



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

ORAK HÜCRELİ ANEMİDE DEMİR PROFİLİ

**Dr. Sait HUMBATOV
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Göksel LEBLEBİSATAN**

ADANA-2023



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

ORAK HÜCRELİ ANEMİDE DEMİR PROFİLİ

**Dr. Sait HUMBATOV
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Göksel LEBLEBİSATAN**

ADANA-2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince, bu kutsal mesleği en iyi şekilde icra edebilmem için engin bilgi birikimi ve deneyimleri ile bana yol gösteren tüm değerli hocalarıma,

Bu tez çalışması sürecinde yönlendirici yaklaşımı ile bana ışık tutan, tezimin her kademesinde tecrübesini, bilgisini, yardımını ve desteğini esirgemeyen, her konuda fazlasıyla anlayış ve sabır gösteren danışman hocam Sayın Prof. Dr. Göksel LEBLEBİSATAN’a,

Asistanlık sürecimde her zaman yanımda olan, beni destekleyen ve dostluklarını esirgemeyen, beraber çalışmaktan onur duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire arkadaşlarıma ve sağlık personellerimize,

Hayatımın her anında sonsuz sevgilerini ve desteklerini yanımda hissettiğim, zorlukların üstesinden kolaylıkla gelebilmemi sağlayan, beni bugünlere getiren anneme, babama ve kardeşime,

Asistanlık sürecinde zor günlerde bana ve aileme destek olan sevgili kayınvalidem ve kayınbabama,

Her anımda koşulsuz yanımda olan, sonsuz sevgisiyle bana güç katan değerli eşim Aişen Humbatovaya,

ve varlığı ile bana yaşama sevinci veren, gülüşüyle tüm yorgunlukları unutturan, en kıymetlim biricik oğlum Uğur Humbatova

sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla

Dr. Sait HUMBATOV

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar LİSTESİ.....	III
ŞEKİLLER LİSTESİ	IV
KISALTMALAR LİSTESİ	V
ÖZET	VII
ABSTRACT.....	IX
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Orak Hücre Anemisinin Tanımı.....	2
2.2. Tarihçe.....	3
2.3. Epidemiyolojisi	4
2.4. Patogenez	5
2.5. Genetik	11
2.6. Klinik Bulgular	12
2.7. Akut Komplikasyonlar	13
2.8. Kronik Sorunlar.....	16
2.9. Tanı	18
2.10. Tedavi.....	19
3. GEREÇ ve YÖNTEM	45
3.1. İstatistiksel Analiz.....	46
4. BULGULAR.....	47
5. TARTIŞMA	60
6. SONUÇLAR.....	66
7. KAYNAKLAR	69

TABLÖLER LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Orak hücreli anemide klinik bulgular.....	12
Tablo 2. Narkotik dışı analjezikler	23
Tablo 3. Zayıf narkotik analjezikler	23
Tablo 4. Kuvvetli narkotik analjezikler	23
Tablo 5. Hastaların demografik bulguları.....	47
Tablo 6. Hastaların demografik bulguları ile gruplar arasındaki farklılıklar	48
Tablo 7. Transfüzyon sayısı bulguları ile gruplar arasındaki farklılıklar	48
Tablo 8. Hemogram parametreleri ile gruplar arasındaki farklılıklar	49
Tablo 9. Demir parametreleri ile gruplar arasındaki farklılıklar	52
Tablo 10. Hemoglobin elektrofarezi parametreleri ile gruplar arasındaki farklılıklar	53
Tablo 11. KC parametreleri ile gruplar arasındaki farklılıklar	54
Tablo 12. Diğer parametreler ile gruplar arasındaki farklılıklar.....	55
Tablo 13. Transfüzyon sayısı ile hemogram parametreleri arasındaki ilişki	55
Tablo 14. Transfüzyon sayısı ile demir parametreleri arasındaki ilişki.....	56
Tablo 15. Transfüzyon sayısı ile hemoglobin elektrofarezi parametreleri arasındaki ilişki	57
Tablo 16. Transfüzyon sayısı ile KC ve diğer parametreleri arasındaki ilişki	58
Tablo 17. Şelasyon tedavisi almaya etki eden faktörlerin incelenmesi.....	58
Tablo 18. Şelasyon tedavisinde etki eden faktörlerin belirlenmesi.....	58
Tablo 19. Transfüzyon sayısı ile hemogram parametreleri arasındaki ilişki	59

ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1a. Normal eritrosit	3
Şekil 1b. Oraklaşmış eritrosit	3
Şekil 2. Epidemiyolojik olarak dünya üzerinde HbS geni görülme sıklığı.....	5
Şekil 3. OHA'nın Türkiye'deki dağılımı	5
Şekil 4. Periferik yaymada orak şekilli eritrositler	6
Şekil 5. Bir kırmızı kan hücresinin oraklaşması	9
Şekil 6. OHA'de periferik yayma örneği	19
Şekil 7. Demir metabolizması.....	26
Şekil 8. Demir emilimi	28
Şekil 9. Organizmada demir dengesi hücre içi demir dengesi	30
Şekil 10. Hepsidin'in transkripsiyonel düzenlenmesi	31
Şekil 11. IRP düzenlemesinin diğer IRE içeren mRNA'ların mekanizmaları ve fonksiyonlarındaki rolü	32
Şekil 12. Şelasyon tedavisi bulguları	47
Şekil 13. Transfüzyon sayısı ile gruplar arasındaki farklılıklar	48
Şekil 14. HTC ile gruplar arasındaki farklılıklar	50
Şekil 15. HB ile gruplar arasındaki farklılıklar	50
Şekil 16. RBC ile gruplar arasındaki farklılıklar	51
Şekil 17. RDW ile gruplar arasındaki farklılıklar	51
Şekil 18. UIBC ile gruplar arasındaki farklılıklar	52
Şekil 19. Ferritin ile gruplar arasındaki farklılıklar	53
Şekil 20. T.BİL ve D.BİL ile gruplar arasındaki farklılıklar	54
Şekil 21. HB değeri ile transfüzyon sayısı arasındaki ilişki	56
Şekil 22. Ferritin değeri ile transfüzyon sayısı arasındaki ilişki	57
Şekil 23. Ferritin bulgularının dağılımı	59

KISALTMALAR LİSTESİ

AGS	: Akut Göğüs Sendromu
ATPaz	: Adenozin Trifosfataz
Ca²⁺	: Bağımlı Kalsiyum
DFX	: Deferasirox
DMT1	: Divalan Metal Transportörü 1
EKO	: Ekokardiyografi
G6PD	: Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz
Hb AS	: Heterozigot
Hb F	: Hemoglobin F
Hb SS	: Hb S Mutasyonu Homozigot
HO	: Hidroksil Radikali
HPLC	: Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi
IgG	: İmmunoglobulin G
IRE	: İron Responsive Element
IRP	: İron Regulatory Protein
KCC	: K-Cl Kotransport
KCCN4	: Gardos Kanalı
LCI	: Hücresel Membran Sızıntısı
LIP	: Kararsız Demir Havuzu
MCHC	: Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu
MCV	: Ortalama Eritrosit Volümü
MRG	: Beyin Manyetik Rezonans
NO	: Nitrik Oksit
OHA	: Orak Hücre Anemisi
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RDW	: Eritrosit Dağılım Genişliği
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
STEAP	: Transmembran Metaloredüktaz Ailesi
sTfR	: Serum Transferrin Reseptör
TCD	: Transkraniyal Doppler Ultrasonografi

TfR	: Transferin Reseptörü
TRV	: Triküspit Regürjitant Jet Akımı
VCAM-1	: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü
VOK	: Vaso-Oklüzif Krizler



ÖZET

Orak Hücreli Anemide Demir Profili

Giriş: Orak hücre anemisi (OHA), genetik bir hemoglobinopati türüdür ve B globin zincirindeki bir mutasyon sonucu ortaya çıkar. Bu mutasyon, glutamik asidin yerine valin amino asidinin gelmesiyle karakterize edilen anormal bir hemoglobin olan HbS'in oluşmasına neden olur. OHA, otozomal resesif kalıtım gösterir, bu da hemoglobin geninin her iki kopyasının da mutasyonlu olması gerektiği anlamına gelir. Eğer bir kişide sadece bir kopyası mutasyonlu ise, bu kişi taşıyıcı (heterozigot) olarak kabul edilir ve semptomlar göstermez. Bu çalışmanın amacı, OHA hastalarında demir profilini değerlendirmek olarak belirtilmiştir. Demir profilinin değerlendirilmesi, hastaların demir eksikliği veya aşırı demir birikimi gibi demir metabolizması ile ilgili sorunlarının saptanmasına yardımcı olabilir. Demir eksikliği, OHA hastalarında kanın taşıma kapasitesini daha da azaltabilir ve aneminin şiddetini artırabilir. Aynı zamanda, aşırı demir birikimi de diğer sağlık sorunlarına yol açabilir. Bu nedenle demir profilinin izlenmesi ve uygun tedavi yaklaşımlarının belirlenmesi önemlidir.

Gereç ve Yöntem: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı Kliniğine başvuran OHA'lı hastalardan dahil etme kriterleri göz önüne alınarak seçildi. Yüzotuzbeş OHA tanılı hastayla araştırılma yürütülmesi planlandı. ÇÜTF Çocuk Hematoloji polikliniği ve servisinde orak hücreli anemi tanısıyla takip edilen hastaların klinik bulguları, kan sonuçları (demir, demir bağlama, ferritin, hemoglobin, hematokrit) ve şelasyon tedavisinin başlanma koşulları hakkında veriler dosyalardan toplandı. Veriler bilgisayardan elektronik dosyalardan taranarak yıllık transfüzyon ihtiyaçları kan bankası sorgulama sisteminden bakıldı, demir şelasyonu kullanımı medulla raporlardan bakıldı. Kan sonuçlarına elektronik dosya laboratuvar bilgi sistemi kısmından ulaşıldı.

Bulgular: Çalışmaya OHA tanılı 135 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalamaları $17,9 \pm 5,5$ yıl iken, 70 (% 51,9)'i kız, 65 (% 48,1)'i erkek idi. Şelasyon tedavisi hastalardan 20 (% 14,8)'ine verildiği gözlemlendi. Şelasyon tedavisi alan hastalarda, almayan hastalara göre transfüzyon sayısı ortalamasının daha yüksek olduğu saptandı ($p < 0,001$). Şelasyon tedavisi alan hastalarda, şelasyon tedavisi almayan hastalara göre HCT, HB ve RBC değerlerinin daha düşük (sırasıyla $p = 0,015$; $p = 0,012$; $p = 0,015$); RDW değerinin ortalaması ise daha yüksek olduğu saptandı (sırasıyla $p = 0,002$). Şelasyon tedavisi alan hastalarda, şelasyon tedavisi almayan hastalara göre UIBC değerinin düşük ($p < 0,001$); Ferritin değerinin ise daha yüksek olduğu saptandı ($p = 0,007$). Şelasyon tedavisi alan hastaların HbS değerinin daha düşük olduğu gözlenmesine karşın, aradaki fark anlamlı bulunmadı ($p = 0,770$). Diğer Hemoglobin elektroforezi parametreleri ile gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p > 0,05$). Şelasyon tedavisi alan hastalarda, şelasyon tedavisi almayan hastalara göre T.BİL ve D.BİL ortalamalarının daha yüksek olduğu saptandı (sırasıyla $p = 0,019$; $p = 0,008$). Hastaların Transfüzyon değerleri ile HCT, HB ve RBC değerleri arasında negatif (ters) yönlü orta düzey (sırasıyla $r = -0,415$; $r = -0,452$; $r = -0,373$); RDW değerleri ile pozitif (doğrusal) yönlü orta düzey bir ilişki olduğu saptandı ($r = 0,399$). Hastaların

Transfüzyon değerleri ile UIBC değerleri arasında negatif (ters) yönlü orta düzey ($r=-0,531$); Ferritin değerleri ile ise pozitif (doğrusal) yönlü orta düzey bir ilişki olduğu saptandı ($r=0,460$). Transfüzyon sayısı ile HBS değeri arasında pozitif yönlü zayıf bir ilişki saptandı ($p=0,044$). Transfüzyon sayısı ile diğer hemoglobin elektrofarezi parametreleri arasında anlamlı ilişkiye rastlanılmadı ($p>0,05$). Hastaların RDW değerindeki artışın 1,257 kat (OR: 1,257), UIBC değerindeki artışın ise 0,983 kat (OR: 0,983) şelasyon tedavisi almasına etki ettiği saptanmıştır (sırasıyla $p=0,004$; $p=0,009$). RDW değerindeki artışın 1,278 kat (OR: 1,278), UIBC değerinin ise 0,981 kat (OR: 0,981) şelasyon tedavisine etkisi olduğu saptandı (sırasıyla $p=0,001$; $p=0,001$). Hastaların NRBC sayıları ile Ferritin değerleri arasında pozitif (doğrusal) yönlü zayıf bir ilişki olduğu saptandı ($r=0,297$; $p=0,002$). NRBC sayısı ile FE değeri arasında ise anlamlı bir ilişkiye rastlanılmadı ($p>0,05$).

Sonuç: Çalışma sonucunda şelasyon tedavisi alan hastalarda, almayan hastalara göre transfüzyon sayısı ortalamasının daha yüksek olduğu saptandı. Şelasyon tedavisi alan hastalarda, şelasyon tedavisi almayan hastalara göre HCT, HB ve RBC değerlerinin daha düşük, RDW değerinin ortalaması ise daha yüksek olduğu saptandı. Şelasyon tedavisi alan hastalarda, şelasyon tedavisi almayan hastalara göre UIBC değerinin düşük, ferritin değerinin ise daha yüksek olduğu saptandı. Şelasyon tedavisi alan hastaların HBS değerinin daha düşük olduğu gözlenmesine karşın, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Anahtar Kelimeler: Orak hücreli anemi, Şelasyon tedavi, Transfüzyon

ABSTRACT

Iron Profile in Sickle Cell Anemia

Introduction: Sickle cell anemia (SCD) is a genetic type of hemoglobinopathy and occurs as a result of a mutation in the B globin chain. This mutation causes the formation of HbS, an abnormal hemoglobin characterized by the replacement of glutamic acid with the amino acid valine. SCD is inherited in an autosomal recessive manner, meaning that both copies of the hemoglobin gene must be mutated. If a person has only one copy of the mutation, that person is considered a carrier (heterozygous) and does not show symptoms. The aim of this study was to evaluate the iron profile in SCD patients. Evaluation of the iron profile can help detect patients' problems with iron metabolism, such as iron deficiency or iron overload. Iron deficiency may further reduce the carrying capacity of the blood and increase the severity of anemia in SCD patients. At the same time, excess iron accumulation can also lead to other health problems. Therefore, it is important to monitor the iron profile and determine appropriate treatment approaches.

Materials and Methods: Patients with SCD who applied to the Pediatric Hematology Department of Çukurova University Faculty of Medicine were selected considering the inclusion criteria. It was planned to conduct research with one hundred and thirty-five patients diagnosed with SCD. Data about the clinical findings, blood results (iron, iron binding, ferritin, hemoglobin, hematocrit) and conditions for starting chelation therapy of the patients who were followed up with the diagnosis of sickle cell anemia in ÇÜTF Pediatric Hematology outpatient clinic and service were collected from the files. Data were scanned from electronic files on the computer, annual transfusion needs were checked from the blood bank inquiry system, and iron chelation use was checked from medullary reports. Blood results were accessed from the electronic file laboratory information system section.

Results: 135 patients diagnosed with SCD were included in the study. While the average age of the patients was 17.9 ± 5.5 years, 70 (51.9%) were female and 65 (48.1%) were male. It was observed that chelation therapy was given to 20 (14.8%) of the patients. The average number of transfusions was found to be higher in patients receiving chelation therapy than in patients not receiving chelation therapy ($p < 0.001$). HCT, HB and RBC values were lower in patients receiving chelation therapy than in patients not receiving chelation therapy ($p = 0.015$; $p = 0.012$; $p =$, respectively). 0.015); The average RDW value was found to be higher ($p = 0.002$, respectively). UIBC value was lower in patients receiving chelation therapy than in patients not receiving chelation therapy ($p < 0.001$); Ferritin value was found to be higher ($p = 0.007$). Although it was observed that patients receiving chelation therapy had lower RLS values, the difference was not significant ($p = 0.770$). No significant difference was observed between the groups with other Hemoglobin electrophoresis parameters ($p > 0.05$). It was determined that the mean T.BIL and D.BIL were higher in patients receiving chelation therapy than in patients not receiving chelation therapy ($p = 0.019$; $p = 0.008$, respectively). There was a negative (inverse) intermediate level between the patients' Transfusion values and

HCT, HB and RBC values ($r=-0.415$; $r=-0.452$; $r=-0.373$, respectively); It was determined that there was a moderate positive (linear) relationship with RDW values ($r = 0.399$). There is a negative (inverse) intermediate level between the patients' Transfusion values and UIBC values ($r=-0.531$); A moderate positive (linear) relationship was found between ferritin values ($r=0.460$). A weak positive relationship was detected between the number of transfusions and the RLS value ($p=0.044$). No significant relationship was found between the number of transfusions and other hemoglobin electrophoresis parameters ($p>0.05$). It was determined that the increase in the RDW value of the patients affected the patients' receipt of chelation therapy by 1.257 times (OR: 1.257), and the increase in the UIBC value by 0.983 times (OR: 0.983) ($p=0.004$; $p=0.009$, respectively). It was determined that the increase in RDW value had a 1.278-fold (OR: 1.278) and UIBC value had a 0.981-fold (OR: 0.981) effect on chelation therapy ($p=0.001$; $p=0.001$, respectively). A weak positive (linear) relationship was found between the patients' NRBC counts and Ferritin values ($r=0.297$; $p=0.002$). No significant relationship was found between NRBC count and FE value ($p>0.05$).

Result: As a result of the study, it was determined that the average number of transfusions was higher in patients who received chelation therapy than in patients who did not receive chelation therapy. It was determined that HCT, HB and RBC values were lower and the average RDW value was higher in patients receiving chelation therapy than in patients not receiving chelation therapy. It was determined that the UIBC value was lower and the ferritin value was higher in patients receiving chelation therapy than in patients not receiving chelation therapy. Although it was observed that patients receiving chelation therapy had lower RLS values, the difference was not statistically significant.

Keywords: Sickle cell anemia, Chelation therapy, Transfusion

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Orak hücre anemisi (OHA), genetik bir hemoglobinopati türüdür ve B globin zincirindeki bir mutasyon sonucu ortaya çıkar. Bu mutasyon, glutamik asidin yerine valin amino asidinin gelmesiyle karakterize edilen anormal bir hemoglobin olan HbS'in oluşmasına neden olur. OHA, otozomal resesif kalıtım gösterir, bu da hemoglobin geninin her iki kopyasının da mutasyonlu olması gerektiği anlamına gelir. Eğer bir kişide sadece bir kopyası mutasyonlu ise, bu kişi taşıyıcı (heterozigot) olarak kabul edilir ve semptomlar göstermez.

OHA hastalarında, HbS'in varlığı nedeniyle eritrositler (kırmızı kan hücreleri) anormal bir şekil alır ve bu, kan hücrelerinin dolaşım sırasında tıkanmasına, özellikle dar damarlarda sorunlara yol açar. Bu durum vaso-oklüzif krizlere yol açar ve bu krizler hastalar için acil tıbbi müdahale gerektiren ciddi ağrıya neden olabilir. OHA'nın klinik belirtileri arasında ayrıca hemolitik anemi (kırmızı kan hücrelerinin yıkımına bağlı olarak kan eksikliği), sarılık, solukluk ve karaciğer ile dalak büyüklüğünün artması bulunur.

OHA taşıyıcılığı, farklı coğrafyalarda değişebilir. Türkiye genelinde OHA taşıyıcılığının sıklığı %0.3-0.6 arasında değişmekle birlikte, özellikle Çukurova bölgesinde bazı bölgelerde bu sıklık %3-44'e ulaşmaktadır. Bu bölgesel farklar, genetik geçişin yoğunluğuna ve yerel nüfusa bağlı olabilir.

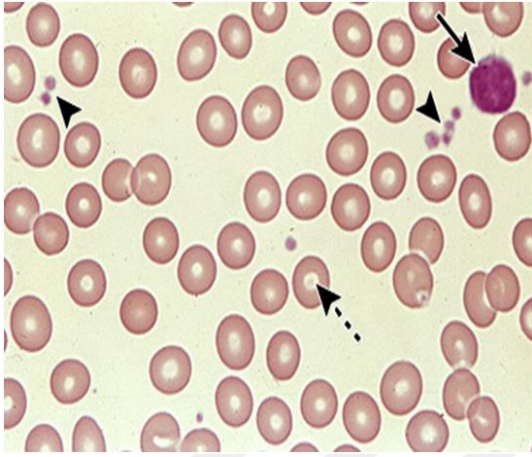
Bu çalışmanın amacı, OHA hastalarında demir profilini değerlendirmek olarak belirtilmiştir. Demir profilinin değerlendirilmesi, hastaların demir eksikliği veya aşırı demir birikimi gibi demir metabolizması ile ilgili sorunlarının saptanmasına yardımcı olabilir. Demir eksikliği, OHA hastalarında kanın taşıma kapasitesini daha da azaltabilir ve aneminin şiddetini artırabilir. Aynı zamanda, aşırı demir birikimi de diğer sağlık sorunlarına yol açabilir. Bu nedenle demir profilinin izlenmesi ve uygun tedavi yaklaşımlarının belirlenmesi önemlidir.

2. GENEL BİLGİLER

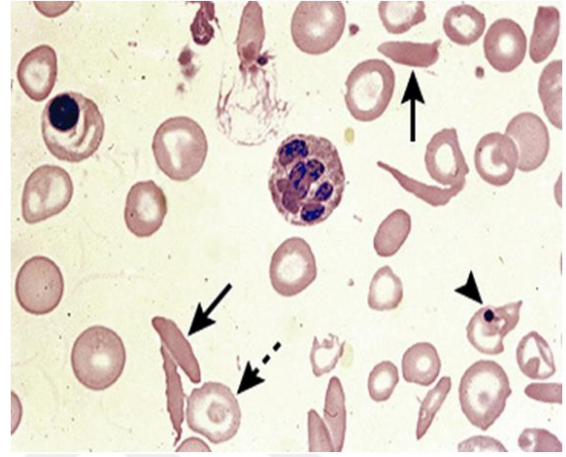
2.1. Orak Hücre Anemisinin Tanımı

Orak hücreli anemi (OHA), dünyada en sık rastlanan hemoglobinopatilerden biridir. İlk olarak 1910 yılında Herrick tarafından tanımlandı.^{1,2} OHA'nın hemoglobin molekülü ile ilişkisi ve patolojisi ise 1927 yılında Gillepsie ve Hahn tarafından tanımlandı.^{6,7} OHA'nın temelinde, beta globulin genindeki bir nokta mutasyonunun yol açtığı kalıtsal bir hemoglobin yapısı bozukluğu bulunmaktadır. Bu mutasyon, beta zincirindeki 6 numaralı amino asidin (glutamik asit) yerine valinin geçmesine neden olur.^{8,9} Bu değişiklik, normal hemoglobin yapısının bozulmasına ve oraklaşmış hücrelerin oluşmasına yol açar. Orak hücreli anemi, orak hücrelerin kan hücrelerini deforme ettiği ve damarları tıkadığı bir hastalıktır. Bu, vücutta oksijen taşıma kapasitesinin azalmasına ve çeşitli sağlık sorunlarına yol açabilir. OHA genellikle kalıtsal bir hastalık olarak geçer ve tedavisi yönetmeyi amaçlar, çünkü tam bir tedavi mevcut değildir. Tedavi, semptomların kontrol altına alınması, ağrıların azaltılması ve komplikasyonların önlenmesi gibi stratejilere dayanır. Epidemiyolojik çalışmalar, Orak Hücre Anemisi (OHA) hastalığının yaygınlığının, geçmişte sıklıkla sıtmanın bulunduğu bölgelerde daha yüksek olduğunu göstermektedir. Bu durum, sıtma ile OHA arasındaki ilişkinin ve hastalığın kalıtsal özelliğinin bu bölgelerde daha fazla görülmesiyle açıklanabilir. Falciparum sıtma, özellikle tropikal ve subtropikal bölgelerde yaygın olan bir türdür ve bu bölgelerde OHA'nın yaygın olduğu gözlemlenir. En sık OHA vakalarının bildirildiği bölgeler arasında Afrika kıtası, Ortadoğu, Akdeniz bölgesi ülkeleri ve Hindistan öne çıkar.¹⁰ Bu bölgeler, sıtma ve OHA'nın sıklıkla bir arada görüldüğü ve genetik taşıyıcılığın daha yaygın olduğu bölgelerdir. OHA, kalıtsal bir hastalık olduğu için, genetik faktörlerin bu hastalığın yaygınlığı üzerinde büyük bir etkisi vardır. Özellikle Orak Hücre Anemisi taşıyıcılığının sıtma ile ilişkili olduğu düşünülmekte ve bu bölgelerde bu iki hastalığın birlikte görülme sıklığı daha yüksektir. Bu nedenle, OHA'nın coğrafi dağılımı, sıtmanın tarihçesi ve genetik faktörlerle yakından ilişkilidir. Bu bölgelerde sağlık otoriteleri, OHA'yı önlemek ve yönetmek için çeşitli programlar ve tedavi seçenekleri sunmaktadır. Orak Hücre Anemisi (OHA) gibi oraklaşma bozuklukları, yıllar içinde patoloji, fizyoloji ve klinik seyirleri hakkında önemli bilimsel ilerlemeler kaydetmiştir. Bu gelişmeler, bu hastalıkların yönetimini ve

tedavisini iyileştirmek için önemli bir temel oluşturmuştur. Ancak, OHA gibi kalıtsal bir hastalığın tamamen altında yatan nedeni tedavi etmek için hala özel bir tedavi yoktur. Sonuç olarak, Orak Hücre Anemisi gibi oraklaşma bozuklukları, patoloji, fizyoloji ve klinik seyirleri hakkında daha fazla bilgiye sahibiz, bu da hastalığın yönetimini ve tedavisini iyileştirmemize yardımcı oluyor. Ancak hastalığın temel nedenini tedavi etme konusunda daha fazla araştırma gerekmektedir.



Şekil 1a. Normal eritrosit



Şekil 1b. Oraklaşmış eritrosit

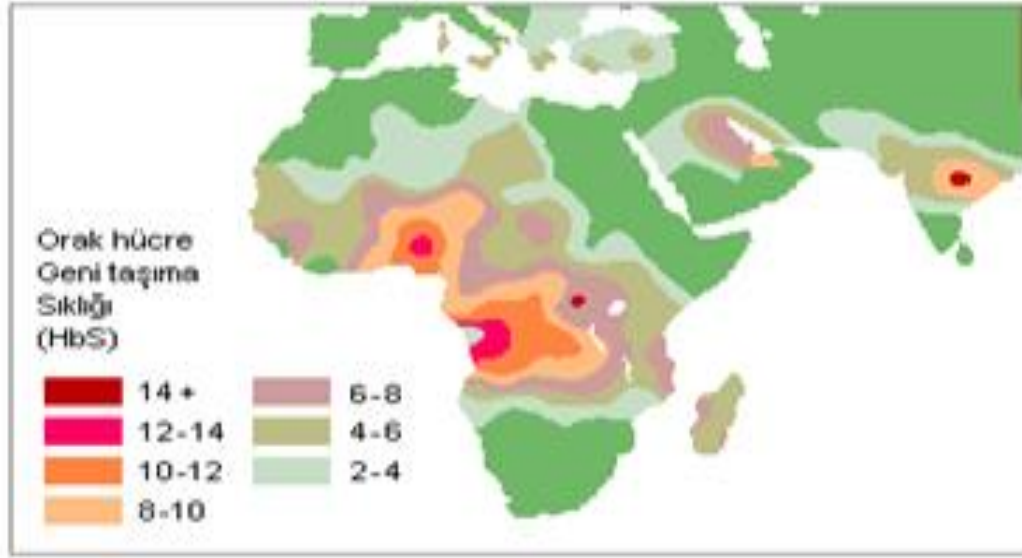
2.2. Tarihçe

Nijerli doktor Horton, 1874 yılında yağmurlu mevsimlerde sıklığı artan ateş ve ağrı ile seyreden kalıtsal bir kan anormalliğinden bahsetmiştir.¹² Bu, orak hücre hastalığı olarak bilinen bir kan hastalığına işaret ediyor gibi görünmekteydi. Daha sonra, orak hücre hastalığının tıp literatüründe resmi olarak tanımlandığı tarih 1910 olarak verilmektedir.¹³ James B. Herrick, Karayip kökenli bir hastayı inceleyerek, hastanın vücudundaki ağrıların ve aneminin nedenini orak şeklini almış eritrositler olarak tanımlamıştır. Herrick, bu oraklaşmış eritrositlerin damarlarda tıkanıklıklara neden olabileceğini ve hastanın şikayetlerine yol açtığını ileri sürmüştür. Orak hücre hastalığının moleküler düzeydeki tanımı, 1949 yılında Linus Pauling ve Harvey Itano tarafından yapılmıştır.¹⁴ Bu çalışma, hastalığın kökenini ve nedenini anlamak için önemli bir dönüm noktası olmuştur. Bilim adamları, orak hücre anemisinin beta globin genindeki bir mutasyon sonucu ortaya çıktığını belirlemişlerdir. Bu mutasyon, hemoglobin adı verilen kan proteininin bir bileşeni olan beta globin geninde meydana gelmiştir. Hemoglobin, kırmızı kan hücrelerinin içinde oksijen taşıyan proteinlerden

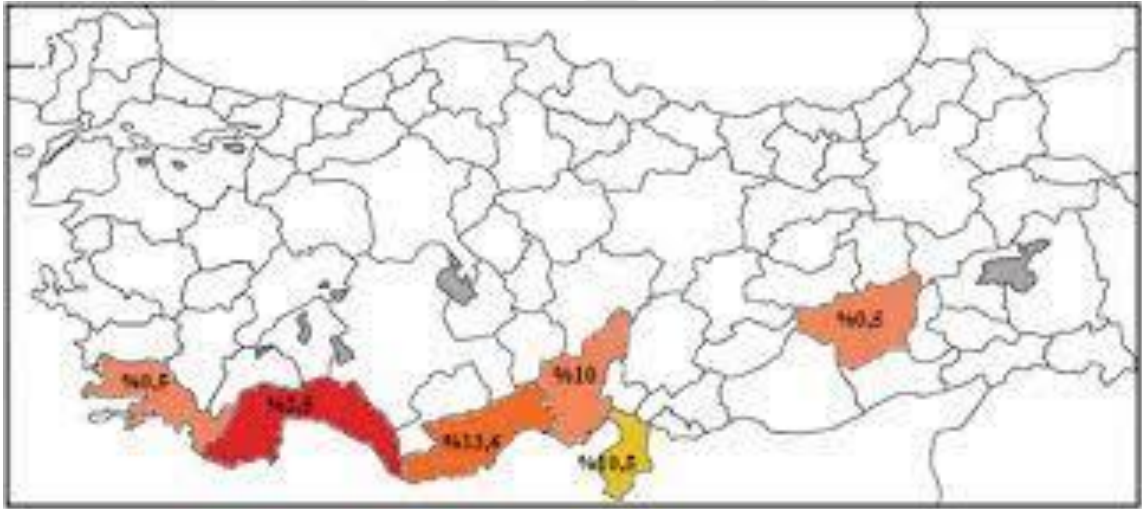
biridir. Orak hücre hastalarında, bu mutasyon sonucu beta globin genindeki bir nükleotid (genetik harf) değişir. Bu nükleotid değişikliği, normalde glutamik asit olarak bulunan bir amino asidin valine değişmesine yol açar. Bu mutasyon, hastalıkla ilişkilendirilen orak şekilli kırmızı kan hücrelerinin oluşmasına neden olur. Orak hücre hastalığı olan bireylerde, hemoglobin elektroforez adı verilen bir teknik kullanılarak, hastalarda hemoglobin S (Hb S) adı verilen anormal bir hemoglobin tespit edilir. Taşıyıcı bireylerde ise hemoglobin S (Hb S) ve normal hemoglobin olan Hemoglobin A (Hb A) bir arada bulunur. Daha sonra, 9 yıl sonra, başka bir bilim adamı olan Vernon Ingram, Hemoglobin S'deki glutamik asit yerine valin olduğunu daha ayrıntılı bir şekilde kanıtladı. Bu mutasyon, Hemoglobin S'in yapısını ve işlevini değiştirerek orak hücre hastalığının temel nedeni haline gelir.⁹ Bu bulgular, orak hücre hastalığının moleküler temelini açıklamak için önemli bir adımdır.

