyonu azalttığını ve ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğunu önlediğini göstermiştir^{99,100}. Ayrıca ağrılı krizlerde inhale NO ile ağrı skorunun düştüğü ve opioid ihtiyacının azaldığı gösterilmiştir¹⁰¹. Gen tedavi yöntemleri halen deneysel ve araştırma aşamasındadır.

2.2. Serebral Sessiz Enfarkt

2.2.1.Tanım:

Serebral sessiz enfarkt (SSE) herhangi bir nörolojik semptomu bulunmayan ya da inme öyküsü olmayan bireylerde görüntüleme yöntemleri ile saptanan iskemik lezyonlar olarak tanımlanır^{102,103}.

Serebral sessiz enfarktlar Manyetik rezonans görüntülemeye 3 mm'den büyük 15mm'den küçük fokal T2'de hiperintens ve T1'de hipointens lezyonlar olarak görülürler^{105,109}. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), kesitlerinin daha ince ve

manyetik alanın daha güçlü oluşu ve değişik sekanslarda inceleme yapılabilmesi nedeniyle bilgisayarlı tomografiye (BT) göre beyaz cevherdeki lezyonlarını göstermesi açısından daha kıymetlidir^{102,104}. Ayrıca MRG, BT’de ayırt edilemeyen bazal gangliyon gibi bölgelerdeki lezyonların saptanmasını sağlar¹⁰².

İskemilerin sessiz olarak adlandırılmasının nedeni akut-inme benzeri bulgular göstermemesidir¹⁰². SSE’ler klinik olarak bulgu göstermemesine rağmen, yapılan bazı çalışmalar SSE varlığının inme riskini arttırdığı^{105,106}, kognitif fonksiyonlarda birtakım bozukluklara neden olduğunu göstermektedir^{107,108}. Bu nedenlerle SSE’nin saptanması ileride gelişebilecek inme ve demans riskini artırabileceğinden, SSE’de uygun tedavi yöntemleri ile inmeden birincil ve ikincil korunma amaçlanmalıdır.

SSE, çocukluk döneminden ileri yaş gruplarına kadar geniş bir yelpazede görülebilmekteyken; ortalama yaşam süresinin uzaması ile birlikte SSE daha çok yaşlılarda önemli bir sorun haline gelmiştir. İnme morbidite ve mortaliteye neden olduğu için SSE daha da bir önem kazanmaktadır¹⁰⁹.

2.2.2. Prevalans

Genç bireylerde SSE ile ilgili çok az sayıda ve kısıtlı çalışmalar mevcuttur. SSE prevalansı yaş ile değişmekle birlikte değişmektedir. 45 yaş altı bireylerde SSE varlığının yaşlı bireylere göre daha az olduğu belirtilmektedir¹⁰². Yaşlı popülasyonda yaklaşık %8 ile %28 arasındadır^{102,130}. Bazı çalışmalarda 60-64 yaş grubunda prevalans %8, 80-90 yaş grubunda %35 bulunmuştur¹⁰⁹.

2.2.3. İnsidans

İki popülasyon tabanlı yapılan bir çalışmada, SSE insidansı yaşlı nüfusta %3 olarak bulunmuştur¹⁰². Başka bir çalışmaya göre yaşlı nüfusta insidans %14, 60-70 yaş arasında %8, 80 yaş üzerinde %22 bulunmuştur¹⁰⁹.

2.2.4. Patofizyoloji

SSE'nin patofizyolojisinin temelinde küçük damar hastalıkları ve embolinin bulunduğu düşünülmektedir. Çapları 40-200 µm arasında değişen arter oklüzyonları asemptomatik laküner enfarktlara yani sessiz serebral enfarkta sebep olurken, 200-800 µm çapında olanların oklüzyonları da semptomatik enfarktlara neden olmaktadır¹¹⁰. Artmış intrakranyal basınç ve beyin kan akımı, koagülopati ve vazoaktif peptid sekresyonu, ateroskleroz, mikroaterom ve mikroanevrizmanın eşlik ettiği mikroanjiopatiler de SSE gelişimi için olası patolojilerdir¹⁰⁹. SSE'de farklı fizyopatolojije sahip olan periventriküler beyaz cevher lezyonları, subkortikal lezyonlardan daha sık oranda görülmektedir¹⁰⁹.

2.2.5. Risk Faktörleri

Serebral sessiz enfarkt için risk faktörleri multifaktöriyel olup inmedeki risk faktörlerine benzerlik gösterir¹⁰⁵. SSE risk faktörleri değiştirilemeyen risk faktörleri, değiştirilebilen kesinleşmiş risk faktörleri ve değiştirilebilen kesinleşmemiş risk faktörleri olarak gruplanabilir. Bu faktörler Tablo 5'te özetlenmiştir.

Tablo 5. Serebral Sessiz Enfarkt Risk Faktörleri

Değiştirilemeyen Risk Faktörleri	Değiştirilebilen Kesinleşmiş Risk Faktörleri	Değiştirilebilen Kesinleşmemiş Risk Faktörleri
1- Yaş 2- Cinsiyet 3- Genetik	1- Kardiyovasküler hastalıklar (KAH, sol VH) 2- Hipertansiyon 3- Sigara 4- Diyabetes Mellitus 5- Orak Hücre Anemi 6- Asemptomatik karotis stenozu 7- Atrial Fibrilasyon 8- Hiperlipidemi 9- Obezite	1- Metabolik Sendrom 2- Alkol 3- Hiperhomosisteinemi 4- CRP Yüksekliği 5- Migren 6- Lipoprotein (a) yüksekliği 7- TUAS 8- Vitamin B ₁₂ Eksikliği 9- Serebral Amiloid Anjiopati 10- Ürik asit yüksekliği 11- Depresyon 12- Kronik Böbrek Yetmezliği

KAH: Koroner arter hastalığı, VH: Ventrikül hipertrofisi, CRP: C Reaktif Protein, TUAS: Tıkayıcı Uyku Apne Sendromu.

2.2.5.1. Değiştirilemeyen Risk Faktörleri

Yaş bilinen bir risk faktörüdür. Yaştan başka hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar da yaygın bir risk faktörü olarak kabul edilmiş ve birçok çalışmada SSİ ile ilişkili bulunmuştur^{111,112,113,114}.

Yapılan çalışmalarda SSE prevalansı kadınlarda erkeklere göre %30-40 yüksek bulunmuştur^{102,104,109,115}. Semptomatik iskemilerin ise erkeklerde kadınlara göre daha sık olduğu bildirilmiştir¹⁰².

Kardiyovasküler hastalıklar dolayısıyla da inme ve SSE'nin genetik temelinin aydınlatılması için birçok çalışma yapılmaktadır. Kesin bir netlik kazanmamasına karşın bazı tek gen polimorfizmleri ile SSE arasında anlamlı bağlar bulunmuştur. Protein kinaz C (PRKCH)¹¹⁶, Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)¹¹⁷, Endotelial nitrik oksit sentetaz (eNOS) gen polimorfizmleri bunlardan bazılarıdır. Ayrıca birçok çalışmada homosistein metabolizmasında ana düzenleyici enzim olan metilentetrahidrofolat redüktazın (MTHFR) özellikle 677C>T mutasyonu ile SSE'ye eğilimin arttığı saptanmıştır¹¹⁸.

2.2.5.2. Değiştirilebilen Kesinleşmiş Risk Faktörleri

Koroner arter hastaları üzerinde anjiyografiye dayalı yapılan bir çalışmada 113 hasta değerlendirilmiş ve koroner arter hastalığı (KAH) ile SSE arasında anlamlı bir korelasyon saptanmış. Etkilenen koroner arter sayısı arttıkça SSE sayısı ve çapı da arttığı görülmüş^{109,119}.

Hipertansiyon bir çok çalışmada SSE ile ilişkili majör bir risk faktörü olarak bulunmuştur^{102,104,109,120,121}. Mekanizma olarak da ani tansiyonun yükseklikleri ile otonomik fonksiyonlarda bozulma meydana geldiği ve bozulmuş vazomotor reaktivite, bozulmuş otonomik regülasyon ve bunlara ikincil gelişen geçici vazospazm sonucu SSE oluştuğu düşünülmektedir¹⁰⁹.

Karotis endarterektomi veya karotid arter stent uygulanan hastalara çekilen diffüzyon ağırlıklı beyin MRG ile bu hastaların % 23'ünde yeni serebral sessiz enfarktılara saptanmıştır^{122,123}. Bu insidans karotis proserdürlerinden sonra saptanan inmeden 4 kat daha fazladır^{124,125}.

Sigara içmenin de SSE riskini arttırdığı saptanmıştır^{104,109,126}. Sigara içenlerde sigarayı bırakmış olanlara göre SSE oranı daha yüksek bulunmuştur¹⁰⁹.

Ülkemizde yapılan iki çalışmada SSE ve kan LDL, total kolesterol seviyesinin artışı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur^{127,128}. Bu iki çalışmada SSE ile hiperlipidemi arasında ilişki gösterilip diğer ülkelerde yapılan çalışmalarda gösterilmemiş olması, SSE üzerindeki genetik faktörler, beslenme alışkanlıkları ve yaşam standartları gibi farklılıklar olabileceğini düşündürmektedir.

Kobayashi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada diyabet, hipertansiyon, yaş ve fazla alkol kullanımını SSE için anlamlı ve bağımsız risk faktörleri olarak bildirilmiştir¹⁰⁴. Ülkemizdeki bir çalışmada da SSE'li hasta grubunda anlamlı oranda diyabetes mellitus varlığı görülmüştür¹¹¹.

Orak hücre anemisi çocukluk çağında yüksek inme prevalansına sahip ve bilişsel işlev bozukluğu ile ilişkili seyreden kalıtsal genetik bir hastalıktır. Hastaların yaklaşık %10'unda 20 yaşına kadar belirgin bir inme atağı görülür. Ancak, yaşamın ilk on yılında, orak hücre anemili çocukların yaklaşık üçte birinde en az bir sessiz serebral enfarkt görülmektedir¹²⁸.

2.2.5.3. Değiştirilebilen kesinleşmemiş risk faktörleri

Metabolik sendrom; kan basıncında yükseklik, bozulmuş açlık glikozu, yüksek trigliserid düzeyi, anormal yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyi ve artmış bel çevresi gibi komponentlerden oluşmakta ve tüm komponentler ya da her bir komponent ayrı ayrı SSE riskini arttırmaktadır¹⁰⁹.

Homosistein seviyesinin yüksek olması SSE riskini arttırmaktadır^{120,130}. 153 kişinin katıldığı 65 yaş üzerindeki kişilerde yapılan bir çalışmada SSE olanlarda olmayanlara göre kandaki homosistein seviyesi yüksek bulunmuştur¹³⁰. 161 hastanın katıldığı başka bir çalışmada da SSE olanlarda homosistein yüksek seviyelerde tespit edilmiştir¹⁰⁹. CRP yüksekliği de SSE gelişimi ile anlamlı saptanmıştır. Endotel inflamasyon belirteçlerinin yüksek olduğu kişilerde laküner enfarktlar ve beyaz cevher lezyon sıklığı da artmaktadır. Bu da inflamatuvar endotelyal aktivasyonun SSE'de rolü olduğunu düşündürmektedir¹⁰⁹. Ürik asit yüksekliğinin de SSİ varlığı için bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir. Bu yüksekliğinin özellikle kadınlarda altta yatan bir SSE

ve gelecek inme için iyi bir biyokimyasal gösterge olabileceği vurgulanmıştır¹³¹. Majör depresyon SSE için önemli bir risk faktörüdür. Majör depresyonlu yaşlı bireylerde yaklaşık yarı oranda SSE görülmektedir¹⁰².

