



T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYODİAGNOSTİK
ANABİLİM DALI

ORAK HÜCRE ANEMİLİ HASTALARDA TRANSKRANİYAL DOPPLER İNCELEMESİ

Dr. Seda Nida KARAKÜÇÜK

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Süreyya SOYUPAK

ADANA-2012

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ilgi ve desteğini esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Süreyya SOYUPAK'a, bilgi ve deneyimlerinden yararlanma olanağı bulduğum Doę. Dr. Kairgueldy AIKIMBAEV'e, tezimin hazırlanmasında emeği geğen Pediatrik Hematoloji bölüm hocalarına, bu zorlu süreçte hep yanımda olan eőime ve aileme teşekkür ederim.

Dr. Seda Nida KARAKÜÇÜK

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
TABLO LİSTESİ.....	IV
ŞEKİL LİSTESİ.....	V
GRAFİK LİSTESİ.....	VI
KISALTIMA LİSTESİ.....	VII
ÖZET.....	IX
ABSTRACT.....	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. ORAK HÜCRE ANEMİSİ.....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Tarihçe.....	3
2.1.3. Prevalans ve coğrafi dağılım.....	4
2.1.4. Patofizyoloji.....	5
2.1.5. Klinik.....	6
2.1.5.1. Vazo-okluziv Kriz.....	6
2.1.5.2. Aplastik Kriz.....	7
2.1.5.3. Hemolitik Kriz.....	7
2.1.5.4. Megaloblastik Kriz.....	7
2.1.5.5. Pulmoner Kriz.....	7
2.1.5.6. El ve Ayak Sendromu.....	8
2.1.5.7. Splenik Sekestrasyon Krizi.....	8
2.1.5.8. Kemik ve eklem Krizleri.....	8
2.1.5.9. Santral Sinir Sistemi Krizleri.....	8
2.1.6. Tedavi.....	9
2.1.6.1. Medikal Tedavi.....	9
2.1.6.2. Kök Hücre Transplantasyonu.....	10
2.1.6.3. Kan Transfüzyonu ve Kan Değişimi.....	11
2.2. Doppler Ultrasonografisi.....	12
2.2.1. Doppler Kayması.....	12
2.2.2. Frekans.....	13
2.2.3. Aliasing.....	13
2.2.4. Pulsatilite indeksi.....	13
2.2.5. Rezistans indeksi.....	13
2.3. Duplex Doppler Ultrasonografisi.....	14
2.4. Power Doppler Ultrasonografisi.....	14
2.5. Transkraniyal Doppler Ultrasonografisi.....	14
2.5.1. Tanım.....	14
2.5.2. Tarihçe.....	15
2.5.3. Klinik.....	15

2.5.4. İntrakranial arteriyel anatomi.....	16
2.5.4.1. İnternal Karotid Arter.....	17
2.5.4.2. Oftalmik Arter.....	17
2.5.4.3. Posterior Komminikan Arter	17
2.5.4.4. Orta Serebral Arter.....	17
2.5.4.5. Anterior Serebral Arter.....	18
2.5.4.6. Anterior Komminikan Arter	18
2.5.4.7. Vertebral Arter.....	18
2.5.4.8. Baziler Arter	19
2.5.4.9. Posterior Serebral Arter.....	19
2.5.4.10. Willis Poligonu	19
2.5.5. Transkraniyal Doppler İnceleme Teknikleri.....	20
2.5.5.1. Cihaz Bilgisi	20
2.5.5.2. Ultrasonik Pencereleler	21
2.5.5.2.1. Transtemporal Yaklaşım	21
2.5.5.2.2. Transorbital Yaklaşım.....	21
2.5.5.2.3. Subokspital Yaklaşım	22
2.5.5.2.4. Submandibular Yaklaşım.....	22
2.5.5.3. Damar Tespiti	22
2.5.5.4. Fizyolojik Faktörler.....	23
2.5.6. Transkraniyal Doppler İncelemede dikkat edilmesi gereken hususlar	24
2.5.7. Transkraniyal Doppler İncelemede Tanısal Yanılgılar.....	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
3.1. Orak Hücre Anemili Grup	26
3.2. Kontrol Grup.....	26
3.3. Yöntem	26
3.4. İstatiksel analiz	28
4. BULGULAR.....	34
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	45
KAYNAKLAR	46
ÖZGEÇMİŞ	55

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Normal ve Orak Hücre Anemi hastalarındaki hemoglobin tiplerinin karşılaştırılması.....	4
Tablo 2. STOP Kriterleri.....	9
Tablo 3. İntrakranial Arteriel Belirleme kriterleri.....	23
Tablo 4. Vertebrobaziler Sistem hasta ve kontrol grubu değişkenleri ve ortalamaları	34
Tablo 5. Serebral arterlerin hasta ve kontrol grubu değişkenleri ve ortalamaları	35
Tablo 6. Serebral Arterlerin iki taraflı değerleri ve karşılaştırılması	37
Tablo 7. Serebral arterlerin yaş ile korelasyonları	38
Tablo 8. Orta Serebral Arter ortalamalarının Orak Hücre Anemi'yi belirlemedeki sensitivitesi ve spesifitesi.....	39
Tablo 9. Serebral arter ortalamalarının cinsiyet ile ilişkisi	39
Tablo 10. Serebral arterlerin Rezistans İndeksleri.....	40
Tablo 11. Serebral arterlerin Pulsatilite İndeksleri	40

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Orak hücre anemisinde eritrosit görünümü	6
Şekil 2. Doppler Ultrasonografide renk haritası.....	14
Şekil 3. Willis Poligonu.....	20
Şekil 4. Ultrasonik Pencereleer	22
Şekil 5. Orak hücre anemili çocukta Willis poligonu ve vertebrobaziler sistemin gösterilmesi.	29
Şekil 6. Orak hücre anemili çocukta sağ-sol orta serebral arterin görüntülenmesi.	30
Şekil 7. Sağlıklı çocukta sağ-sol orta serebral arterin görüntülenmesi.....	31
Şekil 8. Orak hücre anemili ve sağlıklı çocukta anterior ve posterior serebral arterin görüntülenmesi	32
Şekil 9. Orak hücre anemili ve sağlıklı çocukta vertebrobaziler sistemin görüntülenmesi.....	33

GRAFİK LİSTESİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Grafik 1. Gruplar arasındaki Orta serebral arter ortalama hızı.....	36
Grafik 2. Orta Serebral Arter'in ROC eğrisi.....	38

KISALTMA LİSTESİ

AchA	: Anterior Koroidal Arter
AKA	: Ana Karotis Arter
Akoma	: Anterior Kominikan Arter
AS	: Alt Sınır
ASA	: Anterior Serebral Arter
BASIL	: Baziler Arter
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CRP	: C Reaktif Protein
EDV	: End Diastolik Volüm
GAG	: Guanin-Adenin-Guanin
G6PD	: Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz
GTG	: Guanin-Timin-Guanin
Hb	: Hemoglobin
İKA	: İnternal Karotis Arter
İL	: İnterlökin
KİBAS	: Kafa İçi Basınç Artış Sendromu
L	: Sol
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
LP	: Lumbal Ponksiyon
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NO	: Nitrik Oksit
OHA	: Orak Hücre Anemisi
OSA	: Orta Serebral Arter
ORT	: Ortalama
PİSA	: Posterior İnterior Serebral Arter
Pkoma	: Posterior Kominikan Arter
PRF	: Pulse Repeatition Frequency

PSA	: Posterior Serebral Arter
PSV	: Pik Sistolik Volüm
R	: Sağ
SD	: Standart Sapma
STOP	: Stroke prevention trial in sickle cell anemi
TKD	: Transkraniyal Doppler
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
US	: Üst sınır
VERT	: Vertebral Arter

ÖZET

Orak Hücre Anemili Hastalarda Transkraniyal Doppler İncelemesi

Amaç: Bu çalışmada orak hücre anemili çocuklar ile sağlıklı çocukların beyin kan akım hızlarını ölçerek farklılıklarını ortaya koymayı ve inme riskini belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Şubat 2010 – Mayıs 2011 tarihleri arasında, yaşları 3 ile 20 arasında değişen, 38'i erkek, 42'si kadın olmak üzere orak hücre anemili 40 hasta ve kontrol grubu olarak 40 sağlıklı çocuk alındı. Hasta ve kontrol grubunda Transkraniyal Doppler cihazı ile transtemporal ve oksipital pencereden beyin ana damarları değerlendirildi. Hasta ve kontrol grubunun verileri karşılaştırılıp, orak hücre anemili çocukların sonuçları STOP kriterlerine göre sınıflandırıldı.

Bulgular: Orak hücre anemili çocuklarda sağlıklı bireylere göre gerek vertebrobaziler sistemde gerekse karotid sistemde anlamlı derecede hız artışı mevcuttur.($p>0,05$) Serebral arterlerin ortalama kan akım hızları ile yaş arasında negatif korelasyon saptanmıştır.($p<0,01$) Orak hücre anemili grupta beyin iki taraflı alınan ölçümlerinde orta serebral arter ortalama kan akım hızı farklılık gösterirken, kontrol grubunda farklılık izlenmemiştir. Ayrıca orak hücre anemili 3 (% 7,5) çocukta orta serebral arter ortalama kan akım hızı 170 cm/sn'den yüksek bulundu. Bu çocuklar STOP kriterlerine göre *borderline* kabul edilerek üç aylık periyodlarla takip edildi. Takip sonucunda transfüzyon ihtiyacı izlenmedi.

Sonuç: Orak hücre anemili çocuklarda inme riskini belirlemede ve bu çocukların takiplerinde Transkraniyal doppler etkin,ucuz ve non invaziv bir yöntemdir.

Anahtar kelimeler: Transkraniyal doppler,Orak hücre anemi,Orak hücre anemide inme.

ABSTRACT

Transcranial Doppler in Sickle Cell Anemia

Purpose: In this study we compared the brain blood flow velocity of healthy children and children with sickle cell anemia. By this, we have to foresee aimed the risk of stroke in children with sickle cell anemia

Materials and methods: Between February 2010- May 2011, forty patients with sickle cell anemia and forty healthy children as the control group were included in this study. There were 38 male, 42 female children aged from 3 to 20 years. Transtemporal and occipital windows were used as access points for Transcranial Doppler examination middle, anterior, posterior cerebral arteria and vertebral, basillar arteria were sampled. Findings of two groups were compared and the results of the children with sickle cell anemia was classified according to STOP criteria.

Results: Sickle cell anemia group had increased blood flow velocity in carotid and vertebrobasillar circulation compared to the healthy children. Negative correlation was detected between age and blood flow of serebral arteries. ($p < 0.01$) The mean blood flow velocity of middle cerebral arteria was detected to be higher than 170 cm/sn in three children (7,5 %) with sickle cell anemia and these children were considered borderline according to STOP criteria and were followed for three-monthly periods. At the end of the follow-up no transfusion therapy was needed.

Conclusion: Transcranial doppler is a non invasive, effective, inexpensive method for clinical follow-up and identification of risk of cerebral infarction in the children with sickle cell anemia.

Key Words: Transcranial Doppler, Sickle cell anemia, Stroke at the sickle cell anemia

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Orak hücre anemisi (OHA) dünyada en sık görülen hemoglobinopatilerden biridir.¹ Otozomal resesif kalıtsal geçiş gösteren bu hastalık, bulunduğumuz bölgeyi de içine alan Güney Anadolu'da % 0,5 ile % 37 arasında değişen oranlarda görülmektedir.² Beta zincirindeki amino ucunda altıncı aminoasit olan glutamik asitin yerini, valin amino asidinin almasıyla normal hemoglobinin yapısı bozularak orak hücre hemoglobini (HbS) oluşmaktadır. S hemoglobini taşıyan eritrositler, düşük oksijenli ortamda polimerize olarak disk şeklinde olan eritrositin orak şeklini almasına neden olur. Eritrositler şekil değiştirme yeteneğini kaybederek küçük kapillerlerin tıkanmasına ve birçok sistemde, doku enfarktları ve fibröz gelişmesine neden olur.^{1,3}

Santral sinir sistemi krizleri önemli mortalite ve morbidite nedenleri arasındadır. İnme insidansı % 1 olup, en sık görülme yaşı 2 ile 5 yaş arasındadır.⁴ İnme patogenezinde çocuklarda genellikle iskemi, yetişkinlerde ise hemoraji rol oynamaktadır.^{5,6} Yüksek beyaz küre sayısı, düşük kırmızı küre sayısı, hipertansiyon ve tekrarlayan akut göğüs sendromları inme riskini artıran nedenlerdir.^{4,7,8}

Transkranial doppler (TKD), non invaziv, istenilen sıklıkta tekrar edilebilen bir ultrasonografi yöntemidir. Bu yöntemle beyindeki kan akımını sağlayan orta serebral arter, distal karotid arter, anterior serebral arter, posterior serebral arter, vertebral ve baziller arterlerin hızı ölçülebilmektedir.⁹ İskemik inmelerin en sık görüldüğü bölge, Orta serebral arter (OSA) ve anterior serebral arterin (ASA) sulama alanları arasında kalan bölgedir.⁵ Amaç TKD ile özellikle OSA kan akım hızını ölçerek inme geçirme riskini saptayabilmektir. TKD sonucunda STOP kriterlerine göre kan akım hızı 170 cm'den küçük ise sonuç normal, 170-200 cm arasında ise borderline, 200 cm'den büyük ise anormal kabul edilir. Anormal değerler gösteren grup transfüzyon programına alınarak inme geçirme riski azaltılmaya çalışılır. Kronik transfüzyon rejimi inme riskini % 90'dan fazla azaltır.^{8,10,11,12}

Biz bu çalışmada Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyodiagnostik AB'ye gelen orak hücre anemili çocuklar ile kontrol grubuna alınan sağlam çocukların beyin kan akım hızlarının ölçümlerini yaptık ve bu ölçümleri gruplar arasında kıyasladık. Aynı zamanda OHA'li çocuklarda kan akım hızını STOP çalışma kriterlerine göre

sınıflandırarak inme geçirme riskini belirledik. Alınan transfüzyon programı ve peryodik ultrason takipleri ile inme geçirme riskini azaltmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ORAK HÜCRE ANEMİSİ

2.1.1. Tanım

Orak hücre anemisi otozomal resesif geçiş gösteren, eritrositlerin değişikliğe uğramış HbS içermesi nedeniyle kronik hemolizin izlendiği bir hastalıktır. Birçok sistemi etkilemekte olup, akut ve kronik organ işlev bozukluğu, tekrarlayan ağrılı krizler, kronik hemolitik anemi ile kendini gösterir.²

Erişkinlerde bulunan temel hemoglobin HbA'dır ve HbA₂ miktarı çok azdır. (tablo2) Fetal hayat boyunca HbF düzeyi yüksektir, doğumdan sonra eritrosit içindeki oranı azalır.¹³

HbS, beta globin zincirinin amino (-NH₂) ucunda 6. pozisyonundaki glutaminin valin aminoasidi ile yer değiştirmesiyle; baz düzeyinde GAG (Guanin-Adenin-Guanin) yerine GTG (Guanin-Timin-Guanin) gelmesiyle oluşur. Bu mutasyonun sonucu olarak oksijensiz HbS polimerize olur ve katı kristal halinde çöker. Eritrositler bikonkav disk şeklinden yarım benzeri orak şeklini alarak küçük damarlarda tıkanıklığa yol açar.^{1,3}

Normal insan hemoglobininde 4 tane polipeptit zinciri ve 4 tane hem grubu bulunur. Polipeptit zincirleri 2 tane α ve 2 tane β zincirinden oluşmaktadır. β zincirinin sadece birinde mutasyon olması halinde heterozigot formu (orak hücre taşıyıcılığı) oluşur. Orak hücre taşıyıcıları genelde klinik belirti vermezler, tetkik veya taramalar sırasında tesadüfen saptanabilirler.^{5,14} β zincirinin her ikisinde mutasyon olması halinde homozigot formu (orak hücre anemisi) oluşur.

2.1.2. Tarihçe

Orak hücre hastalığı 1910'da Dr. James Herrick tarafından tanımlanmıştır. Yapılan çalışmada 20 yaşındaki hemolitik anemili bir hastanın periferik yaymasında orak hücreleri göstermiştir. Yine ilk defa bu raporda orak şeklindeki eritrositlerle tekrarlayan ağrılar ve anemi arasında ilişki olduğu sunulmuştur.^{1,15}

Orak hücreler içindeki hemoglobinin bu değişikliklerin nedeni olduğu ilk kez 1940'da bulunmuştur. 1957'de Ingram, β globulinin altıncı kodonunda valin aminoasitinin glutamik asitle yer değiştirdiğini bildirmişlerdir. Yıllar sonra β globinin geni tanımlandığında hastalığın globin zincirinin altıncı kodonundaki adeninin timin bazı ile yer değiştirmesine neden olan mutasyon sonucu oluştuğu (GAG>GTG) gösterilmiştir.¹⁶

2.1.3. Prevalans ve coğrafi dağılım

Yapılan çalışmalarda bugüne kadar 700 anormal hemoglobin tanımlanmış olup bunlardan yaklaşık 2/3'ünün klinik olarak önemli olduğu gösterilmiştir dünyada hemoglobinopatilerin sıklığının % 5,1 olduğu tahmin edilmektedir. Anormal hemoglobinlerin başlıcaları HbS, HbD, HbC, HbArab'dır. En sık görülen ve prototip olarak kabul edilen hemoglobinopati orak hücre anemisi (HbS). OHA özellikle Karayipler, Afrika zencilerinde, Akdeniz kökenli kişilerde (Türkiye ve Yunanistanı içine alan), Ortadoğu ve Hindistan'da sık görülmektedir. Ülkemizde M. Aksoy tarafından 1950'li yıllarda Çukurova bölgesinde Eti Türklerinde hemoglobinopatiler ile ilgili çalışmalar yapılmıştır.^{1,17,18,19} HbS ülkemizde özellikle Arapça konuşan ve Eti-Türkü olarak adlandırılan etnik grupta yüksek olarak bulunmaktadır.²⁰

Sağlık bakanlığı ve ulusal hemoglobinopati konseyinin verilerine göre taşıyıcı sıklığının Adana'da % 10, Antakya'da % 10,5, Mersin'de % 13,6, Antalya'da % 2,5, Diyarbakır'da % 0,5, Muğla'da % 0,5 sıklıkta görüldüğü ve ülkemizdeki toplam orak hücre hastalığı olan kişi sayısının yaklaşık 1200 civarında olduğu belirtilmiştir.^{21,22}

Tablo 1. Normal ve Orak Hücre Anemi hastalarındaki hemoglobin tiplerinin karşılaştırılması

Fenotip	Hemoglobin tipi	Yüzdesi (%)	Genotip
Normal erişkin	HbA	96-98	2 α 2 β
	HbF	0,5-0,8	2 α 2 γ
	HbA2	1,5-3,2	2 α 2 δ
Orak hücre taşıyıcılığı (heterozigot)	HbAS	HbA:60-65 HbS:35-40 HbF:2-20	2 α 1 β 1orak
Orak hücre hastalığı (homozigot)	HbSS	HbS:80-90 HbF:2-20 HbA2:2-4 HbA:yok	2 α 2 orak