2.3. Epidemiyolojisi

OHA, en yaygın kalıtsal hemoglobinopati türüdür ve dünya genelinde önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır. Her yıl ortalama 300000 hasta bu tanıyla doğmakta. OHA, özellikle Afrika, Orta ve Güney Amerika, Karayipler, Akdeniz çevresi, Hindistan ve Orta Doğu'da daha yaygın olarak görülür.¹⁸⁻²⁰ Batı, orta ve doğu Afrika'da hastalığın taşıyıcılık prevalansı %40'a kadar ulaşabilir.¹⁷ Orak hücre taşıyıcısı olan bireylerde, Plasmodium malaria'ya karşı bir dereceye kadar koruyuculuk sağlayabilir.¹⁵ Bu nedenle, sıtma hastalığının mortalite ve morbiditesi bu bölgelerde OHA taşıyıcılarında düşük olabilir. Türkiye'de OHA'nın en sık görüldüğü bölge, Çukurova'dır.^{21,22} Türkiye genelinde OHA taşıyıcılığı %0,37-0,6 civarındadır, ancak Çukurova bölgesinde bu oran bazı bölgelerde %3-44'e kadar ulaşabilir.²³ Sağlık Bakanlığı ve Ulusal Hemoglobinopati Konseyi analizlerine göre, Türkiye genelinde OHA'lı hasta sayısı yaklaşık 1200'dir.²⁴ Hatay, Adana ve Mersin gibi Çukurova illerinde OHA taşıyıcılığı daha yüksektir. OHA, kalıtsal bir hastalık olup, taşıyıcı ebeveynlerden çocuklara geçebilir. Bu nedenle bu tür hastalıkların tarama, erken tanı ve tedavi programları önemlidir. Ayrıca, OHA ile mücadelede genetik danışmanlık, eğitim ve halk sağlığı programları büyük önem taşır.



Şekil 2. Epidemiyolojik olarak dünya üzerinde HbS geni görülme sıklığı

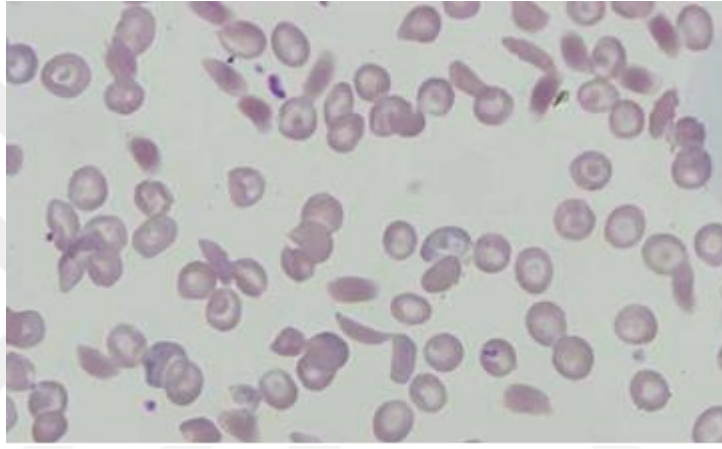


Şekil 3. OHA'nın Türkiye'deki dağılımı

2.4. Patogenez

Orak Hücre Anemisi, beta globin zincirinin 6. pozisyonundaki glutamik asidin valin ile değiştirilmesi sonucunda anormal bir hemoglobin olan Hb S'in olduğu bir kalıtsal hastalıktır. Bu durum, Hb S'in elektroforetik mobilitesini değiştirir ve moleküler düzeyde hemoglobinin çözünürlüğünde önemli bir değişikliğe neden olur. Hb S'in değişen yapısı, deoksi durumda polimerizasyona yol açar.²⁵ Bu polimerizasyon sonucunda eritrositteki Hb S yoğunluğu artar, ve Hb S katı kristal cisimlerine dönüşür.

Bu katı kristal yapılar, taneciklere veya “taktoidlere” dönüşür. Bu taktoidler, Hb S’in normalden farklı bir şekilde düzenlenmiş hali olarak görülür. OHA’nın temel patogenezi, Hb S’in deoksi formunda polimerleşmesi nedeniyle eritrositin akışkanlığını azaltması ve damar tıkanıklıklarına yol açmasıdır. Bu damar tıkanıklıkları, ağrılı krizlere, organ hasarına ve kronik anemiye neden olabilir. Bu, OHA’nın tipik semptomlarına ve komplikasyonlarına yol açar. Bu bilgi, OHA’nın moleküler düzeyde nasıl geliştiği ve hastalığın fizyopatolojisini anlamak için önemlidir. Tedavi stratejileri ve genetik danışmanlık da bu temel bilgilere dayanarak geliştirilir.¹¹



Şekil 4. Periferik yaymada orak şekilli eritrositler (Hematoloji atlasından alınmıştır.)

Orak hücre hemoglobininin likid ve solid fazları mevcuttur. Bu fazların arasındaki dengeyi dört faktör tayin eder. Bunlar Hb S düzeyi, oksijen düzeyi, ısı ve Hb S dışındaki diğer hemoglobinlerin varlığıdır.²⁶ Orak hücrelerinin orak şekli, onların kapiller damarlardan geçerken yapışmasına ve tıkanmasına neden olabilir. Bu mikrovasküler oklüzyonlar, kan akışının engellenmesine ve dokuların oksijen ve besin maddeleri almasının zorlaşmasına yol açar. Sonuç olarak, dokularda nekroz ve fibrozis gibi hasarlar meydana gelebilir. Bu durum, vücudun farklı bölgelerinde organ hasarına yol açabilir. Dehidratasyon, orak hücre hastalığının şiddetini etkileyebilir. Yetersiz sıvı alımı veya diğer dehidratasyon faktörleri, orak hücrelerin daha kolay orak şeklini almasına neden olabilir. Bu da kan hücrelerinin daha fazla tıkanmasına ve doku hasarına yol açabilir.²¹

Dehidratasyonunu etkileyen dört önemli yol:

i. Gardos Kanalı (KCCN4): Gardos kanalı,²⁸ kalsiyum selektif bir potasyum kanalıdır ve özellikle eritrositlerde bulunur. Bu kanal, eritrositlerin normal fonksiyonlarını sürdürebilmesi için önemlidir ve kalsiyumun hücre içine girmesini düzenler. Gardos kanalının görevleri şunlar dahil olmak üzere çeşitlidir:

Potasyum İyonlarının Kaybı: Gardos kanalı, eritrositlerin içinden potasyum iyonlarının kaybını sağlar. Bu, hücrenin osmotik dengeyi sürdürebilmesi için önemlidir.

Kolloid-Osmotik Denge: Kan hücrelerinin içindeki potasyum iyonlarının kaybı, kolloid-osmotik dengeyi korur. Bu, hücrelerin normal şeklini ve yapısını korumalarına yardımcı olur.

Gardos Etkisi: İntrasellüler kalsiyum seviyesi yükseldiğinde, Gardos kanalı geçici olarak aktive olabilir. Bu aktivasyon, potasyum ve klor iyonlarının kaybına yol açar ve bu da hücrenin büzülmesine neden olur. Bu olguya “Gardos etkisi” denir. Gardos kanalının aktivitesi, orak hücre anemisi gibi durumlarla ilişkilendirilebilir. Özellikle Hb S (hemoglobin S) polimerlerinin membran hasarına neden olduğu durumlarda, eritrositlerin içine kalsiyum girişi artabilir. Bu artış, Gardos kanalının aktivasyonunu tetikleyebilir ve potasyum iyonlarının ve suyun hücre dışına kaymasına neden olabilir. Bu durum, eritrositlerin dehidratasyonunu artırabilir. Gardos kanalı inhibitörleri, örneğin nifedipin, Charybdotoxin veya clotrimazole gibi ilaçlar, Gardos kanalının aktivitesini engelleyebilir. Bu, orak hücre anemisi gibi durumlarda eritrositlerin dehidratasyonunu azaltmaya yardımcı olabilir ve bu hastaların yaşam kalitesini artırabilir. Bu inhibitörler, eritrositlerin orak şeklini almasını önleyebilir ve dolaşan kanın viskozitesini düşürebilir, böylece vaso-oklüzyon krizlerini azaltabilir.²⁶

ii. K-Cl kotransport (KCC): eritrositlerde potasyum ve klor iyonlarının birlikte taşınmasını sağlayan bir işlemdir. Bu işlem, hücrenin içindeki iyon dengesinin düzenlenmesine yardımcı olur ve hücrenin normal fonksiyonunu sürdürmesine katkıda bulunur. K-Cl kotransportunun aktivasyonu, özellikle Hb C, Hb S (hemoglobin C ve S) ve beta-talasemi intermedia gibi bazı kan hastalıkları veya mutasyonlarla ilişkilendirilebilir. Bu aktivasyon, genellikle eritrosit membranının oksidatif hasarı sonucu meydana gelir. Eritrosit membranının hasar görmesi, bu kotransport mekanizmasının artmasına ve iyonların hücre içine daha fazla girmesine neden olabilir. Hb C, Hb S ve beta-talasemi intermedia gibi hastalıklar, kırmızı kan hücrelerinin normal şekil ve fonksiyonlarının bozulmasına neden olabilir. Özellikle Hb S

polimerlerinin membran hasarına yol açtığı orak hücre anemisi gibi durumlarda K-Cl kotransportunu aktivasyonu artabilir. Bu aktivasyon, eritrositlerin içine daha fazla potasyum ve klor iyonlarının girmesine neden olabilir. Bu tür iyon dengesizlikleri, eritrositlerin dehidratasyonunu artırabilir ve bu, hastaların vaso-oklüzyon krizleri gibi semptomları deneyimlemesine neden olabilir. Bu nedenle, K-Cl kotransportunun aktivasyonu, bu tür hastalıkların semptomlarını şiddetlendirebilir.²⁴

iii. Deoksijenasyon ve Na-K pompası: oraklaşmış eritrositlerin, Na⁺ (sodyum) ve K⁺ (potasyum) iyonlarının hücre membranından geçirgenliğinde artış gösterdiği görülmüştür. Ayrıca, Ca²⁺ (kalsiyum) seviyelerinin artışı ile oraklaşmış eritrositler arasında bir ilişki olduğunu belirtilmiştir. Kalsiyum iyonlarının artması, orak hücrelerinin patofizyolojik değişikliklerine ve şekil değiştirmesine neden olabilir.²⁸

iv. Hücre membranının oksidatif hasarı ve K kaybı: Eritrositlerin oksidatif hasarı, çeşitli mekanizmaların etkileşimi sonucunda gerçekleşebilir. Özellikle Hb S'nin hızlı okside olması ve denatüre hemoglobin ile ilişkilidir. İşte bu sürecin temel mekanizmaları:²⁸

- Hb S Oksidasyonu: Hb S, oksijen bağlama ve serbest bırakma işlemlerinde normal hemoglobin (Hb A) ile karşılaştırıldığında daha kolay okside olur. Oksidasyon, Hb S moleküllerinin deoksijenasyon sırasında birbirlerine yapışmasına ve polimerleşmesine yol açar. Bu polimerler, eritrositlerin şeklinin bozulmasına neden olan uzun iğne benzeri yapılar oluşturur.

- Denatüre Hemoglobin: Hb S'nin oksidasyonu sonucu oluşan denatüre hemoglobin, eritrosit membranının içinde birikir. Bu denatüre hemoglobin, eritrosit membranı ile etkileşime girer ve membranın yapısını bozar.

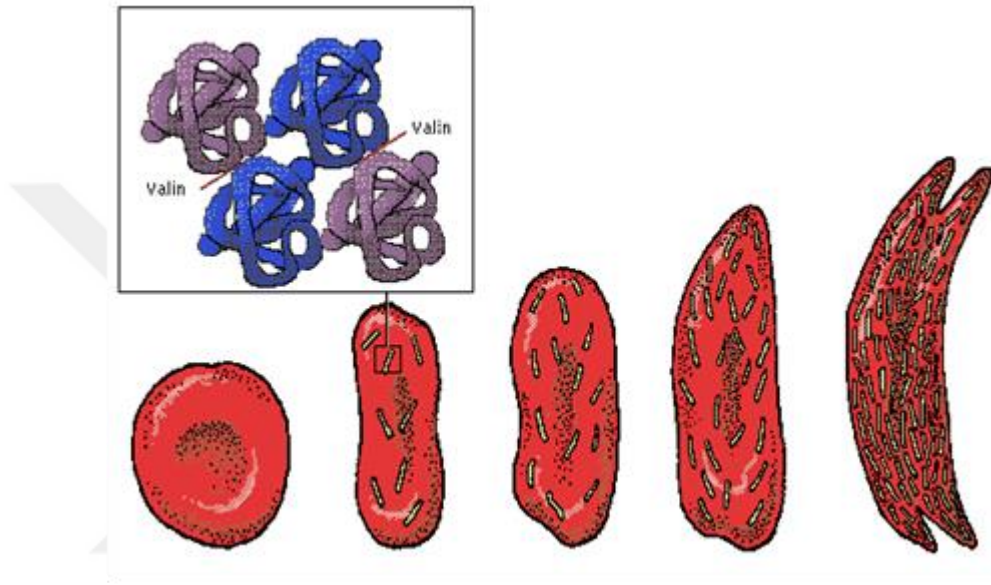
- Membran Kalıntıları: Denatüre hemoglobin, eritrosit membranı ile birleşerek membranın bozulmasına ve dengesizleşmesine neden olur. Bu, eritrositlerin daha hassas hale gelmesine yol açar.

- Ferritin ve Serbest Hem: Eritrositlerin hasar görmesi ve parçalanması sonucu, hücre içi bileşenler dışarıya sızabilir. Bu durumda ferritin ve serbest hemoglobin serbest kalır ve dolaşımda bulunabilir.

- Demir Birikimi: Serbest hemoglobin, demir içerir. Serbest demir de dolaşımda bulunabilir. Serbest demir ile serbest hemoglobin veya diğer bileşenler birleşerek demir birikimine neden olabilir.

- K-Cl Kotransport Aktivasyonu: Eritrositlerin oksidatif hasarı sonucunda K-Cl kotransport sistemi aktive olabilir. Bu, hücre içi sodyum ve su kaybına neden olabilir, bu da eritrositlerin dehidrasyonuna yol açar.

Oraklaşan eritrositler ilk olarak periyodik hareket yeteneğini kaybederler. Deoksijenasyon durumunun uzaması halinde deformasyon artar ve hücreden ince filament yapılar uzanır.²⁵



Şekil 5. Bir kırmızı kan hücresinin oraklaşması ³⁰

Eritrositlerin oraklaşması durumunda hücre içine sodyum (Na^+) girişi ve potasyum (K^+) çıkışı artar. Bu durum, sodyum-potasyum ATPaz pompasının yetersizliği ile ilişkilendirilebilir. Sodyum-potasyum ATPaz (Na^+/K^+ ATPaz), normalde eritrosit membranında bulunan ve hücre içine sodyum iyonlarını pompalayan, aynı zamanda hücre dışına potasyum iyonlarını pompalayan bir enzimdir.²⁹ Bu pompalama işlemi, eritrositlerin iç ve dış sıvıları arasındaki iyon dengesinin korunmasına yardımcı olur. Sick cell anemisinde, mutasyona uğramış hemoglobin (Hb S) molekülleri, eritrositlerin şekil değiştirmesine neden olur ve bu değişiklikler membranın daha sert hale gelmesine yol açar. Bu membran değişiklikleri, sodyum-potasyum ATPaz pompasının normal işlevini bozabilir. Dolayısıyla, sodyum iyonları hücre içine daha fazla girebilirken, potasyum iyonları daha fazla hücre dışına çıkabilir. Bu, iyon dengesizliğine ve hücre içi sodyum birikimine yol açabilir. Ayrıca, adenosin trifosfataz'a (ATPaz) bağımlı kalsiyum (Ca^{2+}) pompasının bozulması da söz konusu

olabilir.²⁸ Bu, hücre içindeki kalsiyum seviyelerinin artmasına neden olur. Yüksek kalsiyum seviyeleri, hücre işlevlerini etkileyebilir ve orak hücre deformasyonuna katkıda bulunabilir. Hücre iskelet proteinlerindeki değişiklikler, eritrosit membranının daha fazla sertleşmesine neden olabilir. Bu sertleşme, orak hücrelerin daha kolay şekil değiştirmesine ve damarların içinde tıkanmalarına yol açabilir. Sonuç olarak, orak hücre anemisi, bir dizi karmaşık mekanizma ile ilişkilidir ve sodyum-potasyum ATPaz pompasının yetersizliği, kalsiyum pompasının bozukluğu ve membran sertleşmesi gibi faktörler bu hastalığın patogenezinde rol oynar.²⁵

Oraklaşmanın tekrarlamasının sonucunda membran hasarı meydana gelir ve bu hasar nedeniyle hücreler normal biçimlerine geri dönemezler, böylece irreversible oraklaşmış hücreler halini alırlar. Hemoglobin F (Hb F), orak hücre anemisi hastalarında, irreversible oraklaşmış eritrositlerde reversible oraklaşmış eritrositlere kıyasla daha az miktarda bulunur. Bu durum, oraklaşmanın meydana gelmesini etkileyen ve “primer oraklaşma” olarak adlandırılan başlangıç sürecini belirleyen faktörlerden biri olarak kabul edilir.²⁸

İrreversible oraklaşmış hücrelerde potasyum kaybı fazladır. Potasyum iyonları hücre dışına çıkarken, su molekülleri de bu iyonlarla birlikte taşınabilir. Bu, hücrenin dehidrasyonuna yol açabilir. Potasyum kaybı sonucu hücrenin iç sıvısı konsantre hale gelir. Bu, hemoglobin (Hb) ve diğer hücresel bileşenlerin hücre içi konsantrasyonunu artırabilir. Hücre içi Hb konsantrasyonundaki artış, oraklaşma eğilimini artırabilir. Oraklaşmış hücrelerdeki oksijen taşıma kapasitesi azalır. Bu, dokuların yeterli oksijen alamamasına ve ağırlı krizlere neden olabilir. Hücre iskelet protein etkileşimlerinde meydana gelen değişiklik de irreversible oraklaşmış hücre oluşumuna neden olur.²⁶ Orak hücre anemisinde mikrofilamentlerin dağılması, hücre iskeletinin bozulmasına ve membran hasarına yol açar. Bu, hücrenin daha sert hale gelmesine ve şekil değiştirmesine katkıda bulunur. Aynı zamanda membran kaybına neden olabilir. Hb S molekülleri, deoksijenasyon sırasında polimerleşme eğilimindedirler. Yani, Hb S molekülleri oksijen taşıdıkları sırada birbirine bağlanarak uzun zincirler veya polimerler oluştururlar. Bu polimerler, eritrositlerin içinde birbirine yapışarak orak şeklinin oluşmasına katkıda bulunur. Oraklaşmış hücrelerin şekli bozulmuş ve daha az esnek hale gelmiştir. Bu, hücrenin volümünün azalmasına neden olur. Orak hücreler normal yuvarlak eritrositlere göre daha kompakt ve daha küçüktür.²⁷ Moleküler polimerizasyon

artışı oraklaşmış hücrelerin normalden daha az oksijen taşımaya neden olur. Polimerler, oksijen taşıma kapasitesini azaltır ve dokuların yeterli oksijen almasını zorlaştırır. OHA'lı hastaların eritrositlerinin %4-44'ü irreversible şekilde orak şeklini almıştır. Bu oran hastaya göre değişir.²⁸

Orak hücrelerin yüzeyinde, endotel hücre adezyon molekülü ve vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM-1) ile etkileşen VLA-4 bulunur. VCAM-1, hipoksi durumunda aktive olurken, nitrik oksit (NO) ile inhibe olur. NO, damarları genişleten bir vazodilatördür. Hipoksi durumunda NO üretimi azalır ve bu, orak hücrelerin vasküler endoteline adhezyonunu artırır. Hastalarda klinik belirtiler, kanın viskozitesinin artmasına bağlıdır.²⁷ Bu artış, membranın sertleşmesi, hemoglobin polimerizasyonu ve hücre içi hemoglobin konsantrasyonunun artması gibi çeşitli faktörlerle ilişkilidir. Orak hücrelerinin damar endoteliuma yapışmasının artması nedeniyle perfüzyon (kanın dokulara ulaşması) bozulur ve endotel hasarı meydana gelir. Orak hücre sendromlarının belirgin bir özelliği, hemolizdir. Eritrositlerin yaklaşık 1/3'ü intravasküler hemolize uğrar. Bu, muhtemelen oksijenasyon ve deoksijenasyon sırasında membran filamentlerinin kaybı sonucu olur. Kalanlar ise eritrofagositoz (eritrositlerin yutulması) ve makrofajlar aracılığıyla hemolize uğrar. Orak hücreler ayrıca makrofajlara yapışabilirler. Eritrositlerin yaklaşık 2/3'ü makrofajlar tarafından dolaşımdan alınır.²⁸

Orak hücre sendromunda, orak hücrelerinin yüzeyinde artan immunoglobulin G (IgG) molekülü bulunur. Vazo-oklusif krizler genellikle enfeksiyonlarla tetiklenir. Ayrıca, OHA'lı hastalarda fibronektin, fibrinojen düzeyleri ve D-dimer seviyeleri artar. Bu değişiklikler, hemolitik anemi, vazo-oklusif krizler ve çoklu organ hasarına neden olur.²⁶

2.5. Genetik

OHA hastasının babasında orak hücrelerinin gösterilmesi, hastalığın genetik temeline işaret etmiştir.³¹ Orak hücre anemisi geni otozomal resesif bir şekilde kalıtılır. Hb S mutasyonu homozigot (Hb SS) veya heterozigot (Hb AS) olabilir. Sağlıklı bireyler Hb AA (normal), Hb AS (taşıyıcı), veya Hb SS (hasta) olabilir. Heterozigot bireylerde, sadece bir ebeveynden Hb S geni alındığında, kırmızı kan hücrelerinde hemoglobin A (Hb A) ve hemoglobin S (Hb S) bulunur. Bu bireylere Hb S taşıyıcısı denir. Homozigot

bireyler, her iki ebeveyninden de β globin zincirini etkileyen mutasyonu alırlar. Bu durumda, bireyler Hb A sentezleyemez ve Orak Hücre Anemisi (OHA) gelişir. Ebeveynleri her ikisi de Hb S taşıyıcısı (Hb AS) olan her çocuğun hastalık riski %25'tir,³² taşıyıcı doğma olasılığı ise %50'dir. Hb SS genotipine sahip bireylerde hastalığın klinik belirtileri görülürken, Hb AS taşıyıcıları normal bir yaşam sürdürürler ve genellikle semptom göstermezler.²⁶

2.6. Klinik Bulgular

Hbs taşıyıcıları (HbA/S) Bu bireyler beta talasemi taşıyıcılarıdır, asemptomatik ve hematolojik olarak normaldirler. Hemogloblin elektroforez sonuçlarına göre HbS <%50, HbA > %50, HbF ve HbA2 normaldir. Ancak HbS ve HbA2 bandlarının elektroforetik olarak birbirine yakın olmalarından dolayı HbA2, %3,5'in üzerinde olabilir.²⁸

Orak hücreli anemi (HbS/S) HbF'deki α -globin zincirinin b-globin zinciriyle değiştirilmesi, HbS seviyelerinin artmasına neden olur ve bu durum orak hücre anemisinin ciddi hemoliz ve hemolitik anemi klinik belirtilerine yol açar.³⁰

Doğduklarında Hb S'li çocuklar anemik değildir, ancak postnatal yaklaşık 4. ayda HbF seviyelerinin düşmesiyle hemolitik anemi gelişimi belirginleşir.³³ Orak hücre anemili hastalarda ortalama hemoglobin düzeyi 6-9 g/dL arasındadır, ancak bu düşük düzey gayet iyi tolere edilir, çünkü Hb S'in oksijene affinitesi azalmıştır.³⁴ Böylece hastalar düşük hemoglobin düzeyine rağmen klasik anemi belirtilerini göstermezler.

Tablo 1. Orak hücreli anemide klinik bulgular

Sistem	Belirtiler
Genel	- Yaşam süresinin kısalması - Büyüme geriliği
Baş ve Boyun	- Konjunktival damar değişiklikleri - Retinal ayrılma ve körlük - Vitroz kanama
Kardiyovasküler Sistem	- Kardiyomegali - Kalp yetmezliği - Sistolik üfürüm - Koroner arter hastalığı olmaksızın akut miyokardiyal infarktlar
Pulmoner Sistem	- Pnömoni - Akut göğüs sendromu
Gastrointestinal Sistem	- Hepatomegali, splenomegali - Hepatit, siroz - Splenik infarkt ve fibrozis - Kolesistit, kolelityazis - Vazo-oklüziv kriz

Tablo 1'in devamı

Kas-İskelet Sistem	- Artrit - Osteomyelit - Osteonekroz (özellikle femur başı)
Ürogenital Sistem	- Pyelonefrit - Hematüri - Böbrek hastalığı - Priapizm, iktidarsızlık
Nörolojik Sistem	- Konvulsiyonlar - Görme rahatsızlıkları - Hemoraji
Dermatolojik Sistem	- Ülserler
Psikolojik	- Kronik ağrı sendromu - Depresyon, duyarsızlık - Uyuşturucu ilaç bağımlılığı
Prenatal	- Gebelikte tekrarlayan düşükler, ölü doğum

Komplikasyonlar

Orak hücre anemisinin klinik belirtileri yaşa göre farklılık gösterebilir. Özetle:

- Süt çocukluk dönemi: Daktilitis ve akut splenik sekestrasyon
- Erken çocukluk dönemi: Akut göğüs sendromu, inme ve aplastik kriz
- Geç çocukluk ve ergenlik dönemi: Ağrılı krizler, femur başı avasküler nekroz, bacak ülserleri, nokturnal enürezis ve priapizm gibi belirtiler görülebilir.

Bu belirtiler, orak hücre anemisinin çeşitli komplikasyonlarına bağlı olarak ortaya çıkabilir.