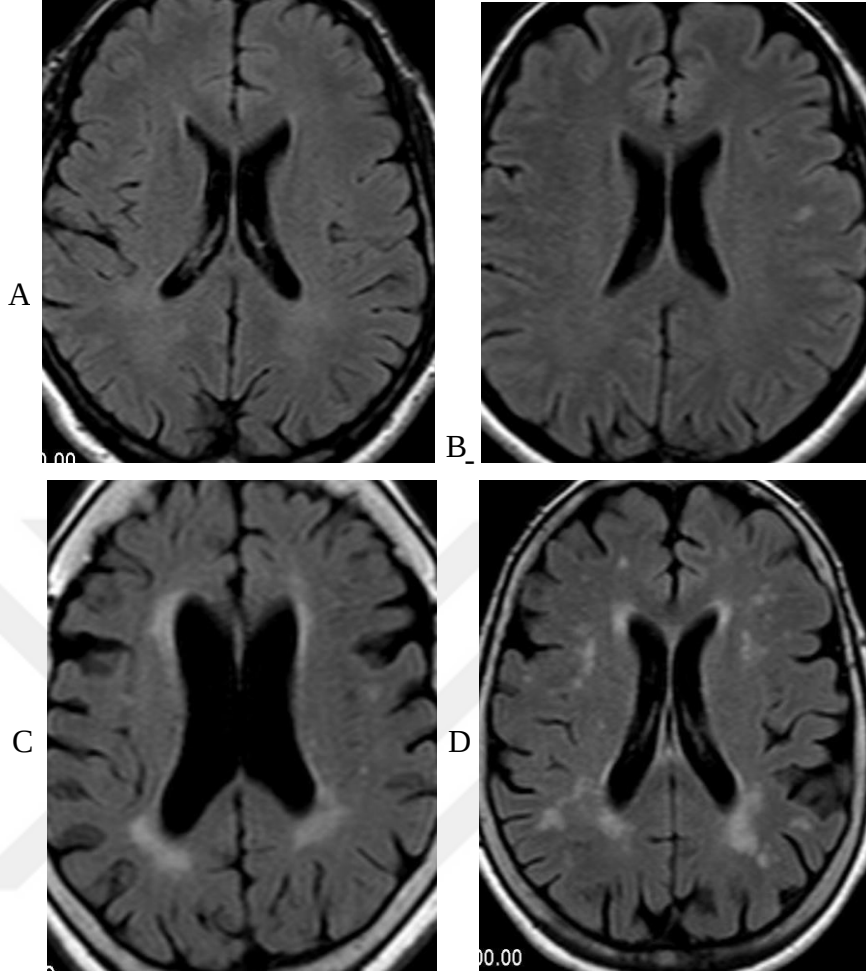
Böbrek ve beyin benzer anatomik ve fizyolojik vasküler yataklara sahip olduğu için kronik böbrek yetmezlikli (KBY) hastalarda SSE gelişiminin bu benzerliğe bağlı olduğu düşünülmektedir. KBY'li hastalarda hipertansiyon varlığı da SSE ile ilişkili bulunmuştur¹⁰⁹.

2.2.6. Tanı

Bazı iskemik olaylar geri dönüşümlü, geçici olabilir ve hiçbir kalıcı doku hasarı bırakmadan sadece manyetik rezonans görüntüleme ile tesadüfen farkedilen küçük bir lezyon bırakır¹³². SSE, MRG'de 3 mm'den büyük 15mm'den küçük fokal T2'de hiperintens ve T1'de hipointens lezyonlar olarak tanımlanmaktadır^{105,109}. SSE'nin en yaygın görüldüğü yer bazal ganglionlardır^{109,126}. Diğer sık görüldüğü yerler subkortikal beyaz cevher, talamus, serebral korteks ve infratentorial bölgelerdir^{109,110,133}. Serebral sessiz enfarktlar saptandığında Fazekas skorlamasına göre derecelendirilmektedir. Bu skorlama beyaz cevher tutulumu ve ventrikül-serebral korteks mesafesine göre yapılmaktadır^{134,135} (şekil 4).

2.2.7. Serebral sessiz enfarkt ve inme riski

SSE tanım olarak akut inme benzeri semptomların yokluğudur ancak yapılan birçok çalışmada SSE varlığı kardiovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak inme riskini 2-4 kat arttırdığı saptanmıştır^{93,106,111}. İlk inme atağı ile başvuran hastalarda SSE %33,4 oranında gözlenmiştir¹⁰². İnme riski SSE ve bu enfarkta bağlı ciddi beyaz cevher lezyonu olan bireylerde daha yüksek bulunmuştur^{136,137}.



Şekil 4: Fazekas Skorlamasına Göre Örnekler

Evre 0 (A); Beyaz cevher lezyonu yok

Evre 1 (B); Ventriküle komşu ve küçük boyutta beyaz cevher lezyonu

Evre 2 (C); Ventrikül-serebral korteks mesafesinin 1/3'ünü tutan beyaz cevher lezyonu

Evre 3 (D); Ventrikül-serebral korteks mesafesinin 2/3'ünü tutan beyaz cevher lezyonu

SSE'ler klinik olarak belirgin inme benzeri semptomlar yaratmazken bazen hasta ve doktoru tarafından fark edilmeyen hafif/sinsi nörolojik defisit ile ilişkili olabilir. Bir çalışmada tüm katılımcılara nörolojik muayene yapılmış, SSE olan olgularda, görme alanında kayıp, ekstremitelerde güçsüzlük ve fiziksel fonksiyon azalması gözlenmiştir^{138,139,140}. Ayrıca başka çalışmalarda SSE olan bireylerde kognitif fonksiyonlarda bozulma saptanmıştır^{107,138,13}

2.2.8. Tedavi

SSE, inme gelişimi için risk faktörüdür^{109,32,141} dolayısıyla da tedavi edilmesi gerekmektedir. Buna karşın SSE tedavisi için yaygın bir görüş birliği bulunmamaktadır¹⁰⁹. Günümüzde tedavi olarak statinler, nonsteroid antiinflamatuvar ajanlar ve asetilsalisilik asit kullanılmaktadır^{109,110}. Fosfodiesteraz inhibitörü olan silostazol ya da antiplatelet ajan olan dilazep hidroklorid, diyabetli olan SSE hastalarında kullanılmaktadır. Bu tedavi yaklaşımlarının kontrol grubuna göre SSE insidansını azalttığı görülmüştür¹⁰². Tedavi etkinliği açısından SSE'lerin genetik ve moleküler patofizyolojisinin tam olarak aydınlatılması ve bu konu ile ilgili çalışmaların artırılması gereklidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Çukurova Üniversitesi Yerel Etik Kurulu'nun 6 Mart 2015 tarihli onayı ve 2015-4057 Proje numarası ile Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri Fonu desteği ile yürütülmüştür

3.1. Hastalar ve Çalışma Planı

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı tarafından takip edilen 54 orak hücre anemili hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların 26'sı kız 28'i erkekti ve yaşları 5-31 arasında değişmekte idi.

Hastalar telefonla aranarak çocuk hematoloji polikliniğine çağırıldı. Çalışma süresi içinde rutin kontrol için çocuk hematoloji polikliniğine başvuran ve çalışma şartlarına uyan orak hücre anemili hastalar da çalışmaya dahil edildi. Hastalardan anamnez alındı, fizik muayene yapıldı ve dosyaları incelendi. Bu güne kadar almış olduğu tedaviler, geçirmiş olduğu krizler, eritrosit transfüzyon ya da aferezi öyküsü detaylı olarak sorgulandı. Herhangi bir nörolojik muayene bulgusu olan hastalar çalışmaya alınmadı. Poliklinik kontrolü sırasında ağrılı veya hemolitik krizde olan hastalar, son bir ay içinde ağrılı veya hemolitik kriz öyküsü olan hastalar, son bir ay içinde enfeksiyon geçirme öyküsü olanlar ve son 3 ay içinde kan transfüzyonu yapılmış hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Fizik muayenesinde herhangi bir nörolojik bulgusu olmayan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Tüm olguların ailelerine yapılan incelemenin amacı hakkında bilgi verilerek sözlü ve yazılı olarak onamları alındı. 18 yaşından büyük hastaların kendilerine bilgi verilerek kendilerinden sözlü ve yazılı onam alındı.

3.2. Araç-Gereçler ve Laboratuvar Yöntemleri

Tüm vakaların tam kan sayımı ve retikülosit örnekleri, ÇÜTF Çocuk Hematoloji Bilim Dalı laboratuvarında Sysmex XN-1000 otoanalizör cihazı ile yapılırken,

hemoglobin elektroforezleri aynı laboratuvardaki Interlab G26 otomatik kompakt agaroz elektroforez sistemi (Via Rina Monti, Rome, Italy) kullanılarak yapıldı.

Tüm vakaların AST, ALT, BUN, Cr, demir, TIBC, ferritin incelemeleri ÇÜTF Balcalı Hastanesi merkez laboratuvarında mevcut sistemde bulunan otoanalizörde çalışıldı.

Hastanemiz bünyesinde Radyodiagnostik Anabilimdalı içerisindeki 1.5 TESLA manyetik rezonans cihazı ile hastalara beyin MRG ve difüzyon MRG çekildi. MRG çekimi sırasında hastalara herhangi bir anestezi ajanı verilmedi. Çekilen MRG'ler ÇÜTF Radyodiagnostik Anabilimdalı üyeleri tarafından raporlandı.

3.3. İstatistiksel Yöntem

Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 20.0 paket programı kullanıldı.

Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler ise ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki Kare test ya da Fisher test istatistiği kullanıldı. Gruplar arasındaki sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında dağılımlar kontrol edildi, parametrik dağılım ön şartı sağlanmadığından Mann Whitney U testi kullanıldı. Çalışmada HbS değerleri için MRG sonucuna göre bir kesim değeri belirlendi, sensitivite (duyarlılık) ve spesifite (özgüllük) değerleri hesaplanarak ve ROC eğrisi altında kalan alan ROC Analizi ile değerlendirildi.

Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

4.BULGULAR

4.1. Demografik Özellikler

Çalışmamız Çukurova Üniversitesi Çocuk Hematoloji takibindeki orak hücre anemili hastalarda serebral sessiz enfarkt sıklığı ve klinik önemini belirlemek amacıyla yapılmıştır. Çalışmaya, daha önce serebral enfarkt geçirmemiş 54 orak hücre anemili hasta alınmıştır ve bu hastalara beyin MRG ve diffüzyon MRG tetkikleri yapılmıştır. Hastalar genel demografik özellikleri, güncel kan değerleri, fizik muayene bulguları ve serebral sessiz enfarkt (SSE) durumuna göre istatistiksel açıdan değerlendirilmiştir.

ÇÜTF Çocuk Hematoloji bölümünce takip ve tedavileri yapılmakta olan 54 orak hücre anemili hastanın beyin MRG ve diffüzyon MRG tetkikleri neticesinde SSE varlığı tesbit edilen hasta sayısı 6 olarak saptanmıştır.

1. hasta (S.D.) : 15 yaşında kız düzenli olarak folik asit ve 18mg/kg'dan hidroksiüre kullanıyordu. Karaciğeri normal boyutta, otosplenektomi gelişmiş, düzenli olarak tranfüzyon almakta, yılda >5 ağırlı kriz öyküsü mevcuttu. HbS düzeyi %84,7 idi.

2. hasta (S.G.) : 19 yaşında erkek düzenli olarak folik asit, çinko sülfat, deferasirox ve 15 mg/kg'dan hidroksiüre kullanıyordu. Karaciğer normal boyutta, cerrahi olarak splenektomi yapılmış, ağırlı kriz ve akut göğüs sendromu öyküsü mevcuttu. HbS düzeyi %90,5 idi.

3. hasta (F.D) : 16 yaşında erkek düzenli olarak folik asit, çinko sülfat ve 8mg/kg'dan hidroksiüre kullanıyordu. Hepatomegalisi mevcut, dalağı normal boyutta, yılda >5 ağırlı kriz öyküsü mevcuttu. HbS düzeyi 83,3 idi.

4. hasta (S.B.) : 16 yaşında kız hasta düzenli olarak folik asit kullanıyordu. Karaciğer normal boyutta, cerrahi olarak splenektomi yapılmış, sadece ağırlı kriz öyküsü mevcuttu. HbS düzeyi %80,5 idi.

5. hasta (Ç.S.T.) : 8 yaşında erkek hasta düzenli olarak folik asit, çinko sülfat ve 22 mg/kg'dan hidroksiüre kullanıyordu. Hepatomegalisi mevcut, dalağı normal boyutta, akut göğüs ve ağırlı kriz öyküsü mevcuttu. HbS düzeyi %92,1 idi.

6. hasta (D.T.): 16 yaşında erkek hasta düzenli olarak folik asit ve çinko sülfat kullanıyordu. Karaciğer normal boyutta ve otosplenektomi gelişmişti. Ağırlı kriz ve priapizm öyküsü mevcuttu. HbS düzeyi %86,1 idi.