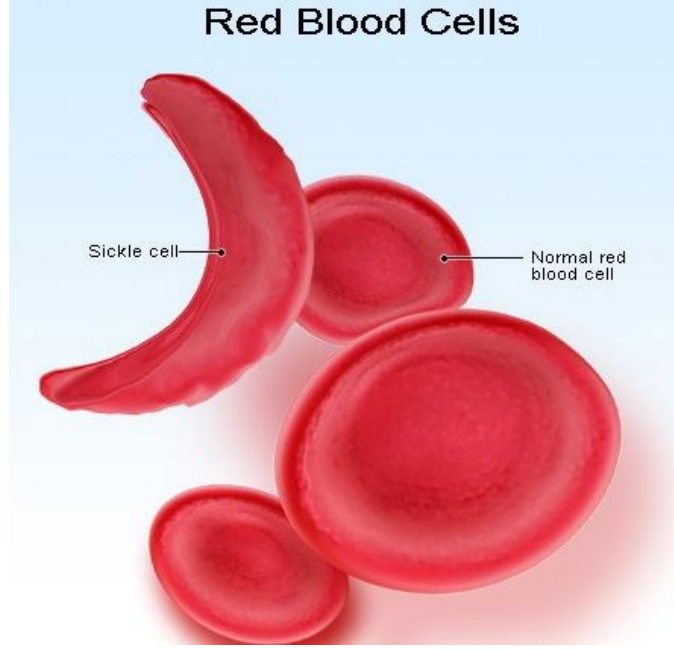
2.1.4. Patofizyoloji

Deoksi durumundaki HbS polimerize olarak bir araya toplanır ve akışkanlığı azalır. Eritrositteki HbS yoğunluğu 30 gr/dL'ye ulaştığında yarı katı hale gelir ve oraklaşma olayı artar. Bu jel polarize ışıpta incelendiğinde küçük, katı, mekik şeklinde cisimler olarak görülür. Bu katı kristallere taktoid de denir. HbS'in sıvı ve katı fazları arasındaki dengeyi dört faktör tayin eder. Bunlar oksijen düzeyi, HbS düzeyi, ısı ve HbS dışındaki diğer hemoglobinlerin varlığıdır. Bu etmenlerdeki patolojik değişiklikler belirgin olarak eritrositin orak şeklini almasına neden olur. Oraklaşmış hücreler küçük kapillerleri geçmek için gerekli şekil değiştirme yeteneğini kaybederler.^{23,24}

Oraklaşmış hücrenin damar endoteline yapışkanlığının artması, doku perfüzyonunda azalmaya ve bu da tekrar oksijensiz ortamda oraklaşmanın artarak kısır döngüye girilmesine neden olur. Sonuçta dalak, kemik iliği ve plasentada doku enfarktları ve fibröz görülür.

Bazı etkenler oraklaşmaya eğilimi artırır. Bunlar; infeksiyonlar, parsiyel oksijen basıncında azalma, dehidratasyon, aşırı fiziksel egzersiz, alkol, gebelik, damar çapını azaltan durumlar, vücut ısısının artışı, kan yoğunluğunda artma, oksihemoglobin disosiasyon eğrisinin sağa kaymasına neden olan PH azalması, yüksek HbS, düşük HbF miktarı, glikoz -6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği ve 2,3 difosfogliserat düzeyinin azalmasıdır.^{1,25}

Orak hücre anemisinde eritrositlerin yaklaşık 2/3'ü makrofajlar tarafından dolaşımdan temizlenir. Total yıkımın 1/3'ü intravaskülerdir. Damar dışındaki hemoliz HbS'in stabil olmamasına ve tekrarlayan oraklaşmanın hücrenin duvarında oksidatif hasarlanmaya daha fazla maruz kalmasına bağlıdır. Yıkım özellikle de dalakta gerçekleşir. Hemoliz oranı ne kadar fazla ise dalak işlevlerinde kayıp da o kadar erken olur.² Oraklaşmanın düzelmesi sırasında mikroflamanların dökülmesi veya kapiller damarlardan oraklaşmış hücrelerin geçişi sırasında hemoliz gerçekleşir.^{1,25}



Şekil 1. Orak hücre anemisinde eritrosit görünümü

2.1.5. Klinik

Hastalığın değişmez klinik bulguları hemolize bağlı sarılık, erken çocukluk yaşlarından itibaren eritrosit yıkımına bağlı splenomegali, anemiye sekonder hepatomegali, kardiyak üfürümler, maksiller hipertrofi, büyüme ve gelişme geriliği, kısa boy, seksüel gelişmede gecikme ve geriliktir. Hastalığın klinik gidişi esnasında mikrodolaşımda vazooklüzyonun başlamasına bağlı birçok krizler izlenebilir.^{1,25,26}

2.1.5.1. Vazo-okluziv Kriz

Genellikle hastalığın ilk belirtisidir ve yenidoğan devresinden sonra en sık karşılaşılan komplikasyondur. Akut ağrılı ataklarda başlatıcı etkenler; soğuğa maruz kalma, dehidratasyon, ateş, enfeksiyonlar, asidoz, stres, menstruasyon ve alkol alımı olabilir. Krizi başlatan en sık neden enfeksiyonlardır.

Ağrılı kriz sırasında periferik yaymada oraklaşmış hücre yoğunluğunda artma, eritrosit yıkımında artış, CRP (C reaktif protein), α 1-glikoprotein, transferin gibi akut faz reaktanlarının düzeylerinde artma, serum LDH, İL-1, İL-6, İL-8, TNF- α , Substans-P gibi sitokin düzeylerinde artma ve serum akışkanlığında azalma görülebilir.^{1,25,26}

2.1.5.2. Aplastik Kriz

Eritrosit yapımının geçici olarak durmasına bağlı hızla hemoglobin değerlerinde düşüş ve kemik iliğinde eritroid öncü hücrelerinde ve retikülosit sayısında azalma ile kendini gösterir. Hastada belirgin halsizlik, uykuya eğilim, taşikardi ve solunum sayısında hızlanma izlenir. Parvovirüs B19, çocuklarda görülen aplastik krizlerin yaklaşık 2/3'ünden sorumludur. Kemik iliği nekrozu aplastik krizin başka bir nedenidir. Eritroid aplazi genellikle spontan sona erer.^{1,25,26}

2.1.5.3. Hemolitik Kriz

Hemolitik krizin karakteristik özellikleri arasında anemide ani alevlenme, indirekt bilirubin, LDH ve retikülosit düzeylerinde artış bulunmaktadır. Bazı ilaçlarla ve G6PD eksikliğinin birlikteliği durumunda görülür.^{1,25,26}

2.1.5.4. Megaloblastik Kriz

Alkolizm, gebelik, çabuk büyüme nedeniyle folatın eksik alımı ve gereksinimin artması gibi durumlarda folat eksikliğine bağlı eritropoezin ani durması sonucu görülür.^{1,25,26}

2.1.5.5. Pulmoner Kriz

Bütün yaşlarda en sık ölüm nedenidir. Presipite eden olay pnömokok veya mikoplazma v.b.bakteriyel ajanlar olabilir. Ayrıca akciğer damarlarındaki vazooklüzyon sonucu akut göğüs sendromu gelişir. Göğüs ağrısı, takipne, ateş, öksürük, arteriyel oksijen doygunluğunda azalma ile kendini gösterir. Pnömoni, pulmoner emboli, myokardial iskemi akut göğüs sendromunu taklit edebilir. Hastalarda pulmoner enfarkt ve pnömoni sıklıkla birlikte bulunur. Tekrarlayan akut veya subakut pulmoner krizler sonuçta pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonaleye yol açabilir.^{25,26,27}

2.1.5.6. El ve Ayak Sendromu

Tipik olarak el ve ayakların dorsal yüzlerinde görülen ağrılı, non erimatöz şişliklerdir. Kemik iliği nekrozu ile ilişkili periost inflamasyonu mevcuttur.^{1,25,26}

2.1.5.7. Splenik Sekestrasyon Krizi

Otosplenektomi gelişmemiş orak hücre hastalarında dalağın ani ve hızlı olarak ileri derecede genişlemesi sonucu eritrosit kütesinin büyük bir kısmının dalakta tutulmasıdır. Akut splenik sekestrasyon krizi, orak hücre hastalarında önde gelen ölüm nedenlerinden birisidir.²⁸ En sık üst solunum yolu infeksiyonu ve akut göğüs sendromu ile birlikte görülmektedir. Klinik olarak ani gelişen yorgunluk, halsizlik, solukluk, nefes darlığı, taşikardi ve karnın sol tarafında dolgunluktur.^{29,30}

2.1.5.8. Kemik ve eklem Krizleri

Periartiküler yapılarda ve kemiklerde infarkt ve periost inflamasyonu ile kendini gösterir. Yaygın kemik hassasiyeti mevcuttur. Osteomyelit ve selülit gibi enfeksiyonlarda hassasiyete ısı artışı, kızarıklık ve şişlik gibi bulgular eklenir. Gençlerde epifizyel haraplanmayla femur başının kollapsı görülür. Ayrıca vertebralarda baskı kırılmalarına sekonder radyolojik olarak karakteristik olan balık ağzı deformitesi izlenir.³¹

2.1.5.9. Santral Sinir Sistemi Krizleri

Beyinde iskemi ve infakt sonucu nörolojik bulgularla hemiplejiler gelişebilir. Çocukluk çağında sıklıkla iskemik inme izlenirken, erişkinlerde hemorajik inme sıktır. İskemik inmelerin en sık görülen alt tipi sınır bölge inmeleri olup, bu sınır bölge ASA ve OSA'nın sulama alanları arasında kalan bölgedir. Anemi ve oraklaşmış alyuvarların oluşturduğu akım bozukluklarının kompensasyonunda serebral vazodilatasyon rol alır. Herhangi bir stres durumunda serebral damar rezervi yetersiz kalarak perfüzyon yetersizliği ve distal damarlarda daralma oluşur. Erişkinlerde görülen hemorajik inme patogenezinde anevrizmal hastalık ve moya moya kolleteralleri önemlidir.

Ayrıca inme patogenezinde serbest Hb'nin rolü olabilir. Orak hücreli anemili hastalarda serbest Hb nedeniyle nitrogliserin ve sodyum nitroprussid yanıtları azalmıştır. Bununla birlikte nitrik oksid (NO) Hb ile antagonize edildiği için, NO dışı vazodilatör maddelerin miktarı (prostasiklin, artmış COX-2 aktivitesi) artmıştır.

Klinik olarak hemiparezi, görme ve konuşmada bozukluk, nöbet (özellikle fokal nöbetler), duyu kaybı izlenebilir.^{5,32}

Orak hücre anemili çocuklarda beyin kan akım hızlarının ölçümünde TKD kullanılır. TKD ile OSA ortalama kan akım hızı ölçülerek, elde edilen değerlerin yorumlanmasında STOP (Stroke prevention trial in sickle cell anemi) kriterleri belirlenmiştir. Bu kriterlere göre OSA ortalama kan akım hızı <170 cm/sn bulunanlar normal grupta değerlendirilirken, 170-200 cm/sn olarak bulunanlar borderline grubunda sınıflandırılmaktadır. OSA ortalama kan akım hızı 200 cm/sn olanlar ise yüksek risk grubunda izlenmektedir.(Tablo2)^{7,8}

Tablo 2. STOP Kriterleri

	ORTALAMA HIZLAR
NORMAL	<170 cm/sn
<i>BORDERLINE</i>	170-200 cm/sn
ANORMAL	>200 cm/sn

2.1.6. Tedavi

Orak hücre anemili hastalar düzenli olarak takip edilmelidir. Hastaların stabil olduğu dönemdeki hemoglobin, retikülosit, beyaz küre sayısı, trombosit sayısı gibi temel labaratuvar bulguları ile fizik muayene bulgularının bilinmesi hastalık dönemlerinde tanının hızla konulup tedaviye erken dönemde başlanmasını sağlamaktadır.^{33,34}

2.1.6.1. Medikal Tedavi

Bütün hastalara pnömokok, Haemophilus influenza, Hepatit B aşılı yapılmalıdır. Beş yaş altındaki çocuklara penisilin profilaksisi verilmelidir.^{33,35}

Tedavide temel prensipler, HbF yapımını artırmak, HbS miktarını azaltıp, oksijene ilgisini artırmak ve sonuçta orak hücrelerin küçük damarlarda tutulmalarını azaltmaktır. HbF, HbS'nin polimerizasyonunu invitro ortamda inhibe etmektedir.³⁶

HbF yapımını artıran ilaçların başında hidroksiüre gelmektedir. Hidroksiüre oraklaşmış eritrositlerin yüzeyinde adheziv reseptörlerini azaltır.^{37,38,39} Bu ilacı kullanan hastalarda kullanmayan hastalara göre vazookluzif ağrı, akut göğüs sendromu ve kan transfüzyonu insidansında anlamlı ölçüde azalma gözlenmiştir.^{36,40} Önemli bir yan etkisi bulunmamaktadır. Kısa zincirli yağ asitleri (valproik asid), eritropoetin, 5-azactadin de HbF yapımını artırarak etkili olan diğer ilaçlardır.¹

Nitrik oksid (NO) eksikliğinin oraklaşmada rolü olduğu bilinmektedir. NO ön maddesi olan L-arginin tedavisinin özellikle pulmoner hipertansiyon tedavisinde yarar sağladığı gösterilmiştir. NO ve L-arginin hidroksiüre ile beraber kullanıldığında birbirlerinin etkilerini artırıcı etkileri bulunmaktadır.

Bununla beraber çinko eksikliği de oraklaşmayı artırdığından hastalara düzenli çinko desteği sağlanmalıdır.¹

Aplastik kriz, genellikle kendini sınırlar, kemik iliği bir hafta içinde tekrar eritrosit üretimine başlar. Aneminin aşırı arttığı dönemde temel tedavi eritrosit süspansiyonu verilmesidir.

Hiperhemolitik krizde nadiren de olsa eritrosit süspansiyonu verilebilir. Hemoliz folik asit depolarını azalttığından günlük folat desteği sağlanmalıdır.

Splenik sekestrasyon krizinde damar yolu ile bol sıvı ve plazma genişleticiler verilmelidir. Saatler içerisinde öldürücü olabildiğinden splenektomi endikasyonu zamanında konulmalıdır.

Pulmoner krizlerde yakın takip ile sıvı verilmesi, oksijen verilmesi ve ağrının kontrol edilmesi tedavide esastır. Uygun kültürler alındıktan sonra antibiyotik tedavisi verilir.

Ağrılı krizde oksijen desteği sağlanmalı, ağrı kesici ilaçlar kullanılmalı ve tetikleyici neden tedavi edilmelidir.^{15,18}

2.1.6.2. Kök Hücre Transplantasyonu

Başarılı bir allojenik kök hücre transplantasyonu orak hücre hastalarında hematolojik olarak tam iyileşme sağlamaktadır. Belirgin kronik organ hasarı olmayan

küçük çocuklarda HLA uygun kardeşlerden yapılan allojenik kök hücre transplantasyonu oldukça yüksek oranda başarı sağlamaktadır.⁴¹

2.1.6.3. Kan Transfüzyonu ve Kan Değişimi

Kan transfüzyonu yıllarca tedavinin önemli bir parçası olmuştur. Transfüzyon endikasyonları aşağıda özetlenmiştir.⁴²

- 1-) Akut alevlenen anemi
 - a) Aplastik kriz
 - b) Splenik, hepatik, pulmoner sekestrasyon
- 2-) Ağır vazo-okluzif kriz veya akut organ disfonksiyonu
 - a) İnme veya gecici iskemik atak
 - b) Akut multi organ yetmezliği sendromu
 - c) Akut göğüs sendromu
 - d) Tedaviye yanıt alınamayan priapizm
- 3-) Yüksek riskli girişimler
 - a) Genel anestezi
 - b) Anjiyografi
- 4-) Kronik transfüzyon program
 - a) İnme
 - b) Tekrarlayan akut göğüs sendromu
 - c) Çok şiddetli tekrarlayan ağrı
 - d) Kronik organ yetmezliği
 - e) Kontrol edilemeyen bacak ülserleri
 - f) Seçilmiş gebelikler

Basit transfüzyon yapılmasının yararı olmadığı durumlarda HbS oranının % 30'un altına düşürülmesi amacıyla Exchange (değişim) transfüzyonu yapılmalıdır.⁴³

Kronik kan transfüzyon tedavisinin amacı eritropoezi etkili şekilde baskılamak ve HbS seviyesinin % 30'un altında kalmasını sağlamaktadır. Bu tedavi olarak hücreli hastalarda inme ve vazo-okluzif kriz gibi komplikasyonların insidansında azalmaya neden olmaktadır.⁴¹ İnme geçirmiş olan hastalarda exchange transfüzyon ve kronik transfüzyon uygulanır.

TKD ile $V_{max} > 200$ cm/sn olanlar, yüksek risk grubunda sınıflandırılır ve transfüzyona alınır. Üç ay sonra TKD ile kontrol edilir. TKD sonrası *borderline* ya da anormal risk grubu olan hastalar ve/veya MR anjio da stenoz saptanan hastalara kök hücre transplantasyonu için uygun HLA donörü bulunana kadar kronik transfüzyon uygulanır. TKD sonrası normal risk grubu olan hastalar ve/veya MR anjio normal olan hastalarda iki aylık hidroksiüre tedavisi verilir. Ardından 3 ayda 1 TKD incelemesi yapıp sonuç 170 cm/sn üzerine çıktığı zaman yeniden transfüzyona başlanır.

Aynı çalışmada V_{max} $170-200$ cm/sn arasında olanlar *borderline* grubunda sınıflandırılır ve 3 ayda bir TKD ile kontrol inceleme yapılır. $V_{max} < 170$ cm/sn olanlar ise normal grup da sınıflandırılır, TKD ile yılda bir inceleme yapılır.