2.7. Akut Komplikasyonlar

Vaso-oklüzif krizler (VOK)

Oraklaşmış eritrositlerin damarları tıkanması sonucu dokularda infarkt oluşur. Ataklar akut ve ağrılıdır. Hastalığın ilk belirtisi %25'ten fazla hastada ağrıdır. Genellikle uzun kemikler içeren ekstremitelerde derin ağrı şeklinde görülür. 3 yaşından küçük çocuklarda el ve ayak sırtındaki ağrılı ataklar, daktilit olarak adlandırılır. 3 yaşından sonra, hematopoez periferik kemiklerden ziyade kollar, bacaklar, kaburgalar ve sternum gibi merkezi bölgelere kayar. Mezenterik dolaşımdaki mikrovasküler tıkanıklıklar, karaciğer, dalak ve lenf bezlerinin kapsüler gerilimine yol açar ve akut karın tablosuna benzer semptomlar gelişebilir. Ateş, halsizlik ve lökositoz (yüksek lökosit sayısı) genellikle ağrıya eşlik eder. Kriz birkaç saat ile birkaç gün sürebilir.³⁶

Hemolitik Kriz

Hemoliz oranındaki artışa hemolitik kriz denir. Bu durum, hemoglobin ve hematokrit düzeylerinde ani düşüş, bilirubin ve retikülosit değerlerinde artışla karakterizedir. Periferik yaymada polikromazi gözlemlenebilir. Orak hücre anemisi (OHA) ile birlikte görülen glukoz 6 fosfat dehidrogenaz (G6PD) enzim eksikliği de hemolitik krize neden olabilir.³⁹⁻⁴⁰

Aplastik Kriz

Aplastik krizler, lökosit ve trombosit sayısını etkilemez; ancak retikülosit sayısında ve hemoglobin düzeyinde düşüş görülür. Sıklıkla enfeksiyonlarla ilişkilidir. Aplastik krizlerin en önemli nedenlerinden biri parvovirus B19 enfeksiyonudur. Parvovirus B19, eritrosit öncü hücrelerinin farklılaşmasını engeller ve hemolitik anemide geçici eritroid aplaziye yol açar.⁴² 7-10 gün içinde kendiliğinden düzelebilir. Aplaziden çıkış, retikulositozda belirgin artış ve hemoglobin seviyesinde yükselişle birlikte, nötrölizan İgG antikorlarının yükselişi ile karakterizedir. Bu şekilde gelişen humoral immünite, yaşam boyu sürer ve tekrarları önler.

Megaloblastik Kriz

Orak hücre anemili hastalarda kronik hemoliz, folat eksikliğine yol açar ve bu durum eritropoezin durmasına neden olabilir. Alım yetersizliği, vejetaryen beslenme, hızlı büyüme ve gebelik gibi durumlarda megaloblastik kriz riski artar.⁴³

Splenik Sekestrasyon Krizi

Akut splenik sekestrasyon krizi, hematolojik bir acil durumdur ve genellikle 2-3 yaş civarında görülür. Bu krizde hastada aniden derinleşen anemi, retikulositoz, splenomegali ve trombositopeni gözlenir. Hemoglobin değerinde ciddi bir düşüş yaşanır. Bu durum, dalakta vazo-oklüzyon, kırmızı kan hücrelerinin dalakta birikmesi ve total kan hacminin büyük bir kısmının dalakta sekestrasyonu sonucunda hipovolemik şok ve hatta ölüme yol açabilir.⁴⁴ Orak hücre anemisi (OHA) hastalarında en sık beraber görülen durumlar akut göğüs sendromu ve üst solunum yolu enfeksiyonlarıdır. Klinik olarak, ani başlayan halsizlik, solukluk, sol tarafa yerleşen karın ağrısı, karın şişliği, kusma, solunum sıkıntısı ve şok gibi semptomlar görülebilir.⁴⁴ Fizik muayenede

splenomegali, kalp yetmezliği ve şiddetli hipotansiyon mevcuttur.⁴⁵ Bu krizden çıkan hastaların %50'sinde sekestrasyon atağı tekrarlamaktadır. Bu nedenle tekrarı önlemek için ilk akut atak sonrası splenektomi sıklıkla önerilmektedir.⁴⁶

Akut Göğüs Sendromu (AGS)

Orak hücre anemisi (OHA) hastalarında, mortalitenin en önde gelen ve hastaneye yatışının en sık 2. sebebi akut göğüs sendromudur. Klinik belirtiler arasında göğüs ağrısı, ateş, öksürük, solunum sıkıntısı ve hipoksi bulunur. Akciğer grafisinde yeni lezyonlar görülebilir.⁴⁷ Tanı için tüm bulguların birlikte görülmesine gerek yoktur. Akut göğüs sendromu (AGS) 24-48 saat sonra akciğer grafisinde belirgin gerileme gösterebilir. AGS, çocuklarda erişkinlere göre üç kat daha fazla görülür, ancak erişkinlerde daha ciddi bir seyre sahiptir. AGS'nin nedenleri arasında pnömoni, kemik iliğinden yağ embolisi, insitu oraklaşmaya bağlı akciğer enfarktı ve pulmoner emboli bulunabilir. Genellikle enfeksiyon etkenleri olarak klamidya, mikoplazma, respiratuvar sinsityal virus, Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Mycoplasma hominis, parvovirus ve rinovirus gibi mikroorganizmalar rol oynar. AGS, çocuklarda özellikle ilk 2 yaş sonrası en sık ölüm nedenlerinden biridir. Tedavi, intravenöz sefalosporin ve makrolid antibiyotiklerle başlar. Oksijen desteği ve sıvı desteği sağlanır ve SpO2 seviyesi %95'in üzerinde tutulmaya çalışılır. Hemoglobin seviyesi 9 gr/dL'nin altındaysa oksijenasyonu iyileştirmek için 10 ml/kg düşük lökositli ve uygun kan gruplarına uygun eritrosit süspansiyonu verilebilir. Ancak hızla ilerleyen solunum sıkıntısı, pulmoner infiltrasyon, oksijen desteğine rağmen SpO2 seviyesinin %90'ın altında olması ve basit transfüzyona rağmen hemoglobin seviyesinin hızla düşmesi durumunda exchange transfüzyon (tam kan değişimi) yapılabilir.

Santral Sinir Sistemi İle İlgili Olaylar

Orak hücre anemisi (OHA) hastalarında ana serebral veya intraserebral damarlarda tıkanıklık veya subaraknoid kanama sonucu inme gelişebilir. OHA'lı çocuklar ve genç yetişkinlerin %6-17'sinde inme önemli bir komplikasyon olabilir. Hb F düzeyi %8'den daha düşük olan vakalarda risk daha yüksektir. Ayrıca, geçici iskemik atak geçmişi, düşük hemoglobin düzeyleri, yakın tarihli veya sık akut göğüs sendromu atakları geçirenler ve sistolik hipertansiyonu olan bireylerde inme riski artar. İnme

semptomları arasında akut hemiparezi (bir yarımda güçsüzlük), nöbetler, duyu kaybı ve bilinç bozukluğu yer alabilir.⁴⁸ İnme gelişimi için ortalama yaş 6'dır, ancak 2 yaşından itibaren görülebilir. Temel patoloji, büyük serebral damarların stenozu (daralması) sonucu oluşan serebral enfarktüsür. İnme ani gelişen kas güçsüzlüğü, bazen nöbetler ve koma ile kendini gösterebilir ve ciddi morbidite ve mortalite nedeni olabilir. İnme geliştirme riski taşıyan OHA hastalarının yakın takibi ve gerektiğinde önleyici tedavi önemlidir. Primer inme önleme programları ile, çocukların %10 kadarı 16 yaşına kadar inme geliştirebilir. Ancak sekonder inme önleme programları (kronik transfüzyon veya kök hücre nakli gibi) uygulanmazsa, büyük bir kısmı, özellikle ilk 3 yıl içinde %50-90 oranında tekrarlayan inme riski taşır.

Primer ve sekonder inme önlem programı: iki yaştan itibaren 16 yaşa kadar orak hücreli anemi (S/S) veya şiddetli talasemi olguları, yılda bir kez transkraniyal doppler ultrasonografi (TCD) ile izlenirler. TCD ile orta serebral arter velositesi >200 cm/saniye olan olgular, HbS <%30 olarak sürdürölmek üzere düzenli ve yaşam boyu transfüzyon programına alınırlar. İnme geliştiren olgular aylık basit transfüzyon veya Exchange transfüzyon programına alınırlar.

2.8. Kronik Sorunlar

Büyüme ve Gelişme

Hastalarda iki yaşına gelmeden gelişme geriliğı belirginleşebilir. Menarş, sağlıklı popülasyondan ortalama 2-3 yıl sonra görülebilir ve bu durum puberte gecikmesine yol açabilir. Genellikle, hastalar boy hedeflerine ulaşsa da ağırlıkta geri kalma sıkça görülür. Bu durum muhtemelen hızlı eritrosit dönüşümünden kaynaklanan artmış enerji ihtiyacı ile ilişkilendirilebilir.⁴⁹

Kemik ve Eklem Hastalıkları

Orak hücre krizi sırasında sıkça kemik hassasiyeti görülür. Muayene genellikle bulgu vermez, ancak kızarıklık, ısı artışı ve şişlik gibi belirtiler varsa enfeksiyonlar (sellülit veya osteomyelit) düşünölmelidir. Hareket kısıtlaması ve kalçada ağrı femur başı nekrozunu işaret edebilir. Kemik nekrozu, osteomyelit benzeri belirtilerle kendini gösterebilir ve vertebralara bası kırıklarına yol açabilir. Orak hücre hastalığının karakteristik özelliklerinden biri, vertebra grafisinde görölen balık ağzı anomalisi ile

tanımlanır⁵⁰. Ayrıca, osteomiyelitin ciddi bir komplikasyonu olan artralji, eklem şişliği ve efüzyon gibi belirtiler de ortaya çıkabilir.⁵¹

Kardiyovasküler Sistem

Kronik anemiye bağlı olarak artmış kardiyak debi oluştuğunda, hastalarda anormal kardiyak bulgular görülebilir. Fizik muayenede en yaygın bulgular, sistolik ejeksiyon üfürümü, diastolik üfürüm ve suprasternal çentik bölgesinde trildir. EKG’de uzun QT sendromu saptanabilirken, ekokardiyografide (EKO) sol ve sağ ventrikül dilatasyonu görülebilir.²⁶ Orak hücre anemili çocuklarda önemli bir kardiyak komplikasyon pulmoner hipertansiyonun prevalansı yaklaşık %30’dur.⁵² Bu durumun patogenezi, artmış hemoliz ve nitrik oksit (NO) biyoyararlanımının azalmasıyla ilişkilendirilir. Tanı, pulmoner arter sistolik basıncının >25 mmHg ve triküspit regürjitant jet akımının (TRV) >2,5 m/sn olduğu durumlarda konur. Ayrıca sık transfüzyonlarla ilişkili olarak miyokardda demir birikimine bağlı dilate kardiyomiyopati gelişebilir.⁵³

Karaciğer ve Safra Kesesi

Hastalarda karaciğer ve safra sorunlarının temeli iskemi, kronik hemoliz ve tedavi komplikasyonlarına dayanır. Bu durumlar safra kesesi taşları, kolesistit/koledokolitiazis, intrahepatik kolestaz ve transfüzyonlara bağlı karaciğerde aşırı demir yüklenmesine yol açabilir.⁵⁴

Akut hepatomegalinin görülmesi sekestrasyon veya portal ven trombozunu düşündürür.⁵⁵

Retinopati

Orak hücre anemisinin göz bulguları iris atrofisi, virgül şeklinde konjonktival damarlar ve ön segment iskemisini içerir. Proliferatif orak retinopatisi görme kaybının en yaygın nedenlerinden biridir. Erken teşhis ve tedavi son derece önemlidir.⁵⁴

Bacak Ülserleri

Erişkinlerde daha yaygın görülür, 10 yaşından önce nadirdir. Homozigot erkeklerde daha sık ortaya çıkar. Ülserlerin en sık görüldüğü bölgeler medial ve lateral

malleollerdir ve genellikle her iki tarafta görülür.³⁶ Atakların artmasına bağlı oluşan bu ülserlerin iyileşmesi haftalar alabilmektedir.⁵⁶

Genitoüriner Sistem

Böbrekte eritrositlerde oraklaşma, renal medullanın asidik, hipoksemik ve hiperozmolar ortamında daha fazla görülür. İlk belirti hipostenüri olabilir.⁵⁷ Renal papillanın tıkanması sonucunda böbreklerin idrar konsantrasyon yeteneği bozulur. Bu durum taşıyıcılarda da görülebilir ve hematüriye neden olabilir. Ayrıca, tübüler disfonksiyon, interstisyel nefrit, atrofi, papiller nekroz, nefrotik sendrom, piyelonefrit gibi komplikasyonlar da ortaya çıkabilir.⁵⁸ Orak hücre anemi hastalarında penis kan akımının azalmasına bağlı olarak iskemik priapizm gelişebilir. Bu durum ağrı ve hassasiyetle birlikte ortaya çıkar, genellikle uyku sırasında gerçekleşir ve uzun vadede empotansa yol açabilir.⁵⁹

2.9. Tanı

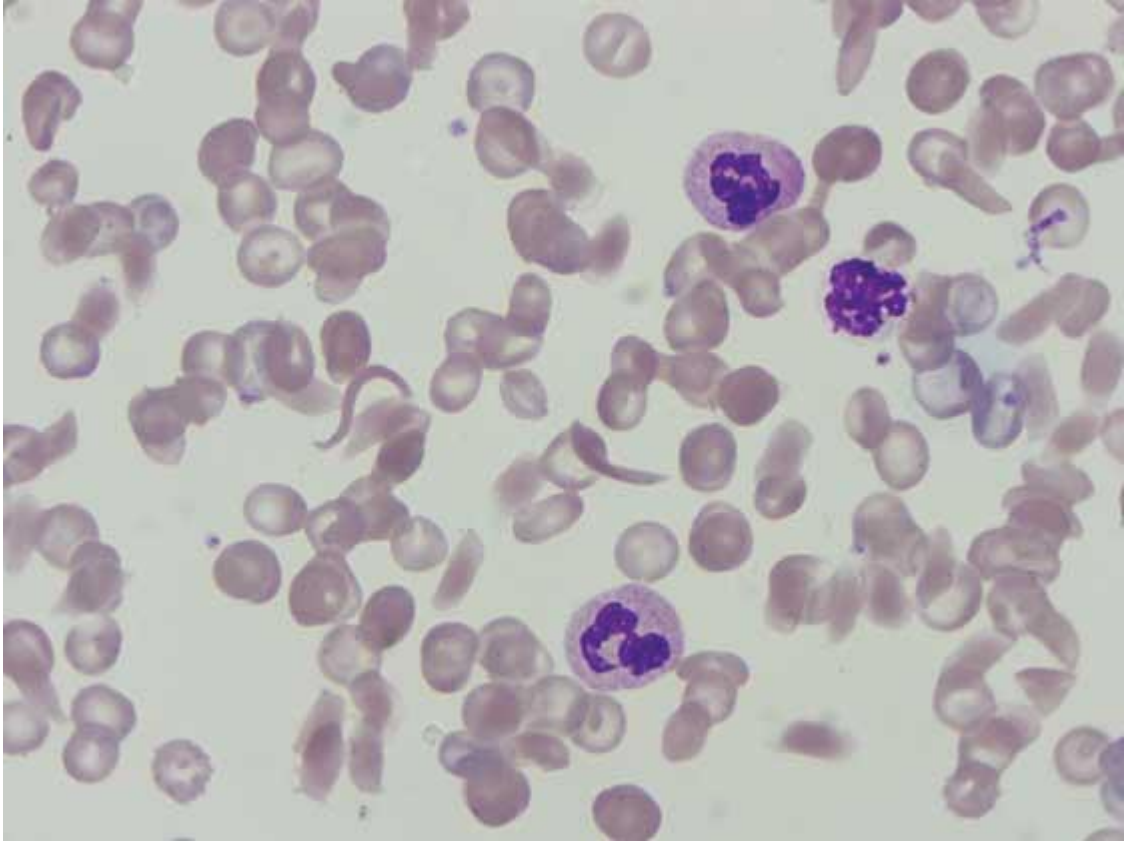
Orak hücre anemisi (OHA) tanısı, Hemoglobin elektroforezi, oraklaşma testi ve aile taraması ile konulabilir. Oraklaşma testi, OHA ile orak hücre taşıyıcılığını ayırmada yetersiz olabilir. Bu durumda, yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) kullanarak hızlı ve doğru bir tanı koyabilirsiniz. Mutasyonun saptanması ve doğum öncesi tanı için polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi kullanılır. Ebeveynlerden her ikisi de Hb S taşıyıcısıysa, hasta OHA olarak kabul edilir. Bir ebeveyn Hb S taşıyıcı, diğeri β talasemi taşıyıcısıysa, hasta S β talasemi olarak değerlendirilir. Tanı genellikle çocukluk çağında konulur. Özellikle çift heterozigot (Hb S/ β , Hb S/C vb.) durumunda olan hastaların puberte başlayana kadar belirti göstermeyebileceği unutulmamalıdır.⁶⁰

Hastalarda Hb düzeyleri genellikle 5-11 g/dl arasındadır. Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC) ve ortalama eritrosit volümü (MCV) düzeyi normaldir; ancak eritrosit dağılım genişliği (RDW) düzeyi artmıştır. Sonuç olarak, hastalarda normokrom normositer bir anemi görülür.^{24,61}

Periferik yaymada oraklaşmış eritrositler, hedef hücreler, polikromazi (retikülositozu gösterir), Howell-Jolly cisimcikleri(hiposplenizmi gösterir) görülebilir (Şekil 6). S β talasemide ise bunlara ek olarak hipokromi ve mikrositoz bulunmaktadır.

Enfeksiyon olmadan sola kayma ve lökositoz saptanabilir. Trombositoz Hb SS hastalarında ve 18 yaş altında yaygındır. İmmünoglobulin düzeyleri sıklıkla artmıştır.²⁵ Ayrıca kemik iliğinde eritroid hiperplazi görülebilir.

Plazma E vitamin ve çinko düzeyleri düşüktür.⁶² Serum ferritin düzeyleri hayatın ilk yıllarında normal sınırlardadır, ancak yaşla beraber yükselme eğilimindedir. Kronik transfüzyon tedavisi alan hastalarda yüksek ferritin düzeyleri ve demir yükünde artış görülebilir, ancak demir yüklenmesi talasemideki kadar sık değildir.⁶³



Şekil 6. OHA'de periferik yayma örneği

2.10. Tedavi

Orak hücre anemisi (OHA) tedavisi çeşitli yöntemleri içerebilir:

- Enfeksiyonların tedavisi: OHA hastaları enfeksiyonlara karşı daha duyarlıdır, bu nedenle enfeksiyonların erken tanınması ve tedavisi önemlidir.
- Transfüzyon tedavileri: İhtiyaç halinde düzenli kan transfüzyonları, anemi ve vaso-oklüzyon krizlerinin kontrolünde kullanılır.

- Kriz ve komplikasyonların tedavisi: Akut ağrılı krizler veya diğer komplikasyonlar için uygun ilaçlar ve destekleyici tedavi kullanılır.
- Hemoglobin F yapımını artıran ajanlar: Hemoglobin F (fetal hemoglobin) yapımını artıran ilaçlar kullanılarak HbS seviyeleri düşürülebilir.
- Şelasyon tedavisi: Demir birikimini önlemek için demir şelasyon tedavileri kullanılabilir, özellikle kronik transfüzyon alan hastalarda.
- Kök hücre transplantasyonu: Ciddi OHA vakalarında kök hücre transplantasyonu düşünülebilir. Bu yöntem, sağlıklı kemik iliği hücrelerini nakletmeyi içerir ve tedavi edici bir seçenek olabilir.

Tedavi yaklaşımı hastanın durumuna, semptomlarına ve komplikasyonlarına göre belirlenir.

Enfeksiyonların tedavisi

Hastaneye en sık başvuru nedenlerinden biri ateş ve enfeksiyonlar olduğu için ateşi olan her OHA'lı hasta enfeksiyon açısından ayrıntılı bir değerlendirmeye tabi tutulmalı ve enfeksiyon varlığı dışlanana kadar parenteral geniş spektrumlu 3. kuşak sefalosporinlerle (örneğin seftriakson) tedavi edilmelidir.

Her OHA hastasına tanı konulduktan sonra penisilin profilaksisi başlanmalı ve pnömokok ve H. influenzae aşılarının yapılması önerilmelidir. Protein konjüge pnömokok aşısı, sağlıklı çocuklarda olduğu gibi OHA'lı hastalara 2, 4, 6 ve 12-15. aylarda önerilir ve bebek 24 aylık olduğunda tek doz 23 valanlı pnömokok aşısı yapılmalıdır. Ayrıca, her 3-5 yılda bir bu aşının tekrarı önerilir.⁶⁵

Ateşi olan OHA hastalarında hastanede yatış endikasyonları:

Orak hücre anemisi (OHA) hastalarında enfeksiyon belirtileri veya yüksek ateşi olan hastaların daha dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi gerekebilir:

- 3 yaş altında ve ateşi 38.6°C üzerinde olan tüm OHA'lı hastalar
- Ateşi 40°C üzerinde olan tüm OHA'lı hastalar
- Septik görünüm
- Peteşi ve purpura varlığı
- Hipotansiyon (düşük kan basıncı)
- Santral venöz kateter varlığı
- Geçirilmiş streptokokus pnömoniye bağlı bakteriyemi öyküsü

Bu tür hastalar, enfeksiyonun erken teşhisi ve uygun tedavisi için yakından takip edilmelidir.

Aşağıdaki akut komplikasyonların varlığına bağlı belirtilerin olması;

- Pulmoner komplikasyonlar
- Aplastik kriz
- Sekestrasyon krizi
- İnme ya da diğer nörolojik bozukluklar
- Priapizm
- -Beyaz küre sayısının $30 \times 10^9/l$ üzerinde ya da $5 \times 10^9/l$ altında olması
- -Trombosit sayısının $150 \times 10^9/l$ altında olması
- -Daha önceki Hb düzeyine göre düşüklük

Transfüzyon tedavileri

Hastalığa bağlı gelişen komplikasyonların hem tedavisi hem de önlenmesi için kullanılan tedavi yöntemlerinden biridir.

Transfüzyon tedavisi; basit transfüzyon, kronik basit transfüzyon, kısmi veya tam kan değişimi şeklinde yapılabilir. Genellikle hastalarda hemoglobin düzeyi 7 g/dl 'in altına düşmedikçe transfüzyon yapılmamalıdır ve hiperviskoziteyi önlemek için de hemoglobin düzeyinin 10 g/dl üzerine çıkarılmaması önerilir.⁶¹

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

Orak hücre taşıyıcısı olmayan donörden alınmış, filtrelenmiş ve en fazla 5 günlük olan ürünler kullanılmalı ve mümkün olduğu kadar C, c, E, e, Kell ve Kidd (JkA, JkB) antijenleri uygun olan ürünler seçilmelidir.

OHA'lı hastalardaki transfüzyon önerileri.⁶¹

Basit transfüzyon, semptomatik anemi, akut nörolojik belirtiler, akut göğüs sendromu, akut çoklu organ yetmezliği, cerrahi öncesi, akut splenik veya hepatik sekestrasyon, sepsis ve menenjit gibi durumlarda.

Kronik basit transfüzyon, inme önlenmesi, tekrarlayan akut göğüs sendromu, böbrek yetmezliği ve anemisi olan ve eritropoetin tedavisine cevap vermeyen hastalar, pulmoner hipertansiyon ve kronik hipoksi, kronik kalp yetersizliği gibi durumlarda.

Kan değişimi: Akut nörolojik bulgu, ağır AGS, Akut  oklu organ yetersizliği, cerrahi öncesi, hipervolemi ve hipervizkoziteden kaçınmak, demir birikimini azaltmak.

Tartışmalı durumlar: Kontrast nadde kullanımından önce, ciddi göz komplikasyonları, tekrarlayan veya akut priapizm, iyileşmeyen bacak ülserleri.

Kriz ve komplikasyonların tedavisi

Akut göğüs sendromu tedavisi:

Akut göğüs sendromu (AGS) olan hastaların yönetimi aşağıdaki adımları içerebilir:

- Bütün AGS olan hastalar hastanede yatırılarak izlenmelidir.
- İntravenöz hidrasyon: Hidrasyon sağlanmalıdır.
- Analjezikler ile hastanın ağrısı azaltılmalıdır.
- Oksijen satürasyonunu %94' n üzerinde tutacak şekilde oksijen verilmelidir.
- Geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlanmalıdır (sefalosporinler ve makrolidler gibi).
- Hipoksi, ağır anemi ve solunum sıkıntısı artan hastalarda transfüzyon d ş n lmelidir.⁶¹

Ağrılı krizlerin tedavisi:

Ağrılı krizlerle başa çıkmak için öncelikle tetikleyici faktörlerden (soğuk, dehidratasyon, enfeksiyon, asidoz, düşük oksijen, aşırı egzersiz, psikolojik ve fiziksel stres) kaçınmalı ve hasta eğitimi sağlanmalıdır. Eğer ağrılar kontrol altına alınabilir ve oral sıvı alımı yeterliyse, komplikasyonsuz ağrılı krizler evde tedavi edilebilir. Ancak ağrılar parenteral tedavi gerektiriyorsa veya hasta ağızdan sıvı alamıyorsa ve/veya komplikasyonlar mevcutsa, hastanın hastaneye yatırılarak izlenmesi gerekebilir.

Tüm hastalara yatak istirahatı  nerilmeli.

Sıvı alımı; ağızdan yeteri kadar sıvı alamayan hastalara 5-10 ml/kg, 1 saatte olacak şekilde sıvı yüklemesi yapılıp daha sonra günlük idame sıvısının 1-1.5 katı kadar sıvı 23 saatte verilmelidir.⁶⁶

O2 kullanımı

Kan transfüzyonu veya kan değişimi; diğer tedavi yöntemlerine cevap alınamıyorsa ve özellikle sık tekrarlayan ağrılı krizlerde düşünülebilir.⁶¹

Ağrı tedavisi:

Hafif ağrı: Non-narkotik ilaçlar ve yardımcı tedaviler.

Orta şiddetli ağrı: Zayıf narkotik veya düşük doz kuvvetli narkotik ilaçlar±non-narkotik ilaçlar ve yardımcı tedaviler.

Şiddetli ağrı: Kuvvetli narkotik ilaçlar, non-narkotik ilaçlar ve yardımcı tedaviler (trankilizanlar, laksatifler, antihistaminikler, antiemetikler ve psikoterapi dahil).

Tablo 2. Narkotik dışı analjezikler

İlaç	Dozaj	Uygulama Sıklığı	Maksimum Günlük Doz
Aspirin	10 mg/kg her 4 saatte bir	Oral (PO)	Belirtilen dozaj
Asetaminofen	10-15 mg/kg her 4 saatte bir	Oral (PO)	40 mg/kg/gün
İbuprofen	5-10 mg/kg her 6-8 saatte bir	Oral (PO)	40 mg/kg/gün
Naproksen	5 mg/kg her 12 saatte bir	Oral (PO)	1 g/gün
İndometazin	1-3 mg/kg/gün, 3-4 dozda bölünmüş	Oral (PO)	Belirtilen dozaj

Tablo 3. Zayıf narkotik analjezikler⁶¹

İlaç	Dozaj	Uygulama Sıklığı	Maksimum Günlük Doz
Kodein	0,5-1 mg/kg her 4 saatte bir	Oral (PO)	60 mg'u aşmayın
Oksikodon	0,05-0,15 mg/kg her 4 saatte bir	Oral (PO)	Belirtilen dozaj
Tramadol	50 kg'den az: 50-100 mg, 3 saat sonra tekrarlanır; 50 kg ve üstü: 1-2 mg/kg İV infüzyon	Oral (PO) veya İntravenöz (İV)	Belirtilen dozaj

- **Morfin:** intravenöz bolus, intravenöz infüzyon, intramuskuler, subkutan, peroral kullanılabilir.

Tablo 4. Kuvvetli narkotik analjezikler⁶¹

Uygulama Yöntemi	Dozaj	Uygulama Sıklığı
İntravenöz (IV) Bolus	0,1-0,15 mg/kg her 3 saatte bir	En yüksek doz: 7,5-10 mg
İntravenöz (IV) Devamlı İnfüzyon	Başlangıç: 0,04 mg/kg/saat, her 8 saatte bir 0,02 mg/kg artırılarak en fazla 0,1 mg/kg	
İdame Tedavisi	0,05 mg/kg her 3-4 saatte bir	-
Hasta Kontrollü Analjezi (PCA)	Bazal infüzyon: 0,01-0,04 mg/kg/saat	Bolus doz: 0,01-0,04 mg/kg, Kilitli kalma süresi: 6-10 dakika

Splenik sekestrasyon tedavisi:

Basit transfüzyon yapılarak hastanın volüm açığı kapatılmalı ve dokulara oksijen gidişi artırılmalıdır.

Tekrarlayan vakalarda splenektomi düşünülebilir.⁶¹

Priapizm tedavisi;

- Analjezik kullanımı,
- Ilık pansuman ve sıvı tedavisi,
- Dört saatten uzun süren priapizm durumlarında intrakavernozal aspirasyon ve α agonistlerin verilmesi,
- Devam eden vakalarda basit transfüzyon ya da kan değişimi düşünülebilir.
- 12-24 saatten uzun süren ergenlik sonrası priapizm durumlarında şant operasyonu düşünülebilir.⁶¹

Hemoglobin F yapımını artıran ilaçlar

Hemoglobin F yapımını artıran klinikte tek ilaç hidroksiüredir. Başlangıç dozu 10-15 mg/kg/gündür, üç ayda bir 5 mg/kg/günlük artışlarla maksimum doza kadar (35 mg/kg/gün) çıkılabilir.⁶¹

Hidroksiürenin en önemli yan etkisi kemik iliği baskılanmasıdır ve yakın kan sayımı ile takip edilmelidir. Tedaviden 4-12 hafta sonra Hemoglobin F düzeyinde %5-15 ve Hemoglobin düzeyinde 1 g/dL artış beklenir.⁶¹

İki yaş üzerindeki Hb SS ve Hb S β olan hastalarda hidroksiüre başlanması önerilen ya da hastaya göre karar verilmesi gereken durumlar aşağıdaki şekilde özetlenmiştir;⁶¹

Hidroksiüre başlanması önerilen durumlar şunlar olabilir: Daktilit ve ağrılı krizler, AGS, düşük hemoglobin ve Hb F düzeyleri, yüksek beyaz kan hücresi ve laktat dehidrogenaz düzeyleri, anormal transkraniyal ultrason sonuçları.