Çalışmaya dahil edilen 54 orak hücre anemili hastanın yaş ortalaması 15.0 ± 4.8 (5-31)'di, SSE saptanan hastaların yaş ortalaması $15,0 \pm 6,7$ iken SSE saptanmayan hastaların yaş ortalaması $15,0 \pm 5,0$ 'dı. Bu verilere göre SSE olan ve olmayan hastalar arasında yaşları değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0.841$). (Tablo 6)

Tablo 6. Demografik ve Klinik Özelliklerin Dağılımı

	SSE var (n=6)		SSE yok (n=48)		Toplam (n=54)		p
	Ort±SS	Med. (Min-Maks)	Ort±SS	Med. (Min-Maks)	Ort±SS	Med. (Min-Maks)	
Yaş	$15,0 \pm 6,7$	16(8-19)	$15,0 \pm 5,0$	15(5-31)	$15,0 \pm 4,8$	15(5-31)	0,841
	N	%	N	%	N	%	
Cinsiyet							
Kadın	2	33,3	24	50,0	26	48,1	0,670
Erkek	4	66,7	24	50,0	28	51,9	
Yaşanılan yer							
Hatay	1	16,7	9	18,8	10	18,5	0,696
Adana	3	50,0	31	64,6	34	63,0	
Mersin	2	33,3	7	14,6	9	16,7	
Diğer	-	-	1	2,1	1	1,9	

Çalışmaya katılan hastaların %48.1'i kadın (26 kişi) , % 51.9'u erkek (28 kişi) hastaydı. SSE saptanan hastaların %33,3'ü kadın (2kişi), %66,7'si erkek (4 kişi) iken SSE saptanmayan hastaların %50'si erkek (24 kişi) ve %50'si kadın (24 kişi) hastaydı. Bu verilere göre cinsiyet ile MRG sonucu arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık elde edilmemiştir ($p=0.670$). (Tablo 6) Hastalar yaşadıkları yerlere göre (rakım, çevresel faktörler açısından) değerlendirildiğinde yaşanılan yer ve SSE varlığı arasında da istatistiksel olarak bir anlam saptanmadı ($p=0,696$) (Tablo 6)

Hastalar belli yaş gruplarına bölünerek dağılımları incelendiğinde hastaların % 5,6'sı 8 yaşın altında (3 kişi), %63,0'ı 8 -16 yaş aralığında (34 kişi), %31,5'i 16 yaşından büyüktü (17 kişi). Bu yaş grupları ile SSE varlığı incelendiğinde istatistiksel olarak yaş gruplarına göre bir farklılık saptanmadı ($p= 0,525$) (Tablo 7).

Tablo 7. Hastaların Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

	SSE var (n=6)		SSE yok (n=48)		Toplam (n=54)		<i>p</i>
	N	%	N	%	N	%	
Yaş grubu							
< 8 yaş	0	0,0	3	6,3	3	5,6	0,525
8 - 16 yaş	5	83,3	29	60,4	34	63,0	
>16 yaş	1	16,7	16	33,3	17	31,5	

4.2. Fizik Muayene Bulguları, Alınan Tedavi ve Geçirilen Krizlerin Değerlendirilmesi

Çalışma grubundaki 54 hastadan % 35,2'sinin (19 kişi) fizik muayenesinde hepatomegali (HM) saptandı; SSE saptanan hastaların %33,3'ünde (2 kişi) HM varken, SSE saptanmayan hastaların %35,4'ünde (17 kişi) HM saptanmıştır. Her iki grup karaciğer büyüklüğü açısından değerlendirildiğinde istatistiksel açıdan bir anlam saptanmadı ($p=1,000$) (Tablo 8)

OHA'lı hasta grubumuzun % 27,8'inde (15 kişi) splenomegali (SM) saptanmıştır. Hastaların %51,9'unda (28 kişi) dalak mevcut değildi. Hastalara yapılan ultrasonografik incelemeler ve alınan öykü sonucunda %18,5'inde (10 kişi) otosplenektomi geliştiği; %33,3'ünde (18 kişi) ise cerrahi splenektomi yapıldığı belirlenmiştir. SSE saptanan hastaların % 33,3'ünde (2 kişi) dalak mevcuttu ancak hiçbirinde splenomegali yoktu. SSE saptanmayan hastaların % 50'sinde (28 kişi) dalak vardı, bu hastaların %31,3'ünde (15 kişi) splenomegali mevcuttu. Bu bulgular ışığında iki grup arasında dalak varlığı veya büyüklüğü açısından istatistiksel bir anlam saptanmadı. (Tablo 8)

Tablo 8. Hastaların fizik muayene bulgularına göre dağılımı

	SSE var (n=6)		SSE yok (n=48)		Toplam (n=54)		p
	N	%	N	%	N	%	
Dalak							
Var	2	33,3	24	50	26	48,1	0,449
Yok	4	66,7	24	50	28	51,9	
HM							
Var	2	33,3	17	35,4	19	35,2	1,000
Yok	4	66,7	31	64,6	35	64,8	
SM							
Var	0	0,0	15	31,3	15	27,8	0,170
Yok	6	100,0	33	68,8	39	72,2	
Splenektomi							
Otosplenektomi	2	33,3	8	16,7	10	18,5	0,575
Cerrahi splenektomi	2	33,3	16	33,3	18	33,3	
Yok	2	33,3	24	50,0	26	48,1	

Çalışmaya dahil edilen 54 orak hücre anemili hastanın kullandıkları ilaçlar araştırılmıştır. Hastaların % 79,6'sı hidroksiüre (43 kişi) , % 5.6'sı (3 kişi) deferasirox, %92.6'sı (50 kişi) folik asit , % 72.2'si (39 kişi) çinko sülfat kullanmaktaydı.

SSE saptanan hastaların %66,7'si (4kişi) hidroksiüre, %16,7'si (1 kişi), deferasirox, %100,0'ı (6 kişi) folik asit, %66,7'si (4 kişi) çinko sülfat tedavisi alırken ; SSE saptanmayan hastaların %81,3'ü (39 kişi) hidroksiüre, %4,2'si (2 kişi) deferasirox, %91,7'si (44 kişi) folik asit, %72,9 (35 kişi) çinko sülfat tedavisi almaktaydı. MRG bulguları sonucunda SSE varlığı ile ilaç kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. (Tablo 9)

Tablo 9. Hastaların Aldıkları Medikal Tedavilere Göre Dağılımı

	SSE var (n=6)		SSE yok (n=48)		Toplam (n=54)		p
	N	%	N	%	N	%	
Hidroksiüre							
Alıyor	4	66,7	39	81,3	43	79,6	0,590
Almıyor	2	33,3	9	18,8	11	20,4	
Deferasirox							
Alıyor	1	16,7	2	4,2	3	5,6	0,303
Almıyor	5	83,3	46	95,8	51	94,4	
Folik asit							
Alıyor	6	100,0	44	91,7	50	92,6	1,000
Almıyor	0	0,0	4	8,3	4	7,4	
Çinko sülfat							
Alıyor	4	66,7	35	72,9	39	72,2	1,000
Almıyor	2	33,3	13	27,1	15	27,8	

Orak hüce anemili 54 hastanın %14,8'i (8 kişi) düzenli aylık kan transfüzyonu (Tx) almakta; % 3,7'si (2 kişi) düzenli aferez programındaydı. SSE saptanan hastaların % 16,7'si (1 kişi) düzenli transfüzyon almaktayken SSE saptanmayan hastaların %14,6'sı (7 kişi) düzenli tranfüzyon almakta idi (p=1,000). SSE saptanan hastaların hiçbirisi aferez programında değilken SSE saptanmayan hastaların %4,2'si (2 kişi) aferez programındaydı (p=1,000).

OHA'lı hasta grubu yıllık aldıkları tranfüzyonların ünite sayısına göre değerlendirildiğinde SSE saptanan ve saptanmayan hastalar arasında istatistiksel bir anlam saptanmadı (p=0,678). Bu sonuçlara göre MRG sonuçları ile hastaların aldığı transfüzyon tedavileri arasında istatistik anlamlı olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. (Tablo 10)

Tablo 10. Hastaların Aldıkları Transfüzyon Tedavilerine Göre Dağılımı

	SSE var (n=6)		SSE yok (n=48)		Toplam (n=54)		p
	N	%	N	%	n	%	
Düzenli TX							
Var	1	16,7	7	14,6	8	14,8	1,000
Yok	5	83,3	41	85,4	46	85,2	
Yılda TX Ünite							
< 3 ünite	5	83,3	41	85,4	46	85,2	0,678
3-6 ünite	1	16,7	4	8,3	5	9,3	
> 6 ünite	-	-	3	6,3	3	5,6	
Aferez program							
Var	0	0,0	2	4,2	2	3,7	1,000
Yok	6	100,0	46	95,8	52	96,3	

Çalışma grubundaki 54 hastanın % 96,3'ünde (52 kişi) VOK öyküsü, % 22,2'sinde (12 kişi) akut göğüs sendromu öyküsü, % 5,6'sında (3 kişi) priapizm öyküsü, % 1,9'unda (1 kişi) sekestrasyon öyküsü vardı.

SSE saptanan hastaların %100,0'ünde (6 kişi) , SSE saptanmayan hastaların ise %95,8'inde (46 kişi) VOK görülmekteydi (p=1,000). SSE saptanan hastaların %33,3'ünde (2 kişi) AGS görülmekteyken; SSE saptanmayan hastaların %20,8'inde (10 kişi) AGS görülmekteydi (p=0,605).

SSE saptanan hastaların % 16,7'sinde (1 kişi) priapizim görülmekteyken, SSE saptanmayan hastaların % 4,2'sinde (2 kişi) priapizm görülmekteydi (p=0,303). SSE ile

hastaların klinik özellikleri arasında istatistik anlamlı olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. (Tablo 11)

Tablo 11. Hastaların Geçirdiği Vazooklüzif Kriz Varlığına Göre Dağılımı

	SSE var (n=6)		SSE yok (n=48)		Toplam (n=54)		p
	N	%	N	%	n	%	
VOK							
Var	6	100,0	46	95,8	52	96,3	1,000
Yok	0	0,0	2	4,2	2	3,7	
Akut Göğüs							
Var	2	33,3	10	20,8	12	22,2	0,605
Yok	4	66,7	38	79,2	42	77,8	
Priapizm							
Var	1	16,7	2	4,2	3	5,6	0,303
Yok	5	83,3	46	95,8	51	94,4	
Sekestrasyon							
Var	0	0,0	1	2,1	1	1,9	1,000
Yok	6	100,0	47	97,9	53	98,1	

4.3. Hematolojik Parametrelerinin Dağılımı

Hastaların laboratuvar sonuçlarının dağılımları, tüm hasta grubunda ve MRG sonucuna göre incelendi. Tablo 12'deki hemoglobin elektroforez değerlerinden içerisinde sadece HbS yüksekliğinin; Tablo 13'deki hemoglobin mutasyonları sonucuna göre HbSS \ S β^0 genotipinin MRG sonucuna göre istatistik anlamlı olarak farklı olduğu saptanmıştır.

SSE saptanan grubun HbS değeri % 86.2 $\pm$ 4.4 iken; SSE saptanmayan grubun HbS değeri % 77.2 $\pm$ 10.6 olarak hesaplanmıştır (p=0.014). SSE saptanan grubun HbS değerinin, SSE saptanmayan gruba göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu ve bu yüksekliğin anlamlı olduğu saptanmıştır. SSE saptanan grubun HbF değeri % 10,5 $\pm$ 5.4 iken; SSE saptanmayan grubun HbF değeri % 17,5 $\pm$ 9,8 olarak hesaplanmıştır (p=0.073). SSE saptanan ve saptanmayan hastaların HbF değerleri açısından istatistiksel bir anlam saptanmamıştır. (Tablo 12)

Hastalar hemoglobin elektroforez sonuçlarına ve taşıdıkları hemoglobin mutasyonlarına göre gruplandırılarak incelendiğinde HbSS veya S β^0 mutasyonu taşıyan bireylerde (33 kişi) S β^+ veya diğer (21 kişi) orak hücre mutasyonlarına sahip bireylere

göre artmış oranda SSE varlığı saptanmıştır. Hastalarda HbSS veya HbS β^0 genotipine sahip olmak istatistiksel açıdan SSE varlığı ile ilişkili bulunmuştur. (p=0,038).

Tablo 12.Hastaların Hemoglobin Mutasyonları Sonucuna Göre Dağılımı

	SSE var (n=6)		SSE yok (n=48)		Toplam (n=54)		p
	N	%	N	%	N	%	
Hb mut.							
SS ve S β^0	6	100,0	27	56,3	33	61,1	0,038
S β^+ ve diğer	0	0,0	21	43,8	21	38,9	

SSE saptanan ve saptanmayan hastaların hemogram sonuçları incelendiğinde, SSE saptanan hastaların WBC değerleri $12,8 \pm 3,8$ ($\times 10^3/\text{mm}^3$) iken; SSE saptanmayan grubun WBC değerleri $13,8 \pm 17,5$ ($\times 10^3/\text{mm}^3$)'dir (p=0,619). SSE saptanan hastaların Hb değeri $9,6 \pm 0,9$ g/dl iken; SSE saptanmayan hastaların Hb değeri $9,0 \pm 1,6$ g/dl olarak bulundu (p=0,324). SSE saptanan hastaların Hct değeri % $27,1 \pm 2,7$ iken; SSE saptanmayan hastaların Hct değeri % $25,9 \pm 4,8$ olarak bulundu (p=0,600). SSE saptanan hastaların MCV değerleri $84,9 \pm 6,0$ fL iken; SSE saptanmayan grubun MCV değerleri $86,4 \pm 11,2$ fL'dir (p=0,760). SSE saptanan hastaların PLT değeri $502,5 \pm 1,6$ ($\times 10^3/\text{mm}^3$) iken; SSE saptanmayan hastaların PLT değeri $490,1 \pm 2,7$ ($\times 10^3/\text{mm}^3$) olarak bulundu (p=0,677). Bu iki grup arasında WBC, Hb, Hct, MCV ve PLT değerleri açısından istatistiksel bir anlam saptanmadı.