TKD ile $V_{max} > 200$ cm/sn olanlar hastalarda transfüzyona alınır ve kronik transfüzyon rejimi inme riskini % 90'dan fazla azaltır.^{10,11,12}

2.2. Doppler Ultrasonografisi

Christian Andreas Doppler'in ortaya koyduğu ve deneysel olarak doğruladığı teoriye göre, uzaklaşan bir cismin ses dalgalarının frekansında azalma olur. Yansıyan ses dalgaları alıcıya yaklaştığı zaman, ses dalgaları sıkışır ve frekansları artar. Cisme yollanan ve yansıyan ses dalgalarının frekansları arasındaki fark, cismin hızıyla doğru orantılıdır. Cismin hızı hesaplanabilir.⁴⁴ Cihaz hem kaynak, hem de yansıyan dalgayı algılayıp kaydederek, dalgaların arasındaki farktan hareket halindeki eritrositin hızını bulur ve bunu spektral görüntüye çevirir.⁴⁵

2.2.1. Doppler Kayması

Yansıyan ve yayılan frekans arasındaki farktır. Aşağıdaki formülle ifade edilir:

$$F = F_2 - F_1 = 2F_1 \cdot V/C \cos Q$$

F: Doppler kayması (yayınlanan ve yansıyan ultrason dalgalarının farkı)

F₂: Yansıyan dalganın frekansı

F₁: Yayınlanan ultrason dalgasının frekansı

V: Yansıtıcının (eritrositin) hızı

C: Ultrason dalgasının yumuşak dokudaki hızı (1540 m/sn)

Q: Akış yönü ile ultrason demeti arasındaki demete bakan açı (Doppler açısı)

Akış proba doğru ise Q sıfır dereceye eşittir.^{46,47}

2.2.2. Frekans

Sinyallerin doğru bir şekilde değerlendirilmesi için frekans seçimi önemlidir. Damarın dokudaki derinliğine göre frekans seçimi değişir. Yüzeysel yerleşimli damarlarda yüksek frekans (7-10 mhz), derin yerleşimli damarlarda düşük frekans (2 mhz) kullanılır. Frekans arttıkça kan hücrelerinden saçılan ultrason dalgasının şiddeti artar.^{48,49}

2.2.3. Aliasing

Frekans seçimlerindeki sınırlamalardır. Doppler sinyalinin örneklendiği varsayılar ve örnekleme frekansına cihazın PRF'si denir. Düşük frekanslı sinyallerin örnekleme hızı (PRF), doppler sinyal frekansının iki katından az olduğunda oluşur.

Aliasing'i yok etmek için birkaç yöntem vardır. Spektral skala artırılabilir. Skala artırıldığında, doppler cihazı PRF'yi arttırmaktadır. Spektral baz çizgisi ayarlanabilir ya da düşük frekanslı prob kullanılabilir.^{50,51}

2.2.4. Pulsatilite indeksi

Pik sistolik (VS) akım hızı, end diastolik akım (VD) hızı ve ortalama akım hızı (VM) ile hesaplanır.

$$PI = (VS-VD)/VM$$

PI normal değeri 0,5-1,4 arasında değişir (ortalama değer 0,87)^{45,52,53,54}

2.2.5. Rezistans indeksi

Pik sistolik (VS) akım hızı ve end diastolik (VD) akım hızı ile hesaplanır.

$$RI=VS-VD/VS$$

RI normal değeri yaşa bağlıdır, yaş arttıkça değeri azalır. Yenidoğanda normal değeri 0,65-0,75 iken, 2 yaşında normal değeri 0,43-0,58'dir.^{55,56}

Hipoksi ve hipoperfüzyona kompensatuar cevabın bozulmasına sekonder disatolik basıncın artması, rezistans indeksini düşürür. Serebral ödem, arteriovenöz şantlar gibi

intrakranial basınç artışı olan durumlarda rezistans indeksi artar. Çocuklarda yaygın görülen Patent duktus arteriosus hastalığında diastolik akımın kaybı nedeniyle rezistans indeksde yalancı artış izlenebilir.^{54,57,58}

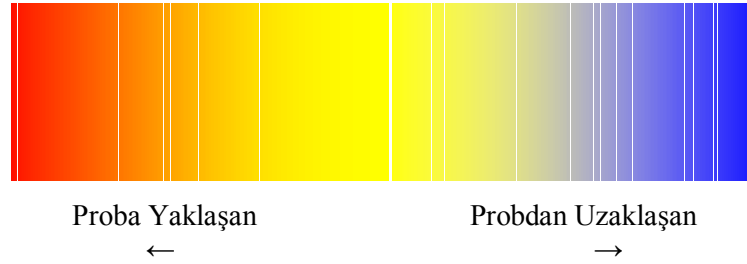
2.3. Duplex Doppler Ultrasonografi

Doppler spektro bilgisi ile gerçek zamanlı görüntü birlikte kullanılır.

2.4. Power Doppler Ultrasonografi

Doppler sinyalinin gücü ya da amplitüdüne göre renk haritası oluşturulması ile meydana gelir. Hız ve yön bilgisi yoktur.

Kan akım hızına göre rengin parlaklığı değişim gösterir. Kanın akım yönü Proba doğru ise renk kırmızı, probtan uzaklaşır yönde ise renk mavi gözlenir.⁵¹



Şekil 2. Doppler Ultrasonografide renk haritası

2.5. Transkraniyal Doppler Ultrasonografi

2.5.1. Tanım

Transkraniyal doppler ultrasonografi, beynin bazal arterlerinin kan akım hızını ölçen, gerekirse hasta başında istenilen sıklıkta tekrar edilebilen, non invaziv bir yöntemdir. İlk kez 1982’de Aaslid ve arkadaşları, kafatasını geçip Willis poligonundaki ana damarların kan akım hızlarını ölçebilen 2 Mhz puls dalga ses emisyonlu Transkraniyal doppler cihazını geliştirmişlerdir.⁹

Son 20 yıldır TKD uygulamalarındaki hızlı gelişmeler sonucunda arterlerin akım yönleri, kontrast madde kullanımı ile sağ-sol şantlar,^{59,60} beyin parankim perfüzyon çalışmaları tespit edilebilmektedir.⁶¹ Ayrıca mikroemboli tespiti ile ultrason yardımıyla tromboliz (sonotromboliz) imkânı tedavi amaçlı kullanımını da sağlamaktadır.^{62,63}

2.5.2. Tarihçe

TKD tekniğini, tekniğin fizik ilkesini ilk olarak saptayan Avusturyalı fizikçi Christian Doppler'den alır.1942 yılında başlayan çalışmadan 3 yıl sonra Hollandalı fizikçi Buys Ballot'un deneysel çalışmasıyla hareket halindeki cisimlerin hızları ölçülebilmıştır.⁴⁵

1960 yılında Satomura ve Kaneko bugün kullanılan TKD ile ilgili ilk çalışmayı yapmışlar, Kaneko'nun devam eden çalışmaları sonunda 20 yılda ancak kafatasından fiziki engeller aşarak kayıt alınabilmıştır.1970 yılında Doppler ultrasonografi kalpte kullanılmaya başlanmış, bu doppler cihazı Nornes tarafından 1979 yılında bir beyin ameliyatı sırasında kullanılmıştır.⁴⁵

1980 yılında ilk başarılı TKD kaydı Aaslid tarafından Vingmed ve Horta'nın ürettiği cihaz ile gerçekleşmiştir.^{45,64,65}

TKD radyoloji, nöroloji, nöroşirürji, kalp-damar cerrahisi, anesteziyoloji ve pediatri gibi bilim dallarında kullanılabilir.^{53,64,65}

2.5.3. Klinik

Doppler ultrasonun, nöroradyoloji pratiğinde iki temel kullanım amacı mevcuttur. Bunlar yetişkinlerdeki karotid arter incelemeleri ve pediatrik olgulardaki kranial incelemelerin yapılmasıdır. Klinikte kullanım alanları aşağıda ayrıntılı olarak anlatılmıştır;

1-İntrakranial damar hastalıklarının tanısı: TKD incelemede % 69'un üzerinde çap daralması ile seyreden stenozlar saptanabilir. Hızlarda fokal artış, lokal türbülans ve hızlarda poststenotik alanda düşme stenozu düşündürür. İpsilateral normal intrakranial arterlerden (t-İKA, ASA, PSA) yeterli doppler sinyalleri elde edilirken, OSA'da doppler sinyalleri alınamıyorsa OSA oklüzyonundan bahsedilir. İpsilateral ASA hızında yükselme OSA oklüzyonunu destekler.⁶⁶

2-İntrakranial kolleteral yolların değerlendirilmesi: Kolleteral yollarda tüm arter trasesi boyunca difüz hız artışı izlenir. En sık gelişen kollateral yol AkomA'dır.

3-İntraoperatif izlem: Serebral perfüzyon hakkında doğrudan ve hızlı bilgi verdiği için tedavide gerekli değişikliklerin hızla yapılmasını sağlar. Karotis endarterektomi, kardiyopulmoner bypasslı açık kalp ameliyatlarında TKD izlemi kullanılmaktadır.^{67,68}

4-Serebral embolinin saptanması: Karotid ve kardiyak hastalığın varlığında OSA ana dalında rutin incelemede emboli saptanabilir.⁶⁹

5-Subaraknoid hemoraji de vazospazmın saptanması: Anjiyografi ile saptanamayan erken vazospazmda tedaviye erken başlamaya olanak sağlar.^{70,71}

6-Orak hücreli anemili çocukların izlemi: Belirli periyodlarla yapılan TKD incelemesi, gelişebilecek inme komplikasyonunun belirlenmesine ve önlenmesine yardımcı olur.

7-Subklavyan çalma sendromunun belirlenmesi: Vertebral akımda ters dönme ile baziller arterden kan çalınması sonucu beyin sapı iskemisine bağlı nörolojik semptomlar oluşur.

8-Vertebrobaziller yetmezlik gibi hastalıklarda tanı amacıyla kullanılır.^{72,73}

9-Kafa travması sonrası izlem.

10-Antikoagülan ya da fibrinolitik tedavi sırasında izlem.

11-Arterio-Venöz malformasyonların besleyici arterlerinin saptanması.^{52,74}

12-Beyin hemodinamiği ile ilgili çalışmalar: Beyin damarlarının otoregülasyonu ve fizyolojik ve farmakolojik yanıtların incelenmesinde örneğin, migren gibi hastalıkların nedenlerinin araştırılmasında.^{75,76}

13-Serebral dolaşım bozukluklarının evrelerinin değerlendirilmesi.

14-Ekstrakranial oklüzif hastalıkların intrakranial kan akımına hemodinamik etkilerinin değerlendirilmesi.

2.5.4. İntrakranial arteriyel anatomi

Beyin kan dolaşımı karotid ve vertebral arterler aracılığıyla sağlanır. Oksipital lob dışındaki serebral hemisferler internal karotid arter aracılığıyla, oksipital lob, talamus ve infratentoryal bölgedeki beyin sapı, serebellum vertebral arter aracılığıyla beslenir.⁷⁷⁻⁷⁸

2.5.4.1. İnternal Karotid Arter

İnternal karotid arter (İKA), ana karotis arterin (AKA) dalıdır. Dört ana segmente ayrılmaktadır.

C1-servikal segment: İKA servikal bölgede dal vermeden kafa tabanına kadar yükselir ve karotid kanalına girer.

C2-petröz segment: Kemiğin petröz parçasındaki karotid kanalına girdiği yerde başlar. Foramen lacerumun kranial bölümü üzerinde çapraz yapıp, duramateri delerek kavernöz sinüse girer.

C3-kavernöz segment: Kavernöz sinüs girişinden anterior klinoid çıkıntının medialine kadar devam eder.

C4-supraklinoid segment: Anterior klinoid düzeyinde intrakranial boşluğa girip, anterior serebral arter ve orta serebral arter dallarına ayrılarak sonlanır.

TKD incelemesi esnasında İKA'nın orta serebral arter, anterior serebral arter ve karotid sifonun hemen proksimalinde kalan terminal kısmı değerlendirilir.

İKA intrakavernöz bölge çıkışında oftalmik arteri, posterior kominikan arter (PkomA) ve anterior koroidal arteri (AchA) verir.

2.5.4.2. Oftalmik Arter

Optik foramenden anterolateral ve hafif aşağı doğru seyreder, glob, orbita ve komşu yapıları besler. Hem internal, hem eksternal karotid arterlerin hastalıkları sonucu gelişen kolleteral dolaşımlarda önemlidir.

2.5.4.3. Posterior Komminikan Arter

Posterior ve medial yönde ilerleyerek posterior serebral artere katılır. Hipoplazi yaygın anomalisidir. Bilateral yaygın ekstrakranial oklüzif hastalık veya anterior kominikan arter yokluğu gibi durumlar dışında önemli kolleteral görev yapmaz.

2.5.4.4. Orta Serebral Arter

İKA'nın geniş terminal dalıdır. Sylvian fissür içinde lateral ve horizontal olarak seyreder. OSA dört segmente ayrılır. (M1-M4)

Horizontal M1 segment, Köken aldığı yerden limen insulaya kadar olan kısımdır. Çok sayıda lentikülostriat dallar verir. İnsular M2 segment, derin sylvian fissurde insüler yüzey üzerine çok sayıda dal vererek superior ve inferior trunkusu besler. M3 ve M4 segmentten kortikal ve subkortikal beyaz cevheri besleyen dallar çıkar.

Transkraniyal Doppler incelemesi esnasında OSA M1 dalı ve M2 dalının başlangıcı değerlendirilir.

2.5.4.5. Anterior Serebral Arter

Optik kiazma ve optik sinir üzerinde anteromedial yönde seyrederek interhemisferik fissüre uzanır. A1 segmenti, anterior kominikan artere (AkoA) kadar olan parça olup, horizontal seyirlidir. Kontralateral A1 segmenti ile AkoA aracılığıyla bağlanır. Küçük ya da hipoplastik A1 segmenti geniş AkoA ile birlikte bulunur. A2 segmenti, AkoA'dan ASA bifurkasyonu distaline kadar olan kısımdır. Korpus kallosumun genu çevresinde anterosuperior yönde kavis yaparak hemisferin iç yüzünde seyrederek. TKD incelemesi esnasında A1 segmenti ve bazı hastalarda A2 segmentinin proksimal kesimi değerlendirilebilir.⁷⁹⁻⁸⁰

2.5.4.6. Anterior Komminikan Arter

Anterior serebral arterler arasındaki ilişkiyi sağlayan kısa bir damardır. Anevrizma gelişiminin en sık görüldüğü yerlerden biridir. TKD incelemesi esnasında kollateral olarak görev yapmadıkça görüntülenemez.

2.5.4.7. Vertebral Arter

Subklavian arterlerin geniş dallarıdır. Beşinci veya altıncı servikal vertebraların transvers foramenleri içine girerek birinci servikal vertebraya kadar uzanır. Dört segmente ayrılır.

V1, ekstravertebral segmenttir. V2, intravertebral segment, transvers foramenler içindeki kısımdır. V3 segmenti horizontal kısım olup, atlas kemiği transvers forameni çıkışından foramen magnum düzeyinde durayı delerek subaknoid aralığa girene kadar olan kısımdır. V4 segmenti, intrakranial kısım, subaknoid aralığa girdikten sonra

anterior ve medialde seyrederek bulbusun ön yüzünde karşı tarafın vertebral arteri ile birleşerek baziler arteri oluşturur. Vertebral arterin intradural segmentinden posterior inferior serebral arter (PISA) çıkar. TKD incelemesi esnasında vertebral arterin intrakranial parçası ve bazen PISA dalı görüntülenebilir.^{78,81}

2.5.4.8. Baziler Arter

İki vertebral arterin birleşmesiyle oluşup, ponsun alt kenarı düzeyinden başlayıp anterosuperior yönde uzanarak posterior serebral arterleri vererek sonlanır. Seyri boyunca anterior inferior serebellar arterler, internal auditory (labirentin) arterler, pontin dallar ve superior serebellar arterleri içeren çeşitli dallar verir. TKD incelemesi esnasında görüntülenebilir.

2.5.4.9. Posterior Serebral Arter

Posterior serebral arter (PSA) terminal baziler arterden köken alarak anterolateral yönde seyreder. Üç segmente ayrılır:

P1 - Prekominikan segment: Başlangıcından PkomA bileşkesine kadar olan kısımdır. Beyin sapı ve talamusu besleyen perforan dalların çoğu bu segmentten köken alır.

P2 - Ambient segment: PkomA düzeyinden orta beynin posterioruna kadar posteriora doğru uzanan kesimdir.

P3 - Quadrigeminal segment

P1 segmenti hipoplastik ya da PkomA'dan küçük olabilir. TKD inceleme esnasında P1 ve P2 segmenti görüntülenebilir.⁷⁹

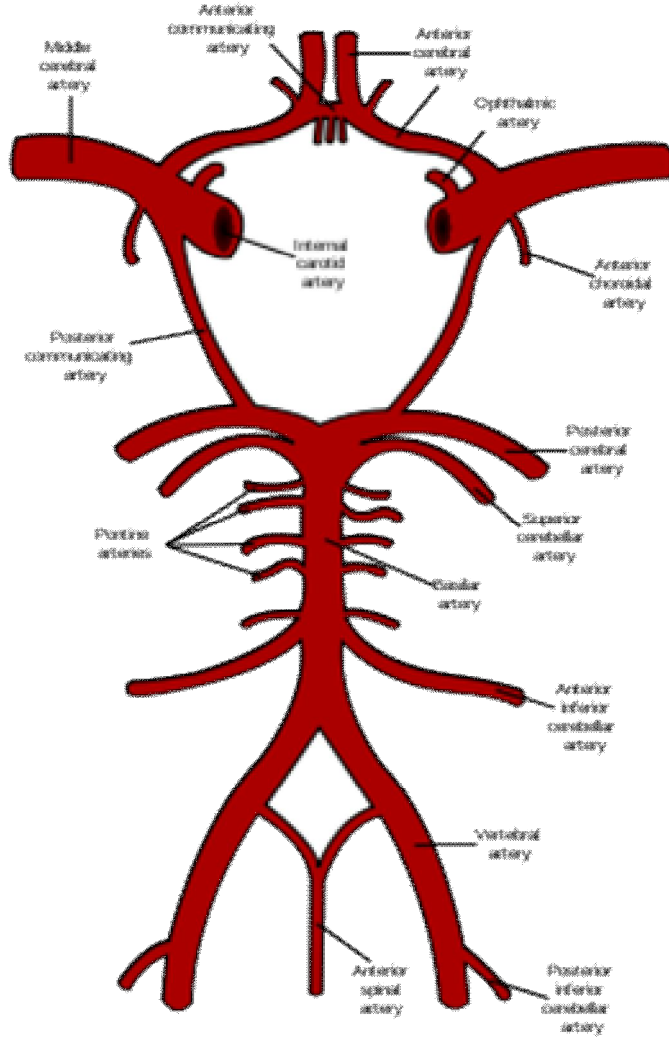
2.5.4.10. Willis Poligonu

İlk kez 1664'te Thomas Willis tarafından tanımlanmıştır. Poligonu oluşturan damarlar

- 1) Her iki İKA
- 2) Her iki AKA'nın A1 segmenti
- 3) Anterior kominikan arter

- 4) Her iki PSA'nın P1 segmenti
- 5) Her iki Posterior kominikan arter

Willis poligonu varyasyonları siktir. PkoA, AkoA, ASA(A1), PSA(P1)'in belirgin hipoplazi veya aplazisi en sık rastlanan varyasyonlardır.^{78,81}



Şekil 3. Willis Poligonu

2.5.5. Transkraniyal Doppler İnceleme Teknikleri

2.5.5.1. Cihaz Bilgisi

2 MHz veya 3 MHz, puls aralıklı, faz dizimli problar kullanılır.

2.5.5.2. Ultrasonik Pencereleler

Transtemporal, transorbital, suboksipital (transforaminal) ve submandibular olmak üzere dört ana ultrason yaklaşımı bulunmaktadır.