Hastaya özgü kararlar verilmesi gereken durumlar şunlar olabilir: Anormal beyin manyetik rezonans (MRG) sonuçları (sessiz enfarkt), nörokognitif fonksiyonlarda bozukluk, büyüme ve gelişme geriliği.

OHA'lı hastalarda şelasyon tedavisi

Orak hücre anemisi (OHA) hastalarında şelasyon tedavisi, hastanın düzenli transfüzyonlarının birinci yılını doldurduğu zaman veya 12-15 transfüzyon sonrasında, serum ferritin düzeyi 1000 ng/ml'ye ulaştığında başlatılmalıdır.⁶¹

OHA'lı hastalarda kök hücre transplantasyonu

Henüz OHA'lı hastalarda kök hücre transplantasyonu için oluşturulmuş bir kılavuz yoktur. Ancak aşağıdaki komplikasyonların varlığında kök hücre transplantasyonu önerilebilir;⁶¹

- İnme veya 24 saatten uzun süren nörolojik belirtiler
- Anormal beyin MR ve anjiyografisi ile birlikte nöropsikolojik fonksiyon bozukluğu
- Tekrarlayan akut göğüs sendromu (AGS) atakları
- Evre I veya II orak hücre akciğeri hastalığı
- Tekrarlayan damar tıkalıcı krizler veya tekrarlayan priapizm
- Orak hücre nefropatisi (Glomerüler filtrasyon hızı %30-50)⁶¹

Orak Hücre Anemili Hastalarda Cerrahiye Hazırlık

- Operasyon öncesi ve sonrasında oraklaşmayı artırıcı faktörlerden (hipoksi, hipotermi, dehidratasyon, vb.) kaçınılmalıdır.
- Tüm OHA hastalarına cerrahi öncesi Hemogloblin (Hb) düzeyini 10 g/dL'nin üstüne çıkaracak ve Hemogloblin S (Hb S) düzeyini %30'un altına düşürecek şekilde basit transfüzyon veya kan değişimi önerilir.⁶¹

Orak Hücre Anemisi önlenmesi için aşağıdaki önlemler alınabilir:

- Toplumda bilinçlendirici eğitimler düzenlenmeli.
- Tarama programları geliştirilmeli.
- Genetik danışmanlık hizmetleri sunulmalı.
- Risk taşıyan ailelere preimplantasyon genetik tanı seçeneği sunulmalı.
- Hamilelik sırasında prenatal tanı yöntemleri kullanılmalı.

Demir metabolizması⁶²⁻⁷⁰

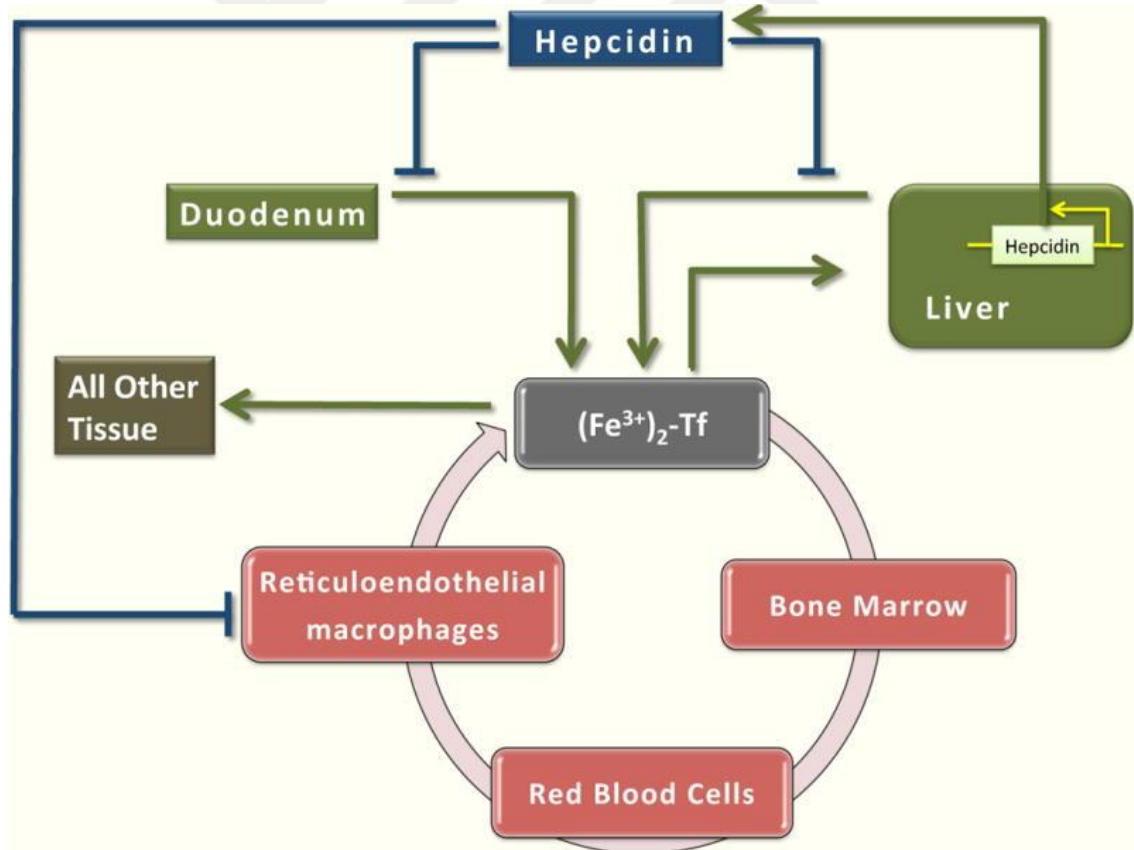
Demir yaşamsal öneme sahip olan pek çok canlı için esansiyel bir elementtir. Özellikleri oksijen taşınması, RNA, DNA ve protein sentezinde elektron alıp verme ve enerji yapımı. Taşınması ve depolanması sırasında hücrelerde ve vücut sıvılarında daima iki oksidasyon durumu olan ferrik (Fe^{3+}) ve ferröz (Fe^{2+}) şeklinde bulunur. Bu redoks aktivitesi ve elektron değişimi sayesinde bir taraftan faydalıyken, diğer

taftanda demir fazlalığı sonucunda oluşan serbest demir, prooksidan olması sonucunda serbest oksijen radikallerinin oluşmasına yol açar. Yeteri kadar detoksifiye edilemeyen Serbest oksijen radikalleri yeteri kadar deoksifiye edilmemesi nedeniyle hücresel elemanlar için ileri derecede zararlı ve toksiktir. Bu nedenle demir ferritinde depolanarak ve transferinle taşınarak organizmada serbest bırakılmaz.

Vücutta bulunan demirin:

- % 60-70'i eritrositlerde ve hemoglobinde
- % 10'u miyoglobin ve sitokromlarda ve diğer demir içeren enzimlerdedir.
- Kalan %20-30'u başlıca karaciğer ve retiküloendotelial sistem makrofajlarında depolanır.

Kanamalar dışında ve az miktarda gastrointestinal sistemden dökülen epitel hücreleriyle organizmadan demir kaybı olmaz. Demirin sistemik dengesi tamamen emilim kontrolü ile sağlanır.



Şekil 7. Demir metabolizması

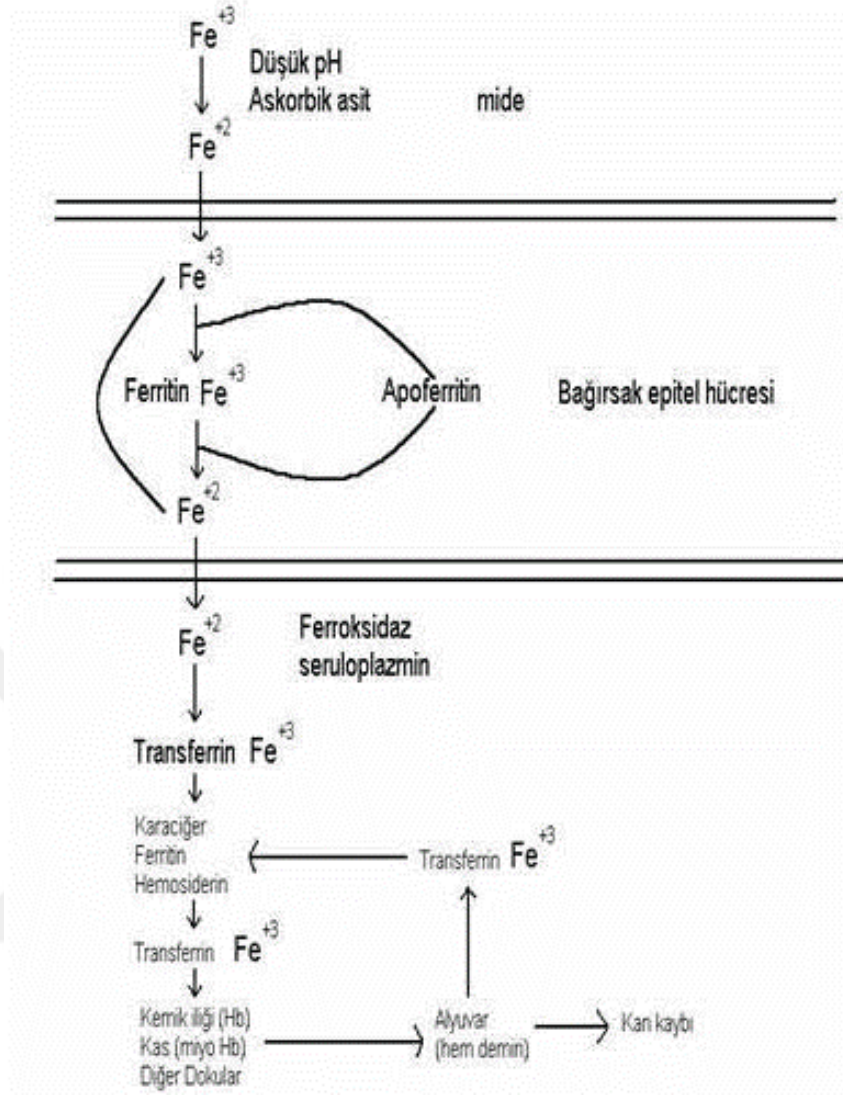
Sistemik Demir Homeostazisi

İnorganik, hem içermeyen demir duodenal enterositler tarafından emilir. Demir, plazmada transferrine (Tf) bağlı olarak dolaşır. Demirin başlıca tüketicisi eritroid kemik iliğidir ve bu demirin çoğu, ağırlıklı olarak dalak makrofajları olmak üzere doku makrofajları tarafından içsel geri dönüşümden elde edilir. Karaciğer demirin başlıca depolandığı yerdir. Karaciğere giren demir, ferritinde depolanır ve vücut ihtiyaç duyduğunda harekete geçirilebilir. Demirin bir kısmı diğer dokularda bulunur. Hepsidin, duodenal enterositlerden, makrofajlardan ve hepatositlerden demir salınımını inhibe ederek sistemik demir homeostazisini düzenler.

Demir emilimi

Diyetle alınan demir iki şekilde bulunur: birincisi, hemoglobin ve miyoglobinden kaynaklanan organik demir; ikincisi, et dışı kaynaklardan alınan inorganik demir. Et yemekle alınan hem demiri ve et dışı kaynaklardan alınan inorganik demirin emilim yolları birbirinden tamamen farklıdır.

Hem demiri, etle beslenenlerde vücut depo demirini sağlamada önemli bir rol oynar. Ağızdan alınan hemin yarısı organizmaya girebilir. İnorganik demirin aksine, hem demiri için düşük pH ve emilimi kolaylaştıran faktörlere ihtiyaç yoktur. Hem demiri ferröz (Fe^{2+}) formdadır ve emilimi, demir eksikliği durumunda 2-3 kat artabilir. Özel bir taşıyıcı olan “Hem taşıyıcı protein 1” sayesinde duodenal enterositten plazmaya geçer ve inorganik demirle benzer bir yol izler.



Şekil 8. Demir Emilimi

Hem dışı (inorganik) demirin Emilimi: inorganik demirin Emilimi, gastrointestinal sistemden duodenal villusta bulunan enterositler tarafından düzenlenir. İnorganik demirin, lümen içindeki düşük pH'ye ihtiyacı vardır, bu nedenle mide asiditesi Emilimi kolaylaştırır. İlk Emilim adımı, ferritin şeklinde depolanmış olan ferrik (Fe^{3+}) demiri, askorbat bağımlı duodenal sitokrom b (DCytb) tarafından ferröz (Fe^{2+}) forma redükte edilmesini içerir. Divalan metal transportörü 1 (DMT1), inorganik demiri duodenal enterositlere taşır ve hücre içine alır. DCytb ve DMT1 sentezi, demir eksikliği durumunda artar. Enterositlerde depolanmış demir bir kısmı ferritin şeklinde depolanır ve duodenal eksfoliasyon ile atılır. Organizmanın ihtiyacı olduğunda, emilmiş olan demir, enterositlerin bazolateral yüzeyine taşınır ve oradan ferroportin ile plazmadaki

transferine yüklenir. Ferroportin ile dışarı verilmeden önce demir, hefastin ve seruloplazmin homoloğu ile Fe^{3+} haline okside edilir. Plazmada bakıra bağlı ferrioksidaz olan seruloplazmin, demiri Fe^{3+} forma okside eder. Transferin, demiri hücrelere taşır. Bu demir transferin reseptörleri tarafından hücre içine alınır. Hepatositler, portal dolaşımdan aldıkları demiri depolarlar ve ihtiyaç olduğunda tekrar dolaşıma verirler. Bu işlem ferroportin aracılığıyla gerçekleşir. Tüm hücreler, plazmadan transferrin aracılığıyla demiri alırlar. Transferin reseptörleri demiri hücre içine taşır. Serumda bulunan transferrin reseptörünün ekstraselüler parçası, serumda bulunur. Serum transferrin reseptör (sTfR) düzeyi, organizmanın demire olan ihtiyacını gösterir ve eritropoetik aktivite düzeyini tahmin etmek için kullanılabilir.

Organizmada Demir Dengesi Hücre içi demir dengesi: Demirin hücresel düzeydeki moleküler kontrolü, demirin taşınması, depolanması ve kullanılması ile ilgili ana proteinlerin sentezi posttranskripsiyonel düzeyde düzenlenir. Bu düzenleme, hücre içi demiri algılayan “iron regulatory protein” (IRP) olarak adlandırılan hücresel demir sensör proteinleri ve “iron responsive element” (IRE) adı verilen 30 nükleotitlik bölgeler arasındaki ilişkiye dayanır. Ferritin, ferroportin ve delta-aminolevulinik asit sentezazdaki (eALA-S) IRE motifleri, bu proteinlerin mRNA’larının 5’ non-kodlayan bölgesinde bulunur. Transferin reseptör 1 ve DMT1 gibi demir taşıma proteinlerinin IRE bölgeleri ise mRNA’larının 3’ bölgesinde yer alır. Bu iki farklı bağlanma yeri, proteinlerin düzenlenmesinde farklı etkilere neden olur.

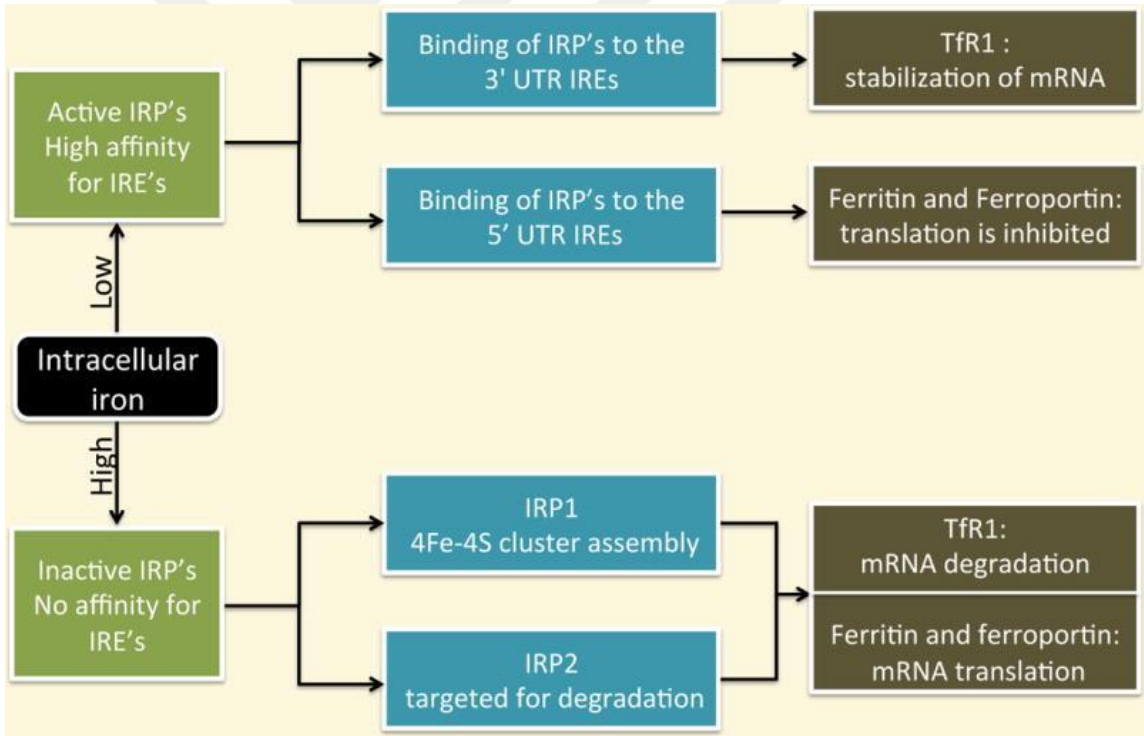
Hücre içinde demir eksikliği olduğunda IRP’ler ve IRE’ler arasında bağlantı oluşur. Bu bağlantı, transferin reseptörünün (TfR) ve DMT1’in yıkımını azaltarak translasyonunu artırırken, ferritin, ferroportin ve eALA-S’ın sentezini durdurur. Hücre dışındaki demir konsantrasyonu normal sınırlarda olduğunda, hücresel demir dengesi IRP/IRE sistemi ile düzenlenen proteinlerle kontrol edilir. Bu sistem, stoplazmik demir miktarına bağlı olarak demir alımını veya depolamayı düzenler. Hücresel demir fazlalığı durumunda IRP’ler, yapısal olarak değişir ve IRE’lere bağlanamazlar. Bu durum TfR mRNA’nın stabilitesini bozar, mRNA’nın yıkımını artırır ve bu nedenle hücre demir alımı durur. Aynı zamanda ferritin sentezi artar ve hücre içinde bulunan demir depolanır. IRP’lerin iki farklı moleküler formu vardır, IRP1 ve IRP2, ve her ikisi de IRE’lere yüksek bağlanma affinitesine sahiptir. Organizmanın sistemik demir dengesi, intestinal demir emilimini düzenleyen IRP/IRE sistemi ve organizma düzeyinde çalışan

Hepsidin regülasyonunda kilit oyuncuların tanımlanmasında kaydedilen önemli ilerlemeye rağmen, hepsidin sinyallemede yer alan kritik bileşenlerin ve bunların fonksiyonel ilişkilerinin tanımlanması henüz tamamlanmamıştır.



Hepsidin'in transkripsiyonel düzenlenmesi

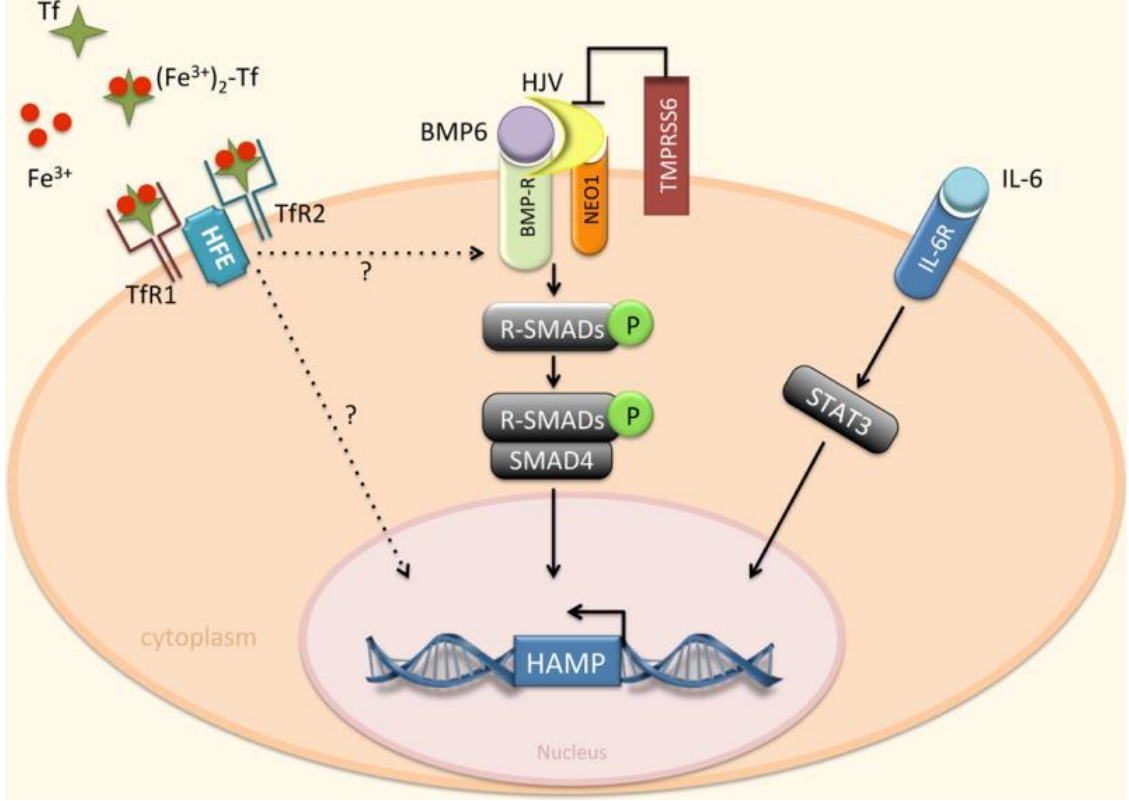
Hepsidin BMP/SMAD ve IL-6/STAT3 yollarıyla düzenlenmesi. Hepsidin karaciğerde ekspresyonu esas olarak BMP ailesinin, özellikle de BMP6'nın aracılık ettiği transkripsiyon mekanizmalarından etkilenir. BMP, yardımcı reseptör HJV ile birlikte reseptörüne (BMPR) bağlanır. Bu etkileşim, ortak aracı SMAD4 ile etkileşime giren, hepsidin promoterindeki spesifik dizilere bağlanan ve hepsidin geni (HAMP) transkripsiyonunu tetikleyen R-SMAD proteinlerinin fosforilasyonunu indükler. NEO1, HJV ile etkileşime girerek BMP sinyalini artırabilir. TMPRSS6, HJV'yi parçalayarak hepsidin'i negatif olarak düzenler. Hepsidin ekspresyonu ayrıca STAT3'ün aktivasyonu yoluyla IL-6 tarafından indüklenir. STAT3, HAMP promotöründeki spesifik dizilere bağlanır. Tfr2 ve HFE ayrıca tam olarak tanımlanamayan mekanizmalar yoluyla hepsidin aktivasyonunda rol oynar.



Şekil 10. Hepsidin'in transkripsiyonel düzenlenmesi

Hücre içi demir seviyeleri düşük olduğunda, demir düzenleyici proteinler IRE'lere yüksek afiniteyle bağlanır. IRP'lerin 5' UTR IRE'lere bağlanması, ferritin ve ferroportinin translasyonunu engellerken, 3' UTR IRE'lere bağlanma, demir ithalatçısı Tfr1'in mRNA'sının stabilizasyonu ile sonuçlanır, böylece sitoplazmik demir

seviyeleri artar. Demirle dolu hücrelerde IRP'lerin düzenleyici etkisi durur: IRP2 bozunma için hedeflenir ve IRP1, IRE bağlanmasını engelleyen tamamlanmış bir demir kükürt kümesi elde eder. IRP düzenlemesinin diğer IRE içeren mRNA'ların mekanizmaları ve fonksiyonlarındaki rolü daha az kapsamlı olarak incelenmiştir.



Şekil 11. IRP düzenlemesinin diğer IRE içeren mRNA'ların mekanizmaları ve fonksiyonlarındaki rolü

Jenerik bir hücrenin hücre içi demir homeostazisi

Hücreler demiri ağırlıklı olarak TfR1 yoluyla alır. Ferrik demir, transmembran metaloredüktaz ailesi (STEAP) tarafından Fe^{2+} 'ye indirgenir. DMT1 daha sonra demirli demirin endozomlardan sitoplazmaya taşınmasını kolaylaştırır. Bazı hücrelerde, ör. enterositler, DMT1 hücre dışı demirin taşınmasına katılır. DcytB, hücrel membrandan taşınmadan önce hem içermeyen demiri Fe^{2+} 'ye indirger. Endozomdan çıkışın ardından demir, "kararsız demir havuzu" (LIP) olarak adlandırılan bölgeye girer. Ferroportin'in (Fpn) tek demir ihracatçısı olduğuna inanılıyor. Diyetteki hem demirinin SLC48A1 yoluyla girebileceği ve FLVCR yoluyla ihraç edilebileceği öne sürülmüştür. Hem'in mitokondriye (demir kullanımının ana alanı) girip çıkmasını sağlayan

mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır. Demirli demir, SLC taşıyıcı mitoferrin (Mfrn) tarafından biyoaktif hem'e dahil edilmek üzere mitokondriye alınır. İhraç edilmeyen veya kullanılmayan demir ferritinde (Ft) depolanır.

Orak hücreli anemide demir metabolizması

OHA hastaları, yaşamları boyunca tekrarlayan ağrılı krizler, anemi (kansızlık) ve diğer sağlık sorunları yaşayabilirler. OHA tedavisinde kan transfüzyonları, hemoglobin seviyelerini artırarak ve oksijen taşıma kapasitesini iyileştirerek önemli bir rol oynar. Bununla birlikte, uzun süreli transfüzyonlar, vücuda aşırı demir yüklemesi yapabilir. Bu demir yüklemesi, vücutta demir birikmesine ve demirle ilişkili komplikasyonların riskinin artmasına neden olabilir. Demir yüklemesi, karaciğer, kalp, pankreas ve diğer organlarda ciddi hasara yol açabilir. Bu nedenle OHA hastalarının demir seviyeleri düzenli olarak izlenmelidir. Demir yüklemesi belirlendiğinde, demir şelasyon tedavisi kullanılabilir. Şelasyon tedavisi, vücuttaki fazla demiri bağlayarak ve atarak demir yükünü azaltmayı amaçlar. Ancak, şelasyon tedavisi de bazı riskleri taşır ve hasta uyumu önemlidir. Tedaviye uyum, şelasyon tedavisinin etkinliğini büyük ölçüde etkiler. Bu nedenle, hastaların reçete edilen tedaviye düzenli olarak uymaları ve doktor tavsiyelerini takip etmeleri çok önemlidir. Ayrıca, şelasyon tedavisinin yan etkileri ve etkinliği, hastaların yakından izlenmesini gerektirebilir, böylece tedaviye uyumu artırabilir ve olası komplikasyonları en aza indirebilir. OHA tedavisi multidisipliner bir yaklaşım gerektirir ve hastaların düzenli takip edilmesi, kan seviyelerinin izlenmesi, aşırı demir yüklemesinin kontrol edilmesi ve şelasyon tedavisinin yönetilmesi önemlidir. Bu yaklaşım, hastaların yaşam kalitesini artırabilir ve uzun vadeli sağlık sonuçlarını iyileştirebilir.

OHA ciddi komplikasyonlara neden olabilen bir genetik hastalıktır ve aşırı demir yüklemesi bu komplikasyonların bir nedeni olarak kabul edilmektedir. Aşırı demir yüklemesi, vücudun sürekli olarak yüksek miktarda demir alması sonucu ortaya çıkar ve bu durum vücutta demir birikmesine neden olur. Demir birikmesi, bir dizi sağlık sorununa yol açabilir, özellikle de iç organlarda ciddi hasara neden olabilir.

OHA'nın bazı komplikasyonları ve aşırı demir yüklemesi ile ilişkili ciddi morbiditeler şunlar olabilir:

- **Demir yüklemesi ile ilişkili komplikasyonlar:** Aşırı demir yüklemesi, vücutta demirin birikmesine neden olur ve bu demirin karaciğer, kalp, pankreas gibi iç organlarda depolanması, organ hasarına yol açabilir. Bu organ hasarı, ciddi sağlık sorunlarına neden olabilir ve uzun vadeli etkileri olabilir.

- **Demir kardiyomiyopatisi:** Nadir de olsa, aşırı demir yüklemesi, kalp kası üzerinde toksik etkilere neden olabilir ve demir kardiyomiyopatisine yol açabilir. Bu, kalp işlevini ciddi şekilde etkileyebilir.