SSE saptanan ve saptanmayan hastaların AST ve ALT değerleri incelendiğinde, SSE saptanan hastaların AST değerleri $39,2 \pm 7,3$ U/L iken; SSE saptanmayan grubun AST değerleri $40,8 \pm 15,7$ U/L'dir (p=0,820). SSE saptanan hastaların ALT değeri $22,5 \pm 7,3$ U/L iken; SSE saptanmayan hastaların ALT değeri $24,1 \pm 14,6$ U/L olarak bulundu (p=0,737). AST ve ALT değerleri açısından bu iki grup arasında istatistiksel bir anlam saptanmadı.

SSE saptanan ve saptanmayan hastaların BUN ve Cr değerleri incelendiğinde, SSE saptanan hastaların BUN değerleri $7,17 \pm 1,0$ mg/dl iken; SSE saptanmayan grubun BUN değerleri $6,5 \pm 2,4$ mg/dl'dir (p=0,351). SSE saptanan hastaların Cr değeri $0,3 \pm 0,1$ mg/dl ve SSE saptanmayan hastaların Cr değeri $0,34, \pm 0,1$ mg/dl olarak bulundu

($p=0,510$). BUN ve Cr değerleri açısından bu iki grup arasında istatistiksel bir anlam saptanmadı.

SSE saptanan ve saptanmayan hastaların demir profilleri incelendiğinde, bu iki grupta serum ferritin, demir değerleri ve TIBC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 13)



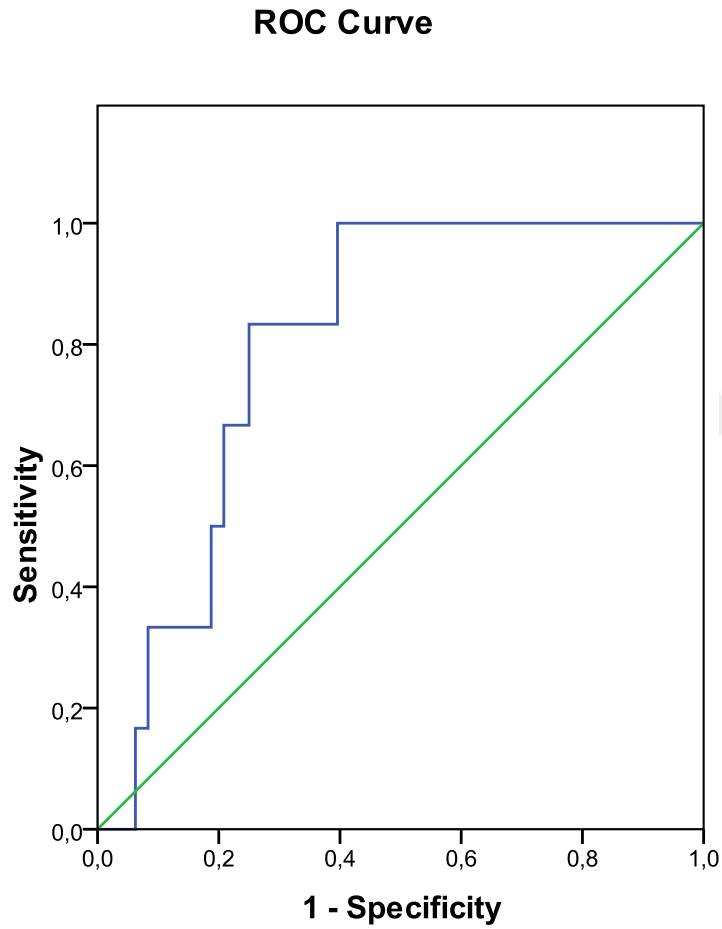
Tablo 13. Hastaların Hemogloblin Elektrophorez Sonuçlarının Dağılımı

	SSE var (n=6)		SSE yok (n=48)		Toplam (n=54)		p
	Ort±SS	Med(Min-Maks)	Ort±SS	Med(Min-Maks)	Ort±SS	Med(Min-Maks)	
HbA (%)	-		15,9±11,1	15,6(1,6-42,6)	15,9±11,1	15,6(1,6-42,6)	-
HbS (%)	86,2±4,4	85,4(80,5-92,1)	76,4±10,6	77,2(49-96,7)	77,4±10,6	79,1(49-96,7)	0,014
HbF (%)	10,5±5,4	11,1(3,5-17,7)	17,5±9,8	15,8(4,7-40,9)	16,6±9,6	14,5(3,5-40,9)	0,073

Tablo 14. Hastaların, Laboratuvar Sonuçlarının Dağılımı

	SSE var (n=6)		SSE yok (n=48)		Toplam (n=54)		p
	Ort±SS	Med(Min-Maks)	Ort±SS	Med(Min-Maks)	Ort±SS	Med(Min-Maks)	
WBC (mm ³)	12781,7±3789,2	12070(9240-19570)	13766,8±17498,8	11770(3870-129040)	13657,3±16522,6	11770(3870-129040)	0,619
Hb (g/dl)	9,58±0,89	9,5(8,6-11,1)	9,02±1,56	9,14(6-12,7)	9,08±1,50	9,2(6-12,7)	0,324
Hct (%)	27,1±2,7	26,6(24,8-32,1)	25,9±4,8	26,3(17-37)	26,1±4,6	26,3(17-37)	0,600
PLT (mm ³)	502500±1,6	482000(352000-714000)	490916,7±2,7	467500(109000-1346000)	492203,7±2,6	467500(109000-1346000)	0,677
AST (U/L)	39,2±7,3	38(31-49)	40,8±15,7	36(18-79)	40,6±15,0	37(18-79)	0,820
MCV (fL)	84,9±6,0	85,0(75,2-92,1)	86,4±11,2	87(57,7-111,5)	86,2±10,7	86,4(57,7-111,5)	0,760
BUN (mg/dl)	7,17±0,98	7,5(6-8)	6,52±2,37	6,5(2-13)	6,59±2,26	7(2-13)	0,351
Cr (mg/dl)	0,32±0,13	0,31(0,15-0,57)	0,34±0,13	0,34(0,01-0,77)	0,34±0,13	0,34(0,01-0,77)	0,510
TIBC (µg/dl)	309,8±65,2	280(244-404)	309,4±61,3	305(204-471)	309,4±61,1	302(204-471)	0,925
ALT (U/L)	22,5±7,3	25(10-28)	24,1±14,6	18(5-84)	23,9±13,9	18(5-84)	0,737
Demir (µg/dl)	103,3±35,7	96(75-172)	85,1±43,4	74(25-268)	87,1±42,7	77(25-268)	0,136
RET (%)	8,71±6,6	7,98(0,6-20,7)	9,83±5,6	9,58(0,2-21,7)	9,71±5,7	9,34(0,2-21,7)	0,459
Ferritin(ng/ml)	295,3±405,1	139,5(56,1-1100)	383,8±449,7	222(19,3-2113)	373,9±442,3	211(19,3-2113)	0,442

İstatistiksel olarak anlamlı bulunan HbS ölçümlerinin, SSE varlığını belirlemede bir cut off (kesim değeri) değeri mevcudiyeti açısından ROC analizi yapıldı. HbS için yapılan ROC Analizi sonucunda, ROC altında kalan alanın 0.802 ; Cut off 83.25 olarak saptandı (p=0.017). Yani belirlenen kesim değerine göre hastanın SSE olma olasılığının %80 olduğu saptanmıştır. Hastanın HbS ölçüm değeri 83.25 in üstünde ise, hastanın MRG sonucunda % 80.2 (% 95 GA 67.4-93.0) olasılıkla, %83.3 sensitivite ve % 75 spesifite ile SSE beklenmektedir. (Şekil 5)



Şekil 5. HbS Ölçümüne Göre SSE Varlığını Belirlemek İçin Roc Grafiği

5.TARTIŞMA

Orak hücre anemisi hemoglobindeki β globulin zincirinin 6. aminoasiti olan glutamik asitin yerini valinin alması ile oluşan mutant hemoglobin (hemoglobin S) nedeniyle oluşan bir hemoglobinopatidir. Hipoksik ortamda hemoglobin S polimerize olarak orak şekilli rijit eritrositlere dönüşür. Bu eritrositlerin küçük damarlarda vazooklüzyonu sonucunda oluşan ağrılı krizler, dokuların iskemisi ve bağışıklık sistemindeki değişiklikler hastalığın fizyopatolojisini oluşturur^{3,4,17}.

Orak hücre anemisi ülkemizin de içinde bulunduğu Akdeniz kıyı bölgelerinde ve özellikle Afrika'da geniş bir coğrafik dağılıma sahiptir^{4,5}. Ülkemizde en sık görülen hemoglobinopatidir ve ülke genelinde sıklığı %0,37 – 0,6 arasında iken, özellikle Çukurova Bölgesinde HbS taşıyıcılığı %3-44 arasında saptanmıştır⁶.

Orak hücre anemisinin en ciddi komplikasyonlarından biri santral sinir sistemi olaylarıdır. Serebral sessiz enfarkt nörolojik semptomu bulunmayan olgularda görüntüleme yöntemleriyle tespit edilen enfarktlar olarak tanımlanır. Orak hücre anemili çocuklarda belirgin enfarktlardan yaklaşık olarak iki kat daha fazla saptanır¹⁴². Sessiz enfarktlar çoğunlukla küçük damarların oklüzyonuyla ilişkili olup derin beyaz cevherde ya da bazal ganglionlarda lokalizedir¹⁴³. Sessiz enfarktlar artmış inme riskinin ya da yeni ve yaygın sessiz enfarktların habercisi olabilir. Nörolojik komplikasyonlar sessiz enfarktlara bağlı olarak gelişen hafif zeka geriliği ve geçici iskemik ataktan, ağır iskemik atak veya hemorajik inmeye kadar ilerleyebilmektedir^{33,34}. Hemoglobin düzeyinde ani düşümlere neden olan aplastik kriz, akut splenik sekestrasyon ve pulmoner sekestrasyon gibi durumlar enfarktlar için risk faktörüdür. Sessiz enfarktlı hastalarda nörokognitif bozukluklar gösterilmiştir. Sessiz enfarktları önlemeye yönelik tedavi yaklaşımları belirsizdir¹⁴⁴.

Çocuklarda SSE ile ilgili literatür tarandığında dünyada 100'ü aşkın yayın bulunmaktadır. Bu yayınların neredeyse tamamının orak hücre anemisi ile ilgili olduğu görülmüştür. Bu veriler göz önüne alındığında çocuklarda görülen SSE'nin orak hücre anemisi dışındaki birkaç nadir durum haricinde pek de beklenen bir durum olmadığı sonucuna varılabilir. Ülkemizde bu konu ile ilgili yapılan çalışma sayısı sınırlıdır. Bu nedenle biz de orak hücre anemili hastalarda inmeye yol açabilecek olası risk

faktörlerini erken saptayabilmek ve hastalığın seyrinde bu kliniğin önüne geçebilmek amacıyla bu çalışmayı planladık.

Çalışmamızda orak hücre anemili hastalarda ciddi bir komplikasyon olan serebral sessiz enfarktın daha erken yaşlarda invaziv olmayan yöntemlerle saptanması, serebral sessiz enfarkta yatkınlık oluşturan faktörlerin belirlenmesi ve tedavi protokollerine ışık tutulması amaçlanmıştır. Bu nedenle ÇÜTF Çocuk Hematoloji polikliniği tarafından takipli 5-31 yaş arasında 54 orak hücre anemi tanılı çocuk, adölesan ve genç erişkin hasta çalışmamıza dahil edildi. Bu 54 hastanın beyin MRG ve diffüzyon MRG tetkikleri sonucunda 6 hastada SSE varlığı saptandı. Literatürle birlikte değerlendirildiğinde serebral sessiz enfarktın aslında ileri yaş grubunun hastalığı olduğu çocukluk çağında ancak orak hücre anemisi gibi eşlik eden ek hastalıklar varlığında mevcut olduğu görülmektedir.