Temporal bölgeden değerlendirmeyi Aaslid ve arkadaşları 1982'de, orbital bölgeden değerlendirmeyi Spencer ve Whisler 1983'te, foramen magnumdan değerlendirmeyi ise 1986'da Arnolds ve Reutern tanımlamışlardır.⁴⁵

2.5.5.2.1. Transtemporal Yaklaşım

Hasta supin pozisyonunda, baş vücutla aynı hizada iken uygulanır. Prob zigomatik arkın kranial tarafına çevrilmiş, kulağın tragusunun hemen anterosuperioruna yerleştirilir. Probun anteriora ve posteriora yönlendirilmesi ile istenilen açı ile inceleme yapılabilir.

Anterior yaklaşımla OSA'nın M1 VE M2 segmenti, karotid sifon, ASA'nın A1 segmenti izlenirken, posterior yaklaşımla PSA'nın P1 ve P2 segmenti, baziler arterin tepesi ve PkoA izlenebilir. Sfenoid kemik ve temporal kemiğin petröz parçası referans alınır. İpsilateral temporal lop görüntünün üst kısmındadır.

OSA 3,5-5,5 cm derinlikte olup, akım proba doğrudur. ASA, OSA'nın medialinde 6-8 cm derinlikte olup, akım probtan uzaklaşan yöndedir. PSA, probun posteriora açılması ile 6-7 cm derinlikte izlenir. PRF'i azaltmak gerekebilir. P1 segmentinde akım proba doğru olup, P2 segmentinde akım probdan uzaklaşır tarzdadır.

PkoA, terminal ICA'nın posteroinferiorunda cilt hattına paralel seyreder. Akım proba doğru ya da probdan uzaklaşır tarzda olabilir.^{82,83}

2.5.5.2.2. Transorbital Yaklaşım

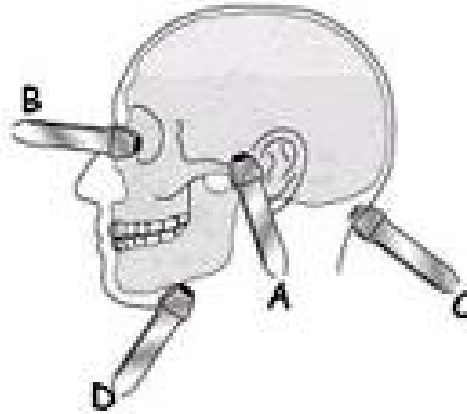
Hasta supin pozisyonunda, gözler kapalı durumdayken, ultrason iletim gücü en aza (% 10) indirilerek uygulanır. Prob göz kapakları üzerinde bastırmadan yerleştirilir. Oftalmik arter 3-5 cm derinlikte, akım yönü proba doğrudur. Karotid sifon 6-8cm derinlikte, kan akım yönü incelenen segmente bağlıdır. Genuda kan akımı iki yönde, parasellar bölgede proba doğru, supraklinoid bölgede probdan uzaklaşır yöndedir.⁸⁴⁻⁸⁷

2.5.5.2.3. Suboksipital Yaklaşım

Hasta oturur veya yan yatarken, baş hafif fleksiyonda iken uygulanır. Prob foramen magnumun posterior sınırı ile birinci servikal vertebranın spinöz çıkıntısı arasına burun kökünü hedefleyerek tutulur. Vertebral arterler 3,5-5 cm derinlikte, baziler arter 6-10 cm derinlikte izlenir. Akım yönleri probdan uzaklaşır tarzıdır.^{88,89}

2.5.5.2.4. Submandibular Yaklaşım

Prob mandibula angulusuna yerleştirilir ve hafifçe mediale ve posteriora doğru açılır. Ekstrakranial distal IKA 8-8,5 cm derinlikte olup, akım yönü probdan uzaklaşır tarzıdır. IKA diseksiyonu ve oklüzyonu değerlendirilebilir.⁸⁷



Şekil 4. Ultrasonik Pencereleler

2.5.5.3. Damar Tespiti

TKD incelemenin değerlendirilmesinde ilk adım, vasküler yapıları doğru bilmektir. Vasküler yapıların belirlenmesinde kullanılan parametreler şunlardır:

1-İnceleme derinliği: Prob yüzeyinden doppler örnekleme hacminin ortasına olan uzaklıktır. Her bir arter için TKD derinlik sınırları Tablo 1’de belirtilmiştir.

2-İnceleme derinliğindeki kan akım yönü: Damarlardaki kan akım yönü tablo 1 belirtilmiştir. Eğer kan akım yönü normalde beklenenden ters yönde ise kolleteral veya anatomik varyant olabileceği akılda tutulmalıdır.

3-Arterin takip edilebilirliği

4-Komşu anatomik yapılar

5-Prob pozisyonu (temporal, orbital, suboksipital, submandibular)

6-Prob açısı (anterior, posterior, kaudal, sefalik)

Ekstrakranial karotis arterlerin kompresyonu serebral emboli riski nedeniyle klinik rutinden çıkarılmıştır.^{90,91}

Tablo 3. İntrakranial Arteriel Belirleme kriterleri

Pencere/Arter	Derinlik (mm)	Ortalama hız (cm/sn)	Yön (Ultrason probuna göre relatif)
<u>Transtemporal</u>			
OSA	30-67	60±12	Yaklaşan
ASA	60-80	50±11	Uzaklaşan
t-İKA	55-67	39±9	Yaklaşan
PSA	60-75	39±10	Yaklaşan
PKoA	60-75	36±15	Yaklaşan, Uzaklaşan
<u>Transorbital</u>			
Oftalmik	40-60	21±5	Yaklaşan
İKA sifon	60-80	47±14	Yaklaşan, Uzaklaşan, İkitarafli
<u>Suboksipital</u>			
Vertebral	60-85	38±10	Uzaklaşan
Baziler	>85	41±10	Uzaklaşan
<u>Submandibular</u>			
İKA	35-80	37±9	Uzaklaşan

2.5.5.4. Fizyolojik Faktörler

1) Yaş: Birçok araştırmacı TKD hızlarının yaş ile azaldığını göstermişlerdir.^{88,93,94,95,96}

2) Cinsiyet: Kadınlarda temporal kemiğin penetrasyonu erkeklere göre daha zordur. TKD hızlarında belirgin cinsiyet farklılığı yoktur.^{94,97}

3) Hematokrit (Htc): Anemi durumunda (Htc<% 30) TKD hızları artar.^{25,98}

4) Karbondioksit Reaktivitesi: Hiperventilasyon (hipokapni) OSA hızında azalmaya neden olurken, hipoventilasyon (hiperkapni) OSA hızında artmaya neden olur.⁹⁵

5) Kalp Hızı ve Kardiak Output: Eğer otoregülasyon mekanizmaları sağlamsa kardiak outputtaki değişikliklerden serebral kan akımı etkilenmez. Kan basıncının ve nabız sayısının uzun süreli arttığı durumlarda TKD hızları artar.^{53,65,99}

6) Kafa İçi Basınç: Kafa içi basıncın (KİBAS) arttığı durumlarda beyin kan akım hızı azalır, PI değerleri artar.^{45,64,65}

TKD uygulaması el probu ile yapıldığından bilgi ve deneyim gerektirir. Eldeki sonuçlar hastanın kliniği, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), lomber ponksiyon (LP) gibi tetkiklerle birlikte değerlendirilip yorumlanmalıdır.^{45,64,65}

2.5.6. Transkraniyal Doppler İncelemede dikkat edilmesi gereken hususlar

İnceleme esnasında 0 derecelik açı (açı düzeltilmesi yapılmayan) uygulamalar kabul edilmiştir. Açısı ayarlanmış hızlar, 0 derecelik açıyla elde edilmiş hızlarla karşılaştırıldığında daha yüksektir.¹⁰⁰

İnceleme esnasında zamana bağlı ortalama hızlar ölçülür. Ortalama hız, tepe sistolik hız-diastol sonu hız/3+diastol sonu hız formülü ile hesaplanabilir. Ayrıca spektral görüntüde horizontal imlecin, pik hız altında ve imleç üzerindeki alanın imleç altında ve diastoldeki pik hız üzerindeki alana eşit olduğu kesimdeki hıza yerleştirilmesiyle de ortalama hız tahmin edilebilir. Ortalama hızlar, santral kardiyovasküler etkenlerdeki değişikliklerden sistolik ya da diastolik değerlere göre daha az etkilenmesi nedeniyle tercih edilir.^{101,102}

OSA'da hızlar en yüksektir. Eğer ASA hızı OSA'dan % 25 daha yüksekse ASA hipoplastik, stenotik ya da bir kolleteral damar olarak görev yapıyor olabilir ya da OSA bölgesinde enfarkt bulunabilir.

Anterior dolaşımdaki hızlar, posterior dolaşımdaki hızlardan daha yüksektir.

Asemptomatik yetişkin hastalarda, her iki taraf arasındaki asimetri minimal olmalıdır. Taraflar arasındaki fark % 30'dan az olarak bildirilmiştir.^{101,103}

2.5.7. Transkraniyal Doppler İncelemede Tanısal Yanılgılar

İntrakranial arteriyel hastalıklarda TKD tanısında hata kaynakları şunlardır.¹⁰⁴⁻¹⁰⁵

- a) Kollateral kanalların veya vazospazmın, stenoz olarak yanlış yorumlanması
- b) Distal dallardaki hastalıkların tanınmasındaki teknik sınırlılıklar (stenoz ya da oklüzyon)
- c) İntrakranial kitle tarafından arterlerin yer değiştirmesi

- d) Distal baziler arterin izlenmesindeki teknik güçlükler
- e) Transtemporal pencerenin zayıflığı ya da yokluğu
- f) Hasta hareketi
- g) Yetersiz alet kontrol ayarları ve uygulayıcının deneyimi
- h) Anatomik varyasyonlar

3. GEREÇ VE YÖNTEM

İleriye dönük olarak planlanan çalışmamıza, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Komitesinin onayı alındıktan sonra başlandı. Ç.Ü.T.F. Pediatrik Hematoloji bölümünde takipli olan orak hücre anemi tanılı 40 hasta çocuk alındı. Kontrol grubu olarak çalışma grubu ile yaş ve cinsiyet dağılımı uyumlu 40 sağlıklı çocuk incelendi. Uygulanacak işlem hakkında bilgilendirilen çocuk ve ailelerinden imzalı onay alındıktan sonra çalışma grubuna dahil edildi.

3.1. Orak Hücre Anemili Grup

Çalışma Şubat 2010-Mayıs 2011 tarihleri arasında yapıldı. Çalışmaya 3-20 yaşları arasında (ortalama 11) 16 kız, 24 erkek 40 çocuk alındı. Rutin kontrol için Pediatrik Hematoloji polikliniğe başvuran hastaların Radyoloji bölümüne yönlendirilmesi ile çalışma yapıldı. Ağrılı kriz nedeniyle hastanemize başvuran hastalar çalışmaya dahil edildi. Ancak pulmoner kriz, sekestrasyon ve hemolitik kriz nedeniyle hastanede yatan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.2. Kontrol Grup

Kontrol grubu çeşitli nedenlerden dolayı Radyoloji bölümüne yönlendirilen, kemik iliğini etkileyen sistemik hastalığı ve anemisi bulunmayan, pulmoner sistemi ilgilendiren herhangi bir yakınması olmayan normal mental-motor gelişime sahip sağlıklı çocuklar arasından seçildi. Kontrol grubunun yaşları 3-17 (ortalama 10) arasında değişmekteydi. 22 kız, 18 erkek 40 çocuk kontrol grubuna alındı.

3.3. Yöntem

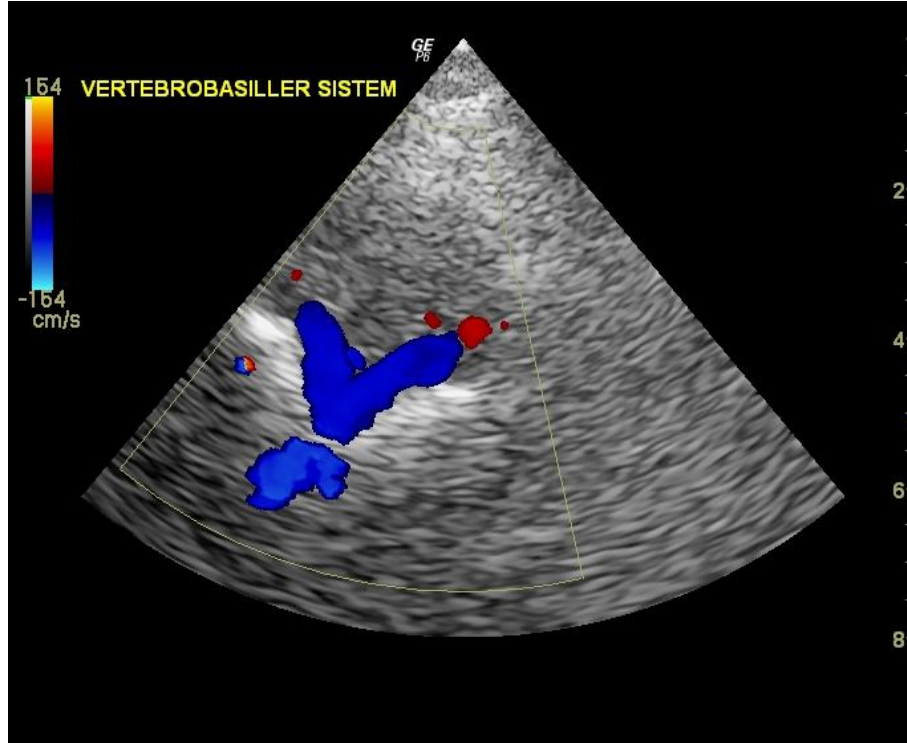
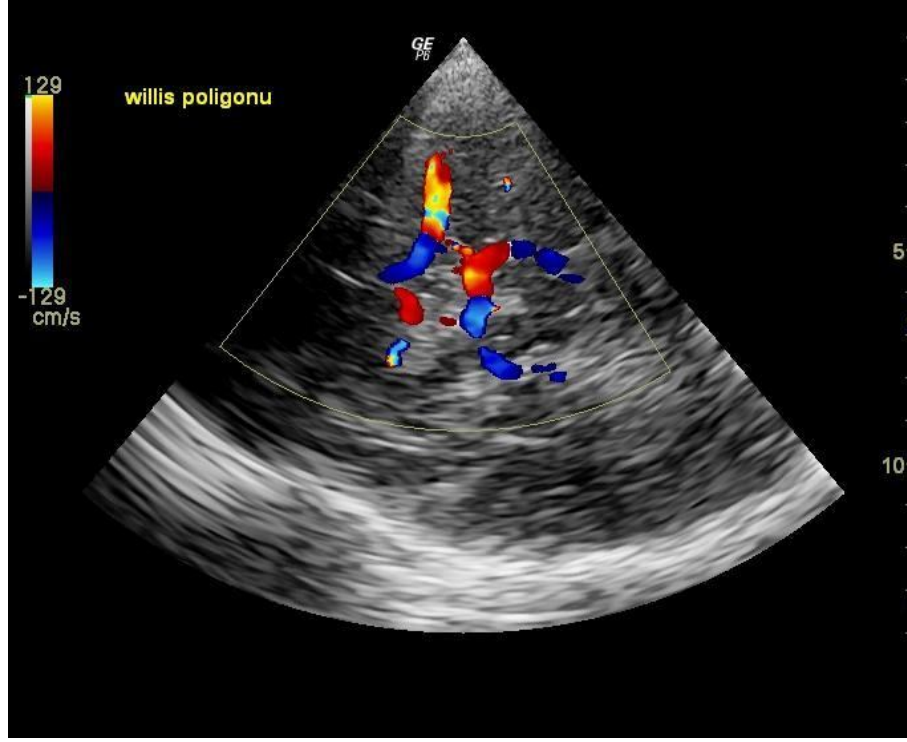
Hastalar ve/veya ebeveynleri yapılacak TKD işlemi hakkında bilgilendirildi. Çalışma sakin bir ortamda hastaların hareketsiz ancak rahat olacakları şekilde kalması istenerek gerçekleştirildi. Hastalar sedyeye yan yatar durumda, başı cihazla aynı seviyeye gelecek şekilde yerleştirildi. Radyolog hastanın başının yanına oturarak çekim

işlemi başlatıldı. Cihaz ayarları örnekleme hacmi 4-6 mm, spektral görüntü 250 cm/sn olacak şekilde yapıldı. Öncelikle sağ temporal pencereye prob yerleştirildi. 14-17 cm derinlikte B-mod bakı ile karşı tarafın kafatasına ait hiperekojen görüntünün elde edilmesi iletinin yeterli olduğunu düşündürerek orta kısımda kemik yapılar izlendi. Hiperekojen görünen serebral pedinküller ve sfenoid kemik referans noktaları olarak kabul edildi. Derinliği 8-10 cm düşürüldükten sonra renkli mod görüntüye geçiş yapıldı. OSA sfenoid kemiğin yanında, PSA serebral pedinküllerin anteriorunda izlendi. Her bir damar tek tek daha düşük derinlikte incelendi. Öncelikle OSA incelenmeye başlandı. Derinlik 6-7 cm'ye düşürüldü. OSA proba yaklaşır tarzda akım göstermekteydi. OSA bifürkasyon düzeyinin 2 mm aralığından başlayarak kıvrımlı olmayan kesimlerinden 5'er kere ölçüm alındı. Alınan ölçümlerden birbirine eşit olanı anlamlı kabul edilip çalışmaya dahil edildi. Pik sistolik volüm hızı, end diastolik volüm hızı ve zamana bağımlı ortalama hızı ölçüldü. Cihazın elektronik olarak hesapladığı RI çalışmaya dahil edilmeyip, RI daha sonra elden hesaplandı. Daha sonra bifürkasyon düzeyinde prob yavaşça anteriora yönlendirilerek ASA görüntülendi. ASA probtan uzaklaşır tarzda akım göstermekteydi. Derinlik 5-6 cm'ye düşürüldü. Damarın düz izlenebilen kesimlerinden benzer şekilde 5'er ölçüm alınarak, birbirine yakın olan değer anlamlı kabul edildi. Gerekli ölçümler yapıldı. Tekrar bifürkasyon düzeyine dönülerek prob posteroinferiora doğru açıldı. PSA izlendi. PSA'nın akım tarzı proba yaklaşır tarzı. PSA'dan alınan 5'er ölçümün biri anlamlı kabul edilerek PSV, EDV ve ortalama hızları ölçüldü. Aynı işlemler sol temporal bölgeye prob yerleştirilerek tekrarlandı. Temporal bölgeden inceleme bittikten sonra suboksipital pencereye geçildi. Bazı hastalarda oturur pozisyonda baş hafif fleksiyonda, bazı hastalarda yan yatar pozisyonda baş fleksiyonda olacak şekilde suboksipital pencereden görüntü elde edildi. B-mod bakıda 11-13 cm derinlikte hipoekoik foramen magnum ve hiperekoik klivus izlenince yeterli ileti olduğu düşünülüp, renkli moda geçiş yapıldı. Renkli moda geçince derinlik 8-10 cm düşürüldü. Foramen magnum kenarlarında vertebral arterler izlendi. Vertebral arterler probtan uzaklaşan tarzda akım göstermekteydi. Seri ölçümler tekrarlandı. Probon posteriora açılması ile klivus komşuluğunda baziler arter görüntülenip, benzer şekilde ölçümleri tekrarlandı. Yapılan tüm ölçümlerde açı ayarlaması yapılmadı.