- **Malign dönüşüm:** Aşırı demir yüklemesi, on yıllar boyunca vücutta biriktiğinde, malign dönüşüm riskini artırabilir. Yani, kanser gelişme riski artabilir.

- **Diğer sağlık sorunları:** Aşırı demir yüklemesi ayrıca diğer sağlık sorunlarına da yol açabilir, örneğin enfeksiyon riskini artırabilir ve genel yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilir.

Araştırmalar, aşırı demir yüklemesinin OHA hastalarında ciddi komplikasyonlara neden olabileceğini ve bu komplikasyonların demirle ilişkilendirilebileceğini göstermektedir. Bu nedenle, aşırı demir yüklemesinin takip edilmesi ve gerekirse tedavi edilmesi önemlidir. Ancak, aşırı demir yüklemesinin tedavisinin talasemi ile karşılaştırıldığında daha az toksik olduğu da göz önüne alınmalıdır. Bununla birlikte, aşırı demir yüklemesi ile mücadele için şelasyon tedavisi gibi yöntemler kullanılabilir. Bu tedaviler, vücuttaki fazla demiri bağlama ve atma işlemini hedefler. Yapılması gereken en önemli şey, hastaların düzenli olarak takip edilmesi ve tedaviye uyumlarının sağlanmasıdır, çünkü bu, aşırı demir yüklemesinin kontrol altına alınmasında kritik bir faktördür.

Anemi semptomlarını tedavi etmek ve vazooklüzyon komplikasyonlarını önlemek veya durdurmak için transfüzyonlar OHA hastalarında sıkça kullanılan bir tedavi yaklaşımıdır. Ayrıca, çocuklarda felçleri önlemek, şiddetli akut göğüs sendromunu tedavi etmek ve ameliyat öncesi önlem olarak transfüzyonlar yaygın bir şekilde önerilmektedir. Bununla birlikte, OHA hastalarının talasemi hastaları gibi demiri aşırı absorbe etmedikleri doğru bir gözlem. Aksine, aralıklı kan transfüzyonları alan OHA hastalarının, hemoglobinüri (idrarda hemoglobin varlığı) nedeniyle idrarlarında günde 5,5 mg'a kadar demir kaybettikleri belirtilmektedir. Bu, yılda yaklaşık 10 ünite eritrosit (kırmızı kan hücresi) transfüzyonuna eşdeğer bir miktarı temsil eder. Her mililitre

paketlenmiş kırmızı kan hücresi, yaklaşık 0,8 mg demir içerir ve bu da transfüzyonla demir yüklemesinin, transfüzyon hızıyla doğrudan ilişkili olduğu anlamına gelir.

Transfüzyonlar, iki temel durumda demir yüklemesine neden olur:

- **Düzenli Transfüzyonlar:** HbS (sickle hemoglobin) seviyelerini %30'un altına düşürmek ve böylece OHA komplikasyonlarını önlemek amacıyla üç haftada bir gibi düzenli aralıklarla yapılan transfüzyonlar. Bu sıklıkla demir yüklemesine yol açar ve genellikle tedavi gerektirir.

- **Aralıklı Transfüzyonlar:** Hastaneye yatış sırasında anemi tedavisi olarak yapılan transfüzyonlar da demir yüklemesine neden olabilir. Bu durumda da demir yüklemesi beklenir ve gerektiğinde tedavi edilmelidir.

Bununla birlikte, epizodik transfüzyonlar sırasında aşırı demir yükü genellikle fark edilmez ve tedavi edilmez. Bu nedenle, transfüzyon geçmişinin belirsizliği nedeniyle, transfüzyon yapılmış olabilecek herhangi bir OHA hastasında ferritin düzeyleri yıllık olarak ölçülmelidir. Ferritin düzeyleri, vücutta depolanan demir miktarını yansıtır ve aşırı demir yüklemesini belirlemek için bir gösterge olarak kullanılabilir.

Demir yüklemesi ve izlenmesi konusundaki ilerlemeler son yıllarda önemli bir gelişme kaydetmiştir. Bu ilerlemeler, transfüzyonla ilişkili aşırı demir yüklemesini daha iyi anlamamıza ve yönetmemize yardımcı olmuştur. İşte bu gelişmelerin bazı önemli yönleri:

- **MRI İzleme:** MRI (Manyetik Rezonans Görüntüleme) teknolojisi, vücuttaki demir birikimini invazif olmayan bir şekilde izlemek için kullanılmaktadır. MRI, karaciğer demir konsantrasyonu (LIC) gibi farklı dokular arasındaki demir birikimini ölçme yeteneği sunar. Bu, demir yüklemesini izlemek ve tedaviyi ayarlamak için önemli bir araç haline gelmiştir.

- **Farklı Dokulardaki Farklı Demir Dağılımı:** Yapılan çalışmalar, farklı dokulardaki demir yükleme ve boşaltmanın farklı hızlarda gerçekleştiğini göstermektedir. Karaciğer demiri ile diğer organlardaki demir konsantrasyonları arasında güçlü bir ilişki bulunurken, pankreas, hipofiz veya kalp gibi organlardaki demir konsantrasyonları arasında zayıf bir korelasyon olduğu görülmüştür. Bu, demirin farklı organlarda farklı düzenlemelere tabi olduğunu gösterir.

- **Demir Şelasyonuna Yanıt:** MRI ile izleme, demir şelasyon tedavisine yanıtı değerlendirmek için de kullanılır. Karaciğer demir konsantrasyonu, yoğun demir şelasyonuna yanıt olarak hızla azaltılabilirken, kalpten demirin uzaklaştırılması daha uzun sürebilir. Bu bilgiler, tedaviye uyumu artırmak ve en etkili tedavi stratejilerini geliştirmek için önemlidir.

- **Aşırı Demir Yüklemesinin Tanısı ve Tedavisi:** Bu ilerlemeler, aşırı demir yükü olan hastaların daha iyi tanı almasına, izlenmesine ve tedavi edilmesine yardımcı olur. MRI ile elde edilen veriler, doktorlara hastaların durumunu daha iyi anlama ve tedaviyi kişiselleştirme imkanı sunar.

Sonuç olarak, demir yüklemesi ve izlemesi alanında kaydedilen bu ilerlemeler, aşırı demir yüklemesi olan hastaların daha iyi tedavi edilmesine, komplikasyonların önlenmesine ve sağlık sonuçlarının iyileştirilmesine katkıda bulunmaktadır. Bu bilgiler, tedavi stratejilerini kişiselleştirme ve hastaların daha iyi bir yaşam kalitesine sahip olmalarını sağlama açısından büyük önem taşır.

Verdiğiniz metinde demir metabolizması ve toksisitesi hakkında önemli bilgilere yer verilmiş. İşte öne çıkan bazı noktalar:

- **Demir Dengesi:** Demir dengesi, vücudun demir alımı, emilimi, depolanması ve kullanılmasıyla sağlanır. Duodenumda demirin emilimi ve yaşlanan kırmızı kan hücrelerinin makrofajlar tarafından fagositoz ve bozunması yoluyla geri kazanılması bu dengeyi korur.

- **Demirin Plazmaya Aktarılması:** Demir, enterositlerden ve makrofajlardan plazmaya akışı düzenleyen hepsidin adlı bir peptid tarafından kontrol edilir. Hepsidin, FPN (ferroportin) adlı bir taşıyıcı proteinini etkileyerek demirin plazmaya akışını düzenler. Hepsidin düzeyi aşırı demir yükü ve inflamasyon gibi faktörlere bağlı olarak değişir.

- **Demir Toksisitesi:** Demir kaynaklı toksisite, demirin reaktif formları olan NTBI/LPI (non-transferrin-bound iron/ labile plasma iron) ve LCI (labile cellular iron) ile ilişkilidir. Bu reaktif demir formları, doğrudan hücrelere zarar verebilir veya reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimine yol açabilir. ROS, hücrelerde hasara neden olabilen güçlü oksidanlardır.

- **Ferritin ve Hemosiderin:** Demir depolama için ferritin kullanılır. Büyük ferritin kümelerinden oluşan hemosiderin, demir depolamasının bir göstergesi olarak

kullanılır. Bu depolama formları MRI tarafından tespit edilebilir ve demir yükünün belirli bir göstergesi olarak kullanılırlar.

- **Serum/Plazma Ferritin Seviyeleri:** Serum veya plazma ferritin seviyeleri, demir yükünün bir göstergesi olarak kabul edilir. Ancak ferritin aynı zamanda toksisiteyi belirleme konusunda tam bir gösterge olmayabilir.

Bu bilgiler, demir metabolizması ve toksisitesi konusunda önemli bir anlayış sağlar ve vücutta demir düzenlemesinin karmaşıklığını vurgular.

Demir metabolizmasının düzenlenmesi ve demir kaynaklı toksisitenin oluşumu hakkında önemli bilgiler:

- **Hepsidin Düzenlemesi:** Demir, enterositlerden ve makrofajlardan plazmaya taşınırken, hepsidin adlı 25 amino asitlik bir peptid tarafından düzenlenir. Hepsidin, demir taşıyan FPN (ferroportin) proteini üzerine bağlanarak içselleşmesini ve bozulmasını tetikler. Hepsidin düzeyi aşırı demir yükü ve inflamasyon gibi durumlarla ilişkilidir. Enflamasyon hepsidin üretimini artırarak demirin plazmaya salınmasını azaltırken, hipoksi, anemi ve eritropoez hepsidin üretimini azaltarak demir emilimini artırır.

- **Demir Toksisitesi:** Demir kaynaklı toksisite, reaktif demir formları olan NTBI/LPI ve LCI'den kaynaklanır. Bu reaktif formlar, doğrudan hücrelere zarar verebilir veya reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimine yol açabilir. ROS, özellikle hidroksil radikali (HO) üretimi, hücrelerde genetik materyali ve diğer molekülleri kalıcı olarak etkileyebilen güçlü oksidanlardır.

Bu bilgiler, demir metabolizmasının düzenlenmesi ve demir kaynaklı toksisitenin mekanizmalarını anlamamıza yardımcı olur. Hepsidin gibi düzenleyici faktörlerin önemi ve reaktif demir formlarının etkileri vurgulanmaktadır.

Aşırı demir yükünün klinik tanısı ve izlenmesine yönelik yöntemler:

Ferritin ve Transferrin Satürasyonu: Ferritin seviyeleri ve transferrin satürasyonu, aşırı demir yükünü teşhis etmek ve izlemek için yaygın olarak kullanılan testlerdir. Bu testler, toplam demir yükünü değerlendirmek için önemlidir.

Ferritin ve İnflamasyon: Ferritin seviyeleri, hücresel membran sızıntısı (LCI), ve inflamasyon derecesi gibi faktörlere yanıt olarak artabilir. Bu nedenle, ferritin seviyeleri aynı zamanda inflamasyonun derecesini de yansıtabilir.

Ferritin ve Toplam Demir İlişkisi: Ferritin seviyeleri ile toplam demir arasında hasta popülasyonlarında iyi bir korelasyon bulunsa da, bireysel hastalarda ferritin ile toplam demir arasındaki ilişki zayıf olabilir. Ferritin eğilimleri, toplam demirdeki eğilimlerle çelişik olabilir.

Ferritin ve LIC (Karaciğer Demir Konsantrasyonu): LIC ölçümleri, tek başına ferritinden bağımsız olarak şelasyon tedavisini ayarlamak için kullanılabilir. Ancak, ferritin seviyeleri LIC'yi doğru bir şekilde tahmin etmek için yetersiz olabilir. Ferritin kesme seviyeleri, aşırı şelasyon riskini azaltmak için kullanılabilir.

Ferritin Ölçümleri: Ferritin seviyelerinin büyük değişkenliği nedeniyle, sıklıkla ölçülmelidir. Özellikle transfüzyon sonrası, yaklaşık üç haftada bir, rutin olarak ferritin ölçümü yapılması tavsiye edilir.

LIC Ölçümleri: LIC ölçümlerinin yıllık olarak yapılması önerilir. Ancak, ferritin eğilimleri klinik durumla tutarsızsa daha erken ölçümler yapılabilir.

Kritik Tedavi Kararları: Ferritine dayalı kritik tedavi kararları, özellikle düşük LIC düzeylerinde büyük dikkatle alınmalıdır. Çünkü tek başına ferritin seviyeleri, şelasyon tedavisinin gerekliliği konusunda yanıltıcı olabilir.

Transferrin doygunluğunun (transferrin saturation) aşırı demir yükünü tespit etmek ve izlemek için kullanılan önemli bir test olduğu ve bazı detayları hakkında bilgi verilmektedir:

- **Transferrin Doygunluğu:** Transferrin doygunluğu, toksik olabilen NTBI (Non-Transferrin Bound Iron) veya LPI (Labile Plasma Iron) havuzunun bir yansımasıdır. Transferrin doygunluğu %50'den büyükse, NTBI/LPI seviyelerinin yüksek olduğu düşünülmektedir. %70'in üzerinde bir transferrin doygunluğu ise NTBI/LPI seviyelerinin önemli ölçüde yükseldiğini gösterebilir.
- **Epidemiyoloji Çalışmalarında Kullanımı:** Transferrin doygunluğu, aşırı demir yükünü taramak ve uzun vadeli komplikasyonlarını tahmin etmek için epidemiyoloji çalışmalarında kullanılmıştır. Bu, büyük popülasyonlar üzerinde aşırı demir yükünün izlenmesi ve değerlendirilmesi için faydalıdır.
- **Transferrin Doygunluğunun Değişkenliği:** Transferrin doygunluğu, hızla değişebilen bir parametredir. Özellikle bir oral demir dozu alındıktan sonra

hızla artabilir ve ardından tekrar düşebilir. Aynı şekilde, bir demir şelatörü dozu aldıktan sonra da hızla düşebilir.

- **Transferrin Doygunluğu ve NTBI/LPI İzlemi:** Transferrin doygunluğu ve doğrudan LPI ölçümleri, aşırı demir yükünün izlenmesinde sınırlı yardım sağlar. Bunun nedeni, transferrin doygunluğu ve LPI'nin hızla değişebilir olmasıdır.
- **NTBI/LPI İzlemi İçin İdeal Parametre:** Aşırı demir yükünün izlenmesinde ideal olarak, zaman içinde NTBI/LPI'ye maruz kalma eğrisinin altındaki alanın hesaplanması gerektiği belirtilmektedir. Bu, aşırı demir yükünün daha hassas bir göstergesi olabilir.

Bu bilgiler, transferrin doygunluğunun aşırı demir yükünün izlenmesinde kullanılan bir parametre olduğunu ve bazı sınırlılıklarına işaret etmektedir. Aşırı demir yükünün takibi için daha hassas ve güvenilir yöntemlerin de araştırılması gerekebilir.

LIC (Karaciğer Demir Konsantrasyonu) ölçümünün, toplam vücut demir yükünü doğru bir şekilde yansıttığı ve bu ölçümün en iyi şekilde MRI (Manyetik Rezonans Görüntüleme) ile yapılabileceği belirtilmektedir. İşte metinde öne çıkan bazı önemli bilgiler:

LIC'nin Doğruluğu: LIC, toplam vücut demir yükünü doğru bir şekilde yansıtır. Bu ölçüm, aşırı demir yükünün tespiti ve izlenmesi için önemlidir.

MRI ile Ölçüm: LIC ölçümleri, 1,5 Tesla MRI makineleri kullanılarak doğru bir şekilde yapılabilir. Ancak bu işlemi yapacak radyoloji merkezinin uygun şekilde eğitilmesi gerekmektedir. Eğitim eksikliği, nicelik belirleme sürecinde hatalara neden olabilir.

T2 ve T2 Süreleri*: MRI tarayıcısı, demir seviyelerini ölçmek için T2 ve T2* sürelerini kullanır. Demir miktarı arttıkça, bu süreler doğrusal olmayan bir şekilde azalır. R2 ve R2* ise bu sürelerin karşılıklarıdır ve demir miktarı arttıkça artar. Bu parametreler aynı amaçla kullanılsa da birbirlerinin yerine kullanılamaz.

LIC Değerleri: Normal bir LIC, 0,8 ile 1,5 mg/g karaciğer kuru ağırlığı arasında bulunur. Ancak LIC > 35 mg/g olduğunda, MRI ile miktar tayini çok güvenilir hale gelebilir. Bu nedenle, çok yüksek LIC değerleri için doğru ölçüm yapmak zor olabilir.

MRI Teknikleri ve Gelişmeler: MRI teknikleri sürekli olarak geliştirilmektedir. Daha iyi görüntü çözünürlüğü sunan 3 Tesla (3T) MRI makineleri artık birçok

merkezde kullanılmaktadır. Ancak bu makinelerde demir ölçümleri yapmak için özel kalibrasyon gerekebilir.

Bu bilgiler, LIC ölçümlerinin ve MRI'nin aşırı demir yükünün izlenmesinde kritik bir rol oynadığını ve bu ölçümlerin doğru ve hassas bir şekilde yapılabilmesi için uygun ekipman ve eğitim gerektiğini vurgulamaktadır.

MRI'nin aşırı demir yükünün değerlendirilmesi ve takibi için önemli bir araç olduğu ve özellikle kardiyak demir birikiminin doğrudan ölçümü için kullanılabileceği belirtilmektedir. İşte metinde öne çıkan bazı önemli noktalar:

- **Kardiyak Demir Birikiminin MRI ile Ölçümü:** MRI, demirin birçok organa, özellikle kalbe dağılımını incelemek için kullanılan bir yöntemdir. Kardiyak demir birikiminin doğrudan MRI ile ölçülmesi gerekebilir, çünkü LIC değerlerine dayanarak bu değeri doğru bir şekilde tahmin etmek mümkün olmayabilir.
- **Kardiyak T2 Ölçümü*:** Kardiyak demir birikimi için önemli bir gösterge olan kardiyak T2* süresi, 8 ms veya daha düşük olduğunda, aritmi ve kalp yetmezliği riskini öngörebilir. Bu nedenle, bu ölçüm, hastanın kardiyak sağlığını değerlendirmek için kullanılır.
- **Kardiyak Demir Aşırı Yüklenmesi ve Talasemi Hastaları:** Önemli kardiyak demir aşırı yüklenmesi, talasemi hastalarının yalnızca yaklaşık %2,5'inde görülse de, yaşamı tehdit eden bir durumdur. Bu nedenle, talasemi hastalarında belirli kılavuzlara uygun bir şekilde şelasyon tedavisi uygulanması gerekebilir.
- **Kardiyak T2 Ölçümünün Endikasyonları*:** Kardiyak T2* ölçümü, belirgin karaciğer demir yükü ($LIC > 20 \text{ mg/g}$) veya pankreas $R2^* > 100 \text{ Hz}$ 'i olan herhangi bir talasemi hastası için önerilmektedir.

Bu bilgiler, kardiyak demir birikimi ve aşırı yüklenmesinin değerlendirilmesi için MRI'nin önemini vurgulamaktadır. Özellikle talasemi hastalarında, kardiyak sağlığın izlenmesi ve gerekirse şelasyon tedavisi uygulanması kritik bir öneme sahiptir.

Bu metinde, MRI (Manyetik Rezonans Görüntüleme) kullanılarak ölçülebilen bazı diğer demir birikimi yerlerine ve ölçümlerine değinilmektedir. İşte metinde belirtilen önemli noktalar:

- **Hipofiz Demiri:** Hipofiz demiri, MRI ile ölçülebilir. Hipofiz, demir birikimi durumunda hipofiz hacmi değişebilir. Bu ölçümler, özellikle demir yüklenmesi durumunda önemli olabilir.
- **Pankreas Demiri:** Pankreas demiri de MRI ile ölçülebilir. Pankreastaki demir birikimi, toksik LPI'ya maruz kalan “eğrinin altındaki alan” hakkında bir fikir verir. Pankreas demiri ölçümleri, LIC (Karaciğer Demir Konsantrasyonu) ölçümleri ile aynı MR görüntülerinden alınabilir.
- **Böbrek Demiri:** Böbreklerdeki demir miktarı da MRI ile ölçülebilir. Böbrek demiri, demir yüklenmesi veya diğer durumlar için bir gösterge olabilir.
- **Ölçümlerin Yararlılığı:** Bu ölçümlerin yararlılığı, özellikle aşırı demir yüklenmesi veya tedavi izlemi konusunda araştırma çalışmaları ile belirlenmiştir.
- **Pankreas Demiri Özel Değere Sahip:** Özellikle pankreas demiri, toksik LPI'ya maruz kalan “eğrinin altındaki alan” hakkında bilgi sağlayabilir, çünkü pankreas yalnızca orada olduğunda demir birikir. Bu nedenle pankreas demiri, toksik demir birikimini değerlendirmek için özel bir öneme sahiptir.

Bu bilgiler, MRI'nin aşırı demir yüklenmesini değerlendirmek için farklı organlarda kullanılabileceğini ve bu ölçümlerin özellikle pankreas demiri gibi bazı özel durumlar için yararlı olabileceğini belirtmektedir.

Aşırı demir yükünün tedavisi:

- **RCE (kırmızı hücre değişimi) Transfüzyonunun Avantajları:** RCE transfüzyonu, aşırı demir yükünü azaltma ve HbS seviyelerini kontrol altında tutma konusunda etkili bir yöntem olarak kabul edilmektedir. Özellikle, dört ila beş haftalık aralıklarla kullanıldığında, HbS düşük bir seviyede tutulabilir ve şelatörlere ihtiyaç duyulmadan nötral demir dengesi sağlanabilir.
- **Flebotomi ve İlik Fonksiyonu:** İlik fonksiyonunun normal olduğu durumlarda, aşırı demir yükünün tedavisinde flebotomi (kan alma işlemi) yaygın bir yöntemdir. Bu işlem, aşırı demirin vücuttan uzaklaştırılmasına yardımcı olur.

- **Hidroksikarbamid/Hidroksiüre:** Hemoglobin düzeyi yeterli olan OHA hastalarında, hidroksikarbamid veya hidroksiüre gibi ilaçlar düşünülebilir. Bu ilaçlar, HbS düzeyini kontrol etmek ve krizleri önlemek için kullanılabilir.
- **Zorluklar ve Engeller:** RCE transfüzyonu uygulamak, programatik, idari, maliyet ve venöz erişim gibi önemli engellerle karşılaşabilir. Ayrıca, gerekli kan miktarı da bir faktör olabilir.

Bu bilgiler, aşırı demir yükünün tedavisi için farklı yaklaşımların ve yöntemlerin olduğunu ve hastanın özel ihtiyaçlarına ve durumuna bağlı olarak farklı tedavi seçeneklerinin dikkate alınması gerektiğini vurgulamaktadır.

Şelasyon tedavisinin temel amacının dolaşımdaki reaktif demir formlarını temizlemek ve dokuyu demir toksisitesinden korumak olduğu belirtilmektedir. İşte metinde öne çıkan bazı önemli noktalar:

- **Şelasyonun Temel Amacı:** Şelasyon tedavisinin temel amacı, dolaşımdaki reaktif demir formlarını temizlemek ve dokuyu demir toksisitesinden korumaktır. Bu, demirin vücutta olumsuz etkilere neden olmasını engellemek için yapılır.
- **NTBI/LPI Seviyeleri:** Şelasyonun amacı, NTBI/LPI seviyelerini her zaman normal aralıkta veya esasen sıfırda tutmaktır. NTBI/LPI, “şelatlanabilir havuz” olarak adlandırılan bir alanı oluşturur. Şelatör infüzyonu başladığında, NTBI/LPI seviyeleri hızla düşer ve infüzyon durdurulduğunda hızla yükselir.
- **İdeal Şelatör:** İdeal şelatör, dolaşımda her zaman önemli düzeyde olan şelatör olacaktır. Bu şelatör, reaktif demiri bağlayarak ve dokuya girişini engelleyerek koruma sağlar.
- **Depolanan Fazla Demirin Ortadan Kaldırılması:** Şelasyonun diğer bir amacı, depolanan fazla demirin vücuttan uzaklaştırılmasıdır. Bu, toplam vücut demir yükünün derecesine bağlıdır. Tedavinin hedefi, doku demir seviyelerini mümkün olduğunca hızlı ve hasta için tolere edilebilir bir şekilde düşürmektir.
- **Organ Yetmezliği ve Tedavi Yoğunluğu:** Organ yetmezliğinin varlığı, tedavi yoğunluğunu ve aciliyetini belirleyen birincil faktördür. Demire bağlı organ yetmezliği talasemiye göre daha az görülür.

Bu bilgiler, şelasyon tedavisinin amacını, etkilerini ve vücuttaki reaktif demirin kontrol altına alınmasını sağlayan prensiplerini açıklamaktadır. Şelasyon tedavisi, aşırı demir yüklenmesi gibi durumlarda hayati öneme sahip bir tedavi seçeneğidir.

Şelasyon tedavisinin başarısızlığının baskın nedenlerinden birinin hastaların reçete edilen ilaçları almaması olduğu belirtilmektedir. İşte metinde öne çıkan bazı önemli noktalar:

- **İlaç Uyumu:** Şelasyon tedavisinin başarısızlığı, hastaların reçete edilen şelatör ilaçları almayı reddetmeleri veya düzenli olarak almamaları nedeniyle sıklıkla görülebilir. İlaç uyumu, tedavinin etkinliği açısından kritik bir faktördür.
- **İlaç Emilim Oranları:** Bazı şelatör ilaçların emilim oranları, tedavi başarısızlığının nedeni olabilir. İlaçların vücut tarafından yeterince emilmediği durumlarda, demir şelasyonu yetersiz olabilir.
- **Kronik ve Ömür Boyu Tedavi:** transfüzyona bağlı aşırı demir yükü, kronik ve ömür boyu süren durumlardır. Bu nedenle hastalar, yaşamları boyunca sürekli olarak şelasyon tedavisine maruz kalırlar.
- **Psikososyal ve Yaşam Kalitesi Sorunları:** Kronik hastalıklarla başa çıkmak, hastaların psikososyal sorunlarla ve yaşam kalitesi sorunlarıyla karşılaşmasına neden olabilir. Bu, tedavi uyumunu olumsuz etkileyebilir.
- **Rejim ve Tedaviye Uyum:** Metinde, hastanın tedaviye uyumu ve şelasyon tedavisine yaklaşımın temel itici gücü olarak vurgulanmaktadır. Tedaviye uyum, şelasyon tedavisinin başarısını büyük ölçüde etkiler.
- **Rejim Uygunluğu:** Tedavi rejiminin farmakolojik açıdan ideal olmasa bile, hastaların uyumu ve tedaviyi sürdürme isteklilikleri tedavi başarısı için belirleyici olabilir.

Bu bilgiler, şelasyon tedavisinin başarısızlık nedenlerini, özellikle ilaç uyumu ve tedaviye uyumun önemini vurgulamaktadır. Kronik demir yükü durumlarında, hastaların psikososyal destek ve yaşam kalitesi konularına da dikkat edilmesi önemlidir.

Şelasyon tedavisinin genel dozaj yaklaşımları ve bazı spesifik durumlar hakkında bilgiler:

- **Günlük Dozaj Yaklaşımları:** Günlük dozu iki doza bölmek, gastrointestinal semptomları azaltabilir, kan seviyelerini uzun süre yüksek tutabilir ve LPI'nın

sürekli olarak azaltılmasına yardımcı olabilir. Bu yaklaşım, tedavi etkinliğini artırabilir.

- **DFX ve DFP Kombinasyonu:** Çok yüksek LIC'li (karaciğer demir konsantrasyonu) hastalar için, sıklıkla DFX (Deferasirox) ve DFP (Deferiprone) kombinasyonunu kullanmak gerekebilir. Bu ajanların kombinasyonu lisanslı olmasa da giderek daha fazla kullanılmaktadır.
- **Kişiselleştirilmiş Dozaj Rejimleri:** Şelasyon tedavisi, her hastanın yaşam tarzına ve toksisiteye saygı gösterecek şekilde kişiselleştirilir. Belirgin demir yüklemesi olduğu sürece, şelatör dozu, hastanın toleransı ve toksisitesine bağlı olarak altı ila on iki ay boyunca maksimuma çıkarılabilir.
- **Demir Kardiyomiyopatisi ve Tedavi:** Kardiyak T2* değeri 8 ms veya daha azsa, yüksek aritmi ve kalp yetmezliği riski artar ve agresif şelasyon tedavisi gerekebilir. Demir kardiyomiyopatisinin tedavisi için kılavuzlar mevcuttur. Tedaviye erken başlandığında, tam iyileşme mümkün olabilir.

Bu bilgiler, şelasyon tedavisinin dozaj yaklaşımlarını, kombinasyonları ve özel durumları ele almaktadır. Tedavi, hastanın özel ihtiyaçlarına ve durumuna göre uyarlanmalıdır ve doktorun rehberliğinde yapılmalıdır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Komitesi tarafından 07 Ekim 2022 tarihli 2022-126 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Hastalar ve çalışma planı

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı Kliniğine başvuran OHA'lı hastalardan dahil etme kriterleri göz önüne alınarak seçildi. Yüzotuzbeş OHA tanılı hastayla araştırılma yürütülmesi planlandı. ÇÜTF Çocuk Hematoloji polikliniği ve servisinde orak hücreli anemi tanısıyla takip edilen hastaların klinik bulguları, kan sonuçları (demir, demir bağlama, ferritin, hemoglobin, hematokrit) ve şelasyon tedavisinin başlanma koşulları hakkında veriler dosyalardan toplandı. Veriler bilgisayardan elektronik dosyalardan taranarak yıllık transfüzyon ihtiyaçları kan bankası sorgulama sisteminden bakıldı, demir şelasyonu kullanımı medulla raporlardan bakıldı. Kan sonuçlarına elektronik dosya laboratuvar bilgi sistemi kısmından ulaşıldı.