SSE bebeklik döneminde başlayabilmekte ve sıklığı yaşla birlikte artarak adölesan dönemde hastaların yarısına yakınında görülebilmektedir. Erişkin dönem orak hücre anemili hastalarda yapılan bir çalışmada SSE oranının %60'lara kadar çıktığı bildirilmiştir¹⁴⁹.

Pegelow ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada orak hücre anemili hastalarda SSE oranı %22 olarak saptanmıştır¹⁴⁵. Bernaudin ve arkadaşlarının 2010 yılındaki bir çalışmasında SSE'nin orak hücre anemili hastalarda görülen en sık serebrovasküler hastalık olduğu ve çocukluk döneminde 6 yaşından önce %28 oranında görüldüğünü belirtmiştir¹⁴⁶. Kwiatkowski ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada 14 yaşından önceki hasta grubunda bu oran %37 olarak bulunmuştur¹⁴⁷.

Yakın zamanda yayımlanan bir derlemede orak hücre anemili hastalarda SSE oranının 18 yaşındaki hastalarda %30'a kadar yükseldiği saptanmıştır. Gene aynı çalışmada bu oranın düzenli bir şekilde takip edilen ve gerekli profilaksi tedavileriyle izlenen orak hücre anemili hastalarda özellikle çocukluk döneminde yıllık insidans %1 civarında saptanmıştır¹⁴⁸.

Tüm bu çalışmaların sonucunda SSE'nin çocukluk çağındaki orak hücre anemili hastalarda görüldüğü ve ilerleyen yaşlarda ciddi oranlara ulaşabildiği sonucuna varılabilir. Yaptığımız çalışmada biz yaşları 5-31 arasında değişen hasta grubumuzda SSE oranını %11,1 olarak bulduk. Çocuk hasta grubumuzda 3 kişi, adölesan hasta grubumuzda 29 kişi ve genç erişkin grubumuzda 17 kişi bulunmaktaydı.

Çalışmamızdaki bu oran literatürdeki en düşük oranlar seviyesindedir. Hasta grubumuzun çoğunlukla çocuk ve adölesan hasta popülasyonundan oluşmuş olması bu durumu etkilemiş olabilmekle beraber literatürde yüksek oran saptanan diğer çoğu çalışma incelendiğinde bu oranların yeterli profilaksi tedavisini alamayan ve takipleri yetersiz hasta popülasyonunda yapılmış olmasıyla ilgili olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda serebral sessiz enfarkt varlığı ve yaş grupları arasında belirli bir anlam saptayamadık. Bu durum hastaların çoğunlukla adölesan hasta grubundan oluşması ve hasta değerlendirmelerinin anlık izlem sonuçlarına dayanması nedeniyle ortaya çıkmış olabilir.

İnme ya da nöbet öyküsü olmayan 5-15 yaş arası 814 hasta ile yapılan Silent Cerebral Infarct Transfusion Trial'de tüm hastalara tarama beyin MRG çekilerek bazı klinik ve laboratuvar değişkenleri ile SSE varlığı korelasyonu incelenmiştir. Bu çalışma olarak hücre anemili hastalarda en geniş hasta grubuyla yapılan çalışmalardan biri olup birçok makalede bu çalışmanın verileri göz önünde bulundurulmuştur. Bu çalışmada erkek cinsiyet, düşük hemoglobin seviyesi, yüksek sistolik kan basıncı istatistiksel olarak SSE varlığı ile anlamlı olarak bulunmuştur¹⁵⁰. Vermeer ve arkadaşlarının olarak hücre olmayan erişkin popülasyonunda yaptığı Rotterdam Scan Study adlı çalışmada kadın cinsiyetin SSE için bir risk faktörü olduğu¹²⁰ bildirilmiş; Longstreth ve arkadaşlarının 3660 erişkin hastada yaptığı bir çalışmada ise erkek cinsiyetin laküner enfarktlar için koruyucu bir faktör olduğu vurgulanmıştır¹³⁹. Bizim çalışmamızda olarak hücre anemili hastalarda SSE varlığı ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamasına rağmen serebral sessiz enfarkt saptanan 6 hastanın 4'ü erkekti.

Serebral sessiz enfarkt oluşumundaki risk faktörleri açısından yapılan diğer çalışmalar incelendiğinde, artmış beyaz küre sayısı, nöbetlerin varlığı, hemoglobin değerlerinin düşük olması, serebral MR anjiyografik görüntülemelerde serebral arter stenozunun varlığı, ağrılı kriz sayısının düşük olması ve Senegal beta globülin haplotipi risk faktörü olarak tanımlanmıştır¹⁵¹. Amerikan Hematoloji grubunun yakın zamanda yayımlamış olduğu bir derlemede ise SSE'nin olarak hücre anemili hastalarda görüldüğü; HbSS veya HbS β^0 mutasyonu taşıyan grupta HbSC ve HbS β^+ gibi diğer olarak hücre sendromlarına göre 2 kat kadar daha fazla olduğu saptanmıştır¹⁴⁸. Bizim çalışmamızda da HbSS veya HbS β^0 mutasyonu taşıyan 33 hasta ve HbS β^+ veya diğer olarak hücre sendromlarına sahip 21 hasta mevcuttu. Literatürle benzer olarak HbSS veya HbS β^0

mutasyonu taşıyan hastalarda SSE varlığı HbS β^+ veya diğer orak hücre sendromlarına sahip hastalara oranla daha fazla görülmüştür ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Hastalarımız beyaz küre sayısı açısından değerlendirildiğinde beyaz küre sayısı ve SSE varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Hemogloblin seviyelerine göre karşılaştırıldığında da SSE varlığı ve hemogloblin seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada orak hücre anemili hastalarda kronik aneminin derinleştiği dönemlerde çekilen beyin MRG ile akut iskemik fazı sırasındaki SSE'nin saptanabileceği söylenmiştir. Ayrıca SSE saptanan hastaların hiç birinde hemiparezi benzeri fokal nörolojik bulgular olmamasına karşın çoğunda belirsiz ya da geçici nörolojik yakınmalar saptanmıştır. Bu hastalarda daha sonra çekilen kontrol beyin MRG'lerde önceki tipik SSE lezyonlarının olduğu yerde iyileşme olduğu görülmüştür. Gene bu çalışmada kronik aneminin derinleştiği dönemlerin ve geçici ya da belirsiz nörolojik yakınmaların sessiz enfarktların akut fazda saptanabilmesi için ipucu olabileceği bildirilmektedir.¹⁵²

Serebral sessiz enfarktlar ciddi nörolojik yakınmalara neden olmamakla birlikte kognitif bozukluklar ile ilişkilendirilmektedir. Kawadler ve arkadaşlarının 2016'da yaptığı bir çalışmada 3 ayrı gruba zeka testi yapılmıştır. Daha önce stroke geçiren orak hücre anemili hastaların IQ'su SSE'li popülasyona göre 10 puan, serebral sessiz enfarkt saptanan grupta SSE saptanmayan orak hücre anemili gruba göre 6 puan, orak hücre anemili hastaların normal popülasyona göre 7 puan daha düşük IQ puanına sahip olduğu görülmüştür¹⁵³. Bizim çalışmamızda hasta yakınlarının uyum sorunu nedeniyle zeka testleri uygulanamamıştır ancak SSE saptanan hastalarımızın birinde klinik olarak sınırda mental kapasite olduğu düşünüldü.

Najibah ve arkadaşlarının orak hücre anemili hastalarda primer inme profilaksisinde hidroksiürenin önemini vurgulamak üzere 2014'te bir çalışma yapmıştır. Bu çalışmada transkranyal doppler ultrasonografi ile inme ve sessiz enfarktın habercisi olan artmış akım hızı saptanan hasta grubuna 3 ay süre ile hidroksiüre tedavisi verilmiştir. Bu sürenin sonunda hastaların TCD ölçümlerindeki akım hızlarının tedavi öncesindeki verilere göre anlamlı bir ölçüde azaldığı saptanmıştır. Hastaların bu tedavi öncesi ve sonrası alınan kan tetkiklerinde MCV ve HbF değerlerinde anlamlı bir yükselme saptanmıştır. Gene aynı makalede tedavi anlamında bu hastalara yaklaşımda

en az 1 yıllık düzenli transfüzyon şeması tedavisi sonrasında hidroksiüre ile hastaların tedavi edilmesi önerilmiştir¹⁵⁴. Bizim hasta grubumuzda SSE saptanan 6 hastadan 4'ü düzenli hidroksiüre kullanmaktaydı. 2 hastamıza da SSE saptandıktan sonra hidroksiüre tedavisi başlandı. Hidroksiüre kullanımına bağlı MCV yüksekliğinin arttığı söylene de bizim çalışmamızda SSE saptanan gruptaki hastaların saptanmayan gruptaki hastalara göre MCV değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik saptanmadı. Bunun hidroksiüre kullanım süresi ve düşük dozlarda hidroksiüre kullanımı ile ilişkili olabileceğini düşünüldü.

Orak hücre anemisi olmayan hasta gruplarıyla yapılan çalışmalarda SSE oranı %5-62 gibi geniş bir aralıkta olup çoğu yayında %10-20 arasında saptanmıştır. Kobayashi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada diyabet, hipertansiyon, yaş ve fazla alkol kullanımını SSE için anlamlı ve bağımsız risk faktörleri olarak bildirilmiştir¹⁰⁴. Hipertansiyon bir çok çalışmada SSE ile ilişkili majör bir risk faktörü olarak bulunmuştur^{102,104,109,120,121}. Mekanizma olarak da ani tansiyonun yükseklikleri ile otonomik fonksiyonlarda bozulma meydana geldiği ve bozulmuş vazomotor reaktivite, bozulmuş otoregülasyon ve bunlara ikincil gelişen geçici vazospazm sonucu SSE oluştuğu düşünülmektedir¹⁰⁹. Yapılan çalışmalarda hastaların sistolik kan basıncı değerlerinin anlık ölçümünden çok ambulatuvar olarak takibinin daha net sonuçlar verdiği vurgulanmıştır. Çalışmamıza katılan hastalar poliklinik şartlarında takip edildiğinden hastaların kan basıncının ambulatuvar olarak ölçümü mümkün olamamıştır. Ancak poliklinikteki anlık kan basıncı ölçümlerinde hastalarımızın hiçbirinde hipertansiyon saptanmamıştır.

Orak hücre anemili hastalarda tekrarlayan iskemik olaylar tüm organlarda gerçekleşebilmektedir. Santral sinir sistemi de bu anlamda farklı düşünülmemelidir. Santral sinir sistemi dışındaki organlarda görülen subklinik ve parsiyel olarak geri dönüşümlü iskemik olaylar beyin parankiminde de görülebilmektedir. Bu serebral sessiz enfarktlar geçici ya da geri dönüşümlü olup kalıcı doku hasarı bırakmayabilirler. Bununla birlikte serebral iskemi MRG'nin kesitlerinde saptanamayabilecek kadar küçük boyutlarda kalıcı lezyonlara da neden olabilir¹⁴⁸. Bu tür iskemik lezyonların kendiliğinden düzelmesi ya da MRG kesitlerinde gözden kaçabilecek boyutta olabileceği düşünüldüğünde asemptomatik hastaların rutin aralıklarla sessiz enfarkt yönünden taranması gerekliliği hem maliyet hem de uygulanabilirlik nedeniyle

tartışmalıdır. Ancak özellikle adölesan döneminden sonra en azından bir kez serebral MRG çekilmesi ileride gelişme ihtimali olan mortalite ve morbiditeye neden olabilecek ciddi bir inmenin erken dönemde önüne geçmek amacıyla önem taşımaktadır.

Bizim çalışmamızda risk faktörü olarak hastaların klinik ve laboratuvar incelemeleri yapıldığında homozigot hemoglobin SS / S β^0 genotipi varlığı ve HbS yüksekliği saptanmıştır. Elde ettiğimiz sonuçların bir kısmı literatürle uyumlu idi ancak çalışmamız değerlendirildiğinde hasta sayımızın sınırlı olması, hastalarımızın yaş grubu dağılımının geniş olması, hastaların düzenli bir izlem süresinde değil, sadece uygunluk kriterleri göz önüne alınarak anlık değerleri ile çalışmaya alınması bizim çalışmamızda beklediğimiz bazı sonuçları alamamızın nedeni olabilir.