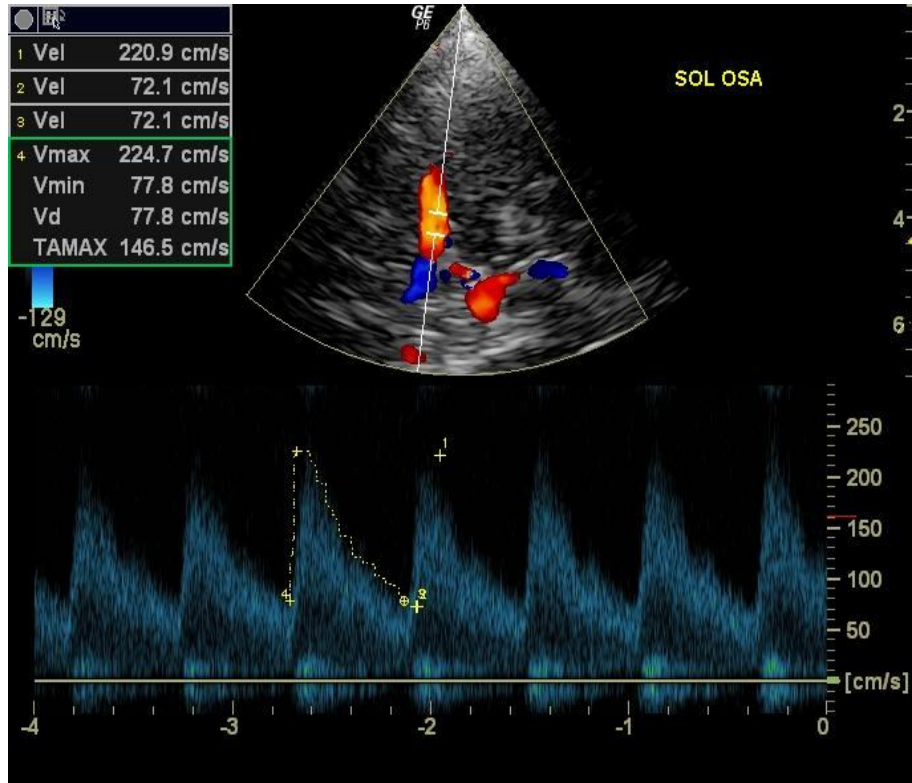
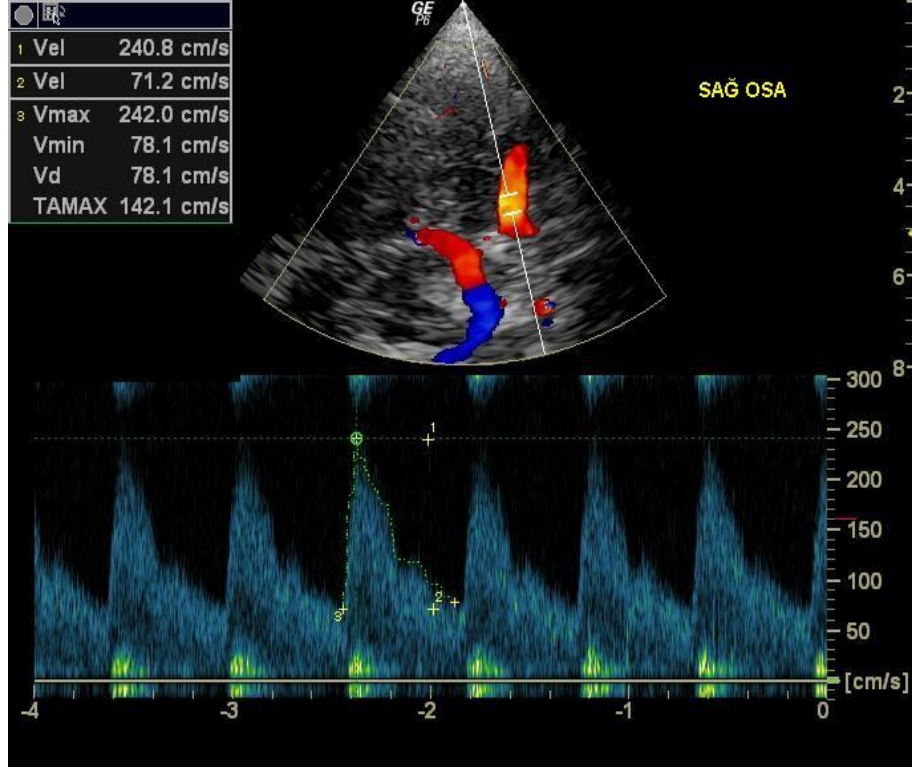
Cihaz olarak GE Healthcare Loqio P6 Ultrasound System ve prob olarak 3S Wide Band Phased Array Sector Probe 2 MHz kullanıldı.

3.4. İstatiksel analiz

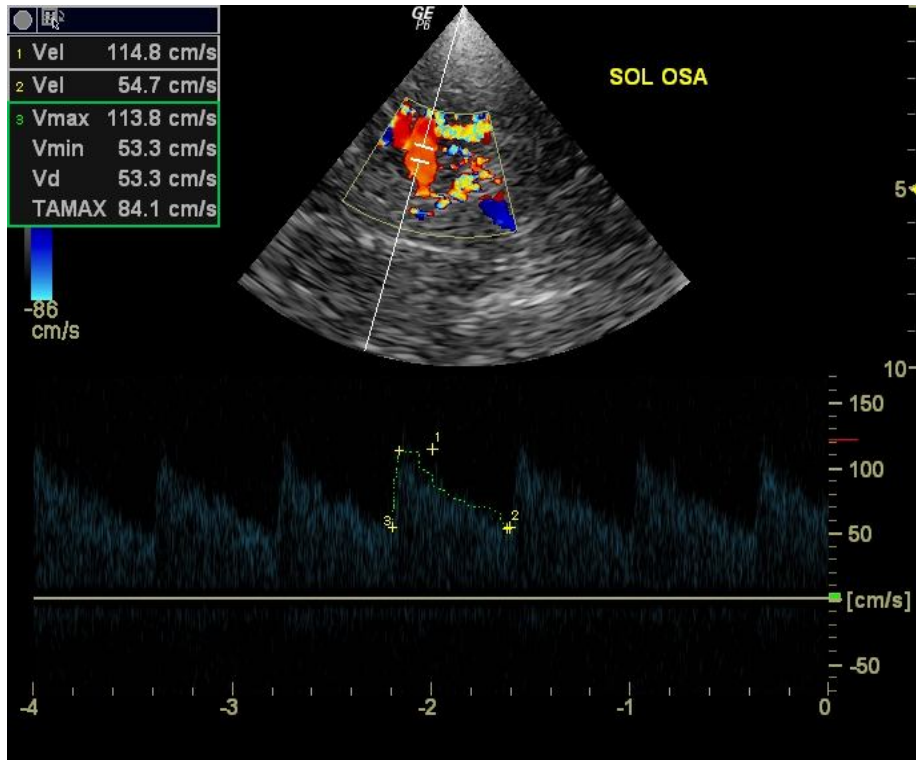
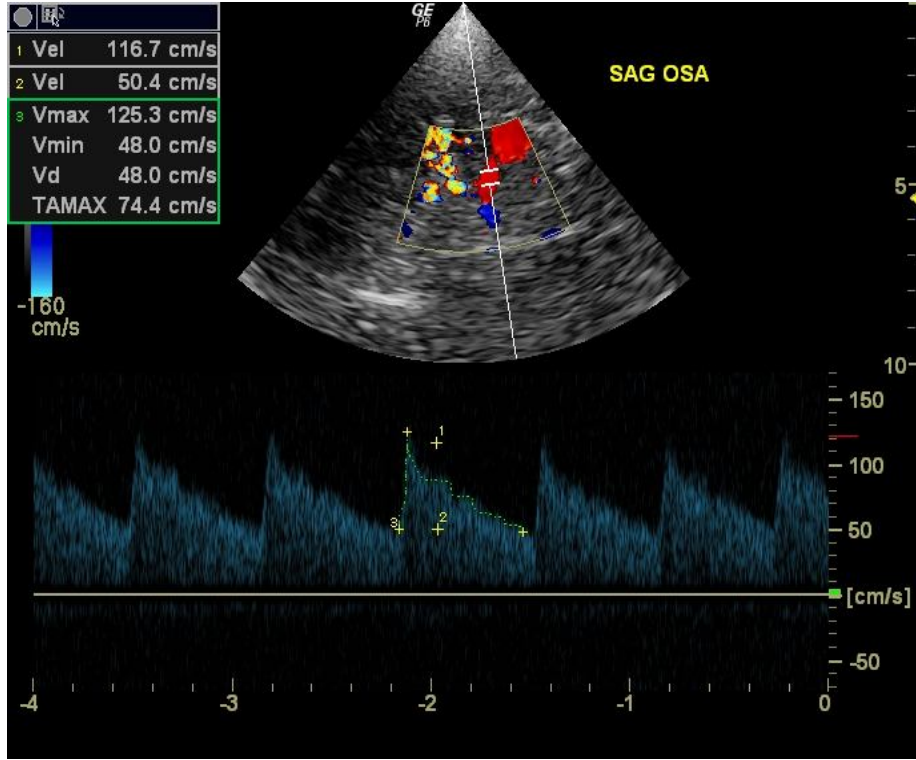
İstatiksel verilerin analizinde 'SPSS for Windows' paket programının 15 numaralı versiyonu kullanıldı. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırılmak üzere t-test istatiksel yöntemi ile grup ortalamaları hesaplandı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu test edildi. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin analizinde bağımsız gruplarda karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, bağımlı gruplarda karşılaştırılmasında Wilcoxon testleri kullanıldı. Değişkenlerin korelasyonunda ise Spearman korelasyon testi kullanıldı. Kestirim değeri saptanması amacıyla ROC analizi yapıldı. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma (Ort \pm SD), medyan (min-max) ve yüzde (%) olarak ifade edildi. Alınan sonuçlara göre p değerinin $<0,05$ olduğu durumlar istatiksel olarak anlamlı kabul edildi.



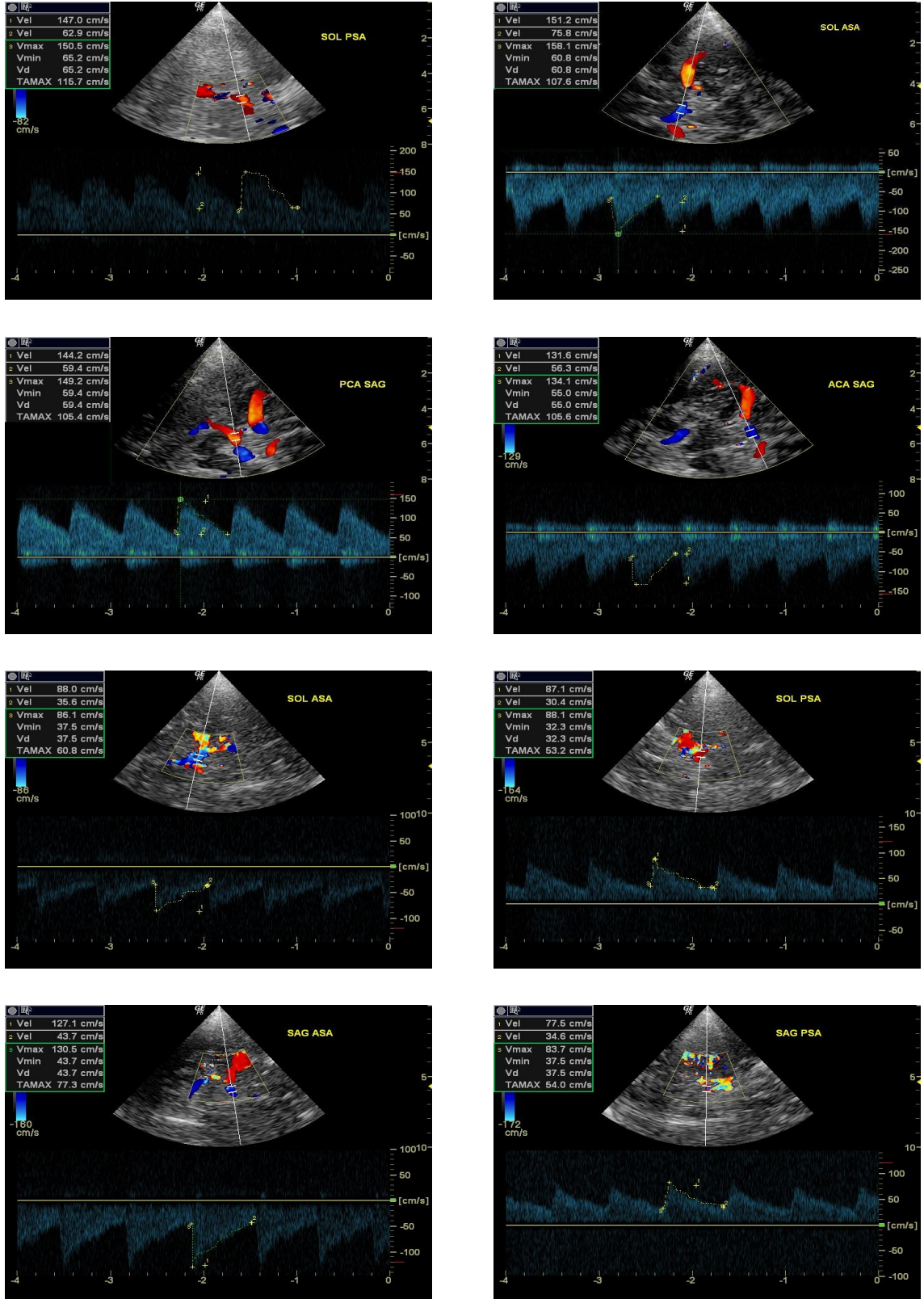
Şekil 5. Orak hücre anemili çocukta Willis poligonu ve vertebr baziler sistemin gösterilmesi.



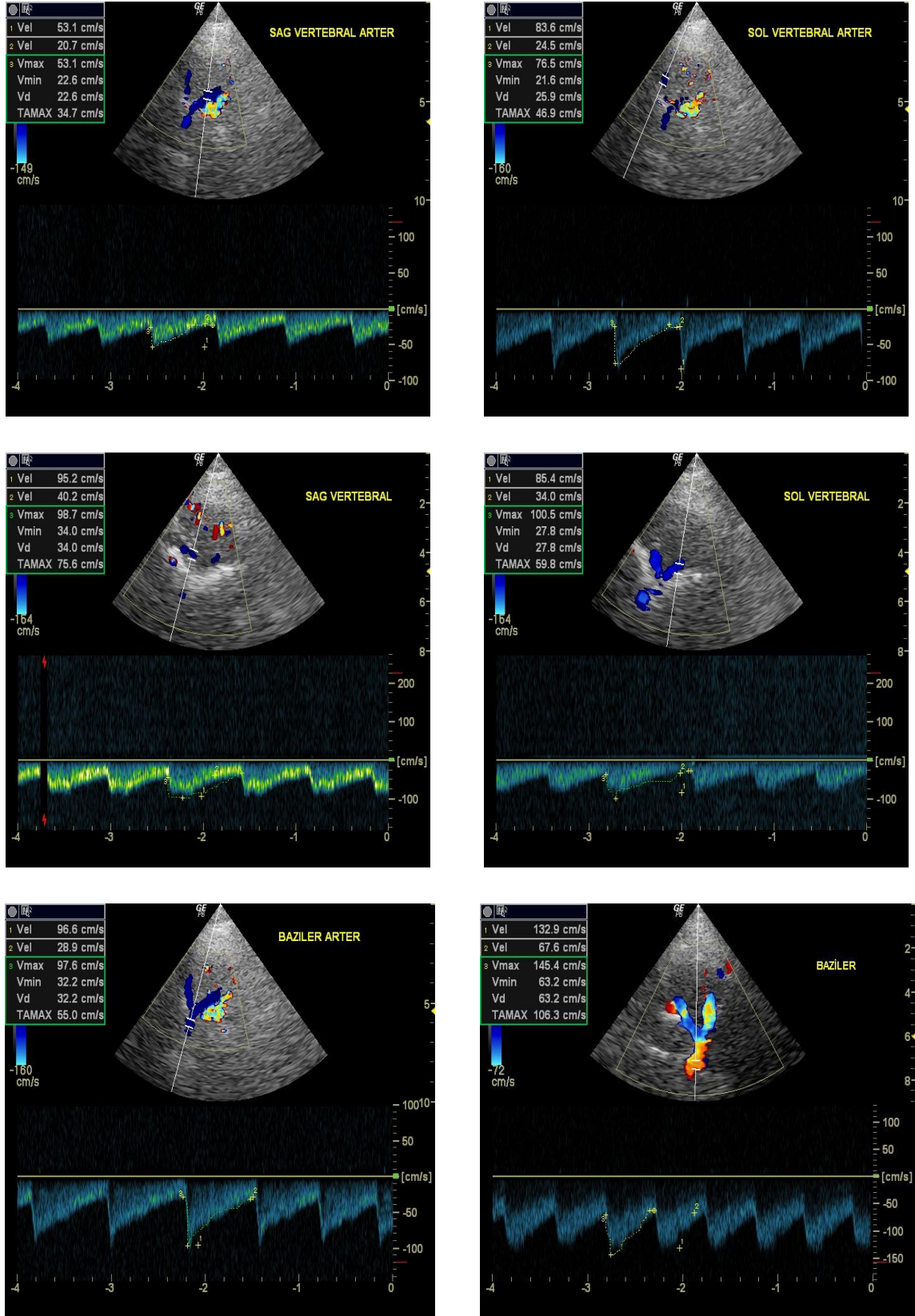
Şekil 6. Orak hücre anemili çocukta sağ-sol orta serebral arterin görüntülenmesi (olgu no:1): Sağ OSA'da pik sistolik volüm 240 cm/sn iken, ortalama akım hızı 142 cm/sn olarak ölçülmüştür. Sol OSA'da pik sistolik volüm 220 cm/sn iken, ortalama akım hızı 146 cm/sn olarak ölçülmüştür. Bu çocuk STOP kriterlerine göre normal grupta sınıflandırılmıştır.