Bu çalışmada toplam 135 hastanın dosyasına ulaşıldı. Hastaların hepsi çalışma kriterlerini sağladı. Çalışmaya alınan hastaların verilerini kaydetmek için microsoft excelde veri formu oluşturuldu. Veri formunda hastaların yaşları, boy, vucüt ağırlıkları, yıllık transfüzyon ihtiyaçları, şelasyon tedavisinin alıp almamaları, tüm hemogram parametreleri, demir, UIBC, ferritin, hemoglobin elektrofarezi, total ve direkt hemoglobin, LDH, AST, ALT, total protein, albümin, ürik asit, PTZ, T4, TSH, B12, folat değerleri kaydedildi.

Tam kan sayımı Beckman Coulter DXH cihazında elektriksel impedans yöntemi ile çalışılmıştır. Biokimya tetkikleri AU580/Bekman Coulter cihazında fotometrik yöntemle yapılmıştır. Hormonlar DXI-800 cihazında çalışılmıştır. Demir, UIBC, total ve direkt bilirubin, ALT, AST, ürik asit, LDH, albümin, total protein fotometrik yöntemle çalışılmıştır. Ferritin immunoturbidimetrik yöntemle, vitamin B12, folat, serbest T4, TSH chemilüminesans yöntemle çalışılmıştır. Koagülasyon (PTZ) sysmex_CS2500 ve CS2100 cihazında otoanalizör yöntemiyle çalışılmıştır. Hemoglobin elektroforezi İNTERLAB G26 cihazında elektroforez yöntemiyle çalışılmıştır.

Orak Hücre Anemili Hastalar için Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri;

- Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD. Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'nda düzenli takip edilen OHA tanılı hastalar.
- 2-25 yaşına kadar olan hastalar

Orak Hücre Anemili Hastalar için Çalışmaya Alınmama Kriterleri;

- Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD. Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'nda düzenli takipte olmayan hastalar.
- 25 yaşın üstünde olan hastalar

3.1. İstatistiksel Analiz

Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümler ise ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Sayısal ölçümlerin normal dağılım varsayımını sağlayıp sağlamadığı test edildi. Normal dağılım göstermeyen sayısal ölçümlerin iki grup arasında karşılaştırmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Sayısal ölçümler arasındaki etkileşimi incelemeye varsayımların sağlanması durumunda Pearson korelasyonu, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Spearman korelasyonu kullanıldı. Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 20.0 paket programı kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmaya orak hücreli anemi tanılı 135 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalamaları $17,9 \pm 5,5$ yıl iken, 70 (% 51,9)'i kız, 65 (% 48,1)'i erkek idi.

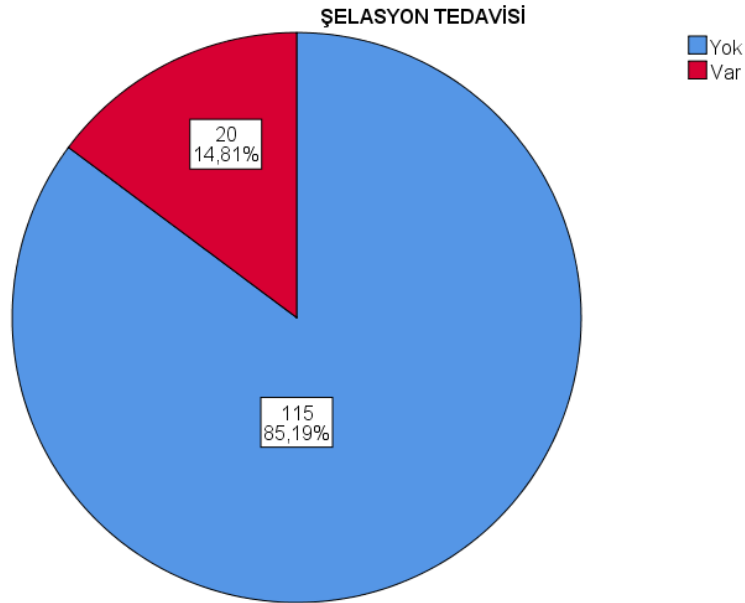
Hastaların boy ortalamaları $158,8 \pm 16,9$ cm, kilo ortalamaları $52,8 \pm 14,8$ kg, BMI değeri ortalamasının ise $20,5 \pm 3,4$ olduğu gözlemlendi (Tablo 5).

Tablo 5. Hastaların demografik bulguları

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet		
Kız	70	51,9
Erkek	65	48,1
	Ort±Ss	Med (Min-Maks)
Yaş	$17,9 \pm 5,5$	19 (2-25)
Boy	$158,5 \pm 16,9$	164 (80-185)
Kilo	$52,8 \pm 14,8$	55 (9,6-96)
BMI	$20,5 \pm 3,4$	20,6 (10,2-40,48)

Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma, Med: Medyan, Min: Minimum, Maks: Maksimum

Şelasyon tedavisi hastalardan 20 (% 14,8)'ine verildiği gözlemlendi (Şekil 12).



Şekil 12. Şelasyon tedavisi bulguları

Hastaların cinsiyet, yaş, boy, kilo ve BMI değeri oranlarının şelasyon tedavisi alan ve almayan hastalarda benzer olduğu gözlemlendi ($p > 0,05$) (Tablo 6).

Tablo 6. Hastaların demografik bulguları ile gruplar arasındaki farklılıklar

	Şelasyon tedavisi Almayan (n=115) n(%)	Şelasyon tedavisi Alan (n=20) n(%)	p [†]
Cinsiyet			
Kız	59 (51,3)	11 (55)	0,760
Erkek	56 (48,7)	9 (45)	
	Ort±Ss Med (Min-Maks)	Ort±Ss Med (Min-Maks)	p[‡]
Yaş	18,1±5,4 19 (2-25)	17,1±5,9 17,5 (6-24)	0,483
Boy	158,8±17,0 164 (80-185)	156,9±16,6 162 (125-175)	0,568
Kilo	53,0±14,8 55 (9,6-96)	51,2±15,4 53 (20-75)	0,583
BMI	20,5±3,4 20,7 (12,43-40,48)	20,26±3,8 20,2 (10,2-26,95)	0,980

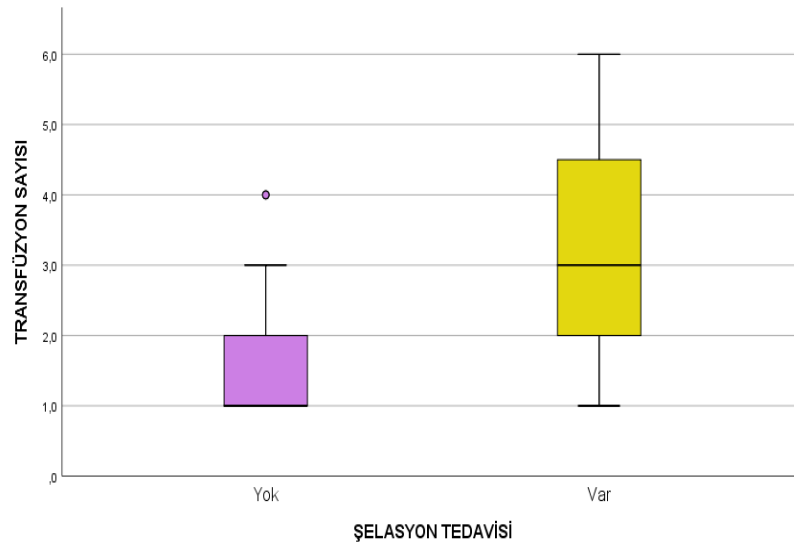
*p<0,05, †: Ki-kare, ‡: Mann Whitney U

Şelasyon tedavisi alan hastalarda, almayan hastalara göre transfüzyon sayısı ortalamasının daha yüksek olduğu saptandı (p<0,001) (Şekil 13; Tablo 7).

Tablo 7. Transfüzyon sayısı bulguları ile gruplar arasındaki farklılıklar

	Şelasyon tedavisi Almayan (n=115) Ort±Ss Med (Min-Maks)	Şelasyon tedavisi Alan (n=20) Ort±Ss Med (Min-Maks)	Toplam (n=135) Ort±Ss Med (Min-Maks)	p [‡]
Transfüzyon sayısı	1,54±0,9 1 (1-4)	3,15±1,7 3 (1-6)	2,06±1,4 1 (1-6)	<0,001**

*p<0,05, **p<0,001, ‡: Mann Whitney U

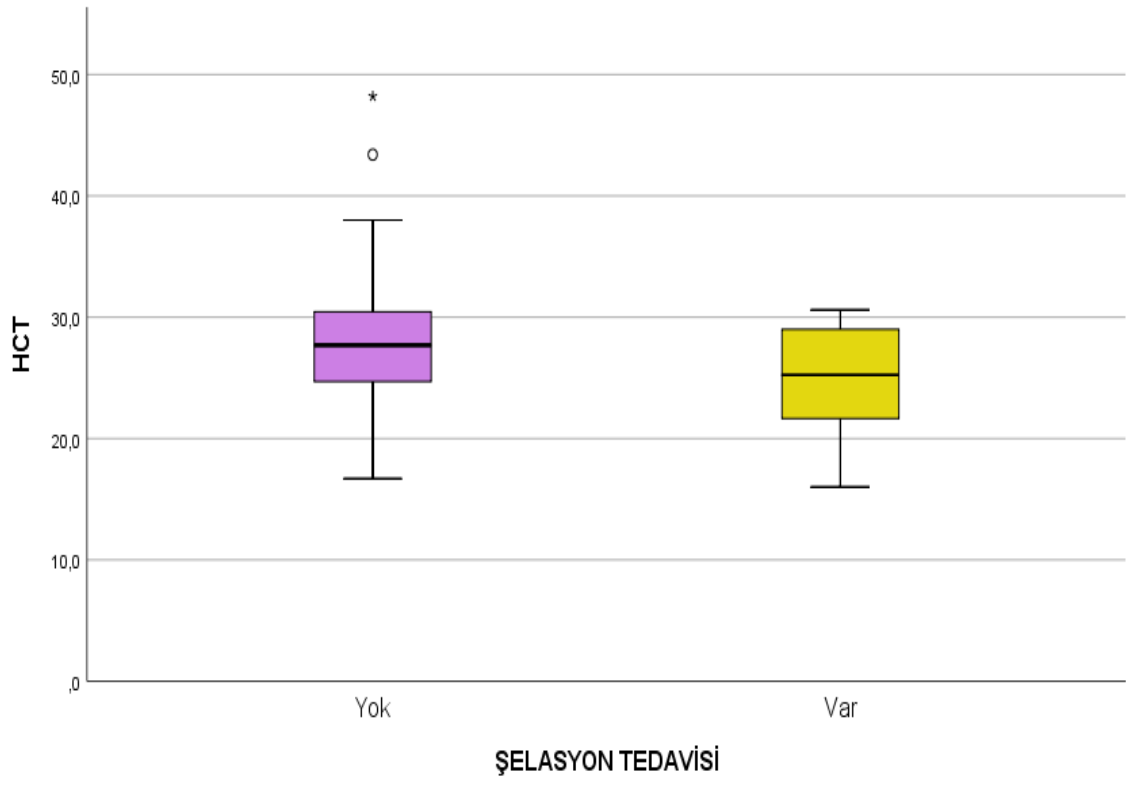


Şelasyon tedavisi alan hastalarda, şelasyon tedavisi almayan hastalara göre HCT, HB ve RBC değerlerinin daha düşük (sırasıyla $p=0,015$; $p=0,012$; $p=0,015$); RDW değerinin ortalaması ise daha yüksek olduğu saptandı (sırasıyla $p=0,002$). Tablo 8’de yer alan diğer parametreler ile gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

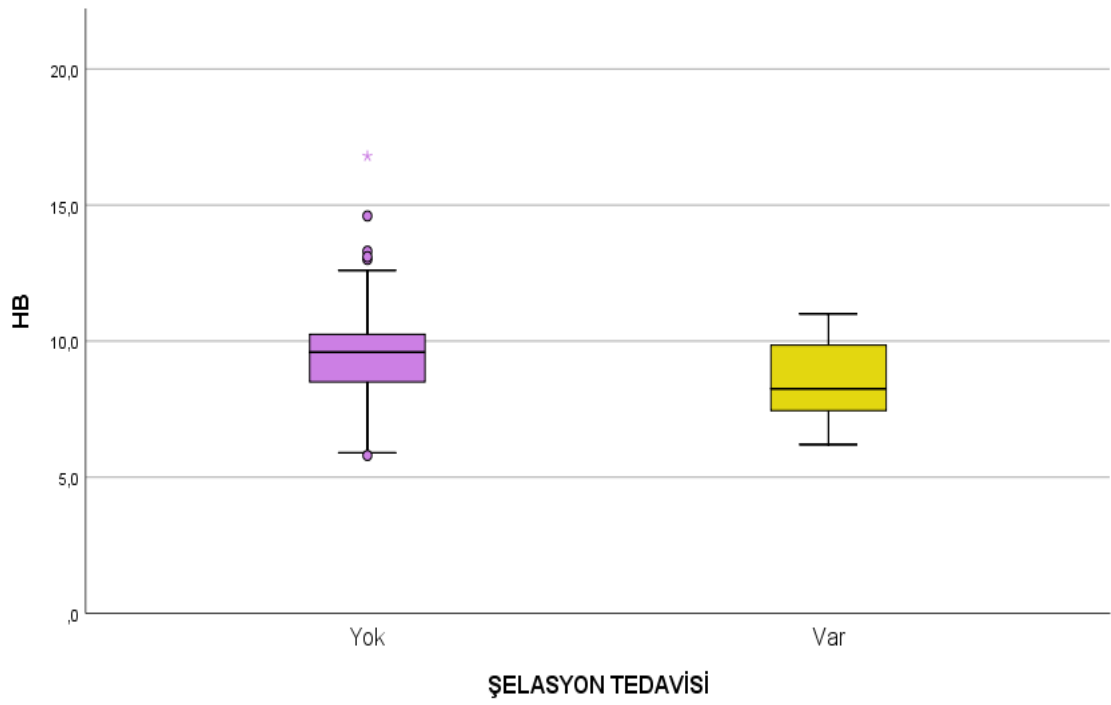
Tablo 8. Hemogram parametreleri ile gruplar arasındaki farklılıklar

	Şelasyon tedavisi Almayan (n=115)	Şelasyon tedavisi Alan (n=20)	Toplam (n=135)	p [‡]
	Ort±Ss Med (Min-Maks)	Ort±Ss Med (Min-Maks)	Ort±Ss Med (Min-Maks)	
WBC	11204,2±4652,6 10400 (2840-25800)	11689,5±6476,2 9900 (3700-22300)	11276,1±4938,9 10400 (2840-25800)	0,968
HCT	27,9±5,1 27,7 (16,7-48,2)	24,6±4,4 25,3 (16-30,6)	27,5±5,1 27,2 (16-48,2)	0,015*
HB	9,61±1,7 9,6 (5,8-16,8)	8,55±1,4 8,25 (6,2-11)	9,45±1,7 9,5 (5,8-16,8)	0,012*
NRBC	0,88±1,2 0,5 (0-6,8)	1,46±2,3 0,6 (0,2-8,2)	0,98±1,5 0,5 (0-8,2)	0,401
RBC	3245026,1±825155,5 3050000 (1790000-5650000)	2750500±654799,9 2790000 (1890000-4700000)	3171762,9±819234,7 2990000 (1790000-5650000)	0,015*
MCV	88,3±12,8 88,5 (53,5-116)	90,7±11,6 90,75 (62,8-111)	88,7±12,6 89 (53,5-116)	0,461
MCH	30,6±5,2 30,8 (18,4-41,7)	31,8±4,7 32,75 (21,5-39,4)	30,8±5,1 30,9 (18,4-41,7)	0,248
RDW	19,3±4,8 18,4 (13,3-56)	22,6±5,0 21,45 (15,8-35)	19,8±5,0 18,9 (13,3-56)	0,002**
Trombosit	452756,5±232484,8 421000 (84000-1492000)	392100±212186,3 368500 (118000-896000)	443770,4±229856,0 41400 (84000-1492000)	0,290
MPV	8,23±1,1 8 (6,1-11,9)	8,62±1,2 8,35 (6,4-11,3)	8,29±1,2 8,2 (6,1-11,9)	0,135
PDW	15,1±3,4 15,7 (7,9-36,2)	15,0±2,5 15,35 (9,2-18,7)	15,1±3,2 15,7 (7,9-36,2)	0,590
PCT	0,34±0,2 0,30 (0,1-0,9)	0,29±0,2 0,27 (0,1-0,6)	0,33±0,2 0,3 (0,1-0,9)	0,241
NRBC sayısı	0,25±0,9 0,05 (0-7,8)	0,22±0,3 0,04 (0-1,1)	0,25±0,8 0,05 (0-7,8)	0,685

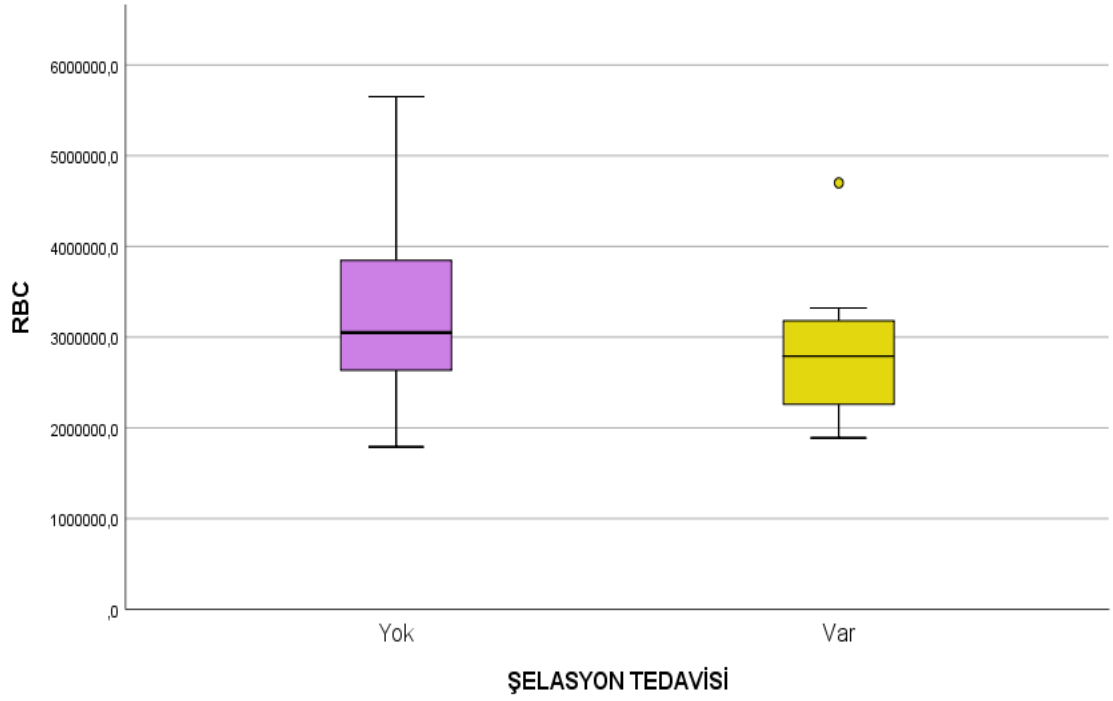
* $p<0,05$, ** $p<0,001$, ‡: Mann Whitney U



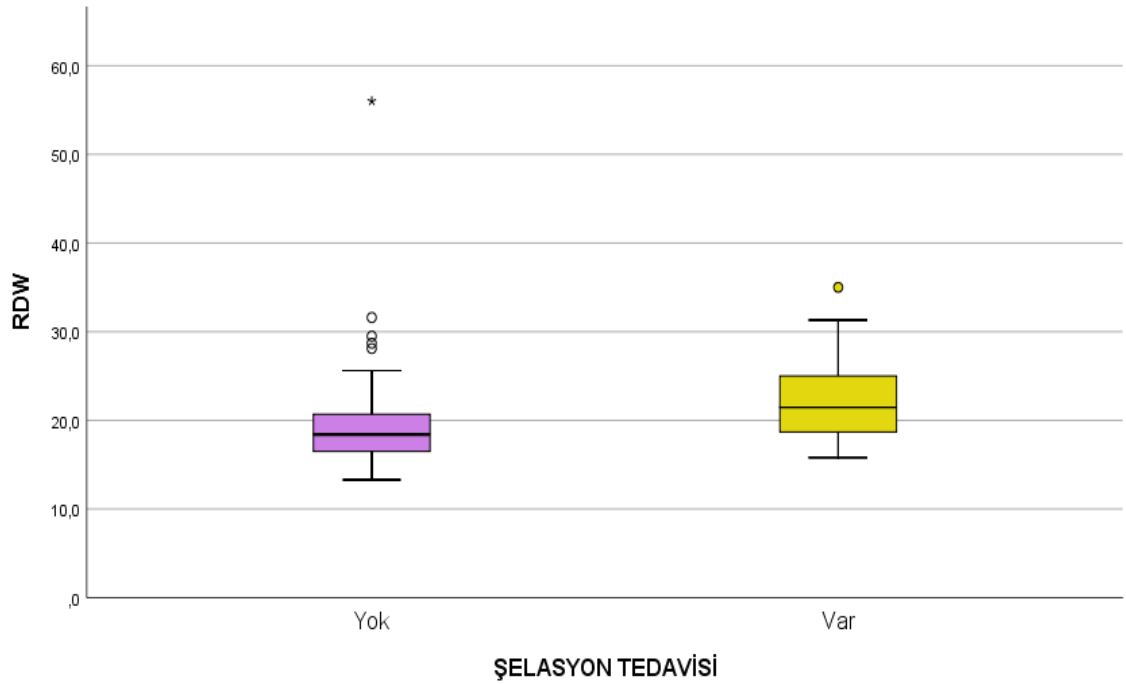
Şekil 14. HTC ile gruplar arasındaki farklılıklar



Şekil 15. HB ile gruplar arasındaki farklılıklar



Şekil 16. RBC ile gruplar arasındaki farklılıklar



Şekil 17. RDW ile gruplar arasındaki farklılıklar

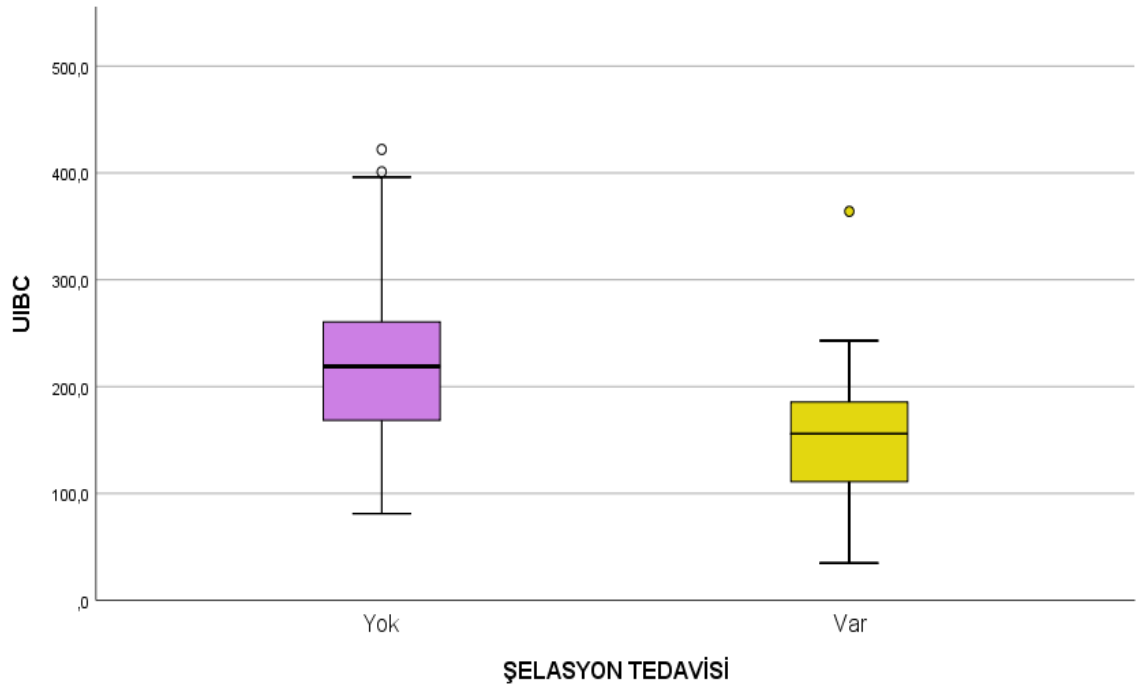
Şelasyon tedavisi alan hastalarda, şelasyon tedavisi almayan hastalara göre UIBC değerinin düşük ($p < 0,001$); Ferritin değerinin ise daha yüksek olduğu saptandı

($p=0,007$). Tablo 9’da yer alan diğer parametreler ile gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

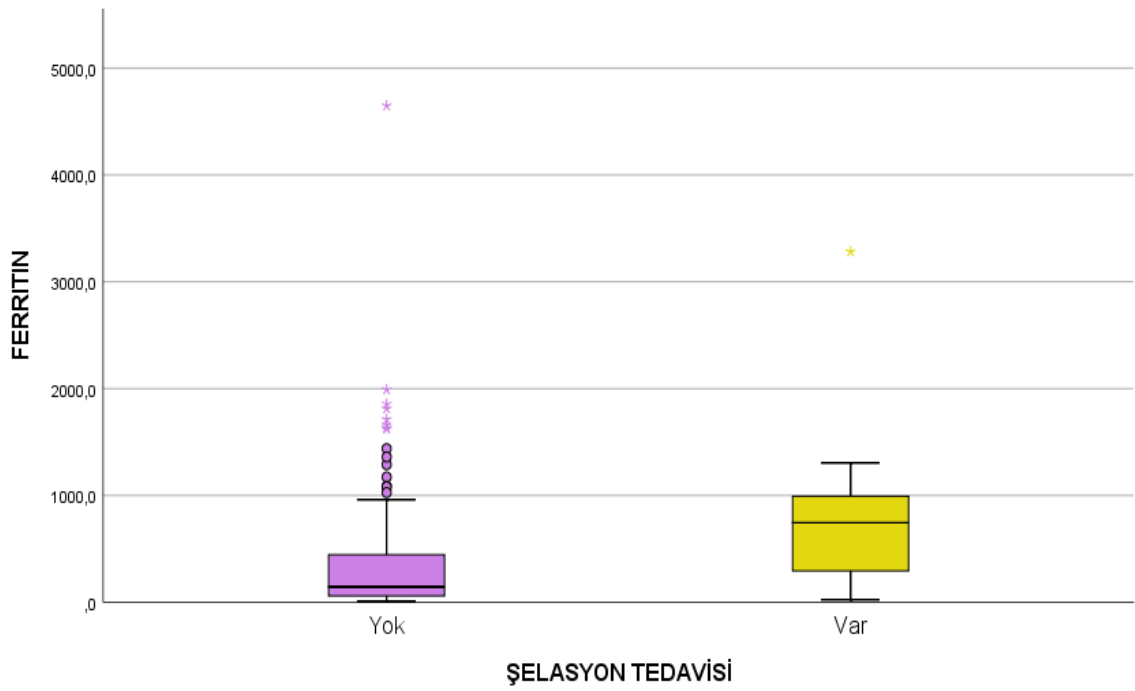
Tablo 9. Demir parametreleri ile gruplar arasındaki farklılıklar

	Şelasyon tedavisi Almayan (n=115)	Şelasyon tedavisi Alan (n=20)	Toplam (n=135)	$p^{\ddagger}$
	Ort±Ss Med (Min-Maks)	Ort±Ss Med (Min-Maks)	Ort±Ss Med (Min-Maks)	
FE	83,9±36,4 75 (8-194)	107,1±49,3 102,5 (42-210)	87,6±39,4 78 (8-210)	0,052
UIBC	224,2±70,3 219 (81-422)	154,9±72,9 156 (35-364)	213,3±74,9 211 (35-422)	<0,001**
Ferritin	404,9±632,5 144,35 (8,7-4648)	760,0±746,5 746 (24-3282)	457,2±659,5 189 (8,7-4648)	0,007**

* $p<0,05$, ** $p<0,001$, $\ddagger$: Mann Whitney U



Şekil 18. UIBC ile gruplar arasındaki farklılıklar



Şekil 19. Ferritin ile gruplar arasındaki farklılıklar

Şelasyon tedavisi alan hastaların HBS değeri, şelasyon tedavisi almayan hastalara göre daha yüksek olmasına karşın aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p=0,770$). Tablo 10’da yer alan diğer hemoglobin elektrofarezi parametreleri ile gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p>0,05$).