Çalışmamız ülkemizde OHA'lı çocuklarda serebral sessiz enfarkt varlığını inceleyen az sayıda çalışmadan biridir. Serebral sessiz enfarkt varlığının orak hücre anemili hastalarda ileride oluşabilecek belirgin bir inmenin erken habercisi olabileceği düşünülmektedir. Çocuklarda orak hücre anemisinde serebral sessiz enfarkt varlığı ile hastanın klinik ve laboratuvar verileri arasında kesin ilişki kurulabilmesi ile ilgili olarak ülkemizde çoklu merkezlerde daha kapsamlı çalışmaların yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇLAR

1. Bu çalışmaya daha önce inme geçirmemiş OHA'li, 54 çocuk, adölesan ve erişkin hasta dahil edildi. Bu hasta grubunun %11,1'inde (6 kişi) SSE saptanmış, %88,9'unda (48 kişi) SSE saptanmamıştır.
2. SSE saptanan hasta grubunun yaş ortalaması $15,0 \pm 6,7$ yıl (alt değer 8, üst değer 19) , SSE saptanmayan hasta grubunun yaş ortalaması $15,0 \pm 5,0$ (alt değer 5, üst değer 31) idi ($p=0,841$).
3. Hastalar belli yaş gruplarına bölünerek dağılımları incelendiğinde hastaların % 5,6'sı 8 yaşın altında (3 kişi), %63,0'ı 8 -16 yaş aralığında (34 kişi), %31,5'i 16 yaşından büyüktü (17 kişi). Yaş grupları ile SSE varlığı incelendiğinde istatistiksel olarak yaş gruplarına göre bir farklılık saptanmadı ($p= 0,525$).
4. SSE saptanan hastaların % 66,7'si erkek (4 kişi), % 33,3'ü kadın (2 kişi) ; SSE saptanmayan hastaların %50'si erkek (24 kişi), %50'si kadın (24 kişi) idi ($p=0,670$).
5. SSE saptanan hastaların %50'si Adana, %16,7'si Hatay, % 33,3'ü Mersin; SSE saptanmayan hastaların %64,6'sı Adana, %18,8'i Hatay, %14,6 'sı Mersinde yaşamaktaydı. Bu sonuçlara göre yaşanan yer (rakım vb. çevresel faktörler açısından) istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,696$).
6. SSE saptanan hastaların %66,7'si hidroksiüre, tedavisi almaktayken SSE saptanmayan hastaların %81,3'ü hidroksiüre, tedavisi almakta idi ($p=0,590$).
7. SSE saptanan hastaların %16,7'si deferasirox tedavisi almaktayken; SSE saptanmayan hastaların, %4,3'ü deferasirox tedavisi almakta idi (0,303)
8. SSE saptanan hastaların %100 folik asit tedavisi almaktayken; SSE saptanmayan hastaların % 91,7'si folik asit tedavisi almakta idi ($p=1,000$).
9. SSE saptanan hastaların %66,7'si çinko sülfat tedavisi almaktayken; SSE saptanmayan hastaların % 72,9 u çinko sülfat tedavisi almakta idi (1,000).
10. SSE saptanan hastaların % 16,7'si düzenli transfüzyon almaktayken SSE saptanmayan hastaların % 14,6'sı düzenli tranfüzyon almakta idi ($p=1,000$).
11. SSE saptanan hastaların % 0,0'ı aferez programındayken SSE saptanmayan hastaların %4,2'si aferez programındaydı ($p=1,000$).

12. Orak hücre anemili hastalar yıllık aldıkları tranfüzyonlar ünite sayısına göre değerlendirildiğinde SSE saptanan ve saptanmayan hastalar arasında istatistiksel bir anlam saptanmadı ($p=0,678$).
13. SSE saptanan hastaların %100,0'ünde, SSE saptanmayan hastaların ise %95,8'inde VOK görülmekteydi ($p=1,000$).
14. SSE saptanan hastaların %33,3'üne AGS görülmekteyken; SSE saptanmayan hastaların %20,8'inde AGS görülmekteydi ($p=0,605$).
15. SSE saptanan hastaların % 16,7'sinde priapizm görülmekteyken, SSE saptanmayan hastaların % 4,2'sinde priapizm görülmekteydi ($p=0,303$).
16. Orak hücre anemili hastalar sekestresyon açısından değerlendirildiğinde SSE saptanan ve saptanmayan hastalar arasında istatistiksel bir anlam saptanmadı ($p=1,000$).
17. SSE saptanan hastaların % 33,3'ünde dalak mevcuttu ancak hiçbirinde splenomegali yoktu. SSE saptanmayan hastaların % 50'sinde dalak vardı, bu hastaların %31,3'ünde splenomegali mevcuttu. Bu iki grup arasında dalak varlığı veya büyüklüğü açısından istatistiksel bir anlam saptanmadı.
18. SSE saptanan hastaların % 33,3'ünde hepatomegali varken; SSE saptanmayan hastaların %35,4'ünde hepatomegali vardı ($p=1,000$).
19. SSE saptanan hastaların lökosit sayısı $12,7 \pm 3,7$ ($\times 10^3/\text{mm}^3$) iken; SSE saptanmayan hastaların lökosit sayısı $13,7 \pm 1,7$ ($\times 10^3/\text{mm}^3$)'tür. ($p=0,619$).
20. SSE saptanan hastaların Hb değerleri $9,6 \pm 0,9$ g/dl iken; SSE saptanmayan hastaların Hb değerleri $9,0 \pm 1,6$ g/dl'dir. ($p=0,324$).
21. SSE saptanan hastaların Hct değeri % 27,1 $\pm$ 2,7 iken; SSE saptanmayan hastaların Hct değeri % 25,9 $\pm$ 4,8 olarak bulundu ($p=0,600$).
22. SSE saptanan hastaların MCV değerleri $84,9 \pm 6,0$ fL iken; SSE saptanmayan grubun MCV değerleri $86,4 \pm 11,2$ fL olarak bulundu. SSE saptanan hastaların MCV değerleri SSE saptanmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,035$).
23. SSE saptanan hastaların trombosit değerleri $502,5 \pm 1,6$ ($\times 10^3/\text{mm}^3$) iken; SSE saptanmayan hastaların trombosit değerleri $490,9 \pm 2,7$ ($\times 10^3/\text{mm}^3$) olarak bulundu ($p=0,677$).

24. SSE saptanan hastaların retikülosit değerleri % $8,7 \pm 6,6$ iken; SSE saptanmayan hastaların ise $9,8 \pm 5,6$ 'dır ($p=0,459$).
25. SSE saptanan hastaların AST değerleri $39,2 \pm 7,3$ U/L iken; SSE saptanmayan hastaların AST değerleri $40,8 \pm 15,7$ U/L'dir ($p=0,820$).
26. SSE saptanan hastaların ALT değeri $22,5 \pm 7,3$ U/L iken; SSE saptanmayan grubun ALT değeri $24,1 \pm 14,6$ U/L olarak bulundu ($p=0,737$).
27. SSE saptanan hastaların BUN değerleri $7,2 \pm 1,0$ mg/dl iken; SSE saptanmayan hastaların BUN değerleri $6,5 \pm 2,3$ mg/dl'dir ($p=0,351$).
28. SSE saptanan hastaların Cr değeri $0,3 \pm 0,1$ mg/dl iken; SSE saptanmayan hastaların da Cr değeri $0,3 \pm 0,1$ mg/dl olarak bulundu ($p=0,510$).
29. SSE saptanan ve saptanmayan hastalar arasında serum demir değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,136$).
30. SSE saptanan ve saptanmayan hastalar arasında TIBC değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,925$).
31. SSE saptanan ve saptanmayan hastalar arasında ferritin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,442$).
32. SSE saptanan hastalarda HbF değerleri % $10,5 \pm 5,4$ iken; SSE saptanmayan hastalarda HbF değerleri % $17,5 \pm 9,8$ 'dir ($p=0,073$).
33. SSE saptanan hastalarda HbS değerleri % $86,2 \pm 4,4$ iken; SSE saptanmayan hastalarda HbS değerleri % $76,4 \pm 10,6$ 'dır. SSE saptanan hastaların HbS değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p=0,014$).
34. Sadece SSE saptanmayan hastalarda saptanan HbA değişkenleri incelendiğinde HbA % $15,9 \pm 11,1$ olarak bulundu.
35. SSE saptanan hastalarda HbSS ve HbS- β^0 genotipi % 100 iken HbS- β^+ ve diğer genotipler %0,0; SSE saptanmayan hastalarda HbSS ve HbS- β^0 genotipi % 56,3 iken HbS- β^+ ve diğer genotipler %43,8 olarak saptandı. Hastalarda HbSS ve HbS- β^0 genotipine sahip olmak istatistiksel açıdan SSE varlığı ile ilişkili bulunmuştur. ($p=0,038$).

36. OHA'lı hasta grubunda HbS için yapılan ROC Analizi sonucunda, ROC altında kalan alanın 0.802; Cut off 83.25 olarak saptandı ($p=0.017$). Yani belirlenen kesim değerine göre hastanın SSE olma olasılığının %80 olduğu saptanmıştır. Hastanın HbS ölçüm değeri 83.25'in üstünde ise, hastanın MRG sonucunda % 80.2 (% 95 GA 67.4-93.0) olasılıkla, %83.3 sensitivite ve % 75 spesifite ile SSE olasılığı saptandı.



KAYNAKLAR

1. Al-Salem A. Medical and surgical complications of sickle cell anemia Springer 2015;(1)1-7
2. 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.
3. Lanzkowski P. Manual of pediatric Hematology and Oncology Fifth Edition Elsevier 2011;(8) 200-228
4. Weatherall DJ, Clegg JB. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. Bull World health Organ 2001;79:704-12.
5. Harmening DM. The Hemoglobinopathies. Clinical Hematology and Fundamentals of Hemostasis. Philadelphia: F.A. Davis Company; 2008:173-192.
6. Arcasoy A, Canatan D. Dünyada ve Türkiye’de talasemi ve hemoglobinopatiler. Ulusal Hemoglobinopati Konseyi-Sağlık Bakanlığı, 2. baskı. Antalya-Türkiye 2003;11-19. 66
7. 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; 565-576
8. Ingram VM. Gene mutation in human hemoglobin: the cell chemical difference between normal and sickle cell hemoglobin. Nature 1957; 180: 326.
9. Harmening DM. The Hemoglobinopathies. Clinical Hematology and Fundamentals of Hemostasis. Philadelphia: F.A. Davis Company; 2008:173-192.
10. Cavvali-Sforza LL, Menozzi P, Piazza A. Maps. In: Cavvali-Sforza LL, Menozzi P, Piazza A (eds). The History and Geography of Human Genes. 1994.
11. Tüzmen Ş, Scheter A N. Genetic Diseases of Hemoglobin: Diagnostic methods for elucidating Sickle Cell Mutations. Blood Reviews 2001; 15:19-25.
12. Ingram VM. A spesific chemical difference between the globins of normal human and sickle cell anemia hemoglobin. Nature 1956; 178:792-94.

13. Kılınç Y. Orak Hücre Anemisi:Tanı, Takip, Tedavi ve Transfüzyon. Ed. Canatan D. DNA ve Hemoglobinler: Tanı ve Tedavi. Ankara 2008; 255-262.
14. Stuart MJ, Nagel. Sick cell disease. Lancet 2004; 364:1343-1360
15. Bookchin RM, Lew VL. Sick red cell dehydration: mechanisms and interventions Curr Opin Hematology 2002;9:107-110
16. Nagel RL. Origin and dispersion of sickle gene. In: Embury SH, Hebbel RP, Mohandas N, Steinberg SM, (eds). Sick Cell Disease: Basic Principles and Clinical Practice. New York: Raven Press Ltd, 1994: 174-183.
17. 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.
18. Noguchi CT, Schechter aN. The intracellular polymerization of sickle hemoglobin and its relevance to sickle cell disease. Blood 1983;58:1057-68.
19. 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.
20. Antmen AB. Orak Hücre Anemisi. Türk Ped Arşivi 2009; 44 Özel Sayı:39-42.
21. Wang W, Lukens JN. Sick cell anemia and other sickling syndromes. Wintrobe's Clinical Hematology. 10th Ed, Middle East Edition, Baltimore: Williams and Wilkins Company 1999;1347-1397.
22. Ballas SK. Sick cell anemia: Progress in Pathogenesis and treatment. Drugs, 2002;62(8):1143-1172.
23. Bunn HF. Pathogenesis and treatment of sickle cell disease. N Eng J Med, 1997;337:762-769.
24. Ataga KI, Orringer EP. Renal abnormalities in sickle cell disease. Am J Hematol 2000; 63(4):205-211.
25. Mankad VN. Sick 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.
26. 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.