Şekil 7. Sağlıklı çocukta sağ-sol orta serebral arterin görüntülenmesi (olgu no:2): Sağ OSA'da pik sistolik volüm 116 cm/sn, ortalama akım hızı 74 cm/sn'dir. Sol OSA'da pik sistolik volüm 114 cm/sn, ortalama akım hızı 84 cm/sn olarak ölçülmüştür.



Şekil 8. Orak hücre anemili ve sağlıklı çocukta anterior ve posterior serebral arterin görüntülenmesi (olgu no:3) Orak hücre anemili çocukta PSA ortalama hızı sağ için 105 cm/sn, sol için 115 cm/sn, ASA ortalama hızı sağ için 105 cm/sn, sol için 107 cm/sn olarak ölçülmüştür.



Şekil 9. Orak hücre anemili ve sağlıklı çocukta vertebr baziler sistemin görüntülenmesi (olgu no:4)

Orak hücre anemili çocukta vertebral arter ortalama hızı sağ için 75 cm/sn, sol için 59 cm/sn, baziler arter ortalama hızı 106 cm/sn bulunmuştur.

4. BULGULAR

Şubat 2010 ve Mayıs 2011 tarihleri arasında yapılan çalışmamıza 40 orak hücre anemili hasta ve kontrol grubu olarak 40 sağlam çocuk alındı. Çalışmaya katılan 80 hastanın 42'si kız (% 47,5) ve 38'i erkek (% 52,5) idi.

Çalışma grubu hasta ve kontrol olarak ikiye ayrılıp t- Test istatistiksel yöntemleri kullanılarak verilerin grup ortalamaları elde edildi.

Hasta grubunun yaş ortalaması 11,4±5,0, kontrol grubunun yaş ortalaması 9,8±3,4 yıl bulundu. Grupların yaş ortalaması değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı (p>0,05).

Hasta grubunda sağ OSA kan akım ortalama hızı 170 üzerinde olan 1 kişi (% 2,5), sol OSA kan akım ortalama hızı 170 üzerinde olan 2 kişi (% 5) bulunmuştur.

Tablo 4. Vertebrobaziler Sistem hasta ve kontrol grubu değişkenleri ve ortalamaları

	Hasta	Kontrol	p
	ORT ± SD	ORT ± SD	
	Ortanca (AS-US)	Ortanca (AS-US)	
YAŞ (yıl)	11,4±5,0 11 (3-20)	9,8±3,4 10 (3-17)	0,099
VERT_R_PSV(cm/sn)	73,3±19,4 71,5 (38-116)	58,3±13,3 58 (36-86)	0,000
VERT_L_PSV(cm/sn)	73,5±20,4 68 (41-122)	59,5±17,1 57 (26-102)	0,001
VERT_R_EDV(cm/sn)	40,8±10,7 41 (20-61)	28,0±8,9 27 (10-57)	0,000
VERT_L_EDV(cm/sn)	41,6±10,9 41,5 (22-64)	29,3±9,3 29 (13-52)	0,000
VERT_R_ORT(cm/sn)	53,0±14,9 51,5 (28-90)	41,0±10,2 40,5 (26-73)	0,000
VERT_L_ORT(cm/sn)	53,2±15,4 49,5 (30-90)	42,7±12,7 41 (20-68)	0,001
BASILPSV(cm/sn)	94,5±21,2 95,5 (60-141)	79,1±20,1 80,5 (42-126)	0,001
BASILEDV(cm/sn)	54,4±11,3 52,5 (32-78)	39,6±12,1 37,5 (23-82)	0,000
BASILORT(cm/sn)	69,9±17,0 68 (42-105)	56,6±16,1 53,5 (30-113)	0,001

Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında vertebral arter ortalama hızı hasta grubunda anlamlı derecede artış göstermiştir (p<0,05).

Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında baziler arter ortalama hızı hasta grubunda anlamlı derecede artış göstermiştir ($p<0,05$).

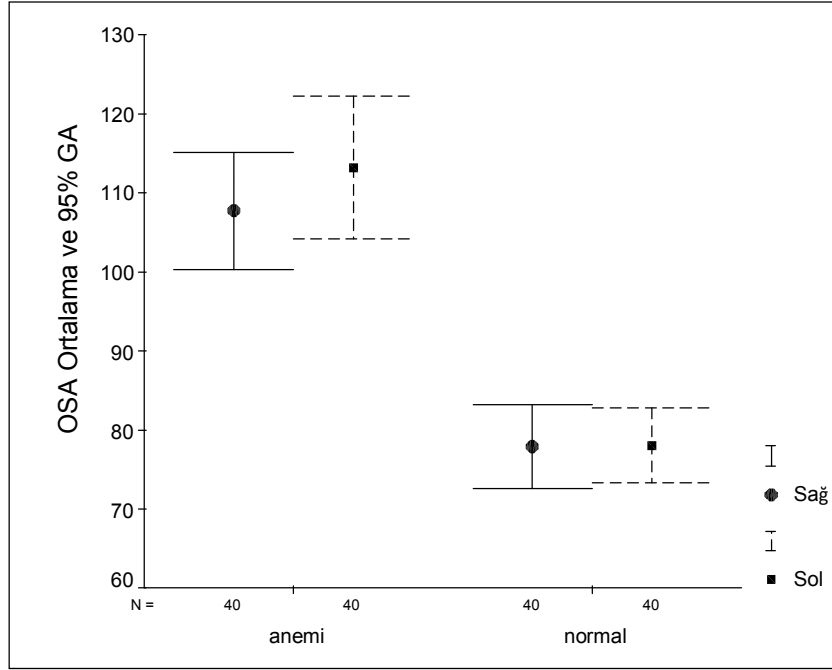
Tablo 5. Serebral arterlerin hasta ve kontrol grubu değişkenleri ve ortalamaları

	Hasta	Kontrol	p
	ORT ± SD	ORT ± SD	
	Ortanca (AS-US)	Ortanca (AS-US)	
YAŞ (yıl)	11,4±5,0 11 (3-20)	9,8±3,4 10 (3-17)	0,099
OSA_R_PSV(cm/sn)	144,6±42,5 139,5 (77-254)	114,6±22,4 116 (66-159)	0,000
OSA_L_PSV(cm/sn)	152,4±49,3 146 (73-261)	115,1±18,2 113 (80-149)	0,000
OSA_R_EDV(cm/sn)	73,6±13,6 71,5 (43-110)	49,3±11,7 48,5 (28-38)	0,000
OSA_L_EDV(cm/sn)	75,6±14,0 76 (48-106)	50,1±11,2 48,5 (33-82)	0,000
OSA_R_ORT(cm/sn)	107,7±23,1 109 (62-170)	77,9±16,4 77,5 (48-111)	0,000
OSA_L_ORT(cm/sn)	113,3±28,2 110 (58-184)	78,1±14,8 74 (54-112)	0,000
ASA_R_PSV(cm/sn)	115,0±31,8 108,5 (66-195)	89,1±14,4 90,5 (58-130)	0,000
ASA_L_PSV(cm/sn)	111,0±34,9 103 (65-190)	89,1±16,1 86,5 (58-120)	0,001
ASA_R_EDV(cm/sn)	67,1±20,1 60,5 (36-117)	41,5±7,3 41,5 (25-57)	0,000
ASA_L_EDV(cm/sn)	64,2±18,2 59 (34-100)	41,8±9,1 40 (27-68)	0,000
ASA_R_ORT(cm/sn)	87,8±22,6 87,5 (46-136)	61,2±11,2 61,5 (37-82)	0,000
ASA_L_ORT(cm/sn)	84,9±24,4 89 (45-148)	62,5±12,6 61 (35-97)	0,000
PSA_R_PSV(cm/sn)	83,6±19,8 79 (46-135)	63,9±12,0 64 (28-86)	0,000
PSA_L_PSV(cm/sn)	79,4±16,7 77,5 (42-118)	62,4±11,0 61,5 (41-97)	0,000
PSA_R_EDV(cm/sn)	43,9±10,9 42 (25-62)	29,7±6,4 30,5(15-45)	0,000
PSA_L_EDV(cm/sn)	42,4±9,2 42,5 (23-64)	28,9±5,8 28,5 (17-46)	0,000
PSA_R_ORT(cm/sn)	58,7±15,9 54,5 (35-104)	44,9±9,1 45 (20-64)	0,000
PSA_L_ORT(cm/sn)	56,6±11,8 57 (36-92)	43,8±8,4 44,5 (24-71)	0,000

Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında OSA ortalama hızı hasta grubunda anlamlı derecede artış ($p<0,05$) göstermiştir. OSA ortalama hızının gruplar arasındaki hızı grafik 1’de gösterilmiştir.

Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında ASA ortalama hızı hasta grubunda anlamlı derecede artış göstermiştir ($p<0,05$).

Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında PSA ortalama hızı hasta grubunda anlamlı derecede artış göstermiştir ($p<0,05$).



Grafik 1. Gruplar arasındaki Orta serebral arter ortalama hızı

Hasta grubunda OSA, ASA, PSA, vertebral arter ve baziler arter akım hızı iki taraflı değerleri karşılaştırılmasında OSA akım hızı sağ-sol değerleri arasındaki fark anlamlı bulundu ($p<0,05$). ASA akım hızı sağ-sol değerleri arasındaki fark anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

PSA akım hızı sağ-sol değerleri arasındaki fark anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Vertebral arter akım hızı sağ-sol değerleri arasındaki fark anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Kontrol grubunda OSA akım hızı iki taraflı değerleri karşılaştırılmasında, OSA akım hızı değerleri arasındaki fark anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

ASA akım hızı sağ-sol değerleri arasındaki fark anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

PSA akım hızı sağ-sol değerleri arasındaki fark anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Vertebral arter akım hızı sağ-sol değerleri arasındaki fark anlamlı bulunmadı.
($p>0,05$)

Tablo 6. Serebral Arterlerin iki taraflı değerleri ve karşılaştırılması

	Hasta	Kontrol	P**
	ORT ± SD Ortanca (AS-US)	ORT ± SD Ortanca (AS-US)	
OSA_R_ORT(cm/sn)	107,7±23,1 109 (62-170)	77,9±16,4 77,5 (48-111)	0,000
OSA_L_ORT(cm/sn)	113,3±28,2 110 (58-184)	78,1±14,8 74 (54-112)	0,000
P değeri Sağ-sol ort)	0,026	0,923	
ASA_R_ORT(cm/sn)	87,8±22,6 87,5 (46-136)	61,2±11,2 61,5 (37-82)	0,000
ASA_L_ORT(cm/sn)	84,9±24,4 89 (45-148)	62,5±12,6 61 (35-97)	0,000
P değeri Sağ-sol ort)	0,207	0,498	
PSA_R_ORT(cm/sn)	58,7±15,9 54,5 (35-104)	44,9±9,1 45 (20-64)	0,000
PSA_L_ORT(cm/sn)	56,6±11,8 57 (36-92)	43,8±8,4 44,5 (24-71)	0,000
P değeri Sağ-sol ort)	0,116	0,479	
VERT_R_ORT(cm/sn)	53,0±14,9 51,5 (28-90)	41,0±10,2 40,5 (26-73)	0,000
VERT_L_ORT(cm/sn)	53,2±15,4 49,5 (30-90)	42,7±12,7 41 (20-68)	0,001
P değeri Sağ-sol ort)	0,900	0,298	
BASILORT(cm/sn)	69,9±17,0 68 (42-105)	56,6±16,1 53,5 (30-113)	0,001

**Mann-Whitney U testi.

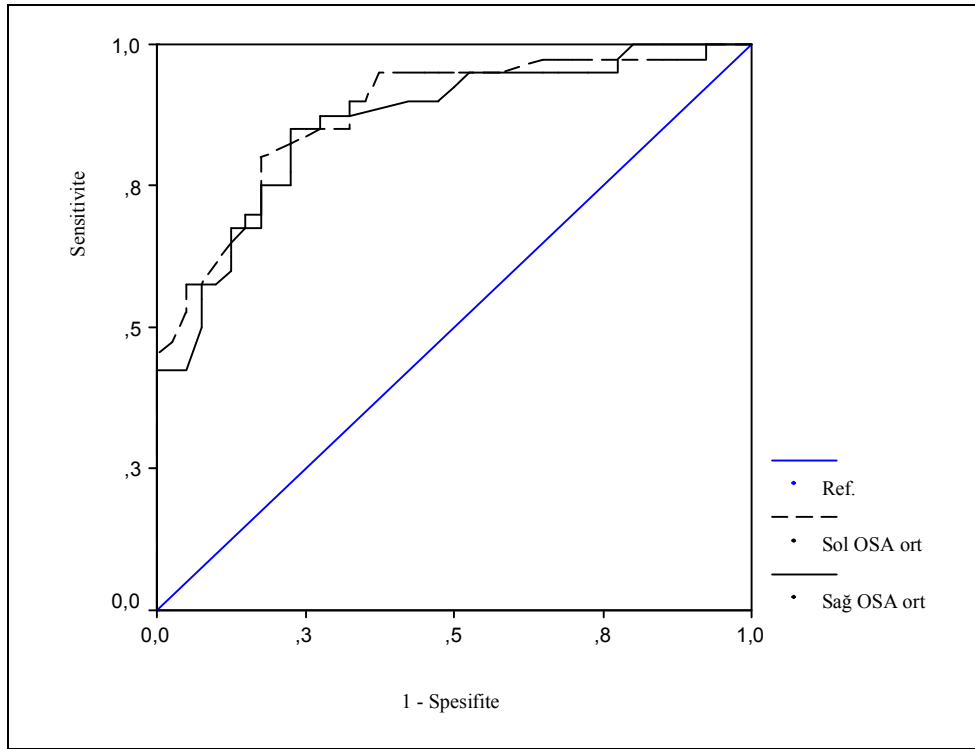
Sağ OSA ortalama ile yaş arasında negatif korelasyon saptanmıştır (r:-0,38).
Sol OSA ortalama ile yaş arasında negatif korelasyon saptanmıştır (r:-0,33).
Sağ ASA ortalama ile yaş arasında negatif korelasyon saptanmıştır (r:-0,28).
Sol ASA ortalama ile yaş arasında negatif korelasyon saptanmıştır (r:-0,33).
Sağ PSA ortalama ile yaş arasında negatif korelasyon saptanmıştır (r:-0,34).
Sol PSA ortalama ile yaş arasında negatif korelasyon saptanmıştır (r:-0,39).
Sağ vertebral arter ortalama ile yaş arasında negatif korelasyon saptanmıştır (r:-0,41).
Sol vertebral arter ortalama ile yaş arasında negatif korelasyon saptanmıştır (r:-0,47).
Baziler arter ortalama ile yaş arasında negatif korelasyon saptanmıştır (r:-0,47).

Tablo 7. Serebral arterlerin yaş ile korelasyonları

	R OSA ORT	L OSA ORT	R ASA ORT	L ASA ORT	R PSA ORT	L PSA ORT	R VERT ORT	L VERT ORT	BASIL ORT
Yaş r	-0,38 (**)	-0,33 (**)	-0,28 (*)	-0,33 (**)	-0,34 (**)	-0,39 (**)	-0,41 (**)	-0,47 (**)	-0,47 (**)

*p<0.05 **p<0.01

OSA'nın *cut off* değerini belirlemek amacıyla ROC analizi yapıldı. ROC eğrisi grafik 2'de görülmektedir.



Grafik 2. Orta Serebral Arter'in ROC eğrisi

Bu analizin sonuçlarına göre sağ OSA ortalamasının *cut off* değeri 85,5 olarak kabul edildiğinde OSA ortalamasının sensitivitesi % 85, spesifitesi % 75, bu değer 86,5 çıkarıldığında sensitivitesi % 85 iken spesifitesi % 78 olarak bulunmaktadır. Sol OSA için *cut off* değeri 84,5 olarak kabul edildiğinde OSA ortalama değerinin sensitivitesi % 85, spesifitesi % 72, bu değer 85,5 çıkarıldığında sensitivitesi % 82,5 iken spesifitesi % 78 olarak hesaplanmıştır.

Tablo 8. Orta Serebral Arter ortalamalarının Orak Hücre Anemi'yi belirlemedeki sensitivitesi ve spesifitesi

	<i>Cut off</i>	Spesifite	sensitivite	AUC
ROSA(cm/sn)	85,5	85	75	86
	86,5	85	78	
LOSA(cm/sn)	84,5	85	72	85
	85,5	82,5	78	

AUC: Area Under Curve (Eğri altında kalan alan)

Gruplar da ve alt gruplarda cinsiyet ile ilişkisine bakmak amacıyla analizler yapılmıştır. Analiz sonuçları tablo 9'da gösterilmektedir.

Tablo 9. Serebral arter ortalamalarının cinsiyet ile ilişkisi

Cinsiyet	K	E	p
	ORT ± SD Ortanca (AS-US)	ORT ± SD Ortanca (AS-US)	
OSA_R_ORT (cm/sn)	90,4±25,3 86(52-170)	95,0±24,9 93(48-150)	0,41
OSA_L_ORT (cm/sn)	91,7±29,9 85(54-184)	99,9±27,0 98(60-172)	0,24
ASA_R_ORT (cm/sn)	72,1±20,4 67(46-121)	76,5±23,6 72(37-136)	0,38
ASA_L_ORT (cm/sn)	73,7±23,8 68(47-148)	73,5±21,2 69(95-126)	0,97
PSA_R_ORT (cm/sn)	52,0±16,5 49(27-104)	51,5±12,8 50(20-88)	0,86
PSA_L_ORT (cm/sn)	49,6±13,9 46(24-92)	50,6±10,2 48(33-83)	0,69
VERT_R_ORT (cm/sn)	46,0±12,3 44(27-85)	47,9±15,4 43(26-90)	0,55
VERT_L_ORT (cm/sn)	47,9±15,4 47(20-89)	48,0±14,7 47(20-90)	0,98
BASILORT (cm/sn)	61,4±16,0 61(35-103)	64,9±19,3 62(30-113)	0,38

Bu analizin sonuçlarına göre hasta ve kontrol grubunda OSA, ASA, PSA, vertebral arter ve baziler arter akım hızı ortalama değerleri karşılaştırılmasında kadın-erkek arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. ($p>0,05$)

Hasta ve kontrol grupları arasında OSA'nın RI karşılaştırılmasında anlamlı fark bulundu. ($p<0,05$) Benzer şekilde ASA, PSA, vertebral arter ve baziler arter RI karşılaştırılmasında anlamlı fark bulundu. ($p<0,05$) Ayrıntılar tablo 10'da mevcuttur.

Hasta ve kontrol grupları arasında OSA'nın PI karşılaştırılmasında anlamlı fark bulundu. ($p<0,05$) Benzer şekilde ASA, PSA, vertebral arter ve baziler arter PI karşılaştırılmasında anlamlı fark bulundu. ($p<0,05$) Ayrıntılar tablo 11'de mevcuttur.