Tablo 10. Hemoglobin elektrofarezi parametreleri ile gruplar arasındaki farklılıklar

	Şelasyon tedavisi Almayan (n=115)	Şelasyon tedavisi Alan (n=20)	Toplam (n=135)	p^*
	Ort±Ss Med (Min-Maks)	Ort±Ss Med (Min-Maks)	Ort±Ss Med (Min-Maks)	
HBA1	30,5±34,5 14,2 (0-98,1)	31,1±26,5 31,2 (0-82,2)	30,6±33,3 17,8 (0-98,1)	0,545
HBA2	3,10±1,3 3 (1,3-9,5)	3,08±0,8 2,92 (2-4,8)	3,10±1,2 3 (1,3-9,5)	0,646
HBF	15,3±13,9 15,4 (0-47)	11,8±9,8 11,0 (0-30,3)	14,8±13,4 14,5 (0-47)	0,363
HBS	50,9±24,4 60,2 (0-85)	54,0±19,7 54,9 (15,4-84,9)	51,5±23,7 59,8 (0-85)	0,770

* $p<0,05$, ** $p<0,001$, ‡: Mann Whitney U

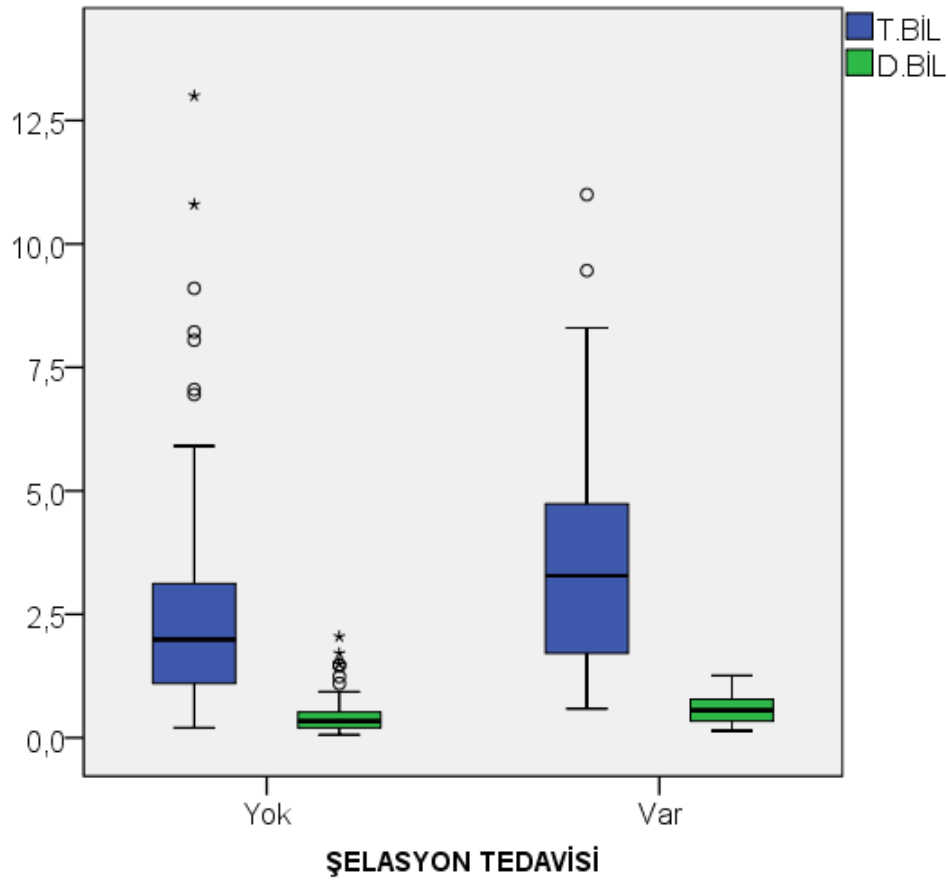
Şelasyon tedavisi alan hastalarda, şelasyon tedavisi almayan hastalara göre T.BİL ve D.BİL ortalamalarının daha yüksek olduğu saptandı (sırasıyla $p=0,019$; $p=0,008$).

Tablo 11’de yer alan diğer KC parametreleri ile gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p>0,05$).

Tablo 11. KC parametreleri ile gruplar arasındaki farklılıklar

	Şelasyon tedavisi Almayan (n=115)	Şelasyon tedavisi Alan (n=20)	Toplam (n=135)	p [‡]
	Ort±Ss Med (Min-Maks)	Ort±Ss Med (Min-Maks)	Ort±Ss Med (Min-Maks)	
T.BİL	2,53±2,2 1,99 (0,2-13)	3,82±2,8 3,28 (0,6-11)	2,72±2,3 2,02 (0,2-13)	0,019*
D.BİL	0,44±0,4 0,34 (0,1-2,1)	0,58±0,3 0,56 (0,1-1,3)	0,46±0,3 0,36 (0,1-2,1)	0,008**
AST	39,9±21,6 33 (12-175)	47,8±29,5 38 (22-149)	41,0±23,0 35 (12-175)	0,160
ALT	23,7±14,4 19,5 (7-102)	30,8±26,4 23,5 (9-117)	24,8±16,8 20 (7-117)	0,331
ALBUMİN	41,5±4,9 42 (26-53)	41,1±5,2 42 (32-52)	41,4±4,9 42 (26-53)	0,569
T.PROTEİN	74,1±7,5 74,8 (57-90)	72,3±7,8 75 (53-82)	73,8±7,6 75 (53-90)	0,628

* $p<0,05$, ** $p<0,001$, ‡: Mann Whitney U



Şekil 20. T.BİL ve D.BİL ile gruplar arasındaki farklılıklar

Tablo 12’de yer alan diğer parametreler ile gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p>0,05$).

Tablo 12. Diğer parametreler ile gruplar arasındaki farklılıklar

	Şelasyon tedavisi Almayan (n=115)	Şelasyon tedavisi Alan (n=20)	Toplam (n=135)	$p^{\ddagger}$
	Ort±Ss	Ort±Ss	Ort±Ss	
	Med (Min-Maks)	Med (Min-Maks)	Med (Min-Maks)	
B12	246,2±126,9 208 (81-707)	232,5±109,8 223 (80-487)	244,1±124,1 210,5 (80-707)	0,879
FOLAT	16,7±7,0 18 (1,6-25)	16,1±7,5 19 (4,9-24)	16,6±7,1 18,2 (1,6-25)	0,652
LDH	479,3±234,7 411 (166-1284)	575,1±684,9 407,5 (224-3410)	493,5±338,5 411 (166-3410)	0,766
URİK ASİT	4,5±1,5 4,5 (1,3-8,9)	4,26±1,7 4,3 (1,8-9)	4,47±1,5 4,5 (1,3-9,0)	0,288

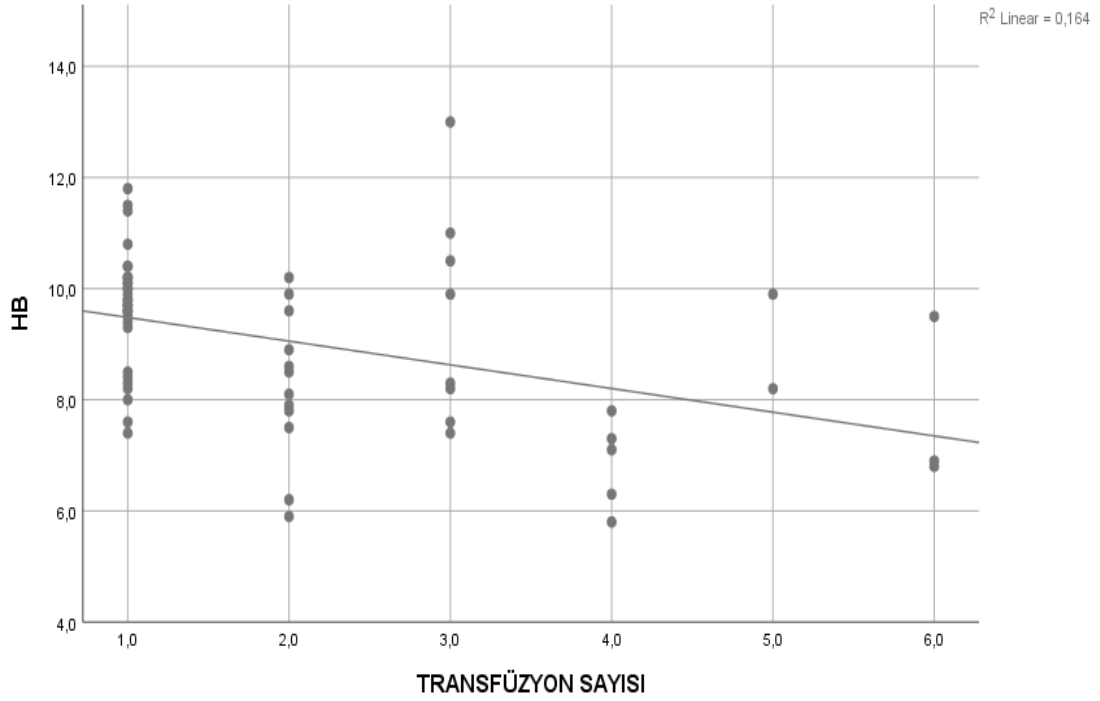
* $p<0,05$, ** $p<0,001$, $\ddagger$: Mann Whitney U

Hastaların Transfüzyon değerleri ile HCT, HB ve RBC değerleri arasında negatif (ters) yönlü orta düzey (sırasıyla $r=-0,415$; $r=-0,452$; $r=-0,373$); RDW değerleri ile pozitif (doğrusal) yönlü orta düzey bir ilişki olduğu saptandı ($r=0,399$). Tablo 13’de yer alan diğer hemogram parametreleri ile transfüzyon değerleri arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanılmadı ($p>0,05$).

Tablo 13. Transfüzyon sayısı ile hemogram parametreleri arasındaki ilişki

	Transfüzyon Sayısı	
	r	p
WBC	0,037	0,777
HCT	-0,415**	0,001
HB	-0,452**	<0,001
NRBC	0,109	0,407
RBC	-0,373**	0,003
MCV	0,008	0,952
MCH	-0,009	0,945
RDW	0,399**	0,001
Trombosit	-0,156	0,226
MPV	0,217	0,090
PDW	0,136	0,291
PCT	-0,068	0,598
NRBC sayısı	0,074	0,579

* $p<0,05$, ** $p<0,001$, Spearman’s rho korelasyon



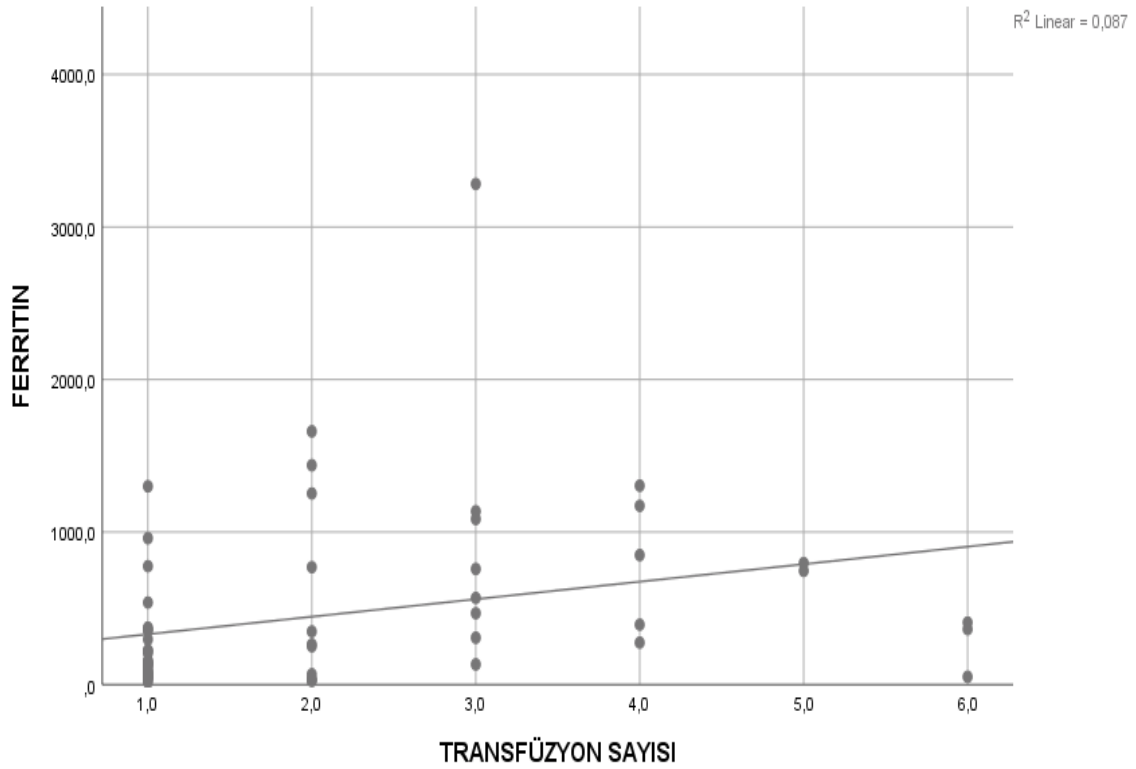
Şekil 21. HB değeri ile transfüzyon sayısı arasındaki ilişki

Hastaların Transfüzyon değerleri ile UIBC değerleri arasında negatif (ters) yönlü orta düzey ($r=-0,531$); Ferritin değerleri ile ise pozitif (doğrusal) yönlü orta düzey bir ilişki olduğu saptandı ($r=0,460$). Tablo 14’de yer alan diğer demir parametreleri ile transfüzyon değerleri arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanılmadı ($p>0,05$).

Tablo 14. Transfüzyon sayısı ile demir parametreleri arasındaki ilişki

	Transfüzyon Sayısı	
	r	p
FE	0,246	0,053
UIBC	-0,531**	<0,001
Ferritin	0,460**	<0,001

* $p<0,05$, ** $p<0,001$, Spearman’s rho korelasyon



Şekil 22. Ferritin değeri ile transfüzyon sayısı arasındaki ilişki

Hastaların transfüzyon sayısı ile HBS değerleri arasında pozitif (doğrusal) yönlü zayıf bir ilişki olduğu saptandı ($r=0,269$). Tablo 15’de Transfüzyon sayısı ile hemoglobin elektrofarezi parametreleri arasında anlamlı ilişkiye rastlanılmadı ($p>0,05$).

Tablo 15. Transfüzyon sayısı ile hemoglobin elektrofarezi parametreleri arasındaki ilişki

	Transfüzyon Sayısı	
	r	p
HBA1	0,031	0,809
HBA2	0,068	0,599
HBF	-0,108	0,403
HBS	0,269	0,044*

* $p<0,05$, ** $p<0,001$, Spearman’s rho korelasyon

Tablo 16’da Transfüzyon sayısı ile KC parametreleri arasında anlamlı ilişkiye rastlanılmadı ($p>0,05$).

Tablo 16. Transfüzyon sayısı ile KC ve diğer parametreleri arasındaki ilişki

	Transfüzyon Sayısı	
	r	p
B12	0,009	0,947
FOLAT	-0,064	0,627
T.BİL	0,090	0,486
D.BİL	0,195	0,129
LDH	0,091	0,481
AST	0,170	0,186
ALT	0,072	0,576
ALBUMİN	0,046	0,722
T.PROTEİN	0,066	0,612
URİK ASİT	-0,023	0,859

* $p < 0,05$, ** $p < 0,001$, Spearman's rho korelasyon

Hastaların şelasyon tedavisi almasına etki eden faktörler Tablo 17’de yer alan çok değişkenli lojistik regresyon modeli ile incelendi. Yapılan incelemeye göre RDW değerindeki artışın 1,257 kat (OR: 1,257), UIBC değerindeki artışın ise 0,983 kat (OR: 0,983) şelasyon tedavisi almasına etki ettiği saptanmıştır (sırasıyla $p=0,004$; $p=0,009$).

Tablo 17. Şelasyon tedavisi almaya etki eden faktörlerin incelenmesi

	β	S.E.	Wald	p	OR	95% C.I. OR	
						Lower	Upper
HCT	0,020	0,306	0,004	0,947	1,020	0,560	1,858
HB	-0,022	0,800	0,001	0,978	0,978	0,204	4,691
RBC	0,000	0,000	0,094	0,759	1,000	1,000	1,000
RDW	0,229	0,080	8,202	0,004**	1,257	1,075	1,470
UIBC	-0,017	0,007	6,919	0,009**	0,983	0,971	0,996
FERRITIN	0,000	0,000	0,121	0,728	1,000	0,999	1,001
T_BİL	0,171	0,151	1,277	0,258	1,186	0,882	1,596
D_BİL	-0,210	1,041	0,041	0,840	0,811	0,105	6,239
YĖŞ	-0,042	0,052	0,655	0,418	0,959	0,866	1,062
Sabit	-2,547	3,198	0,634	0,426	0,078		

* $p < 0,05$, ** $p < 0,001$, Çok değişkenli lojistik regresyon

Tablo 18’de kurulan çok değişkenli lojistik regresyon modelinde anlamlı tespit edilen RDW ve UIBC parametreleri Tablo 17’de kurulan modele dahil edildi. Kurulan modele göre RDW değerindeki artışın 1,278 kat (OR: 1,278), UIBC değerinin ise 0,981 kat (OR: 0,981) şelasyon tedavisine etkisi olduğu saptandı (sırasıyla $p=0,001$; $p=0,001$).

Tablo 18. Şelasyon tedavisinde etki eden faktörlerin belirlenmesi

	β	S.E.	Wald	p	OR	95% C.I. OR	
						Lower	Upper
RDW	0,245	0,073	11,309	0,001	1,278	1,108	1,475
UIBC	-0,019	0,006	10,853	0,001	0,981	0,970	0,992
Sabit	-3,226	1,493	4,667	0,031	0,040		

* $p < 0,05$, ** $p < 0,001$, Çok değişkenli lojistik regresyon

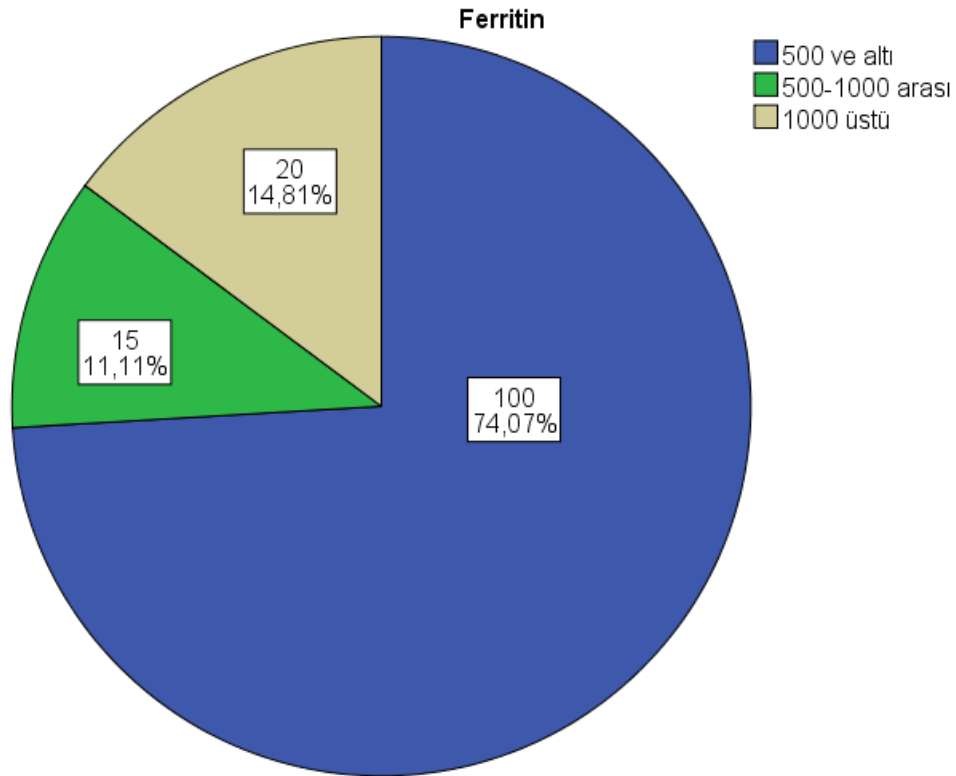
Hastaların NRBC sayıları ile Ferritin değerleri arasında pozitif (doğrusal) yönlü zayıf bir ilişki olduğu saptandı ($r=0,297$; $p=0,002$). NRBC sayısı ile FE değeri arasında ise anlamlı bir ilişkiye rastlanılmadı ($p>0,05$) (Tablo 19).

Tablo 19. Transfüzyon sayısı ile hemogram parametreleri arasındaki ilişki

	NRBC sayısı	
	r	p
FE	0,004	0,971
Ferritin	0,297**	0,002

* $p<0,05$, ** $p<0,001$, Spearman's rho korelasyon

Ferritin değeri hastalardan 100 (% 74,07)'ünün ferritin değerleri 500 ve altında, 15 (% 11,11)'inin 500-1000 arasında, 20 (% 14,81)'sinin ise 1000 üstünde olduğu saptandı (Şekil 23).



Şekil 23. Ferritin bulgularının dağılımı

5. TARTIŞMA

İlk olarak 1910 yılında Herrick tarafından tanımlanan OHA dünyada en sık görülen hemoglobinopatilerden birisidir.^{1,2} Herrick hastaneye yatırılarak takip ettiği kas ve sırtta ağrısı olan Karayip’li bir hastada anemi ve orak şeklini almış eritrositler tanımlamış, bu oraklaşmış eritrositlerin hastanın şikayetlerine neden olacağını ileri sürmüştür. Nijerli doktor Horton 1874’de yağmurlu mevsimlerde sıklığı artış gösteren ateş ve ağrı ile seyreden kan anormalliği olan kalıtsal bir hastalıktan bahsetmiştir.¹² Orak hücreli aneminin hemoglobin molekülü ile ilişkisi ve patolojisi 1927 yılında Gillepsie ve Hahn tarafından tanımlanmıştır.^{6,7} Sonrasında anlaşılmıştır ki bu hastalık β globulin genindeki bir nokta mutasyonu sonucu oluşan kalıtsal bir hemoglobin yapısı bozukluğudur ve beta zincirindeki 6 numaralı aminoasitin (glutamik asit) yerine valinin geçmesi sonucu normal hemoglobin yapısının bozulması sonucunda oraklaşmış hücreler oluşmaktadır.^{8,9}

Türkiye’de OHA’nın en sık bulunduğu bölge Çukurovadır.²¹ Türkiye’de sıklık %0,37-0,6 civarında olup Çukurova’da bazı yerlerde taşıyıcılık sıklığı %3-44’e kadar ulaşmaktadır.²³ Sağlık Bakanlığı ve Ulusal Hemoglobinopati Konseyinin 2016 yıl analizlerine göre taşıyıcılık Hatay’da %10,5, Adanada %10, Mersin’de %13,6 düzeylerindedir.

Çalışmamızda ÇÜTF Çocuk Hematoloji polikliniği ve servisinde orak hücreli anemi tanısıyla takip edilen hastaların risk faktörleri, klinik bulguları, kan sonuçları (demir, demir bağlama, ferritin, hemoglobin, hematokrit) ve şelasyon tedavisinin başlangıcı hakkında veriler toplandı. Hastaların demir profilillerinin incelenmesi sonucunda sürveylerine uygun tedavilerinin planlanarak katkıda bulunması düşünülmüştü. Çalışma için Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Komitesi’nin onayı alındı (07 Ekim 2022 tarihli 2022-126 sayılı). Yüz otuz beş OHA tanılı hastayla araştırma planlandı. Çukurova üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı Kliniğine başvuran OHA’lı hastalardan dahil etme kriterleri göz önüne alınarak çalışma grubu seçildi. ÇÜTF Çocuk Hematoloji polikliniği ve servisinde orak hücreli anemi tanısıyla takip edilen hastaların klinik bulguları, kan sonuçları (demir, demir bağlama, ferritin, hemoglobin, hematokrit ve diğer biyokimyasal test sonuçları) ve şelasyon tedavisinin endikasyonu hakkında veriler dosyalardan ve hastane

veri sisteminden toplandı. Çalışmaya Orak hücreli anemisi tanılı 135 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalamaları $17,9 \pm 5,5$ yıl iken, 70 (% 51,9)'i kız, 65 (% 48,1)'i erkek idi. Şelasyon tedavisinin hastaların 20'sine (% 14,8) verildiği gözlemlendi.

Transfüzyon tedavisi; basit transfüzyon, kronik basit transfüzyon, kısmi ya da tam kan değişimi şeklinde yapılabilir.^{76,77} Hastalarda genellikle Hb düzeyi 7 gr/dl altına düşmedikçe transfüzyon yapılmaması ve hipervizkositeye neden olmamak için de Hb düzeyinin 10 gr/dl üzerine çıkarılmaması önerilmektedir.⁷⁸ Basit transfüzyon önerilen durumlar; semptomatik anemi, akut nörolojik bulgu, akut göğüs sendromu, akut çoklu organ yetmezliği, cerrahi öncesi akut splenik ya da hepatik sekestrasyon, sepsis ve menenjit olarak sıralanmaktadır. Kronik basit transfüzyon önerilen durumlarda; inmenin önlenmesi, tekrarlayan akut göğüs sendromu ya da çoklu organ yetmezliğinin önlenmesi, böbrek yetmezliği, anemisi olan ve eritropoetin tedavisine cevap vermeyenler, pulmoner hipertansiyon ya da kronik hipoksi, kronik kalp yetmezliği olarak sıralanabilir. Kan değişimi akut nörolojik bulgu, ağır akut göğüs sendromu, akut çoklu organ yetmezliği, cerrahi öncesi hipervolemi ve hipervizkoziteden kaçınmak, demir birikimini azaltmak için önerilir. Basit transfüzyonun avantajları; HbS düzeyini azaltır, Hb düzeyini artırır. Dezavantajları volüm yüklenmesi ve hipervizkositedir. Bizim çalışmamızda, toplam 135 hastadan %37'sine (51 hasta) hematokrit düşüklüğü nedeniyle hemotransfüzyon uygulanmıştır. Hemotransfüzyonun yapıldığı hastalar arasında maksimum transfüzyon sayısı 5, minimum transfüzyon sayısı ise 1 olarak belirlenmiştir.

Literatürde Orak Hücre Anemisi ile ilgili benzer çalışmalar incelendiğinde ciddi sayıda hasta katılımı mevcut olan 2004-2019 arasında yapılan bir çalışmada, orak hücre hastalığı olan 2-18 yaş arası 5316 hasta incelenmiş⁷⁹ olup çalışma, kan transfüzyonu, hidroksiüre kullanımı ve aşırı demir yükü eğilimleri üzerine odaklanmıştı. Kronik olarak transfüzyon yapılan çocuklar için demir yükünün artışı ve şelatör tedavisinin önemli ölçüde kullanıldığı saptanmıştır. Bizim çalışmamızda şelasyon tedavisi alan hastalarda, almayan hastalara göre transfüzyon sayısı ortalamasının daha yüksek olduğu saptandı ($p < 0,001$). Bu durum transfüzyon tedavisi gereksinimi olan hastalarda beraberinde gelen demir yükünün belli bir süre sonrasında frekansına bağlı olarak şelasyon tedavisi ihtiyacını doğuracağını göstermektedir. Ancak bu gereksinimin hangi

frekanslarda ve total transfüzyon sayısında olacağının belirlenmesinde daha çok transfüzyon alan hasta adedi ve daha ayrıntılı transfüzyon analizi gerekmektedir.

Her bir ünite eritrosit süspansiyonunun 1 ml içerisinde 1 mg bir pakette 200-250 mg demir bulunmaktadır. Hemosideroz düzenli eritrosit transfüzyonu alan hastalarda görülen bir yan etkidir. Tüm parankimal organların hasarı genellikle 20-30 ünite kan transfüzyonu alan kişilerde 15-20 gramın üzerinde demirin yüklenmesi sonucuyla ortaya çıkar. Kardiyak komplikasyonlar, karaciğer yetmezliği, siroz, diyabet, hipotiroidi, hipoparatiroidi gibi birçok endokrin komplikasyonla birlikte kemik ve iskelet sistemi komplikasyonlarına sebep olur. Bu nedenle kronik hemolitik anemi grubu içerisinde yer alan ve transfüzyon alan SCA hastalarında organ hasarı gelişmeden şelasyon tedavisi uygulanmalıdır. Zaten bu hastalarda anemi nedeniyle bağırsaklarda demir emiliminin arttığı bilinmektedir.

Orak Hücreli Anemi (HbSS) hastalarında demir yükünün değerlendirildiği Doğu Hindistanda yapılan bir çalışmada,⁸⁰ toplam 208 hasta içinden yüksek ferritin seviyesi gösteren 92 hastadan (%44,2), 40'ının (%19,2) seviyesi 500 ng/ml'nin altında, 32'sinin (%15,3) 500 ila 1000 ng/ml arasında ve sadece 20 hastada (%9,6) 1000 ng/ml'den fazla olduğu saptanmıştır. Hatta küçük bir kısmında (%9,6) demir eksikliği kaydedilmiş. Demir yükü düzeyi ile pozitif korelasyon gösteren temel faktör transfüzyon sıklığıymış. Bizim çalışmamızda 135 hastadan 100 (% 74,07)'ünün ferritin değerleri 500 ve altında, 15 (% 11,11)'inin 500-1000 arasında, 20 (% 14,81)'sinin ise 1000 üstünde olduğu saptandı. Zaten bu hasta grubu şelasyon tedavisi de almaktaydı. Sonuçta hastaların transfüzyon değerleri ile ferritin değerleri ile pozitif (doğrusal) yönlü orta düzey bir ilişki olduğu saptandı ($r=0,460$). (İstatistikte, “ r değeri” genellikle Pearson korelasyon katsayısı olarak bilinen bir istatistiksel ölçüyü ifade eder. Pearson korelasyon katsayısı, iki değişken arasındaki lineer ilişkiyi ölçen bir istatistiksel gösterge olarak kullanılır. Bu katsayı -1 ile 1 arasında değer alabilir. $r \approx 1$: İki değişken arasında pozitif bir lineer ilişki vardır. Yani bir değişken arttığında diğer değişken de artar. $r \approx -1$: İki değişken arasında negatif bir lineer ilişki vardır. Yani bir değişken arttığında diğer değişken azalır. $r \approx 0$: İki değişken arasında lineer bir ilişki yoktur).