27. Canatan D. Orak Hücre Anemisi. XXX. Ulusal Hematoloji Kongresi, 7. Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu. İstanbul-Türkiye 2003; 93–99.
28. Mary EE. Hereditary Hemolytic Anemias North Carolina: McGraw Hill Companies Inc 2000; 1382–1387.
29. Nawroth PP, Bank I, Handley D, et al. Tumor necrosis factor/cachectin interacts with endothelial cell receptors to induce release of interleukin-1. *J Exp Med* 1986; 163:1363–1367.
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):364-374.
31. Vichinsky E. Understanding the pathophysiology and treatment of pulmonary injury in sickle cell disease, Hematology(Am Soc Hematol Educ Program) 2002; 16-22
32. Stapczynski JS, Martin GA. Hematologic Emergencies. In: Stone CK, Humphries RL Eds. *Current Emergency&Treatment*. 5th Ed, USA: McGraw Hill Companies Inc 2004; 788-823.
33. Wang WC. The pathophysiology, prevention, and treatment of stroke in sickle cell disease. *Current opinion in hematology*. 2007;14(3):191-197.
34. 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.
35. Balkaran B, Char G, Morris JS, Thomas PW, Serjeant BE, Serjeant GR. Stroke in a cohort of patients with homozygous sickle cell disease. *The Journal of pediatrics*. 1992;120(3):360-366.
36. Topley JM, Rogers DW, Stevans MCG et al. Acute splenic sequestration and hypersplenism in the first 5 years in homozygous sickle cell disease. *Arch Dis Child* 1981; 56: 765 - 769
37. Aquino VM, Norwell JM, Buchanan GR. Acute splenic complications in children with sickle cell- hemoglobin C disease. *J Pediatr* 1997; 130: 961-965
38. Orringer EP, Fowler WG Jr, Owens CM et al. Case report: splenic infarction and Acute splenic sequestration in adults with hemoglobin SC disease, *Am J Med Sci* 1991;302: 374-379
39. Fernandes AP, Januário JN, Cangussu CB, Macedo DL, Viana MB. Mortality of children with sickle cell disease: a population study. *J Pediatr (Rio J)* 2010; 86(4):279-284.
40. Leikin SL. The aplastic crisis of sickle disease: occurrence in the several members of families within a short period of time. *Am J Dis Child* 1957; 93: 128.

41. 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.
42. Saarinen UM, Chorba TL. Human parvovirus B19 induced epidemic acute red cell aplasia in patients with hereditary hemolytic anemia. *Blood* 1986; 67:1411.
43. Sauntharajah Y, Vichinsky EP. Sickle cell disease- Clinical features and management. *Hematology Basic Principles and Practice* (Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ). 5th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone 2009; 577-601.
44. Kim KY, Karayalcin G, Rosner F, Aballi A. Pancytopenia in a patient with sickle cell anemia. *Am J Dis Child* 1975; 129(10):1195-6.
45. 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.
46. Maurer HS, Vida LN, Honig GR. Homozygous sickle cell disease with coexistent hereditary spherocytosis in three siblings. *J Pediatr* 1972; 80(2):235-42.
47. Maurer HS, Vida LN, Honig GR. Homozygous sickle cell disease with coexistent hereditary spherocytosis in three siblings. *J Pediatr* 1972; 80(2):235-42.
48. Alperin JB. Folic acid deficiency complicating sickle cell anemia. A study on the response to titrated doses of folic acid. *Arch Intern Med* 1967;120(3):298-306.
49. Burnett AL. Therapy insight: Priapism associated with hematologic dyscrasias. *Nat Clin Pract Urol*, 2005;2(9):449-56.
50. Kato GJ. Priapism in Sickle- Cell Disease: A Hematologist's Perspective. *The journal of sexual medicine*. 2012;9(1):70-78.
51. 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.
52. Singhal A, Davies P, Wierenga KJJ, et al. Is there an energy deficiency in homozygous sickle cell disease? *Am J Clin Nutr* 1997;66:386–390.
53. Singhal A, Thomas P, Cook R, Wierenga K, Serjeant G. Delayed adolescent growth in homozygous sickle cell disease. *Archives of disease in childhood*. 1994;71(5):404-408.
54. Claster S, Vichinsky EP. Managing sickle cell disease. *Bmj*. 2003;327(7424):1151-1155.

55. Embury S, Vichinsky E. Sick cell disease. In: Hoffman R, Benz Jr. EJ, OShattil SJ, et al., eds. Hematology: Basic Principles and Practice. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000:510-554.
56. Adams RJ. Stroke prevention and treatment in sickle cell disease. Arch Neurol 2001; 58: 565-568
57. 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; 103: 2822-2826
58. Hoppe C, Klitz W, Noble J, Vigil L, Vichinsky E, Stayles L. Distinct HLA associations by stroke subtype in children with sickle cell disease Blood. 2003;101:2865- 2869
59. Özyürek R. Hemoglobinopatilerde Kardiyak Komplikasyonlar. In: Canatan D, ed. DNA ve Hemoglobinler:Tanı ve Tedavi. Ankara2008:175-177.
60. Martin CR, Johnson CS, Cobb C, Tatter D, Haywood LJ. Myocardial infarction in sickle cell disease. J Natl Med Assoc 1996; 88(7):428-32.
61. Embury SH. Sickle cell anemia and associated hemoglobinopathies. In: Goldman L, Bennett JC, Eds. CecilTextbook of Medicine. 21st Edition, Philadelphia: WB Saunders Company, 2000: 893-905.
62. Cowitz W, Eubig C, Balfour IC, et al. Exercise-induced cardiac dysfunction in sickle cell anemia. A radionuclide study. Am J Cardiol 1983; 51: 570-575.
63. Martins WA, Mesquita ET, Cunha DM et al. Doppler echocardiographic study in adolescents and young adults with sickle cell anemia. Arq Bras Cardiol 1999; 73: 469-474.
64. 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):1371-1379.
65. Şimşek B, Bayazit AK, Ergin M, Soran M, Dursun H, Kilinc Y. Renal amyloidosis in a child with sickle cell anemia. Pediatr Nephrol 2006; 21(6):877-9.
66. Kılınç Y, Kümi M, Tanyeli A. Orak hücre anemisinde karaciğer fonksiyonları. Cerrahpaşa Tıp Fak Der 1989; 20:171-178
67. Johnson CS, Omata M, Tong MJ, Simmons JF Jr, Weiner J, Tatter D. Liver involvement in sickle cell disease. Medicine (Baltimore) 1985; 64(5):349-56.
68. Rosenblate HJ, Eisenstein R, Holmes AW. The liver in sickle cell anemia. A clinical-pathologic study. Arch Pathol 1970; 90(3):235-45.

69. Reynolds J. Radiologic manifestations of sickle cell hemoglobinopathy. JAMA. 1977;238(3):247-250.
70. Minniti CP, Eckman J, Sebastiani P, Steinberg MH, Ballas SK. Leg ulcers in sickle cell disease. Am J Hematol 2010; 85(10):831-3.
71. Sidman JD, Brownlee RE, Smith WC, Fry TL. Orbital complications of sickle cell disease. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 1990; 19(2):181-184.
72. Di Nuzzo DV, Fonseca SF. Sickle cell disease and infection. Jornal de pediatria. 2004;80(5):347-354.
73. Powars D, Overturf G, Turner E. Is there an increased risk of Haemophilus influenza septicemia in children with sickle cell anemia? Pediatrics 1983; 71: 927- 31
74. Johnston RB Jr, Newman SL. Serum opsonins and the alternate pathway in sickle cell disease. N Eng J Med 1973; 288: 803.
75. Engh CA, Hughes JL, Abrams RC, Bowerman JW. Osteomyelitis in the patient with sickle-cell disease. J Bone Joint Surg Am 1971; 53(1):1-15.
76. Epps CH jr, Bryant DD 3rd, Coles MJ, Castro O. Osteomyelitis in patients who have sickle-cell disease. Diagnosis and management JBJS Am.1991; 73:1282-94.
77. Steven MC. Use of Protein Electrophoresis to detect Allozyme variation:Hemoglobin A versus S. (Erişim:http://www.mun.ca/biology/scarr/Hemoglobin_Electrophoresis.html) 2009.
78. Kılınç Y. Hemoglobinopatilerde prenatal tanı. Türkiye Klinikleri Pediatrik Bilimler Hemoglobinopatiler Özel Sayısı. 2007;3(10):11-16.
79. <http://hatayhalksagligi.gov.tr/talasemi.php?dil=tr&sayfa=sayfa&no=talasemi-4>
80. Gilles HM, Fletcher KA, Hendrickse RG, Lidner R, Reddy S, Allan N. Glucose 6 phosphate dehydrogenase deficiency, sickling and malaria in African children in South Western Nigeria. Lancet 1967; i: 138- 40.
81. Emmel VE: A study of the erythrocytes in a case of severe anemia with elongated and sickle shaped red blood corpuscles. Archives of Internal Medicine 1917; 20: 586- 98.
82. Allison AC. The distribution of sickle cell trait in East Africa and elsewhere, and its apperant relationship to the incidence of subtertian malaria. Transactions of Royal Society Of Tropical Medicine and Hygiene. 1954; 48: 312- 318.

83. Türk Hematoloji Derneği. Orak hücre anemisi tanı ve tedavi kılavuzu;Ulusal Tedavi kılavuzu. VI. Bölüm Türk Hematoloji Derneği. 2011; 53-63.
84. 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):1317-1322.
85. Kılınç Y, Antmen B, Serbest M, Şaşmaz İ, Tanyeli A. Hydroxiurea for sickle cell crises in childhood. Paper presented at: ISH-EHA Combined Haematology Congress, British Journal of Haematology1998.
86. Paul RN, Castro OL, Aggarwal A, Oneal PA. Acute chest syndrome: sickle cell disease. European journal of haematology. 2011;87(3):191-207.
87. Ünal S. Orak hücreli anemide komplikasyonlara yaklaşım. Paper presented at: 5. Uluslararası Talasemi Yaz Okulu2008; Antalya.
88. Kirkham FJ . Therapy Insight: stroke risk and its management in patients with sickle cell disease. Nature Clinical Practise Neurology 2007; 3: 264-268.
89. Switzer JA, Hess DC, Nichols FT. Pathophysiology and treatment of stroke in sickle cell disease : prenent and future. Lancet Neurol 2006; 5:501-512
90. 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):543-546.
91. Letvin NL, Linch DC, Beardsley GP, McIntyre KW, Nathan DG. Augmentation of HbFproduction in anemic monkeys by hydroxyurea. N Engl J Med 1984;310:869-873.
92. Serjeant GR, Serjeant BE, Mohan JS, Clare A. Leg ulceration in sickle cell disease: Medieval medicine in a modern world. Hematol Oncol Clin North Am 2005; 19:943–956.
93. Aikimbaev K, Güvenç B, Canataroğlu A, Canataroğlu H, Başlamışlı F, Oğuz M. 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):163-167.
94. Sayag D, Binaghi M, Souied EH, Querques G, Galacteros F, Coscas G, Soubrane GEur J . Retinal photocoagulation for proliferative sickle cell retinopathy: a prospective clinical trial with new sea fan classification. Ophthalmol 2008; 18(2):248-254.
95. Johnson FL, Look AT, Gockerman J, Ruggiero MR, Dalla-Pozza L, Billings FT 3rd. Bone-marrow transplantation in a patient with sickle-cell anemia. N Engl J Med 1984; 311(12):780-3.

96. Walters MC, Patience M, Leisenring W, et al. Bone marrow transplantation for sickle cell disease. *N Engl J Med* 1996; 335:426-28.
97. Bhatia M, Walters M. Hematopoietic cell transplantation for thalassemia and sickle cell disease: past, present and future. *Bone marrow transplantation*. 2008;41(2):109-117.
98. Çetinkaya DA. Orak Hücreli Anemide Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu. 12. Mersin pediatri günleri hemoglobinopati sempozyumu. 2007; 113.
99. Atz AM, Wessel DL. Inhaled nitric oxide in sickle cell disease with acute chest syndrome. *Anesthesiology*. 1997;87(4):988-990.
100. Oppert M, Jorres A, Barckow D, Eckardt K, Frei U, Kaisers U. Inhaled nitric oxide for ARDS due to sickle cell disease. *Swiss medical weekly*. 2004;134(11/12):165-167.
101. Weiner DL, Hibberd PL, Betit P, Cooper AB, Botelho CA, Brugnara C. Preliminary assessment of inhaled nitric oxide for acute vaso-occlusive crisis in pediatric patients with sickle cell disease. *Jama*. 2003;289(9):1136-1142.
102. Vermeer SE, Longstreth Jr WT, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: systematic review. *Lancet Neurol* 6: 611–619, 2007.
103. Kase CS, Wolf PA, Chodosh EH, Zacker HB, Kelly-Hayes M, Kannel WB, et al. Prevalence of silent stroke patients presenting with initial stroke: The Framingham Study. *Stroke* 20:850-852, 1989.
104. Kobayashi S, Okada K, Koide H, Bokura H, Yamaguchi S. Subcortical silent brain infarction as a risk factor for clinical stroke. *Stroke*. 28(10):1932-9, 1997.
105. Bernick C, Kuller L, Dulberg C, Longstreth Jr WT, Manolio T, Beauchamp N, et al. Silent MRI infarcts and the risk of future stroke: the cardiovascular health study. *Neurology* 57:1222–1229, 2001.
106. Vermeer SE, Hollander M, van Dijk EJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population: the Rotterdam Scan Study. *Stroke* 34:1126–1129, 2003.
107. Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MMB. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline: the Rotterdam Scan study. *N Engl J Med* 348: 1215–1222, 2003.
108. Lopez OL, Jagust WJ, Dulberg C, Becker JT, DeKosky ST, Fitzpatrick A, et al. Risk factors for mild cognitive impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study: part 2. *Arch Neurol* 60:1394–1399, 2003.