Tablo 10. Serebral arterlerin Rezistans İndeksleri

	Hasta	Kontrol	
	ORT ± SD	ORT ± SD	P
	Ortanca (AS-US)	Ortanca (AS-US)	
OSA_R_RI(cm/sn)	0,46±0,13 0,49(0,22-0,68)	0,56±0,07 0,57(0,41-0,72)	0,000
OSA_L_RI(cm/sn)	0,47±0,14 0,50(0,21-0,66)	0,56±0,05 0,57(0,43-0,67)	0,005
ASA_R_RI(cm/sn)	0,41±0,09 0,43(0,14-0,61)	0,53±0,06 0,53(0,42-0,66)	0,000
ASA_L_RI(cm/sn)	0,41±0,10 0,41(0,15-0,57)	0,52±0,07 0,55(0,41-0,63)	0,000
PSA_R_RI(cm/sn)	0,47±0,10 0,47(0,28-0,68)	0,53±0,07 0,54(0,33-0,69)	0,001
PSA_L_RI(cm/sn)	0,46±0,11 0,45(0,20-0,63)	0,53±0,07 0,52(0,33-0,69)	0,001
VERT_R_RI(cm/sn)	0,43±0,10 0,44(0,20-0,60)	0,52±0,09 0,53(0,22-0,81)	0,000
VERT_L_RI(cm/sn)	0,42±0,10 0,42(0,23-0,68)	0,50±0,08 0,50(0,25-0,63)	0,000
BAS_RI(cm/sn)	0,41±0,10 0,44(0,15-0,60)	0,49±0,08 0,50(0,32-0,65)	0,000

Tablo 11. Serebral arterlerin Pulsatilite İndeksleri

	Hasta	Kontrol	
	ORT ± SD	ORT ± SD	P
	Ortanca (AS-US)	Ortanca (AS-US)	
OSA_R_PI(cm/sn)	0,63±0,24 0,60(0,24-1,12)	0,84±0,16 0,87(0,53-1,12)	0,000
OSA_L_PI(cm/sn)	0,64±0,25 0,66(0,23-1,03)	0,84±0,13 0,83(0,60-1,10)	0,001
ASA_R_PI(cm/sn)	0,55±0,15 0,55(0,14-0,90)	0,79±0,16 0,78(0,49-1,20)	0,000
ASA_L_PI(cm/sn)	0,55±0,18 0,55(0,20-0,95)	0,77±0,15 0,79(0,53-1,04)	0,000
PSA_R_PI(cm/sn)	0,69±0,22 0,66(0,35-1,16)	0,77±0,17 0,75(0,35-1,14)	0,037
PSA_L_PI(cm/sn)	0,65±0,20 0,62(0,22-1,05)	0,77±0,16 0,76(0,37-1,17)	0,009
VERT_R_PI(cm/sn)	0,61±0,19 0,61(0,23-0,95)	0,76±0,20 0,74(0,24-1,30)	0,002
VERT_L_PI(cm/sn)	0,60±0,18 0,57(0,27-1,16)	0,72±0,17 0,73(0,27-1,16)	0,002
BAS_PI(cm/sn)	0,59±0,18 0,58(0,25-0,85)	0,71±0,16 0,72(0,25-1,05)	0,001

5. TARTIŞMA

Orak hücre anemisi ilk olarak 1910 yılında Herrick tarafından tanımlanmış olup, dünyada en sık görülen hemoglobinopatilerden biridir.^{1,15} β zincirindeki altı numaralı aminoasit olan glutamik asidin yerini valinin alması, normal hemoglobin yapısını bozarak orak hücre hemoglobini oluşmasına neden olmaktadır.¹⁶ Afrika kıtası, Ortadoğu, Akdeniz ülkeleri ve Hindistan orak hücre anemisinin en sık görüldüğü bölgelerdir. Çukurova bölgesi ülkemizde OHA'nın en sık bulunduğu yöredir.^{17,18,19}

Orak hücre anemisi otozomal resesif geçiş göstermektedir. Eğer 1.kromozomun kısa kolunda β globulin zincirini kodlayan her iki allel gen de mutasyona uğrayarak GAG-GTG şeklinde kodlanmışsa normal β zinciri dolayısıyla HbA sentezlenemez ve eritrositler yüksek oranda HbS içerir. Sadece mutant zincir sentezleyebilen bu kişiler homozigotturlar. (HbSS) Bir anormal gene sahip heterozigotlar ise taşıyıcılardır ve eritrositler % 20-40 HbS içerir.^{5,13}

Bizim yaptığımız çalışma 40 Orak hücre hastası ve 40 sağlıklı çocuktan oluşmaktaydı. Çalışmaya katılan 80 bireyin 42'si kız (% 47,5) ve 38'i erkek (% 52,5) idi.

Orak hücre anemili hastalarda santral sinir sistemi krizleri mortalite ve morbidite açısından önemli komplikasyonlardan biridir. Transkraniyal Doppler Ultrasonografi serebrovasküler hastalıklar ve inme riskini belirlemede faydası kanıtlanmış bir yöntemdir.

Transkraniyal Doppler Ultrasonografi ucuz, non invaziv, istenilen sıklıkla tekrar edilebilen, hasta başında uygulanabilen bir yöntemdir.⁹ Çocukluk çağında sıklıkla iskemik inme izlenirken, erişkinlerde hemorajik inme daha sıktır.^{5,32} İskemik inmeler en sık ASA ve OSA'nın sulama alanları arasında kalan bölgede izlenir.⁵ Hemoglobin düzeyinin düşük olması, beyaz küre sayısının yüksek olması, hipertansiyon, retikülosit sayısının yüksek olması, daha önce transient atak geçirmiş olması, tekrarlayan akut göğüs sendromları inme riskini artıran nedenlerdir.^{4,7,8}

1992 yılında Adams ve arkadaşları, orak hücre anemili çocuklarda serebrovasküler hastalık geçirme riskini saptamak amacıyla 190 asemptomik orak hücre

anemili çocuk taramışlar ve OSA'da ortalama kan akım hızı 170 cm/sn ve 170 cm/sn üzerinde olanlarda inme riskinin arttığını göstermişlerdir.⁹³

Adams ve arkadaşları bir başka çalışmada 33 nörolojik semptomu olan hasta grubunun TKD sonuçlarını serebral anjiyografi ile karşılaştırmış ve serebrovasküler hastalık gelişme riskini belirlemede beş kriter tanımlamışlardır.⁹⁶

- MCA da ortalama arteriyel kan akım hızının 190 cm/sn üzerinde olması,
- MCA kan akım hızının 70 cm/sn den az olması,
- Sağ-Sol MCA oranının $<0,5$ olması,
- Aynı taraf ACA/MCA oranının >1.2 olması,
- MCA'nın izlenememesidir.

Bizim çalışmamızda, bu kriterlere göre orak hücre anemili hastalarımızda serebrovasküler hastalık gelişme riski saptanmamıştır.

Seibert ve arkadaşları (1993-1998) yaptığı çalışmada orak hücreli çocuklarda serebrovasküler hastalık geçirme riskini belirlemede, daha önce tanımlanan kriterlere ek olarak bazı kriterler getirmişlerdir. Bu kriterler;

- PSA, Vertebral ve Baziler arterin akım hızlarının OSA'dan yüksek olması,
- Oftalmik arter hızının >35 cm/sn olması,
- Oftalmik arter RI $<0,5$ cm/sn olması,
- Oftalmik arterin ipsilateral OSA'dan yüksek olmasıdır.⁹²

Benzer bir çalışmada 1998 yılında Adams ve arkadaşları OSA'da artmış intrakranial ortalama arteriyel hızlara (200 cm/sn'den yüksek) dayanarak yüksek inme riski bulunan 130 çocukta (2-16 yaşlar arasında), STOP kriterlerini belirlemişlerdir. Bu kriterlere göre ortalama kan akım hızı <170 cm/sn olanlar normal, 170-200 cm/sn arasında olanlar *borderline*, >200 cm/sn olanlar anormal olarak kabul edilmektedir. Rastgele seçilen çocuklara standart koruyucu tedavi ya da periyodik kan transfüzyonları uygulanmıştır. Bir yıl sonra, standart tedavi grubundaki 10 çocukta serebral enfarkt gelişmesine rağmen, transfüzyon grubunda sadece 1 çocukta serebral enfarkt gelişmiştir. Bu çalışma ile kronik transfüzyon programının inme riskini % 92 azalttığı gösterilmiştir.^{8,92}

STOP1 çalışmasında non-duplex TKD tekniği kullanılmıştır. Ancak bu tekniğin öğrenilmesinin zor olması, bu teknikte damarları ve anatomiyi göstermedeki zorluk, pediatrik radyoloji kliniklerinde yerini duplex TKD tekniğine bırakmıştır. Yapılan bir

çok çalışma bu iki tekniği karşılaştırmıştır. OSA ve IKA ortalama değerleri için, duplex TKD tekniği kullanıldığında, non-duplex TKD tekniği ile yapılan sonuçlara göre % 10 daha düşük değerler ortaya çıkmıştır.^{108,109} Bazı araştırmacılar bu sonuçlara dayanarak, STOP kriterlerinde üst sınır kabul edilen 200 cm/sn hız değerinin, 185 cm/sn olarak kabul edilmesi gerektiğini öne sürmektedirler.¹¹⁰

STOP 1 çalışmasına göre $V_{max} > 200$ cm/sn olanlar, yüksek risk grubunda sınıflandırılır ve transfüzyona alınır. Üç ay sonra TKD ile kontrol edilir. Transkraniyal doppler sonrası *borderline* ya da anormal risk grubu olan hastalar ve/veya MR anjio'da stenoz saptanan hastalara kök hücre transplantasyonu için uygun HLA donörü bulunana kadar kronik transfüzyon uygulanır.

Transkraniyal doppler sonrası normal risk grubu olan hastalar ve/veya MR anjio normal olan hastalarda iki aylık hidroksiüre tedavisi verilir. Ardından 3 ayda 1 TKD incelemesi yapıp sonuç 170 cm/sn üzerine çıktığı zaman yeniden transfüzyona başlanır.

Aynı çalışmada V_{max} 170-200cm/sn arasında olanlar, *borderline* grubunda sınıflandırılır ve 3 ayda bir TKD ile kontrol inceleme yapılır. $V_{max} < 170$ cm/sn olanlar ise normal grup da sınıflandırılır, TKD ile yılda bir inceleme yapılır.^{10,12,106}

Bizim yaptığımız çalışmamızda orak hücre hastası ile kontrol grubu olarak aldığımız sağlıklı çocukları karşılaştırdık. Serebral kan akım hızları arasındaki farkları ortaya koyarak STOP kriterlerine göre sınıflandırdık. Orak hücre anemili 3 çocukta OSA kan akım hızı *borderline* sınıfında bulduk. *Borderline* grubunda bulunan bu 3 çocuk üç aylık takip programına alınmıştır. Takipleri sonucunda ortalama kan akım hızları normal gruba düşerek, yıllık kontrol önerilmiştir.

Adams ve arkadaşları tarafından 1992 yılında yapılan, Ohene-Frempong ve Wang tarafından 2001 yılında yapılan çalışmalar sonucunda çocuklarda OSA ortalama kan akım hızını 90 cm/sn, orak hücre anemili hastalarda OSA ortalama kan akım hızını 110-130 cm/sn olarak bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda orak hücre anemili hastalarda OSA ortalama kan akım hızı sağ için 107.7 ± 23.1 , sol için 113.3 ± 28.2 olarak bulunmuştur. Sağlıklı kontrol grubu çocuklarda OSA ortalama kan akım hızı sağ için 77.9 ± 16.4 , sol için 78.1 ± 14.8 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar değerlendirildiğinde sağlıklı ve orak hücre anemili çocuklarda ortalama kan akım hızı literatürle benzerlik göstermektedir.

Ayrıca bizim çalışmamızda hasta grubunda ROC eğrisine bakıldığında cut off değeri sağ-sol ayrımı yapılmadan 85,5 cm/sn olarak hesaplanmıştır. Bu bize OSA ortalama hızının 85,5 ve üzerinde spesifitesi ve sensitivitesi yüksek bir tanı testi olarak kullanabileceğimizi göstermektedir.

Çalışmamızda orak hücre anemili hastalar ve diğer çocuklarda damarlardaki ortalama hızlar kadın-erkek arasında farklılık göstermemiştir ($p>0,05$).

Orak hücreli çocuklarda OSA sağ-sol taraf farkı anlamlı bulunurken ($p<0,05$), kontrol grubunda OSA sağ-sol tarafta anlamlı farklılık saptanmamıştır. ASA, PSA, vertebral ve baziler arter için, gerek hasta grubunda gerekse sağlıklı kontrol grubunda sağ-sol taraf farkı anlamlı kabul edilmemiştir ($p>0,05$). Hasta çocuklarda OSA ortalama akım hızında artış tek taraflı olsa da inme riskini artırmaktadır. Bizim çalışmamızda da 170 cm/sn ve üzeri değer bulunan hastalar *borderline* grubunda olup, bu hastalardan iki tanesinde sol OSA da, bir tanesinde sağ OSA da ortalama kan akım hızı yüksektir.

Adams ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptığı STOP 2 çalışmasına göre, 2-16 yaşlar arasında TKD sonuçları yüksek risk gösterip transfüzyon tedavisi gören 79 çocuk alınmıştır. Transfüzyon tedavisinin 30. ayında TKD normal sınıfta bulunan ve hastalarda ciddi MRG lezyonu bulunmayan 41 hastada transfüzyon durdurulmuştur. Otuz sekiz hastada transfüzyona devam edilmiş olup, bu hastalarda nörolojik bulgu gelişmemiştir. Transfüzyon durdurulan grupta 14 hastada (% 34) TKD yeniden yüksek risk grubunda göstermiştir. 2 hastada inme gelişmiştir. Bu nedenle STOP 2 çalışmasına 2 yıl erken son verilmiştir, bu durum transfüzyonun durdurulmamasını tavsiye etmektedir.¹⁰⁷

Literatürde birçok çalışmada ortalama kan akım hızı değerlerinin yaş ile azaldığı gösterilmiştir. İnme geçirme riskinin orak hücreli çocuklarda en sık 2-5 yaş arasında olduğu bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda da hasta grubuna ve kontrol grubuna kendi içerisinde ayrı ayrı bakılmış olup, literatürle uyumlu olarak yaş ile kan akım hızları arasında negatif korelasyon olduğu saptanmıştır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Transkraniyal Doppler Ultrasonografi ile orak hücre anemili hastaların beyin kan akım hızı bulguları ile normal hasta grubu beyin kan akım hızı bulguları arasında anlamlı olarak fark olduğu izlendi. Orak hücre anemili çocuklarda OSA, PSA, ASA, Vertebral, Baziler arterlerde ki kan akım hızı, sağlıklı çocuklara göre istatistiksel olarak yüksek gözlendi. Bu çalışma ile hastalar arasında yüksek (% 7.5) oranında inme riski bulunan üç birey saptandı.

Transkraniyal Doppler Ultrasonografi ucuz, non invaziv, istenilen sıklıkla tekrar edilebilen, hasta başında uygulanabilen bir yöntem olması nedeniyle. orak hücre anemili hastalarda rutin bir tarama yöntemi olarak kullanılmalıdır. TKD ile hastalar risk grubuna göre sınıflandırılarak, düzenli olarak izlenmeli, gerekli hallerde transfüzyon programına alınıp, orak hücre anemili çocuklarda önemli bir komplikasyon olan inme riski azaltılmaya çalışılmalıdır. TKD ile yüksek risk grubu olarak belirlenen orak hücre anemili hastaların diğer radyolojik yöntemlerle (MRG, Anjio, MR Anjio) desteklenmesi önerilebilir. Bu tekniğin güvenilirliği ve etkinliğinin daha da netleşmesi için geniş gruplarla uzun süreli çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. **Canatan D.** Orak Hücre Anemisi. XXX. Ulusal Hematoloji Kongresi, 7.Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu. İstanbul-Türkiye, **2003**; 93-99.
2. **Embury SH.** Sickle cell anemia and associated hemoglobinopathies. In: Goldman L, Bennett JC, Eds. *Cecil Textbook of Medicine*. 21st Edition, Philadelphia: WB Saunders Company, **2000**: 893-905.
3. **Harris JW.** Studies On The Destruction Of Red Blood Cells. X. The Biophysics And Biology Of Sickle Cell Disease. Arch. Intern. Med., **1996**; 97:145.
4. **Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, Miller ST, Embury S, Moohr JW, Wethers DL, Pegelow CH, Gill FM:** Cerebrovascular accidents in sickle cell disease. rates and risk factors. *Blood* **1998**; 91:288-294.
5. **Wang WC.** Sickle cell anemia and other sickling disorders. In ‘*Wintrobe’s Clinical Hematology*’, Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskeras F, Glader B, (eds), 11th ed, Lea and Febiger, Philadelphia, **2004**: 1263-1312.
6. **Kılınc Y, Şaşmaz İ, Antmen B, Kozanoğlu H, Soyupak S, Altunbaşak Ş:** Stroke in Sickle Cell Anemia. In ‘Focus on Sickle Cell Research’ Plasmar RL(editor), New Biomedical Books, Nova Publishers, New York, **2004**, chapter 3,59-68.
7. **Adams RJ.** Transcranial doppler in sickle cell disease. An Important and useful test. Pediatric radiology, **2005**; 35:229-234.
8. **Adams RJ, McKie VC, Hsu L, Files B, Vichinsky E, Pegelow C, Abboud M, Gallagher D, Kutlar A, Nichols FT, Bonds D R & Brambilla D:** 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**; 339:5–11.
9. **Aaslid R, Markwalder TM, Norris H.** Noninvasive Transcranial Doppler Ultrasound Recording Of Flow Velocity İn Basal Cerebral Arteries.J Neurosurg **1982**;57:769.
10. **Kugler S, Anderson B:** Abnormal cranial magnetic resonance imaging scans in sickle cell disease. Neurological correlates and clinical implications. Arch Neurol **1993**; 50:629.
11. **Kümi M, Kılınc Y, Etiz L:** Hematological findings in the milder and severe forms of sickle cell disease. Çukurova Univ Tıp Fak Der **1982**; 7(4):349-352.
12. **Lanzkowsky P:** Hemolytic anemia. In ‘Manuel of Pediatric Hematology and Oncology, 4th ed, Elsevier Academic Press, **2005**;136-181.