Orak hücreli anemi hastalarında aşırı demir yükünün biyokimyasal parametreler oksidatif stres ve interlekin-10 düzeyleri, üzerine etkisi⁸¹ ile ilgili yapılan bir çalışmada biyokimyasal analiz, aşırı demir yükü olan grupta, diğer gruba kıyasla ürik asit, alanin

aminotransferaz (ALT), laktat dehidrojenaz (LDH), üre ve kreatinin düzeylerinde artış olduğunu ortaya çıkarmıştır. Ferritin düzeyleri ürik asit konsantrasyonlarıyla pozitif korelasyon göstermiştir. Bizim çalışmamızda ise demir yükü olan hastalarda alanin aminotransferaz, laktat dehidrojenaz, üre ve kreatinin düzeylerinde anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. Bu ilişki muhtemel demir yüklenmesi sonucu ortaya çıkan organ hasarlanmaları nedeniyle yüksek demir ve anormal yani yüksek biyokimyasal test sonuçları şeklinde yorumlanabilirken bizim hastalarda uygun zamanda ve endikasyonda başlanan şelasyon tedavisi neticesinde ileri derecede organ hasarı gelişmeden hastaların tedavilerinin başlanmasının organ hasarını dolayısıyla bu anormal laboratuvar testlerini engellediğini düşünmekteyiz.

Kuzey Orta Nijeryada yapılan Orak Hücreli Anemi Hastalarının Demir profillerinin⁸² incelendiği çalışmada hastaların ortalama yaşı $24,63 \pm 9,63$ yıl olup, yaş aralığı 16-60 yıl iken kırk üç (43) hastanın tamamında HbS (HbSS) varmış. Hastaların ortalama MCH'si $27,49 \pm 3,65$ pikogram iken kontrolünki $26,48 \pm 2,43$ pikogram olup sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yokmuş ancak hastaların ortalama MCHC'si $32,09 \pm 2,14$ g/dL ve kontrolünki $31,22 \pm 1,30$ g/dL saptanmış ve bu durum, bu sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğunu göstermekteymiş. Yirmi üç hastada (%51,1) düşük MCH ($MCH < 27$ pikogram), 16 hastada (%37,2) normal MCH ve 4 hastada (%9,3) yüksek MCH ($MCH > 32$ pikogram) sonuçları varmış. Ortalama kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW), hastalar ve kontroller için sırasıyla $74,64 \pm 11,84$ ve $45,43 \pm 3,16$ idi. Hasta ve kontrollerin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark varmış. Hastaların 32'sine (%74,4) daha önce kan nakli yapılmışken, 11'ine (%25,6) hayatı boyunca hiç kan nakli yapılmamış. Kontrol grubunun yalnızca beşinde (%11,6) daha önce kan nakli öyküsü vardı. Transfüzyon yapılmayan ve transfüzyon yapılan hastalarda serum ferritin ortalaması sırasıyla $436,54 \pm 319,62$ ng/mL ve $828 \pm 452,33$ ng/mL idi. Bizim çalışmamızda hastaların transfüzyon değerleri ile HCT, HB ve RBC değerleri arasında negatif (ters) yönlü orta düzey (sırasıyla $r=-0,415$; $r=-0,452$; $r=-0,373$); RDW değerleri ile pozitif (doğrusal) yönlü orta düzey bir ilişki olduğu saptandı ($r=0,399$). Diğer hemogram parametreleri ile transfüzyon değerleri arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanılmadı ($p>0,05$). Hastaların transfüzyon sayısı ile ferritin değerleri ile pozitif yönlü orta düzey bir ilişki olduğu saptandı ($r=0,460$).

Orak hücre anemisi olan 72 Kongolu hastada demir durumu⁸³ çalışmada Çoklu kan nakli, bağırsak parazitleri ve büyüme dönemindeki yüksek demir ihtiyacı, Afrikalı çocuklarda demir durumunu etkileyen faktörler olduğu saptanmış. Demir durumlarını ve bunun bu faktörlerle ilişkisini belirlemek için Kinşasa’da 72 homozigot orak hücreli hastayı incelenmiş. Demir durumu çeşitli göstergelerin birleşimiyle belirlenmişti: ferritin, transferrin, kan sayımı, toplam demir bağlama kapasitesi, transferrin doygunluğu ve C-reaktif protein. Bu sonuçlar orak hücre hastalığı olmayan eşleştirilmiş bir kontrol grubunun sonuçlarıyla karşılaştırıldı. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, 5 hastada (%11) demir eksikliği mevcutken, 18 hastada (%35) muhtemelen çoklu kan transfüzyonu nedeniyle aşırı demir yükü vardı. Bu çalışma, herhangi bir demir dengesizliğini önlemek ve yönetmek için homozigot orak hücreli hastalarda demir durumunun periyodik olarak değerlendirilmesinin önemini göstermektedir. Bizim çalışmada Hastaların Transfüzyon değerleri ile UIBC değerleri arasında negatif (ters) yönlü orta düzey ($r=-0,531$); Ferritin değerleri ile ise pozitif (doğrusal) yönlü orta düzey bir ilişki olduğu saptandı ($r=0,460$).

Brezilyalı orak hücre hastalığı olan bebeklerde yapılan demir eksikliği çalışmasında,⁸⁴ Ferritin ve Transferrin saturasyonu (TS) OHA bebeklerde belirgin şekilde düşük bulundu. Demir eksikliği tanısı, çocukların %17,8’inde mevcuttu. Transfüzyon yapılmayan bebeklerin analizi, %19,5’inin demir eksikliği gösterdiğini ortaya koydu. Ayrıca, on beş bebek ferritin artışı gösterdi, bu hastalara kan nakli uygulanmıştı. Bizim çalışmamızda hastaların transfüzyon değerleri ile ferritin değerleri arasında pozitif (doğrusal) yönlü orta düzey bir ilişki olduğu saptandı ($r=0,460$).

Orak hücre hastalığı olan hastalarda kan transfüzyonu ve aşırı demir yükü kişisel deneyim ve diyabet oluşumuna ilişkin kısa bir güncelleme⁸⁵ adlı çalışmada transfüzyona bağımlı olmayan 16 yetişkin ve transfüzyona bağımlı 6 yetişkin incelenmişti. Transfüzyona bağımlı olmayan 6/16 serum ferritin 500ng/ml üstünde saptanmıştı. Transfüzyona bağımlı hastalar tamamlayıcı transfüzyon ve oral demir şelasyon alıyordu. Bu hastalarda karaciğer enzimleri yüksekti. Bizim çalışmamızda Şelasyon tedavisi alan hastalarda, şelasyon tedavisi almayan hastalara göre T.BİL ve D.BİL ortalamalarının daha yüksek olduğu saptandı (sırasıyla $p=0,019$; $p=0,008$). Tablo 13’de yer alan diğer KC parametreleri ile gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p>0,05$).

Kronik olarak transfüze edilen orak hücreli anemi hastalarında aşırı demir yükünün azaltılmasında demir şelasyon tedavisi ile eş zamanlı kırmızı kan hücresi değişimi, kısmi manuel değişim ve basit transfüzyonun etkinliği⁸⁶ çalışmasında sonuç olarak HbS'yi %30 ila %35 arasında tutarken aşırı demir yükünü azaltmak için eritrositoferez ve şelasyon tedavisinin etkili bir yöntem olarak önerilmişti. Bizim çalışmamızda transfüzyon sayısı ile HbS değeri arasında pozitif yönlü zayıf ilişki saptandı ($p=0,044$). Şelasyon tedavisi alan hastaların HbS değerinin daha düşük olduğu gözlenmesine karşın, aradaki fark anlamlı bulunmadı ($p=0,770$). Diğer Hemoglobin elektrofarezi parametreleri ile gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p>0,05$).

6. SONUÇLAR

Hastaların demir profili netleşmesi sonucunda uygun tedavilerinin planlanması oldukça önemlidir. Demir eksikliği veya fazlalığı gibi durumlar, sağlık sorunlarına yol açabilir ve ciddi komplikasyonlara neden olabilir. Bu nedenle, demir profili sonuçlarına dayalı olarak uygun tedavilerin planlanması hastaların sağlığını iyileştirmeye katkıda bulunabilir. Demir profili, hastanın kanındaki demir seviyelerini, serum demirini, ferritin düzeylerini ve total demir bağlama kapasitesini ölçen bir dizi testi içerebilir. Hastaların demir profili sonuçlarına dayalı olarak uygun tedavilerin planlanması, hastaların sağlığını iyileştirmek ve yaşam kalitelerini artırmak için önemlidir. OHA tedavisi sırasında kullanılan şelasyon ajanları, vücutta biriken aşırı demiri bağlayarak ve idrar yoluyla atılmasını sağlayarak demir birikimini azaltabilir. Şelasyon tedavisi, demir birikiminin neden olduğu organ hasarını azaltabilir. Özellikle karaciğer, kalp ve pankreas gibi organlarda biriken demir, uzun vadede ciddi sağlık sorunlarına neden olabilir. Şelasyon tedavisi, bu riski azaltabilir. Şelasyon tedavisi, oksidatif stresi azaltabilir ve bu da OHA ile ilişkili ağrılı krizleri azaltmada yardımcı olabilir.

1. Çalışmaya OHA tanılı 135 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalamaları $17,9 \pm 5,5$ yıl iken, 70 (% 51,9)'i kız, 65 (% 48,1)'i erkek idi.
2. Şelasyon tedavisi hastalardan 20 (% 14,8)'ine verildiği gözlemlendi.
3. Hastaların cinsiyet, yaş, boy, kilo ve BMI değeri oranlarının şelasyon tedavisi alan ve almayan hastalarda benzer olduğu gözlemlendi ($p > 0,05$).
4. Şelasyon tedavisi alan hastalarda, almayan hastalara göre transfüzyon sayısı ortalamasının daha yüksek olduğu saptandı ($p < 0,001$).
5. Şelasyon tedavisi alan hastalarda, şelasyon tedavisi almayan hastalara göre HCT, HB ve RBC değerlerinin daha düşük (sırasıyla $p = 0,015$; $p = 0,012$; $p = 0,015$); RDW değerinin ortalaması ise daha yüksek olduğu saptandı (sırasıyla $p = 0,002$).
6. Şelasyon tedavisi alan ve almayan hastalarda diğer hemogram parametreleri ile gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).
7. Şelasyon tedavisi alan hastalarda, şelasyon tedavisi almayan hastalara göre UIBC değerinin düşük ($p < 0,001$); Ferritin değerinin ise daha yüksek olduğu saptandı ($p = 0,007$).

8. Şelasyon tedavisi alan hastaların HBS değerinin daha düşük olduğu gözlenmesine karşın, aradaki fark anlamlı bulunmadı ($p=0,770$). Diğer Hemoglobin elektrofarezi parametreleri ile gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p>0,05$).
9. Şelasyon tedavisi alan hastalarda, şelasyon tedavisi almayan hastalara göre T.BİL ve D.BİL ortalamalarının daha yüksek olduğu saptandı (sırasıyla $p=0,019$; $p=0,008$). Tablo 13’de yer alan diğer KC parametreleri ile gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p>0,05$).
10. B12, folat, ürik asit, LDH parametreler ile gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi.
11. Hastaların Transfüzyon değerleri ile HCT, HB ve RBC değerleri arasında negatif (ters) yönlü orta düzey (sırasıyla $r=-0,415$; $r=-0,452$; $r=-0,373$); RDW değerleri ile pozitif (doğrusal) yönlü orta düzey bir ilişki olduğu saptandı ($r=0,399$).
12. Diğer hemogram parametreleri ile transfüzyon değerleri arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanılmadı ($p>0,05$).
13. Hastaların Transfüzyon değerleri ile UIBC değerleri arasında negatif (ters) yönlü orta düzey ($r=-0,531$); Ferritin değerleri ile ise pozitif (doğrusal) yönlü orta düzey bir ilişki olduğu saptandı ($r=0,460$).
14. Transfüzyon sayısı ile HBS değeri arasında pozitif yönlü zayıf bir ilişki saptandı ($p=0,044$). Transfüzyon sayısı ile diğer hemoglobin elektrofarezi parametreleri arasında anlamlı ilişkiye rastlanılmadı ($p>0,05$).
15. Transfüzyon sayısı ile KC parametreleri arasında anlamlı ilişkiye rastlanılmadı ($p>0,05$).
16. Hastaların RDW değerindeki artışın 1,257 kat (OR: 1,257), UIBC değerindeki artışın ise 0,983 kat (OR: 0,983) şelasyon tedavisi almasına etki ettiği saptanmıştır (sırasıyla $p=0,004$; $p=0,009$).
17. RDW değerindeki artışın 1,278 kat (OR: 1,278), UIBC değerinin ise 0,981 kat (OR: 0,981) şelasyon tedavisine etkisi olduğu saptandı (sırasıyla $p=0,001$; $p=0,001$).

- 18.** Hastaların NRBC sayıları ile Ferritin değerleri arasında pozitif (doğrusal) yönlü zayıf bir ilişki olduğu saptandı ($r=0,297$; $p=0,002$). NRBC sayısı ile FE değeri arasında ise anlamlı bir ilişkiye rastlanılmadı ($p>0,05$).



7. KAYNAKLAR

1. Dover platt 2003 - Google Akademik [Internet]. [cited 2022 Oct 6]. Available from: https://scholar.google.com/scholar?hl=tr&as_sdt=0%2C5&q=Dover+platt+2003&btnG.
2. **Kılınç Y, Tanyeli A, Kümi M, Antmen B, Serbest M, Erkman H.** Hemoglobinopathies and thalassemia in Tarsus in Southern Turkey. In: International Conference on Thalassemia, India, **1993**.
3. **Tuzmen S, Schechter AN.** Genetic diseases of hemoglobin: diagnostic methods for elucidating β -thalassemia mutations. *Blood Rev.* **2001**; 15:19-29.
4. **Aluoch JR, Kilinc Y, Aksoy M, Yüregir GT, Bakioglu I, Kutlar A, et al.** Sickle cell anaemia among Eti-Turks: haematological, clinical and genetic observations. *Br J Haematol.* **1986**; 64:45-55.
5. **Alan D.** Michelson. platelets. 4th ed. Michelson Alan, editor. Vol. 1268. academic press, **2019**.
6. **Herrick JB.** Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. 1910. *Yale J Biol Med.* **2001**; 74:179.
7. **Hahn EV, Gillepsie EB.** Sickle cell anemia: report of a case greatly improved by splenectomy and further observations on the mechanism of sickle-cell formation. *Am J Med Sci.* 1927;175:206-17.
8. **Ingram VM.** Hemoglobin and its Abnormalities. Thomas, **1961**.
9. **Ingram VM.** Gene mutations in human haemoglobin: the chemical difference between normal and sickle cell haemoglobin. *Nature.* **1957**; 180:326-8.
10. **Balkaran B, Char G, Morris JS, Thomas PW, Serjeant BE, Serjeant GR.** Stroke in a cohort of patients with homozygous sickle cell disease. *J Pediatr.* **1992**; 120:360-6.
11. **Rees DC, Williams TN, Gladwin MT.** Sickle-cell disease. *The Lancet.* **2010**; 376:2018-31.
12. **Adeloye A.** Some early Nigerian doctors and their contribution to modern medicine in West Africa. *Med Hist.* **1974**; 18:275-93.
13. **Herrick JB.** Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. *Arch Intern Med.* **1910**; 6:517-21.
14. **Pauling L, Itano HA, Singer SJ, Wells IC.** Sickle cell anemia, a molecular disease. *Science* (1979). **1949**; 110:543-8.

15. **Aidoo M, Terlouw DJ, Kolczak MS, McElroy PD, ter Kuile FO, Kariuki S, et al.** Protective effects of the sickle cell gene against malaria morbidity and mortality. *The Lancet*. **2002**; 359:1311-2.
16. **Diallo D, Tchernia G.** Sickle cell disease in Africa. *Curr Opin Hematol*. **2002**; 9:111-6.
17. **Bain BJ.** Haemoglobin and the genetics of haemoglobin synthesis. Haemoglobinopathy Diagnosis, 2nd ed; Blackwell Science: Oxford, UK. **2006**:1-26.
18. **Ashley-Koch A, Yang Q, Olney RS.** Sickle hemoglobin (Hb S) allele and sickle cell disease: a HuGE review. *Am J Epidemiol*. **2000**; 151:839-45.
19. **Hickman M, Modell B, Greengross P, Chapman C, Layton M, Falconer S, et al.** Mapping the prevalence of sickle cell and beta thalassaemia in England: estimating and validating ethnic-specific rates. *Br J Haematol*. **1999**; 104:860-7.
20. **Aluoch JR, Kilinc Y, Aksoy M, Yüregir GT, Bakioglu I, Kutlar A, et al.** Sickle cell anaemia among Eti-Turks: haematological, clinical and genetic observations. *Br J Haematol*. **1986**; 64:45-55.
21. **Kılınç M, Koçak F, Yüreğir G, Aksoy K.** İçel ilinde orak hücre anemisi ve Beta-talasemi taşıyıcılık sıklığı. *Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, **1999**; 24:62-5.
22. Bakanlık TCS. Tani ve Tedavi Rehberleri 2003. **2002**.
23. **Lal A, Vichinsky EP.** Sickle cell disease. *Postgraduate haematology*. **2005**; 104-18.
24. **Canatan D.** Türk Hematoloji Derneği.
25. **Brugnara C, Gee B, Armsby CC, Kurth S, Sakamoto M, Rifai N, et al.** Therapy with oral clotrimazole induces inhibition of the Gardos channel and reduction of erythrocyte dehydration in patients with sickle cell disease. *J Clin Invest*. **1996**; 97:1227-34.
26. **Eaton WA, Hofrichter J.** Hemoglobin S gelation and sickle cell disease. **1987**.
27. **Joiner CH, Platt OS, Lux SE.** Cation depletion by the sodium pump in red cells with pathologic cation leaks. Sickle cells and xerocytes. *J Clin Invest*. **1986**; 78:1487-96.
28. **Emmel VE.** A study of the erythrocytes in a case of severe anemia with elongated and sickle-shaped red blood corpuscles. *Arch Intern Med*. **1917**; 20:586.
29. **Söylemez-Gökkyer D, Kayaaltı Z.** Türkiye’de orak hücreli anemi dağılımı, patofizyolojisi ve demir toksisitesi. *Marmara Pharm J*. **2016**; 20:92-9.

30. **Mankad VN.** Sickle cell disease and other disorders of abnormal hemoglobin. Blood Diseases of Infancy and Childhood 7th ed St Louis: Mosby Co. **1995**:415-59.
31. **Seakins M, Gibbs WN, Milner PF, Bertles JF.** Erythrocyte Hb-S concentration An important factor in the low oxygen affinity of blood in sickle cell anemia, *J Clin Invest.* **1973**; 52:422-32.
32. **Kondylis-deBlois K, Feingold M.** Sickle cell disease. *Prim Care Update Ob Gyns.* **1998**; 5:28-31.
33. **Minniti CP, Eckman J, Sebastiani P, Steinberg MH, Ballas SK.** Leg ulcers in sickle cell disease. **2010.**
34. **Sauntharajah Y, Atweh GF.** Induction of Fetal Hemoglobin in the Treatment of Sickle Cell Disease and Thalassemia. *Disorders of hemoglobin.* **2009**; 745.
35. **Juwah AI, Nlemadim EU, Kaine W.** Types of anaemic crises in paediatric patients with sickle cell anaemia seen in Enugu, Nigeria. *Arch Dis Child.* **2004**; 89:572-6.
36. **Anderson MJ, Davis LR, Hodgson J, Jones SE, Murtaza L, Pattison JR, et al.** Occurrence of infection with a parvovirus-like agent in children with sickle cell anaemia during a two-year period. *J Clin Pathol.* **1982**; 35:744-9.
37. **Saarinen UM, Chorba TL, Tattersall P, Young NS, Anderson LJ, Palmer E, et al.** Human parvovirus B19-induced epidemic acute red cell aplasia in patients with hereditary hemolytic anemia, **1986.**
38. **Alperin JB.** Folic acid deficiency complicating sickle cell anemia: a study on the response to titrated doses of folic acid. *Arch Intern Med.* **1967**; 120:298-306.
39. **Yates AM, Hankins JS, Mortier NA, Aygun B, Ware RE.** Simultaneous acute splenic sequestration and transient aplastic crisis in children with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer.* **2009**; 53:479-81.
40. **Rezende PV, Viana MB, Murao M, Chaves ACL, Ribeiro ACF.** Acute splenic sequestration in a cohort of children with sickle cell anemia. *J Pediatr (Rio J).* **2009**; 85:163-9.
41. **Emond AM, Collis R, Darvill D, Higgs DR, Maude GH, Serjeant GR.** Acute splenic sequestration in homozygous sickle cell disease: natural history and management. *J Pediatr.* **1985**; 107:201-6.
42. **Vichinsky EP, Styles LA, Colangelo LH, Wright EC, Castro O, Nickerson B, et al.** Acute chest syndrome in sickle cell disease: clinical presentation and course. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology.* **1997**; 89:1787-92.
43. **Wang WF.** Sickle cell anemia and other sickling syndromes. Wintrobe's clinical hematology. **2004.**

44. **Platt OS, Rosenstock W, Espeland MA.** Influence of sickle hemoglobinopathies on growth and development. *New England Journal of Medicine*. **1984**; 311:7-12.
45. **Claster S, Vichinsky EP.** Managing sickle cell disease. *Bmj*. **2003**; 327:1151-5.
46. **Reynolds J.** Radiologic manifestations of sickle cell hemoglobinopathy. *JAMA*. **1977**; 238:247-50.
47. **Lee MT, Small T, Khan MA, Rosenzweig EB, Barst RJ, Brittenham GM.** Doppler-defined pulmonary hypertension and the risk of death in children with sickle cell disease followed for a mean of three years. *Br J Haematol*. **2009**; 146:437-41.
48. **Dahoui HA, Hayek MN, Nietert PJ, Arabi MT, Muwakkit SA, Saab RH, et al.** Pulmonary hypertension in children and young adults with sickle cell disease: evidence for familial clustering. *Pediatr Blood Cancer*. **2010**; 54:398-402.
49. **Ilhan N, Acipayam C, Aydogan F, Atci N, Ilhan O, Coskun M, et al.** Orbital compression syndrome complicated by epidural hematoma and wide cephalohematoma in a patient with sickle cell disease. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. **2014**; 18:189-91.
50. **Platt OS.** Prevention and management of stroke in sickle cell anemia. ASH Education Program Book. **2006**:54-7.
51. **Hassan A, Gayus DL, Abdulrasheed I, Umar MA, Ismail DL, Babadoko AA.** Chronic leg ulcers in sickle cell disease patients in Zaria, Nigeria. *Archives of International Surgery*. **2014**; 4:141.
52. **Lanzkowsky P.** Chapter 8 - Hemoglobinopathies. In: Lanzkowsky P, editor. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology (Fifth Edition)* [Internet]. San Diego: Academic Press, **2011**:200-46.
53. **Buckalew VM, Someren A.** Renal manifestations of sickle cell disease. *Arch Intern Med*. **1974**; 133:660-9.
54. **Burnett AL.** Therapy insight: priapism associated with hematologic dyscrasias. *Nat Clin Pract Urol*. **2005**; 2:449-56.
55. **Kılınç Y.** Hemoglobinopatilerde prenatal tanı. *Türkiye Klinikleri Pediatrik Bilimler Hemoglobinopatiler Özel Sayısı*, **2007**; 3:11-6.
56. **Kümi M, Kılınç Y, Etiz L.** Hematological findings in the milder and severe forms of sickle cell disease. *Çukurova Univ Tıp Fak Der*. **1982**; 7:349-52.
57. **Niell HB, Leach BE, Kraus AP.** Zinc metabolism in sickle cell anemia. *JAMA*. **1979**; 242:2686-7.

58. **Ohene-Frempong K.** Indications for red cell transfusion in sickle cell disease. In: Seminars in hematology. Elsevier, **2001**:5-13.
59. **Aksoy M, Ikin EW, Mourant AE, Lehmann H.** Blood Groups, Haemoglobins, and Thalassaemia in Turks and Eti-Turks. *Br Med J.* **1958**; 2:937.
60. **Davies EG, Hirst C, Lottenberg R, Dower N.** Pneumococcal vaccines for sickle cell disease. Cochrane Database of Systematic Reviews. **2004**.
61. **Derneği TH.** Orak hücre anemisi tanı ve tedavi kılavuzu; Ulusal Tedavi kılavuzu. VI Bölüm Türk Hematoloji Derneği. **2011**:53-63.
62. **Inati A, Khoriaty E, Musallam KM.** Iron in sickle-cell disease: What have we learned over the years?. *Pediatric blood & cancer*, **2011**; 56(2):182-190
63. **Aquilar-Martinez P.** Non-HFE-related hereditary iron overload. *Presse Med.* **2007**; 29.
64. **Babitt JL, Huang FW, Xia Y, Sidis Y, Andrews NC, Lin HY.** Modulation of bone morphogenetic protein signaling in vivo regulates systemic iron balance. *The Journal of Clinical Investigation* **2007**; 117(7):1933-1939.
65. **Beutler E.** Iron storage disease: Facts, fiction and progress. Blood Cells, Molecules, and Diseases, Article in Pres, available online 31 May, **2007**.
66. **Camus LM, Lambert LA.** Molecular evolution of hemojuvelin and the repulsive guidance molecule family. *Journal of Molecular Evolution Springer Science+Business Media*, **2007**.
67. **Domellöf M.** Iron requirements, absorbtion and metabolism in infancy and childhood. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, **2007**; 10(3):329-335.
68. **Fleming RE, Britton RS.** Iron imports VI. HFE and regulation of intestinal iron transport. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, **2006**; 590:199-594.
69. **Frazer DM, Anderson GJ.** Iron imports I. Intestinal iron absorbtion anr its regulation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, **2006**; 290:631-635.
70. **Goswami T, Andrews NC.** Hereditary hemochromatosis protein, HFE, interaction with transferrin receptor 2 suggests a molecular mechanism for mammalian iron sensing. *Journal of Biological Chemistry*, **2006**; 281(39):28494-28498.
71. **Walter PB, Harmatz P, Vichinsky E.** Iron metabolism and iron chelation in sickle cell disease. *Acta Haematologica*, **2009**; 122(2):174-183.

72. **Brissot P, Ropert M, Le Lan C, Loréal O.** Non-transferrin bound iron: a key role in iron overload and iron toxicity. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, **2012**; 1820(3):403-410.
73. **Shah BN, Hassan TÖ, Zhang X, McClain DA, Gordeuk VR.** Increased iron stores influence glucose metabolism in sickle cell anaemia, *British journal of haematology*, **2020**; 189(4):184.
74. **Coates TD, Wood JC.** How we manage iron overload in sickle cell patients, *British journal of haematology*, **2017**; 177(5):703-716.
75. **Chifman J, Laubenbacher R, Torti SV.** A systems biology approach to iron metabolism, *A Systems Biology Approach to Blood*, **2014**; 201-225.
76. **Josephson CD, Su LL, Hillyer KL.** Transfusion in the patient with sickle cell disease: a critical review of the literature and transfusion guidelines. *Transfus Med Rev.* **2007**; 21:118.
77. **Quirolo K.** How do I transfuse patients with sickle cell disease? *Transfusion.* **2010**; 50:1881.
78. **Hulbert ML, Scothorn DJ, Panepinto JA, et al.** Exchange blood transfusion compared with simple transfusion for first overt stroke is associated with a lower risk of subsequent stroke: a retrospective cohort study of 137 children with sickle cell anemia. *J Pediatr.* **2006**; 149:710.
79. **Tang AY, Zhou M, Maillis AN, Lai KW, Lane PA, Snyder AB.** Trends in blood transfusion, hydroxyurea use, and iron overload among children with sickle cell disease enrolled in Medicaid, 2004–2019. *Pediatric Blood & Cancer*, **2023**; 70(3):30152.
80. **Variability of Iron Load in Patients of Sickle Cell Anaemia (HbSS): A study from Eastern India.**
81. **Barbosa MC, Santos TEJD, Souza GFD, Assis LCD, Freitas MVC, Gonçalves RP.** Impact of iron overload on interleukin-10 levels, biochemical parameters and oxidative stress in patients with sickle cell anemia. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, **2013**; 35:29-34.
82. **Sani MA, Adewuyi JO, Babatunde AS, Olawumi HO, Shittu RO.** The iron status of sickle cell anaemia patients in ilorin, north central nigeria. *Advances in hematology*, **2015**.
83. **Tshilolo L, Zita MN, Ngiyulu R.** Iron status in 72 Congolese patients with sickle cell anemia. *Medecine et sante tropicales*, **2016**; 26(1):83-87.
84. **Rodrigues PC, Norton RC, Murao M, Januario JN, Viana MB.** Iron deficiency in Brazilian infants with sickle cell disease. *Jornal de Pediatria*, **2011**; 87:405-411.
85. **Soliman AT, De Sanctis V, Yassin M, Alshurafa A, Ata F, Nashwan A.** Blood transfusion and iron overload in patients with Sickle Cell Disease (SCD): Personal experience and a short update of diabetes mellitus occurrence. *Acta Bio Medica: Atenei Parmensis*, **2022**; 93(4).

86. **Fasano RM, Leong T, Kaushal M, Sagiv E, Luban NL, Meier ER.** Effectiveness of red blood cell exchange, partial manual exchange, and simple transfusion concurrently with iron chelation therapy in reducing iron overload in chronically transfused sickle cell anemia patients. *Transfusion*, 2016; 56(7):1707-1715.