109. Lim JS, Kwon HM. Risk of "silent stroke" in patients older than 60 years: risk assessment and clinical perspectives. *Clin Interv Aging*. 7;5:239-51, 2010.
110. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurology* 9(7):689-701, 2010.
111. Kırcan K, Pınar P, Çe P, Bilgin R, Gedizlioğlu M. Sessiz beyin infarktlı olgularda koroner arter hastalığının irdelenmesi. *Türk Nöroloji Dergisi* 16: 95-101, 2010.
112. Kohara K, Fujisawa M, Ando F, et al. MTHFR gene polymorphism as a risk factor for silent brain infarcts and white matter lesions in the Japanese general population: the NILS-LSA study. *Stroke* 34: 1130–1135, 2003.
113. Masuda J, Nabika T, Notsu Y. Silent stroke: pathogenesis, genetic factors and clinical implications as a risk factor. *Curr Opin Neurol* 14: 77–82, 2001.
114. Fisher CM. Lacunar stroke and infarcts: a review. *Neurology* 32: 871– 876, 1982.
115. Howard G, Wagenknecht LE, Cai J, Cooper L, Kraut MA, Toole JF. Cigarette smoking and other risk factors for silent cerebral infarction in the general population. *Stroke*. 29(5):913-7, 1998.
116. Serizawa M, Nabika T, Ochiai Y et al. Association between PRKCH gene polymorphisms and subcortical silent brain infarction. *Atherosclerosis* 2008; 199:340–5.
117. Kim OJ, Hong SH, Oh SH et al. Association between VEGF polymorphisms and homocysteine levels in patients with ischemic stroke and silent brain infarction. *Stroke* 2011; 42:2393–402.
118. Han IB, Kim OJ, Ahn JY et al. Association of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR 677C>T and 1298A>C) polymorphisms and haplotypes with silent brain infarction and homocysteine levels in a Korean population. *Yonsei Med J* 2010; 51:253–60.
119. Krishnan V, Collop NA. Gender differences in sleep disorders. *Curr Opin Pulm Med*. 12(6):383-9, 2006.
120. Vermeer SE, van Dijk EJ, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Clarke R, Breteler MM. Homocysteine, silent brain infarcts, and white matter lesions: The Rotterdam Scan Study. *Ann Neurol*. 51(3):285-9, 2002.
121. Miwa K, Hoshi T, Hougaku H, Tanaka M, Furukado S, Abe Y, Okazaki S, Sakaguchi M, Sakoda S, Kitagawa K. Silent cerebral infarction is associated with incident stroke and TIA independent of carotid intima-media thickness. *Intern Med* 49(9):817-22, 2010.

122. Cantelmo NL, Babikian VL, Samaraweera RN, Gordon JK, Pochay VE, Winter MR. Cerebral microembolism and ischemic changes associated with carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 1998; 27: 1024–31
123. Kastrup A, Nagele T, Groschel K, et al. Incidence of new brain lesions after carotid stenting with and without cerebral protection. *Stroke* 2006; 37: 2312–16.
124. European Carotid Surgery Trialists' Collaboratory Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ESCT). *Lancet* 1998; 351: 1379–87.
125. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Benefi cial eff ect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991; 325: 445–53.
126. Uehara T, Tabuchi M, Mori E. Risk factors for silent cerebral infarcts in subcortical white matter and basal ganglia. *Stroke*. 30(2):378-82,1999.
127. Quercioli A, Mach F, Montecucco F. Inflammation accelerates atherosclerotic processes in obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). *Sleep Breath*. 14(3):261-9, 2010.
128. McArdle N, Riha RL, Vennelle M, Coleman EL, Dennis MS, Warlow CP, Douglas NJ. Sleep-disordered breathing as a risk factor for cerebrovascular disease: a case-control study in patients with transient ischemic attacks. *Stroke*. 34(12):2916-21, 2003.
129. Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood* 1998; 91: 288–94.
130. Kim NK, Choi BO, Jung WS, Choi YJ, Choi KG. Hyperhomocysteinemia as an independent risk factor for silent brain infarction. *Neurology*. 61(11):1595-9, 2003.
131. Morrison AC, Fornage M, Liao D, Boerwinkle E. Parental history of stroke predicts subclinical but not clinical stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke* 2000; 31: 2098–102.
132. Nishibayashi M, Miyamoto M, Miyamoto T, Suzuki K, Hirata K. Correlation between severity of obstructive sleep apnea and prevalence of silent cerebrovascular lesions. *J Clin Sleep Med*. 4(3):242-7, 2008.
133. Matsui T, Arai H, Yuzuriha T, Yao H, Miura M, Hashimoto S, Higuchi S, Matsushita S, Morikawa M, Kato A, Sasaki H. Elevated plasma homocysteine levels and risk of silent brain infarction in elderly people. *Stroke*. 32(5):1116-9, 2001.

134. Leonards CO, Ipsen N, Malzahn U, Fiebach JB, Endres M, Ebinger M. White matter lesion severity in mild acute ischemic stroke patients and functional outcome after 1 year. *Stroke*. 43(11):3046-51, 2012
135. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol*. 149(2):351-6, 1987.
136. Oh SH, Kim NK, Kim SH, Kim JK, Kim HS, Kim WC, Kim OJ. The prevalence and risk factor analysis of silent brain infarction in patients with first-ever ischemic stroke. *Journal of the Neurological Sciences* 293: 97-101, 2010.
137. Price TR, Manolio TA, Kronmal RA, et al. Silent brain infarction on magnetic resonance imaging and neurological abnormalities in community dwelling older adults. *Stroke* 28: 1158–1164, 1997.
138. Price TR, Manolio TA, Kronmal RA, et al. Silent brain infarction on magnetic resonance imaging and neurological abnormalities in community dwelling older adults. *Stroke* 28: 1158–1164, 1997.
139. Longstreth WT Jr, Bernick C, Manolio TA, Bryan N, Jungreis CA, Price TR. Lacunar infarcts defined by magnetic resonance imaging of 3660 elderly people: the Cardiovascular Health Study. *Arch Neurol* 55: 1217–1225, 1998.
140. Rosano C, Kuller LH, Chung H, Arnold AM, Longstreth WT Jr, Newman AB. Subclinical brain magnetic resonance imaging abnormalities predict physical functional decline in high-functioning older adults. *J Am Geriatr Soc* 53: 649–654, 2005.
141. Capampangan DJ, Wellik KE, Parish JM, Aguilar MI, Snyder CR, Wingerchuk D, Demaerschalk BM. Is obstructive sleep apnea an independent risk factor for stroke? A critically appraised topic. *Neurologist*. 16(4):269-73, 2010
142. Ciurea SO, Thulborn KR, Gowhari M. Dural venous sinus thrombosis in a patient with sickle cell disease: case report and literature review. *Am J Hematol*. 2006; 81:290-293.
143. Henderson JN, Noetzel MJ, McKinstry RC, White DA, Armstrong M, DeBaun MR. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome and silent cerebral infarcts are associated with severe acute chest syndrome in children with sickle cell disease. *Blood*. 2003.15; 101:415-419.
144. Adams RJ, Ohene-Frempong K, Wang W. Sickle cell and the brain. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2001; 31-46.
145. Pegelow CH, Macklin EA, Moser FG, Wang WC, Bello JA, Miller ST, Kinney TR. Longitudinal changes in brain magnetic resonance imaging findings in children with sickle cell disease. *Blood* 2002, 99(8), 3014-3018.

146. Bernaudin F, Verlhac S, Arnaud C, Kamdem A, Chevret S, Hau I, Delacourt C. Impact of early transcranial Doppler screening and intensive therapy on cerebral vasculopathy outcome in a newborn sickle cell anemia cohort. *Blood* 2010, 117(4), 1130-1140.
147. Kwiatkowski JL, Zimmerman RA, Pollock AN, Seto W, Smith- Whitley K, Shults J, Ohene-Frempong K. Silent infarcts in young children with sickle cell disease. *British Journal of Haematology*. 2009, 146(3), 330-305.
148. Charles TQ. Breakthrough: new guidance for silent cerebral ischemia and infarction in sickle cell disease. *American Society of Hematology*. 2014, 438-443.
149. Vichinsky EP, Neumayr LD, Gold JJ, et al. Neuropsychological dysfunction and neuroimaging abnormalities in neurologically intact adults with sickle cell anemia. *JAMA*. 2010;303(18):1823-1831.
150. DeBaun MR, Sarnaik SA, Rodeghier MJ, Minniti CP, Howard TH. Associated risk factors for silent cerebral infarcts in sickle cell anemia: low baseline hemoglobin, sex, and relative high systolic blood pressure. *Blood* 2012, 119(16), 3684-3689.
151. Kinney T, Sleeper L, Wang W, et al. Silent Cerebral Infarcts in Sickle Cell Anemia: A Risk Factor Analysis. *Pediatrics*. 1999;103(3):640.
152. Dowling MM, Quinn CT, Rogers ZR, Buchanan GR. Acute silent cerebral infarction in children with sickle cell anemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;54(3):461-464.
153. Kawadler JM, Clayden JD, Clark CA, Kirkham FJ. Intelligence quotient in paediatric sickle cell disease: a systematic review and meta-analysis. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2016; 1-8.
154. Galadanci NA, Abdullahi SU, MD, Tabari MA, Abubakar S, Belonwu R. Primary Stroke Prevention in Nigerian Children With Sickle Cell Disease (SPIN): Challenges of Conducting a Feasibility Trial. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62:395–401

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Ezgi NAFİLE

Doğum Tarihi –Yeri : 07.03.1987- Hatay

Medeni Durumu : Bekar

Adres : Güzelyalı mahallesi 81001.Sokak Fırat Apt. No:6 Kat:5
Çukurova\Adana

Telefon : (0322) 3886060-3112 \ 0506 719 81 66

E-posta : ezginafile@gmail.com

Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi

Görev Yerleri : Kumlu Toplum Sağlığı Merkezi – Hatay
Kumlu 112 Komuta Merkezi – Hatay

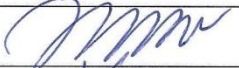
Yabancı Dil : İngilizce

EK 1

T.C. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Toplantı Sayısı		Tarih
40		6 Mart 2015

KARAR NO 16- Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda, Radyoloji Anabilim Dalı'nın bilimsel işbirliğiyle, Doç. Dr. Göksel Leblebistan yönetiminde, Prof. Dr. Yunus Kenan Bıçakçı'nın katkılarıyla, Araş. Gör. Dr. Ezgi Nafie tarafından yürütülmesi öngörülen, "Orak Hücre Anemili Hastalarda, Serebral Sessiz Enfarkt Sıklığı ve Klinik Önemi" başlıklı tıpta uzmanlık tez projesi araştırma etiği yönünden değerlendirildi. Toplantıya katılan üyelerin oybirliğiyle uygun olduğuna karar verildi.

BAŞKAN	Doç Dr Selim Kadioğlu Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	
ÜYELER	Prof Dr Davut Alptekin Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı	
	Prof Dr Dinçer Yıldızdaş Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Prof Dr Mehmet Kanadaşı Kardiyoloji Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Prof Dr Gülşah Seydaoğlu Biyoistatistik Anabilim Dalı	
	Prof Dr Gürhan Sakman Genel Cerrahi Anabilim Dalı	
	Doç Dr Suat Gezer Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Av. Zehra Bulut Hukukçu Üye	
	Dr Neşe Kayrın Kurum Dışı Üye	

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası, Balcalı 01330 Adana
Telefon: 0322 338 60 60 dahili 3465, Faks: 0322 338 67 22