13. **Mary EE.** Hereditary Hemolytic Anemias. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapezynski JS Eds. Emergency Medicine, A Comprehensive Study Guide. 5Ed, North Carolina: McGraw Hill Companies Inc, **2000**: 1382-1387.
14. **Turgeon ML.** The Hemoglobinopathies, In 'Clinical Hematology: Theory and Procedures', Fourth ed, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, Chapter 13, **2005**;171-190.
15. **Needleman JP, Benjamin LJ, Sykes JA, Aldrich TK.** Breathing Patterns During Vaso-occlusive Crisis of Sickle Cell Disease. *Chest*, **2002**; 122:43-46.
16. **Poyart C, Wajcman H.** Hemolytic anemias due to hemoglobinopathies. *Mol Aspects Med*, **1996**; 17(2):129-42.
17. **Wang W, Lukens JN.** Sickle cell anemia and other sickling syndromes. In: Lee RG, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM, Eds. Wintrobe's Clinical Hematology. 10 Ed, Middle East Edition, Baltimore: Williams and Wilkins Company, **1999**: 1347-1397.
18. **Emere U, Miller ST, Rao SP, et al.** Alveolar-arterial Oxygen Gradient in Acute Chest Syndrome of Sickle Cell Disease. *J Pediatr*, **1993**; 123:272-275.
19. **World Health Organisation.** WHO Guidelines for control hemoglobin disorders. Control of hereditary diseases. WHO. Geneva, **1996**; WHO/HDP/GL 94.1.
20. **Arpacı A, Aksoy K, Dikmen N.** Çukurova'da orak hücre anemi ve talasemi taraması. XXI.Ulusal Hematoloji Kongresi, İstanbul **1991**: 115
21. **Arcasoy A, Canatan D.** Dünyada ve Türkiye'de talasemi ve hemoglobinopatiler. Ulusal Hemoglobinopati Konseyi-Sağlık Bakanlığı, 2. Baskı. Antalya-Türkiye, **2003**:11-19
22. **Canatan D, Kose MR, Ustundağ M, Haznedaroğlu D, Ozbas S.** Hemoglobinopathy Control Program in Turkey. *Community Genet*, **2006**;9:124-126.
23. **Hoffman R, Benz Jr EJ, Shattil SJ, et al.** In: Hematology Basic Principles and Practise. 5th ed. Churchill Livingstone Elsevier **2009**: 565-602.
24. **Wang WC.** Sickle cell anemia and other sickling syndromes. In: Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, Arber DA, Means RT(eds). Wintrobe's Clinical Hematology, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, **2009**: 1038-82.
25. **Ameriso SF and others.** Correlates of Middle Cerebral Artery Blood Velocity in the elderly, *Stroke* **1990**; 21:1579.

26. **Beutler E.** Disorders of Hemoglobin. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14th Ed, vol USA: McGraw Hill Companies Inc, **2000**: 1382-1387.

27. **Stapcynski JS, Martin GA.** Hematologic Emergencies. In: Stone CK, Humpries RL Eds. *Current Emergency&Treatment*. 5 th Ed, USA: McGraw Hill Companies Inc, **2004**: 788-823.

28. **Seeler RA.** Deaths in children with sickle cell anemia. A clinical analysis of 19 fatal instances in Chiago. *Clin Pediatr* **1972**; 11: 634.

29. **Brewer GG, İyengar V, Prasad A:** Clinical Aspects Of Hemoglobinopathies, İn Bick RL, Editor: Haematology: Clinical and Laboratory Practice, First ed, St Louis, CW Mosby Company, **1993**: Vol 1: 307-313.

30. **Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P:** Sickle cell disease, In 'Hematology: Basic Principles and Practice', Saunthararajah Y, Vichinsky E, and Embury SH, (eds), fourth ed, Elsevier Churchill Livingstone, **2005**, chapter 37, 605-652.

31. **Claster S, Vichinsky EP.** Managing sickle cell disease. *BMJ*, **2003**; 327: 1151-1155.

32. **Kılınc Y, Şaşmaz İ, Antmen B, Kozanoğlu H, Soyupak S, Altunbaşak Ş:** Stroke in sickle cell anemia. In 'Focus on Sickle Cell Research' Plasmar RL(editor), New Biomedical Books, Nova Publishers, New York, **2004**, chapter 3, pp 59-68.

33. **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.

34. **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.

35. **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.

36. **Charache S, Terin ML, Moore RD.** Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. *N Eng J Med*. **1995**; 332:1317.

37. **Hankins JS, Ware RE, Roger ZR:** Long-term hydroxyurea therapy for infants with sickle cell anemia. The Husoft Extension Study. *Blood* **2005**.

38. **Kinney TR, Helms RW, O'Bransky EE:** Kids study ,a phase I/II trial. Levels of endothelial, Neutrophil and Platelet specific factors in sickle cell anemia patients during Hydroxyurea. *Acta Haematol* **1999**; 102(1):31-37

39. **Rodgers GP, Dover GJ, Noguchi CT, Schecter AN, Nienhius AW:** Hematologic responses of patients with sickle cell disease to treatment with hydroxyurea. *N Engl J Med* **1990**; 322:1037-1045.
40. **Noguchi CT, Rogers GP, Serjeant G.** Levels of fetal hemoglobin necessary for the treatment of sickle cell disease. *N Eng J Med* **1998**; 318:96.
41. **Vermeylen C, Cornu G.** Bone marrow transplantation for sickle cell disease: The European experience. *Am J Pediatr Hematology Oncol* **1994**; 16:18.
42. **Piomelli S, Seamen C, Ackerman K.** Planning an Exchange Transfusion in patients With Sickle Cell Syndromes. *Am J Pediatr Hematology-Onkology*. **1990**; 12:268.
43. **Lane PA.** Sickle cell disease. In: Buchanan GR ed, *The Pediatric Clinics of North America*. Philadelphia, W.B.Saunders Company **1996**; 639-64.
44. **Eicke BM, Tegeler CH, Dalley G, Myers LG.** Angle Correction in Transcranial Doppler sonography. *J Neuroimaging* **1994**;4:29-33.
45. **Mayer SA, Thomas CE, Diamond BE.** Asymmetry of Intracranial Hemodynamics as an Indicator of Mass Effect in Acute Intracerebral Hemorrhage. *Stroke* **1996**;27:1778-1792.
46. **Taylor KJW.** *‘Wells PNX Burns PN’ Clinical Applications of Doppler Ultrasound*. New York, Raven Press. **1995**.
47. **Pederson MH, Misaridis TX, Jensen JA.** Clinical evaluation of chirp-coded excitation in medical ultrasound. *Ultrasound Med Biol*. **2003**;29(6):895-905.
48. **Zagzebski JA.** *Essentials of Ultrasound Physics*. St Louis, CV Mosby, **1996**.
49. **Embree P, O’Brien W.** Volumetric Blood Flow Via Time-Domain Correlation: Experimental Verification. *IEEE Trans Ultrasonics Ferroelec Frequency Con* **1990**;37:176-185.
50. **Omoto R, Kasai C.** Basic Principles of Doppler Color Flow Imaging. *Echocardiography*, 1986;3:463.
51. **Evans D.** *Doppler Ultrasound Physics Instrumentation and Clinical Applications*, New York, John Wiley&Sons, **1989**.
52. **Aaslid R, Huber P, Nornes H:** Evaluation Of Cerebrovascular Spasm With Transcranial Doppler Ultrasound. *J Neurosurg* **1984**;60:37-41.

53. **Aaslid R, Newel DW, Stoss R, Sortoberg W, Lindegaard KF:** Assesment of Cerebral Autoregulation Dynamics From Simultaneous Arterial Venous Transcranial Doppler Recordings in Humans. *Stroke* **1991**;22:1148-1154.
54. **Bragoni M, Feldmann E.** Transcranial Doppler Indices of Intracranial Hemodynamics. In C Tegeler, VL Babikian, C Gomez (eds), *Neurosonology*. St Louis: Mosby, **1996**;129-139.
55. **Chaddock WM, Seibert JJ.** Intracranial duplex Doppler: Practical Uses in Pediatric Neurology and Neurosurgery. *J Child Neurol* 4(Suppl): **1989**: 77-86.
56. **Seibert JJ, McCowan TC, Chaddock WM, et al.** Duplex Pulsed Doppler US Versus Intracranial Pressure In The Neonate: Clinical and Experimental Studies. *Radiology*, **1989**: 171: 155-159.
57. **Archer LN, Levene MI, Evans DH.** Cerebral artery Doppler Ultrasonography for Prediction Of Outcome After Perinatal Asphyxia. *Lancet* 2, **1986**:1116-1118.
58. **Stark JE, Seibert JJ.** Cerebral Artery Doppler Ultrasonography For Prediction Of Outcome After Perinatal Asphyxia. *J Ultrasound Med*, **1994**: 13:595-600.
59. **Otis S, Rush M, Boyajian R.** Contrast-enhanced Transcranial Imaging. Results Of an American Phase-Two Study. *Stroke* **1995**;26:203.
60. **Jauss M, Zanette E.** Detection Of Right-to-left Shunt With Ultrasound Contrast Agent And Transcranial Doppler Sonography. *Cerebrovasculer Disease* **2000**;10:490.
61. **Wiesmann M, Seidel G.** Ultrasound perfusion Imaging Of The Human Brain. *Stroke* **2000**;31:2421.
62. **Francis CW, Behrens S.** Ultrasonic thrombolysis. In Hennerici M, Meairs S(eds): *Cerebrovascular Ultrasound. Theory, Practice and Future Developments*. Cambridge, UK, Cambridge University Press, **2001**.
63. **Ringelstein EB, Droste DW, Babikian VL, Evans DH, Grosset DG, Kaps M, Marcus HS, Russell D, Slebler M:** Consensus on microembolus detection by Transcranial Doppler. International Consensus Group On Microembolus Detection. *Stroke* **1998**; 29:725.
64. **Kelinschmidt A, Steinmetz H, Sitzer M, Merboldt KD, Frahm J:** Magnetic Resonance Imaging of Regional Cerebral Blood Oxgenation Changes Disease. *Stroke* **1995**; 26:106-110.
65. **LeRoux P, Haglund MM, Mayberg MR, Winn HR:** Symptomatic Cerebral Vasospasm Follwing Tumor Resection: Report of two cases. *Surg Neurol* **1991**; 36:25-31.
66. **Kaps M and others:** Transcranial Doppler ultrasound findings in middle cerebral artery occlusion, *Stroke*, **1990**; 21:532.

67. **Ringelstein EB:** A practical guide to transcranial doppler sonography. In Weinberger J (ed): Noninvasive imaging of cerebral vascular disease. New York, AR Liss, **1989**, p 75.
68. **Von Reutern GM, Hetzel A, Birnbaum D, et al:** Transcranial Doppler Ultrasonography during cardiopulmonary bypass in patients with severe carotid stenosis or occlusion. *Stroke* **1989**; 19:674.
69. **Babikian VL:** Basic identification criteria of Doppler microembolic signals, *Stroke* **1995**; 26:1123.
70. **Bavbek M, Caner H:** Vazospazmın tedavisi, Baykaner K, Altınörs N, Caner H, Özyurt E, Aksoy K, Bavbek M (ed), Temel Nöroşirurji, Cilt 2, Ankara: Türk Nöroşirurji Derneği **1998**:153-165
- 71.103. **Habler W, Gilsbach J:** İntra and perioperative aspect of the hemodynamics of supratentorial AV malformations. *Acta Neurochir* **1984**; 73:35-44
72. **Rossiti S, Volkmann R, Stephensen H:** The transoccipital approach for transcranial doppler ultrasonography of the vertebrobasillar circulation. *Neurochirurgia* **1993**; 36:148-150.
73. **Sturzenegger M, Newel D W, Douville C, Byrd S, Schoonover K:** Dynamic transcranial doppler assesment of positional vertebrobasiller ischemia. *Stroke* **1994**; 25:1776-1783.
74. **Grosset GG, Georgiadis D, Kelman AW, Kennedy LR:** Quantification of ultrasound emboli signals in patients with cardiac and carotid disease. *Stroke* **1993**; 24:1922-1924.
75. **Dong M, Kofke A, Policare RS, Wang AS, Acuff J, Sekhar LN, Jannetta PJ:** Transcranial doppler ultrasonography: Effect of intracranial tumor on right middle cerebral artery flow velocity during induction of anaesthesia. *Ultrasound in Med&Biol* **1996**; 20:1163-1168.
76. **Awad IA, Barnett GH:** Acute Management of subarachnoid Hemorrhage, Loftus C M (ed), Neurosurgical Emergencies cilt:1, AANS, **1994**; 137-147.
77. **Gray H:** The arteries . In Clemente CD,editor: Gray's anatomy, ed 30, Philadelphia, **1973**, Lea & Febiger.
78. **Osborn AG:** Introduction to cerebral angiography, Philadelphia, **1980**, Harper & Row.
79. **Zarko B, Göksel B.** Erişim: <http://www.itfnoroloji.org/svh/anatomofizyoloji.html>, Erişim tarihi: 20.10.2011.
80. **Osborne va Osborn AG.** Diagnostic Neuroradiology. 1 st ed, China: Mosby, **1994**; 330-340.
81. **Lippert H, Pabst R:** Arterial variations in man: Classification and frequency, New York,**1985**, Springer-Verlag.

82. **Grolimund P:** Transmission of ultrasound through the temporal bone. In Aaslid R, editor: *Transcranial Doppler Sonography*, New York, **1986**, Springer-Verlag.
83. **Klotzch C, Popescu O, Berlitz P:** Assessment of the posterior communicating artery by transcranial color-coded duplex sonography, *Stroke* **1996**; 27:486.
84. **Giovagnorio F, Quaranta L, Bucci MG:** Color doppler assessment of normal ocular blood flow, *J Ultrasound Med* **1993**; 12:473.
85. **Hu H-H, Sheng WY, Yen MY, Lai ST, Teng MH:** Color Doppler imaging of orbital arteries for detection of carotid occlusive disease, *Stroke* **1993**; 24:1196.
86. **Lieb WE, Flaharty PM, Sergett RC, Medlock RD, Brown GC, Bosley T, Savino P:** Color Doppler imaging of the eye and orbit: technique and normal vascular anatomy, *Arch Ophthalmol* **1991**; 109:527.
87. **Lieb WE, Flaharty PM, Sergett RC, Medlock RD, Brown GC, Bosley T, Savino P:** Color Doppler imaging provides accurate assessment of orbital blood flow in occlusive carotid arter disease, *Ophthalmology* **1991**; 98:548.
88. **Kaps M, Seidel G, Bauer T, Behrmann B.** Imaging of the intracranial vertebrobasilar system using color-coded ultrasound, *Stroke* **1991**; 23:1577.
89. **Schoning M, Walter J:** Evaluation of the vertebrobasilar posterior system by transcranial color duplex sonography in adults, *Stroke* **1992**; 23:1280.
90. **Mast H, Ecker S, Marx P:** Cerebral ischemia induced by compression tests during transcranial Doppler sonography. *Clin Investig* **1993**; 71:46
91. **Khaffaf N, Karnik R, Winkler WB, Valentin A, Slany J:** Embolic stroke by compression maneuver during transcranial doppler sonography. *Stroke* **1994**; 25:1056.
92. **Seibert JJ, Glasier CM, Kirby RS, Allison JW, James CA, Becton DL, Kinder DL:** Transcranial Doppler, MRA and MRI as a Screening Examination For Cerebrovascular Disease in Patients With Sickle Cell Anemia: An 8-year Study. *Pediatr Radiol*, **1998**;28:138-142.
93. **Adams R, McKie V, Nichols F, Carl E, Zhang DL, McKie K, Figueroa R, Litaker M, Thompson W & Hess D:** The use of transcranial ultrasonography to predict stroke in sickle cell disease. *New England Journal of Medicine*, **1992a**; 326:605–610.
94. **Halsey JH:** Response: Letter to the editor, *Stroke* **1991**; 22:533.

95. **Huber P, Handa J:** Effect of contrast material, hypercapnia, hyperventilation, hypertonic glucose and papaverine on the diameter of the cerebral arteries: angiographic determination in man, *Invest Radiol* **1967**;2:17,
96. **Adams RJ, Nichols FT, Figueroa R, McKie V & Lott T :** Transcranial Doppler correlation with cerebral angiography in sickle cell disease. *Stroke*, **1992b**; 23:1073–1077.
97. **Halsey JH:** Effect of emitted power on waveform intensity in transcranial Doppler, *Stroke* **1990**; 21:1573,
98. **Brass LM, Tang KF, Brass LM, Tatemichi TK, Duterte D, Sacco RL, Mohr JP:** Transcranial Doppler measurements of the middle cerebral artery: effect of hematocrit, *Stroke* **1988**; 19:1466,
99. **Kılıç K, Tümer B, Keser N, Görgülü N, Tevruz M:** Transkraniyal Doppler ve nöroşirürjide klinik uygulamaları. *Türk Nöroşir Derg* **1993**;3:67-79.
100. **Giller GA:** Is angle correction correct? *J Neuroimag* **1994**; 4:51,
101. **Hennerici M, Rautenberg W, Sitzler G, Schwartz A:** Transcranial Doppler ultrasound for the assesment of intracranial arterial flow velocity.I. Examination technique and normal value, *Surg Neurol*, **1987**; 27:439.
102. **Caplan LR, Feldmann E, Wechsler LR, Newell DW:** Transcranial Doppler ultrasound: present status, *Neurology*, **1990**; 40:696.
103. **Spencer MP, Whisler D:** Transorbital Doppler diagnosis of intracranial arterial stenosis, *Stroke*, **1986**; 17(5):916.
104. **Fujioka KA, Gates DT, Spenser MP:** A comparison of transcranial color Doppler imaging and standard static pulsed wave Doppler in the assessment of intracranial hemodynamics, *J Vasc Technol*, **1994**; 18:29.
105. **Kenton AR, Martin PJ, Evans DH:** Power Doppler: An advance over colour Doppler for transcranial imaging? *Ultrasound Med Biol*, **1996**; 22:313.
106. **Adams RJ.** Lessons From The Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia (STOP) Study. *J Child Neurol*, **2000**;15:344-349.
107. **Adams R.J. & Brambilla D.** Discontinuing prophylactic transfusions used to prevent stroke in sickle cell disease. *New England Journal of Medicine*, **2005**; 353: 2769–2778.
108. **Bulas D I, Jones A, Seibert J J, Driscoll C, O'Donnell R & Adams R J.** Transcranial Doppler (TCD) screening for stroke prevention in sickle cell anemia: pitfalls in technique variation. *Pediatric Radiology*, **2000**; 30, 733–738

109. **Neish A S, Blews D E, Simms C A, Merritt R K & Spinks A J** . Screening for stroke in sickle cell anemia: comparison of transcranial Doppler imaging and nonimaging US techniques. *Radiology*,**2002**; 222, 709–714.

110. **Jones A, Granger S, Brambilla D, Gallagher D, Vichinsky E, Woods G, Berman B, Roach S, Nichols F & Adams RJ** : Can peak systolic velocities be used for prediction of stroke in sickle cell anemia? *Pediatric Radiology*, **2005**; 35, 66–72.

ÖZGEÇMİŞ

- Adı Soyadı** : Seda Nida KARAKÜÇÜK
- Doğum Tarihi** : 02.01.1984
- Medeni Durumu** : Evli
- Adres** : Yurt Mah. 71535 Sok. Mert Apt. Kat: 8 No: 17
Seyhan/ ADANA
- E- posta** : sedanida@gmail.com
- Mezun Olduğu Tıp Fakültesi** : Meram Tıp Fakültesi / KONYA
ÇÜTF Radyodiagnostik Anabilim Dalı/ADANA
- Görev Yerleri** : ÇÜTF Radyodiagnostik Anabilim Dalı/ADANA
- Yabancı Dil** : İngilizce